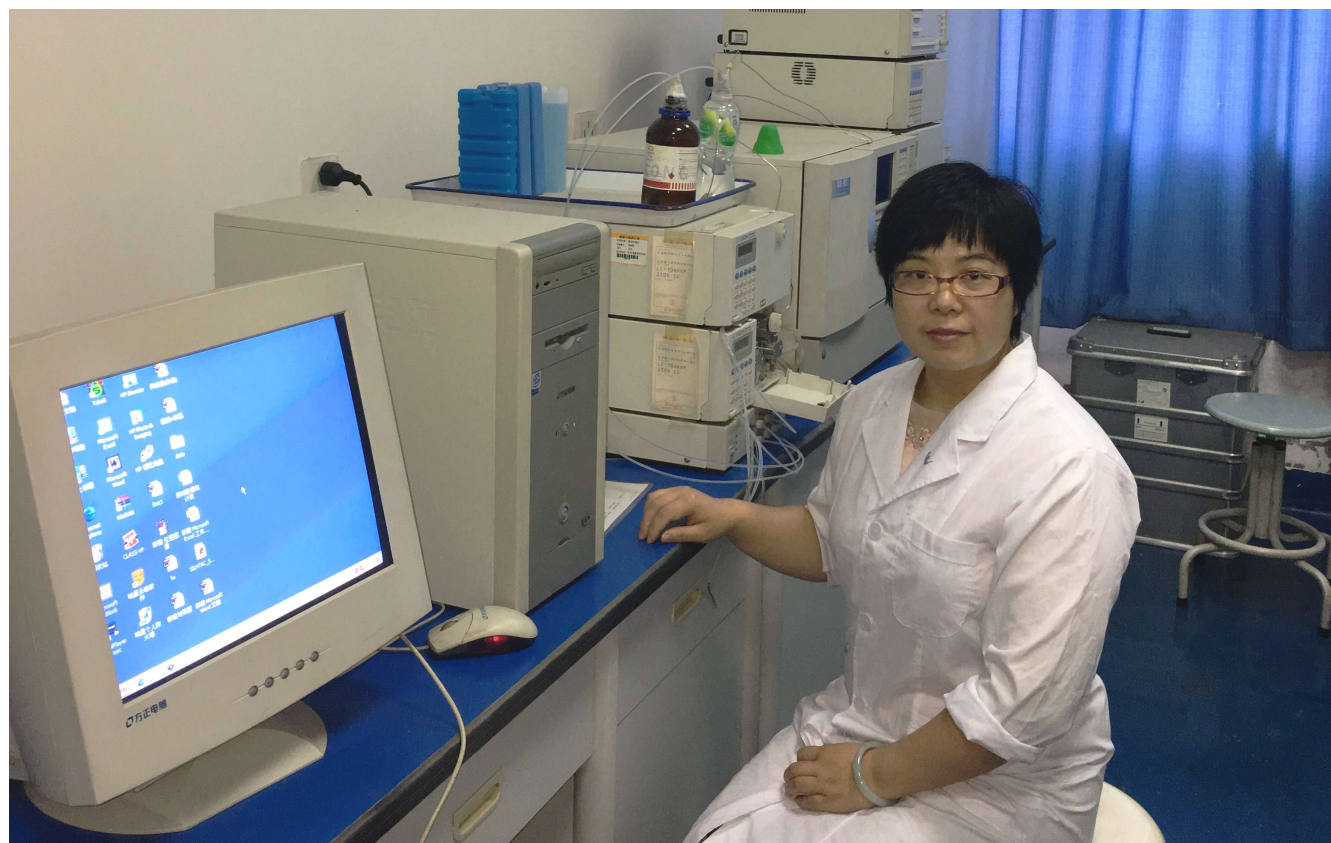


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 6 月 18 日 第 25 卷 第 17 期 (Volume 25 Number 17)



17/2017

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.

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

主编

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

编委

消化内科学

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

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

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

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

朱永良副研究员

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

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

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师

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

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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

目次

2017年6月18日 第25卷 第17期 (总第565期)

述评

1521 蛋白修饰与炎症性肠病

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光

1528 肠道真菌菌群和炎症性肠病

李亚周, 江慧琴, 秦阳华

1536 BCAT1促进肿瘤发生发展的研究进展

赖爱军, 谢斌辉

基础研究

1543 MNNG在大鼠胃癌前期病变造模中的量效关系

吴娟, 王婷, 魏睦新

1553 电针对功能性消化不良大鼠胃窦ghrelin及mTOR的影响

康朝霞, 张红星, 徐派的, 王计雨, 韩永丽

文献综述

1558 食管胃底静脉曲张破裂出血的内镜循证治疗进展

徐华兵, 安振涛, 宣佑, 文卫

1564 RNA-Seq技术及其在胃肠肿瘤研究中的应用现状

江海丽, 李平, 张梅, 张锋利, 苏丽

1572 Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用

李涛, 周竞, 吴焕淦, 施茵

研究快报

1579 护理干预和常规护理在胆结石合并胃溃疡患者中的护理效果对比观察及对表皮生长因子的影响

戴敏

1583 中医护理对尿毒症合并胃炎患者护理质量的影响

吴静芳, 董虹丽

1587 肠溶片治疗胆道结石术后消化不良影响

李道快

1591 PDCA循环模式对消化系统肿瘤癌痛患者口服止痛药依从性的影响

唐富平, 赵红艳, 范葵钰

临床经验

1597 十二指肠乳头旁憩室合并胆胰疾病ERCP手术风险分析

陈峭峰, 唐志华, 余兴元, 刘志坚, 李国华, 周小江, 陈幼祥, 周晓东

1605 加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍

高建新, 路夷平

1610 中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响研究

沈彦艳

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 1527 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1535 《世界华人消化杂志》栏目设置
1542 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1552 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1563 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1596 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1609 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴巧凤, 研究员, 硕士生导师, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. 主要从事胃肠道疾病的代谢免疫机制及传统中医学的干预作用方面的研究. 第14届霍英东青年教师基金、2014年四川省青年科技基金获得者, 第5批四川省中医药管理局学术和技术带头人后备人选. 作为负责人先后主持国家自然科学基金2项, 省部级课题2项, 厅局级课题5项; 作为研究骨干承担了国家973计划项目课题3项, 国家自然科学基金重点项目1项, 国家自然科学基金面上项目4项, 四川省科技厅项目3项, 四川省教育厅课题2项等. 公开发表学术论文70余篇, 其中SCI收录11篇, 编写出版教材、专著5部. 获得四川省科技进步二等奖和国家科技进步二等奖各1项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-06-18

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
王峻平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(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.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1521 Protein modifications and inflammatory bowel disease

Zhao N, Huang B, Wu QF, Tang Y, Yu SG

- 1528 Gut fungal microorganisms and inflammatory bowel disease

Li YZ, Jiang HQ, Qin YH

- 1536 Role of BCAT1 in tumor occurrence and development

Lai AJ, Xie BH

BASIC RESEARCH

- 1543 Dose-effect correlation of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine in inducing gastric precancerous lesions in rats

Wu J, Wang T, Wei MX

- 1553 Influence of electro-acupuncture on ghrelin and mTOR expression in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia

Kang ZX, Zhang HX, Xu PD, Wang JY, Han YL

REVIEW

- 1558 Evidence-based endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding

Xu HB, An ZT, Xuan J, Wen W

- 1564 RNA-Seq technology and its application in research of gastrointestinal tumors

Jiang HL, Li P, Zhang M, Zhang FL, Su L

- 1572 Roles of Smads in regulating epithelial mesenchymal transition mediated by TGF- β 1/Smads pathway

Li T, Zhou J, Wu HG, Shi Y

RAPID COMMUNICATION

- 1579 Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing care in gallstone patients with gastric ulcer:

Nursing effects and impact on epidermal growth factor level

Dai M

- 1583 Chinese medicine-based nursing in uremia patients with gastritis: Nursing effect and impact on nursing quality

Wu JF, Dong HL

- 1587 Compound azintamide enteric-coated tablets for treatment of gastrointestinal dyspepsia after
gastrointestinal surgery

Li DK

- 1591 Effect of PDCA intervention on compliance of patients receiving oral analgesic medication for gastrointestinal
cancer pain

Tang FP, Zhao HY, Fan KY

CLINICAL PRACTICE

- 1597 Impact of periampullary diverticula on technical success and complications of endoscopic retrograde
cholangiopancreatography

Chen QF, Tang ZH, Yu XY, Liu ZJ, Li GH, Zhou XJ, Chen YX, Zhou XD

- 1605 Modified Sanxiang Xiaopi decoction improves gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer

Gao JX, Lu YP

- 1610 Traditional Chinese medicine-based nursing care in children with constipation: Nursing effect and impact on
anti-diarrhea factors

Shen YY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 17 June 18, 2017

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 18, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

蛋白修饰与炎症性肠病

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

吴巧凤, 研究员, 主要从事胃肠道疾病的机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373737, 81330087; 四川省科技厅课题基金资助项目, No. 2015JQ0058; 教育部霍英东青年基金资助项目, No. 141041.

作者贡献分布: 本文的撰写由赵娜与吴巧凤完成; 文献收集资料查询由赵娜与黄彪共同完成; 此文章设计与审稿由吴巧凤、唐勇及余曙光共同完成.

通讯作者: 吴巧凤, 研究员, 硕士生导师, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. 20052023@cdutcm.edu.cn

收稿日期: 2017-03-31

修回日期: 2017-04-11

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-06-18

Protein modifications and inflammatory bowel disease

Na Zhao, Biao Huang, Qiao-Feng Wu, Yong Tang, Shu-Guang Yu

Na Zhao, Biao Huang, Qiao-Feng Wu, Yong Tang, Shu-Guang Yu, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737 and No. 81330087; Youth Fund of Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2015JQ0058; Fok Ying-Tong Education Foundation, No. 141041.

Correspondence to: Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. 20052023@cdutcm.edu.cn

Received: 2017-03-31

Revised: 2017-04-11

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-06-18

Abstract

In recent years, the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) has risen, but the cause and mechanism of IBD are not clear. Evidence shows that abnormal expression of proteins in the intestine is associated with the pathogenesis of IBD. Protein modifications refer to post-translational modifications that can change the spatial conformation, activity, and stability of proteins as well as their interactions with other molecules, which participate in many biological processes. Although protein modifications do not change the DNA sequence, they can affect the expression of related genes. Studies have shown that diet, environment, intestinal microbes and other factors can alter protein modifications to affect the pathogenesis of IBD. This article reviews the role of protein modifications in the pathogenesis of IBD.

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

Key Words: Protein modification; Inflammatory bowel disease; Acetylation; Ubiquitylation; Methylation; Phosphorylation

Zhao N, Huang B, Wu QF, Tang Y, Yu SG. Protein modifications and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1521-1527 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1521.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1521>

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组慢性、免疫介导性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 其发病原因较多、病情比较复杂, 但其发病机制尚不明确, 新近的研究发现, IBD 的发病过程中伴随着蛋白修饰的异常, 而蛋白修饰的异常也可能导致 IBD 的发生发展, 深入研究蛋白修饰在 IBD 中的作用将为 IBD 的临床诊断治疗提供更多的潜在标识和靶点.

■同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

■ 研究前沿

多项研究发现, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关, 尤其在IBD发病过程中更明显, 目前很多报道都集中在表观遗传学与IBD的研究中, 而关于蛋白修饰与IBD相关的报道还比较少, 因此对蛋白修饰与IBD的相关研究和临床运用还有待进一步探讨。

摘要

近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率明显呈持续上升趋势, 越来越多的证据表明, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关。蛋白修饰是指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程。虽然蛋白修饰不会改变DNA的序列, 但可以影响相关基因的表达。研究显示, 蛋白修饰可能通过患者的饮食、环境及肠道微生物等多方面影响基因表型从而参与IBD的发病过程。本文就蛋白修饰在IBD发病过程中所起的作用做一综述。

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

关键词: 蛋白修饰; 炎症性肠病; 乙酰化; 泛素化; 甲基化; 磷酸化

核心提要: 近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率明显呈持续上升趋势, 越来越多的证据表明, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关。本文结合文献研究, 对蛋白修饰在IBD中的作用进行了综述, 对揭示IBD的发病机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义及参考价值。

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光. 蛋白修饰与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1521-1527 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1521.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1521>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性、免疫介导性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其发病原因较多、病情比较复杂, 发病机制尚不明确^[1-3]。当前普遍认为IBD的发生与遗传因素、环境因素和异常肠道微生物免疫反应等多种因素之间的相互作用密切相关^[4,5]。新近研究^[6]显示, 蛋白修饰的异常是IBD发病的又一重要因素。随着高通量测序技术的发展(如同位素亲和标签定量技术、细胞培养条件下稳定同位素标记技术、质谱多反应监测技术、同位素标记相对和绝对定量和串联质量标签等), IBD中越来越

多的异常蛋白修饰被发现, 许多重要的生命活动、疾病发生不仅与蛋白质的丰富相关, 更重要的是被各类蛋白修饰所调控。因此深入研究蛋白修饰对揭示IBD的机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义。本文将就蛋白修饰组学及其在IBD中目前的研究进展作一总结综述, 以期对后来者提供有益借鉴。

1 蛋白修饰

蛋白修饰是指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程^[7]。目前, 已发现20多种蛋白修饰方式, 常见的蛋白修饰方式有: 乙酰化、泛素化、甲基化、磷酸化等; 还有一些特殊的翻译后修饰如巴豆酰化、戊二酰化、丙酰化、琥珀酰化、ADP-核糖基化、*N*-糖基化、*O*-糖基化等也都在生物过程中起到重要的作用^[8-10]。此外这几种蛋白修饰之间并不是孤立存在的, 他们之间存在着密切的联系。目前, 蛋白修饰已成为生物学及基础医学的研究热点, 也取得了许多成果。本文着重介绍一下: 乙酰化、泛素化、甲基化、磷酸化与IBD之间的研究进展。

1.1 乙酰化修饰 乙酰化修饰是对组蛋白尾部进行染色质重塑过程中一种非常重要的作用模式, 他改变了染色质的构型, 使染色质结构趋向松散, 产生一个更加开放的染色质环境^[11]。早在1964年Allfrey等^[12]就发现, 高乙酰化的组蛋白通常表达在转录活跃的染色质区域, 而转录沉默的区域通常组蛋白的乙酰化水平也较低, 后续其他研究也发现类似现象, 因此推测, 核心组蛋白N-端尾部的乙酰化和去乙酰化与转录活性密切相关, 与真核细胞基因的表达密切相关, 是基因转录调控的重要机制之一^[13]。一旦乙酰化修饰发生异常, 机体就会产生病变, 甚至导致癌症的发生。但也有研究认为组蛋白尾部的乙酰化修饰不能改变核小体的构型, 而是通过乙酰化作用改变了某种因子的生物学特性, 进而提高了靶因子与DNA序列之间的亲和力^[14]。目前发现, 四种核心组蛋白(H2A、H2B、H3和H4)的赖氨酸残基均可发生乙酰化修饰^[15], 其中H3乙酰化通过多种机制调控依赖ATP的染色质重塑, 并参与炎症反应。乙酰化修饰由两类酶构成, 即组蛋白乙酰转移酶(histone

acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs), 他们之间的作用是可逆的, 通过互相制约与平衡对机体基因的正常表达起着重要的作用^[16].

1.2 泛素化 泛素化修饰是一个或多个泛素分子在一系列酶(如泛素激活酶E1、泛素结合酶E2、泛素连接酶E3和去泛素化酶DUB)的作用下与蛋白质共价结合的过程^[17]. 同时泛素化修饰也是一种重要的蛋白修饰, 并在蛋白修饰中占据着重要的地位. 在蛋白质泛素化修饰过程中, 泛素连接酶E3起到特异性的识别底物并催化底物发生泛素化的作用, 其中FBXW7是E3泛素连接酶复合物中F-box蛋白中的一种, 研究^[18,19]发现E3泛素连接酶FBXW7在肿瘤的发生、发展、细胞的分化增殖、血管生成以及在炎症的调控中都起到了十分重要的作用. 目前发现, 在真核生物中80%以上的蛋白质降解是来源于泛素蛋白酶体系统. 泛素化修饰作用不仅参与了蛋白质的降解, 还参与调控诸多细胞活动过程, 如细胞周期转录调控、细胞凋亡、DNA损伤修复及信号通路传导等, 而泛素化修饰的异常与诸多疾病相关, 如癌症、神经退行性疾病和炎症性疾病等^[20,21].

1.3 甲基化 甲基化是从活性甲基化合物(如S-腺苷基甲硫氨酸)上催化其甲基转移到其他化合物的过程, 也是一种重要的蛋白质和核酸修饰, 并且他还调节基因的表达与关闭, 是最常见的蛋白修饰之一^[22]. 目前研究^[23]发现, 蛋白质甲基化能调节目标蛋白质分子内或分子间的相互作用, 并影响他们与RNA的亲合力, 从而影响多种细胞变化, 如细胞定位、转录调节、核糖体装配、RNA加工等. 人们逐渐鉴定出了甲基化修饰类型以及他的修饰位点. 甲基化一般发生在精氨酸(R)和赖氨酸(K)残基上, 如在精氨酸发生单甲基化、对称二甲基化和非对称二甲基化^[24], 该修饰位点通常发生在组蛋白H3精氨酸2位、8位、17位、26位残基(H3R2、H3R8、H3R17、H3R26), 及组蛋白H4精氨酸3位残基上(H4R3); 而赖氨酸则发生单甲基化、二甲基化和三甲基化, 该修饰位点通常发生在组蛋白H3赖氨酸4位、9位、27位、36位、79位残基(H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79)以及组蛋白H4 20位赖氨酸残基(H4K20)上; 此外, 甲基化修饰还能发生在氧和硫中心原子上^[25,26], 但目前对其相

关的研究还比较少. 近年来, 由于甲基化修饰在表观遗传调控中的重要作用, 该修饰类型受到越来越多的关注, 相关的分析方法和技术也取得了显著的成效, 如甲基化赖氨酸结合结构域的亲和力方法已成功的运用到甲基化蛋白质组的研究中, 主要用于赖氨酸甲基化蛋白质的分离. Liu等^[27]利用HP1 β 的染色质域对赖氨酸甲基化修饰的蛋白质进行分离, 发现了一个高质量的HP1 β 蛋白质组数据集, 这一研究不仅扩展了已知的甲基化修饰位点数据集, 还加深了我们对甲基化介导的相互作用网络的理解.

1.4 磷酸化 蛋白质磷酸化修饰是最常见的蛋白修饰方式之一, 也是原核和真核生物中最重要的调控修饰形式, 在调控信号转导、基因表达、细胞周期等诸多细胞过程中起着至关重要的作用^[28]. 鉴于磷酸化修饰在生命活动所具有的重要意义, 探索磷酸化修饰过程的奥秘及其对功能的影响, 已成为众多蛋白质组学家和生物化学家所关心的内容. 近年来, 磷酸化修饰一直被生物学家看作是一种动态的生物调节过程, 细胞中约有1/3的蛋白质被认为是磷酸化修饰过的; 在酵母基因组中约有40个磷酸酶基因和120个激酶基因; 在人类基因组中约有2%的基因编码了100种磷酸酶和500种激酶基因^[29]. 目前研究^[30,31]发现, tau蛋白是一种微管相关蛋白, 可与微管相结合并保持微管的稳定性, 主要分布在中枢和外周神经的神经元轴突内, 同时tau蛋白也是一种磷蛋白, tau蛋白正常磷酸化是其行使生物学功能的必要条件, 而过度磷酸化的tau蛋白常被认为与神经毒性相关. 目前, 已经知道有许多人类疾病是由于磷酸化修饰异常所引起, 而有些磷酸化修饰却是某种疾病所导致的后果如IBD.

■ 相关报道

目前有少部分报道从乙酰化、泛素化、甲基化修饰的角度对IBD的发病机制进行了研究和探讨, 磷酸化修饰在IBD中的报道不多. 相关中文综述尚未检索到.

2 蛋白修饰与IBD

2.1 乙酰化与IBD 研究^[32]发现, HATs的增加将激活肠道NOD2的表达, 同时还可促进肠道碱性磷酸酶的产生, 对肠道细菌产生的脂多糖具有很好的解毒作用, 组蛋白乙酰化还能促进抗菌 β 蛋白防御素的产生, 维持肠道内环境稳态. 临床研究中, CD患者的活检标本中均发现, 在集合淋巴结和炎性组织中组蛋白H4(赖氨酸残基8和12位点)存在高乙酰化^[33]. 并且在结肠黏膜发炎部位存在着组蛋白H4K8和K12位乙酰

■ 创新盘点

本文在大量阅读近年最新文献的基础上, 对蛋白修饰与IBD进行了全面细致的总结。同时又对蛋白修饰方式及在IBD中重要作用进行深入了解, 以期对IBD的治疗和预防提供一定的参考价值。

化异常升高^[34]。动物实验研究中发现, 敲除大肠上皮细胞的HDACs基因后, UC模型小鼠体内H3K9乙酰化水平明显提高, 小鼠的体质和重量明显下降, 结肠出现了明显的炎症损害, 表明HDACs在UC疾病中占据着重要的作用^[35]。此外, 还有研究发现赖氨酸乙酰转移酶2B的下调促进组蛋白脱乙酰化, 导致CD和UC小鼠模型中白介素-10(interleukin-10, IL-10)受到抑制, 这一发现为IBD发病机制中染色质调控的作用提供了新的见解^[36]。有研究发现, HDAC抑制剂可以作为IBD的治疗性化合物。HDAC抑制剂通过增加乙酰化的组蛋白H3和H4, 以细胞特异性和基因特异性的方式调节基因表达。HDAC抑制剂具有结肠特异性抗炎作用, 表明组蛋白H3的高乙酰化与小鼠实验性结肠炎的改善有关, 但仅表现在炎症反应部位^[37]; 而Glauben等^[38]指出在IBD模型中, HDAC的抑制是通过靶向IL-6途径引导T辅助细胞的极化, 从而发挥抗炎的作用, 这些结果表明HDAC抑制剂有可能成为IBD的一种有效的治疗方法。

2.2 泛素化与IBD 目前研究泛素化与IBD的关系, 主要有以下三种泛素连接酶(锌指蛋白A20、E3泛素连接酶FBXW7和RNF183)。首先, 研究^[39]发现锌指蛋白A20又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3, 是一种重要的泛素修饰酶, 它具有泛素剪切酶和泛素连接酶的双重活性作用, 能调控多种信号传导并参与炎症反应, 尤其在IBD的发生、进展和转归中发挥着十分重要的作用。临床研究中, Bruno等^[40]对69例CD患者的调查发现, CD患者非炎症部位结肠黏膜组织中A20 mRNA表达水平明显低于健康对照组。动物实验研究中发现, DSS诱导的小鼠结肠炎模型的结肠上皮细胞中A20的表达水平明显升高^[41], 敲除肠上皮细胞中A20基因的小鼠对DSS诱导的结肠炎模型易感性增加, 且结肠炎症表现更加严重, 停用DSS后结肠部位的炎症也不能恢复^[42]。因此推测IBD的发生和发展可能与A20表达水平的异常有关。其次, E3泛素连接酶FBXW7在DSS诱导的小鼠肠道炎症中发挥的作用进行研究, 实验结果表明, 在髓系细胞中特异性敲除FBXW7的小鼠(Lysm⁺FBXW7^{fl/fl})可以缓解由DSS诱导的肠道炎症(如肠道黏膜和肠道上皮屏障损伤减轻), 并加快肠道炎症的恢复过程。当有外源性的抗原等物质刺激时, FBXW7基因在小鼠体内发

挥一定的促炎作用^[43], 证明了FBXW7具有正向调控炎症的作用, 在DSS诱导的肠道炎症中表现出促进炎症发生发展的功能。最后, 核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是免疫系统中研究较为广泛的信号通路之一, 同时也是免疫应答最早的启动因素之一, NF- κ B主要依赖于蛋白的泛素化, 参与调节各种生理和病理过程如炎症反应(尤其是IBD)、细胞存活和免疫应答等^[44]。Yu等^[45]研究发现, RNF183作为一种新型的E3泛素连接酶, 通过增加I κ B α 的泛素化和降解来促进肠道的炎症反应, 从而导致NF- κ B途径的二次激活, 而miR-7是一种RNF183表达的抑制剂, 他能促使NF- κ B活化和调节肠道的功能。这种新的途径被TNF阻断所抑制, 构成了IBD中抗TNF治疗的迄今尚未报道的作用模式。miR-7/RNF183途径的表现遗传扰动, 有可能为治疗IBD患者提供新的思路和理论依据。

2.3 甲基化与IBD 目前, 甲基化修饰在IBD中的作用机制已被广泛研究, 通常认为该过程与基因沉默相关, 而去甲基化则使相关基因活化^[46]。临床研究中, Nimmo等^[47]利用IBD相关全表观基因组甲基化关联研究策略对女性和儿童CD患者的外周血样本进行了分析, 结果发现与正常对照比较, IBD患者有50个基因具有不同的甲基化程度, 其中以免疫系统激活基因(如MAPK、RPI3K和IL21R)为主, 还涉及免疫应答、宿主对细菌的免疫反应等免疫相关经典通路也与IBD的发病相关。还有研究^[48]发现在UC患者N-33和ESR-1基因的启动子区域发生了甲基化, 特别在N-33基因还处于高甲基化状态, 这可能加速了UC患者结肠组织缩短或老化。动物实验研究中发现, 在DSS诱导的模拟人IBD的结肠炎模型中, 发现炎症发生时, 结肠内皮细胞的多基因位点发生异常的H3K27甲基化修饰^[49]。由此可以看出, 甲基化修饰在IBD发病过程中扮演着十分重要的地位。

2.4 磷酸化与IBD 磷酸化与IBD之间的关系主要集中在tau蛋白的异常磷酸化上。赵廷坤等^[50]研究发现, 三硝基苯磺酸乙醇诱导的IBD模型大鼠结肠黏膜下神经元tau蛋白Thr231和Ser262磷酸化程度明显升高, 表明tau蛋白高度磷酸化与IBD大鼠结肠黏膜下神经元减少有关。并推测激活tau蛋白的磷酸化酶或抑制去磷酸化酶, 使tau蛋白高度磷酸化, 微管稳定性, 神

经元变性, 最终导致神经元数量减少.

3 结论与展望

IBD的发病过程中伴随着蛋白修饰的异常, 而蛋白修饰的异常也可能导致IBD的发生发展, 深入研究蛋白修饰在IBD中的作用将为IBD的临床诊断治疗提供更多的潜在标识和靶点. 随着我们对以上蛋白修饰(乙酰化、泛素化、甲基化及磷酸化等)的进一步探索与研究, 以及对一些特殊的翻译后修饰如巴豆酰化、戊二酰化, 丙二酰化, 琥珀酰化等的进一步研究, 许多未知的面纱终将逐步被揭开. 同时, 也需要我们将蛋白修饰与其他与IBD发病有关的机制和生物分析模式相结合, 如转录组学、糖蛋白组学和代谢组学等, 以期对IBD的治疗和预防做出重要的贡献.

4 参考文献

- 1 张夏璐, 李治夫, 周平. 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 894-901
- 2 Uniken Venema WT, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol* 2017; 241: 146-158 [PMID: 27785786 DOI: 10.1002/path.4817]
- 3 高树娟, 施瑞华. 炎症性肠病治疗的新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3742-3747
- 4 张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦. 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4505-4513
- 5 Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1944-1953 [PMID: 28373760 DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1944]
- 6 Yu C, Huszagh A, Viner R, Novitsky EJ, Rychnovsky SD, Huang L. Developing a Multiplexed Quantitative Cross-Linking Mass Spectrometry Platform for Comparative Structural Analysis of Protein Complexes. *Anal Chem* 2016; 88: 10301-10308 [PMID: 27626298 DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03148]
- 7 Lu H, Li G, Zhou C, Jin W, Qian X, Wang Z, Pan H, Jin H, Wang X. Regulation and role of post-translational modifications of enhancer of zeste homologue 2 in cancer development. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 2737-2754 [PMID: 28042497]
- 8 Rothbart SB, Strahl BD. Interpreting the language of histone and DNA modifications. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 627-643 [PMID: 24631868 DOI: 10.1016/j.bbagr.2014.03.001]
- 9 Grabsztunowicz M, Koskela MM, Mulo P. Post-translational Modifications in Regulation of Chloroplast Function: Recent Advances. *Front Plant Sci* 2017; 8: 240 [PMID: 28280500 DOI: 10.3389/fpls.2017.00240]
- 10 童明霞, 廖应雷. 蛋白质组学在炎症性肠病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2333-2338
- 11 Gil J, Ramírez-Torres A, Encarnación-Guevara S. Lysine acetylation and cancer: A proteomics perspective. *J Proteomics* 2017; 150: 297-309 [PMID: 27746255 DOI: 10.1016/j.jprot.2016.10.003]
- 12 Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of rna synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 51: 786-794 [PMID: 14172992 DOI: 10.1073/pnas.51.5.786]
- 13 Cress WD, Seto E. Histone deacetylases, transcriptional control, and cancer. *J Cell Physiol* 2000; 184: 1-16 [PMID: 10825229 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200007)184:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-7]
- 14 Dekker FJ, van den Bosch T, Martin NI. Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases and deacetylases are potential drugs for inflammatory diseases. *Drug Discov Today* 2014; 19: 654-660 [PMID: 24269836 DOI: 10.1016/j.drudis.2013.11.012]
- 15 王秀莉. 组蛋白乙酰转移酶p300对人p16-(INK4a)基因表达调控的影响及其分子机制研究. 长春: 东北师范大学, 2007
- 16 Simon RP, Robaa D, Alhalabi Z, Sippl W, Jung M. KATChing-Up on Small Molecule Modulators of Lysine Acetyltransferases. *J Med Chem* 2016; 59: 1249-1270 [PMID: 26701186 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01502]
- 17 Jennissen HP. Ubiquitin and the enigma of intracellular protein degradation. *Eur J Biochem* 1995; 231: 1-30 [PMID: 7628459 DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20665.x]
- 18 Kourtis N, Strikoudis A, Aifantis I. Emerging roles for the FBXW7 ubiquitin ligase in leukemia and beyond. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 37: 28-34 [PMID: 26426760 DOI: 10.1016/j.ceb.2015.09.003]
- 19 Cao J, Ge MH, Ling ZQ. Fbxw7 Tumor Suppressor: A Vital Regulator Contributes to Human Tumorigenesis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2496 [PMID: 26886596 DOI: 10.1097/MD.0000000000002496]
- 20 Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nat Med* 2014; 20: 1242-1253 [PMID: 25375928 DOI: 10.1038/nm.3739]
- 21 de Almagro MC, Goncharov T, Izrael-Tomasevic A, Duttler S, Kist M, Varfolomeev E, Wu X, Lee WP, Murray J, Webster JD, Yu K, Kirkpatrick DS, Newton K, Vucic D. Coordinated ubiquitination and phosphorylation of RIP1 regulates necroptotic cell death. *Cell Death Differ* 2017; 24: 26-37 [PMID: 27518435 DOI: 10.1038/cdd.2016.78]
- 22 Walsh CT, Garneau-Tsodikova S, Gatto GJ. Protein posttranslational modifications: the chemistry of proteome diversifications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2005; 44: 7342-7372 [PMID: 16267872 DOI: 10.1002/anie.200501023]
- 23 Bedford MT, Richard S. Arginine methylation an emerging regulator of protein function. *Mol Cell* 2005; 18: 263-272 [PMID: 15866169 DOI: 10.1016/j.molcel.2005.04.003]
- 24 Evich M, Stroeve E, Zheng YG, Germann MW. Effect of methylation on the side-chain pKa value of arginine. *Protein Sci* 2016; 25: 479-486 [PMID: 26540340 DOI: 10.1002/pro.2838]
- 25 Grillo MA, Colombatto S. S-adenosylmethionine

应用要点

本文就IBD、蛋白修饰类型以及各蛋白修饰类型在IBD发病过程中扮演的角色分别进行论述, 了解IBD的发病机制和预防治疗有一定的指导作用.

■ 名词解释

蛋白修饰: 指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程。

- 26 and its products. *Amino Acids* 2008; 34: 187-193 [PMID: 17334902 DOI: 10.1007/s00726-007-0500-9]
- 27 宋博研, 朱卫国. 组蛋白甲基化修饰效应分子的研究进展. *遗传* 2011; 33: 285-292
- 28 Liu H, Galka M, Mori E, Liu X, Lin YF, Wei R, Pittock P, Voss C, Dhami G, Li X, Miyaji M, Lajoie G, Chen B, Li SS. A method for systematic mapping of protein lysine methylation identifies functions for HP1 β in DNA damage response. *Mol Cell* 2013; 50: 723-735 [PMID: 23707759 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.04.025]
- 29 Yang C, Zhong X, Li L. Recent advances in enrichment and separation strategies for mass spectrometry-based phosphoproteomics. *Electrophoresis* 2014; 35: 3418-3429 [PMID: 24687451 DOI: 10.1002/elps.201400017]
- 30 Mann M, Ong SE, Grønborg M, Steen H, Jensen ON, Pandey A. Analysis of protein phosphorylation using mass spectrometry: deciphering the phosphoproteome. *Trends Biotechnol* 2002; 20: 261-268 [PMID: 12007495 DOI: 10.1016/S0167-7799(02)01944-3]
- 31 Mondragón-Rodríguez S, Perry G, Luna-Muñoz J, Acevedo-Aquino MC, Williams S. Phosphorylation of tau protein at sites Ser(396-404) is one of the earliest events in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 121-135 [PMID: 24033439 DOI: 10.1111/nan.12084]
- 32 Heinisch JJ, Brandt R. Signaling pathways and posttranslational modifications of tau in Alzheimer's disease: the humanization of yeast cells. *Microb Cell* 2016; 3: 135-146 [PMID: 28357346 DOI: 10.15698/mic2016.04]
- 33 Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011; 60: 1739-1753 [PMID: 21300624 DOI: 10.1136/gut.2009.199679]
- 34 Tsaprouni LG, Ito K, Powell JJ, Adcock IM, Panchard N. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases. *J Inflamm (Lond)* 2011; 8: 1 [PMID: 21272292 DOI: 10.1186/1476-9255-8-1]
- 35 Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, Yasuda K, Tanaka Y, Kumagai Y, Miyake T, Matsushita K, Okazaki T, Saitoh T, Honma K, Matsuyama T, Yui K, Tsujimura T, Standley DM, Nakanishi K, Nakai K, Akira S. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol* 2010; 11: 936-944 [PMID: 20729857 DOI: 10.1038/ni.1920]
- 36 Alenghat T, Osborne LC, Saenz SA, Kobuley D, Ziegler CG, Mullican SE, Choi I, Grunberg S, Sinha R, Wynosky-Dolfi M, Snyder A, Giacomini PR, Joyce KL, Hoang TB, Bewtra M, Brodsky IE, Sonnenberg GF, Bushman FD, Won KJ, Lazar MA, Artis D. Histone deacetylase 3 coordinates commensal-bacteria-dependent intestinal homeostasis. *Nature* 2013; 504: 153-157 [PMID: 24185009 DOI: 10.1038/nature12687]
- 37 Bai AH, Wu WK, Xu L, Wong SH, Go MY, Chan AW, Harbord M, Zhang S, Chen M, Wu JC, Chan MW, Chan MT, Chan FK, Sung JJ, Yu J, Cheng AS, Ng SC. Dysregulated Lysine Acetyltransferase 2B Promotes Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis Through Transcriptional Repression of Interleukin-10. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 726-734 [PMID: 26802082 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw020]
- 38 Glauben R, Siegmund B. Inhibition of histone deacetylases in inflammatory bowel diseases. *Mol Med* 2011; 17: 426-433 [PMID: 21365125 DOI: 10.2119/molmed.2011.00069]
- 39 Glauben R, Sonnenberg E, Wetzel M, Mascagni P, Siegmund B. Histone deacetylase inhibitors modulate interleukin 6-dependent CD4 $^{+}$ T cell polarization in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2014; 289: 6142-6151 [PMID: 24421314 DOI: 10.1074/jbc.M113.517599]
- 40 季蓉, 吴焕淦, 施茵. 锌指蛋白A20对炎症反应和细胞凋亡的调控作用及其在炎症性肠病中的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 508-514
- 41 Bruno ME, Rogier EW, Arsenescu RI, Flomenhoft DR, Kurkjian CJ, Ellis GI, Kaetzel CS. Correlation of Biomarker Expression in Colonic Mucosa with Disease Phenotype in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2976-2984 [PMID: 25956706 DOI: 10.1007/s10620-015-3700-2]
- 42 Oshima N, Ishihara S, Rumi MA, Aziz MM, Mishima Y, Kadota C, Moriyama I, Ishimura N, Amano Y, Kinoshita Y. A20 is an early responding negative regulator of Toll-like receptor 5 signalling in intestinal epithelial cells during inflammation. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 185-198 [PMID: 19912257 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04048.x]
- 43 Vereecke L, Sze M, Mc Guire C, Rogiers B, Chu Y, Schmidt-Supprian M, Pasparakis M, Beyaert R, van Loo G. Enterocyte-specific A20 deficiency sensitizes to tumor necrosis factor-induced toxicity and experimental colitis. *J Exp Med* 2010; 207: 1513-1523 [PMID: 20530205 DOI: 10.1084/jem]
- 44 何佳. E3泛素酶FBXW7正向调控小鼠炎症性肠病和CX3CR1 int 炎症巨噬细胞的聚集. 杭州: 浙江大学, 2016
- 45 张善金, 李弼民. NF- κ B信号通路与炎症性肠病. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 505-509
- 46 Yu Q, Zhang S, Chao K, Feng R, Wang H, Li M, Chen B, He Y, Zeng Z, Chen M. E3 Ubiquitin ligase RNF183 Is a Novel Regulator in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 713-725 [PMID: 26818663 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw023]
- 47 Kang K, Bae JH, Han K, Kim ES, Kim TO, Yi JM. A Genome-Wide Methylation Approach Identifies a New Hypermethylated Gene Panel in Ulcerative Colitis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1291 [PMID: 27517910 DOI: 10.3390/ijms17081291]
- 48 Nimmo ER, Prendergast JG, Aldhous MC, Kennedy NA, Henderson P, Drummond HE, Ramsahoye BH, Wilson DC, Semple CA, Satsangi J. Genome-wide methylation profiling in Crohn's disease identifies altered epigenetic regulation of key host defense mechanisms including the Th17 pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 889-899 [PMID: 22021194 DOI: 10.1002/ibd.21912]
- 49 Arasaradnam RP, Khoo K, Bradburn M, Mathers JC, Kelly SB. DNA methylation of ESR-1 and N-33 in colorectal mucosa of patients with ulcerative colitis (UC). *Epigenetics* 2010; 5: 422-426 [PMID: 20505342 DOI: 10.4161/epi.5.5.11959]
- 50 Fang TC, Schaefer U, Mecklenbrauker I, Stienen

A, Dewell S, Chen MS, Rioja I, Parravicini V, Prinjha RK, Chandwani R, MacDonald MR, Lee K, Rice CM, Tarakhovsky A. Histone H3 lysine 9 di-methylation as an epigenetic signature of the interferon response. *J Exp Med* 2012; 209: 661-669

50

[PMID: 22412156 DOI: 10.1084/jem.20112343]
赵廷坤, 王志东, 刘凤娇, 曲梅花, 高志芹. TNBS诱导炎症性肠病大鼠结肠神经元tau蛋白磷酸化以及COX-2表达的变化. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 1125-1129

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



■同行评价

本文结合文献研究, 对蛋白修饰在IBD中的作用进行了综述, 对揭示IBD的发病机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义及借鉴参考. 该文观点明确新颖, 论述思路清晰, 引用文献为较新研究, 写作流畅, 可读性好.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

肠道真菌菌群和炎症性肠病

李亚周, 江慧琴, 秦阳华

背景资料

真菌是人类肠道微生物中的重要组成成员, 近年来随着分子生物学技术特别是二代测序技术的飞速发展, 人们对消化道中真菌的认识取得了很大的进展, 对于真菌的研究逐渐重视起来。研究表明, 真菌在消化道中存在正常定植, 而真菌的分布异常也可能参与了肠道炎症反应的发生或者加重, 炎症真菌与抗炎真菌在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生过程中有着不同的作用。

李亚周, 江慧琴, 秦阳华, 上海长海医院实验诊断科 上海市 200433

秦阳华, 主治医师, 讲师, 主要从事临床微生物方面的研究。

基金项目: 上海市浦江人才计划基金资助项目, No. 16PJD001。

作者贡献分布: 本文由李亚周与江慧琴综述; 秦阳华审校修订。

通讯作者: 秦阳华, 主治医师, 讲师, 200433, 上海市长海路 168号, 上海长海医院实验诊断科。
qinyanghua@smmu.edu.cn
电话: 021-31162076

收稿日期: 2017-03-19

修回日期: 2017-04-13

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-06-18

Gut fungal microorganisms and inflammatory bowel disease

Ya-Zhou Li, Hui-Qin Jiang, Yang-Hua Qin

Ya-Zhou Li, Hui-Qin Jiang, Yang-Hua Qin, Department of Laboratory Medicine, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Supported by: Shanghai Pujiang Program, No. 16PJD001.

Correspondence to: Yang-Hua Qin, Attending Physician, Lecturer, Department of Laboratory Medicine, Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. qinyanghua@smmu.edu.cn

Received: 2017-03-19

Revised: 2017-04-13

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-06-18

Abstract

The development of inflammatory bowel disease

(IBD) is associated with genetic, environmental, immune, and intestinal microflora. It has been found that IBD is closely related to fungal microflora. Fungi colonizing in the normal intestine are an important component of intestinal microorganisms. IBD patients have imbalanced microbial flora, and abnormal distribution of fungi may be involved in the occurrence or progression of IBD. Stool microbial transplantation and micro-ecological agents have been shown to be effective in the treatment of IBD. However, it is still unclear whether the change of gut fungal microflora in patients with IBD is a secondary event to the imbalance of intestinal bacteria or an independent etiological factor. Here we review the recent progress in the research of the impact of fungal microorganisms on the development of IBD and the potential value of microbial ecological agents in the treatment of IBD.

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

Key Words: Fungal flora; Inflammatory bowel disease; Microorganism imbalance; Microecological preparations

Li YZ, Jiang HQ, Qin YH. Gut fungal microorganisms and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1528-1535 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1528.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1528>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生受到遗传、环境、免疫、肠道

同行评议者

缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科; 刘文天, 教授, 天津医科大学总医院消化科

内微生物群的影响. 研究发现IBD与真菌微生物群存在密切关系: (1)真菌在肠道中正常定植, 是肠道微生物的重要组成部分; (2)IBD患者存在微生物群失调, 真菌分布异常可能参与IBD发生或者进展; (3)粪便微生物移植、微生态制剂等在IBD治疗中已有初步疗效; (4)IBD患者肠道内真菌群落的改变是继发于肠道细菌群落的失衡还是IBD的独立病原学因素, 有待进一步的研究. 本文就近年来人们对真菌菌群在IBD进展中的作用的研究性进展与微生态制剂在IBD治疗进展中的潜在应用价值进行简要的综述.

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

关键词: 真菌菌群; 炎症性肠病; 微生物群失调; 微生态制剂

核心提要: 真菌是人类肠道微生物中的重要组成部分, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者存在肠道微生态失衡, 真菌的异常定植参与了IBD的发生或疾病进展, 关注肠道微生态, 通过微生态制剂等干预手段恢复肠道真菌菌群平衡将为IBD等相关疾病的治疗提供新的治疗手段.

李亚周, 江慧琴, 秦阳华. 肠道真菌菌群和炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1528-1535 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1528.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1528>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)从广义上来讲是以肠道炎症为主要表现的不同疾病的总称, 如感染性肠炎、中毒性肠炎、放射性肠炎、自身免疫性肠炎及慢性非特异性肠炎等; 而狭义上的IBD是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病, 只包括两个独立的疾病, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 由于二者具有共同的流行病学特征, 都有慢性、自发性、间歇发作的病程和某些相同或相近的发病机制, 故一般将他们统称为IBD. IBD虽属于“罕见病”范畴, 但近年来UC和CD都是呈明显的逐年直线增长的趋势^[1], 统计数据显示, 全球范围内至少有五百万IBD. 在中国, 近10年间IBD总病例约35万, 值得注意的是, IBD患者数还在逐年增加, 与前10年相比, 近10年IBD总病例数增长约

超过24倍, 其中, CD患者数量增长也超过15倍, 这些数字为我们敲响了警钟, IBD应尽早得到关注和重视.

CD和UC这两种疾病主要影响肠道黏膜, 导致肠道出现炎症、糜烂、溃疡和出血, 通常以持续性肠道非特异性炎症为特征, 临床表现为腹痛、腹泻和便血等, 目前临床仍无特效的治愈手段. 目前来说, IBD的病因还不是很清楚, 随着分子生物学、分子遗传学、现代免疫学与现代微生物学的飞速发展, 人们对IBD的认识不断增加, 有关IBD发病机制的研究也在不断地完善更新, 不再单纯认为其发病是单一的因素即免疫反应异常, 还可能涉及环境、感染、遗传、肠道微生态、免疫等各种因素^[2-4], 这些因素共同参与或者促进了肠道炎症、黏膜损害和影响后续的黏膜修复. 在环境因素方面, IBD发病率存在明显的地区性差异, 也有研究表明吸烟可以增加患CD的风险, 却对UC患者起着保护作用. 在感染因素方面, 有学者认为微生物引起的感染可以作为一个引发肠道炎症反应的触发点. 在遗传因素方面, IBD发病存在种族差异、家族聚集现象以及单卵双胞胎的高共患率, IBD是多基因疾病, 目前公认的IBD易感基因有NOD2/CARD15基因、ATG16L基因、IRGM基因以及IL-23R基因^[5]. 免疫因素被公认是IBD发病机制中极为重要的一个因素, 正常人肠道中有两道屏障: 黏膜上皮屏障和天然/获得性免疫屏障, 而IBD患者这两屏障功能出现异常导致无法抵御肠道致病微生物而引发炎症反应. 同时越来越多证据^[6-8]表明, 肠道微生物群落也参与IBD的发病机制, 动物模型显示, 特发性慢性结肠炎可能完全是因为肠内菌群失调而致, 大多数动物在无菌环境中不发生结肠炎, 但是当肠道菌群内环境发生改变时会迅速发生. 肠道微生物群落对IBD发病不可或缺; IBD患者肠道菌群多样性与健康人存在差异; 真菌的分布异常也可能是参与了IBD的发生或者疾病进展^[9]; 真菌微生物可以作为治疗IBD的指标, 其中粪便微生物移植、微生态制剂等在IBD治疗中已有初步疗效. 因此, 有关真菌菌群与IBD的相互作用的研究, 不仅可以增加或完善IBD的发病与进展机制, 还可以为其治疗寻找新的途径与防治.

真菌是一种真核生物, 最常见的真菌是各类蕈类, 也包括霉菌和酵母. 现在已经发现

■ 研究前沿
微生态疗法是否可以作为IBD预防策略或者改善结肠炎、肠道真菌群落的丰度性特征及功能等是该领域亟待研究的问题.

■ 创新盘点

更多的研究需要进一步探究真菌与细菌之间的相互影响以及如何合理用药防治菌群失衡进而导致肠道炎症的加重。利用益生菌的生物活性拮抗致病菌为IBD的治疗提供了一种新的思路。除此之外, 随着高通量测序和生物信息分析技术的发展, 宏基因组学应用于探究IBD相关肠道真菌分布特征及功能。

了7万多种真菌, 估计只是所有存在的一小半。真菌是人类肠道微生物中的重要组成成员, 近年来随着分子生物学技术特别是二代测序技术的飞速发展, 人们对消化道中真菌的认识取得了很大的进展, 对于真菌的研究逐渐重视起来。研究^[10,11]表明, 真菌在消化道中存在正常定植, 而真菌的分布异常也可能参与了肠道炎症反应的发生或者加重, 炎性真菌与抗炎真菌在IBD的发生过程中有着不一般的作用。另外, 人们对于真菌在IBD中的诊断与治疗方面所发挥的作用也进行了大量的探索及研究。本文就IBD与肠道真菌菌群的相关领域研究所取得的进展进行简要概述, 希望能够增强人们对于该领域的研究兴趣及推动IBD相关真菌研究的进展。

1 肠道菌群与IBD

长久以来, IBD的发病机制一直困扰着人们。多种因素综合分析已经成为目前研究的一种趋势^[12-14]。虽然, 最初关注的主要是环境、遗传和免疫因素对于IBD发生的作用, 但是也没有忽略感染、肠道菌群对于肠病炎症性反应所发挥的作用。随后的研究也逐渐证实, 肠道菌群的平衡对于维持人体的健康很重要, 其在IBD疾病的发生、进展、治疗中有着极其重要的意义。

以前认为, 胎儿肠道内是无菌的, 出生后才会有细菌在其肠道定植生长。而近年来有研究^[15]表明, 在健康新生儿的脐带血与孕鼠的羊水中分离出含量较低、种类单一的细菌, 这给了我们提示胎儿体内并不是完全无菌, 可能已经有来自母体的细菌定植。人体肠道内存在由细菌、真菌、病毒、寄生虫及其他真核生物等组成的庞大而复杂的微生物群落。肠道的菌群主要可以分为生理性细菌、条件致病菌、病原菌。生理状态下, 正常成人肠道内含有近500多种细菌, 主要是由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成^[16]。实验性结肠炎动物模型均是在有肠道细菌时发生的, 转基因或者敲除基因方法造成免疫缺陷的IBD动物模型, 在肠道无菌环境下不会发生肠道炎症, 但如果重新恢复肠道的正常菌群状态, 则可出现肠道炎症, 这可以说明肠道菌群成分的存在对IBD的发病有着不可或缺的影响。有研究^[17,18]认为回肠黏膜上皮侵袭性大肠杆菌及副结核分枝杆菌定植与CD存在密切关系, 但仅具有相似的肠炎症状, 相

关研究结论也并不一致; 也有分析表明, 较低水平杆菌与IBD有关, 尤其是在疾病活动期。

IBD住院患者与门诊艰难梭菌感染患者都较常见, 而IBD与艰难梭菌感染性腹泻都具有腹痛、腹泻及低热等相似的肠炎症状, 但是二者是怎样的因果关系尚无定论。目前认为, 肠道菌群可能参加了IBD的发生或者复发的风险^[19]。近年来, 也有许多学者更加关注肠道菌群的失衡在IBD患者中所表现的特征^[20]。在过去几年中, 人类微生物组项目和人体肠道宏基因组研究计划等相关研究组建立了一个关于肠道微生物群的目录, 该目录目前包括6000万条预测基因, 600个微生物参考基因组, 有学者^[21]通过16S rRNA高通量测序等方法对IBD患者体内细菌进行鉴定, 与健康对照组相比得出IBD患者体内菌群多样性显著减少。Manichanh^[22-24]等发现恢复期CD患者较健康人群粪便菌落中硬壁菌门多样性降低, 以柔嫩梭菌最为显著。华大基因研究院通过对欧洲124个成人个体肠道宏基因组进行测序, 也证实了IBD患者与健康个体间粪便细菌丰度存在差异。另外, 有报道, 肠道菌群及代谢产物对于IBD也有重要的影响, 表现为UC患者肠道内柔嫩梭菌、球形梭菌等产丁酸细菌含量降低, 产短链脂肪酸的相关细菌种属含量下降、而硫酸盐还原菌的含量增加。Madsen^[25]探讨了先天性白介素-10(interleukin-10, IL-10)缺陷小鼠肠道通透性增高与肠道炎症的关系, 提示先天性IL-10缺陷小鼠对肠道菌群的黏膜免疫反应先于肠道炎症反应发生异常, 提示肠道菌群对肠道通透性改变有影响。总体来说, 肠道菌群的失调可能是IBD的触发点^[26]。诱发肠道炎症反应的因素有: (1)肠道致病菌分泌肠毒素使得肠上皮通透性增加; (2)致病菌分泌免疫抑制蛋白引起肠道黏膜免疫失调; (3)致病菌对肠上皮细胞的持续损伤。肠道菌群的生物学功能包括维持肠道的正常结构和生理功能, 拮抗病原微生物的定植和入侵, 还有通过感染或刺激调控人体的免疫功能。

2 IBD的治疗新进展

近年来, IBD在我国的发病率逐年上升, 对于患者的生活质量造成了严重的影响, 但是目前尚无特效的方法治愈此病。传统的IBD治疗方案^[27]是建立在糖皮质激素、氨基水杨酸制

剂、免疫抑制剂的基础上. 随着对IBD机制的深入研究, 多种生物制剂及小分子药物得到研发, 为IBD的治疗提供了新思路新方法^[28]. 治疗IBD的生物制剂主要包括抗炎细胞因子、促炎细胞因子抑制剂、细胞黏附分子抑制剂、T细胞抗体等. 抗肿瘤坏死因子- α 抗体是目前应用最多、最广的治疗IBD的生物制剂, 其中在英夫利西单抗应用的基础上又研发出人源化的阿达木单抗、戈利木单抗. 近期研究^[29]表明, 阿达木单抗对传统治疗无应答的中重度CD患者可以有效地减少其术后复发. 研究^[30]表明, 中重度UC患者对于黏附分子抑制剂有良好的耐受性. 另外, IBD患者还可以接受IL-1、IL-2、IL-6等受体抗体的治疗. 例如, UC患者在接受IL-2受体抗体治疗后, 其临床症状、内镜下表现及生活质量均有所改善. 最近研究^[31]进展表明, 粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)对于IBD治疗具有很高的有效率, 也有实验表明^[32]艰难梭菌感染的IBD患者在采用FMT治疗后病情有所控制. 但FMT因在制备与移植途径还面临着许多问题, 所以还有待进一步的研究及推广. 除上述的治疗方式之外, 高压氧、干细胞移植、微生态制剂、中医中药治疗等也逐渐成为了IBD治疗中的研究热点. 新制剂的出现及新方法、新理念提出虽然提供了更多选择, 但药物、手术治疗仍然是主体, 联合用药及适合特定人群的个体化治疗也逐渐成为趋势.

3 肠道真菌与IBD的联系

真菌是人类肠道微生物的重要组成成员, 分为共生真菌与寄生真菌两类, 不同真菌对宿主健康的影响也不同. IBD患者结肠黏膜均可以检测到真菌序列, 但其在肠道微生物群落的比重非常低(0.1%左右), 但真菌群落构成变化明显, 多样性显著增高. 随着二代测序技术的发展, 人们以分子生物学为手段, 对真菌18S rRNA和内转录间隔区进行扩增、测序与比对等, 证实正常真菌在肠道的定植表现为从回肠、盲肠、近端结肠至远端结肠依次递增的趋势. Schulze与Sonnenborn^[33]的研究显示, 绝大部分健康人群可以在肠道检测到真菌. Sokol等^[34]通过观察235名IBD患者与38名健康者的粪便微生物群的细菌与真菌组成, 发现IBD患者担子菌门与子囊菌门的比例增加, 其中促炎真菌如

白色念珠菌占比增加, 抗炎真菌如酵母菌占比减少. 临床研究^[35]显示, IBD患者肠黏膜真菌的定植密度高于健康人群. Iliev等^[36]的动物实验也证实, 葡聚糖硫酸钠诱导的肠炎小鼠肠道中致病真菌念珠菌属与毛孢子菌属的数量明显增加, 而非致病真菌数量明显较少, 提示真菌的分布异常也可能参与了肠道炎性反应的发生或者进展. 同时也有实验^[37]论证, IBD患者在接受激素、免疫抑制剂、生物制剂等药物治疗中, 肠道内或外的真菌分布也会发生相应的继发性改变. 目前有证据表明真菌及其菌落可能参与IBD, 特别是CD的发病机制. 虽然有动物模型研究^[38]证实白色念珠菌可加重结肠炎鼠类模型的肠道炎症反应, 但是以白色念珠菌为代表的肠道单个真菌种属还无法完全解释IBD的发病, 肠道真菌群落的整体变化可能参与了IBD的发病机制.

真菌菌群失调的研究也包括酵母样真菌, 酵母样真菌在人类胃肠系统中也广泛存在. 与其他酵母品种不同, 酿酒酵母细胞壁的抗体主要存在于CD患者血清中, 可以区分CD与UC. 酿酒酵母因不能分解嘌呤而导致肠道累积尿酸, 进而加重了CD炎症. 犹他大学科学家使用小鼠研究^[39]表明, 酵母样真菌可能加重IBD的症状. 研究者将每种类型的酵母给予已经用化学物质处理以诱导IBD样症状的小鼠, 发现喂食了酿酒酵母的IBD小鼠症状恶化. 肠道中含有的共生霉菌可能参与IBD的发生发展, 霉菌细胞壁成分 β -葡聚糖可以影响肠道组织相关炎症因子表达. 研究人员通过采用dnTGF β RII肠炎小鼠模型及野生型小鼠给予 β -葡聚糖灌胃给药, 发现霉菌细胞壁成分 β -葡聚糖可加重dnTGF β RII肠炎小鼠模型中肠道炎症及相关炎症因子的表达, 而对野生型小鼠肠道炎症无明显影响^[40], 提示其在CD发病机制中可能发挥重要作用.

4 肠道真菌在IBD诊断与治疗情况

临床研究^[41,42]证实那些对常规药物治疗不佳的IBD发生与Dectin-1基因表达的单核苷酸多态性显著相关, 提示Dectin-1在抵抗肠道炎症反应中扮演着重要作用, Dectin-1的蛋白质, 由白细胞产生并被免疫系统用于检测和杀死真菌. 在该疾病的动物模型中, 研究人员发现该蛋白质对于防止由本地真菌引起的炎症是重要的.

应用要点

抗酵母属抗体、微生态制剂对IBD及其并发症的治疗具有潜在的应用前景.

同行评价

该述评对肠道真菌在IBD发病的作用机制、诊断及治疗价值进行了较为全面和系统的回顾和分析。目前, 许多研究表明肠道微生态与IBD的发病有着较为密切的关系, 大多数的研究是有关肠道细菌的研究, 而作为其中的重要组成部分真菌的研究并不是很多, 因此该综述的系统分析和论述对今后开展深入的研究具有实际价值和意义。对肠道真菌在IBD的作用机制的认识和治疗提供新的途径。

并且这种抗炎作用很可能是通过抗真菌感染而实现的。白色念珠菌是哺乳动物胃肠道中含量最多的一种真菌, 有小鼠实验提示白色念珠菌的致炎作用更可能发生在肠道黏膜损伤之后。Sokol等^[34]的研究结果表明, 真菌微生物可以辅佐IBD的治疗, 为了恢复肠道平衡, 可以将促炎真菌作为指标, 或者为患者补充抗炎真菌。也有研究^[43]表明真菌可能影响人源性抗IL-17A多克隆抗体对CD的治疗。

目前国外已把抗酵母属*Cerevisiae*抗体(anti-sacchromyces cerevisia antibody, ASCA)相关研究应用于CD临床检测, 但国内的研究还比较稀少。ASCA可直接作用于酵母属细胞壁磷肽甘露聚糖部分, 包括IgG、IgA是临床上诊断CD患者的一类重要的血清学标志物^[44], 其与抗白色念珠菌抗体效价有明显的正相关。也有学者认为, 白色念珠菌细胞壁上有与酿酒酵母菌类似的低聚甘露糖结构, 因而ASCA的产生可能是起源于白色念珠菌的刺激^[45]。有研究发现患有活动性和新诊断的CD患者的粪便ASCA水平较高。粪便ASCA检测具有很好的辅助诊断和判断病情的潜在价值, 研究数据^[46]表明粪便ASCA水平可以作为评估疑似或已知IBD的患者的新型非侵入性生物标志物, ASCA的检测可以更好地识别儿童和青少年CD患者对治疗的反应。

微生态制剂主要包括益生菌、益生元和合生元三大类。许多益生菌最初是从胃肠道分离出来的, 益生菌制剂作为临床上治疗IBD应用最为广泛的微生态制剂, 其主要作用是促进有益微生物的生长, 改善IBD相关肠道炎症及微生态失调。常用的益生菌制剂有乳酸杆菌类、多菌株混合制剂及布拉氏酵母菌等。Cuslandi等^[47]使用恢复真菌菌群平衡治疗UC, 对于激素治疗无效的患者在使用美沙拉嗪的同时使用酵母菌, 治疗的24例患者中17例获得了临床缓解, 提示恢复真菌菌群平衡能有效治疗UC。

酵母是一种真菌, 其生物学特性与细菌完全不同。布拉酵母菌是目前认为唯一对人体有益的肠道真菌, 其制剂已经应用于临床治疗。布拉酵母菌并非常驻菌群, 需要每天用药才能维持其在肠道中的稳定存在。有研究^[48]报道, 布拉酵母菌可以抑制病原微生物在肠道的定植、改善肠道屏障与通透性、阻止致病菌的

定植与入侵、免疫调节分泌抗炎因子(IL等), 提示益生真菌可以改善IBD患者的肠道炎症反应。布拉酵母菌是一种生理性真菌制剂, 不会将耐药基因传递给致病菌, 其对酸碱度有较强的耐受性, 能够很快地在肠道内达到有效浓度, 是安全的微生态制剂^[49]。布拉氏酵母有提高肠黏膜营养的作用, 能合成维生素B、过氧化氢、细菌素等某些代谢产物, 布拉氏酵母对胃酸、胆汁、抗生素等耐受, 其通常被用来治疗或辅佐治疗胃肠相关疾病^[50]。

5 肠道真菌与IBD的研究前景

通过研究宿主微生物群中真菌的成分作用还有其与肠道细菌的相互作用, 将有益于制定一个合适的针对真菌微生物群的治疗策略。当前研究^[34]已经证实IBD患者肠道中真菌分布异常, 有肠道炎性真菌, 也有肠道抗炎真菌。但是还不清楚肠道真菌的改变是在肠道炎性反应中原发形成的, 还是继发于肠道细菌等其他菌群的改变。真菌及其分泌产物是否能促进耐受性宿主的免疫应答? 宿主细胞与自吞噬作用对细胞内病原体的反应在CD的发病过程中起着怎样的作用? 随着高通量测序和生物信息分析技术的发展, 宏基因组学在探究IBD相关肠道真菌分布特征及功能具有很好的研究前景^[51,52], 对人类挖掘具有应有潜力的肠道新基因资源具有重要的理论意义和现实意义。IBD与真菌的关系值得深入研究, 未来有望发现IBD相关真菌靶向治疗的新分子。

微生态疗法是否可以作为IBD预防策略或者改善结肠炎? 目前健康及疾病状态下肠道真菌群落的丰度、多样性特征及功能远不及细菌菌落研究的透彻。更多的研究需要进一步探究真菌与细菌之间的相互影响以及如何合理用药防治菌群失衡进而导致肠道炎性的加重。利用益生菌的生物活性拮抗致病菌为IBD的治疗提供了一种新的思路, ASCA IgG、IgA与CD疾病发病年龄及活动度相关性, 能否为CD临床亚型提供分类指标, 为IBD发展及预后有所提示, 布拉酵母菌的独特生物学特性显示了更好的应用前景^[53]。益生真菌制剂作为一种安全有效、无不良反应的治疗方法, 尽管还缺乏大样本、随机、双盲、对照的临床实验, 但其应用于临床治疗IBD的前景充满着希望。真菌对肠道炎性反应起到促进或者抑制的作用, 虽然

尚不清楚肠道真菌与炎症性肠病的因果关系^[54], 但是, 真菌在缓解肠道炎症反应, 维持肠道健康所起的作用还有待进一步挖掘。

6 结论

近年来关于真菌菌群参与肠道炎症性反应、真菌异常分布、肠道微生态失调、益生菌、微生态制剂等知识的研究不断深入。益生真菌如布拉酵母菌可以抑制病原微生物在肠道的定植、改善肠道屏障与通透性、阻止致病菌的定植与入侵、免疫调节分泌抗炎因子(IL等), 从而改善IBD患者的肠道炎症反应, 为IBD的治疗提供了一种新的思路。而深入认识IBD的发病机制及其与真菌之间的相互影响将可以为IBD的诊断与治疗带来新的希望^[55]。

7 参考文献

- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 艾静, 王承党. 遗传与环境因素在炎症性肠病发病机制中的作用研究. *国际消化病杂志* 2014; 34: 110-113
- Miyoshi J, Chang EB. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl Res* 2017; 179: 38-48 [PMID: 27371886 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.002]
- Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship. *Immunology* 2016; 147: 1-10 [PMID: 26439191 DOI: 10.1111/imm.12538]
- 曾骏成, 岑俊威, 周宇. 炎症性肠病易感基因单核苷酸多态性的研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2016; 25: 465-467
- Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyay I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1192-1210 [PMID: 24574795 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192]
- 王子恺, 杨云生, 孙刚, 彭丽华. 肠道微生物群落与炎症性肠病关系研究进展. *中国微生物学杂志* 2013; 25: 1360-1363
- Peloquin JM, Nguyen DD. The microbiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models. *Anaerobe* 2013; 24: 102-106 [PMID: 23603043 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.006]
- Richard ML, Lamas B, Liguori G, Hoffmann TW, Sokol H. Gut fungal microbiota: the Yin and Yang of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 656-665 [PMID: 25545379 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000261]
- Standaert-Vitse A, Sendid B, Joossens M, François N, Vandewalle-El Khoury P, Branche J, Van Kruiningen H, Jouault T, Rutgeerts P, Gower-Rousseau C, Libersa C, Neut C, Broly F, Chamillard M, Vermeire S, Poulain D, Colombel JF. Candida albicans colonization and ASCA in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1745-1753 [PMID: 19471251 DOI: 10.1038/ajg.2009.225]
- Parfrey LW, Walters WA, Knight R. Microbial eukaryotes in the human microbiome: ecology, evolution, and future directions. *Front Microbiol* 2011; 2: 153 [PMID: 21808637 DOI: 10.3389/fmicb.2011.00153]
- 余世界, 董卫国. 炎症性肠病发病机制的研究新进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 124-126
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323 [PMID: 19343057 DOI: 10.1038/nri2515]
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]
- 任亚方, 王琍琍. 新生儿肠道细菌定植研究进展. *国际儿科学杂志* 2010; 37: 101-103
- 杜慧真. 肠道微生态与人体健康. 第四届全国中西医结合营养学术会议, 2013. 中国海南海口, 2013: 4
- Ellingson JL, Cheville JC, Brees D, Miller JM, Cheville NF. Absence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis components from Crohn's disease intestinal biopsy tissues. *Clin Med Res* 2003; 1: 217-226 [PMID: 15931311 DOI: 10.3121/cmr.1.3.217]
- Dalton JP, Desmond A, Shanahan F, Hill C. Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in patients with Crohn's disease is unrelated to the presence of single nucleotide polymorphisms rs2241880 (ATG16L1) and rs10045431 (IL12B). *Med Microbiol Immunol* 2014; 203: 195-205 [PMID: 24522266 DOI: 10.1007/s00430-014-0332-7]
- 闫一帆, 姜敏, 孙明军. 炎症性肠病与肠道菌群. *国际消化病杂志* 2015; 35: 84-87
- 杨文静, 刘占举. 肠道菌群失衡在炎症性肠病中的作用. *胃肠病学* 2015; 20: 691-694
- Walker AW, Martin JC, Scott P, Parkhill J, Flint HJ, Scott KP. 16S rRNA gene-based profiling of the human infant gut microbiota is strongly influenced by sample processing and PCR primer choice. *Microbiome* 2015; 3: 26 [PMID: 26120470 DOI: 10.1186/s40168-015-0087-4]
- Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarraibayrou G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 813-822 [PMID: 28179361 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313235]
- Panda S, Guarner F, Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014; 14: 290-299 [PMID: 25022563 DOI: 10.2174/1871530314666140714120744]
- Madsen KL, Malfair D, Gray D, Doyle JS, Jewell LD, Fedorak RN. Interleukin-10 gene-deficient mice develop a primary intestinal permeability

- defect in response to enteric microflora. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 262-270 [PMID: 10579119 DOI: 10.1097/00054725-199911000-00004]
- 26 Sun L, Nava GM, Stappenbeck TS. Host genetic susceptibility, dysbiosis, and viral triggers in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 321-327 [PMID: 21483258 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834661b4]
 - 27 周星璐, 潘文胜. 炎症性肠病内科治疗进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 1214
 - 28 牛小娟, 许静涌, 宋京海. 炎症性肠病生物治疗的进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3514-3519
 - 29 Hussey M, Mc Garrigle R, Kennedy U, Holleran G, Kevans D, Ryan B, Breslin N, Mahmud N, McNamara D. Long-term assessment of clinical response to adalimumab therapy in refractory ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 217-221 [PMID: 26587866 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000515]
 - 30 Wei X, Kenny JR, Dickmann L, Maciucă R, Looney C, Tang MT. Assessment of Disease-Related Therapeutic Protein Drug-Drug Interaction for Etrolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 693-704 [PMID: 26412221 DOI: 10.1002/jcph.649]
 - 31 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloï M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferri F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos WM, Högenauer C, Malfërtheiner P, Mattila E, Milosavljević T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-580 [PMID: 28087657 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017]
 - 32 Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri SM, Blumenkehl M, Rex D, Mellow M, Kaur N, Sokol H, Cook G, Hamilton MJ, Phelps E, Sipe B, Xu H, Allegretti JR. Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2402-2409 [PMID: 27580384 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000908]
 - 33 Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(51-52): 837-842 [PMID: 20062581 DOI: 10.3238/arztebl.2009.0837]
 - 34 Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2016 Feb 3 [Epub ahead of print] [PMID: 26843508 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746]
 - 35 Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 496-508 [PMID: 23084918 DOI: 10.1016/j.chom.2012.09.009]
 - 36 Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, Brown J, Becker CA, Fleshner PR, Dubinsky M, Rotter JI, Wang HL, McGovern DP, Brown GD, Underhill DM. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science* 2012; 336: 1314-1317 [PMID: 22674328 DOI: 10.1126/science.1221789]
 - 37 Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1133-1139 [PMID: 20145610 DOI: 10.1038/ajg.2010.9]
 - 38 Mason KL, Erb Downward JR, Mason KD, Falkowski NR, Eaton KA, Kao JY, Young VB, Huffnagle GB. Candida albicans and bacterial microbiota interactions in the cecum during recolonization following broad-spectrum antibiotic therapy. *Infect Immun* 2012; 80: 3371-3380 [PMID: 22778094 DOI: 10.1128/IAI.00449-12]
 - 39 Chiaro TR, Soto R, Zac Stephens W, Kubinak JL, Petersen C, Gogokhia L, Bell R, Delgado JC, Cox J, Voth W, Brown J, Stillman DJ, O'Connell RM, Tebo AE, Round JL. A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: pii eaaf9044 [PMID: 28275154 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9044]
 - 40 刘倩. 霉菌细胞壁 β -葡聚糖对溃疡性结肠炎肠道粘膜免疫的影响. 上海: 上海交通大学, 2014
 - 41 Marakalala MJ, Kerrigan AM, Brown GD. Dectin-1: a role in antifungal defense and consequences of genetic polymorphisms in humans. *Mamm Genome* 2011; 22: 55-65 [PMID: 20700596 DOI: 10.1007/s00335-010-9277-3]
 - 42 de Vries HS, Plantinga TS, van Krieken JH, Stienstra R, van Bodegraven AA, Festen EA, Weersma RK, Crusius JB, Linskens RK, Joosten LA, Netea MG, de Jong DJ. Genetic association analysis of the functional c.714T>G polymorphism and mucosal expression of dectin-1 in inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2009; 4: e7818 [PMID: 19915667 DOI: 10.1371/journal.pone.0007818]
 - 43 Colombel JF, Sendid B, Jouault T, Poulain D. Secukinumab failure in Crohn's disease: the yeast connection? *Gut* 2013; 62: 800-801 [PMID: 23232049 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304154]
 - 44 Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, Liu Z. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis* 2016; 34: 90-97 [PMID: 26982193 DOI: 10.1159/000442934]
 - 45 Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, Seddik M, Sendid B, Mallet JM, Colombel JF, Poulain D. Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1764-1775 [PMID: 16697740 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.009]
 - 46 Tang V, Valim C, Moman R, Richman A, Zhou J, Ramgopal V, Albert R, Boone JH, Rufo PA. Assessment of Fecal ASCA Measurement as a Biomarker of Crohn Disease in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 248-253 [PMID: 27111346 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001244]
 - 47 Guslandi M. Role of Probiotics in Crohn's Disease

- and in Pouchitis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 Suppl 1: S46-S49 [PMID: 26447964 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000351]
- 48 Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005; 94: 44-47 [PMID: 15858959 DOI: 10.1080/08035250410022521]
- 49 郑翠芳, 黄瑛. 布拉氏酵母对炎症性肠病的治疗作用. *微生物与感染* 2009; 4: 191-192
- 50 姬劲峰, 熊丽丽. 布拉氏酵母菌应用于肠内营养治疗的效果观察. *数理医药学杂志* 2015; 28: 1060-1061
- 51 叶丹丹, 樊萌萌, 关琼, 陈红菊, 马占山. 宏基因组研究的生物信息学平台现状. *动物学研究* 2012; 33: 574-585
- 52 Dinwiddie DL, Bracken JM, Bass JA, Christenson K, Soden SE, Saunders CJ, Miller NA, Singh V, Zwick DL, Roberts CC, Dalal J, Kingsmore SF. Molecular diagnosis of infantile onset inflammatory bowel disease by exome sequencing. *Genomics* 2013; 102: 442-447 [PMID: 24001973 DOI: 10.1016/j.ygeno.2013.08.008]
- 53 楚杰, 郭刚, 刘可春. 布拉氏酵母菌防治肠道疾病的研究进展. *中国微生态学杂志* 2013; 25: 482-484
- 54 Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017; 152: 327-339.e4 [PMID: 27769810 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.012]
- 55 Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, Hoffmann C, Grunberg S, Bittiger K, Baldassano RN, Lewis JD, Bushman FD, Wu GD. Fungal Signature in the Gut Microbiota of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1948-1956 [PMID: 26083617 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000454]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

BCAT1促进肿瘤发生发展的研究进展

赖爱军, 谢斌辉

背景资料

恶性肿瘤对人类的威胁日益突出, 其发病率和死亡率逐年上升, 已成为目前最常见的死亡原因之一。尽管采取综合治疗方式虽可以提高部分患者生存率, 但是仍不能有效降低其复发率。明确恶性肿瘤的发生、发展机制可为靶向药物治疗提供靶点。

赖爱军, 赣南医学院 江西省赣州市 341000

谢斌辉, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科 江西省赣州市 341000

赖爱军, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 文献收集与写作由赖爱军完成; 谢斌辉负责审校。

通讯作者: 谢斌辉, 主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科。
xiebinhui2008@163.com
电话: 0797-8283906

收稿日期: 2017-03-21

修回日期: 2017-04-13

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-06-18

Role of BCAT1 in tumor occurrence and development

Ai-Jun Lai, Bin-Hui Xie

Ai-Jun Lai, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Bin-Hui Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Bin-Hui Xie, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. xiebinhui2008@163.com

Received: 2017-03-21

Revised: 2017-04-13

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-06-18

Abstract

Branched chain amino transaminase 1 (BCAT1) is a key enzyme that catalyzes the metabolism

of branched chain amino acid. Research has proven that BCAT1 is highly expressed in a variety of malignant tumors, and closely related to tumor cell proliferation, metastasis and invasion. In this article, we will review the physical and chemical properties and biological functions of BCAT1 as well as its role in tumor occurrence and development.

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

Key Words: Malignant tumor; Branched chain amino acid transaminase 1; Branched chain amino acids

Lai AJ, Xie BH. Role of BCAT1 in tumor occurrence and development. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1536-1542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1536.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1536>

摘要

支链氨基酸转移酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)是催化支链氨基酸代谢的关键酶。国内外研究已证实BCAT1在多种恶性肿瘤中呈现高表达, 并提示与肿瘤细胞增殖、转移及侵袭密切相关。本文拟就BCAT1的理化性质、生物学功能及其与肿瘤发生、发展的相关研究进行简要综述, 为进一步研究BCAT1与恶性肿瘤的关系提供线索。

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

关键词: 恶性肿瘤; 支链氨基酸转移酶1; 支链氨基酸

同行评议者

陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 赵鹏伟, 讲师, 内蒙古医科大学基础医学院

核心提要: 支链氨基酸转氨酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)是催化支链氨基酸代谢的关键酶之一, 发现可促进多种类型的肿瘤进展, 已经有研究探索以BCAT1为靶点, 作用于脑恶性肿瘤的靶向抑制剂. 希望通过本文综述, 能让更多的学者致力于BCAT1与肿瘤的研究.

赖爱军, 谢斌辉. BCAT1促进肿瘤发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1536-1542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1536.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1536>

0 引言

恶性肿瘤是临床常见疾病, 进入新世纪以来随着环境污染的加剧、人口老龄化进程加快及现代生活方式的改变等因素影响, 我国恶性肿瘤发病率和死亡率越来越高. 据中国癌症中心报告2015年约430万新增癌症病例和约280万癌症死亡病例^[1]. 恶性肿瘤严重威胁患者健康和生命, 正成为中国乃至全球首要的死亡原因和重要的公共卫生问题. 因此针对恶性肿瘤发病机制的研究始终是医学研究的热点问题.

肿瘤基因组学和蛋白质组学发现了很多类型肿瘤的特定生物标志物. 研究发现支链氨基酸转氨酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)作为催化支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAA)代谢的关键酶^[2], 被证实在多种恶性肿瘤中呈现高表达; 同时, 相关体外实验显示BCAT1能促进癌细胞增殖、侵袭及转移. 本文将就BCAT1在促进相关肿瘤发生、发展过程的研究做一简要综述, 并分析探讨BCAT1可能的致癌机制, 及其作为潜在的早期临床辅助诊断标记或治疗靶点的运用价值.

1 BCAT1的理化性质及生物学功能

BCAA包括L-缬氨酸(L-valine)、L-亮氨酸(L-leucine)和L-异亮氨酸(L-isoleucine), 因其疏水脂质链都具有分支的甲基基团, 又称之为分支链氨基酸^[3]. Wang等^[4]指出: 这3种氨基酸并非在同一时期被发现的, 亮氨酸是Proust于1819年首先从奶酪中分离出来的, 其化学结构为 α -氨基异己酸, 并命名为亮氨酸. 异亮氨酸是Ehrlich于1904年首先从甜菜糖浆中分离出的; 后来又从多种蛋白质的胰酶水解物中制得,

并发现其化学组成与亮氨酸相同, 但理化性质各异, 故命名为异亮氨酸. 缬氨酸是1906年由Fisher分析出其结构为 α -氨基异戊酸. BCAA作为人体必需氨基酸, 不仅是蛋白质的合成原料, 而且还具有特殊的生理和生物学功能, 亦可作为生物体能源^[5].

BCAT1基因, 又名ECA39基因, 位于12p12-11区段, mRNA全长8191bp, 含11个外显子, 编码641个氨基酸, 其首先在畸胎瘤细胞系中被发现^[6]. 正常机体中, BCAT1位于胞质中, 主要表达于脑组织、脊髓及外周神经元等组织^[7]. 与其对应的同工酶BCAT2常存在于线粒体中, 在人体各组织中均有表达^[8]. BCAA分解代谢的第一步过程是通过胞质内的BCAT1或线粒体中的BCAT2同工酶将 α -氨基转移至 α -酮戊二酸盐, 产物为谷氨酸盐和相应的支链酮酸. 所生成的支链酮酸可进一步代谢成乙酰辅酶A和琥珀酰辅酶A, 进入三羧酸循环, 生成其他生物大分子合成所需的前体并为线粒体ATP的合成提供能量^[9].

上世纪九十年代, Eden^[10-12]研究指出BCAT1为c-MYC直接调控的作用靶点, 其在进化过程中高度保守, 并参与酵母细胞周期调控; 在活体小鼠实验中发现BCAT1能够诱导哺乳动物细胞凋亡. 近几十年来研究逐渐发现BCAT1在肥胖^[13]、糖尿病^[14]、非酒精性脂肪性肝炎^[15,16]及阿尔茨海默症^[17,18]等非肿瘤性疾病中高表达, 并提示参与疾病进展. 在对先天性再生障碍性贫血患者的研究中发现^[19], 因类原始淋巴细胞基因突变导致BCAT1转录受阻, 进而引起造血不足, 由此得知BCAT1对维持造血细胞正常的增殖能力具有重要作用.

2 BCAT1促进肿瘤发生发展的相关研究

随着对BCAT1相关研究的不断发展, 越来越多的发现在恶性肿瘤中, BCAT1均呈现高表达, 并提示其在促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移发挥重要作用, 可能是相关肿瘤潜在临床辅助诊断生物标记或治疗靶点.

2.1 脑胶质瘤 脑胶质瘤是来自神经系统胶质细胞和神经元细胞, 也称神经上皮组织肿瘤, 是颅内最常见的恶性肿瘤, 占颅内原发肿瘤的35.26%-60.96%^[20]. BCAA经BCAT转氨基作用为人体合成非必需氨基酸提供了重要的氮源, 而下调BCAA的分解代谢常导致神经功能障碍^[21].

■ 研究前沿

目前, 研究发现支链氨基酸转氨酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)与肿瘤细胞增殖、转移及侵袭密切相关, 但其中具体的促癌机制尚未被完全认识, 有待进一步去探索. 后续展望包括基因敲除动物模型的建立, 信号通路关联的研究, 靶向药物的开发等可为明确恶性肿瘤的发生机制及治疗奠定基础.

相关报道

温州医科大学的专家研究发现过表达的BCAT1促进肝癌细胞的增殖,提示较差的临床预后,并且可通过引起自体吞噬,增强了肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)对顺铂类的药物抗性.为进一步研制相关HCC治疗药物提供了新思路.

由此可见BCAA对于维持正常神经功能起重要作用.

国外学者Tönjes等^[21]研究发现, BCAT1在携带野生型IDH(IDH^{wt})的脑胶质瘤高表达,而在突变型IDH(IDH^{mut})脑胶质瘤及正常脑组织中表达却并未明显升高.德国癌症中心在尝试研制关于脑肿瘤治疗药物的系列研究发现:相比较于IDH^{wt}脑胶质瘤, IDH^{wt}脑胶质瘤的一个重要区别即在于BCAT1的过量表达.由此,与通常使用的IDH1-R132H染色相似, BCAT1染色亦可用于相关脑胶质瘤的鉴别诊断;在脑胶质瘤细胞系中, BCAT1的表达水平不仅有赖于其底物 α -酮戊二酸的浓度,而且过表达IDH^{mut}可以抑制BCAT1的表达;同时,在体外实验中发现抑制BCAT1在脑胶质瘤细胞的表达直接导致谷氨酸盐生成减少,并且细胞的增殖与侵袭能力也随之下降;不仅如此,在运用脑胶质瘤移植小鼠模型中也发现,在抑制BCAT1表达的情况下,移植肿瘤的生长也显著受限^[22].近年,国内研究者^[23]利用实时荧光定量PCR检测神经胶质瘤标本,结果显示BCAT1与神经胶质瘤恶性程度呈正相关,恶性程度越高其BCAT1表达水平越高.基于以上研究发现, BCAT1的表达可作为脑胶质瘤诊断评估及治疗靶点的新颖标志物.

2.2 鼻咽癌

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方和东南亚地区最常见的肿瘤之一^[24].流行病学调查及病因学研究^[25]发现, NPC的发生发展与遗传因素、EB病毒和环境因素密切相关.在对NPC发病机制的研究中发现,以扩增为主的+12p12-11为NPC的早期事件,并对NPC的发展起到至关重要的作用.无独有偶, *BCAT1*基因即位于12p12-11区段.

国内学者周文等^[26]系列研究指出:利用半定量RT-PCR法对12p12-11区中与NPC可疑相关的候选基因进行检测中发现, BCAT1显著过表达.进一步利用免疫组织化学法对BCAT1蛋白在鼻咽正常上皮、增生活跃、轻中度、重度增生和NPC组织中表达情况分析发现, BCAT1高表达在NPC轻度增生早期病理改变时就已出现.在NPC组织中发现c-Myc和BCAT1的mRNA与蛋白呈现一个共表达的现象,在敲除*c-Myc*基因的细胞系中发现BCAT1mRNA也随之下降;提示c-Myc对*BCAT1*基因的表达具有调控作用.不仅如此,

研究人员利用RNAi干扰NPC细胞内BCAT1表达后发现,细胞增殖速度、运动能力及侵袭能力均不同程度下降^[27].这些研究预示着BCAT1可能作为早期诊断NPC或进一步研制治疗药物的新分子靶点.

2.3 肝癌

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)近年来发病率逐渐上升,且是世界第3位的肿瘤致死原因^[28],我国亦是肝癌高发地区^[29].全球每年死于肝癌的患者高达75万余,尽管HCC的疗效在近年有所提高,但是由于大部分患者未能得到早期诊断,且肝癌高复发率和早期转移,肝细胞癌患者的预后仍然很差^[30].对于HCC发生发展的分子机制的研究始终是世界各大肝病中心的研究重点.

早期国内学者Wang等^[31]探讨了BCAT1蛋白在肝癌组织中的表达及与肝癌预后的相关性,研究中收集了行肝癌切除术的患者标本51例,对肝癌组织和癌旁组织采用免疫组织化学法检测BCAT1蛋白的表达并术后随访4.8-7年.结果却并未发现BCAT1在肝癌中高表达.然而近年最新文献已报道^[32],应用RT-qPCR与免疫蛋白印迹法检测BCAT1表达情况发现:与HCC细胞相比, BCAT1在正常肝细胞L-02中表达量显著下降.同样的, HCC细胞中BCAT1的表达量显著高于其在非肿瘤性肝组织中.为进一步分析BCAT1表达在肝癌患者中的临床意义,该研究选取部分肝癌患者探究BCAT1表达水平与性别、年龄、AFP水平、肿瘤大小、肿瘤数目、是否合并肝硬化、有无血管侵犯、有无包膜形成及TMN分期等相关关系.结果显示, BCAT1表达水平与肿瘤数目、血管侵犯和TNM分期密切相关.并且术后随访发现, BCAT1高表达的往往提示肝癌预后不良.进一步研究发现,在肝癌细胞系中BCAT1表达与c-Myc表达呈正相关,并且敲除c-Myc亦可下调BCAT1的表达.结合活体实验,同样在干扰BCAT1表达后, HCC细胞转移和侵袭能力也随之下降.这些研究结果支持BCAT1为HCC细胞转移和侵袭关键分子的假说,提示BCAT1是HCC诊断与治疗的潜在生物标志物.后续的研究^[33]发现, BCAT1表达通过引起自体吞噬,增强了HCC对顺铂类的药物抗性.为进一步研制相关HCC治疗药物提供了新思路.

2.4 结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤^[34],据全球癌症流

行病学数据库的数据分析, CRC整体发病率和死亡率基本稳定, 但其占全球恶性肿瘤发病、死亡比例却有所增加^[35]. CRC除了首选手术切除治疗外, 结合病理结果常常需要术后辅助化疗, 而在结直肠联合化疗常常加用云芝多糖(*coriolus versicolor polysaccharide*, PSK)以延长其生存期. 国外学者在研究PSK在预测CRC远处转移及临床结局的潜在生物标记中发现^[36], 比起没有远处转移的CRC, BCAT1在远处转移的CRC中显著高表达; 且BCAT1表达能够可靠的预测CRC是否发生远处转移. 该研究结果表明, BCAT1可作为预测晚期CRC是否远处转移的生物标记, 但是对是否可作为早期诊断标记却并未阐明. Mitchell等^[37]在筛选CRC诊断的生物标记时发现, BCAT1在结直肠组织中多呈现甲基化.

Pedersen等^[38]和Young等^[39]指出, 甲基化的BCAT1和IKZF1在CRC中明显增多, 如此便在血浆里可能出现游离循环DNA. Pedersen在研究中收集了2015份计划行结肠镜检查或者行结肠手术等志愿者血样, 拟从中提取出循环DNA, 以此评价这一新型血液化验的准确性. 结果表明, 关于这两种生物标记的血液化验对于CRC的筛选实验是合理可行的, 并且鉴于高标的标志物在手术切除肿瘤后反而下降的现象, 这一血液化验亦可应用于监测CRC的复发情况^[40]. 后续研究再次对比了该血液化验与癌胚抗原(*carcino-embryonic antigen*, CEA)在监测CRC复发的作用时发BCAT1/IKZF1试验对于复发性结直肠的检出率两倍于CEA试验, 进一步证实了该血液化验在监测CRC复发的作用^[41].

2.5 卵巢癌 卵巢恶性肿瘤是女性生殖器常见的三大恶性肿瘤之一, 由于卵巢位于盆腔深处, 早期症状隐匿, 鉴别诊断困难, 导致超过70%的患者就诊时已为晚期, 因此卵巢癌致死率居妇科恶性肿瘤首位^[42]. 资料显示, FIGO I期或II期的卵巢癌患者5年生存率为70%-90%, 其中许多患者仅通过外科手术便可治愈, 而FIGO III期或IV期的卵巢癌患者的5年生存率仅为20%^[43]. 因此, 早期诊断对卵巢癌的预后具有重要影响.

Wang等^[44]指出BCAT1基因在低度恶性潜能肿瘤和高度恶性浆液性卵巢上皮肿瘤中呈现过量表达, 并提示BCAT1的表达与BCAT1基

因显著低甲基化密切相关. 其后续研究进一步验证利用shRNA-BCAT1转染下调BCAT1表达是否会引起任何致癌效应的实验中发现, 在卵巢上皮癌细胞(*epithelial ovarian cancer*, EOC)中低表达的BCAT1减弱细胞增殖、转移及侵袭, 并抑制细胞循环周期; 而且, 抑制BCAT1导致脂质合成与蛋白质合成下降, 进一步代谢物组学分析显示更多的氨基酸和鞘质类物质被消耗, 提示BCAT1在EOC细胞新陈代谢过程中起重要作用. 为早期诊断和治疗EOC提出了新思路.

2.6 其他恶性肿瘤 在非精原细胞瘤^[45]和神经管细胞瘤^[46]均有发现高表达的BCAT1 mRNA或蛋白. 早期相关研究已证实*c-Myc*是BCAT1上游调控基因, 而最近研究发现在乳腺癌细胞系中Dot1L组蛋白甲基转移酶可作用调控BCAT1的表达, 并促进细胞增殖与转移^[47].

3 BCAT1潜在的致癌作用机制

如上所示, 在多种恶性肿瘤中均有发现高表达的BCAT1, 并提示参与了肿瘤发生发展过程. 综合现有研究, 提出以下几点BCAT1可能的潜在致癌机制: (1)BCAT1催化BCAA分解代谢为肿瘤提供能量; (2)BCAT1可协调某些癌基因的表达; (3)BCAT1引起肿瘤细胞对化疗的化学抗性降低或降低化学敏感性.

肿瘤引起恶病质, 与机体竞争营养素底物, 尤其是对氨基酸的利用, 故而引起机体氨基酸平衡紊乱, 因此肿瘤也被称为“氮陷阱”^[48]. Warburg effect描述肿瘤细胞对于葡萄糖的利用倾向于有氧酵解, 产生乳酸, 同时导致肿瘤细胞增加谷氨酸的代谢. 谷氨酸进入肿瘤细胞后, 碳链进入三羧酸循环, 或合成核苷酸, 氨基被用来合成其他的氨基酸; 而BCAT1催化BCAA分解代谢产物之一既是谷氨酸, 且可为细胞合成ATP提供能量^[10]. 国内学者Zhang等^[49]研究发现, 在乳腺癌细胞中, BCAT1可促进细胞线粒体生物合成作用和ATP生产, 为细胞提供充足的能量. 此外, 在对IDH野生型胶质瘤^[21]和卵巢上皮癌^[44]的研究中都发现参与BCAA分解代谢的下游酶过表达.

CD147在乳腺癌等肿瘤中的明确起促癌作用^[50]. 然而有相关研究发现: 抑制乳腺癌细胞中BCAT1的表达后, CD147的表达也随之下降. 提示在乳腺癌中BCAT1可能通过调控

■创新盘点

以往的研究提示, 高表达的BCAT1与人类多种类型肿瘤的细胞增殖、侵袭与转移等密切相关, 但是关于其可能的促癌机制报道较少. 本文总结既往研究, 对BCAT1潜在的促癌机制进行分析; 为明确BCAT1与恶性肿瘤的关系提供了较为全面的理论依据.

应用要点

BCAT1与恶性肿瘤的细胞增殖、侵袭、转移等生物学行为存在明显的相关性, 因此抑制BCAT1及明确BCAT1促癌机制将为恶性肿瘤的治疗提供新方向。

CD147的表达而起作用^[51]。顺铂类药物是肿瘤化疗中常见的药物, 然而在针对BCAT1与肝癌的研究中发现, BCAT1可诱导肝癌细胞对顺铂的化学抗性^[33]。

4 结论

随着近年来关于BCAT1与各种类型肿瘤的关系的研究增多, 对于BCAT1在促进肿瘤发生发展过程中的作用得到了新的认识, 为进一步探索肿瘤早期诊断、治疗和预防提供了新的方向。

5 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 2 Eden A, Benvenisty N. Involvement of branched-chain amino acid aminotransferase (Bcat1/Eca39) in apoptosis. *FEBS Lett* 1999; 457: 255-261 [PMID: 10471790 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01054-6]
- 3 Bonnefoy M, Laville M, Ecochard R, Jusot JF, Normand S, Maillot S, Lebreton B, Jauffret M. Effects of branched amino acids supplementation in malnourished elderly with catabolic status. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 579-584 [PMID: 20818474 DOI: 10.1007/s12603-010-0090-1]
- 4 Wang L, Liu R, Lin F, Lin F, Liu J, Xia Z. Research Progress in Effect of Branched-chain Amino Acids on Exercise. *Amino Acids & Biotic Resources* 2015; 1
- 5 Tom A, Nair KS. Assessment of branched-chain amino Acid status and potential for biomarkers. *J Nutr* 2006; 136: 324S-330S [PMID: 16365107]
- 6 Niwa O, Kumazaki T, Tsukiyama T, Soma G, Miyajima N, Yokoro K. A cDNA clone overexpressed and amplified in a mouse teratocarcinoma line. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 6709 [PMID: 2251142 DOI: 10.1093/nar/18.22.6709]
- 7 Hull J, Hindy ME, Kehoe PG, Chalmers K, Love S, Conway ME. Distribution of the branched chain aminotransferase proteins in the human brain and their role in glutamate regulation. *J Neurochem* 2012; 123: 997-1009 [PMID: 23043456 DOI: 10.1111/jnc.12044]
- 8 Mayers JR, Vander Heiden MG. BCAT1 defines gliomas by IDH status. *Nat Med* 2013; 19: 816-817 [PMID: 23836221 DOI: 10.1038/nm.3263]
- 9 Chen CX, Zhang HH. The Progress of BCAA in Sports Field. *Tangshan Shifan Xueyuan Xuebao* 2014; 36: 81-84
- 10 Schuldiner O, Eden A, Ben-Yosef T, Yanuka O, Simchen G, Benvenisty N. ECA39, a conserved gene regulated by c-Myc in mice, is involved in G1/S cell cycle regulation in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7143-7148 [PMID: 8692959 DOI: 10.1073/pnas.93.14.7143]
- 11 Eden A, Simchen G, Benvenisty N. Two yeast homologs of ECA39, a target for c-Myc regulation, code for cytosolic and mitochondrial branched-chain amino acid aminotransferases. *J Biol Chem* 1996; 271: 20242-20245 [PMID: 8702755

- DOI: 10.1074/jbc.271.34.20242]
- 12 Ben-Yosef T, Eden A, Benvenisty N. Characterization of murine BCAT genes: Bcat1, a c-Myc target, and its homolog, Bcat2. *Mamm Genome* 1998; 9: 595-597 [PMID: 9657861 DOI: 10.1007/s003359900825]
 - 13 Viguerie N, Montastier E, Maoret JJ, Roussel B, Combes M, Valle C, Villa-Vialaneix N, Iacovoni JS, Martinez JA, Holst C, Astrup A, Vidal H, Clément K, Hager J, Saris WH, Langin D. Determinants of human adipose tissue gene expression: impact of diet, sex, metabolic status, and cis genetic regulation. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002959 [PMID: 23028366 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002959]
 - 14 Grimm CH, Rogner UC, Avner P. Lrmp and Bcat1 are candidates for the type I diabetes susceptibility locus Idd6. *Autoimmunity* 2003; 36: 241-246 [PMID: 14563018 DOI: 10.1080/0891693031000141068]
 - 15 Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, Puig O, Arkkila P, Kiviluoto T, Laitinen S, Kolak M, Fisher RM, Hamsten A, Auvinen P, Yki-Järvinen H. Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1281-G1287 [PMID: 18388185 DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2008]
 - 16 Mardinoglu A, Agren R, Kampf C, Asplund A, Uhlen M, Nielsen J. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014; 5: 3083 [PMID: 24419221 DOI: 10.1038/ncomms4083]
 - 17 Kingwell K. Alzheimer disease: CSF levels of mitochondrial DNA-a new biomarker for preclinical Alzheimer disease? *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 420 [PMID: 23835537 DOI: 10.1038/nrneurol.2013.134]
 - 18 Hull J, Patel V, El Hindy M, Lee C, Odeleye E, Hezwani M, Love S, Kehoe P, Chalmers K, Conway M. Regional Increase in the Expression of the BCAT Proteins in Alzheimer's Disease Brain: Implications in Glutamate Toxicity. *J Alzheimers Dis* 2015; 45: 891-905 [PMID: 25633671 DOI: 10.3233/JAD-142970]
 - 19 Pereboom TC, Bondt A, Pallaki P, Klasson TD, Goos YJ, Essers PB, Groot Koerkamp MJ, Gazda HT, Holstege FC, Costa LD, MacInnes AW. Translation of branched-chain aminotransferase-1 transcripts is impaired in cells haploinsufficient for ribosomal protein genes. *Exp Hematol* 2014; 42: 394-403.e4 [PMID: 24463277 DOI: 10.1016/j.exphem.2013.12.010]
 - 20 Gupta K, Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1971-1981 [PMID: 23052697 DOI: 10.1007/s00432-012-1323-y]
 - 21 Tönjes M, Barbus S, Park YJ, Wang W, Schlotter M, Lindroth AM, Pleier SV, Bai AH, Karra D, Piro RM, Felsberg J, Addington A, Lemke D, Weibrecht I, Hovestadt V, Rolli CG, Campos B, Turcan S, Sturm D, Witt H, Chan TA, Herold-Mende C, Kemkemer R, König R, Schmidt K, Hull WE, Pfister SM, Jugold M, Hutson SM, Plass C, Okun JG, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat Med* 2013; 19: 901-908 [PMID:

- 22793099 DOI: 10.1038/nm.3217]
- 22 Radlwimmer B, Tönjes M, Barbus S, Lichter P. Inhibitors of branched-chain-aminotransferase-1 (bcat1) for the treatment of brain tumors. *wo, us* 20130310545 a1[p]. 2013
- 23 张国滨, 张晋, 徐恒周, 周益强, 程森, 刘福生. 支链氨基酸氨基转移酶1在恶性胶质瘤中的表达及意义. *中华神经外科杂志* 2015; 31: 1259-1262
- 24 Kamran SC, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 547-561 [PMID: 25979399 DOI: 10.1016/j.soc.2015.03.008]
- 25 黄仲曦. 生物信息学初步探索鼻咽癌发病机理. 广州: 第一军医大学, 2003
- 26 Zhou W, Feng X, Li H, Wang L, Li H, Zhu B, Zhang H, Yao K, Ren C. Functional evidence for a nasopharyngeal carcinoma-related gene BCAT1 located at 12p12. *Oncol Res* 2007; 16: 405-413 [PMID: 18074675]
- 27 Zhou W, Feng X, Ren C, Jiang X, Liu W, Huang W, Liu Z, Li Z, Zeng L, Wang L, Zhu B, Shi J, Liu J, Zhang C, Liu Y, Yao K. Over-expression of BCAT1, a c-Myc target gene, induces cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 53 [PMID: 23758864 DOI: 10.1186/1476-4598-12-53]
- 28 Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, Negri E. Global Trends and Predictions in Hepatocellular Carcinoma Mortality. *J Hepatol* 2017 Mar 20 [Epub ahead of print] [PMID: 28336466 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.011]
- 29 Wei KR, Peng XB, Liang ZH. Liver Cancer Epidemiology Worldwide. *China Cancer* 2015; 8 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.08.A001]
- 30 Borzio M, Fornari F, De Sio I, Andriulli A, Terracciano F, Parisi G, Francica G, Salvagnini M, Marignani M, Salmi A, Farinati F, Carella A, Pedicino C, Dionigi E, Fanigliulo L, Cazzaniga M, Ginanni B, Sacco R. Adherence to American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: results of an Italian field practice multicenter study. *Future Oncol* 2013; 9: 283-294 [PMID: 23414477 DOI: 10.2217/fon.12.183]
- 31 Wang HG, Xie R, Shen P, Huang XD, Ji GZ, Yang XZ. BCAT1 expression in hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: e55-e56 [PMID: 27137984 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.03.003]
- 32 Xu M, Liu Q, Jia Y, Tu K, Yao Y, Liu Q, Guo C. BCAT1 promotes tumor cell migration and invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 12: 2648-2656 [PMID: 27698837 DOI: 10.3892/ol.2016.4969]
- 33 Zheng YH, Hu WJ, Chen BC, Grahn TH, Zhao YR, Bao HL, Zhu YF, Zhang QY. BCAT1, a key prognostic predictor of hepatocellular carcinoma, promotes cell proliferation and induces chemoresistance to cisplatin. *Liver Int* 2016; 36: 1836-1847 [PMID: 27246112 DOI: 10.1111/liv.13178]
- 34 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017 Mar 1 [Epub ahead of print] [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]
- 35 Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]
- 36 Yoshikawa R, Yanagi H, Shen CS, Fujiwara Y, Noda M, Yagyu T, Gega M, Oshima T, Yamamura T, Okamura H, Nakano Y, Morinaga T, Hashimoto-Tamaoki T. ECA39 is a novel distant metastasis-related biomarker in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5884-5889 [PMID: 17007058 DOI: 10.3748/wjg.v12.i36.5884]
- 37 Mitchell SM, Ross JP, Drew HR, Ho T, Brown GS, Saunders NF, Duesing KR, Buckley MJ, Dunne R, Beetson I, Rand KN, McEvoy A, Thomas ML, Baker RT, Wattchow DA, Young GP, Lockett TJ, Pedersen SK, Lapointe LC, Molloy PL. A panel of genes methylated with high frequency in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 54 [PMID: 24485021 DOI: 10.1186/1471-2407-14-54]
- 38 Pedersen SK, Symonds EL, Baker RT, Murray DH, McEvoy A, Van Doorn SC, Mundt MW, Cole SR, Gopalsamy G, Mangira D, LaPointe LC, Dekker E, Young GP. Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2015; 15: 654 [PMID: 26445409 DOI: 10.1186/s12885-015-1674-2]
- 39 Young GP, Pedersen SK, Dekker E. 228 Evaluation of a 2-Gene (IKZF1 and BCAT1) DNA Blood Test for Detection of Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014; 79: S56-S57 [DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.068]
- 40 Symonds EL, Young GP, Osborne JM, Cole SR. Mo1943 Comparison of a Methylated Two-Gene (BCAT1-IKZF1) Blood Test to FIT for Detection of Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* 2015; 148: S746-S746 [DOI: 10.1016/S0016-5085(15)32552-X]
- 41 Young GP, Pedersen SK, Mansfield S, Murray DH, Baker RT, Rabbitt P, Byrne S, Bambacas L, Hollington P, Symonds EL. A cross-sectional study comparing a blood test for methylated BCAT1 and IKZF1 tumor-derived DNA with CEA for detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer Med* 2016; 5: 2763-2772 [PMID: 27726312 DOI: 10.1002/cam4.868]
- 42 La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 55-62 [PMID: 26731563 DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000217]
- 43 Nguyen L, Cardenas-Goicoechea SJ, Gordon P, Curtin C, Momeni M, Chuang L, Fishman D. Biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Womens Health (Lond)* 2013; 9: 171-185; quiz 186-187 [PMID: 23477323 DOI: 10.2217/whe.13.2]
- 44 Wang ZQ, Faddaoui A, Bachvarova M, Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Guillemette C, Gobeil S, Macdonald E, Vanderhyden B, Bachvarov D. BCAT1 expression associates with ovarian cancer progression: possible implications in altered disease metabolism. *Oncotarget* 2015; 6: 31522-31543 [PMID: 26372729 DOI: 10.18632/oncotarget.5159]
- 45 Rodriguez S, Jafer O, Goker H, Summersgill BM, Zafarana G, Gillis AJ, van Gurp RJ, Oosterhuis JW, Lu YJ, Huddart R, Cooper CS, Clark J, Looijenga LH, Shipley JM. Expression profile of

名词解释

自体吞噬: 指细胞将自己细胞质的一部分(如线粒体和内质网)包围起来形成液泡(自体吞噬泡), 再依靠初级溶酶体供应的水解酶将其消化;
Dot1L组蛋白甲基转移酶: 是一个在进化上保守的蛋白, 可将组蛋白甲基化, 这是一种在组蛋白上重要的共价修饰, 在染色质结构和基因表达的调控过程中起重要作用。

同行评价

本文就BCAT1对癌症的关系进行综述, 总体较为合理。

- genes from 12p in testicular germ cell tumors of adolescents and adults associated with i(12p) and amplification at 12p11.2-p12.1. *Oncogene* 2003; 22: 1880-1891 [PMID: 12660824 DOI: 10.1038/sj.onc.1206302]
- 46 de Bont JM, Kros JM, Passier MM, Reddingius RE, Sillevius Smitt PA, Luider TM, den Boer ML, Pieters R. Differential expression and prognostic significance of SOX genes in pediatric medulloblastoma and ependymoma identified by microarray analysis. *Neuro Oncol* 2008; 10: 648-660 [PMID: 18577562 DOI: 10.1215/15228517-2008-032]
- 47 Oktyabri D, Ishimura A, Tange S, Terashima M, Suzuki T. DOT1L histone methyltransferase regulates the expression of BCAT1 and is involved in sphere formation and cell migration of breast cancer cell lines. *Biochimie* 2016; 123: 20-31 [PMID: 26783998 DOI: 10.1016/j.biochi.2016.01.005]
- 48 Medina MA, Márquez J, Núñez de Castro I. Interchange of amino acids between tumor and host. *Biochem Med Metab Biol* 1992; 48: 1-7 [PMID: 1524866 DOI: 10.1016/0885-4505(92)90041-V]
- 49 Zhang L, Han J. Branched-chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) promotes the growth of breast cancer cells through improving mTOR-mediated mitochondrial biogenesis and function. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486: 224-231 [PMID: 28235484 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.101]
- 50 Zheng M, Zhang X, Guo H, Fan C, Chen Z, Zhu P. [Highly expressed CD147 on CD4⁺ tumor infiltrating lymphocytes promotes the progress of breast cancer]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2015; 31: 961-964 [PMID: 26146069]
- 51 Papathanassiou AE, Hong AV. Abstract 2683: Inhibition of BCAT1 suppresses the expression of pro-metastatic proteins and reduces cancer metastasis. *Cancer Research* 2014; 74: 2683-2683 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2014-2683]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

MNNG在大鼠胃癌前期病变造模中的量效关系

吴娟, 王婷, 魏睦新

吴娟, 王婷, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科
江苏省南京市 210029

魏睦新, 南京医科大学中西医结合研究所 江苏省南京市
210029

吴娟, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究.

基金项目: 江苏省中医药局科学研究基金资助项目, No. YB2015166; 横向合作课题中药颗粒剂运用探索, No. 2016/303070202KA16.

作者贡献分布: 魏睦新完成本项目的总体策划设计与全文审定; 吴娟主要完成实验设计、数据分析及论文撰写; 王婷主要参与实验研究与部分数据处理.

通讯作者: 魏睦新, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科, 南京医科大学中西医结合研究所. weimuxin@njmu.edu.cn
电话: 025-68136267

收稿日期: 2017-03-20

修回日期: 2017-05-03

接受日期: 2017-05-05

在线出版日期: 2017-06-18

Dose-effect correlation of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine in inducing gastric precancerous lesions in rats

Juan Wu, Ting Wang, Mu-Xin Wei

Juan Wu, Ting Wang, Mu-Xin Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Mu-Xin Wei, Institute of Integrative Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Scientific Research Foundation of Jiangsu Provincial Administration Bureau of Traditional Chinese Medicine, No. YB2015166; Horizontal Project

of the Exploration of Application of Traditional Chinese Medicine Granules, No. 2016/303070202KA16.

Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Institute of Integrative Medicine, Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn

Received: 2017-03-20

Revised: 2017-05-03

Accepted: 2017-05-05

Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the pathological effect of different doses of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) via different administration routes on rat gastric mucosa in inducing gastric precancerous lesions.

METHODS

A total of 150 SD male rats weighing 80-100 g were randomly and equally divided into six groups: A-F. Group A was given water, group B was gavaged with normal saline, groups C-E were given low-, medium- and high-dose MNNG in water (50, 100, and 150 μ g/mL) and fed a diet containing ranitidine, and group F was gavaged with 0.017 mol/L MNNG on the basis of the regimen for group C. After 28 wk, general situation and histopathological changes were compared between each group. Immunohistochemical method was used to detect the expression of Bcl-2 in gastric mucosal tissue.

RESULTS

In the low-dose group, 28% of rats developed

背景资料

目前,我国胃癌发病率居全球第2位,且死亡人数约占全球胃癌死亡总人数的1/4.由于胃癌本身症状隐匿、特异性低,不容易于疾病早期被诊断.因此,作为胃癌进展中的重要病理学概念和胃癌预防的重要途径,胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)的早期诊断尤为重要.

同行评议者

朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院

■ 研究前沿

目前胃癌前变的模型基础研究较多, 使用 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG)为诱导剂的也较为普遍, 但是, 具体的造模方法目前还没有一个较为统一的标准, 本文主要是使用不同的剂量, 不同的给药途径, 探索最佳的造模方式。

squamous epithelial changes and 11 rats showed only inflammatory changes. In the medium-dose group, 65.2% of rats developed atrophy and intestinal metaplasia, and only a few rats showed changes in the squamous epithelium. Rats in the high-dose group developed atrophy, intestinal metaplasia, squamous metaplasia, and canceration (squamous cell carcinoma), with a canceration rate of 33.4% and induction rate of 85.7%. Rats in the MNNG gavage group developed atrophy, intestinal metaplasia, squamous metaplasia and canceration, demonstrating an induction rate of 84.2%. MNNG up-regulated Bcl-2 expression in gastric mucosal tissue in a dose-dependent manner.

CONCLUSION

Atrophy, intestinal metaplasia, and atrophy with intestinal metaplasia could be successfully induced with MNNG combined with other treatments. A relatively higher induction rate was observed in the high-dose MNNG group and MNNG gavage group.

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

Key Words: MNNG; Gavage; Atrophy and intestinal metaplasia

Wu J, Wang T, Wei MX. Dose-effect correlation of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine in inducing gastric precancerous lesions in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1543-1552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1543>

摘要

目的

观察*N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG)不同的给药途径和剂量对SD大鼠胃癌前期病变造模中的胃黏膜组织的病理学影响。

方法

150只体质量80-100 g的SD大鼠随机分成6组, 空白对照自由饮组, 空白对照灌胃组, MNNG低浓度组, MNNG中浓度组, MNNG高浓度组, MNNG灌胃组, 各组均为25只。低、中、高浓度组分别采用50、100、150 μg/mL的MNNG自由饮, 3组联合使用高Na饮水(15%NaCl饮水)、饥饿失常、雷尼替丁加工饲料造模; 灌胃组在低浓度组的基础上, 每日以0.017 mol/L的MNNG溶液灌胃(根据

不同时期体质量计算灌胃量)。连续28 wk, 比较各组大鼠的一般情况、组织病理学变化情况, 并且运用免疫组织化学的方法, 测定各组胃黏膜组织Bcl-2的表达。

结果

低浓度组大鼠, 鳞状上皮改变较多, 发生率为28%, 仅炎症改变的为11例; 中浓度组大鼠, 萎缩肠化的发生率为65.2%, 少数发生鳞状上皮改变; 高浓度组大鼠发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变(鳞癌), 其中癌变率为33.4%, 诱变率为85.7%; 灌胃组大鼠, 在低浓度组的基础上, 每日以0.017 mol/L的MNNG溶液灌胃(根据不同时期体质量计算灌胃量), 发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变, 诱变率为84.2%。免疫组织化学法检测Bcl-2, 呈现与MNNG造模药物浓度相关的高表达。

结论

在MNNG的诱导下, 联合饲喂雷尼替丁饲料、饥饿失常、高Na饮水、灌胃, 可以成功诱导出大鼠萎缩、肠化、萎缩伴肠化的模型。

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

关键词: *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍; 灌胃; 萎缩肠化

核心提要: 本文主要通过大鼠的*N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍造模实验, 诱发大鼠建立实验性慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)模型; 主要模拟人类不当摄入硝酸盐在胃内转化为亚硝酸胺等致癌物质, 从而导致CAG、癌前病变甚至胃癌的发生。

吴娟, 王婷, 魏睦新. MNNG在大鼠胃癌前期病变造模中的量效关系. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1543-1552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1543>

0 引言

胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)是胃癌进展过程中的重要病理学概念, 指胃黏膜某些病理学改变较易转变成胃癌, 包括肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和异型增生(dysplasia, Dys)或上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IN)^[1]。目前, 我国胃癌发病率居全球第2位^[2], 且死亡人数约占全球胃

癌死亡总人数的1/4^[3],因此,PLGC的早期预防诊断尤为重要^[4]。由于胃癌发生的分子机制目前尚不清楚,所以胃癌癌前病变与胃癌的发生关系成了目前的研究热点^[5]。人们试图寻找好的诊断方法来及早发现癌前病变、并通过对其干预治疗来阻断胃癌发生。所以及早发现癌前病变,阻断其进一步发展,可以有效降低胃癌发生率。近年来,PLGC在基础研究取得了长足的发展,但是在大鼠胃癌前期病变造模方法尚未完善。本文在*N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG)在大鼠胃癌前期病变造模中的量效相关性观察,探索出最适合的造模方法。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物: SPF级SD健康♂大鼠150只,体质量80-100 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司;实验试剂与器材: MNNG(批号MV340-MJ,日本东京化成工业株式会社);雷尼替丁(批号121119,江苏黄河药业股份有限公司);氯化钠(批号20150519,国有集团化学试剂有限公司);水合氯醛(批号20120522,国有集团化学试剂有限公司);4%中性多聚甲醛(武汉谷歌生物科技有限公司);全自动封闭式组织脱水机TJSJ-QX(常州中威);病理组织包埋冷冻台BMJ-A(常州中威);病理组织漂烘仪PHY-III(常州中威);超纯Millis-QSynthesis(美国MILLIPORE);Bcl-2单克隆抗体,Bcl-2的免疫组织化学试剂盒,Bradford法蛋白含量检测试剂盒,均由凯基生物科技发展有限公司提供。试剂配制: (1)MNNG自由饮溶液^[6]: 每周用150 mL无水乙醇完全溶解5 g MNNG,再用去离子水配制成1 g/L的母液,4℃避光保存,临时用蒸馏水稀释成150、100、50 μg/mL(每24 h更换1次)供大鼠自由饮,饮水瓶用黑色常规纸袋包裹以避光; (2)MNNG灌胃液: 每周将2.5 g MNNG溶解于800 mL去离子水中,缓慢加入10 g羟甲基纤维素,不断搅拌成悬浮液,再定容至1 L,4℃避光保存; (3)含雷尼替丁饲料: 委托南京青龙山饲料加工厂加工生产含0.03%雷尼替丁SPF级饲料; (4)15%NaCl溶液: 将15 g NaCl完全溶解于80 mL蒸馏水中,再定容至100 mL,4℃保存。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及造模: 150只SD健康♂大鼠,先适应性正常饲料饲喂1 wk后,随机分成6

组,空白对照自由饮组、空白对照灌胃组、MNNG高浓度组、MNNG中浓度组、MNNG低浓度组、MNNG灌胃组,各组均为25只。(1)空白对照组,饲喂正常SPF级饲料,饮用净水,饥饱失常(每进食2 d,禁食1 d); (2)空白对照灌胃组,饲喂与空白组相同,每日上午9:00给予生理盐水灌胃,根据不同时期大鼠体质量决定灌胃量(<200 g,一次灌胃0.5 mL; >200 g,一次灌胃1 mL; >300 g,一次灌胃1.5 mL); (3)低浓度组,饲喂SPF级0.03%雷尼替丁饲料,饮用水为50 μg/mL的MNNG溶液,饥饱失常每日上午9:00给予生理盐水灌胃,剂量于方法同上; (4)中浓度组,饲喂方法与低浓度组相同,饮用水为100 μg/mL的MNNG溶液; (5)高浓度组,饲喂方法与低浓度组相同,饮用水为150 μg/mL的MNNG溶液; (6)灌胃组,在低浓度组的基础上,每日上午9:00给予0.017 mol/L的MNNG溶液灌胃。分别在第16、20、24、28周末,各组随机抽取2只大鼠宰杀,取出组织,在4%的多聚甲醛中性固定液中固定24 h,常规石蜡包埋,切片,苏木精-伊红染色,在光学显微镜下观察组织病理学变化。

1.2.2 病理诊断评定标准: 对CAG的病理诊断参照《诊断病理学》^[7]及2012年上海全国慢性胃病诊治共识会议通过的《中国慢性胃炎共识意见》进行诊断和程度分级^[8]。

1.2.3 免疫组织化学法检测Bcl-2: Bcl-2单克隆抗体,SP免疫染色剂试剂盒均依照试剂盒所示步骤,进行严格操作。用中性PBS作为空白对照,与已知的阳性胃癌前期病变胃黏膜组织作为阳性对照,Bcl-2定位于胞质或胞膜上。在电镜下棕黄色或棕褐色颗粒清晰可见,则可将此标记为阳性细胞。在观察过程中需要将每张切片都设定在5高倍视野,并且要求每视野计数100个细胞中的阳性表达。连续读取3次再取其平均值,以百分数表示阳性细胞指数。根据染色强度: 阳性细胞<10%为阴性(-),25%-50%记为弱阳性(+),51%-75%记为中等阳性(++),>76%标记为强阳性(+++)。

统计学处理 实验数据使用SPSS19.0统计软件,进行采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠的一般情况 空白组和空白灌胃组,大

■创新盘点

本文在整个实验过程中,重点探索最适合的给药途径和剂量,在不同给药途径和剂量下,大鼠胃黏膜可以发生不同的病变,比如剂量过大,有引发鳞癌的发生,剂量不足的情况下,大鼠不会发生PLGC,会使胃壁发生鳞状上皮的变化。

应用要点

本文探索出MNNG不同的给药途径和剂量对SD大鼠胃癌前期病变造模中的胃黏膜组织的病理学影响,发现MNNG联合饲喂雷尼替丁饲料、饥饿失常、高Na饮水、灌胃,可诱导出大鼠萎缩、肠化、萎缩伴肠化的模型,对胃早癌的临床研究有重要的价值。

表 1 实验28 wk后6组大鼠胃黏膜组织病理学变化

分组	有效动物数	萎缩	肠化	萎缩伴肠化	鳞状上皮化生	癌变	仅炎症改变	诱变率(%)
空白对照组	25	0	0	0	0	0	25	0
空白灌胃组	25	0	0	0	0	0	25	0
高浓度组	21	2	5	3	1	7	3	85.7 ^{beg}
中浓度组	23	2	10	3	2	0	6	73.9 ^{bc}
低浓度组	25	1	2	4	7	0	11	56 ^{bce}
灌胃组	19	3	4	4	3	2	3	84.2 ^{bceg}

^bP<0.01 vs 空白对照组; ^cP<0.05 vs 高浓度组; ^eP<0.05 vs 中浓度组; ^gP<0.05 vs 低浓度组。

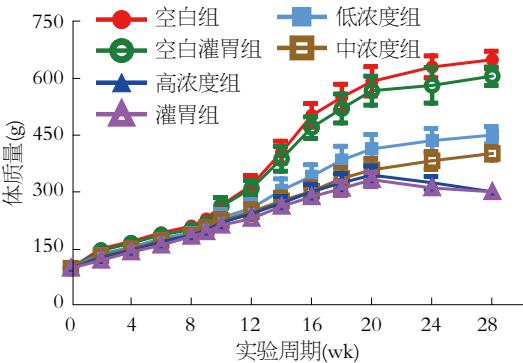


图 1 大鼠28 wk体重变化曲线图。

鼠皮毛光泽, 体型健硕, 活动及进食良好, 体重增长正常, 粪便呈颗粒状, 无死亡; 模型组, 大鼠皮毛稀疏、枯槁, 体型瘦削, 活动迟缓, 进食少, 粪便偏软、时不成形, 部分大鼠腹部膨隆, 体重增长缓慢, 灌胃时观察, 大鼠舌色偏紫, 更换垫料时, 气味较空白组偏臭, 以上现象高浓度组和灌胃组出现情况相对较早。

2.2 大鼠体重变化情况 空白组和空白对照组大鼠体重平稳增长, 20 wk后趋于平稳, 体重基本保持550 g到650 g之间; 造模组大鼠体重增长相对较为缓慢, 20 wk后, 体重大多维持在280 g到450 g之间; 其中极个别高浓度组和低浓度灌胃组体重偏轻, 后期体重偏低的大鼠死亡率较高(图1)。

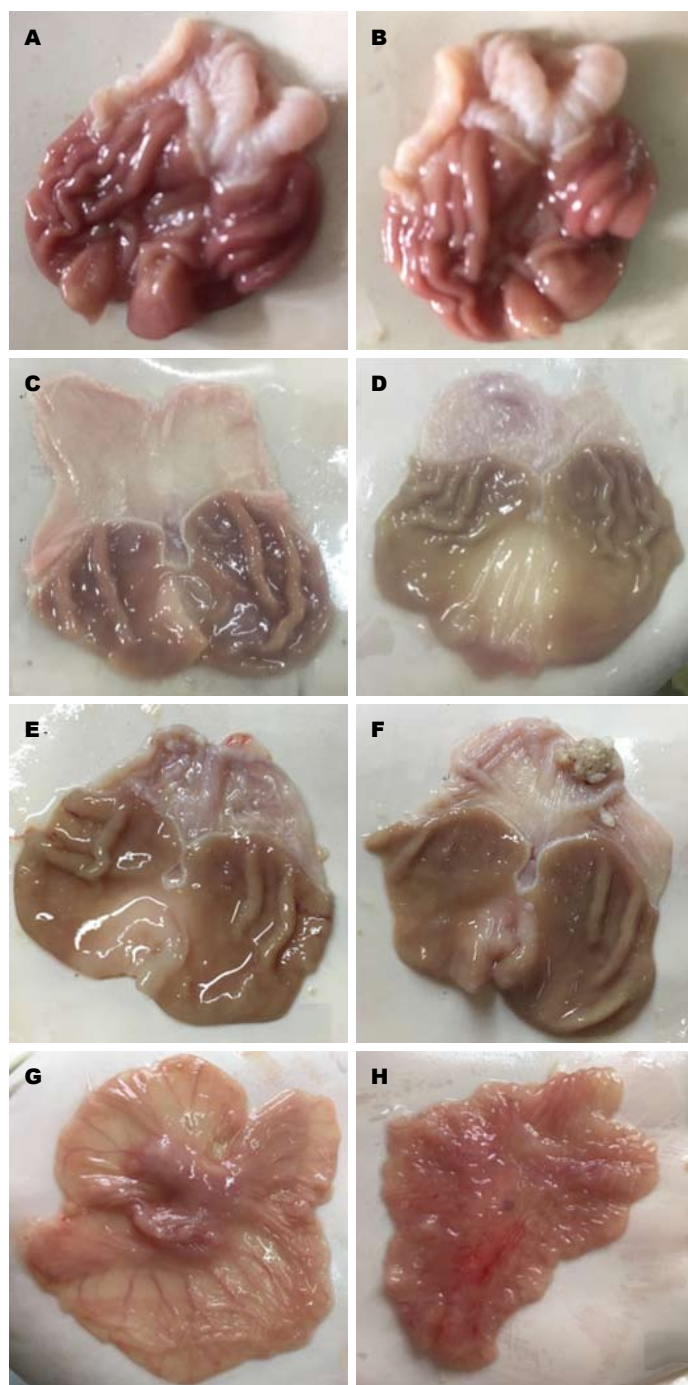
2.3 胃黏膜肉眼观察 空白组和空白灌胃组, 大鼠胃黏膜皱襞色泽、走向正常, 胃壁有弹性, 胃壁表面有少量黏液附着; 低浓度组大鼠, 大鼠胃黏膜皱襞色泽、走向正常, 胃壁弹性较好; 中浓度组大鼠, 胃黏膜皱襞教高浓度明显, 胃壁弹性较好, 黏膜上附着少量黏液高浓度组大鼠, 胃黏膜色泽暗淡, 胃壁变薄, 皱襞相对减少, 部分黏膜上有少量息肉, 部分胃黏膜有菜花样肿瘤, 胃体部分有少量出血点; 灌胃组, 胃皱襞不明显, 胃黏膜变薄, 毛细血管网清晰可

见(图2)。

2.4 组织病理学变化 空白组大鼠, 浅表性胃炎4例, 其余大多正常, 无病理组织学改变。空白灌胃组, 慢性浅表性胃炎7例, 无病理组织学改变(图3)。低浓度组大鼠, 鳞状上皮改变较多, 发生率为28%, 仅炎症改变的为11例, 诱变率偏低; 中浓度组大鼠发生萎缩肠化的较多, 发生率为65.2%, 少量发生鳞状上皮改变; 高浓度组大鼠发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变(鳞癌), 其中癌变率为33.4%, 较其他组偏高, 诱变率为85.7%; 灌胃组大鼠发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变, 诱变率为84.2%。高浓度组大鼠发生萎缩、肠化、鳞状上皮化生以及癌变(鳞癌), 其中癌变率为33.4%, 较其他组偏高, 诱变率为85.7%(表1, 图4, 图5)。

2.5 免疫组织化学法检测Bcl-2 Bcl-2蛋白正常大鼠胃黏膜Bcl-2阳性表达率较低。空白组和空白灌胃组大鼠, 胃黏膜Bcl-2阳性表达率较低(图6); 高浓度组和灌胃组大鼠, 胃黏膜Bcl-2阳性表达率较高(图6); 中浓度组大鼠, 胃黏膜Bcl-2阳性表达率相对较高(图6); 低浓度组大鼠, 胃黏膜Bcl-2阳性表达率相对较低(表2, 图6)。

2.6 造模过程中大鼠死亡情况 空白组和空白灌胃组, 大鼠无自然死亡; 低浓度组无自然死亡; 中浓度组, 在第17周死亡2只, 死亡率为8%; 高浓度组, 在第12、13、16周, 分别死亡1、1、2只, 死亡率为16%; 灌胃组, 分别在第10、12、15、18周死亡1、2、2、1只, 死亡率为24%。死亡后的大鼠, 对死亡时间相对不长的大鼠进行尸检。中浓度大鼠, 死亡后尸检未见明显异常; 高浓度组, 大鼠腹部膨隆, 胃肠胀气明显, 四肢消瘦, 胃部切开, 有明显出血点, 胃黏膜有散在息肉, 16 wk死亡大鼠, 其肝脏部位有散在病灶; 灌胃组大鼠, 15 wk死亡大鼠, 胃黏膜明显变薄, 毛细血管网清晰可见。



■名词解释

慢性萎缩性胃炎 (CAG): 是一种消化系统常见病, 世界卫生组织将其列为胃癌前状态, 是指胃黏膜某些病理学改变较易转变成胃癌; 胃癌前病变 (PLGC): 胃癌进展过程中的重要病理学概念, 指胃黏膜某些病理学改变较易转变成胃癌, 包括肠上皮化生和异型增生或上皮内瘤变。

图 2 6组大鼠胃黏膜在肉眼下的观察. A: 空白组大鼠胃; B: 空白灌胃组大鼠胃; C: 低浓度组大鼠胃; D: 中浓度组大鼠胃; E, F: 高浓度组大鼠胃; G, H: 灌胃组大鼠胃.

3 讨论

在MNNG的诱导下, 联合饲喂雷尼替丁饲料、饥饿失常、高Na饮水、灌胃, 可以成功诱导出大鼠萎缩、肠化、萎缩伴肠化的模型, MNNG自由饮高浓度组大鼠以及MNNG灌胃组大鼠诱变率相对较高, 并出现癌变. MNNG中浓度组大鼠, 虽然诱变率相对略低, 但是, 萎缩肠化的病变率较高, 大鼠死亡率相对较低, 所以, 在诱导大鼠萎缩肠化的病变造模中, 饲喂SPF级

0.03%雷尼替丁饲料, 饮用水为100 $\mu\text{g/mL}$ 的MNNG溶液, 饥饿失常每日上午9:00给予生理盐水灌胃(<200 g, 一次灌胃0.5 mL; >200 g, 一次灌胃1 mL; >300 g, 一次灌胃1.5 mL)的造模方式为最佳. 免疫组织化学法检测Bcl-2, 呈现与MNNG造型药物浓度相关的高表达.

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG), 是一种消化系统常见病, 世界卫生组织将其列为胃癌前状态, 是指胃黏膜某些病理学

同行评价

本文观察了MNNG不同的给药途径和剂量对SD大鼠胃癌前期病变造模中的胃黏膜组织的病理学影响,发现MNNG联合饲喂雷尼替丁饲料、饥饿失常、高Na饮水、灌胃,可诱导出大鼠萎缩、肠化、萎缩伴肠化的模型.本文结果对研究胃癌前期病变有较大参考价值.

表 2 实验28 wk后6组大鼠胃黏膜免疫组织化学Bcl-2检测结果

分组	n	Bcl-2表达例数				总表达率n(%)
		(-)	(+)	(++)	(+++)	
空白组	25	24	1	0	0	1(4.00)
空白对照灌胃组	25	23	2	0	0	2(8.00)
高浓度组	21	3	5	9	4	18(85.71) ^{beg}
中浓度组	23	5	6	10	2	18(78.26) ^{bc}
低浓度组	25	10	8	6	1	15(60.00) ^{bce}
灌胃组	19	2	4	8	5	17(89.47) ^{bceg}

^bP<0.01 vs 空白对照灌胃组; ^cP<0.05 vs 高浓度组; ^eP<0.05 vs 中浓度组; ^gP<0.05 vs 低浓度组.

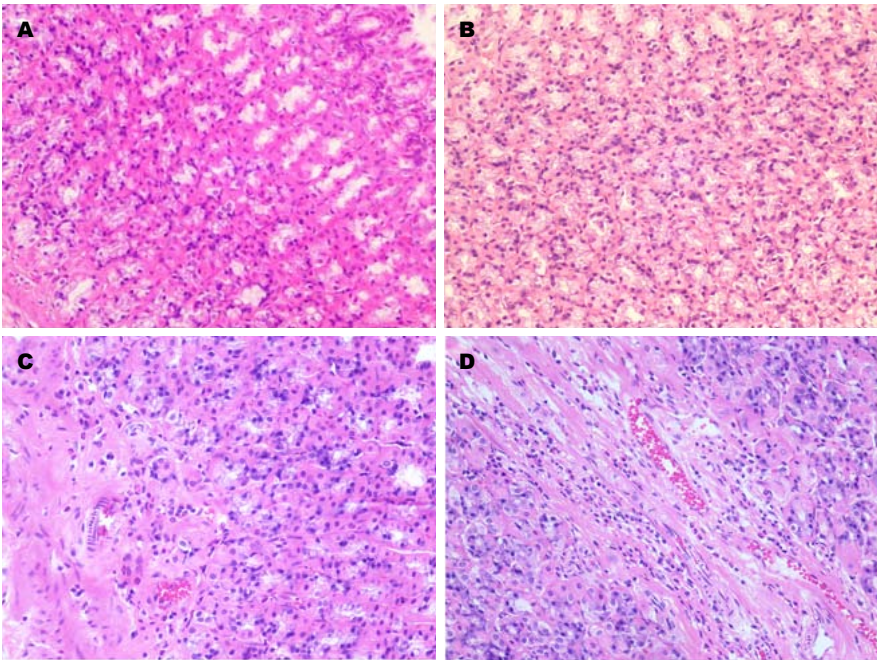


图 3 空白组和空白灌胃组胃黏膜组织病理学变化(×200). A, B: 空白组. 正常的胃体黏膜; C, D: 空白灌胃组. 胃体黏膜正常, 有炎症充血.

改变较易转变成胃癌, 萎缩性胃炎经常伴有IM和Dys或IN^[1], 这时被定义为胃癌前期病变, 癌变概率进一步加大^[9]. 依据Correa提出的经典假说^[10], 肠型胃癌的演化模式为: 正常胃黏膜-慢性非萎缩性胃炎-多灶性萎缩性胃炎-完全性(小肠型)IM-不完全性(大肠型)IM-轻度Dys-重度Dys-侵袭性腺癌^[11]. 如何能够准确建立胃癌前期病理模型, 如何体现病理的演变过程, 是一个值得探索的课题.

MNNG是一种化学诱变剂和致癌剂^[12,13], 诱发大鼠建立实验性CAG模型; 主要模拟人类不当摄入硝酸盐在胃内转化为亚硝酸胺等致癌物质^[12], 从而导致CAG、癌前病变甚至胃癌的发生^[13]; 他是一种不依赖于酶的代谢作用,

能够直接作用于胃肠道黏膜, 引起癌变的活性致癌剂, 其致癌机制可能是导致细胞DNA的损伤而引发癌症, 故常被用来诱发实验性胃癌或癌前病变^[14]. 在MNNG的诱导下, 饥饿失常、高Na饮食等作用下, 模拟人类不健康饮食习惯, 反复刺激胃黏膜, 同时, 在雷尼替丁抑制胃酸分泌的条件下, 造成胃内弱酸环境, 促使硝酸盐转化为亚硝酸盐, 从而加速MNNG的诱变作用, 诱发大鼠建立CAG模型^[15-17].

Bcl-2基因是1984年首次从滤泡性淋巴瘤细胞中分离出来的一种癌基因为细胞凋亡的拮抗基因, 主要定位于核膜、内质网和线粒体的内层质膜^[18]. 近来研究^[19,20]发现, Bcl-2蛋白家族是主要的细胞凋亡调节因子, 在线粒体信

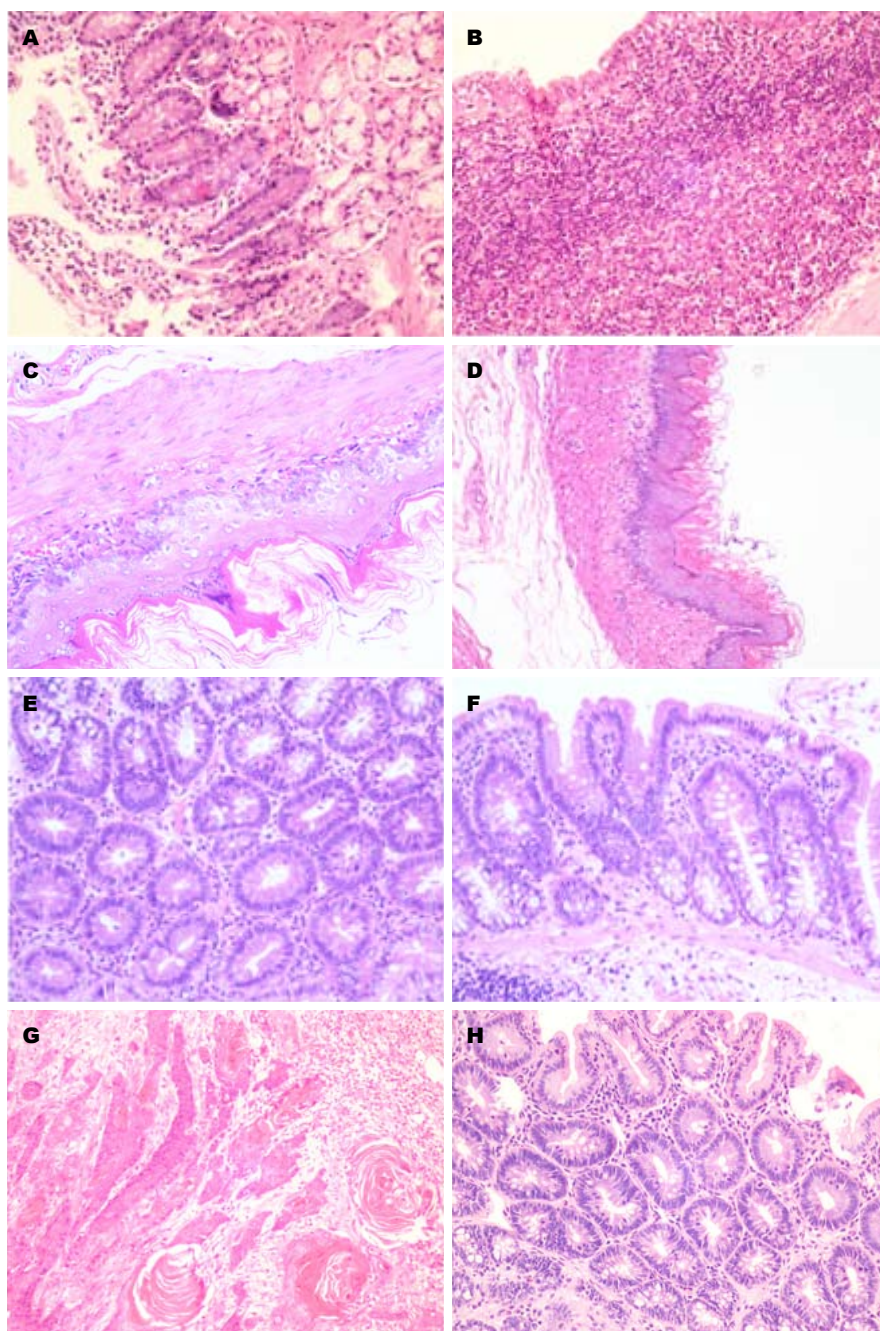


图 4 低浓度组(A-D)、中浓度组(E, F)和高浓度组(G, H)胃黏膜组织病理学变化($\times 200$)。A: 轻度肠化; B: 萎缩伴淋巴组织增生; C: 鳞状上皮化生; D: 鳞状上皮化生; E: 萎缩伴肠化; F: 重度萎缩伴肠化; G: 鳞形细胞癌; H: 重度萎缩肠化伴轻度不典型增生。

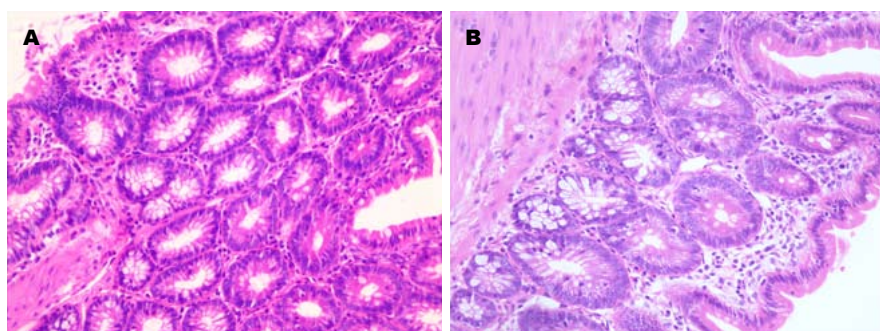


图 5 灌胃组胃黏膜组织病理学变化($\times 200$)。A, B: 重度萎缩伴肠化。

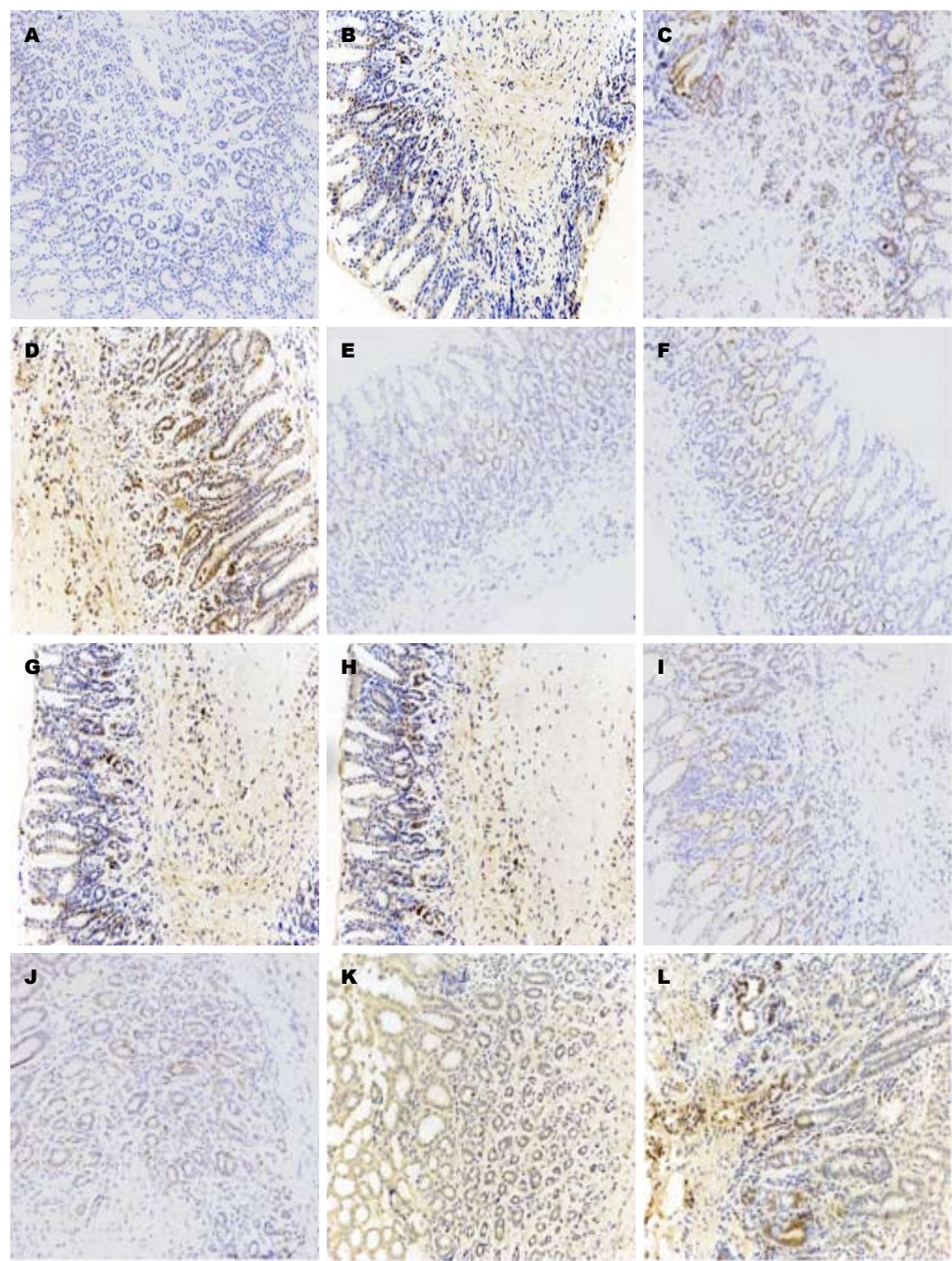


图 6 Bcl-2蛋白在胃黏膜不同病理改变的免疫组织化学染色(20×10). A, B: 空白组正常胃黏膜; C, D: 高浓度组胃黏膜明显萎缩、肠化胃黏膜; E-H: 中浓度组胃黏膜萎缩、肠化胃黏膜(见浸润); I-L: 低浓度组胃黏膜少量萎缩、肠化胃黏膜(未见浸润).

号通路中起到了调制点的作用. 其主要作用是抑制细胞凋亡, 表达增高则延缓细胞凋亡的发生, 细胞存活周期则相应的拉长, 表现为抗细胞凋亡. Bcl-2在正常胃黏膜上黏膜基底层底部隐窝上皮处有少量表达, 由于未达到阳性标准固常被标记为阴性. 随着肠上皮不典型增生程度的加重, Bcl-2表达也随之增加, 但并未随着IM的不断加重而无限增加其表达, 约至高分化腺癌时达到表达最高峰(约70%), 其后随着胃

癌分化程度开始降低, Bcl-2蛋白的表达也出现下降. 可推测, Bcl-2可能与早期胃癌形成有关, 甚至可作为早期胃癌诊断标准之一.

尽管MNNG在胃癌造模中的作用, 已经明确, 但是如何控制剂量, 还是一个难题. 进一步寻找用MNNG为主, 结合其他临床常见影响因素, 在实验动物, 造出从胃癌前期到胃癌的不同病理阶段的模型, 是一个非常具有创意和有意义探索研究. 目前国内同类研究尚很少见有

报道。

本实验根据不同的MNNG给药剂量和途径, 将模型组分为高浓度组、中浓度组、低浓度组和灌胃组, MNNG对大鼠的胃黏膜刺激有着不同的影响。实验28 wk后, 高浓度大鼠胃黏膜组织病理部分出现鳞形细胞癌, 重度萎缩伴肠化; 中浓度组大鼠胃黏膜组织病理大部分出现中度萎缩伴肠化; 低浓度大鼠胃黏膜组织病理部分出现鳞状上皮化生, 少部分出现腺体细胞减少, 即轻度萎缩, 部分出现杯状细胞(IM)周围腺体正常, 即轻度肠化; 灌胃组大鼠胃黏膜组织病理部分出现重度萎缩伴肠化。实验中, 为了更好地验证PLGC模型的渐变关系, 用免疫组织化学法检测Bcl-2, 根据其不同的表达情况, 以判断出造模大鼠在不同组中, 大鼠PLGC的情况。根据不同MNNG剂量的探索, 以及给药途径的不同, 了解到CAG伴IM动物模型造模中所适合的给药剂量和给药途径。

我们还在传统的MNNG低剂量自由饮的基础上, 增加高浓度组自由饮、中浓度组自由饮、灌胃组, 以保证MNNG的摄入量, 联合模拟人类不健康的饮食习惯, 探索MNNG在不同剂量下, 对胃黏膜的影响。结果发现, 大鼠胃的病理组织学改变, 随着时间的推移, 依次出现浅表性胃炎-慢性胃炎-CAG-CAG伴肠化-癌变, 符合人类PLGC的发展过程^[21]。21世纪初, 世界卫生组织在表述上以IN取代了Dys^[22]。目前临床上将IM和IN统称为PLGC^[1]。由于胃癌病因病机复杂, 较难于疾病早期诊断和治疗。因此, 作为肠型胃癌预防的重要内容^[23,24], PLGC的治疗备受关注^[25-30]。由于MNNG的摄入量的不同, 各组大鼠胃的病理组织学改变也是存在差异的。

总之, MNNG联合模拟人类不健康饮食习惯, 是一种较为理想的PLGC造模方法, 证明了Correa提出的经典假说^[6], 与肠型胃癌的演化模式相吻合, 很好的展示了从健康动物到癌前期到胃癌的过程, 为PLGC和胃癌的造模探索了新的方法和思路。MNNG 100 $\mu\text{g/mL}$ 自由饮, 联合饥饿失常、高Na饮水、雷尼替丁饲料饮食能提高大鼠成活率、造模的成功率。高剂量MNNG可提高大鼠癌变率; 低浓度MNNG可以诱导形成鳞状上皮化生; 大剂量MNNG灌胃, 死亡率相对较高。因此, 应进一步优化MNNG联合多因素的造模方法, 以提高造模成功率。

4 参考文献

- Gutierrez-Gonzalez L, Graham TA, Rodriguez-Justo M, Leedham SJ, Novelli MR, Gay LJ, Ventayol-Garcia T, Green A, Mitchell I, Stoker DL, Preston SL, Bamba S, Yamada E, Kishi Y, Harrison R, Jankowski JA, Wright NA, McDonald SA. The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach. *Gastroenterology* 2011; 140: 1251-1260.e1- e6 [PMID: 21223968 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.051]
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 邹小农, 孙喜斌, 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 代珍, 刘卫东, 赵德利. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析. *肿瘤* 2012; 32: 109-114
- 魏睦新, 胡平. 消化病中西医结合基础研究评述. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2545-2549
- Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessi M, Di Benedetto R, De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 8 [PMID: 17349035 DOI: 10.1186/1471-230X-7-8]
- 冷秀梅, 魏睦新. 慢性萎缩性胃炎实验动物模型的建立和研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1901-1906
- 刘彤华. 诊断病理学. 北京: 人民卫生出版社, 2013
- 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 2013; 18: 24-36
- 范尧夫, 魏睦新. 胃癌癌前病变的研究进展及防治对策. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1807-1812
- Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9 [PMID: 22188910 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x]
- 吴燕敏, 魏睦新. 胃黏膜肠化生病因及逆转性研究进展. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 62-65
- Terry P, Lagergren J, Hansen H, Wolk A, Nyrén O. Fruit and vegetable consumption in the prevention of oesophageal and cardia cancers. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 365-369 [PMID: 11535879 DOI: 10.1097/00008469-200108000-00010]
- 徐晶钰, 张璇, 孙大志, 李勇进, 施俊, 秦志丰, 魏品康. 亚硝基胍对人正常胃黏膜GES-1细胞恶变的影响及其机制研究. *解放军医学杂志* 2016; 41: 887-891
- 孔祥茹, 杨岩, 李慧臻, 刘琳, 赵双梅, 刘华一, 张淑坤. MNNG不同给药剂量及途径对大鼠胃黏膜组织病理学的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 381-384, 389
- 冷秀梅, 郭亚云, 魏睦新. 化痰消癥方逆转胃癌前病变的临床疗效观察. *中国中西医结合消化杂志* 2013; 21: 505-508
- 刘皓, 王霞, 范尧夫, 魏睦新. 化痰消癥方对胃癌前病变大鼠Caspase-3、Cyclind1及mTOR表达的影响. *中医学报* 2014; 7: 941-944
- 燕敏, 马国花, 魏睦新. 香砂六君子汤加味治疗肠上皮化生50例. *中国中医急症* 2008; 17: 246
- 姚保泰, 吴敏. 盐酸小檗碱对人胃癌细胞凋亡与P53、Bcl-2基因表达水平的影响. *第四次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会论文集*, 2004
- 张璇, 徐晶钰, 裴蓓, 秦志丰. 消痰养胃方对胃癌前病变大鼠胃黏膜细胞Bax和Bcl-2蛋白影响的实验研究. *中国医药导刊* 2014; 16: 311-313

- 20 王平, 魏睦新. 胃癌前病变的研究进展及中西医结合防治现状. 中国中西医结合消化杂志 2010; 5: 341-344
- 21 王少明, 林才经, 杨春波, 施作霖, 庄捷, 阮君山. 大鼠胃粘膜癌前病变实验动物模型的建立. 药学实践杂志 2005; 23: 271-272
- 22 Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879-886 [PMID: 1498330]
- 23 Wu Y, Fan Y, Jiang Y, Wang Y, Liu H, Wei M. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: a comparative study. *J Cancer Res Ther* 2013; 9: 205-209 [PMID: 23771359 DOI: 10.4103/0973-148.113351]
- 24 范尧夫, 吴燕敏, 刘皓, 魏睦新. 魏睦新中国华东地区人群胃癌癌前病变发病相关危险因素分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 143-144
- 25 饶晶, 杨晓军, 樊冬梅, 陈万群, 王金海. 健脾清热化痰方治疗胃癌前病变的疗效及对胃黏膜黏蛋白5AC表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 4: 183-187
- 26 郭亚云, 冷秀梅, 魏睦新. 化痰消癥方用于胃癌癌前病变的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 33: 3663-3665
- 27 姜宁, 黄争, 范一宏, 吕宾, 孟立娜, 张烁, 包海标, 黄宣. 中药辨证治疗胃癌前病变的随机对照研究. 中华中医药学刊 2012; 5: 999-1002
- 28 危北海. 慢性胃炎的诊治经验. 中国临床医生 2012; 40: 10-15
- 29 郭亚云, 冷秀梅. 化痰消癥方用于胃癌癌前病变的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3663-3665
- 30 宋海连, 周宗骏, 蒋锡琪, 张国瑛. 叶酸及维生素B12治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察. 上海医药 2000; 21: 27-28

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

电针对功能性消化不良大鼠胃窦ghrelin及mTOR的影响

康朝霞, 张红星, 徐派的, 王计雨, 韩永丽

康朝霞, 徐派的, 王计雨, 韩永丽, 湖北中医药大学针灸骨伤学院 湖北省武汉市 430065

张红星, 武汉市中西医结合医院 湖北省武汉市 430022

康朝霞, 在读博士, 主要从事针灸防治消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 8147379; 湖北中医药大学“青苗计划”基金资助项目, No. 2016ZZX011.

作者贡献分布: 此课题由张红星与康朝霞共同设计; 徐派的进行实验指导; 动物模型、电针干预、指标检测由康朝霞、王计雨及韩永丽共同完成; 论文写作由康朝霞完成.

通讯作者: 张红星, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市中西医结合医院. zhxzj99@aliyun.com
电话: 027-85697887

收稿日期: 2017-03-07

修回日期: 2017-03-22

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-06-18

Influence of electro-acupuncture on ghrelin and mTOR expression in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia

Zhao-Xia Kang, Hong-Xing Zhang, Pai-Di Xu, Ji-Yu Wang, Yong-Li Han

Zhao-Xia Kang, Pai-Di Xu, Ji-Yu Wang, Yong-Li Han, College of Acu-moxibustion and Fractures, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Hong-Xing Zhang, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473790; Hubei University of Traditional Chinese Medicine “Youth Seed Project”, No. 2016ZZX011.

Correspondence to: Hong-Xing Zhang, Professor, Chief Physician, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhxzj99@aliyun.com

Received: 2017-03-07

Revised: 2017-03-22

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-06-18

Abstract AIM

To observe the effect of electro-acupuncture (EA) on the expression of ghrelin, mammalian target of rapamycin (mTOR) and phosphorylated mTOR (p-mTOR) in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia (FD).

METHODS

Thirty rats were randomly divided into a blank group ($n = 10$), a model group ($n = 10$), and an EA group ($n = 10$). Experimental FD was induced in rats of the model group and EA group by tail clamp stimulation twice a day for 14 d and giving an irregular diet (fasting every other day, with free access to water). After successful induction of FD, the EA group was given electro-acupuncture at Zusanli once a day for 10 d. The expression of ghrelin, mTOR and p-mTOR in the gastric antrum was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the blank group, the level of ghrelin in the gastric antrum was significantly decreased in the model group (0.15450 ± 0.050145 vs 0.31550 ± 0.83885 , $P < 0.01$), but EA intervention significantly reduced the level of ghrelin in the gastric antrum of rats

背景资料

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 属于临床常见病, 在人群中的发病率较高, 给患者、家庭和社会带来较重的精神、生活和经济负担, 目前西医无特效药, 疗效不理想, 而针刺治疗FD历史悠久, 疗效显著, 在临床上的运用已经较为成熟.

同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科; 严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心; 张红杰, 教授, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化科

■ 研究前沿

目前有关针灸治疗FD的研究多是临床疗效观察, 对其治疗机制的研究较少。Ghrelin作为新发现的脑肠肽, 成为目前研究的热点, 但是目前有关FD的发病机制及电针治疗FD的具体机制, 至今尚未阐明, 是亟待研究的问题。

with FD compared with the model group (0.23930 ± 0.53918 vs 0.15450 ± 0.050145 , $P < 0.05$). Compared with the blank group, the relative expression levels of mTOR and p-mTOR in the model group were increased (0.77190 ± 0.070404 vs 0.59520 ± 0.064768 , 0.792 ± 0.098164 vs 0.48620 ± 0.101248 , $P < 0.05$ for both). Compared with the model group, the relative expression levels of mTOR and p-mTOR in the antrum group were significantly lower in the EA group (0.669 ± 0.043726 vs 0.77190 ± 0.070404 , 0.6346 ± 0.073699 vs 0.77190 ± 0.070404 , $P < 0.05$ for both).

CONCLUSION

EA intervention can increase the expression of ghrelin in gastric antrum of FD rats, suggesting that EA intervention may increase the gastrointestinal motility. EA intervention can also decrease the expression of mTOR and p-mTOR, suggesting that mTOR and its phosphorylation may play an important role in the process that EA promotes the secretion of ghrelin, thereby regulating gastrointestinal activity.

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

Key Words: Electro-acupuncture; Functional dyspepsia; Mammalian target of rapamycin

Kang ZX, Zhang HX, Xu PD, Wang JY, Han YL. Influence of electro-acupuncture on ghrelin and mTOR expression in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1553-1557 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1553.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1553>

摘要 目的

观察电针干预后, 对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃窦ghrelin、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、磷酸化mTOR(phosphorylation mTOR, p-mTOR)表达的影响。

方法

将36只大鼠按随机数字表随机分为空白组及造模组, 其中空白组10只, 雌雄各半。将除空白组外的26只大鼠进行造模, 将造模成功的20只大鼠再随机分为模型组和电针组, 每组各10只, 雌雄各半。造模方法均采用夹尾刺激法(每天2次, 14 d)配合不规则饮食(每逢周一、三、五禁食, 余日正常饮食)制备FD大鼠模型。造模成功后, 电针组给予

电针足三里进行干预, 1次/d, 共10 d。干预结束后对3组大鼠进行解剖取胃部组织, 用Western blot分别检测各组大鼠胃窦ghrelin、mTOR、p-mTOR的表达水平。

结果

与空白组相比, 模型组大鼠胃窦ghrelin水平显著降低(0.15450 ± 0.050145 vs 0.31550 ± 0.83885 , $P < 0.01$), 电针干预后, FD大鼠胃窦组织中ghrelin水平明显升高(与模型组相比, 0.23930 ± 0.53918 vs 0.15450 ± 0.050145 , $P < 0.05$)。与空白组相比, 模型组大鼠mTOR、p-mTOR蛋白表达水平显著升高(mTOR/ β -actin: 0.77190 ± 0.070404 vs 0.59520 ± 0.064768 ; p-mTOR/ β -actin: 0.792 ± 0.098164 vs 0.48620 ± 0.101248 , 均 $P < 0.01$); 与模型组相比, 电针干预组胃窦mTOR、p-mTOR表达水平明显降低(mTOR/ β -actin: 0.669 ± 0.043726 vs 0.77190 ± 0.070404 ; p-mTOR/ β -actin: 0.6346 ± 0.073699 vs 0.77190 ± 0.070404 , 均 $P < 0.05$)。

结论

电针干预后, 能够显著增加FD大鼠胃窦ghrelin表达水平, 以改善胃肠动力, 同时对mTOR、p-mTOR表达水平同样存在着显著影响, 提示mTOR及其磷酸化可能在电针促进ghrelin的分泌的过程中起重要的作用, 从而调节胃肠道的活动。

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

关键词: 电针; 功能性消化不良; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

核心提要: 本文通过观察电针后对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃窦ghrelin、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、磷酸化mTOR表达的影响, 以明确电针治疗FD的可能机制, 为电针治疗FD的机制提供新的线索。

康朝霞, 张红星, 徐派的, 王计雨, 韩永丽. 电针对功能性消化不良大鼠胃窦ghrelin及mTOR的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1553-1557 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1553.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1553>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是消

■ 相关报道

关于ghrelin在胃肠动力学中的调节机制, 一直是研究FD方面的热点。Ghrelin有多种相关的调节因子, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的研究备受关注。Xu等发现在大鼠胃黏膜组织中mTOR信号途径的相关蛋白与ghrelin有着共定位现象, 影响着中枢神经系统调节食物摄取。

化系常见症候群, 其症状主要包括上腹痛、上腹烧灼感、餐后饱胀、早饱、恶心、呕吐等, 但无器质性病变^[1]. 由于FD发病机制尚未有确切统一的定论, 且患者临床症状复杂多变, 药物治疗往往难以取得满意的疗效. 近年来, 应用针刺、电针等非药物治疗FD, 经临床及动物实验证实^[2-5], 疗效显著, 且具有经济、无不良反应等优势. Ghrelin是一种重要的胃肠激素, 与胃动素表现出许多相同的作用, 又被称为胃动素相关肽. Ghrelin有多种相关的调节因子, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的研究备受关注. 本课题采用临床常用的电针疗法, 以FD大鼠为受试对象, 观察电针对FD大鼠ghrelin及mTOR表达的影响, 初步探讨电针治疗FD的机制, 为针灸治疗FD提供全新的研究资料及线索.

1 材料和方法

1.1 材料 选用SPF级Sprague Dawley大鼠36只, 雌雄各半, 体质量(200 g±20 g), 由湖北实验动物研究中心提供, 许可证号: SCXK(鄂2011-0012). 经湖北中医药大学实验动物福利委员会许可, 饲养于SPF动物房, 室温22℃, 相对湿度50%-70%. 每5只单笼饲养, 适应性喂养1 wk后开始实验, 适应性喂养期间自由饮水、摄食. Rabbit anti-mTOR antibody(购自CST公司#2983); Rabbit anti-p-mTOR(SER2448) antibody(购自CST公司#5536); Rabbit anti-GHRL antibody(购自PTG公司#13309); Goat Anti Rabbit IgG/辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)(天津三箭, Catalog#LK2001); 泳电源DYY-6C型电源由北京六一仪器厂生产; 迷你电泳槽(北京六一Catalog #DYZC-24DN); 转膜芯(北京六一Catalog #DYZC-40D); PVDF膜Millipore(CAT.NO.IPVH00010); 滤纸(Whatman, 3MM CHR); 华佗牌32号25 mm(1寸), 无菌针灸针(苏州医疗用品有限公司), HANS-200A韩式穴位神经刺激仪(南京济生医疗科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 动物分组及造模: 将36只大鼠按随机数字表随机分为空白组及造模组, 其中空白组10只, 雌雄各半. 将除空白组外的26只大鼠进行造模, 将造模成功的20只大鼠再随机分为模型组和电针组, 每组各10只, 雌雄各半. 造模方法参考

相关文献采用夹尾刺激配合不规则饮食制备FD大鼠模型^[6]. 将每组同笼大鼠用长海绵摄子钳夹大鼠尾巴末端1/3处, 以令其尖叫挣扎但不破皮为度(如有抓伤破皮, 则用0.5%碘伏消毒受伤部位, 以防感染), 使其暴怒并和其他大鼠厮打, 每次持续30 min, 每天2次(分别在9:00, 16:00), 连续刺激14 d; 同时每逢周一、三、五禁食, 余日给予220 g饲料, 正常饮水, 每日每笼给予400 mL水. 造模大鼠出现毛发枯燥无光泽、变黄, 饮食及饮水明显减少, 情绪低落, 活动减少, 扎堆甚至倦卧, 伴易怒或抑郁状态, 提示造模成功.

1.2.2 电针干预方法: 电针组大鼠造模成功后, 给予电针干预. 将电针组大鼠用自制鼠衣束缚后, 悬挂于自制悬挂装置上, 选取大鼠“足三里”穴, 定位参照《大鼠穴位图谱的研制》^[7]. 用1寸毫针(规格: 32号, 25 mm)针刺大鼠双侧“足三里”穴0.3-0.5寸, 进针得气后, 接韩式电针仪, 电针参数: 疏密波, 频率2 Hz/100 Hz, 强度2 mA, 每次30 min, 1次/d, 共10 d. 在电针组进行电针干预的同时, 将空白组与模型组大鼠与电针组一样束缚固定, 但不进行针刺及电针干预.

1.2.3 取材: 胃组织取材: 电针干预10 d后, 将3组大鼠禁食24 h, 正常饮水. 予以7%水合氯醛以0.5 mL/100 g的剂量进行腹腔注射麻醉, 大鼠麻醉后固定于自制鼠板上, 结扎胃贲门和幽门, 然后沿胃大弯剪开胃体, 洗去胃内容物后拭干, 剪取胃窦部分放于冻存管中, 并立即置于液氮中迅速冻存, 放置-80℃冰箱中待测.

1.2.4 指标检测: 用Western blot检测胃组织中ghrelin及mTOR、p-mTOR蛋白表达水平. 方法: 取100 mg组织, 匀浆, 离心(9000 rpm, 10 min)后, 取适量上清置于离心管中, -80℃保存. 采用BCA法测蛋白浓度, 电泳完成后进行转膜: 将PAGE凝胶中的蛋白质电转移到硝酸纤维素膜上, 电转完毕后, 将电转膜置于5%的脱脂奶粉(TBST配制)中封闭, 磷酸化指标用5%的BSA(TBST配制)封闭, 37℃1 h. 封闭的膜用TBST漂洗2次. 采用一抗(1:1000的稀释比)孵育4℃过夜, 弃去一抗, 经TBST洗涤5 min×4次后, 加入1:10000稀释的HRP标记的羊抗兔IgG室温于摇床孵育2 h, 弃去二抗, TBST洗涤5 min×4次. 将膜放入荧光化学发光凝胶成像系统, 将ELC均匀加到膜的表面, 成像得到图片.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计

■创新亮点

本研究以ghrelin、mTOR为研究切入点, 观察电针后胃窦组织的ghrelin、mTOR及磷酸化mTOR(phosphorylation mTOR, p-mTOR)表达的影响, 以探讨电针治疗FD的可能机制, 为电针治疗FD的机制提供全新的线索.

■应用要点

电针干预, 能够增加胃窦组织中ghrelin的水平, 同时降低胃窦mTOR及p-mTOR的表达, 为电针治疗FD的临床疗效提供更多的实验依据, 同时也为电针治疗FD的机制提供了新的数据.

■名词解释

Ghrelin: 是1999年Kojima等发现的生长激素分泌激素受体的内源性配体, 是由28个氨基酸组成的一种脑肠肽, 他在体内主要由胃X/A样细胞分泌。除了可以刺激生长激素释放以外, ghrelin与胃肠道功能、能量代谢、免疫因子、心血管系统, 甚至肿瘤等密切相关。

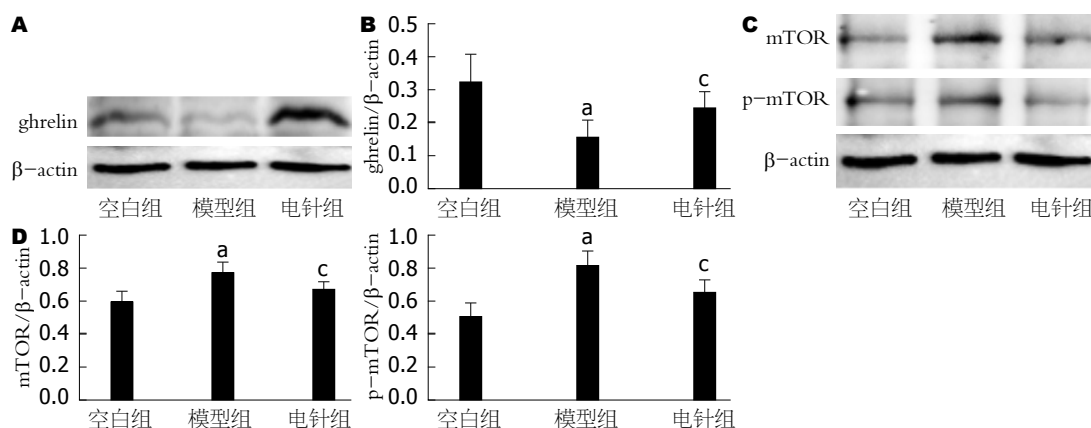


图1 FD大鼠各组胃窦ghrelin、mTOR、p-mTOR表达水平。A: 3组大鼠胃窦ghrelin蛋白Western blot检测; B: 不同组大鼠胃窦ghrelin蛋白Western blot检测结果定量分析; C: 3组大鼠胃窦mTOR、p-mTOR蛋白Western blot检测; D: 不同组大鼠胃窦mTOR、p-mTOR蛋白Western blot检测结果定量分析。 $P<0.05$ vs 空白组; $P<0.05$ vs 模型组。FD: 功能性消化不良; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; p-mTOR: 磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

学分析。全部数据用mean±SD表示。首先进行正态性、方差齐性检验, 经分析符合正态分布及方差齐性, 采用单因素方差分析进行多组间比较分析, 进一步的组间两两比较用LSD检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠胃窦ghrelin表达水平比较 如图1A和1B所示, 与空白组相比, 模型组大鼠ghrelin蛋白表达水平显著下降($P<0.01$), 说明造模后大鼠胃窦中ghrelin表达水平降低; 与模型组相比, 电针干预组胃窦ghrelin表达水平明显升高($P<0.05$), 说明电针干预后, 能够升高FD大鼠的ghrelin的表达水平, 从而改善胃肠道动力。

2.2 各组大鼠胃窦mTOR、p-mTOR表达水平比较 如图1C、1D所示: 与空白组相比, 模型组大鼠mTOR、p-mTOR蛋白表达水平显著升高($P<0.01$); 与模型组相比, 电针干预组胃窦mTOR、p-mTOR表达水平降低($P<0.05$), 说明电针干预后, 能够减少FD大鼠的mTOR的表达水平, 并且能够减少其磷酸化水平。

3 讨论

FD属于临床常见病、慢性病, FD症状反复而持久, 影响着患者的生活质量, 已逐渐成为严重危害人类健康的常见疾病。流行病学资料显示, 世界范围内人群消化不良的发病率达10%-30%^[8]。特别是近年来, FD的发病率在中国日益升高, 危害更是不容忽视。FD的发病机制目前尚不明确, 目前比较公认的一种说法,

即FD是胃动力障碍、内脏高敏感性及心理异常等多种因素综合作用的结果^[9]。目前临床对FD的治疗, 主要采用促胃肠动力、内脏感觉调节、抗焦虑和抑郁等药物治疗^[10]。目前, 药物的治疗由于药物自身的局限性及明显的不良反应, 并没有取得满意疗效。课题组长期从事针灸防治功能性胃肠病的研究, 在以往的临床研究中, 我们发现, 针刺治疗FD, 在综合疗效及症状疗效指数方面, 明显优于西药, 针刺能够有效的缓解患者临床症状^[11]。并且我们在大量动物实验中发现, 用电针干预FD大鼠, 电针在改善FD大鼠胃排空、小肠推进率方面明显优于模型组^[12-14]。基于电针对FD的有效治疗作用, 有关电针治疗FD的研究受到广泛关注, 尤其有关电针对脑肠肽的调节作用及其机制成为关注的焦点。本研究在以往研究的基础上, 观察电针对FD大鼠胃窦组织ghrelin及mTOR表达的影响, 为电针治疗FD的机制提供新的线索。

Ghrelin作为近10年新发现的脑肠肽, 以其独特的分子结构与生物学功能, 在机体的重要生命功能的生理活动和代谢平衡中发挥着不可或缺的作用。Ghrelin是一种重要的胃肠激素, 是目前唯一的生长激素释放激素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体, 具有控制食欲、刺激生长激素的释放、促进胃排空、增强胃动力等作用^[15,16]。胃黏膜内分泌细胞(主要为X/A样细胞)可以分泌ghrelin, ghrelin广泛分布于人体各个组织中, ghrelin mRNA在人的胃底部表达水平最高^[17]。在酰基化和去酰基化2种ghrelin形式中, 酰基化ghrelin是其主要的活性形式。

只有酰基化ghrelin通过结合其受体GHSR-1a后活化信号传导通路以发挥其生物学作用。其酰基化过程由ghrelin酰基转移酶(ghrelin O-Acyltransferase, GOAT)来完成。GOAT广泛分布于胃肠道, 在胃黏膜的表达有着高度特异性^[18,19]。关于ghrelin在胃肠动力学中的调节机制, 一直是研究FD方面的热点。

Ghrelin有多种相关的调节因子, 其中mTOR的研究备受关注。mTOR是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能通过感知能量稳态的变化来调节细胞周期进程和细胞生长, 调控细胞内多种蛋白的合成、自噬、增殖等过程^[20]。研究^[21]发现在大鼠胃黏膜组织中mTOR信号途径的相关蛋白与ghrelin有着共定位现象, 影响着中枢神经系统调节食物摄取。

在此项实验中, 电针干预组的ghrelin表达水平明显高于模型组, 说明电针干预后可以明显提高ghrelin的表达水平, 从而改促进胃动力。同时模型组大鼠中mTOR、p-mTOR的水平明显高于空白组及电针干预组, 表明在FD大鼠细胞中存在异常磷酸化的mTOR。经过电针干预后, 大鼠胃窦mTOR、p-mTOR明显降低, 同时ghrelin水平明显升高。本研究结果表明, 电针对FD的干预作用与ghrelin表达的变化有着密切的关联, 电针干预通过上调ghrelin的表达改善胃动力; 另一方面, ghrelin表达的变化可能与mTOR的密切相关, mTOR及磷酸化mTOR可能在电针促进ghrelin分泌的过程中发挥重要的作用, 但具体的机制还有待进一步研究。

4 参考文献

- 1 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
- 2 刘翀羽. 针刺对功能消化不良作用研究进展. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 215-217
- 3 杨敏, 张红星, 邹燃. 针刺对功能消化不良症状及胃动力的影响. 中国康复 2009; 24: 100-102
- 4 张铭铭, 周利, 张红星. 穴位注射治疗功能性消化不良临床观察. 湖北中医杂志 2013; 35: 63-64
- 5 周利, 邹燃, 孙国杰. 辨证针刺治疗功能消化不良疗效观察. 上海针灸杂志 2014; 33: 512-513
- 6 王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 梁纲, 农云凤, 刘培凤, 李东鑫. 复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型. 世界华人消化杂志 2014; 22: 210-214
- 7 林文注, 王佩. 实验针灸学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 88-89
- 8 Voiosu TA, Giurcan R, Voiosu AM, Voiosu MR. Functional dyspepsia today. *Maedica (Buchar)* 2013; 8: 68-74 [PMID: 24023602]
- 9 刘秋月, 严祥. 功能性消化不良胃肠动力研究进展. 国际消化病杂志 2013; 33: 319-321
- 10 Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 145-164 [PMID: 21180597 DOI: 10.1177/1756283X10362639]
- 11 金磊, 胡华, 高志成. 针刺辨证治疗功能性消化不良临床疗效评价. 辽宁中医杂志 2013; 40: 1222-1225
- 12 杨云, 徐派的, 辛玉. 神经降压素介导的脑泪易轴在电针治疗功能性消化不良大鼠中的作用. 针刺研究 2016; 41: 35-40
- 13 徐派的, 杨云, 辛玉. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚型大鼠中枢及外周VIP及其受体VPAC-1的影响. 中华中医药杂志 2016; 31: 3020-3023
- 14 邹燃, 徐芸, 杨云. 电针对功能性消化不良大鼠胃肠动力及胃窦组织SS的影响. 湖北中医药大学学报 2016; 18: 14-17
- 15 Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept* 2010; 2010: pii 820794 [PMID: 20798893 DOI: 10.1155/2010/820794]
- 16 Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Miyawaki S, Inui A. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med* 2013; 32: 523-531 [PMID: 23778458 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1418]
- 17 陈锐, 朱尤庆. 脑肠肽ghrelin的研究进展. 武汉大学学报 2010; 31: 417-420
- 18 Ohgusu H, Takahashi T, Kojima M. Enzymatic characterization of GOAT, ghrelin O-acyltransferase. *Methods Enzymol* 2012; 514: 147-163 [PMID: 22975052 DOI: 10.1016/B978-0-12-381272-8.00010-6]
- 19 Lim CT, Kola B, Korbonits M. The ghrelin/GOAT/GHS-R system and energy metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 173-186 [PMID: 21340583 DOI: 10.1007/s11154-011-9169-1]
- 20 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274-293 [PMID: 22500797 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017]
- 21 Xu G, Li Y, An W, Li S, Guan Y, Wang N, Tang C, Wang X, Zhu Y, Li X, Mulholland MW, Zhang W. Gastric mammalian target of rapamycin signaling regulates ghrelin production and food intake. *Endocrinology* 2009; 150: 3637-3644 [PMID: 19406939 DOI: 10.1210/en.2009-0372]

同行评价

FD临床常见疾病之一, 穴位性刺激可改善FD症状, 机制尚不清楚, 该研究初步探讨了针刺后对FD样鼠症状, 及调控胃动力的相关胃肠肽ghrelin及mTOR影响, 发现穴位电针刺激可改善模型鼠症状、升高ghrelin, 减低mTOR表达, 为进一步探讨针刺治疗FD机制提供一定依据。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



食管胃底静脉曲张破裂出血的内镜循证治疗进展

徐华兵, 安振涛, 宣 佶, 文 卫

背景资料

食管胃底静脉曲张(esophageal gastric varices, EGV)破裂出血是肝硬化常见的并发症, 是肝硬化患者常见死亡原因之一, 严重威胁着肝硬化患者生命安全和身心健康, 消化内镜在EGV破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)的诊断、治疗和预防中起着重要作用, 深入研究不同内镜下治疗方法的循证医学证据, 对EVB的防治具有重要意义。

徐华兵, 安振涛, 宣佶, 文卫, 中国人民解放军第八一医院消化科 江苏省南京市 210002

徐华兵, 主治医师, 主要从事肝胆疾病的基础与临床研究。

基金项目: 中国人民解放军南京军区面上课题基金资助项目, No. 15MS063.

作者贡献分布: 本文综述由徐华兵、安振涛及宣佶共同完成; 文卫审校。

通讯作者: 文卫, 主任医师, 硕士生导师, 210002, 江苏省南京市秦淮区杨公井34标34号, 中国人民解放军第八一医院消化科。tdec81@163.com
电话: 025-80864702

收稿日期: 2017-03-27
修回日期: 2017-04-23
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-18

Evidence-based endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding

Hua-Bing Xu, Zhen-Tao An, Ji Xuan, Wei Wen

Hua-Bing Xu, Zhen-Tao An, Ji Xuan, Wei Wen, Department of Gastroenterology, the 81st Hospital of People's Liberation Army, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: General Program of Nanjing Military Area Command of PLA. No. 15MS063.

Correspondence to: Wei Wen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 81st Hospital of People's Liberation Army, 34 Yanggongjing, Qinhuai District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. tdec81@163.com

Received: 2017-03-27
Revised: 2017-04-23
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-18

Abstract

Evidence-based medicine is the use of the best evidence to evaluate the safety and effectiveness of clinical treatments. Esophagogastric variceal bleeding (EVB) is a common critical gastrointestinal disease, seriously threatening the life and the physical and mental health of patients with cirrhosis. In recent years, there is an urgent need among clinicians to effectively use evidence-based medicine to find the best clinical evidence and formulate evidence-based treatment regimens for EVB. This paper reviews the progress in evidence-based endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding.

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

Key Words: Esophagogastric variceal bleeding; Endoscopic therapy; Evidence-based medicine; Research progress

Xu HB, An ZT, Xuan J, Wen W. Evidence-based endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1558-1563 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1558.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1558>

摘要

循证医学证据是评价临床治疗手段安全性和有效性的最佳证据。食管胃底静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)是消化科常见危急重症之一, 严重威胁着肝硬化患者生命安全和身心健康, 近年来, 能够有效运用循证医学方法为食管胃底静脉曲张的治疗寻找最佳临床依据、制定循

同行评议者

刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院内科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外内科

证治疗方案成为临床医生的迫切要求. 本文就EVB的内镜下治疗方面的循证医学研究进展做一综述.

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

关键词: 食管胃底静脉曲张出血; 内镜治疗; 循证医学; 研究进展

核心提要: 内镜下治疗是食管胃底静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)的主要治疗手段之一, 本文综述了近年来EVB常见内镜下治疗方法的循证研究进展, 评估不同治疗方法的优缺点, 以期为临床制定优选性的治疗策略提供一定的依据.

徐华兵, 安振涛, 宣佑, 文卫. 食管胃底静脉曲张破裂出血的内镜循证治疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1558-1563 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1558.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1558>

0 引言

食管胃底静脉曲张(esophageal gastric varices, EGV)是肝硬化患者门脉高压最为常见的并发症, 可见于约50%的肝硬化患者^[1,2], EGV破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)则是肝硬化患者常见致死原因之一, 流行病学研究资料^[3,4]显示其首次出血病死率高达25%-50%, 6 wk死亡率达10%-20%, 有效防治EVB是肝硬化患者临床治疗中的重要问题. 近年来, 随着消化内镜诊疗技术的不断发展和推广应用, 内镜下治疗已成为EVB重要且有效的治疗手段, 回顾性研究^[5]表明, 积极有效的内镜下治疗可使EVB死亡率下降至10%, 甚至更低. 回顾近年来国内外有关EVB内镜治疗的随机对照临床试验(randomized controlled trials, RCT)和系统评价(system review, SR或Meta分析)研究文献, 初步阐述EVB的内镜循证治疗如下.

1 内镜下食管静脉曲张套扎术

1989年, Stiegman等^[6]首次报道了内镜下食管静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL), 这是一种由痔疮套扎治疗技术演变而来的内镜治疗方法, 以其操作简单、相对安全的优势广泛运用于EVB的治疗^[7-9].

Liu等^[10]将101例急诊EVB患者随机分为EVL+奥曲肽组(EVL组)和奥曲肽组, 结果显示急诊止血失败率EVL组(10%)与奥曲肽组(25%)之间存在显著差异($P<0.05$), 在平均输血量(2.4 ± 2.2)、平均住院时间($7.4\text{ mo}\pm1.3\text{ mo}$)及平均住院费用($10983\text{元}\pm1147\text{元}$)方面亦均明显低于单用奥曲肽组(6.4 ± 3.4 、 11.4 ± 3.3 和 13921 ± 2107)($P<0.05$), 表明EVL联合药物在急诊止血方面优于单用药物治疗, 显示出其显著的疗效优势. 一项涉及150例急诊EVB患者的RCT^[11]结果表明, 对于连通型EGV急诊EVL止血率达81%, 虽然首次治疗静脉曲张闭合率(33%)低于组织胶注射治疗(52%), 但发热、胸痛及自发性腹膜炎的发生率则明显低于组织胶注射治疗($P<0.05$). Ljubicic等^[12]将43例EVB患者随机分为EVL组($n=21$)和组织黏合剂注射组($n=22$), 2组患者在急诊EVB止血的成功率方面无明显差异($P<0.05$), 虽然EVL组的再出血率(4.7%)低于组织黏合剂注射组(13.6%), 但未表现出显著的统计学差异($P=0.60692$), 说明二者在急诊EVB止血方面具有相似的作用. 但Dai等^[13]进行的一项包含14项RCT涉及1236名急诊EVB患者的荟萃分析结果则显示, 急诊EVB患者EVL组再出血率明显低于硬化剂治疗组($RR=0.68$, 95%CI: 0.57-0.81), 食管静脉曲张闭合率高于硬化剂治疗组($RR=1.06$, 95%CI: 1.01-1.12), 且并发症发生率明显低于硬化剂治疗组($RR=0.28$, 95%CI: 0.13-0.58), 而在死亡率方面2组无显著性差异($RR=0.95$, 95%CI: 0.77-1.17), 表明EVL可能是急诊EVB患者首选治疗措施. 一项有关EVL最优时间窗的RCT研究^[14]表明, 食管静脉曲张闭合时间每月一次组为2.7 mo, 而每两周一次组则为1.7 mo, 平均治疗周期分别为 $2.3\text{ mo}\pm2\text{ mo}$ 和 $3.0\text{ mo}\pm1.8\text{ mo}$, 随访2.3 mo后再出血率、静脉曲张复发率和死亡率均无显著差异, 而每月注射一次组EVL后溃疡发生率则明显低于两周一次组(11% vs 57%, $P<0.001$), 表明每月一次的EVL相对于每两周一次的治疗可能为更有效的治疗时间窗. 因此, EVL是EVB的有效治疗措施, 且在急诊EVB治疗中效果更佳.

2 内镜下注射治疗

内镜下注射治疗是EVB常见的一线治疗方法, 包括内镜下硬化剂注射治疗(endoscopic

■ 研究前沿

近年来, 随着消化内镜技术的发展和推广运用, 极大地降低了肝硬化患者EVB的死亡率和再出血率, 但不同的内镜下治疗方法有其各自的局限性, 总结不同治疗方法的优势和不足, 制定优选性的临床策略是目前研究重点, 且有其深入研究的必要性.

■ 相关报道

针对EVB的研究很多, 许多临床工作者通过进行随机对照临床试验(randomized controlled trials, RCT)和系统评价(system review, SR或Meta分析)评估不同的治疗方法, 以期寻求更为有效的治疗策略和探索新的内镜治疗方法.

■ 创新盘点

近年来, 针对EVB内镜下治疗的RCT和SR或Meta分析较多、较杂, 本文即对相关研究做一梳理, 并提出问题和展望。

injection sclerotherapy, EIS)和内镜下组织胶注射治疗(endoscopic histoacryl injection, EHI), 可有效控制EVB, 并尽可能使EGV减轻或消失, 以防其再出血^[15,16]。

2.1 内镜下硬化剂注射治疗 从20世纪70年代, EIS开始逐渐应用于EVB的治疗, 特别在食管静脉曲张及其出血的治疗中疗效确切, 应用广泛^[17,18], 日本一项有关2105例患者的RCT研究^[19]结果表明, 采用大剂量硬化剂注射方法, 食管静脉曲张破裂出血急诊止血率达98.9%, 食管静脉曲张完全消失率为83.5%。Krige等^[20]进行的一项跨度22年涉及1096例肝硬化患者的队列研究结果显示EIS止血率达98.1%, 治疗过程中Child-Pugh A级患者未见死亡病例, Child-Pugh B级和Child-Pugh C级患者死亡率达24.8%, 证明随着Child-Pugh分级升高患者行EIS死亡率亦会增加。Yoshida等^[21]报道胃内曲张静脉EIS对阻断术后复发食管静脉曲张的供给静脉有显著疗效。虽然EIS表现出较高的急诊止血率, 但D'Amico等^[22]进行的纳入1146例患者的12项RCT研究的荟萃分析指出: 急诊EIS与特利加压素、生长抑素及奥曲肽治疗比较, 在止血率、再出血率、病死率及输血量方面均无显著差异, 且不良反应较多, 并不推荐急诊EVB应用。

2.2 EHI EHI是利用组织胶注射进血管后发生聚合反应, 迅速从液态转化为固态从而即刻堵塞静脉腔进而达到即时止血效果的治疗方法^[23,24]。研究显示^[25,26], 对于食管胃静脉曲张2型和孤立的胃静脉曲张1型EHI被推荐作为首选的内镜下止血治疗措施。Tantau等^[27]对EVL和EHI对EVB治疗效果进行对比研究, 将37例患者随机分为EHI组(19例)和EVL组(18例), EHI组止血成功率高于EVL组(100% vs 88.88%, $P = 0.43$), 而分别随访427.26 d \pm 214.16 d和406.21 d \pm 213.23 d后, 发现EHI组再出血率明显低于EVL组(31.57% vs 72.22%, $P = 0.03$), 说明EHI治疗急性EVB的在止血率及再出血率方面优于EVL。Kim等^[28]在评价EHI对胃底静脉曲张破裂出血治疗作用的RCT研究中发现, EHI初期止血率为93%, 1 mo再出血率为16.1%, 随访1 mo、12 mo、34 mo的再出血率分别为95.1%、83.2%和74%, 生存率分别为78.3%、61.9%和54.6%, 证明EHI是胃底静脉曲张破裂出血安全有效的治疗措施。

3 内镜下自膨式覆膜食管金属支架止血治疗

自膨式覆膜食管金属支架(self-expandable esophageal metallic stent, SEMS)是治疗恶性食管狭窄和封堵瘘口的有效手段^[29,30], 国内尚无应用于EVB的临床经验, 国外学者研究^[31,32]证实, SEME可作为难治性食管静脉曲张破裂出血危及患者生命时有效的急诊挽救治疗方法。Holster等^[33]对5例难治性食管静脉曲张破裂出血患者采用急诊SEMS治疗, 初步止血成功率为100%, 持续控制出血率为90%, 2例患者14 d取出支架, 3例患者直到死亡(6-214 d)。虽然SEMS对于急性EVB表现出很好的应用前景, 可能成为球囊扩张止血或三腔二囊管止血良好的替代方法, 但国内外目前仍缺乏大样本的RCT或Meta分析提供高质量的循证医学数据证明其优效性, 仍需进一步研究。

4 内镜下联合治疗

目前内镜下EVL、EIS和EHI等治疗方法已在EVB的临床治疗中广泛开展, 且疗效显著, 但各种方法均有其弊端和不足, 内镜下联合治疗或内镜治疗与其他治疗手段联合治疗证实可进一步降低并发症发生率、提高生存率并以此改善患者预后等^[34,35]。

Gonzalez等^[36]在评估内镜治疗和 β 受体阻滞剂联合对EVB预后的影响时, 共纳入包含1860例患者的23个RCT, Meta分析结果显示联合疗法在降低再次出血方面($RR = 0.68$, 95%CI: 0.52-0.89, $I^2 = 61\%$)优于单用 β 受体阻滞剂($RR = 0.71$, 95%CI: 0.59-0.86, $I^2 = 0\%$), 联合治疗在患者死亡率方面与内镜治疗($OR = 0.78$, 95%CI: 0.58-1.07)或单用 β 受体阻滞剂($OR = 0.70$, 95%CI: 0.46-1.06)之间未显示出显著差异, 说明内镜联合药物治疗对降低再出血率显著优于单用内镜治疗或是单用药物治疗。Zeng等^[37]进行的一项涉及96例EVB患者的RCT研究, 随机分为联合组(组织胶联合聚桂醇)和组织胶组, 研究结果显示除脱落的2例外其余均成功止血, 2组中均未见不良反应, 联合组中组织胶用量明显低于组织胶组($0.9 \text{ mL} \pm 0.5 \text{ mL}$ vs $2.0 \text{ mL} \pm 1.2 \text{ mL}$, $P = 0.000$), 在治疗失败率、并发症发生率及胃底静脉曲张闭合率和生存率方面2组之间未显示显著差异, 说明对于胃底静脉曲张破裂出血联合组比单用组织胶组更有疗效优势。Chen等^[38]回顾性研究

套扎联合组织胶治疗和套扎联合组织胶加硬化剂治疗对EVB二级预防疗效差异时, 对2组患者中位随访23.4 mo后再出血率(29.7% vs 47.5%, $P = 0.097$)和死亡率(12.5% vs 14.8%, $P = 0.879$)方面无显著差异, 有腹水患者的再出血率显著低于不含硬化剂的治疗组(26.3% vs 59.4%, $P = 0.020$), 说明在EVB的二级预防中不含硬化剂的联合治疗效果更优。由此可见, 内镜下联合治疗在EVB治疗方面更具应用前景。

5 问题与展望

近年来, 内镜诊疗技术的不断进步和发展为EVB的预防和治疗开启了新的篇章, 随着临床循证医学研究的在EVB治疗方面的进一步应用和完善, 循证医学证据将为EVB临床选择有效性的治疗方法和制定优质的临床决策提供更多的科学依据, 回顾近年来EVB的循证医学研究, 有关EVB内镜循证治疗的研究取得了一定的成果^[39-41], 但仍存在一些问题和不足: (1) 国内外多数RCT存在方法学质量偏低、数据处理的可信度差、设计方案不够完善和严谨等问题, 国内的RCT研究尤为明显, 如研究中缺少具体的随机分组方法、样本量少、对照方法不规范等; (2) 缺少对EVB内镜治疗并发症的循证医学研究, 如对组织胶异位栓塞、感染等的循证研究; (3) 研究内容多为临床循证研究, 缺乏基础研究; (4) 缺少对EVB内镜下规范性治疗的循证医学研究, 如预防性治疗时机、治疗时间窗等的研究; 针对以上问题, 加强对EVB内镜下治疗的设计严谨、大样本、多中心的RCT或Meta分析研究, 提供更多优质循证医学证据, 将为提高EVB内镜治疗疗效、改善患者预后等起到积极的促进作用。

6 参考文献

- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-832 [PMID: 20200386 DOI: 10.1056/NEJMr0901512]
- Koch D. Update in the management of gastric varices. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 166-171 [PMID: 27054775 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000267]
- de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
- McCarty TR, Bakht M, Rustagi T. Isolated Gastric

Varices and Use of Balloon-occlusive Retrograde Transvenous Obliteration: A Case Report and Literature Review. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 115-117 [PMID: 27014763 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.mcc]

- Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]
- Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH, Davis D, Silas D. Technique and early clinical results of endoscopic variceal ligation (EVL). *Surg Endosc* 1989; 3: 73-78 [PMID: 2788929]
- Ouakaa-Kchaou A, Kharrat J, Mir K, Houda B, Abdelli N, Ajmi S, Azzouz M, Ben Abdallah H, Ben Mami N, Bouzaidi S, Chouaib S, Golli L, Melki W, Najjar T, Saffar H, Belhadj N, Ghorbel A. Variceal band ligation in the prevention of variceal bleeding: a multicenter trial. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 105-109 [PMID: 21372346 DOI: 10.4103/1319-3767.77238]
- Kapoor A, Dharel N, Sanyal AJ. Endoscopic Diagnosis and Therapy in Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 491-507 [PMID: 26142034 DOI: 10.1016/j.giec.2015.03.004]
- Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 467-475 [PMID: 26804426 DOI: 10.1185/03007995.2015.1124846]
- Liu JS, Liu J. Comparison of emergency endoscopic variceal ligation plus octride or octride alone for acute esophageal variceal bleeding. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 3003-3006 [PMID: 20137491]
- El Amin H, Abdel Baky L, Sayed Z, Abdel Mohsen E, Eid K, Fouad Y, El Khayat H. A randomized trial of endoscopic variceal ligation versus cyanoacrylate injection for treatment of bleeding junctional varices. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 279-284 [PMID: 21568143]
- Ljubicić N, Bisćanin A, Nikolić M, Supanc V, Hrabar D, Pavić T, Boban M. A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 438-443 [PMID: 21661410]
- Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2534-2541 [PMID: 25741164 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2534]
- Wang HM, Lo GH, Chen WC, Chan HH, Tsai WL, Yu HC, Tsay FW, Hsu PI. Randomized controlled trial of monthly versus biweekly endoscopic variceal ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1229-1236 [PMID: 24955452 DOI: 10.1111/

应用要点

EVB的内镜循证治疗进展一文, 主要梳理了近年来内镜下治疗方法在EVB中的循证医学证据, 为本领域研究者梳理文献, 提出问题, 提出展望, 为内镜下治疗EVB的临床研究提供一定的依据。

■名词解释

循证医学: 指临床实践需结合临床医生的个人经验、患者意愿和来自系统化评价和合成的研究证据。

- jgh.12538]
- 15 Al Khalloufi K, Laiyemo AO. Management of rectal varices in portal hypertension. *World J Hepatol* 2015; 7: 2992-2998 [PMID: 26730278 DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2992]
- 16 Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, Shibuya A, Seike M, Nagoshi S, Segawa M, Tsubouchi H, Moriwaki H, Kato A, Hashimoto E, Michitaka K, Murawaki T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51: 629-650 [PMID: 27246107 DOI: 10.1007/s00535-016-1216-y]
- 17 Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (5): CD010180 [PMID: 25966446 DOI: 10.1002/14651858.CD010180.pub2]
- 18 Deguchi H, Kato J, Maeda Y, Moribata K, Shingaki N, Niwa T, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Ichinose M. Argon plasma coagulation is effective for prevention of recurrent esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy: Single-center case-control study. *Dig Endosc* 2016; 28: 42-49 [PMID: 26295791 DOI: 10.1111/den.12538]
- 19 Tomikawa M, Hashizume M, Okita K, Kitano S, Ohta M, Higashi H, Akahoshi T. Endoscopic injection sclerotherapy in the management of 2105 patients with esophageal varices. *Surgery* 2002; 131: S171-S175 [PMID: 11821806 DOI: 10.1067/msy.2002.119500]
- 20 Krige JE, Shaw JM, Bornman PC, Kotze UK. Early rebleeding and death at 6 weeks in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding treated with emergency endoscopic injection sclerotherapy. *S Afr J Surg* 2009; 47: 72-74, 76-79 [PMID: 19813442]
- 21 Yoshida H, Onda M, Tajiri T. Endoscopic injection sclerotherapy for the treatment of recurrent esophageal varices after esophageal transaction. *Dig Endosc* 2002; 14: 93-98 [DOI: 10.1046/j.1443-1661.2002.00185.x]
- 22 D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002233 [PMID: 11869632 DOI: 10.1002/1465185]
- 23 Aabakken L. Endoscopic haemostasis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 899-927 [PMID: 18790438 DOI: 10.1016/j.bpg.2008.05.002]
- 24 Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G. Injection therapies for variceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 313-323 [PMID: 18226695 DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.052]
- 25 Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5035-5050 [PMID: 23964137 DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5035]
- 26 Fortune B, Garcia-Tsao G. Current Management Strategies for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 35-42 [PMID: 24955303 DOI: 10.1007/s11901-014-0221-y]
- 27 Tantau M, Crisan D, Popa D, Vesa S, Tantau A. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Ann Hepatol* 2013; 13: 75-83 [PMID: 24378269]
- 28 Kim JW, Baik SK, Kim KH, Kim HJ, Jo KW, Hong JH, Jee MG, Kim HS, Kwon SO. [Effect of endoscopic sclerotherapy using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with gastric variceal bleeding]. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 394-403 [PMID: 16998291]
- 29 Brimhall B, Adler DG. Esophageal stents for the treatment of malignant dysphagia in patients with esophageal cancer. *Hosp Pract* (1995) 2010; 38: 94-102 [PMID: 20890057 DOI: 10.3810/hp.2010.06.301]
- 30 Marczyński W, Pająk M, Komandowska T, Nikiel I. Self-expandable metallic stents in oesophago-respiratory fistulas treatment in neoplasms - case reports and literature review. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 303-306 [PMID: 26166792 DOI: 10.5603/PiAP.2015.0050]
- 31 Maua F, Al-Kawas FH. Role of self-expandable metal stents in acute variceal bleeding. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 418369 [PMID: 22928113 DOI: 10.1155/2012/418369]
- 32 El Sayed G, Tarff S, O'Beirne J, Wright G. Endoscopy management algorithms: role of cyanoacrylate glue injection and self-expanding metal stents in acute variceal haemorrhage. *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 208-216 [PMID: 26167267 DOI: 10.1136/flgastro-2013-100428]
- 33 Holster IL, Kuipers EJ, van Buuren HR. self-expandable esophageal metallic stent as definitive treatment for esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2013; 45: 485-488 [PMID: 23468191 DOI: 10.1055/s-0032-1326227]
- 34 Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Ueda J, Uchida E. Treatment modalities for bleeding esophagogastric varices. *J Nippon Med Sch* 2012; 79: 19-30 [PMID: 22398787 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.05.02]
- 35 Kumar S, Asrani SK, Kamath PS. Epidemiology, diagnosis and early patient management of esophagogastric hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 765-782 [PMID: 25440924 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.007]
- 36 Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109-122 [PMID: 18626050 DOI: 10.7326/0003-4819-149-2-20080715-0-00007]
- 37 Zeng XQ, Ma LL, Tseng YJ, Chen J, Cui CX, Luo TC, Wang J, Chen SY. Endoscopic cyanoacrylate injection with or without lauromacrogol for gastric varices: A randomized pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 631-638 [PMID: 27439114 DOI: 10.1111/jgh.13496]
- 38 Chen J, Zeng XQ, Ma LL, Huang XQ, Tseng YJ, Wang J, Luo TC, Chen SY. Long-term efficacy of endoscopic ligation plus cyanoacrylate injection with or without sclerotherapy for variceal

- bleeding. *J Dig Dis* 2016; 17: 252-259 [PMID: 26896761 DOI: 10.1111/1751-2980.12331]
- 39 Hobolth L, Krag A, Malchow-Møller A, Gancho V, Jensen S, Møller S, Bendtsen F. Adherence to guidelines in bleeding oesophageal varices and effects on outcome: comparison between a specialized unit and a community hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1221-1227 [PMID: 20848694 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa15f]
- 40 Ríos E, Serón P, Lanas F, Bonfill X, Quigley EM, Alonso-Coello P. Evaluation of the quality of

- clinical practice guidelines for the management of esophageal or gastric variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 422-431 [PMID: 24535595 DOI: 10.1097/MEG.000000000000033]
- 41 Qiao W, Ren Y, Bai Y, Liu S, Zhang Q, Zhi F. Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding: Meta-Analysis of Randomized, Controlled Studies Based on the PRISMA Statement. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1725 [PMID: 26469912 DOI: 10.1097/MD.00000000]

■同行评价

本文从EGV治疗历史的演变过程进行综述, 层次分明, 可给阅读者带来不少临床经验, 值得发表。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会,将主要报道消化护理学的基础研究,临床研究,临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章。

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授等77位专家组成,分布在24个省市。其中上海市11位,陕西省8位,山东省7位,黑龙江省7位,辽宁省6位,北京市5位,广东省5位,河北省3位,贵州省3位,湖北省2位,浙江省2位,四川省2位,福建省2位,江苏省2位,云南省2位,新疆维吾尔自治区2位,甘肃省1位,海南省1位,江西省1位,山西省1位,天津市1位,安徽省1位,河南省1位和吉林省1位。均来自高等院校和附属医院,其中主任护师16位,教授1位,副主任护师49位,副教授4位,主管护师7位。

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

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

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

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

RNA-Seq技术及其在胃肠肿瘤研究中的应用现状

江海丽, 李平, 张梅, 张锋利, 苏丽

背景资料

随着后基因组时代的来临, 转录组学技术作为率先发展起来的新技术已被广泛应用。转录组学新一代高通量测序技术, 如基因芯片、RNA-Seq等, 已经广泛应用于医学研究领域, 并取得了一定的进展。

江海丽, 李平, 张梅, 张锋利, 苏丽, 安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科 安徽省合肥市 230031

江海丽, 医师, 主要从事中西医结合防治肿瘤的研究。

基金项目: 安徽省科技厅重点课题, No. 10021303023。

作者贡献分布: 选题由江海丽与李平完成; 资料查阅与撰写由张梅完成; 张锋利与苏丽参与修改。

通讯作者: 李平, 主任医师, 博士生导师, 230031, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科。liping64@sina.com

收稿日期: 2017-03-06

修回日期: 2017-03-28

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-06-18

RNA-Seq technology and its application in research of gastrointestinal tumors

Hai-Li Jiang, Ping Li, Mei Zhang, Feng-Li Zhang, Li Su

Hai-Li Jiang, Ping Li, Mei Zhang, Feng-Li Zhang, Li Su, Department of Oncology Combined TCM with Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China

Supported by: Key Project of Department of Science and Technology of Anhui Province, No. 10021303023.

Correspondence to: Ping Li, Chief Physician, Department of Oncology Combined TCM with Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230031, Anhui Province, China. liping64@sina.com

Received: 2017-03-06

Revised: 2017-03-28

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-06-18

Abstract

Transcriptome is an RNA set transcribed by

a specific cell or tissue in a specific time or state, which allows to study gene function and structure from the overall level and can well display the number and activity of expressed genes. RNA-Seq, as a new high-throughput sequencing technology for transcriptome analysis, has been widely used in biomedical research, because it can provide organism transcription information more quickly and accurately. As the incidence of gastrointestinal cancer increases worldwide, the RNA-Seq technology has achieved some new progress in whole transcriptome resequencing of gastrointestinal tumors. In this article, we will discuss the principle and advantages of RNA-Seq technology as well as its application in the research of gastrointestinal tumors.

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

Key Words: Transcriptome; RNA-Seq; Gastrointestinal tumors

Jiang HL, Li P, Zhang M, Zhang FL, Su L. RNA-Seq technology and its application in research of gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1564-1571 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1564.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1564>

摘要

转录组是特定的细胞或组织在特定的时间或状态下转录出来的RNA集合, 转录组研究能够从整体水平研究基因功能以及基因结构, 并能很好的显示处于表达状态的基因数量和活跃程度。作为转录组学新一代高通量测序技术之一, RNA-Seq技术能够更为快速、准确地为人们提供更多的生物体

同行评议者

李忠武, 副教授, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院病理科; 杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院; 周春祥, 教授, 南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

转录信息, 在生物医学研究中已经得到广泛应用。随着全球胃肠肿瘤发病率的逐年提高, RNA-Seq技术在胃肠肿瘤研究领域进行全转录组测序分析的应用越来越多, 并取得了一些新的进展。本文将就RNA-Seq技术原理、优势及其在胃肠肿瘤研究中的具体应用进行论述。

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

关键词: 转录组学; RNA-Seq; 胃肠肿瘤

核心提要: 随着全球胃肠肿瘤发病率的逐年提高, 近年来应用RNA-Seq技术在胃肠肿瘤进行全转录组测序分析方面, 取得了一些新的进展。本文将就RNA-Seq技术原理、优势及其在胃肠肿瘤研究中的具体应用进行论述。

江海丽, 李平, 张梅, 张锋利, 苏丽. RNA-Seq技术及其在胃肠肿瘤研究中的应用现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1564-1571 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1564.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1564>

0 引言

随着后基因组时代的来临, 转录组学技术作为率先发展起来的新技术已得到广泛应用^[1,2], 其为研究基因功能及基因结构的重要手段, 可以将基因组遗传信息与生物功能蛋白组联系起来^[3], 研究的主要目的: 对转录本整个发育不同阶段的表达水平进行量化; 确定基因的剪接模式和其他转录后的修饰; 并且可以对转录产物进行分类^[4]。而RNA-Seq技术作为转录组学重要技术手段, 可利用高通量测序技术对组织或细胞中所有RNA反转录而成cDNA文库进行测序, 无需预先设计探针, 即可对任意物种的整体转录活动进行检测, 提供更精确的数字化信号, 更高的检测通量以及更广泛的检测范围^[5-7]。RNA-Seq技术利用新一代高通量测序技术的优势, 已经广泛应用于肿瘤医学研究领域, 并取得了一定的进展。

1 RNA-Seq测序技术平台

一般来说, 所有高通量测序技术都能进行RNA测序。以Illumina公司的Solexa技术、Roche公司的454技术和ABI公司的SOLiD技术为标志的新一代测序, 相对于传统的Sanger

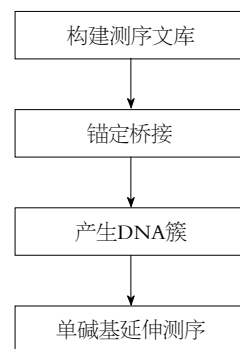


图 1 GA技术测序流程图。

测序而言, 新一代测序主要特点是测序通量高, 测序时间和成本显著下降, 相应技术平台各有其特点^[8,9]。

1.1 Illumina/Solexa 近两年来, Illumina/Solexa测序平台不断升级, 相继推出了GA IIx、HiSeq 2000等测序仪^[10,11], GA(Genome Analyzer)核心技术是“DNA簇”和“可逆性末端终结”, 采用边合成边测序的原理, 利用桥式PCR扩增的方法, 将DNA片段固定到流动池中, 每次加入不同荧光素标记的4种碱基中的一种, SBS, 用高分辨率电荷耦合装置采集数据, 将荧光颜色信号转换为DNA序列^[12,13]。Illumina测序技术与其他3种测序技术相比具有的优点: (1)在单核苷酸水平下, 能检测任何物种的转录活动; (2)能够分析转录本的结构和表达水平, 同时最重要的是可以找到稀有的以及以前不曾发现的转录本; (3)能够高度精确的识别单核苷酸的多态性和可变剪切位点的编码序列, 对转录组信息能进行全面的分析; (4)测序成本最低。其测序流程如图1^[14]。

1.2 Roche/454 454技术平台是基于焦磷酸测序法的超高通量基因组测序系统, 其推出的GS FLX(Genome Sequencer FLX System)测序系统, 利用磁珠吸附DNA分子, 再乳化成微滴进行PCR扩增, 连接着扩增产物的磁珠被加到PTP板中, 测序开始后每次反应加入4种碱基中的一种, 当配对的碱基合成到引物上时, 释放焦磷酸分子, 将荧光素氧化发出荧光, 通过检测荧光信号的有无达到测序的目的。其突出优势是性能优, 读片长, 但准确率较低, 成本高^[15], 其测序流程如图2。

1.3 ABI/SOLiD SOLiD(supported oligo ligation detection)系统在文库构建和PCR扩增方面与GS FLX系统类似, 微珠通过接头捕获DNA片

■ 研究前沿

近几年RNA-Seq测序技术虽然使越来越多的胃肠道相关致癌基因被发现, 但肿瘤的发生发展, 除了跟基因突变、转录异常有关外, 发病还涉及翻译、表观遗传学等方面的改变, 因此还需要各类数据的有效整合。相信随着分子生物学技术的发展和测序技术的逐步成熟, RNA-Seq在胃肠道肿瘤的相关分子机制以及药物研发中将得到更广泛的应用。

■ 相关报道

陈竺认为已经到了系统生物学时代, 林国生等结合RNA-Seq、GO和KEGG 3种分析显示直肠癌原发灶肿瘤组织中REG基因家族的下调可能是直肠癌异时性肝转移最主要的预警事件之一, REG1A、REG3A、REG1B表达缺失可能是直肠癌异时性肝转移潜在的预测指标。

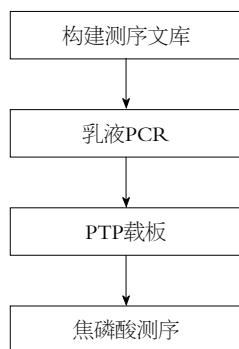


图2 GS FLX系统测序流程图。

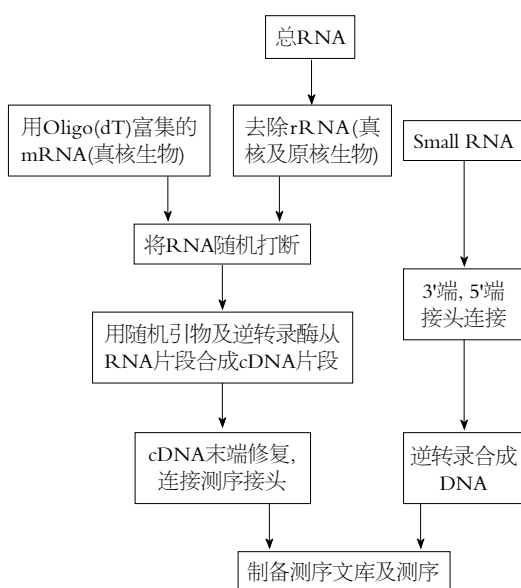


图3 RNA-Seq技术试验流程图。

段, 并进行乳液PCR扩增, 扩增结束后磁珠共价结合到SOLiD玻片表面, 随后加入4种荧光染料标记的8种碱基单链探针, 每次反应向引物上连接一种探针, 仪器记录下该探针的荧光信号后, 酶切掉后面的3个碱基和荧光基团, 为下一个探针的掺入做好准备。由于SOLiD采用了“双碱基编码技术”, 在测序过程中对每个碱基都检测了两遍, 从而提高了原始数据的质量。SOLiD系统的主要优势在于具有很高的序列读取精确度和数据输出量, 相同数据量的测序价格略低Solexa测序的价格^[16,17]。

2 RNA-Seq技术原理

把上述高通量测序技术应用到由mRNA逆转录生成的cDNA上, 从而获得特定样本中不同基因的mRNA片段的含量, 这就是mRNA测序或mRNA-Seq, 同样原理, 各种类型的转录本都可以用深度测序技术进行高通量检测, 统称作

RNA-Seq。RNA-Seq技术可以将细胞或组织中的转录本逆转录成cDNA, 随后cDNA文库中的DNA被打成片段, 在cDNA两端加上接头, 开始利用上述高通量测序技术检测。RNA-Seq无需预先设计探针, 即可对任意物种的整体转录活动进行检测, 提供更精确的数字化信号、更高的检测通量以及更广泛的检测范围^[18]。

3 RNA-Seq测序流程及数据分析

RNA-Seq技术测序后会产生海量数据, 需对数据进行有效比对和分析, 才能有最新科学发现。以Illumina公司的HiSeq 2000技术流程为例, 全过程包括样品质检、建库、上机测序以及获取最终序列分析数据^[19-21]。(1)样品总RNA质检: 利用琼脂糖凝胶电泳观察RNA完整性及是否污染; 精确定量RNA浓度; 利用Agilent 2100精确检测RNA的完整性;(2)构建转录组测序文库: 利用Oligo dT与poly A进行A-T碱基配对, 可以从总RNA中分离出mRNA, 用于分析转录组信息; 利用金属离子, 将mRNA随机断裂成200 bp左右的小片段, 使mRNA片段化; 在逆转录酶的作用下, 利用随机引物, 以mRNA为模板反转录合成cDNA; 加入End Repair Mix将cDNA补成平末端, 连接adaptor;(3)Illumina HiSeq2500上机测序: PCR扩增15个cycles; 利用2%琼脂糖对目的条带进行回收; 将目的条带定量后, 按数据比例混合上机; cBot上进行Bridge PCR扩增, 生成clusters; 利用Illumina HiSeq2500进行2*125bp测序;(4)具体实验流程图及数据信息分析流程如下(图3, 图4)。

4 RNA-Seq技术优势

目前转录组相关技术主要包括芯片技术、SAGE技术、MPSS技术及最新提出的RNA-Seq技术等。基因芯片作为目前应用较为广泛的转基因检测技术, 优点是成本适中, 数据分析软件较多, 方法成熟, 缺点是限于已知序列, 无法检测新的RNA, 灵敏度有限, 难以检测低丰度的目标、重复序列以及异常转录产物。SAGE技术被用于分析细胞基因表达状态, 优点是在无基因序列信息的条件下, 就能够检测到所有基因的表达水平, 对未知基因的发现, 其中包括低拷贝基因, 具有很大的推动作用。MPSS技术是在一款在SAGE技术的基础进行改进的新技术, 该技术简化了一些测序操作流程, 精确度也得到了很大的提高, 这使得该款

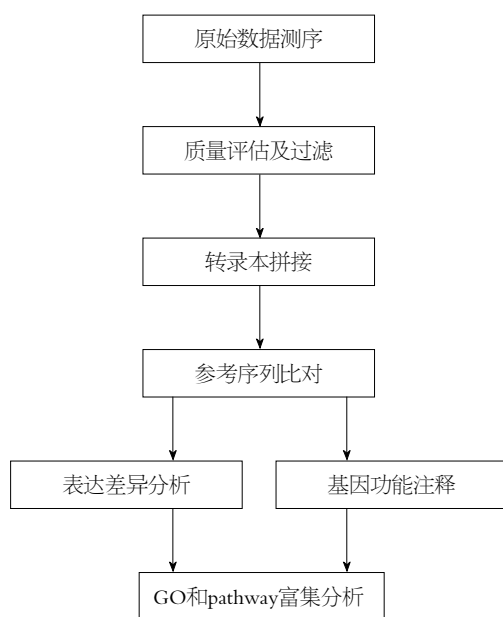


图 4 RNA-Seq技术数据分析流程图.

测序技术的工作难度得到了加强^[22,23].

最新提出的RNA-Seq技术, 可以通过测定细胞全部转录产物的序列以及序列的比对就能得到转录组, 具有独特的优势: (1)数字化信号: 直接测定每个转录本片段序列, 单核苷酸分辨率的精确度高, 可以检测单个碱基差异、基因家族中相似基因以及可变剪接造成的不同转录本的表达, 同时不存在传统微阵列杂交的荧光模拟信号带来的交叉反应和背景噪音问题; (2)高灵敏度: 能够检测到细胞中至少几个拷贝的稀有转录本^[24-27]; (3)任意物种的全转录组分析: 无需预先设计特异性探针, 能够直接对任何物种进行转录组分析, 同时能够检测新的转录本, 发现未知基因; (4)更广的检测范围: 高于6个数量级的动态检测范围, 能够同时鉴定和定量稀有转录本和正常转录本^[28-30].

随着系统生物学的到来, 转录组学技术得到了不断发展和应用, RNA-Seq技术在医学研究领域得到较为广泛的应用, 尤其在胃肠道肿瘤研究领域, 取得了一些新的进展.

5 RNA-Seq技术在大肠癌研究中的应用

大肠癌(colorectal cancer, CRC)分为结肠癌和直肠癌, 是常见的消化道恶性肿瘤之一. 2014年全球CRC的预计新发及死亡病例居常见恶性肿瘤的第3位^[31]. 《2015年中国癌症生死数据报告》显示, 我国男性CRC发病率和死亡率均位居各型肿瘤第5位, 女性CRC发病率和死

亡率分别位居各型肿瘤的第4和第5位^[32], CRC已经成为不容忽视的疾病. 近年来通过对CRC标本行转录组学测序, 为结肠癌深入研究提供了高效途径, 尤其是RNA-Seq测序技术已经广泛应用CRC研究, 并取得了一些进展.

以奥沙利铂为基础的化疗方案, 如FOLFOX, 是CRC以及转移性CRC的一线化疗方案, 然而奥沙利铂的耐药性以及周围神经毒性, 迫使我们探究对奥沙利铂敏感的特异生物标志物以提高疗效. RNA-Seq技术已经被广泛应用在探究生物标志物上^[33], Li等^[34]利用RNA-Seq技术对奥沙利铂特异敏感的21个结肠癌患者血液标本进行检测, 将对奥沙利铂不敏感的基础mRNA表达水平和敏感的mRNA表达水平进行比对分析, 结果显示这21个对奥沙利铂特异敏感的结肠癌病例中有58个相关上调下调基因. 进一步数据分析显示, 当奥沙利铂常规剂量作用时, *log2*基因突变, 而当奥沙利铂IC50作用剂量时, *log10*突变, 这对奥沙利铂的特异敏感标志物的进一步探究, 以及对奥沙利铂为基础的联合化疗方案的实施具有指导意义.

以伊立替康为基础的化疗方案, 如FOLFIRE, 为复发转移性CRC的一线或者二线治疗方案. 虽然伊立替康在复发转移性CRC中展现出很多优势, 但是特异敏感性较低以及不良反应较大, 探究伊立替康敏感的特异标志物就成为必然, 以提高伊立替康疗效并减轻副反应. Li等^[35]以伊立替康特异敏感的20个结肠癌患者为研究对象, 利用RNA-Seq技术探究对伊立替康敏感或耐受的相关基因的应答. 发现与MYC相互作用的转录调节剂CITED2(Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2)可作为伊立替康耐药的蛋白标志物^[36,37]. 并且发现伊立替康联合铂类在乳腺癌的转移以及结肠癌的侵袭等方面的抗肿瘤作用或许与CITED2的变化密切相关^[38,39].

利用RNA-Seq技术探究CRC以及转移性CRC的一线化疗方案中具体化疗药物敏感的特异生物标志物, 对于提高CRC化疗药物的疗效具有重要意义, 为进一步深入RNA-Seq技术在CRC领域的研究具有指导意义.

肝转移是结直肠癌患者的主要死亡原因之一, 早期预测、发现肝转移对提高患者预后具有重要意义. 林国生等^[40]结合RNA-Seq、GO和KEGG 3种分析显示直肠癌原发灶肿瘤组

■创新盘点

利用RNA-Seq技术探究大肠癌(colorectal cancer, CRC)以及转移性CRC的一线化疗方案中具体化疗药物敏感的特异生物标志物, 并首次应用RNA-Seq技术描述与直肠癌异时性肝转移相关的转录谱改变以及CRC致癌机制. RNA-Seq技术在胃癌的分子机制、基因突变以及融合基因的致癌机制等方面取得了一些新的研究进展.

应用要点

本文就RNA-Seq技术原理、优势及其在胃肠肿瘤研究中的具体应用进行论述, 为进一步RNA-Seq技术在胃肠道肿瘤的相关分子机制以及药物研发研究中打下基础。

组织中REG基因家族的下调可能是直肠癌异时性肝转移最主要的预警事件之一, REG1A、REG3A、REG1B表达缺失可能是直肠癌异时性肝转移潜在的预测指标. 这是首次应用RNA-Seq技术描述与直肠癌异时性肝转移相关的转录谱改变, 有助于直肠癌异时性肝转移潜在预警因子的发现, 并为直肠癌异时性肝转移的治疗提供潜在治疗靶点。

细胞增殖、细胞分化以及细胞凋亡导致基因突变以及分子机制改变可导致结肠癌的发生, 为了探究CRC特异性表达的基因、突变基因以及融合基因, Liu等^[41]从序列读档下载三期结肠癌患者瘤组织、癌旁组织以及远端正常组织相关数据, 通过RNA-Seq技术对数据进行分析处理, 发现一些异常调节的转录因子和细胞凋亡密切相关, 而且Trp53和BCL6与癌组织的错义突变相关联. COL1A1和PDGFB以及COL1A2和PLAG1和基因的融合相关联. 此结果对我们进一步研究结肠癌相关致瘤机制具有指导意义。

6 RNA-Seq技术在胃癌研究中的应用

据世界卫生组织最新研究显示^[42], 全球范围内胃癌新发病例数居恶性肿瘤发病谱第4位. 其中超过70%的胃癌新发病例发生在发展中国家, 约50%发生在中国. 胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 尤其在西北地区胃癌的发病率及死亡率均处于较高水平^[43,44], 我国每年新发胃癌病例40万, 占世界总发病例数的42%. 胃癌的发生是一个多阶段、多因素的复杂致病过程^[45-47], 严重威胁人类健康. 在胃癌的分子生物学领域采用的研究手段很多, 但是仍缺乏快速、准确、有效的方法. 近些年来, RNA-Seq技术在胃癌的分子机制、基因突变以及融合基因的致瘤机制等方面取得了突出进展。

为了研究胃癌的分子机制, Yon等^[48]利用RNA-Seq技术研究胃癌组织以及正常组织, 得到了显示胃癌全转录组特点的6.8亿短读信息(包括mRNAs和microRNAs), 利用多层(包括全转录组、小RNA-Seq图书馆、SOLiD序列)分析证实各种转录突变和不同阶段胃癌的相关关系, 包括特异性mRNAs的表达, 复合体的突变以及microRNAs的特异性表达. 最后发现中心代谢调控因子AMPK- α 也许是胃癌发生发展的功能性靶蛋白, 这为早期胃癌的靶蛋白治

疗提供依据, 在一定程度上诠释了胃癌的发生发展机制。

虽然胃癌的发生率很高, 其中基因突变在胃癌的发生机制中占据重要地位, 但是具体机制尚未完全清楚. Liu等^[49]利用全外显子序列技术、RNA-Seq技术、单核苷酸多态矩阵技术发现了相对正常组织胃癌组织中ZAK激酶同工酶TV1表达上调. 如果胃癌中TV1过表达, 许多肿瘤相关的全转录组因子受体将被激活, 相反, 如果TV1表达下调, 将抑制肿瘤细胞的增殖, 这是首次利用RNA-Seq技术充分显示了ZAK激酶同工酶TV1的致瘤作用. 卫星不稳定因子引起基因突变是胃癌形成的一个重要因素. Yoon等^[50]利用RNA-Seq技术、全基因组序列和高通量的RNA序列证实胃癌重复编码区和非翻译区中有18377个微卫星(microsatellite, MS)突变, 其中有139个特异表达下调的基因和非翻译区MS的突变相关联. 有90.5%的MS突变发生在非翻译区, 揭示了卫星不稳定性在胃癌的重要作用, 这对胃癌的临床治疗具有指导意义。

基因融合是恶性肿瘤的重要致病因素, 融合基因是由两个相邻基因的全部或部分序列相互融合, 通过基因间剪接而形成的一种新的转录物. 随着第二代测序技术的发展, 在这一领域的研究成为热点. 为了探究胃癌基因融合的相关机制, Kim等^[51]用高效探测基因融合的全转录组测序技术, 对23个融合本包括嵌合体RNAs和融合基因进行研究, 发现融合基因包括细胞生长因子受体、周期依赖性蛋白受体和成纤维生长因子受体2, 均可作为药物作用的重要靶点. 同时发现转录通读的二氢尿嘧啶激酶4、B细胞受体相关蛋白29有致瘤作用. 通过RNA-Seq技术发现了很多胃癌相关的基因融合本, 提高了我们对胃癌致瘤中相关融合基因的认识。

目前关于RNA-Seq在胃肠肿瘤领域的应用, 主要集中在化疗药物敏感的特异生物标志物、胃肠肿瘤发生发展的分子机制、特异表达的基因、突变基因以及融合基因等, 使得对胃肠肿瘤特定化疗药物敏感的分子标志物越来越多被发现, 从而在一定程度上提高了疗效, 并且越来越多的突变基因被发现和胃肠肿瘤的发生机制有关, 特异基因的上调和下调可作为胃肠肿瘤转移倾向的标志。

7 RNA-Seq技术在胃肠肿瘤研究中的优势

胃肠肿瘤从本质上来说是一种遗传病, 并且基因组细胞水平分子改变的积累是肿瘤演进过程的基础. RNA-Seq技术是对已知基因组序列的物种进行不同个体的基因组测序, 并在此基础上对个体或群体进行差异性分析, 其优势在于能够通过新一代高通量测序及生物信息学比对, 快速准确地对肿瘤基因组及转录组进行测序分析, 找到与肿瘤发生发展密切相关的变异及改变, 从而为快速定位肿瘤分子靶标及完善肿瘤个体化医疗带来曙光. 基因芯片技术作为另一种在胃肠道肿瘤分子生物学领域应用较为广泛的技术, 虽然同样具有高通量、快速、灵敏等特点, 但该技术检测的是芯片上已有的基因, 而RNA-Seq技术可以全谱筛查胃肠肿瘤转录基因, 能够从整体水平研究基因功能以及基因结构, 并能很好地显示处于表达状态的基因数量和活跃程度. 在胃肠肿瘤的基础研究领域RNA-Seq技术重复性好, 起始样品比芯片技术要少得多, 尤其适用于来源极为有限的生物样品分析, 如胃肠肿瘤干细胞研究等.

8 挑战与展望

RNA-Seq技术作为刚起步的技术, 已经以惊人的速度应用于各种生物组织研究, 极大的促进肿瘤研究的深入. 虽然RNA-Seq技术本身已经显示出其他分析技术无可比拟的优势, 但RNA-Seq技术仍然存在问题, 测序虽然得到了大量的数据, 但基于有限的生物信息学分析软件, 经常导致研究者对所要分析的信息得不到很好的结果, 造成测序数据的浪费. 因此建立系统、完善的信息分析数据库, 减少实验数据及资源浪费是我们面临的重大挑战, 同时需不断改进测序技术和降低测序费用, 相信随着RNA-Seq技术不断发展, 其将为医学深入研究提供便捷.

近几年RNA-Seq测序技术虽然在胃肠肿瘤研究领域有关化疗药物敏感的特异生物标志物、胃肠肿瘤发生发展的分子机制、特异表达的基因、突变基因以及融合基因等方面取得进展, 但研究尚还不够全面和深入, 肿瘤的发生发展, 除了跟基因突变、转录异常有关外, 还涉及翻译、表观遗传学等方面的改变, 因此还需要各类数据的有效整合. 相信随着分子生物学技术的发展和测序技术的逐步成熟,

RNA-Seq技术在胃肠道肿瘤的相关分子机制以及药物研发中将得到更广泛的应用.

9 参考文献

- 1 Bawa P, Zackaria S, Verma M, Gupta S, Srivatsan R, Chaudhary B, Srinivasan S. Integrative Analysis of Normal Long Intergenic Non-Coding RNAs in Prostate Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0122143 [PMID: 25933431 DOI: 10.1371/journal.pone.0122143]
- 2 Ament SA, Pearl JR, Grindeland A, St Claire J, Earls JC, Kovalenko M, Gillis T, Mysore J, Gusella JF, Lee JM, Kwak S, Howland D, Lee MY, Baxter D, Scherler K, Wang K, Geman D, Carroll JB, MacDonald ME, Carlson G, Wheeler VC, Price ND, Hood LE. High resolution time-course mapping of early transcriptomic, molecular and cellular phenotypes in Huntington's disease CAG knock-in mice across multiple genetic backgrounds. *Hum Mol Genet* 2017; 26: 913-922 [PMID: 28334820 DOI: 10.1093/hmg/ddx006]
- 3 Mills JD, Janitz M. Alternative splicing of mRNA in the molecular pathology of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1012.e11-1012.e24 [PMID: 22118946 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.030]
- 4 Li M, Xie X, Zhou J, Sheng M, Yin X, Ko EA, Zhou T, Gu W. Quantifying circular RNA expression from RNA-seq data using model-based framework. *Bioinformatics* 2017 Mar 8 [Epub ahead of print] [PMID: 28334396 DOI: 10.1093/bioinformatics/btx129]
- 5 Tsai KY. The preneoplastic genome: transcriptomic drivers of squamous cell carcinoma development. *Dermatol Online J* 2016; 22: 57-68
- 6 Eirin A, Zhu XY, Puranik AS, Woollard JR, Tang H, Dasari S, Lerman A, van Wijnen AJ, Lerman LO. Integrated transcriptomic and proteomic analysis of the molecular cargo of extracellular vesicles derived from porcine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One* 2017; 12: e0174303 [PMID: 28333993 DOI: 10.1371/journal.pone.0174303]
- 7 陈柳, 华清泉. 转录组在肿瘤中的应用及进展. *中国医药导报* 2016; 13: 58-61
- 8 田李, 张颖, 赵云峰. 新一代测序技术的发展和应. *生物技术通报* 2015; 31: 1-8
- 9 林燕敏, 门振华, 陈业强, 兰文军. 基因测序技术发展及生物医学应用. *齐鲁工业大学学报(自然科学版)* 2016; 30: 24-28
- 10 Huang W, Goldfischer M, Babyeva S, Mao Y, Volyanskyy K, Dimitrova N, Fallon JT, Zhong M. Identification of a novel PARP14-TFE3 gene fusion from 10-year-old FFPE tissue by RNA-seq. *Genes Chromosomes Cancer* 2015 May 29 [Epub ahead of print] [PMID: 26032162 DOI: 10.1002/gcc.22261]
- 11 Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet* 2008; 24: 133-141 [PMID: 18262675 DOI: 10.1016/j.tig.2007.12.007]
- 12 张濛, 张青云, 徐国宾. 新一代测序技术在肿瘤临床中的应用. *临床检验杂志* 2014; 32: 641-646
- 13 Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, Berka J, Braverman MS,

同行评价

该文行文流畅, 主题明确, 立意新颖, 具有一定的学术指导价值.

- Chen YJ, Chen Z, Dewell SB, Du L, Fierro JM, Gomes XV, Godwin BC, He W, Helgesen S, Ho CH, Irzyk GP, Jando SC, Alenquer ML, Jarvie TP, Jirage KB, Kim JB, Knight JR, Lanza JR, Leamon JH, Lefkowitz SM, Lei M, Li J, Lohman KL, Lu H, Makhijani VB, McDade KE, McKenna MP, Myers EW, Nickerson E, Nobile JR, Plant R, Puc BP, Ronan MT, Roth GT, Sarkis GJ, Simons JF, Simpson JW, Srinivasan M, Tartaro KR, Tomasz A, Vogt KA, Volkmer GA, Wang SH, Wang Y, Weiner MP, Yu P, Begley RF, Rothberg JM. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005; 437: 376-380 [PMID: 16056220 DOI: 10.1038/nature03959]
- 14 Smith DR, Quinlan AR, Peckham HE, Makowsky K, Tao W, Woolf B, Shen L, Donahue WF, Tusneem N, Stromberg MP, Stewart DA, Zhang L, Ranade SS, Warner JB, Lee CC, Coleman BE, Zhang Z, McLaughlin SF, Malek JA, Sorenson JM, Blanchard AP, Chapman J, Hillman D, Chen F, Rokhsar DS, McKernan KJ, Jeffries TW, Marth GT, Richardson PM. Rapid whole-genome mutational profiling using next-generation sequencing technologies. *Genome Res* 2008; 18: 1638-1642 [PMID: 18775913 DOI: 10.1101/gr.077776.108]
- 15 纪岭, 李小金. 转录组测序(RNA-seq)技术及其应用. 农技服务 2015; 32: 171-172
- 16 陈子江, 颜军昊. 迎接新一代测序时代的到来. 中国实用妇科与产科杂志 2016; 32: 13-15
- 17 李景岗, 王少元, 吴小南. 全转录组测序技术及其在白血病和淋巴瘤研究中的应用. 国际遗传学杂志 2014; 37: 124-147
- 18 王兴春, 谭河林, 陈钊, 孟令芝, 王文斌, 范圣此. 基于RNA-Seq技术的连翘转录组组装与分析及SSR分子标记的开发. 中国科学: 生命科学 2015; 45: 301-310
- 19 Cock PJ, Fields CJ, Goto N, Heuer ML, Rice PM. The Sanger FASTQ file format for sequences with quality scores, and the Solexa/Illumina FASTQ variants. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 1767-1771 [PMID: 20015970 DOI: 10.1093/nar/gkp1137]
- 20 Erlich Y, Mitra PP, delaBastide M, McCombie WR, Hannon GJ. Alta-Cyclic: a self-optimizing base caller for next-generation sequencing. *Nat Methods* 2008; 5: 679-682 [PMID: 18604217 DOI: 10.1038/nmeth.1230]
- 21 Grabherr MG, Haas BJ, Yassour M, Levin JZ, Thompson DA, Amit I, Adiconis X, Fan L, Raychowdhury R, Zeng Q, Chen Z, Mauceli E, Hacohen N, Gnirke A, Rhind N, di Palma F, Birren BW, Nusbaum C, Lindblad-Toh K, Friedman N, Regev A. Full-length transcriptome assembly from RNA-Seq data without a reference genome. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 644-652 [PMID: 21572440 DOI: 10.1038/nbt.1883]
- 22 Okoniewski MJ, Miller CJ. Hybridization interactions between probesets in short oligo microarrays lead to spurious correlations. *BMC Bioinformatics* 2006; 7: 276 [PMID: 16749918 DOI: 10.1186/1471-2105-7-276]
- 23 Royce TE, Rozowsky JS, Gerstein MB. Toward a universal microarray: prediction of gene expression through nearest-neighbor probe sequence identification. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: e99 [PMID: 17686789 DOI: 10.1093/nar/gkm549]
- 24 Tariq MA, Kim HJ, Jejelowo O, Pourmand N. Whole-transcriptome RNAseq analysis from minute amount of total RNA. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: e120 [PMID: 21737426 DOI: 10.1093/nar/gkr547]
- 25 Richard H, Schulz MH, Sultan M, Nürnberger A, Schrinner S, Balzereit D, Dagand E, Rasche A, Lehrach H, Vingron M, Haas SA, Yaspo ML. Prediction of alternative isoforms from exon expression levels in RNA-Seq experiments. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: e112 [PMID: 20150413 DOI: 10.1093/nar/gkq041]
- 26 Lee MC, Lopez-Diaz FJ, Khan SY, Tariq MA, Dayn Y, Vaske CJ, Radenbaugh AJ, Kim HJ, Emerson BM, Pourmand N. Single-cell analyses of transcriptional heterogeneity during drug tolerance transition in cancer cells by RNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E4726-E4735 [PMID: 25339441 DOI: 10.1073/pnas.1404656111]
- 27 Ding X, Zhu L, Ji T, Zhang X, Wang F, Gan S, Zhao M, Yang H. Long intergenic non-coding RNAs (LincRNAs) identified by RNA-seq in breast cancer. *PLoS One* 2014; 9: e103270 [PMID: 25084155 DOI: 10.1371/journal.pone.0103270]
- 28 Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, Singhal U, Sahu A, Hosono Y, Barrette TR, Prensner JR, Evans JR, Zhao S, Poliakov A, Cao X, Dhanasekaran SM, Wu YM, Robinson DR, Beer DG, Feng FY, Iyer HK, Chinnaiyan AM. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat Genet* 2015; 47: 199-208 [PMID: 25599403 DOI: 10.1038/ng.3192]
- 29 Jiang YZ, Li QH, Zhao JQ, Lv JJ. Identification of a novel fusion gene (HLA-E and HLA-B) by RNA-seq analysis in esophageal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2309-2312 [PMID: 24716975 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.5.2309]
- 30 Qian X, Ba Y, Zhuang Q, Zhong G. RNA-Seq technology and its application in fish transcriptomics. *OMICS* 2014; 18: 98-110 [PMID: 24380445 DOI: 10.1089/omi.2013.0110]
- 31 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 32 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]
- 33 Lin KT, Shann YJ, Chau GY, Hsu CN, Huang CY. Identification of latent biomarkers in hepatocellular carcinoma by ultra-deep whole-transcriptome sequencing. *Oncogene* 2016; 35: 5078 [PMID: 27477694 DOI: 10.1038/onc.2016.62]
- 34 Li XX, Peng JJ, Liang L, Huang LY, Li DW, Shi DB, Zheng HT, Cai SJ. RNA-seq identifies determinants of oxaliplatin sensitivity in colorectal cancer cell lines. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3763-3770 [PMID: 25120752]
- 35 Li XX, Zheng HT, Peng JJ, Huang LY, Shi DB, Liang L, Cai SJ. RNA-seq reveals determinants for irinotecan sensitivity/resistance in colorectal cancer cell lines. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2729-2736 [PMID: 24966994]

- 36 Wu ZZ, Sun NK, Chao CC. Knockdown of CITED2 using short-hairpin RNA sensitizes cancer cells to cisplatin through stabilization of p53 and enhancement of p53-dependent apoptosis. *J Cell Physiol* 2011; 226: 2415-2428 [PMID: 21660965 DOI: 10.1002/jcp.22589]
- 37 Wu ZZ, Lu HP, Chao CC. Identification and functional analysis of genes which confer resistance to cisplatin in tumor cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 262-276 [PMID: 20361941 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.03.029]
- 38 van Agthoven T, Sieuwerts AM, Veldscholte J, Meijer-van Gelder ME, Smid M, Brinkman A, den Dekker AT, Leroy IM, van Ijcken WF, Sleijfer S, Foekens JA, Dorssers LC. CITED2 and NCOR2 in anti-oestrogen resistance and progression of breast cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1824-1832 [PMID: 19904269 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605423]
- 39 Bai L, Merchant JL. A role for CITED2, a CBP/p300 interacting protein, in colon cancer cell invasion. *FEBS Lett* 2007; 581: 5904-5910 [PMID: 18054336 DOI: 10.1016/j.febslet.2007.11.072]
- 40 Lin GS, Zhou YJ. Investigation of warning genes involved in hepatic metastasis of rectal carcinoma based on RNA-Seq. Fujian: Fujian Medical University, 2014: 1-16
- 41 Liu F, Ji F, Ji Y, Jiang Y, Sun X, Lu Y, Zhang L, Han Y, Liu X. Dissecting the mechanism of colorectal tumorigenesis based on RNA-sequencing data. *Exp Mol Pathol* 2015; 98: 246-253 [PMID: 25576648 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.01.004]
- 42 孟灵梅, 周丽雅, 李渊, 丁士刚, 金珠, 崔荣丽, 张贺军. 青年胃癌患者的临床特点分析. *中国微创外科杂志* 2017; 2: 46-50
- 43 Dong Y, Ma S, Yang S, Luo F, Wang Z, Guo F. Non-curative surgery for patients with gastric cancer with local peritoneal metastasis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5607 [PMID: 27930586 DOI: 10.1097/MD.0000000000005607]
- 44 Liu Z, Feng F, Guo M, Liu S, Zheng G, Xu G, Lian X, Fan D, Zhang H. Distal gastrectomy versus total gastrectomy for distal gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6003 [PMID: 28151896 DOI: 10.1097/MD.0000000000006003]
- 45 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 46 Wadhwa R, Song S, Lee JS, Yao Y, Wei Q, Ajani JA. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 643-655 [PMID: 24061039 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.170]
- 47 Akhavan-Niaki H, Samadani AA. Molecular insight in gastric cancer induction: an overview of cancer stemness genes. *Cell Biochem Biophys* 2014; 68: 463-473 [PMID: 24078401 DOI: 10.1007/s12013-013-9749-7]
- 48 Kim YH, Liang H, Liu X, Lee JS, Cho JY, Cheong JH, Kim H, Li M, Downey TJ, Dyer MD, Sun Y, Sun J, Beasley EM, Chung HC, Noh SH, Weinstein JN, Liu CG, Powis G. AMPK α modulation in cancer progression: multilayer integrative analysis of the whole transcriptome in Asian gastric cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 2512-2521 [PMID: 22434430 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 49 Liu J, McClelland M, Stawiski EW, Gnad F, Mayba O, Haverty PM, Durinck S, Chen YJ, Klijn C, Jhunjhunwala S, Lawrence M, Liu H, Wan Y, Chopra V, Yaylaoglu MB, Yuan W, Ha C, Gilbert HN, Reeder J, Pau G, Stinson J, Stern HM, Manning G, Wu TD, Neve RM, de Sauvage FJ, Modrusan Z, Seshagiri S, Firestein R, Zhang Z. Integrated exome and transcriptome sequencing reveals ZAK isoform usage in gastric cancer. *Nat Commun* 2014; 5: 3830 [PMID: 24807215 DOI: 10.1038/ncomms4830]
- 50 Yoon K, Lee S, Han TS, Moon SY, Yun SM, Kong SH, Jho S, Choe J, Yu J, Lee HJ, Park JH, Kim HM, Lee SY, Park J, Kim WH, Bhak J, Yang HK, Kim SJ. Comprehensive genome- and transcriptome-wide analyses of mutations associated with microsatellite instability in Korean gastric cancers. *Genome Res* 2013; 23: 1109-1117 [PMID: 23737375 DOI: 10.1101/gr.145706.112]
- 51 Kim HP, Cho GA, Han SW, Shin JY, Jeong EG, Song SH, Lee WC, Lee KH, Bang D, Seo JS, Kim JI, Kim TY. Novel fusion transcripts in human gastric cancer revealed by transcriptome analysis. *Oncogene* 2014; 33: 5434-5441 [PMID: 24240688 DOI: 10.1038/onc.2013.490]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用

李涛, 周竞, 吴焕淦, 施茵

背景资料

上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的发生是一个涉及多基因、多步骤、多阶段的复杂过程。在EMT形成过程中,转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)被认为是最强的促EMT因子, TGF- β 1能启动TGF- β 1/Smads通路等多条通路介导EMT,而Smads蛋白作为该通路中的主要下游效应分子,可将TGF- β 1信号从细胞膜受体转入核内,通过对相关靶基因的转录促使EMT相关分子的表达,介导EMT发生。

李涛, 周竞, 上海中医药大学岳阳临床医学院 上海市 201203

吴焕淦, 施茵, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

李涛, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的相关研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81473757, 81674069; 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2015CB554500。

作者贡献分布: 本文综述由李涛与周竞完成; 吴焕淦与施茵负责审核指导。

通讯作者: 施茵, 主任医师, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. flysy0636@163.com
电话: 8621-64383910

收稿日期: 2017-04-05
修回日期: 2017-04-17
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-06-18

Roles of Smads in regulating epithelial mesenchymal transition mediated by TGF- β 1/Smads pathway

Tao Li, Jing Zhou, Huan-Gan Wu, Yin Shi

Tao Li, Jing Zhou, Yueyang Clinical Medical School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Huan-Gan Wu, Yin Shi, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473757 and No. 81674069; National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2015CB554500.

Correspondence to: Yin Shi, Chief Physician, Shanghai

Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. flysy0636@163.com

Received: 2017-04-05

Revised: 2017-04-17

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-06-18

Abstract

Epithelial mesenchymal transition (EMT) is a dynamic, reversible process. It can improve tissue development and wound healing and promote the development, invasion, and metastasis of malignant epithelial tumors. Smads, major signal transducer proteins in cells, play a direct role in signal transduction of many members of the transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) superfamily, and have many biological activities, such as regulating cell proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. Now, we have had a better understanding of the structures and functions of Smads, and they are supposed to be associated with TGF- β 1/Smads-mediated EMT and the development of some diseases in humans, such as organ fibrosis, hypertrophic scar, and cancer. This review elaborates the roles of Smads in regulating TGF- β 1/Smads-mediated EMT, aiming to make a further understanding of the mechanism of Smads in regulating EMT.

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

Key Words: Smads; Transforming growth factor- β 1; Epithelial mesenchymal transition

同行评议者

禄韶英, 博士, 副教授, 硕士生导师, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

Li T, Zhou J, Wu HG, Shi Y. Roles of Smads in regulating epithelial mesenchymal transition mediated by TGF- β 1/Smads pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1572-1578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1572.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1572>

摘要

上皮间质转化(epithelialmesenchymal transition, EMT)是一个动态的、可逆的过程,可以促进组织发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生、侵袭和转移,已成为当前研究的热点。Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白,直接参与转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)超家族中许多成员的信号转导,发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动。随着对Smads蛋白结构与功能的不断认识,日渐发现由Smads参与的TGF- β 1/Smads通路所介导的EMT与人类的某些疾病(器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等)密切相关。本文简要综述了Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT中的作用,以期对Smads参与调控EMT有更进一步的认知。

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

关键词: Smads; 转化生长因子 β 1; 上皮间质转化

核心提要: 本文以Smads蛋白为切入点,通过转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)/Smads通路中相关Smads蛋白的不同磷酸化机制进行论述,认为Smads信号转导蛋白以其独特的生物学结构和生物学特性,在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化的发生与发展中扮演着至关重要的作用。

李涛, 周竞, 吴焕淦, 施茵. Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1572-1578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1572.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1572>

0 引言

上皮间质转化(epithelialmesenchymal transition, EMT)的发生是一个涉及多基因、多步骤、多阶段的复杂过程,它是指上皮细胞在形态学上发生向成纤维细胞或间质细胞表型的转变并获得迁移的能力。EMT是胚胎发育中的一个基本过程,它使得在特殊部位产生的上皮

细胞从上皮组织分离并迁移到其他位置,是正常发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生的基础^[1]。在EMT形成过程中,转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)被认为是最强的促EMT因子,它是一种具有多种生物学效应的多肽类细胞因子,在多种组织细胞诸如肠道中免疫细胞(肥大细胞、树突状细胞、T细胞等)和非免疫细胞(上皮细胞、间质细胞等)都可分泌TGF- β 1,其除介导EMT之外,还参与多种生物学过程,如细胞增殖、分化、迁移、凋亡以及细胞外基质的生成等等。而Smads蛋白是TGF- β 1信号通路中主要的下游效应分子,是将TGF- β 1的信号从细胞膜受体转入核内的重要转导蛋白,Smads和TGF- β 1共同组成TGF- β 1/Smads信号通路,Smads蛋白通过被TGF- β 1及其受体磷酸化来调节相关基因的表达,促进EMT发生^[2]。本文拟对Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT中的作用作一简要综述,以期对Smads参与调控EMT有更进一步的认知。

1 Smads蛋白生物学特性

Smads蛋白最早在无脊椎动物果蝇(Mad)和秀丽隐杆线虫(Sma)中通过基因筛查发现,名称来源于Drosophila mothers against dpp (Mad)C. elegans Sma(Sma)的融合^[3]。Derynck等^[4]将参与TGF- β 1信号细胞内传导的不同动物和人的相关蛋白统称为Smads信号蛋白家族^[5]。

1.1 Smads蛋白分类 目前已发现9种Smads家庭成员,包括脊椎动物和果蝇、秀丽隐杆线虫^[6]。它分为3个亚群即受体调控Smads(R-Smads)、介质共用Smad(Co-Smad)、抑制性Smads(I-Smads);其中受体调控Smads(R-Smads)又包括5种,即Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8,它们共同的特点是在C端含SSXS结构,但其路径是特异的,能被特异的丝氨酸激酶I型受体磷酸化,其活性随着不同的丝氨酸激酶活性差异而改变^[7]。

而介质共用Smad(Co-Smad)只有1种,即Smad4,但对于Co-Smad目前发现了两种高度相关的Smads即Smad4和Smad4 β ,后者被证实仅存在于爪蟾中^[6],因此,对于Smad4的研究更具意义。Smad4与其它Smads家族成员相比在结构上有明显的差异,它的C端不含有SSXS结构,所以不能特异性调节信号传导^[8],但却能与Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8结

■ 研究前沿

EMT是一个动态的、可逆的过程,可以促进组织发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生、侵袭和转移,已成为当前研究的热点。Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白,与TGF- β 1共同组成TGF- β 1/Smads信号通路,是介导EMT发生的一条重要信号通路。通过对Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT中作用的关注,将会对与EMT有关的各种疾病有更进一步的认知。

■ 相关报道

Moustakas等对溃疡性结肠炎和克罗恩病肠道中的Smads水平进行评估,发现磷酸化的Smad3明显降低而Smad7则明显升高.提示Smads蛋白功能异常,特别是Smad3、7表达异常与炎症性肠病在抗炎过程中的作用丧失密切相关.

合并激活与之相关的特异基因.

抑制性Smads(I-Smads)包括Smad6和Smad7.这类Smads蛋白与前两类Smads蛋白相比,既没有C端的SSXS结构,也不能协同相应蛋白激活特异基因,但它们却直接能与配体活化的T β R I受体结合,进而阻碍TGF- β 1信号的传导^[9].

1.2 Smads蛋白结构与生物学效应 Smads蛋白的生物学作用似乎不包含任何内在酶活性,它可通过TGF- β 1和骨形态生成蛋白信号通路以及蛋白质与蛋白质、蛋白质与DNA之间的相互作用来发挥生物学效应^[10]. Smads蛋白包含3个不同的区域,即在N端的MH1域(mad homology domain-1)、C端的MH2域(mad homology domain-2)结构域,以及两者之间的一个由多个氨基酸序列排列、长度可变的连接域^[11].在所有的smads蛋白中MH2域是高度保守的,只有在R-Smads和Co-Smad中MH1域是高度保守的.由于R-smads的MH2域包含-SSXS-受体磷酸化位点,MH2域一旦被受体磷酸化,发生形态变化从MH1域中分离出来,产生信号级联放大反应^[12].此外,MH1域是介导Smads的重要结构,特别是MH1域可以直接结合到DNA,从而促进了Smads与DNA结合的多元关联^[13].

随着对Smads蛋白结构与功能的不断认识,日渐发现其与人类的某些疾病密切相关,尤其是在器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等方面^[14].过度表达R-Smad或Co-Smad可以支持纤维化和疤痕发展,抑制上皮细胞和活化成纤维细胞,由此可见,这些Smads蛋白对不同类型的细胞具有双向调控作用^[15].R-Smad或Co-Smad在导致肝、肾、肺间质纤维化疾病中出现过度间质基质积累而影响器官功能^[16,17],当间质基质积累在皮肤,则可形成肥厚性疤痕^[18].同样,I-Smad基因表达的抑制也能导致组织纤维化^[19].相反,增加I-Smad基因表达可以抑制TGF- β 超家族依赖的信号转导和阻止组织纤维化.Smad7-腺病毒存在于气管内,可以限制Smad2的磷酸化,抑制Smad2/Smad4复合物的形成,从而防止肺纤维化^[20].

2 Smads蛋白在TGF- β 1信号通路中的作用

Smads蛋白是TGF- β 1信号通路中下游主要的效应分子,TGF- β 1信号通路的转导过程需要各组分精准的调控.在各种理化损伤因子的刺激

下,TGF- β 1表达大大增加,同时其各型受体也被激活处于“致敏状态”^[21].TGF- β 1通过活化配体依赖的活性丝氨酸/苏氨酸激酶异二聚体结合,使T β R II受体磷酸化,并引起T β R I受体磷酸化而活化.Smad2和3可通过SARA(SARA是Smads锚着蛋白,可与Smad2/3直接结合,募集Smad2/3至TGF- β 1受体,是TGF- β 1信号通路中的重要衔接蛋白)被活化的T β R I受体直接磷酸化,磷酸化的Smads2/3与Smad4结合形成复合物,进入细胞核,并在核内与各种转录因子结合参与调控相关靶基因转录,抑制促炎细胞因子分泌,下调炎症反应^[22].与此同时,抑制性Smads(I-Smads)又可以被促炎细胞因子上调,通过与T β R I受体直接结合来阻止Smads2、3的磷酸化^[23].Moustakas等^[23]曾对溃疡性结肠炎和克罗恩病肠道中的Smads水平进行评估,发现磷酸化的Smad3明显降低而Smad7则明显升高.因此,不难发现Smads蛋白功能异常,特别是Smad3、7表达异常与炎症性肠病在抗炎过程中的作用丧失密切相关.

3 Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导上皮间质转化中的作用

EMT是由上皮细胞失去极性和细胞间连接,获得间质细胞所具有的可塑性、移动性以及侵袭和抗凋亡能力,从而表现出与间质细胞相近特性的过程.这种细胞生物学过程发生在胚胎学、创伤愈合、器官组织纤维化以及肿瘤发生与转移等病理生理学方面,是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要的生物学过程^[24].

细胞表型的改变是EMT最为显著的特征.研究表明,伴随EMT过程,通过免疫荧光显示上皮表型的标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、闭锁蛋白1和细胞角蛋白(Cytokeratin)等表达下降,而与此相反,间质表型的标志物波形蛋白(Vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、N-cad等表达明显上调^[25].肠道黏膜具有高度极化、分化的上皮细胞类型,它不仅有屏障作用,可阻止外来抗原、致病原的侵入,也是肠黏膜免疫细胞发生、分化的主要部位,更重要的是肠上皮细胞可以调节肠黏膜表面固有和获得性免疫,提供早期信号对细菌侵袭宿主的炎症反应进行应答,使其表达多种细胞因子及其受体,在肠上皮发生EMT时,主要表现为肠上皮细胞失去

细胞极性,同时失去其细胞间的紧密连接形态,进而转变为排列松散的梭形间质细胞;使得原有肠上皮细胞表面的E-cad、Cytokeratin丧失,转变为间质细胞表型如 α -SMA、成纤维细胞特异蛋白1,并分泌大量细胞外基质,同时具有较强的运动和转移能力^[26]。

损伤组织细胞获得迁移性表型是EMT发生过程中的另一重要特征^[27]。损伤的组织细胞会释放如TGF- β 1、表皮生长因子等细胞因子,这些细胞因子可激活多条信号通路,而TGF- β 1信号通路则是其中的一条重要信号通路^[28]。

TGF- β 1属于TGF- β 超家族中的3种亚型之一,主要表达在上皮细胞、成纤维细胞、造血细胞、平滑肌细胞中,它是表达最丰富且与EMT联系最为紧密的亚型^[29]。大多数细胞的细胞膜表面存在有TGF- β 1的3种不同跨膜受体,但以I型(T β R I)及II型(T β R II)受体为主,TGF- β 1能启动TGF- β 1/Smads通路、TGF- β 1/MAPK通路等多条通路介导EMT的发生与发展^[25]。而在TGF- β 1/Smads通路中,Smads蛋白是将TGF- β 1信号从细胞膜受体转入到细胞核过程中最重要的信号转导蛋白,因此与TGF- β 1共同组成TGF- β 1/Smads信号通路^[30]。在有TGF- β 1的情况下,II型受体激酶使I型受体磷酸化,继而激活细胞对TGF- β 1的应答反应。TGF- β 1诱导的受体复合体的激活通过将Smad2和Smad3的C-末端磷酸化而使其激活,之后磷酸化的Smad2/3与Smad4形成三聚体,并转移至细胞核中,它们与DNA结合从而激活或抑制目的基因的转录。由此可见,Smad2/3与Smad4结合后便成为TGF- β 1诱导EMT的转录调节剂。相反,Smad6和Smad7抑制了由Smads调控的受体激活^[31-35]。因此,作为TGF- β 1信号下传的第一个信号分子,Smad2/3在TGF- β 1/Smads通路中发挥重要作用,从此通路入手深入研究这些Smads蛋白的作用机制,对进一步认识EMT有着重要意义。

Li等^[36]研究发现,人类肺癌的EMT发生以及Smad2、Smad3蛋白的乙酰化与肺癌组织中A549细胞的负调控作用密切相关。对于人类肺癌的研究还发现,在EGCG治疗中Smad2和Smad3的转录活动明显减少,继而导致EMT标记基因表达水平的下降,同时研究结果揭示了一个新的抑制机制-TGF- β 1通过抑制人类肺癌细胞中的p300/CBP诱导EMT^[37]。

Bae等^[38]和Lan等^[39]研究发现,EMT可以发生在肾小管细胞外基质的合成中,TGF- β 1在EMT引起的肾纤维化过程中发挥重要作用。有研究发现,Smad3是晶状体上皮细胞和肾小管上皮细胞的损伤型EMT所必须的信号^[40]。Furukawa等^[41]发现,大量的纤维胶原蛋白发生基因和EMT标记物(α -SMA和E-cad等)依赖于Smad3,Smad3可直接通过作用DNA的序列实现目标基因的调节。Inazaki等^[42]和Sato等^[43]研究发现,敲除Smad3可以阻抑EMT,在单侧输尿管阻塞中Smad3的缺失延缓了肾纤维化、炎症以及凋亡,证明了Smad3在EMT导致的纤维化中扮演至关重要的角色。

Smad4在TGF- β 超家族的信号转导途径中处于中枢地位,Smad4与各种不同的Smads蛋白协同作用,是信号转导中的关键环节,因此,对于EMT的发生与发展具有重要意义^[44]。Smad4最早是由Hahn等^[45]在1996年研究胰腺癌时发现,当时命名为DPC4(homozygously deleted in pancreatic carcinoma, locus4),是位于人类染色体18q21.1上的抑癌基因。在Smad4缺陷的人类结肠癌细胞SW480中,Smad4能诱导E-cad和P-cad的表达,重建了上皮形态^[46]。法国国家癌症中心和国家癌症研究所的研究发现,TIF1 γ 和Smad4可以在乳腺上皮细胞中对EMT进行拮抗调节^[47]。Morsut等^[48]发现,Smad4信号转导蛋白的负反馈调节能够实现TGF- β 1诱导乳腺上皮细胞EMT。

抑制性的Smad7在信号转导过程中,通过抑制Smad2、Smad3的磷酸化,实现对TGF- β 1信号通路的抑制性调控作用^[24]。Smad7最初是作为原癌基因的分离和TGF- β 1的介质,现已证明,Smad7的过度表达可以促进EMT的发生^[49-51]。Wang等^[52]在食管鳞状细胞癌早期侵袭和转移的过程中发现,Smad7可以检测mir-424-5p特定靶基因,通过Smad7信号通路与EMT的相关机制降低鳞癌细胞的侵袭和转移。刘磊等^[53]通过应用免疫组化检测Smad7、E-cad和Vimentin在胆管癌组织中的表达,发现E-cad表达缺失而Vimentin表达增加,且与Smad7蛋白的表达具有一定的相关性,认为随着肿瘤进程的发展,EMT现象越明显,Smad7蛋白的表达量也越来越多,与胆管癌的恶性进程有关,研究证实了在胆管癌中发生了EMT现象。但Zhu等^[54]研究则发现相反的现象,观察到Smad7的表达增加会

■创新盘点

本文以Smads蛋白为切入点,对其蛋白结构与生物学效应以及在TGF- β 1/Smads通路介导EMT发生机制中的研究概况进行简要介绍。随着今后对Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT发生中的作用机制的不断深入研究,必将为揭示Smads参与调控EMT有更进一步的认识。

■应用要点

Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白, 通过TGF- β 1等多条通路发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动, 随着对其所介导的EMT与人类的某些疾病如器官组织纤维化、肥厚性疤痕以及癌症等的不断深入研究, 必将为Smads蛋白所参与介导的相关信号通路的进一步认识与EMT有关的各种疾病提供广阔的应用前景。

抑制TGF- β 1诱导的酒精性肝损伤中EMT过程。

4 结语

Smads信号转导蛋白在EMT中的调控机制极其复杂, 当TGF- β 1与其受体结合后, 导致受体调控蛋白即R-Smads(Smad2/3)磷酸化, 并与Smad4形成复合物转入细胞核, 通过对相关靶基因的转录促使EMT相关分子的表达, 从而介导EMT发生。本文是以Smads蛋白为切入点, 对其在TGF- β 1/Smads通路介导EMT发生机制中的研究进行了简要介绍。

虽然目前对于Smads蛋白的研究有了重大进展, 但仍有诸多问题亟待解决, 如是否可以通过Smads蛋白所参与介导的相关信号通路来进一步认识与EMT有关的各种疾病; Smads在细胞核内是如何结合DNA调控转录的。总之, 目前对于Smads蛋白结构与功能的研究现状的了解, 也仅仅是涉及EMT这一领域的一小部分, 而随着对Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT发生中的作用机制的不断深入研究, 必将为揭示Smads参与调控EMT有更进一步的认识。

5 参考文献

- 1 Talbot LJ, Bhattacharya SD, Kuo PC. Epithelial-mesenchymal transition, the tumor microenvironment, and metastatic behavior of epithelial malignancies. *Int J Biochem Mol Biol* 2012; 3: 117-136 [PMID: 22773954]
- 2 Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 76-83 [PMID: 12548199 DOI: 10.1067/mob.2003.118]
- 3 Liu T, Feng XH. Regulation of TGF-beta signalling by protein phosphatases. *Biochem J* 2010; 430: 191-198 [PMID: 20704570 DOI: 10.1042/BJ20100427]
- 4 Derynck R, Gelbart WM, Harland RM, Heldin CH, Kern SE, Massagué J, Melton DA, Mlodzik M, Padgett RW, Roberts AB, Smith J, Thomsen GH, Vogelstein B, Wang XF. Nomenclature: vertebrate mediators of TGFbeta family signals. *Cell* 1996; 87: 173 [PMID: 8861901 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81335-5]
- 5 Dong C, Li Z, Alvarez R, Feng XH, Goldschmidt-Clermont PJ. Microtubule binding to Smads may regulate TGF beta activity. *Mol Cell* 2000; 5: 27-34 [PMID: 10678166 DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80400-1]
- 6 Massagué J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO J* 2000; 19: 1745-1754 [PMID: 10775259 DOI: 10.1093/emboj/19.8.1745]

- 7 Sapkota G, Knockaert M, Alarcón C, Montalvo E, Brivanlou AH, Massagué J. Dephosphorylation of the linker regions of Smad1 and Smad2/3 by small C-terminal domain phosphatases has distinct outcomes for bone morphogenetic protein and transforming growth factor-beta pathways. *J Biol Chem* 2006; 281: 40412-40419 [PMID: 17085434 DOI: 10.1074/jbc.M610172200]
- 8 Chen X, Rubock MJ, Whitman M. A transcriptional partner for MAD proteins in TGF-beta signalling. *Nature* 1996; 383: 691-696 [PMID: 8878477 DOI: 10.1038/383691a0]
- 9 Zhang Y, Feng X, We R, Derynck R. Receptor-associated Mad homologues synergize as effectors of the TGF-beta response. *Nature* 1996; 383: 168-172 [PMID: 8774881 DOI: 10.1038/383168a0]
- 10 Liu F, Hata A, Baker JC, Doody J, Cárcamo J, Harland RM, Massagué J. A human Mad protein acting as a BMP-regulated transcriptional activator. *Nature* 1996; 381: 620-623 [PMID: 8637600 DOI: 10.1038/381620a0]
- 11 Shi Y, Wang YF, Jayaraman L, Yang H, Massagué J, Pavletich NP. Crystal structure of a Smad MH1 domain bound to DNA: insights on DNA binding in TGF-beta signaling. *Cell* 1998; 94: 585-594 [PMID: 9741623 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81600-1]
- 12 Hata A, Lo RS, Wotton D, Lagna G, Massagué J. Mutations increasing autoinhibition inactivate tumour suppressors Smad2 and Smad4. *Nature* 1997; 388: 82-87 [PMID: 9214507 DOI: 10.1038/40424]
- 13 Makkar P, Metpally RP, Sangadala S, Reddy BV. Modeling and analysis of MH1 domain of Smads and their interaction with promoter DNA sequence motif. *J Mol Graph Model* 2009; 27: 803-812 [PMID: 19157940 DOI: 10.1016/j.jmgm.2008.12.003]
- 14 Jayaraman L, Massagué J. Distinct oligomeric states of SMAD proteins in the transforming growth factor-beta pathway. *J Biol Chem* 2000; 275: 40710-40717 [PMID: 11018029 DOI: 10.1074/jbc.M005799200]
- 15 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584 [PMID: 14534577 DOI: 10.1038/nature02006]
- 16 Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-2810 [PMID: 16322555 DOI: 10.1101/gad.1350705]
- 17 Ulloa L, Doody J, Massagué J. Inhibition of transforming growth factor-beta/SMAD signalling by the interferon-gamma/STAT pathway. *Nature* 1999; 397: 710-713 [PMID: 10067896 DOI: 10.1038/17826]
- 18 Heldin CH, Landström M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 166-176 [PMID: 19237272 DOI: 10.1016/j.ceb.2009.01.021]
- 19 Nakao A, Imamura T, Souchelnytskyi S, Kawabata M, Ishisaki A, Oeda E, Tamaki K, Hanai J, Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta receptor-mediated signalling through Smad2, Smad3 and Smad4. *EMBO J* 1997; 16: 5353-5362 [PMID: 9311995 DOI: 10.1093/emboj/16.17.5353]

- 20 Bals R, Hiemstra PS. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 2004; 23: 327-333 [PMID: 14979512 DOI: 10.1183/09031936.03.00098803]
- 21 Wakefield LM, Hill CS. Beyond TGF β : roles of other TGF β superfamily members in cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 328-341 [PMID: 23612460 DOI: 10.1038/nrc3500]
- 22 Koinuma D, Tsutsumi S, Kamimura N, Taniguchi H, Miyazawa K, Sunamura M, Imamura T, Miyazono K, Aburatani H. Chromatin immunoprecipitation on microarray analysis of Smad2/3 binding sites reveals roles of ETS1 and TFAP2A in transforming growth factor beta signaling. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 172-186 [PMID: 18955504 DOI: 10.1128/MCB.01038-08]
- 23 Moustakas A, Souchelnyskyi S, Heldin CH. Smad regulation in TGF-beta signal transduction. *J Cell Sci* 2001; 114: 4359-4369 [PMID: 11792802]
- 24 Fiocchi C. TGF-beta/Smad signaling defects in inflammatory bowel disease: mechanisms and possible novel therapies for chronic inflammation. *J Clin Invest* 2001; 108: 523-526 [PMID: 11518725 DOI: 10.1172/JCI13863]
- 25 Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014; 2014: 149185 [PMID: 24901008 DOI: 10.1155/2014/149185]
- 26 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]
- 27 Zhao X, Fan J, Zhi F, Li A, Li C, Berger AE, Boorgula MP, Barkataki S, Courneya JP, Chen Y, Barnes KC, Cheadle C. Mobilization of epithelial mesenchymal transition genes distinguishes active from inactive lesional tissue in patients with ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 4615-4624 [PMID: 26034135 DOI: 10.1093/hmg/ddv192]
- 28 Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8: 432-446 [PMID: 14708552 DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00493.x]
- 29 Shook D, Keller R. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development. *Mech Dev* 2003; 120: 1351-1383 [PMID: 14623443 DOI: 10.1016/j.mod.2003.06.005]
- 30 Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117-129 [PMID: 11586292 DOI: 10.1038/ng1001-117]
- 31 Tian M, Neil JR, Schiemann WP. Transforming growth factor- β and the hallmarks of cancer. *Cell Signal* 2011; 23: 951-962 [PMID: 20940046 DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.10.015]
- 32 Zhang Y, Alexander PB, Wang XF. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9: pii a022145 [PMID: 27920038 DOI: 10.1101/cshperspect.a022145]
- 33 Hinck AP, Mueller TD, Springer TA. Structural Biology and Evolution of the TGF- β Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8: pii a022103 [PMID: 27638177 DOI: 10.1101/cshperspect.a022103]
- 34 Ross S, Hill CS. How the Smads regulate transcription. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 383-408 [PMID: 18061509 DOI: 10.1016/j.biocel.2007.09.006]
- 35 Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci* 2004; 35: 83-92 [PMID: 15265520 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2003.12.006]
- 36 Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF- β 2/Smad2 and TGF- β 2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line. *Exp Eye Res* 2011; 92: 173-179 [PMID: 21276793 DOI: 10.1016/j.exer.2011.01.009]
- 37 Xie JL, Qi SH, Pan S, Xu YB, Li TZ, Liu XS, Liu P. Expression of Smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts in response to transforming growth factor beta1. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1216-1224; discussion 1224-1225 [PMID: 18616749 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34261.x]
- 38 Bae E, Kim SJ, Hong S, Liu F, Ooshima A. Smad3 linker phosphorylation attenuates Smad3 transcriptional activity and TGF- β 1/Smad3-induced epithelial-mesenchymal transition in renal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 427: 593-599 [PMID: 23022526 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.09.103]
- 39 Lan HY, Chung AC. TGF- β /Smad signaling in kidney disease. *Semin Nephrol* 2012; 32: 236-243 [PMID: 22835454 DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.04.002]
- 40 Piek E, Moustakas A, Kurisaki A, Heldin CH, ten Dijke P. TGF-(beta) type I receptor/ALK-5 and Smad proteins mediate epithelial to mesenchymal transdifferentiation in NMuMG breast epithelial cells. *J Cell Sci* 1999; 112(Pt 24): 4557-4568 [PMID: 10574705]
- 41 Furukawa F, Matsuzaki K, Mori S, Tahashi Y, Yoshida K, Sugano Y, Yamagata H, Matsushita M, Seki T, Inagaki Y, Nishizawa M, Fujisawa J, Inoue K. p38 MAPK mediates fibrogenic signal through Smad3 phosphorylation in rat myofibroblasts. *Hepatology* 2003; 38: 879-889 [PMID: 14512875 DOI: 10.1053/jhep.2003.50384]
- 42 Inazaki K, Kanamaru Y, Kojima Y, Sueyoshi N, Okumura K, Kaneko K, Yamashiro Y, Ogawa H, Nakao A. Smad3 deficiency attenuates renal fibrosis, inflammation, and apoptosis after unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2004; 66: 597-604 [PMID: 15253712 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00779.x]
- 43 Sato M, Muragaki Y, Saika S, Roberts AB, Ooshima A. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1486-1494 [PMID: 14617750 DOI: 10.1172/JCI19270]
- 44 Baburajendran N, Jauch R, Tan CY, Narasimhan K,

■名词解释

Smads蛋白名称来源于Drosophila mothers against dpp (Mad) C. elegans Sma(Sma)的融合, 包括9种Smads家庭成员。Smads蛋白与TGF- β 1共同组成TGF- β 1/Smads信号通路, 通过与TGF- β 1的受体结合而磷酸化, 最终进入细胞核, 并在核内与各种转录因子结合参与调控相关靶基因的转录。

同行评价

Smads蛋白作为细胞内重要的信号转导蛋白,直接参与TGF- β 超家族中许多成员的信号转导,发挥调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡等多种生物学活动。本文综述了Smads蛋白在TGF- β 1/Smads通路介导EMT中的作用,能使读者对Smads参与调控EMT有一定的认识。

- Kolatk PR. Structural basis for the cooperative DNA recognition by Smad4 MH1 dimers. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 8213-8222 [PMID: 21724602 DOI: 10.1093/nar/gkr500]
- 45 Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353 [PMID: 8553070 DOI: 10.1126/science.271.5247.350]
- 46 Demagny H, Araki T, De Robertis EM. The tumor suppressor Smad4/DPC4 is regulated by phosphorylations that integrate FGF, Wnt, and TGF- β signaling. *Cell Rep* 2014; 9: 688-700 [PMID: 25373906 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.020]
- 47 Hesling C, Fattet L, Teyre G, Jury D, Gonzalo P, Lopez J, Vanbelle C, Morel AP, Gillet G, Mikaelian I, Rimokh R. Antagonistic regulation of EMT by TIF1 γ and Smad4 in mammary epithelial cells. *EMBO Rep* 2011; 12: 665-672 [PMID: 21597466 DOI: 10.1038/embor.2011.78]
- 48 Morsut L, Yan KP, Enzo E, Aragona M, Soligo SM, Wendling O, Mark M, Khetchoumian K, Bressan G, Chambon P, Dupont S, Losson R, Piccolo S. Negative control of Smad activity by ectoderm/Tif1 γ patterns the mammalian embryo. *Development* 2010; 137: 2571-2578 [PMID: 20573697 DOI: 10.1242/dev.053801]
- 49 Yan X, Zhang J, Pan L, Wang P, Xue H, Zhang L, Gao X, Zhao X, Ning Y, Chen YG. TSC-22 promotes transforming growth factor β -mediated cardiac myofibroblast differentiation by antagonizing Smad7 activity. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 3700-3709 [PMID: 21791611 DOI: 10.1128/MCB.05448-11]
- 50 Krampert M, Chirasani SR, Wachs FP, Aigner R, Bogdahn U, Yingling JM, Heldin CH, Aigner L, Heuchel R. Smad7 regulates the adult neural stem/progenitor cell pool in a transforming growth factor beta- and bone morphogenetic protein-independent manner. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 3685-3694 [PMID: 20479122 DOI: 10.1128/MCB.00434-09]
- 51 Katz LH, Li Y, Chen JS, Muñoz NM, Majumdar A, Chen J, Mishra L. Targeting TGF- β signaling in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17: 743-760 [PMID: 23651053 DOI: 10.1517/14728222.2013.782287]
- 52 Wang F, Wang J, Yang X, Chen D, Wang L. MiR-424-5p participates in esophageal squamous cell carcinoma invasion and metastasis via SMAD7 pathway mediated EMT. *Diagn Pathol* 2016; 11: 88 [PMID: 27628042 DOI: 10.1186/s13000-016-0536-9]
- 53 刘磊, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放, 邵峰, 张传海, 周杭城. 胆管癌组织Smad7表达预后价值分析. *中华肿瘤防治杂志* 2012; 19: 1651-1655
- 54 Zhu L, Wang L, Wang X, Luo X, Yang L, Zhang R, Yin H, Xie D, Pan Y, Chen Y. Hepatic deletion of Smad7 in mouse leads to spontaneous liver dysfunction and aggravates alcoholic liver injury. *PLoS One* 2011; 6: e17415 [PMID: 21386907 DOI: 10.1371/journal.pone.0017415]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



护理干预和常规护理在胆结石合并胃溃疡患者中的护理效果对比观察及对表皮生长因子的影响

戴敏

戴敏, 湖州师范学院附属第一医院 浙江省湖州市 313000

戴敏, 主管护师, 主要从事外科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由戴敏独立完成.

通讯作者: 戴敏, 主管护师, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 湖州师范学院附属第一医院.
dm_daimin@hhsf.net.com

收稿日期: 2017-02-22

修回日期: 2017-04-25

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-06-18

Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing care in gallstone patients with gastric ulcer: Nursing effects and impact on epidermal growth factor level

Min Dai

Min Dai, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Min Dai, Nurse-in-Charge, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, 158 Guangchanghou Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. dm_daimin@hhsf.net.com

Received: 2017-02-22

Revised: 2017-04-25

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the nursing effects of comprehensive

nursing intervention combined with routine nursing in gallstone patients with gastric ulcer and the impact on the level of epidermal growth factor (EGF).

METHODS

A total of 98 gallstone patients with gastric ulcer were selected from May 2013 to December 2016. The patients were randomly divided into an experimental group and a control group. Both groups were given routine nursing care, and the experimental group was additionally given comprehensive nursing intervention. Hospital stay, postoperative blood loss, stone recurrence rate, total nursing satisfaction score and EGF were compared between the two groups. Anxiety and depression scores were also compared.

RESULTS

The mean postoperative hospital stay was significantly shorter in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The average blood loss was significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The relapse rate of stones in the control group was 20.41% (10/49), which was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total satisfaction score was significantly higher in the experimental group ($P < 0.05$). There was no significant difference in anxiety and depression scores or EGF between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, anxiety and depression scores and EGF were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

背景资料

胆结石合并胃溃疡患者在临床中比较常见, 对患者的生活质量具有重要的影响, 且临床中对于胆结石合并胃溃疡的护理方案也比较多, 如何更好地选择适合胆结石合并胃溃疡患者的护理方案在临床中具有重要的意义.

同行评议者

马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 滕莉, 副主任护师, 湖北省武汉市中心医院胃肠外科

■ 研发前沿

胆结石合并胃溃疡的护理和治疗一直以来是临床中关注的重点,尤其对胆结石合并胃溃疡患者的护理方案的选择存在众多问题,护理过程中出血量、结石复发均是护理干预过程中需要考虑的问题。

CONCLUSION

Routine nursing combined with comprehensive nursing intervention in gallstone patients with gastric ulcer can improve nursing satisfaction and EGF level, and reduce the recurrence rate of stones.

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

Key Words: Gallstones; Gastric ulcer; Routine nursing; Nursing intervention; Epidermal growth factor

Dai M. Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing care in gallstone patients with gastric ulcer: Nursing effects and impact on epidermal growth factor level. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1579-1582 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1579.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1579>

摘要

目的

对比观察护理干预和常规护理在胆结石合并胃溃疡患者中的护理效果及对表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的影响。

方法

选取医院2013-05/2016-12的98例胆结石合并胃溃疡患者为研究对象,按照数字随机表法为实验组和对照组,每组均为49例,对照组应用常规护理方法,实验组在对照组基础上应用综合护理干预方法,观察2组患者术后平均住院时间、平均术后出血量、结石复发率、护理总满意度评分、EGF的影响以及治疗前后焦虑、抑郁评分,了解胆结石合并胃溃疡患者的护理方法及效果。

结果

实验组患者术后平均住院时间远远低于对照组患者($P<0.05$);实验组患者平均术后出血量远远少于对照组($P<0.05$);实验组患者结石复发率远远低于对照组[4.08%(2/49) vs 20.41%(10/49), $P<0.05$];实验组患者护理总满意度评分远远高于对照组患者($P<0.05$);治疗前2组患者的焦虑、抑郁情绪评分和EGF水平比较无统计学意义($P>0.05$),治疗后实验组患者的焦虑、抑郁情绪评分远远低于对照组($P<0.05$),实验组患者EGF水平远远高于对照组患者($P<0.05$)。

结论

临床中对胆结石合并胃溃疡患者采取常规

护理联合综合护理干预方法,可以提高患者护理满意度评分,并提高EGF水平,降低患者结石复发率。

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

关键词: 胆结石; 胃溃疡; 常规护理; 护理干预; 表皮生长因子

核心提要: 临床中对于胆结石合并胃溃疡患者在常规护理治疗上加用综合护理干预方法能够显著提高患者总满意率。同时,在提高患者的表皮生长因子水平以及降低焦虑、抑郁评分方面具有显著的优越性,具有较高的应用价值。

戴敏. 护理干预和常规护理在胆结石合并胃溃疡患者中的护理效果对比观察及对表皮生长因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1579-1582 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1579.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1579>

0 引言

胃溃疡是消化系统中最为常见的疾病,具有以下两个方面的特点: (1)易复发; (2)病程时间长^[1-3]。根据流行病学调查结果显示,我国发生胃溃疡的发病率约为9.5%^[4-7]。胆结石是在胆管系统内多种因素作用下凝结而成的结石,在临床上较为多见。胆结石的临床表现为: (1)上腹部疼痛和恶心; (2)呕吐和发热等。胆结石合并胃溃疡在临床中也比较常见,胆结石会导致为胃溃疡疾病的发生,临床中常利用外科手术治疗方式,提供综合护理干预方式能够显著提高患者的总满意率,降低结石复发率^[8-10]。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 所有患者均在知晓情况下参与本次实验研究且签署相关同意书,排除高血压者、高血糖者以及中途退出本次实验研究者。实验组中有33例男性患者、16例女性患者;该组患者的平均年龄为43.18岁±3.54岁,平均体质量为65.25 kg±5.55 kg,平均患病时间为3.49年±1.44年。对照组中有17例女性患者、32例男性患者;平均年龄为42.99岁±3.58岁,平均体质量为65.22 kg±5.61 kg,平均患病时间为3.50年±1.51年。

1.2 方法 2组患者均在质子泵抑制剂和胃黏膜

■ 相关报道

胆结石合并胃溃疡的护理已经有相关的报道,多数研究均以常规护理方案进行,但是总体的护理效果并不是很理想。有研究提出,应用常规护理联合综合护理干预方法具有更好的临床护理效果。

表 1 2组患者治疗前后焦虑、抑郁情绪评分和表皮生长因子水平比较 ($n = 49$)

分组	焦虑(分)		抑郁(分)		表皮生长因子水平(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	62.11 ± 7.12	39.15 ± 6.22	58.48 ± 6.62	36.36 ± 5.11	248.33 ± 29.58	477.77 ± 65.25
对照组	62.15 ± 7.11	51.14 ± 5.62	58.62 ± 6.71	48.10 ± 6.14	250.14 ± 31.01	580.25 ± 71.16
t 值	0.1114	5.8441	0.0021	9.8741	1.0241	1.1452
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

保护剂等药物的基础治疗上, 提供不同的护理模式。

1.2.1 对照组: 对照组应用常规护理干预方法, 以入院治疗时间为起点, 对病情诊断和相关知识教育等进行宣教。首先, 对患者的胃溃疡知识和胆结石知识等进行全面宣教, 让患者能够充分认识其基础知识; 其次, 对患者进行心理方面的健康宣教, 改善患者心理上长期存在的焦虑和恐惧状态; 最后, 引导患者进行科学合理的生活方式, 让患者戒烟, 进行适当的身体锻炼, 在出院之前还要进行健康宣教。

1.2.2 实验组: 实验组在对照组基础上应用综合护理干预方法, 主要包括以下几种: 术前护理、术中护理以及术后护理等。

1.3 观察指标 观察2组患者术后平均住院时间、平均术后出血量、结石复发率、护理总满意度评分、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的影响以及治疗前后焦虑、抑郁评分。

焦虑评分(总分为100分): (1)53分-62分为轻度焦虑; (2)63分-72分为中度焦虑; (3)72分以上为重度焦虑。

抑郁评分(总分为100分): (1)53分-62分为轻度抑郁; (2)63分-72分为中度抑郁; (3)72分以上为重度抑郁。

总满意度评分(总分为100分): 采取湖州师范学院附属第一医院特制问卷调查表, 非常满意为80-100分, 基本满意为60-70分, 不满意为60分以下。

统计学处理 采用SPSS12.0统计学软件进行统计学分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间差异、组内差异采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者术后平均住院时间、平均术后出血量 实验组患者术后平均住院时间和平均术后出血

量分别为 $7.12 \text{ d} \pm 1.25 \text{ d}$ 、 $30.01 \text{ mL} \pm 3.32 \text{ mL}$, 对照组患者术后平均住院时间和平均术后出血量分别为 $11.02 \text{ d} \pm 2.48 \text{ d}$ 、 $62.35 \text{ mL} \pm 5.36 \text{ mL}$, 实验组患者术后平均住院时间远远低于对照组患者($t = 2.2514$, $P < 0.05$); 实验组患者平均术后出血量远远少于对照组($t = 9.1145$, $P < 0.05$)。

2.2 2组患者结石复发率比较 实验组患者结石复发率为4.08%(2/49), 对照组患者结石复发率为20.41%(10/49), 实验组患者结石复发率远远低于对照组($P < 0.05$)。

2.3 2组患者护理总满意度评分 实验组患者护理总满意度评分为 $95.26 \text{ 分} \pm 2.11 \text{ 分}$, 对照组患者护理总满意度评分为 $80.02 \text{ 分} \pm 3.45 \text{ 分}$, 实验组患者护理总满意度评分远远高于对照组患者($t = 10.2225$, $P < 0.05$)。

2.4 2组患者治疗前后焦虑、抑郁情绪评分和EGF水平比较 治疗前, 实验组患者的焦虑、抑郁情绪评分、EGF水平分别为 $62.11 \text{ 分} \pm 7.12 \text{ 分}$ 、 $58.48 \text{ 分} \pm 6.62 \text{ 分}$ 、 $248.33 \text{ ng/L} \pm 29.58 \text{ ng/L}$, 对照组患者的焦虑、抑郁情绪评分、EGF水平分别为 $62.15 \text{ 分} \pm 7.11 \text{ 分}$ 、 $58.62 \text{ 分} \pm 6.71 \text{ 分}$ 、 $250.14 \text{ ng/L} \pm 31.01 \text{ ng/L}$, 治疗前2组患者的焦虑、抑郁情绪评分和EGF水平比较无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 实验组患者的焦虑、抑郁情绪评分、EGF水平分别为 $39.15 \text{ 分} \pm 6.22 \text{ 分}$ 、 $36.36 \text{ 分} \pm 5.11 \text{ 分}$ 、 $477.77 \text{ ng/L} \pm 65.25 \text{ ng/L}$, 对照组患者的焦虑、抑郁情绪评分、EGF水平分别为 $51.14 \text{ 分} \pm 5.62 \text{ 分}$ 、 $48.10 \text{ 分} \pm 6.14 \text{ 分}$ 、 $580.25 \text{ ng/L} \pm 71.16 \text{ ng/L}$, 治疗后实验组患者的焦虑、抑郁情绪评分远远低于对照组, 实验组患者EGF水平远远高于对照组患者($P < 0.05$, 表1)。

3 讨论

术前护理: 手术前对胆结石合并胃溃疡患者接受各种常规检查之前, 排除手术禁忌证; 根据患者的自身状况, 为保证患者提供合理的营养,

创新亮点

本研究对胆结石合并胃溃疡患者的护理方法、护理效果及对表皮生长因子的影响进行分析, 并且认为常规护理联合综合护理干预方法在整体护理中具有显著的效果, 具有显著的优越性和安全性。

应用要点

本研究在实际的护理工作中具有较好的指导意义, 并且对胆结石合并胃溃疡患者的临床护理有显著的指导作用, 且临床中应用常规护理联合综合护理干预方法的安全性高, 临床应用前景也比较广泛。

■名词解释

胆结石：又被称为胆石症，主要值得是胆囊内或者胆管内发生的结石疾病。

胃溃疡：是消化性溃疡中最为常见的消化系统疾病，好发于十二指肠、食管和胃处。

专门制定好合理的饮食方案；手术之前根据患者的自身性格特点而实施心理护理干预，达到手术治疗的预期效果，从而避免出现一些术后的突发情况。

术后护理：在患者接受相关手术之后，提供心电监护，检测患者的血氧饱和度和各项身体指标，确保手术能够顺利进行，与此同时需要注意的是手术室的温度应该保持在29℃左右，医用水保证在37℃。胆结石合并胃溃疡手术过后的基础护理中需要密切观察患者的基础病情，监测患者的基本生命体征变化；积极预防相关并发症，出现并发症之后需要立即采取相应措施进行处理；针对患者术后以及术后的机体状况，适时调整好患者的饮食计划；对于出院患者需要进行健康指导，防止并发症的发生。

心理护理：由于胆结石合并胃溃疡患者的病程时间比较长，所以很难治愈，在患者治疗过程中的积极性比较低，对治愈的信心不够强，导致患者出现焦虑和抑郁等情绪，加强对患者的心理干预，多多鼓励患者，增强患者的治病信心。

用药指导：对服用抗酸药物治疗的患者，在治疗过程中严禁服用乳制品和酸性食物；对服用铋剂治疗患者，需要在饭前服用相关药物。

胃溃疡合并胆结石患者具有治愈时间难和起病缓慢等特点，临床中认为产生胃蛋白酶分泌失衡和幽门螺旋杆菌感染等是引发胃溃疡合并胆结石患者的主要影响因素，护理方法中以综合护理方案为主^[11-13]。本文研究结果显示实验组患者术后平均住院时间和结石复发率远远低于对照组患者($P<0.05$)。采取综合护理干预方法能够有效降低患者的结石复发率

和术后平均住院时间，值得广泛推广^[14,15]。

4 参考文献

- 1 沈琴. 临床护理路径及术后延续护理在内镜治疗胆结石患者的临床效果. 国际护理学杂志 2014; 33: 838-840
- 2 徐玲, 尚炳英, 周莉莉, 张则艳, 夏范翠. 胃溃疡患者实施个体化健康教育处方对医学知识知晓率及护理满意度的影响. 国际护理学杂志 2015; 16: 2966-2968, 2969
- 3 吴文文, 曹卫乐. 针对性护理应用于慢性胃溃疡126例的临床效果分析. 中国基层医药 2013; 20: 2547-2548
- 4 罗义华. 个体化护理对胆结石手术患者心理状态及生活质量的影响. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 26-27, 28
- 5 王海燕. 临床护理路径在糖尿病患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用效果评价. 中华现代护理杂志 2013; 48: 4133-4135
- 6 梁婉红, 陈利芳, 黄芳, 张婷婷, 刘志鑫. 临床护理路径及术后延续护理对内镜治疗胆结石患者的影响. 护理实践与研究 2016; 13: 69-70
- 7 李敏, 杨金舒, 肖信平, 罗尚书. 应用Orem自护理论护理干预对胃溃疡患者生活质量的影响. 实用医院临床杂志 2014; 11: 183-185
- 8 齐慧贞. 全程优质护理对胆结石术后患者的心理健康度和护理满意度的影响. 国际呼吸杂志 2016; 35: 957-960
- 9 武晓勇, 马海宁, 黄博. 腹腔镜胆囊切除术联合内镜下括约肌切开术与传统胆囊切除联合胆总管切开取石术对患者生存质量的影响比较. 中国医药 2012; 7: 1544-1546
- 10 夏捷, 张跃, 包雪青. 人性化护理干预对胆结石患者术前情绪的影响. 中华现代护理杂志 2014; 20: 4203-4205
- 11 王运华, 赵学华. 全程优质护理对胆结石术后出院患者心理健康和护理满意的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 100-102
- 12 柳爱书. 全面护理模式在胆结石患者护理中的具体应用及其效果观察. 国际护理学杂志 2015; 34: 321-323
- 13 刘少佳, 杨芳, 石正娟, 何清秀. 个体化护理对胆结石择期手术患者术前负性情绪及术后生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2016; 20: 86-88
- 14 孙晶, 王六尾. 系统护理干预对慢性胃炎及胃溃疡患者疗效、不良心理及生活质量的影响研究. 中国医药导报 2013; 10: 130-132
- 15 杨瑛, 郑阿娟. 针对性护理在慢性胃溃疡患者护理中的应用效果. 国际护理学杂志 2013; 32: 2527-2528

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



■同行评价

胆结石合并胃溃疡在临床中也比较常见，胆结石会导致胃溃疡疾病的发生，临床中常利用外科手术方式，提供综合护理干预方式能够显著提高患者的总满意率，降低结石复发率，本研究设计尚合理，写作规范，语言流畅。

中医护理对尿毒症合并胃炎患者护理质量的影响

吴静芳, 董虹丽

吴静芳, 衢州市中医医院血透室 浙江省衢州市 324000

董虹丽, 衢州市中医医院肾内科 浙江省衢州市 324000

吴静芳, 主管护师, 主要从事血液净化护理学、中医护理学、内科护理学方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由吴静芳完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由吴静芳与董虹丽完成; 本论文写作由吴静芳完成。

通讯作者: 吴静芳, 主管护师, 324000, 浙江省衢州市衢化路117号, 衢州市中医医院血透室。

wujingfanghl@zjqzhou.yiyuan.com

电话: 0570-3081149

收稿日期: 2017-04-07

修回日期: 2017-05-02

接受日期: 2017-05-11

在线出版日期: 2017-06-18

Chinese medicine-based nursing in uremia patients with gastritis: Nursing effect and impact on nursing quality

Jing-Fang Wu, Hong-Li Dong

Jing-Fang Wu, Hemodialysis Room, Quzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Hong-Li Dong, Department of Nephrology, Quzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jing-Fang Wu, Nurse-in-Charge, Hemodialysis Room, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 117 Quhua Road, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. wujingfanghl@zjqzhou.yiyuan.com

Received: 2017-04-07

Revised: 2017-05-02

Accepted: 2017-05-11

Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the nursing effect of TCM nursing in uremia patients with gastritis and its impact on nursing quality.

METHODS

Ninety-five patients with uremia and gastritis were enrolled from March 2015 to August 2016. The patients were randomly divided into a control group ($n = 45$) and an observation group ($n = 45$). Both groups were given conventional nursing care, and the observation group was additionally given Chinese medicine-based nursing care. The quality of life was evaluated with the simple health questionnaire.

RESULTS

Anxiety score (30.81 ± 2.57) and depression score (33.26 ± 4.15) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Scores of physiological function (58.31 ± 15.12), health status (58.41 ± 12.42), social function (73.26 ± 9.85), affective function (54.36 ± 8.74), and mental health (77.46 ± 8.32) were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The degree of satisfaction to nursing was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

In the course of treatment of sepsis patients with gastritis, traditional Chinese medicine-based nursing combined with conventional care can improve the quality of care in uremia patients with gastritis.

背景资料

尿毒症是临床上常见的疾病, 主要是由于诸多肾脏疾病发生终末期引起的临床综合征, 患者发病后临床上表现为水电解质紊乱、酸碱失衡等, 部分患者合并胃炎, 严重影响我国老年患者健康, 如何更好的方法提高患者护理质量在临床中具有重要的意义。

同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科; 石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房; 王承党, 教授, 福建医科大学附属医院消化内科

■ 研发前沿

尿毒症合并胃炎的护理一直以来是临床中关注的重点, 尤其对合并多种疾病患者的预防方案的选择存在众多问题, 提高护理质量满意度是临床护理过程中需要考虑的问题。

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

Key Words: Sepsis; Gastritis; Routine nursing; Chinese medicine care; Nursing quality; Satisfaction

Wu JF, Dong HL. Chinese medicine-based nursing in uremia patients with gastritis: Nursing effect and impact on nursing quality. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1583-1586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1583.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1583>

摘要

目的

观察中医护理在尿毒症合并胃炎患者中的护理效果及对护理质量的影响。

方法

取2015-03/2016-08医院收治疗尿毒症合并胃炎患者90例, 采用随机数字法分为对照组($n = 45$)和观察组($n = 45$)。对照组采用常规方法护理, 观察组在对照组基础上联合中医护理, 采用简易健康调查量表对2组护理前、后生活质量进行评定, 比较2组护理效果及对护理质量满意度的影响。

结果

观察组护理后焦虑评分 30.81 ± 2.57 分、抑郁评分 33.26 ± 4.15 分, 低于对照组($P < 0.05$); 观察组护理后生理机能 58.31 ± 15.12 分、健康状况 55.12 ± 12.12 分、精神健康 77.46 ± 8.32 分、躯体疾病 58.41 ± 12.42 分、社会功能评分 73.26 ± 9.85 分及情感功能评分 54.36 ± 8.74 分, 高于对照组($P < 0.05$)。2组护理满意度比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

尿毒症合并胃炎患者治疗过程中在常规护理基础上联合中医护理效果理想, 能提高护理质量满意度, 值得推广应用。

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

关键词: 脓毒症; 胃炎; 常规护理; 中医护理; 护理质量; 满意度

核心提要: 临床中对于尿毒症合并胃炎的护理采用中医护理能提高护理质量。同时, 该方法的实施能降低临床复发率, 临床应用价值高。

吴静芳, 董虹丽. 中医护理对尿毒症合并胃炎患者护理质量的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1583-1586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1583.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1583>

0 引言

尿毒症是临床上常见的疾病, 主要是由于诸多肾脏疾病发生终末期引起的临床综合征, 患者发病后临床上表现为水电解质紊乱、酸碱失衡等, 严重影响患者健康^[1]。胃炎属于是消化系统疾病, 多由于幽门螺杆菌感染或消化液侵袭性引起, 当尿毒症合并胃炎时两种疾病将会相互补充, 加剧疾病发展。目前, 临床上对于脓毒症合并胃炎以血液透析治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳^[2]。文献报道^[3,4]显示: 中医护理在尿毒症合并胃炎患者中效果理想, 能提高患者生活质量, 降低并发症发生率, 但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨中医护理在尿毒症合并胃炎患者中的护理效果及对护理质量的影响。取2015-03/2016-08医院收治疗尿毒症合并胃炎患者90例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-03/2016-08医院收治疗尿毒症合并胃炎患者90例, 采用随机数字法分为对照组($n = 45$)和观察组。对照组45例, 男26例, 女19例, 年龄为43-71岁, 平均年龄为 65.31 ± 4.37 岁, 血液透析治疗时间4 mo-3 年, 平均治疗时间为 2.12 ± 0.47 年。患者中, 27例慢性胃炎, 18例胃溃疡。观察组45例, 男27例, 女18例, 年龄为42-72岁, 平均年龄为 64.93 ± 4.31 岁, 血液透析治疗时间为5 mo-4年, 平均治疗时间为 2.09 ± 0.45 年。患者中, 28例慢性胃炎, 17例胃溃疡。纳入标准: (1)符合尿毒症临床诊断标准^[5]; (2)均经胃镜检查、生化指标检查确诊为胃炎^[6]; (3)本课题均经医院伦理委员会批准同意, 且自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符尿毒症合并胃炎临床诊断标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并心脑血管疾病、肺部疾病者。2组患者性别、年龄、血液透析治疗时间比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 护理方法: 入院后完善相关检查, 结合检

■ 相关报道

尿毒症合并胃炎的预防已经有相关的报道, 常规护理虽然能满足治疗需要, 但是患者护理缺乏针对性, 护理质量较低。有研究提出, 尿毒症合并胃炎应用中医护理效果理想, 能获得更好的预防效果。

表 1 2组护理前、后焦虑、抑郁评分比较 ($n = 45$, mean \pm SD)

分组	焦虑评分		抑郁评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	46.31 \pm 4.15	30.81 \pm 2.57	43.15 \pm 4.31	33.26 \pm 4.15
对照组	46.40 \pm 4.18	38.26 \pm 3.21	43.11 \pm 4.30	39.21 \pm 4.29
t 值	0.195	18.252	1.284	20.441
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 2 2组护理后生活质量评分比较 ($n = 45$, mean \pm SD)

分组	生理机能	健康状况	精神健康	躯体疾病	社会功能	情感功能
观察组	58.31 \pm 15.12	55.12 \pm 12.12	77.46 \pm 8.32	58.41 \pm 12.42	73.26 \pm 9.85	54.36 \pm 8.74
对照组	38.16 \pm 12.53	40.78 \pm 10.51	52.16 \pm 7.84	39.16 \pm 10.85	50.16 \pm 8.98	36.43 \pm 7.99
t 值	18.284	20.315	21.415	17.472	23.125	16.049
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

■创新亮点

本研究对尿毒症合并胃炎的护理方法进行分析, 并且认为中医护理在尿毒症合并胃炎患者护理中具有显著的效果。

查结果、临床表现制定相应的治疗方案。对照组采用常规方法护理方法: 入院后护士向患者宣传、教育疾病相关知识, 告知患者即将进行的治疗方法^[7]。同时, 护士加强患者基础护理, 提高患者治疗依从性, 充分发挥患者依从性和配合度。观察组在对照组基础上联合中医护理方法: (1)情志护理。尿毒症合并胃炎患者症状相对严重, 容易威胁患者生命, 再加上血液透析治疗时间较长, 患者内心不免产生恐惧害怕等心理。护士应加强患者心理评估, 根据评估结果制定有效的情志护理, 让患者整个治疗过程中保持良好的心理状态, 降低并发症发生率^[8]; (2)按摩护理。血液透析时容易造成患者产生严重的反应, 如: 头痛等, 护士应加强患者按摩护理, 取天门穴、丰隆穴、百会穴等进行按摩, 该患者头痛症状, 提高临床治疗效果, 促进患者早期恢复^[9]; (3)中医饮食护理。尿毒症患者常表现为食欲不振、消化不良等, 基于上述特点患者应为学生提供丰富的营养剂易于消化食物, 尽可能让患者饮食营养价值较高的食物, 为患者提供流质及半流质食物。对于合并呕吐患者, 可以含服姜片等, 必要时提供枸杞子、山药等食物^[10]; (4)足浴护理。根据患者情况取3 g酸枣、5 g菊花、2 g制远志等对患者进行足浴、熏蒸, 治疗时间为10 min, 治疗完毕后加入冷水, 调整43 ℃左右, 让患者进行30 min泡脚, 每天睡前足浴1次^[11]。

1.2.2 观察指标: (1)心理评估。采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)与抑郁自评

量表(Self-rating Depression Scale, SDS)对2组护理前、后焦虑、抑郁情况进行评分, 得分越低, 心理波动越大; (2)生活质量。采用简易健康调查表量表对2组护理后生活质量进行评定, 包括: 生理机能、健康状况、精神健康、躯体疾病、社会功能及情感功能, 得分越高, 护理质量越高^[12]; (3)护理质量满意度。采用自拟问卷调查表对2组护理后满意度情况进行评分, 总分100分, 得分 ≥ 90 分满意, 得分70-89分一般, 得分<70分不满意^[13]。

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

2 结果

2组患者护理前焦虑、抑郁评分比较, 差异均无统计学意义($t = 0.195, 1.284, P>0.05$); 观察组护理后焦虑、抑郁评分, 低于对照组($t = 18.252, 20.441, P<0.05$, 表1)。

观察组患者护理后生理机能、健康状况、精神健康、躯体疾病、社会功能及情感功能评分, 均高于对照组($t = 18.284, 20.315, 21.415, 17.472, 23.125, 16.049, P<0.05$, 表2)。

2组患者护理满意度比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.015, P<0.05$, 表3)。

3 讨论

尿毒症是临床上常见的疾病, 又称为慢性肾衰

■应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对尿毒症合并胃炎的预防具有指导作用, 且临床中应用中医护理效果理想, 能提高护理质量, 临床应用前景也比较广泛。

同行评价

本研究设计合理, 内容新, 对研究和临床都有较好的指导价值。

表 3 2组护理满意度比较 [n = 45, n(%)]

分组	满意	一般	不满意	满意度
观察组	31(68.89)	12(26.67)	2(4.44)	43(95.56)
对照组	25(55.56)	10(22.22)	10(22.22)	35(77.78)
χ^2 值				6.015
P值				<0.05

竭, 是指多种肾脏疾病导致的肾脏渐进性的、不可逆性的减退症状, 从而引起代谢紊乱, 部分患者合并胃炎, 容易加剧疾病的发展、发展, 影响患者健康。目前, 临床上对于尿毒症合并胃炎以血液透析治疗为主, 但是患者预后较差, 难以达到预期的护理效果。同时, 部分患者治疗过程中由于缺乏理想的护理方法, 导致患者预后较差, 护理质量较低, 难以达到预期的治疗效果。

近年来, 中医护理在尿毒症合并胃炎患者治疗过程中得到应用, 且效果理想^[1]。本研究中, 2组护理前焦虑、抑郁评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组护理后焦虑、抑郁评分, 低于对照组($P<0.05$)。由此看出: 中医护理的实施有助于降低患者心理波动, 提高治疗依从性。中医护理属于是一种新型的护理模式, 该护理能从饮食、情志、足浴、按摩等护理角度对患者进行护理, 能有效改善患者心理状态, 提高护理质量。本研究中, 观察组护理后生理机能、健康状况、精神健康、躯体疾病、社会功能及情感功能评分, 高于对照组($P<0.05$)。提示: 中医护理的实施有助于提高患者生活质量, 改善患者症状。此外, 中医护理的实施能为患者提供营养输送, 在提高机体免疫的同时能有效的预防、减少感染。通过穴位按摩能有效的缓解疼痛等并发症, 促进血液循环, 提高患者治疗效果, 促进患者早期恢复^[14,15]。本研究中, 2组护理满意度比较差异有统计学意义($P<0.05$)。提示: 综合护理干预的实施有助于提高患者护理满意度。

总之, 尿毒症合并胃炎患者治疗过程中在常规护理基础上联合中医护理效果理想, 能提

高护理质量满意度, 值得推广应用。

4 参考文献

- 1 黄芳. 协同护理在血液灌流与血液透析治疗尿毒症伴皮肤瘙痒患者中的应用. 护理实践与研究 2013; 10: 63-64
- 2 霍中芬. 耳穴贴压及中药敷贴联合辨证施护对血液透析高血压患者的影响. 护理学杂志 2014; 29: 37-38
- 3 Aoki H, Sakai T, Murata H, Sumikawa K. Extent of sympathectomy affects postoperative compensatory sweating and satisfaction in patients with palmar hyperhidrosis. J Anesth 2014; 28: 210-213 [PMID: 23925652 DOI: 10.1007/s00540-013-1692-7]
- 4 黄燕林, 李建英, 滕艳娟, 黄柳. 运动训练对尿毒症血液透析患者睡眠质量的影响. 中华现代护理杂志 2014; 49: 1753-1754, 1755
- 5 邵小红, 赵丽英, 黄水英, 陈军英, 张月英, 吴丽春. 细节护理干预对尿毒症血液透析患者并发症及生活质量的影响. 护理与康复 2014; 13: 761-764
- 6 赖喜玉, 李爱霞, 李锦媛. 心理护理对尿毒症血液透析患者焦虑、抑郁状态的影响. 护理实践与研究 2014; 12: 136-136, 137
- 7 李敏, 刘璐, 汪茂宝. 细节护理干预在尿毒症血液透析患者中的应用价值. 国际护理学杂志 2013; 32: 1279-1281
- 8 陈婧利, 吴亿. 细节护理干预对尿毒症血液透析患者并发症及生活质量的影响探讨. 中国保健营养 2015; 5: 2-3
- 9 边雪燕. 细节护理干预对尿毒症血液透析患者并发症及生活质量的影响. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 15: 183-190
- 10 Guan JC, Bian W, Zhang XH, Shou ZF, Chen JH. Influence of peritoneal transport characteristics on nutritional status and clinical outcome in Chinese diabetic nephropathy patients on peritoneal dialysis. Chin Med J (Engl) 2015; 128: 859-864 [PMID: 25836603 DOI: 10.4103/0366-6999.154275]
- 11 吴燕波, 徐萍飞. 尿毒症合并冠心病患者行血液透析的临床护理分析. 河北医科大学学报 2013; 34: 192-194
- 12 鲁娟. 血液透析联合血液灌流及护理干预对尿毒症患者睡眠质量的影响. 国际护理学杂志 2014; 9: 3592-3594
- 13 何秀琼, 许凤莲. 血液透析联合血液灌流对维持性血液透析皮肤瘙痒病人的疗效观察. 全科护理 2015; 10: 390-391
- 14 巨梅, 司雅蓉. 尿毒症皮肤瘙痒患者的中医辨证分型及循证护理在尿毒症皮肤瘙痒患者中的应用效果. 环球中医药 2014; 7: 129-130
- 15 Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, Jüppner H, Jonsson KB. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. Endocrinology 2004; 145: 3087-3094 [PMID: 14988389 DOI: 10.1210/en.2003-1768]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



肠溶片治疗胆道结石术后消化不良影响

李道快

李道快, 苍南县人民医院普外科 浙江省温州市 325800

李道快, 副主任医师, 主要从事肝胆外科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由李道快单独完成.

通讯作者: 李道快, 副主任医师, 325800, 浙江省温州市苍南县灵溪镇玉苍路195-243号, 苍南县人民医院普外科.
qaz1234@sos.com.cn
电话: 0577-64761449

收稿日期: 2017-04-19

修回日期: 2017-05-04

接受日期: 2017-05-11

在线出版日期: 2017-06-18

Compound azintamide enteric-coated tablets for treatment of gastrointestinal dyspepsia after gastrointestinal surgery

Dao-Kuai Li

Dao-Kuai Li, Department of General Surgery, Cangnan People's Hospital, Wenzhou 325800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dao-Kuai Li, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Cangnan People's Hospital, 195-243 Yucang Road, Lingxi Town, Cangnan County, Wenzhou 325800, Zhejiang Province, China. qaz1234@sos.com.cn

Received: 2017-04-19

Revised: 2017-05-04

Accepted: 2017-05-11

Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of compound azintamide enteric-coated tablets in the

treatment of gastrointestinal dyspepsia after gastrointestinal surgery.

METHODS

From October 2014 to December 2016, 90 patients with gastrointestinal dyspepsia were randomized into a control group ($n = 45$) and an observation group ($n = 45$). The control group was treated with compound digestive enzyme capsules, and the observation group was treated with compound azintamide enteric-coated tablets. The clinical efficacy and safety were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, times to disappearance of anorexia ($1.28 \text{ d} \pm 0.21 \text{ d}$), abdominal distension ($2.04 \text{ d} \pm 0.35 \text{ d}$), belching ($1.98 \text{ d} \pm 0.38 \text{ d}$), and abdominal pain ($2.13 \text{ d} \pm 0.41 \text{ d}$) were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was significantly lower in the observation group than in the control group ($13.33\% \text{ vs } 20.00\%$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Compound azintamide enteric-coated tablets are effective and safe in patients with gastrointestinal dyspepsia after gastrointestinal surgery.

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

Key Words: Gastrointestinal surgery; Gastrointestinal dyspepsia; Compound azintamide enteric-coated tablets; Compound digestive enzyme capsules; Therapeutic effect

背景资料

胆囊及胆道手术是临床上胆石症常用的手术, 包括: 腹腔镜胆囊切除术、胆总管切开取石术等, 通过手术能取尽结石, 去除病灶, 改善患者临床症状. 常规药物以复方消化酶胶囊治疗为主, 但是药物安全性较低, 导致患者治疗预后较差. 如何采取有效的治疗药物改善患者胃肠功能具有重要的意义.

同行评议者

李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

■ 研发前沿

胆道结石术后不良反应发生率问题一直是关注的问题, 常规药物以复方消化酶胶囊治疗为主, 但是药物安全性较低, 预后较差。研究显示: 将复方阿嗝米特肠溶片用于胆道结石术后消化不良治疗中效果理想, 能提高护理质量及安全性。

Li DK. Compound azintamide enteric-coated tablets for treatment of gastrointestinal dyspepsia after gastrointestinal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1587-1590 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1587>

摘要

目的

探讨复方阿嗝米特肠溶片对治疗胆道结石术后消化不良的影响。

方法

取2013-10/2016-12苍南县人民医院普外科收治胆道术后消化不良患者90例, 电脑抽取随机数字法分为对照组($n = 45$)和观察组($n = 45$)。对照组采用复方消化酶胶囊治疗, 观察组采用复方阿嗝米特肠溶片治疗, 比较2组临床疗效及安全性。

结果

观察组治疗后食欲不振时间(1.28 ± 0.21 d)、腹胀消失时间(2.04 ± 0.35 d)、嗝气消失时间(1.98 ± 0.38 d)及腹痛等症状消失时间(2.13 ± 0.41 d), 均短于对照组($P < 0.05$); 观察组不良反应发生率为13.33%, 对照组为20.00%, 2组治疗2 wk药物不良反应发生率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

胆道结石术后消化不良患者采用复方阿嗝米特肠溶片治疗效果理想, 安全性高, 值得推广应用。

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

关键词: 胆道术后; 消化不良; 复方阿嗝米特肠溶片; 复方消化酶胶囊; 治疗效果

核心提要: 对于胆道术后消化不良患者采用不同药物治疗进行研究, 结果显示: 胃肠道术后消化不良患者采用复方阿嗝米特肠溶片效果理想, 能提高安全性, 具有较高的临床应用价值。

李道快. 肠溶片治疗胆道结石术后消化不良影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1587-1590 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1587>

0 引言

胆囊及胆道手术是临床上胆石症常用的治疗

方法, 包括: 腹腔镜胆囊切除术、胆总管切开取石术、经十二指肠镜取石等, 通过手术能取尽结石, 去除病灶, 改善患者临床症状^[1]。但是, 部分患者术后由于胆汁分泌不足、胆汁外引流, 缺乏消化酶, 导致患者术后消化不良症状发生率较高, 临床表现为饭后腹痛、恶心、嗝气、纳差等, 影响患者术后胃肠道功能恢复^[2,3]。常规药物以复方消化酶胶囊等为主, 药物虽然能改善患者症状, 但是药物安全性较低, 预后较差^[4,5]。文献报道^[6,7]显示: 将复方阿嗝米特肠溶片用于胃肠道术后消化不良患者中效果理想, 安全性较高, 能促进患者恢复, 但是该结论尚未得到进一步证实, 且在胆道手术术后应用较少。为了探讨复方阿嗝米特肠溶片在胆囊、胆道结石术后消化不良患者中的临床治疗效果, 取2013-10/2016-12苍南县人民医院普外科收治胆道术后消化不良患者90例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取胆道术后消化不良患者90例, 随机数字法分为2组。对照组45例, 男28例, 女17例, 年龄18-86岁, 平均年龄为 46.31 ± 4.28 岁。手术类型: 14例经十二指肠镜扩约肌切开取石术+鼻胆管引流术, 23例胆总管切开取石+T管引流术, 8例腹腔镜胆囊切除术。治疗组45例, 男29例, 女16例, 年龄19-85岁, 平均年龄为 47.12 ± 4.35 岁。手术类型: 13例经十二指肠镜扩约肌切开取石术+鼻胆管引流术, 25例胆总管切开取石+T管引流术, 7例腹腔镜胆囊切除术。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合于消化不良诊断标准^[8,9]; (2)均行胆囊或胆道手术治疗; (3)术后出现不同程度的恶心、呕吐、腹痛、纳差等; (4)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)不符合胆道术后消化不良临床诊断标准者; (2)排除胆道术后梗阻; (3)资料不全或难以配合治疗者; (4)合并心、肝、肾功能异常者。

1.2.2 治疗: 术后完善相关检查, 了解患者胃肠道消化不良出现的原因, 排除胆道术后梗阻, 结合临床表现制定相应的治疗方案。对照组采用复方消化酶胶囊治疗: 每次口服2粒复方消化酶胶囊, 3次/d, 连续服用2 wk(1个疗程)。观察组采用复方阿嗝米特肠溶片治疗: 每次口服2粒复方阿嗝米特肠溶片治疗, 3次/d, 连续服用2 wk(1个疗程)。2组患者均饭后服用, 治疗时饮

■ 相关报道

胆道结石术后消化不良患者采用复方消化酶胶囊治疗虽然能满足治疗需要, 但是不利于术后恢复, 预后较差。有研究提出, 胆道术后消化不良患者采用复方阿嗝米特肠溶片效果理想, 能提高治疗效果。

表 1 2组食欲不振、腹胀、暖气及腹痛等症状消失时间比较 ($n = 45$, mean \pm SD, d)

分组	食欲不振	腹胀	暖气	腹痛
观察组	1.28 \pm 0.21	2.04 \pm 0.35	1.98 \pm 0.38	2.13 \pm 0.41
对照组	4.39 \pm 0.32	3.89 \pm 0.51	3.28 \pm 0.47	5.01 \pm 0.65
t 值	19.284	20.441	17.471	15.396
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组药物不良反应发生率对比 ($n = 45$, $n(\%)$)

分组	轻微稀便	软便	药物过敏	血压升高	发生率
对照组	2(4.44)	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	3(6.67)
观察组	1(2.22)	2(4.44)	3(2.22)	2(2.22)	8(17.78)
χ^2 值	6.492				
P 值	<0.05				

■创新亮点

本研究对胆道术后消化不良患者不同药物治疗效果进行研究、分析,并且认为采用复方阿嗝米特肠溶片治疗效果理想,药物安全性较高,可以促进患者早期恢复。

食清淡,根据患者恢复情况增减药物剂量^[10,11]。

1.2.3 检测: (1)症状消失时间. 观察2组食欲不振、腹胀、暖气及腹痛等症状消失时间; (2)安全性. 观察2组治疗后2 wk内药物不良反应发生率情况,包括: 轻微稀便、软便、药物过敏、血压升高。

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

2 结果

2.1 2组食欲不振、腹胀、暖气及腹痛等症状消失时间比较 经比较,观察组治疗后食欲不振、腹胀、暖气及腹痛等症状消失时间均短于对照组($P<0.05$,表1)。

2.2 2组治疗后2 wk药物安全性比较 观察组不良反应发生率为13.33%,对照组为20.00%,2组治疗2 wk药物不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

3 讨论

胆道手术是临床上常见的手术,但是手术属于是一种侵入式操作,容易造成肠内细菌移位,再加上胆汁中胆固醇分泌或排出减少,造成肠道酸碱度平衡,导致患者术后消化不良发生率较高,不利于患者术后恢复。复方消化酶胶囊能改善患者症状,提高胃肠道功能,但是药物安全性较低,导致患者预后较差^[12,13]。

近年来,复方阿嗝米特肠溶片在胃肠道及

胆道术后消化不良患者中得到应用,且效果理想。本研究中,观察组治疗后食欲不振、腹胀、暖气及腹痛等症状消失时间,短于对照组($P<0.05$)。由此看出: 复方阿嗝米特肠溶片的使用有助于患者症状的改善,缩短症状改善时间。复方阿嗝米特肠溶片是临床上常用的治疗药物属于是一种新型的治疗药物,药物中含有胰酶成分,能调节机体胃肠道平衡,促进蛋白质、脂肪的消化与吸收,从而能调节患者胃肠道功能^[14]。同时,复方阿嗝米特肠溶片还能增加机体胆汁分泌量,有助于提高人体消化功能,快速改善患者症状,提高手术成功率,并且药物安全性较高,有助于降低药物不良反应发生率^[15]。

本研究中,观察组不良反应发生率为20.00%,对照组为13.33%,2组治疗2 wk药物不良反应发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。由此看出: 复方阿嗝米特肠溶片的使用具有较高的安全性,能提高患者治疗依从性。

总之,胆道术后消化不良患者采用复方阿嗝米特肠溶片治疗效果理想,安全性高,值得推广应用。

4 参考文献

- 1 孙菁,袁耀宗,房静远. 复方阿嗝米特肠溶片治疗胆囊切除术后消化不良的有效性和安全性: 随机、双盲、复方消化酶胶囊对照的多中心临床研究. 中华消化杂志 2014; 34: 178-182
- 2 靳斌,李蓉,路伟,惠莉,张永红,赵梦云. 伊托必利联合复方阿嗝米特治疗胆囊切除术后功能性消化不良的疗效分析. 医学综述 2013; 19: 3415-3417
- 3 孙菁,袁耀宗,房静远. 复方阿嗝米特肠溶片治疗胃肠道术后消化不良240例的多中心临床研究. 中华消化杂志 2015; 35: 753-757

■应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义,并且对胆道术后消化不良采用复方阿嗝米特肠溶片治疗效果进行研究,该研究相对深入,样本量适中,能为临床治疗提供依据和参考。

■名词解释

复方阿嗝米特肠溶片: 属于一种新型的治疗药物, 药物中含有胰酶成分, 能调节机体胃肠道平衡, 促进蛋白质、脂肪的消化与吸收, 从而能调节患者胃肠道功能。

■同行评价

本文内容实用, 有较好的参考价值。

- 4 陈欧, 羊建, 邱雄, 邵泽勇, 罗文杰, 周祥慧, 谢明荣, 陈侃, 徐应荣. 胃黏膜血清检测技术及Hp-IgG抗体在萎缩性胃炎、胃癌和功能性消化不良中的诊断价值. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 471-472
- 5 秦波, 张俊. 枳术宽中胶囊对功能性消化不良并抑郁患者的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 186-189
- 6 董文婷, 霍金海, 张海燕, 王伟明. 刺五加叶的药理作用研究进展. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 220-223
- 7 曾志聪, 潘艳, 宋银枝, 邹科文, 刘镇, 李阳, 张元贵, 吴子君, 黎钊宾, 刘晓铭. 功能性消化不良中医体质分型与焦虑抑郁关系调查分析. 吉林中医药 2014; 34: 1212-1214
- 8 彭惠平, 陆喜荣, 徐宏伟. 穴位敷贴联合胃炎片治疗功能性消化不良临床研究. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 124-125
- 9 秦波, 张俊. 枳术宽中胶囊对功能性消化不良并抑郁患者的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 186-189
- 10 李书良, 姬文燕, 李晶, 孔祥臣, 赵小慧. 疏肝解郁胶囊联合莫沙必利治疗功能性消化不良临床疗效观察. 中国医药科学 2014; 4: 63-65
- 11 丁彤, 杜斌. 中医药治疗功能性消化不良机制的研究进展. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 638-640
- 12 Sá MP, Ferraz PE, Escobar RR, Vasconcelos FP, Ferraz AA, Braile DM, Lima RC. Skeletonized versus pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 849-857 [PMID: 23446674 DOI: 10.1093/icvts/ivt012]
- 13 何峰, 覃岭. 健脾活血方治疗功能性消化不良脾胃气虚伴血瘀证的临床疗效. 检验医学与临床 2015; 12: 2037-2038
- 14 李伟冬, 贾林, 江舒曼, 黄耀星. 联合运用抗抑郁药治疗功能性消化不良疗效及安全性的Meta分析. 中华临床医师杂志 2013; 25: 1151-1156
- 15 Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, Pritchard DM, Pirmohamed M. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 48-56 [PMID: 22554233 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05118.x]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



PDCA循环模式对消化系统肿瘤癌痛患者口服止痛药依从性的影响

唐富平, 赵红艳, 范葵钰

唐富平, 赵红艳, 范葵钰, 广西中医药大学附属瑞康医院
肿瘤科 广西壮族自治区南宁市 530011

唐富平, 主管护师, 主要从事消化科及肿瘤科护理工作。

作者贡献分布: 本课题由唐富平与赵红艳共同设计; 标本收集与管理由唐富平、赵红艳及范葵钰共同完成; 数据管理及统计由赵红艳完成; 论文撰写由唐富平与范葵钰完成。

通讯作者: 唐富平, 主管护师, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院肿瘤科。
fupingtang1985@gxrkyy.cn
电话: 0771-2188081

收稿日期: 2017-03-22
修回日期: 2017-04-25
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-18

Effect of PDCA intervention on compliance of patients receiving oral analgesic medication for gastrointestinal cancer pain

Fu-Ping Tang, Hong-Yan Zhao, Kui-Yu Fan

Fu-Ping Tang, Hong-Yan Zhao, Kui-Yu Fan, Department of Oncology, Ruikang Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Fu-Ping Tang, Nurse-in-Charge, Department of Oncology, Ruikang Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. fupingtang1985@gxrkyy.cn

Received: 2017-03-22
Revised: 2017-04-25
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-18

Abstract AIM

To investigate the effect of plan do check action (PDCA) intervention on compliance of patients receiving oral analgesic medication for gastrointestinal cancer pain.

METHODS

Ninety-two patients suffering from gastrointestinal cancer pain were randomly divided into an experimental group ($n = 45$) and a control group ($n = 47$). All the patients were given appropriate oral analgesic medication according to their condition. Both groups were given drug therapy-related routine health education, and the experimental group was additionally given PDCA intervention. The follow-up period was 4 wk. The self-designed questionnaire of cancer pain awareness, drug compliance scale, and numerical rating scale were used to assess the patients' awareness of cancer pain, treatment compliance, and therapeutic effects, respectively.

RESULTS

Before intervention, the patients' awareness of cancer pain did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). After PDCA intervention, the awareness of cancer pain was significantly higher in the experiment group than in the control group ($P < 0.01$). The drug compliance and the pain score of the experiment group were both significantly improved compared with those of the control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$).

背景资料

疼痛是癌症患者最常见和最难忍受的症状之一,严重影响患者的生存质量,口服阿片类止痛药是癌症疼痛控制的首选方法。然而,临床中不遵医嘱服用止痛药物的行为普遍存在,依从性差正是疼痛不能得到有效控制的主要原因,因此,提高患者口服止痛药依从性对于疼痛控制具有重要作用。

同行评议者

李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学

■ 研究前沿

本研究着重观察计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)循环模式对于消化系统癌痛患者口服止痛药依从性运用效果, 为提高癌痛患者口服止痛药依从性探索有效方法和途径。

CONCLUSION

PDCA intervention can improve patients' awareness of cancer pain and treatment compliance, thereby enhancing the therapeutic effect.

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

Key Words: PDCA; Cancer pain; Compliance

Tang FP, Zhao HY, Fan KY. Effect of PDCA intervention on compliance of patients receiving oral analgesic medication for gastrointestinal cancer pain. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(17): 1591-1596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1591.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1591>

摘要

目的

探讨计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)循环模式改善消化系统癌痛患者口服止痛药依从性运用效果。

方法

将92例消化系统癌痛患者随机分为实验组和对照组(试验组45例, 对照组47例)。所有患者按病情需要给予相应种类及剂量的止痛药, 对照组按常规予以药物治疗相关健康教育, 实验组应用PDCA循环法, 即对产生依从性差的原因进行分析、总结, 并落实相应护理干预措施, 随访观察4 wk。采用服药依从性量表、数字疼痛评分法及自行设计的癌痛认知度调查表对2组患者进行干预前后的调查, 比较2组患者疾病癌痛认知知晓率、口服止痛药治疗依从性及治疗效果。

结果

2组患者干预前对癌痛的知晓率差异无显著性($P>0.05$), PDCA干预结束后, 实验组患者患者对癌痛知识的知晓率较干预前显著提高($P<0.01$)。实验组患者依从性得分及疼痛评分较对照组明显改善($P<0.01$, $P<0.05$)。

结论

通过实施PDCA循环模式, 以患者口服止痛药依从性为焦点, 不断进行评估、分析, 并进行相应护理干预, 可提高患者的消化系统癌痛患者认知程度, 有效改善口服止痛药治疗依从性, 提高治疗效果, 值得临床推广应用。

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

关键词: PDCA循环模式; 癌痛; 依从行为

核心提要: 癌痛患者不遵医嘱服止痛药物的行为普遍存在, 通过实施计划实施检查评价循环模式, 以患者口服止痛药依从性为焦点, 不断进行评估、分析, 并进行相应护理干预, 可提高患者的消化系统癌痛患者认知程度, 有效改善口服止痛药治疗依从性, 提高治疗效果。

唐富平, 赵红艳, 范葵钰. PDCA循环模式对消化系统肿瘤癌痛患者口服止痛药依从性的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1591-1596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1591.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1591>

0 引言

疼痛是癌症患者最常见和最难忍受的症状之一, 严重影响患者的生存质量, 已是一个全球范围的严重公共健康问题。据报道, 在初期和中期的癌症患者中有35%-45%经历着中度或重度的疼痛; 在疾病进展期, 75%的患者经历着不同程度的疼痛, 其中25%-30%的患者经受着严重的疼痛^[1]。根据WHO的三阶梯癌症疼痛治疗方案, 癌症疼痛的控制方法首选口服止痛药^[2], 然而, 临床中不遵医嘱服止痛药物的行为普遍存在, 依从性差正是疼痛不能得到有效控制的主要原因^[3,4]。因此, 提高患者对口服止痛药的依从性对于改善癌痛患者生活质量及预后具有重要意义。计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)循环是实施全面质量管理, 是临床上最常用的护理质量管理的科学程序^[5]。为提高癌痛患者口服止痛药的依从性, 本研究于2012-01/2013-09对广西中医药大学附属瑞康医院住院的92例消化系统肿瘤癌痛患者尝试使用PDCA循环模式, 取得良好的效果, 现将实践过程报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-01/2013-09广西中医药大学附属瑞康医院住院的消化系统肿瘤癌痛患者92例, 男性43例, 女性49例, 平均年龄为66.23岁 \pm 7.26岁, 均符合: (1)经病理证实为消化系统肿瘤患者; (2)年龄18-80岁; (3)VAS疼痛评分 \geq 4分, 需要药物干预, 并排除手术、骨折等其他病因引起的疼痛; (4)无智力和认知障碍; 无精神疾患, 无听力障碍, 能进行正常交流, 完成调查; (5)预计生存期 $>$ 3 mo; (6)患者及家属签署

■ 相关报道

临床护理工作中, 对于提高癌痛患者口服止痛药依从性的文献较多, 但以PDCA护理模式的应用仍鲜有报道, 本研究采用此模式进行干预, 循环的发现问题解决问题, 患者服药依从性明显提高。

研究同意书. 其中食管癌患者21例、胰腺癌14例、肝癌患者16例、胃癌患者22例、结肠癌患者19例. 入组患者按随机数字法分为2组: 试验组45例, 其中男21例, 女24例, 年龄为63.78岁 \pm 8.25岁; 对照组47例, 男25例, 女22例, 年龄为68.55岁 \pm 7.76岁, 2组患者的年龄、性别构成比、病程等方面无明显差别($P>0.05$), 具有可比性. 本研究通过广西中医药大学附属瑞康医院伦理委员会审查批准.

1.2 方法

1.2.1 干预方法: 对照组仅给予一般常规护理, 以健康教育为主, 包括口头讲解服用止痛药的目的、作用、必要性及不良反应等; 实验组按PDCA循环模式进行干预, 均干预4 wk(包括住院期间及出院后的随访). PDCA循环法由护士长全面负责, 责任组长、主管护士成立质量管理小组. 负责PDCA循环实施及质量检查, 进行全程服药督导, 治疗前后行量表评定. 具体方案如下.

1.2.2 计划阶段: 项目组成员全面了解患者口服止痛药依从性的现状, 以会议的形式, 每位成员思考后提出3条以上影响患者依从性差的原因并进行归纳汇总: (1)患者对疼痛本身、疼痛治疗及止痛药认知障碍^[6]. 部分患者认为癌痛是必然的, 不可避免的, 认为疼痛时疾病进展的表现, 不愿如实告诉医护人员; 认为服用止痛药有成瘾性和耐药性, Potter等^[7]的研究显示, 55.6%的患者担心止痛药成瘾, 39%的患者担心对止痛药产生耐药性; (2)治疗方案、疗效: 治疗方案过于复杂, 用药种类、次数过多, 疗效不佳, 易对患者造成负掇, 降低用药依从性; (3)医护人员指导不到位或指导错误, 患者未按时服药, 导致依从性差; (4)社会支持度低. 部分年纪较大的老人, 因为经济负担等原因, 家属推诿不关心, 医疗费用增加. 麻醉性止痛药物, 如: 美施康定、奥施康定、芬太尼透皮贴价格较贵, 需要长期服药, 部分癌痛患者经济负担大, 采取忍受疼痛, 或因经济困难造成拒绝接受止痛治疗, 或多种疾患并存, 用药种类繁多, 容易漏服药物; (5)心理因素. 有资料^[8]显示, 32.38%的癌痛患者存在紧张焦虑情绪, 认为癌症不能有效根治, 加之发作时的痛苦体验, 而产生焦虑恐惧情绪, 治疗信心降低, 当患者心理负担过重或丧失治疗信心时, 依从性则有所下降. 制定计划: 充分重视患者口服止痛药的

依从性, 并以此作为临床护理的一项重要的工作内容来完成. 针对产生依从性差的具体原因制定详细周密的护理计划, 包括对患者进行足够的健康教育, 重点讲解疼痛的概念和发生机制, 癌痛带来的危害, 介绍无需忍痛的观念, 长期口服止痛药的必要性, 服药时间和不良反应以及出现不良反应的治疗措施, 优化治理方案, 在不影响疗效的前提下减少口服止痛药的次数和剂量等, 改善患者对癌痛及止痛药的认知, 缓解患者紧张焦虑情绪; 正确引导家属与患者心理沟通与情感交流.

1.2.3 实施阶段: 是PDCA循环模式的核心环节, 先确定目标, 即提高患者服药依从性, 针对引起患者依从性差的不同原因, 按计划实施护理干预, 具体包括如下内容: (1)加强健康教育及疾病随访, 提高患者对癌痛本身及口服止痛药的认知水平. 如采用PPT课件形式对入院患者统一讲解癌痛发生的机制, 着重讲解口服止痛药的重要性、用药安全性及不良反应等, 对于文化程度较低的患者, 采用一对一的示范演讲, 语言生动形象, 通俗易懂, 态度和蔼可亲, 解除患者对口服止痛药的顾虑和恐惧, 使患者走出症状缓解即停药的误区, 告之患者如何避免或减轻口服止痛药引起的相关不良反应. 深化“无痛”理念. 告之患者口服止痛药的成瘾性及耐药性极小, 消除患者服药顾虑; (2)优化治疗方案. 入院后, 主管医生依据患者具体病情制定个体化止痛方案, 首先口服止痛药, 严格按照“三阶梯癌症疼痛治疗方案”选择止痛药, 提高疗效. 对不能经口服用的患者, 选用透皮贴剂, 避免用药复杂, 反复多次服药影响患者依从性; (3)入院后, 医护人员对患者进行按时按需口服止痛药的宣教, 早晚查房多次提醒患者及家属, 确保患者按时服药, 并告之患者若出现止痛药相关的不良反应, 及时告诉医护人员, 医护人员根据患者主诉及时采取治疗措施, 缓解或减轻不良反应; (4)加强对癌痛患者的社会支持度, 在确保疗效的同时尽量减少患者医疗费用, 通过开展健康讲座、建立“病友之家”等社会支持机构, 加强随访, 让患者家属参与癌痛控制的管理中来, 建立疼痛的日记记录, 定期检查记录情况和服药情况; (5)加强对患者的人文关怀, 告之患者癌痛是可以缓解和控制的, 缓解患者的焦虑紧张情绪, 增强患者的治疗信心, 从而提高患者对

■创新盘点

本研究尝试以PDCA护理模式对消化系统癌痛患者口服止痛药依从性进行干预, 着重于及时发现问题, 总结问题并分析及解决问题, 这一护理模式对于提高患者服药依从性具有明显改善作用, 值得临床推广应用.

应用要点

PDCA护理模式具有较强实用性和可操作性,在消化系统癌痛患者中应用可一定程度上提高口服止痛药依从性。

表 1 干预后2组患者依从性及疼痛减分率比较 $n(\%)$

分组	n	依从性得分(分)	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	47	7.23 ± 0.61	15(31.92)	16(34.04)	16(34.04)	65.96
实验组	45	12.06 ± 1.10 ^b	26(57.78)	11(24.44)	8(17.78)	82.22 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组。

治疗的配合程度。

1.2.4 检查阶段: 质量管理小组按不同时段要求, 由护士长定时检查是否达到预期目标。检查内容包括如下内容: 健康宣教是否有效; 患者是否知晓疼痛评分及服用止痛药的种类、剂量与方法, 护理工作质量是否符合要求, 护士是否及时了解患者心理状态及采取相应措施满足患者的护理需求; 患者及家属对护理工作的满意度; 检查前后患者量表完成情况等, 检查形式包括: 自查、科查及质控组查。

1.2.5 处理阶段: 根据护士长检查结果, 进行阶段性分析总结, 找出护理计划执行中存在的问题, 作为持续质量改进目标改进, 提出解决方案及防范措施, 从而转入下一个的循环, 重新制定新的目标及进度计划, 在不断往复中不断修正、完善干预计划。

1.2.6 观察指标及方法: 采用问卷量表评分方式进行, 所有入组患者干预前在责任护士的指导下填写采用统一指导语向被调查者详细说明填写量表的方法, 在1 h内完成, 并立即收回。对文化程度低不能完成量表问卷的患者, 由患者口述, 责任护士代写, 在完成护理干预后1 d内再进行一次量表测评, 以评定干预的效果。服药依从性量表评定: 参照国内余红春等学者^[9]设计的依从性量表(信度系数为0.891, 效度系数为0.90)判别标准了解患者对口服止痛药的依从程度, 包括5个项目: 痛时才服药、漏服药、减量服药、不按时服药、不服药。每个项目设3个等级, 分别为没有(3分)、有时(2分)、经常(1分), 选择“经常”、“有时”的为不良因素。总分越高, 说明依从性越好。总分 ≥ 12 分时依从性较好, 6-11分为依从性一般, ≤ 5 分为依从性差。数字疼痛评分减分率: 干预前后采用0-10级线性视觉模拟评分法评定患者疼痛程度, 标尺从左到右依次标有0-10的数字, 0代表无痛, 1代表最轻微的疼痛, 10代表最严重的疼痛, 数字越大, 表示疼痛强度越大。使用时先

向患者解释, 由患者标出自觉疼痛程度在标尺中所处的位置。比较干预前后疼痛评分减分率。SDS减分率 $>50\%$ 为显效; 减分率25%-49%为有效; SDS减分率 $<25\%$ 为无效。其中总有效率 = (显效例数+有效例数)/(显效例数+有效例数+无效例数) $\times 100\%$ 。

癌痛治疗认知度: 采用自行设计调查问卷, 包括: 一般资料: 包括患者性别、年龄、病程等。患者对癌痛知识的了解: 从癌痛机制、临床表现、口服止痛药治疗的重要性的认识程度、服药方法、不良反应观察及处理、阿片类药物成瘾及药物依赖的概念、其他非药物性止痛方法等10个问题, 满分为100分, 回答正确80分以上为知晓。

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计, 所有数据行描述性分析、正态性检验及方差齐性检验, 在描述性分析中, 对于正态分布的数据, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 正态分布数据经方差齐性检验后采用独立样本的 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预后2组患者依从性及疼痛减分率比较 干预结束后, 实验组依从性得分较对照组显著提高($P < 0.01$); 实验组疼痛减分总有效率为82.22%, 对照组改善总有效率为65.96%, 2组比较有统计学差异($P < 0.05$, 表1)。

2.2 干预前后2组患者对癌痛认知情况的比较 2组患者干预前对癌痛知识的知晓率差异无显著性($P > 0.05$); 干预后, 实验组患者知晓率较干预前显著提高($P < 0.01$); 干预后较对照组亦显著提高($P < 0.01$, 表2)。

3 讨论

癌痛是长期慢性的过程, 口服止痛药是治疗癌痛的首先方法^[2], 近年来, 随着三阶梯止痛原则的普及, 按时正确口服止痛药, 80%-90%的疼

表 2 干预前后2组患者对癌痛认知情况的比较

分组	n	时间	知晓例数(n)	知晓率(%)
对照组	47	干预前	14	29.79
	47	干预后	25	53.19 ^a
实验组	45	干预前	12	26.67
	45	干预后	37 ^{bd}	82.22 ^{bd}

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 干预前; ^d $P<0.01$ vs 干预后的对照组。

痛都能得到缓解^[10]。因此,口服止痛药的依从性行为直接关系到癌痛的治疗效果。依从性是指患者对规定执行的医疗护理,接受和服从的客观行为和程度。然而,癌症患者所承受的疼痛不能得到有效缓解,是世界范围所面临的难题,依从性差正是疼痛不能得到有效控制的主要原因之一^[3,4],而造成患者依从性差的原因是多方面的,主要有以下三大方面:(1)患者个人因素。患者对癌痛本身及止痛药认知不足,对疾病缺乏正确认识,认为癌痛病不能治愈,对前途缺乏信心,对口服止痛药有顾虑,或惧怕止痛药引起的不良反应,自行停药或漏服药物;(2)医护因素。医生制订的止痛方案过于复杂,用药种类、次数过多,疗效不佳影响患者依从性,医护人员对服药时间、频率的指导不到位,患者未按时服药;(3)社会因素。传统的卫生宣传对提高癌痛知识和自我控制能力不足,患者家庭支持力度低或长期口服止痛药,造成经济负担重。因此,如何针对如上原因展开有效护理,对于改善患者口服止痛药依从性,提高癌痛控制率具有重要意义。

PDCA模式是美国质量管理专家戴明博士根据客观规律总结提出,是广泛应用于质量管理的标准化、科学化的循环体系^[5],其主要特点是按照制定的质量管理计划,从实施、审核评价到整改循环不断的运转,达到提高管理质量的不断提升^[11]。因其对质量控制的全面性、持续改进性、不断提升性而在护理工作中受到越来越多的推崇^[12-15]。目前,PDCA护理模式在口服止痛药依从性干预方面的运用鲜有报道,本研究以口服止痛药的依从性为切入点,运用PDCA护理模式进行干预,多角度多环节分析检查者依从性差的病因,制定详细周密的护理计划,着重从改善患者对癌痛及口服止痛药的认知水平入手,实施过程中注重护理质量和疗效的改善,质量管理小组加强监督管理,

对运转过程中出现的问题和不足及时改进和纠正,干预结束后发现,实验组患者对癌痛知识的知晓率、依从性得分及疼痛减分率较干预前显著改善($P<0.01$),提示实施PDCA护理模式干预后,患者口服止痛药的依从性和疗效明显提高。

总之,PDCA护理模式可提高消化系统肿瘤癌痛患者的疾病认知程度,可有效改善口服止痛药治疗依从性,提高治疗效果。

4 参考文献

- Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, Lau J, Carr DB. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 182-190 [PMID: 15813511]
- 余华琴, 刘月琴, 陈惠蓉, 胡果, 陈华英. 健康教育对癌性疼痛患者口服止痛药依从性的影响. *华西医学* 2008; 23: 615-617
- 陆雨晗, 尤黎明, 马双莲, 郭美珠, 张荔, 闻利红. 癌症疼痛患者对疼痛治疗的顾虑与遵医行为. *中国疼痛医学杂志* 2004; 10: 335-337
- 陆宇晗, 关珊, 马双莲. 疼痛教育项目提高癌症患者疼痛治疗效果的有效性评价. *中国疼痛医学杂志* 2006; 12: 280-283
- 王丽华, 缪滔, 朱玲凤, 程凤敏. 运用PDCA模式管理病区环境. *中华护理杂志* 2011; 46: 893-895
- 韦燕, 莫显伟. 癌症患者相关障碍因素对癌痛治疗的影响. *医学综述* 2010; 16: 3739-3740
- Potter VT, Wiseman CE, Dunn SM, Boyle FM. Patient barriers to optimal cancer pain control. *Psychooncology* 2003; 12: 153-160 [PMID: 12619147 DOI: 10.1002/pon.627]
- 刘振静, 吴爱勤, 陈文. 癌症患者焦虑状态的相关因素. *中国心理卫生杂志* 2006; 20: 607-608
- 余红春, 陈玉娣. 癌症疼痛患者止痛治疗依从性的影响因素分析. *护理管理杂志* 2008; 8: 15-17
- Mercadante S. Predictive factors and opioid responsiveness in cancer pain. *Eur J Cancer* 1998; 34: 627-631 [PMID: 9713265 DOI: 10.1016/S0959-8049(97)10053-3]
- Williams HF, Fallone S. CQI in the acute care setting: an opportunity to influence acute care practice. *Nephrol Nurs J* 2008; 35: 515-522 [PMID: 18856084]
- 周如女, 罗玲, 周嫣, 王怡君, 朱佳, 宋黎翼, 冯芳茗, 金晶, 周莹, 吕剑虹, 徐励, 徐筠. 应用PDCA循环管理提高护理满意度的效果. *解放军护理杂志* 2013; 30: 48-51
- 陆瑞光, 陈利敏, 黄奕. PDCA循环在产房电子护理

■名词解释

计划实施检查评价(plan do check action, PDCA)称为“戴明环”,是美国质量管理专家戴明博士依据客观规律总结出来的,是一项标准化、规范化的实施全面质量管理需要遵循的科学程序。

■同行评价

癌痛治疗为临床难点, 文章选择癌痛干预, 具有一定的实用性.

- 14 病历质量控制中的应用. 解放军护理杂志 2012; 29: 64-65
胡妙仙, 谢红燕, 陶芳芳, 谢海萍. PDCA循环模式在急诊危重患者安全转运中的应用. 中国现代医生

- 2012; 50: 122-126
15 章玉兰, 杜菊媛. PDCA循环法在改善急诊留观患者睡眠障碍中的应用. 中国实用护理杂志 2010; 26: 19-20

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T₁, V_{max}不能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.

十二指肠乳头旁憩室合并胆胰疾病ERCP手术风险分析

陈峭峰, 唐志华, 余兴元, 刘志坚, 李国华, 周小江, 陈幼祥, 周晓东

陈峭峰, 刘志坚, 李国华, 周小江, 陈幼祥, 周晓东, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

唐志华, 景德镇市第一人民医院消化内科 江西省景德镇市 333000

余兴元, 南昌大学江西医学院 江西省南昌市 330006

陈峭峰, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的病因与防治研究.

作者贡献分布: 论文撰写与资料收集由陈峭峰与唐志华完成; 资料整理由余兴元完成; 临床操作由刘志坚、李国华、周小江、陈幼祥及周晓东完成; 论文校对审阅由周晓东完成.

通讯作者: 周晓东, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. yfyxd@163.com
电话: 0791-8692505

收稿日期: 2017-04-06

修回日期: 2017-05-02

接受日期: 2017-05-11

在线出版日期: 2017-06-18

Impact of periampullary diverticula on technical success and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Qiao-Feng Chen, Zhi-Hua Tang, Xing-Yuan Yu, Zhi-Jian Liu, Guo-Hua Li, Xiao-Jiang Zhou, You-Xiang Chen, Xiao-Dong Zhou

Qiao-Feng Chen, Zhi-Jian Liu, Guo-Hua Li, Xiao-Jiang Zhou, You-Xiang Chen, Xiao-Dong Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Zhi-Hua Tang, Department of Gastroenterology, Jingdezhen First People's Hospital, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Xing-Yuan Yu, Jiangxi Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Dong Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyxd@163.com

Received: 2017-04-06

Revised: 2017-05-02

Accepted: 2017-05-11

Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To investigate the association of periampullary diverticula (PAD) with pancreaticobiliary diseases as well as the impact of PAD on the technical success and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

A total of 1455 consecutive patients who underwent ERCP from January 2016 to December 2016 at The First Affiliated Hospital of Nanchang University were analyzed retrospectively. The patients were divided into a PAD group ($n = 293$) and a non-PAD group ($n = 1162$) according to the presence or absence of PAD. The rate of pancreaticobiliary diseases was analyzed and compared between the PAD group and non-PAD group, and the technical success rate of ERCP and the incidence of postoperative complications were also compared.

RESULTS

The rate of PAD increased with age ($P < 0.05$). The incidence rates of suppurative cholangitis and acute pancreatitis (AP) and carcinoma of the pancreatic head in patients with PAD were significantly higher than those in patients

背景资料

近年来, 随着内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的发展和运用使胆胰疾病的诊治不断向前迈进, 已成为诊治胆胰疾病的重要手段, 与此同时, 十二指肠乳头旁憩室(periampullary diverticula, PAD)的检出频繁出现, PAD的存在对胆胰疾病发生率、ERCP术成功率及其并发症发生率的影响, 便成为当下消化界研究热点.

同行评议者

白松, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科; 江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部

■ 研究前沿

每年都有大量患者在行ERCP术时被发现和证实存在PAD, 归纳分析PAD并发胆胰疾病的成因机制以及讨论总结PAD对ERCP的手术风险显得尤为重要, 而当下如何处理及预防PAD给胆胰疾病的进展、ERCP操作困难及其手术并发症等所带来的不利影响, 这将是进一步的研究难点和重点。

without ($P < 0.05$). The rates of postoperative complications, such as hemorrhage, perforation, post-ERCP pancreatitis (PEP) and hyperamylasemia, were significantly higher in patients with PAD ($P < 0.05$). No significant differences was observed in the success rate of ERCP ($P > 0.05$).

CONCLUSION

PAD is associated with an increased rate of pancreaticobiliary diseases as well as the occurrence of postoperative complications of ERCP. However, the presence of PAD dose not affect the technical success rate of ERCP.

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

Key Words: Periapillary diverticula; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Biliary calculi; Pancreatitis; Complication; Incidence

Chen QF, Tang ZH, Yu XY, Liu ZJ, Li GH, Zhou XJ, Chen YX, Zhou XD. Impact of periapillary diverticula on technical success and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1597-1604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1597.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1597>

摘要

目的

探讨十二指肠乳头旁憩室(periapillary diverticula, PAD)与胆胰疾病的关系, 及其对内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)的成功率和手术相关并发症的影响。

方法

回顾性分析2016-01/2016-12在南昌大学第一附属医院接受ERCP术的1455例患者的病例资料, 按患者是否有PAD, 分为PAD组(293例)和非PAD组(1162例), 分析并比较2组之间胆胰疾病的发生率、ERCP手术成功率及其术后并发症发生率。

结果

PAD发生率随年龄的增大而升高($P < 0.001$)。PAD组胆系结石发生率高于非PAD组($P = 0.012$)。PAD组化脓性胆管炎、急性胰腺炎、胰头癌发生率均高于非PAD组($P < 0.05$)。PAD组ERCP术后出血、穿孔、术后胰腺炎、高淀粉酶血症等并发症发生率均高于非PAD组($P < 0.05$)。2组ERCP术成功率无明显差异($P > 0.05$)。

结论

PAD容易并发胆胰疾病, 会增加ERCP并发症发生率, 但对ERCP术成功率没有影响。

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

关键词: PAD; ERCP; 胆系结石; 胰腺炎; 并发症; 发生率

核心提要: 本文通过对南昌大学第一附属医院行内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)的1455例临床资料进行回顾性分析, 发现合并有十二指肠乳头旁憩室(periapillary diverticula, PAD)的患者更易并发多数胆胰疾病, 但也存在少数例外。此外, PAD无疑会增加ERCP并发症发生率, 却在注意术式、细节及熟练内镜操作技巧的前提下, 不会明显影响ERCP手术成功率。

陈峭峰, 唐志华, 余兴元, 刘志坚, 李国华, 周小江, 陈幼祥, 周晓东. 十二指肠乳头旁憩室合并胆胰疾病ERCP手术风险分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1597-1604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1597.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1597>

0 引言

十二指肠乳头旁憩室(periapillary diverticula, PAD)通常是十二指肠降段内侧距离大乳头2-3 cm以内的局部肌层先天缺陷而导致的黏膜或黏膜下层组织的囊袋状膨出^[1,2], 是次于结肠憩室之后最常见的消化道憩室^[3]。1710年由Chomel首次报道PAD, 其检出率因检查方式而异, 如磁共振胆胰管成像、多层螺旋CT、胃肠钡餐造影、内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)等, 其中在ERCP术中的检出率为5%-23%^[4]。这种病理性疝多为后天形成^[5], 发病率与年龄成正相关, 发病高峰于50-60岁之间。临床发现, 绝大多数PAD无典型的临床症状^[6], 只有约5%的患者会出现并发症, 如出血、穿孔、胰腺炎等, 通常将PAD合并肝、胆、胰等疾病统称为乳头旁综合征或Lemmel症候群^[7]。那么, PAD是否跟胆胰疾病有关, 抑或跟哪些胆胰疾病有关; PAD的存在是否会增大ERCP手术的难度, 影响手术成功率以及对ERCP手术并发症是否产生影响均有待相关研究进一步证实, 这便是本文研究重点。

表 1 PAD组与非PAD组患者性别、年龄分布 $n(\%)$

项目	n	PAD组($n = 293$)	非PAD组($n = 1162$)	P 值
性别				0.480
男	728	152(20.88)	576(79.12)	
女	727	141(19.39)	586(80.61)	
年龄(岁)				<0.001
<40	348	13(3.74)	335(96.26)	
40-49	483	65(13.46)	418(86.54)	
50-59	139	39(28.06)	100(71.94)	
60-69	163	55(33.74)	108(66.26)	
>70	322	121(37.58)	201(62.42)	

PAD: 十二指肠乳头旁憩室.

相关报道

现有研究报道PAD对Oddis括约肌功能及EST胆总管取石的影响, 以及PAD与胆管结石复发的风险分析.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2016-01/2016-12在南昌大学第一附属医院行ERCP的手术患者1455例. 首次检出合并有PAD的患者293例, 其中男性152名, 女性141名, 平均年龄为66岁; 非PAD的患者有1162例, 男性576名, 女性586名, 平均年龄为54岁. 采用日本Olympus TJF-240、TJF-260v及配套的冷光源、智能高频电发生器, 乳头切开刀, 造影导管, 取石网篮, 扩张球囊, Boston公司黄斑马导丝, 鼻胆管, 胆管支架, 胰管支架等.

1.2 方法 结合患者术前腹部彩超、腹部CT、MRCP以及血常规、凝血功能、肝肾功能、血淀粉酶等实验室检查, 初步了解患者一般情况. 规范的术前准备后由内镜专家按常规ERCP方法操作, 镜下观察十二指肠乳头位置、形态、开口及PAD的类型、直径、数目等情况, 切开刀循导丝选择性胆管、胰管插管造影, 明确是否合并相关胆胰病变并根据术中情况采取相应处理方案, 如内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(magnetic resonance cholangiopancreatography, EST)、内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)、网篮球囊取石及碎石、胆道支架植入、胰管支架植入、鼻胆管引流术等, 观察治疗效果, 包括取石成功率及术后并发症情况等.

统计学处理 所有数据均应用SPSS19.0软件包分析处理, 分类变量采用 χ^2 检验或Fisher精确检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PAD与性别、年龄的关系 2组不同性别

PAD发病率进行统计学分析比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明PAD发病率与性别无明显关联. 不同年龄段患者PAD发病率比较, 差异具有统计学意义($P < 0.001$), 且PAD的发病率随年龄的增长而逐渐增高, 具体如表1所示.

2.2 PAD的类型与胆胰疾病、ERCP术后并发症、PAD的直径的关系 PAD按与十二指肠大乳头的相对位置不同分为3型: I型(包绕型): 56例(19.11%); II型(边缘型): 85例(29.01%); III型(并列型): 152例(51.88%), 其中单发憩室272例(92.83%)^[1,8,9]. 通常把直径>3 cm的憩室归为巨大憩室^[10]. 不同类型的PAD胆系结石、急性胰腺炎、术后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)、高淀粉酶血症的发生率均无统计学差异性($P > 0.05$), 而化脓性胆管炎、巨大憩室的发生率均有统计学差异($P < 0.05$), 其中并列型中化脓性胆管炎以及包绕型中巨大憩室的发生率均较其他2组更高, 且与其他2组比较差异都有统计学意义($P < 0.015$), 具体如表2所示.

2.3 PAD与胆总管结石直径、数量的关系 对临床资料分析发现, 胆总管结石的直径在PAD组与非PAD组间分布各有不同, 且胆总管结石直径 ≤ 2 cm时, 2组分布差异明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3). 另外, 胆总管结石的数量在2组之间分布亦有差异, 且差异有统计学意义($P = 0.002$).

2.4 PAD与胆胰疾病的关系 PAD组原发性胆总管结石、化脓性胆管炎、急性胰腺炎等发生率均高于非PAD组, 胆囊结石合并胆总管结石及胆道支架取除发生率却在非PAD组中更高, 但差异都具有统计学意义($P < 0.05$), 具体如表4

■ 创新盘点

本研究以大样本临床资料, 揭示了PAD与多种胆胰疾病的发生密切相关, 特别在不同憩室类型中某些疾病尤为多发, 以及PAD易并发多发性小结石而更有利于某些疾病的发生等方面凸显亮点, 本文重点分析总结了PAD与胆胰疾病、ERCP手术风险的密切联系, 能为广大读者提供必要临床经验.

表 2 PAD类型与PAD直径大小、胆胰疾病、ERCP并发症的关系 *n*(%)

憩室类型	胆系结石	化脓性胆管炎	急性胰腺炎	PEP	高淀粉酶血症	巨大憩室
包绕型	44(78.57)	5(8.93)	10(17.86)	5(8.93)	10(17.86)	12(21.43)
边缘型	67(78.82)	10(11.76)	20(23.53)	8(9.41)	10(11.76)	6(7.06)
并列型	129(84.87)	41(26.97)	36(23.68)	11(7.24)	15(9.87)	13(8.55)
<i>P</i> 值	0.393	0.002	0.649	0.822	0.288	0.013

PAD: 十二指肠乳头旁憩室; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影; PEP: 术后胰腺炎.

表 3 PAD与胆总管结石直径、数量的关系 *n*(%)

项目	<i>n</i>	PAD组	非PAD组	<i>P</i> 值
胆总管结石直径(cm)				
<1	863	200(83.33)	663(76.12)	0.017
1-2	191	28(11.67)	163(18.71)	0.010
2-3	40	7(2.92)	33(3.79)	0.521
>3	17	5(2.08)	12(1.38)	0.430
胆总管结石数量				0.002
多发	662	164(68.33)	498(57.18)	
单发	449	76(31.67)	373(42.88)	

PAD: 十二指肠乳头旁憩室.

所示. 在1455例患者中, ERCP术前合并急性胰腺炎有158例(PAD组66例, 非PAD组92例). 按急性胰腺炎病因不同进行分组, 胆囊结石合并胆总管结石患者中73例合并急性胰腺炎(PAD组39.66%; 非PAD组15.38%); 原发性胆总管结石112例(PAD组20.54%; 非PAD组8.67%), 胆囊切除术后胆总管结石70例(PAD组15.71%; 非PAD组3.66%), 胆管癌25例(PAD组16.00%; 非PAD组2.50%), 胰头癌14例(PAD组28.57%; 非PAD组3.70%), 各自进行统计学分析, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 具体如表5所示.

2.5 PAD与ERCP手术成功率、并发症关系
ERCP术失败总共15例, PAD组3例(1.02%), 非PAD组12例(1.03%), 2组差异无统计学意义($P>0.05$). ERCP并发消化道出血总共67例, PAD组21例(7.17%), 包括术中出血18例(6.14%)和术后出血3例(1.02%), 非PAD组46例(3.96%), 包括术中出血42例(3.61%)和术后出血4例(0.34%), 2组差异有统计学意义($P<0.05$). ERCP并发消化道穿孔共4例, PAD组3例(1.02%), 包括术中发现1例和术后发现2例, 非PAD组术中发现1例(0.09%), 2组差异有统计学意义($P<0.05$). PAD组术后并发胰腺炎24例(8.19%)、高淀粉酶血症35例(11.95%); 非PAD

组术后并发胰腺炎30例(2.58%), 高淀粉酶血症81例(6.97%), 差异有统计学意义($P<0.05$). 具体如表6所示.

3 讨论

诸多文献表明, PAD的发病率与性别差异无明显关联, 本文中PAD在男女中的发病率相当, 差异无统计学意义, 而PAD的发病却与年龄有关, 并随着年龄的增长, PAD检出率逐渐增加^[11], 年龄在40岁以下很少发病, 却在50岁以上发病明显增长. 本研究中PAD组平均年龄比非PAD组大12岁, 且年龄 ≥ 60 岁的PAD患者占有所有PAD患者的60%以上^[9], 这说明PAD好发于老年人, 可能是由于迷走神经、局部解剖结构等随着年龄的增长而发生退行性病变, 导致肠道平滑肌功能缺陷, 肌力减退^[12-14]. 另外, 乳头部(前肠和后肠的结合部)以及胆管胰管汇合处恰恰是肠壁的先天薄弱区, 肠管内压力增高而使肠壁症状膨出就不难解释.

近年来, PAD与诸多胆系疾病的关系已成为临床研究的热点, 国内外大量研究认为PAD容易并发胆系结石^[15], 尤其是原发性胆总管结石^[16]. 本研究中, PAD组胆系结石的发生率(81.91%)比非PAD组(74.96%)要高, 且原

表 4 憩室组与非憩室组并发症情况 $n(\%)$

并发症	憩室组	非憩室组	P 值
胆系结石	240(81.91)	871(74.96)	0.012
胆囊结石合并胆总管结石	58(19.80)	325(27.97)	0.005
原发性胆总管结石	112(38.23)	300(25.82)	<0.001
胆囊切除术后胆总管结石	70(23.89)	246(21.17)	0.313
急性胰腺炎	66(22.53)	92(7.92)	<0.001
化脓性胆管炎	56(19.11)	127(10.93)	<0.001
胆管癌	25(8.53)	120(10.33)	0.359
十二指肠乳头癌	2(0.68)	16(1.38)	0.553
十二指肠腺瘤	1(0.34)	10(0.86)	0.704
胰头癌	14(4.78)	27(2.32)	0.023
取出胆道支架	4(1.37)	88(7.57)	<0.001
慢性胰腺炎	3(1.02)	11(0.95)	1.000
胆道蛔虫	1(0.34)	1(0.09)	0.362
胆总管扩张原因不明	3(1.02)	18(1.55)	0.783

应用要点

本文就行ERCP患者的临床资料进行了回顾分析,有助于明确PAD相关胆胰疾病的发生成因并作出相应处理,降低ERCP操作难度,减少PAD患者ERCP相关并发症的发生。

表 5 憩室组与非憩室组急性胰腺炎发生情况 $n(\%)$

急性胰腺炎病因	憩室组	非憩室组	P 值
胆囊结石合并胆总管结石	23(39.66)	50(15.38)	<0.001
原发性胆总管结石	23(20.54)	29(8.67)	0.003
胆囊切除术后胆总管结石	11(15.71)	9(3.66)	<0.001
胆管癌	4(16.00)	3(2.50)	0.017
胰头癌	4(28.57)	1(3.70)	0.039
原因不明	1	0	

表 6 十二指肠乳头旁憩室与ERCP并发症的关系 $n(\%)$

并发症	憩室组	非憩室组	P 值
出血	21(7.17)	46(3.96)	0.019
穿孔	3(1.02)	1(0.09)	0.028
术后胰腺炎	24(8.19)	30(2.58)	<0.001
高淀粉酶血症	35(11.95)	81(6.97)	0.005
ERCP失败	3(1.02)	12(1.03)	1.000

ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影。

发性胆总管结石在2组间的差异尤为明显,与既往国内外研究结果一致。目前诸多报道认为PAD容易导致胆石及胆管炎形成,可能是:(1)PAD与胆总管下端的解剖位置邻近,会压迫胆管,使胆管压力增高,导致胆汁排泄障碍^[17];(2)PAD因储积食物残渣而易继发细菌感染、并发憩室炎,长期刺激十二指肠乳头致使其慢性纤维化,乳头开口狭窄,阻碍胆汁或胆泥排至肠道;(3)PAD会使Oddis括约肌功能障碍,胃肠道消化液和食物容易返流至胆管,增加胆管

细菌感染的几率,从而导致胆管炎和胆管结石的形成^[8,18,19]。分析本研究数据,观察到PAD组胆系结石及原发性胆总管结石发生率均较非PAD组高,但发现胆囊结石合并胆总管结石发生率却在非PAD组中多发,由此推测可能是由于憩室中食物滞留,使PAD增大而压迫胆总管,致使胆总管局部狭窄,近段扩张,当憩室中食物被细菌分解排出后,胆管压迫解除,但扩张的胆管不能及时恢复,由胆囊排至胆总管的结石反而易于排出,但目前尚无相关文献证实此

■名词解释

十二指肠乳头旁憩室:通常是十二指肠降段内侧距离大乳头2-3 cm以内的局部肌层先天缺陷而导致的黏膜或黏膜下层组织的囊袋状膨出,是次于结肠憩室之后最常见的消化道憩室;乳头旁综合征:指十二指肠乳头旁憩室合并肝、胆、胰等疾病,如压迫胆总管影响胆汁及胰液排出而引起的梗阻性黄疸或胰腺炎,严重淤胆甚至可引起肝细胞损害的一组症候群。

观点,具体机制有待进一步明确。本研究还发现PAD的类型对胆系结石的发生无影响。此外,并列型PAD更易并发化脓性胆管炎,包绕型PAD更易并发巨大憩室,Ozogul等^[8]及Kim等^[10]亦分别证实了这一点。有研究^[20,21]表明,在胆总管结石患者中,PAD组较非PAD组更容易并发化脓性胆管炎,本研究结果亦支持此观点,更有趣的是,本研究发现PAD组更易并发多发性小结石($D<1\text{ cm}$, $N>2\text{ cm}$),由此推断,小结石易随胆汁排至PAD患者本就容易狭窄的十二指肠乳头开口而发生嵌顿,从而诱发化脓性胆管炎。另外,通过分析比较2组胆道支架取出率,非PAD组更高,可能是由于PAD增加了胆总管结石复发的风险^[10],而本研究中将此类因复发性结石入院行ERCP取石的同时取除胆管支架的患者归为胆总管结石患者,不纳入取出胆道支架患者,因此得出此结论,但有待进一步研究。

Zoepl等^[22]认为PAD是通过影响胆管结石的形成间接导致急性胰腺炎的发生,与急性胰腺炎没有直接的关联,而有些报道^[23]则认为PAD会直接导致急性胰腺炎的发生,认为其是老年患者急性胰腺炎发生的独立危险因素,可能是由于憩室内浓缩食物或巨大憩室直接压迫胰管,触发胰腺炎;抑或憩室距离乳头开口较近,严重压迫胆总管下端,致使胰液排出不畅,导致胰腺炎产生。本研究对2组急性胰腺炎病因进行分类比较时,发现PAD组胆系结石、胆管癌、胰头癌合并急性胰腺炎的发生率均比非PAD组高,但本研究的临床资料均为行ERCP的胆胰疾病患者,对急性胰腺炎的发生是由胆源性因素、胰头癌等间接造成还是PAD本身直接导致,尚不能明确。因此,本文猜想PAD可能更容易并发急性胆源性胰腺炎和急性特发性胰腺炎。然而,分析比较PAD类型与急性胰腺炎发生率的关系时,却发现PAD的类型对急性胰腺炎无影响。

迄今为止,PAD与慢性胰腺炎之间的关系尚无定论,有相关文献认为,由于PAD容易并发急性胆源性胰腺炎、急性特发性胰腺炎、复发性胰腺炎^[23],为此推断PAD与慢性胰腺炎的发生有关联。本研究数据提示PAD组合并慢性胰腺炎发生率更高,但并无统计学意义($P>0.05$),可能与本文所收集的慢性胰腺炎病例较少有关,需进一步累积资料研究^[24]。本文

发现PAD组较非PAD组更容易并发胰头癌,可能是PAD容易并发胆系结石或胆系感染,从而容易并发急性胰腺炎、慢性胰腺炎损伤胰腺细胞并导致其异型增生进而导致癌变^[25],但具体机制有待进一步证实。

既往研究^[2,5,6,9,11]表明,PAD是ERCP手术失败的主要原因之一,PAD的存在加大了ERCP术的难度,大大降低了手术成功率。PAD患者胆管插管失败率较非PAD患者明显增高^[26],且ERCP操作时间延长^[2,5]。但随着ERCP技术成熟及对PAD的认识,研究者认为巨大多发的PAD可能会使十二指肠乳头变形、异位而不易发现,从而增加手术的难度,但是对ERCP手术成功率并无太大影响^[1,5,27],甚至有研究^[13,28]发现,PAD的存在能够增加插管的成功率。本研究发现,2组ERCP手术失败率相当(1.02% vs 1.03% ; $P>0.05$),与PAD的存在无明显关联。

ERCP作为一种侵入性操作,难免出现相关并发症。据文献^[29,30]报道,ERCP术后高淀粉酶血症发生率为7.7%-19.7%,PEP发生率为约为5%。有研究^[5]认为,术后并发症发生率在PAD与非PAD中没有明显差异,而本研究中,PAD组高淀粉酶血症、PEP均比非PAD组高,与Parlak等^[31]研究结果相符。而PAD不同类型间的高淀粉酶血症、PEP发生率差异无统计学意义,说明PAD会增加高淀粉酶血症、PEP的发生率,但PAD的类型对PEP、高淀粉酶血症的发生无影响。这可能与PAD增加了ERCP手术难度,造成多次插管,使十二指肠乳头水肿导致胰液排泄不畅有关;此外,为了减少多次插管,通常采用的十二指肠乳头预切开、留置胰管导丝等方法也会提高PEP、高淀粉酶血症的发生率^[32]。

ERCP也容易并发消化道出血,包括术中出血和术后出血。而PAD被认为是ERCP并发消化道出血的危险因素之一^[22],可能与下列因素有关:(1)PAD增加了手术难度,需要行EPBD、EST及多次插管,难免会增加出血的风险;(2)十二指肠乳头和胆总管下端周围有较多血管,PAD可能使其变形,行EST时更容易损伤血管,造成出血^[33]。本研究分析比较2组消化道出血发生率,发现PAD组发生率更高,且2组差异具有统计学意义,这说明PAD会增加ERCP并发消化道出血的概率。

国内ERCP并发消化道穿孔的发生率为

0.5%-1.8%, 国外为0.3%-0.6%, 穿孔部位以十二指肠降部及乳头周围为主^[34]。相关研究认为PAD会增加ERCP合并消化道穿孔的发生率, 可能与憩室壁结构仅有黏膜层和浆膜层, 比正常肠壁更薄弱有关^[35]。本研究比较2组消化道穿孔发生率, PAD组发生率更高, 且差异具有统计学意义, 这说明PAD可能是ERCP并发消化道穿孔原因之一。

4 结论

总之, PAD的发病与性别无关, 而与年龄成正相关。PAD患者容易并发胆系结石、化脓性胆管炎、急性胰腺炎、胰头癌, 可能容易并发胆管结石复发、慢性胰腺炎。另外, 并列型PAD更易并发化脓性胆管炎, 包绕型更易发生巨大憩室。PAD会增加ERCP手术并发症(如出血、穿孔、PEP、高淀粉酶血症)发生率, 但在熟练内镜操作技巧、注意手术方式下, PAD对ERCP手术成功率无明显影响。

5 参考文献

- 1 Sun Z, Bo W, Jiang P, Sun Q. Different Types of Periapillary Duodenal Diverticula Are Associated with Occurrence and Recurrence of Bile Duct Stones: A Case-Control Study from a Chinese Center. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9381759 [PMID: 27143965 DOI: 10.1155/2016/9381759]
- 2 Altonbary AY, Bahgat MH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in periampullary diverticulum: The challenge of cannulation. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 282-287 [PMID: 27014423 DOI: 10.4253/wjge.v8.i6.282]
- 3 Osipenko MF, Bikbulatova EA. [Colon diverticula: origin, prevalence, clinical manifestations]. *Ter Arkh* 2007; 79: 26-31 [PMID: 17460964]
- 4 Kim KH, Kim TN. Endoscopic papillary large balloon dilation in patients with periampullary diverticula. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7168-7176 [PMID: 24222962 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7168]
- 5 Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Tziomalos K, Zavos C, Beltsis A, Lazaraki G, Terzoudis S, Kountouras J. Impact of periampullary diverticula on the outcome and fluoroscopy time in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 408-414 [PMID: 23924499 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60063-6]
- 6 Coman IS, Radu EV, Șandru V, Bărsan IC, Badiu CD, Constantinescu G, Grigorean VT. Retained Common Bile Duct Lithiasis at a Patient with Periapillary Duodenal Diverticulum. *Chirurgia (Bucur)* 2016; 111: 517-521 [PMID: 28044956 DOI: 10.21614/chirurgia.111.6.517]
- 7 Kang HS, Hyun JJ, Kim SY, Jung SW, Koo JS, Yim HJ, Lee SW. Lemmel's syndrome, an unusual cause of abdominal pain and jaundice by impacted intradiverticular enterolith: case report. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 874-878 [PMID: 24932093 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.6.874]
- 8 Ozogul B, Ozturk G, Kisaoglu A, Aydinli B, Yildirgan M, Atamanalp SS. The clinical importance of different localizations of the papilla associated with juxtapapillary duodenal diverticula. *Can J Surg* 2014; 57: 337-341 [PMID: 25265108 DOI: 10.1503/cjs.021113]
- 9 Zippi M, Traversa G, Pica R, De Felici I, Cassieri C, Marzano C, Occhigrossi G, Paoluzzi P. Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) performed in patients with Periapillary duodenal diverticula (PAD). *Clin Ter* 2014; 165: e291-e294 [PMID: 25203345]
- 10 Kim CW, Chang JH, Kim JH, Kim TH, Lee IS, Han SW. Size and type of periampullary duodenal diverticula are associated with bile duct diameter and recurrence of bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 893-898 [PMID: 23432035 DOI: 10.1111/jgh.12184]
- 11 Mohammad Alizadeh AH, Afzali ES, Shahnazi A, Mousavi M, Doagoo SZ, Mirsattari D, Zali MR. ERCP features and outcome in patients with periampullary duodenal diverticulum. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 217261 [PMID: 23984079 DOI: 10.1155/2013/217261]
- 12 Boix J, Lorenzo-Zúñiga V, Añños F, Domènech E, Morillas RM, Gassull MA. Impact of periampullary duodenal diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a proposed classification of periampullary duodenal diverticula. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 208-211 [PMID: 16921297 DOI: 10.1097/00129689-200608000-00002]
- 13 Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS. Periapillary diverticula and technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2009; 23: 1342-1345 [PMID: 18818967 DOI: 10.1007/s00464-008-0167-7]
- 14 Yun AJ, Bazar KA, Lee PY. A new mechanism for diverticular diseases: aging-related vagal withdrawal. *Med Hypotheses* 2005; 64: 252-255 [PMID: 15607549 DOI: 10.1016/j.mehy.2004.07.010]
- 15 Lee JJ, Brahm G, Bruni SG, Thipphavong S, Sreeharsha B. Biliary dilatation in the presence of a periampullary duodenal diverticulum. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150149 [PMID: 26133074 DOI: 10.1259/bjr.20150149]
- 16 Major P, Dembiński M, Winiarski M, Pędziwiatr M, Rubinkiewicz M, Stanek M, Dworak J, Pisarska M, Rembiasz K, Budzyński A. A Periapillary Duodenal Diverticula in Patient with Choledocholithiasis - Single Endoscopic Center Experience. *Pol Przegl Chir* 2016; 88: 328-333 [PMID: 28141552 DOI: 10.1515/pjs-2016-0072]
- 17 Miyazaki S, Sakamoto T, Miyata M, Yamasaki Y, Yamasaki H, Kuwata K. Function of the sphincter of Oddi in patients with juxtapapillary duodenal diverticula: evaluation by intraoperative biliary manometry under a duodenal pressure load. *World J Surg* 1995; 19: 307-312 [PMID: 7754640 DOI: 10.1007/BF00308647]
- 18 Egawa N, Anjiki H, Takuma K, Kamisawa T. Juxtapapillary duodenal diverticula and

同行评价

本文逻辑性强, 研究的内容提供了充足的信息, 具有一定的新颖性、科学性。

- pancreatobiliary disease. *Dig Surg* 2010; 27: 105-109 [PMID: 20551652 DOI: 10.1159/000286520]
- 19 van Nieuwkoop C, Boere I, Rosekrans PA, Bac DJ. Recurrent bacterial cholangitis due to a juxtapapillary diverticulum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 189-190 [PMID: 11981344 DOI: 10.1097/00042737-200202000-00014]
- 20 Bruno M, Brizzi RF, Mezzabotta L, Carucci P, Elia C, Gaia S, Mengozzi G, Romito AV, Eloubeidi MA, Rizzetto M, De Angelis C. Unexplained common bile duct dilatation with normal serum liver enzymes: diagnostic yield of endoscopic ultrasound and follow-up of this condition. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: e67-e70 [PMID: 24045275 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a8848a]
- 21 Tomizawa M, Shinozaki F, Motoyoshi Y, Sugiyama T, Yamamoto S, Sueishi M. Association between juxtapapillary diverticulum and acute cholangitis determined using laboratory data. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 447-451 [PMID: 25429235 DOI: 10.2147/CEG.S71539]
- 22 Zoepf T, Zoepf DS, Arnold JC, Benz C, Riemann JF. The relationship between juxtapapillary duodenal diverticula and disorders of the biliopancreatic system: analysis of 350 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 56-61 [PMID: 11427842 DOI: 10.1067/mge.2001.115334]
- 23 Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A, Rabitti PG. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1186-1188 [PMID: 8651168]
- 24 Naranjo-Chavez J, Schwarz M, Leder G, Beger HG. Ampullary but not periampullary duodenal diverticula are an etiologic factor for chronic pancreatitis. *Dig Surg* 2000; 17: 358-363 [PMID: 11053943 DOI: 10.1159/000018879]
- 25 庞尔君, 陈巍, 杨俊, 汪昱, 郑起. 十二指肠乳头旁憩室与胆胰疾病的关系. *肝胆胰外科杂志* 2012; 24: 30-32
- 26 Loffeld RJ, Dekkers PE. The Impact of Duodenal Diverticuli and the Execution of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Int Sch Res Notices* 2016; 2016: 5026289 [PMID: 27882342 DOI: 10.1155/2016/5026289]
- 27 Chen L, Xia L, Lu Y, Bie L, Gong B. Influence of periampullary diverticulum on the occurrence of pancreaticobiliary diseases and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 105-111 [PMID: 27606949 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000744]
- 28 Panteris V, Vezakis A, Filippou G, Filippou D, Karamanolis D, Rizos S. Influence of juxtapapillary diverticula on the success or difficulty of cannulation and complication rate. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 903-910 [PMID: 18635174 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1092]
- 29 汤学文, 孙勇, 贾红. 奥曲肽预防内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎疗效的系统评价. *国际消化病杂志* 2011; 31: 302-305
- 30 Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-1422 [PMID: 22494121 DOI: 10.1056/NEJMoa1111103]
- 31 Parlak E, Suna N, Kuzu UB, Taşkıran İ, Yıldız H, Torun S, Yüksel M, Çiçek B, Dişibeyaz S, Şahin B. Diverticulum With Papillae: Does Position of Papilla Affect Technical Success? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 395-398 [PMID: 25730737 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000130]
- 32 罗琨, 李培明, 李克, 张威浩. 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术治疗十二指肠乳头旁憩室合并胆总管结石的临床研究. *中国内镜杂志* 2007; 13: 157-159, 162
- 33 张燕霞, 黄茜, 马久红. 急诊内镜下治疗内镜下逆行胰胆管造影术后十二指肠乳头出血27例临床分析. *中国内镜杂志* 2016; 22: 83-86
- 34 曹友红, 姚玉玲, 吴毓麟, 孔文涛, 王福根. ERCP术中并发上消化道穿孔11例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 243-247
- 35 Takano Y, Nagahama M, Yamamura E, Maruoka N, Takahashi H. Perforation of the Papilla of Vater in Wire-Guided Cannulation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 5825230 [PMID: 27446851 DOI: 10.1155/2016/5825230]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍

高建新, 路夷平

高建新, 路夷平, 首都医科大学附属北京中医医院普外科
北京市 100010

高建新, 在读博士, 主要从事普外科方面的研究.

作者贡献分布: 高建新独立完成本文的写作; 高建新与路夷平
共同完成了课题的设计与研究过程.

通讯作者: 路夷平, 主任医师, 100010, 北京市东城区美术馆
后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院.
yipinglu2016@126.com

收稿日期: 2017-03-31

修回日期: 2017-04-19

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-06-18

Modified Sanxiang Xiaopi decoction improves gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer

Jian-Xin Gao, Yi-Ping Lu

Jian-Xin Gao, Yi-Ping Lu, Department of General Surgery, Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Correspondence to: Yi-Ping Lu, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, 23 Meishuguanhou Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. yipinglu2016@126.com

Received: 2017-03-31

Revised: 2017-04-19

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-06-18

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of modified

Sanxiang Xiaopi decoction in treating gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer.

METHODS

Eighty patient with gastrointestinal dysfunction after surgery for colon cancer were randomly divided into a treatment group and a control group, with 40 cases for each group. Both groups were administered with enhanced anti-infection and nutrition support and other therapies, and patients in the treatment group were additionally given 80 mL of water-dissolved modified Sanxiang Xiaopi decoction through a stomach tube. Both groups were treated for 14 d. They were evaluated in terms of times to recovery of bowel sound and anal exhaust and improvement of syndromes and main symptoms.

RESULTS

The total effective rates in improving syndromes, abdominal fullness and distention, abdominal pain and loss of appetite were 90%, 90%, 95% and 90%, respectively, in the treatment group, all of which were significantly superior to those in the control group (52.5%, 52.5%, 65% and 50%, respectively; $P < 0.01$). Times to recovery of bowel sound and anal exhaust in the treatment group were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Modified Sanxiang Xiaopi decoction has a definite curative effect in treating gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer.

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

背景资料

术后胃肠功能障碍是常见的手术并发症, 原因主要是胃肠道蠕动受损. 现在对于该种并发症多采用加强营养以及合理调整饮食习惯. 而中医疗法能够在一定程度上对胃肠功能障碍疾病的治疗产生一定的影响, 加快病情恢复.

同行评议者

牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科; 郑建勇, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

■ 研究前沿

术后胃肠功能障碍是目前非常常见的一种手术并发症, 经常发生在腹部外科手术术后, 发病原因主要是胃肠道蠕动受损。现在对于该种并发症的治疗还没有找到更加安全有效的治疗手段, 目前的研究热点是有针对性地探讨一种更加安全有效的治疗手段。

Key Words: Gastrointestinal dysfunction; Colon cancer; Modified Sanxiang Xiaopi decoction

Gao JX, Lu YP. Modified Sanxiang Xiaopi decoction improves gastrointestinal dysfunction in patients after surgery for colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1605-1609 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1605.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1605>

摘要

目的

观察加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍的临床疗效。

方法

将80例结肠癌术后胃肠功能障碍患者随机分为治疗组和对照组各40例。2组均给予加强抗感染、营养支持等治疗, 同时治疗组给予加味三香消痞汤, 80 mL水溶解后, 鼻饲胃管注入, 夹闭1 h后抽吸, 鼻饲胃管拔出后改为冲服, 2组均治疗14 d。评价其肠鸣音恢复时间、肛门排气恢复时间及治疗后证候疗效、主要症状疗效。

结果

治疗组证候疗效、脘腹胀满、腹痛、食欲不振总有效率分别为90%、90%、95%、90%, 对照组分别为52.5%、52.5%、65%、50%, 治疗组均明显优于对照组($P<0.01$)。治疗组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间明显短于对照组($P<0.01$)。

结论

加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍疗效确切, 值得临床推广。

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

关键词: 结肠癌; 术后胃肠功能障碍; 加味三香消痞汤

核心提要: 加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍相对于常规治疗组, 证候疗效、脘腹胀满、腹痛、食欲不振等治疗组均明显优于对照组, 2组治疗前后血清C-反应蛋白比较, 治疗组明显低于对照组。

高建新, 路夷平. 加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1605-1609 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1605.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1605>

0 引言

术后胃肠功能障碍是目前非常常见的一种手术并发症, 经常发生在腹部外科手术术后, 发病原因主要是胃肠道蠕动受损。现在对于该种并发症的治疗还没有找到更加安全有效的治疗手段, 大多是采用加强营养以及合理调整饮食习惯等方式^[1,2], 缺乏针对性。而中医疗法能够在一定程度上对胃肠功能障碍疾病的治疗产生一定的影响^[3,4], 缓解该并发症的发生, 同时加快病情恢复。在此理论基础上我们对中医疗法进行了更加详细的研究探讨, 现将相关报告报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2016-01首都医科大学附属北京中医医院普外科住院的结肠癌术后胃肠功能障碍患者80例。诊断标准: 术后胃肠功能障碍疾病的诊断主要是根据中华消化内镜学会关于结肠癌的诊断标准制定的, 除此之外还参照了复旦大学附属中山医院对于结肠癌术后胃肠功能障碍疾病的诊断标准^[5,6]: (1)没有出现明显的水电解质紊乱以及酸碱失衡现象; (2)患者食欲减退且偶发腹痛腹胀; (3)临床症状和结肠癌的病理诊断标准相似; (4)经检查发现没有出现机械性肠梗阻; (5)近期没有使用任何能够引起平滑肌收缩的药物; (6)不存在诱发胃肠功能障碍的基础性疾病, 比如甲减、糖尿病。中医辨证标准参照文献[7]和文献[8]制定。脾虚气滞证中最主要的症状为患者食欲较病前差, 进食后容易引起腹胀腹痛、水样便、肛门排气较少或者不排气。除此之外少数人还会出现其他症状, 比如面色发黄、精神涣散、疲倦无力、便秘以及盗汗等等症状。如果患者具有上述主要症状以及次要症状各两项, 基本可以诊断该患者患有结肠癌术后胃肠功能障碍。采用随机数字表法分为治疗组和对照组各40例。其中治疗组男17例, 女23例; 年龄30-73岁, 平均年龄为46.71岁±12.57岁; 病程1-10 wk, 平均病程为5.63 wk±2.24 wk。对照组男19例, 女21例; 年龄31-76岁, 平均年龄为45.43岁±16.72岁; 病程1-11 wk, 平均病程为5.68 wk±2.32 wk。2组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经过首都医科大学附属北京中医医院伦理委员会的审查通过。

表 1 2组结肠癌术后患者主要临床症状疗效比较 [$n = 40, n(\%)$]

症状	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
腹痛					
治疗组	6	13	17	4	36(90) ^b
对照组	2	7	12	19	21(52.5)
腹胀					
治疗组	6	20	12	2	38(95) ^b
对照组	3	4	9	24	26(65)
食欲不振					
治疗组	6	11	19	4	36(90) ^b
对照组	3	7	10	20	20(50)

^b $P < 0.01$ vs 对照组.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)患者年龄范围在18-80岁之间; (2)患者以及家属同意签订知情同意书; (3)患者临床表现满足上述诊断标准或辨证标准. 排除标准: (1)患有基础性疾病, 比如糖尿病、甲减等, 这些疾病本身能够引起胃肠功能障碍; (2)患有严重的心血管疾病以及其他重要器官的原发疾病; (3)处于妊娠期以及哺乳期的妇女; (4)结肠癌切除术后发生广泛远处转移者.

1.2.2 治疗: 实验开始前医生需要和患者及其家属积极交流沟通, 避免患者术后紧张, 并指导其日常饮食, 严格预防患者服用对试验疗效有干扰的药物, 除此之外还需要进行抗感染以及营养支持治疗, 抗感染治疗: 0.9%氯化钠100 mL加头孢他啶2.0 g静脉滴注, 2次/d; 术后12 h拔除胃管, 拔胃管后进食清流质; 治疗组在对照组的基础上, 手术后24 h要额外服用加味三香消痞汤, 药物组成: 黄芪15 g, 香附10 g, 藿香10 g, 广木香10 g, 炒莱菔子30 g, 焦槟榔10 g, 厚朴10 g, 当归15 g, 枳实10 g, 苍术10 g, 白术15 g, 水煎后, 鼻饲, 夹闭60 min后抽吸, 随后将鼻管拔出改成口服.

1.2.3 观察指标及方法: 2组患者手术完成24 h后平均每3 h听诊一次肠鸣音, 如果某一区域听诊每分钟超过3次, 则记为最早恢复时间; 同时还需记录患者第1次排气时间. 在治疗第14天对患者腹胀腹痛以及食欲减退等症状进行观察记录, 并根据《中药新药临床研究指导原则》^[7]进行评估. 炎症因子的检测: 2组干预前后收集血清, 血清统一保存, 统一交与上海生物工程有限公司检测, 检测指标包括C-反应蛋

白(C-reactive protein, CRP).

1.2.4 疗效判定标准: 判定标准依照参考文献[7]. 判定方法: 尼莫地平法. 疗效指数即治疗前总积分减治疗后总积分与治疗前总积分的比值. 若患者症状基本消失, 疗效指数超过95%则为临床治愈; 若症状体征改善明显, $70\% \leq$ 疗效指数 $< 95\%$ 则记为显效; 若症状体征有好转, 且疗效指数处于30%-70%之间则记为有效; 若症状、体征没有任何变化, 且疗效指数 $< 30\%$ 则记为无效. 症状分级标准: 症状消失则为临床控制; 症状分级降低2级则为显效; 症状分级降低1级则为有效; 如果达不到上述标准则为无效.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件对本研究中的数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 进行 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 进行 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组结肠癌术后患者疗效对比 治疗组患者腹痛明显优于对照组(90% vs 52.5%), 腹胀明显优于对照组(95% vs 65%), 食欲情况也明显优于对照组(90% vs 50%), 差异均具有统计学意义($P < 0.01$, 表1).

2.2 2组结肠癌术后患者证候疗效对比 治疗组的总体有效率远远高于对照组(90% vs 52.5%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 12.14, P = 0.001$, 表2).

2.3 2组结肠癌术后患者排气时间和肠鸣音恢复时间比较 治疗组肠鸣音恢复时间明显短于对照组(26.2 ± 3.3 vs 35.6 ± 6.7), 肛门排气时间明显短于对照组(39.1 ± 8.6 vs 65.7 ± 10.9), 差异具有统计学意义($P < 0.01$).

■ 创新盘点

中医药治疗手术后胃肠功能障碍是目前研究的热点之一. 本文总结了目前最新的研究报道, 并结合了作者自己的初步研究结果, 分析了加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍的疗效及影响疗效的可能因素.

应用要点

本文通过总结相关研究的结果, 分析了加味三香消痞汤治疗结肠癌术后胃肠功能障碍的疗效及影响疗效的可能因素, 提出了此类研究目前尚未解决的问题, 为今后的研究指出了方向.

表 2 2组结肠癌术后患者临床疗效比较 (n = 40, n(%))

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	6	17	13	4	36(90) ^b
对照组	2	8	11	19	21(52.5)

^bP<0.01 vs 对照组.

表 3 2组结肠癌术后患者治疗前后血清CRP比较 (n = 40)

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
治疗组	76.91 ± 7.23	19.73 ± 5.68	28.43	<0.05
对照组	77.12 ± 8.09	60.33 ± 6.21	6.79	<0.05
t值	0.189	23.085		
P值	>0.05	<0.05		

CRP: C-反应蛋白.

2.4 2组结肠癌术后患者治疗前后血清CRP比较 2组患者治疗前比较, 差异均无统计学意义. 治疗后治疗组与对照组相比(19.73 ± 5.68 vs 60.33 ± 6.21), 差异有统计学意义(P<0.05). 2组治疗前后相比, 差异均有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

结肠癌术后胃肠功能障碍从中医角度属于“痞满”、“腹痛”范畴. 该疾病主要发生在肝脾脏, 主要发病机制为机体肝气郁结脾脏虚衰, 加之外科手术创伤, 导致气滞血瘀. 治疗该种疾病, 中医认为应该以疏肝健脾为主, 可以服用木香、藿香以及香附等药物, 达到疏肝理气醒脾的目的; 木香的作用是使肝脾中各气升降有序, 调节气滞; 香附能够活血化瘀; 藿香主要具有醒脾作用, 预防呕吐防止中暑. 除此之外还可以加用黄芪、焦槟榔、炒莱菔子、白术以及苍术, 进而达到祛湿健脾的作用^[9-13]. 由于目前还没有研究出具有针对性的西药治疗方法, 且该病容易出现吻合口撕裂的危险, 因此本研究对照组没有服用西药^[14,15]. 在腹部手术中, 很多患者术后常伴有营养不良和免疫功能低下, 增加感染和复发的危险性. 实验研究发现肠道是机体应激时的中心器官之一, 肠道的屏障功能损害时, 肠内细菌是导致预后不良的重要因素, 导致严重预后的产生. 最终结果显示, 结肠癌术后胃肠功能障碍主要由手术损伤引起, 具有一定的自我恢复能力, 如果额外

加用中药加味三香消痞汤, 其证候疗效以及症状缓解效果远远好于自我恢复, 且血清中的炎症因子降低, 患者容易接受, 能够广泛应用到临床中. 研究结果表明中医治疗手段不但能够降低结肠癌术后胃肠功能障碍发病率, 减轻患者痛苦, 而且还能够减轻患者经济负担, 值得临床推广.

4 参考文献

- 1 Kehlet H, Holte K. Review of postoperative ileus. *Am J Surg* 2001; 182: 3S-10S [PMID: 11755891 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00781-4]
- 2 Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000; 87: 1480-1493 [PMID: 11091234 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01595.x]
- 3 余奎, 梁晓强, 张静喆. 术后肠麻痹中西医结合治疗进展. *医学综述* 2011; 17: 1375-1377
- 4 张卫. 中西医结合治疗术后粘连性肠梗阻的临床疗效. *临床合理用药杂志* 2015; 8: 129-130
- 5 杨建明. 中国早期大肠癌内镜诊治共识意见. 首届浙江省消化病学术大会论文汇编, 2008
- 6 顾晋, 李明. 胃十二指肠癌术后消化道功能障碍. *中国实用外科杂志* 2003; 23: 453-455
- 7 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 8 何裕民. 现代中医肿瘤学. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005
- 9 张建春, 蔡雅明, 周德斌, 王沙沙. 木香的研究进展. *甘肃科技* 2010; 26: 170-173
- 10 张广文, 马祥全, 苏镜娉, 曾陇海, 王发松. 广藿香中的黄酮类化合物. *中草药* 2001; 32: 870-874
- 11 刘成彬, 张少聪, 李青天. 香附的现代药理研究进展. *光明中医* 2009; 24: 787-788
- 12 吴发宝, 陈希元. 黄芪药理作用研究综述. *中药材* 2004; 27: 232-234
- 13 吴希, 夏厚林, 黄立华, 陈丹丹, 陈金玉. 香附化学成分研究. *中药材* 2008; 31: 990-992

14 Bauer AJ, Boeckstaens GE. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 2: 54-60 [PMID: 15357852 DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00558.x]

15 Luckey A, Livingston E, Taché Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg* 2003; 138: 206-214 [PMID: 12578422 DOI: 10.1001/archsurg.138.2.206]

同行评价

本文为临床使用此方法缓解患者痛苦进行了有效探索, 有一定的借鉴价值。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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。

中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响研究

沈彦艳

背景资料

从中医角度来说,便秘主要病位在大肠,由于大肠传导失常,导致糟粕内停,多与肺、脾、肝及肾脏功能有关,临床多以常规护理为主,如何选择更好的护理方法提高临床护理效果在临床中具有重要的意义。

沈彦艳, 南浔中西医结合医院治未病中心 浙江省湖州市 313009

沈彦艳, 主管护师, 主要从事儿科护理方面的研究。

作者贡献分布: 沈彦艳独立完成此文。

通讯作者: 沈彦艳, 主管护师, 313009, 浙江省湖州市南浔区万顺路66号, 南浔中西医结合医院治未病中心。
shengyanchaozy@weibing_center.com
电话: 0572-3912179

收稿日期: 2017-04-12
修回日期: 2017-05-04
接受日期: 2017-05-08
在线出版日期: 2017-06-18

Traditional Chinese medicine-based nursing care in children with constipation: Nursing effect and impact on anti-diarrhea factors

Yan-Yan Shen

Yan-Yan Shen, Center for Preventive Treatment of Diseases, Nanxun Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huzhou 313009, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan-Yan Shen, Nurse-in-Charge, Center for Preventive Treatment of Diseases, Nanxun Hospital of integrated traditional Chinese and Western Medicine, 66 Wanshun Road, Nanxun District, Huzhou 313009, Zhejiang Province, China. shengyanchaozy@weibing_center.com

Received: 2017-04-12
Revised: 2017-05-04
Accepted: 2017-05-08
Published online: 2017-06-18

同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 李杰, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科; 卢秉久, 教授, 博士生导师, 辽宁中医药大学附属医院感染科

Abstract

AIM

To evaluate the nursing effect of traditional Chinese medicine-based nursing care in children with constipation and its impact on anti-diarrhea factors.

METHODS

Sixty children with constipation were randomly divided into a control group ($n = 40$) and an observation group ($n = 40$) from June 2015 to September 2016. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given Chinese medicine-based nursing care. Interleukin (IL)-8, IL-10, and monocyte nuclear factor (NF- κ B) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Nursing effect and the levels of anti-diarrhea factors were compared between the two groups.

RESULTS

Before nursing care, there were no statistically significant differences in symptom improvement between the two groups ($P > 0.05$). After nursing care, the improvement of symptoms such as dysuria, decreased appetite and poor appetite was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in IL-8, IL-10 and NF- κ B levels between the two groups before nursing. After nursing, IL-8, IL-10 and NF- κ B levels were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was a significant difference between the two groups in nursing satisfaction ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Traditional Chinese medicine-based nursing care combined with traditional nursing care can reduce anti-diarrhea factors and improve nursing quality in children with constipation.

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

Key Words: Traditional Chinese medicine-based nursing; Routine method; Pediatric constipation; Nursing effect; Anti-diarrhea factor

Shen YY. Traditional Chinese medicine-based nursing care in children with constipation: Nursing effect and impact on anti-diarrhea factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1610-1614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1610.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1610>

摘要

目的

探讨中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响。

方法

取2015-06/2016-09医院收治小儿便秘患儿80例,采用随机数字法分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$)。对照组采用常规方法护理,观察组在对照组基础上联合中医特色护理,采用酶联免疫吸附试验检测2组护理前、后相关因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)及单核细胞核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)水平,比较2组护理效果及对抗腹泻功能因子的影响。

结果

2组护理前排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组护理后排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分,低于对照组($P<0.05$);2组护理前IL-8、IL-10及NF- κ B水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组护理后IL-8、IL-10及NF- κ B水平,低于对照组($P<0.05$);2组护理满意度比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

小儿便秘治疗过程中在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想,能降低抗腹泻功能因子,提高护理质量,值得推广应用。

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

关键词: 中医特色护理; 常规方法; 小儿便秘; 护理效果; 抗腹泻功能因子

核心提要: 临床中对于小儿便秘患儿常规护理基础上联合中医特色护理效果理想,能促进胃肠道功能恢复,提高患儿生活质量。同时,该方法的实施能提高患儿治疗效果,临床应用价值高。

沈彦艳. 中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(17): 1610-1614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1610.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1610>

0 引言

便秘是临床上常见的疾病,且随着人们饮食不规律、缺乏运动、久坐等,导致便秘发生率呈现上升趋势^[1]。儿童也是便秘的高发人群,由于年龄较小,身体耐受性较弱,再加上肠道蠕动能力较低,导致便秘发生率较高。患儿发病后如果得不到及时有效的治疗,将会影响胃肠道功能,严重者甚至影响智力的发育^[2]。数据报道^[3]显示:我国3亿儿童中约有2000万便秘患儿,临床表现为排便时间延长、粪质干燥、粪便排出不畅及腹部胀满等,导致患儿生长发育迟缓、身体消瘦,影响患儿健康。从中医角度来说,便秘病位在大肠,多与肺、脾、肝及肾脏功能有关^[4]。目前,临床上对于便秘以药物治疗为主,但是小儿便秘患儿由于年龄较小,导致药物治疗依从性较差,再加上药物的不良反应等,造成患儿治疗预后较差。常规护理虽然能满足治疗需要,但是护理缺乏针对性,未充分考虑每一位患儿实际需要,导致护理质量较低。文献^[5]报道显示:小儿便秘患儿中在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想,能提高护理质量,降低抗腹泻功能因子水平,但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨中医特色护理在小儿便秘中的护理效果及对抗腹泻功能因子的影响。取2015-06/2016-09医院收治小儿便秘患儿80例,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-06/2016-09医院收治小儿便秘患儿80例,采用随机数字法分为对照组和观察组。对照组40例,男24例,女16例,年龄为6 mo-4岁,平均年龄为2.54岁 \pm 1.25岁,病程为1-2 mo,平均病程为1.21 mo \pm 0.9 mo。观察组

■ 研究前沿

小儿便秘的护理一直是临床关注的问题,常规护理虽然能满足治疗需要,但是护理缺乏针对性,护理满意度较低,护理过程中患儿护理质量及对抗腹泻功能因子的影响均需要综合考虑。

■ 相关报道

小儿便秘的护理方法虽然较多,但是护理缺乏针对性,护理预后较差,影响患儿抗腹泻功能因子水平恢复。有研究提出,小儿便秘患儿在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想,能获得更好的预防效果。

■ 创新亮点

本研究对小儿便秘治疗过程中护理方法进行分析, 并且认为小儿便秘患儿在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想, 能降低抗腹泻功能因子水平。

40例, 男23例, 女17例, 年龄为7 mo-5岁, 平均年龄为 2.63 ± 1.28 岁, 病程为 $1-2.2$ mo, 平均病程为 1.41 ± 0.10 mo。纳入标准: (1)符合1994年我国中医药管理局《中华人民共和国中医药行业标准中医病证诊断疗效标准》中关于便秘临床诊断标准; (2)符合美国最新修订的罗马III儿童功能性便秘标准; (3)入院时患儿均伴有不同程度的排便时间延长或排便困难、粪便干燥、坚硬; (4)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 患儿级家属自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合小儿便秘临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗、护理者; (3)排除乙状结肠及直肠器质性病变者。本课题在医院伦理委员会批准、监督下进行, 患儿及家属自愿签署知情同意书。2组患儿均未发生脱落, 患儿性别、年龄、便秘时间比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 护理方法: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合患儿临床表现、便秘严重程度等制定针对性治疗、护理方案。对照组采用常规方法护理: 向患儿及家属宣传教育便秘产生的原因、便秘的临床症状、危害性及即将进行的护理方法, 让患儿家属对疾病及治疗方案等有一个全面的了解及认知, 提高护理配合依从性。同时, 护士加强患儿常规护理, 包括: 饮食、锻炼等^[6]。

观察组在对照组基础上联合中医特色护理: (1)饮食干预。饮食喂养在儿童日常调理中发挥重要作用, 部分患儿家属并不知晓患儿饮食是否健康、是否满足生长需求等。护士根据每一位患儿情况制定相应的饮食指导干预, 尽可能让患儿多饮食膳食纤维食物, 纠正患儿不健康的饮食习惯^[7]; (2)足量饮水。水是人体不可或缺的物质, 人体中主要水分源于摄入的液体、固体中所含的水分。对于便秘患儿应该根据患儿年龄补充水分, 根据年龄<1岁、1-4岁、4-7岁、7-13岁及>13岁分别补充110-155 mL、100-150 mL、90-110 mL、70-85 mL、50-60 mL等, 改善患儿症状; (3)推拿护理。以患儿脐部为中心, 采用顺时针方向进行环旋按摩, 并逐渐增大范围, 每次按摩5 min, 清大肠300次, 退六腑200次, 清天河水200次。对于虚证便秘者以健脾补气、导滞通络等为主, 推拿时以补脾经300次, 推三关300次, 连续推拿1 mo(1个疗

程)^[8]; (4)穴位敷贴。根据患儿便秘严重程度进行中药穴位敷贴, 方药: 枳壳30 g、当归30 g、肉桂6 g, 打磨成粉, 采用面巾纸将粉包入其中, 叠成小药包, 贴敷在神厥穴, 采用胶布给予固定, 电吹风加热, 每1-2 d更换一次, 连续使用1 mo(1个疗程); (5)中药灌肠。对于治疗效果不理想且长时间便秘者则需要进行中药灌肠, 方药包括: 枳壳30 g、当归30 g、肉桂6 g, 煎熬成200 mL药液, 患儿取左侧卧位姿势, 待药物冷却后将导管插入肛门, 深度为7-10 cm, 15 min左右完成灌肠, 然后让患儿保持右侧位姿势5 min, 待药物进入人体后完成治疗, 连续使用1 mo(1个疗程)^[9]; (6)情志护理。患儿发病前、后心理波动变化较大, 治疗过程中护士应多与患儿进行沟通、交流, 加强患儿中医情志护理, 帮助患儿树立战胜疾病的信心, 消除内心的恐惧、害怕等心理。

1.2.2 检测方法: 2组患儿护理前、后次日早晨空腹抽取5 mL静脉血, 5 min离心, 速度为3000 rpm, 采用酶联免疫吸附试验检测2组护理前、后相关因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)及单核细胞核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)水平, 相关操作步骤必须严格遵循仪器、试剂盒操作说明进行^[10]。

1.2.3 观察指标: (1)症状改善积分。参考2002年《中药新药临床指导原则中》^[11]管理小儿便秘症状分级量化积分进行评分, 包括: 排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染等, 总分3分, 得分越高, 护理质量越低; (2)抗腹泻功能因子水平。观察2组护理前后IL-8、IL-10及NF- κ B水平情况比较; (3)满意度。2组护理后采用医院自拟问卷调查表对护理满意度进行评估, 总分100分, 得分 ≥ 90 分满意, 得分70-90分一般, 得分<70分不满意^[12]。

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

2 结果

2.1 2组护理前、后小儿便秘症状分级量化积分比较 2组护理前排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组护

■ 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对小儿便秘患儿在常规护理基础上联合中医特色护理具有指导作用, 且临床中在常规护理基础上联合中医特色护理能提高护理满意度, 降低抗腹泻功能因子水平, 临床应用前景也比较广泛。

表 1 2组护理前、后小儿便秘症状分级量化积分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	时间	排便困难	胃纳差减少	腹痛腹胀	夜间哭闹	小便黄染
观察组	治疗前	2.31 \pm 0.53	1.99 \pm 0.49	2.09 \pm 0.51	2.21 \pm 0.52	2.30 \pm 0.52
	治疗后	0.78 \pm 0.20 ^{ac}	0.26 \pm 0.05 ^{ac}	0.19 \pm 0.08 ^{ac}	0.09 \pm 0.02 ^{ac}	0.06 \pm 0.01 ^{ac}
对照组	治疗前	2.30 \pm 0.52	2.00 \pm 0.50	2.07 \pm 0.49	2.20 \pm 0.51	2.29 \pm 0.51
	治疗后	1.98 \pm 0.31 ^c	0.68 \pm 0.08 ^c	0.37 \pm 0.11 ^c	0.54 \pm 0.03 ^c	0.19 \pm 0.21 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前。表 2 2组护理前后IL-8、IL-10及NF- κ B水平情况比较 ($n = 40$, mean \pm SD)

分组	时间	IL-8(ng/mL)	IL-10(ng/mL)	NF- κ B(%)
观察组	治疗前	3.35 \pm 0.61	34.36 \pm 8.25	0.13 \pm 0.09
	治疗后	0.73 \pm 0.19 ^{ac}	7.75 \pm 2.90 ^{ac}	0.05 \pm 0.01 ^{ac}
对照组	治疗前	3.36 \pm 0.62	34.61 \pm 8.43	0.15 \pm 0.10
	治疗后	0.89 \pm 0.21 ^c	9.84 \pm 3.41 ^c	0.09 \pm 0.02 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前。IL: 白介素; NF- κ B: 核因子- κ B。表 3 2组护理后满意度比较 ($n = 40$, $n(\%)$)

分组	满意	一般	不满意	满意率
观察组	34(85.00)	5(12.50)	1(2.50)	39(97.50)
对照组	28(70.00)	6(15.00)	6(15.00)	34(85.00)
χ^2 值	6.981			
P 值	<0.05			

理后排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分, 低于对照组 ($P < 0.05$, 表1)。

2.2 2组护理前、后IL-8、IL-10及NF- κ B水平情况比较 2组护理前IL-8、IL-10及NF- κ B水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组护理后IL-8、IL-10及NF- κ B水平低于对照组 ($P < 0.05$, 表2)。

2.3 2组护理后满意度比较 观察组护理后满意度为97.50%, 对照组为85.00%, 2组护理满意度比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

小儿便秘是临床上常见的疾病, 不仅与小儿胃肠道功能紊乱等有关, 还涉及小儿肺、脾、肾等, 患儿发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会影响患儿营养吸收、智力发育等, 严重者甚至会引起心理障碍, 影响患儿健康成长^[13]。目前, 临床上对于小儿便秘以药物治疗为主,

药物能有效改善患儿症状, 促进其恢复, 但是患儿年龄较小, 机体耐受较差, 再加上患儿治疗过程中缺乏有效的护理, 导致护理预后较差, 难以达到预期的治疗效果。近年来, 中医特色护理在小儿便秘中得到应用, 且效果理想^[14]。

本研究中, 2组护理前排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组护理后排便困难、胃纳差减少、腹痛腹胀、夜间哭闹、小便黄染症状改善积分, 低于对照组 ($P < 0.05$)。由此看出: 中医特色护理的实施有助于缩短症状改善时间。中医特色护理是一种新型的护理模式, 该护理能从饮食干预、足量饮水、推拿治疗手法、穴位敷贴、中药灌肠等角度进行护理。通过饮食干预能帮助患儿养成良好的生活习惯, 根据患儿生长需要补充足够的营养, 并且加强日常饮水, 促进胃肠道功能的恢复; 通过推拿治疗手法、穴位敷贴、中药灌肠能加强胃肠道蠕动, 有效的改

■名词解释

中医特色护理: 中医特色护理是一种新型的护理模式, 该护理能从饮食干预、足量饮水、推拿治疗手法、穴位敷贴、中药灌肠等角度进行护理, 能提高患儿护理质量, 改善胃肠功能恢复。

同行评价

文章选题较好, 设计思路清晰, 书写层次及逻辑性均较好, 结论对临床实践具有指导意义。

善患儿症状, 降低抗腹泻功能因子水平, 促进患儿早期恢复^[15]。

本研究中, 2组护理前IL-8、IL-10及NF- κ B水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组护理后IL-8、IL-10及NF- κ B水平, 低于对照组($P<0.05$)。提示: 中医特色护理干预有助于降低炎症因子水平, 从根本上改善患儿症状, 促进患儿恢复。由于对患儿实施综合护理干预, 能有效地改善患儿治疗配合度及依从性, 有助于促进患儿恢复, 激发抗腹泻功能因子水平, 从而能充分发挥患儿主观能动性, 实现护理及治疗的有机结合。本研究中, 2组护理满意度比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

总之, 小儿便秘治疗过程中在常规护理基础上联合中医特色护理效果理想, 能降低抗腹泻功能因子, 提高护理质量, 值得推广应用。

参考文献

- 1 余优琴, 汪桔仙, 杜莉, 张军. 生大黄贴敷配合耳穴埋豆干预骨折患儿便秘的临床观察. 护理与康复 2014; 13: 58-59
- 2 徐兵, 孙传成, 余溪洋. Lynn术治疗小儿便秘18例临床疗效管擦. 结直肠肛门外科 2013; 19: 101-102
- 3 赵君健, 方健, 彭洪, 张璇, 张莉. 中医护理对老年慢性功能性便秘患儿便秘知识知晓率及护理满意率的影响. 西部中医药 2013; 26: 126-127
- 4 陈峰英. 经络拍打结合穴位按摩预防腰椎手术患儿术后便秘的效果观察. 护理学报 2014; 21: 72-73
- 5 吴雪兰, 盛玉琴, 程梅. 耳穴埋豆联合磁疗治疗脑卒中患儿便秘效果观察. 护理学杂志 2015; 30: 28-29
- 6 Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Danielson ME, Ouchi Y, Karlamangla AS. C-reactive protein, bone strength, and nine-year fracture risk: data from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1688-1698 [PMID: 23456822 DOI: 10.1002/jbmr.1915]
- 7 El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghoulani I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1303-1310 [PMID: 20360038 DOI: 10.1093/rheumatology/keq084]
- 8 韦江华, 蒙淑珍. 电刺激配合推拿按摩治疗便秘50例临床观察. 右江民族医学院学报 2013; 35: 392
- 9 许文, 郝明. 腹部八卦推拿手法配合护理干预治疗脊髓损伤患儿便秘的临床研究. 中国卫生产业 2013; 35: 190-191
- 10 王振东, 韩升祥, 杨旭东, 董林森, 王鹤云, 陈国彪. 穴位按摩治疗老年人慢性功能性便秘的临床疗效. 中国疗养医学 2014; 23: 237-238
- 11 金丽. 郑氏经穴腹部按摩预防骨折卧床病人功能性便秘的护理体会. 内蒙古中医药 2013; 32: 164-165
- 12 刘小燕, 刘彩琴. 自拟健脾通便方治疗小儿功能性便秘80例疗效观察. 现代中医药 2013; 33: 47-48
- 13 Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, Tran DN, Warsi GM, Lacerna LV. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5: 271-277 [PMID: 17553207 DOI: 10.3816/CGC.2007.n.003]
- 14 欧海芳, 邢叶红, 杨海波. 复元活血汤对胸腰椎骨折后腹胀便秘的运用效果分析. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 854-855
- 15 雷建波, 李江山, 王德军. 试从刘氏与三字经派小儿推拿治疗脾虚型泄泻的差异看刘氏推拿理论. 按摩与康复医学 2013; 4: 41

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $45.6\text{ 岁} \pm 24\text{ 岁}$, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 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. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

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

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

常丽丽 主任医师
石家庄市第一医院消化内科

党双锁 教授
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化内科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

房学东 主任医师
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道健 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

何清 主任医师
第三人民医院肝病Ⅱ科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院放射科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗素霞 主任医师
河南省肿瘤医院消化内科二病区

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

马燕兰 主任护师
解放军总医院护理部

毛华 教授
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦冬梅 副教授
石河子大学药学院

志谢

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲兴龙 副主任医师
复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科

田华 副教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

田艳涛 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院胰胃外科

涂相林 主任医师
南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

王晓春 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科胃肠外科

秧茂盛 教授
吉首大学医学院临床医学

姚登福 教授
南通大学附属医院临床医学

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张彩云 副教授
兰州大学第一医院

张德奎 主任医师
兰州大学第二医院消化内科

张炜 副教授
江苏大学附属医院消化科

张志宏 副主任医师
成都市人民医院消化内科

周新民 教授
第四军医大学第一附属医院消化内科

朱颖 副主任护师
开滦总医院



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

