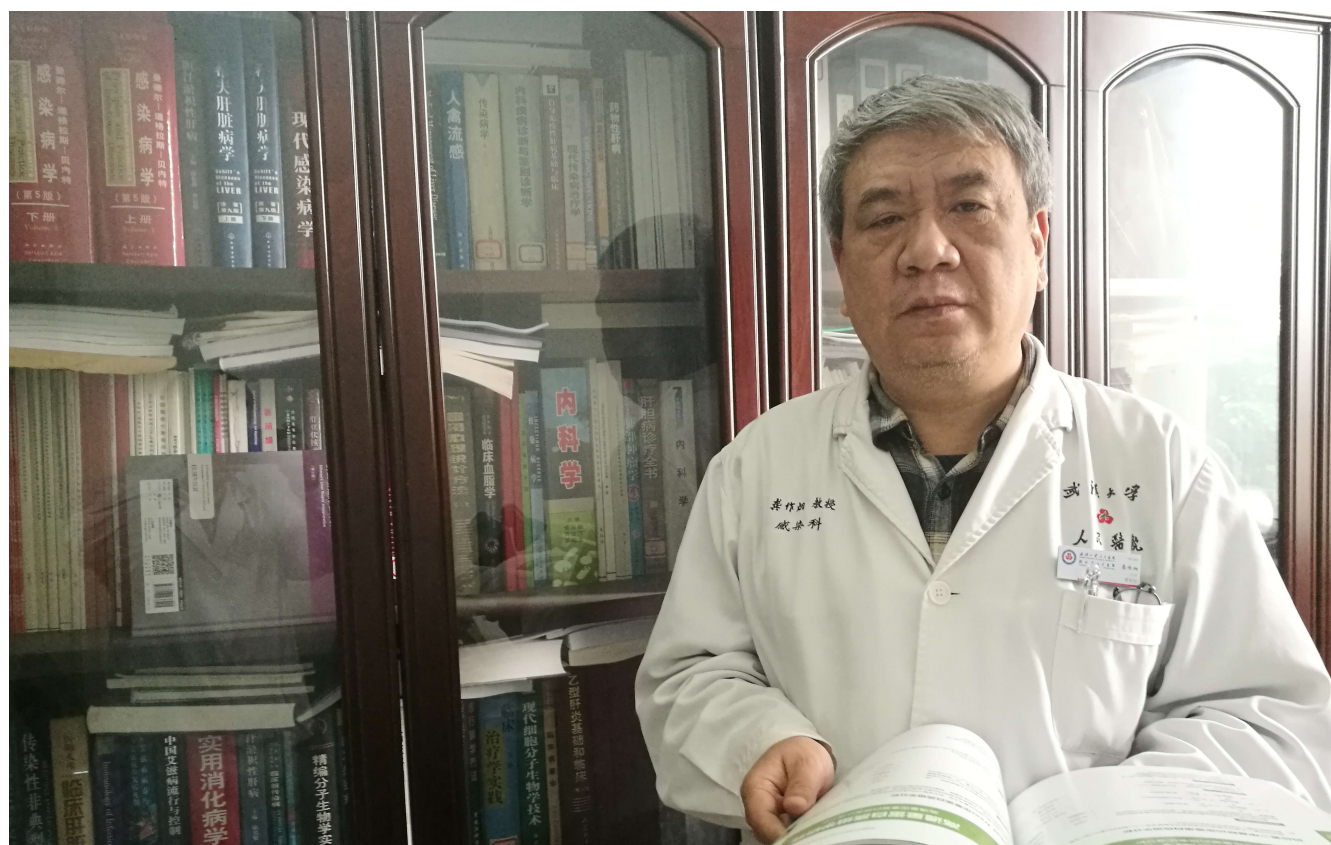


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 4 月 18 日 第 26 卷 第 11 期 (Volume 26 Number 11)



11 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《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.



述评

- 633 肝衰竭过程中乙酰化调控和细胞焦亡

王瑶, 龚作炯

基础研究

- 639 趋化因子受体CXCR7通过VEGF促进胃癌生长

辛琪, 张娜, 温丽坤, 张勤, 张传山

- 648 RNA干扰Gal-3表达抑制胰腺癌细胞增殖并促进其凋亡

刘治智, 方从诚, 黄美君

临床实践

- 655 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗进展期胃癌患者的临床疗效观察

高攀, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳, 熊建波, 肖伟, 刘逸

- 661 术后持续性护理模式对行胃癌根治术患者生活质量及营养指标的影响

金琳华, 马宁

- 667 非酒精性脂肪性肝病对肾脏功能的影响及相关因素分析

马艳红

- 673 胃肠道恶性肿瘤腹腔镜手术对下肢深静脉血栓形成的临床分析

吴贵阳, 叶甫波, 陈国平

- 680 住院患儿细菌性腹泻的病原菌分布与耐药性情况观察

魏寒松

- 687 槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗轮状病毒感染性腹泻并心肌损害的临床价值

陈幸

消 息

- 638 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 660 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 679 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 686 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

龚作炯, 教授, 武汉大学人民医院, 一级主任医师, 博士生导师. 现任武汉大学人民医院感染科主任, 中华医学会感染病学分会5-8届全国委员, 中国中西医结合传染病专业委员会全国常委, 中国医师协会全国常委, 湖北省感染病学学会, 肝病学会副主任委员, 武汉市感染病学学会前主任委员. 长期从事传染病学临床医疗、科研及教学工作. 近年来在国内、外学术刊物上发表论文250余篇, 其中50余篇论文被SCI收录, 32篇论文参加国际学术会议交流. 主编或参编专著10部. 主持国家自然科学基金、国家教育部、国家人事部、湖北省科技攻关、湖北省卫生厅重点课题8项. 多次获湖北省自然科学奖及科技进步奖. 研究领域: 病毒性肝炎的基础与临床研究, 慢性肝病的防治, 特别是慢性肝病的表观遗传学相关性研究.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-04-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 11 April 18, 2018

EDITORIAL

- 633 Acetylation regulation and pyroptosis in the process of liver failure

Wang Y, Gong ZJ

BASIC RESEARCH

- 639 Chemokine receptor CXCR7 promotes gastric cancer growth via VEGF

Xin Q, Zhang N, Wen LK, Zhang Q, Zhang CS

- 648 RNA interference-mediated Gal-3 knockdown inhibits proliferation and promotes apoptosis of pancreatic cancer cells

Liu ZZ, Fang CC, Huang MJ

CLINICAL PRACTICE

- 655 Efficacy of Complex Banmao Capsules combined with chemotherapy in treatment of patients with advanced gastric carcinoma

Gao P, Jie ZG, Li ZR, Cao Y, Zhang GY, Xiong JB, Xiao W, Liu Y

- 661 Effect of postoperative continuous nursing on quality of life and nutritional indexes in patients after radical gastrectomy for gastric cancer

Jin LH, Ma N

- 667 Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease and risk factors

Ma YH

- 673 Deep vein thrombosis of the lower extremities after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer: Incidence and risk factors

Wu GY, Ye FB, Chen GP

- 680 Bacterial diarrhea in hospitalized children: Pathogen distribution and drug resistance

Wei HS

- 687 Clinical efficacy of Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets in treating children with rotavirus-induced diarrhea with myocardial injury

Chen X

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 11 April 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zuo-Jiong Gong, Professor, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肝衰竭过程中乙酰化调控和细胞焦亡

王瑶, 龚作炯

王瑶, 龚作炯, 武汉大学人民医院感染科 湖北省武汉市 430060

龚作炯, 教授, 博士生导师, 主要从事慢性肝病的防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371789.

作者贡献分布: 此研究设计由龚作炯提供; 研究过程和论文写作由王瑶与龚作炯完成; 研究过程与论文写作由龚作炯提供技术支持和指导.

通讯作者: 龚作炯, 教授, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院感染科. zjgong@163.com
电话: 027-8041911-88385

收稿日期: 2018-03-15

修回日期: 2018-04-11

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-04-18

Acetylation regulation and pyroptosis in the process of liver failure

Yao Wang, Zuo-Jiong Gong

Yao Wang, Zuo-Jiong Gong, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371789.

Correspondence to: Zuo-Jiong Gong, Professor, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. zjgong@163.com

Received: 2018-03-15

Revised: 2018-04-11

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-04-18

Abstract

In recent years, many studies have confirmed that acetylation regulation and pyroptosis play important roles in the pathogenesis of liver failure. This paper

systematically introduces the roles and possible mechanisms of acetylation regulation and pyroptosis signal pathways in the pathogenesis of liver failure, which may provide a potential novel strategy for the therapy of liver failure.

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

Key Words: Acetylation; Pyroptosis; Liver failure; Autophagy; Inflammasome

Wang Y, Gong ZJ. Acetylation regulation and pyroptosis in the process of liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(11): 633-638 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/633.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i11.633>

摘要

近年来, 许多研究证实, 乙酰化调控及细胞焦亡学说在肝衰竭(liver failure, LF)的发病机制中都发挥了重要作用. 本文较系统地介绍了乙酰化调控及细胞焦亡相关信号通路在LF发生、发展过程中的作用及可能机制, 为LF的治疗寻找新的潜在干预策略.

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

关键词: 乙酰化; 细胞焦亡; 肝衰竭; 自噬; 炎症小体

核心提要: 肝衰竭(liver failure, LF)是临床中常见的危急重症, 病变复杂, 治疗棘手, 病死率高. 近年来, 许多研究证实, 乙酰化调控及细胞焦亡学说在LF的发病机制中都发挥了重要作用.

王瑶, 龚作炯. 肝衰竭过程中乙酰化调控和细胞焦亡. 世界华人消化杂志 2018; 26(11): 633-638 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/633.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i11.633>

0 引言

我国是慢性病毒性乙型肝炎的高发区, 在此基础上形成的肝硬化乃至肝衰竭(liver failure, LF)屡见不鲜, 而且LF患者起病急骤, 病变复杂, 治疗棘手, 病死率高. 虽经过多年努力, 已总结出一整套综合治疗方法, 但迄今尚未取得突破性进展. 因此, 寻求LF过程中的重要调控机制, 及时有效的干预致病靶点, 将是未来治疗LF的关键. 近年来, 许多研究证实, 表观遗传学, 乙酰化调控及细胞焦亡学说在LF的发病机制中都发挥了重要作用. 本文较系统地介绍了乙酰化调控及细胞焦亡相关信号通路在LF发展过程中的作用及可能机制, 为LF的治疗寻找新的潜在干预策略.

1 LF发生机制

LF的发病机制, 目前多支持“两次打击”学说: 一是由病毒直接或间接免疫反应所致原发性损伤; 二是以內毒素-细胞因子轴-肝损伤学说为核心的继发性损伤^[1]. LF患者伴有严重的肠道微生态失衡, 肠黏膜屏障功能受损, 导致肠道细菌(包括內毒素及肠源性细胞因子等)移位, 继而引起肠源性內毒素血症^[2]. 而內毒素的主要成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可诱发肝脏局限性非特异超敏反应, 刺激肝脏巨噬细胞释(kupffer cells, KC)释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-6等细胞因子引起肝微循环障碍, 导致肝细胞的大量坏死^[3]; 而KC产生细胞因子和炎性介质如血栓素(thromboxane, TXA₂)、前列腺素 I₂ (prostaglandin I₂, PG I₂)、白三烯(leukotrienes, LTs)、TNF- α 、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF), 同样也可增加肠道组织血管通透性, 损伤肠黏膜又可促进肠道LPS的吸收; 肠源性內毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)触发的全身炎症反应和多器官功能衰竭又可加重肠黏膜坏死和细菌移位, 进一步造成恶性循环^[4]. 据文献报道, 內毒素血症在肝病中的发生率为: LF 64%-100%; 失代偿期肝硬化46.5%-75.9%; 代偿期肝硬化23.5%; 急性病毒性肝炎36%^[5]. 因此, 如果能有效地控制內毒素血症及內毒素引起的肝细胞损伤是LF内科综合治疗中的重点.

2 乙酰化调控LF

组蛋白的乙酰化调节由组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同完成^[6]. 正常情况下, HAT和HDAC蛋白结构与酶活性保持高度平衡, 称为“乙酰化动态平衡”, 对于维持细胞内稳态平衡有重要作用. HDACs共18个成员可分为四类^[7]: 第I类包括

HDAC1、2、3和8. 第II类包括HDAC4、5、6、7、9和10. 第III类包括SIRT1-SIRT7. 而HDAC11属于第IV类.

本课题组在国内率先开展乙酰化修饰对LF中相关研究, 我们前期应用LPS/D-氨基半乳糖(D-gal)联合诱导了大鼠慢加急性LF(acute on chronic liver failure, ACLF)模型, 发现该模型大鼠肝脏中 HDAC1和 HDAC2有不同程度的升高, 进一步用 HDAC抑制剂(trichostatin A, TSA)治疗发现, TSA可以减轻肝脏的损害. 因此我们得出结论: HDACs对LF有促进作用, HDAC抑制剂(HDACi)对LF则具有保护作用. 这与我们后续的研究一致: 在慢性乙型病毒性肝炎重型(慢加急性LF)病人外周血单个核细胞中发现, HDAC1的mRNA及蛋白的表达均升高^[8]; HDAC抑制剂TSA对体外培养的人巨噬细胞(U-937)炎症因子释放的抑制作用^[9]; 同样地HDAC6抑制剂ACY-1215通过调控TLR4-MAPK/NF- κ B信号通路对急性肝功能衰竭(Acute Liver failure, ALF)具有保护作用^[10].

我们深入研究发现: (1)氧肟酸盐类HDAC抑制剂TSA可以改善急性LF大鼠肝脏及小肠病理变化, 降低肠道通透性, 改善肝功能; 进一步分子机制研究发现, TSA可以降低ALF大鼠肝脏与小肠中HDAC1和HDAC3水平, 促进乙酰化组蛋白H3、H4的表达, 抑制NF- κ B p65的表达及向核内转移; 同时可降低肝脏和小肠中炎性分子mRNA及蛋白的表达水平^[11]; (2)苯酰胺类HDAC抑制剂entinostat(MS-275)可以保护ALF小鼠的肝功能, 降低炎症因子的释放, 进一步分子机制研究发现, 增加组蛋白H3、H4、P65乙酰化水平, 抑制P65核内转移, 从而对ALF小鼠有保护作用; 同时提高了非组蛋白P65乙酰化, 降低了其磷酸化水平, 其机制可能与MS-275导致非组蛋白P65乙酰化水平提高, 以及非组蛋白的乙酰化、磷酸化、甲基化等多种蛋白质翻译后修饰相互作用有关^[12]; (3)HDAC6选择性的抑制剂rocilinstat(ACY1215)也可保护ALF大鼠肝功能, 改善ALF大鼠肝脏病理学损伤, 更重要的是维持大鼠肝脏线粒体完整性, 促进肝脏线粒体内细胞色素C(cytochrome c, Cyt c)的表达以及线粒体活体细胞线粒体膜通道孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放状态, 从而对ALF大鼠有保护作用^[13].

3 乙酰化调控与LF过程中的细胞焦亡

3.1 细胞焦亡途径 ALF的特点为短期内肝细胞大量死亡, 而细胞死亡的方式有四种: 程序性坏死(necroptosis)、细胞凋亡(apoptosis)、细胞自噬(autophagy)及细胞焦亡(pyroptosis). 不同的死亡方式由不同的分子信号通路进行精细调控, 在分化发育、机体

稳态维持、应激以及免疫系统功能调节中发挥着重要作用。死亡方式不同可导致不同的病理生理结局, 对急性LF过程中的炎症发生而言, 细胞凋亡形成凋亡小体并被吞噬细胞吞噬, 几乎无细胞内成分释放溢出, 因此不发生炎症反应; 但程序性坏死、细胞焦亡以及自噬所致坏死均会释放出细胞内物质, 这些释放物可与天然免疫炎症细胞因子协同作用, 进一步产生天然免疫级联反应^[14]。

相比于细胞凋亡, 细胞焦亡发生的更快, 并会伴随大量促炎症因子的释放。细胞凋亡过程的发生主要依赖含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cysteiny aspartate specific proteinase 3, caspase-3)、caspase-6和caspase-8等多种酶, 细胞内容物由膜包裹后, 巨噬细胞对其进行非炎症性吞噬; 而细胞焦亡过程, 其主要特征是具有caspase-1依赖性, 并伴随细胞质膜的快速裂解和促炎症细胞内容物的释放^[15]。焦亡的发生途径包括经典焦亡途径和非经典焦亡途径。经典焦亡途径中, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1(nucleoyide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1, NLRP1)、NLRP3等模式识别受体可与半胱氨酸蛋白酶1前体(procaspase-1)结合形成炎症小体, 炎症因子的刺激下, 炎症小体可以将procaspase-1加工成成熟的caspase-1, 从而促进IL-1 β 和IL-18的成熟和释放, 引发炎症反应^[16]。非经典焦亡途径中, 革兰阴性菌中的脂多糖首先可与caspase-4、caspase-5和caspase-11结合, 然后通过与经典焦亡现象相似的途径引发焦亡过程^[17]。两种途径的最终结果均可增大质膜的孔径, 降低细胞离子梯度, 使细胞渗透压增加并吸水, 从而导致细胞肿胀, 最终发生渗透性溶解, 并释放炎症细胞内容物, 同时伴有DNA裂解, 焦亡中的DNA裂解是由caspase-1激活的一种核酸酶引起的, 这种酶不能裂解完整的DNA并产生典型的低聚糖核小体DNA片段模型。因此, 焦亡的细胞核具有完整性。而在此过程中, 细胞焦亡本质上是由gasdermin D(GSDMD)蛋白介导的细胞炎症性坏死与多种病理生理过程紧密相关, 一旦发生, GSDMD蛋白的N-端高聚并与脂类结合, 在细胞膜上形成孔洞, 细胞逐渐膨胀至细胞破裂, 最终大量细胞内含物如IL-1 β 释放, 激活强烈的炎症反应^[18]。

3.2 自噬-NLRP3炎症小体轴对细胞焦亡途径的调控作用 炎症小体(inflammasome)是一种多蛋白复合物, 是细胞焦亡过程重要的产物, 能激活caspase-1, 引发IL-1家族的重要促炎症介质IL-1 β 和IL-18的成熟和释放。炎症小体的核心组成部分是一个细胞内感受器Nod样受体(nod-like receptor, NLR), 其能识别微生物和损伤等危险信号^[19]。目前在人类中已发现了23个NLRs, 许多

NLRs都能参与炎症小体的形成^[20], 包括核苷酸结合寡聚化结构域, 富含亮氨酸重复序列和含pyrin结构域蛋白(NLRP) 1、NLRP3, 以及含NLR家族半胱天冬酶募集结构域蛋白4(NLRC4)、NLRP6和NLRP12。这些NLRs能识别不同内源性和外源性的危险刺激并激活caspase-1。炎症小体复合物能识别来自于微生物或受损细胞释放的内源性危险信号并激活促炎症因子IL-1 β 和IL-18的释放, 不受控制的IL-1家族细胞因子释放会导致组织损伤和慢性炎症, 因此炎症小体的激活必须受到严格的调控。

许多研究证实自噬能负性调节炎症小体的激活^[21], 溶酶体/自噬系统可下调错误折叠/聚合的蛋白和功能失调的细胞器。在肾纤维化的发展过程中, 自噬相关因子MAP1S作为自噬的正向调控因子, 可促进自噬的产生及自噬小体的降解, MAP1S可与LC3-I和LC3-II两种亚型相互作用, 其消耗会导致自噬缺陷和线粒体功能失调, 进而发生细胞焦亡和炎症反应^[22]。因此, 若能上调自噬相关基因, 则可抑制细胞焦亡, 抑制炎症反应。ULK1(unc-51 like kinase 1)作为最早发现的自噬基因可通过与自噬相关蛋白LC3相互作用, 促进自噬, 最终抑制NLRP3炎症小体的活性。LPS刺激Atg16L1缺乏的巨噬细胞会激活caspase-1, 使IL-1 β 和IL-18释放增加^[23]。在福氏志贺菌感染时, 细菌诱发的液泡膜残余物会激活自噬, 并结合至LC3和p62上, 被运送至自噬溶酶体进行降解, 从而抑制炎症反应^[24]。在超氧化物歧化酶orgotein(auperoxide dismutase, SOD)诱导的神经炎症模型中, 胞浆内聚集的变异SOD1被含凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)的炎性体识别, 并激活自噬, 继而抑制caspase-1介导的炎症和IL-1 β 的释放^[25]。抑制自噬会增加巨噬细胞和树突细胞在面对TLR配体刺激时的IL-23释放, 这依赖于活性氧(reactive oxy gen species, ROS)和IL-1受体信号^[26]。在没有微生物感染的无菌条件下, 自噬还能清除胞浆内潜在的内源性炎性体激动剂, 如蛋白聚合物和废用的细胞器等^[27]。另外, 自噬可通过直接降解炎性体成分来下调过度的炎性体活性^[21]。巨噬细胞内激活的AIM2或NLRP3炎性体会诱导自噬体的形成, 这个过程并不依赖于ASC或caspase-1, 而是依赖于炎性体感受器, 抑制自噬会增强炎性体活性, 而促进自噬则会抑制其活性, 其具体机制为炎性体的衔接蛋白ASC经过K63-泛素化后结合至p62上, 从而将炎性体运送至自噬体进行降解^[21]。

3.3 LF过程中的细胞焦亡途径 关于LF过程中肝细胞焦亡途径的研究目前处于起步阶段。凡是诱导肝损伤的因素均会致使肝细胞焦亡: 肝毒性化合物, 如苯

并苊(benzopyrene, Bap)^[28]、CdSe/ZnS量子点^[29]、衣霉素^[30]、LPS^[31]、丙型肝炎病毒^[32]、外科损伤,如盲肠结扎穿孔术(cecal ligation perforation, CLP)^[33]、物理性损伤,如热打击^[34]。而在肝细胞发生焦亡的过程中,肝细胞受损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)、病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)刺激后激活核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B),进而激活NLRP3,使得NLRP3-ASC焦亡小体装配成功,进一步激活procaspase-1,启动肝细胞焦亡^[35,36]。自噬和肝细胞焦亡之间的“crosstalk”共同致使肝细胞损伤^[28]。基于HO-1和PERK/p-eIF2 α /CHOP-JNK/t-JNK的信号通路,内质网应激可活化调控炎症小体,诱导肝细胞焦亡^[30,31]。Ca²⁺动员、线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)同样也可参与NLRP3炎症小体的活化^[29]。进一步研究发现,ROS可调控HMGB1,进而激活TLR4通路,活化炎症小体,最终促进肝脏内的细胞焦亡^[34]。同时,环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)为ROS的上游分子,可影响ROS的产生和线粒体稳态,进而影响细胞焦亡^[37]。而肝细胞焦亡的后期,伴随IL-1 β 和IL-18等炎症因子的释放是LF加重的核心:焦亡的肝细胞释放的炎症因子可进一步促进肝细胞中NF- κ B信号通路的活化,进而促进炎症反应^[38]。同时坏死的肝细胞可募集体内的嗜酸性粒细胞,两种细胞均会伴有caspase-1介导的焦亡反应^[36]。因此,LF过程中肠源性的细菌移位可诱发肝细胞的焦亡,过度的细胞焦亡则会产生更多的炎症介质,继发性诱导肝细胞大量坏死。

3.4 HDACs对细胞焦亡途径中炎症反应的调控作用 目前关于乙酰化调控细胞焦亡的报道较少:在Hela细胞中,PTEN抑制剂potassium hydrate(bpV(phen))可通过破坏SQSTM1(P62)-HDAC6蛋白之间的相互作用,使P62与HDAC6发生解离,游离后的HDAC6可抑制自噬,诱导细胞凋亡和细胞焦亡^[39]。进一步研究发现,在巨噬细胞极化的过程中,HDAC可增强炎症小体通路相关基因(TLR2、NLRP3、CD14)的表达,从而加强炎症小体的活性,致使巨噬细胞的焦亡,促进IL-1 β 的释放,从而加重炎症反应^[40]。在RAW264.7细胞系中,HDAC8抑制剂可抵抗炭疽毒素(anthrax lethal toxin)诱导的细胞焦亡途径,抑制炎症反应^[41]。HDAC广谱抑制剂vorinostat(SAHA)可通过抑制mTOR通路促进ULK1基因的表达进而促进自噬^[42]。

4 结论

表观遗传学已渗透到肝病研究领域,但如何将表观遗传学中的乙酰化调控与炎症研究结合起来,是目前

的研究热点之一,而乙酰化调控与肝细胞焦亡则鲜有报道。目前,LF的乙酰化调控研究以组蛋白去乙酰化为主,关于乙酰化调控的报道较少。而乙酰化的调控并非局限于组蛋白,我们之前研究发现HDACs还可调控非组蛋白的乙酰化来影响LF。但总体而言,乙酰化调控LF的过程与炎症反应密切相关,而肝脏相关细胞的焦亡不仅有细胞的坏死,同时伴有炎症因子的释放,所引起的肝损害更严重。因此,细胞焦亡途径会是以后LF研究的热点。现阶段关于LF过程中焦亡途径仅有的报道中,焦亡细胞的类型以肝细胞为主,而HDACs调控焦亡细胞的细胞类型则以肝巨噬细胞为主。因此,未来关于LF细胞焦亡途径的研究可拓展到其他肝脏细胞,如肝窦内皮细胞、肝星状细胞等。综合分析前期报道,HDACs通过自噬-NLRP3炎症小体轴影响LF细胞焦亡途径的报道也同样较少,如果可负向调控自噬相关基因,正向调控炎症小体相关基因,不管调控这些基因的是HDACs、HAT、还是其他分子,若能促进自噬或抑制炎症小体相关基因,则可抑制LF过程中的细胞焦亡过程,缓解炎症反应,对LF都有潜在的治疗作用。

5 参考文献

- Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, Ramakers J, Eckert K, Spengler U, Brenner D, Manns M, Trautwein C. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 2000; 119: 446-460 [PMID: 10930380 DOI: 10.1053/gast.2000.9364]
- Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]
- Krenkel O, Mossanen JC, Tacke F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 331-343 [PMID: 25568858 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.01]
- Lai CW, Sun TL, Lo W, Tang ZH, Wu S, Chang YJ, Wu CC, Yu SC, Dong CY, Chen LW. Shedding-induced gap formation contributes to gut barrier dysfunction in endotoxemia. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 203-213 [PMID: 23271096 DOI: 10.1097/TA.0b013e3182788083]
- Sozinov AS. Systemic endotoxemia during chronic viral hepatitis. *Bull Exp Biol Med* 2002; 133: 153-155 [PMID: 12428283 DOI: 10.1023/A:1015546821875]
- Chrun ES, Modolo F, Daniel FI. Histone modifications: A review about the presence of this epigenetic phenomenon in carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 1329-1339 [PMID: 28882400 DOI: 10.1016/j.prp.2017.06.013]
- Cantley MD, Zannettino ACW, Bartold PM, Fairlie DP, Haynes DR. Histone deacetylases (HDAC) in physiological and pathological bone remodelling. *Bone* 2017; 95: 162-174 [PMID: 27913271 DOI: 10.1016/j.bone.2016.11.028]
- 张银华, 陈悦, 孟忠吉, 龚作炯. 组蛋白去乙酰化酶 1 与乙型肝炎病毒性肝病的关系. *中西医结合肝病杂志* 2011; 21: 40-42
- Zhang Q, Yang F, Li X, Wang L, Chu X, Zhang H, Gong Z. Trichostatin A inhibits inflammation in phorbol myristate acetate-induced macrophages by regulating the acetylation of histone and/or non-histone proteins. *Mol Med Rep* 2016; 13: 845-852 [PMID: 26647731 DOI: 10.3892/mmr.2015.4594]

- 10 Zhang WB, Zhang HY, Jiao FZ, Wang LW, Zhang H, Gong ZJ. Histone deacetylase 6 inhibitor ACY-1215 protects against experimental acute liver failure by regulating the TLR4-MAPK/NF- κ B pathway. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 818-824 [PMID: 29112935 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.103]
- 11 Zhang Q, Yang F, Li X, Wang LW, Chu XG, Zhang H, Gong ZJ. Trichostatin A Protects Against Experimental Acute-on-Chronic Liver Failure in Rats Through Regulating the Acetylation of Nuclear Factor- κ B. *Inflammation* 2015; 38: 1364-1373 [PMID: 25604312 DOI: 10.1007/s10753-014-0108-7]
- 12 张海月, 李汛, 张倩, 刘菲菲, 王鲁文, 龚作炯. MS-275对急性肝衰竭小鼠肝脏的保护作用. *中华临床感染病杂志* 2016; 9: 325-330
- 13 陈倩, 焦方舟, 张海月, 龚作炯. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂AC1215对急性肝衰竭大鼠肝细胞线粒体的保护作用. *实用肝脏病杂志* 2017; 20: 672-679
- 14 Sangiuliano B, Pérez NM, Moreira DF, Belizário JE. Cell death-associated molecular-pattern molecules: inflammatory signaling and control. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 821043 [PMID: 25140116 DOI: 10.1155/2014/821043]
- 15 Julien O, Wells JA. Caspases and their substrates. *Cell Death Differ* 2017; 24: 1380-1389 [PMID: 28498362 DOI: 10.1038/cdd.2017.44]
- 16 He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation. *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 1012-1021 [PMID: 27669650 DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002]
- 17 Yang D, He Y, Muñoz-Planillo R, Liu Q, Núñez G. Caspase-11 Requires the Pannexin-1 Channel and the Purinergic P2X7 Pore to Mediate Pyroptosis and Endotoxic Shock. *Immunity* 2015; 43: 923-932 [PMID: 26572062 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.10.009]
- 18 Ding J, Wang K, Liu W, She Y, Sun Q, Shi J, Sun H, Wang DC, Shao F. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature* 2016; 535: 111-116 [PMID: 27281216 DOI: 10.1038/nature18590]
- 19 Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 707-735 [PMID: 21219188 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101405]
- 20 Kanneganti TD. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 688-698 [PMID: 20847744 DOI: 10.1038/nri2851]
- 21 Shi CS, Shenderov K, Huang NN, Kabat J, Abu-Asab M, Fitzgerald KA, Sher A, Kehrl JH. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol* 2012; 13: 255-263 [PMID: 22286270 DOI: 10.1038/ni.2215]
- 22 Xu G, Yue F, Huang H, He Y, Li X, Zhao H, Su Z, Jiang X, Li W, Zou J, Chen Q, Liu L. Defects in MAP1S-mediated autophagy turnover of fibronectin cause renal fibrosis. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 977-985 [PMID: 27236336 DOI: 10.18632/aging.100957]
- 23 Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Komatsu M, Tanaka K, Kawai T, Tsujimura T, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature* 2008; 456: 264-268 [PMID: 18849965 DOI: 10.1038/nature07383]
- 24 Dupont N, Lacas-Gervais S, Bertout J, Paz I, Freche B, Van Nhieu GT, van der Goot FG, Sansonetti PJ, Lafont F. Shigella phagocytic vacuolar membrane remnants participate in the cellular response to pathogen invasion and are regulated by autophagy. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 137-149 [PMID: 19683680 DOI: 10.1016/j.chom.2009.07.005]
- 25 Meissner F, Molawi K, Zychlinsky A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1 β accelerates ALS pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13046-13050 [PMID: 20616033 DOI: 10.1073/pnas.1002396107]
- 26 Peral de Castro C, Jones SA, Ni Cheallaigh C, Hearnden CA, Williams L, Winter J, Lavelle EC, Mills KH, Harris J. Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion. *J Immunol* 2012; 189: 4144-4153 [PMID: 22972933 DOI: 10.4049/jimmunol.1201946]
- 27 Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011; 469: 221-225 [PMID: 21124315 DOI: 10.1038/nature09663]
- 28 Yuan L, Liu J, Deng H, Gao C. Benzo[a]pyrene Induces Autophagic and Pyroptotic Death Simultaneously in HL-7702 Human Normal Liver Cells. *J Agric Food Chem* 2017; 65: 9763-9773 [PMID: 28990778 DOI: 10.1021/acs.jafc.7b03248]
- 29 Lu Y, Xu S, Chen H, He M, Deng Y, Cao Z, Pi H, Chen C, Li M, Ma Q, Gao P, Ji Y, Zhang L, Yu Z, Zhou Z. CdSe/ZnS quantum dots induce hepatocyte pyroptosis and liver inflammation via NLRP3 inflammasome activation. *Biomaterials* 2016; 90: 27-39 [PMID: 26986854 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.003]
- 30 Khakurel A, Park PH. Globular adiponectin protects hepatocytes from tunicamycin-induced cell death via modulation of the inflammasome and heme oxygenase-1 induction. *Pharmacol Res* 2018; 128: 231-243 [PMID: 29079428 DOI: 10.1016/j.phrs.2017.10.010]
- 31 Lebeaupin C, Proics E, de Bievillie CH, Rousseau D, Bonnafous S, Patoureaux S, Adam G, Lavallard VJ, Rovere C, Le Thuc O, Saint-Paul MC, Anty R, Schneck AS, Iannelli A, Gugenheim J, Tran A, Gual P, Bailly-Maitre B. ER stress induces NLRP3 inflammasome activation and hepatocyte death. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1879 [PMID: 26355342 DOI: 10.1038/cddis.2015.248]
- 32 Kofahi HM, Taylor NG, Hirasawa K, Grant MD, Russell RS. Hepatitis C Virus Infection of Cultured Human Hepatoma Cells Causes Apoptosis and Pyroptosis in Both Infected and Bystander Cells. *Sci Rep* 2016; 6: 37433 [PMID: 27974850 DOI: 10.1038/srep37433]
- 33 Chen YL, Xu G, Liang X, Wei J, Luo J, Chen GN, Yan XD, Wen XP, Zhong M, Lv X. Inhibition of hepatic cells pyroptosis attenuates CLP-induced acute liver injury. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5685-5695 [PMID: 28078039]
- 34 Geng Y, Ma Q, Liu YN, Peng N, Yuan FF, Li XG, Li M, Wu YS, Li BL, Song WB, Zhu W, Xu WW, Fan J, Su L. Heatstroke induces liver injury via IL-1 β and HMGB1-induced pyroptosis. *J Hepatol* 2015; 63: 622-633 [PMID: 25931416 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.010]
- 35 Alegre F, Pelegrin P, Feldstein AE. Inflammasomes in Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis* 2017; 37: 119-127 [PMID: 28564720 DOI: 10.1055/s-0037-1601350]
- 36 Palacios-Macapagal D, Connor J, Mustelin T, Ramalingam TR, Wynn TA, Davidson TS. Cutting Edge: Eosinophils Undergo Caspase-1-Mediated Pyroptosis in Response to Necrotic Liver Cells. *J Immunol* 2017; 199: 847-853 [PMID: 28652398 DOI: 10.4049/jimmunol.1601162]
- 37 Hua KF, Chou JC, Ka SM, Tasi YL, Chen A, Wu SH, Chiu HW, Wong WT, Wang YF, Tsai CL, Ho CL, Lin CH. Cyclooxygenase-2 regulates NLRP3 inflammasome-derived IL-1 β production. *J Cell Physiol* 2015; 230: 863-874 [PMID: 25294243 DOI: 10.1002/jcp.24815]
- 38 Xu B, Jiang M, Chu Y, Wang W, Chen D, Li X, Zhang Z, Zhang D, Fan D, Nie Y, Shao F, Wu K, Liang J. Gasdermin D plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice. *J Hepatol* 2017; : [PMID: 29273476 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.040]
- 39 Chen Q, Yue F, Li W, Zou J, Xu T, Huang C, Zhang Y, Song K, Huang G, Xu G, Huang H, Li J, Liu L. Potassium

- Bisphosphonate(1,10-phenanthroline)oxovanadate (bpV(phen)) Induces Apoptosis and Pyroptosis and Disrupts the P62-HDAC6 Protein Interaction to Suppress the Acetylated Microtubule-dependent Degradation of Autophagosomes. *J Biol Chem* 2015; 290: 26051-26058 [PMID: 26363065 DOI: 10.1074/jbc.M115.653568]
- 40 Czimmerer Z, Daniel B, Horvath A, Rückerl D, Nagy G, Kiss M, Pelouquin M, Budai MM, Cuaranta-Monroy I, Simandi Z, Steiner L, Nagy B Jr., Poliska S, Banko C, Bacso Z, Schulman IG, Sauer S, Deleuze JF, Allen JE, Benko S, Nagy L. The Transcription Factor STAT6 Mediates Direct Repression of Inflammatory Enhancers and Limits Activation of Alternatively Polarized Macrophages. *Immunity* 2018; 48: 75-90.e6 [PMID: 29343442 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.010]
- 41 Ha SD, Han CY, Reid C, Kim SO. HDAC8-mediated epigenetic reprogramming plays a key role in resistance to anthrax lethal toxin-induced pyroptosis in macrophages. *J Immunol* 2014; 193: 1333-1343 [PMID: 24973453 DOI: 10.4049/jimmunol.1400420]
- 42 Gammoh N, Lam D, Puente C, Ganley I, Marks PA, Jiang X. Role of autophagy in histone deacetylase inhibitor-induced apoptotic and nonapoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6561-6565 [PMID: 22493260 DOI: 10.1073/pnas.1204429109]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、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。

趋化因子受体CXCR7通过VEGF促进胃癌生长

辛琪, 张娜, 温丽坤, 张勤, 张传山

辛琪, 温丽坤, 张勤, 张传山, 天津市第三中心医院 天津市肝胆疾病研究所 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

张娜, 天津市滨海新区大港医院病理科 天津市 300270

张勤, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的病理研究.

基金项目: 天津市第三中心医院国家自然科学基金基金项目, No. 2017YNY3; 天津市滨海新区科技发展策略研究计划项目, No. 2012DK15W007; 天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目, No. 2017BWKY022.

通讯作者: 张勤, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院病理科; 天津市肝胆疾病研究所; 天津市人工细胞重点实验室; 卫生部人工细胞工程技术研究中心. daccy0919@163.com
电话: 022-84112490
传真: 022-84112159

收稿日期: 2018-01-03

修回日期: 2018-03-14

接受日期: 2018-03-18

在线出版日期: 2018-04-18

Chemokine receptor CXCR7 promotes gastric cancer growth via VEGF

Qi Xin, Na Zhang, Li-Kun Wen, Qin Zhang, Chuan-Shan Zhang

Qi Xin, Na Zhang, Li-Kun Wen, Qin Zhang, Chuan-Shan Zhang, Tianjin Third Central Hospital; Tianjin Research Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells; Research Center of Artificial Cell Engineering Technology of the Ministry of Health, Tianjin 300170, China

Na Zhang, Department of Pathology, Tianjin Binhai New Area Dagang Hospital, Tianjin 300270, China

Supported by: Incubation project of National Natural Science Foundation of Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells, No. 2017YNY3; Tianjin Binhai New Area Science and Technology Development Strategy Research Project, No. 2012DK15W007; and Science and Technology Project of Health and Family Planning Commission of Tianjin Binhai New

District, No. 2017BWKY022.

Correspondence to: Qin Zhang, Chief Physician, Tianjin Third Central Hospital; Tianjin Research Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells; Research Center of Artificial Cell Engineering Technology of the Ministry of Health, Tianjin 300170, China. daccy0919@163.com

Received: 2018-01-03

Revised: 2018-03-14

Accepted: 2018-03-18

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of CXCR7 on the invasion of human gastric cancer cell line SGC-7901, and to explore the effect of blocking CXCR7 on gastric cancer growth and the underlying molecular mechanism.

METHODS

A lentiviral vector overexpressing CXCR7 was transfected into SGC-7901 cells, and RT-PCR and Western blot were used to confirm if transfection was successful. The effect of CXCR7 overexpression on cell invasion and adhesion as well as vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion was also assessed. Immunohistochemistry and immunofluorescence double staining were performed to assess the expression of CXCR7 in the vascular endothelium of human gastric cancer tissues. After blocking CXCR7 in nude mice carrying tumors, new blood vessels were detected by immunohistochemical staining for CD31 and microvessel density was calculated to reveal the relationship between CXCR7 and vascular density. The expression of VEGF was also detected.

RESULTS

In vitro, CXCR7 was found to induce cell invasion and adhesion and VEGF secretion in SGC-7901 cells. CXCR7

was expressed in blood vessels of human gastric cancer tissues. *In vivo*, tumor growth (volume: $F = 5.487$, $P = 0.047$; weight: $F = 5.364$, $P = 0.049$) and angiogenesis ($F = 6.438$, $P = 0.035$) were suppressed, and VEGF was down-regulated ($F = 87.211$, $P = 0.000$) by CCX711.

CONCLUSION

CXCR7 can significantly promote SGC-7901 cell invasion, adhesion, and angiogenesis. CXCR7 antagonist can inhibit tumor growth by inhibiting the secretion of VEGF and reducing angiogenesis, suggesting the value of CXCR7 as a potential target for gastric cancer therapy.

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

Key Words: Gastric cancer; CXCR7; Invasion; Adhesion; Angiogenesis

Xin Q, Zhang N, Wen LK, Zhang Q, Zhang CS. Chemokine receptor CXCR7 promotes gastric cancer growth via VEGF. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 639-647 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/639.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.639>

摘要

目的

探讨CXCR7对人胃癌细胞株SGC-7901生长的影响, 并研究阻断CXCR7对胃癌肿瘤生长的影响。

方法

利用RNA重组质粒技术, 构建CXCR7的siRNA慢病毒表达载体, 转染人胃癌细胞株SGC-7901, 评价沉默CXCR7的SGC-7901细胞在黏附、侵袭、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌及血管新生方面的影响; 运用免疫组化和免疫荧光双染检测人胃癌组织中CXCR7在血管内皮的表达情况; 同时运用动物实验靶向抑制CXCR7检测对胃癌生长的影响, 运用CD31染色显示肿瘤新生血管, 揭示CXCR7与血管密度的关系, 同时运用PCR检测VEGF的含量。

结果

在体外, CXCR7促进SGC-7901细胞的黏附、侵袭和VEGF的分泌; 免疫组化和免疫荧光双染显示CXCR7能够表达在人胃癌组织的血管内皮细胞上; 在鼠体内, CXCR7的阻滞剂CCX711能够抑制肿瘤的生长(体积 $F = 5.487$, $P = 0.047$; 重量 $F = 5.364$, $P = 0.049$)和血管新生($F = 6.438$, $P = 0.035$)并能够减少VEGF的分泌($F = 87.211$, $P = 0.000$)。

结论

CXCR7能够促进胃癌细胞SGC-7901的黏附、侵袭

和血管新生, 靶向阻滞CXCR7可以减少血管新生, 阻止胃癌的生长, 为胃癌的治疗提供一个潜在的作用靶点。

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

关键词: 胃肿瘤; CXCR7; 细胞侵袭; 细胞黏附; 血管新生

核心提要: CXCR7能够显著促进胃癌细胞的黏附、侵袭和血管新生, 靶向阻滞CXCR7可以减少血管新生, 阻止胃癌的生长, 为胃癌的治疗提供一个潜在的作用靶点。

辛琪, 张娜, 温丽坤, 张勤, 张传山. 趋化因子受体CXCR7通过VEGF促进胃癌生长. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 639-647 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/639.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.639>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤, 其高死亡率的一个主要原因就是失控生长和恶性转移。由于不能很好的明确胃癌浸润和转移的分子学机制, 使得胃癌缺乏有效的治疗, 因此明确胃癌进展的分子机制, 寻找有效的能够提示恶性潜能的分子靶点是非常重要的。趋化因子CXCL12(stromal cell derived factor 1 α , SDF-1 α)在胃癌的生长、侵袭和转移中起到重要作用^[1,2]可能是影响胃癌预后的一个独立影响因子^[3]。CXCR7(CXC chemokine receptor-7)是近年来发现的CXCL12的一个新受体, 在各种肿瘤中都有表达, 并且与肿瘤的生长发展密切相关^[4]。我们之前证实, CXCR7在胃癌中表达, 并且能够促进其生长侵袭^[5-9]。但是CXCR7在胃癌中的生物学作用并不明确, 在本研究中我们通过采用重组质粒干扰CXCR7慢病毒载体稳定转染SGC-7901细胞, 考察CXCR7表达的变化对人胃癌细胞株SGC-7901细胞侵袭和黏附的影响, 并进一步分析CXCR7的胃癌细胞是否通过刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌促进瘤性血管的生成介导肿瘤的生长浸润, 最后我们运用动物实验靶向阻断CXCR7观察是否能够抑制肿瘤的生长, 明确CXCR7调节肿瘤生长浸润的分子生物学机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞SGC-7901、MGC803和BGC823购自武汉博士德公司, siRNA慢病毒载体购自Ambion公司; 胎牛血清(杭州四季青生物工程公司), 基因重组人CXCL12(购自美国dako公司), 兔抗人CXCR7多克隆抗体(购自美国dako公司), CXCR7拮抗剂CCX711,

鼠抗人CD31多克隆抗体(购自北京中杉生物公司), 总RNA提取试剂盒(Life Technologies公司), RT-PCR试剂盒(Life Technologies公司), PVDF膜(Millipore公司), 辣根酶标记二抗(北京中杉金桥), Lipofectamine 2000(Invitrogen), 兔抗人 β -actin抗体、羊抗兔二抗(北京中杉生物公司), BSA, ECL显色剂(北京中杉生物公司), Transwell小室、Matrigel、纤维黏连蛋白(fibronectin, FN)(购自BD Biosciences公司), 免疫荧光双染试剂盒(购自北京中杉生物公司), 裸鼠购自天津医科大学动物实验室。

1.2 方法

1.2.1 转染及稳定表达细胞株的筛选: 在转染前24 h, 将处于对数生长期的SGC-7901细胞接种于6孔培养板中, 培养过夜, 带细胞长至密度为70%-80%后, 加入病毒上清液, 培养72 h后, 在荧光显微镜下检测转染率, 收取转染效率在80%以上的细胞作为目的细胞。进行后续western-blot和RT-PCR实验。本研究共分2组: 对照组(转染空白载体)、siRNACXCR7组。

1.2.2 RT-PCR检测CXCR7 mRNA表达: 收获各组细胞, 用超纯RNA提取试剂盒提取组织样本中总RNA。依据HiFi-MMLVcDNA第一链合成试剂盒标准操作进行cDNA合成。RealTime PCR扩增程序为: 95℃预变性10 min, 95℃变性15 s, 60℃退火/延伸 60 s, 共40次循环。实验依据Platinum[®] SYBR[®] Green qPCR SuperMix-UDG操作。结果的参数主要是观察溶解曲线和扩增曲线, 用ABI7500型荧光定量PCR仪, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行数据的相对定量分析。 $\Delta\Delta C_t = (C_t \text{目的基因} - C_t \text{管家基因}) \text{实验组} - (C_t \text{目的基因} - C_t \text{管家基因}) \text{对照组}$ 。

1.2.3 Western blotting检测CXCR7蛋白水平表达: 收获各组细胞后提取总蛋白。通过BCA法进行蛋白定量, 然后常规10%SDS-PAGE凝胶电泳、转PVDF膜和蛋白印迹反应。CXCR7抗体(1:100)和GAPDH抗体(1:1000)4℃孵育过夜, 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗室温孵育1 h后用DAB显色。用AlphaView系统软件进行灰度定量。

1.2.4 细胞黏附实验: 96孔板用FN和Matrigel胶包被, 4℃过夜。PBS洗涤2次, 加入含2%BSA的RPMI 1640, 37℃封闭1 h。用RPMI 1640制备细胞悬液(2×10^5 mL), 将200 μ L细胞悬液加入各孔, 37℃, 5%CO₂孵育1 h, 使细胞黏附于细胞外基质, 每种细胞设置4个复孔。吸出培养基, PBS轻柔洗涤3次, 除去未黏附细胞, 依次加入100 μ L RPMI 1640、10 μ L CCK-8, 37℃, 5% CO₂孵育4 h, 在波长450 nm处读数, 空白对照组调零, 测各孔吸光度值。实验重复3次。

1.2.5 细胞体外侵袭实验: 在上室和下室各加入500 μ L无血清RPMI 1640培养基, 置于37℃、50 mL/L CO₂培

养箱中水化2 h。吸弃上下室中的无血清培养基, 常规制备无血清1%双抗RPMI 1640单细胞悬液, 调整细胞密度为 2×10^4 mL。每孔上室中加入500 μ L无血清1%双抗RPMI细胞悬液, 下室中加入750 μ L含100 ng/mL CXCL12的全营养RPMI 1640培养基, 每种细胞设3个复孔, 置于37℃、50 mL/L CO₂培养箱培养24 h。吸弃上下室中的细胞培养液, 用冰的PBS清洗2遍后, 用棉签抹去上室PET膜上表面的细胞及matrigel凝胶后, 置于4℃甲醇固定5 min。吸弃甲醇固定液, 室温下用苏木素染液染色4 min, 用足量的双蒸水洗脱染色液之后, 置于室温中过夜晾干。将上室置于100倍倒置显微镜下观察并拍照计数, 每孔观察3个视野, 计算比较各组细胞之间侵袭细胞数差异。各组实验重复3次。

1.2.6 免疫组化及免疫荧光双染: 所有标本均经10%中性福尔马林固定, 常规石蜡包埋, 4 μ m连续切片。采用免疫荧光双染法检测组织CXCR7表达部位, 红色代表CXCR7阳性部位, 绿色代表CD31血管内皮阳性部位, 黄色代表CXCR7与CD31共同阳性部位。

1.2.7 动物实验: 6 wk大的裸鼠10只, 给小鼠接种胃癌细胞SGC-7901, 浓度 5×10^7 个(胃癌细胞)/只, 剂量: 0.1 mL/只。接种胃癌细胞前给小鼠称质量, 接种肿瘤细胞1 wk后, 准备在瘤体上注射给药前再次给小鼠称质量并记录。将接种后的小鼠分为2组: 对照组: 瘤体给予PBS注射; 实验组: 给予CXCR7的阻滞剂CCX711。接种肿瘤细胞1 wk后在瘤体上直接注射给药。继续每周观察小鼠, 称质量、测量肿瘤瘤体大小。药物注射20 d后, 对两组小鼠分别照相、称质量、测量肿瘤瘤体大小。处死小鼠, 取肿瘤组织, 分别称各组肿瘤瘤体大小、重量。肿瘤一部分用福尔马林固定后, 运用免疫组化CD31标记新生血管内皮, 用于计算微血管密度(microvessel density, MVD)。另一部分运用PCR检测VEGF含量变化。

1.2.8 免疫组化和微血管密度检测: 裸鼠的肿瘤模型被分离, 置于4%的福尔马林中固定, 进行石蜡包埋, 4 μ m切片, 肿瘤组织中微血管密度(microvessel density, MVD)的检测通过免疫组化检测肿瘤组织中CD31的表达来完成。用半定量分析MVD, 每张肿瘤切片随即取5个高倍视野($\times 400$)下计数CD31阳性表达的血管数目进行计数, 计算每个高倍视野血管的平均数来计算MVD。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件, 呈正态分布的两组之间计量资料比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CXCR7在各组细胞中的表达 为了检测CXCR7在各组细胞中的表达情况, 我们筛选了3种不同的细胞株

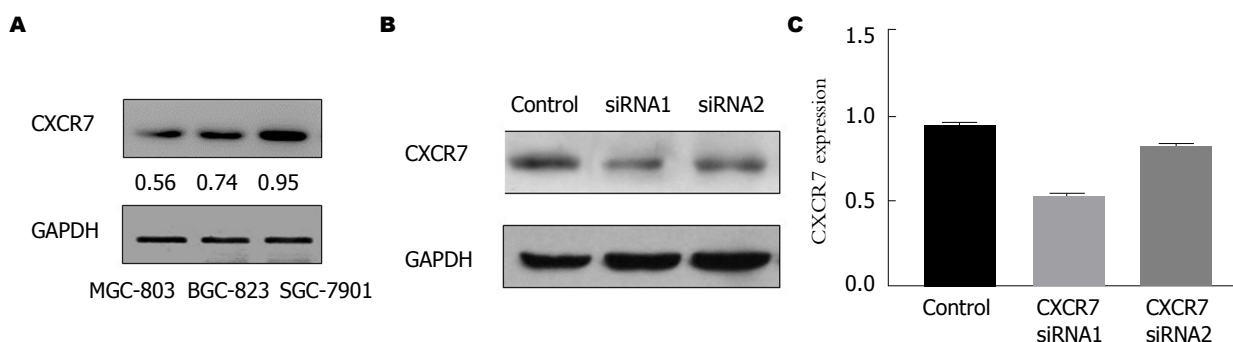


图 1 各组细胞中CXCR7的表达. A: CXCR7在三种不同细胞株中的表达, CXCR7在SGC7901细胞中含量最高; B: 转染质粒siRNACXCR7至SGC7901细胞中, Western blot结果显示干扰1组下调最为显著; C: 转染质粒siRNACXCR7至SGC7901细胞中, PCR结果显示干扰1组下调最为显著.

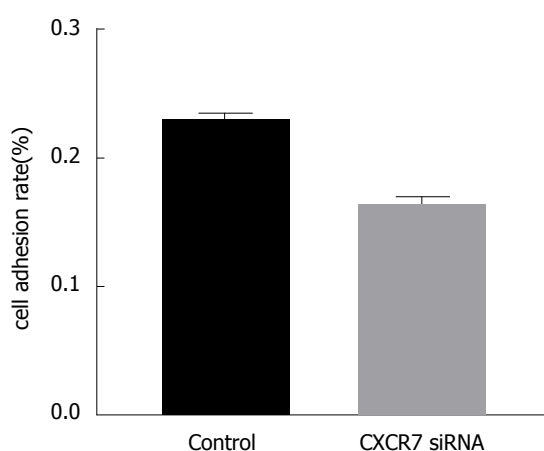


图 2 CXCR7对细胞黏附能力的影响. 黏附实验分析沉默CXCR7后, SGC7901细胞的黏附能力下降.

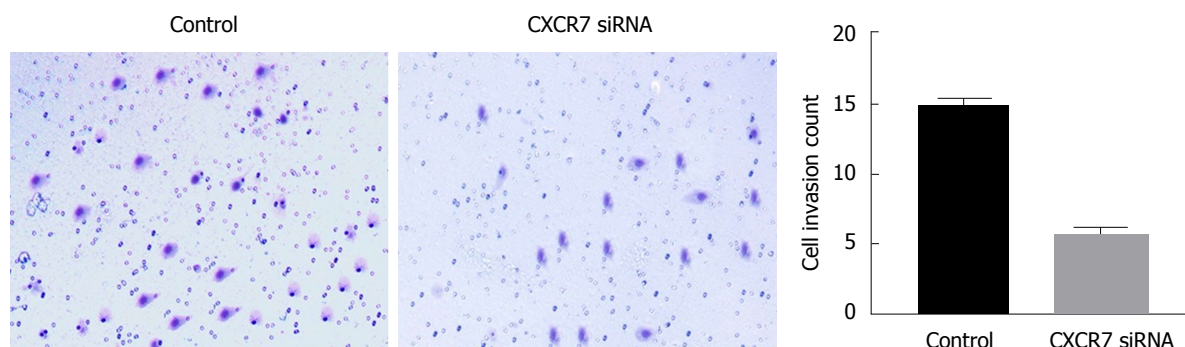


图 3 CXCR7对细胞侵袭能力的影响. Transwell小室侵袭实验结果提示, 抑制CXCR7的表达能够抑制SGC7901细胞的侵袭能力.

SGC7901、MGC803和BGC823, 通过Western blot分析显示, SGC7901细胞中CXCR7含量最高(图1A), 因此我们选取SGC7901细胞进行干扰CXCR7来观察对各方面能力的影响.

2.2 靶向干扰SGC-7901细胞中的CXCR7 RT-PCR结果显示, 与空白对照组相比, CXCR7-siRNA二组CXCR7mRNA表达均显著下调($F = 75.663$, $P = 0.001$), 其中干扰1组下调最为显著, 由此可见CXCR7-siRNA

载体能显著下调SGC-7901细胞中CXCR7 mRNA的表达水平(图1C). 同时, 我们通过Western blot(图1B)分析发现, CXCR7-siRNA组中CXCR7的蛋白质表达水平相比较空白对照组明显下降. 其中干扰1组下调最为显著, Western blot实验结果与RT-PCR结果相一致, 挑选干扰1组用于后继实验.

2.3 CXCR7对SGC7901细胞黏附能力的影响 肿瘤细胞黏附到细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)是侵袭

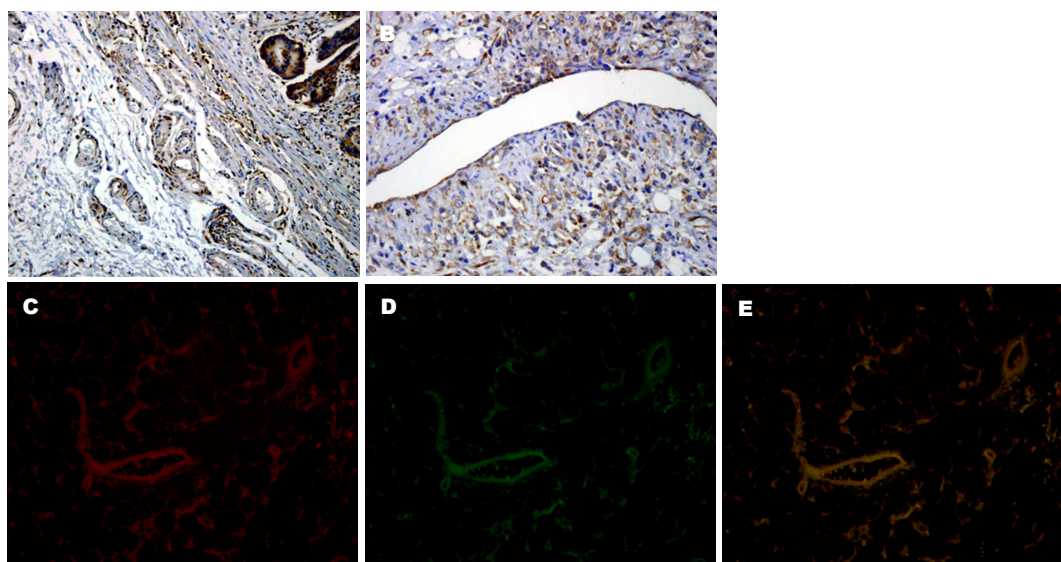


图 4 CXCR7在胃癌血管内皮表达. A: CXCR7在血管内皮中表达(SP×200); B: CXCR7在血管内皮中表达(SP×400); C: 免疫荧光CXCR7表达; D: 免疫荧光CD31表达; E: 免疫荧光CXCR7+CD31. A-B: 在不同的胃癌组织中, CXCR7均可在肿瘤的血管内皮中表达. A为TNM分期I期肠型腺癌. B为TNM分期III期弥漫型腺癌. C-D: 免疫荧光证实CXCR7在血管内皮中表达.

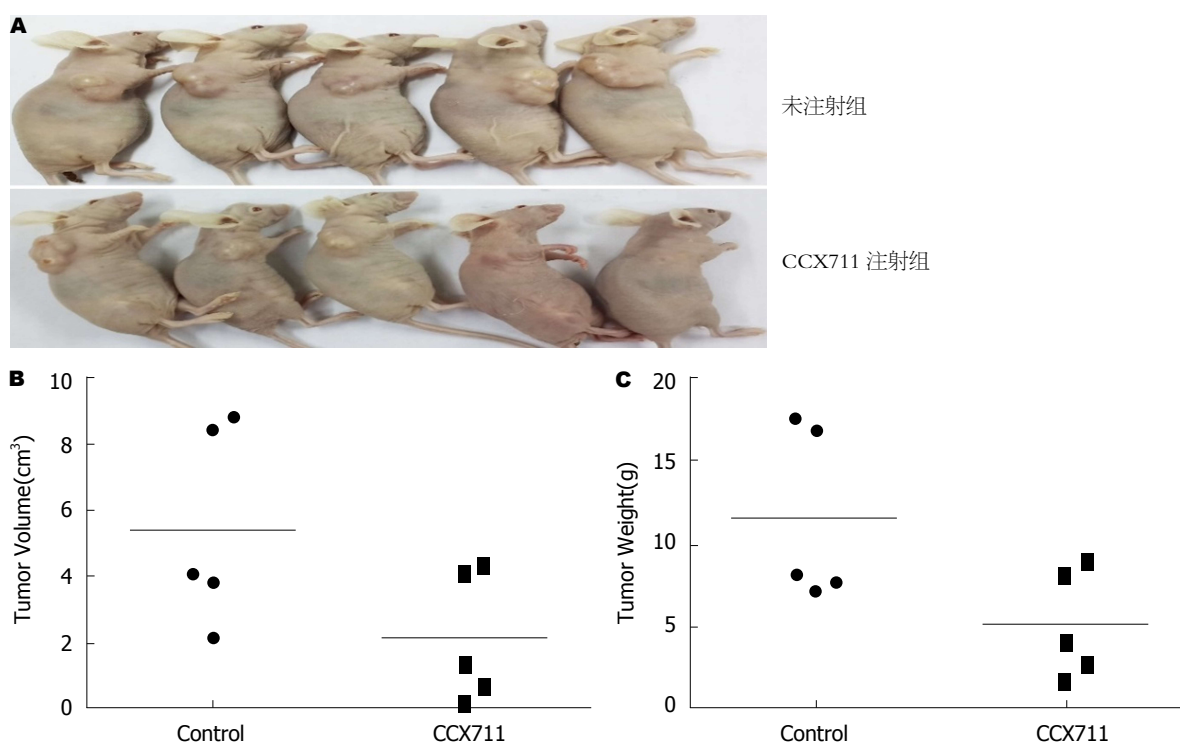


图 5 CCX711对胃癌肿瘤生长的影响. A: 裸鼠皮下成瘤后注射CXCR7的阻滞剂CCX711后的变化; B: 实验组与对照组在肿瘤体积中的比较; C: 实验组与对照组在肿瘤重量中的比较.

过程中最重要的一步.通过体外检测SGC7901细胞黏附实验发现(图2),与空白对照组相比, CXCR7siRNA显著抑制SGC7901细胞与细胞外基质的黏附($F = 10.433$, $P = 0.018$).结果表明,下调CXCR7的表达能够显著抑制胃癌细胞与基质的黏附作用.

2.4 CXCR7对SGC7901细胞侵袭能力的影响 CXCR7

在多种肿瘤中能够调节浸润和转移.因此我们运用Transwell小室侵袭实验通过应用siRNA减少CXCR7的表达来检测CXCR7对胃癌细胞SGC7901的侵袭能力.如图3所示结果显示:干扰CXCR7组与空白对照组穿膜细胞数明显减少($F = 10.400$, $P = 0.032$).结果提示,抑制CXCR7的表达能够抑制SGC7901细胞的侵袭

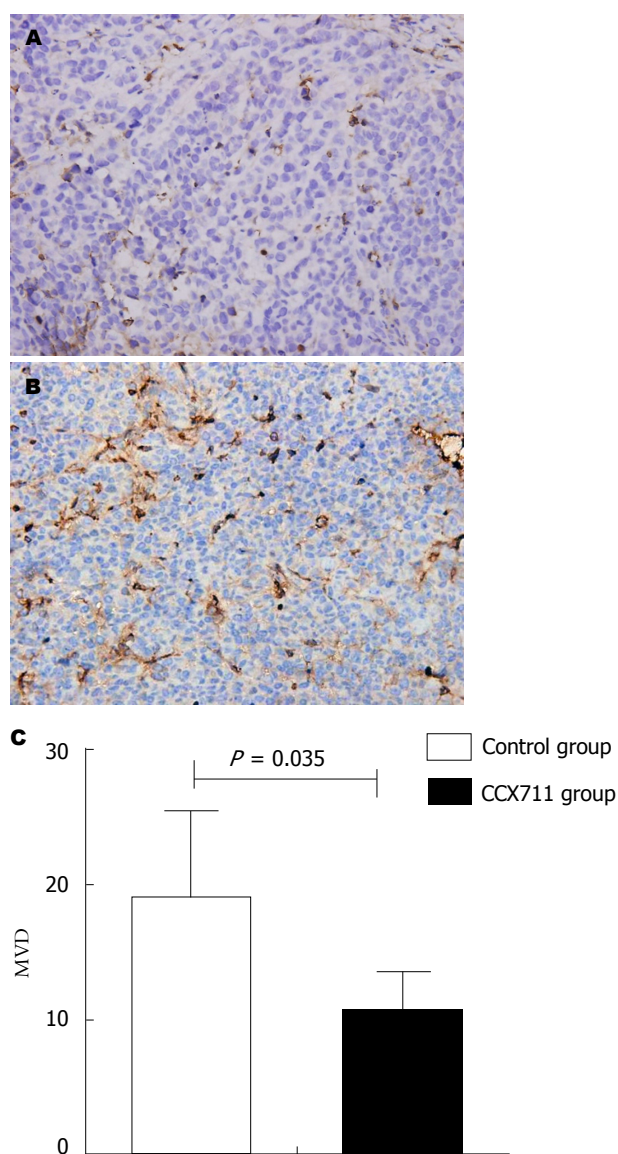


图 6 肿瘤模型中微血管密度MVD(数据采用mean ± SD). A: 注射阻滞剂CCX711后肿瘤的MVD数量减少; B: 对照组肿瘤中MVD数量; C: 统计结果显示注射阻滞剂CCX711后肿瘤组织中的MVD较对照组显著减少. MVD: 微血管密度.

能力.

2.5 CXCR7在人胃癌组织血管内皮中的表达 我们前期运用免疫组化检测CXCR7高表达于肿瘤细胞质^[6,7]. 前期工作中我们注意到在几乎所有的胃癌组织标本中都可以观察到CXCR7表达在与肿瘤相关的血管内皮上(如图4A、B), 而在正常胃组织标本的血管中并未见到CXCR7的表达. 为进一步研究我们采用免疫荧光双染检测CXCR7在胃癌组织血管内皮的表达情况, 发现CXCR7和CD31共同表达于血管内皮(如图4C、D、E).

2.6 阻断CXCR7可以抑制肿瘤生长和血管新生 为了进一步证实阻断CXCR7能否抑制肿瘤的生长, 我们用SGC-7901细胞皮下注射裸鼠构建模型. 研究结果提示, 注射CXCR7阻滞剂CCX711, 注射组肿瘤的平均体积

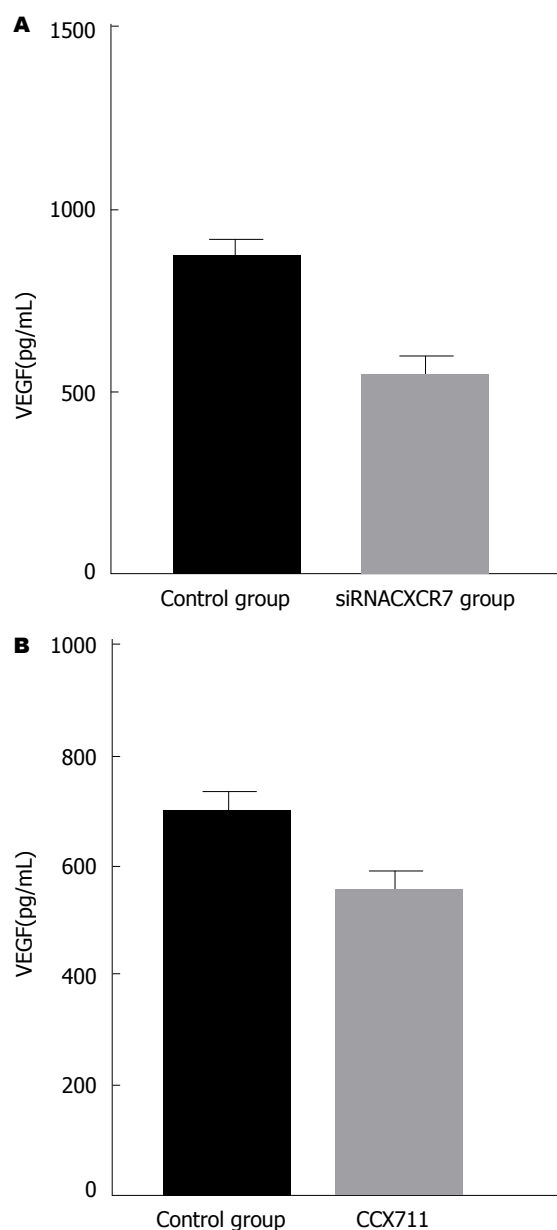


图 7 CXCR7对SGC7901细胞中VEGF的影响. A: VEGF在转染siRNA-CXCR7的SGC7901细胞中的含量较对照组减少; B: 应用阻滞剂CCX711后, VEGF在肿瘤细胞中的含量减少. VEGF: 血管内皮生长因子.

2.523 cm³ ± 1.613 cm³, 重量5.088 g ± 3.286 g. 对照组; 肿瘤平均体积5.453 cm³ ± 2.971 cm³, 重量11.488 g ± 5.233 g. 肿瘤生长明显被抑制($F = 5.487$, $P = 0.047$; $F = 5.364$, $P = 0.049$)(如图5).

人体胃癌肿瘤中提示CXCR7能够促进肿瘤血管新生, 在动物实验中我们再次来验证阻断CXCR7是否能够抑制肿瘤的血管生成. MVD是用肿瘤微血管CD31⁺的平均数进行计算的. 结果显示肿瘤微血管在阻断CXCR7后被抑制. 注射阻滞剂CCX711组MVD(如图6A, 10.60 ± 3.507)比对照组(如图6B, 19.00 ± 6.519)明显减少($F = 6.438$, $P = 0.035$). 这些结果提示我们阻断CXCR7可

以抑制肿瘤的血管生成, 随后阻断肿瘤的生长。

2.7 胃癌细胞中CXCR7能够诱导VEGF的分泌 VEGF是肿瘤血管生成的重要促进因子, 以上实验证实CXCR7能够诱导胃癌血管生成, 那么接下来我们利用PCR方法检测2组细胞中VEGF的含量, 来观察是否在胃癌组织中CXCR7通过调节VEGF的变化来促进胃癌中的血管新生。在siRNACXCR7的SGC-7901细胞中, VEGF的含量明显降低, 低于空白对照组($F = 37.231, P = 0.002$)(图7A)。在裸鼠模型肿瘤上应用CXCR7阻断剂CCX711后, 运用RT-PCR实验结果显示, 阻断CXCR7后, 肿瘤中VEGF的含量降低($F = 87.211, P = 0.000$)(图7B)。结果显示CXCR7能够通过调节胃癌细胞中VEGF的水平来促进肿瘤血管的生成。

3 讨论

趋化因子及其受体在肿瘤发生及发展中的作用已经成为研究热点^[10]。肿瘤细胞可以分泌趋化因子, 又可以表达多种趋化因子受体, 产生反应, 如促进肿瘤细胞增殖及向远处转移、招募内皮细胞促进血管生成、下调免疫监视等, 趋化因子网络作用的阐明为肿瘤生物靶向治疗提供了研究方向^[11]。其中CXCL12和它的受体在肿瘤发展的作用备受重视^[12]。CXCR7作为CXCL12新近发现的受体在多种肿瘤组织和细胞中表达^[13,14], 我们前期研究及Shi AM等^[15,16]的研究结果证明CXCR7可以在胃癌组织及其细胞中表达。同时我们的前期试验也证明CXCR7在胃癌的发展侵袭方面可能发挥作用。但是它在胃癌中的生物学作用及其分子学机制尚不明确。

在我们的研究中利用Transwell小室法发现CXCR7能够通过与CXCL12结合促进胃癌细胞株SGC-7901的侵袭。这一研究结果与Liu Y等研究CXCR7能够通过与CXCL12结合促进胶质瘤细胞侵袭是一致的^[17]。但是也有研究认为CXCR7不能促进肿瘤的生长^[18], 介导钙内流和细胞内信号转导, 如PI3K, ERK^[19]。在这篇文章中, 我们没有阐述CXCR7调节胃癌细胞侵袭的分子机制。但在近来有研究显示CXCR7诱导C羧基和ICL-3的残余Ser/Thr发生磷酸化, 增强受体与 β -arrestins的结合^[20], 使的 β -arrestins构象发生变化, C端暴露, 与clathrin和clathrin adaptor AP2等蛋白结合, 激活细胞内信号通路, 包括磷酸化Akt^[21]和MAP-K信号通路^[22], 活化JAK2/STAT3^[23]。这些信号通路进一步激活下游区的NF- κ B、cAMP效应元件蛋白(CREB)、AP-1和ELK-1从而调节基质金属蛋白酶(如MMP3、MMP10、MMP11等)和HPSE的水平, 增强肿瘤细胞的浸润和转移能力^[24]。但也有研究认为CXCR7介导的信号途径主要是依赖于CXCR4来完成的^[25]。因此, CXCR7在不同类型的细胞中发挥作用的

分子生物学机制可能是不同的, 我们之后将进一步研究来阐明胃癌中CXCR7与CXCL12结合引起侵袭的分子生物学机制。

肿瘤细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)间的黏附是肿瘤生长的首要步骤^[26]。之前的研究发现CXCR7能够调节肿瘤细胞黏附到血管内皮细胞^[27]。我们的研究发现高表达CXCR7的胃癌细胞株在CXCL12的诱导下, 黏附基质的能力明显增强, 表明CXCR7能够促进胃癌细胞黏附到基质来促进胃癌的生长。这一过程的发生可能是通过纤维连接蛋白、钙黏连蛋白11(CDH11)、CD44等来实现的。其他对前列腺癌的研究中发现CXCR7参与细胞基质的黏附是受到整合素 β -1的调节的^[28]。

体外实验证明CXCR7可以促进胃癌细胞株SGC-7901的黏附和侵袭, 在生长过程中发挥了重要作用, 结合我们前期运用免疫组化检测胃癌组织标本表明CXCR7可以表达在胃癌组织中参与胃癌的生长, 证明CXCR7能够促进胃癌的生长浸润。为了进一步证明我们的结果, 我们通过外源性注射SGC-7901细胞到裸鼠皮下构建动物模型, 应用CXCR7的阻断剂CCX711后肿瘤的生长被抑制。综上所述, CXCR7参与胃癌生长过程, 靶向阻断CXCR7可以控制胃癌的生长。肿瘤组织通过血管新生来维持生存和促进生长浸润。我们运用免疫荧光双染证实CXCR7广泛表达于胃癌组织的血管内皮细胞中, 因此提示CXCR7在胃癌组织中介导肿瘤的血管新生, 结合我们的动物实验, CXCR7的拮抗剂CCX711可以减少胃癌组织中的新生血管数量, 说明在胃癌组织中CXCR7的确可以通过促进肿瘤血管的新生来促进胃癌的生长浸润。

VEGF是最重要的血管生成因子, 能够提高肿瘤微血管的通透性来维持恶性肿瘤细胞和血管内皮的联系, 促进肿瘤的浸润^[29]。乳腺癌的研究发现^[30]CXCR7刺激VEGF的表达及微血管生长来刺激原始肿瘤的生长。在本研究中我们发现干扰CXCR7能够抑制SGC-7901细胞VEGF的分泌, 进一步动物实验, 应用CCX711阻断CXCR7后, VEGF在mRNA和蛋白水平表达都下降。因此我们总结CXCR7可以通过调节VEGF的分泌来促进胃癌肿瘤微血管的生成, 提高肿瘤细胞的生长侵袭能力。

总之, CXCR7可以在多个环节上调节胃癌细胞的生长浸润: 1、CXCR7可以促进肿瘤细胞黏附到基底膜; 2、CXCR7可以促进胃癌细胞的侵袭能力; 3、CXCR7可以通过介导VEGF来参与胃癌瘤性血管的生成。CXCR7的阻断剂CCX711可以抑制动物皮下胃癌肿瘤的生长。通过我们的实验证明CXCR7可以参与胃癌的生长, 靶向阻断CXCR7可以有效的抑制胃癌的生长,

因此CXCR7有望成为胃癌治疗的新靶点。

文章亮点

实验背景

趋化因子受体CXCR7是趋化因子CXCL12新近发现的另一个受体, 我们之前的研究发现CXCR7在胃癌的生长过程中具有重要作用, 本文进一步揭示了CXCR7在胃癌中的作用机制, 能够为日后胃癌的靶向治疗提供理论基础。

实验动机

本篇论文研究的主题是胃癌生长的机制研究, 论证了CXCR7通过血管新生来促进肿瘤生长的机制, 能够为胃癌的靶向治疗提供理论基础。

实验目标

本研究的主要目标是明确CXCR7促进胃癌生长的机制研究, 我们通过实验证实CXCR7通过调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进肿瘤血管新生来促进肿瘤生长, 揭示了CXCR7促进胃癌生长的机制, 为日后进一步研究奠定了基础。

实验方法

采用了质粒转染, 细胞学实验, PCR, 免疫组化, 免疫荧光双染和动物实验的方法, 从人体组织到细胞学实验到动物实验进行了论证。

实验结果

本篇论文的研究已经达到了实验目标, 解决了CXCR7能够通过调节VEGF促进胃癌肿瘤血管新生的机制, 确定了CXCR7在胃癌血管新生中的作用。

实验结论

趋化因子受体CXCR7能够通过VEGF促进胃癌中的血管新生, 阻断CXCR7能够抑制胃癌的生长。为胃癌的靶向治疗提供了新的理论基础。

展望前景

本实验中我们只运用了一个细胞株, 应该选用两种不同的细胞株进行对比。并且裸鼠皮下成瘤注射阻滞剂后对裸鼠的生存时间没有作出评价。

4 参考文献

- 1 Satomura H, Sasaki K, Nakajima M, Yamaguchi S, Onodera S, Otsuka K, Takahashi M, Muroi H, Shida Y, Ogata H, Okamoto K, Kato H. Can expression of CXCL12 and CXCR4 be used to Predict survival of gastric cancer Patients?

- 2 Liarmakopoulos E, Theodoropoulos G, Vaiopoulou A, Rizos S, Aravantinos G, Kouraklis G, Nikiteas N, Gazouli M. Effects of stromal cell-derived factor-1 and survivin gene polymorphisms on gastric cancer risk. *Mol Med Rep* 2013; 7: 887-892 [PMID: 23258739 DOI: 10.3892/mmr.2012.1247]
- 3 Ishigami S, Natsugoe S, Okumura H, Matsumoto M, Nakajo A, Uenosono Y, Arigami T, Uchikado Y, Setoyama T, Arima H, Hokita S, Aikou T. Clinical implication of CXCL12 expression in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3154-3158 [PMID: 17653799 DOI: 10.1245/s10434-007-9521-6]
- 4 Xue TC, Jia QA, Bu Y, Chen RX, Cui JF, Tang ZY, Ye SL. CXCR7 correlates with the differentiation of hepatocellular carcinoma and suppresses HNF4 α expression through the ERK pathway. *Oncol Rep* 2014; 32: 2387-2396 [PMID: 25242412 DOI: 10.3892/or.2014.3501]
- 5 辛琪, 张勤, 张娜, 刘贵秋, 温立坤, 张传山, 战忠利. CXCL12/CXCR7 生物学轴在肠型与弥漫型胃癌组织中的表达差异及意义. *山东医药* 2017; 57: 52-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.10.017]
- 6 辛琪, 张勤, 张娜, 温立坤, 刘贵秋, 张传山, 战忠利. 趋化因子配体CXCL12、趋化因子受体7在肠型胃癌中的表达与淋巴结和肝脏转移的关系. *中华消化杂志* 2016; 36: 740-745 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.11.003]
- 7 辛琪, 张娜, 张传山, 杨艳, 刘炜. 胃癌组织中趋化因子受体CXCR7 的表达变化及意义. *山东医药* 2014; 54: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.40.030]
- 8 Xin Q, Zhang N, Yu HB, Zhang Q, Cui YF, Zhang CS, Ma Z, Yang Y, Liu W. CXCR7/CXCL12 axis is involved in lymph node and liver metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3053-3065 [PMID: 28533662 DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3053]
- 9 张娜, 辛琪, 杨艳, 刘炜, 张传山, 战忠利. CXCR7 在胃癌增殖、黏附及侵袭中的影响. *天津医药* 2014; (9): 870-873
- 10 Kallifatidis G, Munoz D, Singh RK, Salazar N, Hoy JJ, Lokeshwar BL. β -Arrestin-2 Counters CXCR7-Mediated EGFR Transactivation and Proliferation. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 493-503 [PMID: 26921391 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0498]
- 11 Balakin KV, Ivanenkov YA, Tkachenko SE, Kiselyov AS, Ivachtchenko AV. Regulators of chemokine receptor activity as promising anticancer therapeutics. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8: 299-340 [PMID: 18537553]
- 12 Singh AK, Arya RK, Trivedi AK, Sanyal S, Baral R, Dormond O, Briscoe DM, Datta D. Chemokine receptor trio: CXCR3, CXCR4 and CXCR7 crosstalk via CXCL11 and CXCL12. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013; 24: 41-49 [PMID: 22989616 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.08.007]
- 13 Kurban S, Tursun M, Kurban G, Hasim A. Role of CXCR7 and effects on CXCL12 in SiHa cells and upregulation in cervical squamous cell carcinomas in Uighur women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9211-9216 [PMID: 25422203]
- 14 Chen Y, Teng F, Wang G, Nie Z. Overexpression of CXCR7 induces angiogenic capacity of human hepatocellular carcinoma cells via the AKT signaling pathway. *Oncol Rep* 2016; 36: 2275-2281 [PMID: 27572688 DOI: 10.3892/or.2016.5045]
- 15 Shi A, Dong L, Shi H, Jia M, Guo X, Jiang J, Qin B. [Expression of chemokine receptor CXCR7 in gastric cancer tissues and cell lines]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34: 1780-1784 [PMID: 25537902]
- 16 Shi A, Shi H, Dong L, Xu S, Jia M, Guo X, Wang T. CXCR7 as a chemokine receptor for SDF-1 promotes gastric cancer progression via MAPK pathways. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 745-753 [PMID: 28281844 DOI: 10.1080/00365521.2017.1300681]
- 17 Liu Y, Carson-Walter E, Walter KA. Targeting chemokine

- receptor CXCR7 inhibits glioma cell proliferation and mobility. *Anticancer Res* 2015; 35: 53-64 [PMID: 25550535]
- 18 Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Littman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006; 203: 2201-2213 [PMID: 16940167 DOI: 10.1084/jem.20052144]
 - 19 Grymala K, Tarnowski M, Wysoczynski M, Drukala J, Barr FG, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas. *Int J Cancer* 2010; 127: 2554-2568 [PMID: 20162608 DOI: 10.1002/ijc.25245]
 - 20 Whalen EJ, Rajagopal S, Lefkowitz RJ. Therapeutic potential of β -arrestin- and G protein-biased agonists. *Trends Mol Med* 2011; 17: 126-139 [PMID: 21183406 DOI: 10.1016/j.molmed.2010.11.004]
 - 21 Wang J, Shiozawa Y, Wang J, Wang Y, Jung Y, Pienta KJ, Mehra R, Loberg R, Taichman RS. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer. *J Biol Chem* 2008; 283: 4283-4294 [PMID: 18057003 DOI: 10.1074/jbc.M707465200]
 - 22 Odemis V, Boosmann K, Heinen A, Küry P, Engele J. CXCR7 is an active component of SDF-1 signalling in astrocytes and Schwann cells. *J Cell Sci* 2010; 123: 1081-1088 [PMID: 20197403 DOI: 10.1242/jcs.062810]
 - 23 Kumar R, Tripathi V, Ahmad M, Nath N, Mir RA, Chauhan SS, Luthra K. CXCR7 mediated G α i independent activation of ERK and Akt promotes cell survival and chemotaxis in T cells. *Cell Immunol* 2012; 272: 230-241 [PMID: 22070874 DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.09.015]
 - 24 Li XX, Zheng HT, Huang LY, Shi DB, Peng JJ, Liang L, Cai SJ. Silencing of CXCR7 gene represses growth and invasion and induces apoptosis in colorectal cancer through ERK and β -arrestin pathways. *Int J Oncol* 2014; 45: 1649-1657 [PMID: 25051350 DOI: 10.3892/ijo.2014.2547]
 - 25 Kalatskaya I, Berchiche YA, Gravel S, Limberg BJ, Rosenbaum JS, Heveker N. AMD3100 is a CXCR7 ligand with allosteric agonist properties. *Mol Pharmacol* 2009; 75: 1240-1247 [PMID: 19255243 DOI: 10.1124/mol.108.053389]
 - 26 Lin L, Han MM, Wang F, Xu LL, Yu HX, Yang PY. CXCR7 stimulates MAPK signaling to regulate hepatocellular carcinoma progression. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1488 [PMID: 25341042 DOI: 10.1038/cddis.2014.392]
 - 27 戴小珍, 熊新, 王兰, 潘克俭, 何浪, 李红. CXCR7-shRNA慢病毒载体对人肝癌细胞生长及侵袭能力的抑制作用. *南方医科大学学报* 2013; 33: 994-998 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2013.07.11]
 - 28 Windus LC, Glover TT, Avery VM. Bone-stromal cells up-regulate tumorigenic markers in a tumour-stromal 3D model of prostate cancer. *Mol Cancer* 2013; 12: 112 [PMID: 24073816 DOI: 10.1186/1476-4598-12-112]
 - 29 Ma DM, Luo DX, Zhang J. SDF-1/CXCR7 axis regulates the proliferation, invasion, adhesion, and angiogenesis of gastric cancer cells. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 256 [PMID: 27716367 DOI: 10.1186/s12957-016-1009-z]
 - 30 Hernandez L, Magalhaes MA, Coniglio SJ, Condeelis JS, Segall JE. Opposing roles of CXCR4 and CXCR7 in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R128 [PMID: 22152016 DOI: 10.1186/bcr3074]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



RNA干扰Gal-3表达抑制胰腺癌细胞增殖并促进其凋亡

刘治智, 方从诚, 黄美君

刘治智, 黄美君, 浙江省台州市恩泽医疗中心(集团)路桥医院消化内科
浙江省台州市 318050

方从诚, 浙江省台州市恩泽医疗中心(集团)台州医院消化内科 浙江省
台州市 318050

刘治智, 主治医师, 研究方向为消化系统方面疾病.

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2016KYA191.

作者贡献分布: 此课题由方从诚负责; 研究过程、数据分析由方从诚与
刘治智操作完成; 研究所用试剂及分析工具由方从诚提供; 本文写作
有刘治智、黄美君及方从诚完成.

通讯作者: 黄美君, 主任医师, 318050, 浙江省台州路桥桐屿立新村
桐阳路东1号, 浙江省台州市恩泽医疗中心(集团)恩泽医院消化内科.
fiechenf@163.com
电话: 0576-82518538

收稿日期: 2018-01-26

修回日期: 2018-03-28

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-04-18

RNA interference-mediated Gal-3 knockdown inhibits proliferation and promotes apoptosis of pancreatic cancer cells

Zhi-Zhi Liu, Cong-Cheng Fang, Mei-Jun Huang

Zhi-Zhi Liu, Mei-Jun Huang, Department of Gastroenterology,
Luqiao Hospital of Enze Medical Center (Group) of Taizhou City,
Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Cong-Cheng Fang, Department of Gastroenterology, Enze
Medical Center (Group) Taizhou Hospital, Taizhou 318050,
Zhejiang Province, China

Supported by: Medical Health Science and Technology Plan
Project of Zhejiang Province, No. 2016KYA191.

Correspondence to: Mei-Jun Huang, Chief Physician, Department
of Gastroenterology, Enze hospital of Enze Medical Center (Group),
1 Luqiao Tong Yu Li Xin Cun Tong Yang East Road, Taizhou
318050, Zhejiang Province, China. fiechenf@163.com

Received: 2018-01-26

Revised: 2018-03-28

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of RNA interference-mediated knockdown of galectin-3 (Gal-3) on the proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells and the possible mechanism involved.

METHODS

Cultured Panc-1 cells were randomly divided into a control group (untreated), an NC group (transfected with control siRNA) and a Gal-3 interference group (transfected with Gal-3-siRNA). After using small interfering RNA (siRNA) technology to interfere with the expression of Gal-3 in Panc-1 cells, Gal-3 expression was detected by RT-PCR and Western blot, cell proliferation was measured by CCK-8 assay, and cell apoptosis was tested by flow cytometry. The expression of Ki67, cleaved caspase-3, and β -catenin proteins was examined by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, there was no significant difference in the expression of Gal-3 mRNA (0.99 ± 0.08 vs 1.01 ± 0.06) or protein (0.36 ± 0.03 vs 0.34 ± 0.05) in the NC group ($P > 0.05$), while the expression of Gal-3 mRNA (0.38 ± 0.02 vs 1.01 ± 0.06) and protein (0.10 ± 0.01 vs 0.34 ± 0.05) in the Gal-3 interference group was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, RNA interference-mediated knockdown of Gal-3 significantly decreased cell proliferation (24 h: 0.55 ± 0.03 vs 0.71 ± 0.05 ; 48 h: 0.76 ± 0.05 vs 0.97 ± 0.06 ; 72 h: 1.08 ± 0.06 vs 1.32 ± 0.09), increased the percentage of cells in G0/G1 stage (79.48 ± 1.32 vs 71.52 ± 1.15), reduced

the percentage of cells in S (14.26 ± 1.08 vs 18.24 ± 1.06) and G2/M stages (6.21 ± 0.78 vs 10.19 ± 1.52), increased apoptosis (13.26 ± 2.28 vs 5.82 ± 0.35), downregulated the expression of Ki67 (0.24 ± 0.02 vs 0.96 ± 0.07), cyclin D1 (0.26 ± 0.03 vs 0.88 ± 0.09), and β -catenin (0.42 ± 0.05 vs 0.87 ± 0.05), and upregulated the expression of cleaved caspase-3 (0.70 ± 0.06 vs 0.32 ± 0.03) ($P < 0.05$ for all). There was no significant difference in the above indexes between the NC group and control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION

RNA interference-mediated Gal-3 knockdown can inhibit proliferation and promote apoptosis of pancreatic cancer cells *via* mechanisms that may be related to the inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Galectin-3; Proliferation; Apoptosis

Liu ZZ, Fang CC, Huang MJ. RNA interference-mediated Gal-3 knockdown inhibits proliferation and promotes apoptosis of pancreatic cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 648-654 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/648.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.648>

摘要

目的

探讨RNA干扰半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)表达对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制。

方法

将培养的Panc-1细胞随机分为对照组(未处理)、NC组(转染control-siRNA)和Gal-3干扰组(转染Gal-3-siRNA), 以小干扰RNA(Small interfering RNA, siRNA)技术干扰Panc-1细胞中Gal-3表达后, RT-PCR和Western blot检测干扰效果, CCK-8法检测细胞增殖, 流式细胞仪检测细胞凋亡, Western blot检测细胞中ki67、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Cleaved caspase-3)抗体和 β -连环蛋白(β -catenin)蛋白表达。

结果

与对照组相比, NC组中Gal-3 mRNA(0.99 ± 0.08 vs 1.01 ± 0.06)和蛋白(0.36 ± 0.03 vs 0.34 ± 0.05)的表达差异不显著($P > 0.05$), 而Gal-3干扰组中Gal-3 mRNA(0.38 ± 0.02 vs 1.01 ± 0.06)和蛋白(0.10 ± 0.01 vs 0.34 ± 0.05)的表达均显著降低($P < 0.05$); Gal-3干扰组细胞增殖能力减弱(24 h: 0.55 ± 0.03 vs 0.71 ± 0.05 ; 48 h: 0.76 ± 0.05 vs 0.97 ± 0.06 ; 72 h: 1.08 ± 0.06 vs 1.32 ± 0.09), G0/G1期细胞百分比升高(79.48 ± 1.32 vs 71.52 ± 1.15), S期(14.26 ± 1.08 vs 18.24 ± 1.06)和G2/

M期(6.21 ± 0.78 vs 10.19 ± 1.52)降低, 凋亡能力增强(13.26 ± 2.28 vs 5.82 ± 0.35), 与对照组相比, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组相比, Gal-3干扰组中ki67(0.24 ± 0.02 vs 0.96 ± 0.07)、CyclinD1(0.26 ± 0.03 vs 0.88 ± 0.09)和 β -catenin(0.42 ± 0.05 vs 0.87 ± 0.05)蛋白的表达水平均明显降低, 而Cleaved Caspase-3(0.70 ± 0.06 vs 0.32 ± 0.03)蛋白表达水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); NC组与对照组间各指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

RNA干扰Panc-1细胞中Gal-3表达, 可抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路有关。

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

关键词: 胰腺癌; 半乳糖凝集素-3; 增殖; 凋亡

核心提要: 半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)表达可促进胰腺癌Panc-1细胞增殖, 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)技术干扰其表达可抑制Panc-1细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 并阻滞细胞于G0/G1期。Gal-3有望成为治疗胰腺癌的新靶点。

刘治智, 方从斌, 黄美君. RNA干扰Gal-3表达抑制胰腺癌细胞增殖并促进其凋亡. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 648-654 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/648.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.648>

0 引言

近十几年来我国胰腺癌的发病率和死亡率在逐渐升高^[1,2]。2015年数据显示, 胰腺癌的发病人数和死亡人数分别达到9.01万和7.94万, 分别占恶性肿瘤的第9位和第6位^[3]。随着医疗水平的发展, 胰腺癌的治疗已由传统的手术治疗发展为手术、放疗和化疗等相结合的综合治疗, 但由于胰腺癌发病隐匿、诊断困难和易复发等特点使得其治疗和预后效果并不理想^[4,5]。近年来, 靶向药物的研究和应用受到广大关注, 寻找精准的药物靶点一直是胰腺癌治疗研究的重要课题^[6-8]。半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)是半乳凝素(galectin, Gal)家族中的重要一员, 其在多种肿瘤组织如前列腺癌和子宫内膜癌中异常表达, 与参与肿瘤的发生发展过程^[9-12], 是糖生物学领域中研究较多抗癌药物靶点。有研究指出, Gal-3在胰腺癌组织中高表达, 与胰腺癌病理分期和淋巴结转移关系密切, 但其促细胞生长的作用机制尚不明确^[13]。因此, 本研究通过小干扰RNA(Small interfering RNA, siRNA)技术干扰Panc-1细胞中Gal-3表达后, 观察

其对细胞增殖凋亡的影响, 并探讨其可能的作用机制, 以期以Gal-3为靶点的胰腺癌治疗提供新的参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞及其培养: 人胰腺癌Panc-1细胞购于中国科学院细胞库, 采用含有10%胎牛血清和青链霉双抗的DMEM培养基, 于湿度饱和、温度37℃和CO₂体积分数5%的孵箱中常规培养。收集生长状况良好的对数增殖期细胞进行后续实验。

1.1.2 试剂和仪器: 二喹啉甲酸(BCA)试剂盒、十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、增强化学发光试剂(ECL)、细胞周期试剂盒和RIPA裂解液均购于上海碧云天公司。CCK-8溶液购于上海玉博公司, 膜联蛋白V-FITC(Annexin V-FITC)/碘化丙锭(PI)试剂盒和流式细胞仪均购于美国BD公司, 反转录试剂盒、RNA提取试剂盒及PCR扩增试剂盒购于上海拜力公司, β肌动蛋白(β-actin)抗体、HRP标记山羊抗兔/鼠IgG、Gal-3抗体、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)抗体、β-连环蛋白(β-catenin)和活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(Cleaved caspase-3)抗体和ki67抗体均购于美国Santa Cruz公司。MEM培养基、青链霉素、胰蛋白酶和Lipofectamine™2000购于美国Invitrogen公司。胎牛血清购于杭州四季青公司, PCR扩增仪、电泳仪和凝胶图像分析系统均购自美国Bio-Rad公司, 酶标仪购于上海旦鼎公司, CO₂细胞培养箱购于上海印溪公司, 引物由上海吉玛公司合成。

1.2 方法

1.2.1 胰腺癌Panc-1细胞处理: 取6孔细胞板, 将对数生长期的Panc-1细胞按照 3.5×10^5 个/孔的密度接种。置于孵箱中常规条件下培养至细胞汇合度为85%左右时, 以脂质体进行转染。实验分组: 对照组、NC组和Gal-3干扰组。参照脂质体Lipofectamine™2000配制siRNA/脂质体复合物并将control-siRNA和Gal-3-siRNA转染至NC组和Gal-3干扰组细胞中, 对照组细胞不做处理。置于孵箱中培养5 h后, 更换培养基(含10%胎牛血清)。再置于孵箱中培养48 h后, 检测各组Panc-1细胞的Gal-3 mRNA和蛋白的表达情况, 具体实验步骤参照1.4和1.5。

1.2.2 胰腺癌Panc-1细胞中Gal-3 mRNA表达检测: RT-PCR检测Gal-3 mRNA的表达。以RNA提取试剂盒提取Panc-1细胞的总RNA, 并测定其浓度。再以逆转录试剂盒合成模板链cDNA。将含有25 μL反应体系的EP管上样至Bio-Rad PCR仪中进行扩增。每组实验设3个重复。扩增条件: 94℃ 30 s预变性(1个循环), 94℃ 5 s变性(40个循环), 60℃ 30 s退火(40个

循环), 72℃ 60 s延伸(40个循环); 反应体系: 2 μL模板cDNA, 各0.5 μL上下游引物, 12.5 μL 1×SYBR Premix Ex Taq和9.5 μL ddH₂O。其中, Gal-3引物: 正向为5'-TATTCCTGTGTTAGTCACCGG-3', 反向为5'-TGCAACCTTGAAGTGGTCAG-3'; 内参GAPDH引物: 正向为5'-AACTAAAACCTCC-CTAGAGC-3', 反向为5'-TGTGGTCATGAGTCCTTCCA-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法对数据进行计数, 以得到H6C7细胞和Panc-1细胞中Gal-3 mRNA的相对表达量。

1.2.3 胰腺癌Panc-1细胞中Gal-3蛋白表达检测: Western blot检测Gal-3蛋白的表达。取对数生长期的Panc-1细胞, 加RIPA裂解液提取总蛋白, 并定量其浓度。经沸水浴变性后, 以每孔50 μg上样至SDS-PAGE电泳。经转PVDF膜后, 以TBST封闭液(含5%脱脂牛奶)常温反应2 h。加特异性Gal-3抗体(1: 800稀释)和GAPDH抗体(1:1000稀释), 于4℃下反应24 h。以TBST洗涤(洗涤3×10 min/次)后, 在37℃下以HRP标记二抗(1:2000稀释)反应2 h。TBST洗膜后, 采用ECL显影, 并以凝胶图像处理系统扫描图片, GAPDH为内参, ImageJ软件分析Gal-3蛋白表达。其中, 每组实验重复3次。

1.2.4 胰腺癌Panc-1细胞增殖能力的检测: CCK-8法检测Panc-1细胞的增殖情况。收集1.1中对数生长期的Panc-1细胞, 调整细胞浓度为 5.5×10^4 个/mL, 以每孔150 μL种植到96孔板上, 在孵箱中培养至细胞融合度为80%左右时, 将Panc-1细胞参照1.3中的方法进行分组和转染。其中, 每组设定4个平行孔, 实验重复3次。将转染5 h后的对照组、NC组和Gal-3干扰组细胞, 按照时间点24、48和72 h培养。培养至所需时间时, 取出培养板, 吸取上清后, 加入100 μL DMEM培养基和10 μL CCK-8溶液, 置于常温下反应1 h后, 以酶标仪读取各组Panc-1细胞在490 nm处的吸光度值(OD值)。

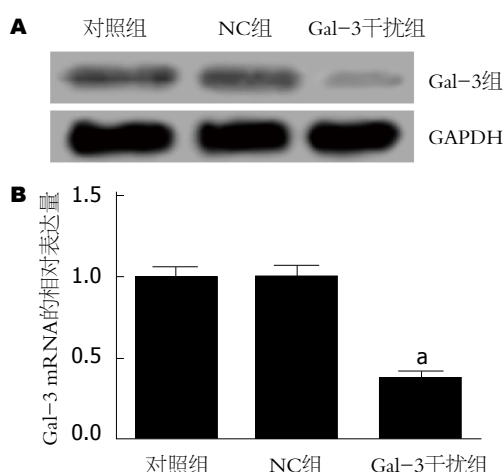
1.2.5 胰腺癌Panc-1细胞克隆形成能力的检测: 取直径为90 mm的培养皿, 经转染48 h后的Panc-1细胞以每皿800个细胞进行接种, 并设置3个重复, 置于细胞培养箱内常规培养14 d后, 弃培养基, 加入浓度为4%的甲醛, 固定12 min后, 加入吉姆萨染色10 min, 洗涤晾干后, 以显微镜观察Panc-1细胞的克隆形成能力, 以细胞克隆形成率 = (细胞克隆数平均值/铺板细胞数) × 100%来表示。

1.2.6 胰腺癌Panc-1细胞周期分布和凋亡能力的检测: 流式细胞仪检测Panc-1细胞周期和凋亡率。转染后48 h, 收集对照组、NC组和Gal-3干扰组细胞, 分别按照细胞周期试剂盒及凋亡检测试剂盒说明书操作步骤检测各组Panc-1细胞的周期分布及凋亡率。

1.2.7 Panc-1细胞中ki67、CyclinD1、Cleaved Caspase-3和β-catenin蛋白检测: Western blot检测ki67、CyclinD1、

表 1 RNA干扰Gal-3表达对Panc-1细胞增殖能力的影响 (mean \pm SD, $n = 3$)

组别	OD值		
	24 h	48 h	72 h
对照组	0.71 \pm 0.05	0.97 \pm 0.06	1.32 \pm 0.09
NC组	0.68 \pm 0.06	0.92 \pm 0.08	1.29 \pm 0.05
Gal-3干扰组	0.55 \pm 0.03 ^a	0.76 \pm 0.05 ^a	1.08 \pm 0.06 ^a
<i>F</i>	9.300	8.664	10.838
<i>P</i>	0.015	0.017	0.010

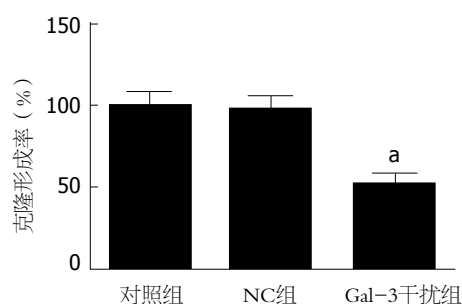
^a $P < 0.05$, 与对照组相比.图 1 各组Panc-1细胞中Gal-3蛋白和mRNA的表达注. A: Western blot检测结果; B: RT-PCR检测结果. ^a $P < 0.05$ 与对照组相比.

Cleaved Caspase-3和 β -catenin蛋白表达. 转染后48 h, 收集对照组、NC组和Gal-3干扰组细胞, 提取总蛋白. 再经SDS-PAGE电泳、转PVDF膜和TBST封闭液处理后, 加入ki67抗体(1:500稀释)、CyclinD1抗体(1:800稀释)、Cleaved caspase-3抗体(1:1000稀释)和 β -catenin抗体(1:800稀释), 4℃孵育过夜后, 加入2000倍稀释的二抗, 充分反应后, 以ECL显影, 扫描并分析Panc-1细胞中ki67、CyclinD1、Cleaved Caspase-3和 β -catenin蛋白的表达. 详细步骤见1.5.

统计学处理 以mean \pm SD表示实验所得数据, SPSS20.0软件进行多组间单因素方差分析和两组间独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义

2 结果

2.1 Gal-3-siRNA下调Panc-1细胞中Gal-3表达 RT-PCR和Western blot检测转染后48 h各组Panc-1细胞中Gal-3 mRNA和蛋白的表达情况, 结果见图1. NC组中Gal-3 mRNA和蛋白与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而Gal-3干扰组中Gal-3 mRNA和蛋白表达水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

图 2 RNA干扰Gal-3表达对Panc-1细胞的克隆形成能力的影响. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

2.2 RNA干扰Gal-3表达抑制Panc-1细胞增殖 CCK-8法检测各组Panc-1细胞在转染不同时间后的OD值, 结果见表1. 在相同作用时间下, NC组Panc-1细胞的OD值较对照组无显著性变化($P > 0.05$), 但Gal-3干扰组细胞的OD值较对照组显著降低($P < 0.05$). 进一步采用克隆形成实验验证RNA干扰Gal-3表达抑制Panc-1细胞增殖能力. 图2显示, 与对照组相比, NC组细胞的克隆形成率虽无显示改变, 但Gal-3干扰组细胞的克隆形成率明显下降($P < 0.05$).

2.3 RNA干扰Gal-3表达促进Panc-1细胞周期阻滞 表2结果显示, 与对照组比较, Gal-3干扰组中G0/G1期细胞百分比升高, S期和G2/M期下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); NC组和对照组相比, 细胞周期分布无明显变化, 各时相细胞百分比差异无统计学意义($P > 0.05$).

2.4 RNA干扰Gal-3表达促进Panc-1细胞凋亡 图3结果显示, NC组细胞凋亡能力较对照组差异不显著($P > 0.05$), 而Gal-3干扰组细胞的凋亡能力与对照组相比显著增强($P < 0.05$).

2.5 RNA干扰Gal-3表达下调ki67、CyclinD1和 β -catenin蛋白表达并促进Cleaved Caspase-3蛋白表达 Western blot检测各组细胞中ki67、CyclinD1、Cleaved Caspase-3和 β -catenin蛋白表达情况, 结果见图4. 在Gal-3干扰组细胞中, ki67、CyclinD1和 β -catenin蛋白的表达水平明显降低, 而Cleaved Caspase-3蛋白表达水平明显升高, 与对

表 2 RNA干扰Gal-3表达对Panc-1细胞周期的影响 (mean ± SD, n = 3)

组别	G0/G1	S	G2/M
对照组	71.52 ± 1.15	18.24 ± 1.06	10.19 ± 1.52
NC组	72.67 ± 0.96	18.05 ± 1.12	9.15 ± 1.00
Gal-3干扰组	79.48 ± 1.32 ^a	14.26 ± 1.08 ^a	6.21 ± 0.78 ^a
F	43.695	12.798	9.786
P	0.000	0.007	0.013

^aP<0.05, 与对照组相比.

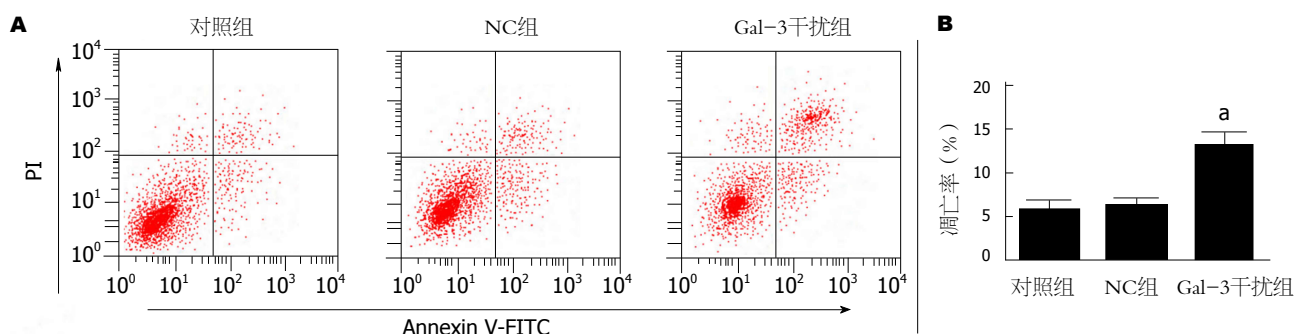


图 3 各组Panc-1细胞的凋亡情况. A: 流式细胞仪检测结果; B: 各组细胞的凋亡率. ^aP<0.05, 与对照组相比.

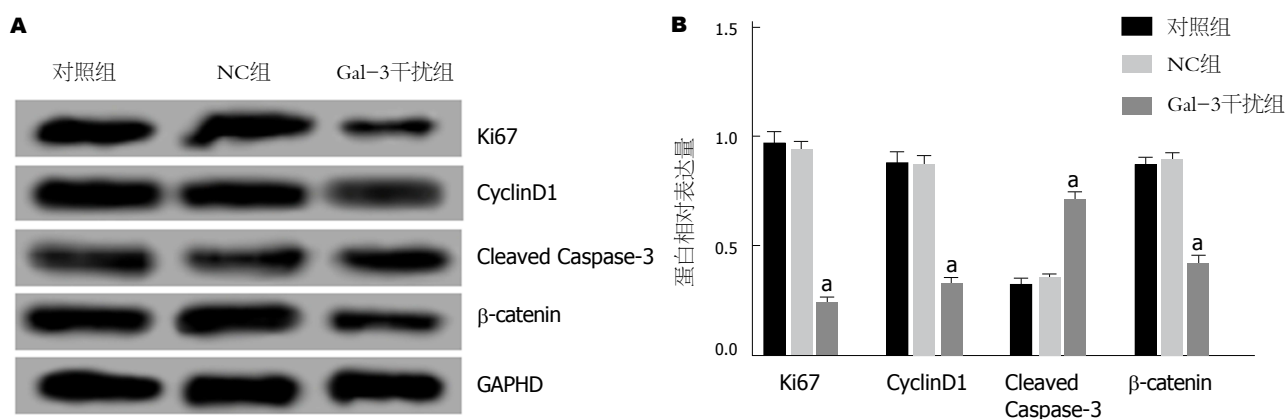


图 4 各组细胞中ki67、CyclinD1、β-catenin和 Cleaved Caspase-3蛋白的表达结果. A: Western blot检测结果; B: 蛋白的相对表达量. ^aP<0.05, 与对照组相比.

照组比较, 差异均显著($P<0.05$). 但在NC组细胞中, 4种蛋白的表达水平与对照组相比无显著性变化($P>0.05$). 干扰Panc-1细胞中Gal-3表达, 可下调ki67、CyclinD1和β-catenin及上调Cleaved Caspase-3蛋白表达.

3 讨论

Gal-3是一个由串联重复序列结构域、N端结构域和糖识别结构域组成的嵌合型动物凝集素, 主要存在于细胞质中, 通过特性识别β-半乳糖苷, 在胞外肿瘤细胞侵袭和转移, 以及胞内细胞生长、细胞周期调控和凋亡等方面发挥着重要作用, 与肿瘤的发展密切相关^[14,15]. 高表达Gal-3与宫颈癌、非小细胞肺癌和骨肉瘤等肿瘤

的临床分期、淋巴结转移和预后有关^[16-18]. 在甲状腺癌中, Gal-3可能通过作用于Bax参与癌细胞的抗凋亡作用^[19]; 胃癌SGC-7901细胞中, siRNA干扰Gal-3表达后, 细胞增殖减弱、凋亡增强, 同时对化疗药物奥沙利铂的敏感性增强^[20]. Gal-3在胰腺癌组织和细胞中有表达, 而在正常胰腺组织、周围成纤维细胞和基质中无表达, 提示其可能在胰腺癌的发生发展中发挥着重要作用, 但其作用机制尚不完全清晰^[21]. 本研究通过RNA干扰技术下调胰腺癌Panc-1细胞中Gal-3表达, 采用常规生物学手段检测细胞的增殖、周期分布和凋亡情况. 结果发现, 与对照组相比, 在转染Gal-3-siRNA的Panc-1细胞中, 细胞的增殖能力减弱. 这一结果与早期周国雄

等^[22]发现Gal-3单抗能够抑制胰腺癌SW1990细胞增殖的结果相吻合。同时, 本研究还发现, 干扰Gal-3表达后, Panc-1细胞被阻滞于G0/G1期, 细胞的凋亡能力增强。提示, 高表达Gal-3在胰腺癌的发生发展过程中可能发挥着重要的促癌作用。

肿瘤被形象地称为细胞周期性疾病, 细胞增殖和凋亡过程失衡是其形成的内在机制, 而该过程是受到多种基因和信号通路调控。Ki67是公认的增殖相关蛋白, CyclinD1是促进细胞从G1期进入S期的特异性周期蛋白, 均在细胞的增殖过程中具有重要作用; 细胞凋亡是一种不同与以程序性死亡清除感染的细胞焦亡过程, Caspase-3是重要的细胞凋亡执行蛋白, 而不参与细胞焦亡过程; 三者均在胰腺癌的发生发展中发挥着重要作用^[23-25]。本研究以Western blot检测Panc-1细胞中Ki67、CyclinD1和Cleaved Caspase-3蛋白的表达情况, 以评价Gal-3基因调控胰腺癌发生发展的分子机制。结果发现, 在Gal-3干扰组中, ki67和CyclinD1蛋白的表达水平明显降低, 而Cleaved Caspase-3蛋白表达水平明显升高。提示, 胰腺癌中Gal-3可能通过上调ki67、CyclinD1及下调Cleaved Caspase-3表达发挥了促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的作用。Wnt/ β -catenin信号通路是经典的Wnt信号通路, 在细胞增殖凋亡过程中发挥着重要作用。吴梦瑶等^[26]和Arend等^[27]研究指出, Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活, 与胰腺癌细胞的增殖和凋亡过程关系密切。在肺癌、舌鳞癌和宫颈癌中Gal-3可通过调控Wnt/ β -catenin信号通路转导核心 β -catenin的表达发挥抑制肿瘤的作用^[28-30]。本研究进一步检测Panc-1细胞中 β -catenin表达发现, Gal-3干扰组中 β -catenin蛋白表达水平明显降低。提示, Gal-3可能通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进胰腺癌的发生发展。

总之, RNA干扰胰腺癌Panc-1细胞中Gal-3表达, 可抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路有关。这一结果丰富了胰腺癌的发生机制, 也为以Gal-3为靶点的胰腺癌的治疗提供了一定的参考依据。

文章亮点

实验背景

近年来研究发现半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)在胃癌、前列腺癌和子宫内膜癌等多种肿瘤中异常表达, 与肿瘤细胞的增殖、侵袭和凋亡等生理过程关系密切。但有关Gal-3对胰腺癌生物学功能的研究在国内外未见报道。

实验动机

本研究旨在研究RNA干扰Gal-3表达对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响, 并探讨其可能的分子机制, 以期为胰腺癌的发生发展机制和治疗提供新的线索。

实验目标

探讨RNA干扰Gal-3表达对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制, 以期为胰腺癌的治疗提供新靶点。

实验方法

将培养的Panc-1细胞随机分为对照组(未处理)、NC组(转染control-siRNA)和Gal-3干扰组(转染Gal-3-siRNA), 以siRNA干扰Panc-1细胞中Gal-3表达后, RT-PCR和Western blot检测干扰效果, CCK-8法检测细胞增殖, 流式细胞仪检测细胞凋亡, Western blot检测细胞中ki67、CyclinD1、Cleaved caspase-3和 β -catenin蛋白表达。

实验结果

本研究成功干扰胰腺癌细胞中Gal-3的表达后发现, 胰腺癌细胞增殖能力减弱, 凋亡能力增强, 同时细胞在G0/G1期发生阻滞, ki67、CyclinD1和 β -catenin蛋白的表达水平降低, Cleaved Caspase-3蛋白表达水平升高。

实验结论

RNA干扰Panc-1细胞中Gal-3表达, 可抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路有关。该研究结果丰富了胰腺癌的发生发展机制, 也为以Gal-3为靶点的胰腺癌的治疗提供了一定的参考依据。

展望前景

本研究仅从体外细胞水平上探讨了Gal-3在胰腺癌中的作用, 后期实验还需要从体内动物实验中加以验证, 采用构建胰腺癌大鼠模型的方式, 体内干预或剔除Gal-3后, 观察其对胰腺癌大鼠生长的影响, 为Gal-3有望成为治疗胰腺癌的新靶点提供更为充分的理论依据。

4 参考文献

- 1 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
- 2 马少军, 屈振亮, 孔棣, 曹洪波. 胰腺癌流行病学及诊断研究进展. *中国中西医结合外科杂志* 2015; 1: 87-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.01.033]
- 3 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 4 刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰. 纳米刀消融术在不可切除

- 胰腺癌治疗中的应用现状及展望. 世界华人消化杂志 2016; 4: 542-548 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i4.542]
- 5 Armstrong EA, Beal EW, Chakedis J, Paredes AZ, Moris D, Pawlik TM, Schmidt CR, Dillhoff ME. Exosomes in Pancreatic Cancer: from Early Detection to Treatment. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 737-750 [PMID: 29423813 DOI: 10.1007/s11605-018-3693-1]
- 6 钟志惟, 殷香保. 胰腺癌的分子靶向治疗研究进展. 中国普通外科杂志 2016; 9: 1351-1356 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.022]
- 7 迪力夏提·吐尼牙孜, 丁伟, 依马木买买提江·阿布拉, 易超, 苏雅婷, 李海军. SMO基因siRNA慢病毒表达载体的构建及其对胰腺癌细胞SMO基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2016; 19: 2974-2981 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i19.2974]
- 8 Wang LH, Huang J, Wu CR, Huang LY, Cui J, Xing ZZ, Zhao CY. Downregulation of miR-29b targets DNMT3b to suppress cellular apoptosis and enhance proliferation in pancreatic cancer. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2113-2120 [PMID: 29207141 DOI: 10.3892/mmr.2017.8145]
- 9 Leal MF, Calcagno DQ, Chung J, de Freitas VM, Demachki S, Assumpção PP, Chammass R, Burbano RR, Smith MC. Deregulated expression of annexin-A2 and galectin-3 is associated with metastasis in gastric cancer patients. *Clin Exp Med* 2015; 15: 415-420 [PMID: 25034653 DOI: 10.1007/s10238-014-0299-0]
- 10 Dondoo TO, Fukumori T, Daizumoto K, Fukawa T, Kohzuki M, Kowada M, Kusuhara Y, Mori H, Nakatsuji H, Takahashi M, Kanayama HO. Galectin-3 Is Implicated in Tumor Progression and Resistance to Anti-androgen Drug Through Regulation of Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 125-134 [PMID: 28011482 DOI: 10.21873/anticancer.11297]
- 11 Lambropoulou M, Deftereou TE, Kynigopoulos S, Patsias A, Anagnostopoulos C, Alexiadis G, Kotini A, Tsaroucha A, Nikolaidou C, Kiziridou A, Papadopoulos N, Chatzaki E. Co-expression of galectin-3 and CRIP-1 in endometrial cancer: prognostic value and patient survival. *Med Oncol* 2016; 33: 8 [PMID: 26708131 DOI: 10.1007/s12032-015-0723-7]
- 12 Song L, Tang JW, Owusu L, Sun MZ, Wu J, Zhang J. Galectin-3 in cancer. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 185-191 [PMID: 24530298 DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.019]
- 13 Xie L, Ni WK, Chen XD, Xiao MB, Chen BY, He S, Lu CH, Li XY, Jiang F, Ni RZ. The expressions and clinical significances of tissue and serum galectin-3 in pancreatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1035-1043 [PMID: 22367363 DOI: 10.1007/s00432-012-1178-2]
- 14 Punt S, Thijssen VL, Vrolijk J, de Kroon CD, Gorter A, Jordanova ES. Galectin-1, -3 and -9 Expression and Clinical Significance in Squamous Cervical Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0129119 [PMID: 26066796 DOI: 10.1371/journal.pone.0129119]
- 15 Ajani JA, Estrella JS, Chen Q, Correa AM, Ma L, Scott AW, Jin J, Liu B, Xie M, Sudo K, Shiozaki H, Badgwell B, Weston B, Lee JH, Bhutani MS, Onodera H, Suzuki K, Suzuki A, Ding S, Hofstetter WL, Johnson RL, Bresalier RS, Song S. Galectin-3 expression is prognostic in diffuse type gastric adenocarcinoma, confers aggressive phenotype, and can be targeted by YAP1/BET inhibitors. *Br J Cancer* 2018; 118: 52-61 [PMID: 29136404 DOI: 10.1038/bjc.2017.388]
- 16 Diao B, Liu Y, Xu GZ, Zhang Y, Xie J, Gong J. The role of galectin-3 in the tumorigenesis and progression of pituitary tumors. *Oncol Lett* 2018; 15: 4919-4925 [PMID: 29545898 DOI: 10.3892/ol.2018.7931]
- 17 张艳红, 赵桂凤, 尹奎夫, 刘美华, 魏秀平. β -半乳糖凝集素3在非小细胞肺癌组织中的表达变化及意义. 山东医药 2017; 22: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.22.023]
- 18 Zhou X, Jing J, Peng J, Mao W, Zheng Y, Wang D, Wang X, Liu Z, Zhang X. Expression and clinical significance of galectin-3 in osteosarcoma. *Gene* 2014; 546: 403-407 [PMID: 24786210 DOI: 10.1016/j.gene.2014.04.066]
- 19 Harazono Y, Kho DH, Balan V, Nakajima K, Zhang T, Hogan V, Raz A. Galectin-3 leads to attenuation of apoptosis through Bax heterodimerization in human thyroid carcinoma cells. *Oncotarget* 2014; 5: 9992-10001 [PMID: 25393982 DOI: 10.18632/oncotarget.2486]
- 20 陈微微, 陈卫昌, 岑建农, 严苏. siRNA干扰galectin-3表达对人胃癌细胞株SGC-7901增殖、凋亡和化疗敏感性的影响. 胃肠病学 2014; 5: 261-265 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.05.002]
- 21 张淼, 周国雄. Galectin-3和Galectin-1在胰腺癌中的表达. 华西医学 2017; 32: 1509-1514
- 22 周国雄, 张淼, 丁晓凌, 张海峰, 曹维, 瞿利帅, 蒯小玲, 张弘, 徐正府. 半乳糖素3在胰腺癌细胞中的表达及对胰腺癌SW1990细胞增殖和侵袭的影响. 中华胰腺病杂志 2012; 5: 320-322 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2012.05.009]
- 23 Hao L. Electrochemical Analysis of Ki67 Protein As Pancreatic Cancer Biomarker Based on Graphene-Polydopamine Nanocomposite. *Int J Electrochem Sci* 2017; 4: 3040-3049 [DOI: 10.20964/2017.04.66]
- 24 Zhang Y, Su Y, Zhao Y, Lv G, Luo Y. MicroRNA-720 inhibits pancreatic cancer cell proliferation and invasion by directly targeting cyclin D1. *Mol Med Rep* 2017; 16: 9256-9262 [PMID: 28990111 DOI: 10.3892/mmr.2017.7732]
- 25 任丽平, 李先佳, 金少举. 基于caspase-3/bcl-2/bax信号通路的槐定碱诱导胰腺癌细胞株capan-1凋亡机制研究. 中国现代应用药学 2017; 3: 325-328
- 26 吴梦瑶, 谢宇锋, 陶敏. Wnt/ β -catenin信号通路及其在胰腺癌发生发展中的作用. 现代仪器与医疗 2013; 19: 15-20
- 27 Arend RC, Londoño-Joshi AI, Straughn JM Jr, Buchsbaum DJ. The Wnt/ β -catenin pathway in ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 772-779 [PMID: 24125749 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.034]
- 28 Chung LY, Tang SJ, Wu YC, Sun GH, Liu HY, Sun KH. Galectin-3 augments tumor initiating property and tumorigenicity of lung cancer through interaction with β -catenin. *Oncotarget* 2015; 6: 4936-4952 [PMID: 25669973 DOI: 10.18632/oncotarget.3210]
- 29 Zhang D, Chen ZG, Liu SH, Dong ZQ, Dalin M, Bao SS, Hu YW, Wei FC. Galectin-3 gene silencing inhibits migration and invasion of human tongue cancer cells in vitro via downregulating β -catenin. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 176-184 [PMID: 23103626 DOI: 10.1038/aps.2012.150]
- 30 刘娟妮, 陈琳, 杨婷, 张世博, 闫飞艳. RNAi抑制galectin-3基因表达对宫颈癌细胞增殖及凋亡的影响机制. 实用预防医学 2017; 12: 1525-1529

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



复方斑蝥胶囊联合化疗治疗进展期胃癌患者的临床疗效观察

高攀, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳, 熊建波, 肖伟, 刘逸

高攀, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳, 熊建波, 肖伟, 刘逸, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

高攀, 在读硕士, 主要从事胃癌方面的工作.

基金项目: 江西省卫生厅中医药科研基金资助项目, No. 2013A069.

作者分布贡献: 此课题由刘逸与揭志刚设计; 病例收集与分析由李正荣、曹毅、张国阳、熊建波及高攀完成; 随访由肖伟完成; 本论文写作由高攀与刘逸完成.

通讯作者: 刘逸, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院. liuyi2522@sina.com
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2017-02-03
修回日期: 2017-03-12
接受日期: 2018-03-28
在线出版日期: 2018-04-18

Efficacy of Complex Banmao Capsules combined with chemotherapy in treatment of patients with advanced gastric carcinoma

Pan Gao, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Yi Cao, Guo-Yang Zhang, Jian-Bo Xiong, Wei Xiao, Yi Liu

Pan Gao, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Yi Cao, Guo-Yang Zhang, Jian-Bo Xiong, Wei Xiao, Yi Liu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi Provincial Department of Health Research Fund for Traditional Chinese Medicine, No. 2013A069.

Correspondence to: Yi Liu, Associate Professor, Department of General Surgery, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liuyi2522@sina.com

Received: 2017-02-03

Revised: 2017-03-12

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of Compound Banmao Capsules combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma.

METHODS

Eighty patients with advanced gastric carcinoma treated from January 2014 to December 2014 at our department were randomly divided into either a study group or a control group. All of the patients had undergone radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy. According to the UICC/AJCC TNM staging system for gastric cancer (seventh edition), all of the patients were confirmed to have stage II b-IIIc disease. The patients in the control group were treated with XELOX chemotherapy only, and the patients in the study group were treated with XELOX chemotherapy plus Compound Banmao Capsules. After treatment, clinical efficacy, quality of life, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The Karnofsky performance score was significantly better and the incidence of adverse reactions was significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the 3-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$). However, the survival of patients in the study group showed an increasing tendency compared with the control group.

CONCLUSION

Compound Banmao Capsules may reduce the adverse effects of chemotherapy and improve the quality of life and compliance of patients with gastric cancer.

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

Key Words: Compound Banmao Capsules; XELOX chemotherapy; Advanced gastric carcinoma; Quality of life

Gao P, Jie ZG, Li ZR, Cao Y, Zhang GY, Xiong JB, Xiao W, Liu Y. Efficacy of Complex Banmao Capsules combined with chemotherapy in treatment of patients with advanced gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 655-660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/655.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.655>

摘要

目的

探究复方斑蝥胶囊联合化疗对进展期胃癌患者的临床疗效。

方法

选择南昌大学第一附属医院普外科2014-01/2014-12收治的80例进展期胃癌术后患者, 所有患者均行D2根治术且术后病理按UICC/AJCC第7版TNM分期标准证实为IIb-IIIc期, 随机分为治疗组和对照组, 每组各40例。对照组患者采用单纯XELOX化疗方案进行治疗, 治疗组患者在采用XELOX化疗方案的同时联合复方斑蝥胶囊(康赛迪), 比较两组患者的临床疗效、生活质量以及不良反应发生情况。

结果

治疗组患者KPS评分提高优于对照组、不良反应发生率小于对照组, 具有统计学差异($P<0.05$); 治疗组与对照组的3年生存率无统计学差异($P>0.05$), 但治疗组生存率较对照组有升高的趋势。

结论

复方斑蝥胶囊能减少进展期胃癌患者化疗不良反应, 提高患者生活质量及化疗依从性, 值得临床推广。

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

关键词: 复方斑蝥胶囊; XELOX化疗; 进展期胃癌; 生活质量

核心提要: 复方斑蝥胶囊能减少化疗相关的不良反应, 提高进展期胃癌的化疗效果, 且与单纯使用XELOX化疗方案相比, 复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案有提高进展期胃癌生存率的趋势。

高攀, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳, 熊建波, 肖伟, 刘逸. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗进展期胃癌患者的临床疗效观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 655-660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/655.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.655>

0 引言

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 发病率在我国居于第2位, 在全球位列第5位^[1]. 根据国际癌症研究机构的统计, 2012年全球新增胃癌患者95.1万例, 因胃癌死亡病例约72.3万例, 中国胃癌发病例数和死亡例数分别占全球胃癌发病和死亡的42.6%和45.0%^[2]. 在我国, 患者一旦发现胃癌即大多数处于进展期, 对于进展期胃癌, 目前标准治疗是D2手术切除联合术后辅助化疗^[3]. CLASSIC研究结果表明: 在D2切除术后给予XELOX方案化疗可改善可切除胃癌患者的总生存期^[4], 蒋先明等^[5]报道了进展期胃癌患者术前行2个周期的XELOX新辅助化疗, 术后患者的3年生存率可达42.11%. 由于恶性肿瘤患者存在免疫功能低下和化疗相关的副反应, 这使得部分患者难以完成规定的化疗周期. 有研究显示: 联合应用复方斑蝥胶囊可提高细胞免疫功能, 改善患者的生活质量, 减轻化疗的不良副反应^[6]. 为进一步探究复方斑蝥胶囊在进展期胃癌的效果, 我们选择了南昌大学第一附属医院普外科2014-01/2014-12收治的局部进展期胃癌患者D2根治术后80例. 对复方斑蝥胶囊联合XELOX方案辅助化疗和单用XELOX方案化疗进展期胃癌的疗效进行分析, 观察不良反应的发生与生活质量改善情况以及患者生存率是否可以提高, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 筛选南昌大学第一附属医院普外科2014-01/2014-12收治的80例进展期胃癌患者作为研究对象, 胃癌根治术出院后2-4 wk再次入院, 按随机数字法进行分组, 治疗组和对照组各40例. 治疗组男27例, 女13例, 年龄36-70岁, 平均年龄58.03岁±9.88岁; 对照组男31例, 女9例, 年龄41-70岁, 平均年龄57.88岁±7.74岁. 所有患者术后病理分期为(IIb-IIIc期), 各组年龄、性别、KPS评分、血常规、肝肾功能、病理类型均无统计学差异(表1), 具有可比性, 所有病例选择均符合选取及排除标准。

1.2 方法

1.2.1 选取标准: (1)年龄在30-70岁且自愿参加本研究; (2)按照《2014日本胃癌治疗指南》中的相关诊断标准^[8], 胃镜及病理确诊为胃癌且排外远处转移的患者, 所有患者均由同一组高年资医生行胃癌D2根治术, 术后病理分期为IIb-IIIc期, 且Her-2(-); (3)具有化疗指征,

表 1 两组患者基本临床资料对比

分组	治疗组			对照组			P值
	n	平均值	标准差	n	平均值	标准差	
性别							0.32
男	27			31			
女	13			9			
平均年龄		58.03	9.88		57.88	7.74	0.94
血常规							
白细胞		6.98	2.31		6.98	1.98	0.99
血红蛋白		117.32	19.21		121.63	15.49	0.27
血小板		205.98	73.99		195.10	59.90	0.47
KPS评分		87.25	5.54		87.63	5.09	0.51
TNM分期							0.92
II b	13			11			
IIIa	15			17			
IIIb	9			8			
IIIc	3			4			
组织学类型							0.59
低分化	16			17			
中分化	21			22			
高分化	3			1			

表 2 两组患者消化系统不良反应发生率比较 n (%)

消化道不良反应	治疗组	对照组	P值
恶心、呕吐	12 (30)	25 (62.5)	<0.05
便秘	3 (7.5)	4 (10)	>0.05
腹泻	11 (27.5)	13 (32.5)	>0.05
腹痛	7 (17.5)	5 (12.5)	>0.05

无明显的化疗禁忌症; (4) ECOG评分0-2分, KPS评分>60分, 预计生存期≥3 mo.

1.2.2 排除标准: (1)姑息性手术、早期胃癌、存在远处转移; (2)年龄在70岁以上高龄患者; (3)本次入院前已存在精神系统疾病、合并严重心、肺、肝、肾功能不全或衰竭等严重全身性疾病; (4)过敏体质或对试验药物过敏, 经抗过敏处理后仍无法耐受者.

1.2.3 治疗: 所有患者均出院2-4 wk后入院行第1次化疗, 对照组采用XELOX方案给予化疗治疗, 标准剂量为首日奥沙利铂(L-OHP, 艾恒, 江苏恒瑞医药股份有限公司生产)130 mg/m²+5%葡萄糖注射液500 mL静滴2 h, 第1-14天口服卡培他滨片(商品名: 希罗达, 上海罗氏制药有限公司生产)1250 mg/m², 2次/d. 治疗组除给予与对照组相同的化疗方案外, 同时口服复方斑蝥胶囊(商品名: 康赛迪胶囊; 生产商: 贵州益佰制药有限公司生产; 规格: 250 mg/粒; 文号: 国药准字 Z52020238), 3粒/次, 2次/d, 连续服用至化疗结束. 两组均每3 wk作

为1次疗程, 共规律治疗8个疗程.

1.2.4 评价标准: (1)不良反应和生活质量改善: 化疗期间记录患者化疗主要不良反应的发生状况, 化疗期间出现的不良反应如骨髓抑制、消化系统不良反应、周围神经毒性、口腔黏膜炎等均按照NCI-CTC3.0标准评估. 生活质量评定采用Karnofsky(KPS)功能状态评分标准, 治疗后KPS评分提高≥10分为改善, 减少≥10分为下降, 提高或者减少<10分为稳定; (2)生存时间: 生存分析从首次化疗第1天开始计算, 末次化疗疗程结束后, 每3 mo门诊或者电话随访1次. 总生存时间是指用上述两种方案治疗第1天开始至死亡或末次随访的时间, 同时计算中位生存期及3年生存率.

统计学处理 本研究所有数据采用统计学软件SPSS22.0进行分析, 计量资料采用mean±SD表示, 进行t检验, 计数资料采用n(%)表示, 进行χ²检验. 根据Kaplan-Meier方法建立生存概率曲线并与对数秩检验结果进行比较, P<0.05为差异存在统计学意义.

2 结果

2.1 不良反应发生情况 治疗组的恶心、呕吐发生率明显低于对照组(30.0% vs 62.5%), 差异有统计学意义(P<0.05), 治疗组的周围神经毒性发生率明显低于对照组(7.5% vs 27.5%), 差异有统计学意义(P<0.05). 两组患者的腹痛、腹泻和便秘的发生率无统计学差异, 两组患者口腔黏膜炎和肝肾功能损害无统计学差异(表2, 3).

表 3 两组患者其他不良反应发生率比较 *n* (%)

不良反应	治疗组	对照组	<i>P</i> 值
□腔黏膜炎	2 (5)	5 (12.5)	>0.05
肝肾功能损害	5 (12.5)	6 (15)	>0.05
周围神经毒性	3 (7.5)	11 (27.5)	<0.05

表 4 骨髓抑制发生率的比较 *n* (%)

骨髓抑制	治疗组	对照组	<i>P</i> 值
白细胞减少	7 (17.5)	21 (52.5)	<0.05
中性粒细胞减少	6 (15)	17 (42.5)	<0.05
血红蛋白减少	22 (55)	23 (57.5)	>0.05
血小板减少	6 (15)	5 (12.5)	>0.05

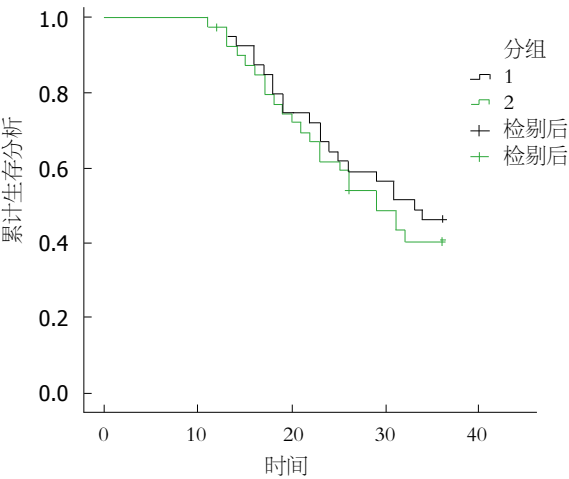


图 1 两组患者总生存期的Kanplan–Meter生存分析.

2.2 骨髓抑制发生率比较 治疗组的白细胞和中性粒细胞减少明显低于对照组, 差异有统计学意义. 两组患者的血红蛋白和血小板降低无统计学差异(表4).

2.3 两组患者的KPS评分比较 治疗组的生活质量改善明显高于对照组(65% *vs* 30%), 两组之间的差异有统计学意义(表5).

2.4 生存分析 末次化疗结束后, 每3 mo门诊或者电话随访1次, 随访至2017-12, 治疗组有1例失访, 随访率97.5%, 对照组2例失访, 随访率95%, 失访者按死亡统计. 随访结束后, 治疗组和对照组的中位生存时间估计值分别为33 mo和29 mo, 治疗组和对照的3年生存率分别为45.0%和37.5%, 两组生存曲线整体比较的Log Rank检验结果为 $P = 0.573$, Breslow检验的结果为 $P = 0.566$. 按照Log Rank检验结果, 治疗组和对照组患者的总生存期无统计学差异, 但是有升高的趋势(图1).

表 5 两组患者KPS评分比较 *n* (%)

生活质量评定	治疗组	对照组	χ^2 值	<i>P</i> 值
改善	26 (65)	12 (30)	9.82	<0.05
稳定	9 (22.5)	17 (42.5)	3.65	>0.05
下降	5 (12.5)	11 (27.5)	2.81	>0.05

3 讨论

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一^[7], 对于进展期胃癌, 单纯进行手术治疗效果欠佳. CLASSIC研究奠定了XELOX方案作为根治性胃癌D2切除术后辅助化疗方案的地位^[2], 但化疗相关的不良反应, 如: 恶性、呕吐、白细胞减少、周围神经炎等降低了患者的生活质量. 对恶性肿瘤的治疗在延长患者的生命的同时, 也要提高患者的生存质量. 临床研究表明复方斑蝥胶囊联合化疗治疗不但能缓解症状, 提高生活质量, 且具有能使化疗增效、减轻不良反应的作用^[6].

复方斑蝥胶囊是按照现代科学技术和方法将中药联合制成抗肿瘤免疫活性制剂, 中药成分主要包括斑蝥、刺五加、半枝莲、黄芪、女贞子、山茱萸、人参、三棱、莪术、熊胆粉、甘草^[8]. 其抗癌机制是多条途径共同参与的过程, 涉及肿瘤的增值、免疫和凋亡环节的多个作用靶点^[9]. 其主要的抗肿瘤成分是从斑蝥中提取的斑蝥素, 他能诱导细胞凋亡、调控细胞周期、增强免疫、抑制肿瘤细胞增殖以及转移, 而且能够不降低白细胞的数量, 没有明显的免疫抑制作用^[10]. 斑蝥素的衍生物去甲斑蝥素能诱导人胃癌BGC-823细胞凋亡和抑制其增殖^[11], 同时赵去非等^[12]研究显示: 去甲斑蝥素能够调节巨噬细胞介导的固有免疫应答, 提高巨噬细胞的免疫应答水平. 而组方中的黄芪在体外能抑制多种肿瘤细胞的生长, 其机制与抑制肿瘤细胞增殖并提高NK细胞杀伤活性相关^[13].

本研究中服用复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案的治疗组患者骨髓抑制明显低于单纯使用XELOX方案的对照组患者, 恶心、呕吐和周围神经毒性的发生率也低于对照组, 治疗组生活质量改善高于对照组, 说明复方斑蝥胶囊能促进机体免疫细胞抗肿瘤功能的恢复, 增强化疗疗效, 减少其不良反应, 提高肿瘤患者免疫功能, 增强机体抗病能力. 虽然治疗组和对照组3年生存率没有统计学差异, 但是治疗组生存率较对照组有升高的趋势. 因入组的病例数较少, 随访周期较短, 对于复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案能否能提高进展期胃癌生存率还有待进一步的大样本数据研究.

总之, 复方斑蝥胶囊能减少进展期胃癌患者化疗不良反应, 提高患者生活质量及化疗依从性, 值得临床推广。

文章亮点

实验背景

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 发病率在逐年升高, 手术仍然是进展期胃癌的主要治疗方法, 但是单纯手术并不能明显改善患者的预后, 术后辅助化疗是进展期胃癌重要的治疗手段。中成药斑蝥具有诱导细胞凋亡、调控细胞周期、增强免疫、抑制肿瘤细胞增殖以及转移等功效, 将其与XELOX化疗方案联合应用于进展期胃癌, 有望起到协同作用, 改善患者预后。

实验动机

本文研究的主题是复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案应用于进展期胃癌的临床疗效观察, 重在解决复方斑蝥胶囊对进展期胃癌的化疗疗效, 这对提高患者化疗耐受性, 增强免疫, 改善预后, 并且可以提高祖国传统医学在进展期胃癌中的应用, 推动祖国传统医学的发展具有深远的意义。

实验目标

本文研究的主要目标是观察复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案应用于进展期胃癌患者生活质量改善以及不良反应发生情况。经过临床前瞻性随机对照研究, 我们发现复方斑蝥胶囊在改善患者生活质量、减少化疗中出现的不良反应、提高患者的依从性方面有其优势。虽然本研究未发现患者3年的生存率明显改善的情况, 但有相关预后改善的趋势, 为后期大样本和多中心的研究提供参考依据。

实验方法

本文采用了前瞻性随机对照的方法, 将进展期胃癌术后患者随机分成两组, 实验组在用XELOX化疗方案的同时口服复方斑蝥胶囊, 对照组则单纯使用XELOX化疗方案, 观察两组临床疗效、生活质量以及不良反应发生情况以及两组患者3年生存率是否有差异。

实验结果

本研究达到了预期的实验目标, 治疗组的恶心、呕吐发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义, 治疗组的周围神经毒性发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义。两组患者的腹痛、腹泻和便秘的发生率无统计学差异, 两组患者口腔黏膜炎和肝肾功能损害无统计学差异。治疗组的白细胞和中性粒细胞减少明显低于

对照组, 差异有统计学意义。两组患者的血红蛋白和血小板降低无统计学差异。治疗组的生活质量改善明显高于对照组, 两组之间的差异有统计学意义。治疗组和对照组患者的3年生存率无统计学差异。本研究为复方斑蝥胶囊联合XELOX化疗方案治疗进展期胃癌提供了一个单中心的数据, 为以后的大样本和多中心的研究提供了参考依据。

实验结论

目前进展期胃癌患者的术后化疗主要应用的是西药, 其较高的不良反应发生率和患者的不耐受导致患者治疗依从性降低, 部分患者不愿意甚至拒绝接受术后化疗。本研究发现复方斑蝥胶囊在一定程度上可以减少患者的化疗不良反应, 提高患者依从性, 为患者提供了更多的治疗选择。

展望前景

本研究中发现复方斑蝥胶囊对改善进展期胃癌患者术后应用XELOX方案化疗具有一定的辅助作用, 其能降低患者不良反应发生率, 提高患者的耐受性, 拓展传统中医药在进展期胃癌患者的应用范围。在下一步的研究中, 我们将进一步探讨复方斑蝥胶囊降低患者不良反应的深层原因, 是否与提高免疫力、增强巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤作用等机制有关。鉴于本研究为单中心的临床研究, 样本数量不多, 我们将增加样本量, 合适的时候进行多中心的联合研究, 以期更好的观察复方斑蝥胶囊在进展期胃癌患者术后化疗中的作用。

4 参考文献

- Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 1-9 [PMID: 25625004 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i1.1]
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 中国临床肿瘤学会(CSCO). 原发性胃癌诊疗指南(2017.V1)-胃癌诊断和治疗. 2017
- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-321 [PMID: 22226517 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4]
- 蒋先明, 文强, 叶瑞智, 刘丽丹. 不同新辅助化疗方案对进展期胃癌患者近期疗效、根治切除率及生存时间的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2708-2713 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i30.2708]
- 车建华, 颜永清, 劳小芳. 复方斑蝥胶囊联合FOLFOX4方案对晚期消化道恶性肿瘤患者免疫功能及生活质量的影响. *中国实验方剂学杂志* 2013; 19: 312-315 [DOI: 10.11653]

- /syfj2013160312]
- 7 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 8 白河. 复方斑蝥胶囊. 医药养生保健报 2006
- 9 曹永艳, 王猛, 黄开顺, 阳强. 复方斑蝥胶囊血清诱导人肝癌SMC-7721细胞蛋白质组差异表达分析. 中国中药杂志 2007; 32: 831-834
- 10 王子函, 李永吉, 辛丽丽, 吕邵娃. 现代斑蝥毒素抗肿瘤作用机制的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2016; 16: 76-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.08.034]
- 11 王晨宇, 李猛, 王天阳, 闫启超, 康建省. DHA联合去甲斑蝥素对人胃癌细胞BGC-823增殖及凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1008-1013 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i11.1008]
- 12 赵去非. 去甲斑蝥素在巨噬细胞介导的固有免疫应答中的功能及作用机制研究. 华东师范大学, 2011
- 13 李连琨, 黄云峰, 谢早红, 陈果, 王滨容, 匡文娟, 万莉红. 黄芪注射液对H22荷瘤小鼠瘤组织Bax及Bcl-2蛋白表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 188-190 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2011.17.065]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

术后持续性护理模式对行胃癌根治术患者生活质量及营养指标的影响

金琳华, 马宁

金琳华, 浙江省诸暨市中心医院小儿科 浙江省诸暨市 311800

马宁, 天津医科大学肿瘤医院重点实验室 天津市 300060

金琳华, 主管护师, 研究儿科护理.

作者贡献分布: 本课题由金琳华全程完成并撰写论文; 马宁提供试验部份材料和资料整理.

通讯作者: 金琳华, 主管护师, 311800, 浙江省诸暨市暨阳街道朱公路98号, 浙江省诸暨市中心医院小儿科. nietu629852@163.com

收稿日期: 2018-02-06

修回日期: 2018-03-17

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Effect of postoperative continuous nursing on quality of life and nutritional indexes in patients after radical gastrectomy for gastric cancer

Lin-hua Jin, Ning Ma

Lin-hua Jin, Department of Pediatrics, Zhuji Central Hospital, Zhejiang Province, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Ning Ma, Key Laboratory of Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

Correspondence to: Lin-hua Jin, Nurse-in-Charge, Department of Pediatrics, Central Hospital, 98 Zhugong Road, Jiyang Street, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. nietu629852@163.com

Received: 2018-02-06

Revised: 2018-03-17

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To explore the effect of continuous nursing on the quality of life and nutritional indexes in patients after radical gastrectomy for gastric cancer.

METHODS

A total of 78 patients with gastric cancer treated at our hospital from November 2015 to June 2017 were randomly divided into a control group ($n = 39$) and a study group ($n = 39$). All patients received radical gastrectomy. Both groups received routine nursing, and the study group additionally received continuous care. After intervention for 1 month, the quality of life (FACT-Ga V4) score, Self-rating Depression Scale (SDS) and Self-rating Anxiety Scale (SAS) scores, levels of nutritional indexes (serum prealbumin, hemoglobin, and total protein), and satisfaction with nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference between the two groups in FACT-Ga V4 scores before nursing ($P > 0.05$). After nursing, the FACT-Ga V4 scores of the two groups were significantly lower than those before nursing, and the decrease in the study group was significantly greater than that of the control group ($P < 0.05$). After nursing, the SDS and SAS scores of the two groups were lower than those before nursing, and both scores were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). After nursing, the levels of serum prealbumin, hemoglobin, and total protein in both groups significantly increased compared with those before nursing, and they were significantly higher in the

study group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of satisfaction with nursing care was significantly higher in the study group than that in the control group (94.87% vs 74.36%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Continuous nursing intervention after radical gastrectomy for gastric cancer can effectively alleviate negative emotions, improve the nutritional status and quality of life, and increase the satisfaction with nursing care.

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

Key Words: Continuous nursing; Radical gastrectomy for gastric cancer; Quality of life; Nutritional indexes

Jin LH, Ma N. Effect of postoperative continuous nursing on quality of life and nutritional indexes in patients after radical gastrectomy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 661-666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/661.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.661>

摘要

目的

探讨术后持续性护理模式对行胃癌根治术患者生活质量及营养状态的影响。

方法

选取我院2015-11/2017-0678例胃癌患者, 根据就诊顺序编号, 采取随机数字表法分为对照组($n = 39$)与研究组($n = 39$)。所有患者均接受胃癌根治术治疗, 对照组采取常规护理, 研究组在对照组基础上采取持续性护理, 两组均干预1 mo。统计两组护理前后生活质量(FACT-Ga v4)分值、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、营养状况指标(血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白)水平、护理满意度。

结果

护理前两组FACT-Ga v4分值间无明显差异($P > 0.05$), 护理结束后两组FACT-Ga v4分值较护理前降低, 且研究组61.03分 \pm 5.15分低于对照组($P < 0.05$); 护理后两组SDS及SAS分值较护理前降低, 且研究组SDS 47.09分 \pm 2.43分及SAS 46.24分 \pm 2.31分低于对照组($P < 0.05$); 护理后两组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平较护理前增高, 且研究组前白蛋白37.30 g/L \pm 4.38 g/L、血红蛋白129.32 g/L \pm 15.45 g/L、总蛋白63.28 g/L \pm 6.63 g/L高于对照组($P < 0.05$); 研究组护理满意度(94.87%)高于对照组(74.36%)($P < 0.05$)。

结论

胃癌根治术后采取持续性护理对患者实施干预, 可

有效缓解其负性情绪, 改善机体营养状况, 提高其生活质量, 且可有效提高护理满意度。

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

关键词: 持续性护理模式; 胃癌根治术; 生活质量; 营养指标

核心提要: 胃癌根治术后采取持续性护理对患者实施干预, 可有效缓解其负性情绪, 改善机体营养状况, 提高其生活质量, 且可有效提高护理满意度。术后应重视患者心理状态, 同时加强饮食指导, 为患者制定科学、合理膳食计划。

金琳华, 马宁. 术后持续性护理模式对行胃癌根治术患者生活质量及营养指标的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 661-666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/661.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.661>

0 引言

胃癌为临床常见消化系统恶性肿瘤病症, 其发病率在近些年不断增高, 且病死率较高, 对世界范围内人口生命健康及生活质量均造成了极大影响^[1-3]。目前, 临床多采取根治性手术对胃癌患者予以救治, 可有效切除病灶、延长患者生存期限, 取得了一定效果^[4-6]。相关研究认为, 相较于存活率, 胃癌患者术后健康状态及生活质量可更有效、真实反映其治疗效果与术后康复水平, 且随着医疗模式转变, 当前护理更加注重生活质量的改善^[7,8]。同时, 通过实施有效护理干预, 可协助患者改变不良行为及生活习惯, 促使其正确认知自身疾病, 利于疾病良好转归, 但当前临床实际主要采取常规护理干预措施对胃癌术后患者进行护理, 其多是根据疾病共性制定, 且术后进行相关干预后护理工作发生脱节, 而持续性护理为临床重要护理模式, 可将院内护理延伸至院外, 避免常规护理模式中患者出院后护理工作发生脱节现象, 利于及时解决院外相关健康问题^[9,10]。本研究选取我院78例胃癌患者, 探讨术后持续性护理模式对其胃癌根治术后生活质量及营养状态的影响。如下报告。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取诸暨市中心医院2015-11/2017-06胃癌患者78例, 根据就诊顺序编号, 采取随机数字表法分为对照组($n = 39$)与研究组($n = 39$)。两组年龄、性别、受教育程度、手术类型等临床资料比较无明显差异($P > 0.05$), 见表1, 且本研究经我院伦理委员会审批

表 1 两组一般资料比较 ($n = 39$)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	受教育程度			手术类型		
			小学及以下	初中及高中	大专及以上	远端胃切除	近端胃切除	全胃切除
研究组	55.61 ± 10.13	24/15	19	15	5	29	6	4
对照组	56.12 ± 10.70	26/13	21	13	5	27	7	5
χ^2/t 值	0.216	0.223		0.342			0.402	
P 值	0.829	0.637		0.732			0.688	

表 2 两组FACT-Ga v4分值比较 ($n = 39$, mean ± SD, 分)

组别	护理前	护理1 mo后
研究组	91.10 ± 6.77	61.03 ± 5.15
对照组	90.04 ± 7.18	70.68 ± 6.56
t 值	0.671	7.226
P 值	0.504	0.000

通过。

1.1.2 选取标准: 纳入标准: (1)临床证实为胃癌; (2)均采用胃癌根治术治疗; (3)预计生存期 ≥ 6 mo; (4)知晓本研究, 签署同意书。排除标准: (1)纳入研究前接受放化疗治疗者; (2)存在药物及酒精依赖史者; (3)存在语音、书写、理解及智力障碍者; (4)并发其他恶性肿瘤疾病者; (5)存在腹水、胸腔积液者。

1.2 方法 所有患者均接受胃癌根治术治疗, 并分别采取不同干预措施。

1.2.1 对照组: 采取常规护理, 由科室护理人员4名及护士长1名实施干预, 包括: (1)健康教育, 经口头及健康知识手册等形式对患者进行健康教育, 告知患者胃癌病因病机、胃癌根治术治疗优势、术后及日常相关注意事项等, 加深患者对疾病正确认知, 1次/wk, 30 min/次; (2)术后密切监测患者病情及生命体征变化情况, 出现异常后立即告知医师采取对应处理措施; (3)术后早期积极进行肠内营养支持; (4)常规进行心理疏导, 缓解患者负性情绪, 1次/3 d, 30 min/次; (5)定时对病房进行通风换气、清洁打扫, 保证室内温度及湿度适宜, 早晚分别进行1次, 通风换气时间为20 min/次; (6)出院时常规进行出院指导, 告知患者保持良好作息习惯, 科学饮食, 根据机体状况适量进行体育运动。

1.2.2 研究组: 在对照组基础上采取持续性护理, 挑选临床经验丰富医师2名、护理人员4名及护士长1名实施干预, 成立干预小组, 对患者病情予以评估, 参照评估结果制定术后健康教育内容等干预措施, 主要包括: (1)电话随访, 定时对患者进行电话随访, 评估、掌握患者机体状况, 并参照评估结果对患者术后药物、饮食及

起居注意事项等予以指导, 耐心告知其药物常见不良反应与对应处理措施, 2次/wk, 20 min/次; (2)家庭访视, 定时前往患者家中进行访视, 主要指导患者如何进行自我管理、制定家庭护理方案、实施全身体格检查、监测生命体征等, 1次/wk, 30 min/次; (3)饮食指导, 除术后进行早期肠内营养支持外, 为患者制定科学膳食计划, 告知其多食用清淡、易吸收、易消化食物, 禁止食用生冷、油腻、辛辣等刺激性食物, 多食用水果、蔬菜、禽类及鱼类等食物, 补充机体所必需维生素及蛋白质; (4)心理疏导, 护理人员每周通过电话或上门访视等形式开展1次心理干预, 积极与患者沟通交流, 掌握其心理状态, 针对抑郁、焦虑等情绪进行针对性疏导, 并列举既往接受胃癌根治术后取得良好康复效果的成功病例, 协助患者树立治疗信心; 并每周组织病友返回医院进行1次交流会, 相互交流治疗及康复经验, 互相鼓励, 45 min/次; (5)健康评估, 每周对患者整体健康状况进行1次评估, 参照评估结果及其具体生理病理需求进行对应指导; (6)运动指导, 术后根据患者健康状况鼓励其积极进行健康运动, 包括散步、打太极、骑自行车等, 30 min/次, 1次/d。两组均干预1 mo。

1.2.3 检测方法: 分别于干预前后抽取静脉血4 mL, 置入抗凝管内, 离心(3000 r/min, 10 min)处理, 取上清液, 以免疫分析法测定血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平, 试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司。

1.3 观察指标 (1)生活质量, 分别于护理前后采取FACT-Ga v4(胃癌特异性量表第4版)对两组功能状况、社会/家庭状况、生理状况及情感状况等予以评估, 分值范围为0-108分, 分值越低生活质量改善越好^[11]; (2)抑郁及焦虑评分, 分别于护理前后采取抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)量表予以评估, 分值越低抑郁及焦虑改善效果越好^[12]; (3)护理前后营养状况指标(血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白)水平; (4)护理满意度, 自制护理满意度问卷, 由患者和家属对护理质量与态度、舒适度等予以评估, 非常满意: ≥ 90 分, 满意: 70-89分, 不满意: < 70 分, 总满意度 = (非常满意+满意)/总例数 $\times 100\%$ 。

表 3 两组SDS及SAS分值比较 ($n = 39$, mean \pm SD, 分)

组别	SDS		SAS	
	护理前	护理1 mo 后	护理前	护理1 mo 后
研究组	58.21 \pm 3.25	47.09 \pm 2.43	56.05 \pm 2.87	46.24 \pm 2.31
对照组	59.01 \pm 3.32	51.24 \pm 3.07	55.54 \pm 2.34	49.32 \pm 3.01
t 值	1.075	6.619	0.860	5.069
P 值	0.286	0.000	0.392	0.000

表 4 两组营养状况指标水平比较 ($n = 39$, mean \pm SD, g/L)

时间	组别	前白蛋白	血红蛋白	总蛋白
治疗前	研究组	26.41 \pm 5.18	104.34 \pm 14.21	53.55 \pm 6.73
	对照组	25.92 \pm 5.44	105.40 \pm 13.87	54.21 \pm 6.32
	t 值	0.407	0.333	0.446
	P 值	0.685	0.740	0.657
护理1 mo后	研究组	37.30 \pm 4.38	129.32 \pm 15.45	63.28 \pm 6.63
	对照组	33.37 \pm 5.15	109.34 \pm 14.27	57.61 \pm 7.70
	t 值	3.630	5.933	3.485
	P 值	0.001	0.000	0.001

表 5 两组护理满意度比较 [$n = 39$, n (%)]

组别	非常满意	满意	不满意	总满意度
研究组	27 (69.23)	10 (25.64)	2 (5.13)	37 (94.87)
对照组	18 (46.15)	11 (28.21)	10 (25.64)	29 (74.36)
Z/χ^2	2.157		6.303	
P	0.031		0.012	

统计学处理 通过SPSS20.0对数据进行分析, 计量资料均符合正态分布, 以(mean \pm SD)表示计量资料, t 检验, 以 n (%)表示计数资料, χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FACT-Ga v4分值 护理前两组FACT-Ga v4分值间无明显差异($P > 0.05$), 护理结束后两组FACT-Ga v4分值较护理前降低, 且研究组(61.03 \pm 5.15)分低于对照组($P < 0.05$, 表2)。

2.2 SDS及SAS分值 护理前两组SDS及SAS分值间无明显差异($P > 0.05$), 护理后两组SDS及SAS分值较护理前降低, 且研究组SDS(47.09 \pm 2.43)分及SAS(46.24 \pm 2.31)分低于对照组($P < 0.05$, 表3)。

2.3 营养状况指标 护理前两组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平间无明显差异($P > 0.05$), 护理后两组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平较护理前增高, 且研究组前白蛋白37.30 g/L \pm 4.38 g/L、血红蛋白

129.32 g/L \pm 15.45 g/L、总蛋白63.28 g/L \pm 6.63 g/L高于对照组($P < 0.05$, 表4)。

2.4 护理满意度 两组护理满意度间存在明显差异($P < 0.05$), 且研究组护理满意度(94.87%)高于对照组(74.36%)($P < 0.05$, 表5)。

3 讨论

外科手术为临床治疗胃癌的重要措施, 但手术治疗会损害消化道功能与完整性, 对术后生活质量改善及营养状况恢复均造成了不利影响, 因此为使患者机体功能及早康复, 于疾病必要治疗基础上采取有效护理干预措施极为重要^[13,14]。目前, 临床常规护理场所均为医院, 而受经济条件、医疗资源等因素影响, 多数胃癌患者术后病情稳定后便出院, 其主要康复场所为社区及家庭, 而当前我国社区及家庭护理工作尚存在较大提升空间, 因此患者出院后护理干预发生脱节, 院外康复期间难以获取有效护理服务, 对机体康复产生了不利影响^[15,16]。因此, 临床实际急需一种可于胃癌患者采取根治性手术治疗后进行连续干预的护理模式, 而持续性护理强调自患者入院后对其持续实施干预, 不仅可确保患者院内治疗期间可获取良好护理服务, 还可通过一系列行动设计保证患者可于不同健康照顾场所(如社区、家庭等)内获取有效的连续性、协作性照护^[17-19]。

本研究结果表明, 护理结束后研究组FACT-Ga v4分值改善幅度优于对照组, 与蒋巧红^[20]研究结果具有一致性, 且SDS及SAS分值低于对照组($P < 0.05$), 可见通过

胃癌根治术后实施持续性护理干预, 可更有效缓解胃癌患者负性情绪, 改善其生活质量。分析其原因主要在于: 患者出院后, 由于其对自身疾病缺乏正确认知, 且常规护理模式不注重对患者实施专业指导及管理, 导致其出院后难以遵从医嘱进行规范治疗, 易对术后生活质量改善产生不利影响, 同时, 术后疼痛及疾病自身易致使患者出现不同程度抑郁、焦虑等情绪, 而在持续性护理干预中, 我们通过电话随访及家庭访视等形式开展院外护理, 鼓励患者亲自感受其过程, 利于其规范自身行为; 通过有针对性心理疏导则利于护理人员针对不同患者具体心理状态实施干预, 缓解、消除患者负性情绪, 避免其对患者术后康复产生不利影响。此外, 本研究于心理干预中通过成功病例讲解及病友交流会, 其中成功病例讲解利于患者树立疾病康复信心, 对患者内心产生积极影响, 而病友交流会则可通过同伴教育及疏导等形式减轻患者焦虑、恐惧等情绪, 促使患者生活质量改善。此外, 有国外研究指出, 负性情绪可对大脑神经中枢产生刺激性作用, 致使机体发生内分泌紊乱、血液激素酶含量异常增多, 加剧疼痛感, 且术后胃部功能退化或缺失, 虽可重建消化道, 但其食物存储混合消化能力明显减弱, 患者仅可食用软性食物, 对术后营养状态及生活质量产生不利影响^[21]。

同时, 术后化疗治疗期间需消耗机体中存储的蛋白质及脂肪, 且会损伤机体免疫功能, 也可在不同程度上影响患者机体营养状况和生活质量。而本研究中, 护理后研究组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平高于对照组($P<0.05$), 上述指标均为临床评估机体应用状态的重要指标, 其血清含量越高则提示机体营养状态越好, 因此该结果可证实: 通过实施持续性护理可有效改善患者机体营养状况, 主要是因持续性护理在早期肠内营养支持基础上着重进行健康饮食指导, 协助患者养成规律、科学饮食习惯, 摄取机体功能康复所必需维生素及蛋白质。另由研究结果可知, 研究组护理满意度高于对照组, 表明持续性护理还可提高胃癌根治术后患者护理满意度, 利于减少护患纠纷、树立医院优质服务形象。

总之, 胃癌根治术后采取持续性护理对患者实施干预, 可有效缓解其负性情绪, 改善机体营养状况, 提高其生活质量, 且可有效提高护理满意度, 结合研究作者有如下启示: (1) 患者术后多伴有明显抑郁及焦虑等情绪, 不利于术后机体功能康复, 且会对健康饮食及功能康复训练依从性产生不利影响, 因此术后应重视心理干预; (2) 患者术后营养状态较差, 甚至可出现重度营养不良, 影响术后整体恢复情况, 因此应加强饮食指导, 为患者

制定科学、合理膳食计划。

文章亮点

实验背景

相关研究认为, 相较于存活率, 胃癌患者术后健康状态及生活质量可更有效、真实反映其治疗效果与术后康复水平, 且随着医疗模式转变, 当前护理更加注重生活质量的改善。

实验动机

当前临床实际主要采取常规护理干预措施对胃癌术后患者进行护理, 其多是根据疾病共性制定, 且术后进行相关干预后护理工作发生脱节, 而持续性护理为临床重要护理模式, 可将院内护理延伸至院外, 避免常规护理模式中患者出院后护理工作发生脱节现象, 利于及时解决院外相关健康问题。

实验目标

探讨术后持续性护理模式对其胃癌根治术后生活质量及营养状态的影响。

实验方法

选取78例胃癌患者, 根据就诊顺序编号, 采取随机数字表法分为对照组($n=39$)与研究组($n=39$)。所有患者均接受胃癌根治术治疗, 对照组采取常规护理, 研究组在对照组基础上采取持续性护理, 两组均干预1 mo。统计两组护理前后生活质量(FACT-Ga v4)分值、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、营养状况指标(血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白)水平、护理满意度。

实验结果

护理前两组FACT-Ga v4分值间无明显差异($P>0.05$), 护理结束后两组FACT-Ga v4分值较护理前降低, 且研究组(61.03 ± 5.15)分低于对照组($P<0.05$); 护理后两组SDS及SAS分值较护理前降低, 且研究组SDS(47.09 ± 2.43)分及SAS(46.24 ± 2.31)分低于对照组($P<0.05$); 护理后两组血清前白蛋白、血红蛋白、总蛋白水平较护理前增高, 且研究组前白蛋白 $37.30\text{ g/L}\pm4.38\text{ g/L}$ 、血红蛋白 $129.32\text{ g/L}\pm15.45\text{ g/L}$ 、总蛋白 $63.28\text{ g/L}\pm6.63\text{ g/L}$ 高于对照组($P<0.05$)。

实验结论

胃癌根治术后采取持续性护理对患者实施干预, 可有效缓解其负性情绪, 改善机体营养状况, 提高其生活质

量, 且可有效提高护理满意度。

展望前景

由于时间与人力等资源有限, 本文研究中一些实验数据难免出现偏颇, 在今后还需要进行更多相关理论知识学习与临床实践, 进行样本量更大、观察时间更长、观察指标更多的研究。

4 参考文献

- 1 吉国锋, 张涛, 马冲. 腹腔镜与传统开腹手术治疗中国老年胃癌疗效对比的Meta分析. 中国老年学杂志 2017; 37: 5092-5096 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.20.062]
- 2 毛宏铭, 王光远, 毛洪绪. 肠内营养支持对胃癌患者术后营养状况和免疫功能的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 4362-4363 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.15.125]
- 3 Kobayashi D, Iwata N, Tanaka C, Kanda M, Yamada S, Nakayama G, Fujii T, Koike M, Fujiwara M, Koderu Y. Factors related to occurrence and aggravation of pancreatic fistula after radical gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2015; 112: 381-386 [PMID: 26256914 DOI: 10.1002/jso.24001]
- 4 林雪梅, 全小明, 符梅华, 蔡美君, 谢惠燕. 中医情志护理在胃癌根治术患者围手术期应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2014; 30: 41-43 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2014.20.012]
- 5 陶海娃, 陈松芳, 林小容, 毛燕舞, 叶敏捷, 付奇平, 李小永. 心理护理对胃癌根治术后患者生存质量及免疫功能的影响. 温州医科大学学报 2014; 44: 610-613 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2014.08.017]
- 6 Okabe H, Tsunoda S, Obama K, Tanaka E, Hisamori S, Shinohara H, Sakai Y. Feasibility of Laparoscopic Radical Gastrectomy for Gastric Cancer of Clinical Stage II or Higher: Early Outcomes in a Phase II Study (KUGC04). *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 516-523 [PMID: 27401443 DOI: 10.1245/s10434-016-5383-0]
- 7 徐花, 钟园园. 术后优质护理对胃癌根治术患者胃肠功能恢复的影响. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 750-753 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.05.029]
- 8 郭艳艳, 樊向丽, 亢君. 延续性护理对胃癌患者希望水平的影响. 护理学杂志 2017; 32: 101-102 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.14.101]
- 9 李惠玲, 罗凝香, 许红璐. 胃癌术后出院患者延续性护理需求

- 及影响因素的研究进展. 现代临床护理 2011; 10: 64-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2011.05.029]
- 10 王聪, 王丹丹. 延续性护理干预对全胃切除术后患者健康状况及生活质量的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 333-335 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.03.038]
 - 11 王萍, 冯晓东. 延续性护理对胃癌患者出院后希望水平及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2015; 19: 43-46 [DOI: 10.7619/jcmp.201520014]
 - 12 任亚男, 于志梅, 董树宝. 延续性护理健康教育对胃癌患者术后康复效果的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 766-769 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.06.006]
 - 13 Park MO, Park HA. Development of a nursing practice guideline for pre and post-operative care of gastric cancer patients. *Healthc Inform Res* 2010; 16: 215-223 [PMID: 21818441 DOI: 10.4258/hir.2010.16.4.215]
 - 14 林雪梅, 全小明, 林瑶如, 胡光云, 朱云飞. 延续性护理对胃癌根治术后患者生活质量的影响. 广西医学 2017; 39: 360-363 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.03.22]
 - 15 王佳丽. 围术期整体护理对胃癌根治术患者自尊和应对方式的影响. 国际护理学杂志 2013; 32: 262-263 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2013.02.017]
 - 16 Bowrey DJ, Baker M, Halliday V, Thomas AL, Pulikottil-Jacob R, Smith K. Six weeks of home enteral nutrition versus standard care after esophagectomy or total gastrectomy for cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 187 [PMID: 24885032 DOI: 10.1186/1745-6215-15-187]
 - 17 刘洪敏, 赵岳, 詹宏杰, 李娜, 王会英. 胃癌病人全胃切除术后延续性健康教育对近期生活质量及生理指标的影响. 护理研究 2013; 27: 1262-1264 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.13.051]
 - 18 高明月, 徐晓丽, 杨冬冬, 贾娜, 孙冠, 尹威威. 延续性护理健康教育对胃癌术后患者负性情绪及生活质量的影响. 中国临床研究 2017; 30: 417-419 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.03.041]
 - 19 张莎莎, 王淑艳, 韩瑜. 基于个体的延续护理影响胃癌患者自我效能及生存质量的研究. 国际医药卫生导报 2017; 23: 290-293 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.02.047]
 - 20 蒋巧红. 持续性护理干预对胃癌根治术患者生存质量的影响. 中国实用护理杂志 2010; 26: 70-71 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2010.09.128]
 - 21 Dudeja V, Habermann EB, Zhong W, Tuttle TM, Vickers SM, Jensen EH, Al-Refaie WB. Guideline recommended gastric cancer care in the elderly: insights into the applicability of cancer trials to real world. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 26-33 [PMID: 20645007 DOI: 10.1245/s10434-010-1215-9]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



非酒精性脂肪性肝病对肾脏功能的影响及相关因素分析

马艳红

马艳红, 天津医科大学总医院滨海医院感染性疾病科 天津市 300480

马艳红, 副主任医师, 主要从事慢性肝病的研究.

作者贡献分布: 本文由马艳红独立完成.

通讯作者: 马艳红, 副主任医师, 300480, 天津市滨海新区汉沽医院路28号, 天津医科大学总医院滨海医院感染性疾病科.
ma_yuanzhang@126.com
电话: 022-67127862

收稿日期: 2018-02-26
修回日期: 2018-03-20
接受日期: 2018-03-28
在线出版日期: 2018-04-18

Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease and risk factors

Yan-Hong Ma

Yan-Hong Ma, Department of Infectious Diseases, Binhai Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300480, China

Correspondence to: Yan-Hong Ma, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Binhai Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, 28 Hospital Road, Hangu District, Binhai New District, Tianjin 300480, China. ma_yuanzhang@126.com

Received: 2018-02-26
Revised: 2018-03-20
Accepted: 2018-03-28
Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To assess the renal function in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to identify the risk

factors for renal dysfunction.

METHODS

A total of 856 volunteers who underwent health examination were initially enrolled in this study to identify those with NAFLD. The biochemical indexes of patients with NAFLD and healthy volunteers were statistically analyzed, and the renal function with estimated glomerular filtration rate was calculated. In addition, the risk factors for renal damage were identified.

RESULTS

A total of 253 patients with NAFLD were identified, and the remaining 603 cases were used as a control group. There was no significant difference in serum BUN between the two groups ($t = 1.678$, $P = 0.062$), while other biochemical indexes differed significantly ($P < 0.05$). The prevalence of renal function impairment was higher in individuals with NAFLD compared to those without (28.8% vs 17.5%, $P < 0.0001$). Logistic regression analysis showed that NAFLD was associated with renal function impairment, even after adjustment for demographics and components of metabolic syndrome (OR = 2.85, 95%CI: 1.93-4.21, $P = 0.000$).

CONCLUSION

The biochemical indexes of NAFLD patients are significantly abnormal, and renal function impairment is associated with NAFLD. Patients with NAFLD should be regularly assessed for renal function to avoid progressing into chronic kidney disease and increasing the medical burden.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Chronic kidney disease; Glomerular filtration rate; Renal function impairment

Ma YH. Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease and risk factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 667-672 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.667>

摘要

目的

探讨非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者肾脏功能状况,并对相关因素进行分析。

方法

本研究共纳入856例健康查体者,将其中诊断NAFLD患者的生化学指标与对照组人群进行统计学分析;利用估算的肾小球率过滤(estimated glomerular rate filtration, eGFR)对两组人群肾脏功能进行评价;筛选肾脏损害的影响因素。

结果

筛选出符合NAFLD诊断的患者253例,对照人群603例,两组比较发现血清尿素氮(BUN) $t = 1.678$, P 值为0.062,差异无统计学意义,其他生化学指标 $P < 0.05$,差异均有统计学意义;检出的肾脏功能受损(eGFR < 90 mL/min \cdot 1.73 m 2)患者中,伴NAFLD的患病率高于不伴NAFLD的患者(28.8%和17.5%, $P < 0.0001$)。进一步用Logistic回归分析发现肾脏功能受损与是否NAFLD经调整人口学资料及代谢综合征指标后仍显示相关(OR = 2.85, 95%CI: 1.93-4.21, $P = 0.000$)。

结论

NAFLD患者生化学指标与对照人群比较显示明显差异,肾脏功能受损与NAFLD具有关联性,NAFLD患者应定期进行肾功能评估以避免进展为慢性肾脏疾病而增加远期医疗负担。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 慢性肾脏疾病; 肾小球率过滤; 肾脏功能受损

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在我国是除病毒性肝炎以外所致慢性肝病的主要原因,本研究主要探讨NAFLD患者肾脏功能受损情况及相关生化指标特征,结果发现NAFLD患者生化学指标普遍区别于对照人群,并与肾脏功能受损具有关联性。

马艳红. 非酒精性脂肪性肝病对肾脏功能的影响及相关因素分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 667-672 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.667>

0 引言

目前在国内非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除病毒性肝炎以外所致慢性肝病的主要原因,在发达国家也被公认是最常见的慢性肝脏疾病,在过去的十年中发现它并不局限于肝脏相关疾病带来的诸多问题,这些发现令外界担心,NAFLD可能是一个全新的,额外的针对某些肝外疾病的风险因素,如心血管疾病、慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)、结肠直肠癌、内分泌疾病包括2型糖尿病和甲状腺机能障碍、骨质疏松症等^[1]。本研究主要探讨NAFLD与肾脏功能的关系,引用肾脏病膳食改良试验公式(modification of diet in renal disease, MDRD)计算的肾小球率过滤(estimated glomerular rate filtration, eGFR)对肾脏功能进行评估,同时对NAFLD人群生化学指标特征进行分析,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究收集了2016-12于天津医科大学总医院滨海医院查体中心进行健康体检的人群共计979例。剔除数据不全等诸多因素,进入研究的人群共856例,其中诊断NAFLD的病例253例,定义为NAFLD组,男性60例,女性193例,年龄为46.69岁 \pm 14.65岁,其他非NAFLD人群603例为对照人群,男性183例,女性420例,年龄为43.31岁 \pm 13.72岁。人口学资料主要包括采集患者姓名、性别、年龄等,是否伴发糖尿病及高血压病史,排除标准:饮酒,合并病毒性肝炎及肾脏基础疾病者,存在严重系统性疾病及肿瘤患者不纳入本次研究。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 患者空腹接受肝实质超声检查,超声结果呈现光点细密近场回声增强、远场回声减弱定义为脂肪肝,NAFLD为由超声检测发现肝脂肪变性并符合排除标准的疾病。同时抽取清晨空腹静脉血,应用大型全自动生化仪进行肝功能、肾功能、血脂、血糖等生化学检测,并记录丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(uric acid, UA)、肌酐(Serum creatinine, Scr)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)及空腹血糖(GLU)等指标。

1.2.2 肾脏功能评价: 除血清SCr、BUN及UA外,同时采用简化的美国肾脏病膳食改良试验公式MDRD,计算eGFR并进行比较,公式为 $eGFR(\text{mL}/\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2) = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$ 。肾脏功能受损定义为eGFR < 90 mL/min \cdot 1.73 m 2 。慢性肾脏疾病(CKD)国

表 1 非酒精性脂肪性肝病组与对照人群组肝肾功能等相关指标的比较 (mean ± SD)

项目	NAFLD组	对照人群组	t值	P值
人数 (n)	253	603		
ALT (U/L)	28.98 ± 15.28	16.96 ± 10.03	7.32 ^b	0.000
AST (U/L)	24.08 ± 9.32	20.91 ± 6.52	4.93 ^b	0.000
GGT (U/L)	36.57 ± 18.50	21.01 ± 17.02	8.62 ^b	0.000
BUN (mmol/L)	4.99 ± 1.17	4.78 ± 1.29	1.68	0.062
UA (μmol/L)	329.66 ± 77.79	237.61 ± 67.13	10.36 ^b	0.000
SCr (μmol/L)	62.81 ± 14.08	59.84 ± 12.39	2.91 ^b	0.004
TCHO (mmol/L)	5.52 ± 1.23	5.02 ± 1.09	5.87 ^b	0.000
TG (mmol/L)	2.12 ± 1.39	1.33 ± 1.06	8.10 ^b	0.000
GLU (mmol/L)	6.08 ± 1.47	5.47 ± 0.80	6.81 ^b	0.000

^bP<0.01与对照人群组相比。NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; G-GT: 谷氨酰转肽酶; BUN: 血尿素氮; UA: 血尿酸; SCr: 血肌酐; TCHO: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; GLU: 空腹血糖。

表 2 非酒精性脂肪性肝病组与对照人群组发生肾脏功能受损情况比较 n (%)

组别	n	肾脏功能受损	
		无	有
NAFLD组	253	180 (71.15)	73 (28.85)
对照人群组	603	497 (82.42)	106 (17.58)

两组比较Pearson χ^2 值为13.03, P值为0.000, 差异有统计学意义。NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病。

际公认标准为GFR<60 mL/min·1.73 m²或GFR>60 mL/min·1.73 m²伴蛋白尿(≥+1)。

统计学处理 采用SPSS23.0软件对所有数据进行统计和分析。计量资料用均值±标准差进行统计描述, 组间比较采用独立样本t检验, 计数资料用百分数描述, 组间比较采用 χ^2 检验, 对引起肾脏功能受损的危险因素采取Logistic回归分析, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD在普通人群的发生情况 进入研究的856例人群, 253例确诊NAFLD, 占普通人群的29.56%, 男女比例为1:3.22。

2.2 不同组别生化学指标的比较 对两组人群的肝肾功能及血糖血脂的各项指标进行独立样本t检验, 检验结果显示除血BUN组P值>0.05外, 其他各项指标P值均<0.05, 差异有统计学意义(表1)。

2.3 不同组别患者肾脏功能比较 血SCr检测虽然能较准确的反映肾实质受损的情况, 但并不能灵敏的发现早期肾脏损害, 利用eGFR对856例人群肾脏功能进行评估, 发现179例(20.91%)出现肾脏功能受损, 其中NAFLD患

者中发生73例, 占总NAFLD人群的28.85%, 对照人群发生106例, 占对照人群组的17.58%。两组发生肾脏功能受损差异有统计学意义($\chi^2 = 13.03, P = 0.000$)(表2)。

2.4 肾脏功能受损相关因素 将856例研究人群按是否出现肾脏功能受损进行二分类, 对可能引起肾脏功能受损的危险因素如年龄、性别、体重、合并NAFLD、高血压史、糖尿病史进行赋值, 并行单因素Logistic回归分析, NAFLD与肾脏功能受损在未经调整的Logistic回归分析中OR = 3.32, 95%CI: 2.27-4.85, P<0.000。经调整年龄、性别及代谢指标后发现NAFLD和高血压史为肾脏功能受损的独立危险因素(表3)。

3 讨论

NAFL作为常见病多发病, 它涵盖了从良性单纯性脂肪肝到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)再到肝硬化等一系列疾病状态^[2,3], 其临床病理基础为肝脏组织中脂肪沉积过多, 其中的NASH会随着时间而增加患终末期肝脏疾病和肝细胞癌的风险^[4,5]。由于全球流行的肥胖和2型糖尿病(T2DM), NAFLD的发病率迅速增长, 在西方人群中^[6], 该疾病的患病率为20%-40%, 在肥胖和2型糖尿病患者中上升到70%-90%。我们的研究发现普通人群NAFLD患病率为29.56%, 近筛查人口数的三分之一, 较高的患病率和庞大的患病人口, 已经成为一种全球日益严重的公共卫生问题, 并且预测NAFLD已经成为在未来十年接受肝移植可能的最重要的举措之一^[7]。

近几年的研究发现NAFLD不仅影响肝脏, 还可以增加患肝外疾病的风险, 2型糖尿病, 心血管疾病均得到证实, 对医疗资源产生相当大的影响。本次研究中发现, NAFLD患者中ALT、AST、GGT、UA、SCr、

表 3 肾脏功能受损的独立危险因素

危险因素	B	标准误差	Walds值	显著性	OR (95%CI)
常量	-2.213	0.142	241.212	0.000	0.109
高血压史	0.951	0.219	18.843	0.000	2.587 (1.684–3.974)
NAFLD	1.046	0.199	27.537	0.000	2.846 (1.926–4.206)

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病.

TCHO、TG、GLU等生化学指标均较对照人群水平偏高($P<0.05$), 考虑为该人群较易发生代谢紊乱, 并可通过糖、脂、蛋白质三大代谢间的交互作用干扰脂肪的正常代谢,最终诱发代谢综合征, 并通过过量的游离脂肪酸和低水平的炎症因子导致肝脏损伤不断进展^[8], 在分析过程中, 我们发现了一个有趣的结果, 血BUN水平虽然在NAFLD组高于对照人群组, 但统计结果显示 t 值为1.68, $P>0.05$ 两组差异无统计学意义, 分析可能导致的原因: BUN是蛋白质代谢的终产物, 主要在肝脏合成, 并通过肾脏排泄, 当患NAFLD时, 肝脏合成功能轻度下降可能会影响到尿素的合成, 而肾脏强大的代偿能力, GFR下降50%以下时, 血BUN才逐渐升高, BUN变化往往发生在SCr下降之后, 同时BUN受食物等肾外因素干扰较SCr更加明显, 但以上结果还需更多样本的研究, 以排除抽样误差的可能.

NAFLD除了与糖尿病及心脑血管疾病相关外, 越来越多的研究发现其与CKD分享了许多重要的心血管代谢风险因子和共同的致病机制, 他们之间的关联仿佛独立于肥胖、高血压、糖尿病和其他潜在的混杂因素, NAFLD不仅是CKD的标志,也可能在CKD的发病机制中发挥作用, Hamad等^[9]发现肾脏功能受损可以发生在糖尿病和非糖尿病的NAFLD患者身上; 韩国的一项前瞻性研究^[10]也发现NAFLD与GGT浓度升高和CKD的风险增加有关(在非糖尿病、非高血压的韩国男人中, 无论是否合并代谢综合征). 本研究利用eGFR发现NAFLD患者中发生肾脏功能受损比例明显高于非NAFLD人群, 而常规肾脏功能指标SCr虽然在两组人群差别有统计学意义(62.81 ± 14.08 vs 59.84 ± 12.39), 但因其本身的局限性及肾脏功能的代偿性, 并不能很好的做出预测, NAFLD人群中的高肾脏功能受损率预示着远期发生或发展为CKD概率可能会增加, 国外的一些研究也证实了这一观点, 如日本的一项研究^[11]观察了5561例NAFLD患者5.5年累计发展成CKD者263例, 累计率为3.1%, 10年为12.2%, 这项研究推断低水平的eGFR, 增加了CKD发展的风险, 究其原因可能是由于发生脂肪变或炎性的肝脏组织释放某些促炎/促凝血介质以及促纤维化因子, 这些因子进一步促进血管和肾

脏损害; 或者其本身就可以导致胰岛素抵抗和动脉粥样硬化性血脂障碍^[7,12,13]; 营养条件诱发的果糖饮食过量和维生素D缺乏^[14]也可导致NAFLD和CKD; 还有一些研究机制发现^[15]肝脏脂肪变性可以改变肠屏障功能和微生物群组成^[16,17], 使尿毒症毒性代谢产物累积, 造成肾脏损伤.

有些学者将NAFLD造成肾功能受损的原因归结为其他因素. Chalmers等^[18]认为NAFLD患者过高的体重指数和肾脏功能具有较强的相关性, 他们在胰岛素抵抗, 高脂血症, 内皮功能紊乱, 睡眠障碍等并发症的出现中表现出极其相似的生物生理学关联. 另几项研究发现^[19-21]在脂肪肝受试者中肾功能和肝脏组织学之间的关系表现为NASH与eGFR下降、蛋白尿的发生显著相关, 并且eGFR和肝组织活检的肝脏脂肪沉积程度无关. 针对NAFLD和CKD的关联性, 有些学者也提出了相反的意见, 一项NAFLD与健康个体的大型组织学研究^[22]发现: 单纯性脂肪肝与CKD不相关. 一项美国的研究^[23]发现成年人中超声诊断的NAFLD患者与CKD亦不相关. 我们的研究将可能引起肾脏功能受损的风险因素进行Logistic回归分析, 观察到NAFLD与肾脏功能受损显示相关($OR = 2.85$, $95\%CI: 1.93-4.21$, $P = 0.000$), 而独立于潜在的混杂因素(人口学及代谢指标等).

虽然一些横断面研究和病例对照研究^[24-27]证实了以上理论的存在性, 但科学是严谨的, 确定NAFLD和肾脏功能受损甚至CKD之间的交互作用的数据仍然有限. 考虑到异质性和纵向研究数据多为小样本, 迫切需要进一步的研究来证实NAFLD和肾脏功能的关系, 尤其需要更多的前瞻性研究, 包括肾脏和肝脏组织学方面的研究, 从而真正解开这些疾病之间的关联. 如果在未来大规模前瞻性研究能够证实NAFLD的潜在不利因素影响肾脏疾病进展, 将值得特别期待.

文章亮点

实验背景

目前非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)全球发病率居高不下, 除其本身是代谢

综合征的肝脏表现之外,肝外的并发症也逐渐被重视,经证实NAFLD是心血管疾病的独立危险因素,并与糖尿病、高脂血症等相关,但与肾脏功能是否存在关联性,不同的研究得出不同的结论。

实验动机

近年来,NAFLD的肝外并发症是目前国内外研究的热点问题,本研究主要探讨NAFLD患者与健康人群在肾脏功能上是否存在差异,以便对肾脏进行管理和探讨新的应对方法。

实验目标

通过研究,观察普通人群发生NAFLD时的生化学特征及肾脏功能状况,以便对高危人群进行早期诊断,及时评估肾脏功能水平,防止慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的发生与发展。

实验方法

对查体中心的856例健康体检者进行数据采集及分析,其中诊断NAFLD的253例患者与603例对照人群进行生化学指标的统计学分析;利用估算的肾小球率过滤对两组人群肾脏功能进行评价;并通过Logistic回归分析筛选出肾脏功能受损的影响因素。

实验结果

本研究已达到实验目标。通过观察发现NAFLD组部分生化学指标与对照人群组比较差异有统计学意义,检出的肾脏功能受损患者中,伴NAFLD的患病率高于不伴NAFLD的患者,经Logistic回归分析发现NAFLD为肾脏功能受损独立危险因素。

实验结论

本结论证实NAFLD患者生化学指标异于对照人群,并且具有更高的肾脏功能受损率,针对NALFD患者除关注其代谢因素外,还应指导临床医生对NAFLD患者肾脏功能予以重视,及时采取措施避免进展为CKD而增加远期的临床负担。

展望前景

将来可扩大样本量,进一步探讨NAFLD患者生化学特征及肾脏功能状况,以便对高危人群进行早期诊断,及时评估肾脏功能水平。

4 参考文献

- 1 Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174-1197 [PMID: 24002776 DOI: 10.1002/hep.26717]
- 2 Cano A, Alonso C. Deciphering non-alcoholic fatty liver

- disease through metabolomics. *Biochem Soc Trans* 2014; 42: 1447-1452 [PMID: 25233430 DOI: 10.1042/BST20140138]
- 3 Karim MF, Al-Mahtab M, Rahman S, Debnath CR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)--A Review. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 873-880 [PMID: 26620035]
- 4 Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 447-452 [PMID: 25019921 DOI: 10.3238/arztebl.2014.0447]
- 5 Scalera A, Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocarcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9217-9228 [PMID: 25071314 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9217]
- 6 Fisher CP, Kierzek AM, Plant NJ, Moore JB. Systems biology approaches for studying the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15070-15078 [PMID: 25386055 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15070]
- 7 Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 297-310 [PMID: 28218263 DOI: 10.1038/nrneph.2017.16]
- 8 Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9330-9337 [PMID: 25071327 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9330]
- 9 Hamad AA, Khalil AA, Connolly V, Ahmed MH. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and kidney function: a communication between two organs that needs further exploration. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13: 161-165 [PMID: 23432982 DOI: 10.1016/j.ajg.2012.06.010]
- 10 Chang Y, Ryu S, Sung E, Woo HY, Oh E, Cha K, Jung E, Kim WS. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* 2008; 57: 569-576 [PMID: 18328362 DOI: 10.1016/j.metabol.2007.11.022]
- 11 Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kato K, Tanabe M, Ogawa K, Hara S, Kobayashi T. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2011; 50: 1081-1087 [PMID: 21576832]
- 12 Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 638-652 [PMID: 25085644 DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.05.019]
- 13 Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? *J Hepatol* 2011; 54: 1020-1029 [PMID: 21145850 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.007]
- 14 Musso G, Cassader M, Cohnsey S, De Micheli F, Pinach S, Saba F, Gambino R. Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Diabetes Care* 2016; 39: 1830-1845 [PMID: 27660122 DOI: 10.2337/dc15-1182]
- 15 Musso G, Cassader M, Cohnsey S, Pinach S, Saba F, Gambino R. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med* 2015; 21: 645-662 [PMID: 26432021 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.08.005]
- 16 Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- 17 Reilly NR, Leibold B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015; 62: 1405-1411 [PMID: 25617505 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.013]
- 18 Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O. The role of obesity and

- its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 352-364 [PMID: 17045221 DOI: 10.1053/j.ackd.2006.07.010]
- 19 Sesti G, Fiorentino TV, Arturi F, Perticone M, Sciacqua A, Perticone F. Association between noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e88569 [PMID: 24520400 DOI: 10.1371/journal.pone.0088569]
- 20 Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Kanemasa K, Matsubara H, Okanoue T, Yoshikawa T. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism* 2011; 60: 735-739 [PMID: 20817213 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.07.022]
- 21 Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2166-2171 [PMID: 20724519 DOI: 10.2215/CJN.05050610]
- 22 Choudhary NS, Saraf N, Kumar N, Rai R, Saigal S, Gautam D, Lipi L, Rastogi A, Goja S, Bhangui P, Ramchandra SK, Sooin AS. Nonalcoholic fatty liver is not associated with incident chronic kidney disease: a large histology-based comparison with healthy individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 441-443 [PMID: 26636408 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000531]
- 23 Sirota JC, McFann K, Targher G, Chonchol M, Jalal DI. Association between nonalcoholic liver disease and chronic kidney disease: an ultrasound analysis from NHANES 1988-1994. *Am J Nephrol* 2012; 36: 466-471 [PMID: 23128368 DOI: 10.1159/000343885]
- 24 Shen Z, Munker S, Luo F, Ma H, Yu C, Li Y. Effect of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Estimated Glomerular Filtration Rate Could Be Dependent on Age. *PLoS One* 2015; 10: e0130614 [PMID: 26087253 DOI: 10.1371/journal.pone.0130614]
- 25 Zeng J, Sun C, Sun WL, Chen GY, Pan Q, Yan SY, Xu ZJ, Chen YW, Fan JG. Association between non-invasively diagnosed hepatic steatosis and chronic kidney disease in Chinese adults on their health check-up. *J Dig Dis* 2017; 18: 229-236 [PMID: 28296249 DOI: 10.1111/1751-2980.12465]
- 26 Huh JH, Kim JY, Choi E, Kim JS, Chang Y, Sung KC. The fatty liver index as a predictor of incident chronic kidney disease in a 10-year prospective cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0180951 [PMID: 28738057 DOI: 10.1371/journal.pone.0180951]
- 27 Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, Hultcrantz R, Hagström H, Yoon SK, Charatcharoenwittaya P, George J, Barrera F, Haflíðadóttir S, Björnsson ES, Armstrong MJ, Hopkins LJ, Gao X, Francque S, Verrijken A, Yilmaz Y, Lindor KD, Charlton M, Haring R, Lerch MM, Rettig R, Völzke H, Ryu S, Li G, Wong LL, Machado M, Cortez-Pinto H, Yasui K, Cassader M. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001680 [PMID: 25050550 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001680]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



胃肠道恶性肿瘤腹腔镜手术对下肢深静脉血栓形成的临床分析

吴贵阳, 叶甫波, 陈国平

吴贵阳, 叶甫波, 陈国平, 台州市立医院胃肠外科 浙江省台州市 318000

吴贵阳, 主治医师, 主要从事胃肠疾病的研究.

作者贡献分布: 吴贵阳、叶甫波及陈国平共同完成此篇稿件.

通讯作者: 吴贵阳, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区中山东路 381号, 台州市立医院胃肠外科. shan68414735@163.com

收稿日期: 2018-02-26

修回日期: 2018-03-20

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Deep vein thrombosis of the lower extremities after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer: Incidence and risk factors

Gui-Yang Wu, Fu-Bo Ye, Guo-Ping Chen

Gui-Yang Wu, Fu-Bo Ye, Guo-Ping Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Gui-Yang Wu, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, 381 Zhongshan East Road, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. shan68414735@163.com

Received: 2018-02-26

Revised: 2018-03-20

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To compare the incidence of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremities after laparoscopic and

open surgery for gastrointestinal malignancies.

METHODS

A total of 158 patients who underwent radical resection for rectal or gastric cancer at our hospital from December 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into either an observation group (79 patients) or a control group (79 patients). The observation group underwent laparoscopic surgery, and the control group underwent traditional laparotomy. Operative time, intraoperative blood loss, postoperative exhaust, hospital stay, complications, and preoperative and postoperative thromboplastin time (TT), D-dimer (DD), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and thromboelastography (TEG) were compared between the two groups.

RESULTS

Operative time was significantly longer and the number of DVT cases was significantly more in the observation group than in the control group (209.47 min \pm 30.17 min *vs* 174.33 min \pm 30.29 min, 26 *vs* 15, $P < 0.05$). Postoperative blood loss and postoperative complications were significantly lower in the observation group than in the control group (300.18 mL \pm 50.29 mL *vs* 379.45 mL \pm 50.49 mL, 6 *vs* 16, $P < 0.05$). At 1 d after surgery, PT was prolonged and APTT was shortened in the observation group compared with preoperative value and that of the control group (PT: 12.94 s \pm 0.88 s *vs* 11.19 s \pm 0.86 s, 11.75 s \pm 0.90 s, $P < 0.05$; APTT: 26.28 s \pm 2.54 s *vs* 30.23 s \pm 2.68 s, 30.99 s \pm 2.51 s, $P < 0.05$). The DD contents at 1, 3, and 5 d after operation (1.77 s \pm 0.23 s, 2.30 s \pm 0.45 s, and 2.28 s \pm 0.46 s, respectively) were significantly higher in the observation group compared with preoperative value (1.29 s \pm 0.25 s) and those of the control group (1.49 s \pm 0.26 s, 1.68 s \pm 0.42 s, and 1.70 s \pm 0.41 s, respectively)

($P < 0.05$). The MA values at 1, 3, and 5 d after surgery in the observation group were higher than those of the control group ($69.68 \text{ mm} \pm 6.48 \text{ mm}$ vs $65.97 \text{ mm} \pm 6.15 \text{ mm}$, $70.51 \text{ mm} \pm 6.41 \text{ mm}$ vs $67.02 \text{ mm} \pm 6.31 \text{ mm}$, $72.03 \text{ mm} \pm 6.89 \text{ mm}$ vs $69.60 \text{ mm} \pm 6.47 \text{ mm}$). The α values at 1, 3, and 5 d in the observation group (70.02 ± 4.33 , 70.71 ± 4.47 , and 73.08 ± 4.25 , respectively) were significantly higher than preoperative value (60.20 ± 4.29) and those of the control group (65.69 ± 4.22 , 67.48 ± 4.36 , and 68.98 ± 4.51 , respectively) ($P < 0.05$). There was a significant difference in age, smoking status, ASA classification, tumor stage, and hypertension between DVT and non-DVT patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The incidence of DVT after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer surgery is higher than that after traditional laparotomy.

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

Key Words: Gastrointestinal neoplasms; Deep vein thrombosis; Laparoscopy; Open surgery

Wu GY, Ye FB, Chen GP. Deep vein thrombosis of the lower extremities after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer: Incidence and risk factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 673-679 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.673>

摘要

目的

分析腹腔镜与开腹胃肠道恶性肿瘤术后患者形成下肢深静脉血栓影响。

方法

选取2015-12/2017-12间在本院因直肠或者胃恶性肿瘤而准备进行根治性肿瘤切除手术患者158例, 依据随机数字表法将其分成两组, 观察组(79例)患者行腹腔镜相关手术, 对照组(79例)患者行传统开腹手术; 观察患者深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)发生率、手术时间、术中出血量及术后排气、住院时间、并发症状况, 患者术前与术后1、3、5 d凝血酶凝固时间(thromboplastin time, TT)、D-二聚体(D-Dimer, DD)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)指标改变状况。

结果

观察组患者手术时间、发生DVT例数为209.47分±30.17分、26例, 高于对照组的174.33分±30.29分、

15例, 术后中出血量、术后并发症人数为300.18 mL±50.29 mL、6例, 低于对照组的379.45 mL±50.49 mL、16例, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组术后1 d PT为12.94 s±0.88 s较术前11.19 s±0.86 s及对照组11.75 s±0.90 s延长、术后1 d APTT 26.28 s±2.54 s较术前30.23 s±2.68 s及对照组30.99 s±2.51 s缩短、术后1、3、5 d DD含量1.77 s±0.23 s、2.30 s±0.45 s、2.28 s±0.46 s较术前1.29 s±0.25 s及对照组1.49 s±0.26 s、1.68 s±0.42 s、1.70 s±0.41 s升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者术后1、3、5 d MA值分别为69.68 mm±6.48 mm、70.51 mm±6.41 mm、72.03 mm±6.89 mm较术前63.80 mm±6.52 mm和对照组65.97 mm±6.15 mm、67.02 mm±6.31 mm、69.60 mm±6.47 mm, 术后1、3、5 d α 值分别为70.02±4.33、70.71±4.47、73.08±4.25较术前60.20±4.29和对照组65.69±4.22、67.48±4.36、68.98±4.51显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); DVT和非DVT患者在年龄、是否吸烟、ASA分级、肿瘤分期、是否有高血压间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

腹腔镜胃肠道恶性肿瘤手术后DVT发生率要高于传统开腹手术。

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

关键词: 胃肠道肿瘤根治术; 下肢深静脉血栓; 腹腔镜; 开腹手术

核心提要: 腹腔镜胃肠道恶性肿瘤手术后深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)发生率要高于传统开腹手术, 血栓弹力图对术后7 d下肢深静脉血栓发生有一定预测价值, 对DVT高危人群及时、有效进行抗凝治疗可降低相关并发症几率。

吴贵阳, 叶甫波, 陈国平. 胃肠道恶性肿瘤腹腔镜手术对下肢深静脉血栓形成的临床分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 673-679 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.673>

0 引言

伴随内镜技术和微创外科迅速发展, 临床上腹腔镜技术得到了广泛使用. 腹腔镜可帮助外科手术医师将患者腹腔影像在屏幕上显示, 同时采用精密手术器械进行一些精细手术, 降低了患者手术创伤及疼痛, 缩短了患者术后住院与康复时间^[1,2]. 但随着腹腔镜领域与手术范围不断增大, 一些手术变的越来越复杂, 而相关手

表 1 两组患者临床资料状况对比 ($n = 79$)

组别	男/女	平均年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	ASA分级		高血压	糖尿病	冠心病
				I、II级	III级			
观察组	42/37	62.18 ± 7.29	23.85 ± 3.19	63	16	25	28	12
对照组	40/39	61.23 ± 7.42	23.41 ± 3.37	65	14	23	30	10
t/χ^2	1.083	2.117	0.963	1.227	2.194	0.864	1.005	1.273
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 2 患者手术中及手术后相关指标状况对比 ($n = 79$)

组别	手术时间(分)	出血量(mL)	DVT发生例数	排气时间(d)	住院时间(d)	术后并发症			
						肺部感染	切口感染	泌尿系感染	吻合口瘘
观察组	209.47 ± 30.17	300.18 ± 50.29	26	2.07 ± 0.38	7.06 ± 1.18	1	2	1	2
对照组	174.33 ± 30.29	379.45 ± 50.49	15	3.39 ± 0.41	8.49 ± 1.23	4	5	3	4
t/χ^2	13.057	1.468	10.446	11.732	12.086			11.552	
P	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05			< 0.05	

DVT: 深静脉血栓形成。

术并发症也逐渐引起人们的关注。下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)为静脉回流发生障碍的一种疾病,由深静脉中血压出现异常凝结而产生,一般在双下肢静脉中多发,多见于小腿肌间肠系膜静脉、静脉丛、股静脉及腘静脉等,脱落血栓可能会造成肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)与血栓后综合征等,增大了社会与家庭医疗成本,对患者康复产生影响^[3-5]。当前关于腹腔镜手术是不是比开腹手术更容易出现术后DVT依然没有定论,因此,本文通过分析腹腔镜胃肠道术后患者形成下肢深静脉血栓影响,为临床患者治疗提供一些借鉴。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料: 选取2015-12/2017-12间在本院因直肠癌或者胃恶性肿瘤而准备进行根治性肿瘤切除手术患者158例,依据随机数字表法将其分成两组,观察组(79例)与对照组(79例);本研究医院伦理委员会批准,患者及家属知情并同意;两组患者临床资料状况对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: 患者ASA分级在I至III级间;年龄在18至75岁间;排除标准: (1)全身感染没有控制或者伴有胃肠道穿孔; (2)直肠癌手术还需进行挖肛者; (3)有神经疾病或者孕妇; (4)肿瘤出现转移者; (5)肝肾功能出现障碍,凝血功能异常、血小板计数异常、有出血倾向者; (6)术前静脉血管造影后者超声检测为深静脉血栓者; (7)准备进行姑息性手术者。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 手术前三天进行肝肾功能、血常规、X胸片、心电图及凝血功能等常规检测;手术前24 h超声检测髂静脉与股深、浅静脉,双下肢肌间静脉丛,下腔静脉,判别患者有没有合并深静脉血栓;糖尿病和高血压患者在血糖与血压控制到适宜范围内在进行手术;手术前6 h禁止饮食、4 h禁止饮水。

1.2.2 手术方式: 观察组患者行腹腔镜相关手术,胃癌患者进行腹腔镜辅下胃大部切除联合MGJA手术与腹腔镜下全胃切除联合E-JR手术,气腹建立使用CO₂,气腹压力在10-12 mmHg,经过脐做一个12 mm切口,腹腔镜探头置入,在左中腹、右上腹、左下腹及中腹做切口,手术器具置入。患者选取Trendelenburg体位手术,手术以后将腹腔内部CO₂排净,切口缝合。结直肠癌恶性肿瘤患者使用“五孔”或者“四孔”操作,依据患者肿瘤所在位置(直肠、乙状或者右半结肠、横结肠等)行切口,器械置入,手术结束后将腹腔内部CO₂排净,切口缝合。对照组患者行传统开腹手术,术后患者都进行肠外营养治疗。

对于术后超声检测显示存在DVT患者,给予低分子肝素4000 IU皮下注射,每天一次,或者口服5 mg利伐沙班,每天一次,连续抗凝治疗14 d。同时每天使用超声连续监测下肢DVT消退状况。

1.3 观察指标 两组患者术后1-7 d进行双下肢静脉超声检测,计算DVT发生率,并观察患者手术时间、术中出血量及术后排气、住院时间、并发症状况;观察患者术前与术后1、3、5 d凝血酶凝固时间(thromboplastin

表 3 两组患者围手术期凝血功能改变状况对比 (n = 79)

组别		DD (mg/L)	PT (s)	TT (s)	APTT (s)
观察组	术前	1.29 ± 0.25	11.19 ± 0.86	17.59 ± 1.06	30.23 ± 2.68
	术后1 d	1.77 ± 0.23 ^a	12.94 ± 0.88 ^a	17.02 ± 1.10	26.28 ± 2.54 ^a
	术后3 d	2.30 ± 0.45 ^a	11.75 ± 0.90	17.06 ± 1.33	27.69 ± 2.55
	术后5 d	2.28 ± 0.46 ^a	11.38 ± 0.85	17.69 ± 1.28	29.71 ± 2.64
	F	13.066	12.375	1.462	11.790
对照组	术前	1.29 ± 0.27	11.48 ± 0.82	17.35 ± 1.16	30.05 ± 2.48
	术后1 d	1.49 ± 0.26	11.75 ± 0.90	17.13 ± 1.20	30.99 ± 2.51
	术后3 d	1.68 ± 0.42	11.68 ± 0.87	17.29 ± 1.31	31.20 ± 2.49
	术后5 d	1.70 ± 0.41	11.36 ± 0.91	17.75 ± 1.26	30.01 ± 2.64
	F	0.986	1.473	1.005	0.887
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

^aP<0.05, 与对照组对比. DD: D-二聚体; PT: 凝血酶原时间; TT: 凝血酶凝固时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间.

表 4 两组患者围手术期内血栓弹力图参数状况对比 (n = 79)

组别		MA (mm)	R (分)	α (degree)	K (分)
观察组	术前	63.80 ± 6.52	6.06 ± 1.20	60.20 ± 4.29	1.70 ± 0.58
	术后1 d	69.68 ± 6.48 ^a	5.77 ± 1.26	70.02 ± 4.33 ^a	1.75 ± 0.55
	术后3 d	70.51 ± 6.41 ^a	5.81 ± 1.21	70.71 ± 4.47 ^a	1.69 ± 0.59
	术后5 d	72.03 ± 6.89 ^a	5.99 ± 1.19	73.08 ± 4.25 ^a	1.71 ± 0.51
	F	13.571	1.297	12.308	0.972
对照组	术前	64.48 ± 6.27	6.19 ± 1.14	61.09 ± 4.18	1.79 ± 0.60
	术后1 d	65.97 ± 6.15	6.15 ± 1.18	65.69 ± 4.22	1.81 ± 0.57
	术后3 d	67.02 ± 6.31	6.04 ± 1.08	67.48 ± 4.36	1.82 ± 0.51
	术后5 d	69.60 ± 6.47	6.09 ± 1.30	68.98 ± 4.51	1.73 ± 0.49
	F	11.455	1.305	11.007	1.334
P		< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05

^aP<0.05, 与对照组对比.

time, TT)、D-二聚体(D-Dimer, DD)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和血栓弹力图(thromboela-stogram, TEG)指标改变状况.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料(mean±SD)表示, 独立样本t检验, 组内不同时间点凝血功能与血栓弹力图参数对比采用重复测量方差检验, 计数资料χ²检验, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者手术中及手术后相关指标状况 观察组患者手术时间、发生DVT例数为209.47分±30.17分、26例, 高于对照组的174.33分±30.29分、15例, 术后中出血量、术后并发症人数为300.18 mL±50.29 mL、6例,

低于对照组的379.45 mL±50.49 mL、16例, 差异均有统计学意义(P<0.05), 详见表2.

2.2 两组患者围手术期凝血功能改变状况 观察组术后1 d PT为12.94 s±0.88 s较术前11.19 s±0.86 s及对照组11.75 s±0.90 s延长、术后1 d APTT为26.28 s±2.54 s较术前30.23 s±2.68 s及对照组30.99 s±2.51 s缩短、术后1、3、5 d DD含量1.77 s±0.23 s、2.30 s±0.45 s、2.28 s±0.46 s较术前1.29 s±0.25 s及对照组1.49 s±0.26 s、1.68 s±0.42 s、1.70 s±0.41 s升高, 差异均有统计学意义(P<0.05), 详见表3.

2.3 两组患者围手术期内血栓弹力图参数状况 观察组患者术后1、3、5 d MA值分别为69.68 mm±6.48 mm、70.51 mm±6.41 mm、72.03 mm±6.89 mm较术前63.80 mm±6.52 mm和对照组65.97 mm±6.15 mm、

表 5 都胃肠道肿瘤术后患者DVT高危因素分析 n (%)

项目	DVT ($n = 41$)	非DVT ($n = 117$)	χ^2	P
年龄(岁)			10.894	<0.05
<60	9 (21.95)	67 (57.26)		
≥60	32 (78.05)	50 (42.74)		
吸烟			11.753	<0.05
是	21 (51.22)	27 (23.08)		
否	20 (48.78)	90 (76.92)		
ASA分级			12.074	<0.05
I、II级	25 (60.98)	103 (80.47)		
III级	16 (39.02)	14 (10.93)		
肿瘤分期			10.963	<0.05
1、2期	20 (48.78)	91 (77.78)		
3期	21 (51.22)	26 (22.22)		
高血压			14.268	<0.05
是	22 (53.66)	88 (75.21)		
否	19 (46.34)	29 (24.79)		

67.02 mm±6.31 mm、69.60 mm±6.47 mm, 术后1、3、5 d α 值分别为70.02±4.33、70.71±4.47、73.08±4.25较术前60.20±4.29和对照组65.69±4.22、67.48±4.36、68.98±4.51显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表4。

2.4 胃肠道肿瘤术后患者DVT高危因素分析 DVT和非DVT患者在年龄、是否吸烟、ASA分级、肿瘤分期、是否有高血压间差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表5。

3 讨论

1950年代Virchow^[5]提出了关于DVT涉及的几个因素, 包含血液高凝状态、静脉血管壁受损与静脉血流淤滞, 此理论一直沿用至今。腹腔镜手术中使用最多充气介质为CO₂, 其优势为可经过呼吸道排除、在组织与血液内溶解度较高等^[6-10]。Christen等^[11]人经过体外加压气囊法对腹腔镜气腹状况进行模拟, 同时使用脉冲多普勒技术检测其血流速度与股静脉直径变化情况, 研究显示, 对腹部气囊进行加压会使受试者血流速度降低、股静脉内径变大, 使其发生股静脉血流淤滞。相关动物实验显示, 对于增大腹内压, 动物出现血流动力学改变和CO₂气体吸收相关性更高^[12-15]。腹腔镜手术和开腹手术相比, 患者术后发生DVT可能涉及CO₂与患者血流动力学变化有关^[16-18]。

腹腔镜手术除了会诱发CO₂气体与压力相关病理改变外, 对其凝血功能影响也比较明显。APTT反映了患者内源性凝血功能改变情况, 本文研究显示, 腹腔镜组患者术后APTT较术前明显下降, 说明腹腔镜手术将患者内源性凝血路径激活。D-D为纤维蛋白单体经过活化因子XIII交联以后, 由纤溶酶水解产生特异性的降解物

质^[19-21], 患者术后D-D含量较术前升高, 说明患者处于血液高凝状况, 血清D-D与恶性肿瘤间相关性已得到相关验证, 患者高凝状况使肿瘤本身所引发的, 而本文研究显示, 腹腔镜组患者术后D-D含量高于开腹组, 说明腹腔镜对患者凝血功能影响更大。TEG检测所提供的图形表明了患者产生血栓与溶解进程, 其可信度与有效性比较高。TEG参数包含, MA(血凝块最大宽度)、R(凝结发生至消逝时间)、K(产生血块质振幅达到20 mm时间)、 α 角(R至K切线角)^[23-27]。本文研究显示, 术后两组患者MA与 α 角水平都增大, 说明患者其血液凝固得到强化, 而腹腔镜组升高更多, 进一步验证了腹腔镜手术对患者凝血因子影响。既往研究显示, 手术操作时间长短对术后DVT发生率有一定影响, 手术操作时间超过1小时患者, 在术后DVT发生率会显著增大。本文研究显示, 腹腔镜患者手术间高于开腹组, 手术时间超过2 h可能是DVT形成高危因素, 但由于本研究中患者较少, 尚不能得到证实, 需要更大样本量后续试验进行验证。另外, 对术后超声诊断是DVT患者进行有效、及时抗凝治疗以后患者下肢静脉血栓均快速消失, 术后没有发生严重肺栓塞或者下肢深静脉血栓等不良事件。这也说明在胃肠道恶性肿瘤术后, 有针对性对部分高危人群实施抗凝治疗为更有效、安全选择。

总之, 腹腔镜胃肠道恶性肿瘤手术后DVT发生率要高于传统开腹手术。由于时间与人力等资源有限, 本文研究中一些实验数据难免出现偏颇, 在今后还需要进行更多相关理论知识学习与临床实践, 进行样本量更大、观察时间更长、观察指标更多的研究。

文章亮点

实验背景

腹腔镜可帮助外科手术医师将患者腹腔影像在屏幕上显示, 同时采用精密手术器械进行一些精细手术, 降低了患者手术创伤及疼痛, 缩短了患者术后住院与康复时间。

实验动机

随着腹腔镜领域与手术范围不断增大, 一些手术变的越来越复杂, 而相关手术并发症也逐渐引起人们的关注。

实验目标

通过分析腹腔镜胃肠道术后患者形成下肢深静脉血栓影响, 为临床患者治疗提供一些借鉴。

实验方法

选取在本院因直肠或者胃恶性肿瘤而准备进行根治性肿瘤切除手术患者158例, 将其分成两组, 观察组(79例)

患者行腹腔镜相关手术, 对照组(79例)患者行传统开腹手术; 观察患者深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)发生率、手术时间、术中出血量及术后排气、住院时间、并发症状况, 患者术前与术后1、3、5 d凝血酶凝固时间、D-二聚体(D-Dimer, DD)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)指标改变状况。

实验结果

观察组患者手术时间、发生DVT例数高于对照组的, 术后中出血量、术后并发症人数低于对照组的, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组术后1 d PT较术前及对照组延长、APTT较术前及对照组缩短、术后1、3、5 d DD含量较术前及对照组升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

实验结论

腹腔镜胃肠道恶性肿瘤手术后DVT发生率要高于传统开腹手术, 血栓弹力图对术后7 d下肢深静脉血栓发生有一定预测价值。

展望前景

由于时间与人力等资源有限, 本文研究中一些实验数据难免出现偏颇, 在今后还需要进行样本量更大、观察时间更长、观察指标更多的研究。

4 参考文献

- 赵娜, 李有长, 程波, 刘朝文. 妇科腹腔镜手术对子宫切除术患者术后下肢深静脉血栓的影响. 重庆医学 2015; 19: 4965-4967 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.35.021]
- 李利, 陈玲英, 顾海燕, 张伟娘. 妇科腹腔镜术后下肢深静脉血栓形成的危险因素分析. 实用预防医学 2016; 23: 1239-1241 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2016.10.029]
- 廖冰, 童频, 程艳冬, 祝琼. 情景式健康教育对妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓的预防. 中国妇幼健康研究 2015; 7: 57-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2015.02.075]
- Kimura Y, Oki E, Ando K, Saeki H, Kusumoto T, Maehara Y. Incidence of Venous Thromboembolism Following Laparoscopic Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Single-Center, Prospective Cohort Study. *World J Surg* 2016; 40: 309-314 [PMID: 26316113 DOI: 10.1007/s00268-015-3234-y]
- 李妮, 李花繁. 腹腔镜与常规子宫全切术后下肢静脉血栓形成的对比临床研究. 血栓与止血学 2017; 23: 131-132 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.01.043]
- 辛丽, 甘秀妮, 姜兰兰. 穴位按摩预防妇科腹腔镜术后深静脉血栓形成的影响. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 942-945 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.08.0942]
- 赵莹, 高迪, 张晓锐. OEC 管理模式对胃肠道肿瘤手术患者下肢深静脉血栓形成的预防效果. 中华现代护理杂志 2015; 21: 910-912 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.08.012]
- Mandal R, Hardin H, Baus R, Rehauer W, Lloyd RV. Analysis of miR-96 and miR-133a Expression in Gastrointestinal

- Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2017; 28: 345-350 [PMID: 29032398 DOI: 10.1007/s12022-017-9504-5]
- 樊雷. 2种机械方法预防胃肠道恶性肿瘤患者手术后下肢深静脉血栓效果比较. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 2701-2702 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.24.031]
- 郭伟平, 申沛, 林耀惠, 朱芳芳, 王军, 刘勇战. 不同方法预防妇科腹腔镜手术患者静脉血栓栓塞的应用价值. 重庆医学 2016; 45: 4240-4242 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.020]
- Christen Y, Reymond MA, Vogel JJ, Klopfenstein CE, Morel P, Bounameaux H. Hemodynamic effects of intermittent pneumatic compression of the lower limbs during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1995; 170: 395-398 [PMID: 7573736]
- Verma V, Lin SH, Simone CB 2nd, Mehta MP. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: 644-664 [PMID: 27563457 DOI: 10.21037/jgo.2016.05.06]
- 古剑锋, 李维, 韦万程. 血塞通对腹腔镜胃癌手术下肢深静脉血流动力学和凝血功能的影响. 血栓与止血学 2016; 22: 638-640 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2016.06.013]
- Li YZ, Wu PH. Conventional radiological strategy of common gastrointestinal neoplasms. *World J Radiol* 2015; 7: 7-16 [PMID: 25628800 DOI: 10.4329/wjr.v7.i1.7]
- 覃华波, 谢明颢, 练磊, 何晓生, 吴小剑, 兰平, 汪建平. 直肠癌根治术: 腹腔镜与开腹手术后并发症的比较. 中国普外基础与临床杂志 2015; 11: 530-534 [DOI: 10.7507/1007-9424.20150142]
- Kidambi TD, Pedley C, Blanco A, Bergsland EK, Terdiman JP. Lower gastrointestinal neuroendocrine neoplasms associated with hereditary cancer syndromes: a case series. *Fam Cancer* 2017; 16: 537-543 [PMID: 28283864 DOI: 10.1007/s10689-017-9979-8]
- 季福建, 房学东, 费秉元. 3D与2D腹腔镜胃肠道肿瘤手术的比较研究. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 173-177 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.05.007]
- 沈丽芳, 胡飞红, 陈英. 循证护理对妇科腹腔镜术后静脉血栓的预防研究. 中华全科医学 2016; 14: 854-857 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2017.08.362]
- Dentali F, Pegoraro S, Barco S, di Minno MN, Mastroiacovo D, Pomero F, Lodigiani C, Bagna F, Sartori M, Barillari G, Mumoli N, Napolitano M, Passamonti S, Benedetti R, Ageno W, Nisio MD. OC-01 - Clinical history of cancer patients with isolated distal deep vein thrombosis: a multicenter cohort study. *Thromb Res* 2016; 140 Suppl 1: S168 [PMID: 27161673 DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30118-9]
- 李梅. 腹腔镜与开腹手术对妇科疾病患者凝血功能及术后静脉血栓相关事件的影响. 血栓与止血学 2017; 9: 950-952 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.06.017]
- 黄润强, 郭振鹏, 袁修琼, 熊平安, 方彩云. 低分子肝素钙在妇科肿瘤腹腔镜术后预防深静脉血栓中的临床效果. 现代肿瘤医学 2017; 25: 444-447 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.03.027]
- Mima K, Ogino S, Nakagawa S, Sawayama H, Kinoshita K, Krashima R, Ishimoto T, Imai K, Iwatsuki M, Hashimoto D, Baba Y, Sakamoto Y, Yamashita YI, Yoshida N, Chikamoto A, Ishiko T, Baba H. The role of intestinal bacteria in the development and progression of gastrointestinal tract neoplasms. *Surg Oncol* 2017; 26: 368-376 [PMID: 29113654 DOI: 10.1016/j.suronc.2017.07.011]
- 孟硕. 结直肠腹腔镜与开腹手术术后静脉血栓形成的临床调查及护理配合分析. 血栓与止血学 2016; 22: 212-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2016.02.029]
- Iwatsuka K, Gotoda T, Kono S, Suzuki S, Yagi Kuwata N, Kusano C, Sugimoto K, Itoi T, Moriyasu F. Clinical Backgrounds and Outcomes of Elderly Japanese Patients with

- Gastrointestinal Bleeding. *Intern Med* 2016; 55: 325-332 [PMID: 26875955 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5396]
- 25 Strauss BB, Yab TC, O'Connor HM, Taylor WR, Mahoney DW, Simonson JA, Christensen J, Chari ST, Ahlquist DA. Fecal Recovery of Ingested Cellular DNA: Implications for Noninvasive Detection of Upper Gastrointestinal Neoplasms. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 117-125 [PMID: 26297132 DOI: 10.1007/s10620-015-3845-z]
- 26 胡殿贺, 韩亚东, 侍阳, 朱孝成. 术后早期应用低分子肝素对胃肠道恶性肿瘤术后深静脉血栓形成的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 7: 487-489 [DOI: 10.7507/1007-9424.20160129]
- 27 卢怀美, 刘晓燕, 赵强, 王艳, 王宁. 预见性护理对消化道肿瘤患者术后下肢静脉血栓形成的影响. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 1701-1703 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.15.038]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

住院患儿细菌性腹泻的病原菌分布与耐药性情况观察

魏寒松

魏寒松, 天津市宁河区医院检验科 天津市 301500

魏寒松, 主治医师, 研究方向为感染性疾病的实验室诊断.

作者贡献分布: 魏寒松独立完成此篇稿件.

通讯作者: 魏寒松, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院检验科. lbxxwei@163.com

收稿日期: 2018-01-24

修回日期: 2018-03-19

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Bacterial diarrhea in hospitalized children: Pathogen distribution and drug resistance

Han-Song Wei

Han-Song Wei, Clinical Laboratory, Hospital of Ninghe District, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Han-Song Wei, Attending Physician, Clinical Laboratory, Hospital of Ninghe District, 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. lbxxwei@163.com

Received: 2018-01-24

Revised: 2018-03-19

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To study the pathogen distribution and drug resistance in hospitalized children with bacterial diarrhea to guide the selection of appropriate antimicrobial drug regimen for the clinical treatment of bacterial diarrhea in children.

METHODS

A total of 1107 children with bacterial diarrhea treated

at our hospital from May 2012 to October 2017 were retrospectively analyzed. According to the clinical data of all children (including medical records, laboratory examination results, fecal pathogen detection results, and drug susceptibility test results), the distribution and composition of pathogenic bacteria, clinical symptoms, the drug resistance of main pathogenic bacteria, therapeutic effects, and prognosis were analyzed.

RESULTS

In feces from 1107 children with bacterial diarrhea, 206 strains of pathogenic bacteria were isolated, including 39 cases of Gram-positive bacteria (such as *Staphylococcus aureus*) and 167 cases of Gram-negative bacteria (such as shigella, pathogenic *Escherichia coli*, and salmonella). The detection rate of pathogenic bacteria in the feces was the highest in children aged < 1 year, and the detection rate decreased with the increase of age. Pathogenic bacteria were detected throughout the year, especially in summer. There was a statistically significant difference ($P < 0.05$) in clinical symptoms (such as fever, abdominal pain, defecation, and rehydration) between bacterial diarrhea caused by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. The rate of resistance of main Gram-positive bacteria to antimicrobial drugs moxifloxacin, vancomycin, and linezolid was less than 30%, and the rate of resistance of Gram-negative bacteria to antibiotics ceftazidime, trimethoprim/sulfamethoxazole, meropenem, and imipenem was less than 30%. The cure rate of bacterial diarrhea was 96.48% (1068/1107) after one week of treatment with antibiotics and selective antibacterial agents.

CONCLUSION

The pathogen distribution in children with bacterial diarrhea is complex, and clinicians should select antimicrobial drugs with a resistance rate less than 30% based on drug susceptibility test results.

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

Key Words: Bacterial diarrhea; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Antibacterial agent; Children

Wei HS. Bacterial diarrhea in hospitalized children: Pathogen distribution and drug resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 680-686 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/680.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.680>

摘要

目的

研究本院住院患儿细菌性腹泻的病原菌分布与耐药性, 对患儿细菌性腹泻临床治疗的经验性抗菌药物方案选择进行指导。

方法

选取2012-05/2017-10期间我院收治的细菌性腹泻患儿1107例进行回顾性分析, 根据所有患儿的临床资料(包括病案、实验室检查结果、粪便病原学检查结果和药敏实验结果), 统计1107例细菌性腹泻患儿的粪便病原菌分布和构成、临床症状、主要病原菌的耐药性及患儿治疗后的效果和预后。

结果

在1107例细菌性腹泻患儿的粪便中共分离鉴定得到病原菌206株, 其中革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌)39例, 革兰氏阴性菌(如志贺菌属、致病性大肠埃希菌属、沙门氏菌属)167例。患儿粪便中病原菌的检出率以<1岁的婴幼儿最高, 检出率随年龄的增加而减少, 而且全年均有病原菌检出, 尤其是夏季的病原菌检出率最高。而且致病性大肠埃希菌与金黄色葡萄球菌导致的发热、腹痛、排便次数、里急后重及脱水等细菌性腹泻临床症状发生率具有统计学差异($P<0.05$)。主要的革兰氏阳性菌对抗菌药物莫西沙星、万古霉素、利奈唑胺的耐药率小于30%, 主要的革兰氏阴性菌对头孢类抗菌药头孢他啶、复方新诺明、美罗培南和亚胺培南的耐药率小于30%。1107例细菌性腹泻患儿通过经验性抗菌药物和选择敏感抗菌药物进行治疗后, 1 wk后的治愈率达96.48%(1068/1107)。

结论

儿童细菌性腹泻的病原菌分布情况复杂, 临床医生需参考患儿的病原菌组成和分布情况以及药敏检测结果选择患儿耐药率小于30%的抗菌药物对细菌性腹泻进行治疗。

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

关键词: 细菌性腹泻; 病原菌; 耐药性; 抗菌药物; 儿童

核心提要: 细菌性腹泻是常见的儿童疾病, 其病原菌组成复杂。本研究分析了1107例细菌性腹泻住院患儿的病原菌分布及其耐药性, 以期儿童细菌性腹泻临床治疗的经验性抗菌药物方案选择提供依据。

魏寒松. 住院患儿细菌性腹泻的病原菌分布与耐药性情况观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 680-686 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/680.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.680>

0 引言

细菌性腹泻是儿童腹泻中常见的类型, 导致其发生的病原菌组成较复杂, 主要包括致病性大肠埃希菌、志贺菌及沙门氏菌等^[1,2]。儿童细菌性腹泻多发于5岁以下幼儿, 临床主要表现为粪便性状的改变及次数增多, 能导致患儿营养不良而生长发育迟缓和免疫功能低下, 因而需要临床工作者的重视并及时给予有效治疗^[3,4]。由于儿童肠道功能较弱, 在治疗细菌性腹泻时选择抗菌药物更需谨慎, β -内酰胺类和第三代头孢菌素类抗生素是治疗的首选药物^[5,6]。但随着广谱抗菌药物的广泛应用, 儿童肠道病原菌的耐药问题也日益加重^[7,8]。为了更好的了解儿童细菌性感染的病原学特征, 本研究选择本院的1107例细菌性腹泻住院患儿, 分析其病原菌分布与耐药性, 以期儿童细菌性腹泻临床治疗的经验性抗菌药物方案选择提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-05/2017-10期间天津市宁河区医院收治的细菌性腹泻患儿1107例进行回顾性分析。纳入标准: (1)0-5岁的患儿; (2)患儿如有排便次数明显增多, 粪便性质稀薄或含血液黏液等临床症状, 可确诊为细菌性腹泻; (3)患儿所有的临床资料(病案、实验室检查结果、粪便病原学检查结果和药敏实验结果)保存完整。排除标准: 临床资料不完整的或不符合上述纳入标准的患儿。纳入本研究的患儿年龄0-5岁, 平均年龄2.02岁 \pm 0.35岁; 男564例, 女543例。所有患儿粪便取样检查后, 同时进行血常规、肝肾功能检查及药敏试验。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 所有纳入本研究的患儿就诊后均给予补液、止泻和营养补充等对症治疗, 同时给予经验性抗菌药物。实时观察患儿排便次数和粪便性状等临床症状变化, 并监测患儿的血常规等实验室检查指标。

1.2.2 病原菌的分离鉴定及药敏试验: 将患儿治疗前的

表 1 1107例患儿病原菌的分布和构成

病原菌/属	菌株(株)	构成比(%)
致病性大肠埃希菌属	97	47.09
金黄色葡萄球菌	39	18.93
气单胞菌和邻单胞菌	19	9.22
变形杆菌	19	9.22
弧菌属	17	8.25
白色念珠菌	7	3.40
铜绿假单胞菌	3	1.46
沙门氏菌属	3	1.46
志贺菌属	2	0.97
合计	206	100

表 2 患儿细菌性腹泻病原菌的年龄及季节分布情况 *n* (%)

病原菌	发病季节				发病年龄(岁)		
	春	夏	秋	冬	<1	1-2	3-5
金黄色葡萄球菌	3 (1.46)	24 (11.65)	15 (7.28)	2 (0.97)	20 (9.71)	14 (6.80)	5 (2.43)
弧菌属	3 (1.46)	11 (5.34)	2 (0.97)	1 (0.49)	10 (4.85)	5 (2.43)	2 (0.97)
致病性大肠埃希菌属	15 (7.28)	56 (27.18)	14 (6.80)	12 (5.83)	67 (32.52)	23 (11.17)	8 (3.88)
变形杆菌	2 (0.97)	12 (5.83)	3 (1.46)	2 (0.97)	11 (5.34)	5 (2.43)	3 (1.46)
合计	23 (11.17)	103 (50.00)	34 (16.50)	17 (8.25)	108 (52.43)	47 (18.93)	18 (8.74)

表 3 不同病原菌导致的细菌性腹泻的临床症状比较 *n* (%)

临床症状	致病性大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	弧菌	变形杆菌	<i>P</i>
发热	36 (37.11) ^a	32 (82.05)	3 (17.65)	3 (15.79)	0.015
腹痛	36 (37.11) ^a	26 (66.67)	6 (35.29)	3 (15.79)	0.031
呕吐	50 (51.55)	14 (35.90)	10 (58.82)	3 (15.79)	0.125
里急后重	14 (14.43) ^a	28 (71.79)	3 (17.65)	5 (26.32)	0.453
脱水	14 (14.43) ^a	31 (79.49)	8 (47.06)	4 (21.05)	0.037
排便次数>5次	58 (59.79) ^a	35 (89.74)	10 (58.82)	8 (42.11)	0.009
便常规阳性	39 (40.21)	31 (79.49)	8 (47.06)	16 (84.21)	0.522

^a*P*<0.05, 与金黄色葡萄球菌相比.

粪便样本按照《全国临床检验操作规程》的操作规范接种于相应培养基中进行病原菌的培养,并收集菌落进行进一步的分离纯化.在显微镜下观察病原菌的形态对病原菌菌种进行初步判断,并采用梅里埃Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定药敏分析系统对菌种进行鉴定.将分离纯化得到的主要病原菌,致病性大肠埃希菌、弧菌、变形杆菌及金黄色葡萄球菌采用仪器法进行药敏试验.药敏结果判定标准参考《美国临床和实验室标准委员会抗菌药物敏感性试验执行标准CLSI-M100》制定.

统计学处理 采用SPSS21.0软件对数据进行处理及分析,各统计数据采用构成比表示,计数资料组间采用 χ^2 检验比较差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 1107例患儿病原菌的分布和构成 1107例细菌性腹泻患儿的粪便标本共分离鉴别出206株病原菌,包括革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌)39例,革兰氏阴性菌(如志贺菌属、致病性大肠埃希菌属、沙门氏菌属)167例(表1).

表 4 主要革兰氏阳性菌对常见抗菌药物的耐药性

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(<i>n</i> = 39)	
	耐药株(株)	耐药率(%)
青霉素	36	92.31
克林霉素	21	53.85
红霉素	18	46.15
左氧氟沙星	15	38.46
阿奇霉素	8	20.51
苯唑西林	4	10.26
莫西沙星	0	0.00
利奈唑胺	0	0.00
万古霉素	0	0.00

表 5 都主要革兰氏阴性菌对常见抗菌药物的耐药性

抗菌药物	弧菌(<i>n</i> = 17)		致病性大肠埃希菌属(<i>n</i> = 97)		变形杆菌(<i>n</i> = 19)	
	耐药株(株)	耐药率(%)	耐药株(株)	耐药率(%)	耐药株(株)	耐药率(%)
氨苄西林	6	35.29	37	38.14	7	36.84
头孢曲松	7	41.18	20	20.62	4	21.05
头孢他啶	3	17.65	11	11.34	2	10.53
头孢克肟	6	35.29	41	42.27	4	21.05
复方新诺明	3	17.65	25	25.77	4	21.05
亚胺培南	0	0.00	0	0.00	2	10.53
美罗培南	0	0.00	0	0.00	0	0.00
四环素	8	47.06	39	40.21	8	42.11
环丙沙星	9	52.94	44	45.36	7	36.84

2.2 患儿细菌性腹泻病原菌的年龄及季节分布情况 患儿粪便中病原菌的检出率以<1岁的婴幼儿最高, 检出率随年龄的增加而减少. 全年各季节均有病原菌检出, 各季节的检出率存在差异, 尤其是夏季的病原菌检出率最高(表2).

2.3 不同病原菌导致的细菌性腹泻的临床症状比较 致病性大肠埃希菌与金黄色葡萄球菌导致的发热、腹痛、排便次数、里急后重及脱水等细菌性腹泻临床症状发生率具有统计学差异($P<0.05$)(表3).

2.4 分离得到的主要革兰氏阳性菌的耐药性 分离得到的主要革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌对抗菌药物替考拉宁、莫西沙星、苯唑西林、万古霉素、利奈唑胺的耐药率小于30%(表4).

2.5 分离得到的主要革兰氏阴性菌的耐药性 分离得到的主要革兰氏阴性菌包括弧菌、致病性大肠埃希菌属、变形杆菌对抗菌药物头孢他啶、复方新诺明、美罗培南和亚胺培南的耐药率小于30%(表5).

2.6 患儿治疗后的预后情况 1107例细菌性腹泻患儿经常规对症治疗和经验性抗菌药物治疗1 wk后, 患儿粪便的性质和排便次数明显好转的有1069例, 治愈率达96.48%.

3 讨论

小儿细菌性腹泻是由多种病原体和多种因素引起的儿科常见疾病^[9,10]. 据世界卫生组织统计, 儿童细菌性腹泻的主要病原菌为沙门氏菌、志贺菌及大肠埃希菌, 不同地区细菌性腹泻的病原菌分布也略有不同^[11,12]. 应用对患儿所感染的病原菌敏感的抗菌药物是治疗儿童细菌性腹泻的主要方法^[13]. 但儿童细菌性腹泻一般发病较急, 粪便样本分离鉴定出感染的病原菌并完成药敏试验需要较长时间, 所以患儿在治疗时通常采用的是经验性抗菌药物治疗. 而且不合理使用抗菌药物会增加病原菌的耐药性, 影响疾病的治疗难度^[14,15]. 故了解患儿的病原菌组成和分布以及耐药性情况对指导儿童细菌性腹泻经验性抗菌药物治疗有至关重要的作用.

近年来, 儿童细菌性腹泻病原菌的检出率逐年降低, 病原菌大肠埃希菌及沙门氏菌等所占比例有明显上升的趋势^[16,17]. 本研究收集的1107例患儿粪便共分类培养出206株病原菌. 分离得到的病原菌主要有金黄色葡萄球菌、弧菌、变形杆菌和致病性大肠埃希菌等, 且革兰氏阴性菌的比例高于革兰氏阳性菌. 大肠埃希菌是人正常肠道中存在的菌群, 但其是一种条件致

病菌, 而变形杆菌一般不致病, 是一种机会致病菌, 在患儿抵抗力下降或发生肠道菌群失调时, 这两种细菌均易导致患儿腹泻^[18,19]. 该结果与已有的相关研究报道基本一致^[14]. 从分离到病原菌的季节来看, 夏季是检出率最高的季节, 这可能与夏季天气炎热, 蚊虫较多, 易于疾病传播的原因有关. 此外, 1岁以下的婴幼儿病原菌的检出率最高, 但随着年龄的增加, 病原菌的检出率逐渐降低. 可能是由于婴幼儿消化系统尚未完善, 肠道内易发生病原菌的繁殖, 引起消化系统紊乱, 而随着年龄的增大, 儿童的消化系统逐步完善并能形成良好的卫生习惯, 减少了胃肠道感染性疾病的发生^[20]. 临床报道, 变形杆菌和致病性大肠埃希菌是导致儿童细菌性腹泻的主要病原体, 这些细菌在感染后能潜伏数小时至数天, 若能得到及时治疗可迅速痊愈, 相反则可能转为慢性疾病, 严重影响儿童的生长发育情况^[21]. 因此, 可将致病性大肠埃希菌作为儿童细菌性腹泻诊断的常规检查项目之一, 尽量减少误诊和漏诊的发生, 指导科学的抗菌药物治疗方案, 防止抗生素的滥用.

近年来, 随着细菌对抗生素大量出现耐药的情况日益严重, 已经成为临床工作者们不可忽视的问题^[22]. 针对抗菌药物的临床使用, 我国已经制定了《抗菌药物临床应用管理办法》, 要求在临床应用抗菌药物时对疾病病原菌的耐药性需小于30%, 并结合发布的该疾病病原菌分布特点可将其作为经验性抗菌药物应用于临床治疗^[23,24]. 儿童的体质较为特殊, 临床上在治疗儿童细菌性腹泻时比较谨慎, 一般选用高效低毒的抗菌药物, 如 β -内酰胺类和第三代头孢菌素^[25]. 本研究的药敏试验发现, 主要的革兰氏阳性菌对临床一线抗菌药物莫西沙星、万古霉素、利奈唑胺的耐药率30%, 主要的革兰氏阴性菌对头孢他啶、复方新诺明、美罗培南和亚胺培南的耐药率小30%. 细菌耐药性产生原因既有细菌本身的因素, 也与生活中抗生素的不合理使用有关^[26]. 而且致病菌的耐药率会随着抗生素的大量不合理使用和选择性竞争的状态下, 形成恶性循环, 不断提高^[27]. 虽然 β -内酰胺类抗生素, 包括青霉素、氨苄西林等, 广泛应用于儿童泌尿系统和肠道感染等疾病, 但近年来随着抗生素不合理使用的增多, 细菌性腹泻的病原菌对其的耐药性逐渐增加^[28]. 第三代头孢菌素, 如头孢曲松和头孢他啶, 与 β -内酰胺类抗生素相比, 疗效好, 毒性更低, 而且不易产生耐药性, 对肠道病原菌的抗菌效果较好^[29]. 本研究中, 对患儿进行对症治疗和经验性抗菌药物治疗后, 细菌性腹泻患儿一周内痊愈率达96.43%, 效果良好. 该结果说明临床目前抗菌药物基本可以作为经验性抗菌药物用于治疗儿童细菌性腹泻, 但对患儿制定经验性抗菌药物治疗方案时, 可综合考

虑患儿的临床症状和病原菌耐药情况, 尽量选择耐药性低疗效好的抗菌药物.

总之, 儿童细菌性腹泻的病原菌分布非常复杂, 病原菌对许多常用抗菌药物的耐药性较高, 临床工作者应及时了解本地区或本医院患儿的病原菌构成和耐药情况, 根据药敏实验的结果尽量选择耐药性低疗效好的抗菌药物.

文章亮点

实验背景

小儿细菌性腹泻是由多种病原体引起的儿科常见疾病. 不同地区儿童细菌性腹泻的病原菌分布也略有不同. 儿童细菌性腹泻一般发病较急, 患儿在治疗时通常采用的是经验性抗菌药物治疗.

实验动机

本研究主要分析了患儿的病原菌组成和分布以及耐药性情况, 以期为指导儿童细菌性腹泻经验性抗菌药物治疗提供依据.

实验目标

本研究阐明了天津地区细菌性腹泻患儿的病原菌组成和分布以及耐药性情况, 为给患儿治疗时选择耐药性低疗效好的抗菌药物提供了依据.

实验方法

通过对2012-05/2017-10期间天津市宁河区医院收治的1107例细菌性腹泻患儿进行回顾性分析, 统计分析了1107例细菌性腹泻患儿的粪便病原菌分布和构成、临床症状、主要病原菌的耐药性及患儿治疗后的效果和预后.

实验结果

本实验结果表明本地区儿童细菌性腹泻的病原菌分布非常复杂, 病原菌对许多常用抗菌药物的耐药性较高.

实验结论

儿童细菌性腹泻的病原菌分布复杂, 且病原菌对多数常用抗菌药物的耐药性较高, 临床工作者应依据本地区患儿的病原菌构成和耐药情况, 尽量选择耐药性低疗效好的抗菌药物.

前景展望

儿童细菌性腹泻的病原菌分布及耐药性情况对指导患儿经验性抗菌药物治疗非常重要, 具有一定的临床意义.

4 参考文献

- Iijima Y, Oundo JO, Hibino T, Saidi SM, Hinenoya A, Osawa K, Shirakawa T, Osawa R, Yamasaki S. High Prevalence of Diarrheagenic *Escherichia coli* among Children with Diarrhea in Kenya. *Jpn J Infect Dis* 2017; 70: 80-83 [PMID: 27169953 DOI: 10.7883/yoken.JJID.2016.064]
- Chang H, Zhang L, Ge Y, Cai J, Wang X, Huang Z, Guo J, Xu H, Gu Z, Chen H, Xu X, Zeng M. A Hospital-based Case-control Study of Diarrhea in Children in Shanghai. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 1057-1063 [PMID: 28178108 DOI: 10.1097/INF.0000000000001562]
- Leung DT, Chisti MJ, Pavia AT. Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 67-79 [PMID: 26613689 DOI: 10.1016/j.pcl.2015.08.003]
- Breurec S, Vanel N, Bata P, Chartier L, Farra A, Favenne L, Franck T, Giles-Vernick T, Gody JC, Luong Nguyen LB, Onambélé M, Rafai C, Razakandrainibe R, Tondeur L, Tricou V, Sansonetti P, Vray M. Etiology and Epidemiology of Diarrhea in Hospitalized Children from Low Income Country: A Matched Case-Control Study in Central African Republic. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004283 [PMID: 26731629 DOI: 10.1371/journal.pntd.0004283]
- 吴蕾. 240例小儿细菌性腹泻病原学检测与临床用药效果研究. 湖南师范大学学报(医学版) 2017; 14: 32-34
- Jones T. Overutilization of Antibiotics in Children With Diarrhea: First Do No Harm. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 512-513 [PMID: 29028953 DOI: 10.1093/cid/cix845]
- Qu M, Lv B, Zhang X, Yan H, Huang Y, Qian H, Pang B, Jia L, Kan B, Wang Q. Prevalence and antibiotic resistance of bacterial pathogens isolated from childhood diarrhea in Beijing, China (2010-2014). *Gut Pathog* 2016; 8: 31 [PMID: 27303446 DOI: 10.1186/s13099-016-0116-2]
- Brander RL, Watson JL, John-Stewart GC, Naulikha JM, Ndongye J, Kipkemoi N, Rwigy D, Singa BO, Pavlinac PB. Correlates of multi-drug non-susceptibility in enteric bacteria isolated from Kenyan children with acute diarrhea. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005974 [PMID: 28968393 DOI: 10.1371/journal.pntd.0005974]
- 曹献云, 李岩, 剧松丽, 宋菲, 徐雁. 儿童感染性腹泻的发病因素分析及预防管理措施. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 675-677
- Gallardo P, Izquierdo M, Vidal RM, Chamorro-Veloso N, Rosselló-Móra R, O'Ryan M, Farfán MJ. Distinctive Gut Microbiota Is Associated with Diarrheagenic *Escherichia coli* Infections in Chilean Children. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 424 [PMID: 29075617 DOI: 10.3389/fcimb.2017.00424]
- Slinger R, Lau K, Slinger M, Moldovan I, Chan F. Higher atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (a-EPEC) bacterial loads in children with diarrhea are associated with PCR detection of the EHEC factor for adherence 1/lymphocyte inhibitory factor A (efa1/lifa) gene. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16: 16 [PMID: 28330478 DOI: 10.1186/s12941-017-0188-y]
- Yin X, Gu X, Yin T, Wen H, Gao X, Zheng X. Study of enteropathogenic bacteria in children with acute diarrhoea aged from 7 to 10 years in Xuzhou, China. *Microb Pathog* 2016; 91: 41-45 [PMID: 26657723 DOI: 10.1016/j.micpath.2015.11.027]
- Dinleyici EC. Pre-, probiotics and synbiotics in infectious diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: S50-S51 [DOI: 10.1097/01.mpg.0000489624.12936.04]
- 阮静文, 梅冠炫, 史苗年. 130例细菌性腹泻患儿的病原菌分布与耐药性分析. 中国妇幼保健 2017; 32: 2412-2414
- Monira S, Shabnam SA, Ali SI, Sadique A, Johura FT, Rahman KZ, Alam NH, Watanabe H, Alam M. Multi-drug resistant pathogenic bacteria in the gut of young children in Bangladesh. *Gut Pathog* 2017; 9: 19 [PMID: 28439298 DOI: 10.1186/s13099-017-0170-4]
- Tian L, Zhu X, Chen Z, Liu W, Li S, Yu W, Zhang W, Xiang X, Sun Z. Characteristics of bacterial pathogens associated with acute diarrhea in children under 5 years of age: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 253 [PMID: 27267601 DOI: 10.1186/s12879-016-1603-2]
- Andersson ME, Elfving K, Shakely D, Nilsson S, Msellem M, Trollfors B, Mårtensson A, Björkman A, Lindh M. Rapid Clearance and Frequent Reinfection With Enteric Pathogens Among Children With Acute Diarrhea in Zanzibar. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1371-1377 [PMID: 29017253 DOI: 10.1093/cid/cix500]
- Chung N, Wang SM, Shen CF, Kuo FC, Ho TS, Hsiung CA, Mu JJ, Wu FT, Huang LM, Huang YC, Huang YC, Chi H, Lin HC, Liu CC; Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance. Clinical and epidemiological characteristics in hospitalized young children with acute gastroenteritis in southern Taiwan: According to major pathogens. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50: 915-922 [PMID: 28882583 DOI: 10.1016/j.jmii.2017.07.015]
- Dias RC, Dos Santos BC, Dos Santos LF, Vieira MA, Yamatogi RS, Mondelli AL, Sadatsune T, Sforcin JM, Gomes TA, Hernandez RT. Diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes investigation revealed atypical enteropathogenic *E. coli* as putative emerging diarrheal agents in children living in Botucatu, São Paulo State, Brazil. *APMIS* 2016; 124: 299-308 [PMID: 26752102 DOI: 10.1111/apm.12501]
- Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1963-1973 [PMID: 29194529 DOI: 10.1093/cid/cix959]
- Zhu XH, Tian L, Cheng ZJ, Liu WY, Li S, Yu WT, Zhang WQ, Xiang X, Sun ZY. Viral and Bacterial Etiology of Acute Diarrhea among Children under 5 Years of Age in Wuhan, China. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 1939-1944 [PMID: 27503019 DOI: 10.4103/0366-6999.187852]
- Chellapandi K, Dutta TK, Sharma I, De Mandal S, Kumar NS, Ralte L. Prevalence of multi drug resistant enteropathogenic and enteroinvasive *Escherichia coli* isolated from children with and without diarrhea in Northeast Indian population. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16: 49 [PMID: 28693504 DOI: 10.1186/s12941-017-0225-x]
- 李敏, 邱庭刚. 儿童细菌性腹泻的病原微生物检验. 中国药物经济学 2014; 9: 176-186
- Song XX, Fang DH, Quan YQ, Feng DJ. The pathogenic detection for 126 children with diarrhea and drug sensitivity tests. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 95-99 [PMID: 29165756]
- Chiyangi H, Muma JB, Malama S, Manyahi J, Abade A, Kwenda G, Matee MI. Identification and antimicrobial resistance patterns of bacterial enteropathogens from children aged 0-59 months at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia: a prospective cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 117 [PMID: 28152988 DOI: 10.1186/s12879-017-2232-0]
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases

- Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: e1-e48 [PMID: 29462280 DOI: 10.1093/cid/cix1085]
- 27 Fang FC, Patel R. 2017 Infectious Diseases Society of America Infectious Diarrhea Guidelines: A View From the Clinical Laboratory. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1974-1976 [PMID: 29053793 DOI: 10.1093/cid/cix730]
- 28 吴健宁, 吴佳音, 李舒宁, 黄建伟. 厦门地区156株儿童感染性腹泻沙门菌的血清学分型及耐药性分析. *现代预防医学* 2016; 43: 2435-2438, 2452
- 29 利世顶. 儿童腹泻病的治疗进展. *基层医学论坛* 2016; 20: 817-819

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗轮状病毒感染性腹泻并心肌损害的临床价值

陈 幸

陈幸, 浙江省湖州市中心医院儿科 浙江省湖州市 313000

陈幸, 副主任医师, 主要从事儿科临床研究.

作者贡献分布: 此论文由陈幸独立完成.

通讯作者: 陈幸, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市红旗路198号, 浙江省湖州市中心医院儿科. shunzhan481864@163.com

收稿日期: 2018-02-06

修回日期: 2018-03-20

接受日期: 2018-03-28

在线出版日期: 2018-04-18

Clinical efficacy of Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets in treating children with rotavirus-induced diarrhea with myocardial injury

Xing Chen

Xing Chen, Department of Pediatrics, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xing Chen, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Huzhou Central Hospital, 198 Hongqi Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. shunzhan481864@163.com

Received: 2018-02-06

Revised: 2018-03-20

Accepted: 2018-03-28

Published online: 2018-04-18

Abstract

AIM

To observe the clinical efficacy of Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii*

sachets in treating children with rotavirus-induced diarrhea and myocardial damage and the impact on the levels of myocardial enzyme and inflammatory cytokines.

METHODS

The clinical data of 210 children with rotavirus-induced diarrhea and myocardial damage admitted to our hospital from October 2013 to October 2016 were retrospectively analyzed. Among them, 100 cases were given ribavirin combined with *Saccharomyces boulardii* sachets (control group), and 110 cases were given Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets (observation group). Clinical efficacy, myocardial enzyme levels, and the levels of inflammatory cytokines were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (94.55% vs 83%, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in CK, CK-MB, LDH, or AST levels between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CK, CK-MB, LDH, and AST were significantly lower in the observation group than in the control group (138.05 ± 22.56 vs 199.76 ± 22.35 , 17.06 ± 4.61 vs 29.22 ± 4.58 , 131.39 ± 20.39 vs 251.89 ± 31.46 , 25.25 ± 5.21 vs 43.28 ± 6.37 , $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of IL-6, IL-10, or TNF- α between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-10, and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group (92.06 ± 12.61 vs 133.22 ± 15.58 , 9.25 ± 2.16 vs 20.08 ± 3.22 , 2.05 ± 0.35 vs 3.12 ± 0.41 , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets in children with

rotavirus-induced diarrhea and myocardial damage can significantly improve the clinical curative effect, reduce the inflammatory reaction, and protect the myocardium from injury.

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

Key Words: Rotavirus-induced diarrhea; Myocardial damage; Huaiqihuang granules; Ribavirin; Saccharomyces boulardii sachets

Chen X. Clinical efficacy of Huaiqihuang granules combined with ribavirin and *Saccharomyces boulardii* sachets in treating children with rotavirus-induced diarrhea with myocardial injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(11): 687-692 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/687.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.687>

摘要

目的

观察在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,应用槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活的方案对其临床疗效、心肌酶水平及炎症因子的影响。

方法

回顾性分析2013-10/2016-10期间,我院收治的210例轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿的临床资料,其中100例患儿给予利巴韦林、亿活进行治疗,将其作为对照组,110例患儿给予槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗,将其作为观察组。然后将两组患儿的临床疗效、心肌酶水平及炎症因子水平等指标进行比较。

结果

经过治疗后,观察组患儿的治疗总有效率为94.55%,明显高于对照组的83%,差异有统计学意义;在治疗前,两组患儿的CK、CK-MB、LDH、AST水平无明显差异,无统计学意义($P>0.05$);在治疗后,观察组患儿的CK、CK-MB、LDH、AST水平分别为 138.05 ± 22.56 、 17.06 ± 4.61 、 131.39 ± 20.39 、 25.25 ± 5.21 ,明显低于对照组的 199.76 ± 22.35 、 29.22 ± 4.58 、 251.89 ± 31.46 、 43.28 ± 6.37 ,差异均具有统计学意义($P<0.05$);在治疗前,两组患儿的IL-6、IL-10、TNF- α 水平无明显差异,无统计学意义($P>0.05$);在治疗后,观察组患儿的IL-6、IL-10、TNF- α 水平分别为 92.06 ± 12.61 、 9.25 ± 2.16 、 2.05 ± 0.35 ,明显低于对照组的 133.22 ± 15.58 、 20.08 ± 3.22 、 3.12 ± 0.41 ,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中应用槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活的治疗方案,能够显著

提高临床疗效,有效降低其炎症反应,保护心肌免受损伤。

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

关键词: 轮状病毒; 腹泻; 心肌损害; 槐杞黄颗粒; 利巴韦林; 亿活

核心提要: 轮状病毒常常引起心肌损害,如若得不到有效的救治,一旦发生心力衰竭,治疗起来将十分棘手。针对轮状病毒感染性腹泻伴有心肌损害的治疗,临床上以抗病毒、微生态制剂、保护心肌为主要方案,但仍有部分患儿经上述方案,临床症状缓解不明显,心肌损害仍未得到改善,需要应用其他药物进行治疗。

陈幸. 槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗轮状病毒感染性腹泻并心肌损害的临床价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(11): 687-692 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i11/687.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i11.687>

0 引言

小儿急性腹泻是儿科常见病,患儿常有大便次数增多、大便性状改变等临床表现。轮状病毒是引起小儿急性腹泻的最常见的病原体,轮状病毒感染性腹泻好发于6 mo-2岁的婴幼儿,常在秋冬季节起病^[1]。轮状病毒感染性腹泻患儿经过积极的治疗后,多数可痊愈,少数患儿可因水电解质紊乱、心肌损害等并发症而引起预后不佳;对于电解质紊乱,儿科医师较为重视,治疗经验也较为丰富,能够得到有效的防治;轮状病毒常常引起心肌损害,患儿表达能力不足,患儿临床症状不典型,加上被发烧、腹泻等症状掩盖等因素不易被临床发现,如若得不到有效的救治,一旦发生心力衰竭,治疗起来将十分棘手^[2]。针对轮状病毒感染性腹泻伴有心肌损害的治疗,临床上以抗病毒、微生态制剂、保护心肌为主要方案,常用的方案包括利巴韦林、亿活等药物联合方案,治疗腹泻取得了一定的效果,但仍有部分患儿经上述方案,临床症状缓解不明显,心肌损害仍未得到改善,需要应用其他药物进行治疗^[3]。中医药方案在心肌损伤、抑制炎症反应上有一定的功效,本次研究中主要探讨在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,给予槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活进行治疗,观察其临床疗效、心肌酶水平及炎症因子的影响,以期临床提供参考资料,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2013-10/2016-10,我

表 1 两组患儿的一般情况比较 (mean ± SD)

组别	性别		年龄 (mo)	体重 (kg)	病程 (h)
	男	女			
对照组 (<i>n</i> = 100)	56	44	18.8 ± 2.6	19.7 ± 2.8	14.6 ± 3.1
观察组 (<i>n</i> = 110)	61	49	19.7 ± 2.8	20.1 ± 2.9	15.2 ± 3.2
<i>P</i> 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患儿临床疗效的比较 *n* (%)

组别	显效	有效	无效	治疗总有效率
对照组 (<i>n</i> = 100)	68	15	17	83%
观察组 (<i>n</i> = 110)	93	11	6	94.55%
χ^2	7.159			
<i>P</i>	<0.05			

院收治的210例轮状病毒感染性腹泻并心肌损害, 患儿有腹泻表现, 大便呈蛋花汤样或黄色水样便, 无腥臭味及脓血, 伴有呕吐、发热等表现, 均经大便化验测定轮状病毒抗原呈阳性, 符合轮状病毒性腹泻的诊断标准^[4]; 患儿肌钙蛋白I检测阳性、心肌酶谱检测提示肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH), 伴有心电图异常, 心脏听诊异常等表现, 符合心肌损害的诊断标准^[5]。排除以下情况: (1)中毒性心肌炎、风湿性心肌炎、心内膜弹力纤维增生、先天性心脏病等心脏疾病; (2)1 mo内有呼吸道感染史或消化道感染史; (3)一月内服用激素或免疫抑制剂; (4)对选用药物过敏; (5)伴有重度脱水、水电解质紊乱、酸中毒者; (6)免疫缺陷或先天性胃肠畸形患儿。所选病例均经过监护人签字同意, 该研究经过我院伦理委员会批准同意。100例患儿给予利巴韦林、亿活进行治疗, 将其作为对照组, 110例患儿给予槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗, 将其作为观察组。在对照组患儿中, 男性有56例, 女性有44例, 年龄在1-5岁之间, 患儿平均年龄为18.8 mo ± 2.6 mo, 体重在9-31 kg之间, 平均体重19.7 kg ± 2.8 kg, 病程在6.8-72.3 h之间, 平均为14.6 h ± 3.1 h; 在观察组患儿中, 男性有61例, 女性有49例, 年龄在1-6岁之间, 患儿平均年龄为19.7 mo ± 2.8 mo, 体重在9-33 kg之间, 平均体重20.1 kg ± 2.9 kg, 病程在6.9-71.9 h之间, 平均为15.2 h ± 3.2 h。两组患儿的性别、年龄、体重、病程等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1。

1.2 方法 两组患儿均给予维持水电解质平衡, 保护胃肠粘膜, 果糖、维生素C营养心肌细胞等对症输液治疗;

对照组患儿给予利巴韦林(成都平原药业有限公司生产), 15 mg/kg, 静脉滴入, qid; 亿活(布拉氏酵母菌散, 法国百科达制药厂生产), 3岁以下一次1袋, qid, 3岁以上一次1袋, bid, 一周为一个疗程。观察组患儿在上述治疗基础上给予槐杞黄颗粒(启动盖天力有限公司)进行治疗, 1-3岁, 半袋/次, 2次/d, 3-12岁, 1袋/次, 2次/d, 一周为一个疗程。

1.3 观察指标与评价标准

1.3.1 观察、检测指标: 观察记录两组患儿的大便次数、大便性状, 发热、呕吐等症状的持续时间、演变过程和转归情况; 使用全自动生化分析仪检测两组患儿入院前后CK、CK-MB、LDH、AST等指标、通过酶联免疫法测定两组患儿的血清IL-6、IL-10、TNF- α 水平。

1.3.2 评价标准 显效: 经治疗后, 患儿的排便次数、粪便性状恢复正常, 发热、呕吐等症状消失, 患儿的心肌酶水平恢复至正常; 有效: 经治疗后, 患儿的排便次数、粪便性状明显好转, 发热、呕吐等症状明显改善, 患儿心肌酶水平有所改善, 但尚未完全正常^[6]; 无效: 经治疗后, 患儿的排便次数、粪便性状无改善甚至恶化, 发热、呕吐等症状无改善甚至恶化; 治疗总有效率 = (显效+有效)/总例数。

统计学处理 用SPSS 17.0 对数据进行分析处理, 计量资料用(mean ± SD)表示, 采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据比较分析, 在本次研究中, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较 两组患儿的性别、年龄、体重、病程等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1。

2.2 两组患儿临床疗效比较 经过治疗后, 观察组患儿的治疗总有效率为94.55%, 明显高于对照组的83%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组患儿治疗前后CK、CK-MB、LDH、AST等指标的比较 在治疗前, 两组患儿的CK、CK-MB、LDH、AST水平无明显差异, 无统计学意义($P > 0.05$); 在治疗后, 观察组患儿的CK、CK-MB、LDH、AST水平分别为138.05 ± 22.56、17.06 ± 4.61、131.39 ± 20.39、25.25 ± 5.21, 明显低于对照组的199.76 ±

表 3 两组患儿治疗前后CK、CK-MB、LDH、AST等指标的比较 (mean ± SD, U/L)

检测指标	对照组 (n = 100)		观察组 (n = 110)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CK	510.31 ± 63.56	199.76 ± 22.35	512.87 ± 63.91	138.05 ± 22.56 ^a
CK-MB	56.91 ± 7.69	29.22 ± 4.58	57.06 ± 7.61	17.06 ± 4.61 ^a
LDH	352.66 ± 1.58	251.89 ± 31.46	353.62 ± 1.52	131.39 ± 20.39 ^a
AST	67.91 ± 8.93	43.28 ± 6.37	68.33 ± 8.61	25.25 ± 5.21 ^a

^a*P*<0.05, 与对照组治疗后相比, 差异具有统计学意义. CK: 肌酸激酶; LDH: 乳酸脱氢酶; AST: 谷草转氨酶.

表 4 两组患儿治疗前后IL-6、IL-10、TNF-α等指标的比较 (mean ± SD)

检测指标	对照组 (n = 100)		观察组 (n = 110)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6 (ng/mL)	183.91 ± 21.69	133.22 ± 15.58	184.06 ± 21.61	92.06 ± 12.61 ^a
IL-10 (pg/mL)	49.31 ± 6.61	20.08 ± 3.22	48.28 ± 6.16	9.25 ± 2.16 ^a
TNF-α (pg/mL)	4.18 ± 0.61	3.12 ± 0.41	4.19 ± 0.58	2.05 ± 0.35 ^a

^a*P*<0.05, 与对照组治疗后相比, 差异具有统计学意义. IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

22.35、29.22±4.58、251.89±31.46、43.28±6.37, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05), 详见表3.

2.4 两组患儿治疗前后IL-6、IL-10、TNF-α等指标的比较 在治疗前, 两组患儿的IL-6、IL-10、TNF-α水平无明显差异, 无统计学意义(*P*>0.05); 在治疗后, 观察组患儿的IL-6、IL-10、TNF-α水平分别为92.06±12.61、9.25±2.16、2.05±0.35, 明显低于对照组的133.22±15.58、20.08±3.22、3.12±0.41, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05), 详见表4.

3 讨论

婴幼儿免疫力较低, 消化系统功能尚未完全建立, 胃酸、消化酶分泌较少, 因此婴幼儿群体中腹泻的发病率较高^[7]. 在感染性腹泻中, 以轮状病毒感染最为常见, 轮状病毒能够在小肠绒毛膜柱状上皮细胞上大量复制, 引起柱状上皮的变性、坏死, 还能侵犯小肠绒毛膜上的上皮细胞^[8]. 绒毛细胞一旦受损, 会使Na⁺-K⁺-ATP酶转运功能失常, 引起Na⁺离子吸收、转运障碍, 使大量水分无法转运而在肠腔内聚集, 发生吸收障碍性腹泻^[9-11]; 绒毛上皮细胞的损伤会引起刷状缘表明双糖酶活性降低, 双糖降解为单糖能力下降, 加上乳糖、木糖、脂肪等吸收障碍, 这些物质会被肠道细菌分解为短链小分子有机酸, 肠腔内渗透压增高, 发生渗透性腹泻^[12,13]. 轮状病毒表达的NSP4蛋白会改变细胞膜及内质网对钙离子的通透性, 引起细胞内钙离子浓度发生改变, 引起胃肠蠕动紊乱^[13,14]. 轮状病毒通过以下方面

引起心肌细胞的损害: (1)轮状病毒经受损的胃肠粘膜入血液, 血液回流心脏后, 轮状病毒可直接损伤心肌细胞, 也可因免疫反应引起心肌损伤^[15,16]; (2)心肌细胞发生缺血、缺氧时, 会释放大量的氧自由基, 使细胞膜通透性增高, 大量钙离子向细胞内转移, 引起心肌细胞的凋亡^[17]; (3)轮状病毒引起感染性腹泻时, 因大量脱水使得有效循环量降低, 引起冠状动脉灌注不足, 心肌细胞发生缺血缺氧, 引起心肌细胞损伤^[18]; (4)发生感染性腹泻时, 释放的IL-6、IL-10、TNF-α等炎性因子会引起心肌细胞损伤^[19]. 感染性腹泻患儿一旦合并心肌损害, 治疗如若不及时, 将会引起心力衰竭甚至死亡, 因此寻找积极有效的救治方案, 意义重大.

针对轮状病毒感染性腹泻合并心肌损害, 临床治疗原则为控制病原体、重建肠道菌群平衡、维持电解质、酸碱平衡、营养心肌等补液治疗. 临床上常给予利巴韦林、亿活等治疗方案进行治疗^[20]. 利巴韦林为广谱抗病毒药物, 进入被感染的细胞内后能够迅速的发生磷酸化, 进而竞争性抑制病毒合成酶, 对mRNA鸟苷转移酶、肌酐单磷酸脱氢酶均有抑制作用, 使细胞内鸟苷酸三磷酸含量下降, 抑制病毒的RNA和蛋白的合成从而起到抑制病毒复制的作用^[21]. 大量临床报道研究表明, 利巴韦林抗病毒效果确切, 对轮状病毒感染性腹泻效果较为可靠^[22]. 亿活又称作布拉氏酵母菌, 为非致病性真菌微生物生态制剂, 能够有效的抑制病原菌的生长、繁殖, 使粘膜上皮细胞免受病原菌的粘附和侵袭^[23]; 亿活还能够肠道内释放大量的胺类物质, 使小肠绒毛膜二糖酶

浓度和碱性磷酸酶水平升高,促进锌金属蛋白酶类的激活,促进肠道分泌IgA,使肠粘膜的免疫抵抗力提高^[24]。但临床中仍有部分患儿,经过上述积极治疗后,临床效果仍不佳,心肌受损情况未得到改善^[25,26]。因此需要给予其它药物来保护心肌细胞,我们在观察组患儿中添加了槐杞黄颗粒进行治疗,取得了较好的治疗效果。在本次研究中,通过在观察组患儿中添加中药槐杞黄颗粒治疗方案,经过治疗后,观察组患儿的治疗总有效率明显高于对照组;表明在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗方案能够提高其治疗效果。槐杞黄颗粒包括槐耳菌质、黄精、枸杞子等中药成分^[27],槐耳菌质具有抗炎、调节机体免疫、抗病毒之效,能够抑制轮状病毒对肠道及心肌损伤,减轻机体炎性反应^[28];枸杞子具有营养心肌细胞,避免心肌受损的功效^[29];黄精具有抗氧化、调节机体免疫、抗病毒、抑菌、消炎之功效^[30]。我们进一步观察了反应患儿心肌损伤的心肌酶指标,发现观察组治疗后的CK、CK-MB、LDH、AST水平均明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);表明在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗方案能够保护心肌细胞、减轻损伤程度;我们进一步比较了两组患儿的炎症指标,我们发现观察组患儿的IL-6、IL-10、TNF- α 水平均明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),表明在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活治疗方案能够减轻炎症反应。

总之,在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中应用槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活的治疗方案,能够有效降低其免疫炎症反应保护心肌细胞,显著提高临床疗效。

文章亮点

实验背景

轮状病毒是引起小儿急性腹泻的最常见的病原体,轮状病毒感染性腹泻好发于6 mo-2岁的婴幼儿,常在秋冬季起病。轮状病毒常常引起心肌损害,患儿表达能力不足,患儿临床症状不典型,加上被发烧、腹泻等症状掩盖等因素不易被临床发现,如若得不到有效的救治,一旦发生心力衰竭,治疗起来将十分棘手。

实验动机

给予槐杞黄颗粒治疗轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿,能否提高治疗效果,是如何影响治疗效果的。

实验目标

在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中,给予槐杞

黄颗粒联合利巴韦林、亿活进行治疗,可以提高治疗效果,通过改善其心肌酶水平及炎症因子来提高治疗效果,可以为临床治疗提供参考。

实验方法

回顾性分析2013-10-2016-10,我院收治的210例轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿的临床资料根据治疗方案的不同分为观察组和对照组两组。

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标,给予槐杞黄颗粒治疗的观察组患儿的治疗效果明显提高,显著改善其心肌酶水平及炎症因子水平。

实验结论

在轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿中应用槐杞黄颗粒联合利巴韦林、亿活的治疗方案,能够有效降低其免疫炎症反应保护心肌细胞,显著提高临床疗效。可以为轮状病毒感染性腹泻并心肌损害患儿在常规治疗基础上添加槐杞黄颗粒进行联合治疗。

展望前景

患儿随访时间不够,前瞻性的研究更加具有说服力。槐杞黄颗粒是如何保护心肌细胞及改善炎症因子水平的。前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究来进行验证。

4 参考文献

- 赵嘉咏,申晓靖,张白帆,苏佳,段晶晶,王喜,夏胜利.河南省2008年至2015年5岁以下儿童病毒性腹泻病原谱及流行病学分析.中华传染病杂志 2016; 34: 738-742 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2016.12.008]
- 王鹏,原新慧,林谦,沈一隼,卢燕,全瑶,金玉,程卫霞.南京2011-2013年婴幼儿腹泻轮状病毒分子流行病学研究.中华实验和临床病毒学杂志 2015; 29: 207-209 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2015.03.005]
- 张海琼,莫胜福,蒋渝采,韦兴高,覃麦.腹泻患儿轮状病毒与腺病毒抗原检测结果分析.中华医院感染学杂志 2016; 26: 2602-2603, 2630 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-151352]
- 马德强,王道静,王梅春.轮状病毒感染患儿的临床特征及相关因素分析.中华医院感染学杂志 2017; 27: 4016-4019 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170384]
- 岑小玲,李晓,刘全.1,6-二磷酸果糖治疗轮状病毒肠炎伴心肌损害的疗效观察.深圳中西医结合杂志 2016; 26: 28-30 [DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2016.04.013]
- 毛中华.益生菌与免疫球蛋白口服辅助治疗儿童轮状病毒性肠炎的疗效对比分析.中国肛肠病杂志 2017; 37: 33-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2017.04.017]
- 梁忠培,杨力,邓昌枢,董红琴,李同欢,王宇.参苓白术散加减辅助推拿辨证治疗小儿急性轮状病毒感染性腹泻的临床疗效研究.中华医院感染学杂志 2017; 27: 5262-5265 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170928]
- 朱通球,张晓桂,刘勇,孟慧娴,彭友.心肌酶检测评价婴幼儿轮状病毒腹泻并心肌损害.实用预防医学 2014; 21: 811-811, 880, 881 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2014.07.041]
- 周文,罗友昌.喜炎平治疗小儿轮状病毒腹泻伴心肌损害58例疗效观察.浙江中医杂志 2013; 48: 619-620 [DOI: 10.3969/j.issn

- .0411-8421.2013.08.054]
- 10 李亚冰. 婴幼儿轮状病毒腹泻伴发心肌损害56例回顾性分析. 中国中西医结合儿科学 2010; 02: 519-520 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2010.06.019]
- 11 夏慧. 婴幼儿轮状病毒腹泻引起心肌酶谱变化的临床分析. 牡丹江医学院学报 2012; 33: 45-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-7550.2012.04.023]
- 12 何火英. 婴幼儿轮状病毒肠炎合并心肌损害的临床分析. 实用临床医药杂志 2015; 19: 141-142 [DOI: 10.7619/jcmp.201505052]
- 13 孙蕊蕊, 刘晓东, 栾孟福, 李田华, 刘茜. 儿童轮状病毒性肠炎并发心肌损害的影响因素研究. 中国全科医学 2015; 18: 425-427 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.04.017]
- 14 卫丽, 白涛敏, 高颖, 白玉, 韩伟. 婴幼儿轮状病毒肠炎60例肠道外损害分析. 陕西医学杂志 2017; 46: 1174-1175, 1192 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2017.09.008]
- 15 江超雄, 杨长青, 王慧, 白卉, 苏建华, 许春娣. 婴幼儿轮状病毒感染致肠外损害的临床研究. 国际儿科学杂志 2017; 44: 205-209 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2017.03.015]
- 16 王利君. 金双歧联合思密达治疗48例小儿腹泻的临床疗效观察. 北方药学 2018; 15: 84-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2018.01.072]
- 17 侯小燕. 小儿腹泻致病因素分析和临床治疗作用探讨. 医药前沿 2018; 8: 268-269 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.05.227]
- 18 陈思如. PCT、CRP、hs-CRP在急性轮状病毒肠炎伴心肌损害中的表达. 现代临床医学 2017; 43: 185-186, 188 [DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2017.03.009]
- 19 殷朝阳. 蒙脱石散保留灌肠联合锌制剂治疗小儿腹泻的效果. 检验医学与临床 2018; 15: 254-256 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.02.037]
- 20 宋翠领, 曹锦芬, 张晓, 李丽, 张慧颖. 瑞安吉口服液联合喂葛根穴位贴治疗小儿轮状病毒肠炎. 吉林中医药 2018; 38: 220-223 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2018.02.029]
- 21 张善凤, 邹贵雄. 喜炎平配合双歧杆菌与利巴韦林治疗小儿病毒性腹泻的疗效分析. 深圳中西医结合杂志 2017; 27: 100-101 [DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2017.14.047]
- 22 柯旭, 李丽华, 黎碧婵, 崔泽敏, 李宏想, 周惠嫦, 杨燕华, 何永盛. 中西药结合治疗消化不良性腹泻患儿有效性分析. 实用中西医结合临床 2015; 15: 60-61 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2015.01.037]
- 23 胡三红, 胡海燕, 刘飞, 殷琰, 程升保. 布拉氏酵母菌治疗小儿支气管肺炎继发腹泻患儿的临床研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4061-4063 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160313]
- 24 周本刚, 刘梅, 汪凯, 肖政, 张海. 国内布拉氏酵母菌增效治疗幽门螺杆菌感染疗效及安全性的Meta分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4847-4851 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-161175]
- 25 Giannopoulos G, Angelidis C, Kouritas VK, Dedeilias P, Filippatos G, Cleman MW, Panagopoulou V, Siasos G, Tousoulis D, Lekakis J, Deteere S. Usefulness of colchicine to reduce perioperative myocardial damage in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1376-1381 [PMID: 25784519]
- 26 Acquistapace G, Rossi M, Garbi M, Cosci P, Canetta C, Manelli A, Ricevuti G. Acute metformin intoxication: 2012 experience of Emergency Department of Lodi, Italy. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 1489-1497 [PMID: 24940713]
- 27 张书琳. 槐耳及其复方制剂槐杞黄颗粒的研究进展. 医学综述 2015; 21: 114-116 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.01.045]
- 28 孙晓敏, 孙力安. 槐杞黄颗粒对重症感染性心肌炎患儿心功能的影响. 光明中医 2015; 10: 1011-1012 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2015.05.045]
- 29 Wang G, Du X, Ji J, Guan C, Li Z, Josine TL. De novo characterization of the *Lycium chinense* Mill. leaf transcriptome and analysis of candidate genes involved in carotenoid biosynthesis. *Gene* 2015; 555: 458-463 [PMID: 25445268 DOI: 10.1016/j.gene.2014.10.058]
- 30 雷升萍, 王靓, 龙子江, 施慧, 高华武, 朱永恒, 李丽. 黄精多糖通过 TLR4-MyD88-NF- κ B通路抑制缺氧/复氧 H9c2心肌细胞炎症因子释放. 中国药理学通报 2017; 33: 255-259, 260 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.02.021]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》和Scopus数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

