

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 6 月 28 日 第 25 卷 第 18 期 (Volume 25 Number 18)



18/2017

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明镨教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授

陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师

黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授

罗素霞主任医师
马超副教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庾必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师

王承党教授
王江滨教授
王良静主任医师
王蓉主任医师
王飏副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋璿主任医师
张涛副主任医师

张伟副主任医师
张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
郑敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜满副教授

范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授

李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副教授
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师

孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师

许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授
戴二黑教授
丁惠国教授

丁向春副教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学
陈涛教授
杜群研究员
郭湖潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨藺教授

消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符壮英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员

胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘国彦教授
刘小鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静殊研究员
张偶主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建英教授

朱永良副研究员

消化影像学
白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师

邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究
蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
林香春主任医师
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授

陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授

胥萍主任技师
袂茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赅宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授

陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁煥娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦健主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周霞霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



述评

- 1615 细胞内锌稳态调控及其在胰腺癌发生发展过程中的作用

杨晓军

- 1624 倍半萜内酯类治疗肠易激综合征的应用前景

彭颖, 李晓波

- 1633 预转移龛形成——肿瘤转移研究新方向

吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰

临床研究

- 1640 数字胃肠造影与腹部CT对胃癌的临床诊断

吴海利

文献综述

- 1645 非酒精性脂肪性肝炎的药物治疗进展

冷雪君, 颜学兵

研究快报

- 1655 社区联合常规护理在胃炎患者中的效果观察及对溃疡组织生长因子的影响

石爱萍

- 1659 腹腔镜胆囊切除术及开腹胆囊切除术在胆结石合并胃溃疡患者中的疗效对比观察及对预后的影响

符明年

1663 不同手术在III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床疗效及对切口的影响

王云, 胡静

临床经验

1667 长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及其分子机制

倪曙民, 叶孟

1671 中西医结合在免疫性肝病合并胃炎的临床效果及安全性

涂波, 吴伟民

1675 超声检查评估肝硬化患者病情发展的意义

尹林凤, 马晨霞

1679 前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响

蒋建华, 陈芝华, 蔡晓洁

1684 益生菌对肠炎患儿机体免疫的影响

王绍强

1688 情志护理对急性心肌梗塞患者消化系统、焦虑心理和睡眠质量的改善作用

叶丹丹

病例报告

1693 胃癌术后胃结肠瘘1例报告

于建平, 吉翔, 李正凯, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 1632 《世界华人消化杂志》正文要求
1644 《世界华人消化杂志》栏目设置
1654 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1662 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1687 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1692 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1696 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李晓波, 教授, 200240, 上海市东川路800号, 上海交通大学药学院. 主要从事中药与胃肠道疾病、中药活性物质与质量标准、中药的胃肠道代谢等研究. 先后主持完成国家重大基础研究前期专项、国家“十一五”支撑计划重点课题、国家高技术研究发展计划(“863”计划)、“十一五”和“十二五”国家“重大新药创制”专项课题、国家自然科学基金重大研究计划课题、教育部及上海市科委等多项科研课题. 获教育部2002年“优秀青年教师资助计划”、教育部2008年科技进步奖1项. 发表论文140余篇, 获专利授权10项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-06-28

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
王峻平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 18 June 28, 2017

EDITORIAL

1615 Regulation of intracellular zinc homeostasis: Role in occurrence and development of pancreatic carcinoma

Yang XJ

1624 Perspectives of application of sesquiterpene lactones in treatment of irritable bowel syndrome

Peng Y, Li XB

1633 Pre-metastatic niche: A new research direction of tumor metastasis

Wu SF, Zheng QD, Cui JF

CLINICAL RESEARCH

1640 Clinical diagnosis of gastric cancer by digital gastrointestinal radiography and abdominal CT

Wu HL

REVIEW

1645 Pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis

Leng XJ, Yan XB

RAPID COMMUNICATION

1655 Community nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastritis: Nursing effects and impact on expression of growth factors

Shi AP

1659 Laparoscopic cholecystectomy and laparotomy in gallstone patients with gastric ulcer: Efficacy and effect on prognosis

Fu MN

- 1663 Different operations for patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis: Clinical efficacy and impact on abdominal incision

Wang Y, Hu J

CLINICAL PRACTICE

- 1667 Clinical significance of expression of long non-coding RNA HULC in gastric carcinoma

Ni SM, Ye M

- 1671 Clinical efficacy and safety of integrated traditional Chinese and Western medicine in elderly autoimmune liver disease patients with gastritis

Tu B, Wu WM

- 1675 Significance of ultrasonography in evaluating progression of liver cirrhosis

Yin LF, Ma CX

- 1679 Preventive effect of prospective evaluation combined with graded prevention on stress ulcer in emergency patients

Jiang JH, Chen ZH, Cai XJ

- 1684 Effect of probiotics on immunity in children with enteritis

Wang SQ

- 1688 Emotional nursing improves digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep in patients with acute myocardial infarction

Ye DD

CASE REPORT

- 1693 One case of gastrocolic fistula after surgery for gastric cancer

Yu JP, Ji X, Li ZK, Han XP, Li HT, Liu HB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 18 June 28, 2017

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Bo Li, Professor, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, 800 Dongchuan Road, Shanghai 200240, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 28, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

细胞内锌稳态调控及其在胰腺癌发生发展过程中的作用

杨晓军

杨晓军, 甘肃省人民医院普外科 甘肃省兰州市 730000

杨晓军, 副主任医师, 主要从事肝胆胰肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260326.

作者贡献分布: 本文由杨晓军独立完成.

通讯作者: 杨晓军, 副主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外科. yangxjmd@aliyun.com
电话: 0931-8281011

收稿日期: 2017-03-27

修回日期: 2017-04-12

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-06-28

Regulation of intracellular zinc homeostasis: Role in occurrence and development of pancreatic carcinoma

Xiao-Jun Yang

Xiao-Jun Yang, Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260326.

Correspondence to: Xiao-Jun Yang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Received: 2017-03-27

Revised: 2017-04-12

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-06-28

Abstract

Zinc (Zn) is an essential micronutrient that is

required in over 300 different cellular processes, including DNA and protein synthesis, enzyme activity, and intracellular signaling. Zn availability is also important for tumor growth and progression because it is an essential component for many enzymes such as carbonic anhydrase and matrix metalloproteinases, which are involved in hypoxia, angiogenesis, cell proliferation, and metastasis. Intracellular Zn homeostasis is tightly regulated through the integration of Zn transporting mechanisms, including zinc influx, efflux and intracellular retention. A large number of studies have confirmed that the deregulation of Zn homeostasis is related to the occurrence and metastasis of pancreatic carcinoma. Therefore, the abnormal regulation of intracellular zinc homeostasis plays an important role in the occurrence and development of pancreatic carcinoma.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic carcinoma; Intracellular zinc homeostasis; Regulation; Metallothionein; Metal regulatory transcription factor 1

Yang XJ. Regulation of intracellular zinc homeostasis: Role in occurrence and development of pancreatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1615-1623 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1615.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1615>

摘要

锌参与300种以上的细胞生理过程, 包括DNA及蛋白合成、酶的活化以及细胞内信号转导过程. 同时锌也是许多酶类, 如碳酸

背景资料

在多种肿瘤动物模型中都已经发现锌对于肿瘤生长的重要性. 而锌的饱和供给则明显促进这些恶性肿瘤动物模型的肿瘤形成. 已有大量研究证实锌转运子ZIP4与胰腺癌、前列腺癌的发生和转移有关.

同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

■ 研究前沿

在胰腺癌细胞中, ZIP4已被证明能够促进细胞周期, 细胞增殖和侵袭。在体内研究中, ZIP4的沉默显著增加了胰腺癌原位及异位移植瘤裸鼠的存活率。

酞酶、基质金属蛋白酶的关键组分, 而这些酶类与缺氧、血管生成、细胞增殖及肿瘤转移密切相关, 因此, 锌的获取对于恶性肿瘤的生长和进展非常重要。细胞内锌离子的浓度变化受到ZnT1、ZIP4、金属硫蛋白及金属转录因子1等的调控, 细胞内锌稳态是多种调控机制参与下锌内流、锌外流和保留之间动态平衡的结果。已有大量研究证实锌稳态调控失衡与胰腺癌的发生和转移有关, 因此, 锌及锌稳态的调控异常在胰腺癌的发生发展中具有重要作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 细胞内锌稳态; 调控; 金属硫蛋白; 金属转录因子1

核心提要: 大量研究证实锌稳态调控失衡与胰腺癌的发生和转移有关。进一步深入研究胰腺细胞中锌稳态调控的具体机制, 可以为胰腺癌的靶向治疗提供理论支持, 从而为胰腺癌的基因治疗提供一种新的选择, 改善胰腺癌预后。

杨晓军. 细胞内锌稳态调控及其在胰腺癌发生发展过程中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1615-1623 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1615.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1615>

0 引言

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤, 预后极差。未接受治疗的胰腺癌患者生存期约为4 mo, 接受旁路手术治疗的患者生存期约7 mo, 切除手术后患者一般能生存16 mo^[1,2]。在北美, 胰腺癌在所有的肿瘤相关死亡中位居第4。尽管数十年来手术治疗、化疗以及放疗都取得了一些进展, 但是就胰腺癌而言, 发生率仍然等于死亡率^[3-5]。因为缺乏可靠的检验手段能用于早期诊断, 也缺乏有效的治疗手段可以用来控制转移, 所以胰腺癌的生存率统计数据非常差。唯一可能治愈胰腺癌的方法就是外科手术切除, 然而, 对于已经出现临床症状的胰腺癌患者来说, 80%已经丧失了手术机会^[5,6]。显然, 我们需要更深入的研究来揭示胰腺癌的发病机制, 并探索更加有效的治疗方法。因此, 把某些或者在胰腺癌中特异性表达, 或者参与细胞代谢、营养摄取等关键通路的基因作为靶点进行研究, 将有利于提高胰腺癌的诊断和治疗水平。

锌离子是人体含量居第2位的微量元素, 参与300种以上的细胞生理过程, 包括DNA及蛋白合成、酶的活化以及细胞内信号转导过程。锌也是许多包含锌指结构的金属酶和转录因子的催化/结构组分^[7,8]。实验动物的锌缺乏会导致生长迟滞、摄食减少、DNA合成障碍、免疫功能异常以及严重的皮炎^[9]。锌的获取对于恶性肿瘤的生长和进展非常重要, 因为锌是许多酶类, 如碳酸酐酶、基质金属蛋白酶的关键组分, 而这些酶类与缺氧、血管生成、细胞增殖及肿瘤转移密切相关^[10,11]。高锌浓度对于细胞是有毒性作用的, 因此, 细胞进化形成一套复杂的调控体系以维持锌摄取、细胞内储存及外流之间的动态平衡^[12,13]。研究证实有两个溶质相关载体(*SLC*)基因家族具有锌转运功能: *SLC30*基因, 编码锌转运子蛋白(Zinc transporter, ZnT); *SLC39*基因, 编码Zrt-Irt样蛋白(ZIP)^[13-15]。他们在细胞内锌稳态的维持过程中作用相反。ZnT转运子通过促进细胞内的锌外流或者进入囊泡内而降低细胞内锌浓度; 反之, ZIP转运子通过促进细胞外锌的摄取和囊泡内锌进入胞质而提高细胞内锌浓度。ZnT和ZIP锌转运子家族均为组织特异性表达, 对饮食中锌缺乏/过量反应不同, 通过激素和细胞因子对生理刺激也呈现不同反应^[16]。

在多种肿瘤动物模型中都已经发现锌对于肿瘤生长的重要性。例如, 在乳腺癌^[17]、Lewis肺癌^[18]、白血病^[19]、Walker256癌^[20,21]以及其他数种实质性肿瘤^[19]中都发现锌缺失可抑制移植肿瘤生长, 提高Lewis肺癌和Walker256癌移植瘤动物的存活率^[20,21], 而锌的饱和供给则明显促进这些恶性肿瘤动物模型的肿瘤形成。已有大量研究^[13,22-24]证实锌转运子ZIP4与胰腺癌、前列腺癌的发生和转移有关。在胰腺癌细胞中, ZIP4已被证明能够促进细胞周期, 细胞增殖和侵袭。在体内研究中, ZIP4的沉默显著增加了胰腺癌原位及异位移植瘤裸鼠的存活率。

1 锌离子的生理功能及与疾病的相关性

锌离子是人体必需的微量元素, 广泛参与细胞增殖和分化、核酸与蛋白质的合成以及其他许多重要的生理活动。在人体中已鉴定出300多种含锌酶和至少1000多种含锌转录因子, 这些酶和转录因子必须有锌离子的参与才能发

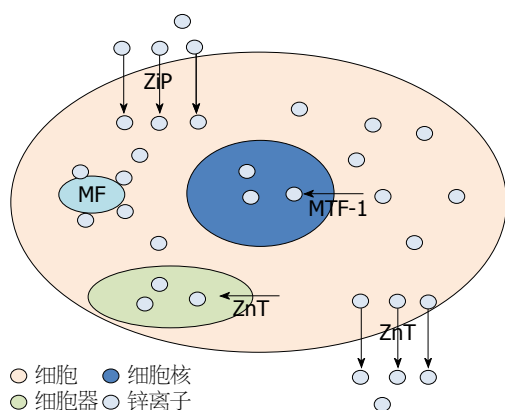


图1 细胞内锌离子稳态调控模式。

挥其正常功能和作用。人体中, 锌的含量约为2-3 g, 其中90%位于肌肉和骨骼中。细胞内锌离子含量因细胞种类和所处部位不同而有所差异。前列腺细胞中锌离子含量是其他组织的3-10倍^[25]; 正常情况下细胞质内锌离子浓度约是 10^{-9} - 10^{-8} mol数量级, 而在某些囊泡和锌体中, 锌离子含量可达 10^{-3} mol以上^[26]。但从细胞整体水平上看, 锌离子含量始终是处于动态平衡之中。这种动态平衡, 对于维持细胞正常生理活动和功能有着极其重要的作用^[27], 平衡一旦被打破, 就会引起细胞内生理活动的紊乱, 引发多种病症。

人体内锌离子缺乏会导致免疫力下降、男性生殖功能减退等问题。而锌离子过剩, 也会引发缺铁性贫血、提高心血管疾病发病率等。锌在细胞生长和增殖过程中发挥重要作用, 锌缺乏与各种疾病密切相关, 包括免疫功能受损、生长迟滞、伤口愈合延迟、骨骼发育迟滞以及骨质疏松症^[9,28]。之前的一些研究提示锌对成骨样细胞的增殖和分化都有直接作用。已经证实锌通过数个不同机制调控细胞的增殖, 对于影响细胞分裂和增殖的酶系统而言锌是至关重要的。祛除细胞外环境中的锌会导致脱氧胸苷激酶活性减弱并降低腺苷(5')四磷酸(5')腺苷的水平。因此, 锌有可能通过对这些酶的影响而直接调节DNA的合成。锌还影响细胞分裂过程中的相关激素调控。例如, 垂体生长激素-胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)轴亦对锌的水平变化发生反应, 显然在细胞增殖过程中, 锌对于诱导产生IGF-1是必需的^[9,29]。Chesters等^[30]完成了一项对体外培养细胞DNA合成过程中锌的需求时间点的实验, 据此他们推测锌对于介导细胞进入

S期的蛋白的汇集及维持是必不可缺的。这些研究结果提示锌有可能是通过影响DNA合成和细胞周期而在细胞增殖和生长过程中发挥重要作用。然而, 高浓度的锌对细胞是有毒性的, 并可导致凋亡^[31]。因此, 细胞必须通过调节锌转运子活性等一整套稳态机制来维持细胞内的锌水平在一个狭小的生理范围内。研究细胞内锌离子动态平衡的相关生理机制有助于了解这些疾病的发病机制, 对于疾病的预防和治疗有着重要的指导意义。

2 细胞内锌稳态的调控机制

细胞内锌离子稳态的维持, 需要各种锌转运机制的精细协同, 调控细胞内锌离子在各种细胞器之间的合理分布。在真核细胞中, 锌离子动态平衡的调控主要包括锌离子在细胞水平的吸收, 锌离子在细胞膜或细胞器膜上的运输, 锌离子在囊泡或锌体内的储存, 以及锌离子进入细胞核后启动相关基因的表达等生理活动^[26]。这一系列生理活动的调控, 主要由ZIP/SLC39A家族蛋白(solutes-linked carrier 39A, SLC39A)、ZnT/SLC30A家族蛋白(solutes-linked carrier 30A, SLC30A)、金属硫蛋白(metallothionein, MT)以及金属转录因子1(metal response element binding transcription factor1, MTF1)这4大类锌指蛋白共同参与完成^[25]。目前已经有24个锌转运蛋白被鉴定出来, 对于他们在锌稳态维持过程中的功能研究正在进行之中^[32,33]。SLC30A基因家族成员(包括ZnT1-10)的作用是将锌离子转运出细胞质, 但ZnT5是个例外^[34], 只是结构类似, 都具有6个跨膜结构域和1个在锌离子结合过程中发挥关键作用的组氨酸富集区域^[33]。与之相反, SLC39A(ZIP1-14)基因家族成员能够将锌离子转运至细胞质内^[32,35]。

正常生理条件下, 一定时间内细胞内与细胞外、细胞质与细胞器间锌离子流量保持动态平衡。即ZIP摄入胞内的锌离子量基本等于ZnT排除出胞外的锌离子量; 从细胞质进入细胞器或锌离子结合蛋白的锌离子量基本等于细胞器或锌离子结合蛋白上释放出来的锌离子量, 如图1所示。当细胞受到高浓度锌离子刺激时, 细胞会首先启动锌离子缓冲反应体系, 以此来削弱因锌离子的流入而造成胞内锌离子含量的升高。细胞内锌离子缓冲方式包括: (1)金属硫蛋白结合游离态的锌离子(MT-Zinc);

■ 相关报道

ZIP4的异常过表达能够促进胰腺癌的发生和发展, 提示一个针对胰腺癌的新治疗策略, 即靶向沉默ZIP4可以控制胰腺癌的生长。在ZIP4敲除的裸鼠皮下移植瘤体内实验中, 胰腺癌进展的几个方面都受到了抑制, 包括细胞增殖、转移和侵袭; 另外, 在胰腺癌原位移植瘤模型中, 沉默ZIP4表达使肿瘤的大小、重量受抑, 裸鼠生存率增加。

■ 创新盘点

细胞内锌稳态是多种调控机制参与下锌内流、锌外流和保留之间动态平衡的结果。大量研究证实锌稳态调控失衡与胰腺癌的发生和转移有关,因此,锌及锌稳态的调控异常在胰腺癌的发生发展中具有重要作用。

(2)通过ZnT家族转运蛋白,把游离态锌离子转运到亚细胞器内,或是把锌离子排出细胞外,从而使胞内锌离子浓度恢复到初始平衡值^[26]。但当高浓度的锌离子量超过其缓冲体系的缓冲能力时,锌离子就会启动核内相关基因的转录系统。此时,MTF1结合游离态锌离子,结合有锌离子的MTF1接着转移至细胞核内,在相关蛋白的辅助下,与相关基因的MRE启动位点结合,启动相关基因的表达,比如MT、ZnT1蛋白的表达,从而继续缓冲胞内的锌离子,直至细胞内锌离子浓度恢复到正常水平。当细胞受到锌离子饥饿刺激时,胞内的含锌蛋白或细胞器,例如,囊泡或锌体中存储的锌离子便能为细胞提供锌离子,锌离子从锌体等存储部位上释放出来。同时ZIP蛋白可从细胞外摄入锌离子,维持细胞内锌离子动态平衡。

3 细胞内锌稳态失衡与恶性肿瘤

锌离子稳态的失衡与多种肿瘤的发生有关,缺锌成为促发肿瘤的重要因素。缺锌可增加DNA链的突变概率,使DNA修复蛋白p53基因发生突变,增加DNA的氧化压力,造成DNA氧化性损害,破坏DNA的完整性,干扰异常增生组织细胞的凋亡,进而促发肿瘤^[36,37]。在肿瘤细胞中,缺锌可使肿瘤组织的细胞核抗原、cyclinD1、cyclinD1依赖性激酶4、p53、抗细胞凋亡蛋白Bcl2、细胞角蛋白14和表皮生长因子受体等过度表达,破坏细胞的凋亡抗肿瘤机制^[38,39]。人食管鳞状细胞癌中,缺锌使细胞角蛋白14和cyclinD1过度表达,造成细胞周期G₁期控制紊乱,促发肿瘤的发生^[40]。现已发现在消化系肿瘤、腮腺肿瘤、鼻咽肿瘤、肺癌、前列腺癌、头颈部癌等中锌离子的含量显著偏离正常组织。胃、大肠、膀胱和女性生殖器官肿瘤组织中,锌含量均有一定程度下降,肾癌组织中锌离子的浓度比正常组织显著下降。但在乳腺癌组织和脑瘤组织中,其锌含量则是明显升高的^[41]。可见,肿瘤的发生与锌离子动态平衡失衡有一定相关性。

锌离子作为辅助因子参与机体多种酶促反应,同时,也是维持许多信号转导分子和转录因子正常表达与结构完整不可或缺的部分,而这些活性分子大都与肿瘤的生长及转移相关^[8,10,42]。细胞内锌离子水平的相对稳定是由2个功能截然相反的锌转运子家族维持。其中

ZnT转运子通过向细胞外排出而降低细胞内的锌离子水平,反之,ZIP家族通过促进细胞外的摄取而提高细胞内锌离子水平。锌转运子表达水平的异常会导致细胞内锌离子水平发生变化,而涉及多种肿瘤的病理过程。例如,化学诱导的乳腺癌就以ZnT1表达水平降低及细胞内锌离子水平12倍的升高为特征^[13]。ZIP6的过表达可以提高锌离子水平且与雌激素受体阳性的乳腺癌及淋巴结转移相关^[23],而ZIP10的表达对于乳腺癌细胞的侵袭特性是不可或缺的^[43]。最近的研究^[44-46]阐明锌转入子ZIP4在胰腺癌发生发展过程中发挥重要生物功能。ZIP4是胰腺癌中表达升高的主要锌转入子,可以促进肿瘤生长,并且可以促进肿瘤的增殖和转移^[44]。过表达的ZIP4可以导致IL-6/STAT3/信号通路激活,并且提高VEGF和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达水平^[46]。尽管在多种恶性肿瘤中,细胞内锌离子和锌转运子的生物学效应已经被基本阐明,但其潜在的分子机制仍不清楚。

4 锌离子与胰腺生理功能

胰腺是一个兼具内外分泌功能的器官,锌离子参与了胰腺生理功能的多个环节,包括胰高血糖素分泌、消化酶活性以及胰岛素的包装、分泌和信号转导。由于锌离子具有如此广泛的生理效应,所以胰腺内锌离子的代谢失衡会影响多个关键生理过程,包括血糖的调控^[47-51],并与胰腺癌^[46,47,52]和慢性胰腺炎^[53-56]的发生相关。

4.1 内分泌功能 锌离子调节胰腺功能的多个方面,包括胰高血糖素的分泌^[57-59]。ZIP1、ZIP10和ZIP14表达在胰腺α细胞,并且定位于细胞膜,提示这些转运子全部或者至少有一个的功能是将锌离子转运至细胞内^[60]。除了参与胰腺细胞活力调控之外^[61],锌还属于细胞内的信号转导分子,在糖饥饿条件下对于胰腺α细胞分泌释放胰高血糖素发挥“关闭”作用^[59]。这种情况下,胰腺β细胞在血糖刺激下会释放包含锌离子的胰岛素四聚体进入胰岛内的外周循环中。锌离子从胰岛素上解离下来,通过结合于胰腺α细胞表面而发挥作用,从而开放ATP依赖性钾离子通道,使细胞超极化,抑制电压依赖性钙通道。因此,胰腺α细胞储存的胰高血糖素分泌释放过程受到抑制^[58],提示锌离子是调节胰高血糖素分泌的关键分子。此外,其他几

个葡萄糖异生相关酶, 包括磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶都是锌离子依赖性的^[57], 进一步说明锌离子是糖代谢调控的关键分子。

除了调控胰高血糖素的分泌, 锌离子还参与全身的血糖调控^[62-65]。ZIP4定位于胰腺β细胞的细胞膜, 提示ZIP4参与锌离子进入β细胞的调控过程^[66]。胰岛素的生物合成过程是在胰腺β细胞内进行的, 胰岛素原先被转运至高尔基复合体内, 接着进入富含锌离子的分泌囊泡^[67], 2个锌离子先和2个胰岛素2聚体结合, 然后再与另外一个胰岛素2聚体结合, 从而形成一个含有锌离子的6聚体单元^[68]。因此, 锌离子是胰岛素生物合成必不可少的结构成分之一, 对于胰腺β细胞的结构及功能完整也是不可或缺。释放至外周血液循环中的锌离子在维持血糖水平恒定方面的具体作用有待进一步深入研究。而且, 锌离子还能调节胰岛素对其靶组织的效应。例如, 锌离子可以通过PI3/Akt信号通路启动靶组织对胰岛素的反应^[65], 证实了锌离子在外周组织胰岛素信号通路中的关键作用。此外, 胰岛素反应性氨基肽酶(insulin reactive aminopeptidase, IRAP)也属于锌离子依赖性酶, 他的具体功能目前尚不清楚。IRAP和葡萄糖转运子4^[62,63]共同定位, 并且在胰岛素作用下共同转位至细胞膜表面^[69]。和葡萄糖转运子4类似, 在2型糖尿病患者, 转位至肌细胞及脂肪细胞表面的IRAP数量减少^[62]。这一现象又在锌离子代谢和胰岛素信号之间建立了另一种关联。但是, 仍需进一步深入研究以深刻理解胰岛素信号转导的锌离子依赖程度。

4.2 外分泌功能 在正常饮食条件下, 每天有1-2 mg的锌离子从胰腺腺泡细胞以酶原颗粒的形式分泌进入消化道^[70]。这些酶原颗粒中含有消化功能所必需的消化酶, 这些酶活性都是锌离子依赖性的^[71]。ZIP5定位于腺泡细胞的基底膜, 显然是在锌离子的转入细胞过程中发挥作用^[66]。最近, 研究^[72]发现ZnT2涉及锌离子转运至酶原颗粒而参与消化酶的代谢。锌的缺乏会引起ZnT2表达降低并且使酶原颗粒中的锌浓度下降。因此, 锌离子稳态的破坏可能会影响消化酶的活性, 并进而影响营养吸收。这一点在人体对锌离子需求增大的某些特殊阶段可能尤为重要, 像妊娠、哺乳和发育阶段。进一步的深入研究有助于我们深刻了

解锌离子缺乏对人体消化酶活性及营养吸收功能的影响。

5 锌稳态失衡与胰腺癌

胰腺癌是一种高度恶性, 预后极差的恶性肿瘤, 确诊后的整体5年生存率仅仅5%^[73]。该肿瘤目前约占全部恶性肿瘤2%-3%, 且发病率逐年上升。手术切除目前仍是延长生存期的最有效手段。但大部分患者就医时肿瘤已为局部进展期或存在远处转移而无法行根治性切除。即使可切除, 术后复发率也很高。越来越多的研究结果显示锌离子稳态失衡与胰腺癌的发病机制密切相关^[44-46,52], 锌离子治疗和锌转运子可作为潜在治疗靶点进行深入研究^[44-46,74-76]。

Jayaraman等^[52]所完成的一项研究证实: 将胰腺癌细胞暴露在锌离子下, 可以增加细胞的泛素化并加速细胞死亡, 提示锌离子可以做为胰腺癌的潜在治疗药物。此外, 高表达锌转运子ZIP4可以通过促进细胞内锌离子蓄积而与胰腺癌的病理过程密切相关^[44-46]。Li等^[44]的研究发现, 与癌旁正常组织相比较, 锌转运子ZIP4在17份胰腺腺癌的临床样本中有16份(94%)显著高表达。ZIP4 mRNA的表达水平在胰腺癌细胞中明显高于人胰腺导管上皮细胞。他们进一步研究了过表达ZIP4在体外实验中对胰腺癌细胞增殖能力的影响, 以及在体内实验中对胰腺癌进展的影响。实验结果表明^[44]人为过表达ZIP4在体外实验中可以提高细胞内的锌离子水平, 使细胞增殖能力有2倍的增高; 在裸鼠皮下移植瘤实验中肿瘤体积相比对照组有13倍的增加; 在裸鼠原位移植瘤实验中, 不仅使肿瘤重量有7.2倍的增加, 而且增加腹膜扩散转移和腹水的发生率。此外, 在肿瘤组织中也观察到了细胞增殖的加快和锌含量的提高。这些数据证实ZIP4的异常过表达能够促进胰腺癌的发生和发展, 也提示一个针对胰腺癌的新治疗策略, 即靶向沉默ZIP4可以控制胰腺癌的生长。接下来的研究^[45]证实了这一设想: 在ZIP4敲除的裸鼠皮下移植瘤体内实验中, 胰腺癌进展的几个方面都受到了抑制, 包括细胞增殖、转移和侵袭; 另外, 在胰腺癌原位移植瘤模型中, 沉默ZIP4表达使肿瘤的大小、重量受抑, 裸鼠生存率增加。

Zhang等^[46]发现ZIP4过表达可以通过cAMP反应组分结合蛋白(cAMP responsive

应用要点

越来越多的研究结果显示锌离子稳态失衡与胰腺癌的发病机制密切相关, 锌离子治疗和锌转运子可作为潜在治疗靶点进行深入研究。

■名词解释

锌稳态(zinc homeostasis): 从细胞整体水平上看, 锌离子含量始终是处于动态平衡之中. 这种动态平衡, 对于维持细胞正常生理活动和功能有着极其重要的作用.

element-binding protein, CREB)增加IL-6的转录, 然后, IL-6激活STAT3, 进一步增加细胞周期素D1的表达, 促进细胞增殖和肿瘤进展. 他们进一步深入研究发现, ZIP4介导的细胞内锌离子浓度升高, 可以转录诱导胰腺癌中mir373的表达并促进肿瘤生长^[74]. 报告子表达分析以及染色体免疫共沉淀实验均证实: ZIP4可以激活锌离子依赖转录因子CREB, 并且需要CREB通过调控启动子来促进mir373的表达. 在ZIP4介导的细胞增殖、侵袭及肿瘤生长过程中, mir373的激活是不可或缺的一环. 进一步对mir373的体内致癌功能进行研究发现, mir373的表达受到TP53INP1、CD44以及LATS2的负性调控. 这些结果揭示了一个新的细胞信号转导轴: ZIP4-CREB-mir373, 可以促进胰腺癌的生长, 并且可以部分解释锌转运子在癌细胞中的作用机制. 这些研究结果阐明了ZIP4介导胰腺癌生长的一条新的信号通路, 并且对胰腺癌靶向治疗提出了一些新的靶点, 包括ZIP4、IL-6、mir373以及STAT3. 还有几个由ZIP4所调控介导的信号通路被证实也与胰腺癌的进展相关. ZIP4过表达可以显著增加神经纤毛蛋白-1、VEGF、MMPs的表达, 反之ZIP4敲除可以逆转这些效应^[75]. 最新的研究^[76]结果表明: ZIP4不仅在胰腺癌的增殖、转移和侵袭过程中发挥重要作用, 而且还与胰腺癌细胞在锌缺乏状态下的凋亡抵抗能力密切相关. ZIP4稳定过表达的MIA PaCa-2(MIA-ZIP4)细胞对锌耗竭诱导的凋亡的抵抗性更强. 相反, ZIP4稳定降低的AsPC-1(AsPC-shZIP4)细胞对锌缺乏诱导的凋亡比对照更敏感. ZIP4所介导的细胞凋亡抵抗是通过胱天蛋白酶途径实现.

锌离子通过调控多个细胞信号通路, 在胰腺癌的病理过程中发挥非常复杂的作用, 他和ZIP4都可以作为治疗靶点深入研究.

6 前景与展望

胰腺癌是恶性程度极高的疾病之一, 在所有恶性肿瘤中胰腺癌的死亡率位居第1, 总体5年生存率不足5%^[3,5,77]. 胰腺癌的特点就是浸润型生长早期发生转移, 而且对放疗及化疗不敏感^[78]. 对于胰腺癌, 缺乏可靠的早期诊断标志物, 而对于大多数在进展期确诊的病例也缺乏有效的治疗措施. 尽管目前对于胰腺发生发展的生物学研究取得了一些进展, 但是对于胰腺癌增

殖和信号转导的具体机制仍然知之甚少. 显然, 我们迫切需要对胰腺癌发生发展的细胞及分子机制做深入研究, 以求发现针对这一致死性疾病的更有效的治疗方法.

锌是一种微量元素, 人体含有2-3 g的锌. 由于体内没有锌的储存系统, 所以锌需要每日口服摄入, 并需要准确地调节其稳态平衡. 锌的化学特性使其成为生命过程中重要的金属离子之一, 有数百种锌依赖酶和信号事件依赖于锌. 因为锌具有重要的生理功能, 锌缺乏与多个器官功能障碍有关. 最近的研究显示锌的水平和恶性肿瘤尤其是胰腺癌风险之间存在某种关联, 然而, 锌和锌转运子在胰腺癌进展过程中的具体作用尚不清晰. 生命系统严格控制着锌浓度的稳态平衡, 并且这种平衡是通过细胞本身调节锌离子流入和流出而实现的. 目前普遍的共识是ZIP家族蛋白、ZnT家族蛋白、金属硫蛋白以及金属转录因子1这4大类锌指蛋白共同参与完成锌稳态的调控. 胰腺对锌离子有特殊需求, 用以完成一些关键的细胞生理过程, 因此, 胰腺细胞中的锌稳态失衡与细胞功能受损、锌离子分泌障碍及某些疾病密切相关也就不足为奇了. 目前对胰腺细胞中锌离子稳态的具体调控机制研究的还不是十分清楚. 但是, 就现有的研究成果来看, 基于锌离子的干预治疗策略对于提高相关疾病尤其是胰腺癌的诊断及治疗能力都是非常有价值的. 下一步研究工作的关键是探讨锌离子调控蛋白的基因变异和突变对于胰腺功能以及胰腺癌发生发展的影响.

7 结论

进一步深入研究胰腺细胞中锌稳态调控的具体机制, 可以为胰腺癌的靶向治疗提供理论支持, 从而为胰腺癌的基因治疗提供一种新的选择, 改善胰腺癌预后, 有较高的科学意义和应用前景.

8 参考文献

- German RR, Fink AK, Heron M, Stewart SL, Johnson CJ, Finch JL, Yin D. The accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 126-131 [PMID: 20952269 DOI: 10.1016/j.canep.2010.09.005]
- Kindler HL. Front-line therapy of advanced pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S33-S36 [PMID: 16399428 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.

- 06.007]
- 3 Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29 [PMID: 9449931 DOI: 10.3322/canjclin.48.1.6]
- 4 Torrisani J, Buscail L. Molecular pathways of pancreatic carcinogenesis. *Ann Pathol* 2002; 22: 349-355 [PMID: 12483152]
- 5 Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-465 [PMID: 1732772 DOI: 10.1056/NEJM199202133260706]
- 6 Fisher WE, Berger DH. Angiogenesis and antiangiogenic strategies in pancreatic cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 33: 79-88 [PMID: 12909740 DOI: 10.1385/IJGC:33:1:79]
- 7 Mao X, Kim BE, Wang F, Eide DJ, Petris MJ. A histidine-rich cluster mediates the ubiquitination and degradation of the human zinc transporter, hZIP4, and protects against zinc cytotoxicity. *J Biol Chem* 2007; 282: 6992-7000 [PMID: 17202136 DOI: 10.1074/jbc.M610552200]
- 8 Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 66-73 [PMID: 12032886 DOI: 10.1086/341125]
- 9 Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern Nutrition in Health and Disease. 11 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 271-285
- 10 Juhász M, Chen J, Lendeckel U, Kellner U, Kasper HU, Tulassay Z, Pastorekova S, Malfertheiner P, Ebert MP. Expression of carbonic anhydrase IX in human pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 837-846 [PMID: 14535878 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01738.x]
- 11 Garcea G, Doucea H, Steward WP, Dennison AR, Berry DP. Hypoxia and angiogenesis in pancreatic cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76: 830-842 [PMID: 16922908 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03872.x]
- 12 Kim BE, Wang F, Dufner-Beattie J, Andrews GK, Eide DJ, Petris MJ. Zn²⁺-stimulated endocytosis of the mZIP4 zinc transporter regulates its location at the plasma membrane. *J Biol Chem* 2004; 279: 4523-4530 [PMID: 14612438 DOI: 10.1074/jbc.M310799200]
- 13 Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 151-172 [PMID: 15189117 DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402]
- 14 Guerinot ML. The ZIP family of metal transporters. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1465: 190-198 [PMID: 10748254 DOI: 10.1016/S0005-2736(00)00138-3]
- 15 Eide DJ. The SLC39 family of metal ion transporters. *Pflugers Arch* 2004; 447: 796-800 [PMID: 12748861 DOI: 10.1007/s00424-003-1074-3]
- 16 Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem* 2006; 281: 24085-24089 [PMID: 16793761 DOI: 10.1074/jbc.R600011200]
- 17 Mills BJ, Broghamer WL, Higgins PJ, Lindeman RD. Inhibition of tumor growth by zinc depletion of rats. *J Nutr* 1984; 114: 746-752 [PMID: 6716177]
- 18 DeWys W, Pories W. Inhibition of a spectrum of animal tumors by dietary zinc deficiency. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 375-381 [PMID: 4652380]
- 19 Takeda A, Goto K, Okada S. Zinc depletion suppresses tumor growth in mice. *Biol Trace Elem Res* 1997; 59: 23-29 [PMID: 9522043 DOI: 10.1007/BF02783226]
- 20 McQuitty JT, DeWys WD, Monaco L, Strain WH, Rob CG, Apgar J, Pories WJ. Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency. *Cancer Res* 1970; 30: 1387-1390 [PMID: 5448539]
- 21 DeWys W, Pories WJ, Richter MC, Strain WH. Inhibition of Walker 256 carcinosarcoma growth of dietary zinc deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970; 135: 17-22 [PMID: 5475614 DOI: 10.3181/00379727-135-34978]
- 22 Murgia C, Vespignani I, Rami R, Perozzi G. The Znt4 mutation in lethal milk mice affects intestinal zinc homeostasis through the expression of other Zn transporters. *Genes Nutr* 2006; 1: 61-70 [PMID: 18850221 DOI: 10.1007/BF02829937]
- 23 Taylor KM, Morgan HE, Johnson A, Hadley LJ, Nicholson RI. Structure-function analysis of LIV-1, the breast cancer-associated protein that belongs to a new subfamily of zinc transporters. *Biochem J* 2003; 375: 51-59 [PMID: 12839489 DOI: 10.1042/BJ20030478]
- 24 Taylor KM, Hiscox S, Nicholson RI. Zinc transporter LIV-1: a link between cellular development and cancer progression. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 461-463 [PMID: 15541644 DOI: 10.1016/j.tem.2004.10.003]
- 25 Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1342-1365 [PMID: 20617034 DOI: 10.3390/ijerph7041342]
- 26 Colvin RA, Holmes WR, Fontaine CP, Maret W. Cytosolic zinc buffering and muffling: their role in intracellular zinc homeostasis. *Metallomics* 2010; 2: 306-317 [PMID: 21069178 DOI: 10.1039/b926662c]
- 27 Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 153-176 [PMID: 19400752 DOI: 10.1146/annurev-nutr-033009-083312]
- 28 Tang Z, Sahu SN, Khadeer MA, Bai G, Franklin RB, Gupta A. Overexpression of the ZIP1 zinc transporter induces an osteogenic phenotype in mesenchymal stem cells. *Bone* 2006; 38: 181-198 [PMID: 16203195 DOI: 10.1016/j.bone.2005.08.010]
- 29 Lee R, Woo W, Wu B, Kummer A, Duminy H, Xu Z. Zinc accumulation in N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary tumors is accompanied by an altered expression of ZnT-1 and metallothionein. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003; 228: 689-696 [PMID: 12773700]
- 30 Chesters JK, Boyne R. Nature of the Zn²⁺ requirement for DNA synthesis by 3T3 cells. *Exp Cell Res* 1991; 192: 631-634 [PMID: 1988298 DOI: 10.1016/0014-4827(91)90085-9]
- 31 Kim AH, Sheline CT, Tian M, Higashi T, McMahon RJ, Cousins RJ, Choi DW. L-type Ca(2+) channel-mediated Zn(2+) toxicity and modulation by ZnT-1 in PC12 cells. *Brain Res* 2000; 886: 99-107 [PMID: 11119691 DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02944-9]
- 32 Eide DJ. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 711-722 [PMID: 16675045 DOI: 10.1016/

同行评价

近几年研究证实, 锌与胰腺癌具有一定相关性, 特别是ZIP4蛋白与胰腺癌的相关性。国内尚无锌与胰腺癌相关综述。本文内容主要分为细胞内锌稳态调控、锌稳态在胰腺癌发生发展过程中的作用两部分, 语言简练, 结构安排合理。

- jbbamcr.2006.03.005]
- 33 Palmiter RD, Huang L. Efflux and compartmentalization of zinc by members of the SLC30 family of solute carriers. In: Hediger MA, editor. The ABC of solute carriers. New York: Springer-Verlag, 2003
- 34 Kambe T, Narita H, Yamaguchi-Iwai Y, Hirose J, Amano T, Sugiura N, Sasaki R, Mori K, Iwanaga T, Nagao M. Cloning and characterization of a novel mammalian zinc transporter, zinc transporter 5, abundantly expressed in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 19049-19055 [PMID: 11904301 DOI: 10.1074/jbc.M2009]
- 35 Dufner-Beattie J, Langmade SJ, Wang F, Eide D, Andrews GK. Structure, function, and regulation of a subfamily of mouse zinc transporter genes. *J Biol Chem* 2003; 278: 50142-50150 [PMID: 14525987 DOI: 10.1074/jbc.M304163200]
- 36 Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 572-578 [PMID: 15542347 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2004.07.005]
- 37 Navarro Silvera SA, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 7-27 [PMID: 17186419 DOI: 10.1007/s10552-006-0057-z]
- 38 Fong LY, Mancini R, Nakagawa H, Rustgi AK, Huebner K. Combined cyclin D1 overexpression and zinc deficiency disrupts cell cycle and accelerates mouse forestomach carcinogenesis. *Cancer Res* 2003; 63: 4244-4252 [PMID: 12874033]
- 39 Fong LY, Feith DJ, Pegg AE. Antizyme overexpression in transgenic mice reduces cell proliferation, increases apoptosis, and reduces N-nitrosomethylbenzylamine-induced forestomach carcinogenesis. *Cancer Res* 2003; 63: 3945-3954 [PMID: 12873989]
- 40 Cintorino M, Tripod SA, Santopietro R, Antonio P, Lutfi A, Chang F, Syrjänen S, Shen Q, Tosi P, Syrjänen K. Cytokeratin expression patterns as an indicator of tumour progression in oesophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2001; 21: 4195-4201 [PMID: 11911318]
- 41 Prasad AS, Beck FW, Snell DC, Kucuk O. Zinc in cancer prevention. *Nutr Cancer* 2009; 61: 879-887 [PMID: 20155630 DOI: 10.1080/01635580903]
- 42 Dufner-Beattie J, Wang F, Kuo YM, Gitschier J, Eide D, Andrews GK. The acrodermatitis enteropathica gene ZIP4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 33474-33481 [PMID: 12801924 DOI: 10.1074/jbc.M305000200]
- 43 Kagara N, Tanaka N, Noguchi S, Hirano T. Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci* 2007; 98: 692-697 [PMID: 17359283 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00446.x]
- 44 Li M, Zhang Y, Liu Z, Bharadwaj U, Wang H, Wang X, Zhang S, Liuzzi JP, Chang SM, Cousins RJ, Fisher WE, Brunicaudi FC, Logsdon CD, Chen C, Yao Q. Aberrant expression of zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) significantly contributes to human pancreatic cancer pathogenesis and progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18636-18641 [PMID: 18003899 DOI: 10.1073/pnas.0709307104]
- 45 Li M, Zhang Y, Bharadwaj U, Zhai QJ, Ahern CH, Fisher WE, Brunicaudi FC, Logsdon CD, Chen C, Yao Q. Down-regulation of ZIP4 by RNA interference inhibits pancreatic cancer growth and increases the survival of nude mice with pancreatic cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5993-6001 [PMID: 19755388 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0557]
- 46 Zhang Y, Bharadwaj U, Logsdon CD, Chen C, Yao Q, Li M. ZIP4 regulates pancreatic cancer cell growth by activating IL-6/STAT3 pathway through zinc finger transcription factor CREB. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1423-1430 [PMID: 20160059 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2405]
- 47 Huber AM, Gershoff SN. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr* 1973; 103: 1739-1744 [PMID: 4752977]
- 48 Jou MY, Philipps AF, Lönnerdal B. Maternal zinc deficiency in rats affects growth and glucose metabolism in the offspring by inducing insulin resistance postnatally. *J Nutr* 2010; 140: 1621-1627 [PMID: 20660286 DOI: 10.3945/jn.109.119677]
- 49 Hall AG, Kelleher SL, Lönnerdal B, Philipps AF. A graded model of dietary zinc deficiency: effects on growth, insulin-like growth factor-I, and the glucose/insulin axis in weanling rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 72-80 [PMID: 15990634 DOI: 10.1097/01.mpg.0000166800.54085.9c]
- 50 Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, McClain CJ. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 75: 273-277 [PMID: 6881179 DOI: 10.1016/0002-9343(83)91205-6]
- 51 Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. Zinc nutriture in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 577-584 [PMID: 6384460 DOI: 10.1097/00005176-198409000-00018]
- 52 Jayaraman AK, Jayaraman S. Increased level of exogenous zinc induces cytotoxicity and up-regulates the expression of the ZnT-1 zinc transporter gene in pancreatic cancer cells. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 79-88 [PMID: 20392624 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.12.001]
- 53 Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency. *JOP* 2009; 10: 651-656 [PMID: 19890187]
- 54 Milnerowicz H, Jabłonowska M, Bizoń A. Change of zinc, copper, and metallothionein concentrations and the copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 681-688 [PMID: 19629005 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a53d1]
- 55 Yavuz N, Unal E, Dogan M, Kiziler AR, Aydemir B, Titiz I. Serum free prostate-specific antigen and zinc levels in experimental acute pancreatitis. *Biol Trace Elem Res* 2005; 106: 205-209 [PMID: 16141468 DOI: 10.1385/BTER:106:3:205]
- 56 Bojarski K, Dabrowski A, Wallner G, Maciejewski R. Shift of zinc in serum and tissues in course of experimental acute pancreatitis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 2002; 57: 74-78 [PMID: 12898822]
- 57 Cameron AR, Anil S, Sutherland E, Harthill

- J, Rena G. Zinc-dependent effects of small molecules on the insulin-sensitive transcription factor FOXO1a and gluconeogenic genes. *Metalomics* 2010; 2: 195-203 [PMID: 21069157 DOI: 10.1039/b914984h]
- 58 Ramracheya R, Ward C, Shigeto M, Walker JN, Amisten S, Zhang Q, Johnson PR, Rorsman P, Braun M. Membrane potential-dependent inactivation of voltage-gated ion channels in alpha-cells inhibits glucagon secretion from human islets. *Diabetes* 2010; 59: 2198-2208 [PMID: 20547976 DOI: 10.2337/db09-1505]
- 59 Slucca M, Harmon JS, Oseid EA, Bryan J, Robertson RP. ATP-sensitive K⁺ channel mediates the zinc switch-off signal for glucagon response during glucose deprivation. *Diabetes* 2010; 59: 128-134 [PMID: 19808893 DOI: 10.2337/db09-1098]
- 60 Gyulkhandanyan AV, Lu H, Lee SC, Bhattacharjee A, Wijesekara N, Fox JE, MacDonald PE, Chimienti F, Dai FF, Wheeler MB. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn²⁺ in pancreatic alpha-cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 10184-10197 [PMID: 18250168 DOI: 10.1074/jbc.M707005200]
- 61 Kim BJ, Kim YH, Kim S, Kim JW, Koh JY, Oh SH, Lee MK, Kim KW, Lee MS. Zinc as a paracrine effector in pancreatic islet cell death. *Diabetes* 2000; 49: 367-372 [PMID: 10868957 DOI: 10.2337/diabetes.49.3.367]
- 62 Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998; 101: 2377-2386 [PMID: 9616209 DOI: 10.1172/JCI1557]
- 63 Keller SR. Role of the insulin-regulated aminopeptidase IRAP in insulin action and diabetes. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 761-764 [PMID: 15187412 DOI: 10.1248/bpb.27.761]
- 64 Keller SR, Scott HM, Mastick CC, Aebersold R, Lienhard GE. Cloning and characterization of a novel insulin-regulated membrane aminopeptidase from Glut4 vesicles. *J Biol Chem* 1995; 270: 23612-23618 [PMID: 7559527]
- 65 Tang X, Shay NF. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. *J Nutr* 2001; 131: 1414-1420 [PMID: 11340092 DOI: 10.1074/jbc.270.40.23612]
- 66 Dufner-Beattie J, Kuo YM, Gitschier J, Andrews GK. The adaptive response to dietary zinc in mice involves the differential cellular localization and zinc regulation of the zinc transporters ZIP4 and ZIP5. *J Biol Chem* 2004; 279: 49082-49090 [PMID: 15358787 DOI: 10.1074/jbc.M409962200]
- 67 Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes* 2004; 53: 2330-2337 [PMID: 15331542 DOI: 10.2337/diabetes.53.9.2330]
- 68 Coffman FD, Dunn MF. Insulin-metal ion interactions: the binding of divalent cations to insulin hexamers and tetramers and the assembly of insulin hexamers. *Biochemistry* 1988; 27: 6179-6187 [PMID: 3056521 DOI: 10.1021/bi00416a053]
- 69 Albiston AL, Yeatman HR, Pham V, Fuller SJ, Diwakarla S, Fernando RN, Chai SY. Distinct distribution of GLUT4 and insulin regulated aminopeptidase in the mouse kidney. *Regul Pept* 2011; 166: 83-89 [PMID: 20851149 DOI: 10.1016/j.regpep.2010.09.003]
- 70 Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1478S-1483S [PMID: 20200254 DOI: 10.3945/ajcn.2010.28674I]
- 71 Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 3-13 [PMID: 21218503 DOI: 10.1002/dmrr.1141]
- 72 Guo L, Lichten LA, Ryu MS, Liuzzi JP, Wang F, Cousins RJ. STAT5-glucocorticoid receptor interaction and MTF-1 regulate the expression of ZnT2 (Slc30a2) in pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2818-2823 [PMID: 20133611 DOI: 10.1073/pnas.0914941107]
- 73 Ellison LF. Measuring the effect of including multiple cancers in survival analyses using data from the Canadian Cancer Registry. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 550-555 [PMID: 20638928 DOI: 10.1016/j.canep.2010.06.015]
- 74 Zhang Y, Yang J, Cui X, Chen Y, Zhu VF, Hagan JP, Wang H, Yu X, Hodges SE, Fang J, Chiao PJ, Logsdon CD, Fisher WE, Brunicardi FC, Chen C, Yao Q, Fernandez-Zapico ME, Li M. A novel epigenetic CREB-miR-373 axis mediates ZIP4-induced pancreatic cancer growth. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 1322-1334 [PMID: 23857777 DOI: 10.1002/emmm.201302507]
- 75 Zhang Y, Chen C, Yao Q, Li M. ZIP4 upregulates the expression of neuropilin-1, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteases in pancreatic cancer cell lines and xenografts. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 236-242 [PMID: 20023433 DOI: 10.4161/cbt.9.3.10749]
- 76 Cui X, Zhang Y, Yang J, Sun X, Hagan JP, Guha S, Li M. ZIP4 confers resistance to zinc deficiency-induced apoptosis in pancreatic cancer. *Cell Cycle* 2014; 13: 1180-1186 [PMID: 24553114 DOI: 10.4161/cc.28111]
- 77 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-1057 [PMID: 15051286 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15841-8]
- 78 Yu X, Zhang Y, Chen C, Yao Q, Li M. Targeted drug delivery in pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1805: 97-104 [PMID: 19853645 DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.10.001]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



倍半萜内酯类治疗肠易激综合征的应用前景

彭颖, 李晓波

■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 以腹痛或腹部不适、排便习惯异常为特征。由于发病机制复杂、缺乏形态学和生化标志异常的依据, 目前IBS诊断主要依靠症状学标准。临床尚未形成有效的IBS治疗方案, 治疗原则主要是对症治疗。因此寻找安全有效的治疗IBS药物和有效治疗方法是目前IBS研究面临的主要问题。

彭颖, 李晓波, 上海交通大学药学院 上海市 200240

李晓波, 教授, 主要从事中药与胃肠道疾病的相关研究。

基金项目: 国家科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX09103201-038.

作者贡献分布: 本文由彭颖撰写; 李晓波审核。

通讯作者: 李晓波, 教授, 200240, 上海市东川路800号, 上海交通大学药学院. xbli@sytu.edu.cn
电话: 021-34204806

收稿日期: 2017-03-28
修回日期: 2017-04-12
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-28

Perspectives of application of sesquiterpene lactones in treatment of irritable bowel syndrome

Ying Peng, Xiao-Bo Li

Ying Peng, Xiao-Bo Li, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Supported by: National Key Science and Technology Specific Project of the Chinese Government, No. 2012 ZX09103201-038.

Correspondence to: Xiao-Bo Li, Professor, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, 800 Dongchuan Road, Shanghai 200240, China. xbli@sytu.edu.cn

Received: 2017-03-28
Revised: 2017-04-12
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder characterized

by abdominal pain or discomfort and alteration of stool habits. The etiology of IBS remains unclear. Based on Rome III criteria, IBS is classified into four subtypes: C-IBS (constipation predominant), D-IBS (diarrhoea predominant), M-IBS (mixed type), and U-IBS (unsubtyped). Until now, there has been not a specific agent for treating all the subtypes on the market. Sesquiterpene lactones are bioactive components of many medicinal plants, exhibiting a variety of biological activities, including anti-tumor, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities. In this paper, we discuss the biological activities of sesquiterpene lactones in improving IBS symptoms and their application in IBS treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sesquiterpene lactones; Irritable bowel syndrome; Anti-inflammatory and analgesic; Regulation of neurotransmitters; Regulation of gastrointestinal smooth muscle

Peng Y, Li XB. Perspectives of application of sesquiterpene lactones in treatment of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1624-1632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1624.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1624>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性肠道疾病, 以腹痛或腹部不适、排便习惯异常为特征, 其发病机制尚不明确。依照罗马III标准可将其分为腹泻型、便秘型、混合型和未定型4种亚型。目前临床治疗原则主要是对症治疗, 迄今尚无特效

■同行评议者

雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

药物能够有效治疗所有类型IBS. 倍半萜内酯类成分是众多药用植物的生物活性成分, 具有广泛生物学活性, 包括抗肿瘤、抗炎镇痛、抗菌等. 本文就倍半萜内酯类成分可改善IBS症状的相关生物学活性, 及其在IBS治疗中的应用前景进行简要综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 倍半萜内酯; 肠易激综合征; 镇痛抗炎; 神经递质调节; 胃肠平滑肌调节

核心提要: 倍半萜内酯类化合物是一组非常庞大且结构完全不同的天然产物, 具有广泛生物学活性. 从倍半萜类内酯类化合物中寻找新型治疗肠易激综合征药物, 将为倍半萜内酯类化合物的应用开拓新的前景.

彭颖, 李晓波. 倍半萜内酯类治疗肠易激综合征的应用前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1624-1632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1624.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1624>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上常见的一种胃肠功能紊乱疾病, 可分为腹泻型(diarrhea predominant IBS, D-IBS)、便秘型(constipation predominant IBS, C-IBS)、混合型(mixed type IBS, M-IBS)和未定型(unsubtyped IBS, U-IBS)^[1,2]. 全球IBS患病率约为7%-21%^[3], 西方国家中IBS患病率约为10%-15%^[4]; 亚洲国家IBS患病率约为6.5%-10.1%^[5], 而我国的患病率约为6.5%^[6]. 由于IBS的发病机制尚不明确, 缺乏形态学和生化标志异常的依据, 目前IBS诊断主要依靠症状学标准. 临床尚未形成有效的IBS治疗方案, 治疗原则主要是对症治疗, 以缓解症状为主. 可用于IBS治疗的药物主要有解痉剂、止泻剂、导泻剂、5-HT受体调控剂、抗生素、抗抑郁药和中药制剂等. 因此致力于肠易激综合征治疗药物的研究和开发具有重大的现实意义^[7,8].

倍半萜内酯类化合物(sesquiterpene lactones)是一大类含有15个碳原子, 3个异戊烯共价键分布于特征环, 包含一个或多个内酯的天然产物. 这类化合物以其多样的结构骨架和化学分类以及广泛的生物活性备受关注^[9]. 倍半萜内酯类化合物广泛存在于自然界中, 其是一大群药

用植物的生物活性组分, 广泛存在于爵床科、伞形科、大戟科、木兰科、防己科及菊科等植物中. 一些重要的药用植物如山金车(arnica montana)、黄花蒿(artemisia annua Linn)和小白菊(chrysanthemum parthenium)中的倍半萜内酯为其主要活性成分, 而从黄花蒿分得的青蒿素, 则以其具有强抗疟作用而闻名. 目前已知的倍半萜内酯化合物超过5000种, 具有广泛生物学活性, 包括抗肿瘤、抗菌、抗炎镇痛和改善胃肠动力等^[10]. 倍半萜内酯的基本骨架为15个碳原子, 其结构为3个异戊烯首尾相接, 其不同的生物学活性可能与其不同烷基取代数、亲脂性、分子构型和目标巯基的化学环境等有关. 虽然倍半萜内酯化合物具体作用机制尚不明确, 但普遍认为 α -亚甲基- γ -内酯和 α , β -不饱和环戊烯酮环是其主要的活性基团^[11]. 近年来, 研究^[10-13]发现部分倍半萜内酯化合物具有明显抗炎镇痛、调节5-HT等神经递质和改善胃肠动力异常等活性, 提示其可能对以肠道平滑肌运动异常和内脏敏感度增高为特征的IBS具有一定的疗效, 本文就倍半萜内酯类成分在IBS治疗中的应用前景作一综述.

1 IBS的发病机制及临床治疗

随着社会的发展, 生活节奏的加快和工作压力的增大, IBS的患病率逐年上升. 全世界IBS患病率达到10%-15%, 严重影响患者的工作与生活, 是近年来胃肠病研究热点之一^[3,14,15]. IBS病因病机尚不明确, 病因复杂, 可能与肠道动力异常、内脏高敏感、感染、神经-内分泌、遗传、饮食及精神心理等多种因素有关. 现在普遍认为, IBS的病因是多因素相互作用的结果, 尚不能用某一种机制完全解释.

鉴于IBS的发病机制复杂, 除涉及消化道症状以外, 还有相当一部分患者伴有肠外表现. 临床表现具有多变性和反复性, 且个体差异较大, 无法用单一的病理生理机制来阐明其复杂的症状及病因. 因此目前尚未形成有效的IBS治疗方案. 治疗原则常根据症状严重程度和症状类型进行分级治疗和对症治疗^[16]. 在非药物治疗同时, 根据症状的严重程度, 考虑个体化药物治疗. 而IBS药物治疗主要是对症治疗, 以缓解症状, 尤其是改善粪便形态为主要目标. 可用于IBS治疗的药物主要有解痉剂、止泻剂、导泻剂、5-HT受体调控剂、抗生素、抗

■ 研发前沿

从天然植物中寻找并开发具有临床应用价值、天然低毒的治疗药物, 是目前新药研发的热点. IBS因其病因病机尚不明确, 迄今为止尚无一种安全有效的药物适用于所有IBS患者. 因此从天然植物中探索对不同类型IBS均有治疗作用的药物, 将减轻患者的痛苦, 使更多的IBS患者都能得到及时、有效的治疗, 提高IBS患者的生活质量.

■ 创新盘点

本文系统阐述了倍半萜内酯类化合物治疗IBS的应用前景, 提出倍半萜内酯类针对不同类型的IBS具有双向调节作用的概念, 为不同类型的IBS的治疗药物的研发提供了借鉴, 对于开发IBS治疗药物的研究具有一定的指导意义。

抑郁药和中药制剂等。因此, 寻找安全有效的治疗IBS药物和有效治疗方法对于提高IBS患者的生活质量是极其必要的。

近来, 许多植物传统药被证明对IBS具有较好的疗效, 引起学者广泛的关注^[17,18]。Salaga等^[19]发现一种墨西哥植物*Calea zacatechichi*的二氯甲烷提取物对IBS模型小鼠具有较强的抗腹泻和镇痛作用。Son等^[20]报道苍术根提取物可明显改善IBS模型大鼠内脏高敏感性。而富含倍半萜内酯类成分的土木香(*radix inulae*)自古以来就有健脾和胃、理气止痛的传统功效。研究发现其可调节小肠转运及分泌, 高浓度时对胃肠道平滑肌有抑制作用, 低浓度时有兴奋作用^[21]; 同时又是无依赖性的天然止痛药物^[22], 推测其中的倍半萜内酯类成分可能是其作用的物质基础。这些发现有助于从传统中药中开发新的药物来提振IBS患者对药物治疗的信心。从传统中药中发现有活性的天然先导化合物已经成为新药研发的重要途径之一。倍半萜内酯化合物具有广泛生物学活性, 是众多药用植物的生物活性成分, 植物资源分布范围广, 应用前景巨大。

2 倍半萜内酯类的镇痛抗炎活性与IBS

复发性腹痛是IBS主要的临床症状, 严重影响患者的日常生活^[23]。IBS患者与正常人相比, 其胃肠道疼痛阈值发生改变^[24]。内脏高敏感性可能是IBS症状的主要病理生理基础, 是IBS的主要发病机制之一, 其可通过扰乱反射通路的调节和分泌功能引起胃肠动力的改变^[25,26]。越来越多的报道认为肠道的急性感染可显著增加IBS的发病率。患者肠道感染后, 肠黏膜内存在持续的炎症反应, 这种炎症反应导致黏膜内细胞结构发生变化。肥大细胞^[27,28]、肠嗜铬细胞^[29]、T淋巴细胞^[27,28]、中性粒细胞^[27]等增多, 使得炎症因子表达增强, 如白介素-1 β ^[30,31]、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)^[32,33]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)^[34]、前列腺素E₂^[35,36]、神经生长因子^[37,38]、一氧化氮(nitric oxide, NO)^[39]等。这些炎症因子作用于肠道黏膜和平滑肌的神经纤维, 通过神经、内分泌等途径影响肠道动力和感觉, 从而产生IBS症状。

倍半萜内酯已被证明是多种中药镇痛和抗炎的活性成分^[11], 在不同疼痛和炎症模型中

具有较强的抗炎活性^[40-42]。据报道^[43], 这些倍半萜内酯的抗炎作用可能或至少部分是由于对核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的抑制作用, 可能是通过烷基化cysteine-38的p65亚基的DNA结合域实现。其他关于倍半萜内酯抗炎作用机制的理论包括激活p53和作为倍半萜内酯的细胞毒作用增加活性氧^[44]。研究^[45]发现, 旋覆花(*I. japonica*)中分离得到的新的倍半萜内酯类化合物JEUD-38是通过抑制NF- κ B和MAPK的活性抑制iNOS的表达, 进而抑制NO产生; 提示JEUD-38在预防和治疗炎症方面有潜在的应用价值, 有望成为治疗炎症疾病的候选药物。从药用植物旋覆花中分离鉴定的倍半萜内酯二聚体XFH-31可能是新型的TNF- α 拮抗剂, 其可与TNF- α 直接结合, 选择性地抑制TNF- α 与TNFR1的相互作用, 在TNF- α 刺激的细胞中有效地阻断TNFR1介导的信号, 在体内和体外拮抗TNF- α 的促炎活性。已知TNF- α 与某些炎症及过敏反应有关, 如哮喘、类风湿性关节炎、过敏性皮炎等。其他XFH-31的结构类似物也能直接靶向TNF- α , 选择性地抑制TNF- α 与TNFR1的结合, 并拮抗TNF- α 的活性^[46]。研究^[47]表明, 云木香(*saussurea lappa*)根的甲醇提取物具有抑制TNF- α 的活性。Peng等^[48]报道土木香倍半萜总内酯可以显著缓解D-IBS和C-IBS症状, 显著降低D-IBS大鼠的稀便率, 增加C-IBS大鼠的排便频率及粪便含水量; 显著提高D-IBS大鼠腹部撤退反射疼痛阈值, 降低C-IBS大鼠腹部撤退反射疼痛阈值; 显著上调D-IBS大鼠血清NO水平, 下调C-IBS大鼠血清NO水平, 对D-IBS和C-IBS均具有较好疗效。Lim等^[49]发现木香中的土木香内酯通过抑制TNF- α 和干扰素- γ 诱导的HaCaT细胞中趋化因子的生成和STAT1磷酸化发挥抗炎作用。土木香倍半萜总内酯对D-IBS和C-IBS的治疗作用是否与其抗炎活性有关, 其他倍半萜内酯类成分的镇痛抗炎活性是否可开发应用于IBS的治疗, 都值得进一步探究。

3 倍半萜内酯类对神经递质的调节作用与IBS

脑-肠轴协调中枢神经系统和肠神经系统的功能, 包括神经通路、内分泌系统和免疫反应, 从而形成一个双向通路, 有效地调节胃肠运动、内脏敏感性、胃肠激素分泌、应激反应

和中枢神经系统的认知功能。脑-肠轴在胃肠道感觉和运动功能的调节中起着极其重要的作用, 脑-肠轴功能异常可引起内脏高敏感和胃肠道动力异常等IBS症状^[50]。应激和情感能引发经脑-肠轴的神经-内分泌反应。研究发现, IBS患者脊髓兴奋性增高, 当外周有害刺激, 如炎症介质和神经损伤, 使伤害性感受器激活时, 降低了初级传入神经的感受阈值^[51-53], 即引起内脏敏感性的增高。肠和中枢神经系统中存在的一些胃肠道神经递质已被证明会影响胃肠蠕动、分泌和疼痛。其中, NO、5-HT和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等神经递质已被证明参与调节内脏敏感性疼痛和胃肠道动力^[54,55], 这些递质水平的改变可能是IBS发病机制之一。

3.1 倍半萜内酯类的NO调节作用 在肠道中, NO被认为是一个重要的抑制性神经递质, 调节各种运动模式^[27,56]。同时NO也是一种炎症因子。NO被证明涉及IBS的发病机制, 但具体作用机制不明。研究^[57]表明, 母婴分离(一种在IBS研究中常用于诱导IBS动物模型的方法)通过上调nNOS(nNOS与活性氧相互作用, 导致IBS内脏高敏感的形成)增加NO的生成。研究^[48]发现, 在冰水灌胃合并单独饲养诱导的C-IBS大鼠模型中, 大鼠血清NO浓度增加; 而在醋酸灌肠诱发的D-IBS模型中, 大鼠血清NO浓度减少。这可能是因为D-IBS模型大鼠NO产生的神经元被抑制, 导致NO水平下降和平滑肌运动增强, 导致腹泻。土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS大鼠NO水平, 上调D-IBS大鼠NO水平, 具有双向调节作用; 这可能与其中不同成分倍半萜内酯的不同作用机制和靶点有关^[48]。已有报道^[57,58]土木香内酯可以通过降低亚硝酸盐的积累, 抑制iNOS依赖性NO的合成。其可能通过MyD88信号通路下调NF- κ B、MAPK和AP-1从而抑制iNOS和COX-2的表达^[59]。土木香倍半萜总内酯显著下调C-IBS模型大鼠血清NO水平可能与其中的土木香内酯抑制NO合成作用有关; 但其上调D-IBS大鼠NO水平的作用, 以及对不同IBS模型的双向调节作用机制有待进一步研究, 可能与其所含的不同倍半萜内酯的协同作用有关。

3.2 倍半萜内酯类的5-HT调节作用 5-HT是一种重要的调节胃肠平滑肌收缩和内脏感觉的神经递质。研究发现, IBS患者血清5-HT水平明

显升高^[60,61], IBS模型大鼠^[48,62,63](包括C-IBS和D-IBS模型大鼠)血清5-HT水平均显著上调。近年研究^[64]提出, 中枢神经系统和肠道5-HT信号的紊乱可能导致IBS症状的出现。5-HT受体介导的中枢神经系统的信号传导, 可引发D-IBS的恶心和IBS内脏感觉敏感症状。同时, 因为5-HT受体也可调节快速传递和激活肠肌间初级传入神经元, 其升高可能会导致便秘。

目前针对5-HT及其受体研制出的药物, 已被证实能显著改善IBS症状, 包括5-HT₃受体拮抗剂、选择性5-HT₄受体激动剂和5-HT₄受体部分激动剂。5-HT₃受体存在于肠神经丛中, 通过释放于局部的5-HT增加神经介导的运动和分泌, 以及引起内脏痛觉刺激。因此对于肠道运动增加、液体吸收减少、内脏痛阈下降而腹痛的IBS患者, 可试用5-HT₃受体拮抗剂^[65]。代表药物阿诺司琼, 但由于该药可引起缺血性结肠炎, 已退出美国市场^[66]。选择性5-HT₄受体激动剂具有全胃肠道促动力作用, 可加快便秘为主的IBS患者的肠道转运速度, 从而改善便秘症状, 代表药物西沙必利。与选择性5-HT₄受体激动剂相比, 5-HT₄受体部分激动剂对全胃肠道的促动力作用更强, 缩短全结肠转运时间, 增加排便频率^[67]。代表药物替加色罗, 具有促动力和降低内脏敏感性的双重作用, 且连续多次用药后疗效依旧, 治疗后腹痛和排便异常均明显改善。该药一度被认为前景广阔, 但具有严重的心脏毒性, 已停止销售。因此, 寻找新的、不良反应小的5-HT调节剂, 对于治疗IBS具有现实意义。

倍半萜内酯类成分小白菊内酯(parthenolide)是一种有效的5-HT神经元抑制剂, 其与大鼠胃底和回肠组织体外孵育30 min, 对其中的5-HT_{2B}和5-HT_{2A}受体无明显直接作用^[68], 推测其对5-HT的调节作用可能存在其他作用机制。同时, 小白菊内酯是一种已知的NF- κ B抑制剂, 可直接作用于NF- κ B的p65亚基, 烷基化两半胱氨酸残基(Cys38和Cys120); 亦可通过抑制IkK(IkK激酶)的活性间接使NF- κ B失活^[11]。NF- κ B是人类免疫反应中的一个转录因子蛋白家族, 参与免疫反应的早期和炎症反应各阶段的许多分子都受NF- κ B的调控, 例如细胞因子、炎性分子和细胞黏附分子等。此外研究^[48]发现, 土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS和D-IBS模型大鼠血清5-HT水平, 但具体作用机

应用要点

倍半萜内酯类化合物对于开发具有临床应用价值、天然低毒的IBS治疗药物具有潜在的应用前景。今后研究重点应建立相关实验模型, 加强该类化合物在抗IBS方面的药效筛选及构效关系研究、阐明作用机制和通路等, 进一步推动治疗IBS天然药物研究的发展。

■ 同行评价

本文具有较好的创新性和先进性, 为IBS治疗药物的研究与开发提供借鉴, 对今后IBS的临床和基础研究都有一定的参考意义。

制不明。这些结果表明, 倍半萜内酯类成分对5-HT调节作用机制复杂, 对5-HT的调节作用及对IBS的治疗作用有待进一步开发。

3.3 倍半萜内酯类的VIP调节作用 VIP可促进整体肠道蠕动和消化, 被认为是一个较有前途的IBS治疗靶点。然而关于IBS患者和模型动物体内VIP变化的研究却存在不一致的结果。例如, 研究^[69]表明慢性特发性便秘患者结肠VIP水平降低, 腹泻患者血清VIP水平升高。但Simrén等^[70]研究未发现健康受试者、C-IBS和D-IBS患者结肠VIP水平的变化。Simrén指出, 这种不一致可能是由于研究中采集的不同样品部位造成。他们发现神经肽水平(包括VIP水平)随着采集的不同结肠部位而发生变化。而在IBS模型动物中, 有研究^[71]发现IBS模型动物血清VIP水平明显升高; 亦有研究^[48]表明C-IBS和D-IBS模型大鼠结肠末端VIP水平显著升高, 但血清VIP水平无明显变化。倍半萜内酯类成分对VIP调节作用相关研究报道较少, 目前发现土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS和D-IBS模型大鼠结肠VIP水平^[48]。在目前IBS的研究中, 存在许多不同患者或者动物模型指标不一致的现象, 这些现象表明IBS的发病机制仍不清楚。这些存在异常的物质哪种是原发的、始动的因素, 哪种是继发的、反馈调节的结果, 哪种物质的作用占主导, 哪种物质只起辅助作用, 其相应的受体是否存在改变? 这些都是尚未解决的问题。但发现这些现象至少可以给IBS研究提供有益的启示, 为寻找其分子生物学的基础和有效治疗药物提供依据。这些物质可能存在于神经-免疫-内分泌调控网络之中, 最终表现的胃肠动力和内脏感觉异常是多因素多水平联合作用的结果。

4 倍半萜内酯类对胃肠平滑肌的调节与IBS

IBS患者胃肠动力紊乱, 表现为胃动力异常、结肠及小肠转运加快或减慢, 引起腹泻或者便秘症状。目前关于IBS患者胃运动的研究结果尚无定论。少数研究报道IBS患者胃排空延迟, 更多的结果显示IBS患者胃排空基本正常^[72,73]。研究表明, 小肠运动障碍在IBS发病中起着重要作用。不同类型IBS患者的小肠转运速度变化不同。D-IBS患者小肠转运速度加快^[74]; 而C-IBS患者小肠转运速度减慢^[75]。作为最早期的重点研究部位, 结肠的反射运动(特别是乙

状结肠), 一直为研究人员所关注。正常人结肠的运动形式主要分为袋状运动和推进运动。袋状运动主要用于水和无机盐的吸收, 而推进运动主要用于运输肠内容物。研究^[76]发现, D-IBS患者乙状结肠腔内压力降低, 推进性蠕动增强, 同时可伴有腹痛; 而C-IBS患者乙状结肠腔内压力增高, 袋状收缩增加, 同时可伴有痉挛性收缩和腹胀, 有颗粒状排出。

天然产物的倍半萜内酯类化合物显示多种生物活性, 部分倍半萜内酯类具有调节胃肠动力异常作用。土木香倍半萜总内酯对正常小鼠胃肠动力无明显作用, 但对阿托品引起的受抑或新斯的明诱发的偏亢状态的肠道具有调节作用^[48]。这一双向调节作用可能与胆碱能系统有关, 具体作用机制还有待进一步研究。从菊苣根提取物分离的两种倍半萜内酯^[77]表现出显著的剂量依赖性乙酰胆碱酯酶抑制活性, 表明倍半萜内酯具有抗胆碱酯酶活性。此外, 斑鸠菊内酯, 从*Vernonia amygdalina*干果中分离出的一种倍半萜内酯类化合物^[78], 对豚鼠肠道平滑肌的收缩具有时间依赖性的两阶段的增强和抑制作用。日本Yamahara等^[79]发现, 从云木香中分离到的化合物去氢木香内酯能加速小鼠胃内食物的排空, 具有增加胃肠蠕动的的作用。这些现象表明, 倍半萜内酯类成分对胃肠道平滑肌具有一定调节作用, 可能是一种潜在的治疗IBS的药物, 值得进一步开发和利用。

5 结论

IBS是最常见的功能性肠道疾病。临床症状表现为腹泻、便秘及腹泻便秘交替出现, 并可涉及其他消化道症状。迄今为止, 尚无一种安全有效的药物适用于所有IBS患者。从天然植物中研究开发治疗IBS新药, 可以降低治疗的成本, 减轻患者的痛苦, 使更多的IBS患者都能得到及时、有效的治疗, 提高IBS患者的生活质量。倍半萜内酯类成分为天然植物的提取物且分布广泛, 现代研究证实倍半萜内酯类成分具有广泛生物学活性。其中抗炎镇痛、调节神经递质和改善胃肠动力异常等活性与IBS症状缓解密切相关。已有研究证实土木香倍半萜总内酯可明显改善C-IBS和D-IBS各项症状, 对IBS症状疗效明显。因此, 从倍半萜内酯类化合物中寻找高效低毒的IBS治疗药物将是一个有效的途径。

6 参考文献

- Ringel Y, Sperber AD, Drossman DA. Irritable bowel syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 319-338 [PMID: 11160782 DOI: 10.1146/annurev.med.52.1.319]
- Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut* 2004; 53: 666-672 [PMID: 15082584 DOI: 10.1136/gut.2003.021857]
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- Ljótsson B, Andersson G, Andersson E, Hedman E, Lindfors P, Andréewitch S, Rück C, Lindefors N. Acceptability, effectiveness, and cost-effectiveness of internet-based exposure treatment for irritable bowel syndrome in a clinical sample: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 110 [PMID: 21992655 DOI: 10.1186/1471-230X-11-110]
- Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 4-12 [PMID: 17201873 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04672.x]
- 张璐, 段丽萍, 刘懿萱, 冷玉鑫, 张华, 刘作静, 王琨. 中国人群肠易激综合征患病率和相关危险因素 Meta分析. *中华内科杂志* 2014; 53: 969-975
- Spiller R. Clinical update: irritable bowel syndrome. *Lancet* 2007; 369: 1586-1588 [PMID: 17499587 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60726-0]
- Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 738-755 [PMID: 20662786 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04409.x]
- Ren Y, Yu J, Kinghorn AD. Development of Anticancer Agents from Plant-Derived Sesquiterpene Lactones. *Curr Med Chem* 2016; 23: 2397-2420 [PMID: 27160533 DOI: 10.2174/0929867323666160510123255]
- Chadwick M, Trewhin H, Gawthrop F, Wagstaff C. Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12780-12805 [PMID: 23783276 DOI: 10.3390/ijms140612780]
- Amorim MH, Gil da Costa RM, Lopes C, Bastos MM. Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 559-579 [PMID: 23875764 DOI: 10.3109/10408444.2013.813905]
- Ivanescu B, Miron A, Corciova A. Sesquiterpene Lactones from Artemisia Genus: Biological Activities and Methods of Analysis. *J Anal Methods Chem* 2015; 2015: 247685 [PMID: 26495156 DOI: 10.1155/2015/247685]
- Merfort I. Perspectives on sesquiterpene lactones in inflammation and cancer. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1560-1573 [PMID: 21561425 DOI: 10.2174/138945011798109437]
- Dapoigny M. Irritable bowel syndrome: epidemiology/economic burden. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 1: S3-S8 [PMID: 19303536 DOI: 10.1016/S0399-8320(09)71519-2]
- Endo Y, Shoji T, Fukudo S. Epidemiology of irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 158-159 [PMID: 25830818]
- 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]
- Tang ZP. Traditional Chinese medicine clinical experience of the treatment for irritable bowel syndrome. *Chin J Integr Med* 2009; 15: 93-94 [PMID: 19407944 DOI: 10.1007/s11655-009-0093-0]
- Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 589-600 [PMID: 22363129 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.589]
- Salaga M, Kowalczyk A, Zielinska M, Błazewicz A, Fichna J. Calea zacatechichi dichloromethane extract exhibits antidiarrheal and antinociceptive effects in mouse models mimicking irritable bowel syndrome. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2015; 388: 1069-1077 [PMID: 26068703 DOI: 10.1007/s00210-015-1142-1]
- Son HJ, Jung K, Park YH, Jeon HJ, Kang M, Ryu KH, Pyo SS, Eutamene H, Bueno L, Sun WS. Inhibitory effects of SKI3246, the rhizome extract of Atractylodes japonica, on visceral hypersensitivity in experimental irritable bowel syndrome rat models. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 642-649 [PMID: 25070763 DOI: 10.1007/s12272-014-0454-x]
- 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用(第6卷). 北京: 学苑出版社, 1999: 5515
- 王良信. 土木香乙醇提取物的镇痛作用. 国外医药植物药分册 2004; 79: 261
- Wong RK, Drossman DA. Quality of life measures in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 277-284 [PMID: 20528115 DOI: 10.1586/egh.10.19]
- 姜敏, 汤浩, 刘峰艳, 张义侠, 傅宝玉. 肠易激综合征内脏感知异常与临床症状的相关性. 世界华人消化杂志 2005; 13: 561-564
- Bokic T, Storr M, Schicho R. Potential Causes and Present Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome: An Overview. *Pharmacology* 2015; 96: 76-85 [PMID: 26139425 DOI: 10.1159/000435816]
- Kuiken SD, Klooker TK, Tytgat GN, Lei A, Boeckstaens GE. Possible role of nitric oxide in visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 115-122 [PMID: 16420289 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00731.x]
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783 [PMID: 12055584 DOI: 10.1053/gast.2002.33579]
- Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 41-47 [PMID: 17238025 DOI: 10.1007/s00535-006-1925-8]

- 30 王伟岸, 钱家鸣, 潘国宗. 结肠黏膜肥大细胞活化在肠易激综合征发病中的作用. *中华消化杂志* 2003; 23: 523-526
- 31 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 2: 1-9 [PMID: 15335408 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02036.x]
- 32 Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, Vallance B, Blennerhassett P, Collins SM. Role of immunologic factors and cyclooxygenase 2 in persistent postinfective enteric muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology* 2001; 120: 1729-1736 [PMID: 11375954 DOI: 10.1053/gast.2001.24847]
- 33 Akiho H, Deng Y, Blennerhassett P, Kanbayashi H, Collins SM. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2005; 129: 131-141 [PMID: 16012943 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.049]
- 34 Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000; 119: 1148-1157 [PMID: 11040201 DOI: 10.1053/gast.2000.18160]
- 35 Delafoy L, Raymond F, Doherty AM, Eschaliere A, Diop L. Role of nerve growth factor in the trinitrobenzene sulfonic acid-induced colonic hypersensitivity. *Pain* 2003; 105: 489-497 [PMID: 14527709 DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00266-5]
- 36 Barreau F, Cartier C, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology* 2004; 127: 524-534 [PMID: 15300585 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.019]
- 37 Bissonnette EY, Hogaboam CM, Wallace JL, Befus AD. Potentiation of tumor necrosis factor- α -mediated cytotoxicity of mast cells by their production of nitric oxide. *J Immunol* 1991; 147: 3060-3065 [PMID: 1919006]
- 38 姜敏, 李红菊, 汤浩, 张义侠, 傅宝玉. 肥大细胞在肠易激综合征患者结肠的分布特点及其作用. *中国医科大学学报* 2005; 34: 335-336
- 39 Million M, Grigoriadis DE, Sullivan S, Crowe PD, McRoberts JA, Zhou H, Saunders PR, Maillot C, Mayer EA, Taché Y. A novel water-soluble selective CRF1 receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res* 2003; 985: 32-42 [PMID: 12957366 DOI: 10.1016/S0006-8993(03)03027-0]
- 40 Favero Fde F, Grando R, Nonato FR, Sousa IM, Queiroz NC, Longato GB, Zafred RR, Carvalho JE, Spindola HM, Foglio MA. *Artemisia annua* L.: evidence of sesquiterpene lactones' fraction antinociceptive activity. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 266 [PMID: 25065946 DOI: 10.1186/1472-6882-14-266]
- 41 Akkol EK, Arif R, Ergun F, Yesilada E. Sesquiterpene lactones with antinociceptive and antipyretic activity from two *Centaurea* species. *J Ethnopharmacol* 2009; 122: 210-215 [PMID: 19330908 DOI: 10.1016/j.jep.2009.01.019]
- 42 Valério DA, Cunha TM, Arakawa NS, Lemos HP, Da Costa FB, Parada CA, Ferreira SH, Cunha FQ, Verri WA. Anti-inflammatory and analgesic effects of the sesquiterpene lactone budlein A in mice: inhibition of cytokine production-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol* 2007; 562: 155-163 [PMID: 17320857 DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.01.029]
- 43 Park HH, Kim SG, Park YN, Lee J, Lee YJ, Park NY, Jeong KT, Lee E. Suppressive effects of britanin, a sesquiterpene compound isolated from *Inulae flos*, on mast cell-mediated inflammatory responses. *Am J Chin Med* 2014; 42: 935-947 [PMID: 25004884 DOI: 10.1142/S0192415X14500591]
- 44 Siedle B, García-Piñeres AJ, Murillo R, Schulte-Mönting J, Castro V, Rüngeler P, Klaas CA, Da Costa FB, Kisiel W, Merfort I. Quantitative structure-activity relationship of sesquiterpene lactones as inhibitors of the transcription factor NF- κ B. *J Med Chem* 2004; 47: 6042-6054 [PMID: 15537359 DOI: 10.1021/jm049937r]
- 45 王笑晴. 天旋覆花来源的新倍半萜内酯类化合物 JEUD-38抑制RAW264.7细胞产生NO的作用及机理. 天津: 天津医科大学, 2015
- 46 王丹. 旋覆花倍半萜内酯类成分与TNF- α 的相互作用及其抗炎活性研究. 上海: 第二军医大学, 2013
- 47 Cho JY, Park J, Yoo ES, Baik KU, Jung JH, Lee J, Park MH. Inhibitory effect of sesquiterpene lactones from *Saussurea lappa* on tumor necrosis factor- α production in murine macrophage-like cells. *Planta Med* 1998; 64: 594-597 [PMID: 9810262 DOI: 10.1055/s-2006-957528]
- 48 Peng Y, Wang SQ, Wang MY, Wang F, Yang JY, Wu CF, Li XB. Dual effects on constipation and diarrhea: protective potential of *Radix Inulae* lactones on irritable bowel syndrome. *RSC Adv* 2016; 6: 94486-94495 [DOI: 10.1039/C6RA18533A]
- 49 Lim HS, Jin SE, Kim OS, Shin HK, Jeong SJ. Alantolactone from *Saussurea lappa* Exerts Antiinflammatory Effects by Inhibiting Chemokine Production and STAT1 Phosphorylation in TNF- α and IFN- γ -induced in HaCaT cells. *Phytother Res* 2015; 29: 1088-1096 [PMID: 25881570 DOI: 10.1002/ptr.5354]
- 50 Chang JY, Talley NJ. Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 326-334 [PMID: 20554042 DOI: 10.1016/j.tips.2010.04.008]
- 51 Carlson JD, Maire JJ, Martenson ME, Heinricher MM. Sensitization of pain-modulating neurons in the rostral ventromedial medulla after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2007; 27: 13222-13231 [PMID: 18045916 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3715-07.2007]
- 52 Viisanen H, Pertovaara A. Influence of peripheral nerve injury on response properties of locus coeruleus neurons and coeruleospinal antinociception in the rat. *Neuroscience* 2007; 146: 1785-1794 [PMID: 17445989 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.03.016]
- 53 Ringel Y. Brain research in functional gastrointestinal disorders. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: S23-S25 [PMID: 12184135 DOI: 10.1097/00004836-200207001-00005]
- 54 Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. New insights in the etiology and pathophysiology of irritable bowel syndrome: contribution of neonatal

- stress models. *Pediatr Res* 2007; 62: 240-245 [PMID: 17622962 DOI: 10.1203/PDR.0b013e3180db2949]
- 55 Manabe N, Tanaka T, Hata J, Kusunoki H, Haruma K. Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome--from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res* 2009; 45: 15-23 [PMID: 19377269 DOI: 10.1540/jsmr.45.15]
 - 56 Tjong YW, Ip SP, Lao L, Wu J, Fong HH, Sung JJ, Berman B, Che CT. Role of neuronal nitric oxide synthase in colonic distension-induced hyperalgesia in distal colon of neonatal maternal separated male rats. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 666-e278 [PMID: 21410601 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01697.x]
 - 57 Woods JR, Mo H, Bieberich AA, Alavanja T, Colby DA. Amino-derivatives of the sesquiterpene lactone class of natural products as prodrugs. *Med Chem Comm* 2013; 4: 27-33 [PMID: 22029741 DOI: 10.1039/c2md20172k]
 - 58 Dirsch VM, Stuppner H, Ellmerer-Müller EP, Vollmar AM. Structural requirements of sesquiterpene lactones to inhibit LPS-induced nitric oxide synthesis in RAW 264.7 macrophages. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 2747-2753 [PMID: 11131166 DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00202-9]
 - 59 Chun J, Choi RJ, Khan S, Lee DS, Kim YC, Nam YJ, Lee DU, Kim YS. Alantolactone suppresses inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by down-regulating NF- κ B, MAPK and AP-1 via the MyD88 signaling pathway in LPS-activated RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 2012; 14: 375-383 [PMID: 22940184 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.08.011]
 - 60 Kerckhoffs AP, Ter Linde JJ, Akkermans LM, Samsom M. Trypsinogen IV, serotonin transporter transcript levels and serotonin content are increased in small intestine of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 900-907 [PMID: 18363639 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01100.x]
 - 61 Whitehead WE, Palsson OS, Gangarosa L, Turner M, Tucker J. Lubiprostone does not influence visceral pain thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 944-e400 [PMID: 21914041 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01776.x]
 - 62 Yin Y, Zhong L, Wang JW, Zhao XY, Zhao WJ, Kuang HX. Tong Xie Yao Fang relieves irritable bowel syndrome in rats via mechanisms involving regulation of 5-hydroxytryptamine and substance P. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4536-4546 [PMID: 25914462 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4536]
 - 63 Tjong Y, Ip S, Lao L, Fong HH, Sung JJ, Berman B, Che C. Analgesic effect of *Coptis chinensis* rhizomes (*Coptidis Rhizoma*) extract on rat model of irritable bowel syndrome. *J Ethnopharmacol* 2011; 135: 754-761 [PMID: 21511022 DOI: 10.1016/j.jep.2011.04.007]
 - 64 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
 - 65 Humphrey PP, Bountra C, Clayton N, Kozłowski K. Review article: the therapeutic potential of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 2: 31-38 [PMID: 10429738 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00003.x-i2]
 - 66 Thompson CA. Alosetron withdrawn from market. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 13 [PMID: 11194127]
 - 67 Appel S, Kumle A, Meier R. Clinical pharmacodynamics of SDZ HTF 919, a new 5-HT₄ receptor agonist, in a model of slow colonic transit. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 546-555 [PMID: 9390111 DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90050-3]
 - 68 Mittra S, Datta A, Singh SK, Singh A. 5-Hydroxytryptamine-inhibiting property of Feverfew: role of parthenolide content. *Acta Pharmacol Sin* 2000; 21: 1106-1114 [PMID: 11603284]
 - 69 Palsson OS, Morteau O, Bozyski EM, Woosley JT, Sartor RB, Davies MJ, Johnson DA, Turner MJ, Whitehead WE. Elevated vasoactive intestinal peptide concentrations in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1236-1243 [PMID: 15387352 DOI: 10.1023/B:DDAS.0000037818.64577.ef]
 - 70 Simrén M, Stotzer PO, Sjövall H, Abrahamsson H, Björnsson ES. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 55-62 [PMID: 12544695 DOI: 10.1097/00042737-200301000-00010]
 - 71 Del Valle-Pinero AY, Sherwin LB, Anderson EM, Caudle RM, Henderson WA. Altered vasoactive intestinal peptides expression in irritable bowel syndrome patients and rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 155-163 [PMID: 25574088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.155]
 - 72 Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499-1506 [PMID: 11374689 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03804.x]
 - 73 Narducci F, Bassotti G, Granata MT, Pelli MA, Gaburri M, Palumbo R, Morelli A. Colonic motility and gastric emptying in patients with irritable bowel syndrome. Effect of pretreatment with octylonium bromide. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 241-246 [PMID: 3948628 DOI: 10.1007/BF01318114]
 - 74 Portincasa P, Moschetta A, Baldassarre G, Altomare DF, Palasciano G. Pan-enteric dysmotility, impaired quality of life and alexithymia in a large group of patients meeting ROME II criteria for irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2293-2299 [PMID: 14562396 DOI: 10.3748/wjg.v9.i10.2293]
 - 75 Small PK, Loudon MA, Hau CM, Noor N, Campbell FC. Large-scale ambulatory study of postprandial jejunal motility in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 39-47 [PMID: 9018765 DOI: 10.3109/00365529709025061]
 - 76 Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment*

- Pharmacol Ther 2001; 15: 355-361 [PMID: 11207510 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x]
- 77 Rollinger JM, Mocka P, Zidorn C, Ellmerer EP, Langer T, Stuppner H. Application of the in combo screening approach for the discovery of non-alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from *Cichorium intybus*. *Curr Drug Discov Technol* 2005; 2: 185-193 [PMID: 16472227 DOI: 10.2174/1570163054866855]
- 78 Funakami Y, Itoh E, Hata T, Wada T, Ichida S. Specific alternation of rhythm in temperature (SART) stress-induced irritable bowel syndrome-like changes in mice and effects of drugs. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1545-1549 [PMID: 20823572 DOI: 10.1248/bpb.33.1545]
- 79 Yamahara J, Chisaka T, Huang Q, Kishi K, Kobayashi H, Kawahara Y. Gastrointestinal motility enhancing effect of saussureae radix. *Phytother Res* 1990; 4: 160-161 [DOI: 10.1002/ptr.2650040408]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

预转移龛形成——肿瘤转移研究新方向

吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰

吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所
上海市 200032

崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 主要从事肝癌转移复发临床与
基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573019.

作者贡献分布: 文献搜集、论文撰写及投稿由吴思凡完成; 郑
琼丹进行文献搜集; 崔杰峰对文章的框架构思、写作进行指
导与修改.

通讯作者: 崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 200032, 上海市枫林
路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所.
cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990-2137

收稿日期: 2017-03-26
修回日期: 2017-04-14
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-06-28

Pre-metastatic niche: A new research direction of tumor metastasis

Si-Fan Wu, Qiong-Dan Zheng, Jie-Feng Cui

Si-Fan Wu, Qiong-Dan Zheng, Jie-Feng Cui, Liver
Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University,
Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 81573019.

Correspondence to: Jie-Feng Cui, Researcher, Liver
Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University,
180 Fenglin Road, Shanghai 200032,
China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2017-03-26
Revised: 2017-04-14
Accepted: 2017-04-17
Published online: 2017-06-28

Abstract

Present studies on cancer metastasis mainly focus on the effects of tumor microenvironment on the malignant properties of tumor cells. However, the formation of primary tumor-induced "pre-metastatic niche" and its significance in the process of tumor metastasis remain largely unknown. The identification of primary tumor-derived soluble factors, vesicles, exosomes and recruited bone marrow-derived cells in different tumor animal models have led to the acquisition of a large amount of experimental evidence to support the critical role of pre-metastatic niche in facilitating metastasis formation in the metastatic target organ. This paper reviews the initiation factors, cell components, formation and regulation of pre-metastatic niches, as well as its effects on metastasis, and discusses its potential clinical implication and the challenges faced.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pre-metastatic niche; Cancer; Metastasis

Wu SF, Zheng QD, Cui JF. Pre-metastatic niche: A new research direction of tumor metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1633-1639 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1633.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1633>

摘要

肿瘤侵袭转移研究目前多聚焦肿瘤微环境对肿瘤细胞恶性生物学行为的调控解析, 而针对肿瘤细胞定植转移靶器官前, 由原发瘤诱导靶器官“土壤”微环境改变形成“预

背景资料

预转移龛假说是肿瘤转移研究近来形成的新学说, 由于其将三种经典转移理论实现了较好汇集与融合, 成为目前肿瘤转移研究的一个新的增长点.

同行评议者

池肇春, 教授, 主任医师, 青岛市市立医院消化内科; 吴晓玲, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科

■ 研发前沿

肿瘤预转移龕参与消化系肿瘤的研究尚处起步阶段, 预转移龕形成、调控等基本机制仍为目前研究重点。

转移龕”的关注和认知却明显不足。随着原发瘤来源肿瘤可溶性因子、膜泡、外泌体, 及募集骨髓衍生细胞在不同肿瘤动物模型转移靶器官中相继鉴定发现, 预转移龕加速促成转移在靶器官实现获得越来越多实验上的验证与支撑。本文对肿瘤预转移龕形成的始动因素、细胞组分、形成调控、促转移发生机制进行总结综述, 并讨论预转移龕潜在的临床意义及其面临的挑战。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 预转移龕; 肿瘤; 转移

核心提要: 本文对预转移龕形成的始动因素, 细胞组分, 调控机制, 促转移机制等相关进展进行总结综述, 特别介绍其在消化系肿瘤动物模型的鉴定及其潜在应用价值, 提出预转移龕研究面临的问题与挑战。

吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰. 预转移龕形成——肿瘤转移研究新方向. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1633-1639 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1633.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1633>

0 引言

超过90%以上恶性肿瘤治疗失败的原因是治疗后的转移复发^[1], 转移和复发目前依然是制约临床进一步提高恶性肿瘤治疗效果与预后的最大障碍。在对恶性肿瘤转移认识的历史进程中, 有三个具有里程碑意义经典学说, 包括1889年Paget^[2]以不同组织器官(适宜土壤)对同一肿瘤(种子)转移机会不均等所提出的“种子和土壤学说”, 1928年, Ewing^[3]以器官的血流、淋巴的引流方向解释转移所提出的“解剖机制学说”或“转移流体动力学学说”, 以及1976年Bross等^[4]以多步骤、多因素, 似多阶梯瀑布形容复杂转移过程所提出的“转移瀑布学说”。上述这些学说对肿瘤转移基本理论形成及转移基础实验研究均起到积极的推动。2005年, Kaplan等^[5]首次提出“预转移龕(pre-metastatic niche)”的概念假说, 认为来源于原发瘤释放的可溶因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和胎盘生长因子进入体循环, 到达远处特定靶器官后, 使靶器官固有的成纤维细胞产生纤连蛋白, 可动员并诱导特定一群骨髓衍生细胞

[VEGFR⁺VLA-4⁺的造血干细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)]到达靶器官, 募集于此的HPCs与定植此处的纤维细胞相互作用, 使靶器官中基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)表达增加, 前者吸引CXCR4⁺的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)在此转移部位的黏附, 后者促进靶器官组织局部微环境重塑, 使之更适合CTCs的定植和生长。随后, 其他一些肿瘤来源可溶性因子(tumor-derived soluble factors, TDSFs)、膜泡、外泌体以及募集的骨髓衍生细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)等在不同肿瘤动物模型转移靶器官中的相继鉴定发现, 使该假说进一步获得了实验上的验证与支持。原发瘤向转移部位派去“特使”, 诱导转移靶器官形成特定“土壤”微环境(预转移龕), 决定CTCs在靶器官的黏附、定植和生长, 成为靶器官转移灶形成关键“限速”节点。预转移龕学说不仅在理论上补充更新了古老的“土壤”学说, 更使种子土壤学说、转移流体动力学说及转移瀑布学说三种理论呈现较好的汇集与融合, 成为未来肿瘤转移研究新的增长点。本文对预转移龕形成始动因素, 细胞组分、形成调控及促转移机制等相关进展进行综述, 探讨预转移龕潜在临床意义及其面临的挑战。

1 预转移龕形成的诱导因素

原发瘤分泌TDSFs在诱导预转移龕形成过程中扮演着重要角色。局部缺氧和炎性是实体肿瘤常见的显著微环境特征, 肿瘤细胞为适应周边缺氧和炎性环境, 一般会发发生适应性病理改变, 使肿瘤细胞自身侵袭转移恶性特征明显增强, 同时释放TDSFs, 诱导转移靶器官预转移龕形成^[6,7]。局部缺氧可导致原发瘤赖氨酰氧化酶家族蛋白(LOXs)表达、分泌增加。分泌的LOXs随血循环到达远处靶器官, 促进靶器官基质重塑^[8]。小鼠乳腺癌模型中, LOX、LOXL2、LOXL4不仅可催化肺组织胶原交联, 还可动员招募CD45⁺/CD11b⁺的BMDCs到转移靶器官肺组织^[9,10], 促进肺组织预转移龕形成。缺氧诱导因子-1表达增加也可激活CAIX/核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)/G-CSF信号通路, 原发瘤分泌G-CSF进入循环, 动员招募粒

细胞髓样抑制细胞到达肺组织, 诱发预转移瘤形成^[11]。在小鼠Lewis肺癌及黑色素瘤模型中, 原发瘤来源S100A8、S100A9诱导肺组织的血管内皮细胞及巨噬细胞产生血清淀粉样蛋白A3 (serum amyloid 3, SAA3), 招募Mac⁺的骨髓细胞; 另外, 在肺组织内皮细胞及巨噬细胞中, TLR-4可作为SAA3的受体, SAA3与之作用后激发NF- κ B信号通路, 促进预转移瘤形成^[12,13]。肿瘤来源趋化因子在诱发预转移瘤形成中也显示重要意义。在小鼠乳腺癌和黑色素瘤模型中, 原发瘤来源趋化因子单核细胞趋化蛋白1/趋化因子配体CCL2, 通过两种机制诱导预转移瘤形成: (1)动员招募BMDCs, 尤其是CD11b⁺、Ly6C^{med}/Ly6G⁺骨髓细胞和CD3⁺/NK1.1⁺免疫细胞; (2)显著降低靶器官中自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 的数量, 使其抗肿瘤作用削弱以利于转移形成^[14]。在结肠癌中, 原发瘤来源基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases1, TIMP-1) 增加肝组织中的SDF-1, 介导肝脏对中性粒细胞招募, 诱导靶器官肝脏预转移瘤形成^[15]。此外, 其他一些TDSFs, 如转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), 成骨N-钙黏连蛋白 (osteogenic N-cadherin)^[16-18]等也可诱导恶性肿瘤预转移瘤形成。综上, 原发瘤来源TDSFs随血循环到达转移靶器官后, 通过促进靶器官对多种BMDCs招募, 并与靶器官固有间质细胞相互作用, 改变靶器官“土壤”基质微环境而形成预转移瘤。

除原发瘤分泌可溶性细胞因子、趋化因子外, 肿瘤来源胞外膜泡 (extracellular vesicles, EVs) 在诱导预转移瘤形成中也发挥不可忽视的作用。携带生理或病理性的mRNA、小RNA、microRNA和蛋白质的EVs, 通过受体-配体方式与靶细胞相互作用, 不仅可通过直接刺激, 也可通过将表面受体转移至靶细胞的间接方式改变靶细胞的生物学行为。肿瘤细胞分泌大量EVs并不只是停留肿瘤间质中, 也进入血液循环, 到达远处靶器官发挥更为关键作用^[19]。肿瘤来源胞外膜泡主要分为外泌体和微泡。他们可通过多种方式诱发预转移瘤形成, 如通过抑制靶器官中免疫细胞[树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、NK、T淋巴细胞]功能^[20-23]。胰腺癌细胞来源的含巨噬细胞迁移抑

制因子的外泌体被肝脏Kupffer细胞摄取, 导致后者分泌TGF- β 及肝星状细胞纤连蛋白产生增加, 促进肝脏对骨髓来源巨噬细胞招募^[24]。原发瘤来源的外泌体携带特定整合素分子, 被肺成纤维细胞及上皮细胞、肝脏Kupffer细胞、脑上皮细胞摄取, 使得Src磷酸化并增加促炎因子S100表达, 诱导预转移瘤形成^[25]。外泌体还可通过携带各种microRNA, 改变靶器官细胞间质, 改善其土壤环境^[26]。乳腺癌及宫颈癌细胞来源微泡中含有血管生成相关分子, 如成纤维细胞生长因子、白介素-8 (interleukin-8, IL-8)、血管生成素可激活靶器官固有内皮细胞蛋白激酶B磷酸化, 使靶器官形成利于血管生成的微环境, 促进肿瘤细胞的增殖和生长^[27]。综上, 原发瘤来源外泌体和微泡诱导预转移瘤形成机制比肿瘤来源TDSFs更复杂, 近年已引起高度关注。

2 参与预转移瘤形成的细胞组分

不同肿瘤预转移瘤形成过程中, BMDCs招募一般被认为是转移靶器官共同病理改变。被招募的骨髓衍生细胞与靶器官基质细胞相互作用, 产生各种生长因子、整合素、趋化因子、炎症介质、促血管生成分子、活性氧及活性氮等, 引起肿瘤细胞定植增殖, 血管生成, 以及免疫抑制^[28,29]等。近年来, 越来越多BMDCs被证实与恶性肿瘤预转移瘤形成密切相关。其中骨髓衍生抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 是预转移瘤构成常见细胞之一, MDSCs是免疫抑制骨髓细胞^[30], 他的生理功能是在系统受到包括感染、创伤等损害时, 维持正常组织内环境。原发瘤来源TDSFs和EVs可诱导靶器官对MDSCs招募, 促进肿瘤细胞定植生长、血管生成, 亦可破坏免疫监视机制, 促进转移发生。乳腺癌和黑色素瘤小鼠模型中, 招募至肺组织的Gr-1⁺/CD11b⁺ MDSCs表达趋化因子配体CCL9, 其在TGF- β 信号通路中发挥重要作用, 促进肿瘤细胞定植及转移灶形成^[31]。在小鼠乳腺癌模型中, Gr-1⁺/CD11b⁺ MDSCs刺激肺组织促炎因子及MMP-9释放, 使肺组织基质、血管重塑, 更适合肿瘤细胞黏附、增殖, 有利于转移实现^[32]。胰腺癌产生的TDSFs动员招募骨髓来源转移相关巨噬细胞到达肝脏, 巨噬细胞分泌颗粒体蛋白活化肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC), 使其向肌成纤维

■ 相关报道

近年对预转移瘤的研究报道逐渐增多, 多种肿瘤来源可溶性因子 (tumor-derived soluble factors, TDSFs)、膜泡、外泌体以及募集骨髓衍生细胞等在不同肿瘤动物模型转移靶器官中的相继鉴定发现, 使该假说进一步获得了实验上的验证与支持。

■ 创新盘点

预转移瘤参与肿瘤转移的研究尚处起步阶段, 预转移瘤形成、调控等许多基本问题依然没有解决, 针对预转移瘤形成的相关研究必然成为肿瘤转移的一个新的研究方向。

细胞转变, 分泌骨膜蛋白, 促进胶原沉积与交联, 使肝脏基质“土壤”更适合CTCs定植、生长^[33]。中性粒细胞也是预转移瘤常见细胞之一, 在小鼠乳腺癌模型中, 癌细胞分泌G-CSF使肺组织招募中性粒细胞增加, 其表达转移关联蛋白如Bv8、MMP-9、S100A8、S100A9等, 促进肺预转移瘤形成, 有利于CTCs溢出血管、定植及转移灶形成^[34]。另外, 预转移瘤中MDSCs还可破坏免疫监视来促进CTCs定植和生长, 如干扰DCs抗原提呈功能^[35], 影响T细胞活化^[36], M1巨噬细胞极化^[37], 及抑制NK细胞的细胞毒性^[38]等。

除招募的骨髓衍生细胞外, 靶器官组织中其他一些细胞, 与BMDCs相互作用, 也参与构建肿瘤预转移瘤形成。在结肠恶性肿瘤中, HSCs可促进肝脏预转移瘤形成。HSCs在预转移瘤中由静息状态分化为肌成纤维细胞, 表达层黏连蛋白, 且可伸出伪足与血管内皮细胞相互作用, 促进血管生成^[39]。HSCs还可分泌大量IL-1a、VEGF、TGF- β 等细胞因子来促进转移发生^[40]。成骨细胞在骨ECM重塑及肿瘤骨转移中发挥重要作用, 在TDSFs如SICAM1作用下, 成骨细胞中microRNA表达改变, 抑制成骨细胞分化, 促进骨转移形成^[41]。内皮细胞在预转移瘤形成过程中也发挥重要作用。靶器官中内皮细胞产生ANG-2、黏附分子、趋化因子等可促进招募CCR⁺Tie2⁺巨噬细胞, 诱导炎症环境产生及血管生成^[42]。VEGF可诱导小鼠肺微血管内皮细胞产生前列腺素E₂, 促进乳腺癌细胞的黏附^[43]。此外, Treg细胞可在预转移瘤聚集, 发挥类似MDSCs的作用, 如抑制肿瘤相关抗原提呈, 或干扰细胞毒性T细胞功能^[44], 发挥促进转移的功能。

3 预转移瘤在消化系统肿瘤动物模型中的鉴定及其潜在应用价值

预转移瘤形成是转移最终实现的限速步骤, 尽管预转移瘤在多种肿瘤动物模型中被不断鉴定证实, 但消化系统肿瘤证据目前依然相对较少。TIMP-1是一种原发瘤来源可溶性因子, 以往研究发现TIMP-1与结肠癌患者转移有关, Seubert等^[15]证实TIMP-1与肝脏预转移瘤形成的关系。在小鼠结肠癌模型中, 血清中TIMP-1升高诱导结肠癌细胞向肝脏迁移。原位瘤来源的TIMP-1使肝脏预转移瘤形成标志分子如SDF-1、

FN1、TGF- β 1、Upa、S100A8等, 以及招募到肝脏的Ly6G⁺中性粒细胞均较对照组明显增加, 而SDF-1/CXCR4抑制剂干预后, 肝脏招募的Ly6G⁺中性粒细胞及定植的肿瘤细胞均明显减少, 说明血清中TIMP-1增加使肝脏中SDF-1表达增加, 招募CXCR4⁺/Ly6G⁺中性粒细胞到达肝脏, 促进肝脏预转移瘤形成, 但上述变化在小鼠肺脏并未检测到, 解释了结肠癌肝转移的靶向性。Zhang等^[45]发现, 在大鼠结肠癌模型中, 招募至肝脏的CD133⁺HUHPs增加, 诱发预转移瘤形成, 促进循环肿瘤细胞定植肝脏形成转移灶。

Hoshino等^[25]发现, 在胰腺癌和乳腺癌中, 原发瘤来源外泌体携带的整合素对转移靶向性具有重要作用。胰腺癌来源含整合素 $\alpha_v\beta_5$ 的外泌体被肝Kupffer细胞摄取, 促进S100促炎因子家族蛋白产生, 在肝脏形成适合肿瘤细胞生存的微环境, 促进胰腺癌肝转移发生; 而乳腺癌来源含整合素 $\alpha_v\beta_4$ 的外泌体被肺组织中成纤维细胞和内皮细胞摄取, 同样促进炎症因子的释放, 促进乳腺癌肺转移的发生。上述发现不仅解释了不同类型恶性肿瘤转移靶向性不同外, 还为含不同整合素亚型外泌体作为肿瘤转移早诊及干预靶点提供了可能, 显示出潜在临床应用价值。Jung等^[46]发现, CD44v6和外泌体在促进胰腺癌淋巴结及肺脏预转移瘤形成过程中发挥协同作用, 在大鼠胰腺癌模型中, 敲除CD44v4-v7基因的大鼠形成的转移灶显著减少, 而将含有CD44v6和外泌体的细胞培养上清通过足底注射入大鼠体内, 可促进淋巴结和肺脏预转移瘤形成, 从而促进CD44v4-v7敲除的细胞的定植。Steele等^[47]报道, 在敲除趋化因子受体CXCR2的胰腺导管腺癌动物模型中, 肝脏转移发生率明显减少, 而在胰腺导管癌患者中, CXCR2表达与生存率呈负相关。表达CXCR2的Ly6G⁺的中性粒细胞及MDSCs被动员招募到肝脏, 使肝脏中CXCR2增加, 促进预转移瘤形成, 而且抑制CXCR2表达可增加肝脏组织中CD3⁺T细胞浸润, 增强免疫监视功能, 抑制转移形成。另外, CXCR2抑制剂与化疗药物或其他靶向药共同使用, 可增加化疗药、靶向药疗效, 显示出较好临床应用价值。Park等^[48]发现, 在原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)裸鼠模型中, 原发瘤细胞中转录因子FoxM1b表达增加, 上调LOX和LOXL2

的表达, 诱发肺预转移瘤的形成, 促进转移发生. Wong等^[49]发现, 在大鼠HCC模型中, LOXL2可通过促进肺组织胶原纤维交联, 使其细胞外基质发生重塑, 促进BMDCs向肺迁移, 参与预转移瘤形成, 诱导肺转移的发生. Otto等^[50]研究证实食管癌淋巴结预转移瘤的存在, 并提出其潜在诊断和治疗价值, 然而, 预转移瘤形成诊疗价值的应用依然需要大规模临床标本的验证与支撑.

4 展望

预转移瘤参与消化系统肿瘤转移的相关研究尚处起步阶段, 且目前预转移瘤形成、调控等许多基本问题依然没有解决, 预转移瘤也仅在动物模型中证实, 检测手段的匮乏使人体预转移瘤存在仍未明确. 此外, 预转移瘤是否存在于所有类型的消化系统肿瘤? 预转移瘤形成与原发瘤恶性特征相关性? 切除原发肿瘤后, 预转移瘤是否持续存在并对复发影响? 预转移瘤形成复杂调控网络, 及其干预重点都是未来深入研究和探索的重要方向.

5 参考文献

- Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695 [PMID: 17110329 DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001]
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- Ewing J. Neoplastic Diseases. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1928
- Bross IDJ, Blumenson LE. Metastatic sites that produce generalized cancer: identification and kinetics of generalizing sites. In: Weiss L(ed). Fundamental aspects of metastasis. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1976: 359-375
- Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, MacDonald DD, Jin DK, Shido K, Kerns SA, Zhu Z, Hicklin D, Wu Y, Port JL, Altorki N, Port ER, Ruggero D, Shmelkov SV, Jensen KK, Rafii S, Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438: 820-827 [PMID: 16341007 DOI: 10.1038/nature04186]
- Sceneay J, Smyth MJ, Möller A. The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 449-464 [PMID: 23636348 DOI: 10.1007/s10555-013-9420-1]
- Liu Y, Cao X. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche. *Cancer Cell* 2016; 30: 668-681 [PMID: 27846389 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011]
- Wang TH, Hsia SM, Shieh TM. Lysyl Oxidase and the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci* 2016; 18: pii E62 [PMID: 28036074 DOI: 10.3390/ijms18010062]

- Wong CC, Gilkes DM, Zhang H, Chen J, Wei H, Chaturvedi P, Fraley SI, Wong CM, Khoo US, Ng IO, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16369-16374 [PMID: 21911388 DOI: 10.1073/pnas.1113483108]
- Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, Lang G, Bird D, Koong A, Le QT, Giaccia AJ. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 2009; 15: 35-44 [PMID: 19111879 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.11.012]
- Chafe SC, Lou Y, Sceneay J, Vallejo M, Hamilton MJ, McDonald PC, Bennewith KL, Möller A, Dedhar S. Carbonic anhydrase IX promotes myeloid-derived suppressor cell mobilization and establishment of a metastatic niche by stimulating G-CSF production. *Cancer Res* 2015; 75: 996-1008 [PMID: 25623234 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3000]
- Hiratsuka S, Watanabe A, Sakurai Y, Akashi-Takamura S, Ishibashi S, Miyake K, Shibuya M, Akira S, Aburatani H, Maru Y. The S100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a pre-metastatic phase. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 1349-1355 [PMID: 18820689 DOI: 10.1038/ncb1794]
- Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1369-1375 [PMID: 17128264 DOI: 10.1038/ncb1507]
- Sceneay J, Chow MT, Chen A, Halse HM, Wong CS, Andrews DM, Sloan EK, Parker BS, Bowtell DD, Smyth MJ, Möller A. Primary tumor hypoxia recruits CD11b+/Ly6Cmed/Ly6G+ immune suppressor cells and compromises NK cell cytotoxicity in the premetastatic niche. *Cancer Res* 2012; 72: 3906-3911 [PMID: 22751463 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3873]
- Seubert B, Grünwald B, Kobuch J, Cui H, Schelter F, Schaten S, Siveke JT, Lim NH, Nagase H, Simonavicius N, Heikenwalder M, Reinheckel T, Sleeman JP, Janssen KP, Knolle PA, Krüger A. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 creates a premetastatic niche in the liver through SDF-1/CXCR4-dependent neutrophil recruitment in mice. *Hepatology* 2015; 61: 238-248 [PMID: 25131778 DOI: 10.1002/hep.27378]
- Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, Gress RE, Sen R, Wejsza K, Malchinkhuu E, Werstou RP, Biragyn A. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4⁺ T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res* 2011; 71: 3505-3515 [PMID: 21444674 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4316]
- Tomita T, Sakurai Y, Ishibashi S, Maru Y. Imbalance of Clara cell-mediated homeostatic inflammation is involved in lung metastasis. *Oncogene* 2011; 30: 3429-3439 [PMID: 21399660 DOI: 10.1038/onc.2011.53]
- Wang H, Yu C, Gao X, Welte T, Muscarella AM, Tian L, Zhao H, Zhao Z, Du S, Tao J, Lee B, Westbrook TF, Wong ST, Jin X, Rosen JM,

应用要点

不同肿瘤动物模型转移靶器官预转移瘤的相继鉴定与证实, 为从预转移瘤角度进行诊断、干预提供了可能, 也开辟了肿瘤转移诊治的新路径.

■名词解释

预转移瘤(pre-metastatic niche): 在肿瘤细胞黏附定植靶器官前, 来源于原发瘤释放的TDSFs、膜泡进入体循环, 到达远处靶器官诱导其发生系列细胞、分子改变, 形成特定的组织微环境更适合肿瘤细胞在靶器官的定植与生长, 即预转移瘤。

- Osborne CK, Zhang XH. The osteogenic niche promotes early-stage bone colonization of disseminated breast cancer cells. *Cancer Cell* 2015; 27: 193-210 [PMID: 25600338 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.017]
- 19 Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 139-146 [PMID: 21251983 DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.01.002]
- 20 Do TH, Johnsen HE, Kjaersgaard E, Taaning E, Svane IM. Impaired circulating myeloid DCs from myeloma patients. *Cytotherapy* 2004; 6: 196-203 [PMID: 15203976 DOI: 10.1080/14653240410006004]
- 21 Liu C, Yu S, Zinn K, Wang J, Zhang L, Jia Y, Kappes JC, Barnes S, Kimberly RP, Grizzle WE, Zhang HG. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol* 2006; 176: 1375-1385 [PMID: 16424164 DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1375]
- 22 Huber V, Fais S, Iero M, Lugini L, Canese P, Squarcina P, Zaccacheddu A, Colone M, Arancia G, Gentile M, Seregini E, Valenti R, Ballabio G, Belli F, Leo E, Parmiani G, Rivoltini L. Human colorectal cancer cells induce T-cell death through release of proapoptotic microvesicles: role in immune escape. *Gastroenterology* 2005; 128: 1796-1804 [PMID: 15940614 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.045]
- 23 Valenti R, Huber V, Filipazzi P, Pilla L, Sovena G, Villa A, Corbelli A, Fais S, Parmiani G, Rivoltini L. Human tumor-released microvesicles promote the differentiation of myeloid cells with transforming growth factor-beta-mediated suppressive activity on T lymphocytes. *Cancer Res* 2006; 66: 9290-9298 [PMID: 16982774 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1819]
- 24 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- 25 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmed L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Labori KJ, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]
- 26 Sánchez CA, Andahur EI, Valenzuela R, Castellón EA, Fullá JA, Ramos CG, Triviño JC. Exosomes from bulk and stem cells from human prostate cancer have a differential microRNA content that contributes cooperatively over local and pre-metastatic niche. *Oncotarget* 2016; 7: 3993-4008 [PMID: 26675257 DOI: 10.18632/oncotarget.6540]
- 27 Pasquier J, Thawadi HA, Ghiabi P, Abu-Kaoud N, Maleki M, Guerrouahen BS, Vidal F, Courderc B, Ferron G, Martinez A, Al Sulaiti H, Gupta R, Rafii S, Rafii A. Microparticles mediated cross-talk between tumoral and endothelial cells promote the constitution of a pro-metastatic vascular niche through Arf6 up regulation. *Cancer Microenviron* 2014; 7: 41-59 [PMID: 24424657 DOI: 10.1007/s12307-013-0142-2]
- 28 Chioda M, Peranzoni E, Desantis G, Papalini F, Falisi E, Solito S, Mandruzzato S, Bronte V. Myeloid cell diversification and complexity: an old concept with new turns in oncology. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 27-43 [PMID: 21267772 DOI: 10.1007/s10555-011-9268-1]
- 29 Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 285-293 [PMID: 19308068 DOI: 10.1038/nrc2621]
- 30 Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 739-752 [PMID: 24060865 DOI: 10.1038/nrc3581]
- 31 Yan HH, Jiang J, Pang Y, Achyut BR, Lizardo M, Liang X, Hunter K, Khanna C, Hollander C, Yang L. CCL9 Induced by TGFβ Signaling in Myeloid Cells Enhances Tumor Cell Survival in the Premetastatic Organ. *Cancer Res* 2015; 75: 5283-5298 [PMID: 26483204 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2282-T]
- 32 Yan HH, Pickup M, Pang Y, Gorska AE, Li Z, Chytil A, Geng Y, Gray JW, Moses HL, Yang L. Gr-1+CD11b+ myeloid cells tip the balance of immune protection to tumor promotion in the premetastatic lung. *Cancer Res* 2010; 70: 6139-6149 [PMID: 20631080 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0706]
- 33 Erez N. Fibroblasts form a hospitable metastatic niche in the liver. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 465-466 [PMID: 27117331 DOI: 10.1038/ncb3352]
- 34 Wu CF, Andzinski L, Kasnitz N, Kröger A, Klawonn F, Lienenklaus S, Weiss S, Jablonska J. The lack of type I interferon induces neutrophil-mediated pre-metastatic niche formation in the mouse lung. *Int J Cancer* 2015; 137: 837-847 [PMID: 25604426 DOI: 10.1002/ijc.29444]
- 35 Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 253-268 [PMID: 22437938 DOI: 10.1038/nri3175]
- 36 Mazzoni A, Bronte V, Visintin A, Spitzer JH, Apolloni E, Serafini P, Zanovello P, Segal DM. Myeloid suppressor lines inhibit T cell responses by an NO-dependent mechanism. *J Immunol* 2002; 168: 689-695 [PMID: 11777962 DOI: 10.4049/jimmunol.168.2.689]
- 37 Sinha P, Clements VK, Ostrand-Rosenberg S. Reduction of myeloid-derived suppressor cells and induction of M1 macrophages facilitate the rejection of established metastatic disease. *J*

- Immunol* 2005; 174: 636-645 [PMID: 15634881 DOI: 10.4049/jimmunol.174.2.636]
- 38 Liu C, Yu S, Kappes J, Wang J, Grizzle WE, Zinn KR, Zhang HG. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host. *Blood* 2007; 109: 4336-4342 [PMID: 17244679 DOI: 10.1182/blood-2006-09-046201]
 - 39 Eveno C, Hainaud P, Rampanou A, Bonnin P, Bakhouch S, Dupuy E, Contreres JO, Pocard M. Proof of prometastatic niche induction by hepatic stellate cells. *J Surg Res* 2015; 194: 496-504 [PMID: 25528682 DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.005]
 - 40 Mikuriya Y, Tashiro H, Kuroda S, Nambu J, Kobayashi T, Amano H, Tanaka Y, Ohdan H. Fatty liver creates a pro-metastatic microenvironment for hepatocellular carcinoma through activation of hepatic stellate cells. *Int J Cancer* 2015; 136: E3-E13 [PMID: 25053237 DOI: 10.1002/ijc.29096]
 - 41 Eli B, Mercatali L, Ibrahim T, Campbell N, Schwarzenbach H, Pantel K, Amadori D, Kang Y. Tumor-induced osteoclast miRNA changes as regulators and biomarkers of osteolytic bone metastasis. *Cancer Cell* 2013; 24: 542-556 [PMID: 24135284 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.09.008]
 - 42 Srivastava K, Hu J, Korn C, Savant S, Teichert M, Kapel SS, Jugold M, Besemfelder E, Thomas M, Pasparakis M, Augustin HG. Postsurgical adjuvant tumor therapy by combining anti-angiopoietin-2 and metronomic chemotherapy limits metastatic growth. *Cancer Cell* 2014; 26: 880-895 [PMID: 25490450 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.005]
 - 43 Liu S, Jiang M, Zhao Q, Li S, Peng Y, Zhang P, Han M. Vascular endothelial growth factor plays a critical role in the formation of the pre-metastatic niche via prostaglandin E2. *Oncol Rep* 2014; 32: 2477-2484 [PMID: 25333935 DOI: 10.3892/or.2014.3516]
 - 44 von Boehmer H, Daniel C. Therapeutic opportunities for manipulating T(Reg) cells in autoimmunity and cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 51-63 [PMID: 23274471 DOI: 10.1038/nrd3683]
 - 45 Zhang C, Zhou C, Wu XJ, Yang M, Yang ZH, Xiong HZ, Zhou CP, Lu YX, Li Y, Li XN. Human CD133-positive hematopoietic progenitor cells initiate growth and metastasis of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2014; 35: 2771-2777 [PMID: 25269803 DOI: 10.1093/carcin/bgu192]
 - 46 Jung T, Castellana D, Klingbeil P, Cuesta Hernández I, Vitacolonna M, Orlicky DJ, Roffler SR, Brodt P, Zöller M. CD44v6 dependence of premetastatic niche preparation by exosomes. *Neoplasia* 2009; 11: 1093-1105 [PMID: 19794968 DOI: 10.1593/neo.09822]
 - 47 Steele CW, Karim SA, Leach JD, Bailey P, Upstill-Goddard R, Rishi L, Foth M, Bryson S, McDaid K, Wilson Z, Eberlein C, Candido JB, Clarke M, Nixon C, Connelly J, Jamieson N, Carter CR, Balkwill F, Chang DK, Evans TR, Strathdee D, Biankin AV, Nibbs RJ, Barry ST, Sansom OJ, Morton JP. CXCR2 Inhibition Profoundly Suppresses Metastases and Augments Immunotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29: 832-845 [PMID: 27265504 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.014]
 - 48 Park HJ, Gusarova G, Wang Z, Carr JR, Li J, Kim KH, Qiu J, Park YD, Williamson PR, Hay N, Tyner AL, Lau LF, Costa RH, Raychaudhuri P. Deregulation of FoxM1b leads to tumour metastasis. *EMBO Mol Med* 2011; 3: 21-34 [PMID: 21204266 DOI: 10.1002/emmm.201000107]
 - 49 Wong CC, Tse AP, Huang YP, Zhu YT, Chiu DK, Lai RK, Au SL, Kai AK, Lee JM, Wei LL, Tsang FH, Lo RC, Shi J, Zheng YP, Wong CM, Ng IO. Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 1645-1658 [PMID: 25048396 DOI: 10.1002/hep.27320]
 - 50 Otto B, Koenig AM, Tolstonog GV, Jeschke A, Klaetschke K, Vashist YK, Wicklein D, Wagener C, Izbicki JR, Streichert T. Molecular changes in pre-metastatic lymph nodes of esophageal cancer patients. *PLoS One* 2014; 9: e102552 [PMID: 25048826 DOI: 10.1371/journal.pone.0102552]

同行评价

本文讨论了肿瘤复发转移的可能机制,观点新颖,具有一定实用意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



数字胃肠造影与腹部CT对胃癌的临床诊断

吴海利

■背景资料

近年来,胃癌发病率每年呈显著上升趋势,严重影响患者的日常生活质量。目前临床诊断早期胃癌通常采用CT和数字胃肠造影进行确诊,两者均可对胃癌分期做出准确判断。

吴海利, 天津医科大学宝坻临床学院放射科 天津市 301800

吴海利, 初级医师, 主要从事普通放射学方面的研究。

作者贡献分布: 本文由吴海利独立完成。

通讯作者: 吴海利, 初级医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津医科大学宝坻临床学院放射科。
zhaojun222b@163.com

收稿日期: 2017-04-28

修回日期: 2017-05-09

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-06-28

Clinical diagnosis of gastric cancer by digital gastrointestinal radiography and abdominal CT

Hai-Li Wu

Hai-Li Wu, Department of Radiology, Baodi Institute of Clinical Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China

Correspondence to: Hai-Li Wu, Junior Physician, Department of Radiology, Baodi Institute of Clinical Medicine, Tianjin Medical University, 8 Guangchuan Road, Baodi District, Tianjin 301800, China. zhaojun222b@163.com

Received: 2017-04-28

Revised: 2017-05-09

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-06-28

■同行评议者

臧璐, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科

Abstract

AIM

To assess the value of digital gastrointestinal radiography and CT in the diagnosis of gastric cancer.

METHODS

Forty-two patients with gastric cancer who underwent CT and digital gastrointestinal radiography at our hospital from November 2015 to 2016 were enrolled in this study. The results of the two modalities were confirmed pathologically or surgically and then compared. The imaging features were also analyzed.

RESULTS

The digital gastrointestinal imaging showed 42 cases of patients with gastric cancer: display characteristics of digital gastrointestinal radiography detection: gastric ulcer 3 cases, gastric mucosal folds destruction in 2 cases, 6 cases, gastric intraluminal filling defect of gastric motility disappeared in 5 cases, 4 cases of coarctation of the stomach contour deformation; CT showed that 2 cases of liver metastasis of gastric cavity stenosis in 2 cases, 3 cases, 6 cases of gastric wall thickening, ascites and pyloric obstruction of gastric intraluminal mass 2 cases, stomach lymph node metastasis and abdominal aorta, hepatic portal area, portacaval space in 2 cases, 3 cases with pancreatic metastasis, enhanced scan showed 2 cases of abnormal gastric wall strengthening digital gastrointestinal radiography in diagnosis of gastric cancer. The sensitivity and specificity of digital gastrointestinal radiography in the diagnosis of gastric cancer were 96.61% and 77.50%, respectively, with a Kappa value of 0.768. CT had a sensitivity of 93.22% and a specificity of 72.50%, with a Kappa value of 0.742.

CONCLUSION

Both digital gastrointestinal radiography and CT in clinical diagnosis of gastric cancer have

their own advantages and disadvantages. CT is superior to digital gastrointestinal radiography in the evaluation of distant metastasis, tumor extent, lymph node status, and surgical indications.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digital gastrointestinal radiography; CT; Gastric cancer

Wu HL. Clinical diagnosis of gastric cancer by digital gastrointestinal radiography and abdominal CT. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1640-1644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1640.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1640>

摘要

目的

研究数字胃肠造影技术与腹部CT在临床中对胃癌的诊断价值。

方法

选取2015-11/2016-11经天津医科大学宝坻临床学院采用CT和数字胃肠检查胃癌的患者纳入42例, 检查结果均已得到病理学和临床手术证实。比较两种检查结果并对影像学特点进行分析。

结果

经数字胃肠造影显示42例胃癌患者特征: 胃癌性溃疡3例、胃黏膜皱壁破坏2例、胃腔内充盈缺损6例、胃蠕动减弱消失5例、胃轮廓缩窄变形4例; CT检测显示: 肝脏转移2例、胃腔狭窄2例、胃壁增厚3例、腹水及幽门梗阻6例、胃腔内肿块2例、胃部淋巴结转移和腹部主动脉、肝门区、门腔静脉间隙2例、胰腺转移3例, 增强扫描可见胃壁强化异常2例。数字胃肠造影特异度为77.50%、灵敏度96.61%, $Kappa = 0.768$; CT胃癌诊断特异度为72.50%、灵敏度93.22%, $Kappa = 0.742$; CT与数字胃肠造影均有较高的诊断率。

结论

数字胃肠造影与CT在临床中诊断胃癌各有优势和不足, 但CT对远处脏器转移转移和肿块范围、淋巴结的诊断及手术适应证评估明显优于数字胃肠造影, 两者结合值得临床推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 数字胃肠造影; CT; 胃癌

核心提要: CT诊断数据可对胃癌手术进行评估, 可有效观察到脏器和远处淋巴结转移; 通过数字胃肠造影可清晰观察到胃癌腔内的动态, 后期数字化图像经处理后照片质量较为清晰, 提高了临床诊断水平。数字胃肠造影联合CT可改善患者生存率, 提高临床预后。

吴海利. 数字胃肠造影与腹部CT对胃癌的临床诊断. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1640-1644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1640.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1640>

0 引言

随着我国老龄化逐渐加重, 胃癌发病率也随之上升占胃部恶性肿瘤的95%。胃癌早期无明显症状, 中期部分患者会出现厌食、腹痛、乏力及上腹正中及下腹部有压痛等症状。胃癌发病年龄段多为50岁以上, 男女发病率为2:1。胃癌临床预后和胃癌病理分期、治疗、组织类型、部位及生物学等措施相关。目前诊断胃癌应用胃镜结合病理活检可作为临床确诊依据^[1,2]。CT与数字胃肠造影在诊断胃癌中具有较高的确诊率。本研究采用数字胃肠造影和CT进行诊断并观察两种检测方法的准确性, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-11/2016-11在天津医科大学宝坻临床学院行完整胃部检查的患者纳入42例, 年龄39-78岁, 平均年龄47岁 ± 3.81 岁, 病程1-22 mo, 平均病程为7 mo ± 2.2 mo; 所纳入患者均采用CT和数字胃肠造影及病理活检。数字胃肠造影检测显示: 胃癌性溃疡3例、胃黏膜皱壁破坏2例、胃腔内充盈缺损6例、胃蠕动减弱消失5例、胃轮廓缩窄变形4例; CT检测显示: 肝脏转移2例、胃腔狭窄2例、胃壁增厚3例、腹水及幽门梗阻6例、胃腔内肿块2例、胃部淋巴结转移和腹部主动脉、肝门区、门腔静脉间隙2例、胰腺转移3例, 增强扫描可见胃壁强化异常2例。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 上腹疼痛、食欲缺乏、恶心呕吐等; 排除标准: 患有心脑血管疾病、神经疾病等患者给予排除。

1.2.2 检查: 数字胃肠造影: 应用德国SIEMENS ICONOS R200数字胃肠造影X线机, 检查前12 h

■ 研究前沿

目前临床常用CT检查对肠胃道的肿瘤具有一定的诊断价值, 他能够很好地观察患者消化道内外的情况以及附近器官有无发生转移。而且对于一些向壁外或是壁间生长的胃肠道肿瘤, CT检查往往比内镜和消化道造影检查更具有优势。数字胃肠造影对胃肠道疾病具有良好造影诊断。两者结合应用还需进一步研究。

■ 相关报道

韩建军等学者研究发现数字胃肠造影与多层螺旋CT在胃癌诊断具有良好的应用价值, 张爱农等研究发现数字胃肠造影联合螺旋CT在胃癌诊断具有良好的预后性和确诊率。

创新盘点

本文探讨了CT联合数字胃肠造影在临床诊断胃癌的合理应用,为今后临床提供重要诊断依据.

表 1 胃癌病理分期与数字胃肠造影和CT扫描T分期的比较 n(%)

病理分期	总例数(n)	检查方法		χ^2 值	P值
		CT扫描	数字胃肠造影		
T分期					
T ₁	8	5(11.90)	4(0.95)	0.079	>0.05
T ₂	9	7(16.66)	5(11.90)	0.714	>0.05
T ₃	11	7(16.66)	6(14.28)	0.857	>0.05
T ₄	14	13(30.95)	11(26.19)	0.846	>0.05
合计	42	32(76.19)	26(61.90)	0.812	>0.05
N分期					
N ₁	12	8(19.00)	7(16.66)	0.876	>0.05
N ₂	10	7(16.66)	6(14.28)	0.857	>0.05
N ₃	8	6(14.28)	4(0.95)	0.066	>0.05
N ₄	12	9(21.42)	7(16.66)	0.777	>0.05
合计	42	30(71.42)	24(17.50)	8.005	>0.05

CT: 计算机断层扫描.

禁止患者饮用食水, 检查前给予患者200 mL硫酸钡混悬液, 5 min后给予3 g产气剂服用, 叮嘱患者连续翻动, 观察胃壁在不同角度和体位下的状态. CT检查: 采用飞利浦Brilliance16排螺旋CT机, 扫描前12 h禁止患者饮用食水, CT扫描前半小时口服500-1000 mL温水, 肘静脉注射碘海醇100 mL, 速度2.5-3.5 mL/s, 扫描时间为1-2 ms, 厚度5-10 mm, 间距10-12 mm.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行数据分析, 并采用Kappa一致性检验, $Kappa < 0$, 为结果无实际意义; $Kappa > 0$, 表示 $Kappa \geq 0.75$ 为一致性具有实际意义. 采用TNM诊断准确性之间差异, 应用 χ^2 检验. 特异度 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数) $\times 100\%$, 灵敏度 = 真阳性人数/(真阳性人数+假阳性人数) $\times 100\%$. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 比较数字胃肠造影和CT扫描检测的Kappa指数 数字胃肠造影特异度为77.50%、灵敏度96.61%, $Kappa = 0.768$; CT胃癌诊断特异度为72.50%、灵敏度93.22%, $Kappa = 0.742$. $Kappa$ 证实两种诊断方法与病理检查结果一致性较高.

2.2 数字胃肠造影与CT准确率率的比较 术前病理分期显示: T₁ 8例、T₂ 9例、T₃ 11例、T₄ 14例; CT扫描与数字胃肠造影结合诊断准确率差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后病理分期结果: N₁ 12例、N₂ 10例、N₃ 8例、N₄ 12例, 两种诊断

方法准确性对比无显著差异($P > 0.05$, 表1). 结果显示, CT和数字胃肠造影对胃癌腔内病变具有较高确诊率, 在早期应用上述两种检测方法可有利于观察黏膜改变与胃动态情况. 研究显示, CT对胃癌性溃疡检测显著低于数字胃肠造影. CT除检查胃癌病变外, 还可观察胃周围脏器及淋巴结是否转移.

3 讨论

数字胃肠造影是目前临床中运用较广且分辨率较高的一种仪器, 是由数字图像处理器、影像增强器、高分辨率组成, 还可连续摄片获得多幅图像, 观察微小病变更加清晰, 本文有2例患者经检查显示早期胃癌局限性黏膜破坏较为清晰^[3,4]. 数字胃肠造影可及时捕捉到微小变化, 还具备动态回放功能. 此方法对食管病变具有较高的特异度和灵敏度, 本研究12例贲门胃底癌应用数字胃肠造影技术检测可清晰观察到病变性质、大小及形态功能^[5,6]. 数字成像对照片黑化度、测量具有较高的图像处理功能, 保证了图像清晰度. 数字胃肠造影因简单方便, 便于使用UP盘和光盘储存, 方便了患者再次复查. 可通过数字成像系统PACS将图像传输到各科室, 提高了诊断水平^[7,8]. 缺点是不能观察病变周围与脏器之间是否发生关联及淋巴结转移等情况^[9,10].

早期胃癌采用胃肠CT难以确诊, 应与数字胃肠造影相结合. CT检查的价值在于对胃癌进行分期和对手术不可切除性的估价及胃癌

应用要点

CT联合数字造影术对早期胃癌淋巴结转移和脏器转移具有良好的评估, 临床中单纯运用一种方法诊断, 不能断定胃癌患者是否能接受手术治疗和准确评估胃癌分期, 两种方法结合诊断胃癌可提高诊断率.

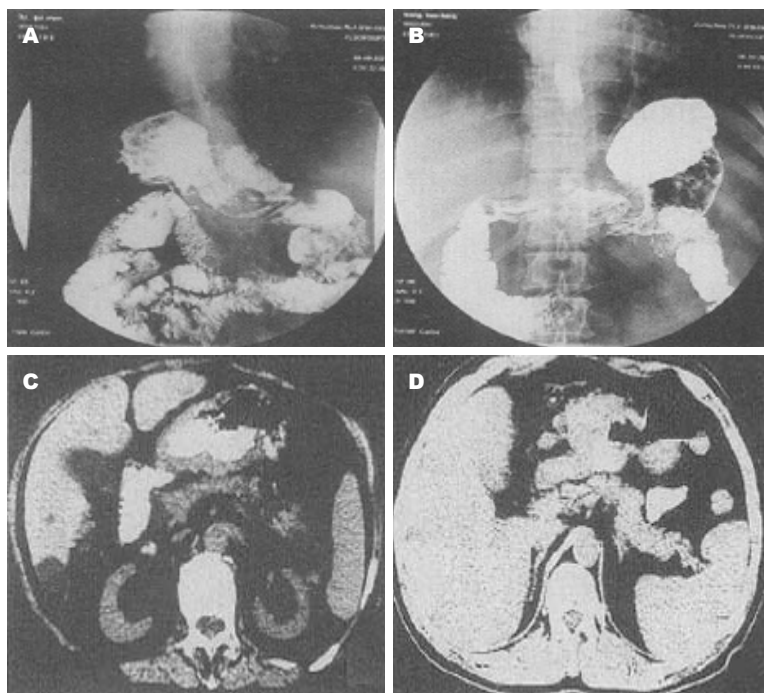


图1 数字胃肠造影与CT扫描. A: 数字胃肠造影显示: 胃小弯处黏膜破坏, 并见环堤、溃疡; 胃窦部狭窄, 蠕动消失; B: CT扫描显示胃角: 胃角切迹处有一肿块, 胃壁厚, 胃腔缩小, 伴有肝转移; C: 数字胃肠造影诊断显示: 胃体及胃窦黏膜破坏, 并见环堤、溃疡; D: CT扫描: 胃体及胃窦部不规则软组织肿块; 胃壁增厚, 腹腔、腹膜后未见肿大淋巴结。

名词解释

计算机断层扫描(CT): 利用精确准直的X线束、 γ 射线、超声波等, 与灵敏度极高的探测器一同围绕人体的某一部位作一个接一个的断面扫描, 具有扫描时间快, 图像清晰等特点, 可用于多种疾病的检查;

数字胃肠造影: 主要是用来检查胃肠道疾病的X线检查设备, 主要对咽喉部、食道、胃、十二指肠、空回肠及结肠各种疾病的造影诊断。

手术后的随访, 了解有无复发. 1981年MosS提出了CT对胃癌的分期法. I期腔内肿块, 胃壁增厚 $<1\text{ cm}$; II期胃壁增厚 $>1\text{ cm}$, 无周围脏器侵犯和转移; III期胃壁增厚 $>1\text{ cm}$, 伴有邻近器官直接侵犯, 但无远处转移; IV期胃壁增厚伴有转移, 周围脏器侵犯及局部淋巴结转移可有可无^[11,12]. 本文病例中符合T₁期的8例, T₂期9例, T₃期11例, T₄期14例^[13,14]. 只要没有肝转移和远处淋巴结转移, 手术探查仍然是必要的(图1). 胃癌次全切除后, CT对局部复发、淋巴结转移的估计是可靠的, 因手术后复发的主要形式为淋巴结和脏器转移^[15,16]. 我们也赞同淋巴结增大呈蚕蚀状、囊状、花斑状、串珠状是淋巴结转移的特征性表现. 不足之处是对早期胃癌和恶性溃疡的显示低于胃肠造影, 且无法观察胃肠道的动态变化^[16].

数字胃肠造影检测显示: 胃癌性溃疡3例、胃黏膜皱壁破坏2例、胃腔内充盈缺损6例、胃蠕动减弱消失5例、胃轮廓缩窄变形4例; 胃癌的鉴别诊断主要有胃炎、胃巨黏膜肥厚症的皱壁是较广泛增厚且均匀. 而胃癌的胃壁增厚较局限, 多偏于一侧, 广泛性增厚不均匀^[17,18]. 良性病变胃壁较柔软, 厚度随充盈程度的大小而改变, 胃癌浸润的胃壁厚度不变^[19,20]. 胃良

性息肉、腺瘤造成的胃壁增厚形态规则、均匀、光滑, 与周围胃壁分界清楚, 脂肪瘤可根据CT值作出诊断, 而胃癌的胃壁增厚界限不明, 常伴有胃外的浸润和远处淋巴结及脏器的转移^[21-24].

本文报告了42例胃癌的数字胃肠造影及胃肠CT检查, 我们认为数字胃肠造影对于胃癌腔内改变较为清楚, 也适合于动态观察, 特别是数字化图像的后处理, 提高了照片质量和诊断水平^[25,26]. 胃肠CT的优点主要是对胃癌能否手术做一估价, 认为发现有远处淋巴结和脏器转移, 手术效果不好. 同时提出两种检查方法各有所长, 应互相补充, 为临床治疗提供有利帮助^[27,28].

参考文献

- 葛均波, 徐永健. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 375
- 张爱农, 刘晓东, 汪纬. 数字胃肠造影与螺旋CT在胃癌诊断中的价值. 实用医学影像杂志 2013; 14: 284-286
- 胡祥. 胃癌的临床分期及其重要意义. 中国实用外科杂志 2011; 31: 652-656
- 邹子仪, 高振华. 多层螺旋CT在进展期胃癌术前分型及T分期的应用价值. 现代医院 2012; 12: 83-85
- 单华. 进展期胃癌CT表现与其组织分化程度的相关性研究. 中国CT和MRI杂志 2015; 13: 60-63
- 吴俊平, 王洪斌. 210例低位及出口产钳助产研究. 检

同行评价

本文研究胃癌患者采用CT联合数字胃肠造影进行诊断,是临床中需要关注的重点,有一定的临床价值。

- 7 验医学杂志 2014; 11: 2583-2584
- 8 高楠, 杨鹂. 最新临床妇产科诊疗技术. 天津: 科技翻译出版社, 2012
- 9 韩玉昆, 杨于嘉, 邵肖梅, 周从乐, 朱小瑜. 新生儿缺血性脑病. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 105-123
- 10 谢幸, 苟文丽. 妇产科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 198-203
- 11 张为达. 中华围产医学. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1017-1019, 1021-1022
- 12 李建国. 试论中医对难产的预防. 甘肃中医 2003; 16: 42-44
- 13 韩建军. 数字胃肠造影与多层螺旋CT在胃癌诊断中的应用价值. 世界临床医学 2016; 10
- 14 冯建林, 张海霞. 数字胃肠造影与腹部CT在胃癌诊断方面的效果分析. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊 2016; 16: 243, 246
- 15 武佩华. 数字胃肠低张双重造影与多排螺旋CT检查对胃癌的诊断价值. 中国保健营养月刊 2013; 23: 1003
- 16 楼国祥. 分析数字胃肠造影与CT在胃癌诊断中的临床效果. 中国实用医药 2014; 9: 94-95
- 17 Levine MS, Laufer I. The gastrointestinal tract: dos and don'ts of digital imaging. *Radiology* 1998; 207: 311-316 [PMID: 9577474 DOI: 10.1148/radiology.207.2.9577474]
- 18 Lee DH, Ko YT. Advanced gastric carcinoma: the role of three-dimensional and axial imaging by spiral CT. *Abdom Imaging* 1999; 24: 111-116 [PMID: 10024392 DOI: 10.1007/s002619900456]
- 19 Heye T, Kuntz C, Dux M, Encke J, Palmowski M, Autschbach F, Volke F, Kauffmann GW, Grenacher L. CT and endoscopic ultrasound in comparison to endoluminal MRI: preliminary results in staging gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2009; 70: 336-341 [PMID: 18337043 DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.01.037]
- 20 Liao SR, Dai Y, Huo L, Yan K, Zhang L, Zhang H, Gao W, Chen MH. Transabdominal ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3399-3404 [PMID: 15526355 DOI: 10.3748/wjg.v10.i23.3399]
- 21 Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, Wu MT, Liu GC. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007; 242: 472-482 [PMID: 17255419 DOI: 10.1148/radiol.2422051557]
- 22 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]
- 23 Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultra-sonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 43-47 [DOI: 10.3748/wjg.v12.i1.43]
- 24 Fukuya T, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, Maehara Y, Masuda K. Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 73-81 [PMID: 9022773 DOI: 10.1097/00004728-199701000-00014]
- 25 古杰洪, 王海林, 陈胜利, 莫蕾. 16层螺旋CT对胃癌局部侵袭范围判断的探讨. 中国临床医学影像杂志 2006; 17: 404-406
- 26 严超, 朱正纲, 詹维伟, 燕敏, 于颖彦, 刘炳亚, 尹浩然, 林言箴. 经腹超声检查对胃癌术前评估的价值. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 121-124
- 27 陆军, 武心萍. 超声在诊断贲门、胃癌中与X线、胃镜的对比研究. 医学影像学杂志 2003; 13: 251-253
- 28 阿孜古力·马义尔, 叶秀芳. 胃癌原发灶超声征象多元因素分析与淋巴结转移相关性的研究. 宁夏医学杂志 2011; 33: 309-312
- 29 宋喜宽, 鲁忆南. 数字胃肠造影与CT在胃癌诊断中的价值. 西部医学 2012; 24: 741-742

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 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。

非酒精性脂肪性肝炎的药物治疗进展

冷雪君, 颜学兵

冷雪君, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科
江苏省徐州市 221002

冷雪君, 主要从事病毒性肝炎诊断及治疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. 2011-WS-068.

作者贡献分布: 冷雪君进行综述; 颜学兵负责审校.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科.
yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2017-04-12

修回日期: 2017-05-03

接受日期: 2017-05-11

在线出版日期: 2017-06-28

Pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2017-04-12

Revised: 2017-05-03

Accepted: 2017-05-11

Published online: 2017-06-28

Abstract

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), the more aggressive form of non-alcoholic fatty liver disease, may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Only changes in diet and lifestyle are hard to maintain and have little effect in delaying the progression of NASH. Traditional methods are effective in reducing steatosis and inflammation, but they have no effect on fibrosis, which is the main determinant of patient outcome. With the understanding of the pathogenesis and progression of NASH, several promising novel therapies to target and possibly reverse fibrosis are being evaluated, making the future of NASH therapy more optimistic.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Non-alcoholic steatohepatitis; Therapy; Farnesoid X receptor; Glucagon-like peptide agonist; Reactive oxygen species

Leng XJ, Yan XB. Pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1645-1654 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1645.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1645>

摘要

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪肝病的进展形式,可能会进展为肝硬化或肝细胞性肝癌.单纯的节食及生活方式改变难以坚持,且无法减缓疾病进展.传统治疗方法对脂肪变性和炎症有效,但其对纤维化无效,

背景资料

近年针对非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)治疗的指南更新迅速,随着治疗NASH药物研制进展,各类新药有望陆续上市,如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂.

同行评议者

唐映梅, 副主任医师, 昆明医科大学第二附属医院消化内科

■ 研发前沿

由于NASH新药多处于临床试验阶段, 仍有许多问题尚未解决, 如果对各类药物作用机制及其相应特点不熟悉, 盲目用药可能会给患者以后的治疗带来众多问题, 同时也不利于未来治疗的发展。

而纤维化恰巧是判断患者预后的一种重要标准。随着对NASH发病机制和进展了解的不断深入, 目前正在进行的研究评估了一些前景良好的、靶向治疗, 同时可逆转纤维化的新型治疗方法, 这些均使得未来NASH治疗前景更加乐观。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 治疗; 法尼酯X受体; 胰高血糖素样肽-1; 活性氧

核心提要: 目前尚无美国食品药品监督管理局批准的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)治疗药物, 迫切需要有效的治疗方法。随着对NASH发病机制不断深入了解, 希望通过各类新药的研发, 改变现有饮食和运动调节治疗效果欠佳的局面。

冷雪君, 颜学兵. 非酒精性脂肪性肝炎的药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1645-1654 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1645.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1645>

0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)是西方国家慢性肝病最常见的病因, 同时也是世界范围内肝脏相关疾病发病与死亡的首要病因^[1]。在美国, NAFLD患病率约30%, 而我国成人NAFLD患病率也呈迅速增长态势, 部分地区患病率高达30%, 且越来越多的病毒性肝炎合并NAFLD^[2]。近5年, 国内外更新了多部关于NAFLD的临床指南^[3-9], 足以说明当前人们对此类疾病的重视。NAFLD代表着一类临床病理疾病, 初步认为, 此类疾病是由于肝细胞内脂肪过度积累引起(脂肪变性)。通常认为, NAFLD为代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的肝脏表现, MS同时还包括肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高血压和高血脂。NAFLD广义分为两类, 分别是仅有脂肪变性的非酒精性脂肪肝和进展性亚型——非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 可伴有细胞损伤、炎性细胞浸润及肝细胞气球样变, 进一步进展形成肝纤维化、肝硬化(liver cirrhosis, LC), 甚至肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。预计在未来5-15年, NASH将取代丙型肝炎

炎病毒(hepatitis C virus, HCV)成为终末期肝病进行肝移植的首要病因^[10]。

不仅对成年人, NAFLD也逐渐成为青少年和年轻人(adolescents and young adults, AYAs)的重要健康负担。这与肥胖和MS在AYAs中发病率的上升, 及不健康的生活方式是密切相关的^[11]。目前美国食品药品监督管理局(the United States Food and Drug Administration, FDA)尚未批准治疗NASH的药物。因此, 对能控制NASH复杂病理生理进展的有效治疗手段的需求不容忽视。目前, 在研发管线上, 有许多针对疾病进展过程中不同阶段和分子事件的新型药物, 同时一些既往“超说明书”应用治疗的药物目前仍在使用。因此, 本文旨在介绍NASH病理生理机制的基础上, 回顾性总结当前NASH治疗的可及手段和最新药物研制进展。

1 NASH致病原理

关于NASH的发病机制目前仍处于争论阶段。在传统的“二次打击”假说中, 肝脂肪变性是第一次“打击”, 他增强了肝脏对随后的第二次打击的敏感性, 而第二次打击则可引起肝损伤、炎症和纤维化。但根据最新的研究发现, “多次平行打击”假说更受青睐。该理论认为, 引起肝脏损伤的不同致病事件是平行发生的, 而非相继连续发生。简单的脂肪变性和NASH是两种具有不同自然疾病进程的不同疾病。所有引起NASH的均可能为潜在的药物作用靶点, 包括IR、脂质毒性、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、脂肪组织功能紊乱和自身免疫、细胞因子分泌及肠道肝脏轴的调节改变^[12](图1)。

NASH多种分子干扰的病理生理机制是复杂且多因素的。但由于代谢失衡引起肝脏内脂肪过度堆积, 主要有以下3种原因: (1)增加了膳食纤维的吸收或从肠道向肝脏的传递, 或肠道生理功能或微生物调节异常; (2)增加了来自非酯化蓄积池(主要来自白脂肪组织)的游离脂肪酸的流入; (3)增加了过量碳水化合物重新合成肝脏脂肪(和/或脂肪组织IR引起的高胰岛素血症)^[13]。当这些过程无法被肝脏代偿分泌的极低密度脂蛋白所抵消, 或由其他代谢途径利用, 就会在肝脏细胞内出现甘油三酯和游离脂肪酸的净沉积。

通常认为肝细胞脂质毒性主要由游离脂

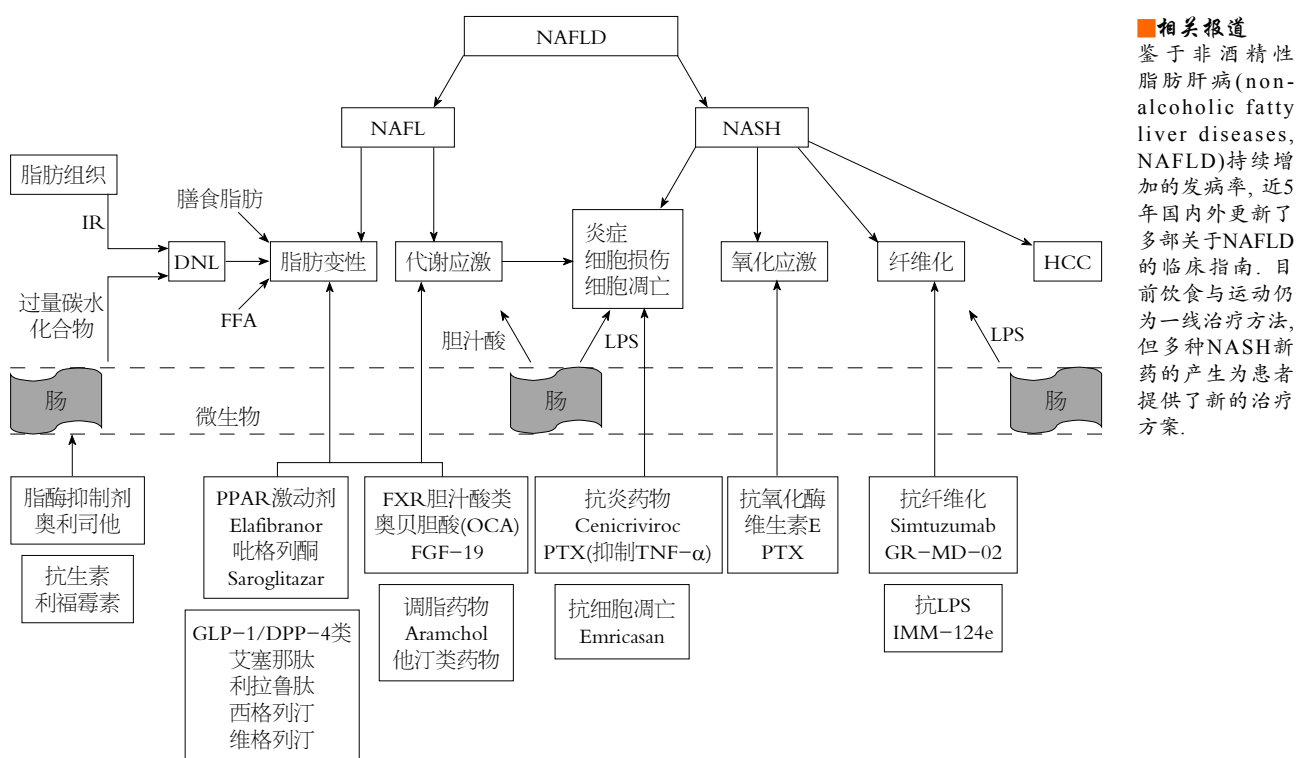


图1 NASH发病机制进展过程及目前“超说明书”应用或在研的治疗药物预期作用位点。DNL: 脂质新生作用; FFA: 游离脂肪酸; NAFL(D): 非酒精性脂肪肝(病); NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; PTX: 己酮可可碱; HCC: 肝细胞性肝癌; PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; DPP-4: 二肽基肽酶-4; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α 。

肪酸及其代谢物引起,而甘油三酯聚集的影响性较小。肝内的这种改变对线粒体和内质网造成额外的代谢压力,同时产生了许多压力诱导反应,包括活性氧的释放,及免疫细胞和其他细胞损伤介质的补充。这一系列反应引起了更多的细胞损伤,包括更多炎症、程序性细胞死亡(凋亡)和由活化肝星状细胞引起的胶原沉积而造成的纤维化重塑^[14]。

研究^[15]表明,肠道微生物群的变化在NAFLD的发生和发展进程中可能发挥重要作用。肠道微生物群的变化可引起细菌易位,尤其是称为脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的高免疫反应性革兰氏阴性细胞壁成分,进入体循环,进一步加重了由活化巨噬细胞和枯否细胞引起的炎症进展。

2 节食及运动锻炼

NASH管理的一线方案包含生活方式改变,主要是持续性减重(通过限制摄入热量)及增加运动锻炼。3%的轻微减重可能减轻肝脏脂肪变性,而对NASH患者,需减重10%以上才能减轻炎症并逆转纤维化^[16]。即使在管理良好的环境中,仅有少数患者成功并持续约10%的减重。

鉴于生活方式改变实行较困难,预计在未来,生活方式改变同药物治疗的联合将成为NASH管理的规范。

3 NASH的药物治疗选择

3.1 过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activator receptors, PPARs)是一组分子受体,在肝内、脂肪组织、心脏、骨骼肌和肾脏内表达,通过转录调节多种代谢过程,包括 β -氧化、脂质运输及糖生成。共有3种PPAR(α 、 β/δ 、 γ),虽其组织分布不同,但均作用于相同的DNA片段。

PPAR α 激动剂,如贝特类降脂药,广泛应用于高甘油三酯血症的治疗,但可能由于受体在肝外组织广泛分布,尚未显示对NAFLD的特异性。存在于巨噬细胞中的PPAR δ ,对降低巨噬细胞和枯否细胞活化及增加脂肪酸氧化有效。尽管PPAR β/δ 激动剂(GW501516)在初期试验中认为是具有前景的,但该药物可能因为安全问题而被中止研究^[17]。

3.1.1 Elafibranor: 作为一种PPAR α/δ 双效激动剂,Elafibranor能有效改善腹部肥胖患者的肝

■ 创新盘点

治疗NASH新药种类繁多, 建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上大部分药物目前仍处于临床试验阶段, 详细了解各类药物的作用机制, 掌握未来治疗前沿技术。

内和外周胰岛素敏感性, 同时调节糖稳态和脂质代谢, 并能够减少炎症发生。一项多中心、国际性、随机、双盲、安慰剂对照的临床IIb期试验研究^[18], 将无LC的NASH患者随机分为3组: 分别接受Elafibranor 80 mg/d($n = 93$), Elafibranor 120 mg/d($n = 91$)及安慰剂组($n = 92$), 共治疗52 wk。初期研究结果显示, 与安慰剂组相比, 应用Elafibranor 120 mg/d组NASH改善率更高, 肝酶、血脂、葡萄糖及全身炎症指标水平显著降低。Elafibranor耐受性良好, 并未导致体重增加或心脏事件等不良事件, 但却可引起轻微、可逆的血清肌酐水平升高。

3.1.2 噻唑烷二酮类: PPAR γ 激动剂, 目前以噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)药物形式, 作为胰岛素增敏剂广泛应用于糖尿病的治疗中。也有研究显示TZDs对NASH治疗有效。一项PIVENS试验研究, 将吡格列酮、VitE和安慰剂比较, 虽吡格列酮组具有改善NASH组织学的趋势, 但并未能达到研究目标。与对照组相比, 试验组能观察到血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶水平显著下降, 以及肝脏脂肪变性和小叶性炎症的改善, 但纤维化程度未见明显改善^[19]。同时, 已知的增重不良反应(同样在PIVENS研究中也出现)和可能引起药物相关性充血性心力衰竭风险, 都限制了其在NASH治疗中的应用。近期由Musso等^[20]进行的一项评估TZDs用于NASH治疗的随机对照临床试验, 研究显示, TZDs能够逆转进展性纤维化并改善整体纤维化阶段。在所有的TZDs治疗方案中, 吡格列酮对NASH的效用最全面, 同时也在非糖尿病患者中也可观察到这些治疗效果。

3.1.3 Saroglitazar: Saroglitazar于2013年在印度获批上市, 是全球首个新型的PPAR α/γ 双效激动剂, 用于治疗糖尿病性血脂异常, 尤其适用于他汀类药物无法控制的由2型糖尿病引起的血脂异常和高甘油三酯血症。在临床前期研究模型中, Saroglitazar能够有效降低血脂水平并提高胰岛素敏感性^[21]。且有研究^[22]显示该药物能够显著降低NAFLD和肝活检证实的NASH患者的ALT水平。仍需要更多的临床研究以证明该药物的临床有效性。

3.2 法尼酯X受体胆汁酸类 法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种在人体组织内高度表达的核激素受体, 参与包括肝脏、肠

道和肾脏的胆红素代谢。胆汁酸为FXRs的天然配体。FXRs能够调节编码胆固醇7-羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)的基因表达, 而CYP7A1正是胆汁酸合成的限速酶。此外, FXRs在碳水化合物和脂质代谢及调控胰岛素敏感性中发挥重要作用。出现肝脏损伤时, FXRs也可调节肝细胞的生长和再生。此外, 在NAFLD和NASH的动物模型中, FXR激活可预防脂肪性肝损伤, 并能改善高脂血症、葡萄糖耐受不良和胰岛素敏感性^[23]。

3.2.1 奥贝胆酸: 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)是一种胆汁酸合成衍生物和FXR激动剂, 为高度亲脂性, 无内源性胆汁淤积活性。在胆汁淤积、肝纤维化的小鼠模型中, OCA具有抗胆汁淤积活性(阻止胆汁流出障碍), 能够逆转肝纤维化和肝硬化, 同时可降低门脉高压^[24]。目前正在进行无LC、经肝活检证实的NASH患者的FLINT研究(一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究)^[25]。在此项研究中, 283名患者随机接受OCA 25 mg/d($n = 141$)或安慰剂($n = 142$)治疗72 wk。结果显示, OCA组具有显著的组织学及纤维化评分改善。OCA治疗患者中, 约23%观察到瘙痒等不良反应, 导致一些受试者中止服药。同时OCA治疗组还可能出现血脂异常的加重, 虽这种不良反应是可逆的, 但仍需要对可能出现的心血管意外进行密切监测。但到目前为止, 仍认为OCA在治疗NASH方面极具前景。接下来进行的临床III期试验研究(NCT02548351)有望证实该药物的治疗有效性。

3.2.2 NGM-282: 成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)是一种通过FXR活化转录调节的激素, 能应对回肠末端餐后胆汁酸的大量涌入。FGF19与FGF受体(FGF receptor, FGFR)4/ β -klotho(一种单次跨膜蛋白)受体复合物结合。在肝细胞膜上, 促进糖原合成的同时抑制糖异生^[26]。NGM-282是人工合成的FGF19激素。有研究显示, FGF19的过度表达可促进转基因小鼠的肝脏肿瘤发展, 且FGFR4的活化对肝细胞有促癌作用。因此, 设计合成NGM282旨在消除FGF19与致癌特性相关信号元素的同时, 保留FGFR1c亚型和FGFR4诱导的天然激素信号活动, 从而直接调节代谢和胆汁酸合成。NGM282提供了一个独特的机会, 在无潜在致癌风险的同时, 平衡FGF19双重作用机制,

能够开展多元化研发计划以有效评估其药物机制和价值, 并最大化临床和商业潜力^[27]。目前一项临床II期试验研究(NCT02443116)评估了NGM-282的12 wk治疗周期对NASH患者的影响。

3.3 调脂药物 硬脂酰辅酶A脱氢酶(stearoyl-coA desaturase, SCD)位于内质网, 能催化单一不饱和脂肪酸合成的限速阶段。动物试验研究显示, SCD-1异构体的缺点(或抑制)与肝脏脂肪变性减轻和胰岛素敏感度增高相关。患NASH的肥胖个体较正常肝脏个体相比, SCD-1活性更高($P<0.002$), 可能与基因表达水平相应。

3.3.1 Aramchol: Aramchol是一种新型合成脂质分子, 通过牢固的酰胺键结合2种天然成分——胆酸(胆汁酸)和花生酸(饱和脂肪酸)。在高脂饮食动物模型中, Aramchol能显著降低肝脏脂肪含量。体外试验显示, Aramchol能够抑制70%-83%的SCD1活性。抑制SCD1能增加脂肪酸合成并减少 β 氧化, 减少甘油三酯和脂肪酸酯的肝脏储存^[28,29]。目前一项纳入60例肝活检证实的NAFLD患者(仅有6例NASH患者)的双盲、安慰剂对照试验研究正在对该药物进行评估^[30]。该60例患者随机分配接受Aramchol 100 mg/d, 300 mg/d以及安慰剂(每组 $n=20$)治疗3 mo。与安慰剂组相比, 应用300 mg/d Aramchol能够减少肝脏脂肪含量。研究表明, 经过3 mo的随访管理, Aramchol是安全、可耐受, 并能显著降低NAFLD患者的肝脏脂肪含量。肝脏脂肪含量的减少以剂量依赖方式表现, 并与代谢改善趋势相关, 这些结果均表明Aramchol治疗NAFLD的适用性。

3.3.2 他汀类药物: 他汀类药物是一种羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂。因其有降低血脂的作用, 目前广泛应用于心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的一、二级预防。血脂异常是MS与NAFLD的共有特征, 能够增加个体患CVD的风险。此外, NAFLD是心血管疾病的独立危险因素。近期进行了一项评估NAFLD与10年CVD风险关联的研究^[31], 结果显示, 根据美国心脏病学会/美国心脏协会评估方法及弗雷明汉初级保健评估方法, NAFLD患者的10年CVD风险高于无NAFLD个体。大部分NAFLD患者完成他汀类药物治疗标准的建议, 这表明他汀类药物可以治疗NAFLD

患者10年CVD风险。事实上, 针对他汀类治疗NASH的研究较少。在一项纳入1201名因可疑NASH而进行肝穿刺活检的欧洲居民的队列研究^[32]中, 结果显示, 他汀类药物能改善脂肪变性、脂肪性肝炎及F2-F4阶段的纤维化。

3.4 肠促胰岛素为基础的治疗方法 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是一类激素, 属于肠促胰岛素类蛋白质, 由回肠末端和结肠近端的L细胞分泌^[33]。除了刺激胰腺引起 β 细胞增殖和增强胰岛素合成, GLP-1还能与消化道其他部分及肺内、肾脏和中枢神经系统的受体相互作用。GLP-1有许多代谢作用, 包括延迟胃排空、抑制食欲、增加肝脏糖分吸收和外周胰岛素敏感性, 及葡萄糖依赖的胰岛素分泌, 同时抑制 α 细胞释放胰高血糖素。GLP-1呈葡萄糖依赖性降血糖, 有效避免了严重低血糖的发生, 是T2DM具有广泛应用前景的药物。GLP-1能被二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)快速分解, 而DPP-4抑制剂则通过抑制降解GLP-1关键酶DPP-4的活性, 间接提高血清中GLP-1浓度发挥控制血糖的效应^[34]。

3.4.1 GLP-1受体激动剂: 尽管如艾塞那肽(exenatide)和利拉鲁肽(liraglutide)这种GLP-1受体激动剂已获批用于II型糖尿病的治疗, 一些研究^[35]的Meta分析结果显示了该药物对NASH患者具有显著的积极作用, 包括能降低血清ALT水平, 改善肝脏脂肪含量及纤维化。由于此类药物具有减重效果, 故其极有望用于NASH和MS的治疗。

一项纳入52名受试者以评估利拉鲁肽治疗NASH的安全性和有效性的LEAN研究^[36], 受试者随机接受利拉鲁肽1.8 mg/d或安慰剂治疗48 wk(每组 $n=26$)。该研究结果显示, 利拉鲁肽组约39%的患者达到了初期终点目标(NASH改善而无加重纤维化), 而安慰剂组仅有9%($P=0.019$)。利拉鲁肽组仅有9%出现进展纤维化, 而安慰剂组发生率高达36%($n=0.019$)。这使得利拉鲁肽极有望成为一种可行的NASH治疗方法。

3.4.2 DPP-4抑制剂: DPP-4抑制剂, 如西格列汀(sitagliptin)和维格列汀(vildagliptin), 可作用于DPP-4酶, 该酶能够快速分解GLP-1。该类药物作用机制在于延长GLP-1的有效时间。目前, 进行了比较西格列汀与安慰剂治疗NASH患者的

应用要点

本文对已上市和在研的NASH药物的种类、作用机制及未来市场前景进行简要述评及总结, 同时为NASH研究者或从事卫生保健工作的专家提供最新的治疗进展。

名词解释

法尼酯X受体(FXR): 核激素受体超家族中的一员, 作为一种胆汁酸受体和胆汁酸生物合成的生物感受器, 参与机体多种生理活动。

组织学参数改变的研究, 试验结果均显示, 与安慰剂相比, 西格列汀并不能更有效的改善NASH患者的肝脏脂肪含量和肝纤维化程度^[37,38]。因此尚无证据说明此类药物治疗NASH的有效性。故需更多试验研究来全面证实其临床有效性。

3.5 针对炎症、细胞损伤或死亡(细胞凋亡)和氧化应激的药物

3.5.1 维生素E: 维生素E作为一种抗氧化剂, 能够降低CVD风险、保护神经、调节免疫和过敏反应, 同时可应用于非酒精性脂肪肝的治疗^[39]。目前认为, 具有抗氧化作用的维生素E是NASH管理中的一线治疗, 尤其是当节食和生活方式改变无效时。一项PIVENS试验^[19], 纳入无糖尿病、经肝活检证实的NASH患者, 分别接受维生素E 800 IU/d(800 mg/d, $n = 84$), 吡格列酮(30 mg/d, $n = 80$)以及安慰剂($n = 83$)。研究结果显示, 与安慰剂组相比, 维生素E能更好地降低ALT水平, 改善肝脂肪变性和炎症, 与能够显著改善NASH(43% vs 19%, $P = 0.001$)。

尽管上文涉及的研究报道了维生素E有明显不良反应, 延长该药物使用时间, 尤其大剂量应用时, 可能会引起有害的不良反应。目前有一些研究表明长期应用维生素E可能会增加前列腺癌和出血性卒中的风险。因此, 在决定治疗时, 除了疾病活动进展和患者健康水平, 还需考虑药物潜在风险。在某些情况下, 推荐应用维生素E的剂量为 400 IU/d^[40]。

3.5.2 Emricasan: 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)位于NASH中介导的肝细胞损伤和半胱天冬酶调节的细胞凋亡两种途径的交叉点。Emricasan是一种泛蛋白酶抑制剂, 初期研究^[41]结果显示, 该药物能降低ALT水平, 尤其对于HCV和NASH患者。目前一项在NASH小鼠模型上评估Emricasan用于治疗节食相关性MS所引起的肝损伤及肝纤维化有效性的研究^[42], 结果显示, 该药物能够通过抑制肝脏细胞凋亡而减轻肝脏损伤及肝纤维化, 从而表明Emricasan可能成为NASH的一种有前景的抗纤维化治疗方法。

3.5.3 己酮可可碱: 己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)是一种甲基黄嘌呤衍生物, 对磷酸二酯酶和TNF- α 均有抑制性作用, 因此可能具有调节其他炎症细胞因子的功能。PTX既往用于酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)的治疗, 但在肝活检证实的NASH患者中, 应用PTX能显著改

善NASH组织学表现。在NASH的发病机制和进展过程中, 脂质氧化具有重要作用, 而PTX能够通过降低氧自由基介导的氧化应激作用从而抑制脂质氧化。一项评估PTX用于NASH患者不同脂质氧化物质的有效性^[43], 结果显示, 与安慰剂相比, 应用PTX能显著减少氧化脂肪酸。另外一项研究显示, PTX能显著抑制肝脏癌前病变的发生进展, 同时减少肝脏甘油三酯含量。体外研究显示, PTX治疗还可减少一些脂肪生成相关基因和细胞趋化因子的表达。这些结果均表明, PTX能通过减轻慢性肝脏炎症和降低肝内脂肪生成相关基因表达以阻止NASH相关肝脏肿瘤的发生^[44]。

3.5.4 Cenicriviroc: 在肝脏损伤过程中, 肝细胞和其他类型肝脏细胞释放炎症趋化因子, 如CC趋化因子配体2[chemokine(CC-motif)ligand 2, CCL2]的单核细胞趋化蛋白1和CCL5的正常T细胞表达和分泌因子, 将巨噬细胞和其他炎症细胞聚集至炎症处。CCL2和CCL5通过各自受体——CCL2受体(CCL2 receptor, CCR2)和CCR5发挥作用, 该受体多位于炎症细胞上以引起细胞迁移。有趣的是, 在NASH患者中, CCL2和CCL5属17种正调节基因的其中2种。Cenicriviroc(CVC)是一种CCR2/CCR5拮抗剂, 在动物模型中已显示了具有潜在的抗炎和抗纤维化活性。目前正在进行该药物针对NASH患者的临床IIb期试验研究(CENTAUR)。CENTAUR是一项前瞻性研究^[45], 研究对象仅纳入NASH和肝纤维化, 或有进展HCC风险的患者, 旨在评估口服制剂CVC有效性, 同时比较短期和长期CVC治疗, 并评估降低炎症反应和纤维化两者间的相关性。

3.5.5 其他: 其他能够影响细胞炎症、损伤或凋亡, 及免疫相关因子的药物目前正处于临床试验阶段。例如, Selonsertib(GS-4997), 是凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK-1)抑制剂, ASK-1是在氧化应激环境中能促进炎症、细胞凋亡和纤维化的一种蛋白质^[46]; 丝裂原活化蛋白3激酶在肝脂肪变性和纤维化中起效。

3.6 肠道微生物相关治疗 干扰肝-肠屏障的完整性是NAFLD和NASH发病机制的重要基础, 因细菌及其产物(尤其是LPS)能逃避并进入体循环而引起肝脏大量炎症反应。因此, 任何一种能够阻止细菌或LPS向体循环或肝脏易位的

治疗方法均为可行的。

3.6.1 IMM-124e: Immuron制药公司的独特口服免疫制剂——IMM-124e, 一种免疫球蛋白G增强的牛初乳提取物, 将内脏与全身免疫系统相关联。肠道是人体内最大的淋巴器官, 能够在复杂的背景(有益和有害抗原)下识别抗原信号。IMM-124e主要通过抑制炎症反应而发挥作用, 通过微生物穿透细胞壁继续传递信号^[47]。在初期临床研究取得了可喜的结果, 如能改善血糖控制、胰岛素抵抗和血脂代谢。目前仍在进行后续研究。

3.6.2 奥利司他: 奥利司他(Orlistat)是FDA批准的脂酶抑制剂, 通过作用于肠道而减少膳食脂肪吸收以治疗肥胖。一项旨在评估奥利司他治疗患有NASH的肥胖患者有效性研究, 结果显示, 奥利司他能降低转氨酶、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平。应用奥利司他治疗, IR指数和丙二醛水平明显改善, 而糖化血红蛋白(HbA1c)水平无明显改变。对患NASH的肥胖患者而言, 应用奥利司他治疗可肝纤维化和炎症得到改善^[48]。

3.6.3 索利霉素: 其他作用于微生物的药物包括一种大环内酯类抗生素, 索利霉素(solithromycin)。目前该药物正处于临床II期试验研究(NCT02510599)。

3.7 抗纤维化治疗 目前的研究显示, 肝纤维化阶段是NAFLD患者死亡率的最有力预测因素。因此, 目前有意研发针对肝纤维化过程不同因素的合适治疗药物。

3.7.1 Simtuzumab: Simtuzumab(既往称GS-6624)是一种单克隆抗体, 靶向阻断赖氨酰氧化酶样蛋白-2(lysyl oxidase-like 2 protein, LOXL2)。LOXL2是胶原形成的关键基质酶, 并且在肝内高度表达^[49], 可通过促进胶原纤维的交联修饰胞外基质, 被认为在肿瘤恶化和纤维化中发挥重要作用, 具有遏制肿瘤进展及逆转纤维化的潜能。目前该药物正在进行临床II期试验, 该研究同时纳入了有肝硬化和无肝硬化的NASH患者。

3.7.2 GR-MD-02: 半乳糖凝集素3(Galectin-3)是一种主要表达于免疫细胞的蛋白质, 能够识别并结合半乳糖残基。Galectin-3是肝脏纤维化发生的关键蛋白, 而GR-MD-02是一种良好的半乳糖凝集素抑制剂。一项评估GR-MD-02治疗伴桥接性肝纤维化NASH患者的安全性和药物

动力学的研究^[50]结果显示, GR-MD-02的实际有效剂量高于临床前期研究得到的剂量范围, 且依据药效动力学相关数据, 这种较高水平的有效剂量是安全的同时耐受性良好。目前正在进行两项评估该药物用于治疗肝纤维化或LC的临床II期试验(NCT02462967)。动物临床数据表明, GR-MD-02有逆转肝纤维化和肝硬化的治疗效果^[51]。

4 总结

由于NAFLD疾病的发病隐匿性及社会重视度欠缺, 造成了高发病率、低检出率、低治疗率的社会环境, 导致NAFLD的诊断和治疗较困难。而NASH作为NAFLD的一种进展性亚型, 有进展LC甚至HCC可能, 需进行早期干预以改善、减缓甚至逆转疾病进展。鉴于目前尚无FDA批准的用于NAFLD/NASH的药物, 目前主要的治疗方法仍为个体化节食和生活方式改变。可接受的改善NASH和纤维化逆转的减重阈值(减重大于体质量的10%)难以实现, 且生活方式改变获得临床改善的时间较长, 有效率较低, 因此迫切需要药物性治疗方案。

NAFLD是MS的肝脏表现, 常伴有高血脂、高血糖等, 因此许多治疗高脂血症(如他汀类)、糖尿病(如GLP-1激动剂、DPP-4抑制剂)的药物对NAFLD也有一定改善作用, 换言之, 应在治疗NAFLD同时综合兼顾调节血脂、血糖, 以改善整体预后。

目前维生素E和吡格列酮仍是许多指南推荐的一线治疗药物。但由于其可能存在的不良反应, 临床实践应用时仍需谨慎。新型治疗的研发管线中增加了多种药物, 这些药物作用机制各异, 侧面反应了NASH病理生理机制的复杂多样性, 但同时也为研究新型药物提供了多种作用靶点。由于各种新药尚处于临床试验阶段, 需要更多的试验研究以证明其治疗有效性。可预测, 未来几年内, 将有更多的制药公司加入研发NASH治疗新药的队列中, 使得未来治疗NASH的成功率增加。

5 参考文献

- 1 Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686-690 [PMID: 24042449 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.171]
- 2 朱婵艳, 周达, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的诊断与治疗进展. *中华肝脏病杂志* 2016; 24: 81-84

同行评价

文章对近5年内非酒精性脂肪性肝炎药物治疗的相关进展进行了论述, 观点明确、条理清楚、论述得当。

- 3 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
- 4 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 652-655
- 5 Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 325-348 [PMID: 24459637 DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.325]
- 6 Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Peñaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 467-473 [PMID: 24921212 DOI: 10.1097/MCG.000000000000116]
- 7 Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, Seike M, Takei Y, Takehara T, Tokushige K, Nakajima A, Yoneda M, Saibara T, Shiota G, Sakaida I, Nakamuta M, Mizuta T, Tsubouchi H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 364-377 [PMID: 25708290 DOI: 10.1007/s00535-015-1050-7]
- 8 European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 [PMID: 27062661 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004]
- 9 NICE guidelines [NG49]: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management (EB/OL). Available from: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
- 10 Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253 [PMID: 21726509 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.061]
- 11 Doycheva I, Watt KD, Alkhouri N. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: The next frontier in the epidemic. *Hepatology* 2017; 65: 2100-2109 [PMID: 28103626 DOI: 10.1002/hep.29068]
- 12 Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180-190 [PMID: 27646933 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431]
- 13 Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int* 2017; 37 Suppl 1: 97-103 [PMID: 28052626 DOI: 10.1111/liv.13302]
- 14 Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52: 774-788 [PMID: 20683968 DOI: 10.1002/hep.23719]
- 15 Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]
- 16 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378.e5; quiz e14-e15 [PMID: 25865049 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005]
- 17 Sanchis-Gomar F, Lippi G, Perez-Quilis C. PPAR δ modulation by GW501516: An unsuccessful exercise mimetic. *Clin Pharmacol Ther* 2017 Jan 25. [Epub ahead of print] [PMID: 28124448 DOI: 10.1002/cpt.632]
- 18 Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnier S, Staels B, Sanyal A. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]
- 19 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685 [PMID: 20427778 DOI: 10.1056/NEJMoa0907929]
- 20 Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 633-640 [PMID: 28241279 DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607]
- 21 Jain MR, Giri SR, Trivedi C, Bhoi B, Rath A, Vanage G, Vyas P, Ranvir R, Patel PR. Saroglitazar, a novel PPAR α/γ agonist with predominant PPAR α activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models. *Pharmacol Res Perspect* 2015; 3: e00136 [PMID: 26171220 DOI: 10.1002/prp2.136]
- 22 Jani RH, Pai V, Jha P, Jariwala G, Mukhopadhyay S, Bhansali A, Joshi S. A multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of Saroglitazar 2 and 4mg compared with placebo in type 2 diabetes mellitus patients having hypertriglyceridemia not controlled with atorvastatin therapy (PRESS VI). *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 63-71 [PMID: 24138536 DOI: 10.1089/dia.2013.0253]
- 23 Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med* 2015; 3: 5 [PMID: 25705637 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839]
- 24 Markham A, Keam SJ. Obeticholic Acid: First Global Approval. *Drugs* 2016; 76: 1221-1226

- [PMID: 27406083 DOI: 10.1007/s40265-016-0616-x]
- 25 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
 - 26 Kir S, Beddow SA, Samuel VT, Miller P, Previs SF, Suino-Powell K, Xu HE, Shulman GI, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science* 2011; 331: 1621-1624 [PMID: 21436455 DOI: 10.1126/science.1198363]
 - 27 Nash Biotechs. NGM282 (EB/OL). Available from: URL: http://www.nashbiotechs.com/drugs_en/NGM282.php
 - 28 Dobrzyn A, Ntambi JM. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obes Rev* 2005; 6: 169-174 [PMID: 15836467 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2005.00177.x]
 - 29 Dobrzyn P, Dobrzyn A, Miyazaki M, Cohen P, Asilmaz E, Hardie DG, Friedman JM, Ntambi JM. Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6409-6414 [PMID: 15096593 DOI: 10.1073/pnas.0401627101]
 - 30 Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, Oren R. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085-2091.e1 [PMID: 24815326 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.038]
 - 31 Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR, Maadi M, Saeedian FS, Zamani F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 31-38 [PMID: 27597641 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.07.005]
 - 32 Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis at risk individuals. *J Hepatol* 2015; 63: 705-712 [PMID: 25980762 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006]
 - 33 Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705 [PMID: 17098089 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5]
 - 34 叶俊钊, 钟碧慧. 非酒精性脂肪性肝病合并糖尿病的治疗. *中华糖尿病杂志* 2016; 8: 520-524
 - 35 Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 23-31 [PMID: 26111358 DOI: 10.1111/jgh.13026]
 - 36 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690 [PMID: 26608256 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X]
 - 37 Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, Richards L, Salotti J, Bhatt A, Hooker J, Haufe W, Hooker C, Brenner DA, Sirlin CB, Loomba R. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 369-376 [PMID: 27151177 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.021]
 - 38 Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, Malhotra N, Beaton MD. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 141-150 [PMID: 28104990 DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.141]
 - 39 Galli F, Azzi A, Birringer M, Cook-Mills JM, Eggersdorfer M, Frank J, Cruciani G, Lorkowski S, Özer NK. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radic Biol Med* 2017; 102: 16-36 [PMID: 27816611 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.017]
 - 40 Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 196-205 [PMID: 26907882 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.3]
 - 41 Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, McHutchison JG, Gish RG, Afdhal NH, Makhviladze M, Huyghe M, Hecht D, Oltersdorf T, Shapiro DA. Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 324-329 [PMID: 17654603 DOI: 10.1002/hep.21664]
 - 42 Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, Carreras MC, Poderoso JJ, Gores GJ. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 953-966 [PMID: 24750664 DOI: 10.1111/liv.12570]
 - 43 Zein CO, Lopez R, Fu X, Kirwan JP, Yerian LM, McCullough AJ, Hazen SL, Feldstein AE. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology* 2012; 56: 1291-1299 [PMID: 22505276 DOI: 10.1002/hep.25778]
 - 44 Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Ohno T, Kochi T, Nakamura N, Sumi T, Tanaka T, Moriwaki H, Seishima M. Pentoxifylline prevents nonalcoholic steatohepatitis-related liver pre-neoplasms by inhibiting hepatic inflammation and lipogenesis. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25: 206-215 [PMID: 26258810 DOI: 10.1097/CEJ.000000000000172]
 - 45 Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, Lefebvre E, Gottwald M, Fischer L, Ratzliff V. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects

- with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials* 2016; 47: 356-365 [PMID: 26944023 DOI: 10.1016/j.cct.2016.02.012]
- 46 Nash Biotech. Selonsertib (EB/OL). Available from: URL: http://www.nashbiotech.com/drugs_en/IMM124E.php
- 47 Nash Biotech. Imm124E (EB/OL). Available from: URL: http://www.nashbiotech.com/drugs_en/IMM124E.php
- 48 Hussein O, Grosowski M, Schlesinger S, Szvalb S, Assy N. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2512-2519 [PMID: 17404856 DOI: 10.1007/s10620-006-9631-1]
- 49 Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, McCauley S, Rodriguez HM, Oyasu M, Mikels A, Vaysberg M, Ghermazien H, Wai C, Garcia CA, Velayo AC, Jorgensen B, Biermann D, Tsai D, Green J, Zaffryar-Eilot S, Holzer A, Ogg S, Thai D, Neufeld G, Van Vlasselaer P, Smith V. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med* 2010; 16: 1009-1017 [PMID: 20818376 DOI: 10.1038/nm.2208]
- 50 Harrison SA, Marri SR, Chalasani N, Kohli R, Aronstein W, Thompson GA, Irish W, Miles MV, Xanthakos SA, Lawitz E, Noureddin M, Schiano TD, Siddiqui M, Sanyal A, Neuschwander-Tetri BA, Traber PG. Randomised clinical study: GRMD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1183-1198 [PMID: 27778367 DOI: 10.1111/apt.13816]
- 51 Nash Biotech. Gr_md_02 (EB/OL). Available from: URL: http://www.nashbiotech.com/drugs_en/GR_MD_02.php

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

社区联合常规护理在胃炎患者中的效果观察及对溃疡组织生长因子的影响

石爱萍

石爱萍, 海盐县元通街道社区卫生服务中心 浙江省嘉兴市 314317

石爱萍, 主管护师, 主要从事社区护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由石爱萍独立完成.

通讯作者: 石爱萍, 主管护师, 314317, 浙江省嘉兴市海盐县元通街道盐嘉路23号, 海盐县元通街道社区卫生服务中心. 13511283482@hy.shequ.com
电话: 0573-86882206

收稿日期: 2017-04-20

修回日期: 2017-05-04

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-06-28

Community nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastritis: Nursing effects and impact on expression of growth factors

Ai-Ping Shi

Ai-Ping Shi, Haiyan Yuantong Street Community Health Service Center, Jiaxing 314317, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ai-Ping Shi, Nurse-in-Charge, Haiyan Yuantong Street Community Health Service Center, 23 Yanjia Road, Yuantong Street, Haiyan County, Jiaxing 314317, Zhejiang Province, China. 13511283482@hy.shequ.com

Received: 2017-04-20

Revised: 2017-05-04

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To investigate the nursing effects of community

nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastritis and the effect on the expression of growth factors.

METHODS

Seventy patients with gastritis who underwent gastroscopy were randomly divided into either a control group or an observation group. Both groups were given routine nursing, and the observation group was additionally given community nursing intervention. The levels of epidermal growth factor (EGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured by immunohistochemical method and compared between the two groups.

RESULTS

The SAS and SDS scores of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in EGF or VEGF expression between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of EGF and VEGF in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Community nursing intervention on the basis of routine nursing can reduce the levels of growth factors in patients with gastritis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Community nursing intervention; Routine care; Gastritis; Nursing effect; Growth factor

背景资料

胃炎是指多种原因引起的胃黏膜的慢性炎症性病变, 且我国多数患者是以胃窦为主的全胃炎, 随着病情的发展将会产生腺体萎缩、肠腺化生等. 常规护理未充分考虑患者实际情况, 导致护理质量较差, 如何采取有效的护理对提高护理质量具有重要的意义.

同行评议者

单信芝, 副主任护师, 青岛大学附属医院消化内科病房

■ 研究前沿

胃炎患者治疗时采用常规护理虽然能缩短症状改善时间,但是长期疗效欠佳,预后较差。研究表明,将社区护理干预联合常规护理用于胃炎患者中能降低溃疡组织生长因子水平,值得推广应用。

Shi AP. Community nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastritis: Nursing effects and impact on expression of growth factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1655-1658 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1655.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1655>

摘要

目的

探讨社区护理干预联合常规护理在胃炎患者中的护理效果及对溃疡组织生长因子的影响。

方法

取胃镜检查的胃炎患者70例,随机分为2组。对照组实施常规护理,观察组联合社区护理干预,采用免疫组织化学法测定2组胃黏膜表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,比较2组护理效果及对溃疡生长因子的影响。

结果

观察组护理后焦虑自评量表及抑郁自评量表评分,低于对照组($P<0.05$);2组护理前EGF及VEGF光度值、灰度值差异无统计学意义($P>0.05$);观察组护理后EGF及VEGF光度值高于对照组($P<0.05$);观察组护理后EGF及VEGF灰度值,低于对照组($P<0.05$)。

结论

胃炎患者在常规护理基础上联合社区护理干预效果理想,能降低溃疡组织生长因子水平,值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 社区护理干预; 常规护理; 胃炎; 护理效果; 溃疡组织生长因子

核心提要: 对胃炎患者治疗时选择何种护理模式进行研究,结果显示:社区护理干预联合常规护理用于胃炎患者中能降低溃疡组织生长因子水平,具有较高的临床应用价值。

石爱萍. 社区联合常规护理在胃炎患者中的效果观察及对溃疡组织生长因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(18): 1655-1658 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1655.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1655>

0 引言

胃炎是临床上常见的疾病,是指不同病因引起的各种慢性胃黏膜炎性病变,发病率在胃病中居首位,具有病程长、病情反复迁延难以等特点,临床表现为恶心、呕吐、消化不良等,患者发病后如果得不到及时有效的治疗,将会诱发其他疾病,影响患者健康^[1]。文献报道^[2]显示:胃炎的发生、发展多于溃疡组织生长因子有关,病变会进一步累及腺体,导致胃黏膜变薄,从而演变为慢性萎缩性胃炎。常规护理虽然能满足临床治疗需要,但是护理缺乏针对性,并未充分考虑每1例患者需要,导致护理质量较低^[3]。文献报道^[4]显示:将社区护理干预联合常规护理用于胃炎患者中效果理想,能提高患者治疗依从性,但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨社区护理干预联合常规护理在胃炎患者中的护理效果及对溃疡组织生长因子的影响。取2014-12/2016-10海盐县元通街道社区卫生服务中心收治经胃镜检查的胃炎患者70例,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-12/2016-10海盐县元通街道社区卫生服务中心收治经胃镜检查的胃炎患者70例,随机分为2组。对照组35例,男19例,女16例,年龄28-80岁,平均年龄为48.91岁±4.17岁,病程1-8年,平均病程为4.12年±0.89年。观察组35例,男20例,女15例,年龄27-82岁,平均年龄为49.12岁±4.25岁,病程1-7年,平均病程为4.09年±0.83年。入选患者均符合胃炎临床诊断标准,且均经过胃镜取材病理组织检查得到确诊;本课题均经过医院伦理委员会批准同意,自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 护理: 入院后完善相关检查,根据检查结果结合临床表现制定相应的护理方案。对照组实施常规护理:加强患者、家属疾病宣传教育、注意事项探讨,充分发挥患者主观能动性^[5]。观察组在对照组基础上联合社区护理干预:(1)饮食护理。正确的指导患者发病过程中绝对卧床休息,对于合并疼痛者可以采用针灸、热敷等方式缓释胃痉挛,减轻患者腹痛。同时,让患者尽可能多饮食营养价值较高的食物,尽可能给予高热量、高蛋白、高维生素食物,避免饮食刺激性食物;(2)用药护理。胃炎多数患者是由

■ 应用要点

本研究对胃炎患者治疗时护理方法进行研究、分析,结果表明:社区护理干预联合常规护理能降低溃疡组织生长因子水平,促进患者早期恢复。

表 1 2组护理前、后焦虑、抑郁评分比较 ($n = 35$, mean $\pm$ SD, 分)

分组	SDS		SAS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 $\pm$ 3.25	34.12 $\pm$ 2.03	50.93 $\pm$ 3.19	36.01 $\pm$ 1.99
对照组	50.93 $\pm$ 3.12	43.24 $\pm$ 2.31	49.98 $\pm$ 3.16	40.93 $\pm$ 2.03
t 值	1.294	22.192	0.593	19.293
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表.

■名词解释

胃炎: 多种原因引起的胃黏膜的慢性炎症性病变, 且我国多数患者是以胃窦为主的全胃炎, 随着病情的发展将会产生腺体萎缩、肠腺化生等, 如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 影响患者健康.

表 2 2组护理前、护理后EGF及VEGF光度值、灰度值比较

分组	时间	EGF		VEGF	
		光度值	灰度值	光度值	灰度值
观察组	护理前	0.148 $\pm$ 0.029	223.01 $\pm$ 24.21	0.156 $\pm$ 0.034	188.29 $\pm$ 18.38
	护理后	0.231 $\pm$ 0.032 ^{ad}	151.24 $\pm$ 13.53 ^{ad}	0.374 $\pm$ 0.061 ^{ad}	136.43 $\pm$ 14.32 ^{ad}
对照组	护理前	0.153 $\pm$ 0.031	221.61 $\pm$ 23.89	0.153 $\pm$ 0.035	189.93 $\pm$ 17.434
	护理后	0.201 $\pm$ 0.031 ^d	189.84 $\pm$ 15.93 ^d	0.245 $\pm$ 0.041 ^d	153.21 $\pm$ 16.42 ^d

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$ vs 护理前. EGF: 表皮生长因子; VEGF: 血管内皮生长因子.

于幽门螺杆菌引起, 治疗时应严格遵循医嘱用药, 观察药物的疗效和不良反应等. 对于枸橼酸铋钾等常用药物多数在酸性条件下发挥作用, 宜餐前30 min内服用; 对于需要抗菌药物者仔细询问其是否存在迟发性过敏等; 甲硝唑服用时容易引起恶心、呕吐等胃肠道反应, 治疗时应联合甲氯普胺等药物^[6,7]; (3)心理护理. 胃炎患者病程相对较长, 且病情反复迁延, 内心不免产生恐惧、害怕等心理. 入院后应加强患者心理评估, 帮助患者树立战胜疾病的信心, 提高患者治疗配合度^[8,9].

1.2.2 检测: (1)心理评估. 采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)量表评估患者心理变化情况, 得分越低, 心理波动越小^[10]; (2)对溃疡生长因子. 2组胃镜检查时取病灶组织, 采用免疫组织化学法测定2组溃疡生长因子胃黏膜表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, 系统自动计算平均光度值和平均灰度值^[11,12].

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

2 结果

2.1 2组护理前、后SAS及SDS评分 2组护理前SAS及SDS评分评分差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组护理后SAS及SDS评分评分, 低于对照组($P < 0.05$, 表1).

2.2 2组护理前、护理后EGF及VEGF光度值、灰度值比较 2组护理前EGF及VEGF光度值、灰度值差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组护理后EGF及VEGF光度值高于对照组($P < 0.05$); 观察组护理后EGF及VEGF灰度值, 低于对照组($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

胃炎是指多种原因引起的胃黏膜的慢性炎症性病变, 且我国多数患者是以胃窦为主的全胃炎, 随着病情的发展将会产生腺体萎缩、肠腺化生等, 如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 影响患者健康^[13].

常规护理虽然能改善患者症状, 提高患者治疗依从性, 但是该护理模式缺乏针对性, 并未充分考虑每1例患者实际要求^[14]. 社区护理干预是由经过特别训练、经验丰富的专业护士, 将护理服务拓宽到医院外, 深入到社区、家庭中, 能提高预防保健、康复护理、健康咨询和宣教等服务, 尽可能满足患者的各种卫生

同行评价

本文对实际的临床工作有较好的指导意义,能为临床治疗提供依据和参考。

保健需要^[15]。同时,社区服务的实施既关注患者各种卫生保健要求,更加关注健康人群,能促进和维护人群健康,提高身心较快水平,有助于提高患者治疗依从性和配合度,提高临床效果,促进患者早期恢复。

总之,胃炎患者在常规护理基础上联合社区护理干预效果理想,能降低溃疡组织生长因子水平,值得推广应用。

参考文献

- 1 纪文英,黄泽泓,陈慎仁,郑爱英,吴燕丹.糖尿病社区健康教育及生活方式干预的调查.护士进修杂志 2014; 20: 696-698
- 2 王芳,袁丽,欧青,古艳.计算机化的多形式随访方案对出院2型糖尿病患者的健康教育效果评价.中国实用护理杂志 2016; 32: 608-611
- 3 钟慧红,宋小苑,刘珠,张惠珍.对糖尿病患者实施社区健康教育和护理干预的相关性研究.中国实用护理杂志 2014; 22: 22-23
- 4 谌小萍.社区卫生服务中心全科护理对老年慢性疾病患者生活质量的影响.山西医药杂志 2016; 45: 149-151
- 5 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
- 6 邹芳,施翠芬,赵建玲.社区老年慢性病患者对护理

- 志愿者的满意度及依存性调查.中国当代医药 2015; 22: 183-185
- 7 彭柳媚,胡于俊,周子英.社区护理干预对老年慢性病患者生活质量的影响.齐齐哈尔医学院学报 2015; 36: 1549-1551
- 8 莫绍琴.护理干预对老年慢性病患者治疗依从性及预后质量的影响.国际护理学杂志 2015; 34: 932-934
- 9 冉平.健康教育干预应用于慢性胃炎护理的效果分析.中国实用医药 2016; 11: 230-232
- 10 Ebadi P, Solhjoo K, Bagheri K, Eftekhari F. Seroprevalence of toxo-plasmosis among the women with recurrent spontaneous abortion in comparison with the women with uncomplicated delivery. *J Jahrom Univ Med Sci* 2013; 9: 255-264
- 11 王力秋,陈国萍,王爱玲,李春红.198例社区护理干预治疗高血压疾病的临床疗效分析.社区医学杂志 2015; 5: 77-78
- 12 彭金玲,张文汉,胡素君,熊家情,荣丽红.社区护理干预对老年高血压患者的治疗效果分析.临床医学工程 2015; 22: 1653-1654
- 13 Hsu PI, Chen WC, Tsay FW, Shih CA, Kao SS, Wang HM, Yu HC, Lai KH, Tseng HH, Peng NJ, Chen A, Kuo CH, Wu DC. Ten-day Quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for Helicobacter pylori infection after failure of sequential therapy. *Helicobacter* 2014; 19: 74-79 [PMID: 24033865 DOI: 10.1111/hel.12085]
- 14 欧阳间英,黄月婵,杨兰楠.社区护理干预对老年糖尿病患者自我管理行为影响.现代医药卫生 2015; 13: 179-181
- 15 张国方,徐善玉,周亿华.自我管理教育护理在社区老年糖尿病患者中的应用效果.中国当代医药 2015; 19: 189-191

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



腹腔镜胆囊切除术及开腹胆囊切除术在胆结石合并胃溃疡患者中的疗效对比观察及对预后的影响

符明年

符明年, 浙江新安国际医院肝胆外科 浙江省嘉兴市 314000

符明年, 主治医师, 主要从事肝胆外科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由符明年独立完成.

通讯作者: 符明年, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市洪兴路 2369号, 浙江新安国际医院肝胆外科.
m.n.fu@xa.nation.hospital.net
电话: 0573-82299999

收稿日期: 2017-04-21
修回日期: 2017-05-08
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-06-28

Laparoscopic cholecystectomy and laparotomy in gallstone patients with gastric ulcer: Efficacy and effect on prognosis

Ming-Nian Fu

Ming-Nian Fu, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhejiang Xin'an International Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ming-Nian Fu, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhejiang Xin'an International Hospital, 2369 Hongxing Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. m.n.fu@xa.nation.hospital.net

Received: 2017-04-21
Revised: 2017-05-08
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM To compare the clinical effects of laparoscopic

cholecystectomy and laparotomy in gallstone patients with gastric ulcer.

METHODS

From August 2013 to September 2016, 120 gallstone patients with gastric ulcer were randomized into either a laparotomy group ($n = 60$) or a laparoscopic cholecystectomy group ($n = 60$). The laparotomy group underwent laparotomy, and the laparoscopic cholecystectomy group underwent laparoscopic cholecystectomy. Clinical efficacy and prognosis of the two groups were compared.

RESULTS

The amount of bleeding in the laparoscopic cholecystectomy group was significantly lower than that in the laparotomy group ($P < 0.05$). The operative time was significantly longer in the laparoscopic cholecystectomy group than in the laparotomy group ($P < 0.05$). The incidence of postoperative complications was 6.67% in the laparoscopic group and 11.67% in the open group, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Laparoscopic cholecystectomy has the advantages of little trauma and quick recovery and can improve prognosis in gallstone patients with gastric ulcer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Open surgery; Gallstones; Gastric ulcer; Clinical effect; Prognosis

背景资料

胆结石是指胆道系统如胆囊或胆管内发生的结石, 临床表现为急性炎症、腹痛等, 发病早期如果未采取有效措施治疗, 结石进入胆总管后将会引起黄疸、胰腺炎等并发症. 目前, 临床上对于胆结石合并胃溃疡以开腹手术为主, 如何选择有效的手术方法提高成功率具有重要的意义.

同行评议者

李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 苏松, 副教授, 四川医科大学附属医院肝胆外科

■ 研发前沿

胆结石合并胃溃疡的治疗一直是临床关注的问题, 常规手术以开腹手术为主, 该方法虽然能满足治疗需要, 但是手术创伤较大。

Fu MN. Laparoscopic cholecystectomy and laparotomy in gallstone patients with gastric ulcer: Efficacy and effect on prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1659-1662 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1659.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1659>

摘要

目的

探讨腹腔镜胆囊切除术和开腹手术在胆结石合并胃溃疡患者中的疗效对比观察及对预后的影响。

方法

取2013-08/2016-09浙江新安国际医院收治胆结石合并胃溃疡患者120例, 电脑抽取随机数字法分为开腹组($n = 60$)和腹腔镜组($n = 60$)。开腹组采用传统开腹手术治疗, 腹腔镜组采用腹腔镜胆囊切除术治疗, 比较2组临床疗效及对预后的影响。

结果

腹腔镜组术中出血量, 少于开腹组($P < 0.05$); 腹腔镜组手术时间, 长于开腹组($P < 0.05$); 腹腔镜组肛门排气时间、术后住院时间, 短于开腹组($P < 0.05$); 腹腔镜组术后并发症发生率为6.67%, 开腹组为11.67%, 2组并发症发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

胆结石合并胃溃疡患者采用腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、恢复快等优点, 能改善预后, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; 开腹手术; 胆结石; 胃溃疡; 临床效果; 预后

核心提要: 对胆结石合并胃溃疡患者采用开腹手术与腹腔镜胆囊切除术进行比较, 结果显示: 腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、预后好, 并发症发生率低等优点, 具有较高的临床应用价值。

符明年. 腹腔镜胆囊切除术及开腹胆囊切除术在胆结石合并胃溃疡患者中的疗效对比观察及对预后的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(18): 1659-1662 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1659.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1659>

0 引言

胆结石是指胆道系统如胆囊或胆管内发生的

结石, 临床表现为急性炎症、腹痛等, 发病早期如果未采取有效措施治疗, 结石进入胆总管后将会引起黄疸、胰腺炎等并发症, 影响患者健康^[1,2]。胃溃疡属于消化系统疾病, 容易导致胃穿孔、出血、幽门梗阻等, 当胆结石患者合并胃溃疡时两种疾病将会相互加剧, 促进疾病发展, 从而增加治疗难度^[3,4]。常规方法以开腹手术治疗为主, 通过手术能取出结石, 修复溃疡创面, 但是开腹手术创伤较大, 患者术后恢复缓慢, 难以达到预期的手术效果。文献报道^[5,6]显示: 腹腔镜手术具有手术切口小、创面愈合快、术中创伤小等优点, 将其用于胆结石合并胃溃疡患者中能提高手术成功率, 促进患者恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨腹腔镜胆囊切除术和开腹手术在胆结石合并胃溃疡患者中的及对预后的影响。取2013-08/2016-09医院收治胆结石合并胃溃疡患者120例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2013-08/2016-09浙江新安国际医院收治胆结石合并胃溃疡患者120例, 电脑抽取随机数字法分为2组。开腹组60例, 男36例, 女24例, 年龄19-73岁, 平均年龄46.43岁 $\pm$ 5.49岁, 胃溃疡病程1.3-7.6年, 平均病程3.61年 $\pm$ 1.04年, 胆结石病程1-4年, 平均病程2.15年 $\pm$ 0.47年。腹腔镜组60例, 男38例, 女22例, 年龄20-75岁, 平均年龄47.12岁 $\pm$ 5.56岁, 胃溃疡病程1.1-7.8年, 平均病程3.73年 $\pm$ 1.09年, 胆结石病程1-5年, 平均病程2.21年 $\pm$ 0.53年。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合《腹部外科诊断和鉴别诊断书》^[7,8]中胆结石、胃溃疡临床诊断标准; (2)均经过腹部超声、生化指标检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合胆结石合并胃溃疡临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者。2组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义。

1.2.2 手术: 入院后完善相关检查, 仔细询问患者药物过敏史、家族史等, 根据检查结果结合临床表现制定相应的治疗方法。同时, 治疗时加强胃溃疡的基础治疗, 包括: 抑酸、抗分泌、促进胃动力及保护胃黏膜等。开腹组采用传统开腹手术治疗: 患者行气管插管麻醉, 在右侧肋下斜方做一个长为10 cm的手术切口,

■ 相关报道

胆结石合并胃溃疡采用开腹手术治疗时虽然能满足治疗需要, 但是手术预后较差, 并发症发生率较高。有研究提出, 胆结石合并胃溃疡患者腹腔镜胆囊切除术治疗效果理想, 能提高护理质量。

表 1 2组围术期指标比较 ($n = 60$, mean $\pm$ SD)

分组	术中出血量(mL)	手术时间(min)	肛门排气时间(h)	术后住院时间(d)
腹腔镜组	10.19 $\pm$ 3.31	33.15 $\pm$ 6.43	13.25 $\pm$ 0.64	4.42 $\pm$ 0.53
开腹组	19.32 $\pm$ 4.09	49.54 $\pm$ 8.42	45.32 $\pm$ 3.21	7.37 $\pm$ 2.21
t 值	16.493	20.214	18.384	22.125
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组术后并发症发生率比较 ($n = 60$, $n(\%)$)

分组	胆瘘	肠粘连	腹腔感染	阻塞性黄疸	发生率
腹腔镜组	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	0(0.00)	4(6.67)
开腹组	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	7(11.67)
χ^2 值					6.392
P 值					<0.05

■ 创新亮点

本研究对胆结石合并胃溃疡患者腹腔镜手术效果进行研究、分析,并且认为采用胆结石合并胃溃疡患者采用胆结石治疗效果理想,能有效地提高手术成功率,促进患者早期恢复。

依次切开各层腹壁,确定胆囊的位置,完成对胆囊管、动脉的结扎,切除胆囊并根据患者病情严重程度确定是否需要缝合,术后放置引流管完成手术。腹腔镜组采用腹腔镜胆囊切除术治疗:患者行气管插管麻醉,采用气腹针穿刺进入腹腔,建立人工气腹,腹压控制在8-10 mmHg,采用4孔法在腹腔镜下完成胆囊管和胆囊动脉的分离,采用钛夹夹住胆囊总管并对胆总管前壁进行穿刺,确定胆总管后沿着胆总管纵向切口放入胆道镜进行取石,取出完毕后检查是否存在残留,完成胆囊的冲洗,缝合胆总管前壁并完成胆囊的切除,止血后缝合,完成手术^[9,10]。

1.2.3 观察指标: (1)围术期指标。观察2组术中出血量、手术时间、肛门排气时间及术后住院时间; (2)安全性。观察2组术后并发症发生率,包括:胆瘘、肠粘连、腹腔感染、阻塞性黄疸。

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

2 结果

2.1 2组围术期指标比较 腹腔镜组术中出血量,少于开腹组($P<0.05$);腹腔镜组手术时间,长于开腹组($P<0.05$);腹腔镜组肛门排气时间、术后住院时间,短于开腹组($P<0.05$,表1)。

2.2 2组术后并发症发生率比较 腹腔镜组术后并发症发生率为6.67%,开腹组为11.67%,2组并发症

发生率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$,表2)。

3 讨论

数据报道^[11,12]显示:胆结石发病率在4.42%-8.20%,多发生在成年人中,随着我国人口老龄化的日益加剧,导致胆结石发病率呈现上升趋势。同时,部分患者由于合并胃溃疡等消化道疾病,能进一步促进胆总管阻塞,当结石完全造成胆总管阻塞后,将会引起胆汁发生淤积、感染等,影响患者健康^[13,14]。

开腹手术虽然能满足手术治疗需要,但是手术创伤较大,导致患者预后及治疗依从性较差,难以达到预期的治疗效果。近年来,腹腔镜胆囊切除术在胆结石合并胃溃疡患者中得到应用,且效果理想。腹腔镜胆囊切除术是一种微创手术,术中能进一步拓宽手术视野,清晰的显示病灶部位,从而对腹腔进行充分排查,有助于降低胆结石残留率。同时,腹腔镜手术的实施能避免对周围其他组织的伤害,手术伤口较小,并不会产生瘢痕,更加符合美学要求,能降低术后并发症发生率,提高手术效果,促进患者早期恢复^[15]。

总之,胆结石合并胃溃疡患者采用腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、恢复快等优点,能改善预后,值得推广应用。

4 参考文献

- 1 李军. 腹腔镜手术和常规开腹术治疗高龄胆结石患者的疗效比较. 河南医学研究 2015; 24: 93-94
- 2 李实. 腹腔镜胆囊切除术对老年胆结石患者胆结石的治疗效果. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 36:

■ 名词解释

胆结石:是指胆道系统如胆囊或胆管内发生的结石,临床表现为急性炎症、腹痛等,发病早期如果未采取有效措施治疗,结石进入胆总管后将会引起黄疸、胰腺炎等并发症,影响患者健康。

■ 同行评价

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 研究相对深入, 样本量适中, 有一定的参考价值。

- 3754-3755
- 3 刘丽波, 付京. 腹腔镜与传统外科手术治疗胆结石疗效分析. 白求恩医学院学报 2013; 11: 36-37
- 4 岑兆葵, 余赛英. 腹腔镜胆囊切除术和开腹手术治疗胆结石的临床疗效对比分析. 现代诊断与治疗 2014; 25: 5460-5461
- 5 纪跃. 腹腔镜切除胆囊与小切口胆囊切除治疗胆结石280例的临床疗效对比观察. 临床医学工程 2014; 21: 723-724
- 6 蒋悦奎, 康建安. 腹腔镜胆囊切除术与开腹手术治疗胆结石的效果对比. 中国现代药物应用 2015; 9: 86-87
- 7 谭叶, 刘新莲, 张秦华, 王文平, 李亚楠. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术与传统腹腔镜胆囊切除术的安全性比较及护理. 广东医学 2012; 33: 3670-3672
- 8 石玉琪, 许春芳. ERCP联合腹腔镜胆囊切除术治疗胆总管结石合并胆囊结石术后胆总管结石复发的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 689-692
- 9 李宇, 郝杰, 孙昊, 王林, 仵正, 王铮, 陶杰, 杨雪. 一期腹腔镜胆囊切除联合胆总管探查取石与分期内镜取石和腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石合并胆总管结石的比较. 中国普通外科杂志 2016; 25: 202-208
- 10 赵云, 杨成林, 冯以斌, 张光亚, 别玉坤, 马栋. 十二指肠镜联合腹腔镜治疗老年胆囊结石合并肝外胆管结石. 中国普通外科杂志 2016; 25: 1105-1111
- 11 罗小仔, 方永平, 李坤平, 梁志坚. 内镜乳头括约肌切开术后腹腔镜胆囊切除术时机选择. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 757-760
- 12 陈杰, 汪曙红, 宋劲松. 内镜乳头括约肌切开术联合鼻胆管引流术后腹腔镜胆囊切除时机的探讨. 中国基层医药 2016; 23: 844-847
- 13 汪雷, 侯辉, 吴春利, 喻宗繁, 万圣云. “三线一平面”解剖标记在腹腔镜胆道结石手术中的应用. 中国普通外科杂志 2016; 25: 1100-1104
- 14 赵振宇, 文志廷, 王海云, 张景洪, 邢金城, 刘艳茹, 叶政辉. 压力控制通气模式在合并轻度阻塞性通气功能障碍老年患者腹腔镜胆囊手术中的通气效果. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 1045-1048
- 15 Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. J Neurogastroenterol Motil 2012; 18: 258-268 [PMID: 22837873 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.3.258]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>). 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.

不同手术在III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床疗效及对切口的影响

王云, 胡静

王云, 胡静, 安吉县妇幼保健院妇产科 浙江省安吉县 313300

王云, 主治医师, 主要从事妇产科临床工作.

作者贡献分布: 论文写作由王云完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由王云与胡静共同完成.

通讯作者: 王云, 主治医师, 313300, 浙江省安吉县云鸿东路18号, 安吉县妇幼保健院妇产科.
wangyunajfby@anji_hospital.com
电话: 0572-5129040

收稿日期: 2017-04-24

修回日期: 2017-05-09

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-06-28

Different operations for patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis: Clinical efficacy and impact on abdominal incision

Yun Wang, Jing Hu

Yun Wang, Jing Hu, Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Care Hospital of Anji, Anji 313300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yun Wang, Attending Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Care Hospital of Anji, 18 Yunhong East Road, Anji 313300, Zhejiang Province, China. wangyunajfby@anji_hospital.com

Received: 2017-04-24

Revised: 2017-05-09

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of different surgical methods for patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis and their influence on abdominal incision.

METHODS

A total of 100 patients with grade III uterine prolapse complicated with chronic gastritis treated from April 2012 to October 2016 were randomly divided into a control group ($n = 50$) and an observation group ($n = 50$). The control group was treated by transvaginal total hysterectomy, while the observation group was treated by vaginal hysterectomy combined with repair. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS

Times to wound healing ($9.41 \text{ d} \pm 2.09 \text{ d}$), anal exhaust ($25.37 \text{ d} \pm 5.21 \text{ d}$) and hospitalization duration ($10.26 \text{ d} \pm 1.89 \text{ d}$) were significantly shorter in the observation group than in the control group ($t = 19.284, 20.441, 17.483, P < 0.05$). The rate of postoperative complications was significantly lower in the observation group than in the control group was (8% vs 18%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Vaginal hysterectomy combined with repair has better clinical effects than transvaginal total hysterectomy in patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis.

背景资料

子宫脱垂是临床上常见的疾病, 多数患者由于产后恢复不良或更年期后内分泌改变引起, 部分患者常伴有不同程度的阴道膨出, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病. 临床如何采取有效的手术方法对提高治疗效果具有重要的意义.

同行评议者

王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

■ 研发前沿

子宫脱垂合并慢性胃炎的治疗一直是临床关注的问题, 常规手术以经阴道全子宫切除术为主, 但是不利于切口愈合。研究显示: 将经阴道全子宫切除术联合修补术用于子宫脱垂合并慢性胃炎治疗中效果理想, 能促进术后切口愈合。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Surgical methods; Third degree uterine prolapse; Chronic gastritis; Nursing effect; Abdominal incision

Wang Y, Hu J. Different operations for patients with third degree uterine prolapse complicated with chronic gastritis: Clinical efficacy and impact on abdominal incision. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1663-1666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1663.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1663>

摘要

目的

探讨不同手术方法在Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床效果及对切口的影响。

方法

取2012-04/2016-10 Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者100例, 随机数字法分为对照组($n = 50$)和观察组($n = 50$)。对照组采用经阴道全子宫切除术治疗, 观察组采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗, 比较2组护理效果及对切口的影响。

结果

观察组术后伤口愈合时间($9.41 \text{ d} \pm 2.09 \text{ d}$)、肛门排气时间($25.37 \text{ d} \pm 5.21 \text{ d}$)及住院时间($10.26 \text{ d} \pm 1.89 \text{ d}$), 均短于对照组($t = 19.284$, 20.441 , 17.483 , $P < 0.05$); 观察组术后切口并发症发生率为8.00%, 对照组为18.00%, 2组切口并发症发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗效果理想, 能促进切口愈合, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 手术方法; Ⅲ度子宫脱垂; 慢性胃炎; 护理效果; 切口愈合

核心提要: 对于Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后不同手术方法效果及安全性进行研究, 结果显示: Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者治疗过程中采用经阴道全子宫切除术联合修补术效果理想, 能促进切口愈合, 具有较高的临床应用价值。

王云, 胡静. 不同手术在Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床疗效及对切口的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(18): 1663-1666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1663.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1663>

0 引言

子宫脱垂是临床上常见的疾病, 多数患者由于产后恢复不良或更年期后内分泌改变引起, 部分患者常伴有不同程度的阴道膨出, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 影响患者健康。常规方法以手术治疗为主, 但是患者选择何种手术方案尚存在较大的争议。常规方法以经阴道全子宫全阴道切除术治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳, 再加上部分合并胃肠道疾病, 导致患者治疗难度较大, 难以达到预期的治疗效果。文献报道显示: 将经阴道全子宫切除术联合修补术用于Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中效果理想, 能促进切口愈合, 值得推广应用, 但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨不同手术方法在Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中的临床效果及对切口愈合的影响。取2012-04/2016-10 Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者100例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2012-04/2016-10 Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者100例, 随机数字法分为对照组和观察组。对照组50例, 年龄22-75岁, 平均年龄为 $42.16 \text{ 岁} \pm 2.31 \text{ 岁}$, 慢性胃炎病程1-8年, 平均病程为 $4.36 \text{ 年} \pm 1.29 \text{ 年}$ 。观察组50例, 年龄21-76岁, 平均年龄为 $42.11 \text{ 岁} \pm 2.30 \text{ 岁}$, 慢性胃炎病程1-7年, 平均病程为 $4.42 \text{ 年} \pm 1.31 \text{ 年}$ 。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合Ⅲ度子宫脱垂手术适应证; (2)符合《内科学》中慢性胃炎临床诊断标准; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合子宫脱垂合并慢性胃炎临床诊断标准; (2)排除资料不全或难以配合治疗者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者。2组年龄、慢性胃炎病程及手术类型比较差异无统计学意义。

1.2.2 护理: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患者临床表现制定相应的治疗方案。对

■ 相关报道

子宫脱垂合并慢性胃炎患者采用经阴道全子宫切除治疗虽然能改善患者症状, 但是预后较差。有研究提出, Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者治疗时采用经阴道全子宫切除术联合修补术效果理想, 能促进切口愈合。

表 1 2组术后伤口愈合时间、肛门排气时间及住院时间比较 ($n = 50$, mean $\pm$ SD)

分组	愈合时间(d)	肛门排气时间(h)	住院时间(d)
观察组	9.41 $\pm$ 2.09	25.37 $\pm$ 5.21	10.26 $\pm$ 1.89
对照组	14.09 $\pm$ 2.12	37.47 $\pm$ 2.44	14.09 $\pm$ 2.01
t 值	19.284	20.441	17.483
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组术后切口愈合情况比较 ($n = 50$, $n(\%)$)

分组	切口感染	创口渗血	切口开裂	发生率
观察组	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	4(8.00)
对照组	2(4.00)	3(6.00)	4(8.00)	9(18.00)
χ^2 值				6.936
P 值				<0.05

应用要点

本文对Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者手术治疗方法进行研究, 样本量适中, 能为临床治疗提供依据和参考。

对照组采用经阴道全子宫切除术治疗方法: 选择硬膜外阻滞和腰麻联合麻醉, 患者取截石位, 常规消毒铺巾, 待麻醉生效后对患者进行消毒、铺巾, 取宫颈4、6、8、12点注入20 mL 1:250肾上腺素稀释液, 在阴道膀胱沟下0.5 cm部位做横切口达到宫颈筋膜, 完成宫颈膀胱间隙的分离。环形切开阴道穹隆, 采用相同的方法分离子宫只唱歌间隙到陷凹处, 利用止血钳夹反折腹膜切开, 充分暴露子宫各韧带, 在宫颈部位离断, 缝扎, 留线。采用相同的方法完成对侧韧带的处理, 从阴道翻出子宫, 止血、分离韧带残端切除子宫。观察组采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗方法: 患者在对照组基础上全子宫切除后保留阴道荷包法缝合阴道残端, 缝合腹膜后, 采用可吸收缝合线固定阴道及各个黏膜, 完成手术。

1.2.3 观察指标: (1)术后指标。观察2组术后伤口愈合时间、肛门排气时间及住院时间; (2)切口愈合情况。观察2组术后切口愈合情况, 包括: 切口感染、创口渗血、切口开裂等。

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

2 结果

2.1 2组术后伤口愈合时间、肛门排气时间及住院时间比较 观察组术后伤口愈合时间(9.41 d $\pm$ 2.09 d)、肛门排气时间(25.37 d $\pm$ 5.21 d)及住院时间(10.26 d $\pm$ 1.89 d), 均短于对照组($t =$

19.284、20.441、17.483, $P<0.05$, 表1)。

2.2 2组术后切口愈合情况比较 观察组术后切口并发症发生率为8.00%, 对照组为18.00%, 2组切口并发症发生率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

3 讨论

子宫脱垂是盆底功能障碍患者中常见的疾病, 多发生在产妇、老年女性中。数据报道显示: 我国65岁以上女性发生率为15.56%, 患者常伴有不同程度的子宫脱垂, 临床表现为腰骶部酸痛、下垂感、泌尿系统及直肠压迫等, 严重影响患者健康。

近年来, 经阴道全子宫切除术联合修补术在Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者中得到应用, 且效果理想, 本研究中, 观察组术后伤口愈合时间、肛门排气时间及住院时间, 短于对照组($P<0.05$)。

经阴道全子宫切除术联合修补术是临床上常见的手术, 该手术具有手术创伤小、术后恢复快等特点, 能有效地改善患者症状, 减轻患者疼痛, 促进患者早期恢复。同时, 经阴道全子宫切除术联合修补术的实施有助于术后切口的恢复, 能提高手术成功率。

文献报道显示: Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗效果理想, 能有效地改善患者生活质量。但是, 患者Ⅲ度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗时应根据每1例患者实际情况选择合适的

名词解释

慢性胃炎: 是一种消化系统疾病, 病因包括: 幽门螺杆菌感染、刺激性食物、药物、口腔咽部慢性感染等, 临床表现为恶心、呕吐等, 影响患者健康。

同行评价

本文研究对实际的临床工作中有较好的指导意义。

手术治疗方案, 使得患者的治疗更具针对性。

总之, III度子宫脱垂合并慢性胃炎患者术后采用经阴道全子宫切除术联合修补术治疗效果理想, 能促进腹部切口愈合, 值得推广应用。

4 参考文献

- 1 桂连芝. 妇科手术患者合并糖尿病围术期处理的临床疗效观察. 糖尿病新世界 2016; 19: 63-64
- 2 刘小英. 妇科合并糖尿病手术患者的术前护理与术中配合的临床观察. 深圳中西医结合杂志 2015; 25: 153-155
- 3 周陶, 罗捷, 丁小容. 综合经阴道全子宫切除术联合修补术在妇科全子宫切除合并糖尿病患者围手术期的效果观察. 数理医药学杂志 2016; 29: 1377-1378
- 4 胡君, 吕卫琴, 郭玉琳, 温洪武, 乔虹, 曲元. 有严重内科合并症的妇科恶性肿瘤患者的围手术期处理附37例临床分析. 中华妇产科杂志 2016; 51: 805-809
- 5 李焱, 张震宇, 刘崇东. 子宫内异位症合并不孕患者腹腔镜术后药物治疗妊娠结局分析. 实用妇产科杂志 2015; 31: 53-56
- 6 温宏武. 重视有合并症的妇科恶性肿瘤的术前处理. 中华妇产科杂志 2016; 51: 801-804
- 7 瞿红, 吕静敏, 张震宇, 桑翠琴. 间歇性气囊加压与低分子肝素预防妇科良性病变手术治疗后下肢深静脉血栓形成的对比研究. 现代妇产科进展 2016; 25: 333-336
- 8 祁旦已, 张旭彤, 高宝辉, 周玲玲, 张大贵. 幽门螺杆菌感染与慢性胃炎患者胃黏膜病理变化的相关性分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 3640-3642
- 9 陶智, 王梦旻, 吕惠芳. 3种用药方案治疗幽门螺杆菌感染活动性慢性胃炎的临床观察. 中国药房 2016; 27: 4224-4226
- 10 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 Yixue Zazhi* 2013; 93: 3491-3495 [PMID: 24521887]
- 11 陈业雄, 符峰梁. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗老年冠心病伴焦虑患者的疗效. 中国老年学杂志 2013; 33: 6107-6108
- 12 刘玲波. 果胶铋联合加味补中益气方治疗胃溃疡患者的有效性和安全性分析. 中外医学研究 2015; 13: 32-34
- 13 Natale R, Blackhall F, Kowalski D, Ramlau R, Bepler G, Grossi F, Lerchenmüller C, Pinder-Schenck M, Mezger J, Danson S, Gadgeel SM, Summers Y, Callies S, André V, Das M, Lahn M, Talbot D. Evaluation of antitumor activity using change in tumor size of the survivin antisense oligonucleotide LY2181308 in combination with docetaxel for second-line treatment of patients with non-small-cell lung cancer: a randomized open-label phase II study. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1704-1708 [PMID: 25436803 DOI: 10.1097/JTO.0000000000000285]
- 14 龚家顺, 林嘉敏, 彭惠容, 刘芬. 兰索拉唑单用与兰索拉唑氟哌噻吨美利曲辛联用治疗伴有负面情绪的糜烂性胃炎的对比研究. 临床消化病杂志 2014; 26: 76-79
- 15 Kuo CH, Hsu PI, Kuo FC, Wang SS, Hu HM, Liu CJ, Chuah SK, Chen YH, Hsieh MC, Wu DC, Tseng HH. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 222-228 [PMID: 22984204 DOI: 10.1093/jac/dks361]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及其分子机制

倪曙民, 叶孟

倪曙民, 叶孟, 宁波大学医学院附属医院肿瘤内科 浙江省宁波市 315020

倪曙民, 主治医师, 主要从事肿瘤方面的研究.

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY16H160005.

作者贡献分布: 本文由倪曙民与叶孟共同完成.

通讯作者: 叶孟, 主任医师, 博士研究生, 315020, 浙江省宁波市江北区人民路247号, 宁波大学医学院附属医院肿瘤内科.
nsm0508@nsmnet.com
电话: 0574-87035555

收稿日期: 2017-04-19

修回日期: 2017-05-16

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-06-28

Clinical significance of expression of long non-coding RNA HULC in gastric carcinoma

Shu-Min Ni, Meng Ye

Shu-Min Ni, Meng Ye, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Medical College, Ningbo University, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LY16H160005.

Correspondence to: Meng Ye, Chief Physician, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Medical College, Ningbo University, 247 Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. nsm0508@nsmnet.com

Received: 2017-04-19

Revised: 2017-05-16

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To detect the expression of long non-coding RNA

HULC in gastric carcinoma and to analyze its clinical significance.

METHODS

From December 2012 to February 2017, 42 patients with gastric cancer treated surgically were included in this study. Cancer tissues and tumor adjacent tissues were collected from these patients. Real-time quantitative PCR was used to determine the expression of HULC, and the relationship of HULC expression with clinical and pathological data was analyzed.

RESULTS

The expression of HULC in gastric carcinoma tissues was significantly higher than that in tumor adjacent tissues (0.41 ± 0.12 vs 0.20 ± 0.10 , $P < 0.05$). HULC expression was significantly correlated with degree of tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage ($P < 0.05$), but not with gender, age, tumor size or location ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that HULC expression was closely related to degree of tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of HULC in gastric carcinoma is high, and it is closely related to degree of tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage. HULC expression can be used to judge the malignancy of gastric cancer and guide clinical treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNA HULC; Cancer tissue; Paracancerous tissue; Real-time fluorescence quantitative PCR; Clinical significance

背景资料

我国每年约有17万人死于胃癌,且90%以上患者确诊时已经是进展期,手术治疗后5年生存率仅有30%-40%,将会严重影响患者健康.常规方法以手术治疗为主,但是5年生存率较低,如何选择合适的靶向治疗方法、延长患者寿命具有重要的意义.

同行评议者

王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属医院消化内科

■ 研究前沿

胃癌的发生、发展及治疗一直是临床关注的问题, 常规方法以手术治疗为主, 但是5年生存率较低, 安全性较差。研究显示: 胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 能指导临床治疗。

Ni SM, Ye M. Clinical significance of expression of long non-coding RNA HULC in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1667-1670 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v25.i18.1667>

摘要

目的

探讨长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及分子机制。

方法

取2012-12/2017-02医院收治胃癌患者42例, 患者均行手术治疗, 取患者癌组织与癌旁组织, 采用实时荧光定量PCR技术测定癌组织与癌旁组织中长链非编码RNA HULC表达水平, 进一步分析与临床病理资料的关系。

结果

42例胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达水平高于癌旁组织(0.41 ± 0.12 vs 0.20 ± 0.10 , $P < 0.05$); 胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达与性别、年龄、肿瘤大小及肿瘤位置差异无统计学意义($P > 0.05$); 长链非编码RNA HULC表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及TNM分期关系密切($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示: 长链非编码RNA HULC表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及TNM分期关系密切($P < 0.05$)。

结论

在胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 能判断胃癌肿瘤的恶性程度, 指导临床治疗。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA HULC; 癌组织; 癌旁组织; 实时荧光定量PCR技术; 分子机制

核心提要: 本课题主要研究胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达水平, 将结果与癌旁组织进行比较, 结果显示: 胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 具有较高的临床指导价值。

倪曙民, 叶孟. 长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及其分子机制. *世界华人消化杂志* 2017; 25(18): 1667-1670 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v25.i18.1667>

0 引言

胃癌是临床上常见的疾病, 其死亡率位于世界第2位^[1]. 数据报道^[2]显示: 全国每年约有75万新发病灶, 且患者5年生存期低于25.0%. 因此, 加强胃癌早期发现、诊断能有效地提高胃癌生存率. 近年来, 随着胃癌发生、发展的分子机制及治疗措施不断发展, 胃癌靶向治疗成为研究的热点. 文献报道^[3,4]显示: 长链非编码RNA是一类新发现的非编码RNA, 其中HULC、H19等在肝癌、直肠癌的发生、发展中发挥了重要作用, 但是在胃癌中的表达及分子机制尚不完全知晓. 为了探讨长链非编码RNA HULC在胃癌中的表达及分子机制. 取2012-12/2017-02宁波大学医学院附属医院肿瘤内科收治胃癌患者42例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2012-12/2017-02宁波大学医学院附属医院肿瘤内科收治胃癌患者42例, 男25例, 女17例, 年龄24-70岁, 平均年龄56.93岁 $\pm$ 4.31岁, 肿瘤直径1.5-6.5 cm, 平均直径3.52 cm $\pm$ 1.09 cm. TNM分期: I期7例, II期4例, III期17例, IV期14例. 病灶位置: 胃窦11例, 贲门22例, 胃小弯9例. 入选患者均符合胃癌临床诊断标准, 均经过胃镜、肿瘤标志物及手术病理检查得到确诊, 同时取病灶组织周围5 cm以上组织(癌旁组织). 本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书. 为了保证试验的顺利完成, 采用的主要仪器和试剂主要由TRIzol(美国SBS公司)、总RNA提取物试剂盒(美国Promega公司)、逆转录PCR试剂盒(美国Invitrogen公司)、PCR扩增仪(德国Eppendorf公司)、Real-Time PCR System(美国ABI公司). 不同患者性别、年龄、肿瘤直径、病灶位置及TNM分期比较差异无统计学意义。

1.2 方法 采用实时荧光定量PCR技术测定癌组织与癌旁组织中长链非编码RNA HULC表达水平^[5]. (1)总RNA提取. 分别取10 mg胃癌组织与癌旁组织, 根据RNA试剂盒说明完成总RNA的提取, 将提取出的RNA采用紫外分光光度计测定其浓度及纯度; (2)cRNA反转录合成. 参考反转录试剂盒说明书配置20 μ L反应体系, 将取出的反应产物cRNA取出后, 利用DEPC水将产物稀释后放置在-20 $^{\circ}$ C中保存、备用^[6]; (3)长链非编码RNA HULC表达. 采用实时荧光

■ 创新盘点

本研究对胃癌患者长链非编码RNA HULC表达情况进行测定, 并将测定结果与癌旁组织进行比较, 并且认为胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 可以指导临床治疗。

表 1 长链非编码RNA HULC表达与胃癌临床病理关系比较

病理参数	长链非编码RNA HULC	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别		0.192	>0.05
男	0.35 ± 0.11		
女	0.36 ± 0.12		
年龄(岁)		1.231	>0.05
≤60	0.41 ± 0.13		
>60	0.34 ± 0.10		
肿瘤大小(cm)		0.394	>0.05
<3	0.41 ± 0.19		
≥3	0.35 ± 0.16		
肿瘤位置		2.102	>0.05
胃窦部	0.37 ± 0.14		
贲门部	0.35 ± 0.11		
胃小弯	0.40 ± 0.12		
分化程度		14.394	<0.05
高	0.34 ± 0.10		
低	0.37 ± 0.06		
淋巴结转移		16.392	<0.05
是	0.39 ± 0.05		
否	0.31 ± 0.03		
TNM分期		20.192	<0.05
I – II	0.40 ± 0.08		
III–IV	0.35 ± 0.05		

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃癌患者胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达进行探讨, 该研究相对深入, 样本量适中, 能为临床治疗提供依据和参考。

表 2 长链非编码RNA HULC表达影响多因素Logistic回归分析

多因素	β值	SE	Wald	<i>P</i> 值	OR值	95%CI
分化程度	1.362	0.381	18.305	0.000	4.317	1.15–3.01
淋巴结转移	2.593	0.603	22.256	0.000	3.813	1.49–3.02
TNM分期	0.775	0.302	8.479	0.003	2.226	1.21–2.86
常数项	0.891	0.518	3.850	0.046	2.134	5.03–16.54

定量PCR技术测定癌症组织与癌旁组织中长链非编码RNA HULC表达, 采用20 μL反应体系进行扩增, 利用2 μL DEPC处理后的超纯水替代cDNA模板作为阴性对照, 设置反应条件: 预变性95 °C 10 min, 进入循环阶段: 95 °C 15 s, 60 °C 20 s, 72 °C 40 s, 连续进行40个循环, 试验中共测定3次, 取平均值^[7,8]。

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

2 结果

2.1 42例胃癌组织及癌旁组织长链非编码RNA HULC表达情况 42例胃癌组织中长链非编码

RNA HULC表达水平高于癌旁组织(0.41 ± 0.12 vs 0.20 ± 0.10 , $P < 0.05$)。

2.2 长链非编码RNA HULC表达与胃癌临床病理关系 与胃癌临床病理关系比较, 胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达与性别、年龄、肿瘤大小及肿瘤位置差异无统计学意义($P > 0.05$); 以及多因素Logistic回归分析显示, 长链非编码RNA HULC表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及TNM分期关系密切($P < 0.05$, 表1, 2)。

3 讨论

数据报道^[9,10]显示: 我国每年约有17万人死于胃癌, 且90%以上患者确诊时已经是进展期, 手术治疗后5年生存率仅有30%–40%, 严重影

名词解释

长链非编码RNA: 一类新发现的非编码RNA, 其中HULC、H19等在肝癌、直肠癌的发生、发展中发挥了重要作用。

■同行评价

本研究内容重要, 结果可靠, 有一定的学术价值.

响我国居民健康. 因此, 临床上加强胃癌转移规律、确定亚临床转移的早期诊断或预测指标, 实现靶点治疗具有重要的意义^[11,12].

近年来, 长链非编码RNA HULC在胃癌中得到应用, 且效果理想. 长链非编码RNA HULC是人类新发现的非编码RNA, 继与microRNA之后的又一个研究热点, 该长链非编码RNA在胃癌的发生、发展中发挥了重要的作用^[13]. 相关学者^[14]对食管癌患者病理中39个HULC基因表达情况进行研究, 结果显示: 11个HULC基因在食管癌中表达, 由此看出: 长链非编码RNA HULC的发生、发展有关.

本课题中, 以胃癌组织作为研究对象, 与癌旁组织进行比较, 测定长链非编码RNA HULC水平, 结果显示: 胃癌组织中长链非编码RNA HULC呈高表达, 并且其水平与肿瘤的恶性程度等有关, 可能参与肿瘤的发生、发展. 因此, 加强长链非编码RNA HULC水平测定能预测患者治疗预后, 了解患者病情变化情况, 使得患者的治疗更具针对性^[15].

总之, 在胃癌组织中长链非编码RNA HULC表达呈高表达, 并且与临床病理资料具有紧密的联系, 能判断胃癌肿瘤的恶性程度, 指导临床治疗.

4 参考文献

- 1 刘楠, 洪杨. 沉默长链非编码RNA HULC增加脑胶质瘤对替莫唑胺的敏感性. 现代肿瘤医学 2016; 24: 3530-3533
- 2 孙海榕, 王璐瑜, 王忠鑫. 白藜芦醇通过抑制长链非编码RNA HULC表达抑制肝癌SMMC-7721和HepG2细胞的增殖和侵袭. 中国生物化学与分子生物学报 2016; 32: 561-568
- 3 张健锋, 孙中尚, 张钱峰, 丁伟峰, 吴信华, 毛振彪.

胃癌组织中长链非编码RNA STCAT3的表达及其对胃癌细胞恶性表型的作用. 中华医学杂志 2016; 96: 3735-3740

- 4 罗茜, 王峰, 申娟娟, 鞠少卿. 长链非编码RNA在胃癌中的研究进展. 中华检验医学杂志 2016; 39: 578-580
- 5 杨允奔, 李田文, 郭俊明. 长链非编码RNA在胃癌发生中的作用及其应用. 中国生物化学与分子生物学报 2016; 32: 388-395
- 6 夏英, 严芝强, 毕莹, 赵娟娟, 黄海. 长链非编码RNA GHET1在胃癌中的表达及其临床意义. 实用医学杂志 2016; 32: 1418-1421
- 7 任浩, 王昌敏, 杨晓敏, 张笑雨, 魏冉, 赵瑞, 张欣, 杨咏梅, 张义. 血清长链非编码RNA BC200表达在胃癌诊疗中的应用价值. 中华检验医学杂志 2017; 40: 138-142
- 8 陈宝珍, 林贤东, 陈刚, 胡丹, 朱琼, 师怡, 王晓江, 金善丰, 王鸿飞, 郑雄伟. 长链非编码RNA SNHG8在EB病毒相关胃癌中的表达及其临床意义. 中华病理学杂志 2017; 46: 84-87
- 9 孟菲菲, 司君利, 刘璐, 崔家远, 元玉琴, 吕梅. 长链非编码RNA MEG3在胃癌中的表达及其与预后的关系. 中国肿瘤临床 2016; 43: 659-662
- 10 潘涛, 俞振佳, 吴熊焰, 苏丽萍. 长链非编码RNA调控胃癌侵袭和转移的研究进展. 上海交通大学学报(医学版) 2016; 36: 1388-1393
- 11 范钰, 蒋孟林, 卫菲菲, 邹晨. 小干扰RNA下调长链非编码RNA TUG1表达对人胃癌细胞迁移和侵袭的影响. 中华实验外科杂志 2016; 33: 1974-1976
- 12 董宪喆, 胡园, 刘屏, 路玉盼. lncRNA作为竞争性内源RNA调控胃癌进程的研究进展. 中国药理学通报 2016; 32: 1185-1189
- 13 周立生, 邓标, 裘正军. 肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA1在胃癌中异常表达的意义及相关功能. 中华实验外科杂志 2016; 33: 2206-2209
- 14 Yang L, Han S, Sun Y. An IL6-STAT3 loop mediates resistance to PI3K inhibitors by inducing epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell expansion in human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453: 582-587 [PMID: 25285632 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.09.129]
- 15 Duan JJ, Qiu W, Xu SL, Wang B, Ye XZ, Ping YF, Zhang X, Bian XW, Yu SC. Strategies for isolating and enriching cancer stem cells: well begun is half done. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 2221-2239 [PMID: 23540661 DOI: 10.1089/scd.2012.0613]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



中西医结合在免疫性肝病合并胃炎的临床效果及安全性

涂波, 吴伟民

涂波, 吴伟民, 建德市中医院肝病科 浙江省建德市 311600

涂波, 副主任医师, 主要从事感染性疾病、病毒性肝炎方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由涂波完成; 研究过程由涂波与吴伟民完成; 试剂提供与数据分析由涂波与吴伟民完成; 本论文写作由涂波完成。

通讯作者: 涂波, 副主任医师, 311600, 浙江省建德市新安江健康北路1号, 建德市中医院肝病科. bo.tu@jiande.tcm.com
电话: 0571-4721341

收稿日期: 2017-04-27

修回日期: 2017-05-09

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-06-28

Clinical efficacy and safety of integrated traditional Chinese and Western medicine in elderly autoimmune liver disease patients with gastritis

Bo Tu, Wei-Min Wu

Bo Tu, Wei-Min Wu, Department of Hepatology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiande 311600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Bo Tu, Associate Chief Physician, Department of Hepatology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jiankang North Road, Xin'an River, Jiande 311600, Zhejiang Province, China. bo.tu@jiande.tcm.com

Received: 2017-04-27

Revised: 2017-05-09

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy and safety of

integrated traditional Chinese and Western medicine in elderly autoimmune liver disease patients with gastritis.

METHODS

From January 2010 to June 2016, 56 elderly autoimmune liver disease patients with gastritis were randomly divided into a control group ($n = 28$) and an observation group ($n = 28$). Both groups were treated by Western medicine symptomatic support, and the observation group was additionally given Chinese medicine decoction. The clinical efficacy and safety of the two groups were compared.

RESULTS

Before treatment, there was no significant difference in alanine transaminase (ALT) or glutamyl transpeptidase (GGT) between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, ALT ($45.31 \text{ IU/L} \pm 10.04 \text{ IU/L}$ vs $68.42 \text{ IU/L} \pm 11.46 \text{ IU/L}$) and GGT ($41.46 \text{ IU/L} \pm 10.24 \text{ IU/L}$ vs $52.17 \text{ IU/L} \pm 11.25 \text{ IU/L}$) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of adverse effects between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Traditional Chinese medicine decoction combined with Western medicine symptomatic support can improve the liver function of elderly autoimmune liver disease patients with gastritis, without increasing the rate of adverse effects.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

自身免疫性疾病联合胃炎是临床上常见的疾病, 且随着人们生活水平及生活方式的改变, 导致该疾病发生率呈现上升趋势, 如何选择更好的治疗提高临床治疗效果, 能为临床治疗提供依据具有重要的意义。

同行评议者

钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科; 张雅丽, 主任医师, 黑龙江省中医药科学院

■ 研发前沿

自身免疫性疾病联合胃炎的治疗一直是临床关注的问题, 对症支持治疗虽然能改善患者症状, 但是预期较差, 治疗过程中患者如何选择治疗药物、药物安全性等均需要综合考虑。

Key Words: Traditional Chinese and Western medicine; Autoimmune liver disease; Gastritis; Clinical efficacy; Safety

Tu B, Wu WM. Clinical efficacy and safety of integrated traditional Chinese and Western medicine in elderly autoimmune liver disease patients with gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1671-1674 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1671.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1671>

摘要

目的

探讨中西医结合在老年自身免疫性肝病合并胃炎患者中的临床效果及安全性。

方法

取2010-01/2016-06医院收治老年自身免疫性肝病合并胃炎患者56例, 随机数字法分为对照组($n = 28$)和观察组($n = 28$)。对照组采用西医对症支持治疗, 观察组在对照组基础上联合中医汤药治疗, 比较2组临床疗效及安全性。

结果

2组治疗前谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后与对照组相比, ALT水平($45.31 \text{ IU/L} \pm 10.04 \text{ IU/L}$ vs $68.42 \text{ IU/L} \pm 11.46 \text{ IU/L}$)、GGT水平($41.46 \text{ IU/L} \pm 10.24 \text{ IU/L}$ vs $52.17 \text{ IU/L} \pm 11.25 \text{ IU/L}$), 均低于对照组($P < 0.05$); 2组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗效果理想, 有助于改善患者肝功能, 并且药物安全性较高, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中西医结合; 自身免疫性肝病; 胃炎; 临床效果; 安全性

核心提要: 临床中对于自身免疫性疾病联合胃炎患者采用中西医结合治疗效果理想, 药物安全性较高。同时, 中西医结合治疗方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高。

涂波, 吴伟民. 中西医结合在免疫性肝病合并胃炎的临床效果及安全性. *世界华人消化杂志* 2017; 25(18): 1671-1674 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1671.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1671>

0 引言

自身免疫性肝病是由于患者自身免疫系统引起的慢性肝炎综合征, 容易引起肝实质细胞损坏, 从而造成患者肝区疼痛及内分泌功能紊乱, 严重者将会引起肝硬化、肝功能衰竭等, 威胁患者生命^[1]。自身免疫性肝病多发生在老年人群中, 可以分为自身免疫性肝硬化、原发性肝硬化性胆管炎及原发性胆汁肝硬化^[2]。慢性萎缩性胃炎多发于老年人群中, 发病后临床表现为消化不良、上腹部饱胀或疼痛等, 严重者将会引起出血、溃疡、穿孔等, 影响患者健康^[3]。对于老年自身免疫性肝病合并胃炎患者两种疾病将会相互补充, 进一步加剧疾病发展。文献报道^[4]显示: 将中西医结合方法用于老年自身免疫性肝病合并胃炎中效果理想, 安全性较高, 能提高临床效果, 但是该结论尚未得到证实。为了探讨中西医结合在老年自身免疫性肝病合并胃炎患者中的临床效果及安全性。取2010-01/2016-06医院收治老年自身免疫性肝病合并胃炎患者56例作为研究对象, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2010-01/2016-06医院收治老年自身免疫性肝病合并胃炎患者56例, 随机数字法分为对照组和观察组。对照组28例, 男16例, 女12例, 年龄24-48岁, 平均年龄为 $36.41 \text{ 岁} \pm 3.68 \text{ 岁}$, 胃炎病程2-14年, 平均病程为 $5.31 \text{ 年} \pm 1.03 \text{ 年}$ 。观察组28例, 男19例, 女9例, 年龄23-49岁, 平均年龄为 $37.15 \text{ 岁} \pm 3.74 \text{ 岁}$, 胃炎病程2-15年, 平均病程为 $5.42 \text{ 年} \pm 1.17 \text{ 年}$ 。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合2002年美国肝病学会指南临床中自身免疫性肝病临床诊断标准; (2)符合《内科学》胃炎临床诊断标准; (3)均经过生化指标、影像学检查得到确诊; (4)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合纳入标准及临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗者。2组患者性别、年龄

■ 应用要点

自身免疫性疾病联合胃炎患者采用中西医结合治疗能取得预期的治疗效果, 药物安全性较高, 为临床治疗提供依据和参考。

表 1 2组治疗前、治疗后4 wk肝功能水平比较 ($n = 28$, mean $\pm$ SD, IU/L)

分组	ALT		GGT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	211.35 $\pm$ 34.61	45.31 $\pm$ 10.04	157.53 $\pm$ 17.58	41.46 $\pm$ 10.24
对照组	218.43 $\pm$ 35.41	68.42 $\pm$ 11.46	154.53 $\pm$ 16.03	52.17 $\pm$ 11.25
t 值	0.194	18.361	1.204	19.437
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

ALT: 谷丙转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶.

表 2 2组治疗4 wk后药物不良反应发生率比较 ($n = 28$, $n(\%)$)

分组	恶心、呕吐	腹泻	血压异常	药物过敏	发生率
观察组	1(3.57)	1(3.57)	1(3.57)	0(0.00)	3(10.71)
对照组	1(3.57)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.57)	2(7.14)
χ^2 值					0.194
P 值					>0.05

及胃炎病程差异无统计学意义。

1.2.2 治疗: 入院后完善相关检查, 了解患者疾病严重程度、病因等, 根据检查结果制定相应的治疗方案。2组入院后均加强胃炎基础疾病治疗, 加强患者饮食调理、生活习惯纠正、合理休息及情绪调整, 每次口服2粒果胶铋, 0.25 g 克拉霉素, 2次/d^[5,6]。对照组采用西医对症支持治疗: 每次口服50 mg甘利欣胶囊, 3次/d, 连续服用4 wk(1个疗程)^[7,8]。观察组在对照组基础上联合中医汤药治疗方药: 黄芪15 g、虎杖12 g、丹参12 g、赤芍9 g、郁金9 g、大黄9 g, 水煎煮, 1剂/d, 250 mL/次, 分早晚服用, 连续服用4 wk(1个疗程)^[9,10]。

1.2.3 观察指标: (1)肝功能指标。观察2组治疗前、治疗后4 wk肝功能水平, 包括: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)及谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)值; (2)安全性。观察2组治疗4 wk恶心、呕吐、腹泻、血压异常、药物过敏发生率情况。

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

2 结果

2.1 2组治疗前、治疗后4 wk肝功能水平比较 2组治疗前ALT、GGT水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组治疗后与对照组相比,

ALT水平(45.31 IU/L $\pm$ 10.04 IU/L vs 68.42 IU/L $\pm$ 11.46 IU/L)、GGT水平(41.46 IU/L $\pm$ 10.24 IU/L vs 52.17 IU/L $\pm$ 11.25 IU/L), 均低于对照组($P<0.05$, 表1)。

2.2 2组治疗4 wk后安全性比较 观察组不良反应发生率为10.71%, 对照组为7.14%, 2组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$, 表2)。

3 讨论

自身免疫性疾病临床多表现为黄疸、发热、关节炎等, 并且与急性感染、黄疸等具有较高的相似性, 由于病毒抗原表面能通过分子模拟联合肝脏抗原等形成交叉反应, 导致肝脏受到攻击, 再加上患者伴有胃炎, 导致机体营养和免疫力交叉, 加剧疾病发展^[11,12]。从中医角度来说^[13], 自身免疫性肝病属于“黄疸”等范畴, 由于患者疫毒郁结与肝脏, 导致肝气不通、气血运行不畅, 导致机体发生气滞血瘀、热毒下注。近年来, 中西医结合在老年自身免疫性肝病合并胃炎患者中得到应用, 且效果理想。

本研究中, 2组治疗前ALT、GGT水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组治疗后ALT、GGT水平, 低于对照组($P<0.05$)。由此看出: 老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗有助于改善患者肝功能水平, 提高患者恢复。

甘利欣胶囊是甘利欣胶囊患者中常用的治疗药物, 具有抗感功能, 能保护肝脏细胞膜

■名词解释

自身免疫性肝病: 是由于患者自身免疫系统引起的慢性肝炎综合征, 容易引起肝实质细胞损坏, 从而造成患者肝区疼痛及内分泌功能紊乱, 严重者将会引起肝硬化、肝功能衰竭等, 威胁患者生命。

■ 同行评价

本文立论有意义, 研究方法选择合理, 结论可信。

并且改善肝功能^[14]。中医也是老年自身免疫性肝病合并胃炎患者中常用的治疗药物, 方药由: 黄芪、虎杖、丹参、赤芍、郁金、大黄。方药中, 黄芪具有补气固表、利水退肿、脱毒排脓等功效; 虎杖味苦、微寒, 具有散瘀定痛、止咳化痰等功效; 丹参具有活血, 改善微循环、增加冠脉流量等功效; 赤芍发挥行瘀、止痛功效; 郁金发挥活血止痛、行气解郁功效; 大黄具有调节免疫、抗感染、解热等功效; 诸药共奏, 能发挥免疫双向调节、解毒活血、扶正祛邪等效果^[15]。临床上, 老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗效果理想, 能发挥中医、西医治疗优势, 达到优势互补, 从而能有效地改善患者症状, 提高临床效果。本研究中, 观察组不良反应发生率为10.71%, 对照组为7.14%, 2组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。由此看出: 老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗效果理想, 药物的联合使用不会增加药物不良反应发生率, 安全性较高, 能充分发挥患者主观能动性。

总之, 老年自身免疫性肝病合并胃炎患者在西医对症支持治疗基础上联合中医汤药治疗效果理想, 有助于改善患者肝功能, 并且药物安全性较高, 值得推广应用。

4 参考文献

- 1 白玉. 老年自身免疫性肝病的临床特征及治疗方法分析. 中国卫生标准管理 2015; 6: 146-147
- 2 Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JC, Karajeh MA, Gleeson D. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical

- Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 993-999 [PMID: 26010310 DOI: 10.1038/ajg.2015.139]
- 3 朱旭光. 老年自身免疫性肝病的临床特征及治疗方法分析. 基层医学论坛 2016; 20: 1041-1042
- 4 奎映仙. 老年自身免疫性肝病的临床特征及治疗方法分析. 中国社区医师 2016; 32: 40-41
- 5 Ma X, Qiu K. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015): Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology & Chinese Society of Infectious Diseases. *J Dig Dis* 2017 Apr 27. [Epub ahead of print] [PMID: 28449401 DOI: 10.1111/1751-2980.12479]
- 6 Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Guardia BD, Cançado EL. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 592-600 [PMID: 23929663 DOI: 10.1002/hep.26666]
- 7 万琦兵, 陈礼荣. 疏肝祛风清血法联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎30例. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 249-250
- 8 余海静, 黄加权, 刘阳, 余世敏, 张建军. 白介素-17在自身免疫性肝炎中的作用及其机制研究. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 47-49
- 9 黄燕. 非酒精性脂肪性肝病对慢性乙型肝炎病程及治疗的影响. 河南医学研究 2014; 23: 159-160
- 10 艾国, 肖芳, 李兰, 陶然, 黄加权, 严伟明, 宁琴. 实验性自身免疫性肝炎小鼠模型Fas/FasL的表达及凋亡研究. 中西医结合肝病杂志 2013; 23: 211-213
- 11 钱金花, 徐庆武. 老年自身免疫性肝病的临床特征及治疗. 中国老年学杂志 2013; 33: 4999-5001
- 12 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 临床肝胆病杂志 2016; 32: 9-22
- 13 周宏华, 向晓星. 自身抗体与 I 型自身免疫性肝炎关系的研究进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 313-315
- 14 李元元, 王立峰, 耿华, 于双杰, 林沪, 吕佩, 陈黎明, 张政, 王福生. 自身免疫性肝病外周血淋巴细胞亚群的频率变化及临床意义. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 409-412
- 15 谭立明, 张玉红, 陈冬莲, 明凤, 李华, 陈娟娟, 王外梅, 熊金旺. 抗髓过氧化物酶及乳铁蛋白抗体对自身免疫性肝炎检测的临床研究. 中国免疫学杂志 2013; 29: 839-843

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



超声检查评估肝硬化患者病情发展的意义

尹林凤, 马晨霞

尹林凤, 杭州市余杭区妇幼保健院超声科 浙江省杭州市 311100

马晨霞, 杭州市第一人民医院超声科 浙江省杭州市 310000

尹林凤, 主治医师, 主要从事超声医学方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由尹林凤完成; 研究过程由尹林凤与马晨霞完成; 试剂提供与数据分析由尹林凤与马晨霞完成; 本文写作由尹林凤完成.

通讯作者: 尹林凤, 主治医师, 311100, 浙江省杭州市余杭区人民大道359号, 杭州市余杭区妇幼保健院超声科.
yin.lf.hospital@yuhang.net.cn
电话: 0571-86224052

收稿日期: 2017-04-01
修回日期: 2017-04-24
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-28

Significance of ultrasonography in evaluating progression of liver cirrhosis

Lin-Feng Yin, Chen-Xia Ma

Lin-Feng Yin, Department of Ultrasound, Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District of Hangzhou, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Chen-Xia Ma, Department of Ultrasound, the First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lin-Feng Yin, Attending Physician, Department of Ultrasound, Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District of Hangzhou, 359 Renmin Avenue, Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China. yin.lf.hospital@yuhang.net.cn

Received: 2017-04-01
Revised: 2017-04-24
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To evaluate the significance of ultrasonography in assessing the progression of liver cirrhosis.

METHODS

Seventy patients with cirrhosis were selected from July 2014 to September 2016 at Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District of Hangzhou. According to whether the patients had gastrointestinal bleeding or not, they were divided into a non-bleeding group ($n = 43$) and a bleeding group ($n = 27$). Seventy healthy volunteers were included as a control group. Color Doppler ultrasound was used to measure the diameter, blood flow velocity, blood flow amount and shunt index of the portal vein, splenic vein, and left gastric vein.

RESULTS

The diameter and blood flow amount of the portal vein were significantly higher and the blood flow velocity of the portal vein was significantly lower in the bleeding group than in the non-bleeding group and control group ($P < 0.05$). The diameter and blood flow amount of the splenic vein were significantly higher and the blood flow velocity of the splenic vein was significantly lower in the bleeding group than in the non-bleeding group and control group ($P < 0.05$). The diameter and shunt index of the left gastric vein were significantly higher in the bleeding group than in the non-bleeding group and control group ($P < 0.05$), and in the non-bleeding group than in the control group ($P < 0.05$).

背景资料

肝硬化是临床上常见的疾病, 多数患者呈现弥漫性肝损害, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗容易伴有多种并发症, 如何采取更好的诊断方法提高临床效果在临床中具有重要的意义.

同行评议者

杨薇, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院超声科

■ 研究前沿

肝硬化合并消化道出血的诊断一直以来是临床中关注的重点, 传统方法以生化指标等预测为主, 这些方法虽然能了解患者病情变化情况, 但是评估预后较差, 采取有效的方案提高临床诊断效果具有深远的意义。

CONCLUSION

Color Doppler ultrasound can detect the hemodynamics of the portal vein, accurately predict gastrointestinal bleeding, and evaluate the progression of the disease in cirrhotic patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Color Doppler ultrasound; Liver cirrhosis; Gastrointestinal bleeding; Hemodynamics; Diagnostic effect

Yin LF, Ma CX. Significance of ultrasonography in evaluating progression of liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1675-1678 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1675.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1675>

摘要

目的

探讨评估肝硬化患者病情发展的意义。

方法

取2014-07/2016-09杭州市余杭区妇幼保健院收治的肝硬化患者70例作为研究对象, 根据是否伴有消化道出血分为无出血组($n = 43$)和出血组($n = 27$)。取同期入院健康体检者70例, 设为对照组。采用彩色多普勒超声进行门静脉、脾静脉内径、血流速度、血流量及分流指数等指标测定。

结果

出血组门静脉内径、出血量高于无出血组及对照组($P < 0.05$); 出血组平均速度, 低于无出血组及对照组($P < 0.05$); 出血组脾静脉内径、出血量高于无出血组及对照组($P < 0.05$); 出血组平均速度, 低于无出血组及对照组($P < 0.05$); 出血组左静脉内径及分流指数大于无出血组及对照组($P < 0.05$); 无出血组左静脉内径及分流指数大于对照组($P < 0.05$)。

结论

彩色多普勒超声能测定肝硬化门静脉血流动力学改变情况, 准确的预测肝硬化患者消化道出血, 评估患者病情发展, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声检查; 肝硬化; 消化道出血; 血流动力学; 诊断效果

核心提要: 临床中对于肝硬化合并消化道出血的诊断采用彩色多普勒超声效果理想, 能提高临床确诊率。同时, 该方法的实施能正确的指导临床治疗改善患者预后, 临床应用价值高。

尹林凤, 马晨霞. 超声检查评估肝硬化患者病情发展的意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(18): 1675-1678 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1675.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1675>

0 引言

肝硬化是临床上常见的疾病, 多数患者呈现弥漫性肝损害, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗容易伴有多种并发症^[1], 包括: 消化道出血、感染性肝炎、肝性脑病及呼吸系统损伤等, 而众多并发症中消化道出血引起的死亡率最高。因此, 临床上加强肝硬化患者消化道出血的诊断对采取有效的措施预防、干预具有重要的意义^[2]。文献报道^[3]显示: 在肝硬化患者合并消化道出血患者中采用彩色多普勒超声检查效果理想, 能及时发现血流动力学指标的异常改变情况, 从而及时发现消化道出血, 但是该结论尚未得到进一步证实^[4]。为了探讨彩色多普勒超声在肝硬化患者消化道出血中的诊断效果及价值。取2014-07/2016-09杭州市余杭区妇幼保健院收治的肝硬化患者70例作为研究对象, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-07/2016-09杭州市余杭区妇幼保健院收治的肝硬化患者70例作为研究对象, 根据是否伴有消化道出血分为无出血组和出血组。无出血组43例, 男28例, 女15例, 年龄38-80岁, 平均年龄为50.83岁 $\pm$ 5.37岁。肝功能Child-Pugh分级: A级15例, B级14例, C级14例。出血组27例, 男16例, 女11例, 年龄39-82岁, 平均年龄为51.24岁 $\pm$ 5.32岁。肝功能Child-Pugh分级: A级10例, B级11例, C级6例。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合全国传染病、寄生虫病学会、肝病学会联合制定的肝硬化临床诊断标准^[5]; (2)均生化指标、影像学检查确诊为肝硬化门静脉高压症。取同期入院健康体检者70例, 设为对照组。其中, 男43例, 女37例, 年龄39-82岁, 平均年龄为51.35岁 $\pm$ 5.35岁。排除标准: (1)排除不符合肝硬化临

■ 相关报道

肝硬化合并消化道出血常规方法以生化指标预测诊断为主, 但是总体的效果并不是很理想。有研究提出, 肝硬化合并消化道出血采用彩色多普勒超声诊断效果理想, 能获得更好的诊断效果。

表 1 3组门静脉内径、平均速度比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	门静脉内径(cm)	平均速度(cm/s)
无出血组	43	1.40 ± 0.14 ^a	17.42 ± 2.69 ^a
出血组	27	1.53 ± 0.17 ^{ad}	13.36 ± 2.53 ^{ad}
对照组	70	1.20 ± 0.10	18.42 ± 3.12

^a*P* < 0.05 vs 对照组; ^d*P* < 0.01 vs 无出血组.

表 2 3组脾静脉内径、平均速度比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	脾静脉内径(cm)	平均速度(cm/s)
无出血组	43	1.12 ± 0.24 ^a	12.43 ± 2.17 ^a
出血组	27	1.28 ± 0.33 ^{ad}	11.36 ± 2.01 ^{ad}
对照组	70	0.60 ± 0.15	13.21 ± 2.31

^a*P* < 0.05 vs 对照组; ^d*P* < 0.01 vs 无出血组.

表 3 3组左静脉指标比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	胃左静脉内径(cm)	分流指数
无出血组	43	0.48 ± 0.14 ^{ad}	0.13 ± 0.05
出血组	27	0.61 ± 0.11 ^a	0.14 ± 0.07 ^a
对照组	70	0.36 ± 0.12	0.11 ± 0.04

^a*P* < 0.05 vs 对照组; ^d*P* < 0.01 vs 出血组.

床诊断标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并肝部肿瘤及影响全身血流状态疾病者.

1.2.2 检查: 采用彩色多普勒超声进行检查: 采用美国GE Voluson E8型彩色多普勒超声诊断仪测定患者门静脉血流量, 探头频率为3.5 MHz, 保持仰卧位姿势, 静息状态. 检测内容包括: 门静脉指标(门静脉内径、门静脉平均速度及门静脉血流量)、脾静脉(脾静脉内径、脾静脉平均速度及脾静脉血流量)及胃左静脉(胃左静脉内径及胃左静脉分流指数), 相关操作步骤必须严格遵仪器相关操作步骤进行, 患者每项指标监测3次, 取平均值^[6,7].

1.2.3 观察指标: (1)门静脉指标. 观察3组门静脉指标, 包括: 门静脉内径、平均速度、出血量; (2)脾静脉指标. 观察3组脾静脉指标, 包括: 脾静脉内径、脾静脉平均速度及脾静脉血流量; (3)胃左静脉指标. 观察3组胃左静脉指标, 包括: 胃左静脉内径、分流指数.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数

资料行 χ^2 检验, 采用*n*(%)表示, 计量资料行*t*检验, 采用mean ± SD表示, *P* < 0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组门静脉内径、平均速度比较 出血组门静脉内径高于无出血组及对照组(*P* < 0.05); 出血组平均速度, 低于无出血组(*P* < 0.05); 无出血组门静脉内径, 高于对照组(*P* < 0.05); 无出血组平均速度, 低于对照组(*P* < 0.05, 表1).

2.2 3组脾静脉内径、平均速度比较 出血组脾静脉内径高于无出血组及对照组(*P* < 0.05); 出血组平均速度低于无出血组及对照组(*P* < 0.05); 无出血组脾静脉内径高于对照组(*P* < 0.05); 无出血组平均速度低于对照组(*P* < 0.05, 表2).

2.3 3组胃左静脉指标比较 出血组左静脉内径及分流指数大于无出血组及对照组(*P* < 0.05); 无出血组左静脉内径及分流指数大于对照组(*P* < 0.05, 表3).

■ 创新亮点

本研究对肝硬化合并消化道出血的诊断方法进行分析, 并且认为采用彩色多普勒超声能预测肝硬化合并消化道出血情况, 指导临床治疗, 具有显著的效果.

■ 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的临床指导意义, 并且对肝硬化合并消化道出血的诊断具有指导作用, 且临床中采用彩色多普勒超声诊断效果理想, 临床应用前景也比较广泛.

■名词解释

肝硬化合并消化道出血: 人体肝脏受到致病因素的影响是多方面的, 而肝动、静脉及门静脉的正常生理结构遭到明显的破坏, 从而引起肝血管产生分流, 从而引起肝硬化门静脉高压, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会引起消化道出血。

3 讨论

肝硬化是临床上常见的疾病, 患者并发门静脉高压病理、生理机制相对复杂, 普遍认为^[8,9]。人体肝脏受到致病因素的影响是多方面的, 而肝动、静脉及门静脉的正常生理结构遭到明显的破坏, 从而引起肝血管产生分流, 从而引起肝硬化门静脉高压, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会引起消化道出血, 加剧疾病发展, 影响患者健康^[10,11]。

近年来, 彩色多普勒超声在肝硬化消化道出血患者诊断中得到应用, 且效果理想。本研究中, 出血组门静脉内径高于无出血组及对照组($P<0.05$); 出血组平均速度, 低于无出血组($P<0.05$); 无出血组门静脉内径, 高于对照组($P<0.05$); 无出血组平均速度, 低于对照组($P<0.05$)。彩色多普勒超声是临床上常用的诊断方法, 利用该方法能准确的扫描、测定门静脉、脾静脉的血流量, 并且能对肝脏的血流变化进行有效的量化, 该方法具有无创、简便等优势, 利于医师直接从报告中获取门静脉、脾静脉、血流动力学参数, 并且对肝硬化患者的肝储备功能进行间接的评估, 能了解患者病情变化情况, 分析患者是否存在消化道出血, 能作为预测手段^[12,13]。本研究中, 出血组脾静脉内径高于无出血组及对照组($P<0.05$); 出血组平均速度低于无出血组及对照组($P<0.05$); 无出血组脾静脉内径高于对照组($P<0.05$); 无出血组平均速度低于对照组($P<0.05$)。但是, 临床上采用彩色多普勒超声检查时准确度受到操作人员技术水平、诊断仪器的性能及检测区域等影响。

因此, 肝硬化患者消化道出血采用彩色多普勒超声诊断时应尽量避免不良影响因素, 提高诊断结果的客观性及准确度^[14,15]。本研究中, 出血组左静脉内径及分流指数大于无出血组及对照组($P<0.05$); 无出血组左静脉内径及分流指数大于对照组($P<0.05$)。

总之, 彩色多普勒超声能测定肝硬化门静脉血流动力学改变情况, 准确的预测肝硬化患

者消化道出血, 评估患者病情发展, 值得推广应用。

4 参考文献

- 徐琳琳, 李洁, 韩绍磊, 熊春梅, 李红宇, 刘晨帆, 李建志. 彩色多普勒超声诊断肝硬化门脉血流改变的临床价值. 中国实用医药 2015; 10: 39-40
- 程小飞, 梁雄波, 熊晓红, 李紫平, 高丽意. 超声多普勒测定肝硬化患者门脉系统参数与Fibroscan得分的相关性分析. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 111-112
- 程小飞, 梁雄波, 熊晓青, 唐永丽, 陈萍. 肝硬化患者门静脉、肝动脉血流参数与肝硬度值的关系. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1180-1181
- 周思举. 肝硬化上消化道出血患者院内感染病原学 and 耐药性分析及预防对策. 实用临床医药杂志 2015; 19: 167-168
- Ruiz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, Natcher JJ. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013; 58: 1732-1741 [PMID: 23703953 DOI: 10.1002/hep.26509]
- 杨绍广. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血临床分析. 吉林医学 2015; 36: 1107-1108
- 刘黎明, 胡东辉. 奥曲肽与垂体后叶素治疗肝硬化上消化道出血的效果评价. 现代预防医学 2015; 42: 3255-3257
- 周兢, 李自清, 徐琳琳, 朱琳娜. 彩色多普勒超声测量椎动脉血流量对后循环缺血诊断价值. 现代生物医学进展 2013; 13: 6949-6951, 6955
- 陈静. 醋酸奥曲肽治疗肝硬化失代偿期并上消化道出血的疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 26: 2939-2941
- 董静, 潘高峰. 乙型肝炎肝硬化并发上消化道出血的危险因素logistic回归分析. 临床军医杂志 2015; 43: 85-87
- 谢俊明, 黄莉文, 刘华龙. 彩色多普勒超声对肝硬化上消化道出血门静脉血流动力学改变的诊断价值. 中国现代医生 2013; 51: 90-94
- Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: from variceal development to clinical decompensation. *Hepatology* 2015; 61: 375-381 [PMID: 24913395 DOI: 10.1002/hep.27249]
- de Franchis R, Dell'Era A. Invasive and noninvasive methods to diagnose portal hypertension and esophageal varices. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 293-302 [PMID: 24679495 DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.002]
- 周全博, 张岷, 陈炜. 血管内皮生长因子参与门静脉高压症内脏高动力循环. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 611-616
- 李龙辉, 任战领. 彩色多普勒超声对肝硬化上消化道出血患者门静脉血流动力学改变的诊断价值. 中国医学装备 2016; 13: 87-89, 90

■同行评价

本文通过较详细的病史及辅助诊断, 显示了超声检查对评估肝硬化患者病情发展的意义, 具有临床应用价值。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响

蒋建华, 陈芝华, 蔡晓洁

蒋建华, 玉环县坎门街道社区卫生服务中心门诊急诊科
浙江省玉环县 317600

陈芝华, 玉环县中医院急诊科 浙江省玉环县 317600

蔡晓洁, 浙江省肿瘤医院肿瘤科 浙江省杭州市 310022

蒋建华, 主要从事门诊急诊科患者的护理工作.

作者贡献分布: 课题的设计、数据分析及论文写作由蒋建华完成; 研究过程由蒋建华、陈芝华及蔡晓洁完成.

通讯作者: 蒋建华, 317600, 浙江省玉环县坎门街道振兴路255号, 玉环县坎门街道社区卫生服务中心门诊急诊科.
j.h.jiang@shequ.center.com
电话: 0576-87518998

收稿日期: 2017-04-21

修回日期: 2017-05-11

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-06-28

Preventive effect of prospective evaluation combined with graded prevention on stress ulcer in emergency patients

Jian-Hua Jiang, Zhi-Hua Chen, Xiao-Jie Cai

Jian-Hua Jiang, Department of Outpatient and Emergency, Yuhuan County Kanmen Street Community Health Service Center, Yuhuan 317600, Zhejiang Province, China

Zhi-Hua Chen, Department of Emergency Medicine, Yuhuan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yuhuan 317600, Zhejiang Province, China

Xiao-Jie Cai, Department of Oncology, Zhejiang Tumor Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Jiang, Department of Outpatient and Emergency, Yuhuan County Kanmen

Street Community Health Service Center, 255 Zhenxing Road, Kanmen Street, Yuhuan 317600, Zhejiang Province, China. j.h.jiang@shequ.center.com

Received: 2017-04-21

Revised: 2017-05-11

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of prospective evaluation combined with graded prevention on the incidence of stress ulcer in emergency patients.

METHODS

From January 2011 to June 2013, 142 emergency patients treated at our hospital were included in a control group and given normal intervention, while 163 emergency patients treated from July 2013 to January 2016 at our hospital were included in an observation group and given prospective evaluation combined with graded intervention. The incidence of stress ulcer, bleeding time, length of stay and satisfaction rate were compared between the two groups.

RESULTS

The incidence of stress ulcer was significantly lower in the observation group than in the control group (13.49% vs 32.39%, $P < 0.05$). The bleeding time and hospital stay were significantly shorter in the observation group than in the control group (2.65 d $\pm$ 2.43 d vs 4.27 d $\pm$ 2.01 d, 17.44 d $\pm$ 8.67 d vs 22.67 d $\pm$ 7.95 d, $P < 0.05$). Of the 163 patients in the observation group, 97 were very satisfied, 57 were moderately satisfied, 4 were satisfied, and

背景资料

大面积烧伤、严重外伤、脑外伤、颅内疾病、腹部手术、多器官衰竭、慢性肾功能衰竭等患者应激性溃疡的发病率较高, 因而如何降低上述患者应激性溃疡的发病率, 是促进患者恢复, 提高生活质量的关键之一.

同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■ 研究前沿

比较普通干预和前瞻性评估联合分级预防干预对急诊患者应激性溃疡发病的影响, 进而探究前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响。

5 were not satisfied with the intervention. Of the 142 patients in the control group, 59 were very satisfied, 55 were moderately satisfied, 18 were satisfied, and 10 were not satisfied with the intervention. The rate of satisfaction with the intervention was significantly higher in the observation group than in the control group (94.46% vs 80.27%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Prospective evaluation combined with graded prevention can significantly reduce the incidence of stress ulcer, shorten bleeding time and hospitalization time, and improve patient satisfaction in emergency patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emergency department; Prospective evaluation; Graded prevention; Stress ulcer

Jiang JH, Chen ZH, Cai XJ. Preventive effect of prospective evaluation combined with graded prevention on stress ulcer in emergency patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1679-1683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1679.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v25.i18.1679>

摘要

目的

探究前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响。

方法

选取2011-01/2013-06玉环县坎门街道社区卫生服务中心门诊急诊科收治的142例急诊患者为对照组, 给予普通干预, 选取2013-07/2016-01收治的163例急诊患者为观察组, 给予前瞻性评估联合分级预防干预。比较2组患者应激性溃疡发病率、出血时间、住院时间和对干预的满意率。

结果

观察组和对照组患者应激性溃疡发病率分别为13.49%和32.39%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的出血时间和住院时间短于对照组患者, 差异具有统计学意义($2.65 \pm 2.43 \text{ d}$ vs $4.27 \pm 2.01 \text{ d}$, $17.44 \pm 8.67 \text{ d}$ vs $22.67 \pm 7.95 \text{ d}$, $P < 0.05$)。观察组163例患者中97例非常满意, 57例满意, 4例一般, 5例不满意, 对照组142例患者中59例非常满意, 55例满意, 18例一般, 10例不满意, 观察组和对照组患者对干预的满意率分

别为94.46%和80.27%, 观察组显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

给予急诊患者前瞻性评估联合分级预防能够显著降低应激性溃疡发病率, 缩短出血时间和住院时间, 提高患者对干预的满意率, 可以在临床上进一步推广和使用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急诊; 前瞻性评估; 分级预防; 应激性溃疡发病

核心提要: 本研究给予急诊患者前瞻性评估联合分级预防能够显著降低应激性溃疡发病率, 缩短出血时间和住院时间, 提高患者对干预的满意率。干预人员只有充分认识到患者所存在的风险, 才能够根据风险评估结果做好有效的环节控制, 落实好各分级强化措施, 及时规避风险, 有效预防应激性溃疡的发生。

蒋建华, 陈芝华, 蔡晓洁. 前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(18): 1679-1683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1679.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v25.i18.1679>

0 引言

应激性溃疡是急性胃膜病变, 指在危急重症或重大创伤等应急情况下, 胃十二指肠黏膜出现渗血、糜烂、溃疡等病变, 严重的出现上消化道出血、胃十二指肠穿孔等症状而加重病情, 对患者生命产生了严重威胁^[1]。由于应激性溃疡发病迅速, 且位于溃疡下面的血管不能形成血栓, 因而应激性溃疡的主要表现是出血, 多发生在疾病2-15 d内, 且通常难以控制^[2]。已有研究^[3,4]指出, 大面积烧伤、严重外伤、脑外伤、颅内疾病、腹部手术、多器官衰竭、慢性肾功能衰竭等患者应激性溃疡的发病率较高, 因而如何降低上述患者应激性溃疡的发病率, 是促进患者恢复, 提高生活质量的关键之一。分级预防法是指根据病情严重程度不同的患者进行分级, 并分别给予针对性预防干预的方法^[5]。本研究对前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响进行了探究, 以期能有效降低急诊患者应激性溃疡的发病率。现分析报道如下。

■ 相关报道

戴海燕等在分级干预预防人工髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的效果评价中指出分级干预能够有效预防下肢深静脉血栓形成, 本研究以此为参考比较普通干预和前瞻性评估联合分级预防干预对急诊患者应激性溃疡发病的影响, 进而探究前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2013-06玉环县坎门街道社区卫生服务中心门诊急诊科收治的142例急诊患者为对照组, 选取2013-07/2016-01医院收治的163例急诊患者为观察组。对照组142例患者中男性91例, 女性50例。年龄为19-86岁, 平均年龄为40.36岁±9.14岁。其中66例脑血管病患者, 36例休克患者, 24例多器官衰竭患者, 9例慢性肾功能衰竭患者, 7例烧伤患者。观察组163例患者中男性107例, 女性56例。年龄为18-87岁, 平均年龄为41.35岁±9.86岁。其中75例脑血管病患者, 35例休克患者, 21例多器官衰竭患者, 19例慢性肾功能衰竭患者, 13例烧伤患者。2组患者一般资料差异不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)年龄≥18周岁的患者; (2)自愿参加本研究并已经签署知情书的患者。排除标准: (1)入院前已有消化道出血的患者; (2)正在接受质子泵抑制剂治疗的患者; (3)意识不清晰, 无法沟通的患者。应激性溃疡诊断标准^[6]: (1)便血、黑便或潜血试验阳性, 大便隐血化验结果连续3次为阳性; (2)胃管回抽液或胃肠减压管呈现黑色、红色或咖啡色。

1.2.2 分组与干预: 对照组给予普通干预。给予常规预防应激性溃疡的健康教育和干预, 包括饮食干预、病情检测、心理情绪干预等。观察组给予前瞻性评估联合分级预防干预。前瞻性评估: 患者入院后, 首先对其进行分级, 根据患者年龄、病情严重程度、病史等情况将患者分为高危组、中危组和低危组。并制作床头标志: 绿色为低危组, 黄色为中危组, 红色为高危组。患者有如下症状即诊断为高危组: (1)影像学显示小脑、脑干有大面积梗死; (2)出现昏迷、高热、癫痫、球麻痹等临床表现; (3)有消化道病史, 频繁呃逆、呕吐、恶心等消化道溃疡先兆的临床症状。干预: (1)低危组: 加强各班责任干预人员对应激性溃疡的基础干预和观察, 切实落实预防包括健康教育、观察等的应激性溃疡的基础措施。严格卧床, 保持呼吸道的畅通, 头采取侧卧位, 抬高15°左右, 经常清除口腔内异物, 进行口腔干预, 降低细菌的驻留量。保持室内安静和清洁, 勤换被褥和衣物等; (2)中危组: 在低危组的干预基础上对患

者进行积极巡视, 及时发现异常并采取相应措施进行干预。了解患者心理, 加强健康宣传教育。入院后24 h即可进行鼻饲, 第1天每2-3 h进行1次鼻饲, 以50-100 mL水和纯米汤为主, 总入量约2500 mL, 第2天以后每天间断性给予500-1000 mL肠内营养混悬液, 每2-3 h进行1次以50-100 mL水和纯米汤为主的鼻饲; (3)高危组: 在中危组的干预基础上加强对消化道出血的检测, 每次鼻饲饮食后注食前均回抽胃液进行观察, 若发现咖啡色胃液则立刻送检潜血试验, 入院前3 d每天均常规检查胃液隐血, 并常规化验大便。减少进食, 以流食为主, 多食用低脂、高蛋白、偏碱性、低碳酸化合物的食物, 少食多餐。同时关注患者的心理和情绪, 若发现患者出现焦虑和不适等, 应对其进行积极的心理干预, 避免患者情绪过激, 促进应激性溃疡发病。

1.2.3 观察指标: 比较2组患者应激性溃疡发病率、出血时间、住院时间和对干预的满意率。(1)记录2组患者应激性溃疡发病率、出血时间、住院时间; (2)满意度: 采用医院自行设计的满意度调查表对患者进行问卷调查, 信效度为0.893, 问卷共25道题, 总分100分, 分数<60分为不满意, 60-74分为一般, 75-90分为满意, >90分为非常满意。满意率 = [(满意+非常满意)/总例数]×100%。

统计学处理 采用SPSS19.0进行统计学分析, 采用 t 检验对计量资料进行检验, 采用 χ^2 检验对计数资料进行检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 应激性溃疡发病率比较 观察组和对照组患者应激性溃疡发病率分别为13.49%和32.39%, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.537, P<0.05$, 表1)。

2.2 出血时间和住院时间比较 观察组患者的出血时间和住院时间短于对照组患者, 差异具有统计学意义($t = 2.456, 2.377, P<0.05$, 表2)。

2.3 患者满意率比较 观察组和对照组患者对干预的满意率分别为94.46%和80.27%, 观察组显著高于对照组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.921, P<0.05$, 表3)。

3 讨论

近年来应激性溃疡的发病率逐年升高, 危急重症或重大创伤后应激性溃疡的发病可能由以下几个原因导致: (1)上下行的传导纤维对植

■创新点

本研究对普通干预和前瞻性评估联合分级预防干预对急诊患者应激性溃疡发病的影响进行了比较, 探究了前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响, 为后期临床治疗提供了参考。

■应用要点

给予急诊患者前瞻性评估联合分级预防能够显著降低应激性溃疡发病率, 缩短出血时间和住院时间, 提高患者对干预的满意率, 可以在临床上进一步推广和使用。

■名词解释

交感神经: 植物性神经的一部分, 由中枢部、交感干、神经节、神经和神经丛组成。中枢部位于脊髓胸段全长及腰髓1-3节段的灰质侧角。交感干位于脊柱两侧, 由交感干神经节和节间支连接而成, 可分颈、胸、腰、骶和尾5部分。调节心脏及其他内脏器官的活动。

表 1 应激性溃疡发病率比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	初次发作	复发	发病率
观察组	163	9(5.52)	13(7.97)	22(13.49)
对照组	142	18(12.67)	28(19.72)	46(32.39)
χ^2 值				5.537
<i>P</i> 值				0.035

表 2 出血时间和住院时间比较 (mean $\pm$ SD, d)

分组	<i>n</i>	出血时间	住院时间
观察组	163	2.65 $\pm$ 2.43	17.44 $\pm$ 8.67
对照组	142	4.27 $\pm$ 2.01	22.67 $\pm$ 7.95
<i>t</i> 值		2.456	2.377
<i>P</i> 值		0.028	0.033

表 3 患者满意率比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	非常满意	满意	一般	不满意	满意率
观察组	163	97(59.50)	57(34.96)	4(2.45)	5(3.09)	154(94.46)
对照组	142	59(41.54)	55(38.73)	18(12.67)	10(7.06)	114(80.27)
χ^2 值						5.921
<i>P</i> 值						0.031

物神经中枢产生刺激, 刺激传导胃肠部位, 促进了胃蛋白酶和胃酸等的分泌^[7]; (2)交感神经兴奋性增强, 促进交感-儿茶酚胺的分泌, 促进胃黏膜血管收缩, 导致缺血, 降低碱性黏液的分泌, 诱发溃疡^[8]; (3)胃黏膜屏障遭受损伤后, 任何能够对胃壁血流产生影响的因素均会影响胃黏膜上皮细胞功能, 削弱胃黏膜屏障, 导致溃疡^[9]; (4)患者遭受危急重症或重大创伤后使用大量的抗凝药物和抗血小板药物增大了应激性溃疡后上消化道大出血的发病率^[10]。因而降低应激性溃疡的发病率, 是促进患者恢复, 提高生活质量的关键之一。

干预人员只有充分认识到患者所存在的风险, 才能够根据风险评估结果做好有效的环节控制, 落实好各分级强化措施, 及时规避风险, 有效预防应激性溃疡的发生^[11]。本文研究结果显示, 观察组和对照组患者应激性溃疡发病率分别为13.49%和32.39%, 观察组患者的出血时间和住院时间短于对照组患者, 观察组和对照组患者对干预的满意率分别为94.46%和80.27%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。这是由于采用前瞻性评估联合分级预防具有以下几

个优点: (1)传统的常规干预措施, 无法对重点人群、重要时段等进行针对性的干预, 干预措施落实的情况并不显著。前瞻性评估通过对患者自身情况进行评估, 将患者分为低危组、中危组和高危组, 能够对不同疾病状况的患者进行针对性关注, 在特殊时期对患者进行加强的干预措施, 同时评估患者的病情程度, 对患者进行动态管理, 落实各级别病情患者的干预措施落实情况, 能够确保干预质量^[12,13]; (2)前瞻性评估联合分级预防操作简单, 流程容易掌握, 各医护人员能够较好的掌握患者的病情, 有利于整体干预的实施^[14]; (3)标志醒目, 将患者病情分级标志悬挂于床头, 绿色为低危组, 黄色为中危组, 红色为高危组。能够较好的提醒家属、医护人员、患者自觉参与干预中, 提高对干预措施的依从性^[15]; (4)形式多样, 能够提高患者的主动参与意识, 通过健康宣传教育向患者进行健康教育, 能够帮助患者较好的掌握预防应激性溃疡的各类措施, 同时联合责任干预人员对患者的定期检测和督促, 能够极大地提高患者的干预依从性, 从根本上降低应激性溃疡的发病率^[16]。

总之, 给予急诊患者前瞻性评估联合分级预防能够显著降低应激性溃疡发病率, 缩短出血时间和住院时间, 提高患者对干预的满意率, 可以在临床上进一步推广和使用。

4 参考文献

- 1 苏婧玲, 刘占举. 溃疡性结肠炎相关结直肠癌变机制研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2008-2012
- 2 Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Møller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40: 11-22 [PMID: 24141808 DOI: 10.1007/s00134-013-3125-3]
- 3 Erstad BL. Stress ulcer prophylaxis: it's that same old wine in a brand new bottle*. *Crit Care Med* 2014; 42: 979-980 [PMID: 24633095 DOI: 10.1097/CCM.0000000000000065]
- 4 Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 5-13 [PMID: 24271943 DOI: 10.1007/s40273-013-0119-5]
- 5 贺红梅. 应用误吸风险评估及饮食分级护理预防听神经瘤术后误吸. 四川兵工学报 2016; 37: 169-171
- 6 MacLaren R, Campbell J. Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients*. *Crit Care Med* 2014; 42: 809-815 [PMID: 24365863 DOI: 10.1097/CCM.0000000000000032]
- 7 Hong MT, Monye LC, Seifert CF. Acid Suppressive Therapy for Stress Ulcer Prophylaxis in Noncritically Ill Patients. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 1004-1008 [PMID: 26139638 DOI: 10.1177/1060028015592014]
- 8 Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, Lat I, Erstad BL. Pharmacoeconomics of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. *J Crit Care* 2014; 29: 955-960 [PMID: 25081626 DOI: 10.1016/j.jcrrc.2014.06.025]
- 9 王超, 袁卫新, 祝闻辉, 陈健康, 赵玉峰. 酸奶对胃溃疡模型大鼠胃黏膜损伤的抑制作用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1964-1968
- 10 Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Møller AD, Møller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 576-585 [PMID: 25880349 DOI: 10.1111/aas.12508]
- 11 仲伟花, 惠品晶, 颜燕红, 吕琦, 陈剑华, 郭亮, 胡春洪. 血管超声评估颈动脉夹层的前瞻性研究. 中风与神经疾病杂志 2016; 33: 402-405
- 12 戴海燕, 梁丽萍, 邓尔倚, 吴春娇, 黄丽容, 韩青. 分级干预预防人工髓关节置换术后下肢深静脉血栓形成的效果评价. 广东医学院学报 2014; 32: 655-656
- 13 钟衬珠, 钟玉娉, 钟爱娟. 分级护理策略在ICU患者预防褥疮中的应用. 广东医学院学报 2014; 32: 924-925
- 14 蒲萍, 陈琴, 柯燕燕, 马丽萍. 基于吞咽功能筛查的分级护理干预在桥小脑角肿瘤患者中的运用研究. 护士进修杂志 2016; 31: 1450-1452
- 15 Granholm A, Perner A, Krag M, Hjortrup PB, Haase N, Holst LB, Marker S, Collet MO, Jensen AK, Møller MH. Simplified Mortality Score for the Intensive Care Unit (SMS-ICU): protocol for the development and validation of a bedside clinical prediction rule. *BMJ Open* 2017; 7: e015339 [PMID: 28279999 DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015339]
- 16 Deane AM, Guyatt GH. Trials on stress ulcer prophylaxis: finding the balance between benefit and harm. Response to Krag et al. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1369 [PMID: 26088911 DOI: 10.1007/s00134-015-3877-z]

同行评价

本文阐述前瞻性评估联合分级预防对急诊患者应激性溃疡发病的影响, 且对以后的治疗具有较好的指导作用. 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



益生菌对肠炎患儿机体免疫的影响

王绍强

■背景资料

轮状病毒肠炎多发生在秋冬季节,是婴幼儿腹泻中发病率较高的疾病,患儿发病后常伴有脱水、酸中毒、电解质紊乱等,严重者将侵犯呼吸、循环及神经等系统,临床对于轮状病毒肠炎多以免疫球蛋白治疗为主,如何采取有效的治疗药物对提高患儿免疫具有重要的意义。

王绍强, 天津市泰达医院儿科 天津市 300457

王绍强, 主治医师, 主要从事儿科急症方面的研究。

作者贡献分布: 本文由王绍强独立完成。

通讯作者: 王绍强, 主治医师, 300457, 天津市开发区第三大街65号, 天津市泰达医院儿科。
wangshao1382191@tedanet.com
电话: 022-65202000

收稿日期: 2017-04-25

修回日期: 2017-05-09

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-06-28

Effect of probiotics on immunity in children with enteritis

Shao-Qiang Wang

Shao-Qiang Wang, Department of Pediatrics, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Correspondence to: Shao-Qiang Wang, Attending Physician, Department of Pediatrics, Tianjin TEDA Hospital, 65 Third Main Street, Development District, Tianjin 300457, China. wangshao1382191@tedanet.com

Received: 2017-04-25

Revised: 2017-05-09

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To investigate the clinical effects of probiotics in children with rotavirus enteritis and the effect on immune function.

METHODS

Ninety patients with rotavirus enteritis

were randomly divided into either a control group or an observation group. The control group was treated with immunoglobulins. The observation group was treated with probiotics. The levels of T lymphocyte subsets were measured by flow cytometry before and after treatment. The clinical effects of the two groups were compared.

RESULTS

After treatment for 7 d, times to stopping diarrhea ($2.43 \text{ d} \pm 0.49 \text{ d}$), vomiting ($1.379 \text{ d} \pm 0.24 \text{ d}$), and fever ($1.429 \text{ d} \pm 0.47 \text{ d}$) and hospitalization time ($3.219 \text{ d} \pm 1.02 \text{ d}$) were significantly shorter in the observation group than in the control group ($t = 20.53, 18.99, 22.15, 19.35, P < 0.05$); the levels of CD3^+ T cells (67.42 ± 10.92 vs 58.51 ± 11.24), CD4^+ T cells (36.43 ± 6.32 vs 32.41 ± 5.46) and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ratio (1.43 ± 0.3 vs 1.21 ± 0.32) were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), but the level of CD8^+ T cells in the observation group was significantly lower than that in the control group (23.41 ± 4.53 vs $27.43 \pm 4.01, P < 0.05$).

CONCLUSION

The use of probiotics in children with rotavirus enteritis can reduce the incidence of microflora dysfunction and complications. Immunoglobulins can shorten the hospitalization time and should be selected according to the situation of each patient.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; Immunoglobulin; Rotavirus enteritis; Immunity

■同行评议者

陈源, 副教授, 河北医科大学第二医院儿科; 施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

Wang SQ. Effect of probiotics on immunity in children with enteritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(18): 1684-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1684.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1684>

摘要

目的

探讨益生菌在轮状病毒肠炎患儿中的临床效果及对机体免疫的影响。

方法

取轮状病毒肠炎患儿90例, 电脑随机法分为2组。对照组采用免疫球蛋白治疗, 观察组采用益生菌治疗, 采用流式细胞仪检测2组治疗前、后T淋巴细胞亚群水平, 比较2组临床效果及对机体免疫的影响。

结果

观察组治疗7 d后止泻时间(2.43 ± 0.49 d)、止吐时间(1.379 ± 0.24 d)、退热时间(1.429 ± 0.47 d)及住院时间(3.219 ± 1.02 d), 均短于对照组($t = 20.53, 18.99, 22.15, 19.35, P < 0.05$); 2组治疗前免疫水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后与对照组相比, $CD3^+$ (67.42 ± 10.92 vs 58.51 ± 11.24)、 $CD4^+$ (36.43 ± 6.32 vs 32.41 ± 5.46)及 $CD4^+/CD8^+$ (1.43 ± 0.3 vs 1.21 ± 0.32)水平, 均高于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后 $CD8^+$ 水平, 低于对照组(23.41 ± 4.53 vs $27.43 \pm 4.01, P < 0.05$)。

结论

轮状病毒肠炎患儿采用益生菌治疗能降低菌群紊乱和并发症发生率, 而免疫球蛋白则能缩短住院时间, 应根据每1例患儿情况选择合适方法治疗。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 益生菌; 免疫球蛋白; 轮状病毒肠炎; 机体免疫

核心提要: 临床中对于采用益生菌治疗轮状病毒肠炎患儿治疗效果进行研究, 结果显示: 采用益生菌治疗效果理想, 能提高患儿免疫功能, 具有较高的临床应用价值。

王绍强. 益生菌对肠炎患儿机体免疫的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1684-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1684.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1684>

0 引言

轮状病毒感染是引起婴幼儿腹泻的重要原因, 临床上通过轮状病毒疫苗能有效的降低轮状病毒腹泻发生率, 但是限于被接种自身条件、健康状况等, 导致疫苗接种率较低, 难以实现完全预防^[1]。患儿发病后临床表现为腹泻、高烧等, 发病早期如果未得到有效处理, 将会诱发其他疾病, 影响患儿健康^[2]。目前, 临床对于轮状病毒肠炎以纠正电解质紊乱、恢复肠道微生态环境为主, 但是患儿选择何种药物存在争议^[3,4]。文献报道^[5,6]显示: 将益生菌用于轮状病毒常用中效果理想, 能提高患儿免疫, 促进患儿早期恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨益生菌在轮状病毒肠炎患儿中的临床效果及对机体免疫的影响。取2015-03/2016-10天津市泰达医院儿科收治的轮状病毒肠炎患儿90例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-03/2016-10医院收治轮状病毒肠炎患儿90例, 电脑随机法分为2组。对照组45例, 男27例, 女18例, 年龄3-34 mo, 平均年龄为 7.89 ± 2.26 mo, 病程1-3 d, 平均病程为 2.1 ± 0.4 d, 腹泻次数3-13次, 平均腹泻次数 6.31 ± 2.14 次。观察组45例, 男24例, 女21例, 年龄2-35 mo, 平均年龄为 7.69 ± 2.22 mo, 病程1-4 d, 平均病程为 1.9 ± 0.3 d, 腹泻次数3-14次, 平均腹泻次数 6.29 ± 2.09 次。入组患儿均符合轮状病毒肠炎临床诊断标准^[7,8], 均经过生化指标、影像学检查得到确诊。本课题均经医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书。2组性别、年龄、腹泻次数比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合临床表现等制定相应的治疗方案。2组患儿均给予补液、对症支持治疗。对照组采用免疫球蛋白治疗: 每次口服1.0 g抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白, 3次/d, 连续服用7 d(1个疗程)。观察组采用益生菌治疗: 每次口服0.5 mg双歧杆菌三联活菌片, 3次/d, 连续服用7 d(1个疗程), 比较2组治疗后症状改善时间^[9,10]。

1.2.2 检测: 2组治疗前、后次日早晨空腹抽取5 mL静脉血, 10 min离心, 速度为3000 r/min, 采用流式细胞仪检测2组治疗前、后T淋巴

■ 研究前沿

轮状病毒肠炎的治疗一直是临床关注的问题, 免疫球蛋白虽然能满足基本治疗需要, 快速缓解病情发展, 但是对机体免疫影响较大, 增加治疗后复发率。研究显示: 将益生菌用于轮状病毒肠炎中效果理想, 能提高机体免疫。

■ 相关报道

有研究提出, 采用益生菌治疗能提高机体免疫, 促进患儿恢复。

■ 创新亮点

本研究对采用益生菌在轮状病毒肠炎患儿治疗效果及对机体免疫进行研究、分析, 并且认为采用益生菌治疗效果理想, 能有效的提高生活质量, 促进患儿早期恢复。

表 1 2组治疗7 d后症状改善时间比较 ($n = 43, d$)

分组	止泻时间	止吐时间	退热时间	住院时间
实验组	2.43 ± 0.49	1.379 ± 0.24	1.429 ± 0.47	3.219 ± 1.02
对照组	3.599 ± 0.58	2.589 ± 0.53	2.379 ± 0.52	5.619 ± 1.32
t 值	20.53	18.99	22.15	19.35
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组治疗前、后免疫水平比较 ($n = 30, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	56.43 ± 7.42	27.89 ± 3.21	31.24 ± 3.41	0.92 ± 0.21
	治疗后	67.42 ± 10.92 ^{ac}	36.43 ± 6.32 ^{ac}	23.41 ± 4.53 ^{ac}	1.43 ± 0.34 ^{ac}
对照组	治疗前	55.64 ± 7.40	28.13 ± 3.32	31.63 ± 3.54	0.93 ± 0.23
	治疗后	58.51 ± 11.24 ^c	32.41 ± 5.46 ^c	27.43 ± 4.01 ^c	1.21 ± 0.32 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前。

细胞亚群水平, 包括: CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺水平^[11]。

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

2 结果

2.1 2组治疗7d后症状改善时间比较 观察组治疗7d后止泻时间(2.43 d ± 0.49 d)、止吐时间(1.379 d ± 0.24 d)、退热时间(1.429 d ± 0.47 d)及住院时间(3.219 d ± 1.02 d), 均短于对照组($t = 20.53, 18.99, 22.15, 19.35, P < 0.05$, 表1)。

2.2 2组治疗前、后免疫水平比较 2组治疗前免疫水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后与对照组相比, CD3⁺(67.42 ± 10.92 vs 58.51 ± 11.24)、CD4⁺(36.43 ± 6.32 vs 32.41 ± 5.46)及CD4⁺/CD8⁺(1.43 ± 0.3 vs 1.21 ± 0.32)水平, 均高于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后CD8⁺水平, 低于对照组(23.41 ± 4.53 vs 27.43 ± 4.01, $P < 0.05$, 表2)。

3 讨论

轮状病毒肠炎多发生在秋冬季节, 是婴幼儿腹泻中发病率较高的疾病, 患儿发病后常伴有脱水、酸中毒、电解质紊乱等, 严重者将侵犯呼吸、循环及神经等系统^[12]。常规方法以免疫球蛋白治疗为主, 药物能快速改善患儿症状, 抑制病情发展, 但是长期疗效欠佳, 难以达到预

期的治疗效果。

近年来, 益生菌在轮状病毒肠炎患儿中得到应用, 且效果理想^[13]。本研究中, 观察组治疗7 d后止泻、止吐、退热时间及住院时间, 均短于对照组($P < 0.05$)。益生菌是临床上常用治疗药物, 其活性成分为双歧杆菌三联活菌, 能促进肠道微生态恢复, 通过改善S-IgA含量提高患儿免疫, 有助于病情的好转, 并且药物通过定植方式来平衡、改善肠道内微生物群落, 能在肠黏膜表面形成天然屏障, 有助于降低治疗后复发率, 促进患儿早期恢复^[14]。

本研究中, 观察组治疗后CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺水平, 高于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后CD8⁺水平, 低于对照组($P < 0.05$)。由此看出: 益生菌的使用有助于提高患儿免疫。

总之, 轮状病毒肠炎患儿采用益生菌治疗能降低菌群紊乱和并发症发生率, 而免疫球蛋白则能缩短住院时间, 应根据每1例患儿情况选择合适方法治疗。

4 参考文献

- 1 谢咏梅, 高珊, 王丽媛, 汪志凌. 益生菌与口服免疫球蛋白辅助治疗儿童轮状病毒肠炎的疗效比较. 中国当代儿科杂志 2013; 11: 442
- 2 王玮, 张露, 占义军, 莫慧琴. 不同剂量美常安对溃疡性结肠炎患儿维持治疗的临床对比研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 59-61
- 3 Yang BK, Do BJ, Kim EJ, Lee JU, Kim MH, Kang JG, Kim HS, Kim KH, Jang MK, Lee JH, Kim HY, Shin WG. The simple predictors of pseudomembranous colitis in patients with hospital-acquired diarrhea: a prospective observational study. Gut Liver

■ 名词解释

轮状病毒肠炎: 多发生在秋冬季, 发病后常伴有脱水、酸中毒、电解质紊乱等, 严重者将侵犯呼吸、循环及神经等系统, 影响患儿健康。

- 2014; 8: 41-48 [PMID: 24516700 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.41]
- 4 贾蕾, 高志勇, 刘潇潇, 李洪军, 吴钊, 王全意. 北京市5岁以下腹泻输液儿童病毒病原学分布及相关因素分析. 中华疾病控制杂志 2015; 19: 39-41
 - 5 张桂华. 益生菌与口服免疫球蛋白辅助治疗儿童轮状病毒肠炎的疗效比较. 中国医药指南 2015; 15: 77
 - 6 王志坚, 梁敏, 朱美华, 吴展帆, 胡湘. 肌酸激酶同工酶活性在儿童轮状病毒肠炎假性升高中的探讨. 中国妇幼保健 2016; 31: 2892-2894
 - 7 王明星. 口服补锌辅助治疗儿童轮状病毒肠炎的疗效观察. 中国保健营养 2016; 26: 201
 - 8 吴立强, 陈建平, 何念海. 布拉酵母菌与双歧杆菌四联活菌治疗小儿轮状病毒性胃肠炎疗效比较. 重庆医学 2015; 44: 4349-4351
 - 9 庞蓓蓓, 周璇, Kobayashi N, 彭劲松, 王远虹. 2011年和2013年武汉市病毒性胃肠炎病原监测与分析.

- 中国人兽共患学报 2016; 32: 457-461
- 10 谢咏梅, 王丽媛, 高珊, 汪志凌. 口服免疫球蛋白对轮状病毒肠炎患儿肠道SigA分泌的影响. 四川大学学报医学版 2015; 46: 71-74
 - 11 李英. 血清SIL-2R、IL-8和TNF- α 在轮状病毒肠炎发病中的作用及意义. 广东医学 2015; 36: 3351-3353
 - 12 于若谷, 辛晓莉. 秋泻灵联合甘草锌治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的临床疗效观察. 重庆医学 2015; 44: 3229-3230
 - 13 李智, 周云, 舒洪娟. 果糖二磷酸钠联合环磷腺苷治疗轮状病毒致小儿心肌损害的疗效. 儿科药理学杂志 2014; 20: 18-20
 - 14 Ge WS, Wang YJ, Wu JX, Fan JG, Chen YW, Zhu L. β -catenin is overexpressed in hepatic fibrosis and blockage of Wnt/ β -catenin signaling inhibits hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 2145-2151 [PMID: 24691643 DOI: 10.3892/mmr.2014.2099]

同行评价

本文有一定的参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

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

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

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

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

情志护理对急性心肌梗塞患者消化系统、焦虑心理和睡眠质量的改善作用

叶丹丹

背景资料

急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠心病最常见、最危重的类型之一, 严重者可发生心律失常、休克、甚至心力衰竭等, 对患者的健康和生命构成了危害, 采用合理的护理方法尤为必要。

叶丹丹, 义乌市中心医院心血管内科一病区 浙江省义乌市 322000

叶丹丹, 主管护师, 主要从事心内科护理工作。

作者贡献分布: 本文由叶丹丹独立完成。

通讯作者: 叶丹丹, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路 699号, 义乌市中心医院心血管内科一病区。
44181901@qq.com
电话: 0579-85209861

收稿日期: 2017-04-14
修回日期: 2017-05-12
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-06-28

Emotional nursing improves digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep in patients with acute myocardial infarction

Dan-Dan Ye

Dan-Dan Ye, Department of Cardiovascular Medicine (Division I), Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dan-Dan Ye, Nurse-in-Charge, Department of Cardiovascular Medicine (Division I), Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 44181901@qq.com

Received: 2017-04-14
Revised: 2017-05-12
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-06-28

Abstract

AIM

To observe whether emotional nursing can improve digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep in patients with acute myocardial infarction (AMI).

METHODS

Eighty patients with AMI were randomized into a control group and an observation group, with 40 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given emotional nursing. Digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing intervention, digestive system symptom scores were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). PSQI score and anxiety score were significantly lower at weeks 1 and 2 than at admission and at week 2 than at week 1 in both groups ($P < 0.05$). PSQI score and anxiety score at weeks 1 and 2 were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Emotional nursing can significantly reduce digestive system symptoms and anxiety and improve the quality of sleep in patients with AMI.

同行评议者

郭巧珍, 主管护师, 护士长, 湖北省武汉市同济医院消化内镜中心, 华中科技大学同济医学院附属同济医院; 尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emotional nursing; Acute myocardial infarction; Digestive system; Anxiety; Quality of sleep

Ye DD. Emotional nursing improves digestive system symptoms, anxiety and quality of sleep in patients with acute myocardial infarction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1688-1692 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1688.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1688>

摘要

目的

观察情志护理对急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)患者消化系统、焦虑心理和睡眠质量的改善作用。

方法

将80例AMI患者作为研究对象,采用随机数字表分为对照组和观察组各40例。对照组予以常规护理,观察组在对照组基础上给予情志护理。观察2组患者消化系统症状、焦虑心理和睡眠质量情况。

结果

干预后,观察组腹胀、早饱、嗝气、恶心、食欲下降评分均低于对照组($P<0.05$)。与入院时比较,入院1、2 wk时焦虑评分、PSQI评分均不同程度降低,2组组内比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与入院1 wk比较,入院2 wk焦虑评分、匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分明显降低($P<0.05$);且与对照组同期比较,入院1、2 wk焦虑评分、PSQI评分均降低($P<0.05$)。

结论

情志护理能明显降低AMI患者的消化不良症状和焦虑评分,提高睡眠质量,值得临床借鉴。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 情志护理; 急性心肌梗塞; 消化系统; 焦虑程度; 睡眠质量

核心提要: 本研究以急性心肌梗塞患者为研究对象,采用情志疗法,包括借情、移情、定情、取情、以情胜情等观察患者消化系统症状、焦虑程度和睡眠质量的改善作用。

叶丹丹. 情志护理对急性心肌梗塞患者消化系统、焦虑心理和睡眠质量的改善作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(18): 1688-1692 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1688.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i18.1688>

■ 研究前沿

通过情志护理法能明显降低AMI患者的消化不良症状和焦虑程度,提高睡眠质量。

0 引言

急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)是威胁中老年人身体健康疾病之一,也是心血管病中发病率和死亡率较高的疾病之一。由于病情急骤,在一定程度上使患者的日常生活能力受到限制。同时,也使患者遭遇不同程度的食欲减退和焦虑,睡眠障碍等,严重影响患者及家属的生活质量和心理情绪。本研究应用情志护理对AMI患者进行护理,旨在观察其对患者消化系统症状和焦虑程度、睡眠质量的影响作用。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-10/2017-01义乌市中心医院住院的AMI患者80例作为研究对象,按照住院顺序编号,采用随机数字表法,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45-78岁,平均年龄为58.3岁±8.9岁;Killip分级: II级12例, III级20例, IV级8例;其中合并高血压者20例,高脂血症8例,糖尿病12例。观察组男24例,女16例;年龄46-80岁,平均年龄为60.1岁±9.2岁;Killip分级: II级10例, III级20例, IV级10例;其中合并高血压者22例,高脂血症6例,糖尿病12例。2组性别、年龄、killip分级及合并症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 均符合《心血管疾病防治指南与共识》^[1]中急性心肌梗死的标准。症状: 剧烈而持久的胸骨后疼痛,休息及硝酸酯类药物不能完全缓解,常伴有烦躁不安、出汗、恐惧或濒死感。

1.2.2 纳入与排除标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄45-80岁, Killip分级为II-IV级者; (3)依从性良好者; (4)均签署知情同意书; (5)均经过医院伦理委员会批准同意。排除标准: (1)智力、听力或精神障碍者; (2)孕期或哺乳期者; (3)严重肝肾疾病、恶性肿瘤者; (4)严重血液系统疾病者; (5)中途转院、死亡或退出本研

■ 相关报道

季春艳研究表明,对AMI患者行中医护理干预模式具有非常好的效果,提升患者生活质量。

■ 创新盘点

通过情志护理法降低AMI患者的消化不良症状和焦虑程度,提高睡眠质量,能进一步丰富护理内容,临床效果较好,值得推广应用。

表 1 2组干预前后消化系统症状评分比较($n = 40$, mean $\pm$ SD, 分)

分组	时间	腹胀	早饱	暖气	恶心	食欲下降
对照组	干预前	3.64 $\pm$ 1.53	3.98 $\pm$ 1.45	2.78 $\pm$ 1.18	2.35 $\pm$ 0.54	4.76 $\pm$ 1.82
	干预后	2.53 $\pm$ 1.28 ^a	2.76 $\pm$ 1.23 ^a	1.34 $\pm$ 0.76 ^a	1.23 $\pm$ 0.51 ^a	3.37 $\pm$ 1.48 ^a
观察组	干预前	3.65 $\pm$ 1.54	3.94 $\pm$ 1.50	2.81 $\pm$ 1.15	2.37 $\pm$ 0.58	4.83 $\pm$ 1.80
	干预后	1.39 $\pm$ 0.87 ^{ad}	1.35 $\pm$ 0.76 ^{ad}	0.57 $\pm$ 0.28 ^{ad}	0.65 $\pm$ 0.18 ^{ad}	2.15 $\pm$ 1.01 ^{ad}

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组干预后。

究者。

1.2.3 分组: 对照组: 给予常规护理, 如心理护理、用药护理、体征监测护理、饮食护理、健康教育、休息护理、出院指导等。观察组: 在对照组基础上进行情志护理法。具体如下: (1)借情: 对患者采取个体化指导, 即根据患者的喜好、特长、性格等, 帮助患者选择“同质”的音乐, 通过聆听音乐来降低焦虑、抑郁心理和调节胃肠道植物神经的紊乱, 从而增加食欲, 30 min/d; (2)移情: 采取转移患者注意力的方式来分散患者心理负担和降低不良情绪, 如和同病室患友聊天、下棋, 多参加社会交际活动, 避免患者对疾病胡思乱想, 从而加重病情。还可以通过能增进食欲的食物诱惑患者, 使患者胃液分泌增加, 促进消化, 改善消化不良症状; (3)定情: 即安定神情, 《内经》云“恬淡虚无, 真气从之”。护士指导患者多静坐宁神, 心无他念, 静坐可以减少机体的缺血缺氧状态, 减少心肌梗塞的发病率。同时通过定情可以促进气血调和, 调节气血的运行, 改善胃肠道血液分布, 增加食欲; (4)取情: 即通过中医“比类取象”法, 让患者多聆听他人的喜事或欣赏他人美好的事物, 仿佛自己如同其中, 从而保持患者心情快乐。也可以通过意念获取色香味俱全的食物, 促进唾液分泌和胃肠道蠕动功能, 改善腹胀、腹痛、恶心等症状; (5)以情胜情: 根据中医情志相胜理论, 如“喜胜忧”, 通过开心喜事抑制患者的焦虑抑郁心理, 减少负面情绪的刺激, 从而保持愉悦的心情。同时, 可以通过多食自己喜欢的食品来克制恶心呕吐, 提高食欲等。

1.2.4 观察指标 观察2组患者的消化系统症状评分, 焦虑评分、睡眠质量情况。消化系统症状评分^[2]将腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲下降5个症状分别按严重程度计分, 0分: 无症状; 1分: 症状轻微, 需注意才能感觉到; 2分: 症

状明显, 可耐受, 不影响工作、生活; 3分: 症状明显, 频繁出现或持续存在, 影响工作、生活。将每个症状得分加权然后求平均值。焦虑情况^[3]采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)24项版本, 评分用0-4分的5级计分法。得分越高, 焦虑程度越重, 总分为45分。总分>14分有焦虑; >7分可能有焦虑; <6分没有焦虑。睡眠质量采用匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)^[4]进行评价, 包括7个维度, 18个条目, 总分在0-25分之间, 总分越高, 睡眠质量越差, 以PSQI得分 ≥ 8 分作为睡眠质量好与差的界限。

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件处理数据。计量资料以mean $\pm$ SD表示, 采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者消化系统症状评分比较 干预后, 观察组腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲下降评分均低于对照组($P < 0.05$, 表1)。

2.2 2组患者焦虑情况比较 与入院时比较, 入院1、2 wk时焦虑评分均不同程度降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与入院1 wk比较, 入院2 wk明显降低($P < 0.05$); 且与对照组同期比较, 入院1、2 wk均降低($P < 0.05$, 表2)。

2.3 2组患者睡眠障碍情况比较 与入院时比较, 入院1、2 wk时PSQI评分均不同程度降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与入院1 wk比较, 入院2 wk明显降低($P < 0.05$); 且与对照组同期比较, 入院1、2 wk均降低($P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

AMI是心内科常见危重疾病之一, 严重者将会诱发心力衰竭、心力衰竭等并发症。发作后患者均会出现不同程度的心律失常、焦虑、睡眠障碍等并发症, 尤其担心自己会有生命危险,

■ 应用要点

通过情志护理法能明显降低AMI患者的消化不良症状和焦虑程度,提高睡眠质量。

表 2 2组患者焦虑情况比较 ($n = 40$, mean $\pm$ SD, 分)

分组	入院时	入院1 wk	入院2 wk
对照组	21.26 $\pm$ 10.98	15.67 $\pm$ 6.92 ^a	10.14 $\pm$ 4.72 ^{ac}
观察组	21.68 $\pm$ 11.25	12.26 $\pm$ 5.83 ^{ae}	7.28 $\pm$ 3.62 ^{ace}

^a $P < 0.05$ vs 入院时; ^e $P < 0.05$ vs 入院1 wk; ^c $P < 0.05$ vs 对照组同期。

表 3 2组患者PSQI情况比较 ($n = 40$, mean $\pm$ SD, 分)

分组	入院时	入院1 wk	入院2 wk
对照组	16.54 $\pm$ 4.63	12.87 $\pm$ 3.65 ^a	9.56 $\pm$ 2.68 ^{ac}
观察组	17.25 $\pm$ 4.71	10.58 $\pm$ 3.14 ^{ae}	6.72 $\pm$ 2.14 ^{ace}

^a $P < 0.05$ vs 入院时; ^e $P < 0.05$ vs 入院1 wk; ^c $P < 0.05$ vs 对照组同期。PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数表。

出现茶饭不思, 沉默不语, 深深陷入抑郁状态, 这些均不利于患者身体恢复, 也增加了心肌梗塞复发的危险因素。因此在临床上做好药物治疗的同时, 辅以自己的护理方法尤为重要^[4,5]。

目前临床上关于情志护理方法报道较多^[6-9], 疗效不一。由于AMI患者多表现为情绪焦虑, 时间久了会影响患者心脏血液供应, 使患者心神不宁, 不能完全配合医护人员的治疗, 依从性下降。因此, 护士应积极采用情志护理进行干预以降低患者焦虑情绪^[10,11], 如要求患者每天聆听音乐30 min, 通过聆听自己喜欢的音乐调和机体脏腑的气血, 降低负性情绪。中医认为“心主神明”。《素问》: “心者, 君主之官, 神明出焉”。又曰: “心藏神”、“心者, 五脏六腑之大主也, 精神之所舍也。”可见心和神志有密切联系。AMI患者多表现为失眠、难以入睡、噩梦等, 导致睡眠障碍。这与患者的焦虑状态有关, 焦虑可导致患者心慌不安、心悸等, 进而导致睡眠结构的紊乱^[12]。本研究主要采用借情、移情、定情、以情胜情、取情等情志护理方法对AMI患者进行护理, 结果表明, 情志护理能降低观察组患者腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲等评分($P < 0.05$); 同时也降低患者焦虑程度($P < 0.05$)和提高患者的睡眠质量($P < 0.05$), 且干预时间越长PSQI积分越低。可见情志护理对AMI患者非常重要。而且本研究中的情志相胜法可抑制悲思引起的气结, 调和阴阳, 从而改善睡眠质量。这与研究报道^[13-15]一致。可见情志护理可以调畅患者心胸气机运行, 降低焦虑, 改善缺血缺氧状态; 同时还通过

刺激交感神经兴奋, 促进消化道各种消化酶的分泌, 增加胃肠蠕动和吸收功能, 降低患者腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲等消化系统症状评分。

总之, 情志护理能明显改善AMI患者的消化不良症状和降低焦虑程度, 提高睡眠质量。该护理是基于中医情志理论为基础的一种护理方法, 不仅促进了护理学的发展, 而且也丰富了护理学的内容, 值得推广。

4 参考文献

- 胡大一. 心血管疾病防治指南与共识. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 221-225
- 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. 中华护理教育 2013; 10: 552-554
- 龙芙蓉, 王芳, 包尚懿, 罗珊, 刘影. 情志护理对脑梗死急性期患者焦虑和睡眠障碍的影响. 四川中医 2012; 30: 121-123
- 杨霞, 吴学华, 沈敏敏. 中医特色护理对CCU急性心肌梗死患者PCI术后症状与生活质量的影响. 新中医 2016; 11: 79
- 孙晶. 中医情志护理在急性心肌梗死患者中的应用意义研究. 中国医药指南 2016; 14: 263-263
- 俞志红, 朱利月, 严婷, 周建妹. 有氧运动8周对急性心肌梗死患者睡眠质量及情绪的影响. 中华全科医学 2016; 14: 1439-1441
- 王巍, 王热华, 纪家武, 林力, 林峰, 余银亮. 惊恐障碍与急性心肌梗死患者的心理社会因素研究. 中国全科医学 2016; 19: 1578-1580
- 仲崇媛. 循证护理在急性心肌梗死后心律失常患者中的应用探讨. 中国医学工程 2016; 24: 69-70
- 高敏, 孟欣, 马然. 护理干预对急性心肌梗死患者心绞痛发生率及负面情绪的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 4-6
- 张静, 顾爱峰, 王静. 中医综合护理对急性心肌梗死患者的疗效观察. 中国医药指南 2016; 14: 282-283
- 杨亚佳, 范雪华, 江溶. 优质护理对急性心肌梗死患者的临床疗效观察. 护士进修杂志 2016; 31: 718-720

■名词解释

急性心肌梗塞(AMI): 属冠心病的严重类型, 是心肌的缺血性坏死。多在冠状动脉病变的基础上, 发生冠状动脉血流急剧减少或中断, 或者心肌需氧量突然增加, 使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致。

■同行评价

本文内容新颖, 研究设置合理, 效果显著, 对AMI患者预后有明显作用。

- 12 赵蓉. 综合护理干预对急性心肌梗死患者治疗疗效及预后的影响. 中国医药指南 2016; 14: 273-273
- 13 田明明. 情志干预对急性心肌梗死患者心理和生存质量的影响. 河南中医 2014; 34: 1907-1908
- 14 于利娜, 钱文茹. 中医护理干预对急性心肌梗死

- 患者心理和疗效的影响研究. 河北医学 2015; 21: 1734-1736
- 15 王雪娟, 刘鹏业, 伍琴琴, 冯倩华. 艾灸加情志护理对急性心肌梗死介入治疗患者近期生活质量影响研究. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 234-236

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《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。

胃癌术后胃结肠瘘1例报告

于建平, 吉翔, 李正凯, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌

于建平, 吉翔, 李正凯, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌, 解放军兰州总医院普外科 甘肃省兰州市 730050

于建平, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤及其微创治疗的研究。

基金项目: 甘肃省科技厅科技重大专项基金资助项目, No. 2010GS04390.

作者贡献分布: 于建平与刘宏斌对此文献贡献均等; 此课题由于建平与刘宏斌设计; 研究过程由于建平、吉翔、李正凯、韩晓鹏、李洪涛及刘宏斌操作完成; 数据分析与论文写作由于建平完成。

通讯作者: 刘宏斌, 主任医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 解放军兰州总医院普外科。
liuhongbin999@163.com
电话: 0931-8994364

收稿日期: 2017-03-14

修回日期: 2017-03-23

接受日期: 2017-05-11

在线出版日期: 2017-06-28

One case of gastrocolic fistula after surgery for gastric cancer

Jian-Ping Yu, Xiang Ji, Zheng-Kai Li, Xiao-Peng Han, Hong-Tao Li, Hong-Bin Liu

Jian-Ping Yu, Xiang Ji, Zheng-Kai Li, Xiao-Peng Han, Hong-Tao Li, Hong-Bin Liu, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Supported by: Major Special Project of Gansu Province Science and Technology Department, No. 2010GS04390.

Correspondence to: Hong-Bin Liu, Chief Physician, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital of PLA, 333 Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. liuhongbin999@163.com

Received: 2017-03-14

Revised: 2017-03-23

Accepted: 2017-05-11

Published online: 2017-06-28

Abstract

Gastrocolic fistula is a rare clinical entity. Here we report such a case in a male patient who underwent radical surgery for gastric cancer 13 years ago. He underwent a successful minimally invasive surgery for the treatment of gastrocolic fistula. We also discuss the feasibility and advantages of minimally invasive surgery in the management of gastrocolic fistula.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer postoperative; Gastrocolic fistula; Laparoscopic

Yu JP, Ji X, Li ZK, Han XP, Li HT, Liu HB. One case of gastrocolic fistula after surgery for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1693-1696 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1693.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1693>

摘要

本文对胃癌术后胃结肠瘘患者行微创治疗进行了研究, 对患者术前、术中、术后病历资料进行研究分析, 总结归纳胃癌术后胃结肠瘘患者诊治方案, 分析微创治疗该类患者的可行性及优势。研究表明, 该类患者术前应尽可能了解患者腹腔状况, 与患者及家属充分交流, 行腹腔镜手术安全可行, 副损伤少, 具有丰富腹腔镜技术经验的外科医师可考虑开展此类手术。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

本文对1例胃癌术后发生胃结肠瘘患者就诊过程作一简述, 胃结肠瘘早期较难发现, 其可发生在患者病程的任何时期, 并非早期必然存在胃结肠瘘, 临床存在漏诊可能。本文通过对该患者诊疗经过的分析及患者就诊解放军兰州总医院后的诊治进行临床分析, 对该类患者的诊治作一总结。

同行评议者

褚海波, 主任医师, 解放军第89医院普外科

■ 研究前沿

对于胃癌术后胃结肠瘘的诊治, 对于医师的困惑在于如何尽最大能力去了解患者腹腔状况, 避免漏掉部分病灶, 无法帮助患者改善生活治疗。同时应用腹腔镜技术如何最大程度减少患者手术副损伤有待于继续探讨, 同时对该类患者手术指征的把握亟待制定评估标准。

关键词: 胃癌术后; 胃结肠瘘; 腹腔镜

核心提要: 胃癌术后胃结肠瘘较为罕见, 对其治疗困扰着医师及患者。其既不是恶性肿瘤需限期手术, 又害怕存在肿瘤复发加速患者病程, 同时又严重困扰患者生活质量。对于这样一类手术, 腹腔镜或腹腔镜辅助手术应是较好的选择。

于建平, 吉翔, 李正凯, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌. 胃癌术后胃结肠瘘1例报告. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1693-1696
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1693.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1693>

0 引言

胃结肠瘘是一种罕见的胃癌术后并发症, 其病程长, 可发生于术后多年以后, 往往误诊延误治疗。患者入院后体质较差, 手术难度及风险较高。现将解放军兰州总医院普外科2016年收治1例胃癌术后胃结肠瘘患者行腹腔镜辅助手术治疗体会作如下报道。

1 病例报告

患者, 男, 45岁, 主因胃癌术后13年, 腹胀、腹泻伴水肿3年入院, 患者2003年因幽门梗阻在我省某医院行“胃癌根治术(结肠前毕Ⅱ式吻合)”, 术后第18日因肠梗阻行小肠部分切除术(未见手术记录及病理), 术后恢复良好。2013年无明显诱因出现腹胀(饱餐后为著)、腹泻, 约餐后半小时后出现, 呈黄色米汤样, 平均3-4次/d。伴有眼睑及双下肢浮肿, 伴有嗝气、恶心、嗝出腐臭味气体, 并感纳差、乏力等。无低热、盗汗, 无腹痛、呕吐。2014-12就诊于当地县人民医院行胃镜检查提示: 残胃-吻合口炎、残胃潴留, 化验提示: 低蛋白血症(最低白蛋白19 g/L), 服用中药治疗(具体药物不详)并输入“人血白蛋白”后症状有所缓解, 但上述症状仍间断发作。2015-04再发, 在省某医院住院行胃镜提示: 胃大部切除术后、胃潴留; 结肠镜提示: 镜达横结肠, 所见结直肠黏膜未见明显异常, 考虑诊断为“肠道丢失性低蛋白血症”, 给予输液、补充白蛋白等药物治疗。同月就诊于北京某医院, 化验大便潜血阳性, 小肠CT重建提示: 胃大部切除术后、中腹部可见胃空肠吻合及横结肠空肠吻合, 左上腹可见横结肠回肠吻合口; 患者服用“莫沙比利、

消化酶”药物治疗, 症状改善一般。2016-03在陕西某医院住院治疗, 给予抑酸、助消化、补充维生素、纠正低蛋白血症后症状好转出院。2016-07上述症状再次发作, 就诊于13年前行胃癌根治术手术医院, 给予输入人血白蛋白、纠正电解质紊乱、补液后病情好转出院。1 wk前上述症状再发, 伴有呕吐宿食、显著纳差、乏力等, 再次就诊于当地医院, 给予积极纠正低蛋白血症、纠正电解质紊乱, 并建议转院治疗。现患者为求进一步诊治, 收住解放军兰州总医院, 行实验室检查: 血常规(门、急诊): 白细胞计数 $4.14 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $1.98 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比47.8%↓、红细胞计数 $2.64 \times 10^{12}/L$ ↓、血红蛋白84 g/L↓、血小板 $96 \times 10^9/L$ 。肾功B+肝功B+电解质(门): 丙氨酸氨基转移酶34 U/L、天门冬氨酸转氨酶48 IU/L↑、白蛋白26.0g/L↓、球蛋白22.3g/L、总蛋白48.3 g/L↓、钙1.85 mmol/L↓、磷0.58 mmol/L↓、镁0.92 mmol/L↓、钾2.69 mmol/L↓、钠146.2 mmol/L↑、氯111.0 mmol/L。血凝四项: 凝血活酶时间17.1 s↑、活化部分凝血活酶时间43.7 s↑、凝血酶原时间17.1 s↑、国际标准化比值1.48↑、PT百分活动度50.5%↓、PT比率1.48。胃镜检查示: 胃大切术后, 吻合口黏膜光滑, 输出、输入袢通畅且均可到达第2个吻合口, 沿右侧结肠腔进镜达盲端。印象: 胃-结肠瘘可能。全消化道造影检查(图1A): 残胃-小肠吻合口显影不规则, 于吻合口左侧可见造影剂进入肠管内(结肠?); 吻合口右下方可见造影剂进入空肠内, 且部分空肠造影剂通过缓慢并扩张。经多次观察可见前术之左侧肠管造影剂向下行至降结肠内; 印象: 胃癌术后, 残胃-结肠吻合口及残胃-空肠吻合口未见明确异常。钡灌肠示(图1B): 直肠、乙状结肠、降结肠脾曲依次显影, 蠕动及扩张度良好, 其中乙状结肠位于右侧, 结肠脾曲至横结肠端变细, 可见少许造影剂进入胃底, 经旋转部分造影剂进入横结肠内。部分小肠亦可见显影。印象: 结肠脾曲改变, 多考虑吻合口与、结肠及小肠瘘。口服泛影葡胺造影CT检查示(图1C): 胃大部缺如, 胃-空肠吻合口通畅, 吻合口壁未见明显增厚。胃-结肠吻合口瘘形成, 残胃内造影剂经瘘口向下流入结肠内, 瘘口直径约1.6 cm。腹腔结肠及小肠管腔扩张, 其内可见大量造影剂残留, 肠腔内并可见气液平面。印象: (1)胃大部切除

■ 相关报道

对于胃癌术后或胃切除术后发生瘘的报道较为少见, 绝大部分文献主要围绕如何诊断及如何治疗为重点。本例患者通过参考国内报道及解放军兰州总医院实际情况, 总结归纳较为全面的诊断方法, 同时选择腹腔镜微创手术, 得到较好的治疗效果。

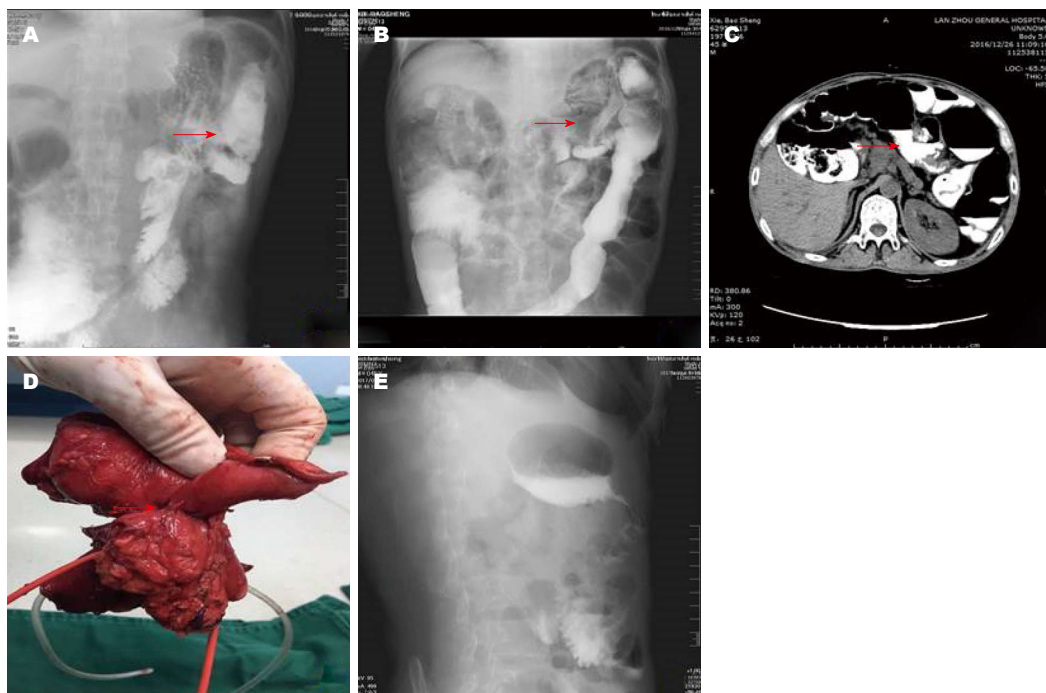


图1 胃结肠瘘手术前后影像学表现. A: 上消化道造影结肠显影; B: 钡灌肠造影胃显影; C: 胃结肠瘘; D: 术后标本; E: 术后钡餐示消化道通畅.

创新盘点

本文诊断方面通过行造影CT检查,不但明确瘘口的具体位置,大小,同时排除其他部位是否存在瘘,避免漏掉多发病变.同时造影CT检查可以更直观了解腹腔黏连状况及上次手术方式.通过采用腹腔镜微创技术,精准分离,减少副损伤,同时可行腹腔镜探查进一步排除肿瘤复发,避免过度医疗.

应用要点

本文可给读者作为胃癌术后胃结肠瘘患者诊治的参考,该病例均行较为普遍的检查手段,大多数医院均可完善检查.对腹腔镜技术的应用需其他医师进一步验证,同时也可尝试应用机器人手术系统完成更加精准的手术,改善患者预后.

术后:胃-空肠吻合口通畅;(2)胃-结肠瘘形成.

入院后给予肠外营养支持治疗,常规行肠道准备,行腹腔镜辅助下行:(1)残胃部分切除术;(2)结肠部分切除术;(3)小肠部分切除术;(4)肠黏连松解术;(5)残胃空肠ROUX-Y型吻合术;(6)腹腔引流术;(7)空肠营养造瘘术;手术方式:充分游离原手术黏连,明确手术方式.游离残胃、输入袢、输出袢及横结肠.用直线切割闭合器将输入袢、输出袢切割闭合,同时用2把直线切割闭合器将距胃结肠瘘口远端及近端分别用直线切割闭合器闭合,将远端与近端结肠用直线切割闭合器行侧侧吻合,结肠闭合浆肌层缝合加固,将残胃远端用直线切割闭合器闭合残胃,空肠远端断端与残胃行胃空肠侧侧吻合,空肠近端断端与胃空肠吻合口下方40 cm处行空肠空肠侧侧吻合.术中置入黎氏引流管预防冲洗吻合口,防止吻合口瘘的发生.于空肠放置空肠营养管,术后早期行肠内营养.术后病理:符合胃结肠瘘(图1D).术后钡餐示(图1E):胃癌术后,残胃-空肠吻合口未见明确异常;残胃-结肠吻合口未见显影,请结合临床.

2 讨论

胃结肠瘘是胃癌根治术后罕见的并发症,在大多数因良性疾病行胃大部切除后,因切除范围

不足,导致病变位置残留引起胃结肠瘘,如穿孔性溃疡、胃泌素瘤等.但本病例为胃癌患者,患者未见明显复发,因此不存在癌组织残留引起胃结肠瘘.考虑患者术后短期内发生肠梗阻并行手术治疗,本次复查胃肠镜未见溃疡及新生物,因此考虑如下4个原因:(1)吻合口瘘或出血引起局部较小范围局限性感染,引起胃结肠壁腐蚀后局部愈合;(2)手术部位感染后被胃后壁及结肠包裹;(3)吻合时将结肠吻合到横结肠;(4)吻合口溃疡导致胃结肠瘘^[1].患者术后10年才逐渐有临床症状产生,因此不排除原瘘口非常小或者近年来胃结肠疾病引起的胃结肠瘘.国内外目前对本病例的诊断主要依靠内窥镜技术及造影.本病诊断交困难,胃结肠镜随可直观发现病灶^[2],但首诊医生漏诊可能性大,误导了继续诊治,同时胃肠镜定位也存在不确定性.根据并病例治疗经验,我们总结经验如下:(1)胃肠镜均发现胃结肠瘘的存在;(2)行上消化道造影及钡灌肠,明确诊断瘘口位置,排除其他瘘的可能;(3)口服泛影葡胺造影剂稀释液后行全腹CT检查,可评估瘘口位置及大小,同时可观察腹腔黏连情况,评估手术难度.

胃结肠瘘患者的治疗以外科手术为主^[3],主要方法为切除瘘周围组织,同时行消化道重建.该类患者存在如下特点:(1)本病非恶性肿瘤及急诊患者,为择期手术患者,手术时机很

同行评价

胃结肠瘘是一种罕见内瘘, 临床症状隐匿, 常导致延迟诊断与治疗。这是一篇少见的个案报道, 资料齐全, 资料手段先进, 可供临床医生借鉴。

难把握; (2)该类患者病程肠长, 体质较差, 腹部有手术史, 手术风险大; (3)手术切除范围大, 副损伤风险高, 吻合口较多, 花费较高; (4)患者家属要求积极诊治同时对手术风险惧怕; (5)发生吻合口瘘的可能性较正常人高, 一旦发生吻合口瘘, 该类患者可能失去再次行抢救行手术机会; (6)患者家属认为患者可院外生活, 行治疗为提高生活质量, 对于手术医生承受压力较大。本患者经较长时间术前评估及营养支持后, 患者及家属强烈要求手术后行腹腔镜手术治疗。

解放军兰州总医院普外科评估后行腹腔镜镜检查术, 患者腹腔粘连严重, 行腹腔镜肠粘连松解术, 可在腔镜下分离出残胃、输入袢、输出袢及升结肠, 明确吻合口位置, 减少副损伤。因患者腹腔粘连重, 非肿瘤手术, 因此决定行残胃部分切除术, 空肠残胃Y型吻合。术后吻合后放置黎式引流管预防性冲洗。手术优势总结: (1)腹

腔镜技术优势是减少副损伤, 明确消化道情况, 找到目标肠管位置; (2)行小胃囊Y型吻合可避免继续分离残胃、食管周围黏连, 同时Y型吻合可减少返流; (3)预防性冲洗可避免吻合口瘘再次手术引流; (4)空肠营养管可以早期给予肠内营养, 避免早期经口进食出现胃肠道不适, 同时若患者发生吻合口瘘, 可继续给予肠内营养支持, 减少患者花费, 改善胃肠道功能。该患者术后恢复良好, 术中饮食可, 顺利拔管、出院。

参考文献

- 1 乔阳, 郑杰, 周帅, 周宝峰, 薛培杰, 王国喜, 顾伏平, 聂明明. 胃大部分切除术后胃结肠瘘1例. 人民军医 2016; 59: 1130
- 2 王晓玲, 于皆平, 冉宗学, 罗和生. 内镜对胃空肠结肠瘘及十二指肠结肠瘘的诊断价值. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 129
- 3 曾维文, 汤琪云. 胃结肠瘘临床误诊2例分析. 江苏医药 2017; 43: 138-140

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创刊于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。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。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文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, 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)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 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,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

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, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, *T*_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}, *V*_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CT*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 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* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *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, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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; 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. 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, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为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)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 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995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 $\pm$ 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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 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. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可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 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$. 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; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 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1486800.475 65. 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 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 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, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (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, 并对文章的重要的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, 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. 世界华人消化杂志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 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

3.8 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

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

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”。

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

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 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, 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、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(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近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: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: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。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要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,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 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、职称、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。

6.2 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,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、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、作者符合要点承诺书、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;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 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。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

陈光 教授
吉林大学第一医院外科学

蒋小华 副教授
同济大学附属东方医院胃肠外科

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

金博 教授
解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

李勇 副教授
上海中医药大学附属市中医医院消化内科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

柳增善 教授
吉林大学人兽共患病研究所

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

陆伦根 主任医师
上海交通大学附属第一人民医院消化内科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

黄培 副主任医师
第二人民医院中医科

马大烈 教授
上海市长海医院病理科

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

江建新 主任医师
武汉肿瘤医院胆胰腺外科

梅武轩 教授
湖北科技学院临床医学院

志谢

孟忠吉 教授
湖北医药学院附属太和医院感染科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

王蒙 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝胆外科

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

文彬 研究员
中医药大学脾胃研究所

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤学

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院普通外科

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院内分泌与代谢病

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院消化肿瘤外科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张小晋 主任医师
北京积水潭医院消化内科

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院通外科学

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化内科



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



ISSN 1009-3079

