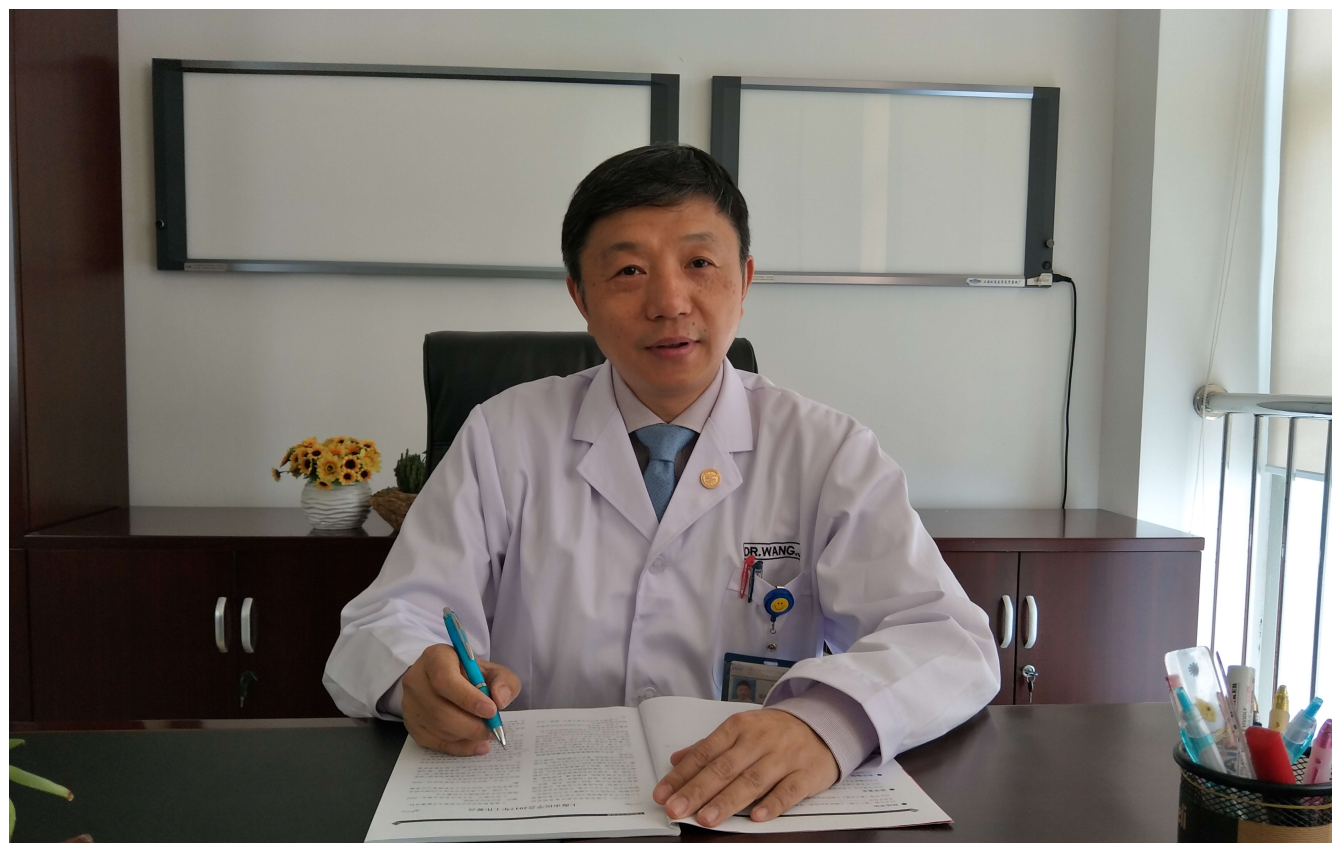


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018年5月8日 第26卷 第13期 (Volume 26 Number 13)



13/2018

ISSN 1009-3079



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

述评

- 755 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展
李子一, 佟立权

基础研究

- 760 HBx蛋白及其羧基末端缺失35个氨基酸的突变体对正常肝细胞增殖的影响
朱冉旭, 羊东晔, 司徒伟基

临床研究

- 769 以PiCCO联合ScvO₂目标导向液体治疗在重症胰腺炎早期治疗中的应用效果
张雪良, 徐子琴, 徐敏, 熊建华

临床实践

- 775 卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗对晚期老年食管癌患者血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响
刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯
- 782 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察
江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲
- 790 规范化疼痛护理干预对胃癌晚期患者癌痛及生活质量的影响
李银英, 潘路佳
- 796 超声造影技术与核磁共振成像在肝外胆管癌诊断中的价值对比
朱伟年
- 803 早期含益生菌肠内营养支持方案对重型颅脑损伤患者血清白蛋白水平、炎性细胞因子及GCS评分的影响
刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱骁, 陈亮, 陈钟樑, 沈峥
- 810 优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的作用评估
梁晓英, 张蕊
- 816 腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效作用
汪群芳

消 息

- 781 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 789 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 802 《世界《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 809 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王坚, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科科主任, 主任医师, 教授, 博士生导师. 曾获“上海市领军人才”、“上海市优秀学术带头人”、“上海市卫生局新百人计划”和“银蛇奖二等奖”, 担任中华医学会胆道外科学组委员等20余项国家级、省市级学术职务. 在国内率先提出围肝门外科技术体系治疗围肝门胆道肿瘤、高位胆管损伤性狭窄、中央型胆管囊肿和肝门胆管结石. 以项目负责人获国家级课题4项, 省部级课题6项等. 以第一或通讯作者发表论文100余篇, 其中SCI收录33篇. 副主编、参编16本专著.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 13 May 8, 2018

EDITORIAL

- 755 Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Li ZY, Tong LQ

BASIC RESEARCH

- 760 Impact of wild-type and carboxyl-terminal truncated hepatitis B virus X on hepatocyte proliferation

Zhu RX, Yang DY, Seto WK

CLINICAL RESEARCH

- 769 Effect of PICCO and ScvO₂ guided liquid therapy in early treatment of severe acute pancreatitis

Zhang XL, Xu ZQ, Xu M, Xiong JH

CLINICAL PRACTICE

- 775 Effect of capecitabine metronomic chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy on serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases in elderly patients with esophageal cancer

Liu Y, Xie DY, Chen YL, He ZF, Chi C

- 782 Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic surgery for treatment of advanced gastric cancer: Efficacy and impact on quality of life

Jiang LX, Zhou SK, Liu S, Ye FF

- 790 Effect of standardized pain nursing intervention on cancer pain and quality of life in advanced gastric cancer patients

Li YY, Pan LJ

- 796 Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging in extrahepatic cholangiocarcinoma

Zhu WN

- 803 Effect of different early nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale score in patients with severe craniocerebral injury

Liu WX, Gong J, Zhao D, Tang ZX, Chen L, Chen ZL, Shen Z

- 810 Effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on self-care ability and survival in patients with *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer

Liang XY, Zhang R

- 816 Effect of abdominal massage combined with Qingning pills in treatment of elderly coronary artery disease patients with constipation

Wang QF

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian Wang, Professor, Chief Physician, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 1630 S, Dongfang Road, Shanghai 200127, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

Fax: +1-925-223-8242
 Telephone: +1-925-223-8243
 E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展

李子一, 佟立权

李子一, 佟立权, 大庆市人民医院普外科 黑龙江省大庆市 163316

李子一, 在读硕士, 主要从事肝脏缺血再灌注损伤方向的研究.

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目, No. C201310.

作者贡献分布: 李子一负责文章撰写, 佟立权审校.

通讯作者: 佟立权, 教授, 主任医师, 163316, 黑龙江省大庆市开发区建设路213号, 大庆市人民医院普外科. tlq777666@163.com
电话: 0459-6612636

收稿日期: 2018-03-21

修回日期: 2018-04-16

接收日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-08

Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Zi-Yi Li, Li-Quan Tong

Zi-Yi Li, Li-Quan Tong, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. C201310.

Correspondence to: Li-Quan Tong, Professor, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, 213 Jianshe Road, Development District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Received: 2018-03-21

Revised: 2018-04-16

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-08

Abstract

Hepatic ischemia-reperfusion injury is a common complication of liver surgery and an important cause of liver dysfunction after operation. The pathogenesis

of liver ischemia-reperfusion injury is very complex, involving many factors. Autophagy is a lysosomal degradation pathway on which eukaryotic cells rely to maintain the cell homeostasis. Autophagy plays an important role in the process of liver ischemia-reperfusion injury. However, the specific role and mechanism of autophagy in liver ischemia-reperfusion injury are still controversial. In this paper, we review the role and mechanism of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury.

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

Key Words: Liver ischemia-reperfusion injury; Autophagy; Mitochondria

Li ZY, Tong LQ. Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 755-759 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/full/v26/i13/755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.755>

摘要

肝脏缺血再灌注损伤是肝脏外科常见的一种并发症,是导致术后肝功能障碍的重要原因.肝脏缺血再灌注损伤的发生机制十分复杂,涉及多种因素.自噬是真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径,具有维持细胞内环境稳定的作用.自噬在肝脏缺血再灌注损伤的发生发展过程中发挥重要的作用,是目前的研究热点之一,但是其具体作用及机制仍有较大争议.本文就自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及其机制作一详尽综述.

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

关键词: 肝脏缺血再灌注损伤; 自噬; 线粒体

核心提要: 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制十分复杂, 涉及多种因素. 自噬在肝脏缺血再灌注损伤的发生发展过程中发挥重要的作用, 是目前的研究热点之一, 但是其具体作用及机制却仍有较大争议. 对自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用进行深入探究, 对临床上减轻患者的肝脏缺血再灌注损伤具有重要意义.

李子一, 佟立权. 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(13): 755-759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i13.755>

0 引言

肝脏缺血再灌注损伤是在出血性休克、肝脏外伤手术、肝脏移植、败血症等疾病过程中一种较为常见的并发症, 也是导致患者术后肝功能衰竭以及患者死亡的主要原因. 肝脏缺血再灌注损伤的病因复杂, 至今尚不十分明确, 其中细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中扮演重要的角色. 自噬是真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径, 具有维持细胞内环境稳定的作用, 线粒体自噬是肝细胞自我调节线粒体稳态和及时清除受伤线粒体的过程. 肝脏缺血再灌注损伤后引起线粒体功能障碍, 使活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加, ATP生成减少, 自噬体可以识别细胞内损伤或功能障碍线粒体, 将其包裹起来, 并与溶酶体融合, 降解受损线粒体, 防止细胞死亡. 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用是目前的研究热点, 但是其具体作用及机制却仍有较大争议, 本文就自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及其机制作一详尽综述.

1 肝脏缺血再灌注损伤及其发生机制

肝脏是机体最重要的代谢和解毒器官, 各种致病因子损伤肝脏时, 肝脏的正常生理和生化功能将会减弱, 最终导致器官衰竭和死亡^[1]. 其中肝脏缺血再灌注损伤是在出血性休克、肝脏外伤手术、肝脏移植、败血症等疾病过程中一种较为常见的并发症. 肝脏缺血再灌注损伤是指肝组织在长时间缺血缺氧后, 恢复血流灌注会加重肝组织原有的缺血缺氧性损伤, 并且对临床治疗及手术的顺利实施产生较大的影响. 肝脏缺血再灌注损伤的病因十分复杂, 现在主要认为可能与钙离子超载、炎症反应、氧自由基损伤及脂质过氧化等多种因素有关, 其形态学改变主要为肝窦内皮细胞肿胀、中性粒细胞浸润以及肝细胞死亡等^[2-5]. 肝细胞内钙离子超载后会激活肝细胞内磷脂酶、钙离子依赖蛋白激酶、中性蛋白酶等物质, 这些酶通过破坏线粒体

膜、产生ROS、破坏细胞骨架与细胞膜的完整性等方式对肝细胞造成损伤^[6]. ROS主要由Kupffer细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞等产生^[7]. 肝脏缺血再灌注损伤后使肝细胞内黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶转化, 生成大量ROS, ROS使细胞膜及线粒体膜通透性增加, 损伤肝细胞^[8]. ROS还可以通过氧化细胞膜上的脂类生成脂质过氧化物、引起肝细胞核内DNA突变、促进血小板和中性粒细胞的聚集等途径介导肝细胞的损伤^[9]. 肝脏缺血再灌注损伤后会导机体体内抗炎反应和促炎反应的平衡失调, 释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α), IL-1 β , IFN- γ 等炎症介质. TNF- α 可以诱导中性粒细胞激活蛋白以及ROS的生成, 激活核因子NF- κ B、促分裂素活化的蛋白激酶、c-JUN、JNK等蛋白的表达. TNF- α 同样可以结合肝细胞表面受体, 上调ICAM-1、VCAM-1和选择素等趋化因子的表达, 这些生物活性物质相互作用, 共同导致肝细胞及肝组织的损伤^[10]. 肝脏缺血再灌注损伤后肝细胞的死亡方式除了坏死之外, 还有凋亡和自噬^[11], 并且近年来, 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用越来越受到重视^[12].

2 细胞自噬及相关机制

2.1 细胞自噬 细胞自噬是广泛存在于真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径, 通过对老化蛋白质和受损细胞器进行降解, 维持细胞内环境稳态^[13,14]. 细胞内缺乏能量、活性氧积聚、受到外界刺激或蛋白质累积时, 能诱发细胞自噬, 由细胞内的膜性结构包裹内源性物质形成自噬体, 并与溶酶体融合成自噬溶酶体, 降解自噬体内容物. 细胞自噬是细胞自我保护的一种重要机制, 是一种避免细胞死亡以及细胞对应激等刺激的适应性反应^[15]. 细胞可以通过自噬清除细胞内的代谢产物和损伤的细胞器, 为细胞提供能量, 但是过度的自噬也可以引起细胞损伤, 导致细胞死亡^[16]. 细胞自噬同样具有免疫调节作用, 细胞自噬可以对胞内抗原进行加工, 提呈主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 分子, 促进T细胞的中枢耐受、调节细胞表面MHC I 类分子等机制调节机体的免疫能力^[17]. 自噬同样在肿瘤的迁移过程中具有重要的作用, 可以抑制肿瘤细胞的增殖. 但是有研究发现, 当自噬缺陷型小鼠的组织发生癌变后, 细胞边缘的黏着斑具有阻止细胞运动的作用, 防止肿瘤细胞的扩散, 当对这些细胞进行自噬干预后, 细胞边缘的黏着斑分解, 快速增殖的肿瘤细胞会迅速扩散而至其他组织, 促进肿瘤的发展^[18]. 因此, 细胞自噬在疾病的发生发展过程中具有双向调节作用.

根据不同的作用方式, 细胞自噬可分为三种: (1) 巨自噬, 即通常所说的细胞自噬; (2) 微自噬, 指溶酶体主动自发进行消化降解的过程; (3) 分子伴侣自噬, 指在分子伴侣的作用下选择性的将受损细胞器、大分子代谢物质运送到溶酶体进行降解的过程^[19]. 细胞自噬主要可分成3个阶段: 第1阶段, 自噬诱导信号诱导细胞内形成非球形、扁平状双层膜结构的自噬前体; 第2阶段, 自噬前体包裹底物形成自噬小体; 第3阶段, 自噬小体与细胞内溶酶体结合形成自噬溶酶体, 并在溶酶体相关酶的作用下被降解^[20].

2.2 自噬相关基因和蛋白 细胞内有许多蛋白与细胞自噬相关, 如Atg16L1、Atg12-Atg5复合物、Beclin-1和LC3等. 其中, LC3是目前在自噬过程中被研究最广泛的蛋白, 被认为是检测细胞自噬最关键的分子标志物^[21]. 当细胞发生自噬时, 胞浆型LC3- I 会被相关酶水解, 去除一段多肽, 使之转变为自噬体膜型LC3- II, 因为后者仅存在于线粒体等自噬体的内容物中, 随着自噬体的增多而增加, 因此LC3- II 和LC3- I 的比值可以作为研究自噬的标志物^[22,23]. Beclin-1同样是重要的自噬相关基因, 其表达可以调节细胞的自噬行为. Beclin-1蛋白能与mTOR、BCL-2、JNK1和BCLXL蛋白等结合, 其中抗凋亡蛋白Bcl-2可以与Beclin-1蛋白的BH3结构域结合成复合物, 抑制Beclin-1蛋白的活性从而减轻细胞自噬^[24]. 当细胞内ROS增多时, JNK1被激活, 使Bcl-2磷酸化, 导致Beclin-1从Beclin-1-Bcl-2复合物中释放出来, 激活细胞自噬^[25].

2.3 细胞自噬的调节通路 细胞自噬受到细胞内多种信号通路调节. mTOR信号通路主要负责调控细胞生长和增殖, 是细胞能量变化、细胞缺氧、营养物质吸收等信号通路中的重要组成部分, 并且是细胞自噬的抑制蛋白^[26]. mTOR被激活后可以使其下游的靶蛋白核糖体蛋白S6激酶磷酸化, 使自噬抑制复合物从内质网上脱落, 从而抑制细胞自噬^[27]. 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK) 作为一种细胞因子通过抑制mTOR的活性来促进细胞自噬. 在细胞自噬的开始阶段, mTOR主要受AMPK-mTOR通路被激活, 抑制mTOR的活化, 不断诱导细胞自噬的产生; 而在自噬的后期阶段, mTOR则受到细胞内PI3K/Akt-mTOR通路调节而被激活, 抑制并终止细胞自噬, 防止过度自噬^[28]. 因此, 细胞内P-AMPK/mTOR通路是一种非常重要的自噬调节通路.

III型磷脂酰肌醇三磷酸激酶ClassIII(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号转导途径在自噬的发生过程中同样具有重要作用. ClassIIIPI3K与自噬相关蛋白Beclin-1结合, 促进细胞自噬. 3-甲基嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)

是信号通路ClassIIIPI3K的抑制剂, 对自噬具有负调控功能, 3-MA能抑制胞浆型 LC3 I 向自噬体膜蛋白LC3 II 的转化, 抑制细胞自噬^[29].

ROS/JNK信号通路可以调节器官缺血再灌注损伤后细胞的自噬, 并与组织内ROS水平密切相关. 低水平的ROS可以使JNK少量被激活, 引起细胞保护性自噬; 高水平的ROS激活大量的JNK, 引起细胞线粒体损伤, 导致细胞过度自噬以及细胞死亡^[30].

3 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用

研究显示, 自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中发挥着重要的作用. 在肝脏缺血再灌注的应激条件下, 自噬可以加强损伤蛋白的清除及能源物质的回收, 以使细胞适应不同的应激状态, 同时肝脏缺血再灌注损伤后, 大量的TNF- α 、ROS等炎性介质可以上调肝细胞自噬. 线粒体自噬同样在肝脏缺血再灌注损伤中发挥重要作用. 线粒体是联系氧自由基和细胞死亡的中心环节, 当肝脏组织发生缺血再灌注时, 体内大量钙离子和氧自由基聚集, 导致内膜小孔受到外界刺激而开放, 线粒体膜通透性发生改变, 进而抑制线粒体ATP的产生, 引起线粒体功能障碍, 最终导致肝细胞死亡^[31]. 线粒体自噬是细胞自我调节线粒体稳态和及时清除受伤的线粒体的过程. 在机体饥饿、缺氧、营养不足、感染等情况下, 自噬体通过识别细胞内损伤或功能障碍线粒体, 将其包裹起来, 并与溶酶体融合, 降解受损线粒体, 减少ROS的生成和线粒体内促凋亡因子的释放, 防止细胞进一步损伤, 促进细胞存活^[32]. 其中, Parkin和Pink1蛋白在线粒体自噬中具有重要作用. 肝脏缺血再灌注损伤后, 由于细胞缺氧、ROS以及钙离子等因素的作用, 会引起肝细胞内线粒体的损伤^[32]. 当细胞线粒体损伤后, 引起线粒体膜电位下降, 使Pink1蛋白在线粒体上积累, 进而使Parkin蛋白移至损伤的线粒体上, 使线粒体膜上多种蛋白泛素化, 从而募集其它相关蛋白介导线粒体自噬的发生^[33]. Bcl-2家族中BH3-only亚家族的BNIP3和Nix蛋白也在线粒体自噬中发挥重要作用. 肝脏缺血再灌注损伤后, 细胞处于缺血缺氧环境, 使BNIP3和Nix蛋白的表达增加, 然后通过LC3相互作用区域LIR直接与LC3结合来激活线粒体自噬^[15]. 因此, 保护线粒体的功能是肝脏缺血再灌注损伤治疗的关键.

目前细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的具体作用及机制仍有较大争议. 有学者报道, 肝脏缺血再灌注损伤发生后, 使用CDDO-异吡唑可以通过Nrf2/HO-1信号通路上调肝细胞的自噬水平, 清除受损的线粒体, 减少ROS以及炎性介质的产生, 减少肝细胞的死亡^[34]. Zhang等^[35]通过在体和离体实验发现敲除沉默信息调

节因子(silent information regulator 6, SIRT6)可以加重氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应、促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导激活以及细胞凋亡和自噬相关的肝细胞死亡, 并首次证明了SIRT6可以通过调节细胞自噬有效地保护肝脏缺血再灌注损伤. Ruan等^[36]同样认为提高细胞自噬水平可以有效的减轻肝脏缺血再灌注损伤.

以上研究认为自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中起保护作用. 但是有学者报道, N-乙酰-5-甲氧基色胺可以通过激活mTOR信号通路, 通过抑制细胞自噬来减轻肝脏缺血再灌注损伤^[37]. 也有研究认为肝脏缺血再灌注后细胞自噬水平升高, LC3 II 蛋白的表达明显增加, 会损伤肝细胞和肝组织, 如使用药物或其他方式抑制肝细胞自噬, 则肝组织的损伤明显减轻, 自噬相关蛋白表达降低, 认为肝细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中起负向作用^[38]. 因此目前关于自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中具有保护作用还是损伤作用仍有不同结论. 有学者提出在肝脏缺血再灌注损伤时, 适度的上调细胞自噬水平, 可以清除细胞内异常的脂质和受损的线粒体, 减少ROS的产生, 并能维持细胞正常的能量代谢和细胞膜稳定性; 但是如果细胞自噬水平过高, 会过度清除细胞内脂质、损伤正常的细胞器, 导致细胞膜通透性增高以及线粒体损伤, 引发自噬性细胞损伤, 加重肝脏缺血再灌注损伤^[32]. 该观点认为适度的自噬对肝脏缺血再灌注损伤具有保护作用.

同样有大量研究证实, 自噬在缺血和再灌注的不同应激条件下发挥着不同的生物学功能^[13,39-41]. 有学者报道, 肝细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤的缺血期间通过AMPK依赖的机制对肝细胞起保护性作用, 而在缺血再灌注损伤的血流再灌注期间通过Beclin-1依赖途径对肝细胞起损伤作用^[42]. 认为自噬在肝脏缺血再灌注损伤的不同阶段具有不同作用. 但是Han等^[43]却提出在肝脏恢复血流再灌注时期, 自噬水平的降低可以加重肝损伤, 同时发现转录因子STAT3在肝脏缺血再灌注损伤期间表达上调, 并且其可以通过调节自噬相关基因Atg-5激活自噬, 进而发挥相应的保护作用. 由此可知, 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的调节过程具有复杂性与多样性的特点.

4 结论

自噬是细胞自我保护的一种重要机制, 是一种避免细胞死亡以及细胞对应激等刺激的适应性反应. 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中扮演着重要的角色, 但是目前自噬与肝脏缺血再灌注损伤之间的具体作用仍存在较大的矛盾与争议. 许多研究表明自噬在肝损伤的

治疗领域仍然发挥着巨大的功能和作用, 其潜在的作用机制仍有待我们进一步去研究. 不同条件下的刺激以及不同药物的处理能否调控细胞自噬级联反应, 进而去减轻或缓解肝脏缺血再灌注带来的损伤, 这将成为有效治疗肝脏缺血再灌注损伤的研究重点.

5 参考文献

- Ma Z, Xin Z, Di W, Yan X, Li X, Reiter RJ, Yang Y. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 3989-3998 [PMID: 28795196 DOI: 10.1007/s00018-017-2618-6]
- Lu D, Wang W, Liu J, Qi L, Zhuang R, Zhuo J, Zhang X, Xu X, Zheng S. Peroxiredoxins in inflammatory liver diseases and ischemic/reperfusion injury in liver transplantation. *Food Chem Toxicol* 2018; 113: 83-89 [PMID: 29360557 DOI: 10.1016/j.fct.2018.01.025]
- Ribeiro RFG Júnior, Couteiro RP, Monteiro AM, Rodrigues IADS, Cavalcante LCDC, Gouveia EHH, Galvão LN, Lopes LRO, Yasojima EY, Brito MVH. Perconditioning associated to hypertonic saline solution on liver function improvement after ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 2017; 32: 949-955 [PMID: 29236799 DOI: 10.1590/s0102-86502017011000006]
- Ji ZP, Li YX, Shi BX, Zhuang ZN, Yang JY, Guo S, Xu XZ, Xu KS, Li HL. Hypoxia preconditioning protects Ca²⁺-ATPase activation of intestinal mucosal cells against R/I injury in a rat liver transplantation model. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 360-370 [PMID: 29391758 DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.360]
- Shi S, Xue F. Current Antioxidant Treatments in Organ Transplantation. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 8678510 [PMID: 27403232 DOI: 10.1155/2016/8678510]
- 千年松, 帝振宇, 陶开山. 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制研究进展. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 1589-1592
- Shirasugi N, Wakabayashi G, Shimazu M, Oshima A, Shito M, Kawachi S, Karahashi T, Kumamoto Y, Yoshida M, Kitajima M. Up-regulation of oxygen-derived free radicals by interleukin-1 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1997; 64: 1398-1403 [PMID: 9392301]
- Guan LY, Fu PY, Li PD, Li ZN, Liu HY, Xin MG, Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6: 122-128 [PMID: 25068009 DOI: 10.4240/wjgs.v6.i7.122]
- 乌云毕力格, 乌云图, 金山. 肝脏缺血再灌注损伤的防治. *肝脏* 2013; 18: 420-423
- Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Gallelli G, Serafini S, Maria M, Naso A, Grande R, Serra R, Nardo B. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *Int J Surg* 2016; 33 Suppl 1: S57-S70 [PMID: 27255130 DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.05.050]
- Pu T, Liao XH, Sun H, Guo H, Jiang X, Peng JB, Zhang L, Liu Q. Augmenter of liver regeneration regulates autophagy in renal ischemia-reperfusion injury via the AMPK/mTOR pathway. *Apoptosis* 2017; 22: 955-969 [PMID: 28466106 DOI: 10.1007/s10495-017-1370-6]
- Cursio R, Colosetti P, Gugenheim J. Autophagy and liver ischemia-reperfusion injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 417590 [PMID: 25861623 DOI: 10.1155/2015/417590]
- Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 709-730 [PMID: 22935804 DOI: 10.1038/nrd3802]
- Qiu R, Li W, Liu Y. MicroRNA-204 protects H9C2 cells against

- hypoxia/reoxygenation-induced injury through regulating SIRT1-mediated autophagy. *Biomed Pharmacother* 2018; 100: 15-19 [PMID: 29421577 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.165]
- 15 宋虎, 王振, 杜晨阳, 张建军. 肝缺血再灌注损伤过程中细胞自噬的研究进展. *天津医科大学学报* 2018; 24: 87-90
- 16 雷一鸣, 杨逸冬, 谭嗣伟, 林显艺, 吴斌. TNF- α 通过内质网应激信号通路诱导肝癌细胞自噬并促进增殖的研究. *新医学* 2017; 48: 770-774 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.11.005]
- 17 滕旭, 丁凡, 陈文捷, 许赤. 高剂量西罗莫司可能通过促进细胞自噬对老年小鼠肝脏缺血-再灌注损伤起保护作用. *器官移植* 2017; 8: 349-354 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.05.003]
- 18 Sharifi MN, Mowers EE, Drake LE, Collier C, Chen H, Zamora M, Mui S, Macleod KF. Autophagy Promotes Focal Adhesion Disassembly and Cell Motility of Metastatic Tumor Cells through the Direct Interaction of Paxillin with LC3. *Cell Rep* 2016; 15: 1660-1672 [PMID: 27184837 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.065]
- 19 陈佳意, 刁阳, 步世忠. 自噬在非酒精性脂肪肝合并糖尿病中的作用. *生命科学* 2017; 29: 1156-1160 [DOI: 10.13376/j.cbbs/2017153]
- 20 何贤辉, 何健, 欧阳东云. 细胞自噬与炎症反应相互作用的研究进展. *暨南大学学报(自然科学与医学版)* 2013; 34: 125-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-9965.2013.02.001]
- 21 陈垂继, 汪波, 陈龙, 李涛. Parkin基因对大鼠肝脏缺血再灌注损伤细胞自噬的影响. *华南国防医学杂志* 2017; 31: 504-508
- 22 Dancourt J, Melia TJ. Lipidation of the autophagy proteins LC3 and GABARAP is a membrane-curvature dependent process. *Autophagy* 2014; 10: 1470-1471 [PMID: 24991828 DOI: 10.4161/auto.29468]
- 23 Dolman NJ, Chambers KM, Mandavilli B, Batchelor RH, Janes MS. Tools and techniques to measure mitophagy using fluorescence microscopy. *Autophagy* 2013; 9: 1653-1662 [PMID: 24121704 DOI: 10.4161/auto.24001]
- 24 Qin H, Tan W, Zhang Z, Bao L, Shen H, Wang F, Xu F, Wang Z. 15d-prostaglandin J2 protects cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury: involvement of inhibiting autophagy through upregulation of Bcl-2. *Cell Mol Neurobiol* 2015; 35: 303-312 [PMID: 25349027 DOI: 10.1007/s10571-014-0125-y]
- 25 郭秋平, 陈贵英, 覃仁安, 金若敏. 对乙酰氨基酚对肝细胞自噬行为的研究. *中南药学* 2017; 15: 1669-1673 [DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2017.12.002]
- 26 Perl A. mTOR activation is a biomarker and a central pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1346: 33-44 [PMID: 25907074 DOI: 10.1111/nyas.12756]
- 27 李倩楠, 戴光荣, 马权, 万艳, 白艳霞. 酒精性肝病与自噬的研究进展. *安徽医药* 2016; 20: 2222-2225 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.12.005]
- 28 安民, 黄雪竹. 自噬相关因素在缺血再灌注损伤中的研究进展. *世界科技研究与发展* 2015; 37: 618-621 [DOI: 10.16507/j.issn.1006-6055.2015.05.031]
- 29 Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, Vasquez DS, Joshi A, Gwinn DM, Taylor R, Asara JM, Fitzpatrick J, Dillin A, Viollet B, Kundu M, Hansen M, Shaw RJ. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science* 2011; 331: 456-461 [PMID: 21205641 DOI: 10.1126/science.1196371]
- 30 Duan P, Hu C, Quan C, Yu T, Zhou W, Yuan M, Shi Y, Yang K. 4-Nonylphenol induces apoptosis, autophagy and necrosis in Sertoli cells: Involvement of ROS-mediated AMPK/AKT-mTOR and JNK pathways. *Toxicology* 2016; 341-343: 28-40 [PMID: 26804764 DOI: 10.1016/j.tox.2016.01.004]
- 31 Go KL, Lee S, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 183469 [PMID: 26770970 DOI: 10.1155/2015/183469]
- 32 谷健, 王继亮. 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 3060-3068 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i34.3060]
- 33 Williams JA, Ding WX. Targeting Pink1-Parkin-mediated mitophagy for treating liver injury. *Pharmacol Res* 2015; 102: 264-269 [PMID: 26655101 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.09.020]
- 34 Xu D, Chen L, Chen X, Wen Y, Yu C, Yao J, Wu H, Wang X, Xia Q, Kong X. The triterpenoid CDDO-imidazolide ameliorates mouse liver ischemia-reperfusion injury through activating the Nrf2/HO-1 pathway enhanced autophagy. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2983 [PMID: 28796242 DOI: 10.1038/cddis.2017.386]
- 35 Zhang S, Jiang S, Wang H, Di W, Deng C, Jin Z, Yi W, Xiao X, Nie Y, Yang Y. SIRT6 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis and autophagy related cell death. *Free Radic Biol Med* 2018; 115: 18-30 [PMID: 29129519 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.005]
- 36 Ruan W, Liu Q, Chen C, Li S, Xu J. [Limb remote ischemic preconditioning attenuates liver ischemia reperfusion injury by activating autophagy via modulating PPAR- γ pathway]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 41: 918-928 [PMID: 27640790 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.09.006]
- 37 Kang JW, Cho HI, Lee SM. Melatonin inhibits mTOR-dependent autophagy during liver ischemia/reperfusion. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 23-36 [PMID: 24401531 DOI: 10.1159/000356647]
- 38 Wang D, Ma Y, Li Z, Kang K, Sun X, Pan S, Wang J, Pan H, Liu L, Liang D, Jiang H. The role of AKT1 and autophagy in the protective effect of hydrogen sulphide against hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Autophagy* 2012; 8: 954-962 [PMID: 22694815 DOI: 10.4161/auto.19927]
- 39 Xie X, Zhu T, Chen L, Ding S, Chu H, Wang J, Yao H, Chao J. MCP1P1-induced autophagy mediates ischemia/reperfusion injury in endothelial cells via HMGB1 and CaSR. *Sci Rep* 2018; 8: 1735 [PMID: 29379093 DOI: 10.1038/s41598-018-20195-6]
- 40 Chen GZ, Shan XY, Li XS, Tao HM. Remote ischemic preconditioning protects the brain from focal ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy through the mTOR/p70S6K pathway. *Neurol Res* 2018; 40: 182-188 [PMID: 29369005 DOI: 10.1080/01616412.2018.1424696]
- 41 Feng J, Chen X, Guan B, Li C, Qiu J, Shen J. Inhibition of Peroxynitrite-Induced Mitophagy Activation Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Mol Neurobiol* 2018 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 29307080 DOI: 10.1007/s12035-017-0859-x]
- 42 Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, Levine B, Sadoshima J. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res* 2007; 100: 914-922 [PMID: 17332429 DOI: 10.1161/01.RES.0000261924.76669.36]
- 43 Han YF, Zhao YB, Li J, Li L, Li YG, Li SP, Li ZD. Stat3-Atg5 signal axis inducing autophagy to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Cell Biochem* 2018; 119: 3440-3450 [PMID: 29143976 DOI: 10.1002/jcb.26516]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



HBx蛋白及其羧基末端缺失35个氨基酸的突变体对正常肝细胞增殖的影响

朱冉旭, 羊东晔, 司徒伟基

朱冉旭, 羊东晔, 司徒伟基, 香港大学深圳医院消化及肝病科 广东省深圳市 518053

朱冉旭, 博士, 主治医师, 主要从事乙型肝炎病毒对肝癌作用机制的相关方面研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81702777; 广东省自然科学基金资助项目, No. 2015A030310053.

作者贡献分布: 此课题的研究, 数据和写作分析由朱冉旭完成; 论文修改由朱冉旭、羊东晔及司徒伟基完成.

通讯作者: 朱冉旭, 主治医师, 518053, 广东省深圳市福田区海园一路(白石路与侨城东路交汇), 香港大学深圳医院消化和肝病科. zhurx@hku-szh.org

收稿日期: 2018-03-09

修回日期: 2018-04-17

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-08

Impact of wild-type and carboxyl-terminal truncated hepatitis B virus X on hepatocyte proliferation

Ran-Xu Zhu, Dong-Ye Yang, Wai-Kay Seto

Ran-Xu Zhu, Dong-Ye Yang, Wai-Kay Seto, Department of Gastroenterology and Hepatology, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81702777; Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2015A030310053.

Correspondence to: Dr. Ran-Xu Zhu, Department of Gastroenterology and Hepatology, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, 1, Haiyuan 1st Road, Futian District, Shenzhen 518053, Guangdong Province, China. zhurx@hku-szh.org

Received: 2018-03-09

Revised: 2018-04-17

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To construct lentiviral vectors expressing human wild-type HBx (wt-HBx) and truncated HBx (tHBx^{Δ35}) and study the effect of wt-HBx and tHBx^{Δ35} on the proliferation and apoptosis of normal liver cell lines.

METHODS

Lentiviral vectors TOPO3.1-wt-HBx and TOPO3.1-tHBx^{Δ35} were constructed and transfected into 293T cells with three packaging plasmids. The supernatants were collected to infect LO2 and MIHA cells, respectively. The expression of wt-HBx and tHBx^{Δ35} was detected by fluorescence microscopy and western blot analysis. The effect of HBx and tHBx^{Δ35} on the proliferation, cell cycle, and apoptosis was analyzed by cell counting, MTS, and flow cytometry, respectively.

RESULTS

The recombinant lentiviral vectors were successfully constructed. The proliferation of liver cells infected with tHBx^{Δ35} was significantly increased, compared with HBx or CTRL infected cells, while the proliferation of liver cells infected with HBx was decreased compared with tHBx^{Δ35} or CTRL infected cells ($P < 0.05$). tHBx^{Δ35} improved the number of cells in S phase, while HBx induced G0/G1-S cell cycle arrest. The effect of tHBx^{Δ35} or HBx on apoptosis was mild.

CONCLUSION

HBx can inhibit the proliferation of hepatocytes, while

tHBx^Δ35 can improve the proliferation of liver cells.

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

Key Words: Lentiviral vector; Infection; tHBx^Δ35; wt-HBx; Proliferation; Hepatocyte; Apoptosis

Zhu RX, Yang DY, Seto WK. Impact of wild-type and carboxyl-terminal truncated hepatitis B virus X on hepatocyte proliferation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 760-768 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/760.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.760>

摘要

目的

构建野生型HBx(wild-type HBx, wt-HBx)和自然突变体HBx(truncated HBx, tHBx^Δ35)重组慢病毒表达载体, 建立稳定转染细胞株, 观察wt-HBx和tHBx^Δ35对肝细胞增殖和凋亡的影响。

方法

构建TOPO3.1-wt-HBx和TOPO3.1-tHBx^Δ35重组慢病毒载体; 与3个质粒包装系统用磷酸钙方法共同转染到人293T细胞, 包装成病毒颗粒, 分别感染肝细胞LO2和MIHA, 并进行荧光和Western blot法检测细胞中wt-HBx和tHBx^Δ35的表达情况。用细胞计数, 细胞活力测定, 集落形成实验, 流式细胞仪等方法检测对肝细胞增殖和凋亡效应的影响。

结果

重组慢病毒载体及稳定转染细胞株构建成功, 转染后wt-HBx和tHBx^Δ35在细胞中表达明显变化; tHBx^Δ35过表达细胞的增殖速度明显高于wt-HBx组和CTRL对照组, 而感染wt-HBx组的肝细胞增殖速度比CTRL对照组和tHBx^Δ35组增殖速度慢($P<0.05$); tHBx^Δ35可能通过促进细胞S期的合成而刺激细胞增殖, 而wt-HBx可能通过捕获细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖。但tHBx^Δ35, wt-HBx在肝细胞的凋亡率是很低的。

结论

HBx对肝细胞具有抑制增殖的作用, 而tHBx^Δ35对肝细胞具有促进增殖的作用。

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

关键词: 慢病毒载体; tHBx^Δ35; HBx基因; 细胞增殖; 肝细胞; 凋亡

核心提要: 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)编码HBx蛋白在原发性肝癌发展中发挥重要的作用。在肝癌

组织中, HBx 羧基末端频繁易丢失35个氨基酸, 形成自然突变体HBx(truncated HBx, tHBx^Δ35); 本研究主要探讨HBx和tHBx^Δ35对正常肝细胞增殖的影响。结果发现HBx对肝细胞具有抑制增殖的作用, 而tHBx^Δ35对肝细胞具有促进增殖的作用。

朱冉旭, 羊东晖, 司徒伟基. HBx蛋白及其羧基末端缺失35个氨基酸的突变体对正常肝细胞增殖的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 760-768 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/760.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.760>

0 引言

在正常组织的生长周期中, 细胞的凋亡和增殖是维持动态平衡的。当这个平衡发生破坏时, 就会引起诸多疾病。如当肝细胞凋亡过多时, 组织将出现坏死, 肝功能出现异常; 当肝细胞过度增殖时, 癌前病变及癌症将可能随之发生。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国诱发急慢性肝病和原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要病因^[1,2]。它属于嗜肝DNA病毒科, 直接感染肝细胞。HBV基因DNA组包含四个部分重叠的开放读码框(open reading frame, ORF), 分别命名为S, C, P和X。在这4个DNA基因组中, X-ORF编码154个氨基酸(amino acid, aa)多肽则称之为HBx蛋白^[3,4]。HBx作为反式调控蛋白, 通过协调和激活具有不同作用的功能性蛋白及其靶基因, 从而在病毒感染/复制以及诱发肝癌的发生发展中发挥重要的作用^[5,6]。

近年来, 人们在HBV相关肝癌的研究中, 发现HBx的突变体在诱发肝细胞癌变的过程中发挥了重要的作用。人们发现3'羧基末端被截短的HBx蛋白被频繁地检测在HBV相关的HCC肿瘤组织中^[7]。2003年Iavarone等^[8]和2004年Wang等^[9]的研究表明HBV在整合到肝细胞的时候, 易发生HBx突变, 即野生型HBx(wild-type HBx, wt-HBx)基因的3'末端被截断(丢失), 从而形成突变型的HBx (truncated HBx, tHBx)。2007年Xu等^[10]进一步发现: 在自然情况下, 在肝癌组织中HBx3'羧基末端易于丢失35aa, 即形成自然突变体tHBx^Δ35。但是自然突变体tHBx^Δ35如何诱导其癌变的作用机制目前仍不完全清楚。在本研究中旨在通过转染tHBx^Δ35, wt-HBx到正常肝细胞中探讨对肝细胞生长及增殖的影响及作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人永生化非肿瘤性肝细胞MIHA, LO2, 包装细胞293T细胞购自美国标准培养收集公司(ATCC, Manassas, VA, United States)。所有的细胞都用含10%

胎牛血清(HyClone公司, United States)的高糖DMEM培养液(Gbico公司)培养. 限制性内切酶EcoR I 购自美国Promega Biotech Co. Ltd公司; BamH I, Hpa I, Xho I, Sall内切酶, T4 DNA 连接酶购自美国New England BioLabs Inc.公司; RNA提取试剂盒, 无内毒素质粒提取试剂盒, DNA纯化试剂盒及PCR扩增试剂购自北京康为世纪生物科技有限公司. 引物序列均由Invitrogen公司合成. TOPO TA载体试剂盒购自Invitrogen公司. 流式细胞仪为BD FACS Aria™公司.

1.2 方法

1.2.1 重组慢病毒转移载体的构建: 野生型wt-HBx为全长HBx, 它是以HBV 血清型adw的HBx为模板; tHBx^{Δ35}为wt-HBx含3'末端被截断35氨基酸; 它的模板来自香港中文大学附属威尔斯亲王医院患HCC病人的血清; 引物设计: 分子克隆引物: HBx adw(wt-HBx)上游引物5'-GCCACCATGGATTACAAGGATGACGATGACAAGGCTGCTAGGGTGTGCTG-3', 下游引物: 5'-TAGGGCGTCTCGACTTAGGCAGAGGTGAAAA GTTG-3'(内含酶切位点); tHBx^{Δ35}:下游引物Reverse 5'-TAGGGCGTCTCGACTTAGTCTTTAAACACACAG TCTTTGA-3'; 在设计寡核苷酸序列中, Kozak一致序列(GCCACC)位于起始密码子(ATG)之前, 它可以增强转染进入真核细胞的效率. Flag-tag序列(GATTA CAAGGATGACGATGACAAG)连接在HBx序列的N端; 下游引物在HBx的CooH端截断35氨基酸处含有人工合成的终止密码子(TAA). 序列均由Invitrogen公司合成. wt-HBx, tHBx^{Δ35}的DNA片段通过PCR扩增和克隆到TOPO TA载体, 从而产生TOPO3.1-wt-HBx和TOPO3.1- tHBx^{Δ35}. 然后它们被亚克隆到含有EcoRI和Sall限制性内切酶切位点的慢病毒载体pRRL-cPPT-CMV-X-IRES- EGFP- PRE-SIN(由香港中文大学YC. Chen教授馈赠)中.

1.2.2 慢病毒的产生: 通过用磷酸钙方法将病毒转移载体和3个包装载体pMDL/pRRE, pRSV-REV和pCMV-VSVG瞬时转染到人293T细胞进行包装病毒. 在转染前1 d, 将生长状态良好的293T细胞接种至10 cm培养皿中, 待细胞密度达70%时, 更换无血清无抗生素DMEM培养基, 取质粒混悬液(10 μg病毒转移载体, 6.6 μg pMDL/pRRE, 3.5 μg pCMV-VSVG 和2.5 μg pRSV-REV通过用磷酸钙方法转移到293T细胞, 放入5% CO₂, 37 °C的温箱中孵育48 h, 收集含病毒的上清培养液, 并进行纯化和浓缩, 分装-80 °C冰箱保存.

1.2.3 慢病毒的感染: 感染前1 d, 取对数生长期状态良好的MIHA, LO2细胞, 按每孔 2×10⁴个细胞接种于24孔培养板中. 待细胞密度达70%时, 弃去培养液, 加入

包装的慢病毒混悬液(4 μL 聚凝胺polybrene+15 μL慢病毒+381 μL新鲜DMEM培养基)放入5%CO₂, 37 °C的温箱中孵育. 经过48 h后, 换液, 放入荧光显微镜下观察细胞荧光发光(被感染上EGFP阳性的细胞则放射出绿色的荧光). 已感染的细胞所释放绿色荧光的密度和范围被测定为转染效率的标准.

1.2.4 Western-blot鉴定: 分别收集感染重组慢病毒和对照未感染的细胞, 裂解提取细胞总蛋白, 经BCA法蛋白定量, SDS-PAGE凝胶电泳样品, 蛋白上样量为50 μg, 半干转15 V稳压转膜17 min, 经凝胶蛋白转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜. 5%脱脂奶粉37 °C封闭1.5 h, 后加入鼠抗人HBx一抗(1:2000 稀释)或β-actin一抗(1:5000 稀释), 4 °C过夜, TBST洗膜后加入抗鼠二抗(1:5000稀释), 室温孵育1h, TBST洗膜后与化学发光底物孵育5 min, 暗室中用X线片曝光, 显影, 定影. 用β-actin作内参验证蛋白含量.

1.2.5 生长曲线绘制: 重组慢病毒tHBx^{Δ35}组, wt-HBx组和空载体(CTRL)阴性对照组按照1×10⁴个/孔接种在3块6孔板培养. 每24 h取3孔计数, 每孔计数2次, 取平均值作为日平均细胞数, 连续计数5 d, 绘制细胞生长曲线.

1.2.6 MTS法检测细胞增殖: 实验设重组慢病毒空载体阴性对照组CTRL, 重组慢病毒tHBx^{Δ35}组, wt-HBx组, 每组各设6个重复孔, 按照每孔5000个细胞密度接种于96孔板中, 在37 °C, 5% CO₂孵育0 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h后分别每孔加20 μL MTS溶液, 继续培养2 h. 酶标仪上选490 nm波长测定各孔吸光度(A490)值. 计算6孔平均值.

1.2.7 集落形成实验: 将重组慢病毒空载体阴性对照组CTRL, 重组慢病毒wt-HBx组, tHBx^{Δ35}组细胞分别按每含50个细胞的密度接种于6孔板, 每组细胞接种3个孔. 将培养板移入CO₂培养箱培养2 wk. 弃去培养液, 用PBS液小心漂洗2次, 加入甲醇固定15 min, 弃去固定液, 加适量的0.25%结晶紫染料在室温下染10 min, 细胞集落在显微镜下计数, 重复3次以上实验取其平均值.

1.2.8 细胞周期的检测: 收集重组慢病毒空载体阴性对照组CTRL, 重组慢病毒wt-HBx组, tHBx^{Δ35}组细胞, 调整细胞密度至1×10⁸/L, 预冷的70%乙醇固定2 h后加入0.5 mL碘化丙啶染色液, 37°C避光温浴30 min, 随即进行流式细胞仪检测, 观察细胞周期分布情况.

1.2.9 细胞凋亡的检测: 收集重组慢病毒空载体阴性对照组CTRL, 重组慢病毒wt-HBx组, tHBx^{Δ35}组细胞, 调整细胞密度至1×10⁸/L, 加入5 μL膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(annexin V-FITC), 室温避光孵育10 min, 加入5 μL碘化丙啶(PI)染色, 随即进行流式细胞仪检测, 观察

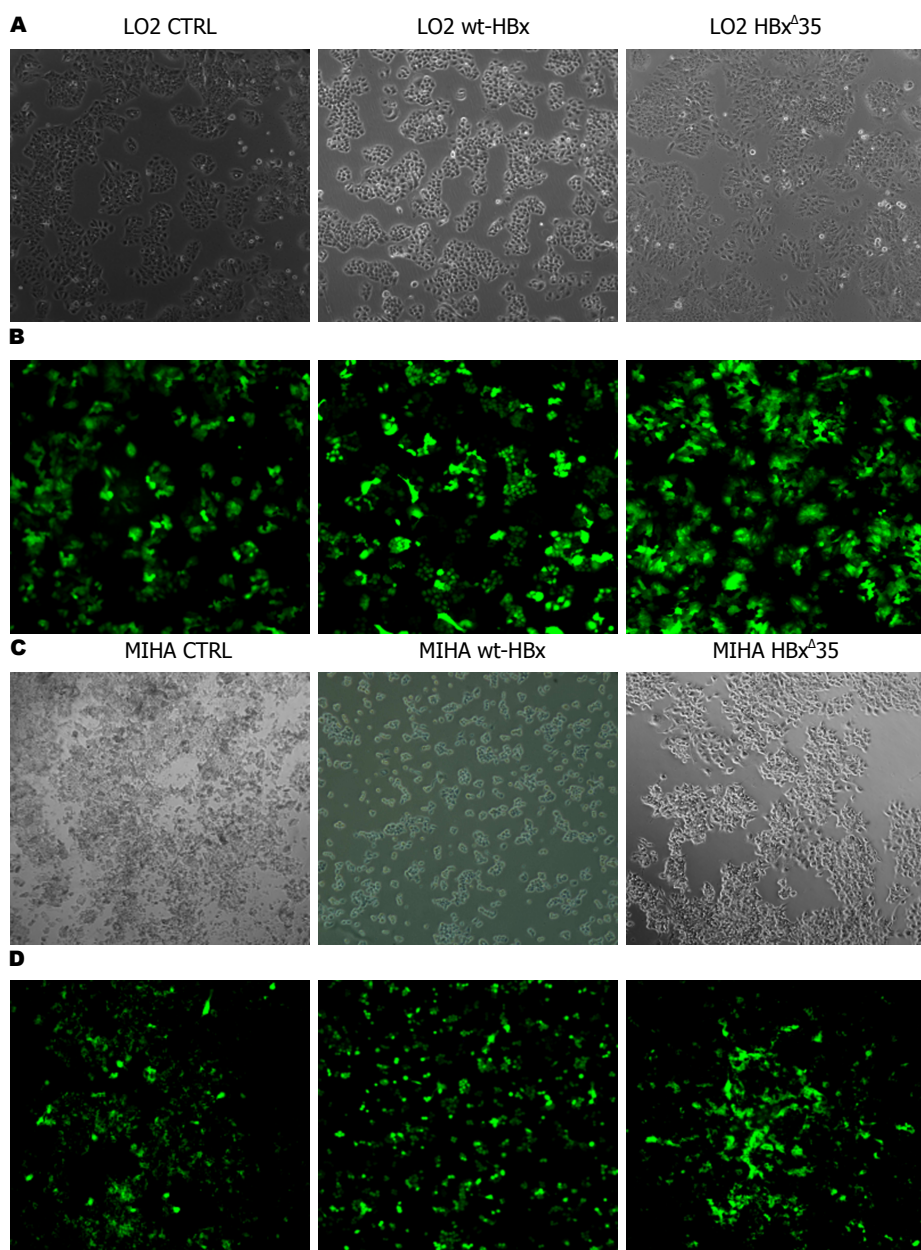


图 1 重组慢病毒感染肝细胞LO2/MIHA感染效率的鉴定. A: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2在白光显微镜下; B: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2在荧光显微镜下; C: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA在白光显微镜下; D: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA在荧光显微镜下.

凋亡细胞百分比.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件分析, 组间比较采用*t*检验, $P < 0.05$ 为统计学差异意义. 数据以mean ± SD表示.

2 结果

2.1 感染效率鉴定 感染重组慢病毒48 h后在荧光显微镜下观察细胞, 其生长状态良好. 与对照组比较, 感染后的细胞可见广泛绿色荧光存在(感染效率 $\geq 80\%$), 说明慢病毒的感染效率较高(图1).

2.2 感染细胞后目的基因的鉴定 Western blot 结果显

示通过慢病毒的介导感染, 野生型wt-HBx和突变型tHBx^Δ35基因均在LO2和MIHA细胞中的蛋白水平上稳定地表达出来(图2).

2.3 tHBx^Δ35和wt-HBx 基因在肝细胞的生长效应 感染肝细胞5 d后, 感染tHBx^Δ35组的LO2肝细胞增殖速度比空载体(CTRL)对照组肝细胞增殖效应明显加快($P < 0.05$), 而感染wt-HBx组的MIHA肝细胞增殖速度比空载体(CTRL)对照组肝细胞增殖要慢($P < 0.05$). 类似的结果也显示在感染MIHA肝细胞中(见图3).

2.4 MTS法检测细胞增殖 经培养5 d后, 可见感染tHBx^Δ35组明显对肝细胞有促进增殖作用. 感染

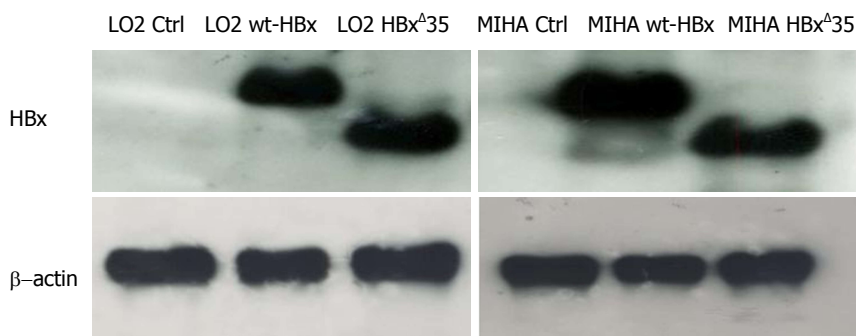


图 2 重组慢病毒感染肝细胞LO2/MIHA目的基因的蛋白鉴定. Western blot 分析不同组慢病毒分别感染肝细胞LO2和MIHA的HBx蛋白的表达, β -actin作为对照.

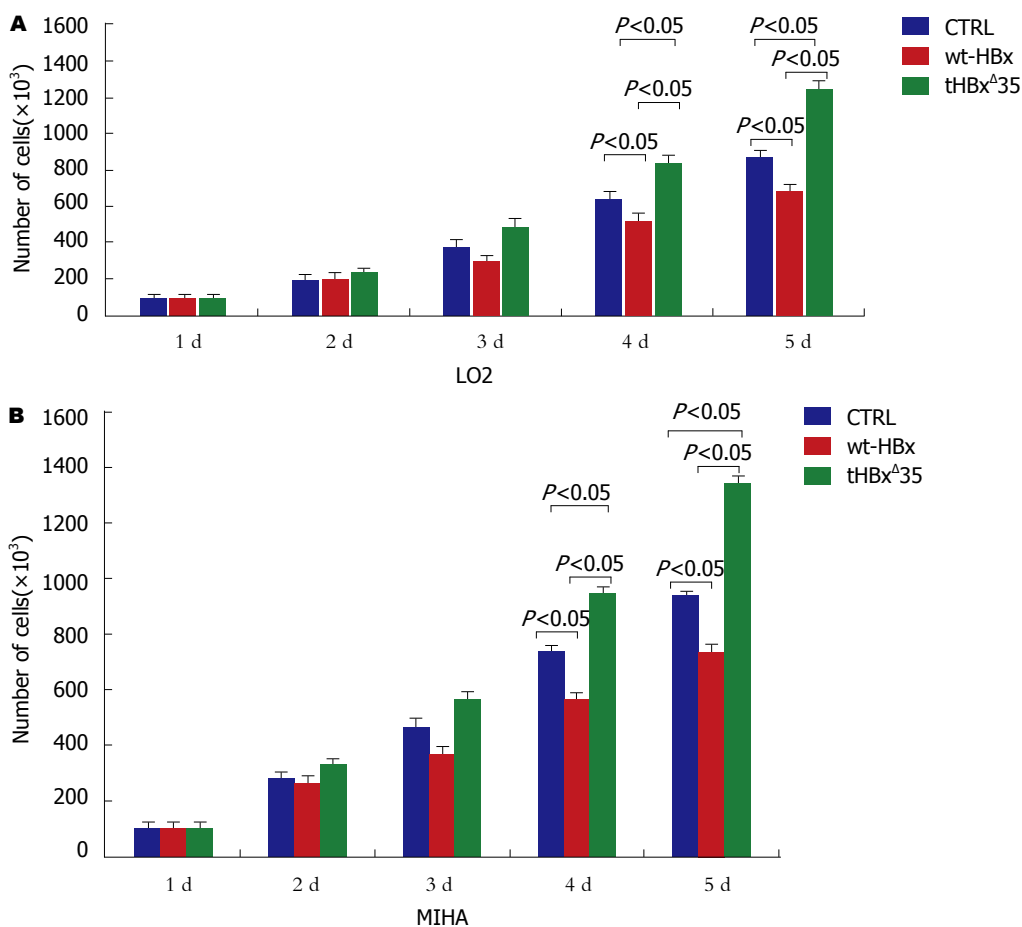


图 3 tHBx Δ 35和wt-HBx 基因在肝细胞的生长效应. A: 重组慢病毒tHBx Δ 35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2时的生长情况; B重组慢病毒tHBx Δ 35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染 MIHA时的生长情况.

tHBx Δ 35组的LO2肝细胞增殖速度比wt-HBx组, 空载体(CTRL)对照组增殖效应要快($P < 0.05$). 而感染wt-HBx组的LO2肝细胞增殖速度却比空载体(CTRL)对照组, tHBx Δ 35组要慢($P < 0.05$), 其类似的结果也显示在感染MIHA肝细胞中(见图4). 显然, 我们的结果揭示感染tHBx Δ 35肝细胞比感染wt-HBx肝细胞更能促进肝细胞增殖.

2.5 集落形成实验 培养14 d后, 重组慢病毒tHBx Δ 35组形成细胞集落明显较空载体(CTRL)对照组, wt-HBx组

为多($P < 0.05$), 而wt-HBx组形成的细胞集落比tHBx Δ 35组, 空载体(CTRL)对照组要少($P < 0.05$), tHBx Δ 35组所形成细胞集落为三者中最多, wt-HBx组所形成的细胞集落则相较之为最少(如图5).

2.6 流式细胞仪分析细胞周期及凋亡 与细胞增殖试验结果一致, 重组慢病毒tHBx Δ 35组的细胞在S期(DNA合成期)的比例明显高于wt-HBx细胞和对照组(CTRL), $45.37\% \pm 3.15\%$ vs $28\% \pm 2.83\%$ vs $38.18\% \pm 2.69\%$, $P < 0.05$. 另一方面, wt-HBx组的细胞在G0/G1期(DNA

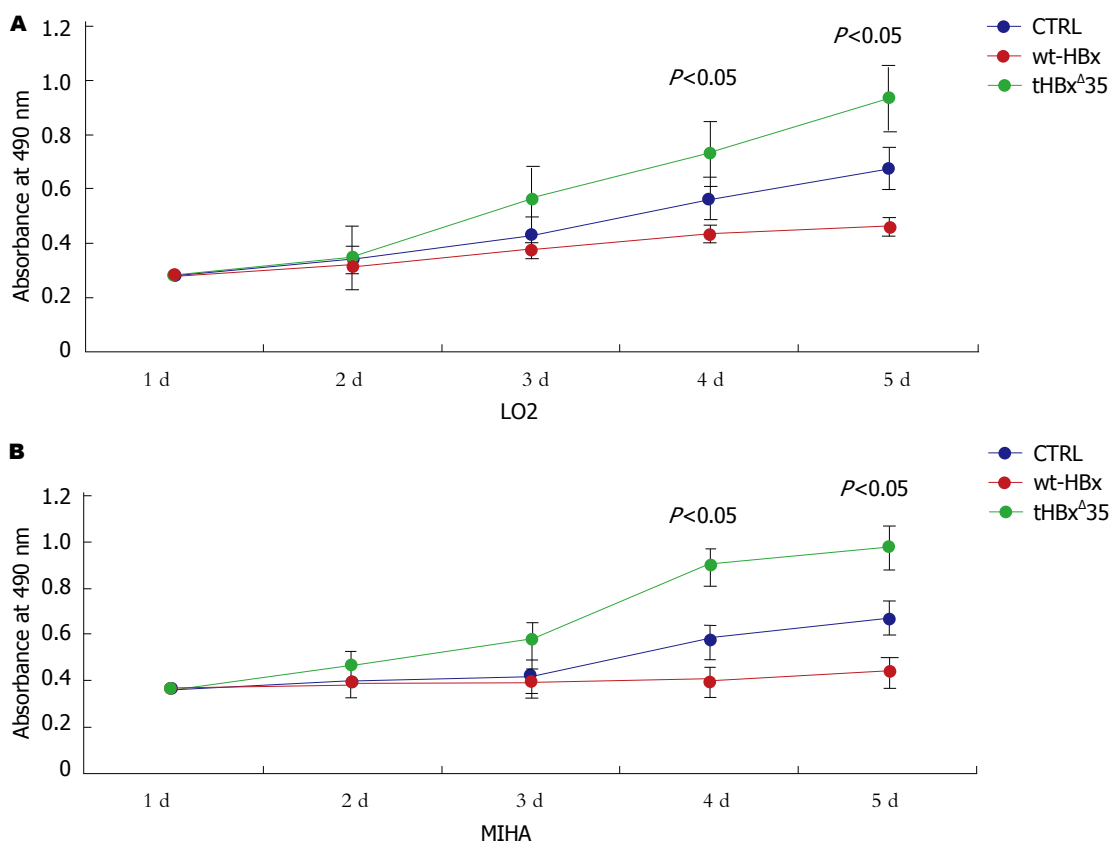


图 4 MTS法检测重组慢病毒感染细胞的增殖性. A: 示重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2细胞的生长情况; B示重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA细胞的生长情况.

合成前期)的比例明显高于对照组(CTRL)和tHBx^Δ35组细胞(58.01%±3.14% vs 44.73%±5.69% vs 48.32%±4.35%, $P<0.05$), 而S期的比例明显低于tHBx^Δ35组和对照组(图6). 因而, 重组慢病毒tHBx^Δ35组的细胞可能通过促进细胞S期的合成而刺激细胞增殖, 而wt-HBx可能通过捕获(阻滞)细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖. 然而, 在我们的研究中, 不同形式的HBx在MIHA细胞的凋亡率上却是很微弱的, 且显示不出明显的差异性(图7).

3 讨论

HBV与HCC的发生发展有着密切的关系. 近年来, 研究显示HBx在HBV相关的HCC疾病发展中发挥了重要作用. HBx是一个含154氨基酸的多功能蛋白. 但是HBx在HCC致癌过程中的作用机制还不是太清楚(存在广泛争议). 一些学者报道, 野生型HBx能诱导肝细胞的凋亡或是使细胞敏感于促凋亡刺激所诱发的凋亡^[11,12], 并且通过和原癌基因ras, myc的相互作用而抑制集落的形成^[13]. 他们认为HBx可以通过结合DNA修复基因以干扰宿主细胞DNA修复机制以及干预细胞周期的进展, 其中包括S期的进展和染色体的稳定性从而诱导肝细胞凋亡^[14]. 同时野生型HBx也可通过涉及肿瘤坏死因

子所诱导凋亡的体制, 包括激活一系列含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶级联反应从而促使细胞敏感于凋亡. 而另一方面, 一些学者则阐述了HBx促进肝细胞无限增殖, 进而导致HCC的产生. HBx和它的某些特定靶基因的相互作用则在启动肝癌形成的信号传导通路发挥了主要的作用.

如何解释HBx在肝癌形成中截然相反的作用呢? 研究显示, 当HBx5'氨基端的前50个aa被明确为转化功能区时, 其3'羧基末端的后14个aa具有反式激活转化功能区的活性, 从而达到抑制细胞过度增殖的效应. 当羧基末端超过14aa的截断则会失去其对野生型wt-HBx的生长抑制效应^[15,16]. 2003年Iavarone等^[8]和2004年Wang等^[9]分别发现HBV在整合到肝细胞的时候, 易发生HBx 3'羧基末端的丢失, 即野生型wt-HBx转变为突变型的tHBx. 因而人们推测, 在肝癌组织细胞中HBx可能存在两种不同的形式: 野生型wt-HBx和突变型tHBx. 2007年Xu等^[10]在Hepatology进一步提出: 在自然情况下, 在肝癌组织中的HBx3'羧基末端, 359和360的碱基位置易于发生高频地G到A的突变, 即TGG变成TAA, 也就是在120个aa的位置形成了未成熟的终止密码子, 从而导致了羧基末端的35aa的自然丢失. 因而, tHBx^Δ35被认为

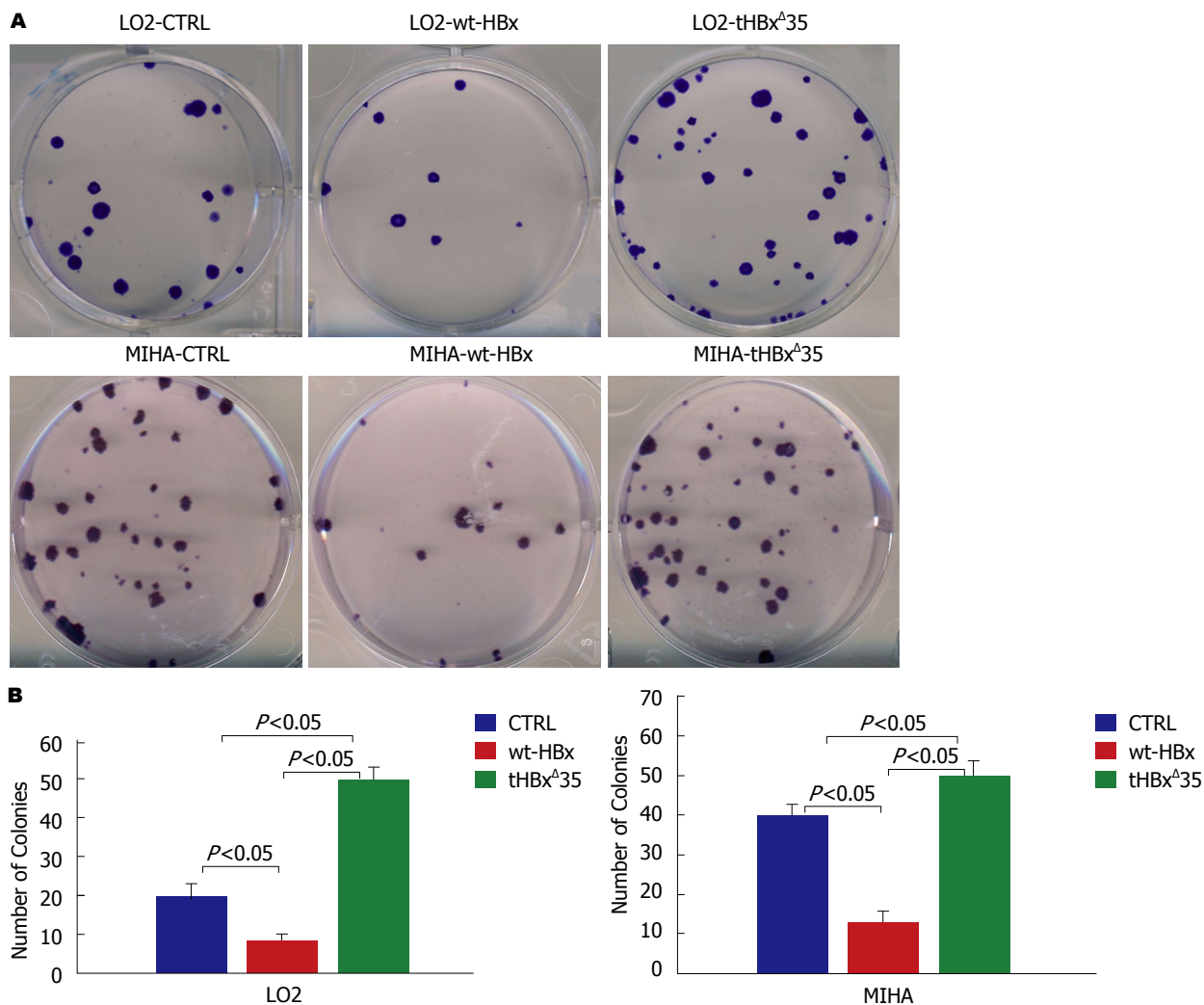


图 5 集落形成实验检测重组慢病毒感染肝细胞LO2, MIHA后形成的集落. A: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2和MIHA细胞而形成的集落; B: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2和MIHA细胞形成集落的计数.

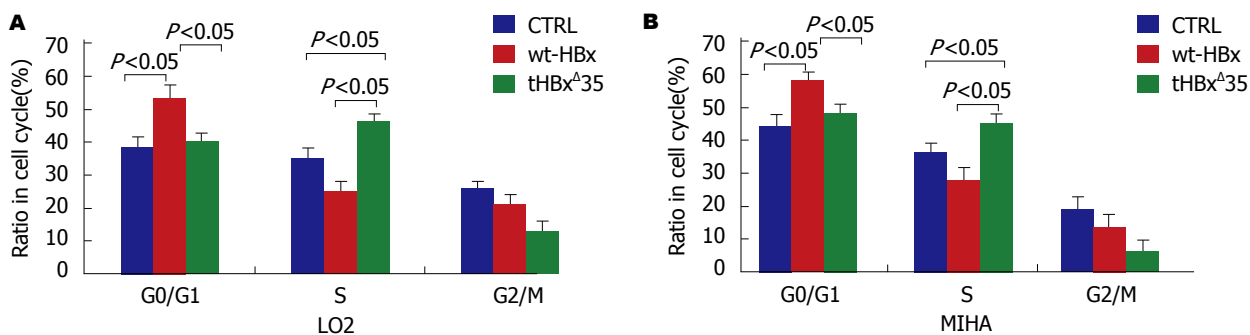


图 6 流式细胞仪分析重组慢病毒感染肝细胞LO2/MIHA的细胞周期. A: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2的细胞周期; B: 重组慢病毒tHBx^Δ35组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA的细胞周期.

为是野生型HBx自然形成的突变体^[10]. 然而自然突变体tHBx^Δ35如何诱导其癌变的作用机制目前仍不完全清楚. 在本研究旨在通过转染tHBx^Δ35, wt-HBx到正常肝细胞中探讨对肝细胞生长及增殖的影响及作用机制.

本实验成功地扩增出wt-HBx和tHBx^Δ35, 并分别

将其成功地克隆入慢病毒载体质粒中Tpo3.1中, 经酶切鉴定及测序证实载体构建成功. 并与3个质粒系统将载体质粒包装成病毒颗粒, 感染肝细胞株. MIHA和LO2作为人永生非肿瘤性肝细胞, 因此, 成为我们所选择研究慢病毒稳定转染的肝细胞株. 当慢病毒感染

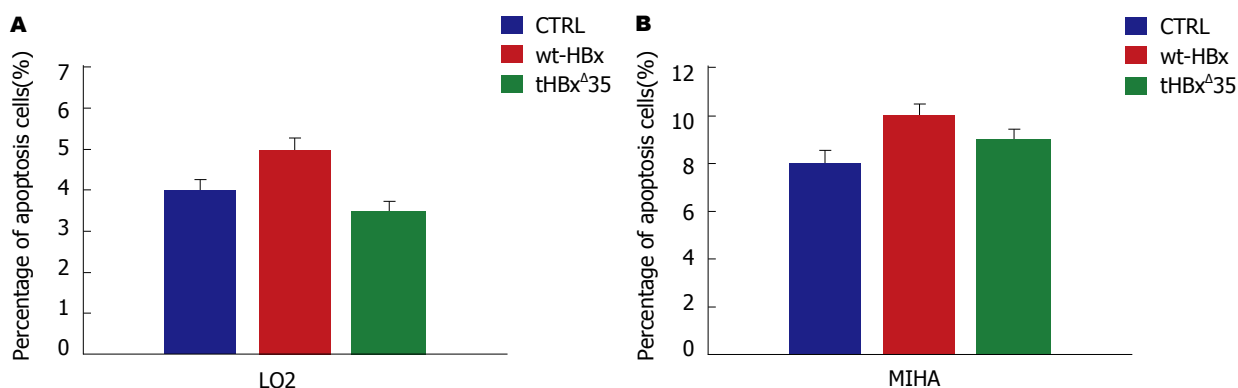


图 7 流式细胞仪分析重组慢病毒感染肝细胞LO2/MIHA后的细胞凋亡. A: 重组慢病毒tHBx^{Δ35}组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染LO2的细胞凋亡率; B: 重组慢病毒tHBx^{Δ35}组, wt-HBx组, 对照组CTRL分别感染MIHA的细胞凋亡率. $P>0.05$, 无明显统计学差异.

肝细胞株MIHA和LO2 48 h后, 可见广泛绿色荧光存在, Western blot结果显示明显的过表达效果, 提示稳定转染细胞株构建成功. 慢病毒wt-HBx和tHBx^{Δ35}的稳定转染细胞株的构建成功为下一步的研究奠定了坚实的基础, 有利于tHBx^{Δ35}, wt-HBx基因在肝细胞中功能的研究以及进一步发病机制的探索.

为了明确tHBx^{Δ35}, wt-HBx是否对正常肝细胞的生长及增殖的影响, 我们首先用其生长曲线, MTS增殖试验, 集落形成实验鉴定, 发现感染tHBx^{Δ35}基因的MIHA和LO2肝细胞能生长地更快, 形成细胞克隆率更多; 而wt-HBx使得肝细胞生长变慢, 形成细胞克隆率较少. 这可能是因为tHBx^{Δ35}基因在羧基末端丢失了35aa, 失去了其对野生型wt-HBx的生长抑制效应. 接着, 我们用流式细胞仪进一步分析tHBx^{Δ35}, wt-HBx基因对肝细胞增殖影响的原因, 检测它们对细胞周期和凋亡的影响. 结果显示tHBx^{Δ35}基因可促使细胞S期的合成增加进而刺激细胞增殖, 而wt-HBx可通过捕获(阻滞)细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖. 但tHBx^{Δ35}, wt-HBx对细胞的凋亡是很微弱的. 而本实验也存在一定的局限性, 并未对tHBx^{Δ35}基因如何促进细胞增殖的机制做更深入地具体分析.

总之, HBx在HBV相关的HCC疾病发生发展中发挥了重要的作用, 其羧基末端缺失35aa的突变体能促进肝细胞的异常增殖. tHBx^{Δ35}基因可能通过促使细胞S期的合成增加进而刺激细胞增殖, 而HBx可通过捕获(阻滞)细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖. HBx蛋白是作为反式调控蛋白, 在细胞核内, 虽然不能直接结合靶基因DNA, 但可通过蛋白-蛋白相互作用即与转录因子结合, 如HBx和核转录因子, 炎症因子, 促癌因子等与其靶基因相互作用从而在病毒感染/复制以及诱发肝癌的发生发展中发挥重要的作用^[5,6], 这将是我们的下一步研究的方向, 为HBx蛋白羧基末端缺失35aa的突变体对HCC的发生发展的具体分子生物学机制以及为将来临床诊治提供

坚实的理论依据.

文章亮点

实验背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最为常见的恶性肿瘤, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染则是我国诱发HCC的主要病因. 研究发现HBV编码的X蛋白HBx在HCC发展中发挥重要的作用.

实验动机

近年来, 人们对HBx在HCC致癌过程中的作用机制还不是太清楚(存在广泛争议). 一些学者报道, HBx能诱导肝细胞的凋亡或坏死, 而另一些学者则发现HBx促进肝细胞无限增殖, 进而导致HCC的产生. 如何解释HBx在肝癌形成中截然相反的作用呢? 近来, 人们发现在肝癌组织中检测到HBx3'羧基末端易于丢失35个氨基酸, 即形成自然突变体(truncated HBx, tHBx^{Δ35}). 也许HBx感染肝脏组织后存在不同的形式, 即野生型HBx和突变体tHBx^{Δ35}, 从而产生出不同的作用. 然而人们对他们如何诱导正常肝细胞癌变的作用机制目前仍不完全清楚.

实验目标

本研究旨在通过转染tHBx^{Δ35}, wt-HBx到正常肝细胞中探讨对肝细胞生长及增殖的影响.

实验方法

构建wt-HBx和tHBx^{Δ35}重组慢病毒表达载体, 用磷酸钙方法包装成慢病毒颗粒稳定转染肝细胞株, 用细胞计数, 细胞活力测定, 集落形成实验, 流式细胞仪等方法检测对肝细胞增殖和凋亡效应的影响.

实验结果

重组慢病毒载体及稳定转染细胞株构建成功; 重组慢

病毒tHBx^Δ35相对于重组慢病毒wt-HBx组和CTRL对照组促进肝细胞增殖, 而重组慢病毒wt-HBx组则相比较重组慢病毒tHBx^Δ35, CTRL对照组在肝细胞增殖速度中最慢($P < 0.05$); tHBx^Δ35可能通过促进细胞S期的合成而刺激细胞增殖, 而wt-HBx可能通过捕获细胞的G0/G1期而抑制细胞增殖。

实验结论

tHBx^Δ35对肝细胞具有促进增殖的作用, 而wt-HBx对肝细胞具有抑制增殖的作用。

展望前景

以tHBx^Δ35促进肝细胞增殖为理论基础, 接下来将进一步探寻tHBx^Δ35对其靶基因的作用机制, 进而对临床中乙型肝炎患者的诊断和治疗提供有价值的理论基础。

致谢

非常感谢香港中文大学陈力元教授, 郑诗乐教授在本实验中给予极大的帮助。

4 参考文献

- 1 Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver* 2016; 10: 332-339 [PMID: 27114433 DOI: 10.5009/gnl15257]
- 2 Lu T, Seto WK, Zhu RX, Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8887-8894 [PMID: 24379612 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8887]
- 3 Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: S84-S101 [PMID: 27084040 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021]
- 4 Ding SL, Yang ZW, Wang J, Zhang XL, Chen XM, Lu FM. Integrative analysis of aberrant Wnt signaling in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6317-6328 [PMID: 26034368 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10238]
- 5 Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Nazir N, Ghai R, Abdo AA, Sanai FM, Al-Hamoudi WK, Alswat KA, Al-Ashgar HI, Khan MQ, Albenmoussa A, Cruz DD, Bohol MFF, Al-Ahdal MN. Hepatitis B virus (HBV) X gene mutations and their association with liver disease progression in HBV-infected patients. *Oncotarget* 2017; 8: 105115-105125 [PMID: 29285238 DOI: 10.18632/oncotarget.22428]

- 6 Shih C, Yang CC, Choijsuren G, Chang CH, Liou AT. Hepatitis B Virus. *Trends Microbiol* 2018; 26: 386-387 [PMID: 29500037 DOI: 10.1016/j.tim.2018.01.009]
- 7 Chen Z, Tang J, Cai X, Huang Y, Gao Q, Liang L, Tian L, Yang Y, Zheng Y, Hu Y, Tang N. HBx mutations promote hepatoma cell migration through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Cancer Sci* 2016; 107: 1380-1389 [PMID: 27420729 DOI: 10.1111/cas.13014]
- 8 Iavarone M, Trabut JB, Delpuech O, Carnot F, Colombo M, Kremsdorf D, Bréchet C, Thiers V. Characterisation of hepatitis B virus X protein mutants in tumour and non-tumour liver cells using laser capture microdissection. *J Hepatol* 2003; 39: 253-261 [PMID: 12873823]
- 9 Wang Y, Lau SH, Sham JS, Wu MC, Wang T, Guan XY. Characterization of HBV integrants in 14 hepatocellular carcinomas: association of truncated X gene and hepatocellular carcinogenesis. *Oncogene* 2004; 23: 142-148 [PMID: 14712219]
- 10 Xu R, Zhang X, Zhang W, Fang Y, Zheng S, Yu XF. Association of human APOBEC3 cytidine deaminases with the generation of hepatitis virus B x antigen mutants and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 46: 1810-1820 [PMID: 17847074]
- 11 Jiang Z, Liu H. Metformin inhibits tumorigenesis in HBV-induced hepatocellular carcinoma by suppressing HULC overexpression caused by HBX. *J Cell Biochem* 2017; Epub ahead of print [PMID: 29231260 DOI: 10.1002/jcb.26555]
- 12 Yang Y, Wang X, Zhang Y, Yuan W. Hepatitis B virus X protein and proinflammatory cytokines synergize to enhance TRAIL-induced apoptosis of renal tubular cells by upregulation of DR4. *Int J Biochem Cell Biol* 2018; 97: 62-72 [PMID: 29432906 DOI: 10.1016/j.biocel.2018.02.006]
- 13 Lee S, Kim W, Ko C, Ryu WS. Hepatitis B virus X protein enhances Myc stability by inhibiting SCF(Skp2) ubiquitin E3 ligase-mediated Myc ubiquitination and contributes to oncogenesis. *Oncogene* 2016; 35: 1857-1867 [PMID: 26165841 DOI: 10.1038/onc.2015.251]
- 14 Park SH, Lee SM, Kim YJ, Kim S. ChARM: Discovery of combinatorial chromatin modification patterns in hepatitis B virus X-transformed mouse liver cancer using association rule mining. *BMC Bioinformatics* 2016; 17: 452 [PMID: 28105934 DOI: 10.1186/s12859-016-1307-z]
- 15 Tu H, Bonura C, Giannini C, Mouly H, Soussan P, Kew M, Paterlini-Bréchet P, Bréchet C, Kremsdorf D. Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res* 2001; 61: 7803-7810 [PMID: 11691796]
- 16 Zhang AY, Lai CL, Poon RT, Huang FY, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen MF. Hepatitis B virus full-length genomic mutations and quasispecies in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1638-1645 [PMID: 26905957 DOI: 10.1111/jgh.13316]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



以PiCCO联合ScvO₂目标导向液体治疗在重症胰腺炎早期治疗中的应用效果

张雪良, 徐子琴, 徐敏, 熊建华

张雪良, 徐子琴, 徐敏, 温州市人民医院重症医学科 浙江省温州市 325000

熊建华, 温州市人民医院药剂科 浙江省温州市 325000

张雪良, 副主任医师, 主要从事急危重症的研究.

作者贡献分布: 张雪良与熊建华对此文所作贡献两均等; 此课题由徐子琴、徐敏及熊建华设计; 数据分析由徐子琴、徐敏及熊建华完成; 本文写作由张雪良完成.

通讯作者: 熊建华, 主任药师, 浙江省温州市鹿城区五马街道仓后57号, 温州市人民医院药剂科. zhouwang82839@163.com

收稿日期: 2018-03-14

修回日期: 2018-04-01

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of PiCCO and ScvO₂ guided liquid therapy in early treatment of severe acute pancreatitis

Xue-Liang Zhang, Zi-Qin Xu, Min Xu, Jian-Hua Xiong

Xue-Liang Zhang, Zi-Qin Xu, Min Xu, ICU of Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Jian-Hua Xiong, Department of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Xiong, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, 57 Wuma Street, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zhouwang82839@163.com

Received: 2018-03-14

Revised: 2018-04-01

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of systemic central venous oxygen saturation (ScvO₂) and pulse wave indicator continuous cardiac output (PiCCO) in monitoring and guiding early-stage fluid resuscitation of patients with SAP (severe acute pancreatitis).

METHODS

Eighty SAP patients treated at the intensive care unit (ICU) of our hospital from June 2014 to June 2016 were collected and randomly divided into a control group and an observation group. In the control group, PiCCO was used to monitor the early-stage liquid resuscitation on the basis of routine surveillance. In the observation group, both ScvO₂ and PiCCO were used. Hemodynamic indexes, mechanical ventilation and blood purification indexes, arterial blood gas analysis, related biochemical indicators, ICU hospital stay, and prognosis were compared between the two groups.

RESULTS

The mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), central venous pressure (CVP), and cardiac output (CO) in the two groups were not statistically different either before or after treatment ($P > 0.05$), but were statistically lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the mechanical ventilation rate, mechanical ventilation time, blood purification rate, and continuous renal replacement therapy time were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, blood oxygen index and related biochemical indexes did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, PaO₂, PaCO₂, and

PaO₂/FiO₂ in both groups were significantly higher than those before treatment, and they were also significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, blood lactate and serum creatinine were significantly decreased in both groups, and they were also significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The duration of ICU stay was significantly shorter and the incidence of complications was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the rate of death between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

When guided by ScvO₂ and PiCCO jointly, early-stage liquid treatment for SAP can improve tissue perfusion, reduce organ damage, shorten the ICU stay, improve prognosis, and decrease complications.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Shock; Pulse wave indicator continuous cardiac output; Central venous oxygen saturation; Multiple organ dysfunction.

Zhang XL, Xu ZQ, Xu M, Xiong JH. Effect of PiCCO and ScvO₂ guided liquid therapy in early treatment of severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 769-774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/769.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.769>

摘要

目的

探讨以脉搏指示心排量(pulse-indicated continuous cardiac output, PiCCO)联合中心静脉血氧饱和度(systemic central venous oxygen saturation, ScvO₂)检测为指导的重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期液体治疗效果。

方法

纳入2014-06/2016-06于温州市人民医院ICU治疗的SAP患者80例,所有患者经由同一组ICU医生制定治疗方案。随机数表法将所有患者分为对照组及联合组。对照组在早期液体复苏期间常规监测基础上采用PiCCO监测为指导;联合组在对照组基础上增加监测指标ScvO₂。比较两组患者复苏前及复苏72 h患者血流动力学指标、机械通气及血液净化指标、血气分析及相关生化指标、ICU住院时间及预后。

结果

治疗前及治疗后两组间平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血量及心输出量对比,差别无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组平均动脉压、心率、中

心静脉压、心脏排血量及心输出量显著高于治疗前,差别有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,联合组患者机械通气率、机械通气时间、血液净化率及CRRT时间均显著低于对照组,差别有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者血氧指标及相关生化指标对比,差别无统计学意义。治疗后,两种患者PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂均较治疗前显著升高,且联合组显著高于对照组,差别有统计学意义($P < 0.05$);两组患者血乳酸、血肌酐较治疗前显著降低,且联合组显著低于对照组,差别均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组患者ICU住院时间显著短于对照组,并发症发生率显著低于对照组,差别有统计学意义($P < 0.05$);两组患者死亡率对比,差别无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

以PiCCO联合ScvO₂监测为指导,制定重症急性胰腺炎液体治疗策略,能够改善组织灌注,减少器官损伤,并且能够缩短ICU住院时间,改善预后,减少并发症发生,具有重要的临床意义。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 休克; 脉搏指示心排量; 中心静脉血氧饱和度; 多脏器功能障碍

核心提要: 早期积极的液体复苏是急性重症胰腺炎液体治疗关键,但是过度补液会导致肺水肿、胰腺坏死、液体积聚、器官衰竭等严重并发症,因此,选择合适的检测指标对补液进行指导十分重要。本研究采用前瞻性随机对照方式,探讨以PiCCO联合ScvO₂检测为指导的SAP早期液体治疗效果。

张雪良, 徐子琴, 徐敏, 熊建华. 以PiCCO联合ScvO₂目标导向液体治疗在重症胰腺炎早期治疗中的应用效果. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 769-774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/769.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.769>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种病情险恶、并发症多、病死率高的急腹症,是急性胰腺炎的特殊类型,占其发病率的10%-20%^[1],主要表现为腹痛、黄疸、休克、高热、呼吸异常以及神志改变等,累及多个器官和系统^[2]。早期恰当的处理可以有效改善SAP病情进展,减少多器官功能障碍的发生,发病72 h内的液体复苏能够显著影响患者转归^[3]。早期积极的液体复苏是治疗重症急性胰腺炎的关键,但是需要限制液体入量,以免补液过度导致肺水肿、胰腺坏死、液体积聚、器官衰竭等并发症^[4]。本研究以

表 1 一般情况比较 ($n = 40$)

分组	对照组	联合组	统计值	<i>P</i> 值
年龄 (mean ± SD, 岁)	41.6 ± 10.7	46.2 ± 14.4	1.62	0.11
性别 (男/女)	21/19	24/16	0.46	0.68
疾病类型 <i>n</i> (%)				
酒精性胰腺炎	19(47.5)	27(67.5)	3.27	0.07
医源性胰腺炎	11(27.5)	7(17.5)	1.15	0.28
高甘油三酯胰腺炎	10(25)	6(15)	1.25	0.26
发病时间 (mean ± SD, h)	7.4 ± 3.8	6.3 ± 2.9	1.46	0.15

表 2 两组患者血流动力学改变 (mean ± SD)

	对照组		联合组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
平均动脉压 (mmHg)	54.7 ± 7.6	65.7 ± 8.9	55.3 ± 8.5	66.2 ± 11.4
心率 (次/分)	102.4 ± 9.3	91.8 ± 8.2	103.7 ± 8.6	89.9 ± 7.4
中心静脉压 (mmHg)	8.7 ± 2.6	10.5 ± 2.7	8.4 ± 2.9	11.4 ± 3.1
心脏排血指数 [L/(min·m ²)]	4.27 ± 1.26	5.14 ± 2.01	4.49 ± 1.52	5.11 ± 1.94
心输出量 (L/min)	4.26 ± 0.88	5.28 ± 0.97	4.16 ± 0.73	5.52 ± 0.91

PiCCO联合ScvO₂监测为指导进行重症急性胰腺炎的早期液体治疗, 结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2014-06/2016-06于温州市人民医院ICU治疗的SAP患者, 所有患者均满足以下标准: (1)满足SAP诊断标准^[5], 即伴有持续器官功能衰竭(>48 h)的胰腺炎; (2)所有患者入院后生存时间均>72 h; (3)排除原因未名的SAP患者; (4)排除急慢性心脑血管疾病、肝脏肾脏疾病以及严重的代谢疾病等; (5)纳入患者均签署知情同意书并通过医院伦理委员会审查。两组患者基本资料如表1所示, 其年龄、性别、疾病类型、发病时间等方面对比, 差别无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 所有患者入院后在抗感染、胃肠减压、改善微循环、抑酸等胰腺炎基础治疗的基础上, 均给予吸氧、心电监护、留置尿管、补液等对症治疗^[6]。根据患者呼吸、心率、血压、血氧饱和度、尿量、皮肤黏膜状态、腹腔压力、升压药物使用等制定液体治疗方案。监测患者腹腔压力、呼吸、心率、血压、尿量等, 并根据患者病情需要, 每4-12 h进行复查血常规、血气分析、血生化、炎症因子、凝血功能等检查, 调整患者液体治疗方案。对照组患者在此基础上采用PiCCO监测^[7], 具体方法如下。对照组患者平卧, 锁骨下静脉留置深静脉导管, 股动脉留置PiCCO导管, 将导管连接至PiCCO温度传感器, 并根据PiCCO结果进行液体复苏。联合组

在对照组的基础上监测ScvO₂, 根据PiCCO及ScvO₂指导液体复苏, 调整液体流速及液体量。

1.3 观察指标 (1)血流动力学指标, 主要包括平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血指数、心输出量等; (2)机械通气及血液净化指标, 主要包括机械通气率、机械通气时间、血液净化率及CRRT时间; (3)血气分析及相关生化指标, 主要包括PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂、血乳酸、血肌酐等; (4)治疗效果及预后, 包括ICU住院时间、并发症发生率以及死亡率。

统计学处理 使用SPSS22.0统计软件进行数据分析, 计量资料及计数资料分别采用mean±SD及率表示, 采用*t*检验及 χ^2 进行比较, 以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者血流动力学改变对比 如表2所示, 治疗前及治疗后两组间平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血指数及心输出量对比, 差别无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血指数及心输出量显著高于治疗前, 差别有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者机械通气及血液净化指标对比 如表3所示, 联合组患者机械通气率、机械通气时间、血液净化率及CRRT时间均显著低于对照组, 差别有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者血气分析及相关生化指标对比 如表4所

表 3 两组患者机械通气及血液净化指标对比

检测指标	对照组	联合组
机械通气率 <i>n</i> (%)	16 (40)	12 (30)
机械通气时间 (mean ± SD, h)	7.2 ± 2.2	5.8 ± 1.7
血液净化率 <i>n</i> (%)	9 (22.5)	4 (10)
CRRT时间 (mean ± SD, h)	31.7 ± 8.4	22.8 ± 7.1

表 4 两组患者血气分析及相关生化指标对比 (mean ± SD)

	对照组		联合组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PaO ₂	58.4 ± 9.8	74.2 ± 10.1	55.3 ± 8.7	89.6 ± 11.4 ^a
PaCO ₂	31.7 ± 7.6	38.8 ± 8.6	32.9 ± 8.1	40.3 ± 9.5 ^a
PaO ₂ /FiO ₂	190.4 ± 13.6	288.9 ± 22.7	205.4 ± 16.1	353.9 ± 38.6 ^a
血乳酸 (Lac)	5.4 ± 1.5	4.3 ± 0.9	5.2 ± 1.6	3.7 ± 0.8 ^a
血肌酐 (SCr)	67.8 ± 22.5	52.4 ± 17.1	71.4 ± 26.7	44.3 ± 11.6 ^a

^a*P*<0.05与对照组比较.

表 5 两组患者治疗效果及预后对比 (*n* = 40)

	对照组	联合组
ICU住院时间	19.6 ± 4.1	14.3 ± 3.7
并发症发生率	10 (25)	4 (10)
死亡率	3 (7.5)	2 (5)

示, 治疗前, 两组患者血氧指标及相关生化指标对比, 差别无统计学意义. 治疗后, 两种患者PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂均较治疗前显著升高, 且联合组显著高于对照组; 两组患者血乳酸(lactic acid, Lac)、血肌酐(serum creatinine, SCr)较治疗前显著降低, 且联合组显著低于对照组, 差别均有统计学意义(*P*<0.05).

2.4 两组患者ICU住院时间及预后对比 如表5所示, 联合组患者ICU住院时间显著短于对照组, 差别有统计学意义(*P*<0.05). 两组患者随访4 wk, 随访率100%, 联合组患者并发症发生率显著低于对照组, 差别有统计学意义(*P*<0.05); 两组患者死亡率对比, 差别无统计学意义(*P*>0.05).

3 讨论

急性重症胰腺炎发病机制主要包括胰腺的自身消化以及炎性细胞的作用等, 造成循环功能衰竭即“酶性休克”, 引起多器官功能障碍等并发症, 病情进展快, 死亡率高, 是急性胰腺炎的一种危重类型^[8]. 对于急性重症胰腺炎的治疗, 除了胰腺炎常规治疗外, 早期积极的液体复苏是治疗的关键, 其目的主要包括: 迅速有效的

回复血容量、改善微循环及脏器灌注、维持血液携氧的能力、减轻全身炎症反应、减轻多脏器功能不全综合征等^[9,10]. 急性重症胰腺炎液体复苏的黄金时机为12-24 h之内^[11], 但是早期补液时, 需要限制液体的量, 以防止过度补液导致肺水肿、胰腺坏死、液体积聚、器官衰竭等^[12]. 瑞典的一项回顾性队列研究^[13]结果证实, 前24 h液体>4 L, 呼吸系统并发症显著增多. 目前欧美国国家对于补液量缺乏普遍的标准, 但是相关研究表明过度补液的潜在风险高^[14]. 如何避免液体过度治疗的发生, 需要在液体复苏过程中建立一个精确、实时、易操作的血容量及心功能标准监测方法, 实时针对患者个体状态制定液体复苏方案.

PiCCO监测创伤小, 以容量监测取代传统的血流动力学监测, 能够精确监测心脏功能以及血管阻力, 对液体复苏和血管活性药物的使用具有指导作用, 在临床休克复苏的应用越来越广泛^[15-17]. 本研究所有患者治疗后平均动脉压、心率、中心静脉压、心脏排血量及心输出量均显著增高, 说明PiCCO提供危重患者血流动力学信息, 为低血容量休克患者液体管理提供重要信息, 以此为指导, 显著改善了患者血流动力学状态, 对避免

过度补液具有一定作用,与既往结果一致^[18-20].

ScvO₂是感染性休克患者机液体复苏的主要评价指标^[21],能够反映全身组织摄氧状态,ScvO₂降低时,反应机体氧供降低或氧耗增加;ScvO₂升高时,反应机体组织器官微循环障碍、微血管分流增加等^[22].将ScvO₂作为复苏指标,能够充分反应机体氧利用情况,对液体治疗提供有效指导^[23-25].联合组在PiCCO基础上,联合ScvO₂作为复苏指标,其机械通气率、机械通气时间、血液净化率、CRRT时间较对照组显著降低,且PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂等血气指标及血肌酐、血尿酸等反应肾脏功能的指标改善均显著优于对照组,说明PiCCO联合ScvO₂监测能够在有效改善组织灌注,减少机械通气率,降低机械通气时间,改善患者呼吸功能,使组织器官能够获得足够的氧气,同时保护肾脏等重要器官功能,避免液体负荷过重造成的损伤,减少MODS等并发症的发生率,缩短患者机械通气时间,使患者早期达到液体负平衡,加快患者恢复.联合组ICU住院时间及并发症发生率显著低于对照组,验证了PiCCO联合ScvO₂监测在早期液体治疗中的作用.两组患者随访4 wk死亡率对比未发现显著差异,可能与样本量较小有关,对病死率的研究还需要大样本随机对照临床研究.

总之, PiCCO联合ScvO₂监测为指导,对重症急性胰腺炎进行早期液体治疗,具有重要的临床意义,改善组织灌注,减少器官损伤,并且能够缩短ICU住院时间,改善预后,减少并发症发生.因此,对于重症急性胰腺炎早期液体治疗中应该以PiCCO联合ScvO₂监测为指导,根据患者实际情况,制定个体化的补液策略.

文章亮点

实验背景

重症急性胰腺炎病情险恶、并发症多、病死率高,是急性胰腺炎的特殊类型.早期恰当的处理可以有效改善重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情进展及转归.早期积极的液体复苏是治疗重症急性胰腺炎的关键,但是需要限制液体入量,以免补液过度导致肺水肿、胰腺坏死、液体积聚、器官衰竭等并发症.但是临床治疗中缺乏有效的监测指导指标.本研究采用PiCCO联合ScvO₂为监测指标,取得良好效果,为临床治疗提供指导.

实验动机

探索SAP早期补液评方法,在积极补液和避免过度补液间找到平衡,探讨PiCCO联合ScvO₂监测为指导对SAP患者早期治疗中的效果,制定适当的补液方案.

实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式,观察采用PiCCO联合ScvO₂监测为指导对患者血流动力学机械通气及血液净化、血气分析及相关生化指标、治疗效果及预后的影响,为临床治疗提供参考依据.

实验方法

将80例SAP患者作为研究对象,随机分为联合组和对照组各40例,对照组在早期液体复苏期间常规监测基础上采用PiCCO监测为指导;联合组在对照组基础上增加监测指标ScvO₂.比较两组患者复苏前及复苏72 h患者血流动力学指标、机械通气及血液净化指标、血气分析及相关生化指标、ICU住院时间及预后.分子两种监测指标为指导的治疗效果和预后.

实验结果

本研究证实, PiCCO联合ScvO₂为监测指标对SAP早期补液进行指导,能够显著改善患者血流动力学状态,降低机械通气率及血液净化率、减少机械通气时间,并显著降低患者血乳酸、血肌酐水平.同时,缩短患者ICU住院时间,降低并发症发生率.本研究结果为SAP患者提供了更为可靠的监测指标作为早期补液指导,提高临床治疗效果.

实验结论

以PiCCO联合ScvO₂监测为指导,制定重症急性胰腺炎液体治疗策略,能够改善组织灌注,减少器官损伤,并且能够缩短ICU住院时间,改善预后,减少并发症发生,具有重要的临床意义.

展望前景

本研究结果证明以PiCCO联合ScvO₂监测为指导,能够显著提高SAP患者治疗效果,但是本研究为单中心临床研究,而且纳入患者数较少,未观察到对患者生存率的影响.本研究的研究方向为探索安全、无创、实时的监测方案,为液体治疗提供更为精确的指导.

4 参考文献

- 1 胡大碧. 重症急性胰腺炎非手术治疗的研究现状. 重庆医学 2012; 41: 1429-1431 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.036]
- 2 区金锐. 重症急性胰腺炎外科治疗现状. 中华外科杂志 2009; 47: 1475-1477 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.19.010]
- 3 陈大志, 贺强, 吴天鸣, 谢德红, 郎韧, 金中奎, 寇建涛, 樊华, 李鹏, 赵昕. 28例重症急性胰腺炎患者早期液体复苏效果分析. 中华危重病急救医学 2008; 20: 312-313 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.05.024]
- 4 孙备, 苏维宏. 急性胰腺炎早期液体复苏应注意的问题. 中国实用外科杂志 2015; 35: 171-174 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-208.2015.02.14]

- 5 李兆申. 重视急性胰腺炎的诊断与处理. 中国实用内科杂志 2014; 34: 833-835 [DOI: 10.7504/nk2014080101]
- 6 王宇. 重症急性胰腺炎的治疗体会. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.01.028]
- 7 魏旭升. PiCCO在重症急性胰腺炎患者液体复苏中的应用. 海南医学 2016; 27: 2599-2601 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.16.007]
- 8 李永渝. 重症急性胰腺炎发病机制研究进展. 中华外科杂志 2009; 47: 1478-1480 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.19.011]
- 9 李非. 急性胰腺炎多学科诊治的经验与思考. 中华外科杂志 2015; 53: 649-652 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.09.003]
- 10 安友仲. SAP早期的液体复苏治疗. 肝胆外科杂志 2008; 16: 246-248 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2008.04.003]
- 11 杨丽敏, 陈兵, 刘毅, 丁红叶, 李立宇. 连续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎临床评价. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 633-637 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.06.018]
- 12 徐新建. 液体复苏对重症急性胰腺炎早期液体代谢的影响. 中华实验外科杂志 2009; 26: 1664-1666 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2009.12.028]
- 13 Wu BU. Editorial: fluid resuscitation in acute pancreatitis: striking the right balance. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1851-1852 [PMID: 21979206 DOI: 10.1038/ajg.2011.241]
- 14 Mole DJ, Hall A, McKeown D, Garden OJ, Parks RW. Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 51-58 [PMID: 21159104 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00241.x]
- 15 胡泉. PiCCO心肺容量监护仪在危重烧伤患者血流动力学监测中的临床应用. 解放军医学杂志 2009; 34: 1228-1230 [DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2009.10.020]
- 16 伊敏. 脉搏指示连续心排血量监测下脓毒性休克患者心功能变化的前瞻性研究. 中华危重病急救医学 2015; 27: 22-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.006]
- 17 Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 40-46. e1 [PMID: 19854541 DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.02.012]
- 18 黄馨, 李映梅, 杨顺银. PiCCO在重症急性胰腺炎早期液体复苏中的应用. 海南医学院学报 2014; 20: 1208-1210 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140430.001]
- 19 杨震宇. PiCCO在重症急性胰腺炎并ARDS患者早期液体复苏中的应用. 中国急救医学 2015; 35: 999-1002 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.11.009]
- 20 翟晓峰. 爆发性急性胰腺炎发病早期治疗体会. 江苏临床医学杂志 2010; 14: 92-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2010.23.044]
- 21 王媛媛, 苏美仙, 刘欧亚, 黄青青, 万林骏, 万晓红, 黄云龙. ScvO₂与 Pcv aCO₂在外科感染性休克液体复苏中的临床研究. 中国急救医学 2015; (10): 954-958 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.10.021]
- 22 侯任昉, 唐勇, 夏雅莉. ScvO₂联合Pcv-aCO₂指导感染性休克液体复苏的临床效果研究. 临床和实验医学杂志 2017; 16: 1382-1385 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.14.010]
- 23 吕晓春, 许强宏, 蔡国龙, 严静, 颜默磊. ScvO₂联合乳酸清除率指导脓毒症休克患者的容量复苏. 中华医学杂志 2015; 95: 496-500 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.07.005]
- 24 郑振, 李志亮, 安欣, 章志丹, 马晓春. 中心静脉血氧饱和度及动脉血乳酸对严重感染病人液体复苏指导作用的研究. 中国实用外科杂志 2009; 29: 1009-1011 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2009.12.018]
- 25 Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 40-46. e1 [PMID: 19854541]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗对晚期老年食管癌患者血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响

刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯

刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯, 温州医科大学附属第一医院胸外科 浙江省温州市 325000

刘瑜, 副主任医师, 研究方向为胸部肿瘤放疗。

基金项目: 温州市科技局公益性社会发展(医疗卫生)项目, No. Y20160417.

作者贡献分布: 刘瑜负责课题的设计、论文的书写; 谢德耀与陈艳丽负责资料的收集、病例的随访; 何志锋与池闯负责数据的分析。

通讯作者: 刘瑜, 副主任医师, 325000, 浙江省温州市府学巷2号, 温州医科大学附属第一医院胸外科. huipachiyong@163.com

收稿日期: 2018-02-06

修回日期: 2018-03-07

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of capecitabine metronomic chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy on serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases in elderly patients with esophageal cancer

Yu Liu, De-Yao Xie, Yan-Li Chen, Zhi-Feng He, Chuang Chi

Yu Liu, De-Yao Xie, Yan-Li Chen, Zhi-Feng He, Chuang Chi, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Social Development (Medical and Health) Project of Wenzhou science and Technology Bureau, No. Y20160417.

Correspondence to: Yu Liu, Associate Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 2 Fuxue Alley, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. huipachiyong@163.com

Received: 2018-02-06

Revised: 2018-03-07

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To observe the curative effect and side effects of capecitabine metronomic chemotherapy combined with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with advanced esophageal cancer and the effect on serum tumor markers, vascular endothelial growth factor (VEGF), C-reactive protein (CRP), and matrix metalloproteinases.

METHODS

The clinical data of 130 elderly patients with esophageal cancer admitted to our hospital from April 2011 to April 2016 were retrospectively analyzed. Among them, 60 patients received the PF chemotherapy regimen (PDD 75 mg/m², d1, 5-Fu 1 g/m², d1-d4; one course of chemotherapy for every 28 d, two courses in total) combined with three-dimensional conformal radiotherapy (control group), and the other 70 patients were given metronomic chemotherapy (0.6 g/m², bid, oral administration after breakfast and dinner, one course of chemotherapy for every 28 d, two courses in total) combined with three-dimensional conformal radiotherapy (observation group). Clinical efficacy, adverse reactions, serum tumor markers, VEGF, CRP, matrix metalloproteinases, and other indicators were compared in the two groups of patients.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (82.86%

vs 65.0%, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of CA125, CA19-9, CEA, VEGF, CRP, MMP-2, or MMP-9 between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CA125, CA19-9, CEA, VEGF, CRP, MMP-2, and MMP-9 in the observation group were significantly lower than those in the control group (8.05 ± 2.32 vs 9.76 ± 2.35 , 7.06 ± 6.61 vs 9.22 ± 8.58 , 1.39 ± 0.39 vs 1.89 ± 0.46 , 259.25 ± 21.21 vs 352.28 ± 30.37 , 6.25 ± 0.16 vs 9.08 ± 0.22 , 65.05 ± 1.71 vs 91.12 ± 2.01 , 297.06 ± 146.61 vs 492.22 ± 158.58 , $P < 0.05$). The incidence rates of leukopenia, digestive tract reactions, and liver dysfunction were significantly lower in the observation group than in the control group (15.71% vs 35.0% , 27.14% vs 51.67% , 18.57% vs 36.67% , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Capecitabine metronomic chemotherapy in combination with three-dimensional conformal radiotherapy in elderly patients with esophageal cancer can significantly improve clinical efficacy and effectively reduce serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases with high safety.

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

Key Words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Capecitabine;

Liu Y, Xie DY, Chen YL, He ZF, Chi C. Effect of capecitabine metronomic chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy on serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases in elderly patients with esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 775-781 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/775.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.775>

摘要

目的

观察在晚期老年食管癌患者中,应用卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗的方案对其临床疗效、不良反应及对血清肿瘤标志物、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、C反应蛋白(c-reactionprotein, CRP)及基质金属蛋白酶水平的影响。

方法

回顾性分析2011-04/2016-04温州医科大学附属第一医院收治的130例晚期老年食管癌的临床资料,其中60例患者给予PF化疗方案(顺铂 75 mg/m^2 , d1, 5-氟尿嘧啶 1 g/m^2 , d1-d4; 每28 d一个化疗疗程,共二个疗程)联合同期三维适形放疗,将其作为对照组,70例患者给予卡培他滨节拍化疗方案(0.6 g/m^2 , bid, 早晚餐后口服,每28 d 1个化疗疗程,共2个疗程)联合同期三维

适形放疗,将其作为观察组。然后将两组患者的临床疗效、不良反应及血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平等指标进行比较。

结果

经过治疗后,观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组(82.86% vs 65.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$);在治疗前,两组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平无明显差异,无统计学意义($P > 0.05$);在治疗后,观察组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的白细胞减少、消化道反应、肝功能损害发生率明显低于对照组。

结论

在晚期老年食管癌患者中应用卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗的治疗方案,能够显著提高临床疗效,有效降低其血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平,且具有较高的用药安全性。

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

关键词: 食管癌; 放疗; 卡培他滨

核心提要: 临床上常有患者因发现较晚,肿瘤已广泛浸润或发生远处转移等因素导致无法进行手术切除,众多学者认为,对于该类型患者应进行同步放化疗进行综合治疗。以顺铂为代表的多药联合化疗方案的不良反应大,患者难以耐受,而不得不中断治疗,影响治疗效果,因此需要寻找其他化疗方案。

刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯. 卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗对晚期老年食管癌患者血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 775-781 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/775.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.775>

0 引言

食管癌是十分常见的消化道肿瘤,目前尚无有效的早期诊断手段,约有超过80%的患者在确诊时已是局部晚期或晚期,因此患者的预后较差^[1]。临床上常有患者因发现较晚,肿瘤已广泛浸润或发生远处转移等因素导致无法进行手术切除,众多学者认为,对于该类型患者应进行同步放化疗进行综合治疗,同步放化疗方案一方面可以治疗原发灶,另一方面可以消灭或控制身体其他部位的隐匿病灶减少复发及转移,从而提高患者的临床疗效,改善患者预后^[2]。众多临床指南推荐在

表 1 两组患者的一般情况比较 (mean ± SD)

分组	性别		年龄(岁)	发病位置			肿瘤长度(cm)	分期	
	男	女		食管上段	食管中段	食管下段		III期	IV期
对照组 (n = 60)	36	24	65.8 ± 7.0	11	40	9	5.1 ± 1.3	25	35
观察组 (n = 70)	41	29	64.6 ± 6.9	14	44	12	5.3 ± 1.4	29	41
P值	0.868		0.328	0.899			0.402	0.978	

食管癌患者中使用顺铂联合5-氟尿嘧啶进行化疗,但是在老年患者中,以顺铂为代表的多药联合化疗方案的不良反应大,患者难以耐受,而不得不中断治疗,影响治疗效果,因此需要寻找其他化疗方案^[3]。卡培他滨为新一代的氟尿嘧啶类药物,在消化道肿瘤化疗中的价值日益被人们发现、报道^[4]。本研究主要探讨在晚期老年食管癌患者中,给予卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗,通过与传统的顺铂、5-氟尿嘧啶化疗方案比较,研究其对晚期老年食管癌患者临床疗效、不良反应及对血清肿瘤标志物、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、C反应蛋白(c-reactionprotein, CRP)及基质金属蛋白酶水平的影响,以期为临床提供参考资料,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于2011-04/2016-04温州医科大学附属第一医院收治的130例局部晚期老年食管癌,均经消化内镜及病理检查确诊为食管癌,所选患者临床分期均为III期,均行保守治疗。排除以下情况:(1)并发食管穿孔;(2)远处转移、心肝肾功能不全者;(3)严重感染性疾病、自身免疫性疾病者;(4)预计生存期低于3 mo。60例患者给予PF化疗方案联合同期三维适形放疗,将其作为对照组,70例患者给予卡培他滨节拍化疗方案联合同期三维适形放疗,将其作为观察组。在对照组患者中,男性有36例,女性有24例,年龄在61-78岁之间,患者平均年龄为65.8岁±7.0岁,发病位置上,食管上段11例,食管中段40例,食管下段9例,肿瘤长度在3-9 cm,平均长度5.1 cm±1.3 cm,临床分期上,III期患者有25例,IV期患者35例;在观察组患者中,男性有41例,女性有29例,年龄在62-79岁之间,患者平均年龄为64.6岁±6.9岁,发病位置上,食管上段14例,食管中段44例,食管下段12例,肿瘤长度在3-10 cm,平均5.3 cm±1.4 cm;临床分期上,III期患者有29例,IV期患者41例。两组患者的性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、临床分期等情况无明显差异,具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 放疗: 两组患者均给予三维适形放疗,使用Varian

公司生产的Clinac CX型电子直线加速器;患者仰卧,双臂上举,使用CT进行扫描定位,扫描范围向上到环状软骨上2公分,向下到第一腰椎下缘。将扫描数据传送到三维适形治疗计划系统,三维重建后,确定大体肿瘤体积、临床靶体积、计划靶区体积及邻近危机器官。根据CT定位、参考食管镜等检查确定大体肿瘤体积(gross target volume, GTV);将GTV后界扩大0.5 cm,前、左、右各界扩大1 cm,并且包括相应的淋巴引流区作为临床靶体积(clinical target volume, CTV);将CTV前后左右各界扩大0.5 cm左右,作为计划靶区体积(planning target volume, PTV);临床医师勾画脊髓、心脏、肺脏等危及器官。GTV的总照射剂量70 Gy/30次,分次剂量为2.33 Gy/次;PTV照射剂量54 Gy/30次,分次剂量1.8 Gy/次。对照组患者进行同步PF化疗方案,在行放疗的第一天即给予化疗方案(顺铂75 mg/m², d1, 5-氟尿嘧啶1 g/m², 静脉滴注d1-d4;每28 d一个化疗疗程,共二个疗程),观察组患者进行同步卡培他滨节拍化疗方案(0.6 g/m², bid, 早晚餐后口服,每28 d一个化疗疗程,共二个疗程)。

1.2.2 观察、检测指标: 治疗前后,两组患者均行增强CT及食管造影检查;均抽取静脉血,检测肿瘤标志物(CA125、CA19-9、CEA)、VEGF、CRP和基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)水平;记录两组患者治疗期间不良反应发生率^[5]。

1.2.3 评价标准: 参考RESIST标准^[5]。完全缓解(complete response, CR): 食管造影、增强CT等影像学检查提示肿瘤病灶消失,肿瘤标志物处于正常水平,维持超过1个月;部分缓解(PR): 食管造影、增强CT等影像学检查提示肿瘤病灶缩小超过30%,肿瘤标志物正常或部分正常;病情稳定(stable disease, SD): 食管造影、增强CT等影像学检查提示肿瘤病灶缩小低于30%,肿瘤标志物处于异常水平;进展(progressive disease, PD): 食管造影、增强CT等影像学检查提示肿瘤病灶增大或有新发,肿瘤标志物处于异常水平;治疗总有效率 = (CR+PR)/总例数×100%。

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理,计量资料用mean±SD表示,采用t检验或χ²检验对相关数

表 2 两组患者临床疗效的比较 n (%)

分组	CR	PR	SD	PD	治疗总有效率
对照组 ($n = 60$)	13	26	13	8	65.0%
观察组 ($n = 70$)	23	35	7	5	82.86%
χ^2 值	5.439				
P 值	0.0196				

表 3 治疗前后CA125、CA19-9、CEA、VEGF水平的比较 (mean \pm SD)

分组	CA125 (U/mL)		CA19-9 (U/mL)		CEA (ng/mL)		VEGF (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 60$)	12.31 \pm 3.56	9.76 \pm 2.35	12.91 \pm 2.69	9.22 \pm 2.58	2.66 \pm 1.58	1.89 \pm 0.46	413.91 \pm 58.93	352.28 \pm 30.37
观察组 ($n = 70$)	12.87 \pm 3.91	8.05 \pm 2.32	13.06 \pm 2.61	7.06 \pm 1.61	2.62 \pm 1.52	1.39 \pm 0.39	416.33 \pm 57.61	259.25 \pm 21.21
t 值	0.848	4.165	0.322	5.809	0.146	5.264	0.235	20.465
P 值	0.403	0.0001	0.747	0.0001	0.883	0.0001	0.576	0.0001

表 4 治疗前后CRP、MMP-2、MMP-9水平的比较 (mean \pm SD)

分组	CRP (mg/L)		MMP-2 (ng/mL)		MMP-9 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 60$)	13.31 \pm 3.61	9.08 \pm 0.22	122.88 \pm 14.01	91.12 \pm 2.01	692.91 \pm 210.69	492.22 \pm 158.58
观察组 ($n = 70$)	13.28 \pm 3.16	6.25 \pm 0.16	123.12 \pm 15.21	65.05 \pm 1.71	693.06 \pm 211.61	297.06 \pm 146.61
t 值	0.051	84.65	0.062	30.183	0.083	43.56
P 值	0.959	0.0001	0.951	0.0001	0.933	0.0001

表 5 两组患者3、4级不良反应发生情况的比较 n (%)

分组	白细胞减少			消化道反应			肝功能损害			放射性食管炎			放射性气管炎		
	3级	4级	总数	3级	4级	总数	3级	4级	总数	3级	4级	总数	3级	4级	总数
对照组 ($n = 60$)	10	11	21 (35.0)	15	16	31 (51.67)	12	10	22 (36.67)	13	6	19 (31.67)	16	6	22 (36.67)
观察组 ($n = 70$)	8	3	11 (15.71)	11	8	19 (27.14)	7	6	13 (18.57)	10	3	23 (32.86)	17	9	26 (37.14)
χ^2 值	6.476			8.209			5.377			0.021			0.003		
P 值	0.011			0.004			0.0205			0.885			0.95		

据进行比较分析, 在本次研究中, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、分期等情况无明显差异, 无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性(表1).

2.2 两组患者临床疗效比较 经过化疗两周后, 观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组(82.86% vs 65.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.3 两组患者治疗前后CA125、CA19-9、CEA、

VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9的比较 在治疗前, 两组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平无明显差异, 无统计学意义($P > 0.05$); 在治疗后, 观察组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平分别为8.05 \pm 2.32、7.06 \pm 6.61、1.39 \pm 0.39、259.25 \pm 21.21、6.25 \pm 0.16、65.05 \pm 1.71、297.06 \pm 146.61, 明显低于对照组的9.76 \pm 2.35、9.22 \pm 8.58、1.89 \pm 0.46、352.28 \pm 30.37、9.08 \pm 0.22、91.12 \pm 2.01、492.22 \pm 158.58, 差异均具有统计学意义($P < 0.01$, 表3, 4).

2.4 两组患者3、4级不良反应发生情况的比较 两组患

者在放射性食管炎、放射性气管炎上无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者的白细胞减少、消化道反应、肝功能损害等3、4级不良反应发生率分别为15.71%、27.14%、18.57%, 明显低于对照组的35.0%、51.67%、36.67%, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表5).

3 讨论

食管的解剖及生理结构独特, 食管外膜是疏松的结缔组织, 和附近结缔组织存在广泛的连接, 因此食管癌一旦侵犯食管外膜极易累积周围器官. 在食管粘膜层、粘膜下层存在与食管外膜的广泛淋巴毛细管网, 因此食管癌常常发生淋巴转移, 临床发现已是晚期^[5]. 在晚期老年食管癌患者中, 多伴有慢性病, 一般身体情况较差, 常常存在侵犯周围器官及淋巴结转移, 多数患者不能或不愿进行手术治疗^[5]. 对于此类患者, 同步放化疗是控制肿瘤进展, 改善患者预后的最重要治疗手段, 据贺宇彤等^[6]报道, 单纯放疗后, 患者5年生存率低于10%, 常因肿瘤继续浸润生长和发生转移而死亡. 据王修身等^[7]报道, 进行同步放化疗后食管癌患者的生存期要显著高于单纯放疗, 放疗能够增强化疗药物的细胞毒性和抗肿瘤活性, 增强其杀灭肿瘤细胞作用, 化疗药物还对放疗后肿瘤细胞的增殖具有抑制作用. 范梦颖等^[8]报道, 放化疗同步进行一方面可以减少外照射剂量, 另一方面能够对缺氧而残存的肿瘤细胞进行杀灭, 放、化疗二者作用相互互补及协同, 能够提高近期临床疗效和肿瘤的局部控制率. 众多国内外临床指南将同步放化疗作为不可手术切除食管癌的首选治疗方案, 临床常选用顺铂联合5-氟尿嘧啶作为临床一线治疗方案^[9]. 但同步放化疗所带来的骨髓抑制、胃肠道反应等毒副作用影响患者的用药依从性, 在耐受性差的老年患者群体中表现尤为严重, 因此, 选择临床疗效确切、不良反应小的化疗药物对提高晚期老年食管癌患者的临床疗效意义重大^[10].

卡培他滨是新一代的氟胞嘧啶氨基甲酸酯口服药物, 该药设计合理, 药物本身无细胞毒性. 该药经口服后, 氨基甲酸酯结构以原药形式在胃肠道被快速吸收, 进入肝脏后会被羧酸酯酶催化生成5-脱氧-5氟胞嘧啶核苷^[11], 进入肿瘤组织内则进一步被胞嘧啶脱氨酶催化, 生成5-脱氧氟尿苷, 在肿瘤内含有肿瘤相关的血管生成因子胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)将5-脱氧氟尿苷催化成有活性的5-氟尿嘧啶, TP高度在肿瘤组织中表达, 在正常组织中的表达较低, 因此卡培他滨在肿瘤组织中方能发挥治疗作用, 也将卡培他滨视为治疗肿瘤的靶向药物^[12], 对人体的不良反应较轻, 尤

为适合对化疗耐受性差的晚期老年食管癌患者.

我们对我院收治的70例食管癌患者给予卡培他滨联合三维适形放疗, 将其作为观察组, 与同期行顺铂、5-氟尿嘧啶联合三维适形放疗的60例患者进行比较, 我们发现观察组患者的治疗效果显著优于对照组, 且观察组患者的白细胞减少、消化道反应、肝功能损害等不良反应发生率上明显低于对照组, 说明卡培他滨节拍化疗临床效果可靠, 且不良反应低, 安全性较高. 关于卡培他滨节拍化疗联合放疗对血清肿瘤标志物、VEGF、CRP、基质金属蛋白酶等相关指标的影响, 尚未见临床报道. 血清肿瘤标志物是诊断肿瘤、评估疗效的重要指标, 其水平高低与恶性肿瘤的发生、进展呈正相关; CA125、CA19-9、CEA是消化系肿瘤常见的肿瘤标志物指标, 正常组织内的表达极低, 发生肿瘤时, 在血清中的水平明显上升^[13]. VEGF具有抑制肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤血管生成的作用, VEGF的高表达会促进肿瘤的浸润与转移^[14]. CRP在机体受到损伤或感染时由生成的急性时相反应蛋白, 为人体非特异性免疫机制的重要组成部分^[15]. 在恶性肿瘤患者体内, CRP水平呈高表达, 能够间接说明恶性肿瘤患者体内存在炎症反应, 众多学者将CRP作为评价肿瘤治疗效果和评估预后的重要指标^[16]. 除上述指标在恶性肿瘤患者体内异常高表达外, MMP2及MMP9水平也异常升高, MMP2和MMP9属于基质金属蛋白酶(MMPs)家族, MMPs与细胞外基质表面受体结合产生, 降解细胞外基质, 在肿瘤细胞浸润与转移过程中起着重要作用^[17,18], MMP2、MMP9水平的高表达, 表明肿瘤细胞恶性程度更高, 向周围组织的浸润和侵袭能力也更强^[19-20]. 我们发现, 在治疗前, 两组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$); 在治疗后, 观察组患者的CA125、CA19-9、CEA、VEGF、CRP、MMP-2、MMP-9水平分别为 8.05 ± 2.32 、 7.06 ± 6.61 、 1.39 ± 0.39 、 259.25 ± 21.21 、 6.25 ± 0.16 、 65.05 ± 1.71 、 297.06 ± 146.61 , 明显低于对照组的 9.76 ± 2.35 、 9.22 ± 8.58 、 1.89 ± 0.46 、 352.28 ± 30.37 、 9.08 ± 0.22 、 91.12 ± 2.01 、 492.22 ± 158.58 , 差异均具有统计学意义($P<0.05$). 表明卡培他滨节拍化疗联合放疗能够显著降低肿瘤标志物、VEGF、CRP、MMP2、MMP9水平, 进而提高治疗晚期食管癌的临床效果, 且具有较低的不良反应用药安全性高.

总之, 在晚期老年食管癌患者中应用卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗的治疗方案, 能够显著提高临床疗效, 有效降低其血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平, 且具有较高的用药安全性.

文章亮点

实验背景

食管癌是十分常见的消化系肿瘤,目前尚无有效的早期诊断手段,约有超过80%的患者在确诊时已是局部晚期或晚期,因此患者的预后较差.临床上常有患者因发现较晚,肿瘤已广泛浸润或发生远处转移等因素导致无法进行手术切除,众多学者认为,对于该类型患者应进行同步放化疗进行综合治疗.

实验动机

众多临床指南推荐在食管癌患者中使用顺铂联合5-氟尿嘧啶进行化疗,但是在老年患者中,以顺铂为代表的多药联合化疗方案的不良反应大,患者难以耐受,而不得不中断治疗,影响治疗效果,因此需要寻找其他化疗方案,来减轻患者的不良反应,提高治疗效果.

实验目标

本研究主要探讨在晚期老年食管癌患者中,给予卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗,通过与传统的顺铂、5-氟尿嘧啶化疗方案比较,研究其对晚期老年食管癌患者临床疗效、不良反应及对血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响,以期为临床提供参考资料

实验方法

回顾性分析130例局部晚期老年食管癌患者的临床资料,60例患者给予PF化疗方案联合同期三维适形放疗,将其作为对照组,70例患者给予卡培他滨节拍化疗方案联合同期三维适形放疗,将其作为观察组.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标,卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗能够显著提高晚期老年食管癌患者临床疗效、减少不良反应,值得在临床推广应用.

实验结论

本研究发现晚期老年食管癌患者中,卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗方案在临床疗效及不良反应等方面上均优于传统的顺铂、5-氟尿嘧啶方案.建议对晚期老年食管癌患者进行卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗方案治疗.

展望前景

本研究有例数较少,样本量不足.未来将研究培他滨节拍化疗联合三维适形放疗方案治疗晚期老年食管癌的

具体机制,最佳方法是前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究.

4 参考文献

- 刘曙正,于亮,陈琼,全培良,曹小琴,孙喜斌. 2003-2012年食管癌高发区林州市不同病理类型食管癌发病及生存状况分析. 中华预防医学杂志 2017; 51: 393-397 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.05.005]
- 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,张思维,陈万青,赫捷. 中国食管癌发病状况与趋势分析. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 703-708 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.013]
- 李晓燕,李林蔚,王文玉,高天慧,周云. 食管癌相关基因4通过p53通路诱导食管癌细胞G1期阻滞. 中华实验外科杂志 2015; 32: 553-555 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.03.040]
- 程刚,蒋祥德,张华鹏,杨培,刘华,顾康生. 卡培他滨节拍化疗联合同期加量调强放疗治疗未手术食管癌54例临床观察. 山东医药 2017; 57: 87-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.25.030]
- 谭立君,肖泽芬,张红星,陈东福,冯勤付,周宗玫,吕纪马,梁军,殷蔚伯. 不能手术食管癌三维放疗与同期放化疗生存比较. 中华放射肿瘤学杂志 2015; 24: 106-110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.02.002]
- 贺宇彤,李道娟,梁迪,靳晶,温登瑰,陈万青,赫捷. 2013年中国食管癌发病和死亡估计. 中华肿瘤杂志 2017; 39: 315-320 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.04.016]
- 王修身,张羲茜,刘晓,卜珊珊,葛红. 食管癌同步放化疗的疗效及预后因素分析. 中华放射肿瘤学杂志 2017; 26: 400-404 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.04.007]
- 范梦颖,陈克能. 围手术期化疗可改善食管癌远期生存的文獻复习. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 477-480 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.031]
- 祝淑钗,尤鑫,李曙光,许金蕊,赵彦,宋春洋. 食管癌三维适形调强放疗不同靶区照射局部失败的剂量学比较. 中华放射医学与防护杂志 2015; 35: 830-834 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.11.007]
- 李红云,祝淑钗,苏景伟,么伟楠,李娟,刘志坤,沈文斌,闫可. 食管癌根治性放化疗长期生存影响因素分析. 中华放射肿瘤学杂志 2016; 25: 1177-1181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.11.007]
- 杨友生,胡松,瞿祥春,张恩力. 卡培他滨联合放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对免疫功能的影响. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 565-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.06.001]
- 常学智,聂冬. 卡培他滨联合放疗治疗老年食管癌的疗效观察. 现代肿瘤医学 2015; 23: 223-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.02.23]
- 韩金利,杨冉,杨晓虹,许海生. CRP联合多种血清肿瘤标志物检测在食管癌诊断及病情评估中的临床价值. 国际医药卫生导报 2015; 21: 2452-2454 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2015.16.053]
- 李岚,白班俊. 血清血管内皮生长因子水平变化与老年食管癌放疗效果的关系. 中国老年学杂志 2016; 36: 3464-3466 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.14.052]
- 杨哲,戴洪海,冯阿磊,李强,吕东晓,韩俊庆. 分子标志物指导同步放化疗不能手术食管癌前瞻性非随机对照临床研究. 中华放射肿瘤学杂志 2016; 25: 807-812 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.08.004]
- 许海生,韩金利,杨冉,杨晓虹,陈涛,王艳敏. 食管癌患者术前血清CRP水平与预后的关系. 河南医学研究 2015; 10: 12-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2015.06.004]
- 葛威,于在诚,张仁泉,康宁宁,万军,司盼盼. 食管癌组织中VEGF与MMP-2的表达及与淋巴结转移的关系. 中国老年学杂志 2017; 37: 3792-3793 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.15.066]
- 洪英财,陈怀生,林少霖. VEGF、CD44v6、MMP-2在食管

癌中的表达及其与淋巴结转移的相关性. 海南医学 2016; 27: 888-890, 891 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.06.010]

19 朱焕锋, 解鹏, 王洁, 姜雪松. 食管癌患者血清血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶9的表达及其临床意义. 肿瘤研究与临床 2017; 29: 160-163 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.

2017.03.004]

20 刘亮, 王莉, 倪晓辰, 武中林, 王光大, 赵阳, 左静, 王静, 左连富. IκB-α、MMP-9在食管癌中的表达及其生物学意义. 解放军医药杂志 2015; 27: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2015.12.007]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}¹, Vmax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}, *Vd*, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察

江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲

江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲, 台州医院胃肠外科 浙江省台州市 317000

江良县, 主治医师, 研究方向为胃肠道肿瘤疾病的诊治。

作者贡献分布: 本课题由江良县与周申康设计; 临床病例的管理、数据收集及分析由周申康、刘帅及叶菲菲完成; 论文撰写由江良县独立完成。

通讯作者: 江良县, 主治医师, 317000, 浙江省台州市临海市西门街150号, 台州医院胃肠外科. zhouyouchang97662@163.com

收稿日期: 2018-03-02

修回日期: 2018-04-04

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-05-08

Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic surgery for treatment of advanced gastric cancer: Efficacy and impact on quality of life

Liang-Xian Jiang, Shen-Kang Zhou, Shuai Liu, Fei-Fei Ye

Liang-Xian Jiang, Shen-Kang Zhou, Shuai Liu, Fei-Fei Ye, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Liang-Xian Jiang, Attending physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, 150 ximen street, Linhai City, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China. zhouyouchang97662@163.com

Received: 2018-03-02

Revised: 2018-04-04

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical effect of neoadjuvant

chemotherapy combined with laparoscopic-assisted radical gastrectomy in treating advanced gastric cancer and the effect on the quality of life of patients.

METHODS

A retrospective analysis was performed of 104 cases of advanced gastric cancer admitted from February 2014 to November 2016 at Taizhou Hospital. According to whether the patients would like to undergo neoadjuvant chemotherapy or not, they were divided into an observation group (neoadjuvant chemotherapy plus laparoscopic surgery; $n = 56$) or a control group (direct laparoscopic-assisted radical gastrectomy; $n = 48$). Both groups were given six courses of XELOX chemotherapy after operation. Clinical efficacy, operation indexes, postoperative recovery, quality of life, adverse reactions, and recurrence or metastasis were compared between the two groups.

RESULTS

After neoadjuvant chemotherapy, the effective rate and disease control rate in the observation group were 48.21% and 92.45%, respectively. There was no significant difference in operative time, intraoperative blood loss, number of cases of conversion to open laparotomy, surgical excision range, number of cases of palliative surgery, or number of lymph nodes dissected between the two groups ($P > 0.05$). The R_0 resection rate in the observation group was significantly higher than that of the control group (85.71% vs 52.08%, $P < 0.05$). There was no significant difference in time to ambulation, time to anal exhaust, postoperative complications, or hospital stay between the two groups ($P > 0.05$). The KPS scores of the observation group at 3 and 6 months after chemotherapy were significantly higher than those of the control group (82.8 ± 6.9 vs 76.2 ± 5.1 , 91.6 ± 8.1 vs 85.2 ± 7.3 , $P < 0.05$). As of December 2017, the follow-up

period ranged from 9 to 46 mo, and the median follow-up time was 24 mo. During the follow-up period, four patients died and ten patients developed recurrence or metastasis in the observation group. In the control group, 11 patients died and 19 developed recurrence or metastasis. There was a significant difference in the rates of death and recurrence/metastasis between the two groups ($\chi^2 = 5.210, 6.067, P < 0.05$). Log-rank test analysis showed that the risk of death in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer has significant curative effects and can significantly improve the resection rate and quality of life, reduce recurrence and metastasis, and improve the survival of patients.

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

Key Words: Neoadjuvant chemotherapy; Laparoscopy; Advanced gastric cancer; Quality of life

Jiang LX, Zhou SK, Liu S, Ye FF. Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic surgery for treatment of advanced gastric cancer: Efficacy and impact on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 782-789 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/782.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.782>

摘要

目的

探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床效果及对患者生活质量的影响。

方法

回顾性分析我院在2014-02/2016-11收治的进展期胃癌患者104例,根据患者意愿决定是否术前行新辅助化疗,分为观察组(新辅助化疗+腹腔镜手术组)56例,对照组(直接行腹腔镜辅助胃癌根治术组)48例,术后均给予6个疗程XELOX化疗;观察两组患者临床疗效、手术指标、术后恢复情况、生活质量、化疗期间不良反应发生率及复发、转移率。

结果

新辅助化疗后腹腔镜术前观察组临床有效率48.21%,疾病控制率为92.45%。两组患者手术时间、术中出血量、中转开腹例数、手术切除范围、姑息性手术例数及淋巴结清扫数比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组手术切缘R₀切除率明显高于对照组(85.71% vs 52.08%),差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者术后下床活动时间、肛门排气

时间、术后并发症发生率及住院时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组在化疗结束后3 mo、6 mo KPS评分(82.8±6.9 vs 91.6±8.1)明显高于对照组(76.2±5.1 vs 85.2±7.3),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间观察组出现3级以上不良反应发生率为16.07%,对照组为16.67%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。截止至2017-12,随访9-46 mo,中位随访时间为24 mo,随访期间观察组共出现4例死亡,10例复发、转移,对照组出现11例死亡,19例复发转移,比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.210, 6.067, P < 0.05$)。Log-rank检验分析显示,观察组死亡风险明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌疗效显著,能够显著提高手术切缘R₀切除率,改善患者生活质量,减少复发转移,提高患者生存期。

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

关键词: 新辅助化疗; 腹腔镜; 进展期胃癌; 生活质量

核心提要: 胃癌是我国高发的恶性肿瘤,关于进展期胃癌术前是否进行辅助化疗国内外尚未达成共识,国内专家在进展期胃癌诊疗共识中推荐:对患有临床分期III期以上、淋巴结活检阳性的进展期胃癌在患者体质允许的情况下推荐术前给予2-4个疗程的新辅助化疗。本研究旨在探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者预后的影响。

江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 782-789 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/782.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.782>

0 引言

胃癌是我国高发的恶性肿瘤,早期症状隐匿,多数患者就诊时已达进展期,五年生存率仅为20%-50%,严重影响患者的生命健康^[1]。自美国INT0116试验结果发表以后,手术切除+术后辅助化疗已成为治疗进展期胃癌的标准治疗方案^[2]。但关于进展期胃癌术前是否进行辅助化疗国内外尚未达成共识,我国专家在进展期胃癌诊疗共识中推荐^[3],对患有临床分期III期以上、淋巴结活检阳性的进展期胃癌在患者体质允许的情况下推荐术前给予2-4个疗程的新辅助化疗。现有的临床研究表明^[3-5],术前给予新辅助化疗能够提高患者手术切缘R₀切除率,减少复发转移。本研究旨在探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗

表 1 两组患者基线资料比较 (mean ± SD)

相关资料	观察组 (n = 56)	对照组 (n = 48)	t/ χ^2	P值
性别 (男/女)	31/25	28/20	0.093	>0.05
平均年龄 (岁)	53.4 ± 5.2	53.3 ± 4.8	0.101	>0.05
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 2.7	21.7 ± 1.9	0.429	>0.05
肿瘤直径				
>5 cm	32	26	0.092	>0.05
≤5 cm	24	22		
病理学分型				
分化型	53	46	0.031	>0.05
未分化型	3	2		
UICC分期				
II B	17	14	0.633	>0.05
III A	16	12		
III B	11	10		
III C	12	12		

效及对患者预后的影响, 为临床治疗提供科学参考, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院在2014-02/2016-11收治的进展期胃癌患者104例, 男59例, 女45例, 年龄38-61岁, 平均年龄53.3岁 ± 4.7岁, 纳入标准: (1)均符合第8版《外科学》中关于进展期胃癌的诊断标准^[6]; (2)经内镜检查及病理学检查确诊; (3)入院前未接受任何形式的化疗、放疗及其他治疗; (4)按照UICC临床分期, II B期31例, III A期28例, III B期21例, III C期24例; (5)均行腹腔镜辅助胃癌D₂根治术; (6)患者及家属知情同意, 自愿原则. 排除标准: (1)T1和T4b期胃癌; (2)术前检查发现胃癌发生远处转移者; (3)合并消化道出血、上消化道出血等需要急诊手术者; (4)存在严重的心肝肺肾功能障碍及免疫系统疾病者; (5)新辅助化疗患者术前未完成2-4个疗程化疗者; (6)其他不适合纳入本研究的情况. 按照自愿原则将患者分为观察组56例与对照组48例, 两组患者在性别、年龄、BMI及临床分期等一般资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 见表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 观察组患者术前先行FOLFOX6方案新辅助化疗: 奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司, 国药准字: H20093487) 85 mg/m², 静滴(>2 h), 第一天; 四氢叶酸(重庆药友制药有限责任公司, 国药准字: H20010615) 400 mg/m², 静滴, 第一天; 氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司, 国药准字: H31020593) 2400 mg/m², 静脉滴注 46 h, 第二天; 2 wk为一周期. 在行第三个周期化疗前行超声胃镜检查, 若肿瘤出现增大、浸润进展及远处转

移, 肿瘤标志物明显升高则转为手术治疗; 若排除肿瘤进展, 则再行2个周期化疗后行手术治疗. 手术方式: 两组均采用腹腔镜辅助胃癌D₂根治术, 完善术前准备, 常规消毒铺单, 头高脚低20-30°, 术者站在患者左侧, 两位助手分别站在右侧和双腿之间, 严格按照2002版日本胃癌治疗规范和中国腹腔镜胃癌根治术手术治疗控制专家共识(2017版)^[6]进行手术操作; 腹腔镜下完成血管结扎、淋巴结清扫及解剖结构分离, 在上腹正中做一6-8 cm切口, 直视下完成胃切除和消化道重建术. 术后给予胃肠减压、肠外营养支持及抗感染治疗.

两组患者均与术后1 mo接受6个周期的XELOX方案化疗(第一天: 奥沙利铂, 130 mg/m²加入5%葡萄糖注射液500 mL静脉滴注(>2 h); 卡培他滨(希罗达)1000 mg/m², 每日2次, 第1-14日, 21 d为一周期.)两组患者用药期间密切监测患者电解质、血常规、肝肾功变化, 若出现白细胞计数<3.0×10⁹/L和(或)血小板计数<80×10⁹/L, 则暂停用药, 并给予升白细胞、升血小板药物治疗, 待血液毒性缓解后方可再次用药, 不补充停药期间未服用药的剂量.

1.2.2 观察指标: (1)手术指标: 记录患者手术时间、术中出血量、中转开腹例数、手术切除范围(全胃切除或远端胃切除)、手术切缘(R₀切除或R₁/R₂切除)、淋巴结清扫数目及姑息性手术例数; (2)术后恢复情况: 记录患者术后下床活动时间、胃肠道恢复时间、术后住院时间、术后并发症发生情况(切口感染、肺部感染、胸腔积液、吻合口瘘、肠梗阻); (3)分别于入院时、术后3 mo、6 mo采用KPS评分对患者生活质量进行评价(总分100分, 得分越高说明身体状况越好; 低于60分时许多抗肿瘤治疗无法实施); (4)记录患者术后

表 2 两组患者手术指标比较 (mean ± SD)

相关指标	观察组 (n = 56)	对照组 (n = 48)	统计值	P值
手术时间 (min)	241 ± 28	236 ± 39	0.758	>0.05
术中出血量 (mL)	138 ± 82	132 ± 67	0.404	>0.05
中转开腹例数 (n)	8	10	0.772	>0.05
手术切除范围				
远端胃切除术	33	22		
全胃切除术	21	19	0.531	>0.05
手术切缘				
R ₀ 切除	48	25		
R ₁ 或R ₂ 切除	8	23	13.972	<0.05
姑息性手术例数	4	8	2.297	>0.05
淋巴结清扫数目 (枚)	23 ± 9	22 ± 10	0.537	>0.05

表 3 两组患者术后恢复情况比较 (mean ± SD)

术后指标	观察组 (n = 56)	对照组 (n = 48)	统计值	P值
术后下床活动时间 (d)	2.8 ± 0.7	2.9 ± 0.9	0.637	>0.05
术后肛门排气时间 (d)	3.7 ± 1.3	3.8 ± 1.4	0.377	>0.05
术后住院时间 (d)	11.8 ± 4.5	12.0 ± 3.9	0.240	>0.05
术后并发症				
切口感染	4	5		
肺部感染	1	1		
胸腔积液	1	1	1.035	>0.05
吻合口瘘	0	1		
肠梗阻	1	2		

表 4 两组患者KPS评分比较 (分, mean ± SD)

分组	入院时	术后3 mo	术后6 mo
观察组 (n = 56)	65.6 ± 3.2	82.8 ± 6.9	91.6 ± 8.1
对照组 (n = 48)	64.9 ± 4.8	76.2 ± 5.1	85.2 ± 7.3
t值	0.886	5.468	10.769
P值	>0.05	<0.05	<0.05

化疗期间出现3级以上(红细胞、白细胞、血小板)减少、呼吸道感染、肝功能异常、周围神经炎、胃肠道反应、皮肤色素沉着等不良反应发生情况。

1.2.3 疗效判定: 采用WTO制定的实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR): 所有可见病变完全消失并至少维持4 wk以上; 部分缓解(PR): 肿瘤病灶的最大径及最大垂直的乘积减少50%以上, 维持4 wk以上; 无变化(NC)或病变稳定(SD): 病变两径乘积缩小不超过50%, 增大不超过25%; 进展(PD): 病变两径乘积增大超过25%或出现新的病变. 临床有效率(RR) = CR+PR, 疾病控制率(DCR) = CR+PR+NC.

1.2.4 随访: 所有患者出院后采用门诊或电话方式进行

随访, 随访截止时间为2017-12, 了解患者术后生存、复发和转移情况。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据分析, 计量资料以mean ± SD表示, 采用t检验; 计数资料以n(%)表示, 采用 χ^2 检验; K-M法绘制生存曲线, 应用Log-Rank检验比较两组死亡风险, 设检验水准0.05, $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗疗效分析 56例观察组患者共完成201个周期化疗, 平均3.59个周期/例, 且每例患者新辅助化疗均 ≥ 2 个周期; 所有患者均获得不同程度的临床缓解, 其

表 5 两组患者化疗期间出现3级以上不良反应发生情况 n (%)

分组	n	不良反应							总发生率
		白细胞减少	血小板减少	贫血	肝功能异常	周围神经炎	胃肠道反应	手足综合征	
观察组	56	3 (5.36)	2 (3.57)	1 (1.78)	1 (1.78)	1 (1.78)	1 (1.78)	0 (0.00)	9 (16.07)
对照组	48	2 (4.17)	3 (6.25)	1 (2.08)	1 (2.08)	0 (0.00)	1 (2.08)	0 (0.00)	8 (16.67)
χ^2									3.908
P 值									0.048

表 6 两组患者复发、转移情况比较 n (%)

分组	死亡	复发	转移
观察组 ($n = 56$)	4 (7.14)	4 (7.14)	6 (10.71)
对照组 ($n = 48$)	11 (22.92)	8 (16.67)	11 (22.92)
χ^2	5.210	6.067	
P 值	<0.05	<0.05	

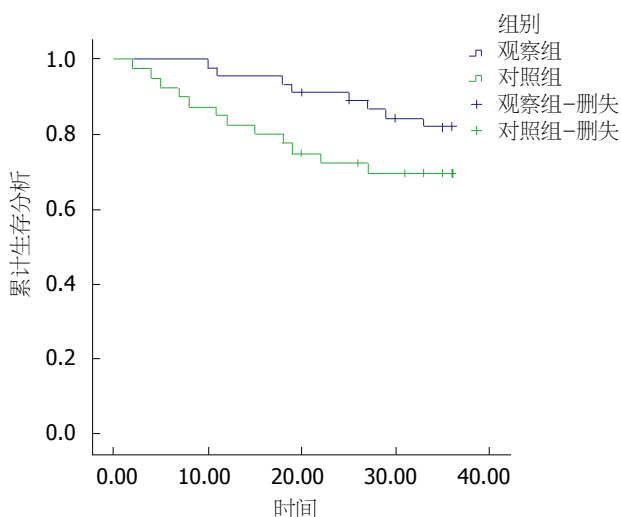


图 1 两组患者的死亡风险分析.

中完全缓解7例, 部分缓解21例, 病情稳定22例, 疾病进展5例, 临床有效率为48.21%, 疾病控制率为92.45%.

2.2 两组患者手术指标及术后恢复情况比较 两组患者手术时间、术中出血量、中转开腹例数、手术切除范围、姑息性手术例数及淋巴结清扫数比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组手术切缘 R_0 切除率明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表2; 两组患者术后下床活动时间、肛门排气时间、术后并发症发生率及住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表3.

2.3 两组患者术后生活质量比较 两组患者入院时KPS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组在化疗结束后3 mo、6 mo KPS评分明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表4.

2.4 两组患者术后化疗期间不良反应情况比较 治疗期

间观察组出现3级以上不良反应发生率为16.07%, 对照组为16.67%, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表5.

2.5 两组患者随访期间生存情况及复发、转移率比较 截止至2017-12, 随访9-46 mo, 中位随访时间为24 mo, 随访期间观察组共出现4例死亡, 10例复发、转移, 对照组出现11例死亡, 19例复发转移, 比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.210, 6.067, P<0.05$), 见表6; Log-rank检验分析显示, 观察组死亡风险明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见图1.

3 讨论

胃癌是常见的消化道肿瘤, 目前手术切除是胃癌的主要治疗方式, 随着腹腔镜技术的不断发展, 腹腔镜辅助胃癌根治术在国内大部分地区得到了推广和认可, 但目前业内关于进展期胃癌采用腹腔镜辅助治疗胃癌根治术的手术效果仍存在一定争议^[7-9]. 上世纪90年代以来, 进展期胃癌术前采用新辅助化疗在国内逐渐开展, 国内外大量研究显示^[10-14], 进展期胃癌患者术前给予新辅助化疗能够有效杀灭微小转移病灶, 提高手术切除率, 增加远期生存效果.

目前国内外学者对于进展期胃癌术前应用新辅助化疗的意义主要体现在^[15,16]: (1)减轻肿瘤组织反应性水肿与周围组织的粘连, 降低肿瘤临床分期, 提高手术切除率, 对于术前评估行根治性手术困难者通过降低临床分期达到行根治性手术的目的; (2)对于患者体内的亚临床病灶进行有效抑制, 降低瘤细胞活性, 减少术中瘤细胞播散的几率, 达到降低术后复发和转移的效果; (3)进展期胃癌的化疗方案多样, 通过术前新辅助化疗可以了解肿瘤细胞对该方案的反应性, 为术后化疗提供参考依据; (4)由于术前胃周围血管和淋巴系统相对完整, 化疗药物可以更加有效的作用于病灶, 优势更加明显.

MAGIC试验作为对新辅助化疗的经典研究证实^[17], 进展期胃癌患者术前首先进行新辅助化疗再行根治性手术期疗效能够得到明显改善. NCCN指南已将进展期胃癌术前行新辅助化疗作为 I 类证据应用于胃癌的治疗方案中^[18]. 本研究结果显示, 观察组术前应用2-4个疗程的新辅助化疗, 其临床有效率为48.21%,

文章亮点

实验背景

随着腹腔镜技术的不断发展, 腹腔镜辅助胃癌根治术在国内大部分地区得到了推广和认可, 但目前业内关于进展期胃癌采用腹腔镜辅助治疗胃癌根治术的手术效果仍存在一定争议. 上世纪90年代以来, 进展期胃癌术前采用新辅助化疗在国内逐渐开展, 但关于术前新辅助化疗的效果如何国内外报道不一, 且缺乏科学证据.

实验动机

指南推荐, 对患有临床分期III期以上、淋巴结活检阳性的进展期胃癌在患者体质允许的情况下推荐术前给予2-4个疗程的新辅助化疗. 本研究旨在探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者预后的影响, 为临床治疗提供科学参考.

实验目标

本研究通过回顾性分析方式, 探讨新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者预后的影响, 为新辅助化疗的应用提供科学依据.

实验方法

回顾性分析我院收治的进展期胃癌患者104例, 根据患者意愿决定是否术前行新辅助化疗, 分为观察组(新辅助化疗+腹腔镜手术组)56例, 对照组(直接行腹腔镜辅助胃癌根治术组)48例, 术后均给予6个疗程XELOX化疗; 观察两组患者临床疗效、手术指标、术后恢复情况、生活质量、化疗期间不良反应发生率及复发、转移率. 本研究的独特之处在于对手术的R₀切除率等详细手术指标进行了分析, 且对两组患者预后进行了短期随访.

实验结果

新辅助化疗术前具有较高的临床有效率及疾病控制率, 且观察组手术切缘R₀切除率明显高于对照组, Log-rank检验分析显示, 观察组死亡风险明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

实验结论

新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌疗效显著, 能够显著提高手术切缘R₀切除率, 改善患者生活质量, 减少复发转移, 提高患者生存期.

展望前景

本研究虽然得出了新辅助化疗+腹腔镜辅助胃癌根治术

疾病控制率为92.45%; 说明术前行新辅助化疗能够有效抑制肿瘤进展, 美国一项回顾性研究也表明^[19], 新辅助化疗在进展期胃癌的治疗中的应用逐年增加. 2006年MAGIC试验是证实胃癌术前新辅助化疗的里程碑, 该试验表明^[20], 术前新辅助化疗可明显改善患者无进展生存(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS), 降低肿瘤分期, 并将5年生存率提高至36%.

进展期胃癌术后复发的主要途径为淋巴转移途径, 尽管目前根治性手术对胃周围淋巴结的清扫越来越彻底, 但仍无法排除肉眼无法识别的亚临床病灶, 胡芑等^[21]人的研究表明, 进展期胃癌术前通过新辅助化疗能够提高R₀切除率, 减少复发和转移. 本研究结果显示, 观察组患者手术切缘R₀切除率明显高于对照组($P < 0.05$), 与国内外学者报道相一致^[22,23]; 笔者团队研究结果还显示, 新辅助化疗并不会延长手术时间, 通过腹腔镜放大视野和超声刀锐性分离、清扫, 不会增加手术难度和风险. 另外, 有研究表明^[24,25], 新辅助化疗可能会增加胃周围组织纤维瘢痕增生, 增加手术风险和并发症. 本研究在其他手术指标方面, 观察组中转开腹例数和姑息性手术例数相比于对照组也较低. 两组患者在围手术期恢复情况比较无差异($P > 0.05$). 在生活质量方面, 观察组术后3 mo、6 mo KPS评分高于对照组, 分析该结果可能是由于观察组患者完全切除比例较高, 患者在生理及心理层面得到了较高的恢复所致. 在术后不良反应发生情况方面, 两者术后出现3级以上不良反应发生率比较无明显差异($P > 0.05$).

法国的FNCLCC研究关于可切除性胃癌和食管胃结合部腺癌术前新辅助化疗结果显示^[26], 新辅助化疗患者在OS、PFS及五年生存率方面均高于单纯手术组患者($P < 0.05$). 但欧洲癌症研究的EORTC研究中结果表明^[27], 新辅助化疗+胃癌根治术于单纯胃癌根治术组在OS和PFS方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 但其亚组结果分析表明, 新辅助化疗+胃癌根治术组5年生存率优势较大. 本研究随访结果显示, 观察组术后复发率和转移率均明显低于对照组, 且COX生存分析显示, 观察组死亡风险明显低于对照组, 与国内外学者报道相一致^[28,29].

本研究虽然得出了新辅助化疗+腹腔镜辅助胃癌根治术能够提高患者疗效, 降低复发转移率, 但仍存在一定局限性, 首先本研究为回顾性分析, 非前瞻性随机对照研究; 另外由于腹腔镜胃癌根治术在我院开展时间较短, 收集病例数有限, 远期疗效尚需要进一步研究.

总之, 新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌疗效显著, 能够显著提高手术切缘R₀切除率, 改善患者生活质量, 减少复发转移, 提高患者生存期.

能够提高患者疗效, 降低复发转移率, 但仍存在一定局限性, 首先本研究为回顾性分析, 非前瞻性随机对照研究; 另外由于腹腔镜胃癌根治术在我院开展时间较短, 收集病例数有限, 远期疗效尚需要进一步研究。

4 参考文献

- 1 帅晓明, 高金波, 刘兴华. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的疗效分析. *中华消化外科杂志* 2016; 15: 241-246 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.007]
- 2 孙震, 李雁. 新辅助化疗治疗进展期胃癌疗效的Meta分析. *武汉大学学报(医学版)* 2015; 36: 393-398 [DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.03.016]
- 3 Jung M, Park SH, Jeon YK, Won JK, Yang HK, Kim WH. Gastrointestinal stromal tumor of unusual phenotype after imatinib treatment: A case report and diagnostic utility of ETV1 mRNA in situ hybridization. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e9031 [PMID: 29245294 DOI: 10.1097/MD.0000000000009031]
- 4 Treese C, Harloff H, Daum S. [FLOT becomes standard neoadjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction and stomach]. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 881-882 [PMID: 29186642 DOI: 10.1055/s-0043-117060]
- 5 熊兵红, 马利, 罗华友. 进展期胃癌新辅助化疗疗效评价: 16个随机试验的荟萃分析. *中国肿瘤* 2016; 25: 559-568 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A012]
- 6 中国腹腔镜胃肠外科研究组. 中国腹腔镜胃癌根治术质量控制专家共识(2017版). *中华消化外科杂志* 2017; 16: 539-547 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.06.001]
- 7 Tu RH, Lin JX, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J, Chen QY, Cao LL, Lin M, Zheng CH, Huang CM. Prognostic significance of postoperative pneumonia after curative resection for patients with gastric cancer. *Cancer Med* 2017; 6: 2757-2765 [PMID: 29076260 DOI: 10.1002/cam4.1163]
- 8 Noble F, Lloyd MA, Turkington R, Griffiths E, O'Donovan M, O'Neill JR, Mercer S, Parsons SL, Fitzgerald RC, Underwood TJ; OCCAMS consortium. Multicentre cohort study to define and validate pathological assessment of response to neoadjuvant therapy in oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1816-1828 [PMID: 28944954 DOI: 10.1002/bjs.10627]
- 9 Yamamoto M, Takahashi T, Serada S, Sugase T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Naka T, Mori M, Doki Y. Overexpression of leucine-rich α 2-glycoprotein-1 is a prognostic marker and enhances tumor migration in gastric cancer. *Cancer Sci* 2017; 108: 2052-2060 [PMID: 28746773 DOI: 10.1111/cas.13329]
- 10 张才华, 吕孝鹏, 孟良. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 23: 961-966 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.19.006]
- 11 邹德芳. 进展期胃癌行新辅助化疗对手术风险及预后的影响. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 104-106 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.01.037]
- 12 Xing X, Jia S, Wu J, Feng Q, Dong B, Li B, Jia Y, Shan F, Li Y, Zhang Y, Hu Y, Wang X, Liu X, Yu W, Zhang L, Bu Z, Wu A, Li Z, Ji J. Clonality analysis of synchronous gastro-oesophageal junction carcinoma and distal gastric cancer by whole-exome sequencing. *J Pathol* 2017; 243: 165-175 [PMID: 28671728 DOI: 10.1002/path.4932]
- 13 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
- 14 Satake H, Kondo M, Mizumoto M, Kotake T, Okita Y, Ogata T, Hatachi Y, Yasui H, Miki A, Imai Y, Ichikawa C, Murotani K, Kotaka M, Kato T, Kaihara S, Tsuji A. Phase I Study of Neoadjuvant Chemotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin for Locally Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 3703-3710 [PMID: 28668863 DOI: 10.21873/anticancer.11742]
- 15 张建斌. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者围手术期免疫功能的影响. *河北医药* 2015; 37: 2904-2907 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.19.006]
- 16 朱跃, 卢文芬. 新辅助化疗联合胃癌D2根治术治疗进展期胃癌有效性分析. *医学理论与实践* 2017; 30: 3650-3652 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.24.023]
- 17 Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, Wilke H, Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81: 183-190 [PMID: 28628843 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027]
- 18 Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Nowak K, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Predictors of overall and recurrence-free survival after neoadjuvant chemotherapy for gastroesophageal adenocarcinoma: Pooled analysis of individual patient data (IPD) from randomized controlled trials (RCTs). *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1550-1558 [PMID: 28551325 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.05.005]
- 19 雷跃华, 杨玉辉, 陈文兴. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效. *临床合理用药* 2017; 10: 5-7 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.30.003]
- 20 刘伟, 安杰, 侯会池. 新辅助化疗加腹腔镜手术治疗进展期胃癌的临床研究. *中国现代普通外科进展* 2015; 18: 733-735 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2015.09.021]
- 21 胡芑, 张红雁. 进展期胃癌的术前新辅助治疗进展. *中国肿瘤* 2017; 26: 544-549 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.07.A009]
- 22 Guo Q, Liu X, Lu L, Yuan H, Wang Y, Chen Z, Ji R, Zhou Y. Comprehensive evaluation of clinical efficacy and safety of celecoxib combined with chemotherapy in management of gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8857 [PMID: 29390421 DOI: 10.1097/MD.0000000000008857]
- 23 Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, Jia Y, Xue K, Miao R, Li Z, Ji J. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0189294 [PMID: 29370182 DOI: 10.1371/journal.pone.0189294]
- 24 Inokuchi M, Nakagawa M, Baogok N, Takagi Y, Tanioka T, Gokita K, Okuno K, Kojima K. Prognostic Significance of High EphA1-4 Expression Levels in Locally Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 1685-1693 [PMID: 29491103 DOI: 10.21873/anticancer.12402]
- 25 Cho JH, Lim JY, Cho JY. Comparison of capecitabine and oxaliplatin with S-1 as adjuvant chemotherapy in stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *PLoS One* 2017; 12: e0186362 [PMID: 29040299 DOI: 10.1371/journal.pone.0186362]
- 26 Terada M, Kinoshita T, Kaito A, Sugita S, Watanabe M, Hayashi R. Evaluation of the prognostic factors in patients with pT3N0 or pT1N2-3 gastric cancer: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Today* 2018; 48: 325-332 [PMID: 28993997 DOI: 10.1007/s00595-017-1592-9]
- 27 Pattison S, Mitchell C, Lade S, Leong T, Busuttill RA, Boussioutas A. Early relapses after adjuvant chemotherapy suggests primary chemoresistance in diffuse gastric cancer.

PLoS One 2017; 12: e0183891 [PMID: 28922362 DOI: 10.1371/journal.pone.0183891]
28 Cao Y, Liu H, Li H, Lin C, Li R, Wu S, Zhang H, He H, Zhang W, Xu J. Association of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Protein Expression With Postoperative Prognosis and Adjuvant Chemotherapeutic Benefits Among Patients With Stage II or III Gastric Cancer. *JAMA*

Surg 2017; 152: e173120 [PMID: 28903131 DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3120]
29 Nelen SD, van Putten M, Lemmens VEPP, Bosscha K, de Wilt JHW, Verhoeven RHA. Effect of age on rates of palliative surgery and chemotherapy use in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 1837-1846 [PMID: 28791679 DOI: 10.1002/bjs.10621]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)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)

规范化疼痛护理干预对胃癌晚期患者癌痛及生活质量的影响

李银英, 潘路佳

李银英, 潘路佳, 浙江省新昌县人民医院肿瘤中心 浙江省新昌
312500

李银英, 主管护师, 主要从事临床护理.

作者贡献分布: 李银负责课题设计及论文撰写; 潘路佳负责资料分析.

通讯作者: 李银英, 主管护师, 312500, 浙江省新昌县鼓山中路117号, 浙
江省新昌县人民医院肿瘤中心. y197810lyy@163.com

收稿日期: 2018-02-26

修回日期: 2018-04-03

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of standardized pain nursing intervention on cancer pain and quality of life in advanced gastric cancer patients

Yin-Ying Li, Lu-Jia Pan

Yin-Ying Li, Lu-Jia Pan, Cancer Center of Xinchang People's Hospital in Zhejiang Province, Xinchang 312500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yin-Ying Li, Nurse-in-Charge, Cancer Center of Xinchang People's Hospital in Zhejiang Province, 117 Gushan Road, Xinchang 312500, Zhejiang Province, China. y197810lyy@163.com

Received: 2018-02-26

Revised: 2018-04-03

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To explore the effect of standardized pain nursing

intervention on the numerical rating scale (NRS) score and quality of life in advanced gastric cancer patients with cancer pain.

METHODS

A total of 63 advanced gastric cancer patients with cancer pain were selected at the Xinchang People's Hospital, and they were randomly divided into either a control group (31 cases) or an observation group (32 cases). The control group was given routine nursing intervention, and the observation group was given standardized pain nursing intervention on the basis of routine nursing. After 6 mo of intervention, patients' compliance, NRS score, and satisfaction with pain were compared between the two groups. The quality of life scores of the two groups were also compared.

RESULTS

The total compliance rate of the observation group was 93.75% (30/32), which was higher than that of the control group [70.97% (22/31), $P < 0.05$]. After intervention, the NRS scores of the two groups were significantly lower than those before intervention, and the NRS score of the observation group (2.80 ± 0.67) was significantly less than that of the control group (4.50 ± 0.48) ($P < 0.05$). The rate of satisfaction with pain control in the observation group was 90.63% (29/32), which was higher than that in the control group [70.97% (22/31), $P < 0.05$]. The scores of psychological function, physical function, material life state, social function, and other dimensions in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Standardized pain nursing intervention can reduce the pain level in advanced gastric cancer patients with cancer

pain and improve patients' compliance, satisfaction with pain control, and quality of life.

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

Key Words: Cancer pain; Advanced gastric cancer; Standardized pain nursing intervention; Numerical rating scale score; Quality of life

Li YY, Pan LJ. Effect of standardized pain nursing intervention on cancer pain and quality of life in advanced gastric cancer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 790-795 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/790.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.790>

摘要

目的

探讨规范化癌痛护理干预对胃癌晚期癌痛患者数字疼痛强度量表(numerical rating scale, NRS)评分及生活质量的影响。

方法

选取浙江省新昌县人民医院收治的63例胃癌晚期癌痛患者, 依照随机数字表法分组, 对照组31例, 观察组32例, 对照组给予常规护理干预, 观察组于常规护理基础上进行规范化癌痛护理干预, 干预6 mo后观察比较两组遵医行为、NRS评分及疼痛控制满意度, 并统计两组干预前后生活质量评分。

结果

观察组总依从率为93.75%高于对照组70.97%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 干预后两组NRS评分较干预前显著降低, 且观察组NRS评分 2.80 ± 0.67 小于对照组 4.50 ± 0.48 , 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组疼痛控制满意度为90.63%高于对照组70.97%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组干预后心理功能、躯体功能、物质生活状态及社会功能各维度评分高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

规范化癌痛护理干预可减轻胃癌晚期癌痛患者疼痛程度, 且干预后癌痛治疗依从性高、癌痛控制满意度高, 有助于提高患者生活质量。

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

关键词: 胃癌晚期癌痛; 规范化疼痛护理; 数字疼痛强度量表评分; 生活质量

核心提要: 对一般状态良好且可耐受放化疗的胃癌患者, 临床多推荐采用放化疗治疗, 但临床研究实践操作

中发现多数患者伴有一定的癌痛症状, 影响放化疗进程及效果, 需给予一定的癌痛干预. 本研究主要探讨在胃癌晚期癌痛患者中, 通过给予规范化疼痛护理, 与常规护理方案的比较.

李银英, 潘路佳. 规范化疼痛护理干预对胃癌晚期患者癌痛及生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 790-795 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/790.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.790>

0 引言

胃癌为全球范围内发病率及病死率均较高的一种恶性肿瘤疾患, 患者多伴有不同程度的癌痛症状, 有统计数据显示在胃癌总患病率中中重度癌痛发生率高50%, 无法耐受的重度癌痛发生率高达30%, 且随着胃癌病情进展, 疼痛发生率逐渐增加, 不仅使患者身体承受疼痛折磨, 且对患者情绪及心理造成极大影响, 致使其出现忧郁等不良情绪, 而消极情绪直接影响患者后续治疗^[1-5]. 有学者指出对胃癌晚期癌痛患者给予规范、合理的护理干预, 不仅可缓解患者疼痛程度, 减轻其身心负担, 且可增强其战胜疾病的信心, 提高治护依从性, 有助于强化疼痛控制效果^[6]. 学者刘玉^[7]研究指出对胃癌患者进行规范化、针对性癌痛护理, 可缓解患者癌痛程度, 引导其以乐观心态面对癌痛症状, 建立患者对抗癌痛的信心, 干预后治疗依从性高达97.5%; 但对于癌痛控制满意度及干预后生活质量的影响临床鲜有研究. 基于此本研究将规范化癌痛护理干预应用于胃癌晚期癌痛患者, 探析其对患者数字疼痛强度量表(Numerical rating scale, NRS)评分、癌痛控制满意度及生活质量的影响. 结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料: 选取我院2015-6/2017-3收治的63例胃癌晚期癌痛患者, 依照随机数字表法分组, 对照组31例, 观察组32例, 两组性别、年龄、体质量、病程等基线资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1, 且本研究经我院伦理委员会审批通过.

1.1.2 选取标准: 纳入标准: (1)与《外科学》中胃癌诊断标准相符合, 且均伴有针刺痛及轻触痛^[8]; (2)临床分期为III-IV期; (3)知情同意本研究. 排除标准: (1)预计生存期不足3 mo者; (2)伴有肺结核等传染性疾患或其他恶性肿瘤者; (3)肿瘤发生脑转移者; (4)对止痛药物过敏或存在药物滥用史者; (5)存在严重心理障碍或认知功能障碍或精神疾患; (6)有酒精依赖史者.

表 1 两组一般资料比较

分组	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	体质量(kg)	病程(mo)
观察组	32	49.80 ± 10.07	19/13	61.41 ± 5.40	9.48 ± 4.20
对照组	31	48.70 ± 10.10	18/13	60.50 ± 5.31	9.70 ± 4.01
t/χ^2 值	/	0.433	0.011	0.674	0.213
P 值	/	0.667	0.916	0.503	0.832

1.2 方法

1.2.1 对照组: (1)简单为患者介绍胃癌晚期癌痛发生原因及目前治疗措施, 并解答患者提出的问题及内心疑惑, 指导其合理用药、科学饮食, 告知患者严格遵医嘱服药重要性, 提高其服药依从性; (2)密切关注患者生命体征, 若有异常征象出现则及时告知医生, 并协助医生处理; (3)疼痛难耐者给予适量盐酸羟考酮缓释片等止痛药物干预。

1.2.2 观察组: 在对照组基础上实施规范化癌痛护理干预: (1)组建小组. 由护士长、护士、医生、麻醉师、心理咨询师组成癌痛护理小组, 依据医院自制癌痛知识认知程度量表评估组员对癌痛知识认知程度, 发现组员知识欠缺环节, 并根据其欠缺情况制定培训计划; 对组员进行癌痛知识及癌痛护理技能培训, 包含癌痛特点、对患者的心理疏导、镇痛药物合理使用、镇痛效果评价等, 1次/wk集体培训, 共培训3wk; (2)疼痛评估. 责任护士采用NRS量表对患者疼痛状况进行评估, 评估内容包括疼痛性质、疼痛持续时间、疼痛部位、疼痛程度及相关并发症等; 评估患者功能活动、心理状况及家庭情况等社会支持系统; (3)健康教育及心理干预. 告知患者个体化多模式镇痛方案、目前镇痛治疗取得的进展, 叮嘱其无需忍受胃癌所带来的疼痛, 若有疼痛及时告知医生, 进行镇痛处理; 鼓励患者说出自身癌痛感受, 通过倾诉、宣泄等方式缓解其心理压力及疼痛感; 告知患者焦虑、抑郁等负性心理情绪对疼痛的影响, 并指导其掌控自身心理情绪调控方法, 如引导患者读报纸与杂志书刊、打太极拳、听音乐、看幽默视频等方式转移其注意力, 必要时可采用催眠疗法干预; (4)放松训练. 指导患者自双拳至四肢放松训练, 吸气时握紧双拳, 呼气时缓缓放松双拳及四肢, 进行放松训练时可依据患者欣赏水平播放患者喜欢听的音乐, 控制40-50分贝音量; (5)药物干预. 依据患者疼痛程度及疼痛特点给予相应镇痛药物止痛, 用药当天采用观看科教片、讲解等方式告知患者癌痛镇痛药物使用剂量、注意事项、可能出现的毒副反应及相应处理措施; 服药后严密观察患者使用镇痛药物后止痛效果及有无出现药物毒副反应, 若出现异常则即刻停止使用,

并及时告知医生对镇痛药物剂型、剂量进行调整; 用药1 wk评估镇痛效果、询问患者感受, 了解其用药过程中遇到的问题, 对其所提出问题进行针对性解答, 若镇痛效果不理想则告知医生, 对用药方案及用药剂量进行调整, 给药时应严格遵循个体化原则; (6)社会支持. 与患者家属沟通, 使其认识到家庭成员的支持对缓解患者疼痛影响, 号召其参与到临床护理工作中, 多陪伴、支持患者; 定期组织胃癌癌痛患者病友交流会, 让癌痛缓解或控制者上台分享自身经验, 促进病友间的交流沟通, 减轻其心理压力; (7)延伸癌痛护理. 建立癌痛患者档案及疼痛热线, 1次/wk电话随访或家庭随访, 了解患者癌痛控制情况, 对其不良生活行为习惯予以纠正; 建立出院癌痛患者QQ交流群, 微信公众号, 定期上传胃癌癌痛相关知识, 解决患者遇到的问题。

1.3 评定标准 对癌痛治疗方案不了解, 偶尔服药或病情加重时方才服药为不依从; 可在护理人员督促下定时定量服药, 但偶有(1次及以上)不按剂量服药或漏服情况为部分依从; 严格遵医嘱定时定量按照癌痛三阶梯原则(非阿片类止痛药物-弱阿片类止痛药-强阿片类止痛药)治疗为完全依从. 总依从率 = (部分依从+完全依从)/总例数 \times 100%。

1.4 观察指标 (1)癌痛治疗依从性; (2)采用NRS量表评估两组干预前后癌痛控制情况, 总分10分, 1-3分为轻度疼痛; 4-6分为中度疼痛; \geq 7分为重度疼痛^[9]; (3)采用医院自行设计的满意度调查问卷评估两组对疼痛控制满意度, 总分100分, $<$ 70分为不满意; 70-90分为一般满意; \geq 91分为非常满意. 满意度 = (一般满意+非常满意)/总例数 \times 100%; (4)采用生活质量综合评定问卷(GQLI/74)评估两组干预前后生活质量, 包含心理功能、躯体功能、物质生活状态及社会功能4个维度, 评分越高则生活质量越好^[10]。

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

2 结果

2.1 遵医行为 观察组总依从率93.75%高于对照组

表 2 两组遵医行为比较 n (%)

分组	例数	不依从	部分依从	完全依从	总依从率
观察组	32	2 (6.25)	10 (31.25)	20 (62.50)	30 (93.75)
对照组	31	9 (29.03)	7 (22.58)	15 (48.39)	22 (70.97)
χ^2 值	/	/	/	/	5.671
P 值	/	/	/	/	0.017

表 3 两组NRS评分比较 (mean \pm SD, 分)

分组	例数	干预前	干预后	t 值	P 值
观察组	32	6.70 \pm 0.33	2.80 \pm 0.67	29.539	0.000
对照组	31	6.60 \pm 0.39	4.50 \pm 0.48	18.905	0.000
t 值	/	1.100	11.545	/	/
P 值	/	0.276	0.000	/	/

表 4 两组疼痛控制满意度比较 n (%)

分组	例数	不满意	一般满意	非常满意	满意度
观察组	32	3 (9.38)	9 (28.13)	20 (62.50)	29 (90.63)
对照组	31	9 (29.03)	10 (32.26)	12 (38.71)	22 (70.97)
χ^2 值	/	/	/	/	3.946
P 值	/	/	/	/	0.047

表 5 两组生活质量评分比较 (mean \pm SD, 分)

时间	分组	例数	躯体功能	物质生活状态	心理功能	社会功能
干预前	观察组	32	56.50 \pm 5.23	58.70 \pm 5.34	56.50 \pm 5.03	50.20 \pm 4.20
	对照组	31	56.10 \pm 5.39	58.50 \pm 5.65	56.90 \pm 5.33	50.80 \pm 4.62
	t 值	/	0.299	0.144	0.306	0.540
	P 值	/	0.766	0.886	0.760	0.591
干预后	观察组	32	72.70 \pm 9.76	74.20 \pm 10.61	72.40 \pm 10.59	71.02 \pm 9.75
	对照组	31	63.30 \pm 8.51	65.90 \pm 9.33	63.70 \pm 9.43	60.10 \pm 5.70
	t 值	/	4.069	3.293	3.440	5.404
	P 值	/	0.000	0.002	0.001	0.000

70.97% ($P < 0.05$, 见表2).

2.2 NRS评分 两组干预后NRS评分低于干预前, 且观察组NRS评分 2.80 ± 0.67 小于对照组 4.50 ± 0.48 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表3).

2.3 疼痛控制满意度 观察组疼痛控制满意度90.63%高于对照组70.97% ($P < 0.05$, 见表4).

2.4 生活质量 观察组干预后心理功能 72.40 ± 10.59 、躯体功能 72.40 ± 10.59 、物质生活状态 72.40 ± 10.59 及社会功能 71.02 ± 9.75 各维度评分高于对照组 ($P < 0.05$, 见表5).

3 讨论

胃癌癌痛是晚期胃癌患者发生率较高的一种伴随症状, 严重的疼痛影响患者多系统功能, 加速其病情进展, 加重患者身心负担, 为导致晚期胃癌患者自杀的主要原因之一^[11,12]. 阿片类药物止痛为癌痛患者首选治疗措施, 但长期服药及药物引发的毒副作用, 导致其治疗依从性差, 镇痛效果不佳. 现代护理学认为良好的护理不仅强化治疗效果, 缓解患者疼痛程度, 且可提高患者生活质量^[13]; 学者袁丽等^[14]研究发现护理干预可降低晚期癌痛患者阿片类药物不良反应发生率, 提高生

存质量.

3.1 常规护理及不足 常规护理干预仅限于胃癌癌痛疾病知识讲解、止痛处理、饮食指导等, 虽可减轻患者疼痛程度, 提高其对癌痛知识认知, 但难以从根本上消除患者负性心理情绪, 影响其战胜癌痛的信心, 难以调动患者抗癌、抗痛积极性, 影响后续治疗; 此外常规护理护理人员单方面灌输, 存在护理人员与患者沟通不足的缺憾, 形成灌输多、反馈少局面, 无法满足患者对护理的要求, 护理效果不理想^[15-18]. 本研究对部分患者进行常规护理干预后发现患者总依从率仅为70.97%, 平均NRS评分为4.50分±0.48分, 处于中度疼痛状态, 癌痛控制效果不理想, 因此临床亟待寻找更具有针对性、更全面、科学的护理措施, 提高癌痛控制效果.

3.2 规范化癌痛护理 学者汪迎春等^[9]研究指出癌痛护理可缓解胃癌患者疼痛程度, 提高患者生活质量, 干预后总依从率高达97.5%. 本研究对观察组患者实施规范化癌痛护理干预后发现, 患者总依从率高达93.75%, 这可能是因为相比于常规护理干预, 规范化癌痛护理更具有针对性, 不仅重视基础护理, 且重视患者的情绪变化, 注重患者主诉及护患、医患之间的互动, 弥补了常规护理干预单方面灌输、缺乏沟通的不足, 通过癌痛相关知识讲解, 进而提高患者对胃癌晚期癌痛的认知, 纠正的错误观念, 提高其战胜疾病的信心, 充分调动患者治护积极性, 自觉养成良好生活行为习惯; 而心理干预可消除患者抑郁、焦虑等负性情绪, 促使其以积极乐观心态积极配合医护人员治护工作. 有研究指出癌痛药物可使90%左右的患者疼痛症状得到改善, 从根本上减轻患者疼痛感^[20]; 而患者疼痛程度、疼痛特点与镇痛药物使用剂型、剂量息息相关, 规范化癌痛护理采用非阿片类止痛药物-弱阿片类止痛药-强阿片类止痛药三阶梯给药方式, 使癌痛药物的临床使用更加规范化、科学化, 减少因滥用镇痛药物所致不良反应发生; 同时通过指导患者观看科教片、叮嘱用药注意事项等一系列干预, 可降低药物毒副反应发生率, 即使有毒副反应征象出现而服药后的严密观察可及早发现异常、及时处理, 防范于未然, 尽可能减少毒副反应的发生; 而用药后镇痛效果评估, 有助于医生及时调整用药方案, 相比于常规干预更加灵活、安全.

3.3 健康教育与癌痛关系及相关护理 有学者指出只有使患者充分了解胃癌癌痛治疗状况、治疗流程、疼痛评估对止痛处理的重要性, 让其正确诉说自身疼痛状况, 才能有效控制其癌痛症状^[21]. 胃癌晚期癌痛患者由于顾虑家庭、个人形象等因素影响, 对疼痛多采用忍耐行为, 致使其寝食难安, 降低生活质量及机体抵抗能

力, 导致病情恶化. 规范化癌痛护理通过为患者介绍胃癌癌痛病因、病史及可能引发的并发症、目前镇痛进展, 使其认识到癌痛是可控的, 促使患者倾诉内心真实感受, 不仅可提高患者治护依从性, 且有助于临床对患者癌痛程度进行更准确的评估及针对性镇痛处理, 进而有效控制疼痛, 减少癌痛相关并发症发生. 此外通过号召家属参与到胃癌癌痛护理工作中等干预, 为患者提供强大的社会支持系统, 使其真切感受到来自家庭及社会的关怀, 有助于患者更好的适应角色转变, 缓解癌痛所带来的心理压力, 提高其癌痛治疗依从性, 进而有效缓解癌痛.

本研究发现干预后观察组NRS评分较干预前显著降低, 且小于对照组, 提示对胃癌晚期癌痛患者给予规范化癌痛护理干预, 可缓解患者疼痛程度; 同时本研究发现观察组疼痛控制满意度及各维度生活质量(心理功能、躯体功能、物质生活状态、社会功能)评分高于对照组, 旨在说明规范化癌痛护理干预可提高胃癌晚期癌痛患者对疼痛控制的满意度, 有助于改善患者生活质量. 此外本研究未对规范化癌痛护理措施对原发病胃癌的影响进行研究, 有待临床完善研究方案作进一步研究探讨.

总之, 规范化癌痛护理干预应用于胃癌晚期癌痛患者, 效果显著, 可减轻患者疼痛程度, 提高治疗依从性及疼痛控制满意度, 改善生活质量, 值得临床推广应用.

文章亮点

实验背景

胃癌晚期癌痛为晚期胃癌患者常见并发症, 发病率高、病死率高, 不仅加重患者身体疼痛折磨, 且加重其心理负担. 确切有效的护理干预对缓解患者机体疼痛程度, 改善其负性心理情绪, 维持有序的后续治疗意义重大.

实验动机

本研究主要探讨在胃癌晚期癌痛患者中, 通过给予规范化疼痛护理干预, 与常规护理干预在遵医行为、数字疼痛强度量表(numerical rating scale, NRS)评分、疼痛控制满意度、生活质量等指标上进行对比, 以期临床提供参考资料.

实验目标

观察规范化疼痛护理干预在胃癌晚期癌痛患者NRS评分、遵医行为、疼痛控制满意度、生活质量等指标上是否优于常规护理干预.

实验方法

分析2015-06/2017-03期间,新昌县人民医院收治的63例胃癌晚期癌痛患者,依照随机数字表法分为常规护理的对照组与实施规范化疼痛护理干预的观察组,对比两组患者遵医行为、疼痛控制满意度、NRS评分及生活质量等指标。

实验结果

给予胃癌晚期癌痛患者规范化疼痛护理干预在疼痛控制满意度,遵医行为,NRS评分及生活质量等指标上优于常规护理干预。

实验结论

本研究新发现规范化疼痛护理干预应用于胃癌晚期癌痛患者优于常规护理干预。对于胃癌晚期癌痛患者,可使用规范化疼痛护理干预。

展望前景

本研究样本量小,尚需多中心、大样本的临床研究。本研究未来研究的方向是多中心、大样本的前瞻性的研究,并对两组患者的预后进行长期随访研究。本研究未来研究的最佳方法可对常规护理后效果不佳患者,实施规范化疼痛护理,观察其遵医行为等指标。

4 参考文献

- Hillard JR, Graham DY. It is not all black and white: Future incidence of stomach cancer will be substantially higher than projected due to the effects of immigration and increasing Hispanic and Asian populations in the United States. *Cancer* 2015; 121: 4266-4267 [PMID: 26280930 DOI: 10.1002/cncr.29629]
- 明学海. 复方苦参注射液治疗胃癌疼痛的临床观察. *湖北中医杂志* 2013; 35: 17-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0704.2013.07.009]
- Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, Sohn I, Jung SH, Choi MG, Lee JH, Bae JM, Kim S, Kim ST, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3130-3136 [PMID: 25559811 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3930]

- 陈毓雯, 徐静, 杨丽华. 耳穴贴压结合时间疗法干预胃癌疼痛的效果评价. *护理研究* 2017; 31: 471-473 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.04.024]
- 杜娟, 王晓南, 杨燕, 张菁菁, 王丽. 运用“舒适干预”模式减少胃癌患者癌性疼痛的研究. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 1566-1568 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.14.033]
- 邓利彬, 王羽, 李坊铭, 陈友玲. 规范化护理干预对癌痛患者心理与生活质量的影响. *护理实践与研究* 2016; 13: 136-138 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2016.10.065]
- 刘玉. 疼痛护理对癌性疼痛患者生活质量的影响. *中国伤残医学* 2016; 24: 133-134 [DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2016.06.100]
- 陈孝平, 汪建平. *外科学*. 第8版. 北京: 人民卫生出版社 2013; 360-364
- 赵松峰, 张亚玲, 张晓, 师秀琴, 张祥, 张晓坚. 盐酸羟考酮缓释片治疗胃癌患者中重度癌痛的临床疗效观察. *肿瘤基础与临床* 2016; 29: 341-342 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2016.04.020]
- 陈毓雯, 王晓庆. 胃癌疼痛病人生活质量及影响因素的调查分析. *护理研究* 2013; 27: 1076-1079 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.012.008]
- 王静, 陶榕, 吴广银, 夏令杰, 复方苦参注射液和芬太尼透皮贴剂联合治疗老年晚期胃癌癌性疼痛的疗效. *中华老年医学杂志* 2017; 36: 677-679 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.06.018]
- 散洁. 个体化护理干预在癌痛患者使用阿片类药物镇痛中的应用. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 1350-1352 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.12.038]
- 李凤霞, 朱立霞, 杨敏. 综合护理干预对癌痛患者药物镇痛效果的影响. *齐鲁护理杂志* 2013; 19: 54-55 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2013.15.025]
- 袁丽, 谭清和, 陆勤美, 张慎芳, 葛晓霞, 吉冬丽. 护理干预减少晚期癌痛患者阿片类药物不良反应的效果. *中华现代护理杂志* 2013; 19: 505-508 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2013.05.003]
- 何佩仪, 龚小云, 陶彩豪, 雷娟娟. 延续性护理干预对癌痛患者服药依从性及疼痛治疗效果的影响. *广州医药* 2015; 46: 55-57 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2015.01.018]
- 宋福婷, 张万华, 李宁宁, 万晓旭, 杨斌妮, 王英峰. 规范化癌痛护理干预对晚期癌痛患者焦虑抑郁及生活质量的影响. *中国临床研究* 2017; 30: 1432-1434 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.10.039]
- 毋茜. 优质护理干预在癌痛管理中的效果观察. *山西医药杂志* 2017; 46: 2527-2530 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.20.045]
- 王玉玲. 癌症患者疼痛护理干预的效果观察. *河南职工医学院学报* 2013; 25: 192-193 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9276.2013.02.040]
- 汪迎春, 姜海燕. 癌痛护理对胃癌患者疼痛程度的影响. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 888-890 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.06.033]
- 王彩丽, 王春妃. 心理干预与健康教育支持对老年肺癌患者癌痛及生活质量的影响. *中国老年学杂志* 2015; 35: 4893-4895 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.17.075]
- 方妍. 三阶梯疗法及护理干预对癌痛患者生活质量的影响. *中国卫生标准管理* 2016; 7: 197-199 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2016.16.126]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



超声造影技术与核磁共振成像在肝外胆管癌诊断中的价值对比

朱伟年

朱伟年, 浙江省长兴中医院超声科 浙江省长兴市 313100

朱伟年, 副主任医师, 研究方向为超声诊断与介入治疗.

作者贡献分布: 此课题的设计、研究过程、数据分析及本论文写作由朱伟年完成.

通讯作者: 朱伟年, 副主任医师, 313100, 浙江省湖州市长兴长吕大道99号, 浙江省长兴中医院超声科. zhu146238736@163.com

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-03-30

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging in extrahepatic cholangiocarcinoma

Wei-Nian Zhu

Wei-Nian Zhu, Department of Ultrasound, Changxing Traditional Chinese Medicine Hospital, Changxing 313100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Nian Zhu, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Changxing Traditional Chinese Medicine Hospital, 99 Changzhou Avenue, Changxing 313100, Zhejiang Province, China. zhu146238736@163.com.

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-03-30

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To compare the value of contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of

extrahepatic cholangiocarcinoma (EHCC).

METHODS

Forty-six patients with extrahepatic cholangiocarcinoma (ECHH group) diagnosed at our hospital from January 2015 to December 2017 were enrolled. Forty-six patients with extrahepatic bile duct stones (CBDS group) and 46 patients with pancreatic head carcinomas or duodenum papilla disease (PD group) were also included. All patients underwent B-mode ultrasonography (BUS), CEUS, and MRI. Using the pathological diagnosis as the "gold standard", the receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to compare the diagnostic efficacy (including diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value) of the three examination methods for EHCC.

RESULTS

There was no significant difference between CEUS and MRI in the arterial phase ($\chi^2 = 1.105, P = 0.602$). CEUS showed low enhancement in 86.96% and 100.00% of patients in the portal phase and delayed phase, respectively, which were significantly higher than those of MRI (13.04% and 13.04%, respectively; $\chi^2 = 50.261, 70.769; P = 0.000, 0.000$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of MRI and CEUS for the diagnosis of EHCC was higher than that of BUS (0.924, 0.897 vs 0.690). The diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of BUS for EHCC were significantly lower than those of CEUS ($\chi^2 = 0.175, 0.066, 11.467, 37.260, 6.328; P = 0.000, 0.010, 0.001, 0.000, 0.012$) and MRI ($\chi^2 = 0.227, 0.098, 13.378, 41.170, 9.082; P = 0.000, 0.002, 0.000, 0.000, 0.003$). There was no significant difference in the diagnostic efficacy of CEUS and MRI for EHCC

($\chi^2 = 0.464, 0.383, 0.000, 0.001, 0.334; P = 0.496, 0.536, 1.000, 0.972, 0.563$).

CONCLUSION

CEUS has high value in the diagnosis of EHCC and can be used as an important complement to MRI.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Magnetic resonance imaging; Extrahepatic cholangiocarcinoma; Sensitivity and specificity

Zhu WN. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 796-802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/796.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.796>

摘要

目的

评价应用超声造影技术(contrast - enhanced ultrasound, CEUS)与核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)诊断中的效果差异。

方法

选择2015-01/2017-12间我院确诊的肝外胆管癌患者46例(ECHH组), 并选择同时期确诊的肝外胆管结石46例(CBDS组)以及胰头癌/十二指肠乳头疾病患者46例(PD组), 分别使用B超(B-mode ultrasonography, BUS)、CEUS和MRI检查, 以病理学诊断作为“金标准”, 应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)比较三种检查方式对于ECHH的诊断价值以及诊断效能(包括诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值等)。

结果

CEUS和MRI在动脉期的增强水平间不存在统计学差异($\chi^2 = 1.105, P = 0.602$); CEUS在门脉期和延迟期显示低增强的比例分别为86.96%和100.00%, 明显高于MRI的13.04%和13.04%($\chi^2 = 50.261, 70.769; P = 0.000, 0.000$)。ROC曲线显示, 应用MRI和CEUS诊断肝外胆管癌的曲线下面积(area under curve, AUC = 0.924, 0.897)较高, 而BUS较低(AUC = 0.690)。BUS诊断肝外胆管癌的准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均显著低于CEUS($\chi^2 = 0.175, 0.066, 11.467, 37.260, 6.328; P = 0.000, 0.010, 0.001, 0.000, 0.012$)和MRI($\chi^2 = 0.227, 0.098, 13.378, 41.170, 9.082; P = 0.000, 0.002, 0.000, 0.000, 0.003$), CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的各项诊断效能间不存在统计学差异($\chi^2 = 0.464, 0.383, 0.000, 0.001, 0.334; P =$

0.496, 0.536, 1.000, 0.972, 0.563)。

结论

超声造影技术在肝外胆管癌诊断中具有较高的价值, 可以作为与核磁共振成像的重要补充。

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

关键词: 超声造影技术; 核磁共振成像; 肝外胆管癌; 敏感性与特异性

核心提要: 本研究通过对比不同类型肝外胆管疾患以及十二指肠乳头周围病变患者的常规超声、超声造影以及核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描图像, 分析上述疾病的影像学特点, 探究不同影像学检查方式对于诊断肝外胆管癌的诊断效能, 结果显示超声造影的诊断效能与MRI增强扫描相当。

朱伟年. 超声造影技术与核磁共振成像在肝外胆管癌诊断中的价值对比. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 796-802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/796.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.796>

0 引言

肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)是一种相对少见的消化系统肿瘤, 腺癌是其主要的组织类型, 根据解剖学位置(以胆囊管和肝总管汇合处为分界)可以分为肝门部胆管癌和远端胆管癌^[1]。由于肝外胆管癌早期表现缺乏特异性, 发生位置较深(特别是远端胆管癌), 且与周围组织的毗邻关系较为密切, 和肝外胆管结石以及胰头癌/十二指肠乳头疾病的鉴别诊断较为困难, 早期确诊率较低。增强核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是目前EHCC主要的检查方式, 但其存在一定的应用限制, 且经济性较差; 超声检查是肝胆系统疾病常用的检查方法, 结合多普勒技术和实施造影技术, 超声造影技术(contrast - enhanced ultrasound, CEUS)能够较好地反应病变组织的血供以及周围浸润情况, 在肝细胞肝癌^[2]、结肠癌^[3]等消化道疾病和卵巢癌^[4]以及前列腺癌^[5]等其他系统疾病的诊断中有较好的应用价值^[6]。为了探究应用CEUS与MRI在EHCC诊断中的效果差异, 我院对46例EHCC患者和92例胆管相关疾病患者进行了一项横断面分析, 报告如下:

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2017-12月间我院确诊的肝外胆管癌患者46例(ECHH组), 纳入标准: (1)经术后病理学检查确诊的肝外胆管癌患者^[7]; (2)病灶均为单发; (3)

表 1 基本资料 (n = 46)

指标	EHCC组	CBDS组	PD组	F/χ^2	P
年龄 (岁)	50.62 ± 4.18	51.33 ± 5.59	49.93 ± 5.33	0.877	0.418
性别, n (%)					
男性	28 (60.87)	25 (54.35)	23 (50.00)	1.156	0.282
女性	18 (39.13)	21 (45.65)	23 (50.00)		
BMI (kg/m ²)	22.24 ± 1.46	23.04 ± 1.89	22.51 ± 1.55	2.821	0.063

术前未进行化疗后放疗. 排除标准: (1)合并肝癌、胆囊癌等其他肿瘤; (2)对本研究所用造影剂过敏或存在严重过敏倾向; (3)存在MRI检查禁忌症; (4)合并心脏病、重度肺高压和严重肺部疾患的患者. 此外, 选择同时期确诊的肝外胆管结石46例(CBDS组); 选择胰头癌患者16例, 十二指肠乳头炎患者30例作为PD组. 所有患者均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 BUS常规检查: 使用Affiniti 50彩色超声多普勒系统(荷兰Philips)及其配套S4-2超声探头(频率4-2 MHz); 患者扫描前空腹8 h, 充分暴露腹部后, 取平卧位和右侧卧位, 常规扫描肝脏、胆管、胆囊和胰腺等结构, 明确病灶的位置、大小、形态以及与周围组织的关系.

1.2.2 CEUS检查: 在BUS常规扫描的基础上, 给予超声造影剂注射用六氟化硫微泡(商品名声诺维, 瑞士Bracco Suisse, 国药准字J20030117 s, 59 mg), 在使用前向瓶内注入无菌氯化钠注射液5 mL, 然后用力振摇, 直至冻干粉完全分散, 将微泡混悬液抽吸至注射器后应立即注入外周静脉(一般为肘部静脉). 在注入超声造影剂后分别在动脉期(注射后10-30 s)、门脉期(31-120 s)和延迟期(注射120 s以后)进行扫描, 生成时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC).

1.2.3 MRI增强扫描: 应用HDi型1.5T超导型磁共振成像系统(美国GE Healthcare)进行扫描, 患者检查前空腹8 h, 取平卧位, 行包括脂肪饱和的T1加权序列和脂肪抑制的T2WI序列在内的MRI平扫, 并做上腹部冠状位、横断位和矢状位检查. 在平扫后行增强扫描, 使用MRI造影剂钆喷酸葡胺注射液(商品名马根维显, 德国拜耳医药保健, 国药准字J20080065, 剂量为0.2 mL/kg, 经肘部静脉注射以3 mL/s的速度团注. 注入造影剂后分别在动脉期(注射后20-25 s)、门脉期(70-90 s)和延迟期(注射120-180 s以后)进行扫描.

1.2.4 图像判读: 图像的研读均采用双盲法. 超声诊断由2名高年资超声专业主治医师分别判读; MRI诊断由2名高年资MRI专业主治医师分别判读, 如果诊断结果存在明显差异, 则由1名副主任医师或主任医师共同商讨后做出诊断.

1.3 评价指标 比较CEUS和增强MRI在不同时期(动脉

期、门脉期和延迟期)的强化水平(分为高增强、等增强和低增强3个等级)的差异, 以病理学诊断作为“金标准”, 应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)比较三种检查方式对于ECHH的诊断价值以及诊断效能. 诊断效能(包括诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值等). 准确率 = 诊断符合人数/总例数 × 100%, 敏感性 = 真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数) × 100%, 特异性 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数) × 100%, 阳性预测值 = 真阳性人数/(真阳性人数+假阳性人数) × 100%, 阴性预测值 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阴性人数) × 100%.

统计学处理 采用软件SPSS23.0进行数据处理, 计量资料以均数±标准差(mean±SD)的形式表示, 组间比较采用方差分析, 两两比较采用SNK法; 计数资料采用例数(构成比)n(%)的形式表示, χ^2 检验比较组间差异. 直线回归模型探究指标间的相关性; 采用ROC曲线评价预测效能, 绘制ROC曲线图, 并计算曲线下面积(area under curve, AUC)及其95%CI、标准误和P值. 以 $P < 0.05$ 认为具有统计学差异.

2 结果

2.1 应用BUS、CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的典型图像 图1A为BUS模糊显示下的远端胆总管(CBD)以及肿瘤(黄色箭头所指位置). 图1B为CEUS图像, 可见CEUS下清晰显示的CBD远端肿瘤, 肿瘤形状不规则, 且呈不均匀增强(黄色箭头所指位置); 肿瘤的上缘是扩大的胃(白色箭头所指), 近端边界是扩张的远端CBD(白色箭头所指); 远端边界是扩大的十二指肠(白色箭头所指); 图1-c为脂肪饱和的T1加权的增强MRI图像, 冠状位下可见CBD远端靠近近腹部的肿瘤强化灶(黄色箭头所指位置).

2.2 CEUS和MRI不同时期增强水平的对比 CEUS和MRI在动脉期的增强水平间不存在统计学差异($\chi^2 = 1.105, P = 0.602$); CEUS在门脉期和延迟期显示低增强的比例分别为86.96%和100.00%, 明显高于MRI的13.04%和13.04%($\chi^2 = 50.261, 70.769; P = 0.000, 0.000$), 见表2.

表 2 超声造影技术和核磁共振成像不同时期增强水平的对比 n (%)

检查方法	动脉期			门脉期			延迟期		
	高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强
MRI	30 (65.22)	10 (21.74)	6 (13.04)	0 (0.00)	6 (13.04)	40 (86.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	46 (100.00)
CEUS	33 (71.74)	8 (17.39)	5 (10.87)	10 (21.74)	30 (65.22)	6 (13.04)	28 (60.87)	12 (26.09)	6 (13.04)
χ^2		1.105			51.130			70.769	
P		0.602			0.000			0.000	

CEUS: 超声造影技术; MRI: 核磁共振成像。

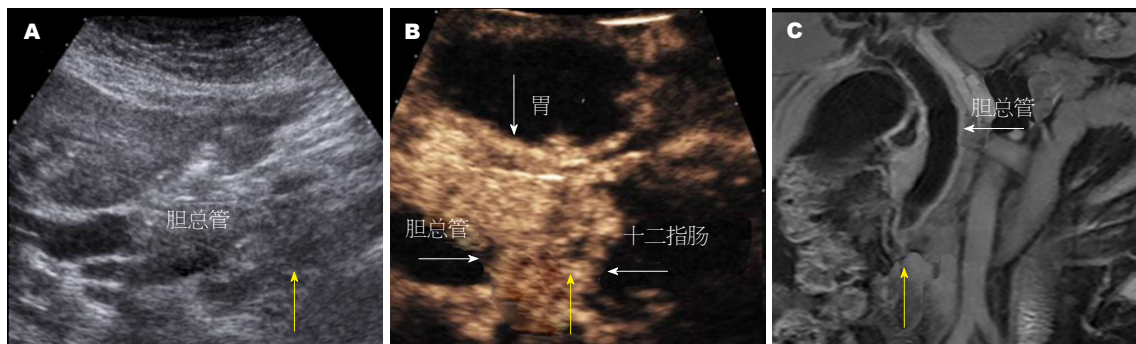


图 1 应用不同检查方法诊断肝外胆管癌的典型图像。A: BUS图像; B: CEUS图像; C: MRI图像。BUS: B超; CEUS: 超声造影技术; MRI: 核磁共振成像。

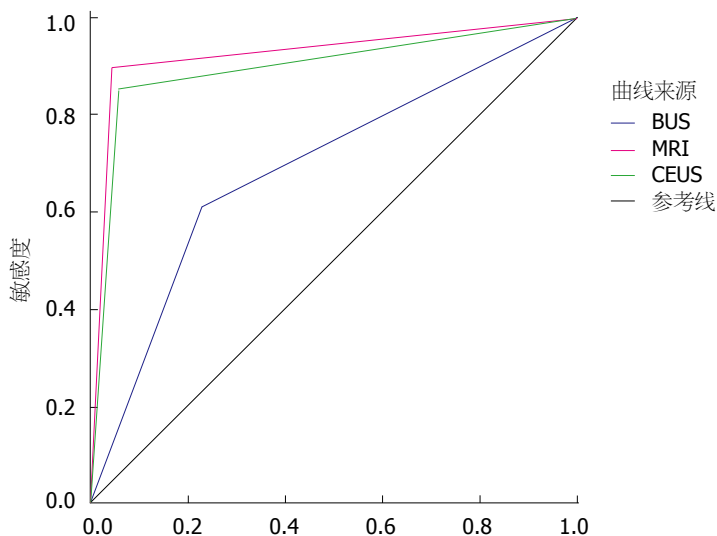


图 2 应用B超、超声造影技术和核磁共振成像诊断肝外胆管癌的受试者工作曲线。

2.3 应用BUS、CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的ROC曲线 ROC曲线显示,应用MRI和CEUS诊断肝外胆管癌的曲线下面积(AUC = 0.924, 0.897)较高,而BUS较低(AUC = 0.690),详见图2,表3。

2.4 应用BUS、CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的诊断效能 BUS诊断肝外胆管癌的准确率、敏感性、特异度、阳性预测值和阴性预测值均显著低于CEUS($\chi^2 = 0.175$, 0.066, 11.467, 37.260, 6.328; $P = 0.000$, 0.010, 0.001,

0.000, 0.012)和MRI($\chi^2 = 0.227$, 0.098, 13.378, 41.170, 9.082; $P = 0.000$, 0.002, 0.000, 0.000, 0.003), CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的各项诊断效能间不存在统计学差异($\chi^2 = 0.464$, 0.383, 0.000, 0.001, 0.334; $P = 0.496$, 0.536, 1.000, 0.972, 0.563),见表4。

3 讨论

尽管EHCC是一种发病率较低的肿瘤,但其起病隐匿,

表 3 应用B超、超声造影技术和核磁共振成像诊断肝外胆管癌的曲线下面积

检验结果变量	区域	标准误差	P	95%CI	
				下限	上限
BUS	0.690	0.050	0.000	0.593	0.787
MRI	0.924	0.029	0.000	0.866	0.982
CEUS	0.897	0.034	0.000	0.830	0.963

BUS: B超; MRI: 核磁共振成像; CEUS: 超声造影技术.

表 4 都应用B超、超声造影技术和核磁共振成像诊断肝外胆管癌的诊断效能

诊断方式	准确率	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
BUS	71.74% ^{ac}	60.87% ^{ac}	77.17% ^{ac}	57.14% ^{ac}	79.78% ^{ac}
MRI	93.48%	89.13%	95.65%	91.11%	94.62%
CEUS	91.30%	84.78%	94.57%	88.64%	92.55%

^a $P < 0.05$, 与MRI比较; ^c $P < 0.05$, 与CEUS相比. BUS: B超; MRI: 核磁共振成像; CEUS: 超声造影技术.

恶性程度较高^[8], 5年生存率不足20%^[9], 而近年来的流行病学研究显示, EHCC的发病率呈明显的升高趋势^[10]. 早期发现和治疗有助于提高EHCC的治疗效果, 改善患者的生活质量和生存预期^[11]. 超声技术是一种快捷、经济和简便的肝胆系统疾病筛查方式; CEUS通过结合超声造影剂, 能够克服普通超声以及多普勒技术应用的局限^[12,13], 实时、动态连续地呈现出组织的微循环灌注水平, 将超声技术由形态学成像向功能性成像过渡^[14].

本研究通过对46例EHCC患者以及92例胆道疾病、十二指肠乳头疾病和胰腺疾病患者分别进行普通超声、CEUS和增强MRI检查, 由图1可以看出, 三种检查方式均能较好地反应检查区域的解剖学结构、病变位置和形态特点; 而与普通超声相比, CEUS和增强MRI可以通过造影剂的动态变化, 更好地反应肿瘤组织的血供情况, 还可以进一步明确病变界限以及浸润程度, 为临床治疗提供更加全面的证据^[15]. 此外, 通过对比CEUS和MRI在不同时期的增强水平, 结果显示, CEUS和MRI在动脉期的增强水平间不存在统计学差异($P > 0.05$), 但CEUS在门脉期和延迟期显示低增强的比例分别均明显高于MRI, 这与超声造影所应用造影剂与增强MRI的类型不同有关^[6]. 目前临床广泛应用的为第二代超声造影剂, 其主要成分为内含六氟化硫(SF₆)气体的微泡^[17], 此类型造影剂的稳定性高, 在低机械指数造影模式下, SF₆与超声波发生背向散射效应以及非线性效应, 从而为实时超声成像提供了基础^[18]. CT、MR所使用的造影剂相比, 超声造影剂是一种纯血池造影剂, 其平均直径为

2.5 μm , 故可以进入微血管而无法由血管内皮细胞的间隙进入组织^[19]. 由于超声造影剂不能进入组织, CEUS在门脉期和延迟期无增强显示, 从而可以更好地反映病变与正常组织的差异^[20], 这与增强CT和MRI扫描中常用的造影剂存在明显的差异^[21], 且其检查费用较低, 更实用于治疗评价和随访^[22,23].

ROC曲线是评价诊断方法的常用统计学工具, ROC曲线显示, 应用MRI和CEUS诊断肝外胆管癌的曲线下面积(AUC = 0.924, 0.897)较高且无明显差异, 而BUS较低(AUC = 0.690). 而对比3种检查方式的诊断效能, CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的准确率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值均显著高于BUS, CEUS和MRI诊断肝外胆管癌的各项诊断效能间不存在统计学差异. 这提示应用CEUS诊断EHCC的诊断效果不劣于增强MRI, 而CEUS快速、简便、经济等优点则更适用于初步诊断和筛查, 且CEUS对于胆管结石、狭窄等情况具有更好的敏感性, 这可以与MRI形成有效的互补^[24]. Zhang等^[25]对包含远端胆总管癌、胆总管结石、胰头癌和十二指肠疾患的181例患者所进行的研究还显示, CEUS可以提高对于普通B超扫描无法显示的壶腹周围病变情况, 其诊断效能与增强MRI类似, 可以作为MRI的一种有效补充, Sparchez等^[26]研究也得出了类似结论. Granata等^[27]对肝转移癌患者分别应用CEUS和增强MRI检查后指出, CEUS在胆管转移癌的诊断中的效能与MRI相似, 且对病灶形态的区分尚存在一定的优势.

总之, 超声造影技术在肝外胆管癌诊断中具有较高的价值, 可以作为与核磁共振成像的重要补充.

文章亮点

实验背景

肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)为较为少见的消化系统肿瘤,由于其发生位置较深,与周围组织的毗邻关系较为密切,早期诊断较为困难,远期预后较差。

实验动机

为了提高EHCC的早期诊断能力,寻找核磁共振增强扫描的补充替代方案,为早期筛查和存在核磁共振增强扫描禁忌的患者提供新的诊断途径。

实验目标

本研究旨在分析不同类型肝外胆管疾患以及十二指肠乳头周围病变患者的常规超声、超声造影以及核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描图像的特征,评估常用检查方式对于诊断EHCC的效能,为指导临床应用提供参考。

实验方法

本研究通过对比不同类型肝外胆管疾患以及十二指肠乳头周围病变患者的常规超声、超声造影以及MRI增强扫描图像,比较上述疾病的MRI和CEUS影像学特点(特别是不同增强时期的特点),应用ROC曲线评价不同影像学检查方式对于诊断EHCC的诊断效能。

实验结果

超声造影技术在EHCC以及十二指肠乳头周围病变诊断中能够较好地反应病变情况,其诊断效能与核磁共振增强扫描相近。

实验结论

本研究通过对常用的检查手段在EHCC以及十二指肠乳头周围病变诊断时的图像特点进行分析,证实了不同检查对于此类疾病的显像特点;其中,超声造影技术在EHCC诊断中具有较高的价值,其在不同强化周期中的影像学表现与核磁共振增强扫描存在差异,可以较好地反应病变组织的微循环情况,能够作为与核磁共振成像的重要补充。

展望前景

本研究为小样本、单中心回顾性研究,诊断方式采用定性诊断,后期研究可继续扩大样本量和医院范围,并对超声造影时间-强度曲线的指标进行定量分析,为定量诊断提供依据。

4 参考文献

- 1 Torgeson A, Lloyd S, Boothe D, Cannon G, Garrido-Laguna I, Whisenant J, Lewis M, Kim R, Scaife C, Tao R. Chemoradiation Therapy for Unresected Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 4001-4008 [PMID: 29043526 DOI: 10.1245/s10434-017-6131-9]
- 2 Jin C, Zhang XY, Li JW, Li C, Peng W, Wen TF, Luo Y, Lu Q, Zhong XF, Zhang JY, Yan LN, Yang JY. Impact of tumor size and cirrhotic background for differentiating HCC and ICC with CEUS: does it matter for patients undergoing hepatectomy? *Oncotarget* 2017; 8: 83698-83711 [PMID: 29137375 DOI: 10.18632/oncotarget.19624]
- 3 顾世明, 袁韬. 胃充盈和经静脉超声造影双重检查法诊断胃间质瘤. *中华超声影像学杂志* 2011; 20: 826-827 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2011.09.036]
- 4 周文格. CDFI与CEUS对卵巢肿瘤的临床对比研究. *中国超声医学杂志* 2013; 29: 474-476 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2013.05.033]
- 5 金晶, 戚庭月. 超声造影在前列腺癌诊疗中的研究进展. *中华泌尿外科杂志* 2015; 35: 798-800 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.10.023]
- 6 刘晓城, 李程博, 闫林林, 姜昊, 姜慧杰. 不同影像学检查方法在胆管癌诊治中的价值及局限性. *中华全科医师杂志* 2016; 15: 74-78 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2016.01.023]
- 7 国际肝胆胰学会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 胆管癌诊断与治疗——外科专家共识. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 12-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.003]
- 8 Goral V. Cholangiocarcinoma: New Insights. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18: 1469-1473 [PMID: 28669153 DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.6.1469]
- 9 Ahn DH, Bekaii-Saab T. Biliary cancer: intrahepatic cholangiocarcinoma vs. extrahepatic cholangiocarcinoma vs. gallbladder cancers: classification and therapeutic implications. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8: 293-301 [PMID: 28480068 DOI: 10.21037/jgo.2016.10.01]
- 10 Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, Van Dyke AL, Koshiol J, Graubard BI, McGlynn KA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS One* 2017; 12: e0186643 [PMID: 29049401 DOI: 10.1371/journal.pone.0186643]
- 11 中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会; 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会. 肝脏及胆道恶性肿瘤多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 32-34 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2017.01.001]
- 12 Battaglia V, Cervelli R. Liver investigations: Updating on US technique and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Eur J Radiol* 2017; 96: 65-73 [PMID: 29103478 DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.08.029]
- 13 Pandey P, Lewis H, Pandey A, Schmidt C, Dillhoff M, Kamel IR, Pawlik TM. Updates in hepatic oncology imaging. *Surg Oncol* 2017; 26: 195-206 [PMID: 28577726 DOI: 10.1016/j.suronc.2017.03.007]
- 14 D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: W56-W66 [PMID: 26102419 DOI: 10.2214/AJR.14.14203]
- 15 赵莹莹, 李永杰, 李东, 李杰, 陈鸣. 超声造影与动态增强磁共振成像观察局限性子宫腺肌病微波消融治疗效果及分析. *中华医学超声杂志(电子版)* 2017; 14: 314-318 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.04.016]
- 16 Kim TK, Noh SY, Wilson SR, Kono Y, Piscaglia F, Jang HJ, Lyschik A, Dietrich CF, Willmann JK, Vezeridis A, Sirlin CB. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging

reporting and data system (LI-RADS) 2017 - a review of important differences compared to the CT/MRI system. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23: 280-289 [PMID: 28911220 DOI: 10.3350/cmh.2017.0037]

17 Gulati M, King KG, Gill IS, Pham V, Grant E, Duddalwar VA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1982-1996 [PMID: 25588715 DOI: 10.1007/s00261-015-0348-5]

18 Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue. *Ultrasonography* 2018; 37: 25-35 [PMID: 28830058 DOI: 10.14366/usg.17037]

19 Ran L, Zhao W, Zhao Y, Bu H. Value of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP): A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7463 [PMID: 28700485 DOI: 10.1097/MD.0000000000007463]

20 Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. CEUS: An essential component in a multimodality approach to small nodules in patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1623-1635 [PMID: 26092406 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.05.020]

21 Cantisani V, Wilson SR. CEUS: Where are we in 2015? *Eur J Radiol* 2015; 84: 1621-1622 [PMID: 26093473 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.05.028]

22 Feng C, Hu B, Hu B, Chen L, Li J, Huang J. Comparative study of conventional US, contrast enhanced US and enhanced MR for the follow-up of prostatic radiofrequency ablation. *Exp Ther Med* 2017; 13: 3535-3542 [PMID: 28588677 DOI: 10.3892/etm.2017.4399]

23 Schuler A, Reuss J, Delorme S, Hagendorff A, Giesel F. [Costs of clinical ultrasound examinations - an economical cost calculation and analysis]. *Ultraschall Med* 2010; 31: 379-386 [PMID: 20183779 DOI: 10.1055/s-0029-1245283]

24 Fontán FJ, Reboredo ÁR, Siso AR. Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Bile Duct Obstruction. *Ultrasound Int Open* 2015; 1: E12-E18 [PMID: 27689143 DOI: 10.1055/s-0035-1555880]

25 Zhang T, Su ZZ, Wang P, Wu T, Tang W, Xu EJ, Ju JX, Quan XY, Zheng RQ. Double contrast-enhanced ultrasonography in the detection of perianapillary cancer: Comparison with B-mode ultrasonography and MR imaging. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1993-2000 [PMID: 27776651 DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.08.021]

26 Tang S, Huang L, Wang Y, Wang Y. Contrast-enhanced ultrasonography diagnosis of fundal localized type of gallbladder adenomyomatosis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 99 [PMID: 26239485 DOI: 10.1186/s12876-015-0326-y]

27 Granata V, Fusco R, Catalano O, Avallone A, Palaia R, Botti G, Tatangelo F, Granata F, Cascella M, Izzo F, Petrillo A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance, computed tomography and contrast enhanced ultrasound in radiological multimodality assessment of peribiliary liver metastases. *PLoS One* 2017; 12: e0179951 [PMID: 28632786 DOI: 10.1371/journal.pone.0179951]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

早期含益生菌肠内营养支持方案对重型颅脑损伤患者血清白蛋白水平、炎症细胞因子及GCS评分的影响

刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱晓, 陈亮, 陈钟樑, 沈峥

刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱晓, 陈亮, 陈钟樑, 沈峥, 浙江医院神经外科
浙江省杭州市 310013

刘伟贤, 住院医师, 主要从事脑外伤和脑肿瘤的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、实验研究及论文写作由刘伟贤负责; 龚杰、赵东、汤朱晓、陈亮、陈钟樑及沈峥负责数据分析与病例随访。

通讯作者: 刘伟贤, 住院医师, 310013, 浙江省杭州市灵隐路12号, 浙江医院神经外科. zhongggwan@126.com
电话: 0571-81595277

收稿日期: 2018-02-03

修回日期: 2018-03-16

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of different early nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale score in patients with severe craniocerebral injury

Wei-Xian Liu, Jie Gong, Dong Zhao, Zhu-Xiao Tang, Liang Chen, Zhong-Liang Chen, Zheng Shen

Wei-Xian Liu, Jie Gong, Dong Zhao, Zhu-Xiao Tang, Liang Chen, Zhong-Liang Chen, Zheng Shen, Department of Neurosurgery, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Xian Liu, Resident Physician, Department of Neurosurgery, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, 12 Lingyin Road, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. zhongggwan@126.com

Received: 2018-02-03

Revised: 2018-03-16

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To compare the effect of different nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale (GCS) score in patients with severe craniocerebral injury (SCCI).

METHODS

The clinical data of 150 patients with SCCI treated from April 2012 to April 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 70 patients were given general enteral nutrition support in the early stage (control group), and 80 patients were given early enteral nutrition support program containing probiotics (observation group). The two groups of patients were compared in serum protein levels, inflammatory cytokines, GCS score, and other indicators.

RESULTS

At weeks 1 and 2 after treatment, serum protein levels (39.22 ± 2.58 vs 35.03 ± 1.91 , 41.31 ± 2.61 vs 36.92 ± 1.93 , $P < 0.05$) and hemoglobin levels (103.68 ± 11.56 vs 94.19 ± 10.81 , 107.32 ± 11.41 vs 95.12 ± 10.87 , $P < 0.05$) were significantly higher and the levels of IL-6, TNF- α , D-lactate, and PCT (week 1: 87.33 ± 18.61 vs 113.76 ± 20.35 , 6.28 ± 1.06 vs 8.22 ± 1.58 , 1.25 ± 0.21 vs 2.39 ± 0.46 , 4.15 ± 0.86 vs 7.12 ± 1.01 ; week 2: 85.35 ± 17.32 vs 110.91 ± 18.93 , 5.92 ± 1.01 vs 8.31 ± 1.61 , 1.09 ± 0.19 vs 2.28 ± 0.37 , 4.105 ± 0.71 vs 7.08 ± 1.22 ; $P < 0.05$) were significantly lower in the observation group than in the control group. GCS scores at weeks 1 and 2 were significantly higher in the observation group than in the control group (12.08 ± 1.52 vs 10.28 ± 1.37 , 13.26 ± 1.72 vs 11.31 ± 1.41 , $P < 0.05$). The hospitalization time, hospitalization cost, enteral nutrition time, and in-hospital mortality were significantly lower in the observation group than in the

control group (21.28 ± 7.16 vs 27.43 ± 8.23 , 8.38 ± 1.96 vs 11.65 ± 2.67 , 17.66 ± 5.71 vs 23.19 ± 7.33 , 16.25% vs 28.57% , $P < 0.05$). The GOS score at 6 mo after discharge was significantly higher in the observation group than in the control group (4.32 ± 1.25 vs 3.11 ± 0.91 , $P < 0.05$).

CONCLUSION

The early use of probiotics-containing enteral nutrition regimens in patients with SCCI can significantly improve nutritional status, reduce inflammatory response, and improve GCS score.

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

Key Words: Brain injury; Enteral nutrition; Probiotics

Liu WX, Gong J, Zhao D, Tang ZX, Chen L, Chen ZL, Shen Z. Effect of different early nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale score in patients with severe craniocerebral injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 803-809 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.803>

摘要

目的

比较在重型颅脑损伤患者中早期应用不同营养支持方案, 对其血清白蛋白、炎症细胞因子和GCS评分的影响。

方法

回顾性分析2012-04/2017-04期间150例重型颅脑损伤患者的临床资料, 其中70例患者在早期给予普通肠内营养支持方案, 作为对照组; 80例患者在早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 作为观察组。比较两组患者的血清白蛋白水平、炎症细胞因子及GCS评分。

结果

治疗后1、2 wk, 观察组患者的血清白蛋白水平分别为 39.22 ± 2.58 、 41.31 ± 2.61 , 高于对照组的 35.03 ± 1.91 、 36.92 ± 1.93 , 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的血红蛋白水平分别为 103.68 ± 11.56 、 107.32 ± 11.41 , 高于对照组的 94.19 ± 10.81 、 95.12 ± 10.87 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后1 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值分别为 87.33 ± 18.61 、 6.28 ± 1.06 、 1.25 ± 0.21 、 4.15 ± 0.86 , 低于对照组的 113.76 ± 20.35 、 8.22 ± 1.58 、 2.39 ± 0.46 、 7.12 ± 1.01 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后2 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值分别为 85.35 ± 17.32 、 5.92 ± 1.01 、 1.09 ± 0.19 、 4.05 ± 0.71 , 低于对照组的 110.91

± 18.93 、 8.31 ± 1.61 、 2.28 ± 0.37 、 7.08 ± 1.22 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后1、2 wk, 观察组患者的GCS评分分别为 12.08 ± 1.52 、 13.26 ± 1.72 , 高于对照组的 10.28 ± 1.37 、 11.31 ± 1.41 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的住院时间、住院费用、肠内营养时间及住院期间死亡率分别为 21.28 ± 7.16 、 8.38 ± 1.96 、 17.66 ± 5.71 、 16.25% , 低于对照组的 27.43 ± 8.23 、 11.65 ± 2.67 、 23.19 ± 7.33 、 28.57% , 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者出院后6 mo的GOS评分为 4.32 ± 1.25 , 高于对照组的 3.11 ± 0.91 , 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

结论

在重型颅脑损伤患者中早期应用含益生菌的肠内营养治疗方案, 能够显著改善患者的营养状态, 减轻炎症反应, 提高患者的GCS评分。

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

关键词: 颅脑损伤; 肠内营养; 益生菌

核心提要: 重型颅脑损伤具有起病急骤、病情变化快、致残致死率高的特点, 给家庭和社会带来沉重的负担。在发生重型颅脑损伤时, 机体常常释放大量的炎症因子, 导致全身炎症反应综合症, 加重病情, 延缓患者的康复。肠内营养中加入相应的底物来促进颅脑损伤患者的康复是国内外学者的研究热点。

刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱晓, 陈亮, 陈钟樾, 沈峥. 早期含益生菌肠内营养支持方案对重型颅脑损伤患者血清白蛋白水平、炎症细胞因子及GCS评分的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 803-809 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.803>

0 引言

重型颅脑损伤(severe craniocerebral injury, SCCI)指的是因直接或间接外力作用在颅脑部位, 引起的颅脑组织受到损害的损伤^[1]。包括多发颅骨骨折、颅内血肿、脑挫裂伤等, 具有起病急骤、病情变化快、致残致死率高的特点, 给家庭和社会带来沉重的负担。大量研究证实, SCCI患者多处于高代谢及应激状态, 会引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能紊乱, 使胃肠黏膜处于低血流灌注状态, 极易引起胃肠黏膜屏障功能减退, 出现胃肠黏膜溃疡、糜烂^[2]; 在发生SCCI时, 机体常常释放大量的炎症因子, 导致全身炎症反应综合症, 加重病情, 延缓患者的康复。SCCI患者的营养支持方案是促进患者康复的重要环节, 众多学者认为, 在SCCI早期予以肠内营养支持能够显著改善患者的营养状态, 减轻炎

表 1 患者一般情况比较

分组	性别		年龄(岁)	格拉斯哥评分
	男	女		
对照组 (n = 70)	36	34	41.8 ± 7.0	7.09 ± 0.81
观察组 (n = 80)	41	39	40.6 ± 6.9	7.11 ± 0.83
P值	>0.05		>0.05	>0.05

性反应, 促进患者的更快康复^[3]. 在肠内营养中加入相应的底物来促进颅脑损伤患者的康复是国内外学者的研究热点, 希望通过合适的营养方案促进患者度过危险期, 改善预后. 益生菌是指定植于机体肠道内有益于宿主的活性微生物, 能够拮抗有害菌, 促进消化、帮助营养物质的吸收, 减轻炎症反应, 改善免疫状态. 有报道, 在胃肠等手术后应用取得良好效果^[4], 本研究探讨在SCCI患者中, 早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 对其营养状态、炎症因子、GCS评分的影响, 期为临床应用提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象2012-04/2017-04浙江医院收治的重型颅脑损伤患者, 均有明确的外伤史, 经过CT检查确诊, 格拉斯哥(Glasgow, GCS)评分在6-8分之间, 符合重型颅脑损伤的诊断标准^[5], 均行开颅血肿清除+去骨瓣减压术. 排除标准: 并发消化道损伤或患有消化道疾病史; 并发严重大出血、其他组织、器官伴有复合伤; 血流动力学不稳定; 甲亢、糖尿病、肾功能不全. 对所选研究对象进行回顾性分析, 根据治疗方式不同分为两组, 70例患者在早期给予普通肠内营养支持方案, 将其作为对照组, 80例患者在早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 将其作为观察组. 对照组患者有20例患者死亡, 观察组患者有13例患者死亡而退出临床研究. 对照组患者中, 男36例, 女34例, 年龄28-68岁, 平均年龄41.8岁±7.0岁, GCS评分平均6.7分±1.1分; 观察组患者中, 男41例, 女39例, 年龄25-66岁, 平均年龄40.6岁±6.9岁, GCS评分平均为6.9分±1.2分.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规治疗, 包括脱水降颅压、抑酸、止血等药物治疗. 患者在入院后次日均予以留置胃管补充营养, 对照组给予肠内营养, 肠内营养制剂为百普力混悬液(江苏无锡纽迪希亚制药有限公司), 能量密度为1.0 kcal/mL, 匀速泵入, 当天泵入总量500 mL, 泵速30-50 mL/h, 次日泵入总量1000 mL, 泵速50-60 mL/h, 第三日泵入总量1500-2000 mL, 泵速80-1000 mL/h, 两周为一个疗程, 直至患者意识恢复能

够经口进食, 每日营养、液体不足部分经肠外补充; 观察组除按照上述方案给予百普力混悬液, 另服用双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊制药公司生产), 6 g/d, 两周为一个疗程, 直至患者意识恢复能够经口进食, 每日营养、液体不足部分经肠外补充.

1.2.2 检测内容: 治疗前、治疗后1、2 wk检测患者的血清白蛋白及血红蛋白值, 使用酶联免疫吸附法检测两组患者的白介素-6(interleukin-6, IL-6)及TNF- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)值、改良酶学分光光度法检测D-乳酸值、定量免疫发光法检测降钙素原(procalcitonin, PCT)值; 在上述时间点记录两组患者的GCS评分值; 记录两组患者的住院时间、住院费用、住院期间死亡情况, 在出院6 mo后对两组患者进行随访, 使用格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)评分^[6]评价两组患者的预后: 5分: 术后恢复较好; 4分: 术后轻度残疾; 3分: 术后重度残疾; 2分: 术后轻度残疾; 1分: 死亡.

统计学处理 用SPSS17.0软件, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验进行统计分析, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况比较 两组组患者的性别构成、平均年龄及格拉斯哥评分, 无统计学意义(P>0.05, 表1).

2.2 治疗前后血清白蛋白、血红蛋白水平比较 治疗前, 两组患者的血清白蛋白及血红蛋白水平无明显差异(P>0.05); 在治疗后1、2 wk, 观察组患者的血清白蛋白水平分别为39.22±2.58、41.31±2.61, 高于对照组的35.03±1.91、36.92±1.93, 差异均具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者的血红蛋白水平分别为103.68±11.56、107.32±11.41, 高于对照组的94.19±10.81、95.12±10.87, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 治疗前后IL-6值、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值比较 治疗前, 两组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值无明显差异(P>0.05); 治疗后1 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值分别为87.33±18.61、6.28±1.06、1.25±0.21、4.15±0.86, 低于对照

表 2 治疗前后血清白蛋白、血红蛋白水平比较 (g/L, mean ± SD)

分组	血清白蛋白			血红蛋白		
	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk
对照组 (n = 50)	32.31 ± 2.18	35.03 ± 1.91	36.92 ± 1.93	92.36 ± 12.26	94.19 ± 10.81	95.12 ± 10.87
观察组 (n = 67)	32.91 ± 2.69	39.22 ± 2.58	41.31 ± 2.61	93.86 ± 11.67	103.68 ± 11.56	107.32 ± 11.41
t值	1.568	12.226	12.581	0.823	5.622	4.43
P值	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 3 治疗前后IL-6、TNF-α值、D-乳酸值及PCT值比较 (mean ± SD)

项目	对照组 (n = 50)			观察组 (n = 67)		
	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk
IL-6 (pg/mL)	143.31 ± 21.56	113.76 ± 20.35	110.91 ± 18.93	141.87 ± 20.91	87.33 ± 18.61 ^a	85.35 ± 17.32 ^c
TNF-α (pg/mL)	14.91 ± 2.69	8.22 ± 1.58	8.31 ± 1.61	15.06 ± 2.61	6.28 ± 1.06 ^a	5.92 ± 1.01 ^c
D-乳酸 (mmol/L)	3.06 ± 0.58	2.39 ± 0.46	2.28 ± 0.37	3.12 ± 0.52	1.25 ± 0.21 ^a	1.09 ± 0.19 ^c
PCT (μg/L)	10.88 ± 2.01	7.12 ± 1.01	7.08 ± 1.22	10.12 ± 2.21	4.15 ± 0.86 ^a	4.05 ± 0.71 ^c

^aP<0.05与对照组治疗后1 wk比较; ^cP<0.05与对照组治疗后2 wk比较.

表 4 治疗前后GCS评分比较 (mean ± SD)

分组	GCS评分		
	治疗前	治疗后1 wk	治疗后2 wk
对照组 (n = 50)	7.09 ± 0.81	10.28 ± 1.37	11.31 ± 1.41
观察组 (n = 67)	7.11 ± 0.83	12.08 ± 1.52	13.26 ± 1.72
t值	0.155	7.632	7.726
P值	>0.05	<0.05	<0.05

表 5 住院时间、住院费用、肠内营养时间住院期间死亡率比较 (mean ± SD)

分组	住院时间 (d)	住院费用 (万)	肠内营养时间 (d)	住院期间死亡 (%)
对照组 (n = 70)	27.43 ± 8.23	11.65 ± 2.67	23.19 ± 7.33	20 (28.57)
观察组 (n = 80)	21.28 ± 7.16	8.38 ± 1.96	17.66 ± 5.71	13 (16.25)
t值	4.894	8.618	5.186	3.303
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组的113.76±20.35、8.22±1.58、2.39±0.46、7.12±1.01, 差异具有统计学意义(P<0.05); 在治疗后2 wk, 观察组患者的IL-6、TNF-α值、D-乳酸值及PCT值分别为85.35±17.32、5.92±1.01、1.09±0.19、4.05±0.71, 低于对照组的110.91±18.93、8.31±1.61、2.28±0.37、7.08±1.22, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表3).

2.4 治疗前后GCS评分比较 治疗前, 两组患者的GCS评分无明显差异(P>0.05); 治疗后1、2 wk, 观察组患者的GCS评分分别为12.08±1.52、13.26±1.72, 高于对照组的10.28±1.37、11.31±1.41, 差异有统计学意义

(P<0.05, 表4).

2.5 住院时间、住院费用、肠内营养时间、住院期间死亡率比较 观察组患者的住院时间、住院费用、肠内营养时间及住院期间死亡率分别为21.28±7.16、8.38±1.96、17.66±5.71、16.25%, 明显低于对照组的27.43±8.23、11.65±2.67、23.19±7.33、28.57%, 差异均有统计学意义(P<0.05, 表5).

2.6 出院6月后GOS评分比较 观察组患者出院后6月的GOS评分显著高于对照组(4.32±1.25 vs 3.11±0.91), 差异具有统计学意义(P<0.05).

3 讨论

SCCI时, 患者处于高代谢、高分解的应激状态, 其静息状态下能量消耗较正常高30%以上, 蛋白质的消耗量尤为明显, 蛋白质的消耗过多使患者的免疫功能下降, 影响患者的康复, 引起其他组织器官的损害^[5]; 且SCCI患者多伴有程度不同的意识障碍, 无法正常进食, 极易出现营养代谢紊乱。SCCI患者胃肠蠕动减少, 胃肠道血流灌注减少, 引起胃肠黏膜萎缩, 会减弱胃肠屏障功能, 无法抵御病原微生物的入侵; SCCI患者均伴有程度不同的高颅压状态及体内缺氧, 胃肠道黏膜会发生低氧肿胀, 进一步降低胃肠屏障的正常防御功能^[6,7]。据李巧霞等^[8]报道, 在机体处于营养不良、免疫功能紊乱的状态下, 病原微生物极易在患者体内快速繁殖, 体内炎症因子级联放大, 引起炎症反应。炎症细胞因子的爆发性反应会引起胃肠道黏膜的继发性损伤, 引起胃肠道黏膜的功能紊乱, 引起恶性循环, 甚至发生脓毒血症及多器官衰竭综合征而引起死亡^[9]。及时、合理、充分有效的营养支持方案能够为SCCI患者提供能量支持, 补充机体发挥正常功能所需要的蛋白, 是患者康复的重要条件。

众多国内外指南推荐在SCCI患者中早期进行肠内营养支持^[10,11]。肠内营养方案符合机体的生理状态, 有利于肠道吸收, 一方面能够维护胃肠黏膜的屏障功能, 为肠道提供各种营养素, 预防胃肠黏膜萎缩, 另一方面能够刺激胃肠道的蠕动, 增加胃肠道内的血流灌注, 改善SCCI患者的代谢紊乱状态及负氮平衡, 减少肠外营养引起的消化性并发症^[12]。据刘军等^[13]报道, SCCI患者胃肠道黏膜功能受损, 消化、吸收功能均存在程度不同的下降, 加上SCCI患者体内多产生大量的炎症细胞因子引起的胃肠黏膜损伤, 更加不利于营养物质在肠道内的消化、吸收。可见在为SCCI患者早期进行肠内营养支持时, 还应给予有效的方案降低其炎症反应, 改善胃肠黏膜功能。

朋传喜等^[14]通过对行手术治疗的神经外科术后病人行肠内营养支持治疗, 与行肠外营养支持的患者进行比较, 发现早期肠内营养能够减少患者的术后并发症, 提高临床效果, 改善患者预后。对于意识下降的重型颅脑损伤患者, 肠内营养更加利于营养物质的吸收, 减少肠道黏膜的萎缩, 减少术后并发症, 提高疗效、改善预后。在肠内营养中加入相应的底物对提高患者疗效亦是国内外研究的热点。赵永华等^[15]通过在重型颅脑损伤患者中应用含膳食纤维的肠内营养支持方案, 与普通肠内营养组进行比较发现早期应用含有膳食纤维的肠内营养能够保护重型颅脑损伤患者的肠黏膜屏

障, 改善其预后。因此通过在肠内营养中添加合适的底物对提高治疗效果, 改善患者预后有着重要的意义。益生菌, 双歧杆菌三联活菌胶囊为临床常用的益生菌补充方案, 其主要成分为长型双歧杆菌、粪肠球菌和嗜酸乳杆菌, 能够直接补充有益菌群, 竞争性的抑制肠道病原微生物的生长, 减少肠源性内毒素的生成, 改善肠道微环境; 益生菌还能够刺激分泌性IgA的生成, 提高机体免疫力^[14]。益生菌还能够对肠道内的乳酸进行分解发酵, 生成大量的大量酸性物质, 降低肠道pH值, 使肠道有害菌不易生存, 改善肠内菌群环境, 且酸性环境下更加有利于营养物质的吸收^[16]。对于处于应激状态的重症患者补充益生菌能够保护胃肠黏膜屏障面, 预防肠内内毒素易位, 降低炎症反应, 改善胃肠道微生态平衡, 降低胃肠道并发症, 促进营养物质的消化、吸收^[17]。益生菌的临床价值在重症胰腺炎、重症肺炎等疾病中均得到体现。侯哲等^[18]对重症外伤合并颅脑损伤患者进行含益生菌联合丙氨酰谷氨酰胺的肠内营养支持方案, 发现能够改善患者的营养状况及生化指标, 改善患者的预后, 但对原因未进行深入研究。

IL-6、TNF- α 可作为反映机体炎症反应情况的炎症因子。王翠娥等^[19]研究表明血清IL-6、TNF- α 与颅脑损伤患者的神经细胞损伤程度及预后呈正相关, IL-6、TNF- α 持续处于高水平表明神经细胞损伤不可逆, 提示患者病情危重。炎症细胞因子在SCCI病情发展中扮演重要的角色。D-乳酸为肠道细菌的代谢产物, 生理情况下极少被吸收, 在肠道急性缺血时, 肠黏膜通透性升高, 肠腔内大量D-乳酸进入血液, 使其水平升高, 因此D-乳酸的监测能够反映肠黏膜通透性的改变及肠黏膜损伤程度; PCT不仅可以反映机体的炎症反应, PCT的升高与肠黏膜通透性增加成正相关。有研究表明SCCI患者PCT的升高与肠黏膜通透性升高引起的内毒素进入血液相关^[20]。因此D-乳酸和PCT为反应患者肠道黏膜通透性及肠道功能的指标。本研究发现早期应用含益生菌的肠内营养治疗方案, 能够显著改善患者的营养状态, 减轻炎症反应, 保护肠黏膜屏障, 减轻肠黏膜损伤程度, 进而提高患者的GCS评分, 改善患者预后。

文章亮点

实验背景

重型颅脑损伤患者多处于高代谢及应激状态, 会引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能紊乱, 使胃肠黏膜处于低血流灌注状态, 极易引起胃肠黏膜屏障功能减退, 出现胃肠黏膜溃疡、糜烂; 在发生SCCI时, 机体常常

释大量的炎症因子, 导致全身炎症反应综合症, 加重病情, 延缓患者的康复.

实验动机

为探究更为适合重型颅脑损伤的营养支持方案.

实验目标

本研究探讨在重型颅脑损伤患者中, 早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 能否改善其营养状态、炎症因子、GCS评分, 以期为临床应用提供参考.

实验方法

回顾性分析我院收治的150例患者的临床资料. 70例患者在早期给予普通肠内营养支持方案, 将其作为对照组, 80例患者在早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 将其作为观察组.

实验结果

治疗后1、2 wk, 观察组患者的血清白蛋白水平、血红蛋白水、GCS评分高于对照组的, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者的住院时间、住院费用、肠内营养时间及住院期间死亡率低于对照组的, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 治疗后1 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值低于对照组的, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后2 wk, 观察组患者的IL-6、TNF- α 值、D-乳酸值及PCT值低于对照组的, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 观察组患者出院后6 mo的GOS评分高于对照组的, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

实验结论

本研究发现, 在重型颅脑损伤患者中, 早期给予含益生菌的肠内营养支持方案, 能够改善其营养状态、炎症因子、GCS评分, 未来推荐重型颅脑损伤患者应用含益生菌的肠内营养方案.

展望前景

本研究例数较少, 为回顾性研究, 前瞻性研究更能反应治疗效果. 未来将研究益生菌改善重型颅脑损伤患者炎症因子的具体机制. 最佳方法是前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究.

4 参考文献

- 1 孙敬伟, 赵振林, 黄富, 刘康峰, 肖华. 影响重型颅脑损伤患者预后的临床因素分析. 中华神经医学杂志 2016; 15: 279-283 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.03.012]

- 2 栾雷. 重型颅脑损伤标准大骨瓣开颅术患者围术期炎症应激及代谢状态的变化. 海南医学院学报 2016; 22: 1541-1543 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160408.004]
- 3 王耿焕, 沈和平, 褚正民, 沈建国, 张李涛. 神经外科重症监护室重型颅脑损伤患者医院感染的影响因素分析. 中华神经外科杂志 2016; 32: 405-408 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.04.020]
- 4 刘丽燕, 王兴鹏, 曾悦. 益生菌在急性胰腺炎治疗中的应用. 中华胰腺病杂志 2016; 16: 417-421 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2016.06.016]
- 5 王洪生, 孟文博, 王鹏, 程月飞, 王志明, 赵佩林, 殷尚炯. 重型颅脑损伤临床救治体会(附662例报道). 中华神经创伤外科电子杂志 2017; 3: 68-71 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2017.02.002]
- 6 吴春涛, 王凤安. 早期肠内营养在重型颅脑损伤患者急性胃肠损伤中的应用. 中华临床营养杂志 2016; 24: 274-277 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2016.05.004]
- 7 徐可, 杨建军. 颅脑损伤后脑水肿的发病机制及研究进展. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版) 2015; 11: 184-187 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2015.03.009]
- 8 李巧霞. 结构脂肪乳在重型颅脑损伤患者中的应用研究. 中华危重症医学杂志(电子版) 2014; 7: 32-34 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.04.008]
- 9 陈建时, 郭蕾, 潘利伟, 郭献阳, 张弩, 程碧环, 金胜威, 应斌宇. 长时程亚低温疗法对急性重型颅脑损伤患者免疫功能的影响. 中华神经外科杂志 2016; 32: 574-578 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.06.010]
- 10 包龙, 徐峰, 凌伟华, 丁礼. 创伤性颅脑损伤患者: 急性胃肠损伤与营养支持-基于欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤定义及处理指南的思考. 中国急救医学 2013; 33: 793-796 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.9.007]
- 11 Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017; 80: 6-15 [PMID: 27654000 DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432]
- 12 Aadal L, Mortensen J, Nielsen JF. Weight reduction after severe brain injury: a challenge during the rehabilitation course. *J Neurosci Nurs* 2015; 47: 85-90 [PMID: 25700193 DOI: 10.1097/JNN.000000000000121]
- 13 刘军, 吴允孚. 危重病相关免疫功能障碍. 中华急诊医学杂志 2015; 24: 918-921 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.08.028]
- 14 朋传喜, 张彬. 早期胃肠营养在神经外科术后重症患者治疗中的应用. 安徽医药, 2016; 20: 744-746 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.04.037]
- 15 赵永华, 杨开敏, 贾秀艳, 晁怀宇, 孟伟. 早期应用含膳食纤维的肠内营养与全肠外营养对重型颅脑损伤患者肠黏膜屏障的影响比较. 实用医学杂志 2013; 29: 3508-3510 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.21.023]
- 16 陈玮, 李尧, 王芬芬, 张宇, 傅宏媛. 低热量肠内营养对急性期重型创伤性脑损伤患者的疗效. 中华创伤杂志 2016; 32: 124-127 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2016.02.007]
- 17 刘军. 全身性感染免疫功能监测研究进展. 中华医学杂志 2017; 97: 1677-1680 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.018]
- 18 侯哲, 郭瑞, 苏宏超, 马红双. 早期肠内益生菌营养与丙氨酰谷氨酰胺对重症外伤合并颅脑损伤患者预后的影响. 中国实用神经疾病杂志 2016; 19: 25-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.18.015]
- 19 王翠娥, 陈祥荣, 朱蓉蓉, 刘金霞, 黄丽娜, 胡伟鹏. 鼻肠管与鼻胃管肠内营养对重型颅脑损伤患者预后和并发症、炎症反应和肠黏膜屏障功能的影响. 中华神经医学杂志 2017; 16:

599-603 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.06.012]

20 Horn SD, Kinikini M, Moore LW, Hammond FM, Brandstater ME, Smout RJ, Barrett RS. Enteral Nutrition for Patients With Traumatic Brain Injury in the Rehabilitation

Setting: Associations With Patient Preinjury and Injury Characteristics and Outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: S245-S255 [PMID: 26212401 DOI: 10.1016/j.apmr.2014.06.024]

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的作用评估

梁晓英, 张蕊

梁晓英, 浙江省新昌县人民医院高压氧科 浙江省绍兴市 312000

张蕊, 天津市医科大学中新生态城医院体检中心 天津市 300467

梁晓英, 主管护师, 研究方向高压氧护理.

作者贡献分布: 本研究由梁晓英全部负责和撰写文章; 张蕊提供材料和数据分析.

通讯作者: 梁晓英, 主管护师, 312000, 浙江省绍兴市新昌县西镇南路与人民西路交汇处, 浙江省新昌县人民医院高压氧科.
lxy20150035@163.com

收稿日期: 2018-03-06

修回日期: 2018-03-20

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on self-care ability and survival in patients with *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer

Xiao-Ying Liang, Rui Zhang

Xiao-Ying Liang, Department of Hyperbaric Oxygen, People's Hospital of Xinchang County, Zhejiang Province, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Rui Zhang, Medical Examination Center of Zhongxin Eco-City Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300467, China

Correspondence to: Xiao-Ying Liang, Nurse-in-Charge, Department of Hyperbaric Oxygen, People's Hospital of Xinchang County, Intersection of Xizhen South Road and Renmin West Road, Xinchang County, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. lxy20150035@163.com

Received: 2018-03-06

Revised: 2018-03-20

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on the self-nursing ability and survival status in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) positive peptic ulcer.

METHODS

A total of 92 patients with *H. pylori* positive peptic ulcer treated from October 2015 to August 2017 at our hospital were selected and randomly divided into a control group ($n = 46$) and a study group ($n = 46$). Both groups were treated with omeprazole + amoxicillin + bismuth citrate potassium + levofloxacin. On this basis, both groups were treated with hyperbaric oxygen + routine nursing, and the study group was additionally treated with high quality nursing. The intervention lasted 4 wk in both groups. Clinical efficacy, time to ulcer healing, length of hospitalization, self-nursing ability (ESCA), survival status (NHP), and satisfaction with nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the study group (93.48%) was higher than that of the control group (76.09%; $P < 0.05$). The time to ulcer healing and length of hospitalization in the study group were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.05$). After intervention, the ESCA scores were higher and the NHP scores were lower than those before intervention in both groups, and the changes in ESCA and NHP scores were more significant in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of satisfaction with nursing was significantly higher

in the study group than in the control group (95.65% vs 78.26%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

High quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy can promote ulcer healing, shorten hospitalization time, improve the patients' self-care ability and survival status, and increase patients' satisfaction with nursing in patients with *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer.

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

Key Words: High quality nursing; Hyperbaric oxygen; *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer; Self-care ability; Survival status

Liang XY, Zhang R. Effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on self-care ability and survival in patients with *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 810-815 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/810.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.810>

摘要

目的

探讨优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的影响。

方法

选取我院2015-10/2017-08 *H. pylori*阳性消化性溃疡患者92例, 随机数字表法分为对照组($n = 46$)与研究组($n = 46$)。入院后给予两组奥美拉唑+阿莫西林+枸橼酸铋钾+左氧氟沙星, 在此基础上对照组采取高压氧+常规护理, 研究组于对照组基础上采取优质护理, 两组均干预4 wk。统计两组临床疗效、溃疡愈合时间及住院时长、自我护理能力(self nursing ability, ESCA)及生存状况(survival status, NHP)评分、护理满意度。

结果

研究组总有效率(93.48%)高于对照组(76.09%)($P < 0.05$); 研究组溃疡愈合时间及住院时长少于对照组($P < 0.05$); 干预后两组ESCA分值较干预前增高, NHP分值较干预前降低, 且研究组ESCA分值高于对照组, NHP分值低于对照组($P < 0.05$); 研究组护理满意度(95.65%)高于对照组(78.26%)($P < 0.05$)。

结论

优质护理联合高压氧综合治疗*H. pylori*阳性消化性溃疡, 可促进溃疡愈合, 缩短患者住院时间, 改善其自我护理能力及生存状况, 且利于提高治疗效果及

护理满意度。

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

关键词: 优质护理; 高压氧; 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡; 自我护理能力; 生存状况

核心提要: 优质护理联合高压氧综合治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡, 可促进溃疡愈合, 缩短患者住院时间, 改善其自我护理能力及生存状况, 且利于提高治疗效果及护理满意度。

梁晓英, 张磊. 优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的作用评估. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 810-815 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/810.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.810>

0 引言

消化性溃疡为消化系统多发病类型, 好发于胃和十二指肠处, 对患者日常饮食及身心健康均造成了极大影响^[1-3]。消化性溃疡致病机制较复杂, 与环境、药物作用、遗传因素、胃黏膜保护屏障受损、胃酸腐蚀等均具有密切相关性, 其中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是引发消化性溃疡的重要因素, 若患者未得到有效治疗, 则可造成溃疡、胃癌等^[4,5]。目前, 临床多通过抗菌药物联合抑酸药物等三联或四联疗法对*H. pylori*阳性消化性溃疡患者予以治疗, 可有效缓解嗝气、反酸、上腹胀及腹痛等症状, 取得了一定效果。近些年高压氧在消化性溃疡治疗中的辅助作用也得到临床重视, 其可促进溃疡愈合, 对改善疾病治疗效果具有重要作用。但*H. pylori*阳性消化性溃疡病程较长, 且患者对自身疾病缺乏正确认知, 导致其治疗依从性及自我护理能力较差, 故疾病易反复发作、迁延难愈, 对其身心状态及生存质量均产生了极大影响, 因此临床认为应于治疗期间实施对应护理干预措施^[6,7]。优质护理为临床重要护理模式, 其强调从生理、心理及社会功能等多个角度全方位施护, 以期为其提供优质护理服务, 促使患者及早康复出院^[8,9]。本研究选取我院92例*H. pylori*阳性消化性溃疡患者, 探讨优质护理联合高压氧综合治疗对其自我护理能力、生存状况的影响。如下报告。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取我院2015-10/2017-08 *H. pylori*阳性消化性溃疡患者92例, 随机数字表法分为对照组

表 1 两组一般资料比较 ($n = 46$)

分组	年龄 (岁)	性别 (男/女)	病程 (年)	溃疡类型	
				胃溃疡	十二指肠溃疡
研究组	35.71 ± 10.32	29/17	3.35 ± 1.61	31	15
对照组	36.07 ± 10.15	32/14	3.52 ± 1.49	33	13
t/χ^2 值	0.169	0.438	0.526	0.205	
P 值	0.866	0.508	0.601	0.650	

($n = 46$)与研究组($n = 46$). 两组年龄、性别、溃疡类型等临床资料比较无明显差异($P > 0.05$, 表1), 且本研究经我院伦理委员会审批通过.

1.1.2 选取标准: 纳入标准: (1)经胃镜等检查确诊为胃溃疡或十二指肠溃疡; (2)存在不同程度呕吐、恶心、烧心及上腹痛等症状; (3)知晓本研究, 签署同意书. 排除标准: (1)具有穿孔及癌变倾向者; (2)存在大出血倾向者; (3)并发肝肾等脏器病变者; (4)存在认知能力及言语沟通障碍者; (5)哺乳期及妊娠期女性; (6)既往接受胃肠手术治疗者; (7)过敏体质及对研究药物具有过敏史者.

1.2 方法

1.2.1 常规治疗: 入院后给予两组奥美拉唑(珠海同源药业有限公司, 国药准字H20055355)+阿莫西林(哈药集团三精明水药业有限公司, 国药准字H23023294)+枸橼酸铋钾(吉林敖东延边药业股份有限公司, 国药准字H20061126)+左氧氟沙星(安徽万森制药有限公司, 国药准字H20066206), 奥美拉唑口服20 mg/次, 阿莫西林口服1 g/次, 枸橼酸铋钾口服40 mg/次, 左氧氟沙星口服0.2 g/次, 均2次/d, 持续服用4 wk, 在此基础上两组分别采取不同干预方案.

1.2.2 对照组: 采取高压氧+常规护理, 高压氧治疗设备采取医用空气加压氧舱(山东潍坊CY2206-22型), 升压20 min, 调节治疗压力为0.22 MPa, 于稳压期间间断吸氧60 min, 中间休息10 min左右, 减压30 min, 1次/d; 并于治疗期间对患者常规进行用药指导、健康教育、病房环境清洁及日常相关注意事项讲解等.

1.2.3 研究组: 于对照组基础上采取优质护理, 挑选经验丰富护理人员, 除对患者进行健康指导、基础护理、病情观察记录等工作外, 24 h为患者提供连续性服务, 包括: (1)健康宣教, 参照患者兴趣爱好、性格特征、职业等选取适宜方式(宣传手册、多媒体视频、口述)对患者进行健康宣教, 向患者讲解疾病基本知识、病因病机、治疗措施及治疗期间相关注意事项, 加深患者对自身疾病正确认知, 消除对疾病恐惧感; (2)饮食指导, 为患者制定科学膳食方案, 指导其以鸡蛋、牛奶等为主进食, 并加强饮食监督, 禁止摄取生冷、油腻、辛辣等食物, 并告知患者进食时应细嚼慢

咽, 以此增加唾液分泌量, 中和、稀释胃酸, 强化黏膜屏障保护功能, 并遵循少食多餐原则, 防止饮食过饱, 造成胃窦过度扩张增大胃泌素分泌量; (3)病情监测, 密切监测患者心率、血压及呼吸等体征, 出现异常后立即告知医师并及时采取对应处理措施; (4)用药指导, 强化用药指导, 叮嘱、监督患者遵从医嘱规范用药, 详细告知患者用药后可能会引发的不良反应, 避免患者因出现不良反应而擅自减药或停药, 同时告知患者慎用或禁用可能会加剧消化性溃疡的药物, 包括糖皮质激素、利血平及非甾体抗炎药物等; (5)心理护理, 积极主动与患者沟通交流, 掌握其心理动态, 根据患者具体情绪特征予以对应疏导, 并叮嘱患者家属多与患者沟通交流, 使其感受到亲情温暖. 两组均干预4 wk.

1.3 疗效评定标准 溃疡和周边炎症彻底消失为基本治愈; 溃疡彻底消失, 但仍存在炎症为显效; 溃疡面积缩小 $\geq 50\%$ 为有效; 溃疡面积缩小不足50%为无效; 总有效率 = (基本治愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[10].

1.4 观察指标 (1)临床疗效; (2)溃疡愈合时间及住院时长; (3)自我护理能力及生存状况评分, 其中自我护理能力依据ESCA(自我护理能力实施量表)^[11]予以评估, 包括健康知识水平、自我概念、自我责任感及自我护理技能共172分, 分值越高自我护理能力越强; 生存状况依据NHP(洛丁汉健康调查问卷)^[12]予以评估, 包括躯体功能、社会活动、睡眠质量、精力, 共100分, 分值越低生存状况改善越好; (4)护理满意度, 干预结束后自制护理满意度问卷, 由患者对护理质量、工作态度等予以评估, 非常满意: ≥ 90 分, 满意: 70-89分, 不满意: < 70 分, 总满意度 = (非常满意+满意)/总例数 $\times 100\%$.

统计学处理 通过SPSS20.0对数据进行分析, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示计量资料, t 检验, 以 $n(\%)$ 表示计数资料, χ^2 检验, 等级资料以秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 两组临床疗效间存在明显差异($P < 0.05$), 且研究组总有效率(93.48%)高于对照组(76.09%)

表 2 两组临床疗效比较 ($n = 46, n (\%)$)

分组	基本治愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组	21 (45.65)	16 (34.78)	6 (13.04)	3 (6.52)	43 (93.48)
对照组	13 (28.26)	13 (28.26)	9 (19.57)	11 (23.91)	35 (76.09)
Z/ χ^2 值	2.395	5.392			
P值	0.017	0.020			

表 3 两组溃疡愈合及住院时长比较 ($n = 46, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{d}$)

分组	溃疡愈合时间	住院时长
研究组	7.07 \pm 1.38	8.42 \pm 1.57
对照组	9.64 \pm 1.43	10.36 \pm 1.74
t值	8.771	5.614
P值	0.000	0.000

表 4 两组ESCA及NHP分值比较 ($n = 46, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	ESCA		NHP	
	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	102.23 \pm 11.28	141.05 \pm 10.46	56.58 \pm 4.67	28.58 \pm 3.13
对照组	101.89 \pm 10.91	126.41 \pm 9.68	57.15 \pm 4.96	36.82 \pm 2.77
t值	0.147	6.967	0.568	13.371
P值	0.884	0.000	0.572	0.000

表 5 两组护理满意度比较 ($n = 46, n (\%)$)

分组	非常满意	满意	不满意	总满意度
研究组	35 (76.09)	9 (19.57)	2 (4.35)	44 (95.65)
对照组	24 (52.17)	12 (26.09)	10 (21.74)	36 (78.26)
Z/ χ^2 值	2.246	6.133		
P值	0.025	0.013		

($P < 0.05$, 表2).

2.2 溃疡愈合及住院时长 研究组溃疡愈合时间7.07 d \pm 1.38 d及住院时长8.42 d \pm 1.57 d少于对照组($P < 0.05$, 表3).

2.3 ESCA及NHP分值 干预前两组ESCA及NHP分值间无明显差异($P > 0.05$), 干预后两组ESCA分值较干预前增高, NHP分值较干预前降低, 且研究组ESCA分值141.05分 \pm 10.46分高于对照组, NHP分值28.58分 \pm 3.13分低于对照组($P < 0.05$, 表4).

2.4 护理满意度 两组护理满意度比较存在明显差异($P < 0.05$), 且研究组护理满意度(95.65%)高于对照组(78.26%)($P < 0.05$, 表5).

3 讨论

*H. pylori*阳性消化性溃疡具有较高发病率, 临床多通过三联或四联疗法对患者进行干预, 取得了一定效果^[13]. 随着医疗技术发展及临床对*H. pylori*阳性消化性溃疡认知不断加深, 高压氧在该疾病治疗中的应用价值得到普遍重视, 研究认为, 高压氧可改善局部组织缺氧及缺血程度, 清除炎症及水肿, 且能加速侧支循环建立, 以此改善胃肠黏膜血液供给, 加快溃疡面愈合^[14,15]. 李大健等^[16]研究结果显示, 加用高压氧的消化性溃疡患者治疗有效率高达93.7%, *H. pylori*根除率可达92.1%. 分析其原因可能在于高压氧状态下机体血氧分压增高, 氧自毛细血管弥散向远处细胞, 以此改善机体与组

织氧化,减轻缺氧程度,并降低胃肠黏膜通透性,对黏膜屏障产生保护作用,同时能促进细胞代谢及改善黏膜供氧,以此加速受损黏膜愈合。但*H. pylori*阳性消化性溃疡属慢性疾病,且疾病易反复发作,对患者身心健康及生存状况造成了极大影响,且患者是否具备良好自我护理能力可对疾病治疗效果产生决定性作用,因此于*H. pylori*阳性消化性溃疡治疗期间实施有效护理干预极为必要。

随着临床医疗模式不断转变,关于消化性溃疡复发及治愈易受饮食习惯、生物因素及心理状态等影响的相关假说逐渐得到重视,因此临床多建议对消化性溃疡患者实施全面护理干预,并针对不同病情特征患者实施针对性干预,以此为患者提供良好护理服务。但常规护理中,护理人员多是根据主观经验开展护理工作,虽可取得一定效果,但其多处于被动工作状态,缺乏护理积极性,因此护理干预缺乏有效力度,导致患者难以从中有效获益。而优质护理为临床常用护理模式,其为深化医药卫生体制改革重要内容,该护理模式注重以患者为中心,强调夯实基础护理服务,全方位、多角度、深层次为患者提供优质护理^[17,18]。同时,国外也有学者认为,消化性溃疡为典型心身疾病,其与情绪压力、焦虑、心理刺激、精神紧张等具有密切相关性,滥用药物、饮食习惯、不良生活方式均会对胃肠黏膜造成损伤,致使病情加剧或迁延不愈,因此应全面实施护理干预^[19]。在优质护理中,于*H. pylori*阳性消化性溃疡患者治疗期间自入院指导、诊断、治疗等多个方面开展护理工作,以期通过系统性、科学性的优质护理措施为患者提供良好护理服务,且利于护理人员预见性、计划性开展护理工作,而患者可及时掌握护理计划,并积极参与护理过程,利于改善其自我护理意识及能力,并促进互换双方互相了解,利于达到最佳护理效果^[20,21]。本研究结果显示,研究组溃疡愈合及住院时间少于对照组,且治疗有效率高于对照组,表明在高压氧综合治疗基础上实施优质护理可有效促进溃疡愈合,缩短患者住院时间,提高治疗效果。此外,干预后研究组ESCA及NHP分值优于对照组,表明高压氧联合优质护理可更有效提高*H. pylori*阳性消化性溃疡患者自我护理能力及生存状况,分析其主要原因可能在于:(1)参照患者不同性格特征选取健康知识手册、多媒体等形式进行健康宣教,避免传统教育中灌输式教育,可保证健康教育效果,确保患者正确掌握消化性溃疡病因病机、治疗措施及相关注意事项等内容,消除其对疾病恐惧感;(2)通过重点疏导患者负性情绪,利于减轻抑郁、焦虑等心理对疾病良好转归产生的不利影响,且利于患者树立疾病康复信念,促使其积极配合治疗

及护理工作;(3)通过科学饮食指导及严格监督,可确保患者摄取充足营养,并避免增加胃肠道负担及不当饮食引起的胃肠道反应等。另由研究结果可知,研究组护理满意度高于对照组,提示高压氧+优质护理还可加深患者对护理工作认可程度,利于建立和谐护患关系、减少护患纠纷。

总之,优质护理联合高压氧综合治疗*H. pylori*阳性消化性溃疡,可促进溃疡愈合,缩短患者住院时间,改善其自我护理能力及生存状况,且利于提高治疗效果及护理满意度,但本研究为单中心样本研究,且观察研究时间较短,因此研究结果是否具备广泛效力及该联合干预方案对*H. pylori*阳性消化性溃疡患者远期自我护理能力和生存情况的影响,仍需扩大样本选取范围、延长观察研究时间进一步探究证实。

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性消化性溃疡病程较长,且患者对自身疾病缺乏正确认知,导致其治疗依从性及自我护理能力较差,疾病易反复发作、迁延难愈,对其身心状态及生存质量均产生了极大影响。

实验动机

优质护理强调从生理、心理及社会功能等多个角度全方位施护,其为临床重要护理模式。本文期望通过提供优质护理服务,促使患者及早康复出院。

实验目标

优质护理联合高压氧综合治疗对*H. pylori*阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的影响。

实验方法

选取我院*H. pylori*阳性消化性溃疡患者92例,分为对照组($n = 46$)与研究组($n = 46$),入院后给予两组奥美拉唑+阿莫西林+枸橼酸铋钾+左氧氟沙星,在此基础上对照组采取高压氧+常规护理,研究组于对照组基础上采取优质护理,两组均干预4 wk。统计两组临床疗效、溃疡愈合时间及住院时长、(self nursing ability, ESCA)及生存状况(survival status, NHP)评分、护理满意度。

实验结果

研究组总有效率高于对照组,而研究组溃疡愈合时间及住院时长少于对照组($P < 0.05$)。干预后两组ESCA分值较干预前增高,NHP分值较干预前降低,且研究组ESCA分值高于对照组,NHP分值低于对照组,而研究

组护理满意度高于对照组($P < 0.05$).

实验结论

优质护理联合高压氧综合治疗 *H. pylori* 阳性消化性溃疡, 不仅可促进溃疡愈合, 缩短患者住院时间, 改善其自我护理能力及生存状况, 且利于提高治疗效果及护理满意度.

展望前景

本研究为单中心样本研究, 且观察研究时间较短, 因此研究结果是否具备广泛效力及该联合干预方案对 *H. pylori* 阳性消化性溃疡患者远期自我护理能力和生存情况的影响, 仍需扩大样本选取范围、延长观察研究时间进一步探究证实.

4 参考文献

- 1 谢代彬, 王梅, 贾雁平, 胡祥英, 郑肖瑾. 消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染患儿奥美拉唑四联疗法治疗效果分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 1146-1148 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152738]
- 2 Saez J, Belda S, Santibáñez M, Rodríguez JC, Sola-Vera J, Galiana A, Ruiz-García M, Brotons A, López-Girona E, Girona E, Sillero C, Royo G. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3233-3237 [PMID: 22837325 DOI: 10.1128/JCM.01205-12]
- 3 郎轶萱, 孙远杰, 潘丽艳. 荆花胃康胶丸联合PPI治疗老年Hp阳性消化性溃疡患者的疗效. 中国老年学杂志 2014; 34: 1359-1360 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.05.094]
- 4 谢秀娟, 毛海慧, 欧阳翠华, 唐光定. 全程优质护理在消化性溃疡伴胃癌患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 12-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2016.24.006]
- 5 邝丽辉, 罗爱清, 温衍辉. 优质护理对慢性胃炎及消化性溃疡患者生活质量的影响分析. 现代诊断与治疗 2015; 26: 1195-1196
- 6 Tseng GY, Fang CT, Lin HJ, Yang HB, Tseng GC, Wang PC, Liao PC, Cheng YT, Huang CH. Efficacy of an intravenous proton pump inhibitor after endoscopic therapy with epinephrine injection for peptic ulcer bleeding in patients with uraemia: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 406-413 [PMID: 19485981 DOI: 10.1111/

- j.1365-2036.2009.04049.x]
- 7 王文珣, 郑爱林, 朱海娇, 冯兰珠. 优质护理服务对消化性溃疡患者心理状态及生活质量的影响. 临床医学工程 2017; 24: 1159-1160 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2017.08.1159]
- 8 宁晓梅, 马俊, 路海云, 周颂华. 优质护理服务示范工程在消化性溃疡患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2013.07.006]
- 9 黄万英. 优质护理对泮托拉唑钠治疗消化性溃疡致上消化道出血患者生活质量的影响. 中国药业 2015; 24: 119-121
- 10 寻凌福, 吴智芬, 江秀英. 综合护理干预联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 26: 1658-1660
- 11 尹立新, 李桂玲, 胡颖新. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力在生存状况与焦虑之间的中介效应. 中国心理卫生杂志 2017; 31: 590-594 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2017.08.002]
- 12 王秀波, 黄英. 综合护理干预对消化性溃疡患者幽门螺杆菌根除率与生活质量的影响. 海南医学 2016; 27: 2235-2236 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.13.063]
- 13 Tsoi KK, Hirai HW, Sung JJ. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 721-728 [PMID: 23915096 DOI: 10.1111/apt.12441]
- 14 张学军, 乔丽娟. 高压氧联合四联疗法治疗难治性消化性溃疡的临床分析. 医学理论与实践 2015; 28: 2324-2325
- 15 贾玉明, 王玉峰, 原海忠, 张延科. 煤矿地区高压氧综合治疗老年消化性溃疡的临床疗效观察. 中华航海医学与高气压医学杂志 2015; 22: 236-237 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2015.03.019]
- 16 李大健, 李英, 刘佳宁. 高压氧在难治性消化性溃疡治疗中的应用. 中国基层医药 2014; 21: 1466-1467 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2014.10.011]
- 17 曹小曼. 优质护理干预对消化性溃疡患者治疗依从性及临床疗效的影响. 国际护理学杂志 2016; 35: 498-501 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2016.04.022]
- 18 顾云珍, 张海英. 优质护理服务在消化性溃疡所致上消化道出血患者中的应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 28-30 [DOI: 10.7619/jcmp.201518010]
- 19 Calam J, Dockray GJ, Walker R, Tracy HJ, Owens D. Molecular forms of gastrin in peptic ulcer: comparison of serum and tissue concentrations of G17 and G34 in gastric and duodenal ulcer subjects. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 241-247 [PMID: 6783421]
- 20 张丽莉. 消化性溃疡常规与优质护理管理效果的比较分析. 中国卫生产业 2017; 14: 140-141 [DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2017.12.140]
- 21 李燕君, 杨小霞. 优质护理对消化性溃疡患者的疗效及护理满意度影响分析. 广州医药 2016; 47: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2016.06.020]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效作用

汪群芳

汪群芳, 金华市第二医院老年科 浙江省金华市 321016

汪群芳, 主治医师, 主要从事老年心血管疾病.

作者贡献分布: 本文由汪群芳独立完成.

通讯作者: 汪群芳, 主治医师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 金华市第二医院老年科. wqfjinhua@126.com

收稿日期: 2018-01-16

修回日期: 2018-03-18

接受日期: 2018-04-04

在线出版日期: 2018-05-08

Effect of abdominal massage combined with Qingning pills in treatment of elderly coronary artery disease patients with constipation

Qun-Fang Wang

Qun-Fang Wang, Department of Geriatrics, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qun-Fang Wang, Attending Physician, Department of Geriatrics, Jinhua Second Hospital, 158 Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. wqfjinhua@126.com

Received: 2018-01-16

Revised: 2018-03-18

Accepted: 2018-04-04

Published online: 2018-05-08

Abstract

AIM

To observe the curative effect of abdominal massage combined with Qingning pills in the treatment of elderly coronary heart disease patients with constipation.

METHODS

A total of 92 elderly coronary heart disease patients with

constipation who were hospitalized at our department from August 2016 to November 2017 were selected as the study subjects, and they were randomly and equally divided into a control group and an observation group. Both groups were treated with oral Qingning pills (one pill once, three times daily). The observation group additionally received abdominal massage for 10 consecutive days. The clinical efficacy, symptoms of constipation, and symptoms of angina were observed in the two groups.

RESULTS

The clinical effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (95.65% vs 73.91%, $P < 0.05$). After treatment, the scores of symptoms of constipation such as difficulty in defecation, fecal traits, defecation time, distention, and frequency of defecation were significantly lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$), and the score of symptoms of constipation in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences between the two groups of patients with regard to the degree of activity limitation, angina, seizure, treatment satisfaction, or disease awareness ($P < 0.05$). After treatment, the scores of all these indexes in the observation group were significantly decreased compared with the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Abdominal massage combined with Qingning pills can improve the symptoms of constipation and Seattle Angina Questionnaire score in elderly coronary heart disease patients with constipation.

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

Key Words: Qingning pills; Abdominal massage; Coronary heart disease; Constipation; SAQ score

Wang QF. Effect of abdominal massage combined with Qingning pills in treatment of elderly coronary artery disease patients with constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 816-820
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/816.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.816>

摘要

目的

观察腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效。

方法

选取2016-08/2017-11在金华市第二医院老年科住院的92例老年冠心病便秘患者为研究对象,按照随机原则分为对照组和观察组各46例。对照组给予口服清宁丸治疗,1丸/次,3次/d。观察组在对照组基础上给予腹部按摩,连续治疗10 d。观察2组临床疗效、便秘症状积分和心绞痛症状评估情况。

结果

治疗后观察组临床有效率达95.65%,明显高于对照组有效率73.91%($P<0.05$)。治疗后2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频率及胀感均低于治疗前($P<0.05$);且治疗后观察组明显低于对照组($P<0.05$)。2组患者治疗前活动受限程度、心绞痛发作程度、发作情况、治疗满意程度及疾病认知程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后各指标评分均明显降低于对照组($P<0.05$)。

结论

腹部推拿合清宁丸能有效改善老年冠心病便秘患者便秘症状,提高SAQ相关评分,值得临床借鉴。

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

关键词: 清宁丸; 腹部推拿; 老年冠心病; 便秘; SAQ相关评分

核心提要: 便秘是临床常见症状之一,严重影响老年患者的生活质量。目前临床腹部推拿合清宁丸能有效改善老年冠心病便秘患者便秘症状,提高SAQ相关评分,值得临床借鉴。

汪群芳. 腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效作用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(13): 816-820 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/816.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.816>

0 引言

便秘是老年冠心病患者常见并发症之一,有研究表明^[1,2],

20%-25%的老年冠心病患者发生便秘,主要与患者年龄、体质、基础疾病和胃肠功能下降等有关^[3]。同样,发生便秘时也容易诱发心绞痛、心肌梗死等心血管疾病的发生,可能由于患者排便用力,腹腔内压力增加,心脏负荷加重,心率加快导致,严重影响患者身心健康。因此,为减少老年冠心病患者便秘症状,我们采用腹部推拿合清宁丸治疗,疗效满意。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 选取2016-08/2017-11在浙江省金华市第二人民医院住院的老年冠心病便秘患者92例。按照随机数字表法分为对照组和观察组各46例,对照组中男28例,女18例;年龄61-76岁,平均年龄67.3岁±7.4岁;冠心病病程4.7-11.2年,平均病程7.2年±1.8年;便秘病程1.4-6.5年,平均病程4.3年±1.5年。观察组中男30例,女16例;年龄62-80岁,平均年龄68.5岁±6.9岁;冠心病病程5.2-13.6年,平均病程8.3年±2.2年;便秘病程1.3-7.1年,平均病程4.5年±1.8年。两组患者的性别、年龄、冠心病及便秘病程等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入及排除标准: 冠心病^[4]诊断符合世界卫生组织制定的冠心病标准;便秘参照罗马IV^[5]标准: (1)排便时间每次间隔72 h以上,时间延长; (2)排便费力或大便不干结但排除困难; 便质干硬; (3)病程1 mo以上; 纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄60岁以上; (3)均知情同意; (4)该方案经医院伦理委员会同意批准者。排除标准: (1)年龄小于60岁者; (2)有肠道器质性病变引起便秘者; (3)有恶性肿瘤者; (4)有服用药物引起便秘或相关肠道疾病者; (5)依从性差者。

1.2.2 分组与治疗: 两组患者均给予扩冠、抗血小板聚集等药物对症治疗。对照组给予口服清宁丸治疗(辽宁汉草堂中药有限公司生产,国药准字Z21020003), 1丸/次, 3次/d。观察组在对照组基础上给予腹部按摩,具体如下: 要求患者膀胱排空,采取仰卧位,双膝屈曲,放松腹部,先用右手掌向下按压腹部,深度为1 cm,然后以脐为中心做顺时针方向按摩5-10 min,再顺着结肠走行顺序方向(升结肠-横结肠-降结肠-乙状结肠)按摩,按摩时右手掌面紧贴并向下按压腹部,左手掌置于其上,做环形按揉,边顺着结肠放心做推向运动,以促进结肠蠕动和调整节律,约15-20 min,尤其重点按揉鸠尾穴、章门、天枢能刺激大肠蠕动功能。每天按摩2次,分别于早餐后和晚餐后30 min按摩,30 min/次。连续治疗10 d。

1.2.3 观察指标: 观察2组临床疗效、便秘症状积分和心绞痛症状评估。(1)临床疗效参照《中药新药临床研

表 1 2组患者临床疗效比较 ($n = 46, \%$)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	12	10	14	12	34 (73.91)
观察组	16	20	8	2	44 (95.65) ^a
χ^2 值					8.426
P 值					<0.05

^a $P < 0.05$ 与对照组比较.表 2 2组患者便秘症状积分变化比较 ($n = 46, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	时间	排便困难	粪便性状	排便时间	下坠、不尽、胀感	排便频率	胀感
对照组	治疗前	2.35 ± 0.52	2.44 ± 0.54	2.56 ± 0.49	2.34 ± 0.36	1.33 ± 0.04	1.87 ± 0.23
	治疗后	2.20 ± 0.47 ^a	2.23 ± 0.52 ^a	2.31 ± 0.45 ^a	1.92 ± 0.25 ^a	1.12 ± 0.03 ^a	1.45 ± 0.18 ^a
观察组	治疗前	2.36 ± 0.55	2.46 ± 0.56	2.57 ± 0.54	2.35 ± 0.38	1.35 ± 0.05	1.92 ± 0.26
	治疗后	1.76 ± 0.43 ^{ac}	1.81 ± 0.41 ^{ac}	1.89 ± 0.39 ^{ac}	1.34 ± 0.22 ^{ac}	0.92 ± 0.03 ^{ac}	1.02 ± 0.09 ^{ac}

^a $P < 0.05$ 与治疗前比较; ^c $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较.表 3 2组患者治疗前后SAQ相关指标变化比较 ($n = 46, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	时间	活动受限程度	心绞痛发作程度	心绞痛发作情况	治疗满意程度	疾病认知程度
对照组	治疗前	26.87 ± 5.43	6.43 ± 1.56	8.92 ± 2.31	21.84 ± 5.43	16.34 ± 5.23
	治疗后	31.92 ± 8.78 ^a	7.05 ± 2.01 ^a	9.38 ± 3.22 ^a	25.01 ± 4.93 ^a	21.28 ± 5.84 ^a
观察组	治疗前	25.34 ± 6.31	6.38 ± 1.63	8.47 ± 2.29	20.94 ± 5.86	16.29 ± 5.01
	治疗后	34.92 ± 7.61 ^{ac}	8.12 ± 2.81 ^{ac}	11.82 ± 2.04 ^{ac}	29.80 ± 3.92 ^{ac}	24.90 ± 4.76 ^{ac}

^a $P < 0.05$ 与治疗前比较; ^c $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较.

究指导原则》^[6]标准. 痊愈: 大便正常, 所有症状消失或基本消失, 便秘症状积分减少 $\geq 95\%$. 显效: 便秘明显改善, 排便次数及大便性状接近正常; 或大便稍干而排便次数 ≥ 5 次/wk, 其他症状大部分消失, 便秘症状积分减少 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$. 有效: 排便次数 ≥ 3 次/wk但 < 5 次/wk或大便性状有所改善, 其他症状均有好转, 便秘症状积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$. 无效: 便秘或其他症状无改善, 便秘症状积分减少 $< 30\%$; (2)便秘症状评分参照^[7], 包括排便困难、粪便性状、排便时间、下坠不尽感、排便频率、腹胀6个症状. 每个症状根据病情程度由轻到重分为4个等级, 分别记0-3分, 最后根据得分进行求和和加权; (3)心绞痛症状评估采用西雅图量表(Seattle Angina Questionnaire, SAQ)为评估工具^[8], 该量表分为5大项因子, 19个问题, 满分为100, 评分越高, 代表心绞痛病人病情越轻.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件分析, 临床疗

效比较以百分数($\%$)表示, 采用 χ^2 检验; 便秘症状积分和SAQ评分以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组临床有效率达95.65%, 明显高于对照组有效率73.91%($P < 0.05$, 表1).

2.2 2组患者便秘症状积分变化 治疗后2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频率及胀感均低于治疗前($P < 0.05$); 且治疗后观察组明显低于对照组($P < 0.05$, 表2).

2.3 2组患者治疗前后SAQ相关指标变化比较 2组患者治疗前活动受限程度、心绞痛发作程度、发作情况、治疗满意程度及疾病认知程度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后各指标评分均明显降低于对照组($P < 0.05$, 表3).

3 讨论

便秘是老年冠心病患者非常容易发生并发症之一,可能与冠心病患者冠状动脉血流量下降后,心肌供血不足,心肌受损,心搏出量减少导致消化系统功能降低,食欲差,摄入减少,肠腔内容物不足,不能完全有效刺激直肠黏膜,使肠道蠕动功能减弱,从而发生便秘^[9,10]。再加上老年患者咀嚼功能减退,条件反射减弱,也可导致胃肠蠕动减慢发生便秘。同样,发生便秘时也可加重或诱发老年冠心病患者心血管疾病事件的发生,相互影响。尽管有药物可促进肠道蠕动功能,改善便秘症状,但是有些药物会加重心脏负荷,诱发心血管疾病发生,甚至加重肝脏及肾脏的代谢负担,直接刺激消化道黏膜,降低肠道蠕动节律,加重便秘^[11,12]。因此,寻求一种积极有效的方法对改善老年冠心病患者便秘症状具有重要意义。

本研究采用腹部按摩合清宁丸治疗老年冠心病习惯性便秘患者,清宁丸是一种有效中成药制剂,主要有大黄、厚朴、陈皮、香附等药物组成。方中重用大黄为君,具有泻火通便,凉血解毒之效;配以归脾、胃、大肠经之厚朴,以行气消积、燥湿除满;配以陈皮以理气健脾,调中;配以香附理气除满,消胀导滞。佐以桑枝、槐枝、车前草清热明目,祛风利水;白术、半夏燥湿健脾;侧柏叶降肺肠之气,清热燥湿;绿豆、黑豆解毒利水;麦芽消食导滞;牛乳健脾滑肠。诸药合用,共奏清理肠胃,泻火通便之功。而腹部按摩是通过腹部机械刺激,改善局部血液循环,增强胃肠蠕动节律^[13],调节肠粘膜神经反射,促进肠内消化酶的分泌,从而改善患者肠道功能,增强肠道蠕动,增加排便次数,从而减轻便秘^[14]。中医认为,通过局部按摩可疏通经络,调节脏腑之气机^[15],皮毛归属于肺,肺与大肠相表里,肺气肃降功能正常则肠道粪便排出功能正常。通过作用于腹部皮毛,调节肺脏气血,促进经气循行流通,增强胃肠蠕动^[16],有助于食物残渣排出体外。而且按摩是一种安全、有效、实时、动态的物理疗法,无明显不良反应和禁忌证^[17,18]。本研究结果表明,治疗后能明显改善便秘症状,临床有效率达95.65% ($P<0.05$),具体体现在患者排便情况、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频率及胀感等($P<0.05$)。

总之,腹部推拿合清宁丸能有效改善老年冠心病习惯性便秘患者便秘症状,提高SAQ相关评分,值得临床借鉴。

文章亮点

实验背景

便秘是老年冠心病患者常见并发症之一,近年来随着

社会节奏的加快和生活压力的增加,该病的发病率逐渐上升,已经严重影响患者的生活质量。因此,寻找有效的治疗方法具有重要意义。

实验动机

本研究通过观察腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效,丰富治疗便秘的临床方案,推动便秘学科的发展。

实验目标

观察腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效。

实验方法

选取2016-08/2017-11在我科住院的92例老年冠心病便秘患者为研究对象,按照随机原则分为对照组和观察组各46例。对照组给予口服清宁丸治疗,1丸/次,3次/日。观察组在对照组基础上给予腹部按摩,连续治疗10 d。观察2组临床疗效、便秘症状积分和心绞痛症状评估情况。

实验结果

治疗后观察组临床有效率明显高于对照组有效率, (95.65% vs 73.91%, $P<0.05$)。治疗后2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频率及胀感均低于治疗前($P<0.05$)。2组患者治疗前活动受限程度、心绞痛发作程度、发作情况、治疗满意程度及疾病认知程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。然而,治疗后各指标评分均明显降低于对照组($P<0.05$)。

实验结论

经研究发现,腹部推拿合清宁丸能有效改善老年冠心病便秘患者便秘症状,提高SAQ相关评分。

展望前景

通过腹部按摩联合清宁丸能丰富老年冠心病便秘患者治疗方案,值得临床推广。

4 参考文献

- 1 张文娟,程明清,刘瑞莲. 麻仁丸配合腹部环形按摩治疗100例老年冠心病患者便秘效果观察. 齐鲁护理杂志 2010; 16: 90-91
- 2 胡晔,邹彩琼,刘凤霞. 前瞻性护理联合穴位和腹部按摩预防老年冠心病患者便秘效果分析. 国际医药卫生导报 2013; 19: 3631-3634
- 3 Stern T, Davis AM. Evaluation and Treatment of Patients With Constipation. JAMA 2016; 315: 192-193 [PMID: 26757468 DOI: 10.1001/jama.2015.16995]
- 4 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南. 中华心血管病杂志 2007; 35: 195-206
- 5 Iwańczak B, Iwańczak F. Functional gastrointestinal

- disorders in children and adolescents. The Rome IV criteria. *Pol Merkur Lekarski* 2017; 43: 75-82 [PMID: 28875974]
- 6 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第三辑), 1997: 143-147
- 7 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. *中华胃肠外科杂志* 2005; 8: 355-356
- 8 孙晓娜, 余金钟, 党中勤. 膳食纤维改善老年冠心病便秘患者症状的疗效观察. *中国老年学* 2009; 29: 1368-1370
- 9 金晓霞. 冠心病患者发生便秘的相关因素研究进展. *大家健康旬刊* 2017; 11: 64-65
- 10 刘佳. 耳穴贴压联合穴位按摩治疗冠心病便秘患者的临床研究. *实用老年医学* 2013; 27: 697-698
- 11 郭秀琪, 涂春兰. 腹部按摩配合拍打治疗老年便秘的效果观察. *护士进修杂志* 2014; 29: 1619-1621
- 12 刘雯霞, 刘占举. 腹部穴位按摩治疗老年人功能性便秘疗效观察. *胃肠病学* 2017; 22: 367-369
- 13 高桃, 刘荣耀, 陈学芝, 王秀华. 保留灌肠及腹部按摩对老年便秘患者肠道准备质量的影响. *中国实用护理杂志* 2017; 33: 123-124
- 14 张瑞, 黄丽, 钟巧燕. 腹部穴位按摩配合穴位贴敷治疗老年性便秘病的临床护理体会. *新疆中医药* 2017; 35: 57-58
- 15 刘秀环, 谢艳玲, 李燕梅. 探讨前瞻性艾灸加腹部按摩干预老年股骨骨折患者便秘的临床观察. *中国医药指南* 2016; 14: 205-206
- 16 蒋彩云. 腹部按摩结合耳穴埋豆治疗老年卧床患者便秘的疗效. *中国老年保健医学* 2017; 15: 98-99
- 17 雷丽芳, 林美珍, 邓秀红, 唐鹰, 白志宝, 陈慕莹, 刘星怡, 钟健. 子午流注穴位行温灸包与腹部按摩在功能性便秘老年患者的效果对照研究. *护理学报* 2017; 24: 60-63
- 18 张俊丽. 穴位贴敷治疗冠心病便秘的疗效及护理观察. *中医外治杂志* 2016; 25: 42-43

编辑: 闫晋利 电编: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 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》要求所有署名人名写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真:0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示,在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号,排在讨论后及参考文献前,左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为:先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

