

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 6 月 8 日 第 26 卷 第 16 期 (Volume 26 Number 16)



**16/2018**

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

- 951 EZH2在肝脏疾病中的研究进展

朱莉, 李明, 朱传武

- 957 直肠神经内分泌肿瘤的内镜诊治进展

张昱, 郭强

### 基础研究

- 964 RIP3介导肠化胃上皮细胞IL-33的表达

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂

### 临床研究

- 972 绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学调查研究

马乐萍

- 979 TERT在胃癌发生发展中的表达变化及其与临床特征的相关性

国麟祺, 陈颖, 滕欣丽, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤

- 986 乙肝肝硬化与乙肝肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群结构初步探讨

龙克娇, 刘保文, 卢敏, 冯瑞亚, 韩涛, 向慧玲

- 993 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受的危险因素分析

金丽美, 林陈拉, 刘群

- 999 综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

刘冬梅

### 文献综述

- 1005 低位直肠癌术后肛门生理的改变及其对策

金黑鹰

- 1010 舒兰教授健脾化湿方治疗小儿泄泻经验

郭艳芳, 舒兰, 惠华英, 谭周进

## 消 息

- 956 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
963 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
978 《世界华人消化杂志》栏目设置  
985 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1014 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科副主任, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 留学英国. 中华医学会消化病学分会第十届委员会炎症性肠病学组/协作组委员, 科技部科技专家库成员, 全国肝胆病咨询专家, 广西科学基金项目及科技成果评审专家, 中华消化学会广西分会常委, 广西中西医结合学会消化病分会常委, 中国医师协会广西消化内镜分会常委. 主要研究方向: 炎症性肠病的基础和临床; 肝硬化及肝癌发病机制; 消化内镜的诊治. 获广西科技进步奖三等奖1项, 广西卫生适宜技术推广奖一等奖、二等奖和三等奖各1项. 获国家自然科学基金及省厅级科研项目20项, 承担全国多中心临床研究项目5项. 发表专业论文80多篇, 其中SCI论文12篇. 参编教材及专著2部. 培养博士及硕士研究生50名.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 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 2018-06-08

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](mailto: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](mailto: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 16 June 8, 2018

### EDITORIAL

- 951 Role of EZH2 in liver disease

*Zhu L, Li M, Zhu CW*

- 957 Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors

*Zhang Y, Guo Q*

### BASIC RESEARCH

- 964 RIP3 mediates IL-33 production in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia

*Liu MJ, Jiang K, Zhang J, Zhou L, Zhao JW, Wang BM*

### CLINICAL RESEARCH

- 972 Epidemiological investigation of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing

*Ma LP*

- 979 TERT expression in gastric carcinogenesis: Correlation with clinical features

*Guo LQ, Chen Y, Teng XL, Xia WB, Xu J, Qu YK*

- 986 Structure of intestinal microflora in hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus

*Long KJ, Liu BW, Lu M, Feng RY, Han T, Xiang HL*

- 993 Risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis

*Jin LM, Lin CL, Liu Q*

- 999 Effect of comprehensive nursing intervention on self-management ability and quality of life in acute pancreatitis patients with diabetes mellitus

*Liu DM*

### REVIEW

- 1005 Alterations of anal physiological features after surgery for low rectal cancer and management strategies

*Jin HY*

- 1010 Professor Shulan's Jianpi Huashi prescription for treating infantile diarrhea

*Guo YF, Shu L, Hui HY, Tan ZJ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 16 June 8, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Ping Lv, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, No 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* 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** June 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](mailto: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](mailto: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.



## EZH2在肝脏疾病中的研究进展

朱莉, 李明, 朱传武

朱莉, 李明, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215000

朱莉, 副主任医师, 在读博士, 主要从事各类肝病的临床诊疗及免疫学研究.

基金项目: 苏州市感染性疾病临床医学中心, No. Szzx201508.

作者贡献分布: 本文文献检索、撰写由朱莉与李明完成; 文章选题、指导、修改及审校由朱传武完成.

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 博士生导师, 215000, 江苏省苏州市广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com  
电话: 0512-87806218

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-12

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-08

### Role of EZH2 in liver disease

Li Zhu, Ming Li, Chuan-Wu Zhu

Li Zhu, Ming Li, Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China

Supported by: Suzhou Infectious Diseases Clinical Medicine Center, No. Szzx201508.

Correspondence to: Chuan-Wu Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Guangqian Road, No. 10, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-12

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-08

### Abstract

Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) protein has been found in several malignant tumor

tissues and is closely related to the degree of tumor differentiation, clinical stage, tumor size, and prognosis. The latest research shows that overexpression of EZH2 is related not only with immunoregulation but also with the replication of hepatitis B virus, the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease, and the progress of liver fibrosis, which may become an important subject in the field of liver disease research. This paper reviews the role of EZH2 in some liver diseases and its potential application in treatment of these diseases in recent ten years.

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

Key Words: Enhancer of zeste homolog 2; Liver carcinoma; Chronic hepatitis B; Non-alcoholic fatty liver disease; Hepatic fibrosis

Zhu L, Li M, Zhu CW. Role of EZH2 in liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/951.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.951>

### 摘要

Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)在一些恶性肿瘤组织中呈现过度表达, 与肿瘤的生长、发展、预后有着密切的关系. 最新研究表明, EZH2在肝脏疾病领域除了与肝癌的发生、进展相关, 在免疫方面也发挥着不可忽视的作用, 其参与许多肝脏疾病的发生、发展, 与慢性乙型肝炎的病毒复制、非酒精性脂肪性肝病的炎症反应、慢性肝炎肝纤维化的进展均有着密切的关系, 可能成为今后肝病研究领域的重要方向. 本文就最近十年来对EZH2在肝脏疾病中的研究进展及其在治疗中的潜在应用价值进行综述.

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

关键词: EZH2; 肝癌; 慢性乙型肝炎; 非酒精性脂肪肝; 肝纤维化

**核心提要:** Zeste基因增强子同源物2不仅仅与恶性肿瘤的生长、分期密切相关, 与慢性肝脏疾病, 如非酒精性脂肪肝、慢性乙型肝炎、肝衰竭、肝纤维化进展都可能相关, 通过人为干预可能成为今后肝病治疗的新方法.

朱莉, 李明, 朱传武. EZH2在肝脏疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/951.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.951>

## 0 引言

Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)是果蝇zeste基因增强子的人类同源物, 属于PcG(polycomb group, PcG)基因家族<sup>[1]</sup>, 是构成多梳抑制复合体2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的三个亚单位之一<sup>[2]</sup>. EZH2基因共有四个高度保守区域, 位于N端的I区、II区和富含半胱氨酸区及位于C端的SET区域. EZH2的组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMT)主要是通过SET结构域对核小体组蛋白H3的第9位和第27位赖氨酸残基进行甲基化而发挥作用, 因此, SET结构域的完整性对EZH2基因发挥转录抑制功能具有极其重要的作用. 当EZH2基因缺失SET结构域后, 则不能产生抑制表型, 甚至可能会导致基因去抑制化<sup>[3]</sup>.

EZH2可以调控HMT、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC), 导致肿瘤细胞基因表达异常<sup>[4]</sup>. EZH2与胚胎外胚层发育蛋白(embryonic ectoderm development, EED)形成复合物, 可以直接与HDAC作用, 调节部分沉默的组蛋白成分, 最终导致肿瘤的发生<sup>[5]</sup>. 在很多恶性肿瘤组织中, EZH2均呈现过度表达, 因此其与恶性肿瘤的形成、侵袭、转移和预后有密切的关系. 在促进细胞增殖方面, Visser等<sup>[6]</sup>最早在淋巴细胞瘤增殖细胞中发现EZH2过度表达, 而在静止的细胞中表达受到抑制, 甚至不表达, 因此提出EZH2参与了细胞的生长和增殖. 通过转染siRNA技术抑制EZH2的表达, 或使用RNAi技术敲除EZH2基因, 可以导致细胞周期停滞于G1, G2和G2/M期<sup>[7]</sup>, 进一步证实了EZH2在细胞增殖中的作用. 最新研究还表明, EZH2表达下调能显著促进机体Th1和Th2细胞的免疫应答及炎症反应<sup>[8]</sup>, 也可加剧NAFLD患者机体内脂肪堆积和炎症反应<sup>[9]</sup>, 在 $\alpha$ 干扰素(interferon-  $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )介导

的HBV cccDNA转录抑制过程中也发挥重要的作用<sup>[10]</sup>. 另外, EZH2可以激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 通过抑制Dickkopf-1(DKK1)促进肝星状细胞的活化和增殖, 导致肝纤维化的进展<sup>[11]</sup>. 本文就EZH2在肝病免疫及各类肝病发生、发展过程中的作用做一综述.

## 1 EZH2与肝脏免疫

EZH2是特异性催化H3K27me3的组蛋白甲基转移酶<sup>[12]</sup>, 对维持细胞记忆和转录起着非常关键的作用<sup>[13]</sup>. 研究表明, 在CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>双阳性胸腺细胞中, EZH2的缺失对外周淋巴组织成熟T细胞的分化和效应功能没有影响<sup>[14]</sup>. 在幼稚T细胞中EZH2呈低水平表达, 当受到异体抗原刺激后, CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>细胞中的EZH2迅速上调, 呈高表达状态<sup>[15]</sup>.

有研究表明, EZH2通过TBX21和GATA3等控制Th1和Th2细胞的分化<sup>[8,16]</sup>. EZH2与IL4启动子区结合<sup>[17]</sup>, 通过对粒细胞因子(如STAT6和GATA3)转录的抑制对Th1和Th2分化起到调控作用. IFN- $\gamma$ 表达依赖于转录因子, 当Th2细胞缺失STAT6后, IFN- $\gamma$ 的表达较野生型Th2细胞明显增高<sup>[18]</sup>. 在Th17, Th9和iTreg细胞的诱导下, EZH2缺失的Th2细胞IFN- $\gamma$ 的表达较野生型Th2细胞明显增高<sup>[8]</sup>. 当GATA3异位表达时, 在Th2细胞中可以发现有更多的EZH2结合于IFNG启动子区域<sup>[18]</sup>. 新近研究表明, EZH2与IL17的表达呈正相关<sup>[19]</sup>. 目前EZH2的缺失是否与T细胞的分化异常相关尚无定论, EZH2在效应T细胞不同亚群中的作用也值得进一步探究.

动物实验证明, EZH2的缺失对CD4<sup>+</sup>T细胞IL-4的表达以及Th2相关基因(如Stat6、Gata3、IL-4、IL-5、IL-13)的表达没有显著影响, 但会导致Th1相关基因(Stat4, TBX21和Ifng)的表达明显下降<sup>[20]</sup>. 而Th1细胞主要与慢性感染相关, 并且有研究表明, Stat4、TBX21也与自身免疫性肝炎发病相关<sup>[21,22]</sup>. 在针对慢性丙型肝炎患者的研究中, Stat4, TBX21和Ifng与丙型肝炎病毒的清除与免疫耐受均相关<sup>[23,24]</sup>. 因此, EZH2的缺失导致的免疫紊乱可能与自身免疫性肝病、慢性病毒性肝炎、肝衰竭发病相关, 其中的机制、作用有待进一步研究.

## 2 EZH2与肝癌

肝癌是我国常见的消化系统肿瘤, 每年约有30万例新发病例, 其病死率排名第三. 肝癌发病隐匿、进展迅速, 且易发生转移, 寻找与肿瘤发生、发展相关的肿瘤标志物是提高肝癌治疗效果的关键.

EZH2可以激活干细胞特异基因, 并调控抑制p16、p27、miRNA和BRCA1等抑癌基因, 在多种恶性肿瘤组织中过度表达, 如淋巴瘤、大肠癌、肝癌、前列腺癌、

乳腺癌、膀胱癌等, 与恶性肿瘤的形成、侵袭、转移和预后有密切的关系<sup>[25]</sup>. 动物实验发现, 在小鼠模型中, 通过抑制 EZH2 的活性能抑制甚至完全阻断肿瘤的生长<sup>[26]</sup>. 对抑癌基因p53的研究表明, 激活的p53可以抑制 EZH2 基因的表达, 使细胞周期停滞在G1/M期<sup>[27]</sup>. 用转染小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)同样可以抑制EZH2的表达, 使细胞周期在G1、G2和G2/M停滞<sup>[28]</sup>. Yang等<sup>[29]</sup>发现, 长链基因间非蛋白质编码RNA在肝癌细胞5'端高表达, EZH2与其共同介导, 在p16、p27等基因的启动子区域催化组蛋白过度甲基化, 导致p16、p27等表达水平下降, 解除G0/G1期阻滞, 促进了肝癌细胞的增殖. 在肝癌细胞株的研究中, 发现EZH2可以通过表观调控抑制miR-22, 从而下调了galectin-9的表达, 促进了肿瘤的生长和转移<sup>[30]</sup>.

表观遗传的改变是肿瘤的重要标志之一, 异常的组蛋白修饰可导致抑癌基因的沉默. Cai等<sup>[31]</sup>发现, 三甲基化H3K27在肝癌组织中呈高表达, 表达越高的肝癌患者预后越差. EZH2通过与DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的协作, 使靶基因CpG岛区DNA甲基化, 从而导致靶基因的永久沉默, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭甚至凋亡. 在一些恶性肿瘤的研究中, 发现EZH2可通过抑制靶基因Ecadherin的表达, 调控肿瘤转移能力<sup>[32]</sup>; EZH2可通过抑制促凋亡基因BIK和NOXA的表达来减弱乳腺癌细胞的凋亡反应, 从而促进化疗耐药<sup>[33]</sup>; EZH2还使IGTA2表达沉默, 从而促进结直肠癌的上皮-间质转换<sup>[34]</sup>. 因此, 如何利用对EZH2的调控, 开发治疗肝癌的新方法值得进一步深入研究.

### 3 EZH2与慢性乙型肝炎

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) 共价闭环环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是乙肝病毒复制、转录的原始模板. 目前慢性乙型肝炎患者通过使用干扰素或者核苷(酸)类似物抗病毒药物治疗, HBV-DNA得到持续的抑制, 甚至出现了HBeAg血清学转换, 但是由于肝细胞核内HBV cccDNA难以被清除, 所以一旦停止使用抗病毒药物, 病毒复发大多会再次发生. 因此如何清除HBV cccDNA, 达到慢性乙型肝炎的临床治愈是近年来研究的热点.

IFN- $\alpha$ 主要通过免疫调节进行抗病毒治疗, 同时, 也有一定的直接抗病毒活性. 有研究表明, IFN- $\alpha$ 可以影响HBV cccDNA微染色体的表观遗传. Belloni等<sup>[10]</sup>用IFN- $\alpha$ 处理HBV/HepG2细胞48 h后, 发现cccDNA结合组蛋白H4发生去乙酰化, PRC2家族的EZH2、HDAC1、hSirt1, 和转录因子YY1的表达明显上调, 抑制了cccDNA的转录. 进一步的研究表明, 在IFN- $\alpha$ 治

疗停止后48 h, EZH2的表达保持不变. 因此, 前基因组RNA(Pregenome RNA, pgRNA)转录和细胞质HBV核心颗粒的产生仍持续受到抑制. 研究提示了EZH2在IFN- $\alpha$ 介导的HBV cccDNA转录抑制过程中起到了重要的作用, 可能有助于在分子机制上进一步探究新的抗病毒治疗靶点.

### 4 EZH2与NAFLD

NAFLD是最常见的慢性肝病之一. 近年来NAFLD的发病率急剧上升, 尤其在儿童中的患病率也呈逐年上升趋势, 越来越受到人们的关注<sup>[35,36]</sup>. NAFLD有着特定的遗传背景(即特定的基因多态性存在)和环境因素(如高热量饮食习惯、久坐不动的生活方式)<sup>[36,37]</sup>, 除了上述这些致病因素, 表观遗传机制也可能是导致NAFLD发生、发展的相关因素<sup>[38,39]</sup>. 有研究表明, 过多的营养摄入可能导致表观遗传一些特定的基因发生改变, 从而使个体变得更容易与饮食相关的疾病, 如代谢综合征和NAFLD<sup>[40,41]</sup>. 但是除了研究最广泛的miRNAs, 其他表观遗传机制在NAFLD发病机制中的作用仍知之甚少<sup>[38,39,42]</sup>. DNA甲基化的调节已被证明是编码参与人体胰岛素抵抗和炎症的蛋白质相关基因<sup>[43]</sup>. 此外, 小鼠实验表明, 脂肪肝的发展与表观遗传基因的突变相关<sup>[43]</sup>. 最近, Pirola等<sup>[44]</sup>研究发现, 肝线粒体DNA的胞嘧啶甲基化与NAFLD的组织学损伤严重程度有关.

Vella等<sup>[9]</sup>研究表明, EZH2基因或功能性突变以及基因多态性相关的下调可能在人类NAFLD的发生、发展过程中起到重要作用. 在NAFLD大鼠的肝脏和游离脂肪酸处理HepG2细胞株中, EZH2蛋白表达与活性均下降, 且与以下因素成负相关: (1)脂质堆积程度; (2)炎症标志物包括TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 的表达; (3)miR-200b和miR-155的表达. 此外, 在上述实验中使用EZH2抑制剂3-Deazaneplanocin A(DZNep)后可显著降低EZH2的表达及活性, 同时脂质聚集、炎症分子和微小RNA的表达均明显增加. 这些研究证明, EZH2的下调加剧NAFLD机体内脂肪堆积和炎症反应. DZNep可以通过直接上调EZH2控制表达的蛋白或miRNA, 或作用于其他PRC2核心蛋白, 如EED和SUZ12, 影响肝脏的脂质沉积和炎症变性<sup>[45]</sup>. 由于NAFLD的疾病谱比较宽泛, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化、肝硬化和肝癌, 因此, 关于EZH2在NAFLD中的作用, 今后还需进行更深入的研究.

### 5 EZH2与肝纤维化

肝纤维化是世界范围内困扰学术界的医学难题之一, 最终导致终末期肝病, 其发病率高, 死亡率高. 肝星



状细胞在肝纤维化的发生、发展过程中起到关键性作用。正常情况下, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)处于静止状态。当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, 肝星状细胞被激活, 其表型由静止型转变为激活型, 高度增殖, 并转化为肌成纤维细胞样细胞(myofibroblasts, MFB)。当HSCs转变成MFB时, 细胞增殖加速, 细胞外基质(extracellularmatrix, ECM)的合成显著增多, 导致了肝纤维化的不断进展。因此, 阻断HSCs活化、增殖是控制肝纤维化的重要治疗策略<sup>[46,47]</sup>。然而, 控制HSCs增殖和活化的机制仍不清楚<sup>[48,49]</sup>。研究证明, Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在细胞增殖中起着重要作用, 是肝纤维化的发生并持续进展的因素之一<sup>[50]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路能被转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)诱导的HSCs激活<sup>[51,52]</sup>。敲除 $\beta$ -catenin后可以抑制细胞增殖和活化的HSCs中 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的表达<sup>[53]</sup>。此外, Dickkopf家族(Dickkopf family, DKK)的过度表达, 尤其是Wnt/ $\beta$ -catenin信号拮抗剂DKK-1, 能够抑制原代培养HSCs的生长<sup>[54]</sup>。

Yang等<sup>[11]</sup>在四氯化碳诱导的小鼠肝脏纤维化模型实验中发现, 模型小鼠的肝脏内 $\beta$ -catenin表达增加。通过siRNA敲除DKK1可增加 $\beta$ -catenin的表达和促进HSCs的活化。进一步研究证实, DKK1是HSCs分化过程中的转录抑制因子。以往的研究表明, 在肺癌研究过程中发现EZH2可以通过H3K27me3甲基化抑制DKK1转录。Yang等<sup>[11]</sup>在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中, 证实模型鼠肝脏内HSCs及TGF- $\beta$ 1诱导的HSCs中EZH2表达水平增高。通过DZNep抑制EZH2以后, 细胞活力下降并阻止了HSCs活化。siRNA敲除EZH2基因后也可以阻止HSCs活化。在敲除EZH2基因的HSCs中也得到了相似的结果。同样, 敲除EZH2基因可以抑制TGF- $\beta$ 1诱导的HSCs中 $\beta$ -catenin的表达, 使HSCs活化。这个实验首次证明了EZH2可以通过抑制DKK1激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 是体外和体内HSCs活化的一个关键调节因素。因此, EZH2是否可以作为肝纤维化治疗方面的靶点值得进一步研究。

## 6 结论

总之, EZH2作为表观遗传学研究中一个重要的组蛋白甲基转移酶, 在免疫方面发挥着不可忽视的作用, 参与许多肝脏疾病的发生发展, 其作用日益得到人们的重视。目前, 体外实验发现EZH2可能与IFN- $\alpha$ 抑制HBV cccDNA复制有着密切的关系, 动物实验发现EZH2与NAFLD、肝纤维化发病机制也有一定的关联性, 对其作用机制有了一定的认识。但许多方面的具体机制还

不十分明确, 是否能成为肝病治疗的新靶点有待进一步深入研究。同时, 在自身免疫性肝病及其他原因导致的慢性肝病、甚至肝衰竭方面的作用也有进一步的研究价值。随着对EZH2基因在肝病方面的进一步探索, 相信研究成果有可能为今后肝病的防治带来新的方法。

## 7 参考文献

- Hébert M, Potin S, Sebbagh M, Bertoglio J, Bréard J, Hamelin J. Rho-ROCK-dependent ezrin-radixin-moesin phosphorylation regulates Fas-mediated apoptosis in Jurkat cells. *J Immunol* 2008; 181: 5963-5973 [PMID: 18941185 DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.5963]
- Mozzetta C, Pontis J, Fritsch L, Robin P, Portoso M, Proux C, Margueron R, Ait-Si-Ali S. The histone H3 lysine 9 methyltransferases G9a and GLP regulate polycomb repressive complex 2-mediated gene silencing. *Mol Cell* 2014; 53: 277-289 [PMID: 24389103 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.005]
- Cardoso C, Mignon C, Hetet G, Grandchamps B, Fontes M, Colleaux L. The human EZH2 gene: genomic organisation and revised mapping in 7q35 within the critical region for malignant myeloid disorders. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 174-180 [PMID: 10780782 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200439]
- Kuzmichev A, Jenuwein T, Tempst P, Reinberg D. Different EZH2-containing complexes target methylation of histone H1 or nucleosomal histone H3. *Mol Cell* 2004; 14: 183-193 [PMID: 15099518 DOI: 10.1016/S1097-2765(04)00185-6]
- Simon JA, Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res* 2008; 647: 21-29 [PMID: 18723033 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.010]
- Visser HP, Gunster MJ, Kluin-Nelemans HC, Manders EM, Raaphorst FM, Meijer CJ, Willemze R, Otte AP. The Polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 112: 950-958 [PMID: 11298590 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02641.x]
- Bryant RJ, Cross NA, Eaton CL, Hamdy FC, Cunliffe VT. EZH2 promotes proliferation and invasiveness of prostate cancer cells. *Prostate* 2007; 67: 547-556 [PMID: 17252556 DOI: 10.1002/pros.20550]
- Tumes DJ, Onodera A, Suzuki A, Shinoda K, Endo Y, Iwamura C, Hosokawa H, Koseki H, Tokoyoda K, Suzuki Y, Motohashi S, Nakayama T. The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4(+) T helper type 1 and type 2 cells. *Immunity* 2013; 39: 819-832 [PMID: 24238339 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.09.012]
- Vella S, Gnani D, Crudele A, Ceccarelli S, De Stefanis C, Gaspari S, Nobili V, Locatelli F, Marquez VE, Rota R, Alisi A. EZH2 down-regulation exacerbates lipid accumulation and inflammation in in vitro and in vivo NAFLD. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 24154-24168 [PMID: 24351808 DOI: 10.3390/ijms141224154]
- Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, Petersen J, Raimondo G, Dandri M, Leverero M. IFN- $\alpha$  inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529-537 [PMID: 22251702 DOI: 10.1172/JCI58847]
- Yang Y, Chen XX, Li WX, Wu XQ, Huang C, Xie J, Zhao YX, Meng XM, Li J. EZH2-mediated repression of Dkk1 promotes hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2317-2328 [PMID: 28332284 DOI: 10.1111/jcmm.13153]

- 12 Mu Y, Zou M, Sun X, He B, Xu X, Liu Y, Zhang L, Chi W. BASIC PENTACYSTEINE Proteins Repress ABCISIC ACID INSENSITIVE4 Expression via Direct Recruitment of the Polycomb-Repressive Complex 2 in Arabidopsis Root Development. *Plant Cell Physiol* 2017; 58: 607-621 [PMID: 28138058 DOI: 10.1093/pcp/pcx006]
- 13 Schuettengruber B, Bourbon HM, Di Croce L, Cavalli G. Genome Regulation by Polycomb and Trithorax: 70 Years and Counting. *Cell* 2017; 171: 34-57 [PMID: 28938122 DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.002]
- 14 Su IH, Dobenecker MW, Dickinson E, Oser M, Basavaraj A, Marqueron R, Viale A, Reinberg D, Wülfing C, Tarakhovskiy A. Polycomb group protein ezh2 controls actin polymerization and cell signaling. *Cell* 2005; 121: 425-436 [PMID: 15882624 DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.029]
- 15 He S, Wang J, Kato K, Xie F, Varambally S, Mineishi S, Quirk R, Mochizuki K, Liu Y, Nieves E, Mani RS, Chinnaiyan AM, Marquez VE, Zhang Y. Inhibition of histone methylation arrests ongoing graft-versus-host disease in mice by selectively inducing apoptosis of alloreactive effector T cells. *Blood* 2012; 119: 1274-1282 [PMID: 22117046 DOI: 10.1182/blood-2011-06-364422]
- 16 Jacob E, Hod-Dvorai R, Ben-Mordechai OL, Boyko Y, Avni O. Dual function of polycomb group proteins in differentiated murine T helper (CD4+) cells. *J Mol Signal* 2011; 6: 5 [PMID: 21624129 DOI: 10.1186/1750-2187-6-5]
- 17 Wang H, Liu C, Cheng J, Liu J, Zhang L, He C, Shen WH, Jin H, Xu L, Zhang Y. Correction: Arabidopsis Flower and Embryo Developmental Genes are Repressed in Seedlings by Different Combinations of Polycomb Group Proteins in Association with Distinct Sets of Cis-regulatory Elements. *PLoS Genet* 2017; 13: e1006574 [PMID: 28122004 DOI: 10.1371/journal.pgen.1006574]
- 18 Chang S, Aune TM. Dynamic changes in histone-methylation 'marks' across the locus encoding interferon-gamma during the differentiation of T helper type 2 cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 723-731 [PMID: 17546034 DOI: 10.1038/ni1473]
- 19 Hod-Dvorai R, Jacob E, Boyko Y, Avni O. The binding activity of Mel-18 at the Il17a promoter is regulated by the integrated signals of the TCR and polarizing cytokines. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2424-2435 [PMID: 21674483 DOI: 10.1002/eji.201141620]
- 20 Tong Q, He S, Xie F, Mochizuki K, Liu Y, Mochizuki I, Meng L, Sun H, Zhang Y, Guo Y, Hexner E, Zhang Y. Ezh2 regulates transcriptional and posttranslational expression of T-bet and promotes Th1 cell responses mediating aplastic anemia in mice. *J Immunol* 2014; 192: 5012-5022 [PMID: 24760151 DOI: 10.4049/jimmunol.1302943]
- 21 Li X, Chen H, Cai Y, Zhang P, Chen Z. Association of STAT4 and PTPN22 polymorphisms and their interactions with type-1 autoimmune hepatitis susceptibility in Chinese Han children. *Oncotarget* 2017; 8: 60933-60940 [PMID: 28977835 DOI: 10.18632/oncotarget.17458]
- 22 Sun W, Wu HY, Chen S. Influence of TBX21 T-1993C variant on autoimmune hepatitis development by Yin-Yang 1 binding. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8500-8511 [PMID: 29358858 DOI: 10.3748/wjg.v23.i48.8500]
- 23 Singh P, J FPD. A Biomolecular Network Driven Proteinic Interaction in HCV Clearance. *Cell Biochem Biophys* 2018; 76: 161-172 [PMID: 29313175 DOI: 10.1007/s12013-017-0837-y]
- 24 Zhu DY, Jiang LF, Deng XZ, Xiao W, Pei JP, Li BJ, Wang CJ, Zhang JH, Zhang Q, Zhou ZX, Ding WL, Xu XD, Yue M. TBX21 polymorphisms are associated with virus persistence in hepatitis C virus infection patients from a high-risk Chinese population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1309-1318 [PMID: 25759111 DOI: 10.1007/s10096-015-2337-6]
- 25 Schmitt AM, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways. *Cancer Cell* 2016; 29: 452-463 [PMID: 27070700 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.010]
- 26 Wilson BG, Wang X, McKenna ES, Lemieux ME, Cho YJ, Koellhoffer EC, Pomeroy SL, Orkin SH, Roberts CW. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010; 18: 316-328 [PMID: 20951942 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.006]
- 27 Zhang HM, Chen SQ, Yao SZ. Expression and clinical implications of enhancer of Zeste homolog 2 and p53 protein in squamous cell carcinoma and precancerous lesions in the cervix. *Genet Mol Res* 2016; 15: [PMID: 27323178 DOI: 10.4238/gmr.15027408]
- 28 Margueron R, Li G, Sarma K, Blais A, Zavadil J, Woodcock CL, Dynlacht BD, Reinberg D. Ezh1 and Ezh2 maintain repressive chromatin through different mechanisms. *Mol Cell* 2008; 32: 503-518 [PMID: 19026781 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.11.004]
- 29 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
- 30 Chen S, Pu J, Bai J, Yin Y, Wu K, Wang J, Shuai X, Gao J, Tao K, Wang G, Li H. EZH2 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-22/galectin-9 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 3 [PMID: 29316949 DOI: 10.1186/s13046-017-0670-6]
- 31 Cai MY, Hou JH, Rao HL, Luo RZ, Li M, Pei XQ, Lin MC, Guan XY, Kung HF, Zeng YX, Xie D. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients. *Mol Med* 2011; 17: 12-20 [PMID: 20844838 DOI: 10.2119/molmed.2010.00103]
- 32 Luo M, Li Z, Wang W, Zeng Y, Liu Z, Qiu J. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression. *Cancer Lett* 2013; 333: 213-221 [PMID: 23354591 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.033]
- 33 Si X, Zang R, Zhang E, Liu Y, Shi X, Zhang E, Shao L, Li A, Yang N, Han X, Pan B, Zhang Z, Sun L, Sun Y. LncRNA H19 confers chemoresistance in ERα-positive breast cancer through epigenetic silencing of the pro-apoptotic gene BIK. *Oncotarget* 2016; 7: 81452-81462 [PMID: 27845892 DOI: 10.18632/oncotarget.13263]
- 34 Ferraro A, Mourtzoukou D, Kosmidou V, Avlonitis S, Kontogeorgos G, Zografos G, Pintzas A. EZH2 is regulated by ERK/AKT and targets integrin alpha2 gene to control Epithelial-Mesenchymal Transition and anoikis in colon cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 243-254 [PMID: 23116973 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.10.009]
- 35 Corte CD, Ferrari F, Villani A, Nobili V. Epidemiology and Natural History of NAFLD. *J Med Biochem* 2015; 34: 13-17 [PMID: 28356818 DOI: 10.2478/jomb-2014-0049]
- 36 Larrain S, Rinella ME. A myriad of pathways to NASH. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 525-548 [PMID: 22824479 DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.009]
- 37 Naik A, Košir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 2013; 102: 84-95 [PMID: 23545492 DOI: 10.1016/j.ygeno.2013.03.007]
- 38 Zimmer V, Lammert F. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 269-280 [PMID: 21497744 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.007]

- 39 Sookoian S, Pirola CJ. DNA methylation and hepatic insulin resistance and steatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 350-356 [PMID: 22617561 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283546f9f]
- 40 Ruemmele FM, Garnier-Lengliné H. Why are genetics important for nutrition? Lessons from epigenetic research. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 Suppl 3: 38-43 [PMID: 22614817 DOI: 10.1159/000337363]
- 41 Agnihotri S, Zadeh G. Metabolic reprogramming in glioblastoma: the influence of cancer metabolism on epigenetics and unanswered questions. *Neuro Oncol* 2016; 18: 160-172 [PMID: 26180081 DOI: 10.1093/neuonc/nov125]
- 42 Ceccarelli S, Panera N, Gnani D, Nobili V. Dual role of microRNAs in NAFLD. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 8437-8455 [PMID: 23594995 DOI: 10.3390/ijms14048437]
- 43 Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, Pirola CJ. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  promoter. *Hepatology* 2010; 52: 1992-2000 [PMID: 20890895 DOI: 10.1002/hep.23927]
- 44 Pirola CJ, Gianotti TF, Burgueño AL, Rey-Funes M, Loidl CF, Mallardi P, Martino JS, Castaño GO, Sookoian S. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut* 2013; 62: 1356-1363 [PMID: 22879518 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302962]
- 45 Tan J, Yang X, Zhuang L, Jiang X, Chen W, Lee PL, Karuturi RK, Tan PB, Liu ET, Yu Q. Pharmacologic disruption of Polycomb-repressive complex 2-mediated gene repression selectively induces apoptosis in cancer cells. *Genes Dev* 2007; 21: 1050-1063 [PMID: 17437993 DOI: 10.1101/gad.1524107]
- 46 Fang L, Zhan S, Huang C, Cheng X, Lv X, Si H, Li J. TRPM7 channel regulates PDGF-BB-induced proliferation of hepatic stellate cells via PI3K and ERK pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 272: 713-725 [PMID: 23958495 DOI: 10.1016/j.taap.2013.08.009]
- 47 Guo J, Friedman SL. Hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 413-426 [PMID: 17979077 DOI: 10.1055/s-2007-991517]
- 48 Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62: S15-S24 [PMID: 25920084 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.039]
- 49 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
- 50 Liu Y, Zhou R, Yuan X, Han N, Zhou S, Xu H, Guo M, Yu S, Zhang C, Yin T, Wu K. DACH1 is a novel predictive and prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma as a negative regulator of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Oncotarget* 2015; 6: 8621-8634 [PMID: 25940701 DOI: 10.18632/oncotarget.3281]
- 51 Monga SP.  $\beta$ -Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis. *Gastroenterology* 2015; 148: 1294-1310 [PMID: 25747274 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.056]
- 52 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF- $\beta$ 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
- 53 Ge WS, Wang YJ, Wu JX, Fan JG, Chen YW, Zhu L.  $\beta$ -catenin is overexpressed in hepatic fibrosis and blockage of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling inhibits hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 2145-2151 [PMID: 24691643 DOI: 10.3892/mmr.2014.2099]
- 54 Cheng JH, She H, Han YP, Wang J, Xiong S, Asahina K, Tsukamoto H. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G39-G49 [PMID: 18006602 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2007]

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》参考文献要求

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



## 直肠神经内分泌肿瘤的内镜诊治进展

张昱, 郭强

张昱, 郭强, 云南省第一人民医院消化内科 云南省消化疾病内科研究所 云南省昆明市 650032

郭强, 主任医师, 教授, 主要从事消化内镜微创诊疗、胃肠肿瘤分子机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81502128, 81260323。

作者贡献分布: 本文由张昱与郭强共同完成。

通讯作者: 郭强, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科, 云南省消化疾病内科研究所。

gqkj003@sina.com

电话: 0871-63627396

收稿日期: 2018-04-03

修回日期: 2018-05-14

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-08

### Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors

Yu Zhang, Qiang Guo

Yu Zhang, Qiang Guo, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan Provincial Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81502128 and No. 81260323.

Correspondence to: Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan Provincial Institute of Digestive Disease, 157 Jinbi Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. gqkj003@sina.com

Received: 2018-04-03

Revised: 2018-05-14

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-08

### Abstract

The rectum is one of the most frequent location where

gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NETs) are found. With the increasingly widespread availability of colonoscopy screening, the detection rate of rectal NETs has markedly increased, most of which are localized lesions without regional invasion or distant metastasis. Therefore, endoscopic resection is acknowledged as a leading therapeutic approach. Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and transanal endoscopic microsurgery are therapies that have been prevalently applied and technically improved in recent years, which assure increasing complete resection rate and good overall prognosis.

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

Key Words: Rectal neuroendocrine tumors; Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; colonoscopy screening; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic submucosal dissection

Zhang Y, Guo Q. Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 957-963 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/957.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.957>

### 摘要

直肠是胃肠胰神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)最常见的发生部位之一。近年来随着结肠镜筛查的普及,直肠NETs的检出率较以前显著升高,且绝大部分是无周围侵犯和远处转移的局限性病变。因此内镜下治疗成为直肠NETs的主要治疗手段。目前主要应用的内镜治疗方法包括内镜下黏膜切除术、内镜下黏膜剥离术和经肛内镜微创手术等。临床应用中上述方法不断被改进,互有优势,互相补充,极大地提高了直肠NETs的完整切除率和远期疗效。



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

关键词: 直肠神经内分泌肿瘤; 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 结肠镜筛查; 内镜下黏膜切除术; 内镜下黏膜剥离术

**核心提要:** 直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)多为高分化的G1、G2级肿瘤, 因其具有一定的转移能力, 故仍属于恶性肿瘤范畴。近年来随着消化内镜诊疗技术的进展和普及, 直肠NETs的早期检出率显著上升, 且绝大部分病变能够获得完整切除, 极大地提高了疾病的治愈率。

张昱, 郭强. 直肠神经内分泌肿瘤的内镜诊治进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 957-963 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/957.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.957>

## 0 引言

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NETs)是一组起源于胃肠道和胰腺神经内分泌细胞的异质性肿瘤。其能产生5-羟色胺代谢产物或多肽激素, 如胰高血糖素、胰岛素、胃泌素或促肾上腺皮质激素等。2010年WHO启用新的分类方法, 根据异型程度将GEP-NETs分为神经内分泌瘤G1、G2级, 神经内分泌癌和混合型腺-神经内分泌癌等四种。G1、G2级属于高分化的NETs。过去临床上常用的“类癌”(carcinoid tumor)一词泛指全身部位发生的NETs, 而在新WHO分类中, “类癌”仅指分化程度最高的G1级GEP-NETs<sup>[1]</sup>。需要指出的是, 虽然类癌由类似于正常神经内分泌细胞的特征的细胞所组成, 且生长缓慢, 大多不引起明显的临床症状, 但其仍然具有一定的转移能力, 故仍属于恶性肿瘤范畴<sup>[1]</sup>。消化道NETs可发生在从食管到直肠的消化道的任何部位, 以阑尾、回肠和直肠最为多见<sup>[2,3]</sup>。世界范围内, 发生在直肠的NETs占有部位NETs的12.6%。在美国, 直肠NETs在消化道NETs的占比(34.6%)仅次于小肠(35.4%)<sup>[4]</sup>。而奥地利的研究则提示直肠是该国消化道NETs第四常见的发生部位(15.4%)<sup>[5]</sup>。相比之下, 亚洲的直肠NETs发生率则要更高(约50%), 这可能与种族差异和亚洲人接受更为频密的内镜筛查相关<sup>[6,7]</sup>。我国尚缺乏准确的统计数据。2012年有国内学者回顾了1954-2011年国内相关文献, 总结GEP-NETs共计11671例, 发现直肠(24.3%)是仅次于胰腺(49.8%)的第二好发部位<sup>[8]</sup>。但就整体而言, 直肠NETs只占有直肠来源恶性肿瘤的1.1%-1.3%, 在临床上少见<sup>[9]</sup>。

## 1 直肠NETs内镜治疗前的评估

近年来, 随着消化内镜治疗技术的进展和普及, 直肠NETs的检出率显著上升。白光内镜下, 直肠NETs通常表现为圆形或类圆形扁平隆起样, 表面黏膜光滑, 色泽正常或浅黄, 大部分直径在1 cm以下, 少数大于2 cm。和增生性或腺瘤性息肉相比不同的是, NETs表面没有明显的腺管开口形态, 内镜下NBI染色有利于区分它们。

**1.1 直肠NETs分期和转移危险因素** 分期是直肠NETs预后的主要影响因素。AJCC/UICC在直肠NETs的TNM分期中对T1的定义为: 肿瘤局限于黏膜下层且长径≤20 mm。研究发现, 局限期(T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>/Stage I)的直肠NETs患者术后5年生存率达到94%-100%, 而有淋巴结转移或远处转移的患者5年生存率分别只有54%-74%和15%-37%<sup>[10,11]</sup>。近年来由于结肠镜筛查的普及, 直肠NETs的检出率显著升高<sup>[3,12]</sup>, 且绝大多数(约80%)是无症状、无肌层侵犯和远处转移的早期局限期病变<sup>[3,13]</sup>, 而检出时已有局部浸润或远处转移的进展期病变仅占2%-5%<sup>[4,10,14]</sup>。此外, 一些病理特征也被证明对直肠NETs的转移和术后复发有预测作用。这些转移危险因素包括: 肿瘤大小、病灶的溃疡或凹陷性改变、侵犯肌层、细胞有丝分裂指数和淋巴血管浸润等<sup>[15]</sup>。一项大样本的预后研究( $n = 347$ )发现, 肿瘤直径>14 mm、核分裂率≥2/10个高倍视野以及是否有淋巴血管浸润能够作为独立的肿瘤转移预测因子。病变的溃疡样或中央凹陷样改变对肿瘤转移没有预测作用。没有涉及上述预测因素的患者均没有发生淋巴结和远处器官转移, 而他们的3年生存率也达到100%<sup>[16]</sup>。而另一项相似的研究则提出, 肌层侵犯与否也具有独立的转移预测作用<sup>[17]</sup>。

由此可见, 结肠镜检查对于早期诊断直肠NETs, 提升患者预后具有重要意义。而疾病分期和转移因素的评价, 也对治疗方式的选择和术后随访策略的制定有指导意义。对于未侵犯肌层且无周围区域转移证据的直肠局限期NETs, 即分期为T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>/Stage I, 内镜切除是理想的治疗方式。除此之外, 均应考虑外科手术切除。而具有高转移风险的病变, 则需要密切的术后随访。

**1.2 超声内镜和影像学评估的意义** 过去在消化内镜普及应用前, 消化道NETs多在腹部外科手术过程中偶然发现, 或是由于病情进展引起类癌综合征的相关症状时才被诊断<sup>[18]</sup>。而消化内镜筛查结合超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、MRI和CT等影像学技术的运用, 使得早期局限期类癌的检出率大大增加, 也显著提升了肿瘤分期的准确性<sup>[19]</sup>。2012年欧洲神经内分泌肿瘤协会(ENETS)的共识指南中提出了对直

肠NETs的诊断规范<sup>[14]</sup>. 对于内镜检查疑诊直肠NETs的病变, 如组织病理活检证实, 均应在切除前使用EUS评估病变的大小、深度(尤其是肌层的浸润情况)以及周围淋巴结的情况. 研究证实EUS对类癌病变的浸润深度评估的准确率高达91%-100%<sup>[16,20,21]</sup>. 扫查范围受限是EUS的缺陷, 而MRI对区域淋巴结敏感的优点则使得二者可以很好地互补. 对直径>10 mm的肿瘤, 除EUS外, 建议行盆腔MRI或CT扫描, 以进一步排除潜在淋巴结和远处转移<sup>[11]</sup>. 直径>20 mm的高分化NETs, 可行奥曲肽显像检查<sup>[11]</sup>. 对于内镜下切除后方通过病理证实为NETs的病变, 如病变直径<10 mm且不具有转移的危险因素, 则不再需要进一步处理<sup>[11,12]</sup>. 如具有转移的高危因素, 则应行EUS甚至MRI评估是否有病变残留以及潜在的淋巴结侵犯<sup>[11,16]</sup>.

## 2 直肠NETs内镜治疗方法的选择

如上所述, 直肠NETs虽然生长缓慢, 但仍有转移的风险. 因此其治疗方式的选择取决于病变的大小和转移的风险评估<sup>[15,22]</sup>. 内镜下切除(endoscopic resection, ER)是目前直肠NETs治疗的主要方式. 但目前国内外指南提出的ER指征和临床实践似乎稍有出入. 多项临床研究均以"局限于黏膜下层, 直径<20 mm, 排除局部和远处转移"作为内镜治疗的标准<sup>[23-25]</sup>. 而2016年ENETS在结直肠NETs治疗指南的更新中则严格指出, 对于直径<10 mm的G1、G2级病变, 若局限于黏膜下层, 在排除局部和远处转移后, 可以选择ER治疗. 对于直径在10-20 mm之间的G1、G2级病变, 即使术前评估为T1分期, 也建议外科局部切除(local resection)<sup>[26]</sup>. 中国临床肿瘤学会(CSCO)2016年出版的《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识》基本沿用了ENETS的标准. 但同时也指出, 对于<20 mm的病变建议先行EUS检查, 明确肿瘤的侵犯深度, 再决定是否经肛或内镜下局部切除<sup>[27]</sup>. 这可能是考虑到内镜治疗技术的不断成熟和普及, 以及患者对微创治疗方式的需求. 目前临床上采用的ER方法包括常规息肉切除术、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosa resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等.

**2.1 EMR-C、EMR-L的原理与优势** 常规息肉切除术和普通的EMR是标准的直肠NETs内镜切除方法, 但研究发现二者不能保证足够的切缘范围, 有肿瘤残余的风险<sup>[28,29]</sup>. 故在EMR的基础上改良形成了透明帽辅助内镜下黏膜切除术(cap-assisted EMR, EMR-C)和套扎器法内镜黏膜下切除术(EMR with ligation device, EMR-L)<sup>[30,31]</sup>. EMR-C通过盐水注射分离黏膜及黏膜下组织, 利用负压将病灶黏膜吸入透明帽内, 再使用电圈

套器切除. EMR-L则先将病变用套扎器吸起, 再使用橡皮筋结扎病变基底部, 最后利用电圈套器在皮筋下方将病变切除. 相比常规息肉切除术/普通EMR, EMR-C和EMR-L能够切得更深以提高切除效果. 对比研究发现, 二者的完整切除率均高于常规息肉切除术/普通EMR(59.1%), 但EMR-L对病变的完整切除率要显著高于EMR-C(94.8% vs 72.4%)<sup>[32-34]</sup>.

**2.2 ESD的优势与劣势** ESD的优势在于能够对病变黏膜进行整块切除, 而且其对病变的完整切除率与EMR-L几乎一致(94.8% vs 93.9%)<sup>[33,34]</sup>. 近期Wang等<sup>[35]</sup>的研究报道, ESD( $n = 25$ )对直径在7-16 mm的直肠NETs, 其完整切除率和术后的病理完全缓解率(pathological complete response)均为100%, 显著高于EMR-C( $n = 30$ )的83.3%和70%. Arezzo等<sup>[36]</sup>纳入11项相关研究进行meta分析后也得出, 对于直径5-20 mm之间并于术前评估没有浸润转移情况的结直肠NETs, ESD的整块黏膜切除率、根治切除率均高于EMR(89.9% vs 34.9%和79.6% vs 36.2%), 但并发穿孔的发生率也高于EMR(4.9% vs 0.9%). 由此可看出, 对于较大的病变, ESD相比器械辅助的EMR(EMR-C和EMR-L)切得更深、面积更大, 故能获得更高的完整切除率. 但ESD并发穿孔的风险明显高于EMR, 因而对内镜医师的技术要求更高. 对于较小的病变(直径<10 mm), Choi等<sup>[24]</sup>的研究没有发现ESD和EMR-L在完整切除率方面的区别(80.6% vs 82.8%,  $P = 0.833$ ), 但EMR-L无论手术耗时、操作难易程度都比ESD更低. 对二种术式均未能行完全切除的患者进行为期3年的随访, 均没有患者出现复发或转移. 另一项由Niimi等<sup>[33]</sup>完成的研究也获得了相似的结果. 说明EMR-L对于治疗较小的直肠NETs更有优势. 且由于较低的穿孔风险, EMR-L更适合用于处理低位直肠的病变.

**2.3 补救性内镜切除的选择** 由于小的NETs大多像增生性息肉或脂肪瘤一样显示出良性的生物学行为, 有时医师在处理病变时为了方便会选择活检钳摘除或圈套器勒除这样的方法. 但在没有使用盐水分离抬高黏膜层, 或没有透明帽、套扎器辅助的情况下, 上述方法并不能保证切除深度. 一旦病变切缘不净, 必须要评估补救性的处理措施. 对于首次切除失败或未完全切除的病变均应行第二次补救性切除. 在补救性切除前, 需要对上次切除形成的疤痕部位行EUS检查, 以评估是否有病变残余或淋巴结浸润, 这一点对于较大的病变(直径>5 mm)尤为重要<sup>[21]</sup>. 此外, 盆腔MRI对未完全切除的病灶也有较高的敏感性. 对于补救性处理术式的选择, Jeon等<sup>[37]</sup>认为EMR-C是有效而可行的: 他们使用EMR-C对31例首次切除失败(常规息肉切除法或普通EMR)的直肠类癌进行补救性切除, 病理结果证实所有



病变均被完全切除. 另一项类似的研究则指出ESD也是一种有效的补救性切除方法<sup>[38]</sup>, 但其较高的并发症风险, 耗时费力等缺陷使其在与EMR-C甚至外科手术的比较中缺乏竞争力.

保证切缘阴性是直肠NETs内镜治疗所必须达到的目标. 部分病变在第一次切除治疗后, 显微镜下仍能发现个别或少数的肿瘤细胞. 即使这种显微镜下的切缘阳性表现并不是疾病复发或转移的预测因素, 仍有必要在病变切除后对周边切缘行电灼处理以彻底净化切缘<sup>[16,39]</sup>. 值得一提的是, Park等<sup>[16]</sup>研究指出, 对于是否达到病变完整切除, 内镜下观察评估和病理学评估的敏感性和特异性分别为81% vs 100%和99% vs 70%. 病理评估的特异性低于内镜下评估. 在这种情况下, 病理报告认定的切除不干净有可能导致不必要的追加手术.

**2.4 外科手术切除** 对不适合内镜下切除的直肠NETs可以选择外科手术切除. 目前常用的外科术式为经肛门切除和传统的根治性切除. 经肛门切除适用于直径20 mm左右且没有肌层浸润和淋巴结侵犯的病变: 对于距肛缘5 cm以内的低位病变, 传统的经肛局部切除术(local transanal resection, TAR)效果较好<sup>[40]</sup>. 而中位和高位直肠的病变则可选择经肛内镜微创手术治疗(transanal endoscopic microsurgery, TEM)<sup>[41]</sup>. 经肛门切除的优势在于术野更清晰, 切除范围更深更广. TEM也可以作为消化内镜下未能完全切除后的补救治疗. 而对于20 mm以上, 伴有肌层侵犯或淋巴结受累甚至远处转移的病变, 外科根治性切除(经腹骶直肠切除术或经腹会阴直肠切除术)是唯一选择, 其可降低肠出血、肠梗阻等并发症风险, 但并不能延长患者生存期<sup>[22]</sup>.

**2.5 术后随访** 直肠NETs内镜术后的随访方案制定需要考虑病变大小、深度、淋巴血管浸润、神经周围侵犯等转移危险因素. 现行的ENETS的指南指出<sup>[14]</sup>, 在保证完整切除的情况下, 直径<10 mm的G1、G2级直肠NETs, 复发可能极低, 不需要随访. G3级的神经内分泌癌则最少每年1次结肠镜复查, 持续5年. 直径10-20 mm的病变, 无论病理分级如何, 术后第12、24个月应行结肠镜、EUS和MRI检查. 直径>20 mm的G1、G2级病变, 完整切除后应于术后每6-12 mo复查结肠镜、EUS和MRI, >20 mm的G3级病变应在术后1年内每4-6 mo随访, 1年后改为每年随访. 需要注意的是, Holinga等<sup>[42]</sup>的研究观察到, 少数完整切除的, 直径>10 mm的病例(2/24)在术后26 mo出现了淋巴结转移. 因此, 为了慎重起见, 该类患者可在术后3年内每6 mo行EUS检查. 而对存在转移危险因素的病变, 推荐于术后前3年应每6 mo行结肠镜和EUS, 此后改为每年复查<sup>[14,16]</sup>. 理论上, 结肠镜随访中对手术部位取材活检有助于早期发现复

发病变, 但目前尚无研究证实其价值. 此外, ENETS还推荐术后5年内每年行肝脏MRI或CT扫描, 以排除肝转移<sup>[14]</sup>. 由于缺乏相关临床研究资料, 对于随访时长目前仍无定论. 有的研究中心建议对具有转移风险的病变术后持续5-10年的随访<sup>[22]</sup>.

由于NETs构成细胞的神经内分泌特性, 其特异性分泌的多种蛋白作为标记物对NETs的诊断和随访均有重要意义. 最具代表性的是则是嗜铬粒蛋白(CgA)和5-羟吲哚乙酸(5-HIAA). 其中5-HIAA是5-羟色胺(5-HT)的代谢终产物. 监测血清CgA和尿5-HIAA水平可以作为NETs的一种随访手段, 其表达水平的升高提示可能有NETs的复发. 但由于内镜治疗的直肠NETs一般体积较小且为局限性, 大多不具有分泌特性, 故监测CgA和5-HIAA水平并不作为常规随访手段.

### 3 一些值得探讨的问题

**3.1 内镜治疗指征的判定** 国际权威的欧洲(ENETS)和美国(NCCN)指南, 以及我国(CSCO)指南中对于直肠NETs的内镜处理原则略有差异. 譬如, CSCO共识和ENETS指南均提出对直肠NETs应先分大小、级别, 再分期, 最后决定是否内镜治疗. 而NCCN则要求先分期, 再分大小、级别. 但使用两套标准最终对于同一个病灶所确定的治疗方式基本相同<sup>[43]</sup>. 内镜治疗直肠NETs的前提必须是局限期病变, 即临床分期中的T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>/Stage I. 但上述3个共识或指南对推荐内镜治疗的局限期直肠NETs在病变大小上似乎限定严格, 均为<10 mm. 对于直径10-20 mm的病变更推荐使用外科局部切除或经肛切除. 而在国内外的临床研究或临床实践中, 更多将病变直径20 mm设为直肠NETs内镜治疗的上限<sup>[23-25]</sup>, 一方面是因为20 mm以下的病变其转移风险最多为30%, 而>20 mm的病变其转移风险陡增到57%-80%<sup>[44,45]</sup>. 另一方面则可能是考虑到ESD等技术极高的完整切除率, 以及微创、并发症发生率相对外科手术较低等优点.

此外我们在临床实践中, 也偶尔能碰到>20 mm的局限性病变, 如果严格按照现行标准寻求外科处理, 从经济性、患者接受度等方面会存在争议. 随着内镜治疗技术手段的创新, 以及EUS、MRI等辅助评估手段的发展, >20 mm的直肠NETs是否也可以在严格术前评估的前提下, 选用内镜下切除, 而后再通过严密的随访观察及时发现并处理复发转移? 这个问题值得内镜医师思考.

**3.2 术前活检的价值** 术前病理活检有助于明确直肠NETs的病理组织学特点, 并进行病理学分级. 而分级是指导治疗方法选择的重要因素. 譬如我国2016年版

的胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识就指出, G3级的直肠神经内分泌癌应按照结肠腺癌规范进行手术<sup>[27]</sup>。直肠NETs起源于黏膜下层, 对于较小的病变(<5 mm), 如未经过细致镜下辨别而进行活检甚至钳除, 可能切除不完全且影响下次镜下治疗时的定位。对于较大的(>5 mm), 或具有不典型外观(带蒂、伞状、表面凹陷等)的疑诊NETs, 在不影响接内镜治疗的前提下, 可以选择术前活检。随着内镜医师对直肠NETs的深入认识, 大部分病变通过镜下观察即可初步诊断, 加之ESD等方法能够保证极高的完整切除率, 术前活检不再是必需, 而术后整体切除标本的详细病理组织学评估则更有价值。

**3.3 我国消化道NETs内镜治疗和随访的规范** 我国的消化内镜治疗水平位居世界前列, 消化道NETs的数量庞大。但现实情况是, 我国有关消化道NETs的内镜治疗的研究分析甚少。虽然我国CSCO的指南也对消化道NETs的内镜治疗各方面进行了规范, 但支撑的研究证据更多来源于国外。国内的诊疗中心由于技术能力、执行程度、地域经济水平等方面的差异限制了研究工作的顺利开展。下一步, 开展更多基于我国患者资料的NETs内镜治疗研究具有重要意义。

## 4 结论

随着内镜筛查的普及, 直肠NETs的发病率较过去有了极大的增加, 随之而来的是该病流行病学特征、诊断标准、治疗策略的改变, 以及治疗手段的进步。目前, 绝大多数早期发现的局限期病变能够通过内镜下治疗以达到完全切除, EMR、ESD甚至TEM等微创治疗技术各有优势, 适用于具有不同病理特点的病变。而MRI、EUS等检查则是必不可少的术前评估手段, 它们能对病变的浸润深度、是否侵犯血管、淋巴结等情况进行精确评价。为了达到治疗效果的最大化, 内镜医师应当严格遵照诊断标准, 对病变的病理特点进行充分评估, 以选择最适合的术式, 获得最优的治疗效果。在不断的临床实践中, 我们也遇到了一些新的问题, 比如治疗指征的掌握, 内镜治疗和术后随访的规范等。从临床指导的角度, 我们希望国内多进行一些大样本的相关研究, 为我国消化道NETs的内镜治疗体系的建立提供更多的理论依据。

## 5 参考文献

- 1 Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 2014; 25: 186-192 [PMID: 24699927 DOI: 10.1007/s12022-014-9313-z]
- 2 Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, Ladekarl M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-

- Jäntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014; 53: 1284-1297 [PMID: 25140861 DOI: 10.3109/0284186X.2014.941999]
- 3 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751 [PMID: 15887161]
- 4 Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3: 292-302 [PMID: 22773933 DOI: 10.7150/jca.4502]
- 5 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]
- 6 Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234-243 [PMID: 20058030 DOI: 10.1007/s00535-009-0194-8]
- 7 Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists, Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, Kim H, Kook MC, Park DY, Lee JH, Chang H, Jung ES, Kim HK, Jin SY, Choi JH, Gu MJ, Kim S, Kang MS, Cho CH, Park MI, Kang YK, Kim YW, Yoon SO, Bae HI, Joo M, Moon WS, Kang DY, Chang SJ. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012; 44: 157-165 [PMID: 23091441 DOI: 10.4143/crt.2012.44.3.157]
- 8 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析. *胃肠病学* 2012; 17: 276-278
- 9 Park HW, Byeon JS, Park YS, Yang DH, Yoon SM, Kim KJ, Ye BD, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 143-149 [PMID: 20381798 DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.040]
- 10 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 11 Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stölzel U, Klöppel G. Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 133-139 [PMID: 21860682 DOI: 10.4253/wjge.v3.i7.133]
- 12 Lee DS, Jeon SW, Park SY, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK. The feasibility of endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: comparison with endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2010; 42: 647-651 [PMID: 20669076 DOI: 10.1055/s-0030-1255591]
- 13 Choi HH, Kim JS, Cheung DY, Cho YS. Which endoscopic treatment is the best for small rectal carcinoid tumors? *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 487-494 [PMID: 24147192 DOI: 10.4253/wjge.v5.i10.487]
- 14 Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal



- neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97 [PMID: 22261972 DOI: 10.1159/000335594]
- 15 de Mestier L, Brixi H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2013; 45: 1039-1046 [PMID: 24163193 DOI: 10.1055/s-0033-1344794]
- 16 Park CH, Cheon JH, Kim JO, Shin JE, Jang BI, Shin SJ, Jeon YT, Lee SH, Ji JS, Han DS, Jung SA, Park DI, Baek IH, Kim SH, Chang DK. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy* 2011; 43: 790-795 [PMID: 21735371 DOI: 10.1055/s-0030-1256414]
- 17 Wang M, Peng J, Yang W, Chen W, Mo S, Cai S. Prognostic analysis for carcinoid tumours of the rectum: a single institutional analysis of 106 patients. *Colorectal Dis* 2011; 13: 150-153 [PMID: 19863599 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02090.x]
- 18 Szychalski M, Koptas W, Zelga P, Dziki A. Role of endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Prz Gastroenterol* 2017; 12: 17-21 [PMID: 28337231 DOI: 10.5114/pg.2016.64635]
- 19 Avenel P, McKendrick A, Silapaswan S, Kolachalam R, Kestenberg W, Ferguson L, Jacobs MJ, Goriel Y, Mittal V. Gastrointestinal carcinoids: an increasing incidence of rectal distribution. *Am Surg* 2010; 76: 759-763 [PMID: 20698387]
- 20 Ishii N, Horiki N, Itoh T, Maruyama M, Matsuda M, Setoyama T, Suzuki S, Uchida S, Uemura M, Iizuka Y, Fukuda K, Suzuki K, Fujita Y. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2010; 24: 1413-1419 [PMID: 20033710 DOI: 10.1007/s00464-009-0791-x]
- 21 Abe T, Kakemura T, Fujinuma S, Maetani I. Successful outcomes of EMR-L with 3D-EUS for rectal carcinoids compared with historical controls. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4054-4058 [PMID: 18609690]
- 22 Basuoy R, Haji A, Ramage JK, Quaglia A, Srirajaskanthan R. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 332-345 [PMID: 27302838 DOI: 10.1111/apt.13697]
- 23 Zhong DD, Shao LM, Cai JT. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumours: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15: 283-291 [PMID: 23083227 DOI: 10.1111/codi.12069]
- 24 Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Jo WS, Song GA, Cho M. Comparison of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumor: endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection using band ligation. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 432-436 [PMID: 23188074 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826faf2b]
- 25 Suzuki S, Ishii N, Uemura M, Deshpande GA, Matsuda M, Iizuka Y, Fukuda K, Suzuki K, Fujita Y. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2012; 26: 759-763 [PMID: 21993939 DOI: 10.1007/s00464-011-1948-y]
- 26 Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruszniewski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z, Taal B, Pascher A; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 139-143 [PMID: 26730835 DOI: 10.1159/000443166]
- 27 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识 (2016年版). *临床肿瘤学杂志* 2016; 10: 927-46
- 28 Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K, Otani Y. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 285-291 [PMID: 15714250 DOI: 10.1007/s10350-004-0765-y]
- 29 Zhao ZF, Zhang N, Ma SR, Yang Z, Han X, Zhao YF, Gao F, Gong ZJ, Yang L. A comparative study on endoscopy treatment in rectal carcinoid tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 260-263 [PMID: 22678324 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182512e0f]
- 30 Imada-Shirakata Y, Sakai M, Kajiya T, Kin G, Inoue K, Torii A, Kishimoto H, Ueda S, Okuma M. Endoscopic resection of rectal carcinoid tumors using aspiration lumpectomy. *Endoscopy* 1997; 29: 34-38 [PMID: 9083735 DOI: 10.1055/s-2007-1024058]
- 31 Berkelhammer C, Jasper I, Kirvaitis E, Schreiber S, Hamilton J, Walloch J. "Band-snare" resection of small rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 582-585 [PMID: 10502190]
- 32 Onozato Y, Kakizaki S, Iizuka H, Sohara N, Mori M, Itoh H. Endoscopic treatment of rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 169-176 [PMID: 20087092 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181b9db7b]
- 33 Niimi K, Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: an analysis of 24 consecutive cases. *Dig Endosc* 2012; 24: 443-447 [PMID: 23078437 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01303.x]
- 34 Kim KM, Eo SJ, Shim SG, Choi JH, Min BH, Lee JH, Chang DK, Kim YH, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Kim JY. Treatment outcomes according to endoscopic treatment modalities for rectal carcinoid tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 275-282 [PMID: 22959100 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.07.007]
- 35 Wang X, Xiang L, Li A, Han Z, Li Y, Wang Y, Guo Y, Zuang K, Yan Q, Zhong J, Xiong J, Yang H, Liu S. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal carcinoid tumors 7-16 mm in diameter. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 375-380 [PMID: 25596026 DOI: 10.1007/s00384-014-2117-2]
- 36 Arezzo A, Passera R, Marchese N, Galloro G, Manta R, Cirocchi R. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 18-29 [PMID: 26966519 DOI: 10.1177/2050640615585470]
- 37 Jeon SM, Lee JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Feasibility of salvage endoscopic mucosal resection by using a cap for remnant rectal carcinoids after primary EMR. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1009-1014 [PMID: 21316666 DOI: 10.1016/j.gie.2010.12.029]
- 38 Hurlstone DP, Shorthouse AJ, Brown SR, Tiffin N, Cross SS. Salvage endoscopic submucosal dissection for residual or local recurrent intraepithelial neoplasia in the colorectum: a prospective analysis. *Colorectal Dis* 2008; 10: 891-897 [PMID: 18355372 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01510.x]
- 39 Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008; 143: 471-475 [PMID: 18490556 DOI: 10.1001/archsurg.143.5.471]
- 40 Ishikawa K, Arita T, Shimoda K, Hagino Y, Shiraishi N, Kitano S. Usefulness of transanal endoscopic surgery for carcinoid tumor in the upper and middle rectum. *Surg Endosc* 2005; 19: 1151-1154 [PMID: 16021383 DOI: 10.1007/s00464-004-2076-8]
- 41 Kinoshita T, Kanehira E, Omura K, Tomori T, Yamada H. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2007; 21: 970-974 [PMID: 17111111 DOI: 10.1007/s00464-006-0276-8]

- 17285371 DOI: 10.1007/s00464-006-9155-y]
- 42 Holinga J, Khalid A, Fasanella K, Sanders M, Davison J, McGrath K. Metastatic risk of diminutive rectal carcinoid tumors: a need for surveillance rectal ultrasound? *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 913-916 [PMID: 22284087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.032]
- 43 陈慧珊, 陈焯. 胃肠胰神经内分泌肿瘤内镜诊治共识与争议. 中华胃肠外科杂志 2017; 9: 982-986
- 44 Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Shia J, Weiser MR. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1735-1743 [PMID: 17294074 DOI: 10.1245/s10434-006-9311-6]
- 45 Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587-1595 [PMID: 15742328 DOI: 10.1002/cncr.20939]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, V<sub>max</sub>不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学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*-methylaniline(N-甲基乙酰胺), *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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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.

## RIP3介导肠化胃上皮细胞IL-33的表达

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

姜葵, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No. 81200282; 国家自然科学基金面上项目, No. 81470834.

作者贡献分布: 此课题由刘梦静、姜葵及周璐负责设计; 研究过程由刘梦静与张君操作完成; 赵经文负责论文修改; 姜葵与王邦茂负责论文审核.

通讯作者: 姜葵, 主任医师, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. [jiangkui@sohu.com](mailto:jiangkui@sohu.com)  
电话: 022-60361553

收稿日期: 2018-03-28  
修回日期: 2018-05-03  
接受日期: 2018-05-16  
在线出版日期: 2018-06-08

### RIP3 mediates IL-33 production in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia

Meng-Jing Liu, Kui Jiang, Jun Zhang, Lu Zhou, Jing-Wen Zhao, Bang-Mao Wang

Meng-Jing Liu, Kui Jiang, Jun Zhang, Lu Zhou, Jing-Wen Zhao, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200282 and No. 81470834.

Correspondence to: Kui Jiang, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Heping District, 154 Anshan Road, Tianjin 300052, China. [jiangkui@sohu.com](mailto:jiangkui@sohu.com)

Received: 2018-03-28  
Revised: 2018-05-03  
Accepted: 2018-05-16  
Published online: 2018-06-08

### Abstract

#### AIM

To explore the relationship between receptor-interacting protein kinase 3 (RIP3) signaling pathway and gastric intestinal metaplasia (GIM), and the regulatory effect of this signaling pathway on inflammatory cytokines.

#### METHODS

Gastric tissues from healthy controls, patients with chronic non-atrophic gastritis, patients with GIM, and patients with dysplasia were collected to detect the expression of RIP3 in GIM by immunohistochemistry and RT-PCR. Human gastric epithelial cell line GES-1 was stimulated with sodium deoxycholate (DCA) to observe the relationship between CDX2, a key gene involved in intestinal metaplasia, and RIP3 signaling pathway. The regulation of inflammatory cytokines by RIP3 was also assessed.

#### RESULTS

Compared with the control and chronic non-atrophic gastritis groups, the expression of RIP3 mRNA in the gastric mucosa of GIM patients and dysplasia patients was up-regulated, and the expression of RIP3 protein in the gastric epithelium of GIM patients and dysplasia patients was also up-regulated. In GES-1 cells stimulated with DCA, the expression of CDX2 protein and the RIP3 signaling pathway-associated proteins was increased in a concentration-dependent manner, accompanied by up-regulation of IL-33 expression. Necrostatin-1 (Nec-1), a specific inhibitor of the RIP3 signaling pathway, had no effect on CDX2 expression, but significantly down-regulated the expression of RIP3 and IL-33.



## CONCLUSION

RIP3 has no effect on the occurrence of GIM, but it may affect GIM progression by regulating the expression of IL-33 in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia, suggesting that it may be a potential therapeutic target for preventing GIM progression.

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

Key Words: Receptor-interacting protein kinase 3; Gastric intestinal metaplasia; IL-33

Liu MJ, Jiang K, Zhang J, Zhou L, Zhao JW, Wang BM. RIP3 mediates IL-33 production in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 964-971 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/964.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.964>

## 摘要

## 目的

探索受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIP3)信号通路与胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)的关系, 及其对炎性细胞因子的调控作用。

## 方法

收集健康对照, 患有慢性非萎缩性胃炎、GIM和异型增生的胃黏膜组织标本, 通过免疫组化和qRT-PCR分析RIP3在GIM中的表达情况。用脱氧胆酸钠(sodium desoxycholate, DCA)刺激GES-1人胃黏膜上皮细胞系, western blot观察肠上皮化生的关键基因CDX2与RIP3信号通路的关系, 及RIP3信号通路对炎性细胞因子的调控。

## 结果

与对照组和慢性非萎缩性胃炎组相比, GIM组和异型增生组的胃黏膜RIP3 mRNA表达上调; 同时GIM组和异型增生组胃上皮细胞RIP3蛋白水平表达上调。受DCA刺激的GES-1细胞, RIP3信号通路相关蛋白表达与CDX2蛋白表达均上调, 伴随着IL-33表达的上调; RIP3信号通路的特异性抑制剂(necrostatin-1, Nec-1)对CDX2表达无影响, 但可显著下调RIP3信号通路相关蛋白及IL-33的表达。

## 结论

RIP3信号通路对GIM的发生无影响, 然而其可能通过调控肠化的胃上皮细胞IL-33的表达影响GIM进展, 提示其可能成为阻止GIM进展的潜在治疗靶点。

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

关键词: 受体相互作用蛋白激酶3; 胃黏膜肠上皮化生; IL-33

**核心提要:** 受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIP3)作为调节炎症信号的关键因子, 其在炎症调控及肿瘤的发生发展中扮演一定的作用。本文就RIP3信号通路在胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)发生发展中的作用机制进行了初步探讨, 在细胞水平初步发现RIP3信号通路可调控肠化胃上皮细胞IL-33的表达, 进而可能调控GIM进展。

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂. RIP3介导肠化胃上皮细胞IL-33的表达. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 964-971 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/964.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.964>

## 0 引言

胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)作为胃癌的独立危险因素, 参与慢性炎症状态所触发的慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及肠型胃癌发生的多步骤演化过程, 与胃癌的发病存在密切联系。然而, 到目前为止对于GIM进展至胃癌的相关分子机制知之甚少, 其中一个重要原因即造模困难。在实验中给予小鼠幽门螺杆菌灌胃, 小鼠没有出现典型的GIM和胃癌的病理学特征<sup>[1]</sup>。目前认为尾型同源盒基因家族2(caudal-related homeobox gene family, *cdx2*)是肠上皮化生的重要调节因子, *cdx2*的异位表达在肠上皮化生的发生发展中起着至关重要的作用。在肠化生形成过程中, *cdx2*基因的表达要早于与*cdx2*属同一基因家族的*cdx1*和其他肠上皮特异基因, 提示*cdx2*基因的表达是肠化生的原因。

近年来, 慢性炎症与胃癌的关系已成为研究热点之一, 目前大量研究证实, 慢性炎症的持续存在存在启动、维持、促进胃癌生长中发挥重要作用。细胞因子作为炎症反应的主要成分, 与胃癌的发生发展密切相关。研究发现IL-8、IL-1 $\beta$ 等炎性细胞因子基因多态性可影响GIM进展<sup>[2-4]</sup>。此外, 研究发现在70%的胃癌(gastric cancer, GC)患者主要表现为3种致癌途径失调: 增殖/干细胞通路(40%), NF- $\kappa$ B通路(46%)和Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径(39%)<sup>[5]</sup>。NF- $\kappa$ B和STAT3通路是促炎细胞因子释放的关键调控因子, 也是肿瘤增殖和慢性炎症持续存在的重要介质。研究表明, GC的发生与细胞因子过度表达密切相关, 特别是受NF- $\kappa$ B调节的IL-1, IL-6, TNF, 且这种相关性大于良性疾病如胃炎<sup>[6]</sup>。STAT3通过促进细胞因子活化驱动胃癌发生和发展, IL-6和IL-11为肿瘤发生提供了基础<sup>[7]</sup>。

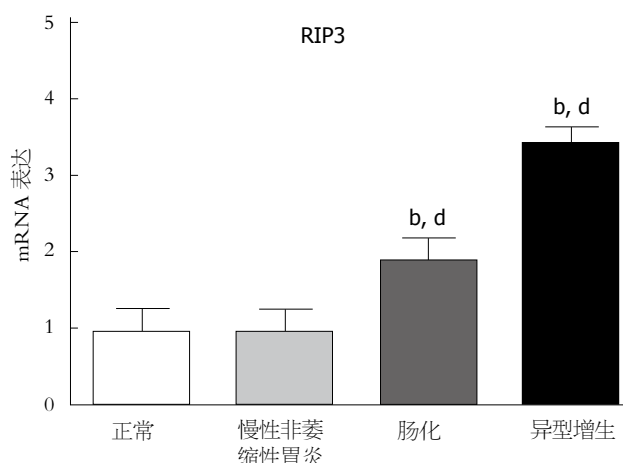


图1 RIP3 mRNA在各组黏膜中的表达。<sup>b</sup> $P<0.01$ , 与正常组相比;  
<sup>d</sup> $P<0.01$ , 与慢性非萎缩性胃炎相比。

最新研究表明受体相互作用蛋白3(receptor-interacting protein 3, RIP3)是调节炎症信号的关键因子,越来越多的研究已证实, RIP3可通过诱导坏死性凋亡或促进炎性细胞因子的产生引发炎症。有研究证实,在许多炎症性疾病的小鼠模型中, RIP3缺陷小鼠呈现减少的炎症反应<sup>[8,9]</sup>,证明RIP3信号与炎症反应的密切联系。已知危险相关模式分子(DAMPs)是重要的炎症介质,通常情况下,细胞凋亡只产生很少的DAMPs不足以引起炎症反应,然而坏死性凋亡可释放大量的DAMPs<sup>[10]</sup>。此外,研究发现高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、线粒体DNA(mtDNA)及IL-33等DAMPs分子与坏死性凋亡导致的炎症反应密切相关<sup>[11]</sup>。此外, RIP3可刺激NLRP3炎症小体活化,包括受体分子、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及pro-caspase-1等大分子,进而释放促炎因子IL-1家族成员释放,是炎症反应的重要分子机制之一<sup>[12-14]</sup>。因此,了解RIP3信号通路与GIM的关系,及其对炎性细胞因子的调控作用对探索GIM进展有重要作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集天津医科大学总医院2017-04/05经内镜及病理诊断为正常、慢性非萎缩性胃炎、GIM和异型增生的患者胃黏膜标本两块,一块用于免疫组化检查,一块用于实时荧光定量PCR(qRT-PCR)。正常组10例,男6例,女4例,年龄54-60岁,平均年龄57.3岁;慢性非萎缩性胃炎组15例,男8例,女7例,年龄40-70岁,平均年龄55.1岁;肠化组26例,男18例,女8例,年龄41-74岁,平均年龄56.7岁;异型增生组12例,男6例,女6例,年龄40-65岁,平均年龄53岁。患者同意进入本研究,签订知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 免疫组化:** 新鲜胃黏膜组织样本置于10%甲醛溶液中固定,常规石蜡包埋。切片常规脱蜡水化,取一定量pH6.0柠檬酸盐缓冲液于微波炉中加热进行抗原修复后滴加3%  $H_2O_2$  孵育10 min,一抗工作液4℃孵育过夜。二抗工作液室温孵育30 min,滴加DAB液显色20 min,淡苏木紫复染细胞核30 s,脱水封片,晾干后观察。

**1.2.2 胃黏膜组织样本RNA提取和cDNA合成:** 将新鲜胃黏膜组织样本置于Trizol中,使用组织研磨器研磨后加入氯仿离心。吸取上层液体加入异丙醇沉淀RNA,乙醇漂洗,加入DEPC水溶解沉淀检测浓度。根据TIANScript cDNA第一链合成试剂盒进行逆转录反应,合成cDNA。

**1.2.3 qRT-PCR:** 检测IL-33、IL-1 $\beta$ 、IL-10、TNF $\alpha$ 、CDX2、RIP3的表达。引物序列参照Gene Bank 数据库中基因的序列,使用ABI公司的Primer Express Software 2.0设计,由金唯智生物科技有限公司合成(表1)。

**1.2.4 细胞培养:** 人胃黏膜上皮细胞系(GES-1)购自于北京肿瘤研究所,用含10%胎牛血清的DMEM高糖培养液培养,置于37℃、5%  $CO_2$  细胞培养箱中,2 d换液1次,1:2-1:3传代。

**1.2.5 Western blot:** 提取细胞总蛋白,BCA试剂盒检测蛋白浓度。SDS-PAGE分离蛋白,转至PVDF膜,封闭。一抗孵育4℃过夜。洗涤后二抗室温孵育1 h,再次洗涤。用ECL检测液发光显影定影,Quantity One软件分析。

**统计学处理** 应用SPSS22.0软件包录入数据并进行数据处理分析。计量资料以mean $\pm$ SD表示正态分布数据,组间差异显著性采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行统计学分析,组间的两两比较采用LSD法,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肠化的胃黏膜RIP3 mRNA表达升高** 用qRT-PCR检测正常组、慢性非萎缩性胃炎组、肠化组、异型增生组RIP3 mRNA表达水平。结果显示,与正常对照组相比,慢性非萎缩性胃炎组RIP3 mRNA表达无统计学差异,但肠化组和异型增生组表达水平显著升高( $P$ 均 $<0.01$ )。与慢性非萎缩性胃炎组相比,肠化组和异型增生组RIP3 mRNA表达水平显著升高( $P$ 均 $<0.01$ )(图1)。

**2.2 肠化的胃上皮细胞RIP3蛋白表达升高** 应用免疫组化观察RIP3蛋白(炎症信号调节的关键蛋白)在正常组、慢性非萎缩性胃炎组、肠化组和异型增生组的胃上皮细胞中的表达情况。结果显示,与正常对照组相比,慢性非萎缩性胃炎组RIP3蛋白表达无差异,但肠化组

表 1 PCR引物列表

| 引物名称         | 引物序列 (5'→3')                  |
|--------------|-------------------------------|
| GAPDH        | 上游: CCCTTCATTGACCTCAACTACATGG |
|              | 下游: CATGGTGGTGAAGACGCCAG      |
| IL-33        | 上游: TGACGGTGTTGATGGTAAGATG    |
|              | 下游: ACAGAGTGTTCTTGTGTTGG      |
| IL-1 $\beta$ | 上游: ATGCACCTGTACGATCACTG      |
|              | 下游: ACAAAGGACATGGAGAACACC     |
| IL-10        | 上游: CGCATGTGAACTCCCTGG        |
|              | 下游: TAGATGCCTTTCTCTTGGAGC     |
| TNF $\alpha$ | 上游: ACTTTGGAGTGATCGGCC        |
|              | 下游: GCTTGAGGGTTTGCTACAAC      |
| CDX2         | 上游: GCTATAAATGCCAGAGCCAACC    |
|              | 下游: CACAGACCAACAACCCAAACAG    |
| RIP3         | 上游: TGGCGGTCAAGATCGTAAAC      |
|              | 下游: AATTTAGTCACCAGAGCCGG      |

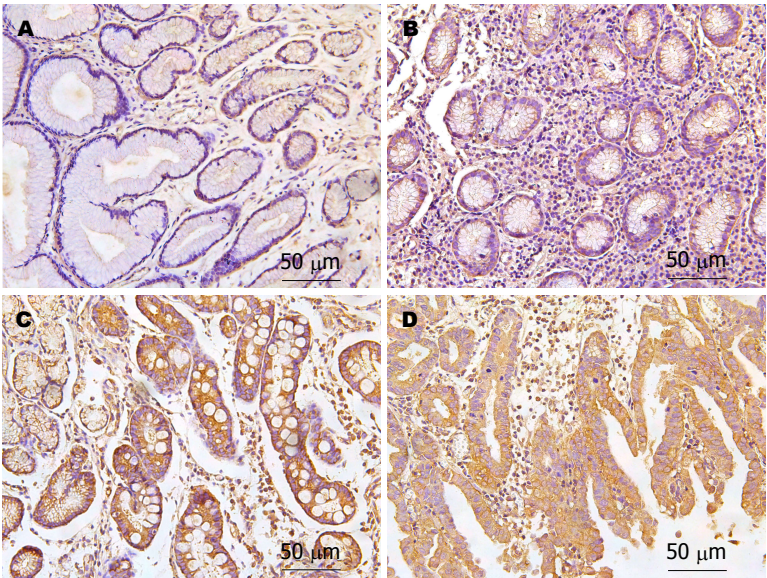


图 2 RIP3蛋白在各组黏膜胃上皮细胞中的表达. 免疫组织化学染色 $\times 200$ . A: 正常; B: 慢性非萎缩性胃炎; C: 肠化; D: 异型增生.

和异型增生组表达水平显著升高. 与慢性非萎缩性胃炎组相比, 肠化组和异型增生组RIP3 蛋白表达水平显著升高, 结果与基因表达水平一致. 这些发现表明在肠化的胃上皮细胞中RIP3信号通路活性升高(图2).

2.3 RIP3信号通路在DCA刺激的GES-1细胞中活性升高

DCA可诱导GES-1细胞表达肠上皮化生的关键基因 *cdx2*<sup>[15,16]</sup>. 为进一步证实RIP3信号通路在肠化的胃上皮细胞中的表达情况, 我们在体外给予不同浓度DCA(0  $\mu\text{mol/L}$ 、50  $\mu\text{mol/L}$ 、100  $\mu\text{mol/L}$ 、200  $\mu\text{mol/L}$ 、300  $\mu\text{mol/L}$ )刺激GES-1 12 h, 应用Western blot检测CDX2、RIP1(RIP3上游信号分子)、RIP3蛋白的表

达水平. 结果显示: 对照组GES-1细胞的CDX2蛋白微表达( $P>0.05$ ), 随着DCA浓度逐渐升高到200  $\mu\text{mol/L}$ , GES-1细胞的CDX2蛋白表达逐渐增强呈浓度依赖性, 浓度升高为300  $\mu\text{mol/L}$ 时CDX2蛋白表达减弱, 提示DCA可诱导CDX2表达, 且在一定范围内呈浓度依赖性升高; 同时RIP1、RIP3蛋白表达水平与CDX2蛋白表达呈现相同趋势, 进一步证明RIP3信号通路在肠化的胃上皮细胞中活化(图3).

2.4 RIP3信号通路对CDX2蛋白的表达无影响 为探索RIP3信号通路对GIM的关系, 用RIP3信号通路的特异性抑制剂Nec-1作用于细胞, 观察CDX2与RIP3信



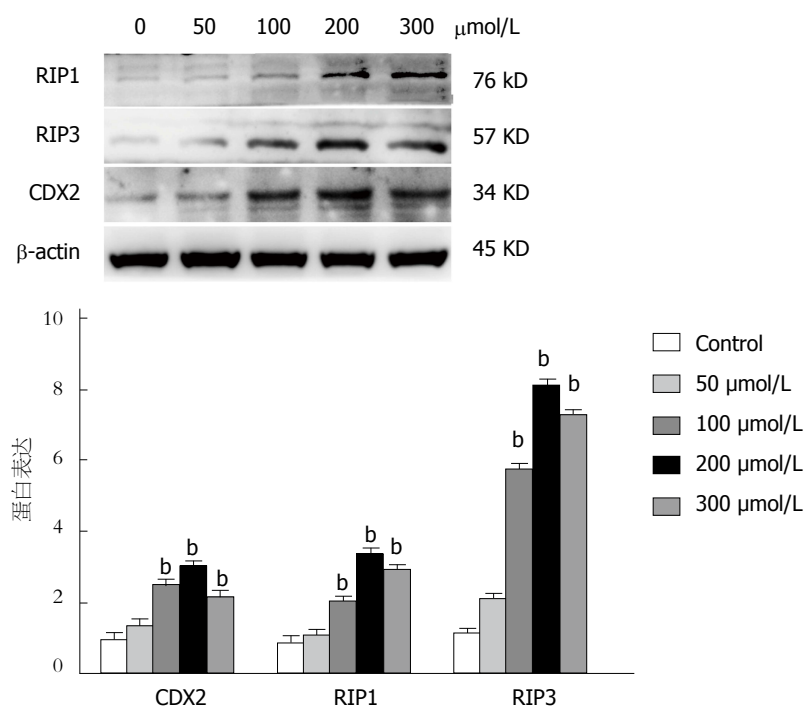


图 3 不同浓度DCA刺激GES-1细胞, RIP3信号通路相关蛋白与CDX2蛋白表达. <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与对照组相比. Control: 对照组; DCA: 脱氧胆酸钠; RIP1: 受体相互作用蛋白激酶1; RIP3: 受体相互作用蛋白激酶3.

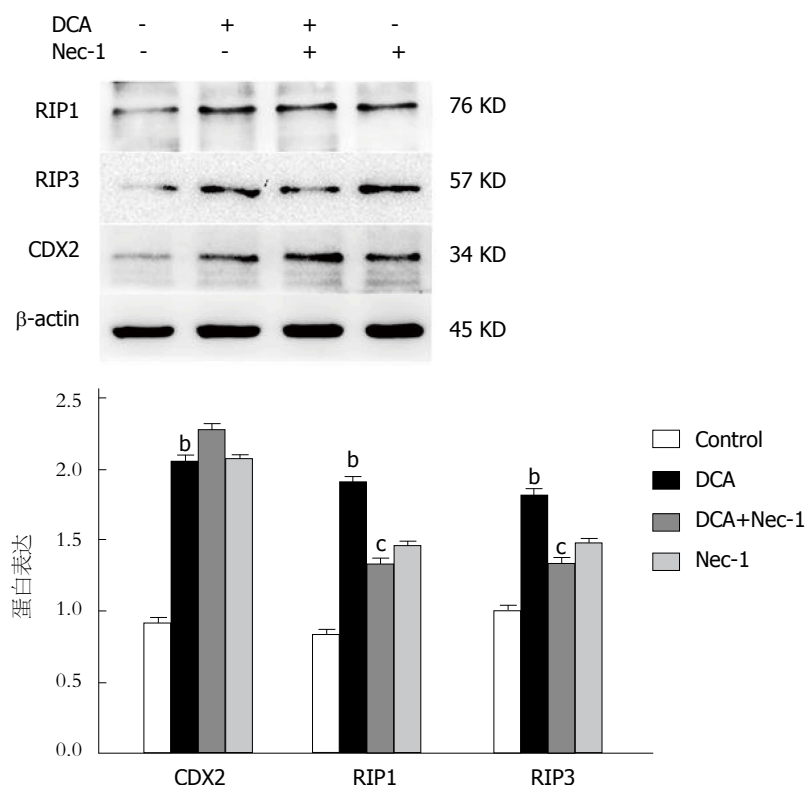


图 4 不同刺激组合, CDX2及RIP3信号通路相关蛋白表达. 其中DCA+Nec-1组是200 μmol/L DCA刺激GES-1细胞12 h再给予30 μmol/L Nec-1作用12 h. <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与对照组相比; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与DCA组相比. Control: 对照组; DCA: 脱氧胆酸钠; RIP1: 受体相互作用蛋白激酶1; RIP3: 受体相互作用蛋白激酶3.

号通路的表达情况. 与对照组相比, DCA组CDX2与RIP3信号通路相关蛋白表达水平均升高; 与DCA组相比, DCA+Nec-1组CDX2蛋白表达水平无统计学差异

( $P > 0.05$ ), 然而RIP3信号通路相关蛋白表达水平降低( $P$ 均 $< 0.01$ ), 证明RIP3信号通路与GIM的发生无关, 而是胃上皮细胞肠化后激活该信号通路, 提示RIP3信号通

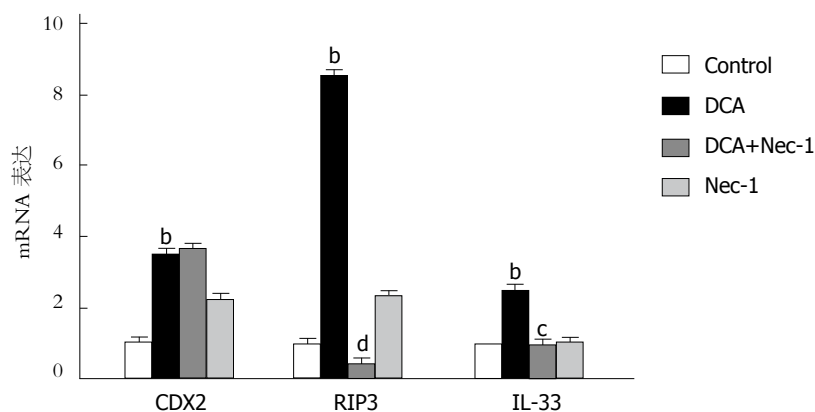


图 5 不同刺激组合, CDX2、RIP3和IL-33 mRNA的表达。<sup>b</sup> $P<0.01$ , 与对照组相比; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ , 与DCA组相比。Control: 对照组; DCA: 脱氧胆酸钠; RIP3: 受体相互作用蛋白激酶3; IL-33: 白介素-33。

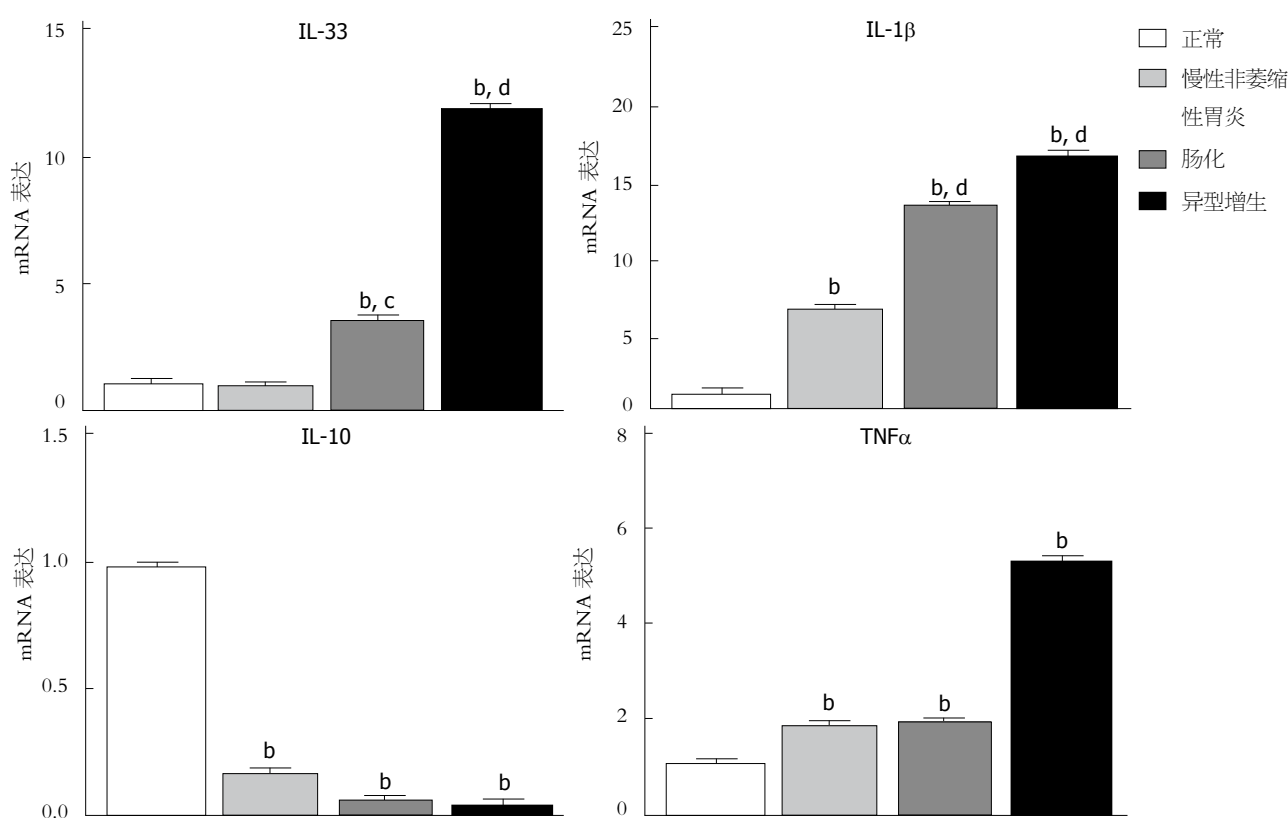


图 6 炎症细胞因子在各组黏膜中的表达。<sup>b</sup> $P<0.01$ , 与正常组相比; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ 与慢性非萎缩性胃炎相比。IL-33: 白介素-33; IL-1β: 白介素-1β; IL-10: 白介素-10; TNFα: 肿瘤坏死因子。

路可能与GIM进展有关(图4)。

**2.5 RIP3信号通路可调控IL-33的表达** 我们用qRT-PCR检测GES-1细胞在不同条件下炎症细胞因子IL-33、IL-1β、TNFα、IL-10的表达情况。结果显示: 与对照组相比, DCA组IL-33 mRNA表达水平升高( $P<0.01$ ), IL-1β、TNFα、IL-10的表达无统计学差异; 与DCA组相比, DCA+Nec-1组IL-33 mRNA表达水平显著降低( $P<0.05$ )。结果表明, RIP3信号通路可调控IL-33的表达(图5)。

同时, 我们用RT-PCR检测正常组、慢性胃炎组、肠化组、异型增生组各组的IL-33、IL-10、IL-1β、TNFα mRNA的表达水平。结果显示, 与正常对照组相比, 慢性胃炎组IL-33mRNA表达无统计学差异, 但肠化组和异型增生组表达水平升高( $P$ 均 $<0.05$ ); 与正常对照组相比, 慢性胃炎组、肠化组和轻度异型增生组IL-1β和TNFα mRNA表达水平均升高( $P$ 均 $<0.05$ ), IL-10 mRNA表达降低( $P<0.05$ )。另外, 与慢性胃炎组对比, 肠化组和异型增生组IL-33、IL-1β mRNA表达水平显著

升高( $P$ 均 $<0.05$ ), IL-10和TNF $\alpha$  mRNA表达水平无统计学差异( $P$ 均 $>0.05$ )(图6)。

### 3 讨论

本研究发现肠化的胃黏膜RIP3 mRNA表达升高, 同时肠化的胃上皮细胞RIP3蛋白表达水平升高。此外, 体外实验发现RIP3信号通路对肠化关键基因CDX2表达无影响, 但可调控IL-33的表达。

GIM被认为是一种癌前病变, 但其进展为肠型胃癌的具体分子机制仍未明确。研究表明胃黏膜萎缩、肠化、异型增生及癌变均与胃黏膜的炎性微环境有关<sup>[17,18]</sup>。同时, 越来越多的研究证实RIP3信号通路是炎症信号的关键调节因子, 通过坏死性凋亡或其他途径<sup>[19]</sup>。本研究发现肠化的胃上皮细胞RIP3信号通路活性升高, 同时DCA刺激GES-1后CDX2与RIP3相关通路蛋白表达均升高, 证明RIP3信号通路与GIM有关。给予RIP3信号通路特异性抑制剂后, 发现RIP3相关蛋白表达下降, 而CDX2蛋白表达无变化, 证明RIP3信号通路与GIM的发生无关, 而是胃黏膜肠上皮化生后激活RIP3信号通路, 表明RIP3信号通路可能与GIM的进展有关。

本研究中发现受DCA刺激GES-1细胞, RIP3信号通路活化, 同时上调IL-33的产生, 对IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IL-10的表达无影响; 抑制RIP3信号通路, IL-33表达降低, 表明RIP3信号通路可调控肠化胃上皮细胞IL-33的产生。此外, 我们研究发现相比于慢性胃炎组, 肠化及异型增生组胃黏膜组织标本中IL-33、IL-1 $\beta$ 基因表达水平明显升高, TNF $\alpha$ 、IL-10没有明显变化, 揭示RIP3信号通路可能通过影响肠化胃上皮细胞IL-33的表达影响GIM进展。

IL-33作为IL-1家族的一个成员, 既可作为可溶性细胞因子调节Th2免疫反应, 刺激肥大细胞产生前炎症因子, 又可以作为核因子起抑制转录的作用, 在炎症和肿瘤等多种疾病中发挥重要的调控作用。有研究结果发现IL-33在肺癌、乳腺癌和肝癌中表达异常升高, 并且能够促进肿瘤的生长和转移<sup>[20-22]</sup>。此外, 有研究发现IL-33在胃癌患者的肿瘤组织和血清中表达升高, 促进胃癌细胞的侵袭能力<sup>[23,24]</sup>。同时有研究表明给予小鼠高浓度IL-33可通过促进IL-6和IL-9产生, 促进骨髓源性免疫细胞在胃内的聚集, 从而引起胃黏膜炎症、萎缩和肠化<sup>[25]</sup>。另有研究发现IL-33可使胃内巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞, 通过IL-33/IL-13途径促进解痉多肽表达性化生进展<sup>[26]</sup>, 证明IL-33对GIM的进展和胃癌的发生与发展有着极为重要的作用。

总之, RIP3信号通路对GIM的发生无影响, 但其可能通过调控IL-33的表达影响GIM进展, 表明其可能是

阻止GIM进展的潜在靶点。

### 文章亮点

#### 实验背景

胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)与胃癌的发病存在密切联系。受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIP3)是调节炎症信号的关键因子, 研究已证实 RIP3可通过诱导坏死性凋亡或促进炎性细胞因子的产生而引发炎症。

#### 实验动机

本次实验通过研究RIP3信号通路与GIM发生发展之间的关系, 初步探讨RIP3信号通路在GIM中的重要作用, 提示其可能成为阻止GIM进展的潜在治疗靶点。

#### 实验目标

本次实验拟初步探索RIP3与GIM之间的关系及其对炎性细胞因子的调控作用, 为以后进一步研究GIM的防治提供依据, 对预防胃癌的发生有重要意义。

#### 实验方法

本研究通过收集健康对照, 慢性非萎缩性胃炎、GIM和异型增生患者胃黏膜标本, 采用免疫组化和qRT-PCR检测肠化细胞中RIP3的表达。同时通过体外培养GES-1细胞系, 采用不同浓度DCA刺激细胞, RIP3抑制剂Nec-1干预细胞。用Western blot检测CDX2、RIP3等相关指标的表达。

#### 实验结果

本次实验发现GIM中RIP3信号通路表达升高。RIP3信号通路相关蛋白表达以及CDX2蛋白表达均上调; RIP3信号通路的特异性抑制剂Necrostatin-1对CDX2表达无影响, RIP3信号通路相关蛋白及IL-33的表达显著下调。

#### 实验结论

RIP3信号通路可能通过调控肠化的胃上皮细胞IL-33的表达而影响GIM进展, 可能成为潜在治疗靶点从而阻止GIM进展。

#### 展望前景

本次实验由于时间限制, 暂只完成细胞水平相关实验。拟于以后进一步完善细胞转染和相关动物实验。

### 4 参考文献

- Varon C, Dubus P, Mazurier F, Asencio C, Chambonnier L,



- Ferrand J, Giese A, Senant-Dugot N, Carlotti M, Mégraud F. Helicobacter pylori infection recruits bone marrow-derived cells that participate in gastric preneoplasia in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 281-291 [PMID: 22062361 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.036]
- 2 Kumar S, Kumari N, Mittal RD, Mohindra S, Ghoshal UC. Association between pro-(IL-8) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine variants and their serum levels and H. pylori-related gastric carcinogenesis in northern India. *Meta Gene* 2015; 6: 9-16 [PMID: 26380815 DOI: 10.1016/j.mgene.2015.07.008]
- 3 Leung WK, Chan MC, To KF, Man EP, Ng EK, Chu ES, Lau JY, Lin SR, Sung JJ. H. pylori genotypes and cytokine gene polymorphisms influence the development of gastric intestinal metaplasia in a Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 714-720 [PMID: 16635219 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00560.x]
- 4 Li ZW, Wu Y, Sun Y, Liu LY, Tian MM, Feng GS, You WC, Li JY. Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1788-1794 [PMID: 20380014]
- 5 Ooi CH, Ivanova T, Wu J, Lee M, Tan IB, Tao J, Ward L, Koo JH, Gopalakrishnan V, Zhu Y, Cheng LL, Lee J, Rha SY, Chung HC, Ganesan K, So J, Soo KC, Lim D, Chan WH, Wong WK, Bowtell D, Yeoh KG, Grabsch H, Boussioutas A, Tan P. Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000676 [PMID: 19798449 DOI: 10.1371/journal.pgen.1000676]
- 6 Yin Y, Si X, Gao Y, Gao L, Wang J. The nuclear factor- $\kappa$ B correlates with increased expression of interleukin-6 and promotes progression of gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 34-38 [PMID: 23117246 DOI: 10.3892/or.2012.2089]
- 7 Giraud AS, Menheniott TR, Judd LM. Targeting STAT3 in gastric cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 889-901 [PMID: 22834702 DOI: 10.1517/14728222.2012.709238]
- 8 McComb S, Cheung HH, Korneluk RG, Wang S, Krishnan L, Sad S. cIAP1 and cIAP2 limit macrophage necroptosis by inhibiting Rip1 and Rip3 activation. *Cell Death Differ* 2012; 19: 1791-1801 [PMID: 22576661 DOI: 10.1038/cdd.2012.5]
- 9 Moriwaki K, Balaji S, McQuade T, Malhotra N, Kang J, Chan FK. The necroptosis adaptor RIPK3 promotes injury-induced cytokine expression and tissue repair. *Immunity* 2014; 41: 567-578 [PMID: 25367573 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.016]
- 10 Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature* 2015; 517: 311-320 [PMID: 25592536 DOI: 10.1038/nature14191]
- 11 Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity* 2013; 38: 209-223 [PMID: 23438821 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.003]
- 12 张维康, 潘灵辉. NOD样受体蛋白3炎症小体在呼吸机相关性肺损伤中的作用机制研究. *中华危重病急救医学* 2015; 27: 821-825
- 13 De Nardo D, De Nardo CM, Latz E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease. *Am J Pathol* 2014; 184: 42-54 [PMID: 24183846 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.007]
- 14 肖元廷, 李国逊, 王西墨. NOD 样受体通路在急性腹腔感染早期对大鼠肠屏障的作用机制初探. *中华危重病急救医学* 2013; 25: 527-532
- 15 Li S, Chen X, Zhou L, Wang BM. Farnesoid X receptor signal is involved in deoxycholic acid-induced intestinal metaplasia of normal human gastric epithelial cells. *Oncol Rep* 2015; 34: 2674-2682 [PMID: 26324224 DOI: 10.3892/or.2015.4207]
- 16 Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Matsui H, Haruma K, Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 2101-2107 [PMID: 23010643 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730]
- 17 Fox JG, Li X, Cahill RJ, Andrutis K, Rustgi AK, Odze R, Wang TC. Hypertrophic gastropathy in Helicobacter felis-infected wild-type C57BL/6 mice and p53 hemizygous transgenic mice. *Gastroenterology* 1996; 110: 155-166 [PMID: 8536852]
- 18 Wang TC, Goldenring JR, Dangler C, Ito S, Mueller A, Jeon WK, Koh TJ, Fox JG. Mice lacking secretory phospholipase A2 show altered apoptosis and differentiation with Helicobacter felis infection. *Gastroenterology* 1998; 114: 675-689 [PMID: 9516388]
- 19 于泽奇, 衣泰龙, 程世翔. 受体相互作用蛋白3在炎症中的作用. *医学综述* 2016; 22: 3121-3124
- 20 Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Pantic JM, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, Lukic ML. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int J Cancer* 2014; 134: 1669-1682 [PMID: 24105680 DOI: 10.1002/ijc.28481]
- 21 Hu LA, Fu Y, Zhang DN, Zhang J. Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2563-2566 [PMID: 23725175]
- 22 Zhang P, Liu XK, Chu Z, Ye JC, Li KL, Zhuang WL, Yang DJ, Jiang YF. Detection of interleukin-33 in serum and carcinoma tissue from patients with hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *J Int Med Res* 2012; 40: 1654-1661 [PMID: 23206447 DOI: 10.1177/030006051204000504]
- 23 Yu XX, Hu Z, Shen X, Dong LY, Zhou WZ, Hu WH. IL-33 Promotes Gastric Cancer Cell Invasion and Migration Via ST2-ERK1/2 Pathway. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1265-1272 [PMID: 25655003 DOI: 10.1007/s10620-014-3463-1]
- 24 Sun P, Ben Q, Tu S, Dong W, Qi X, Wu Y. Serum interleukin-33 levels in patients with gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3596-3601 [PMID: 21643739 DOI: 10.1007/s10620-011-1760-5]
- 25 Buzzelli JN, Chalinor HV, Pavlic DI, Sutton P, Menheniott TR, Giraud AS, Judd LM. IL33 Is a Stomach Alarmin That Initiates a Skewed Th2 Response to Injury and Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1: 203-221.e3 [PMID: 28210674 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2014.12.003]
- 26 Petersen CP, Meyer AR, De Salvo C, Choi E, Schlegel C, Petersen A, Engevik AC, Prasad N, Levy SE, Peebles RS, Pizarro TT, Goldenring JR. A signalling cascade of IL-33 to IL-13 regulates metaplasia in the mouse stomach. *Gut* 2018; 67: 805-817 [PMID: 28196875 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312779]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



## 绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学调查研究

马乐萍

马乐萍, 绍兴市柯桥区妇幼保健院儿科 浙江省绍兴市 312030

马乐萍, 主治医师, 研究方向为儿童早期发展.

作者贡献分布: 此课题由马乐萍设计, 研究操作, 数据分析以及写作均独立完成.

通讯作者: 马乐萍, 主治医师, 312030, 浙江省绍兴市柯桥区柯岩大道778号, 绍兴市柯桥区妇幼保健院儿科. yyboy10@126.com

收稿日期: 2018-04-03

修回日期: 2018-04-27

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-08

### Epidemiological investigation of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing

Le-Ping Ma

Le-Ping Ma, Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital in Keqiao District of Shaoxing, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Le-Ping Ma, Attending Physician, Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital in Keqiao District of Shaoxing, Keqiao District, 778 Keyan Road, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China. yyboy10@126.com

Received: 2018-04-03

Revised: 2018-04-27

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-08

### Abstract

#### AIM

To investigate the epidemiological features of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing, China.

### METHODS

Sixty cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing, China were included from June 2015 to October 2017 as a research group, and 60 cases of non-infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing were selected as a control group. The epidemiological features were analyzed and compared in the two groups.

### RESULTS

The time to introduction of solid food was significantly later in the research group than in the control group ( $5.22 \text{ mo} \pm 0.96 \text{ mo}$  vs  $3.84 \text{ mo} \pm 0.77 \text{ mo}$ ,  $P < 0.05$ ). Body weight and height were significantly lower in the research group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The rate of mixed feeding was significantly lower and the rate of breast feeding was significantly higher in the research group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The interest in food was significantly lower in the research group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The rates of dietary bias, often eating snacks and drinking beverages, playing when eating, social withdrawal, and dependence on family were significantly higher in the research group than in the control group, while the rate of loving eating vegetables and meat was significantly lower in the research group ( $P < 0.05$ ). The rate of paying attention to childhood nutrition was significantly lower and the degree of spoiling children was significantly higher in the research group than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of hemoglobin, red blood cell count, calcium, iron, copper, and zinc were significantly lower in the research group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference in birth weight, rate of artificial feeding, rate of loving dessert, personality, or magnesium content between the two groups ( $P > 0.05$ ).

### CONCLUSION

Infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing has

complex etiological factors such as mostly breast-feeding in babyhood, later introduction of solid food, and lower weight and height. Anorexia is usually related to low interest in food, poor dietary habit, social withdrawal, high dependence on family, paying no enough attention to childhood nutrition, spoiling children, lack of mineral elements, and low levels of hemoglobin and red blood cell count.

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

Key Words: Infantile anorexia; Epidemiology; Mineral elements

Ma LP. Epidemiological investigation of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(16): 972-978 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/972.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.972>

## 摘要

### 目的

探讨绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学特征。

### 方法

选择2015-06/2017-10绍兴市柯桥区60例厌食症患者为研究组, 同期选择绍兴市柯桥区60例非厌食症患者为对照组, 分析两组厌食症的流行病学特征。

### 结果

研究组添加辅食时间为 $5.22 \text{ mo} \pm 0.96 \text{ mo}$ 晚于对照组的 $3.84 \text{ mo} \pm 0.77 \text{ mo}$ , 且体重与身高低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 研究组混合喂养比例低于对照组, 母乳喂养比例高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 研究组对食物的感兴趣程度不足对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 研究组偏食、常吃零食与喝饮料、饮食时边玩边吃比例、不合群比例和对家人依赖性高于对照组, 喜好蔬菜、喜好肉食比例低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 研究组重视儿童营养比例低于对照组, 对儿童溺爱程度高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 研究组血红蛋白、红细胞数、钙、铁、铜、锌水平平均低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组出生体重、人工喂养比例、喜好甜食比例、个性、镁含量比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 结论

绍兴市柯桥区小儿厌食症多为综合因素所致, 病因复杂, 婴儿时期多为母乳喂养、添加辅食时间晚, 且体重与身高较低; 厌食症与对食物的感兴趣程度不足、不良饮食习惯、不合群、对家人依赖性高、家长重视儿童营养不足、对儿童溺爱以及缺乏矿物元

素、血红蛋白和红细胞数量低等情况有关, 临床应加以重视。

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

关键词: 小儿厌食症; 流行病学; 矿物元素

**核心提要:** 分析绍兴市柯桥区地区小儿厌食症的发生与婴儿时期喂养方式、添加辅食时间、体格情况、对食物的兴趣、饮食习惯、儿童性格、家人养育方式以及矿物元素的关系, 利于临床医生对小儿厌食症的预防和治疗。

马乐萍. 绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学调查研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 972-978 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/972.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.972>

## 0 引言

小儿厌食症是儿童时期常见病症之一, 是指以儿童长期缺乏食欲或食欲减退为主的症状, 表现为腹泻、呕吐、便秘、食欲不振等<sup>[1,2]</sup>。儿童生长发育的重要保证为正常进食, 长期厌食会造成患儿出现抵抗低和自身防御降低、营养不良等不良情况, 甚至会引起贫血、反复呼吸道感染、佝偻病等, 对儿童智力发展、营养状况、生长发育等造成一定的影响<sup>[3-5]</sup>。本研究选择绍兴市柯桥区60例厌食症患者和60例非厌食症患者为研究对象, 分析厌食症的流行病学特征, 旨在为临床防治厌食症提供科学依据。现将研究结果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 以整群抽样方式选择2015-06/2017-10绍兴市柯桥区的60例厌食症患者为研究组, 其中男31例, 女29例; 年龄4-6岁, 平均年龄 $4.75 \text{ 岁} \pm 0.69 \text{ 岁}$ 。

纳入标准符合《诸福棠实用儿科学》<sup>[6]</sup>中厌食症的相关诊断标准: (1)见食不贪, 长期食欲不振, 与发病前相比, 食入量减少超过1/3-1/2, 病程 $> 30 \text{ d}$ ; (2)有不良饮食习惯或喂养不当史、体重增长停止或缓慢; (3)年龄4-6岁之间; (4)近期内未服用促进消化药物和消食导滞药。

排除标准: (1)呼吸系统疾病、肝炎、胃肠炎及服用他药引起的厌食; (2)全身性营养不良; (3)精神异常; (4)其他系统的疾病。同期选择绍兴市柯桥区60例非厌食症患者为对照组, 其中男33例, 女27例; 年龄4-6岁, 平均年龄 $4.81 \text{ 岁} \pm 0.65 \text{ 岁}$ 。两组患儿家属均签署知情同意书, 性别、年龄经比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.134$ ,

表 1 两组出生体重、添加辅食时间、生长发育情况对比 (mean ± SD)

| 分组          | 对照组 (n = 60)  | 研究组 (n = 60)  | t      | P     |
|-------------|---------------|---------------|--------|-------|
| 出生体重 (kg)   | 3.51 ± 0.28   | 3.54 ± 0.24   | 0.630  | 0.530 |
| 添加辅食时间 (mo) | 3.84 ± 0.77   | 5.22 ± 0.96   | 8.686  | 0.000 |
| 生长发育情况      |               |               |        |       |
| 体重 (kg)     | 19.70 ± 1.95  | 16.89 ± 1.42  | 9.023  | 0.000 |
| 身高 (cm)     | 124.67 ± 9.96 | 109.08 ± 5.62 | 10.559 | 0.000 |

表 2 婴儿时期喂养方式对比 [n = 60, n (%)]

| 分组   | 对照组        | 研究组        | χ <sup>2</sup> | P     |
|------|------------|------------|----------------|-------|
| 人工喂养 | 8 (13.33)  | 7 (11.67)  | 0.076          | 0.783 |
| 混合喂养 | 28 (46.67) | 17 (28.33) | 4.302          | 0.038 |
| 母乳喂养 | 24 (40.00) | 36 (60.00) | 4.800          | 0.029 |

表 3 都两组对食物的兴趣对比 [n = 60, n (%)]

| 分组   | 对照组        | 研究组        | Z     | P     |
|------|------------|------------|-------|-------|
| 很感兴趣 | 50 (83.33) | 23 (38.33) | 6.612 | 0.000 |
| 一般   | 8 (13.33)  | 28 (46.67) |       |       |
| 无兴趣  | 2 (3.33)   | 9 (15.00)  |       |       |

t = 0.490, P = 0.714、0.625), 具有可对比性。

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 询问家长患儿的添加辅食时间、生长发育(体重、身高)、婴儿时期喂养方式、对食物的兴趣、饮食习惯(是否偏食、是否喜好甜食、蔬菜、肉食、常吃零食和喝饮料, 饮食时是否边玩边吃)、儿童性格(个性、是否合群、对家人的依赖性)、家人养育方式(是否重视儿童营养、对儿童溺爱程度), 并对其进行实验室检查等。喂养方式: (1)人工喂养: 出生后基本或很少吃母乳, 以其他食物进行喂养; (2)混合喂养: 出生4 mo内吃母乳, 并配合羊奶、牛奶、米糊、奶制品等其他食物; (3)母乳喂养: 出生4 mo内未食用其他事物, 以纯母乳喂养。采集两组患儿静脉血5 mL, 以原子吸收分光光度法检测血清中矿物元素, 包括铁、锌、铜、镁、钙, 仪器为BH5100T1全血多元素分析仪(北京博晖创新光电技术股份有限公司生产); 采用高铁氰化法测定法血清中血红蛋白和红细胞的含量, 仪器为日本西森美康公司生产的XE-500血细胞分析仪。(1)对食物的兴趣。很喜欢吃饭(很感兴趣), 一般, 不愿意吃饭(无兴趣); (2)是否重视儿童营养。是: 高度重视, 担心孩子饿, 强迫喂饭, 追着孩子喂饭; 否: 孩子不饿便不强迫其吃饭; (3)合群。是: 喜欢和其他小朋友玩, 很快便能玩到一起; 否: 喜欢独处, 不爱出门, 和其他小朋友

友不易玩到一起; (4)个性。内向、文静: 听话、不爱说话, 不爱与人交流之类的孩子; 外向、活泼: 调皮捣蛋, 多言, 性格开朗。

**统计学处理** 应用SPSS19.0统计学软件, 以n(%)表示计数资料, 采用χ<sup>2</sup>检验, 等级资料以秩和检验; 以mean±SD表示计量资料, 采用t检验, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出生体重、添加辅食时间、生长发育情况 研究组添加辅食时间晚于对照组, 且体重与身高低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 两组出生体重比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表1)。

2.2 婴儿时期喂养方式 研究组混合喂养比例低于对照组, 母乳喂养比例高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 两组人工喂养比例比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2)。

2.3 对食物的兴趣 研究组对食物的感兴趣程度不足对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3)。

2.4 饮食习惯 研究组偏食、常吃零食与喝饮料、饮食时边玩边吃比例高于对照组, 喜好蔬菜、喜好肉食比例低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 两组喜好甜食比例比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表4)。



表 4 两组饮食习惯对比  $n = 60, n (\%)$ 

| 分组        | 对照组        | 研究组        | $\chi^2$ | $P$   |
|-----------|------------|------------|----------|-------|
| 偏食        |            |            |          |       |
| 是         | 7 (11.67)  | 44 (73.33) | 46.684   | 0.000 |
| 否         | 53 (88.33) | 16 (26.67) |          |       |
| 喜好甜食      |            |            |          |       |
| 是         | 26 (43.33) | 24 (40.00) | 0.160    | 0.689 |
| 否         | 34 (56.67) | 26 (43.33) |          |       |
| 喜好蔬菜      |            |            |          |       |
| 是         | 47 (78.33) | 36 (60.00) | 4.728    | 0.030 |
| 否         | 13 (21.67) | 24 (40.00) |          |       |
| 喜好肉食      |            |            |          |       |
| 是         | 58 (96.67) | 41 (68.33) | 13.740   | 0.000 |
| 否         | 2 (3.33)   | 16 (26.67) |          |       |
| 常吃零食、喝饮料  |            |            |          |       |
| 是         | 9 (15.00)  | 49 (81.67) | 53.393   | 0.000 |
| 否         | 51 (85.00) | 11 (18.33) |          |       |
| 饮食时, 边玩边吃 |            |            |          |       |
| 是         | 10 (16.67) | 40 (66.67) | 30.857   | 0.000 |
| 否         | 50 (83.33) | 20 (33.33) |          |       |

表 5 两组儿童性格对比  $n = 60, n (\%)$ 

| 分组       | 对照组        | 研究组        | $\chi^2/Z$ | $P$   |
|----------|------------|------------|------------|-------|
| 个性       |            |            |            |       |
| 内向、文静    | 40 (66.67) | 30 (50.00) | 3.429      | 0.064 |
| 外向、活泼    | 20 (33.33) | 30 (50.00) |            |       |
| 合群       |            |            |            |       |
| 是        | 53 (88.33) | 30 (50.00) | 20.671     | 0.000 |
| 否        | 7 (11.67)  | 30 (50.00) |            |       |
| 比较独立     | 50 (83.33) | 14 (23.33) |            |       |
| 家人的依赖    |            |            |            |       |
| 一般       | 7 (11.67)  | 26 (43.33) | 6.598      | 0.000 |
| 很高, 寸步不离 | 3 (5.00)   | 20 (33.33) |            |       |

表 6 两组家人养育方式对比  $n = 60, n (\%)$ 

| 分组     | 对照组        | 研究组        | $\chi^2$ | $P$   |
|--------|------------|------------|----------|-------|
| 重视儿童营养 |            |            |          |       |
| 是      | 41 (68.33) | 29 (48.33) | 4.937    | 0.026 |
| 否      | 19 (31.67) | 31 (51.67) |          |       |
| 儿童溺爱程度 |            |            |          |       |
| 一般     | 12 (20.00) | 18 (30.00) | 5.567    | 0.000 |
| 疼爱     | 47 (78.33) | 20 (33.33) |          |       |
| 溺爱     | 1 (1.67)   | 22 (36.67) |          |       |

2.5 儿童性格 研究组不合群比例和对家人依赖性高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组个性比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表5).

2.6 家人养育方式 研究组重视儿童营养比例低于对照组, 对儿童溺爱程度高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表6).

表 7 两组实验室检查对比 (n = 60)

| 项目              | 对照组           | 研究组          | t      | P     |
|-----------------|---------------|--------------|--------|-------|
| 血红蛋白 (g/L)      | 120.77 ± 5.94 | 89.81 ± 6.23 | 27.860 | 0.000 |
| 红细胞数 (× 1012/L) | 4.81 ± 0.42   | 4.01 ± 0.35  | 11.445 | 0.000 |
| 微量元素            |               |              |        |       |
| 钙               | 1.76 ± 0.20   | 1.56 ± 0.18  | 5.758  | 0.000 |
| 铁               | 10.10 ± 1.10  | 7.56 ± 1.48  | 10.670 | 0.000 |
| 镁               | 0.96 ± 0.12   | 0.98 ± 0.07  | 1.115  | 0.267 |
| 铜               | 23.96 ± 1.45  | 22.50 ± 1.55 | 5.328  | 0.000 |
| 锌               | 96.22 ± 17.88 | 78.70 ± 6.98 | 7.070  | 0.000 |

2.7 实验室检查 研究组血红蛋白、红细胞数、钙、铁、铜、锌水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组镁含量比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )(表7)。

3 讨论

厌食症为一种多种病理生理异常的症候群, 随着病情迁延可出现骨骼生长和生长发育障碍<sup>[7,8]</sup>。本研究中, 研究组体重与身高低于对照组, 提示厌食症已明显影响患儿生长发育。生长发育为连续性过程, 其主要能量供给是充足合理的营养, 是保证小儿健康成长的重要因素。一旦出现厌食症, 将造成机体摄取营养显著不足, 出现身高不长、体重不增现象, 甚至降低器官功能等, 影响小儿的心理、智力和社交能力发展<sup>[9-11]</sup>。本研究中, 添加辅食时间晚、婴儿时期母乳喂养高与厌食症的发生有关。新生儿出生后味觉灵敏度很高, 对不同食物味道可产生不同的反应, 4-6 mo时婴儿对食物味觉最灵敏, 此时其出现输送固体食物至咽部功能, 加上其开始萌芽, 会进一步完善消化功能, 分泌更多的消化酶, 按需适时添加辅食, 使婴儿适应、接触各种食物的味道, 对其饮食习惯的形成和消化功能的完善起到重要的作用<sup>[12-14]</sup>。

饮食结构不合理或饮食习惯不良可对儿童厌食造成直接的影响。偏食习惯在短时间内难以改变, 会造成小儿食谱单调, 致使机体营养元素缺乏或处于不平衡状态<sup>[15,16]</sup>。而边玩边吃会降低小儿进食注意力, 大脑分散血液供应较多, 急剧减少胃肠道消化液, 引起厌食; 大脑皮层的摄食中枢无法形成优势的兴奋灶, 致使小儿无兴致进食, 而引起厌食; 对吃零食、饮料的过度偏爱以及荤素搭配不合理, 会降食欲, 引起厌食<sup>[17-19]</sup>。若在两餐之间随意添加高糖、高蛋白、高脂肪食物, 会引起消化间期移行性复合运动紊乱, 减慢胃的排空, 引起腹胀, 而出现反射性的“饱胀感”, 抑制小儿食欲。

本研究中, 研究组家长重视儿童营养比例、血红

蛋白、红细胞数、钙、铁、铜、锌水平低于对照组, 对儿童溺爱程度高于对照组。家长重视儿童营养, 对饮食进行合理的安排, 能防止发生厌食症。但多数父母过分注意孩子的进食, 期望其多食入有较高营养价值高的食物, 多采用强迫进食方式进行喂养<sup>[20,21]</sup>。多数家长会硬往小儿嘴巴里塞食物, 结果却适得其反, 让小儿对进食产生厌倦。部分家长甚至采用强势方式, 如哄骗、训斥、打骂等要求其进食, 使小儿将进食视为负担, 处于高度紧张状态。心理因素会影响中枢神经系统, 经交感神经系统的内脏放射造成胃肠平滑肌运动和消化液分泌的紊乱<sup>[22,23]</sup>。消化液分泌减少, 胃肠平滑肌肌张力减退, 会减低酶的活性, 造成消化功能失调, 进而减退食欲。在小儿厌食中, 人体必需微量元素起到关键性作用, 若发生缺乏或不足, 可导致机体生物代谢功能异常, 特别是机体代偿等机能尚未完善的小儿<sup>[24]</sup>。与成人相比, 小儿因生长发育快需更多的必需微量元素, 而厌食患儿的食物摄入欠佳, 易导致必需的宏量元素和微量元素缺乏或不足; 反之, 微量元素缺乏易发生厌食症, 进一步加重微量元素的缺乏, 而形成恶性循环。红细胞体积小, 其内部血红蛋白的含量较低, 易造成小细胞低色素性贫血<sup>[25-27]</sup>。锌参与人体合成血红蛋白, 可使铁元素的利用与吸收提高, 维持红细胞膜的稳定性, 防止红细胞受到某些溶血素的作用<sup>[28]</sup>。铁是血红蛋白的重要组成部分, 若血液中铁含量不足, 将对血红蛋白的合成造成直接的影响, 而诱发小细胞低色素性贫血<sup>[29,30]</sup>。锌缺乏可减退味觉, 使唾液中酸酶含量减少, 阻碍味蕾功能, 诱发厌食, 进一步加重贫血。本研究中, 研究组对食物的感兴趣程度不足对照组, 不合群比例和对家人依赖性高于对照组, 临床应给予高度重视。

总之, 绍兴市柯桥区小儿厌食症婴儿时期多为母乳喂养、添加辅食时间晚, 且体重与身高较低; 厌食症与对食物的感兴趣程度不足、不良饮食习惯、不合群、对家人依赖性高、家长重视儿童营养不足、对儿童溺爱以及缺乏矿物元素、血红蛋白和红细胞数量低

等情况有关。

## 文章亮点

### 实验背景

小儿厌食症属慢性食欲障碍病症之一,长期厌食可导致患儿免疫力下降,对其正常生长发育、智力和必需营养物质的吸收均有较大的影响。因而改善小儿厌食具有极其重要的意义。

### 实验动机

越来越多的研究认识到多数小儿厌食症的发生并非由疾病引起,而使因不合理的饮食制度、不良的饮食习惯、孩子和家长的的精神因素以及不佳的进食环境等因素引起。寻找诱发小儿厌食症的危险因素,给予积极的预防实施是减少其发生几率的重要环节。

### 实验目标

以病例对照研究方式,探讨小儿厌食症的形成原因和避免厌食症的形成,寻找小儿厌食症形成的保护因素和危险因素,避免在临床中减少和防治厌食症,促进儿童少年的健康成长。

### 实验方法

本研究选用了比较系统的判定指标,除了生长发育、喂养方式、饮食习惯、儿童性格等分析外,还进行实验室检查,从观察血清中矿物元素含量分析于小儿厌食症的关系,能系统的了解小儿厌食症的发生因素。

### 实验结果

试验结果显示,小儿厌食症婴儿时期多为母乳喂养、添加辅食时间晚,且体重与身高较低;厌食症与对食物的感兴趣程度不足、不良饮食习惯、不合群、对家人依赖性高、家长重视儿童营养不足、对儿童溺爱以及缺乏矿物元素、血红蛋白和红细胞数量低等情况有关,提示家长因注重对儿童良好饮食习惯的培养,纠正其不规律进食行为和偏食挑食的不良习惯,重视营造良好的进食氛围,以减少或避免小儿厌食症的发生。

### 实验结论

因情绪因素引起小儿厌食,多因家长采用打骂、威胁等手段强迫其进食,家长要求过严,餐桌上教训,或追赶喂食,强迫进食,这均给孩子造成恐惧、紧张的进餐气氛而使情绪压抑,直接降低下丘脑进食中枢的兴奋性,胃液分泌减少,影响了食欲;会导致小儿出现情绪低落,影响进食的兴趣,甚至会出现逆反心理,造成食欲下降。而小儿性格未成熟,有较强的依赖性以及情

绪不稳,胆怯和孤独等压抑性情感倾向较强。独生子女受到家长的娇惯、袒护及溺爱较重,使小儿易养成急躁、任性、胆小等不良性格。家长偏食的习惯使小儿摄入的食物单调,造成许多重要的营养素摄入不足,影响小儿的食欲。吃饭时父母的责骂、批评会造成儿童焦虑、紧张等情绪,导致食欲下降,进食减少,出现厌食。钙、铁、锌等微量元素缺乏是引起厌食的常见原因。儿童饮食行为的形成受家庭和社会的影响十分重大。全面了解小儿厌食的病因,在消除相关疾病、纠正微量元素或维生素缺乏基础上,培养孩子良好的性格、改变不正确的教养方式、纠正不良的饮食习等也是必不可少的,只有这样才能更好的治疗厌食症或减少小儿厌食的发生。

### 展望前景

由于部分评价指标是以问卷调查的方式完成,会因为家长的认识,导致采集结果存在一定偏差。未分析两组母亲生育年龄、出生体重、出生时胎龄等是否与厌食症的发生等有关,后期仍需深入研究。

## 4 参考文献

- 郭德莹, 储成顶. 参苓白术散合逍遥散加减治疗小儿厌食症的试验比较. 安徽医药 2018; 22: 131-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.034]
- 汪玲娟, 翁凌峰, 陈劲. 健脾助运中药合推拿治疗小儿厌食症的疗效观察. 中国中医药科技 2017; 24: 787-788
- 刘汉玉, 何红霞. 参苓白术散联合布拉氏酵母菌治疗小儿厌食症的疗效及对食欲调节因子的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 1549-1552 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.14.022]
- 王红霞, 冯斌. 中西医结合对小儿厌食症患者血清 $\beta$ -EP、Leptin水平的影响. 河南中医 2017; 37: 1271-1273 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.07.0448]
- 顾会芬. 赖氨酸醇维B12口服溶液结合饮食习惯调整治疗小儿厌食症疗效观察. 浙江临床医学 2016; 18: 119-120
- 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 北京: 北京人民卫生出版社, 2011: 1204-1205
- Asch M, Esteves J, De Hautecloque D. Cognitive remediation therapy for children and adolescents with anorexia nervosa in France: an exploratory study. *Encephale* 2014; 40: 240-246 [DOI: 10.1016/j.encep.2013.10.004]
- Rose M, Frampton IJ, Lask B. Central coherence, organizational strategy, and visuospatial memory in children and adolescents with anorexia nervosa. *Appl Neuropsychol Chil* 2014; 3: 284-296 [DOI: 10.1080/21622965.2013.775064]
- 张之爱, 陈永辉, 凌科. 康儿灵颗粒治疗小儿厌食症的临床疗效研究. 北京医学 2015; 37: 182-183 [DOI:10.15932/j.0253-9713.2015.2.031]
- 林外丽. 小儿厌食症中医证治心得. 河北中医 2014; 36: 834-835
- 王克天, 肖靖. 小儿推拿法联合自拟消积散穴位贴敷治疗小儿厌食的临床效果观察. 中国妇幼保健 2017; 32: 6201-6203 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.24.49]
- 祝建忠, 任海燕, 王雪民. 杭州市余杭区小儿缺铁性贫血现况调查及相关因素分析. 实用预防医学 2014; 21: 471-473 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2014.04.031]
- 闻文, 叶卿卿. 小儿缺铁性贫血患病情况调查及相关因素分

- 析. 中国基层医药2015; 22: 3166-3168 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.20.040]
- 14 刘伟孝, 郎俊凤, 张钦凤. 儿童厌食症的危险因素研究. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 1119-1122 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.013]
- 15 张雪荣, 邓丽华, 陈庆梅. 龙牡壮骨颗粒治疗小儿厌食症(脾胃虚弱)的临床研究. 世界中医药 2016; 11: 1245-1246 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.023]
- 16 张海军, 董晓蕾, 王凤莲. 潍坊市1~6岁儿童厌食症发病的相关因素探讨. 中国妇幼健康研究 2014; 25: 567-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2014.04.006]
- 17 童欣. 联合用药对儿童厌食症疗效及对食欲调节因子的影响. 中国妇幼健康研究 2015; 26: 976-978 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2015.05.023]
- 18 沈英华. 葡萄糖酸锌联合酪氨酸活菌治疗儿童厌食症的疗效及预防复发作用. 中国微生态学杂志 2014; 26: 1066-1068 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201409020]
- 19 盛轶蕾, 林洁. 小儿厌食症的中医药诊治. 吉林中医药 2015; 35: 815-819 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2015.08.019]
- 20 罗珊霞, 王旭, 黄亚林. 神经性厌食症患者个人应对方式与父母教养方式的特征及其相关性研究. 四川大学学报(医学版) 2016; 47: 428-430
- 21 亢清, 陈珏, 蒋文晖. 神经性厌食患者的家庭环境特征与临床症状. 中国心理卫生杂志 2014; 28: 735-740 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.10.003]
- 22 陈涵, 李小平, 陈珏. 神经性厌食患者心理防御机制与进食态度的关系. 中华行为医学与脑科学杂志 2014; 23: 978-982 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.11.006]
- 23 张静洁, 陈珏, 亢清. 神经性厌食患者血浆催产素水平及临床特征的研究. 临床精神医学杂志 2017; 27: 297-299
- 24 张文婷, 张雁冰, 陈志勇. 小儿扶脾颗粒联合硫酸锌治疗小儿厌食症疗效观察. 中国医师杂志 2015; 17: 1869-1871 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2015.12.032]
- 25 陈文娇, 吕景芳. 补虚醒脾中药联合推拿治疗小儿厌食症疗效及对血清微量元素、血红蛋白、食欲调节因子的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 3617-3620 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.32.030]
- 26 孙颖慧. 双歧三联活菌散联合葡萄糖酸锌对厌食症患儿摄食调控因子的影响. 中国微生态学杂志 2017; 29: 71-73 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201701017]
- 27 吴俊生. 厌食运脾膏联合小剂量锌制剂治疗小儿缺锌性厌食症临床研究. 中医学报 2016; 31: 1803-1805 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2016.11.503]
- 28 杜恒, 徐和祥. 龙牡壮骨颗粒对厌食症患儿微量元素的影响. 世界中医药 2016; 11: 91-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.022]
- 29 祁丽琼. 针刺四缝穴对厌食症患儿血清微量元素及免疫功能的影响. 中国中医药科技 2016; 23: 654-655
- 30 蔡珊珊, 江治霞, 张勇. 消食健脾合剂联合微生态制剂、葡萄糖酸锌治疗小儿厌食症疗效观察. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 2918-2920 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.26.023]

编辑: 崔丽君 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》栏目设置

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



# TERT在胃癌发生发展中的表达变化及其与临床特征的相关性

国麟祺, 陈颖, 滕欣丽, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤

国麟祺, 陈颖, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤, 佳木斯大学附属第一医院普外二科 黑龙江省佳木斯市 154003

滕欣丽, 佳木斯市肿瘤医院放疗二科 黑龙江省佳木斯市 154007

国麟祺, 副主任医师, 主要从事微创外科方向临床和研究。

基金项目: 黑龙江省卫生厅科研课题, No. 2012-188.

作者贡献分布: 此课题由国麟祺、陈颖、滕欣丽、夏伟滨、徐剑及曲义坤设计; 研究过程由国麟祺、陈颖、滕欣丽、夏伟滨及徐剑操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曲义坤提供; 数据分析由国麟祺、陈颖、夏伟滨及徐剑完成; 本文写作由国麟祺及曲义坤完成。

通讯作者: 曲义坤, 副主任医师, 154003, 黑龙江省佳木斯市德祥街348号, 佳木斯大学附属第一医院普外二科. [quyikun2008@163.com](mailto:quyikun2008@163.com)

收稿日期: 2018-04-11

修回日期: 2018-05-02

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-08

## TERT expression in gastric carcinogenesis: Correlation with clinical features

Lin-Qi Guo, Ying Chen, Xin-Li Teng, Wei-Bin Xia, Jian Xu, Yi-Kun Qu

Lin-Qi Guo, Ying Chen, Wei-Bin Xia, Jian Xu, Yi-Kun Qu, the Second Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Jiamus University, Jiamus 154003, Heilongjiang Province, China

Xin-Li Teng, the Second Department of radiology, the Oncology Hospital of Jiamus, Jiamus 154007, Heilongjiang Province, China

Supported by: Heilongjiang Provincial Department of Health Research Project, No. 2012-188.

Correspondence to: Yi-Kun Qu, Associate Chief Physician, the Second Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Jiamus University, Dexiang Road 348 Jiamus 154003, Heilongjiang Province, China. [quyikun2008@163.com](mailto:quyikun2008@163.com)

Received: 2018-04-11

Revised: 2018-05-02

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-08

## Abstract

### AIM

To investigate the expression of telomerase reverse transcriptase (TERT) mRNA in gastric cancer and precancerous lesions, and to analyze the relationship between TERT expression and clinicopathologic features and prognosis in gastric cancer.

### METHODS

From September 2011 to October 2016, 102 patients with gastric cancer, 32 patients with precancerous lesions, and 30 patients with chronic non-atrophic gastritis were treated at the First Affiliated Hospital of Jiamus University. The expression of TERT mRNA in tissues was detected by real-time quantitative PCR, and the correlation of expression of TERT with clinicopathologic features and prognosis in gastric cancer was analyzed.

### RESULTS

The expression of TERT in gastric cancer and precancerous lesions was significantly higher than that in chronic non-atrophic gastritis ( $P < 0.05$ ). TERT expression was significantly correlated with the depth of invasion, TNM stage, vascular invasion, and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). The overall survival rate of gastric cancer patients with high expression of TERT was significantly lower than that of patients with low expression of TERT (HR = 0.420, 95%CI: 0.264-0.668,  $P < 0.001$ ). The progression-free survival rate of gastric cancer patients with high expression of TERT was also significantly lower than that of patients with low TERT

expression (HR = 0.649, 95%CI: 0.421-0.999,  $P = 0.049$ ). Cox multivariate survival analysis showed that TERT expression was an independent prognostic factor for overall survival in gastric cancer.

## CONCLUSION

TERT is highly expressed in gastric cancer and precancerous lesions, and high expression of TERT is significantly associated with the clinicopathologic features and prognosis of gastric cancer patients.

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

Key Words: Telomerase reverse transcriptase; Gastric cancer; Precancerous lesions; Prognosis; Clinicopathologic features

Guo LQ, Chen Y, Teng XL, Xia WB, Xu J, Qu YK. TERT expression in gastric carcinogenesis: Correlation with clinical features. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 979-985 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/979.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.979>

## 摘要

### 目的

探讨端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)mRNA在胃癌及癌前病变组织中的表达情况, 及胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性。

### 方法

收集2011-09/2016-10期间在佳木斯大学附属第一医院治疗的胃癌患者102例、癌前病变患者32例、慢性非萎缩性胃炎30例, 实时定量PCR检测组织中TERT mRNA的表达, 并分析胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性。

### 结果

胃癌和癌前病变组织中TERT表达明显高于胃炎组织, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而且胃癌组织TERT表达与浸润深度、TNM分期、血管侵袭和淋巴结转移显著相关等临床病理特征显著相关( $P < 0.05$ )。TERT高表达的胃癌患者的总体生存率显著低于TERT低表达的患者(HR = 0.420, 95%CI: 0.264-0.668,  $P < 0.001$ ), 而且TERT高表达的胃癌患者的无进展生存率也显著低于TERT低表达的患者(HR = 0.649, 95%CI: 0.421-0.999,  $P = 0.049$ )。Cox多因素生存分析表明, TERT表达是胃癌总体生存的独立预后因子。

### 结论

胃癌和癌前病变组织中TERT高表达, 且TERT高表

达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关, 可能为胃癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

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

关键词: 端粒酶逆转录酶; 胃癌; 癌前病变; 预后; 临床病理特征

**核心提要:** 端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)是一种与端粒活性相关的核糖蛋白酶复合物。胃癌和癌前病变组织中TERT高表达, 且TERT高表达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关, 可能为胃癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

国麟祺, 陈颖, 滕欣丽, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤. TERT在胃癌发生发展中的表达变化及其与临床特征的相关性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 979-985 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/979.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.979>

## 0 引言

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤, 其发生发展受到多基因和多因素的影响<sup>[1,2]</sup>。临床上早期胃癌仅有一些非特异性的消化道症状, 故胃癌的早期发现和诊断比较困难<sup>[3,4]</sup>。胃癌的发生发展通常需要多年的逐步演变, 因此研究胃癌和癌前病变组织中基因表达的变化情况, 有利于为胃癌的诊断和治疗提供依据<sup>[5,6]</sup>。端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)是一种核糖蛋白酶复合物, 与端粒酶的生物活性有关, 通常表达于干细胞和肿瘤细胞中<sup>[7,8]</sup>。本研究探讨了TERT mRNA在胃癌及癌前病变组织中的表达情况, 及胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性, 旨在为TERT在胃癌诊断和治疗中的应用提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2011-09/2016-10期间在佳木斯大学附属第一医院进行过治疗的102例胃癌患者、32例癌前病变患者、30例慢性非萎缩性胃炎的新鲜组织。所有纳入本研究的患者手术前均未接受过放化疗, 临床资料完整, 收集到的组织均由2名以上经验丰富的病理科医师明确诊断。本研究收集患者组织样本的所有步骤均经医院伦理学委员会审议通过, 与患者签订知情同意书。纳入标准: (1)经影像学或组织病理学检查确诊为胃癌、癌前病变(包括慢性萎缩性胃炎伴肠化生、轻度或重度不典型增生)和慢性非萎缩性胃炎的患者; (2)身体状况能耐受肿瘤切除手术及化疗的胃癌患者。排除标准: (1)有严重心血管、肝脏或肾脏疾病的患者;

表 1 RT-PCR中采用的正、反向引物

| 基因             | 5' to 3'              | 5' to 3'              |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
| TERT           | AAG TTCCTGCACTGGCTGAT | CACGACGTAGTCCATGTTCA  |
| $\beta$ -actin | AAGATCATTGCTCCTCTCTGA | CTCGTCATACTCCTGCTTGCT |

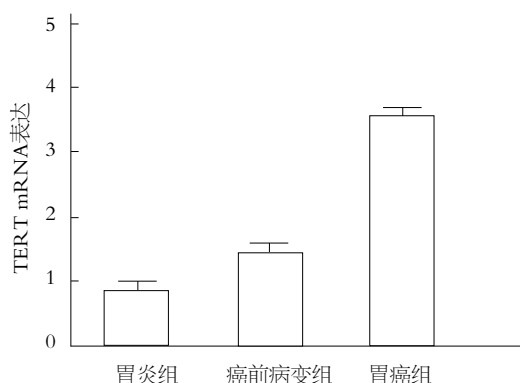


图 1 TERT mRNA在胃癌、癌前病变患者、胃炎组织中的表达。

(2)合并有其他类型恶性肿瘤或原发肿瘤灶不明确的患者。纳入本研究的胃癌组患者, 其中男69例, 女33例; 年龄43-80岁, 平均年龄59.65岁 $\pm$ 6.05岁; 淋巴结转移50例, 淋巴结未转移52例; T1+T2期57例, T3+T4期55例; 高分化和中分化57例, 低分化45例。癌前病变组患者, 其中男19例, 女13例; 年龄30-78岁, 平均年龄57.21岁 $\pm$ 5.77岁; 慢性萎缩性胃炎伴肠化生15例, 轻度不典型增生8例, 重度不典型增生9例。胃炎(慢性非萎缩性胃炎)组患者, 其中男17例, 女13例; 年龄34-77岁, 平均年龄55.62岁 $\pm$ 5.12岁。三组患者的年龄、性别等一般资料对比无统计学差异( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 实时荧光定量PCR检测胃癌组织中TERT表达。所有收集到的新鲜组织样本立即用生理盐水清洗, 随后保存于液氮中。按照总RNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司)的说明书提取组织的总RNA。使用SYBR® Premix ExTaq® II试剂盒(宝生物工程(大连)有限公司)和实时荧光定量PCR仪(ABI 7900HT Real-Time PCR System 7900, 美国应用生物系统公司)检测Ct值, 相对表达量结果以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 形式表示, 以 $\beta$ -actin为内参基因。正、反向引物见表1。

**1.3 观察指标** 比较胃癌、癌前病变患者、慢性非萎缩性胃炎组织中TERT mRNA表达。将TERT mRNA表达水平位于前50%的患者分在TERT高表达组, 另外TERT mRNA表达水平位于后50%的患者分在TERT低表达组, 并分析TERT表达与病理分级、淋巴结转移、TNM分期等临床病理特征的相关性。出院后利用门诊复查、电话和病历系统信息采集等多种方式对患者

进行定期随访, 记录患者的生存情况。随访时间截至2017-12-31。手术至死亡或随访终止日期为总体生存期, 并绘制总体生存曲线分析TERT表达与胃癌总体生存期的关系。

**统计学处理** 采用SPSS 19.0进行数据分析, 计量资料采用均值 $\pm$ 标准差表示, 单因素方差分析比较组间差异; 计数资料采用 $n(\%)$ 的形式表示,  $\chi^2$ 检验比较组间差异。应用Kaplan-Meier法绘制总体生存曲线, 并采用Log rank检验计算风险比(HR)及其95%置信区间和P值; 多变量Cox回归模型用于分析预后影响因素的HR和独立性。所有检验均采用双侧假设检验,  $\alpha = 0.05$ , 当 $P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胃癌、癌前病变患者、胃炎组织中TERT mRNA表达的比较** 胃癌和癌前病变组织中TERT mRNA表达显著高于胃炎组织, 而且胃癌组织中TERT mRNA表达也显著高于癌前病变组织, 以上差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(图1)。

**2.2 TERT表达与胃癌临床病理特征的相关性** 相关性分析结果显示, TERT表达与胃癌患者浸润深度、TNM分期、血管侵袭和淋巴结转移显著相关, 有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

**2.3 TERT表达与胃癌患者总体生存率和无进展生存率的相关性** TERT高表达的胃癌患者的总体生存率显著低于TERT低表达的患者( $HR = 0.420$ , 95%CI: 0.264-0.668,  $P<0.001$ ), 而且TERT高表达的胃癌患者的无进展生存率也显著低于TERT低表达的患者( $HR = 0.649$ , 95%CI: 0.421-0.999,  $P = 0.049$ )(图2)。将胃癌患者的临床病理特征进行单因素生存分析, 结果TNM分期、淋巴结转移和TERT表达均与总体生存率显著相关。进一步将进行Cox多因素生存分析表明, TERT表达是胃癌总体生存的独立预后因子(表3)。

## 3 讨论

由于缺乏特异性的早期诊断指标, 80%以上的胃癌确诊时已经处于中晚期<sup>[9,10]</sup>。肠上皮化生和不典型增生等癌前病变是胃癌发生发展的重要阶段, 也是对胃癌发生进行干预的最佳阶段<sup>[11,12]</sup>。因此, 研究能在癌前病变

表 2 胃癌患者TERT表达与临床病理特征的相关性

| 病理参数    | TERT低表达 (n = 51) | TERT高表达 (n = 51) | $\chi^2$ | P     |
|---------|------------------|------------------|----------|-------|
| 性别      |                  |                  |          |       |
| 男       | 36               | 33               | 0.403    | 0.525 |
| 女       | 15               | 18               |          |       |
| 年龄(岁)   |                  |                  |          |       |
| ≤60     | 30               | 33               | 0.374    | 0.541 |
| >60     | 21               | 18               |          |       |
| 浸润深度    |                  |                  |          |       |
| T1+T2   | 29               | 18               | 4.775    | 0.029 |
| T3+T4   | 22               | 33               |          |       |
| TNM分期   |                  |                  |          |       |
| I + II  | 31               | 16               | 8.878    | 0.003 |
| III+IV  | 20               | 35               |          |       |
| 肿瘤大小    |                  |                  |          |       |
| ≤5 cm   | 25               | 20               | 0.994    | 0.319 |
| >5 cm   | 26               | 31               |          |       |
| 血管侵袭    |                  |                  |          |       |
| 是       | 19               | 30               | 4.752    | 0.029 |
| 否       | 32               | 21               |          |       |
| 淋巴结转移   |                  |                  |          |       |
| 是       | 18               | 32               | 7.689    | 0.006 |
| 否       | 33               | 19               |          |       |
| 分化程度    |                  |                  |          |       |
| 高分化/中分化 | 30               | 27               | 0.358    | 0.550 |
| 低分化     | 21               | 24               |          |       |

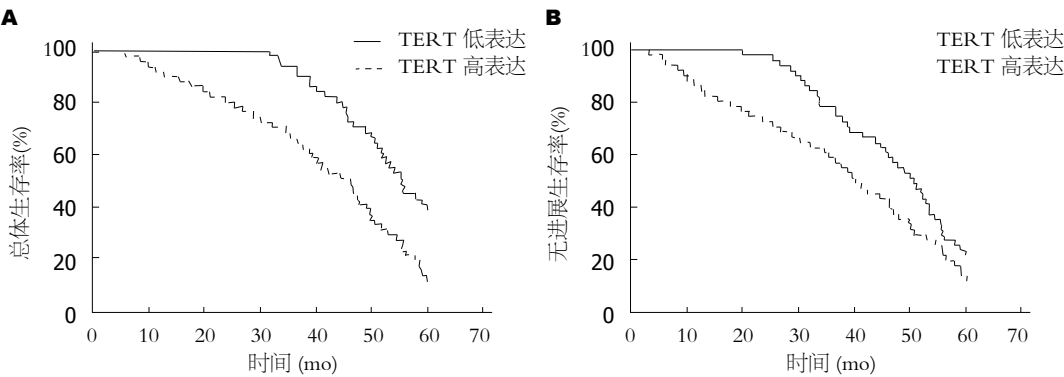


图 2 TERT表达与胃癌患者总体生存率和无进展生存率的相关性. A: 总体生存曲线; B: 无进展生存曲线. TERT: 端粒酶逆转录酶.

或胃癌早期阶段对患者进行准确诊断的生物学指标是提高患者预后的关键.

TERT是端粒酶的催化亚基, 对于端粒酶生物学作用的发挥至关重要<sup>[13,14]</sup>. 高达90%的人恶性肿瘤细胞为端粒酶阳性, 而正常组织细胞(生殖细胞、造血干细胞、某些淋巴细胞除外)则呈阴性, 表明端粒酶可能调节异常分化的细胞的分裂增殖和永生<sup>[15,16]</sup>. 本研究结果显示胃癌和癌前病变组织中TERT mRNA表达显著

高于胃炎组织, 而且胃癌组织中TERT mRNA表达也显著高于癌前病变组织, 以上结果提示在胃癌和癌前病变组织中TERT异常表达, 可能参与胃癌的发生发展相关. TERT是限制端粒酶活性的成分之一, 可能通过调节端粒酶活性参与肿瘤的进展<sup>[17,18]</sup>. Wu等<sup>[19]</sup>研究表明TERT在胃癌组织中高表达, 且与胃癌患者转移和侵袭的临床特征显著相关. 戚红霞等发现在肿瘤的早期阶段就能检测到TERT表达, 且随着恶性程度的增加, 其



表 3 影响胃癌患者总体生存率的单因素和多因素COX分析

| 临床病理特征                 | 单因素分析               |        | 多因素分析               |        |
|------------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|
|                        | HR (95%CI)          | P      | HR (95%CI)          | P      |
| 年龄 (≤60 vs >60)        | 0.792 (0.503–1.262) | 0.323  | 0.923 (0.622–1.692) | 0.695  |
| 性别 (男 vs 女)            | 0.917 (0.586–1.422) | 0.681  | 1.117 (0.552–1.592) | 0.985  |
| 肿瘤大小 (≤5 cm vs >5 cm)  | 1.248 (0.811–1.892) | 0.232  | 0.851 (0.547–1.333) | 0.487  |
| 浸润深度 (T1–T2 vs T3–T4)  | 0.986 (0.632–1.533) | 0.931  | 1.442 (0.816–2.292) | 0.125  |
| 分化程度 (高中分化 vs 低分化)     | 0.844 (0.553–1.291) | 0.437  | 1.037 (0.646–1.662) | 0.892  |
| 血管侵袭 (是 vs 否)          | 0.985 (0.633–1.531) | 0.936  | 1.447 (0.856–2.412) | 0.174  |
| 淋巴结转移 (是 vs 否)         | 0.533 (0.265–1.119) | 0.009  | 1.615 (0.736–3.558) | 0.239  |
| TNM分期 (I–II vs III–IV) | 3.135 (1.941–5.045) | <0.001 | 1.883 (1.116–3.189) | 0.018  |
| TERT表达 (低表达 vs 高表达)    | 4.517 (2.696–7.552) | <0.001 | 3.367 (1.846–6.122) | <0.001 |

表达量亦增加<sup>[20]</sup>。

文献报道DNA肿瘤病毒、抑癌基因等均可通过与TERT相互作用参与肿瘤细胞的恶性转化过程<sup>[21–23]</sup>。猿病毒蛋白和癌基因H-ras与TERT上的位点结合后,能阻断细胞内调节途径,使组织细胞恶变<sup>[24]</sup>。临床研究发现胃癌患者的临床分期、淋巴结转移和血管侵袭等临床病理特征与远端转移和不良预后密切相关<sup>[25,26]</sup>。本研究结果显示胃癌组织中TERT表达与胃癌的浸润深度、TNM分期、血管侵袭和淋巴结转移显著相关,表明TERT可能通过调节胃癌的恶性行为促进肿瘤的侵袭转移。研究发现癌细胞中TERT mRNA表达水平和端粒酶活性有显著的相关性,并证明TERT表达对癌细胞中的端粒酶活性可能是必需的,在肿瘤形成中起重要的作用<sup>[27,28]</sup>。本研究对102例胃癌组织中TERT表达对患者预后影响的分析显示,TERT高表达的胃癌患者的总体生存率和无进展生存率均显著低于TERT低表达的患者,以上结果表明胃癌组织中TERT高表达可能是转移和预后不良的风险因素。将胃癌患者临床病理特征进行单因素和多因素COX分析的结果显示,TERT是胃癌总体生存率的独立预后因子,可能作为胃癌的早期诊断和治疗的生物标志物。TERT在多种人胃癌细胞中高表达,且沉默TERT可以促进胃癌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。临床研究表明TERT在肿瘤组织的表达与患者外周血中T淋巴细胞亚群的变化显著相关,提示TERT可能通过调节患者的免疫功能促进肿瘤的进展<sup>[29,30]</sup>。TERT可能通过多种机制参与胃癌的发生发展,检测组织中TERT的表达可能代替端粒酶活性用于胃癌的临床诊断。

总之,胃癌和癌前病变组织中TERT高表达,且TERT高表达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关,是胃癌患者总体生存率的独立预后因子,可能为胃癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

## 文章亮点

### 实验背景

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,研究胃癌和癌前病变组织中基因表达的变化情况有利于为胃癌的诊断和治疗提供依据。端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)是一种与端粒酶生物活性相关的核糖蛋白酶复合物,常表达于肿瘤细胞。研究TERT在胃癌和癌前病变组织中的表达可能为胃癌的早期诊断提供新的指标。

### 实验动机

探讨TERT mRNA在胃癌及癌前病变组织中的表达情况,及胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性,为TERT在胃癌诊断和治疗中的应用提供依据。

### 实验目标

本文研究了TERT mRNA在胃癌及癌前病变组织中的表达情况,并分析胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性,表明胃癌组织中TERT表达是胃癌患者总体生存率的独立预后因子,可能为胃癌的早期诊断提供新的指标。

### 实验方法

本研究采用实时定量PCR检测胃癌和癌前病变组织中TERT mRNA的表达,并分析胃癌组织中TERT表达与临床病理特征和预后的相关性。

### 实验结果

本研究结果表明TERT在胃癌和癌前病变组织中高表达,且TERT高表达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关,可能为胃癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

## 实验结论

本研究证实胃癌和癌前病变组织中TERT高表达, 且TERT高表达与胃癌患者的临床病理特征和预后显著相关, TERT可能作为早期胃癌诊断的新指标。

## 展望前景

本研究的样本量偏小, 且胃癌和癌前病变组织中TERT的蛋白表达情况仍需更多实验数据支持, 建议后期对其发挥作用的机制进行更深入的研究。

## 4 参考文献

- De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacomuzzi S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer* 2017; 20: 20-30 [PMID: 27255288 DOI: 10.1007/s10120-016-0615-3]
- Park JY, Forman D, Waskito LA, Yamaoka Y, Crabtree JE. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins* (Basel) 2018; 10 [PMID: 29671784 DOI: 10.3390/toxins10040163]
- Yang L, Wang J, Li J, Zhang H, Guo S, Yan M, Zhu Z, Lan B, Ding Y, Xu M, Li W, Gu X, Qi C, Zhu H, Shao Z, Liu B, Tao SC. Identification of Serum Biomarkers for Gastric Cancer Diagnosis Using a Human Proteome Microarray. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15: 614-623 [PMID: 26598640 DOI: 10.1074/mcp.M115.051250]
- Virgilio E, Giarnieri E, Giovagnoli MR, Montagnini M, Proietti A, D'Urso R, Mercantini P, Valabrega S, Balducci G, Cavallini M. Gastric Cancer Cells in Peritoneal Lavage Fluid: A Systematic Review Comparing Cytological with Molecular Detection for Diagnosis of Peritoneal Metastases and Prediction of Peritoneal Recurrences. *Anticancer Res* 2018; 38: 1255-1262 [PMID: 29491048 DOI: 10.21873/anticancer.12347]
- Jin C, Shi W, Wang F, Shen X, Qi J, Cong H, Yuan J, Shi L, Zhu B, Luo X, Zhang Y, Ju S. Long non-coding RNA HULC as a novel serum biomarker for diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 51763-51772 [PMID: 27322075 DOI: 10.18632/oncotarget.10107]
- Verma R, Sharma PC. Next generation sequencing-based emerging trends in molecular biology of gastric cancer. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 207-225 [PMID: 29511593]
- Aydin M, Sümbül AT, Camuz Hilaloğullari G, Bayram S. Genetic polymorphisms in human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene polymorphisms do not associated with breast cancer in patients in a turkish population: hospital-based case-control study. *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand) 2018; 64: 108-115 [PMID: 29506639 DOI: 10.14715/cmb/2018.64.1.3]
- Pestana A, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. TERT biology and function in cancer: beyond immortalisation. *J Mol Endocrinol* 2017; 58: R129-R146 [PMID: 28057768 DOI: 10.1530/JME-16-0195]
- Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38-v49 [PMID: 27664260 DOI: 10.1093/annonc/mdw350]
- Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 239-248 [PMID: 29445300 DOI: 10.2147/CMAR.S149619]
- Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-2664 [PMID: 27156933 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3]
- Virgilio E, Balducci G, Mercantini P, Giarnieri E, Giovagnoli MR, Montagnini M, Proietti A, D'Urso R, Cavallini M. Laparoscopic Intra-gastric Surgery for Treating Early Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 1911-1916 [PMID: 29599306 DOI: 10.21873/anticancer.12428]
- Tang B, Xie R, Qin Y, Xiao YF, Yong X, Zheng L, Dong H, Yang SM. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) promotes gastric cancer invasion through cooperating with c-Myc to upregulate heparanase expression. *Oncotarget* 2016; 7: 11364-11379 [PMID: 26689987 DOI: 10.18632/oncotarget.6575]
- Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson PW, Xing M. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer: Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. *JAMA Oncol* 2016; [PMID: 27581851 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3288]
- Liu T, Yuan X, Xu D. Cancer-Specific Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promoter Mutations: Biological and Clinical Implications. *Genes* (Basel) 2016; 7 [PMID: 27438857 DOI: 10.3390/genes7070038]
- McFarlane M, Brettschneider J, Gelsthorpe A, James S, Snead D, Gopalakrishnan K, Mehenna H, Jankowski J, Arasaradnam R, Nwokolo C. An assessment of candidate genes to assist prognosis in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2018; In press
- Leão R, Apolónio JD, Lee D, Figueiredo A, Tabori U, Castelo-Branco P. Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: clinical impacts in cancer. *J Biomed Sci* 2018; 25: 22 [PMID: 29526163 DOI: 10.1186/s12929-018-0422-8]
- Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: R143-R155 [PMID: 26733501 DOI: 10.1530/ERC-15-0533]
- Wu Y, Li G, He D, Yang F, He G, He L, Zhang H, Deng Y, Fan M, Shen L, Zhou D, Zhang Z. Telomerase reverse transcriptase methylation predicts lymph node metastasis and prognosis in patients with gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 279-286 [PMID: 26834487 DOI: 10.2147/OTT.S97899]
- 戚红霞, 潘晓燕. CD133、 $\beta$ -catenin和hTERT在胃癌及癌前病变中的表达及相关性研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 981-985
- Liu L, Liu C, Fotouhi O, Fan Y, Wang K, Xia C, Shi B, Zhang G, Wang K, Kong F, Larsson C, Hu S, Xu D. TERT Promoter Hypermethylation in Gastrointestinal Cancer: A Potential Stool Biomarker. *Oncologist* 2017; 22: 1178-1188 [PMID: 28754720 DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0064]
- Kim W, Ludlow AT, Min J, Robin JD, Stadler G, Mender I, Lai TP, Zhang N, Wright WE, Shay JW. Regulation of the Human Telomerase Gene TERT by Telomere Position Effect-Over Long Distances (TPE-OLD): Implications for Aging and Cancer. *PLoS Biol* 2016; 14: e2000016 [PMID: 27977688 DOI: 10.1371/journal.pbio.2000016]
- Liu R, Zhang T, Zhu G, Xing M. Regulation of mutant TERT by BRAF V600E/MAP kinase pathway through FOS/GABP in human cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 579 [PMID: 29422527 DOI: 10.1038/s41467-018-03033-1]
- La SH, Kim SJ, Kang HG, Lee HW, Chun KH. Ablation of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) induces cellular senescence in gastric cancer through a galectin-3

- dependent mechanism. *Oncotarget* 2016; 7: 57117-57130 [PMID: 27494887 DOI: 10.18632/oncotarget.10986]
- 25 Puneet, Kazmi HR, Kumari S, Tiwari S, Khanna A, Narayan G. Epigenetic Mechanisms and Events in Gastric Cancer-Emerging Novel Biomarkers. *Pathol Oncol Res* 2018; Epub ahead of print [PMID: 29552712 DOI: 10.1007/s12253-018-0410-z]
  - 26 Kankeu Fonkoua L, Yee NS. Molecular Characterization of Gastric Carcinoma: Therapeutic Implications for Biomarkers and Targets. *Biomedicines* 2018; 6 [PMID: 29522457 DOI: 10.3390/biomedicines6010032]
  - 27 Wang XH, Liu MN, Sun X, Xu CH, Liu J, Chen J, Xu RL, Li BX. TGF- $\beta$ 1 pathway affects the protein expression of many signaling pathways, markers of liver cancer stem cells, cytokeratins, and TERT in liver cancer HepG2 cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 3675-3681 [PMID: 26462837 DOI: 10.1007/s13277-015-4101-z]
  - 28 Bell RJ, Rube HT, Xavier-Magalhães A, Costa BM, Mancini A, Song JS, Costello JF. Understanding TERT Promoter Mutations: A Common Path to Immortality. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 315-323 [PMID: 26941407 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0003]
  - 29 Cheng YB, Guo LP, Yao P, Ning XY, Aerken G, Fang DC. Telomerase and hTERT: can they serve as markers for gastric cancer diagnosis? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6615-6619 [PMID: 24914385 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6615]
  - 30 Duperret EK, Wise MC, Trautz A, Villarreal DO, Ferraro B, Walters J, Yan J, Khan A, Masteller E, Humeau L, Weiner DB. Synergy of Immune Checkpoint Blockade with a Novel Synthetic Consensus DNA Vaccine Targeting TERT. *Mol Ther* 2018; 26: 435-445 [PMID: 29249395 DOI: 10.1016/j.jymthe.2017.11.010]

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、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

# 乙肝肝硬化与乙肝肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群结构初步探讨

龙克娇, 刘保文, 卢敏, 冯瑞亚, 韩涛, 向慧玲

龙克娇, 卢敏, 冯瑞亚, 天津医科大学第三中心临床学院消化内科  
天津市 300170

刘保文, 天津市第二人民医院消化科 天津市 300110

韩涛, 向慧玲, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170

向慧玲, 主任医师, 主要从事肝脏相关疾病的研究.

基金项目: 国家科技重大专项, No. 2017ZX10203201-007; 天津市科技  
计划项目, No. 13RCGFSY19200.

作者贡献分布: 临床资料收集、标本采集及实验操作由龙克娇、刘保文  
及卢敏完成; 数据处理由龙克娇与冯瑞亚完成; 文章起草由龙克娇、刘  
保文及卢敏完成; 课题设计、文章修稿及审阅由向慧玲完成; 意见指导  
由韩涛完成.

通讯作者: 向慧玲, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津  
市第三中心医院消化内科. [hui lingxiang@163.com](mailto:hui lingxiang@163.com)

收稿日期: 2018-03-23

修回日期: 2018-04-22

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-08

## Structure of intestinal microflora in hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus

Ke-Jiao Long, Bao-Wen Liu, Min Lu, Rui-Ya Feng, Tao Han,  
Hui-Ling Xiang

Ke-Jiao Long, Min Lu, Rui-Ya Feng, Department of  
Gastroenterology, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical  
University, Tianjin 300170, China

Bao-Wen Liu, Department of Gastroenterology, the Second People's  
Hospital of Tianjin, Tianjin 300110, China

Tao Han, Hui-Ling Xiang, Department of Gastroenterology, the  
Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Supported by: Major National Science and Technology Project of  
China, No. 2017ZX10203201-007; Tianjin Science and Technology  
Project, No. 13RCGFSY19200.

Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Chief Physician, Department  
of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Hedong  
District, 83 Jintang Road, Tianjin 300170,  
China. [hui lingxiang@163.com](mailto:hui lingxiang@163.com)

Received: 2018-03-23

Revised: 2018-04-22

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-08

## Abstract

### AIM

To analyze the changes of intestinal microflora in  
hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis  
patients with diabetes mellitus.

### METHODS

Fecal samples were collected from nine patients with  
hepatitis B cirrhosis and six hepatitis B cirrhosis patients  
with diabetes mellitus, and DNA was extracted from  
the fecal samples. The extracted DNA was purified  
and amplified by PCR, and the V3-V6 regions of the  
16S rDNA of the fecal flora of the two groups were  
sequenced using the Roche454 high-throughput  
sequencing platform. The sequencing results were  
finally analyzed.

### RESULTS

There were no significant differences in diversity  
parameters (OTUs, Chao1 index, Simpson index,  
and Shannon index) between the two groups. At  
the phylum level, the proportion of *Proteobacteria* in  
intestinal microflora of hepatitis B cirrhosis patients  
with diabetes increased significantly ( $P < 0.05$ ). There



was no significant difference in the proportions of *Bacteroidetes* and *Firmicutes*. At the class level, the proportion of *Gammaproteobacteria* in the intestinal flora of hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus was significantly higher than that in the hepatitis B cirrhosis group ( $P < 0.05$ ), although the rest classes were not statistically different. At the order level, *Desulfovibrionales* in the intestinal microflora had obvious advantage in hepatitis B cirrhosis patients over hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus ( $P < 0.05$ ), but the percentage of *Burkholderiales* in the intestinal flora of patients with cirrhosis and diabetes mellitus increased obviously ( $P < 0.05$ ). At the family level, the proportions of *Veillonellaceae* and *Alcaligenaceae* in the intestinal flora increased significantly in hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus compared with patients with cirrhosis alone ( $P < 0.05$ ), and the percentages of *Streptococcaceae* and *Clostridiaceae* in the intestinal flora of patients with hepatitis B cirrhosis had obvious advantages ( $P < 0.05$ ). At the genus level, the proportions of *Parabacteroides*, *Roseburia*, *Veillonellaceae*, and *Sutterella* in hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus were significantly higher than those in patients with cirrhosis alone ( $P < 0.05$ ), and the populations of *Faecalibacterium* and *Streptococcus* had advantages in hepatitis B cirrhosis patients ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Although hepatitis B cirrhosis and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes have similar intestinal flora structures, there are differences between them. The differences in certain bacterial populations may be a new target for the treatment of hepatitis B cirrhosis with diabetes.

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

Key Words: Hepatitis B cirrhosis; Hepatitis B cirrhosis with diabetes mellitus; 16SrDNA; Flora structure

Long KJ, Liu BW, Lu M, Feng RY, Han T, Xiang HL. Structure of intestinal microflora in hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 986-992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/986.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.986>

## 摘要

### 目的

研究乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群结构是否存在差异性。

### 方法

收集9例乙型肝炎肝硬化和6例乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者

者粪便标本, 提取粪便DNA, 进行PCR扩增(上游引物: 5'CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAGACAGACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3', 下游引物: 5'CCTATCCCCTGTGTGCCTTGGCAGTCTCAGACGAGCTGACGACARCCATG-3')并对产物进行纯化, 利用Roche454高通量测序平台对两组患者的粪便菌群16SrDNA的V3-V6区域进行测序及生物信息学分析。

## 结果

乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组间的多样性参数(OTU数、chaol指数、simpson指数、shannon指数)均无统计学差异。后者肠道中的变形菌门明显多于前者( $P < 0.05$ ), 拟杆菌门与厚壁菌门的比例无明显差异; 纲的水平上,  $\gamma$ -变形菌纲在后者明显较多( $P < 0.05$ ), 其余纲水平未见差异; 目的水平上, 后者伯克氏菌目较前者明显增多( $P < 0.05$ ), 而脱硫弧菌目明显减少( $P < 0.05$ ), 其余无统计学差异; 科的水平上, 韦荣球菌科、产碱菌科在后者的肠道菌群中的比例明显增多( $P < 0.05$ ), 而链球菌科、梭菌科在前期肠道中占优势( $P < 0.05$ ), 其余的在科水平上无统计学差异; 属的水平上, *Parabacteroides*、*Roseburia*、韦荣氏球菌属、萨特氏菌属在后者的肠道菌群中的比例较多( $P < 0.05$ ), 而*Faecalibacterium*、链球菌属在前期肠道中更占优势( $P < 0.05$ ), 其余未见明显差异。

## 结论

乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构具有相似性但又存在各自的特异性, 某些菌群的差异有可能成为治疗乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的新靶点。

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

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病; 16SrDNA; 菌群结构

**核心提要:** 本研究就乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构进行分析, 明确两组肠道菌群间是否存在显著差异, 以期对肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路。

龙克娇, 刘保文, 卢敏, 冯瑞亚, 韩涛, 向慧玲. 乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群结构初步探讨. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 986-992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/986.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.986>

## 0 引言

肝硬化是由一种或多种原因导致的慢性进行性弥漫性

表 1 两组研究对象基本情况统计表

|               | 乙型肝炎肝硬化组 (n = 9) | 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 (n = 6) | P值    |
|---------------|------------------|-----------------------|-------|
| 年龄 (岁)        | 54 ± 9           | 64 ± 6                | 0.124 |
| 性别 (男/女)      | 5/4              | 4/2                   | 0.385 |
| CTP评分 (分)     | 6.2 ± 1.1        | 6.0 ± 1.3             | 0.773 |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 4.17 ± 0.66      | 10.81 ± 2.50          | 0.027 |

肝脏纤维化病变, 是消化系统常见的一种疾病。在我国, 肝硬化的病因目前仍以病毒性肝炎为主, 其中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染最为常见, 也是导致肝癌发生率增加的原因。糖耐量异常、胰岛素抵抗和糖尿病常伴随肝硬化发生, 肝硬化患者的糖尿病发生率接近30%<sup>[1]</sup>。糖尿病增加了肝性脑病、腹水、感染等肝硬化并发症的发生, 也是肝硬化不良预后的一个独立因素, 伴有2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的慢性肝病患者的死亡风险增加<sup>[2]</sup>; 研究显示肝硬化、糖尿病都与肠道菌群间存在密切关系, 目前关于肝硬化及肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群的比较研究报道甚少, 本研究就乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构进行分析, 明确两组肠道菌群间是否存在显著差异, 以期对肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路。

1 材料和方法

1.1 材料 收集天津市第三中心医院消化内科乙型肝炎肝硬化和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者共15例, 其中乙型肝炎肝硬化患者9例, 男性5例, 女性4例, 年龄47-69岁; 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者6例, 男性4例, 女性2例, 年龄44-64岁。

纳入标准: (1)符合乙型肝炎肝硬化诊断标准的患者<sup>[3]</sup>, 同时也符合糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>的乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的患者(乙型肝炎肝硬化与糖尿病发生的时间先后顺序不限); (2)年龄: 18-80岁, 男女不限。

排除标准: (1)患有心血管、呼吸等系统严重的器质性病变; (2)患有恶性肿瘤; (3)患者2 wk服用益生菌、抗生素、激素等影响肠道菌群的药物。

1.2 方法 样本采集: 收集入选患者新鲜粪便于无菌便盒, -80 °C低温冰箱冻存。

样本DNA提取: 在生物安全柜内, 用无菌手术刀片切割粪便, 天平称取200 mg放置于2 mL无菌离心管中。操作步骤参照粪便基因组DNA快速提取试剂盒(北京艾德莱生物科技有限公司)使用说明书, 将提取的DNA于-20 °C冻存。

PCR扩增: 采用由天津生物芯片技术有限公司提

供的上游引物: 5'CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAGACACGACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3', 下游引物: 5'CCTATCCCCTGTGTGCCTTGGCAGTCTCAGACGAGCTGACGACARCCATG-3'对16S rDNA V3-V6区域进行PCR扩增, 扩增产物采用QIAquick Gel Extraction Kit 试剂盒对PCR扩增产物进行纯化。

高通量测序: 对纯化后的产物进行Roche 454高通量测序, QIIME(Quantitative Insights Into Microbial Ecology)软件对测序结果进行生物信息学分析。

统计学处理 计量资料mean±SD表示, 两独立样本比较采用t检验, 计数资料采用χ<sup>2</sup>检验, 分类变量使用Pearson卡方检验, 相关性分析采用Spearman相关, 资料分析均使用SPSS23.0统计学软件完成, P<0.05差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况比较 乙型肝炎肝硬化组9例患者和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组6例患者在年龄、男女性别比例以及Child-Pugh评分之间均无明显差异(P>0.05), 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组的空腹血糖明显高于乙型肝炎肝硬化组(P<0.05), 具体见表1。

2.2 多样性分析 9例乙型肝炎肝硬化组平均每个样本有8766条序列; 6例乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组每个样本平均有11752条序列; 乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组间的多样性参数(OTU数、chao1指数、simpson指数、shannon指数)均无统计学差异(P>0.05), 具体见表2。

2.3 菌群结构分析 对乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组患者肠道菌群在门、纲、目、科、属五大分类水平上进行比对分析。门的水平上, 两组间的拟杆菌门与厚壁菌门的比例均无明显差异(P>0.05), 而后者肠道中的变形菌门明显多于前者(P<0.05)(表3); 纲的水平上, 仅γ-变形菌纲在后者明显较多(P<0.05)(表4), 余纲在两组间无明显差异(P>0.05); 目的水平上, 拟杆菌目、梭菌目、肠杆菌目、乳酸杆菌目、丹毒丝菌目在两组间差异无统计学意义(P>0.05), 后者的伯克氏菌目明显增多(P<0.05), 而脱硫弧菌目显著减少(P<

表 2 乙型肝炎肝硬化组和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组多样性参数比较

|            | 乙型肝炎肝硬化组 ( $n = 9$ ) | 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 ( $n = 6$ ) | $P$ 值 |
|------------|----------------------|---------------------------|-------|
| 序列数        | 8766 $\pm$ 6169      | 11752 $\pm$ 62000.965     | 0.965 |
| OTU 数      | 367 $\pm$ 189        | 502 $\pm$ 167             | 0.543 |
| chao1 指数   | 564 $\pm$ 295        | 818 $\pm$ 259             | 0.415 |
| Simpson 指数 | 0.88 $\pm$ 0.08      | 0.92 $\pm$ 0.06           | 0.8   |
| shannon 指数 | 4.89 $\pm$ 0.97      | 5.39 $\pm$ 0.960.804      | 0.804 |

表 3 乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组门水平主要菌群均值(mean  $\pm$  SD)比较

|      | 乙型肝炎肝硬化组 ( $n = 9$ ) | 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 ( $n = 6$ ) | $P$ 值 |
|------|----------------------|---------------------------|-------|
| 拟杆菌门 | 59.2 $\pm$ 15.1      | 58.1 $\pm$ 16.4           | 0.693 |
| 厚壁菌门 | 33.9 $\pm$ 13.6      | 33.4 $\pm$ 17.5           | 0.866 |
| 变形菌门 | 2.7 $\pm$ 2.4        | 7.7 $\pm$ 6.7             | 0.007 |

表 4 乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组纲水平主要菌群均值(mean  $\pm$  SD)比较

|                | 乙型肝炎肝硬化组 ( $n = 9$ ) | 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 ( $n = 6$ ) | $P$ 值 |
|----------------|----------------------|---------------------------|-------|
| 拟杆菌纲           | 59.2 $\pm$ 15.1      | 58.1 $\pm$ 16.4           | 0.692 |
| 梭菌纲            | 32.4 $\pm$ 12.9      | 32.7 $\pm$ 17.6           | 0.742 |
| $\gamma$ -变形菌纲 | 1.6 $\pm$ 1.6        | 5.5 $\pm$ 5.4             | 0.001 |
| $\beta$ -变形菌纲  | 4.7 $\pm$ 9.2        | 5.3 $\pm$ 6.6             | 0.849 |
| 芽孢杆菌纲          | 0.8 $\pm$ 0.8        | 0.4 $\pm$ 0.7             | 0.505 |

表 5 乙型肝炎肝硬化及乙型肝炎肝硬化合并糖尿病两组目水平主要菌群均值(mean  $\pm$  SD)比较

|       | 乙型肝炎肝硬化组 ( $n = 9$ ) | 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组 ( $n = 6$ ) | $P$ 值 |
|-------|----------------------|---------------------------|-------|
| 拟杆菌目  | 59.2 $\pm$ 15.1      | 58.1 $\pm$ 16.4           | 0.692 |
| 梭菌目   | 32.4 $\pm$ 12.9      | 32.7 $\pm$ 17.6           | 0.742 |
| 肠杆菌目  | 4.6 $\pm$ 9.3        | 5.3 $\pm$ 6.6             | 0.846 |
| 乳酸杆菌目 | 0.8 $\pm$ 0.8        | 0.4 $\pm$ 0.7             | 0.522 |
| 伯克氏菌目 | 0.5 $\pm$ 0.5        | 2.2 $\pm$ 2.4             | 0.001 |
| 丹毒丝菌目 | 0.7 $\pm$ 0.7        | 0.3 $\pm$ 0.3             | 0.048 |
| 脱硫弧菌目 | 0.4 $\pm$ 0.4        | 0.2 $\pm$ 0.1             | 0.016 |

0.05)(表5); 科的水平上, 后者的肠道菌群中韦荣球菌科、产碱菌科明显增多( $P < 0.05$ ), 而链球菌科、梭菌科明显减少( $P < 0.05$ )(表6); 属的水平上, 后者的肠道菌群中*Parabacteroides*、*Roseburia*、韦荣氏球菌属、萨特氏菌属、克雷伯氏菌属明显增多( $P < 0.05$ ), 而*Faecalibacterium*、链球菌属、双歧杆菌属则明显减少( $P < 0.05$ ), 其余未见明显差异( $P > 0.05$ )(表7)。

### 3 讨论

肝脏作为人体的重要器官, 既能吸收肠道中的营养物质又能阻止肠道中有害物质的播散。发生肝硬化

时, 肝糖原的合成、储存和代谢发生障碍, 造成糖代谢紊乱, 最终发展为肝硬化基础上的糖尿病(肝源性糖尿病)或加重原有糖尿病病情。肠道菌群包括寄生在肠道中数以万亿计的微生物, 在人体机能的正常运转中起重要作用。随着分子生物学技术的发展, 通过对宏基因组分析, 进一步加速了对肠道菌群的认识。已有大量研究表明肠道菌群与糖尿病<sup>[5]</sup>及肝硬化<sup>[6]</sup>的发生显著相关。目前, 几乎没有关于肠道菌群与肝硬化及肝硬化合并糖尿病间关系的研究, 糖尿病的合并存在会加重肝硬化患者感染及其他并发症的发生风险, 增加患者的死亡率。本研究就乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿

表 6 乙肝肝硬化及乙肝肝硬化合并糖尿病两组科水平主要菌群均值(mean ± SD)比较

|       | 乙肝肝硬化组 (n = 9) | 乙肝肝硬化合并糖尿病组 (n = 6) | P值    |
|-------|----------------|---------------------|-------|
| 拟杆菌科  | 503 ± 13.9     | 447 ± 25.6          | 0.189 |
| 毛螺杆菌科 | 10.0 ± 5.4     | 102 ± 5.1           | 0.927 |
| 瘤胃球菌科 | 17.4 ± 10.5    | 13.7 ± 13.7         | 0.680 |
| 韦荣球菌科 | 2.7 ± 2.0      | 6.8 ± 7.0           | 0.003 |
| 肠杆菌科  | 4.6 ± 9.3      | 6.3 ± 6.6           | 0.846 |
| 紫单胞菌科 | 2.7 ± 2.2      | 4.5 ± 3.5           | 0.098 |
| 链球菌科  | 0.7 ± 0.7      | 0.1 ± 0.2           | 0.021 |
| 产碱菌科  | 0.5 ± 0.4      | 2.2 ± 2.4           | 0.001 |
| 丹毒丝菌科 | 0.7 ± 0.7      | 0.3 ± 0.3           | 0.048 |
| 梭菌科   | 0.4 ± 0.6      | 0.2 ± 0.1           | 0.027 |
| 脱硫弧菌科 | 0.4 ± 0.4      | 0.2 ± 0.1           | 0.062 |

表 7 乙肝肝硬化及乙肝肝硬化合并糖尿病两组属水平主要菌群均值(mean ± SD)比较

|                         | 乙肝肝硬化 (n = 9) | 乙肝肝硬化合并糖尿病 (n = 6) | P值     |
|-------------------------|---------------|--------------------|--------|
| 拟杆菌属                    | 50.3 ± 14.0   | 44.7 ± 25.6        | 0.189  |
| 普氏菌属                    | 2.8 ± 7.3     | 6.3 ± 12.7         | 0.281  |
| <i>parabacteroides</i>  | 2.7 ± 2.2     | 5.2 ± 3.6          | 0.036  |
| <i>Faecalibacterium</i> | 8.1 ± 6.3     | 2.6 ± 2.4          | 0.044  |
| <i>Butyrivibrio</i>     | 0.2 ± 0.3     | 0.1 ± 0.2          | 0.420  |
| <i>Odoribacter</i>      | 0.7 ± 1.5     | 0.4 ± 0.6          | 0.382  |
| 梭菌属                     | 0.2 ± 0.4     | 0.03 ± 0.1         | 0.179  |
| <i>Anaerostipes</i>     | 0.3 ± 0.7     | 0.2 ± 0.3          | 0.287  |
| <i>Blautia</i>          | 0.3 ± 0.7     | 0.3 ± 0.4          | 0.660  |
| 粪球菌属                    | 0.5 ± 1.1     | 0.4 ± 0.4          | 0.393  |
| <i>Dorea</i>            | 0.5 ± 0.4     | 0.2 ± 0.2          | 0.068  |
| 颤螺菌属                    | 0.7 ± 0.8     | 1.0 ± 1.2          | 0.195  |
| 毛螺菌属                    | 1.6 ± 2.1     | 2.4 ± 3.2          | 0.528  |
| <i>Roseburia</i>        | 0.1 ± 0.1     | 1.5 ± 0.8          | <0.001 |
| 瘤胃球菌属                   | 0.8 ± 1.3     | 0.3 ± 0.3          | 0.128  |
| 考拉杆菌属                   | 2.0 ± 1.2     | 1.5 ± 2.1          | 0.145  |
| 韦荣氏球菌属                  | 0.2 ± 0.3     | 2.8 ± 6.2          | 0.011  |
| 萨特氏菌属                   | 0.5 ± 0.5     | 2.2 ± 2.5          | 0.001  |
| 嗜胆菌属                    | 0.3 ± 0.4     | 0.2 ± 0.1          | 0.129  |
| 链球菌属                    | 0.7 ± 0.7     | 0.1 ± 0.2          | 0.02   |
| 双歧杆菌属                   | 0.2 ± 0.3     | 0                  | 0.015  |
| 克雷伯氏菌属                  | 0             | 0.8 ± 1.3          | <0.001 |

病患者的肠道菌群结构进行分析,明确两组肠道菌群间是否存在显著差异,以期为肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路。

已有大量关于肝硬化与肠道菌群间关系的研究, Sarangi等<sup>[7]</sup>和Wei等<sup>[8]</sup>分别发现肝硬化和乙肝肝硬化与正常人相比前两者肠道菌群多样性显著减低。Qin等<sup>[9]</sup>和Wei<sup>[8]</sup>发现肝硬化患者肠道菌群中变形菌门显著增多,拟杆菌门显著减少。Baja等<sup>[10]</sup>发现:相比于伴肝性脑病肝硬化患者 *Roseburia*属在不伴肝性脑病肝硬化组和健

康对照组中含量更高。Lunia等<sup>[11]</sup>证明益生菌-VSL#3对肝硬化并发症-肝性脑病有预防、治疗作用。

近些年也有不少关于糖尿病与肠道菌群的研究, Remely等<sup>[12]</sup>通过比较T2DM患者与健康人肠道菌群变化发现两组肠道菌群在多样性上无显著性差异,但不同水平上菌群数量显著不同。来自哥本哈根研究表明:在糖尿病患者中变形菌门高于正常人<sup>[13]</sup>。Araceli等<sup>[14]</sup>发现T2DM患者肠道菌群中产丁酸菌(*Roseburia intestinalis*)较健康对照组显著减少; Karlsson等<sup>[15]</sup>对



欧洲妇女T2DM和正常对照组肠道菌群研究发现 *Roseburia* 在T2DM显著减少. Mansour团队<sup>[16]</sup>的研究发现相比T2DM组双歧杆菌明显富集于健康对照组, 表明双歧杆菌等有益菌的减少是糖尿病的特征之一. Yadav团队<sup>[17]</sup>发现给T2DM患者喝含益生菌(嗜酸乳杆菌La5, 乳酸双歧杆菌Bb12)的酸奶, 每天300 g, 共6 wk后, 空腹血糖和糖化血红蛋白水平降低; 在动物实验中, 用嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌的益生菌饲养小鼠, 提示益生菌有明显的抗糖尿病作用.

本研究发现乙型肝炎肝硬化组和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组菌群组成结构(门、纲、目、科、属)相似, 仅存在个别菌群数量上的差异. 变形菌门的 $\gamma$ -变形菌纲、伯克氏菌目、产碱菌科、厚壁菌门的韦荣球菌科, *Roseburia*属在后者肠道菌群富集, 却未发现双歧杆菌的存在, 而前者有少量双歧杆菌存在. 此结果与单纯肝硬化和单纯糖尿病相比变形杆菌门和双歧杆菌属水平结果相似, *Roseburia*属水平结果却相反. 变形菌门中多为致病菌, 其比例增加会进一步加重肠道内菌群失调, 这可能使得肝硬化基础上更容易发生糖尿病或者是加重原本糖尿病症状, 具体机制有待进一步研究. 有关益生菌在糖尿病中的作用机制目前认为: 其可作为一种有效的免疫系统调节剂, 抑制肠道菌群改变引起的慢性炎症反应<sup>[18,19]</sup>; 双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌已被广泛应用于临床肝硬化失代偿期-肝性脑病的预防与治疗. 本研究表明双歧杆菌与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病显著相关, 这有可能成为治疗乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的新靶点. *Roseburia*属能通过分解难以消化的碳水化合物产生短链脂肪酸(SCFA)<sup>[20]</sup>, SCFA如醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐, 提供约5%-10%的人体能量来源<sup>[21]</sup>, *Roseburia*属水平在本研究与以往研究结果间的差异可能是乙型肝炎肝硬化与糖尿病间相互作用对*Roseburia*属的影响, 但也不除外我们研究纳入样本量较少产生的研究误差, 此差异需要更多大样本乙型肝炎肝硬化合并糖尿病队列研究解释.

总之, 虽然乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群虽然结构组成相似, 但是后者肠道内的致病菌更多, 菌群失调更为严重, 尤其以变形菌门、*Roseburia*属的增多及双歧杆菌属的减少更为突出, 这些差异有可能成为治疗乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的新靶点. 但因本研究纳入病例数较少, 不除外因此对结果造成统计学误差, 所以仍需大样本数据尤其对益生菌及*Roseburia*菌的进一步的探讨, 更需对产生这种差异的机制进行研究. 从而深入透彻的认识肠道菌群在肝硬化合并糖尿病中的作用, 以期对肝硬化合并糖尿病的

诊疗提供新思路.

## 文章亮点

### 实验背景

乙型肝炎肝硬化是由乙型肝炎病毒慢性感染导致肝脏进行性弥漫性纤维化病变, 合并糖尿病的发生会增加感染及其他并发症的风险, 肠道菌群与糖尿病及肝硬化间关系是近几年的研究热点, 几乎没有肝硬化及肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群的比较研究, 本研究通过分析乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构, 观察两组肠道菌群间是否存在显著差异.

### 实验动机

通过分析乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构, 观察两组肠道菌群间是否存在显著差异, 还观察某些菌群是否可能有成为治疗肝硬化合并糖尿病潜在价值.

### 实验目标

本研究旨在通过分析乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构, 观察两组肠道菌群间是否存在显著差异, 以期对肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路.

### 实验方法

收集9例乙型肝炎肝硬化和6例乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者粪便标本, 提取DNA, 进行PCR扩增并纯化产物, 利用高通量测序平台测序及生物信息学分析两组患者的粪便菌群16SrDNA的V3-V6区域.

### 实验结果

本研究发现乙型肝炎肝硬化组和乙型肝炎肝硬化合并糖尿病组菌群组成结构相似, 仅存在个别菌群数量上的差异.

### 实验结论

乙型肝炎肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群结构具有相似性, 但又存在特异性, 某些菌群的差异可能成为治疗乙型肝炎肝硬化合并糖尿病的新靶点.

### 展望前景

本研究纳入病例数较少, 仍需大样本数据尤其对益生菌及*Roseburia*菌的进一步的探讨, 更需对产生这种差异的机制研究. 从而深入透彻的认识肠道菌群在肝硬化合并糖尿病中的作用, 以期对肝硬化合并糖尿病的诊疗提供新思路.

#### 4 参考文献

- Nicholson W, Wang NY, Baptiste-Roberts K, Chang YT, Powe NR. Association between adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels at eight to fourteen weeks gestation and maternal glucose tolerance: the Parity, Inflammation, and Diabetes Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22: 259-266 [PMID: 23480316 DOI: 10.1007/s11011-012-9354-2]
- Galvão FH, Waitzberg DL, Bacchella T, Gama-Rodrigues J, Machado MC. Small intestine transplantation. *Arq Gastroenterol* 2003; 40: 118-125 [PMID: 14762483]
- 韩莹, 丁惠国. 抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化的过去、现在和将来. *实用肝脏病杂志* 2015; (5): 453-456
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197 [PMID: 9203460]
- Paun A, Danska JS. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 469-477 [PMID: 27484959 DOI: 10.1111/pedi.12424]
- Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947 [PMID: 24374295 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019]
- Sarangi AN, Goel A, Singh A, Sasi A, Aggarwal R. Faecal bacterial microbiota in patients with cirrhosis and the effect of lactulose administration. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 125 [PMID: 29179682 DOI: 10.1186/s12876-017-0683-9]
- Wei X, Yan X, Zou D, Yang Z, Wang X, Liu W, Wang S, Li X, Han J, Huang L, Yuan J. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 175 [PMID: 24369878 DOI: 10.1186/1471-1230X-13-175]
- Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64 [PMID: 25079328 DOI: 10.1038/nature13568]
- Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.001522012]
- Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. An open label randomised controlled trial of probiotics for primary prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: S35 (abstract) [DOI: 10.1016/S0168-8278(13)60080-X]
- Remely M, Dworzak S, Hippe B, Zwielerhner J, Aumüller E, Brath H. Abundance and diversity of microbiota in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab* 2013; 4: 1-8
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085 [PMID: 20140211 DOI: 10.1371/journal.pone.0009085]
- Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2016; 63: 560-568 [PMID: 27633134 DOI: 10.1016/j.endonu.2016.03.002]
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103 [PMID: 23719380 DOI: 10.1038/nature12198]
- Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Mehrtash A, Amirmozafari N. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog* 2017; 111: 362-369 [PMID: 28912092 DOI: 10.1016/j.micpath.2017.08.038]
- Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007; 23: 62-68 [PMID: 17084593 DOI: 10.1016/j.nut.2006.09.002]
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111-2117 [PMID: 21633179 DOI: 10.1172/JCI57132]
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85-97 [PMID: 21252989]
- Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]
- McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 338-342 [PMID: 6320630]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



## 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受的危险因素分析

金丽美, 林陈拉, 刘群

金丽美, 林陈拉, 刘群, 浙江省立同德医院重症医学科 浙江省杭州市 310012

金丽美, 护士, 研究方向为重症疾病护理.

**作者贡献分布:** 金丽美对此文所作贡献最大; 此课题由金丽美、林陈拉及刘群设计; 研究过程由金丽美完成; 林陈拉对文章数据进行收集; 数据分析由金丽美与刘群完成; 本论文写作由金丽美、林陈拉及刘群完成.

**通讯作者:** 金丽美, 护士, 310012, 浙江省杭州市西湖区古翠路324号, 浙江省立同德医院重症医学科. [yingying16300@163.com](mailto:yingying16300@163.com)  
电话: 0571-89972334

收稿日期: 2018-03-20

修回日期: 2018-04-26

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-08

### Risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis

Li-Mei Jin, Chen-La Lin, Qun Liu

Li-Mei Jin, Chen-La Lin, Qun Liu, Department of Intensive Medicine, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Li-Mei Jin, Nurse, Department of Intensive Medicine, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Xihu District, 324 Gucui Road, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China. [yingying16300@163.com](mailto:yingying16300@163.com)

Received: 2018-03-20

Revised: 2018-04-26

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-08

### Abstract

#### AIM

To identify the risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis

(SAP) and provide clinical data for the early clinical application of enteral nutrition in these patients.

#### METHODS

The clinical data of 243 patients who underwent enteral nutrition treatment for SAP at Tongde Hospital of Zhejiang Province from January 2012 to January 2018 were retrospectively analyzed. According to the presence of intolerance to enteral nutrition or not, the patients were divided into a tolerance group and an intolerance group. The risk factors for intolerance to enteral nutrition were determined by univariate analysis and multivariate logistic regression analysis.

#### RESULTS

Eight-four (34.57%) of the 243 SAP patients had intolerance to enteral nutrition. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis showed that age > 60 years (OR = 5.212, 95%CI: 1.462-18.587,  $P = 0.011$ ), fasting time > 72 h (OR = 3.683, 95%CI: 1.322-11.612,  $P = 0.012$ ), intra-abdominal pressure (IAP) > 20 cmH<sub>2</sub>O (OR = 6.034, 95%CI: 2.431-20.114,  $P = 0.001$ ), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score > 20 (OR = 6.411, 95%CI: 2.512-22.239,  $P = 0.001$ ), and serum albumin < 25 g/L (OR = 5.961, 95%CI: 2.318-20.001,  $P = 0.001$ ) were risk factors for intolerance to enteral nutrition in SAP patients. Adding soluble fiber (OR = 0.221,  $P = 0.002$ , 95%CI: 0.067-0.693) was identified to be a protective factor for intolerance to enteral nutrition in SAP patients.

#### CONCLUSION

The main risk factors for intolerance to enteral nutrition in SAP patients are age > 60 years, fasting time > 72 h, IAP > 20 cmH<sub>2</sub>O, APACHE II score > 20, and serum albumin < 25 g/L. Soluble fiber diet is able to prevent the development of intolerance to enteral



nutrition in SAP patients.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition; Logistic regression; Risk factor

Jin LM, Lin CL, Liu Q. Risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 993-998 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/993.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.993>

## 摘要 目的

探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)肠内营养(enteral nutrition, EN)不能耐受的影响因素,为临床早期实施EN提供临床资料。

## 方法

选取2012-01/2018-01收治的SAP行EN治疗患者243例,根据患者是否出现EN不能耐受,分为耐受组及非耐受组,对影响SAP EN不能耐受的相关因素进行单因素分析及多因素Logistic回归分析。

## 结果

243例患者中84例出现EN不能耐受,其发生率为34.57%。单因素分析及多因素logistic回归分析显示:年龄>60岁(OR = 5.212,  $P = 0.011$ , 95%CI: 1.462-18.587),禁食时间>72 h (OR = 3.683,  $P = 0.012$ , 95%CI: 1.322-11.612),腹内压>20 cmH<sub>2</sub>O (OR = 6.034,  $P = 0.001$ , 95%CI: 2.431-20.114),急性生理学和慢性健康评分标准(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)>20分(OR = 6.411,  $P = 0.001$ , 95%CI: 2.512-22.239),血清白蛋白<25 g/L(OR = 5.961,  $P = 0.001$ , 95%CI: 2.318-20.001),是SAP EN不能耐受发生独立危险因素。添加可溶性纤维(OR = 0.221,  $P = 0.002$ , 95%CI: 0.067-0.693)是SAP EN不能耐受发生独立保护因素。

## 结论

SAP EN不能耐受的主要危险因素为年龄>60岁,禁食时间>72 h,腹内压>20 cmH<sub>2</sub>O, APACHE II >20分,血清白蛋白<25 g/L,而合理添加可溶性纤维饮食是EN不能耐受的保护因素,因此应针对以上危险因素制定预防措施,降低EN不能耐受的风险。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠内营养; Logistic回归分析; 危险因素

**核心提要:** 本研究243例重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)行肠内营养(enteral nutrition, EN)治疗患者进行回顾性分析,研究表明EN不耐受是SAP EN的常见并发症。而对于年龄>60岁,禁食时间>72 h,腹内压>20 cmH<sub>2</sub>O,急性生理学和慢性健康评分标准>20分,血清白蛋白<25 g/L相关危险因素应给予重视,而合理添加可溶性纤维饮食是EN不能耐受的保护因素。早期识别SAP EN不能耐受的危险因素,制定合理的预防措施,是控制EN不能耐受的有效手段。

金丽美, 林陈拉, 刘群. 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受的危险因素分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 993-998 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/993.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.993>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见急危重症,因胰液大量外渗,可导致多脏器功能损伤,特别是胃肠道功能受损,极易引起肠内营养(enteral nutrition, EN)不能耐受,导致患者恢复不良。EN是一种高效、简单、廉价及符合肠道生理功能的营养方式,可减少肠道菌群移位改善肠道屏障的功能<sup>[1,2]</sup>。故合理、及时有效的营养支持是SAP的重要治疗方式<sup>[3-5]</sup>。故本研究对SAP EN不能耐受的可能危险因素进行回顾性分析,为临床降低SAP出现EN不能耐受提供防治意见,现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析浙江省立同德医院2012-01/2018-01因SAP行EN治疗患者243例,根据患者是否出现EN不能耐受,分为耐受组(159例)及非耐受组(84例)。纳入标准:(1)明确诊断SAP患者;(2)发病24 h内就诊;(3)患者知情同意,病历资料完整。排除标准:(1)发病前后行手术治疗患者;(2)合并各种急慢性胃肠道疾病者;(3)妊娠及肿瘤合并者;(4)既往严重心、肝肾功能不全及长期服用免疫制剂或激素类药物。

参考中华医学会SAP诊治指南(2014)诊断标准<sup>[6]</sup>:符合急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)诊断标准,并具有以下三项中任意两项:(1)与AP相符合的腹痛;(2)血清淀粉酶和(或)脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍;(3)腹部CT符合AP影像学改变;同时伴有持续器官功能衰竭。EN不能耐受的诊断标准:参考欧洲危重病学会关于EN不能耐受的定義。(1)EN中出现腹泻、腹胀等不适导致EN终止或暂停;(2)患者EN 72 h不能达到83.68 kJ/(kg·d),或出现便秘。

1.2 方法 收集浙江省立同德医院收治的SAP患者的临床资料包括:年龄、性别、体重指数、合并症(高血



表 1 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受发生危险因素分析

| 临床资料                      | 耐受组 (159例) | 非耐受组 (84例) | $\chi^2$ | P     |
|---------------------------|------------|------------|----------|-------|
| 年龄                        |            |            | 7.389    | 0.007 |
| > 60                      | 33         | 31         |          |       |
| ≤60                       | 126        | 53         |          |       |
| 性别                        |            |            | 1.512    | 0.219 |
| 男                         | 72         | 45         |          |       |
| 女                         | 87         | 39         |          |       |
| 体重指数 (kg/m <sup>2</sup> ) |            |            | 0.187    | 0.666 |
| > 24                      | 114        | 58         |          |       |
| ≤24                       | 45         | 26         |          |       |
| 诱发因素                      |            |            | 1.873    | 0.392 |
| 胆源性                       | 65         | 42         |          |       |
| 酒精性                       | 57         | 26         |          |       |
| 其他                        | 37         | 16         |          |       |
| 禁食时间                      |            |            | 4.726    | 0.030 |
| > 72 h                    | 129        | 77         |          |       |
| ≤72 h                     | 30         | 7          |          |       |
| 添加可溶性纤维                   |            |            | 68.629   | 0.000 |
| 是                         | 128        | 22         |          |       |
| 否                         | 31         | 62         |          |       |
| 腹内压                       |            |            | 16.967   | 0.000 |
| > 20 cmH <sub>2</sub> O   | 60         | 55         |          |       |
| ≤20 cmH <sub>2</sub> O    | 99         | 29         |          |       |
| 低蛋白血症                     |            |            | 10.640   | 0.001 |
| < 25 g/L                  | 73         | 57         |          |       |
| ≤25 g/L                   | 86         | 27         |          |       |
| 高血糖                       |            |            | 2.047    | 0.153 |
| > 11.1 mol/L              | 138        | 78         |          |       |
| ≤11.1 mol/L               | 21         | 6          |          |       |
| 高血压                       |            |            | 0.678    | 0.410 |
| 是                         | 54         | 33         |          |       |
| 否                         | 105        | 51         |          |       |
| 低钾血症                      |            |            | 2.741    | 0.098 |
| 是                         | 75         | 49         |          |       |
| 否                         | 84         | 35         |          |       |
| 制酸剂使用                     |            |            | 1.802    | 0.179 |
| 是                         | 153        | 83         |          |       |
| 否                         | 6          | 1          |          |       |
| 镇静剂使用                     |            |            | 1.802    | 0.179 |
| 是                         | 106        | 63         |          |       |
| 否                         | 53         | 21         |          |       |
| 中心静脉压                     |            |            | 2.712    | 0.100 |
| > 10 cmH <sub>2</sub> O   | 77         | 50         |          |       |
| ≤10 cmH <sub>2</sub> O    | 82         | 34         |          |       |
| 肠鸣音                       |            |            | 2.815    | 0.093 |
| 是                         | 135        | 64         |          |       |
| 否                         | 24         | 20         |          |       |
| APACHE II (分)             |            |            | 34.926   | 0.000 |
| > 20                      | 47         | 58         |          |       |
| ≤20                       | 112        | 26         |          |       |
| 肾功能损害                     |            |            | 0.872    | 0.350 |
| 是                         | 124        | 61         |          |       |
| 否                         | 35         | 23         |          |       |
| 机械通气                      |            |            | 1.440    | 0.230 |
| 是                         | 78         | 48         |          |       |
| 否                         | 81         | 36         |          |       |
| 血液净化                      |            |            | 2.574    | 0.109 |
| 是                         | 57         | 39         |          |       |
| 否                         | 102        | 45         |          |       |

表 2 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受发生危险因素的多因素Logistic回归分析

| 危险因素                      | $\beta$ | SE    | Wald   | P值    | OR值   | 95%CI         |
|---------------------------|---------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| 年龄>60岁                    | 1.651   | 0.649 | 6.477  | 0.011 | 5.212 | 1.462, 18.587 |
| 禁食时间>72 h                 | 1.451   | 0.533 | 6.341  | 0.012 | 3.683 | 1.322, 11.612 |
| 腹内压>20 cmH <sub>2</sub> O | 2.013   | 0.574 | 12.110 | 0.001 | 6.034 | 2.431, 20.114 |
| APACHE II >20分            | 2.835   | 0.597 | 13.321 | 0.001 | 6.411 | 2.512, 22.239 |
| 血清白蛋白<25 g/L              | 1.933   | 0.561 | 12.448 | 0.001 | 5.961 | 2.318, 20.001 |
| 添加可溶性纤维                   | -1.983  | 0.588 | 11.918 | 0.002 | 0.221 | 0.067, 0.693  |

压、低蛋白血症、低钾血症、高血糖)、用药情况(镇静剂、制酸剂)、腹内压、肠鸣音、中心静脉压、禁食时间、是否添加可溶性纤维、急性生理学和慢性健康评分标准(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)。

**统计学处理** 数据采用SPSS17.0统计软件进行数据分析。计数资料组间两两比较采用 $\chi^2$ 检验。当 $P < 0.05$ 时,表示差异具有统计学意义。对具有统计学意义的指标进行多因素Logistic。

## 2 结果

**2.1 SAP EN不能耐受的发生率及单因素分析** 本组研究共243例患者,其中84例出现EN不能耐受,其发生率为34.57%。本组研究表明两组间性别、体重指数、诱发因素、高血压、糖尿病、低钾血症、镇静剂使用、制酸剂使用、肠鸣音、中心静脉压、肾功能损伤、机械通气及血液净化无明显差别,无统计学意义( $P > 0.05$ );而年龄、低蛋白血症、腹内压、禁食时间、添加可溶性纤维及APACHE II存在差异,具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

**2.2 SAP EN不能耐受发生危险因素的多因素Logistic回归分析** 多因素Logistic发现:年龄>60岁(OR = 5.212,  $P = 0.011$ , 95%CI: 1.462-18.587)禁食时间>72 h (OR = 3.683,  $P = 0.012$ , 95%CI: 1.322-11.612),腹内压>20 cmH<sub>2</sub>O(OR = 6.034,  $P = 0.001$ , 95%CI: 2.431-20.114),APACHE II >20分(OR = 6.411,  $P = 0.001$ , 95%CI: 2.512-22.239),血清白蛋白<25 g/L(OR = 5.961,  $P = 0.001$ , 95%CI: 2.318-20.001),是SAP EN不能耐受发生独立危险因素。添加可溶性纤维(OR = 0.221,  $P = 0.002$ , 95%CI: 0.067-0.693)是SAP EN不能耐受发生独立保护因素(表2)。

## 3 讨论

近年来我国SAP发病率逐渐增高,主要考虑为不健康的饮食习惯诱发,但其发病因素仍较为复杂<sup>[7,8]</sup>。SAP因多种炎性介质介导的"瀑布效应"导致机体高代谢、高分

解,极易出现营养不良<sup>[9]</sup>。既往研究认为肠外营养可为机体提供代谢需求,降低胰腺负担,达到改善预后的目的<sup>[10]</sup>。但随着肠外营养的应用,其治疗后不良反应也逐渐凸显,研究发现随肠外营养时间的逐渐延长,胃肠道功能破坏及不良反应逐渐增加,甚至诱发多器官功能损伤<sup>[11,12]</sup>。近年来EN在重症患者治疗中得到充分重视,研究显示:EN不但可维持肠道细菌稳态,保持肠道上皮完整,并对损伤肠道进行修复,降低肠道损伤<sup>[13,14]</sup>。而SAP患者因胰液外渗,导致肠道积液、肠麻痹,引起肠道蠕动减弱导致腹胀及便秘,而肠道缺血损伤黏膜屏障破坏以及菌群移位,进而引起腹泻,发生EN不能耐受<sup>[15,16]</sup>。本研究共243例患者,其中84例出现EN不能耐受,其发生率为34.57%。故本研究对上述患者临床资料进行总结分析,以寻找SAP EN不能耐受发生的危险因素进行分析,为临床预防提供临床资料。

本研究经单因素及多因素Logistic回归分析显示:年龄>60岁是SAP EN不能耐受的独立危险因素之一。研究显示岁年龄增长肠道粘膜及绒毛出现萎缩、变短及稀疏,导致吸收功能不良<sup>[17,18]</sup>,而重症急性胰腺炎患者可加重上述病情,导致EN不能耐受。对于此类高龄患者应充分评估患者病情,合理选择EN时间。禁食时间 $\geq 72$  h是SAP EN不能耐受的独立危险因素之一。对于SAP患者早期禁食及肠外营养可减少胰液外渗,促进胰腺休息,但随禁食时间延长,可使肠道处于休眠状态,肠道黏膜缺乏有效的食物刺激,可引起黏膜变薄,绒毛萎缩,自身修复能力降低<sup>[19-21]</sup>。同时消化液分泌也随之减少,杀菌能力降低,出现肠道菌群紊乱,进而导致肠道功能紊乱,引起EN不能耐受<sup>[22]</sup>。针对此类患者建议将胃管经内镜下放置于胃屈氏韧带以下,不但避免刺激胰腺分泌胰液,同时保证恢复正常肠道功能。腹内压>20 cmH<sub>2</sub>O是SAP EN不能耐受的独立危险因素之一。SAP患者因胰液外渗,导致腹腔积液、积气,进而引起腹内压增加,而随着腹内压增高,胃肠道灌注也随之下降,引起胃肠粘膜萎缩、断裂,严重影响胃肠功能,进而导致EN不能耐受<sup>[23-25]</sup>。故针对SAP患者,腹内压测量为常规操作,但受人为因素影响较大,故对SAP患者应

严格测量腹内压, 并对护理人员进行专科培训, 进而增加测量准确性. APACHE II > 20分SAP EN不能耐受的独立危险因素之一. APACHE II是反应创伤应激及病情严重程度常用指标. 研究显示随APACHE II升高, 患者代谢水平随之增高, 两者呈正相关<sup>[26]</sup>, 同时研究显示在强烈应激状态下, 可出现肠道屏障功能障碍, 细菌移位, 增加肠道紊乱风险, 进而出现EN不能耐受<sup>[27,28]</sup>. 而本研究显示针对SAP患者APACHE II > 20分时, 应尤为重视. 血清白蛋白<25 g/L是SAP EN不能耐受的独立危险因素之一. 研究显示随低蛋白血症程度的增加, 体内胶体渗透压也随之降低, 导致胃肠道黏膜水肿, 进而引起渗出增加导致腹泻, 同时低蛋白血症时感染几率也随之增高, 进而引起EN不能耐受<sup>[29]</sup>. 故对于SAP患者应注意检查白蛋白水平变化, 及时补充, 避免低蛋白血症. 添加可溶性纤维是SAP EN不能耐受的独立保护因素. 研究显示可溶性纤维饮食可发酵产生短链脂肪酸并刺激5-羟色胺分泌, 进而增加胃肠蠕动, 同时调节肠道菌群稳定, 并保护肠粘膜屏障作用<sup>[30]</sup>. 故针对SAP EN添加可溶性纤维可保护肠道功能, 减少EN不耐受的发生.

总之, EN不耐受是SAP EN的常见并发症. 而对于年龄>60岁, 禁食时间>72 h, 腹内压>20 cmH<sub>2</sub>O, APACHE II > 20分, 血清白蛋白<25 g/L相关危险因素应给予重视, 而合理添加可溶性纤维饮食是EN不能耐受的独立保护因素. 早期识别SAP EN不能耐受的独立危险因素, 制定合理的预防措施, 是控制EN不能耐受的有效手段.

## 文章亮点

### 实验背景

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见急危重症, 因胰液大量外渗, 可导致多脏器功能损伤, 特别是胃肠道功能受损, 极易引起肠内营养不能耐受, 导致患者恢复不良. 肠内营养(enteral nutrition, EN)是一种高效、简单、廉价及符合肠道生理功能的营养方式, 可减少肠道菌群移位改善肠道屏障的功能. 故合理、及时有效的营养支持是SAP的重要治疗方式, 但目前临床对SAP EN不能耐受的独立危险因素报道较少. 故本研究对SAP EN不能耐受的独立危险因素进行回顾性分析, 为临床降低SAP出现EN不能耐受提供防治意见.

### 实验动机

SAP患者行EN出现不能耐受发病率较高, 而目前临床对其报道相对较少, 故本研究通过回顾性分析SAP患者的临床资料, 对其可能影响EN不能耐受的独立危险因素进行分析, 进而寻找EN不能耐受的独立危险因素, 为

临床防治提供参考, 改善患者预后具有重要意义.

### 实验目标

本研究通过回顾性分析SAP患者出现EN不能耐受患者的临床资料, 通过单因素及多因素Logistic分析对SAP患者出现EN不能耐受的独立危险因素分析, 为临床防治提供参考.

### 实验方法

本研究回顾性分析浙江省立同德医院2012-01/2018-01因SAP行EN治疗患者243例, 根据患者是否出现EN不能耐受, 分为耐受组(159例)及非耐受组(84例). 并通过单因素分析判断患者年龄、性别、体重指数、合并症(高血压、低蛋白血症、低钾血症、高血糖)、用药情况(镇静剂、制酸剂)、腹内压、肠鸣音、中心静脉压、禁食时间、是否添加可溶性纤维、急性生理学和慢性健康评分标准(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)对EN不能耐受的独立危险因素分析, 并选取具有统计学差异的指标进行多因素Logistic回归分析, 明确EN不能耐受的独立危险因素.

### 实验结果

本研究243例SAP行EN患者, 其中84例出现EN不能耐受, 其发生率为34.57%. 单因素分析及多因素Logistic回归分析显示: 年龄>60岁、禁食时间>72 h、腹内压>20 cmH<sub>2</sub>O、APACHE II > 20分、血清白蛋白<25 g/L是SAP EN不能耐受发生独立危险因素. 添加可溶性纤维是SAP EN不能耐受发生独立保护因素.

### 实验结论

EN不耐受是SAP EN的常见并发症, 对于年龄>60岁, 禁食时间>72 h, 腹内压>20 cmH<sub>2</sub>O, APACHE II > 20分, 血清白蛋白<25 g/L相关危险因素应给予重视, 而合理添加可溶性纤维饮食是EN不能耐受的独立保护因素. 早期识别SAP EN不能耐受的独立危险因素, 制定合理的预防措施, 是控制EN不能耐受的有效手段.

### 展望前景

将来的研究可扩大样本量, 缩小采样年限. 探究采用的肠内营养是何种方式? 哪些种类及每天剂量.

## 4 参考文献

- Blaser AR, Starkopf J, Kirsimägi Ü, Deane AM. Definition, prevalence, and outcome of feeding intolerance in intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 914-922 [PMID: 24611520 DOI: 10.1111/aas.12302]
- Bevan MG, Asrani VM, Pendharkar SA, Goodger RL,

- Windsor JA, Petrov MS. Nomogram for predicting oral feeding intolerance in patients with acute pancreatitis. *Nutrition* 2017; 36: 41-45 [PMID: 28336106 DOI: 10.1016/j.nut.2016.06.008]
- 3 洗凌军, 汤少炫, 谭其佳, 叶国华. 不同肠内营养热量摄入对重症患者器官功能及预后的影响. *中国现代医药杂志* 2016; 18: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2016.11.011]
  - 4 Cui B, Zhou L, Khan S, Cui J, Liu W. Role of enteral nutrition in pancreaticocolonic fistulas secondary to severe acute pancreatitis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e9054 [PMID: 29245311 DOI: 10.1097/MD.0000000000009054]
  - 5 荆雪. 重症急性胰腺炎的早期营养支持治疗. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 36-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.01.007]
  - 6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南 (2014). *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 1-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.01.001]
  - 7 Hua Z, Su Y, Huang X, Zhang K, Yin Z, Wang X, Liu P. Analysis of risk factors related to gastrointestinal fistula in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective study of 344 cases in a single Chinese center. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 29 [PMID: 28193160 DOI: 10.1186/s12876-017-0587-8]
  - 8 张维霞. 早期肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者预后的影响. *饮食保健* 2017; 4: 52 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2017.03.053]
  - 9 Shen Y, Cui NQ. Clinical observation of immunity in patients with secondary infection from severe acute pancreatitis. *Inflamm Res* 2012; 61: 743-748 [PMID: 22466614 DOI: 10.1007/s00011-012-0467-1]
  - 10 刘丽, 刘大晟, 吴先林. 桃核承气汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道功能的影响. *广州中医药大学学报* 2018; 35: 106-111 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.01.023]
  - 11 刘斌, 宾文凯, 陈小梅, 贺华. 肠内营养与肠外营养对危重症临床疗效的Meta分析. *肠外与肠内营养* 2017; 24: 277-282 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.05.006]
  - 12 梁吉振, 任云, 官心明. 早期肠内营养联合肠外营养对食管癌患者术后营养状况及生活质量的影响. *安徽医学* 2018; 39: 110-112 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2018.01.036]
  - 13 Li G, Pan Y, Zhou J, Tong Z, Ke L, Li W. Enteral nutrition tube placement assisted by ultrasonography in patients with severe acute pancreatitis: A novel method for quality improvement. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8482 [PMID: 29137035 DOI: 10.1097/MD.0000000000008482]
  - 14 徐磊, 周伟, 刘科. 肠内营养混悬液减少重型颅脑损伤患者肠道多重感染的研究. *中国医刊* 2013; 48: 43-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2013.08.019]
  - 15 陈玉梅, 冯志杰. 急性胰腺炎肠道功能障碍的发病机制与治疗. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1643-1648 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.16.009]
  - 16 王文文. 重症急性胰腺炎与肠道屏障功能障碍和肠源性感染关系的研究进展. *海南医学* 2010; 21: 114-116, 124 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2010.15.051]
  - 17 Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis* 2007; 25: 144-150 [PMID: 17468550 DOI: 10.1159/000099479]
  - 18 Brogna A, Ferrara R, Bucceri AM, Lanteri E, Catalano F. Influence of aging on gastrointestinal transit time. An ultrasonographic and radiologic study. *Invest Radiol* 1999; 34: 357-359 [PMID: 10226848]
  - 19 周飞燕, 许勤, 陈丽, 李菊芳, 侯慧. 营养支持患者肠内营养喂养不足原因的系统评价. *护士进修杂志* 2012; 27: 1394-1397 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-6975.2012.15.024]
  - 20 姚红兵, 曾荣城, 文明波, 黄高, 李桂花, 杨志坚. 早期肠内营养与延迟肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效比较. *实用医学杂志* 2014; (14): 2231-2233 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.14.015]
  - 21 Tao Y, Tang C, Feng W, Bao Y, Yu H. Early nasogastric feeding versus parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: A retrospective study. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 1517-1521 [PMID: 28083056 DOI: 10.12669/pjms.326.11278]
  - 22 Bevan MG, Asrani VM, Bharmal S, Wu LM, Windsor JA, Petrov MS. Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Nutr* 2017; 36: 722-729 [PMID: 27346178 DOI: 10.1016/j.clnu.2016.06.006]
  - 23 叶向红, 彭南海, 江方正, 童智慧, 李维勤. 重症急性胰腺炎合并腹腔高压患者早期肠内营养耐受性的管理. *中华护理杂志* 2016; 51: 1439-1442 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.12.006]
  - 24 邓云霞, 孙志琴, 徐正梅, 万洁. ICU病人早期肠内营养输注速度与腹内压的相关性研究. *肠外与肠内营养* 2014; 21: 311-312
  - 25 裘丹英, 胡智明. 重症急性胰腺炎合并腹内高压患者的治疗及护理. *解放军护理杂志* 2011; 28: 45-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2011.19.018]
  - 26 方理超, 徐文秀, 刘励军. APACHE II 评分在危重症患者早期肠内营养中的应用. *中国血液流变学杂志* 2010; 20: 108-110, 123 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2010.01.038]
  - 27 Feygina VM, Kotru A, Du C. Abdominal distention and continuous feeding intolerance after intraperitoneal kidney transplant: Answers. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 607-609 [PMID: 28589211 DOI: 10.1007/s00467-017-3708-2]
  - 28 Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, Guo F, Ying L, Ge G, Ding A, Shi Y, Liu C, Xu L, Jiang R, Lu J, Lin R, Zhu Y, Wu W, Xie B. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. *Crit Care* 2017; 21: 188 [PMID: 28709443 DOI: 10.1186/s13054-017-1780-4]
  - 29 冯伟. ICU患者肠内营养致腹泻的原因分析及护理. *中国疗养医学* 2014; (4): 338-339 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2014.04.030]
  - 30 Zhao J, Zhong C, He Z, Chen G, Tang W. Effect of da-cheng-qi decoction on pancreatitis-associated intestinal dysmotility in patients and in rat models. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 895717 [PMID: 25821505 DOI: 10.1155/2015/895717]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁





# 综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

刘冬梅

刘冬梅, 天津医科大学第二医院血液科 天津市 300211

刘冬梅, 护师, 主要从事糖尿病并发症工作.

作者贡献分布: 刘冬梅负责课题设计与论文撰写.

通讯作者: 刘冬梅, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院血液科. 3037566956@qq.com

收稿日期: 2018-03-30

修回日期: 2018-05-01

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-08

## Effect of comprehensive nursing intervention on self-management ability and quality of life in acute pancreatitis patients with diabetes mellitus

Dong-Mei Liu

Dong-Mei Liu, Department of Hematology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Dong-Mei Liu, Nurse, Department of Hematology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Hexi District, 23 Pingjiang Road, Tianjin 300211, China. 3037566956@qq.com

Received: 2018-03-30

Revised: 2018-05-01

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-08

## Abstract

### AIM

To explore if comprehensive nursing intervention can

improve self-management ability and quality of life in patients with acute pancreatitis and diabetes mellitus (DM).

### METHODS

One hundred and fourteen acute pancreatitis patients with DM were divided into a control group and a study group, with 57 cases in each group. All patients received the same treatments. The control group was given routine nursing intervention, and the study group received comprehensive nursing intervention. Fasting blood glucose (FBG), 2 h blood glucose (PG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were measured before and after nursing intervention. The self-management ability and quality of life before and after intervention were compared between the two groups.

### RESULTS

The levels of FBG, 2 h PG, and HbA1c at weeks 12 and 24 after nursing intervention in the study group were significantly lower than those at corresponding time points in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of FBG, 2 h PG, and HbA1c were different among different time points in each group ( $P < 0.05$ ). The scores of self-management ability and quality of life were significantly higher in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can effectively control blood sugar level in acute pancreatitis patients with DM, which is of great significance for improving patients' self-management ability and quality of life.

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

**Key Words:** Comprehensive nursing intervention; Acute pancreatitis; Diabetes mellitus; Self-management ability; Quality of life

Liu DM. Effect of comprehensive nursing intervention on self-management ability and quality of life in acute pancreatitis patients with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 999-1004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/999.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.999>

## 摘要

### 目的

探讨综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者的自我管理能力和生活质量的影响,为临床提供优质护理奠定理论依据。

### 方法

选择除综合护理干预因素外,保持治疗和常规护理方案基本相近的急性胰腺炎并发糖尿病患者114例,通过随机数字表法将114例病例平均分成空白对照组和实验干预组,每组57例。其中空白对照组给予常规护理干预,实验干预组给予综合护理干预,追踪观察并记录。主要监测的指标是干预前后空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)、糖耐量试验餐后2 h血糖值(blood glucose, PG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等生化指标水平,并比较两组患者干预前后的自我管理能力和生活质量的差异。

### 结果

在采用相同治疗方案情况下,分别在干预前,干预第12 wk、24 wk后分别检测空白对照组和实验干预组两组病人的FBG、2 h PG、HbA1c水平,检测结果表明,实验干预组FBG、2 h PG、HbA1c水平均低于空白对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );随着综合干预的连续,对照组和实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平在各组内不同时间点均存在差异,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );自我管理情况和生活质量评分均明显高于对照组,组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

综合护理干预有助于控制急性胰腺炎并发糖尿病患者的血糖水平,对于提高患者自我管理能力和生活质量具有重要意义。

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

**关键词:** 综合护理干预; 急性胰腺炎; 糖尿病; 自我管理能力和生活质量

**核心提要:** 综合护理干预有助于控制急性胰腺炎并发糖尿病患者的血糖水平,对于提高患者自我管理能力及生活质量具有重要意义。

刘冬梅. 综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(16): 999-1004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/999.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.999>

## 0 引言

急性胰腺炎是一种由于胰腺内胰酶激活进而破坏胰腺实质的疾病<sup>[1,2]</sup>。有大量研究显示,急性胰腺炎和糖尿病之间的关联密切<sup>[3-5]</sup>,对患者的生活质量造成了巨大威胁<sup>[6]</sup>。因此在给予患者积极的临床治疗同时,加强综合护理干预,提高患者自我管理能力和生命质量显得尤其重要<sup>[7,8]</sup>。本研究应用综合护理干预策略对于急性胰腺炎并发糖尿病患者取得较好疗效,为提供“一站式”优质护理,促进患者生命质量提供理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究选取114例急性胰腺炎并发糖尿病患者作为研究对象纳入研究,参与实验调查目的等事项已告知患者,并签署知情同意书。所有纳入研究的患者均按中华医学会外科学分会胰腺外科学组发布的《急性胰腺炎诊治指南(2014)》<sup>[9]</sup>中急性胰腺炎诊断标准和中华医学会糖尿病学分会发布的《中国糖尿病诊治指南简介》<sup>[10]</sup>中关于糖尿病的诊断标准,符合下述条件之一者可诊断为糖尿病: (1)空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)  $\geq 7.0$  mmol/L; (2)糖耐量试验餐后2 h血糖(blood glucose, PG)  $\geq 11.1$  mmol/L; (3)糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)  $\geq 6.5\%$ 。按照病人入院时间统一依次编号,再根据随机数字表法将114例患者按是否给予综合护理随机分成空白对照组和实验干预组,两组病例数均为57例,除给予实验组综合干预外,其他治疗方案和常规护理方案均与对照组保持可比性,且对研究总体具有代表性。

### 1.2 方法

**1.2.1 干预人员规范化培训:** 参加干预的医务人员均参加规范化培训,具备统一诊断标准、治疗方案、测量方法,评分标准等,尽量减少偏倚的发生。

**1.2.2 综合护理干预:** 实验组和对照的临床治疗和常规护理方案基本一致,对照组给予常规护理(如:生命体征监测和用药指导等)。实验组在给予常规护理同时增加综合护理干预措施,具体内容如下: (1)血糖检测干预与教育: 血糖检测是糖尿病患者的日常行为,因为糖

表 1 两组患者综合护理干预前临床资料 ( $n = 57$ , mean  $\pm$  SD)

| 分组  | 年龄 (岁)           | 性别        |           | FBG (mmol/L)     | 2 h PG (mmol/L)  | HbA1c (%)       |
|-----|------------------|-----------|-----------|------------------|------------------|-----------------|
|     |                  | 男性        | 女性        |                  |                  |                 |
| 对照组 | 50.63 $\pm$ 7.26 | 33 (57.9) | 24 (42.1) | 10.13 $\pm$ 1.46 | 12.72 $\pm$ 2.93 | 9.73 $\pm$ 2.64 |
| 实验组 | 48.96 $\pm$ 8.02 | 31 (54.4) | 26 (45.6) | 9.87 $\pm$ 1.37  | 12.84 $\pm$ 2.85 | 9.67 $\pm$ 2.71 |

FBG: 空腹血糖值; PG: 血糖值; HbA1c: 糖化血红蛋白。

表 2 两组患者综合护理干预前后空腹血糖值水平 ( $n = 57$ , mean  $\pm$  SD)

| 分组    | FBG (mmol/L)     |                 |                 |
|-------|------------------|-----------------|-----------------|
|       | 干预前              | 12 wk           | 24 wk           |
| 对照组   | 10.13 $\pm$ 1.46 | 8.73 $\pm$ 2.12 | 7.65 $\pm$ 1.47 |
| 实验组   | 9.87 $\pm$ 1.37  | 7.26 $\pm$ 1.78 | 6.58 $\pm$ 1.36 |
| $P$ 值 | >0.05            | <0.05           | <0.05           |

FBG: 空腹血糖值。

尿病具有突发性、随时性的特点<sup>[11]</sup>, 护理人员应该指导患者在空腹, 餐后2 h检测<sup>[12,13]</sup>血糖情况并准确记录数据, 并告知血糖检测对于预防并发症的作用与意义; (2)饮食干预: 急性胰腺炎合并糖尿病患者饮食方面受到严格控制, 需要兼顾急性胰腺炎和糖尿病疾病饮食禁忌, 建议患者增加优质蛋白质摄入, 低脂、低盐饮食, 保证饮食结构均衡、合理膳食<sup>[14,15]</sup>。定时随访, 根据患者个体恢复状况, 定制个体化膳食方案; (3)运动干预: 护理人员应根据患者的实际情况制定个体化运动方案, 如护理人员引导患者散步、打太极拳等轻度活动项目, 进而保证患者运动适量, 持续, 避免过量运动导致低血糖的发生<sup>[16]</sup>; (4)心理干预: 护理人员本身具有心理学专业技能, 并持续了解患者心理状况, 多进行沟通对话, 讲解疾病的相关知识, 帮助患者建立战胜病魔信心、克服恐惧心理<sup>[12]</sup>。主要宣讲方式: 如网络电视讲解, 发放康复宣传手册, 开通心理医生疏导“绿色通道”等; (5)健康教育: 通过定期开展健康教育讲座, 帮助患者充分认识到按时、按量服药的重要性, 定期开展知识讲座, 加深患者对于疾病的了解, 并帮助其养成良好的作息习惯<sup>[17]</sup>。

1.3 评价指标 对两组患者干预前后FBG、2 h PG、HbA1c等生化指标水平以及自我管理能力和生活质量进行比较分析。分别使用自我管理行为量表<sup>[18]</sup>评价患者的自我管理行为和生命质量量表SF-36<sup>[19]</sup>评价患者生命质量。

统计学处理 应用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 两组间干预前后比较采用成组 $t$ 检验, 组内干预前后的比较采用配对 $t$ 检验, 率的

比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 判定为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 综合护理干预前临床资料比较 采用统计学随机分组的方法将114例患者按是否给予综合护理的分成空白对照组和实验组, 两组病例数均为57例, 除给予实验组干预外, 其他因素均保持可比性。两组患者年龄和性别分布无统计学差异( $P > 0.05$ ); 结果显示, 两组患者综合护理干预前对照组和实验组FBG、2 h PG、HbA1c等水平差异不明显, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1)。

2.2 综合护理干预前后FBG、2 h PG、HbA1c变化情况比较 在采用相同治疗方案情况下, 分别在干预前, 干预第12 wk、24 wk后检测实验组与对照组的FBG、2 h PG、HbA1c水平。研究结果表明干预第12 wk、24 wk后, 与对照组相比, 实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平均低, 且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着综合干预的连续, 对照组和实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平在各组内不同时间点均存在差异, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平要低于对照组(表2-4)。

2.3 综合护理干预前后自我管理能力和评分比较 通过运用自我管理行为量表评价患者的自我管理行为。研究结果显示, 在综合护理干预前, 对照组和实验组自我管理能力和总评分在统计学上无明显差异。实施综合护理干预后12 wk、24 wk后, 与对照组相比, 实验组自我管理能力和总评分明显高于对照组, 统计学上差异具有意义( $P < 0.05$ )(表5)。

2.4 综合护理干预后生命质量评分比较 采用生命质量

表 3 两组患者综合护理干预前后2 h血糖值水平 (n = 57, mean ± SD)

| 分组  | 2 h PG (mmol/L) |              |             |
|-----|-----------------|--------------|-------------|
|     | 干预前             | 12 wk        | 24 wk       |
| 对照组 | 12.72 ± 2.93    | 10.94 ± 2.03 | 9.62 ± 1.87 |
| 实验组 | 12.84 ± 2.85    | 10.06 ± 2.18 | 8.68 ± 1.23 |
| P值  | >0.05           | <0.05        | <0.05       |

PG: 血糖值.

表 4 两组患者综合护理干预前后糖化血红蛋白水平 (n = 57, mean ± SD)

| 分组  | HbA1c (%)   |             |             |
|-----|-------------|-------------|-------------|
|     | 干预前         | 12 wk       | 24 wk       |
| 对照组 | 9.73 ± 2.64 | 8.13 ± 1.21 | 7.62 ± 1.54 |
| 实验组 | 9.67 ± 2.71 | 7.24 ± 1.43 | 6.75 ± 0.97 |
| P值  | >0.05       | <0.05       | <0.05       |

HbA1c: 糖化血红蛋白.

表 5 两组患者综合护理干预前后自我管理能力和评分 (n = 57, mean ± SD)

| 分组  | 自我管理总评分      |              |              |
|-----|--------------|--------------|--------------|
|     | 干预前          | 12 wk        | 24 wk        |
| 对照组 | 37.43 ± 5.79 | 41.06 ± 7.51 | 43.76 ± 5.97 |
| 实验组 | 39.72 ± 6.34 | 48.35 ± 7.43 | 57.88 ± 6.78 |
| P值  | >0.05        | <0.05        | <0.05        |

量表SF-36评价患者生命质量. 研究结果显示, 实验组实施综合护理干预24 wk后生命质量评分的各项指标分值评分高于对照组, 组间比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )(详见表6).

### 3 讨论

急性胰腺炎, 是指由临床上各种病因造成的胰酶在胰腺组织内被激活, 进而引起胰腺组织自身被消化、水肿及出血的炎症反应. 目前的研究表明急性胰腺炎的病因复杂, 长期过度饮酒以及胆系结石病是主要危险因素, 此外可能的病因还包括感染, 外伤, 以及代谢性疾病与过敏因素等. 急性胰腺炎能够引起多种全身性的并发症, 如急性肾衰竭、急性心衰等, 其引发高血糖进而导致的糖尿病目前研究较少<sup>[20]</sup>. 目前, 国外最新的糖尿病分类方法的把胰腺外分泌疾病引起的糖尿病定义为第三类糖尿病(type 3c diabetes, T3cDM), 有流行病学调查研究显示研究提示, T3cDM占有所有糖尿病的比例为5%-10%<sup>[21]</sup>. 研究护理干预对T3cDM病人自我管理能力和生活质量的影响具有重要的公共卫生意

义, 因此本研究主要关注于综合护理干预在急性胰腺炎并发糖尿病的病例临床护理的应用意义.

随着现代生物医学模式的改变, 尤其是生物-心理-社会医学模式的完善, 对急性胰腺炎并发糖尿病患者的护理, 绝不仅仅限制在对病人或单一疾病的护理, 而是更加注重病人心理需求, 同时家庭及社会支持更是尤为重要. 尤其是护理学科理论与实践的进步以及现代医疗服务功能的扩展, 传统护理模式的以疾病为中心的功能制护理, 逐渐像以病人的生理、心理、行为模式, 社会支持为中心的综合护理. 护理人员角色也由治疗的协助者逐步演变发展成为综合护理的实施者. 尤其伴随优质护理服务理念深入人心, 对护理工作服务提出了更高的要求, 许多的综合能力强、素质高的护士应运而生, 数量也逐渐增多, 对护理工作的所需相关知识也逐渐增多, 除常规护理外, 以健康教育、心理护理、家庭及社会支持为主的综合护理干预知识尤为重要<sup>[22]</sup>.

研究表明<sup>[23]</sup>, 急性胰腺炎并发糖尿病患者的病情与心理因素密切相关. 若病人长期处于精神压抑状态,



表 6 都两组患者综合护理干预24 wk后生活质量评分 (mean  $\pm$  SD)

| 分组  | 生命力              | 一般健康状况           | 肌体疼痛             | 躯体角色             | 躯体功能             | 情感角色             | 心理健康             | 社会功能             |
|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 对照组 | 65.53 $\pm$ 1.21 | 35.43 $\pm$ 0.97 | 72.87 $\pm$ 2.13 | 50.32 $\pm$ 2.47 | 79.13 $\pm$ 1.75 | 45.62 $\pm$ 2.18 | 69.78 $\pm$ 3.24 | 79.98 $\pm$ 1.92 |
| 实验组 | 67.64 $\pm$ 0.97 | 38.12 $\pm$ 1.03 | 69.21 $\pm$ 1.63 | 53.45 $\pm$ 2.15 | 81.24 $\pm$ 1.82 | 51.63 $\pm$ 1.96 | 74.85 $\pm$ 2.16 | 83.76 $\pm$ 1.75 |
| P值  |                  | <0.05            | <0.05            | <0.05            | <0.05            | <0.05            | <0.05            | <0.05            |

人际关系处理不协调,对急性胰腺炎并发糖尿病患者病情的加重有重要影响。表现为除了多饮、多尿、多食等临床症状外,多数急性胰腺炎并发糖尿病患者还会有不同程度的精神紧张、情感障碍等方面的心理改变和情志活动异常,为多种心理疾病的征兆,如恐惧、易怒、悲伤等。因此,除了常规手段以外,重视纠正和消除外界环境的不良心理因素刺激,从心理角度入手进行综合护理治疗干预,使患者恢复良好的心理状态,对急性胰腺炎并发糖尿病患者的病情控制往往可以收到非常满意的效果。

通过对本研究结果分析,在临床中,对于急性胰腺炎并发糖尿病患者在常规护理的基础之上,采取综合护理干预措施是可行并且有效的,采取综合护理的实验组病例表现较高的自我管理能力和生活质量水平。急性胰腺炎并发糖尿病患者发病率、患病率呈现逐年上升趋势,给家庭和社会带来沉重的经济负担<sup>[24,25]</sup>。有效的治疗方法结合科学的护理方案为解决这一社会问题提供新策略。本研究主要通过以下几方面对于实验组给予综合护理干预:(1)血糖检测干预;(2)饮食干预;(3)运动干预;(4)心理干预;(5)健康教育。与相关研究结果一致<sup>[26,27]</sup>,本研究发现给予综合护理干预12 wk和24 wk后,对照组和实验组两组病例的自我管理能力和生活质量的评分均有显著差异,实验组评分明显高于对照组。进一步分析可能的原因是:给予综合护理干预的实验组患者对于疾病有较多的认识,病人战胜疾病的信心更足,综合护理干预给予病人的心理支持能够缓解精神紧张,且由于养成良好的生活习惯,病人的依从性更好,便于随访,并发症的发生率明显降低,患者的生活质量能够得到明显提升。然而,目前,我国掌握综合干预护理的专科护士缺乏,需要系统培训一批掌握以心理学知识为基础的综合性护士,所以,国家各部门应加大防治抑郁症方面的投入,以便能更好地配合其药物治疗的效果。建立和完善医疗网络系统,给与综合护理干预,从而能够更好地配合其药物治疗的效果。总之,综合护理干预对于制定科学的护理方案提供一条新思路。

## 文章亮点

### 实验背景

急性胰腺炎作为一种常见的消化系统疾病,能够引起多种全身性的并发症(如:糖尿病),且病死率较高,给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。随着人们生活模式的改变,急性胰腺炎的防治工作变得更加严峻。目前,基于急性胰腺炎并发糖尿病患者的有效的综合防治策略尚未见报道,因此,本研究主要关注于综合护理干预在急性胰腺炎并发糖尿病的病例临床护理的应用意义展开调查,为今后制定有效的综合护理干预策略提供实践依据。

### 实验动机

本研究基于生物-心理-社会医学模式,打破常规单一的传统护理模式,对急性胰腺炎并发糖尿病患者进行综合优质护理,加深患者对疾病的认识,增加患者心理素质,帮助患者改变不良生活习惯,为患者提供最佳康复条件等,对于加快疾病痊愈具有重大实际意义。

### 实验目标

探讨以健康教育和心理护理等综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者的自我管理能力和生活质量的影响,为临床提供优质护理奠定理论依据。

### 实验方法

监测护理干预前后空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)、糖耐量试验餐后2 h血糖值(blood sugar levels, PG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等生化指标水平。分别使用自我管理行为量表评价患者的自我管理行为和生命质量量表SF-36评价患者生命质量。

### 实验结果

随着综合护理干预的持续,对照组和实验组FBG、2 h PG、HbA1c水平在各组内不同时间点均存在差异,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );自我管理情况和生活质量

评分均明显高于对照组, 组间差异均具有统计学意义 ( $P<0.05$ ).

## 实验结论

综合护理干预可控制急性胰腺炎并发糖尿病患者的血糖水平, 有效提高患者自我管理能力及生活质量, 为临床其他疾病的护理干预综合策略的制定奠定坚实的理論依据.

## 展望前景

本研究纳入样本较少, 对于结论的推广存在一定的局限性. 本研究今后应在多中心, 多层次, 多种疾病间开展调查, 不仅要在调查方法上根据实际情况进行完善, 而且在指标的评价方面增加更多综合性指标, 减少偏倚的产生, 为今后临床护理研究提供更加真实可靠的理论支撑.

## 4 参考文献

- 1 Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707 [PMID: 11179244 DOI: 10.1053/gast.2001.22586]
- 2 Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573 [PMID: 17466744 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001]
- 3 Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruzsiewicz P, Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009; 58: 97-103 [PMID: 18755888 DOI: 10.1136/gut.2008.149179]
- 4 李博慧, 王勤勇, 王泽林. 慢性胰腺炎患者并发糖尿病的发生率及影响因素分析. *医学研究杂志* 2015; 44: 62-66. [DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.017]
- 5 吕平平. 糖尿病患者并慢性胰腺炎的循证治疗效果分析. *糖尿病新世界* 2015; 4: 114 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4062.2015.04.098]
- 6 Hara Y, Hisatomi M, Ito H, Nakao M, Tsuboi K, Ishihara Y. Effects of gender, age, family support, and treatment on perceived stress and coping of patients with type 2 diabetes mellitus. *Biopsychosoc Med* 2014; 8: 16 [PMID: 25075211 DOI: 10.1186/1751-0759-8-16]
- 7 赵世莉, 刘玉华, 徐琴. 综合护理干预对2型糖尿病患者的疗效分析. *实用临床医药杂志* 2017; 21: 60-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2016.03.030]
- 8 郑文韬. 综合护理干预在糖尿病护理中的应用. *河南医学研究* 2017; 26: 3241-3242 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2017.17.120]
- 9 王春友, 杨明. 急性胰腺炎诊治指南(2014). *中国实用外科杂志* 2015; 35: 8-10 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.01.025]
- 10 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病诊治指南简介, 2013

- 11 Brody H. Diabetes. *Nature* 2012; 485: S1 [PMID: 22616093 DOI: 10.1038/485s1a]
- 12 Maranhao Neto GA, Oliveira RB, Myers JN, Farinatti PT. Prediction of peak oxygen pulse (O2Ppeak) without exercise testing in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59: 562-567 [PMID: 25085231 DOI: 10.4103/0975-2870.153145]
- 13 李政, 刘艳梅, 仇颖, 边德志, 任向东, 王科. 米格列奈与阿卡波糖治疗2型糖尿病的疗效比较. *中国现代医生* 2016; 54: 24-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-625X.2016.01.025]
- 14 沙迪, 王安琪, 刘佳美. 胰腺炎病人的饮食护理干预对策分析. *世界最新医学信息文摘* 2017; 30: 232-234 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.23.079]
- 15 梁健. 饮食护理在糖尿病患者康复护理中的应用. *中外医学研究* 2017; 20: 69-71 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2017.20.032]
- 16 俞永红. 运动处方在糖尿病患者中的应用疗效观察. *吉林医学* 2016; 2: 448-449 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2016.02.102]
- 17 Bobo N, Kaup T, McCarty P, Carlson JP. Diabetes management at school: application of the healthy learner model. *J Sch Nurs* 2011; 27: 171-184 [PMID: 21189306 DOI: 10.1177/1059840510394190]
- 18 张淑美, 李霞. 社区护理干预对老年糖尿病患者自我管理行为的影响. *糖尿病新世界* 2016; 19: 169-170 [DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2016.15.169]
- 19 石慧芬, 傅旭丹. 综合护理干预对慢性丙型肝炎并发糖尿病患者的临床效果. *世界华人消化杂志* 2014; 18: 2617-2621 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i18.2617]
- 20 Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1366-1372 [PMID: 28762376 DOI: 10.1038/ajg.2017.218]
- 21 Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, Whyte MB, Munro NM, Correa AC, Gatenby PAC, Jones SA, de Lusignan S. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1486-1493 [PMID: 28860126 DOI: 10.2337/dc17-0542]
- 22 王建梅, 李丽君. 延续性护理干预对老年2型糖尿病合并高血压患者生活质量的影响. *实用临床医药杂志* 2017; 21: 20-22 [DOI: 10.7619/jcmp.201702007]
- 23 Gonzalez-Zacarias AA, Mavarez-Martinez A, Arias-Morales CE, Stoicescu N, Rogers B. Impact of Demographic, Socioeconomic, and Psychological Factors on Glycemic Self-Management in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Public Health* 2016; 4: 195 [PMID: 27672634 DOI: 10.3389/fpubh.2016.00195]
- 24 Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 345-354 [PMID: 25360312 DOI: 10.1177/2050640614548208]
- 25 Alberti KG, Zimmet P. Global burden of disease--where does diabetes mellitus fit in? *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 258-260 [PMID: 23478328 DOI: 10.1038/nrendo.2013.54]
- 26 赵世莉, 刘玉华, 徐琴. 综合护理干预对 2 型糖尿病患者的疗效分析. *实用临床医药杂志* 2017; 21: 60-63 [DOI: 10.7619/jcmp.201704019]
- 27 顾红瑛. 综合护理干预对冠心病患者心理状态, 自我管理能力及生活质量的影响. *齐鲁护理杂志* 2017; 23: 22-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2017.03.009]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



# 低位直肠癌术后肛门生理的改变及其对策

金黑鹰

金黑鹰, 江苏省第二中医院(南京中医药大学第二附属医院)肛肠中心 江苏省南京市 210017

金黑鹰, 主任医师, 教授, 主要研究方向为结直肠癌早期诊断和中医药防治。

作者贡献分布: 金黑鹰独立完成本综述。

通讯作者: 金黑鹰, 主任医师, 教授, 210001, 江苏省南京市南湖路23号, 江苏省第二中医院(南京中医药大学第二附属医院)肛肠中心。jinheiyang70@163.com  
电话: 025-83291201

收稿日期: 2018-03-22  
修回日期: 2018-05-16  
接受日期: 2018-05-28  
在线出版日期: 2018-06-08

## Alterations of anal physiological features after surgery for low rectal cancer and management strategies

Hei-Ying Jin

Hei-Ying Jin, Anorectal Centre of The 2nd Hospital of Chinese Medicine in Jiangsu (2nd Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hei-Ying Jin, Chief Physician, Professor, Anorectal Centre of The 2nd hospital of Chinese Medicine in Jiangsu (2nd affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine), 23 Nanhu Road, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jinheiyang70@163.com

Received: 2018-03-22  
Revised: 2018-05-16  
Accepted: 2018-05-28  
Published online: 2018-06-08

## Abstract

The sphincter preserving operation has improved the quality of life (QOL) of patients with low rectal cancer. However, some patients complain of having

postoperative fecal incontinence and low QOL due to sphincter injury, nerve injury, and decreased rectal capacity. Therefore, anal physiology evaluation must be done preoperatively, the sphincter muscle and nerve should be preserved in operation, and biofeedback treatment should be administered postoperatively.

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

Key Words: Lower rectal cancer; Anal preservation; Fecal incontinence; Quality of life

Jin HY. Alterations of anal physiological features after surgery for low rectal cancer and management strategies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(16): 1005-1009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/1005.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.1005>

## 摘要

低位直肠癌保肛手术明显提高了患者的生活质量, 但是低位直肠癌手术后常常由于肛门内外括约肌的损伤、神经损伤、直肠储存粪便的能力下降等因素导致肛门控便能力下降, 影响患者术后生活质量; 因此应该重视低位直肠癌术前的肛门生理的评估、术中尽量减少肌肉和神经损伤, 术后给予生物反馈等康复治疗, 以提高患者生活质量。

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

关键词: 低位直肠癌; 保肛手术; 肛门失禁; 生活质量

**核心提要:** 低位直肠癌手术后常常由于肛门内外括约肌的损伤、神经损伤、直肠储存粪便的能力下降等因素导致肛门控便能力下降, 影响患者术后生活质量; 因此应该重视低位直肠癌术前、术中和术后综合防治可以提高术后患者生活质量。



金黑鹰. 低位直肠癌术后肛门生理的改变及其对策. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 1005-1009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/1005.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.1005>

## 0 引言

随着外科技术的进步和肿瘤治疗手段和治疗理念的长足发展, 约90%以上的低位直肠癌可以进行“保肛手术”, 需要进行腹会阴联合切除(abdominal perineal resection, APR)的患者已不足10%, 低位直肠癌患者的术后生活质量明显提高<sup>[1]</sup>. 但是随着现代一些“极限保肛手术”如括约肌间切除(inter sphincter resection, ISR)、适形括约肌间切除、经肛门全系膜切除手术(trananal total mesorectum excision, TaTME)的普及使用<sup>[2-6]</sup>, 约有40%-50%患者术后出现肛门失禁、排便急迫感、夜间或无意识漏便等表现, 影响患者的生活质量, 约有10%-20%患者进行了“极限保肛手术”后生活质量不如永久性造口患者、甚至有些患者需要再次行造口手术<sup>[4]</sup>; 因此, 理解低位直肠癌、特别是超低位直肠癌手术后肛门生理的改变特征, 探索有效的防止措施非常关键.

## 1 低位直肠癌术后的肛门生理改变

在肛门控便机制中, 肛门内外括约肌的收缩功能、肛管直肠反射、直肠储存粪便的能力等发挥关键的作用, 这些控便机制的破坏可能是术后发生肛门失禁和控便能力下降的重要原因<sup>[7]</sup>.

**1.1 内括约肌的变短或者损伤** 从传统的外科解剖学观点来看, 外科肛管包括肛管及齿线上2 cm的部分, 齿线以上部分在肛门控便生理中存在高压区, 这部分为内括约肌开始部分, 在低位直肠癌手术时, 我们往往需要切除到齿线甚至齿线以下的部分, 这样括约肌的长度变短至原来的一半甚至1/3, 从而减少了肛管静息压<sup>[8]</sup>; 而且在低位直肠癌手术, 特别是进行ISR、TaTME手术及经肛门自然腔道手术时<sup>[4,6,9]</sup>, 较大范围的扩肛也可能损伤肛管内括约肌, 造成内括约肌损伤; 在低位直肠癌手术, 特别是ISR手术后, 患者术后肛管静息压降低和肛管长度明显缩短, 甚至减少至原来的1/3甚至更低, 可能与各种因素导致内括约肌损伤或变短有重要关系<sup>[11]</sup>; Beppu等对于进行术前新辅助治疗的结直肠癌患者进行ISR手术和双吻合器手术的对比研究发现, ISR术后患者其肛门失禁的发生率明显高于双吻合器手术患者; 提示在ISR手术中, 内括约肌的改变对于患者术后发生肛门失禁有明显关联<sup>[12,13]</sup>.

**1.2 会阴神经的损伤和盆腔神经丛损伤** 由于盆腔神经丛沿着盆壁和直肠间隙走行, 在低位直肠癌手术时, 必

然会损伤盆腔神经丛<sup>[14]</sup>, George等<sup>[15]</sup>对直肠癌全系膜切除(total mesorectum excision, TME)患者研究表明, 在手术后3 mo, 20.4%发生膀胱功能障碍, 而75%患者出现性功能障碍; 术前的辅助治疗也可能对盆腔神经丛造成不可逆的损伤. 尽管目前有一系列神经保留的方法, 但是神经损伤仍然不可能完全避免; 少量的神经损伤可以表现为肛管抑制反射的减退、消失, 盆底及肛管括约肌的松弛, 严重者可以出现大便失禁、排尿困难等<sup>[16-18]</sup>. 申占龙等<sup>[19]</sup>研究认为TaTME有利于保留盆腔自主神经丛, 但是需要做进一步的研究. 在部分低位直肠癌的患者中, 发现有会阴潜伏期的延长、提示有会阴神经损伤, 原因不是很清楚, 可能与术前放疗、暴力扩肛等有关<sup>[20]</sup>.

**1.3 直肠储存粪便能力下降** 直肠壶腹部扩大的直肠段在肛门控便中发挥一定的作用, 在进行了直肠低位切除后, 直肠壶腹消失、储存粪便的能力下降, 病人表现为排便急迫感、大便次数多并且量少, 少数会出现漏便、肛门功能下降甚至肛门失禁, 以往有“前切除综合征”的概念, 可能与直肠储存粪便能力下降有关<sup>[21]</sup>. 马明星等<sup>[22]</sup>研究表明, 63%的低位直肠癌手术患者有前切除综合症的表现; 雷亚楠等<sup>[23]</sup>研究表明, 是否进行ISR手术和是否进行放疗是患者术后发生前切除综合症的危险因素.

**1.4 肛管直肠的感觉功能下降** 肛管直肠连接处的直肠黏膜有非常精细的感觉功能, 与肛门的精细感觉控便有关, 当这个部位的黏膜受损或者缺失时, 直肠的精细感觉功能就会下降, 会出现无意识的漏便或漏液, 甚至有成型粪便漏出或者不能控制的表现<sup>[24]</sup>.

**1.5 外括约肌功能的减退或损伤** 外括约肌在低位直肠癌中也可能有一定损伤, 术前的放疗是外括约肌损害的重要原因, 研究表明, 放疗后的患者外括约肌出现空泡变性、局部坏死和炎症浸润等一系列超微结构发生改变<sup>[25]</sup>; 另外手术过程中的扩肛、盆底肌的损伤都有可能致外括约肌的功能下降.

总之, 低位直肠癌手术后会发生一系列肛门生理的改变, 这些生理的改变导致低位直肠癌术后发生肛门失禁、控便能力下降等一系列症状, 影响患者的生活质量.

## 2 提高低位直肠癌术后的肛门控便能力的对策

**2.1 术前全面的评估, 选择适合进行低位保肛患者** 低位直肠癌术前要进行充分的评估, 但是目前的指南中, 对于直肠癌肿瘤学的评估比较重视, 但是对于直肠癌的生理学的指标评估不十分重视<sup>[26,27]</sup>. 在直肠癌手术前, 如果有条件, 要尽量评估直肠肛管的功能, 特别是低位



直肠癌,在手术前可能已经存在一定的内括约肌和神经的损伤<sup>[28]</sup>;我们在术前常规对于低位直肠癌(距肛缘6 cm以内)患者进行肛门功能的Wexner评分和肛管直肠测压,如果没有梗阻的患者进行排粪造影检查,对于术前已经存在Wexner肛门失禁评分超过10分、直肠静息压低于正常值1/3、直肠最大收缩压低于正常的患者,不建议进行低位保肛手术,以防术后出现严重的肛门失禁,导致患者生存质量下降<sup>[8,29]</sup>。

2.2 术前尽量减少使用放疗,避免肛门内外括约肌的放射损伤 放疗对于括约肌和直肠损伤比较严重,特别对于外括约肌的损伤是持续性而且不可逆的,因此如果能术前不进行放疗,术后可能减少肛门失禁的发生<sup>[25,30]</sup>。Deng等<sup>[31]</sup>研究发现,对于三期的直肠癌,通过单纯的化疗与通过放化疗获得相同的肿瘤学疗效。

2.3 术中尽可能多的保留内肛括约肌或尝试进行内括约肌的重建手术 在进行低位直肠癌ISR手术时,由于切除了全部的内括约肌,患者术后发生肛门失禁的风险较大<sup>[32]</sup>;目前一些学者主张进行远形切除手术,即在肿瘤侧切除肿瘤下缘2 cm的内括约肌、在肿瘤的对侧,可以留部分括约肌甚至肠壁,这样可以提高术后肛门控便功能<sup>[33]</sup>;对于术后因为内括约肌受损而出现肛门失禁患者,可以考虑骶神经刺激(sacral nerve stimulator, SNS), 80%以上患者可以改善肛门功能,但是由于SNS较为昂贵,国内使用较少<sup>[34-37]</sup>;本组以前进行了平滑肌折叠内括约肌重建术,在动物试验中可以明显改善动物术后肛门功能,下一步拟进行临床研究以确定其临床价值<sup>[38]</sup>。

2.4 术中尽量保留盆腔神经丛、避免会阴神经的损伤 直肠癌手术时保留下腹下神经和盆腔神经丛的价值已经得到广泛的关注,目前临床中保留自主神经的TME是直肠癌标准的手术方法,在手术时应该仔细的保留神经,以减少手术肛门功能和盆底功能的减退<sup>[39,40]</sup>。最近一些研究表明,使用3D腹腔镜和机器人更有利于辨认盆腔神经丛、精准的保留自主神经,减少术后因为神经损伤导致的肛门失禁<sup>[41-43]</sup>。

2.5 低位直肠癌术后尽量使用预防性造口,减少因为吻合口漏发生导致的肛门功能下降 低位直肠癌术后吻合口漏的发生率较高,文献报到吻合口距齿线2 cm以内吻合口漏发生率在10%-30%,因此在外科治疗指南中多数建议对于低位直肠癌建议使用预防性造口,预防性造口可以减少吻合口漏发生<sup>[44]</sup>。即使做了造口,部分ISR患者还会出现会阴部的感染或吻合口漏,当患者一旦出现吻合口漏,患者由于直肠肛管周围出现炎症、疤痕,导致吻合口狭窄,术后肛门功能更差<sup>[45]</sup>。

2.6 术后放疗要慎重 随着新辅助治疗理念的广泛推广,

越来越多的人选择术前新辅助治疗,但是在临床实践中,一些患者术前诊断为二期、但是术后病理诊断为三期,这些患者可能需要进行术后放疗。在直肠癌术后患者,放疗的损伤更重,可能出现严重的直肠狭窄,吻合口的狭窄或者疤痕化,部分患者甚至无法进行造口还纳。低位直肠癌患者术后放疗是需要非常慎重<sup>[46,47]</sup>。

2.7 术后早期进行生物反馈治疗和盆底电刺激治疗 低位直肠癌手术后,患者肛门生理功能都会受到一定的破坏,因此对于低位直肠癌手术后的病人,最好在术后三个月后开始进行肛门反馈治疗和盆底电刺激治疗,以恢复肛门的生理反射和维持肛门内外括约肌的功能<sup>[48-50]</sup>;对于造口还纳后肛门功能差或者有漏便等肛门失禁表现者,应该每6-12 mo进行20次生物反馈治疗和盆底电刺激治疗,以恢复肛门功能<sup>[51-53]</sup>。

### 3 结论

低位直肠癌术后由于肛门病理生理的一系列改变,导致肛门功能下降甚至出现肛门失禁,术前的准确评估、术中精细操作和术后的功能康复均非常重要,只有在各个环节上能做的完善,才能使术后患者获得较好的生活质量。

### 4 参考文献

- 1 张卫, 朱晓明. 低位直肠癌保肛术后功能与疗效评价. 中国实用外科杂志 2017; 37: 624-628
- 2 丁健华, 张斌. 低位直肠癌经括约肌间保肛手术应用现状. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3764-3771 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3764]
- 3 王振军, 梁小波, 杨新庆, 杨斌, 黄庭庭. 经肛门内外括约肌间切除直肠的直肠癌根治术疗效评价. 中华胃肠外科杂志 2006; 111-113
- 4 张斌, 丁健华. 低位直肠癌经括约肌间切除术后肛门功能评价. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2761-2769 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2761]
- 5 Muratore A, Mellano A, Marsanic P, De Simone M. Transanal total mesorectal excision (taTME) for cancer located in the lower rectum: short- and mid-term results. Eur J Surg Oncol 2015; 41: 478-483 [PMID: 25633642 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.009]
- 6 康亮, 张兴伟. 单孔腹腔镜辅助下经肛低位直肠癌全直肠系膜切除术. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2016; 10: 106
- 7 Haas S, Faaborg P, Liao D, Laurberg S, Gregersen H, Lundby L, Christensen P, Krogh K. Anal sphincter dysfunction in patients treated with primary radiotherapy for anal cancer: a study with the functional lumen imaging probe. Acta Oncol 2018; 57: 465-472 [PMID: 29447025 DOI: 10.1080/0284186X.2018.1438658]
- 8 金黑鹰, 何玮玮, 姚航, 章蓓, 张金浩, 刘青, 戴功建, 吴崑崑, 王小峰, 冷强. 评价直肠癌手术质量相关指标的回顾性分析. 中华普通外科手术学杂志(电子版) 2012; 6: 396-402
- 9 王锡山. 结直肠肿瘤类-NOTES手术实践与关键技术. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2016; 10: 94-96
- 10 王锡山. 结直肠肿瘤经自然腔道取标本手术专家共识(2017). 中华结直肠疾病电子杂志 2017; 6: 266-272
- 11 Zhang B, Zhao K, Liu Q, Yin S, Zhuo G, Zhao Y, Zhu J, Ding J. Clinical and functional results of laparoscopic intersphincteric

- resection for ultralow rectal cancer: is there a distinction between the three types of hand-sewn colo-anal anastomosis? *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 587-590 [PMID: 27878621 DOI: 10.1007/s00384-016-2724-1]
- 12 Beppu N, Kimura H, Matsubara N, Tomita N, Yanagi H, Yamanaka N. Long-Term Functional Outcomes of Total Mesorectal Excision Following Chemoradiotherapy for Lower Rectal Cancer: Stapled Anastomosis versus Intersphincteric Resection. *Dig Surg* 2016; 33: 33-42 [PMID: 26569467 DOI: 10.1159/000441571]
  - 13 Koyama M, Murata A, Sakamoto Y, Morohashi H, Takahashi S, Yoshida E, Hakamada K. Long-term clinical and functional results of intersphincteric resection for lower rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S422-S428 [PMID: 24562938 DOI: 10.1245/s10434-014-3573-1]
  - 14 Stelzner S, Böttner M, Kupsch J, Kneist W, Quirke P, West NP, Witzigmann H, Wedel T. Internal anal sphincter nerves - a macroanatomical and microscopic description of the extrinsic autonomic nerve supply of the internal anal sphincter. *Colorectal Dis* 2018; 20: O7-O16 [PMID: 29068554 DOI: 10.1111/codi.13942]
  - 15 George D, Pramila K, Kamalesh NP, Ponnambathayil S, Kurumboor P. Sexual and urinary dysfunction following laparoscopic total mesorectal excision in male patients: A prospective study. *J Minim Access Surg* 2018; 14: 111-117 [PMID: 28928335 DOI: 10.4103/jmas.JMAS\_93\_17]
  - 16 刘伟峰, 洪雷鸣, 张焕虎, 苏超, 刘传玉. 直肠癌保肛术后排便功能障碍的研究进展. *中国医学创新* 2017; 14: 145-148
  - 17 张学辉, 曾庆良. 保留盆腔自主神经的直肠癌根治术对患者术后排尿和性功能的影响. *中国普通外科杂志* 2007; (04): 366-369
  - 18 王海江, 葛磊. 盆腔植物神经解剖学研究在腹腔镜直肠癌根治手术的标识与应用. *中华结直肠疾病电子杂志* 2017; 6: 463-468
  - 19 申占龙, 叶颖江, Atallah S, 谢启伟, 姜可伟, 王杉. 直肠癌经肛门全直肠系膜切除解剖层面及盆腔神经保护. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 847-849
  - 20 苏琪, 吴硕东, 袁正伟, 王伟, 殷红专, 韩霞, 刘恩卿. 直肠癌术后肛门括约肌神经电生理研究. *中国临床康复* 2004; (17): 3308-3309
  - 21 Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Samalavicius NE. Treatment possibilities for low anterior resection syndrome: a review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 251-260 [PMID: 29313107 DOI: 10.1007/s00384-017-2954-x]
  - 22 马明星, 丛进春, 陈春生, 夏志秀. 低位直肠癌经内外括约肌间切除术后的低前综合征评分. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 23: 1225-1230
  - 23 雷亚楠, 丁健华, 卓光耀, 赵玉涓, 尹淑慧. 直肠癌前切除综合征的危险因素分析. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 23: 809-812
  - 24 翟二涛, 郑先杰, 李帅, 孙明飞, 张双林. 低位直肠癌保肛术后吻合口位置对肛门功能影响的临床分析. *消化肿瘤杂志(电子版)* 2012; 4: 250-254
  - 25 Zhu X, Lou Z, Gong H, Meng R, Hao L, Zhang W. Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy on the anal sphincter: ultrastructural damage may be critical. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1427-1430 [PMID: 27278476 DOI: 10.1007/s00384-016-2618-2]
  - 26 徐惠绵, 王鹏亮. 重视直肠癌的术前精准评估. *中华结直肠疾病电子杂志* 2017; 6: 354-359
  - 27 申占龙, 叶颖江, 周静, 王杉. 2017年NCCN《直肠癌临床实践指南》外科诊治部分更新解读. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 641-643, 659
  - 28 How P, Evans J, Moran B, Swift I, Brown G. Preoperative MRI sphincter morphology and anal manometry: can they be markers of functional outcome following anterior resection for rectal cancer? *Colorectal Dis* 2012; 14: e339-e345 [PMID: 22251438 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.02942.x]
  - 29 Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 77-97. PMID: 8416784
  - 30 Song JS, Park IJ, Kim JH, Lee HR, Kim JR, Lee JL, Yoon YS, Kim CW, Lim SB, Yu CS, Kim JC. Peri-treatment change of anorectal function in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2017; 8: 79982-79990 [PMID: 29108380 DOI: 10.18632/oncotarget.20567]
  - 31 Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, Chen D, Cao J, Wei H, Peng X, Huang Z, Cai G, Zhao R, Huang Z, Xu L, Zhou H, Wei Y, Zhang H, Zheng J, Huang Y, Zhou Z, Cai Y, Kang L, Huang M, Peng J, Ren D, Wang J. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3300-3307 [PMID: 27480145 DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198]
  - 32 Mahalingam S, Seshadri RA, Veeraiah S. Long-Term Functional and Oncological Outcomes Following Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancers. *Indian J Surg Oncol* 2017; 8: 457-461 [PMID: 29203973 DOI: 10.1007/s13193-016-0571-8]
  - 33 丛进春, 陈春生, 马明星, 夏志秀, 刘鼎盛. 超低位直肠癌行纵向部分括约肌切除术和经内外括约肌间切除术后肛门功能及生活质量比较. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 305-312
  - 34 Kim JC, Yu CS, Lim SB, Kim CW, Park IJ, Yoon YS. Outcomes of ultra-low anterior resection combined with or without intersphincteric resection in lower rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1311-1321 [PMID: 26141090 DOI: 10.1007/s00384-015-2303-x]
  - 35 D'Hondt M, Nuytens F, Kinget L, Decaestecker M, Borgers B, Parmentier I. Sacral neurostimulation for low anterior resection syndrome after radical resection for rectal cancer: evaluation of treatment with the LARS score. *Tech Coloproctol* 2017; 21: 301-307 [PMID: 28451766 DOI: 10.1007/s10151-017-1612-1]
  - 36 Thomas GP, Bradshaw E, Vaizey CJ. A review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence following rectal surgery and radiotherapy. *Colorectal Dis* 2015; 17: 939-942 [PMID: 26201673 DOI: 10.1111/codi.13069]
  - 37 Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C, Tekkis P, Rasheed S, Tan E. A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis* 2015; 17: 762-771 [PMID: 25846836 DOI: 10.1111/codi.12968]
  - 38 Jin H, Zhang B, Yao H, Du Y, Wang X, Leng Q. Smooth muscle enfoldment internal sphincter construction after intersphincteric resection for rectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e91491 [PMID: 24626174 DOI: 10.1371/journal.pone.0091491]
  - 39 费正磊, 杨巧, 彭涛, 俞甲子, 王跃辉. 腹腔镜与开腹保留盆腔自主神经直肠癌根治术对男性排尿功能的影响. *浙江医学* 2017; 39: 2005-2007, 2015
  - 40 熊超. 保留盆腔自主神经在男性腹腔镜直肠癌根治术中的临床效果. *腹腔镜外科杂志* 2017; 22: 747-752
  - 41 崔然, 周鸿, 俞旻皓, 陈建军, 秦骏, 骆洋, 秦绍岚, 仇伊尔, 徐庆, 钟鸣. 达芬奇机器人与腹腔镜辅助直肠癌前切除的临床疗效对照研究. *外科理论与实践* 2017; 22: 499-503
  - 42 池畔, 王泉杰. 机器人和腹腔镜全直肠系膜切除术中 Denonvilliers筋膜解剖的意义及技巧. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 609-615
  - 43 王勉, 李前进, 郑建勇, 李世森, 王为忠, 施海, 陈冬利, 赵青川, 吴国生. 达芬奇机器人与腹腔镜手术在直肠癌根治术中的病例对比研究. *中华结直肠疾病电子杂志* 2015; 4: 40-44
  - 44 金黑鹰, 丁义江, 叶辉. 无支撑回肠造口在低位结肠肛管吻合术中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2009; 6: 633-634
  - 45 Yokota M, Ito M, Nishizawa Y, Kobayashi A, Saito N. The Impact of Anastomotic Leakage on Anal Function Following

- Intersphincteric Resection. *World J Surg* 2017; 41: 2168-2177 [PMID: 28289834 DOI: 10.1007/s00268-017-3960-4]
- 46 Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, Mackay J, Burmeister B, Ackland S, Heriot A, Joseph D, McLachlan SA, McClure B, Ngan SY. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg* 2017; 265: 882-888 [PMID: 27631775 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001987]
  - 47 陆忠华, 王建华, 许锡元, 周健. II, III期直肠癌根治术后放疗同步希罗达化疗的疗效. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3351-3354 [DOI: 10.11569/wjcd.v17.i32.3351]
  - 48 苏琪, 吴硕东, 袁正伟, 王伟, 殷红专, 韩霞, 刘恩卿. 直肠癌保肛手术后肛门功能障碍的生物反馈治疗. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 419-423 [DOI: 10.11569/wjcd.v13.i3.419]
  - 49 皮艳娜, 肖毅, 方秀才. 中低位直肠癌保肛术后大便失禁的诊治进展. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 641-645
  - 50 梁学敏, 张力, 谭康联, 简丽丝, 王浩. 预防性造口在低位直肠癌保肛术中的应用. *中国普通外科杂志* 2017; 26: 533-536
  - 51 Kye BH, Kim HJ, Kim G, Yoo RN, Cho HM. The Effect of Biofeedback Therapy on Anorectal Function After the Reversal of Temporary Stoma When Administered During the Temporary Stoma Period in Rectal Cancer Patients With Sphincter-Saving Surgery: The Interim Report of a Prospective Randomized Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3611 [PMID: 27149496 DOI: 10.1097/MD.0000000000003611]
  - 52 Liang Z, Ding W, Chen W, Wang Z, Du P, Cui L. Therapeutic Evaluation of Biofeedback Therapy in the Treatment of Anterior Resection Syndrome After Sphincter-Saving Surgery for Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e101-e107 [PMID: 26732640 DOI: 10.1016/j.clcc.2015.11.002.]
  - 53 Kim IY. Biofeedback Therapy After Sphincter-Preservation Surgery for the Treatment of Rectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2015; 31: 119-120 [PMID: 26361611 DOI: 10.3393/ac.2015.31.4.119]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



## 舒兰教授健脾化湿方治疗小儿泄泻经验

郭艳芳, 舒兰, 惠华英, 谭周进

郭艳芳, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院 湖南省长沙市 410007

惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 长沙市科技局项目, No. kq1706057.

作者贡献分布: 本文综述由郭艳芳与惠华英完成; 舒兰与谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)  
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-04-18

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-06-08

### Professor Shulan's Jianpi Huashi prescription for treating infantile diarrhea

Yan-Fang Guo, Lan Shu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Yan-Fang Guo, Lan Shu, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Project of Changsha City, No. kq1706057.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, Yuelu District, Hanpu science and education Park, 300 Xueshi Road, Changsha 410208, Hunan Province, China. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-04-18

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-06-08

### Abstract

By analyzing the common causes of infantile diarrhea and the pathogenesis of spleen deficiency and dampness excess, this paper discusses the application of professor Shulan's Jianpi Huashi prescription in the treatment of infantile diarrhea which involves exogenous wind-cold syndrome, cold-heat mixed syndrome, and spleen deficiency syndrome, with an aim to provide experience and reference for treating infantile diarrhea with traditional Chinese medicine.

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

Key Words: Jianpi Huashi prescription; Infantile diarrhea; Clinical practice

Guo YF, Shu L, Hui HY, Tan ZJ. Professor Shulan's Jianpi Huashi prescription for treating infantile diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 1010-1014 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/1010.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.1010>

### 摘要

本文通过分析小儿泄泻常见病因及脾虚湿盛的关键病机, 阐述舒兰教授以健脾化湿为基本治则, 自创健脾化湿方辨证论治小儿泄泻之外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证的临床思路, 为中医药治疗小儿泄泻提供经验借鉴.

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

关键词: 健脾化湿方; 小儿泄泻; 临床实践

核心提要: 健脾化湿汤为舒兰教授治疗多种小儿泄泻证



型的自创方, 该方结合了小儿泄泻的生理病理特点, 也符合小儿泄泻脾虚湿盛的关键病机, 灵活加减运用能有效治疗小儿泄泻之外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证。

郭艳芳, 舒兰, 惠华英, 谭周进. 舒兰教授健脾化湿方治疗小儿泄泻经验. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 1010-1014 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/1010.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i16.1010>

## 0 引言

泄泻在西医学称之为腹泻, 是由多种病因导致的以大便次数增多、粪质稀薄或如水样为主要临床表现的疾病, 属于消化系统症状。我国卫生部疾病预防控制局调查结果显示, 我国每年患泄泻病的5岁以下儿童达3亿人, 年平均发病率为1.9次/人。泄泻是我国常见的儿科疾病之一, 也是导致儿童营养不良、生长发育障碍和死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。世界卫生组织在儿童疾病综合管理研究中提出, 有效的综合管理可以治愈大部分儿童腹泻, 不应导致儿童死亡<sup>[2]</sup>。笔者有幸跟师湖南省儿科名中医舒兰教授, 深入学习运脾化湿方治疗小儿泄泻, 疗效显著, 获益匪浅。兹将舒兰教授运用健脾化湿方治疗小儿泄泻的证治经验介绍如下, 以飨同道。

## 1 小儿泄泻重在健脾

钱乙《小儿药证直诀》<sup>[3]</sup>言: “五脏六腑成而未全, 全而未壮”, 小儿生长发育对精血、津液等营养物质需求旺盛, 但脾胃运化功能尚不完善, 稍有喂养不当, 饮食不节, 寒温失调等则易损伤脾胃, 脾胃功能失调出现“水反为湿, 谷反为滞, 精华之气不能输化, 乃致合污下降, 而泄泻作矣<sup>[4]</sup>”。小儿的生理需求与生理功能出现矛盾, 加之小儿易喂养不当, 饮食不节, 寒温失调, 使得小儿泄泻发病率高。此外, 抗生素的运用也是导致小儿泄泻的常见病因<sup>[5]</sup>, 小儿“稚阴稚阳”之体, 抗生素本身的毒副反应表现更为直接迅速<sup>[6]</sup>。泄泻的发生关键在脾虚, 还与肺、肾、肝三脏密切相关。舒兰教授认为临床脾虚湿盛是发生小儿泄泻的根本原因, 外感邪气、饮食不节、抗生素等寒凉药物使用不当等诱因常使小儿脾胃受伤<sup>[7]</sup>, 脾失健运, 加之脾乃太阴湿土, 喜燥恶湿, 健脾即能祛湿, 使中焦脾土阳气升发, 脾气散精, 则水谷精微得升, 水湿得化, 泄泻自止, 提出健脾化湿是治疗泄泻的关键; 又因小儿生机蓬勃, 脏气清灵, 易趋康复, 忌补益太过, 宜健脾为先, 且治疗小儿脾胃病, 必须掌握证候实质及其转归, 时时以维护脾气为要, 以脾气健运为主要治疗法则<sup>[8,9]</sup>。故总结多年临床经验, 自

创健脾化湿方治疗小儿泄泻之外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证。

## 2 舒兰教授健脾化湿方辨证论治小儿泄泻思路

健脾化湿方由苍术、茯苓、藿香、木香、葛根、车前子、石榴皮、建曲、甘草组成。运脾首重苍术, 《本草正义》<sup>[10]</sup>中论述苍术: “气味雄厚, 较白术愈猛, 能彻上彻下, 燥湿而宣化痰饮, 芳香辟秽, 胜四时不正之气”; 《本经逢原·苍术》<sup>[11]</sup>亦说其“可升可降, 能径入诸经, 疏泄阳明之湿而安太阴, 辟时行恶气”; 黄元御<sup>[12]</sup>曰: “白术守而不走, 苍术走而不守, 故白术善补, 苍术善行。其消食纳谷、止呕治泄亦同白术, 而泄水开郁, 苍术独长”; 张隐庵等<sup>[13]</sup>进一步指出: “凡欲补脾, 则用白术; 凡欲运脾, 则用苍术; 欲补运兼施, 则相兼而用……”。历代古籍及医家都指出苍术是运脾之妙药, 且在现代医家临床运用中也发现, 以苍术为运脾主药, 与其他药物配伍, 组成多个方剂, 或作煎剂便于加减灵活运用, 或作散剂、合剂、糖浆、冲剂便于久服, 用于多种小儿脾胃病证, 能取得较为满意的疗效<sup>[14]</sup>。故本方重用苍术运脾燥湿, 宣阳化浊, 是基于“脾健不在补, 贵在运”的观点<sup>[15,16]</sup>; 茯苓淡渗利湿, 健脾和中, 为健脾利湿之要药, 二者相合, 相辅相成, 脾气健运则水湿自除, 共为君药; 湿性粘滞, 易阻碍气机, 方中以藿香、木香调理气机, 行气祛湿, 兼散寒, 车前子取“利小便实大便”之意, 共为臣药, 佐以葛根升阳止泻, 石榴皮涩肠止泻, 以防阴竭阳脱之变, 建曲消食化积以运脾, 甘草调和诸药。诸药合用, 共奏健脾化湿, 涩肠止泻之功。藿香、葛根合用具有“有表则治表, 无表则治里”的功效。现代药理学研究发现: 在小儿病毒性腹泻的中药复方用药规律研究中发现<sup>[17]</sup>出现频数最高的是茯苓, 茯苓健脾祛湿, 与小儿泄泻脾虚湿盛的病机契合, 其主要活性成分茯苓三萜成分有消炎和免疫调节作用<sup>[18-20]</sup>, 茯苓多糖能促进肠道有益菌的增殖, 对肠道正常菌群有促生作用<sup>[21-23]</sup>, 藿香<sup>[24,25]</sup>木香<sup>[26,27]</sup>葛根<sup>[28-31]</sup>、车前子<sup>[32]</sup>及甘草<sup>[33]</sup>能抑制肠道有害菌的增殖, 促进肠道优势菌的生长。石榴皮能促进正常小鼠胸腺和脾脏重量的增加, 显著提高细胞吞噬能力并具有抗炎效果<sup>[34,35]</sup>。若大便夹有黏液, 口渴喜饮, 小便短黄等湿热之证加黄连清热燥湿; 呕吐加砂仁, 半夏之类; 大便带血加马齿苋清热、止血; 口气较重加豆蔻、佩兰之类芳香化湿祛胃腑浊气; 精神萎靡, 少气懒言, 口渴加党参以益气补脾, 生津止渴; 泄泻日久, 精神不振, 手脚冰凉加干姜以温脾散寒<sup>[36]</sup>。健脾化湿方紧扣小儿脾虚湿盛的病机, 在健脾化湿的治法上, 结合小儿肺常虚易外感

寒邪、饮食易滞,发病迅速易致脾虚、阴脱的生理病理特点,加入解表散寒、行气消食,健脾涩肠固脱之类药物,临床也常根据患儿寒热虚实偏重灵活加减药物,故无论是外感风寒证、寒热夹杂证或脾虚证泄泻,都可在该方基础上灵活加减运用以疏风散寒、平调寒热、健脾益气。

### 3 健脾化湿方的临床应用

**3.1 外感风寒证** 小儿泄泻外感风寒之证,常因受寒起病,大便稀薄或如水样,夹杂泡沫,臭气不甚,腹部冷痛,伴鼻塞、流清涕等外感风寒表证,查体可有指纹淡红,腹部皮肤凉,肠鸣音亢进。此因肺为华盖,抵御外邪的同时也最易受邪,小儿稚阴稚阳之体,肺气不足卫外,脾易虚,常至肺脾同病而作腹泻。健脾化湿方既可散寒解表,又可鼓舞助脾胃,运脾理气化湿。与藿香正气散疏风散寒,化湿和中所不同的是,健脾化湿方在兼顾解表散寒祛除诱因的同时,着重助脾健运以化湿,防止燥湿太过损伤纯阴。

**3.2 寒热夹杂证** 寒热夹杂泄常因外感风寒或外感湿热之邪,内传脾胃,蕴而化热,下注大肠而成,大便如稀水或蛋花汤样,常夹黏液,气味臭秽,伴烦躁、口渴、小便短黄等内热之象,查体:咽红,肛门红赤,指纹紫。粪便常规可见白细胞或红细胞。该证与外感风寒证的不同点在于,小儿有热化之象,因小儿言语不能,脉象未成,难以表述不适,故谨慎查体、询问家属、实验室检查等尤为重要,舒兰教授常小心体查,仔细询问患儿的二便性质、是否口臭等有助于辨别寒热的细微之处,并结合粪便常规检测进行中西医结合微观辨证,因腹泻以湿为要,化热易伤血络,故粪便常规可见白细胞和红细胞。常以健脾化湿方加苦寒坚阴之黄连清肠解毒,豆蔻芳香化浊,直指病机<sup>[37]</sup>。

**3.3 脾虚证** 脾虚之证常由素体脾虚,或暴泻失治迁延而成。常见大便稀溏,色淡不臭,夹杂不消化食物,食后更甚,伴有食欲不振、面色萎黄、神疲乏力等脾虚之象。舒兰教授认为小儿泄泻日久,当仔细辨别阴阳寒热,故以健脾化湿方加干姜、黄连以温复脾阳,清热燥湿坚阴,加党参、山药等清补之品益气健脾,因患儿久泻易伤脾气脾阳,湿蕴易化热。

### 4 验案举隅

患儿1: 罗某,男,8 mo。初诊(2017-10-23)。

主诉: 腹泻7 d。患儿于1 wk前受凉后出现腹泻,泻下蛋花样便,伴黏液,日行6-7次,进食后腹泻加重,于社区医院就诊后使用“丁桂儿脐贴”、“蒙脱石散”仍

未见明显好转。现症见: 精神可,无发热、抽搐、呕吐,无口气,纳可,夜寐易惊醒,小便短黄。查体: 发育营养良好,前囟平软,咽稍充血,心肺查体未见异常,皮肤弹性可,腹软,未触及包块,舌质淡红,苔薄。辅助检查: 粪便常规: 红细胞1-3个/Hp,白细胞4-6个/Hp,余正常;粪便隐血: 阳性;腹泻病毒: 提示轮状病毒感染。

诊断: 秋季腹泻。中医辨证: 外感风寒,郁而化热证。

治法: 疏风散寒清热,健脾化湿止泻。

主方: 健脾化湿方加减。

药用: 藿香3 g,木香2 g,葛根3 g,石榴皮5 g,苍术3 g,紫苏叶3 g,茯苓5 g,黄连0.5 g,远志3 g,建曲5 g,马齿苋5 g,车前子10 g,甘草3 g,6剂,冲服,少量多次喂服。嘱予以稀粥等易于消化、富有营养的食物,忌食牛奶等生冷肥甘之品。

电话回访: 6剂药后患儿大便恢复正常,诸症愈。秋季腹泻来势迅猛,若辨证精确,治疗得当其愈也速。西医学研究发现秋季腹泻主要是由人轮状病毒(human rotavirus, HRV)感染所引起的腹泻病,一般在秋季流行,也是婴幼儿主要的感染性腹泻病之一<sup>[38]</sup>。HRV侵入肠道后,在小肠绒毛顶端的柱状上皮细胞复制,使细胞发生变性和坏死,微毛肿胀、不规则和变短,受累肠黏膜上皮细胞脱落,致使水分、电解质吸收受损而发生腹泻<sup>[39]</sup>。中医学认为秋季腹泻多由小儿肌肤脆柔,肠胃薄弱,外感邪气,脾胃功能失调所致。小儿饮食不知自节,稍有不慎,泄泻常反复发作,故在用药之时,饮食调理不容忽视。健脾化湿方在中医学辨证的基础之上有效治疗人轮状病毒感染性腹泻提示中医药对肠道微生态的调节作用,其机理有望进一步实验研究。

患儿2: 刘某,女,1岁。初诊(2017-08-30)。

主诉: 反复腹泻3 mo余。患儿3 mo前腹泻,泻下水样便,无黏液,日行10余次,于湖南省儿童医院就诊,予以“布拉氏酵母菌”,“儿泻停”颗粒后腹泻好转,其后患儿腹泻反复发作。

现症: 患儿每日大便3次,水样便,随矢而出,咳嗽,少痰,夜间尤甚,小便可,口气较重,哭闹不止,精神欠佳,双手凉,无发热、抽搐、呕吐,纳可,夜寐易惊醒,小便可。查体: 发育营养良好,上眼睑稍有浮肿,咽稍充血,心脏查体未见异常,肺部呼吸音稍粗,皮肤弹性可,腹软,未触及包块,舌质淡红,苔薄稍黄。

中医诊断: 泄泻。中医辨证: 脾阳虚夹热证。

治法: 健脾助阳,清热止泻。

主方: 健脾化湿方加味。

药用: 藿香3 g,木香2 g,葛根5 g,石榴皮5 g,苍术3 g,干姜1 g,茯苓5 g,黄连0.5 g,建曲5 g,枇杷叶5 g,车前子

10 g, 豆蔻3 g, 甘草3 g, 6剂, 冲服, 少量多次喂服。嘱予以稀粥等易于消化、富有营养的食物, 忌食辛辣生冷肥甘之品。

复诊: 患儿精神状态较前好转, 腹泻次数减至2次/d, 稀泥样便, 已无咳嗽、口气, 食欲欠佳, 寐安, 小便可。上方去枇杷叶、豆蔻、黄连加党参、山药益气养阴健脾, 继服6剂, 大便正常、1次/d, 纳食增进, 精神尚可, 无其它不适症状。

经验: 一诊患儿泄泻时间较长、次数较多, 以脾阳虚夹热为主, 重在温脾建中阳; 二诊后腹泻次数减少, 已无口气, 大便稀泥样, 食欲欠佳, 守原方立意, 佐以益气养阴之党参、山药; 三诊, 患儿腹泻基本治愈, 考虑患儿久泄脾胃受损, 肺气不足, 易感受外邪发病, 方用补肺健脾饮(四君子汤合玉屏风散)补肺健脾, 使脾胃健运, 气血生化有源, 肺气足而卫外。

## 5 体会

舒兰教授充分结合小儿“脾常不足”的生理特点和泄泻脾虚湿盛的病理特点, 灵活运用健脾化湿方加减治疗小儿泄泻外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证临床疗效显著。张崇泉等<sup>[40]</sup>认为小儿泄泻病程可分为早中晚三期, 小儿泄泻早期湿邪较盛, 属湿邪困脾之实证, 应以祛湿为先, 治以淡渗利湿、化湿健脾; 中期, 脾虚湿滞, 湿郁化热之证不宜补益助长邪气, 可加厚朴、黄连之类清热化湿、行气导滞; 后期, 脾胃虚弱, 以扶正为主, 方可加人参益气助阳, 这与舒兰教授运用健脾化湿方辨证论治小儿泄泻有异曲同工之妙。故笔者以为无论从小儿泄泻常见的外感风寒证、寒热夹杂证及脾虚证而论, 或是从小儿泄泻病程的早中晚三期而言, 临床都可根据小儿泄泻病机特点灵活加减运用健脾化湿方。

## 6 参考文献

- 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会感染学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会等. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识. 中华儿科杂志 2009; 47: 634-636 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.08.018]
- World Health Organization. Integrated management of childhood illness. Geneva: WHO, 1997: 7-16
- 钱乙原著. 小儿药证直诀. 北京: 人民军医出版社, 2008
- 陈复正, 杨金萍, 臧守虎, 杨佃会整理. 幼幼集成. 北京: 人民卫生出版社, 2006
- 洪潮鑫, 陈根本, 陈孺子, 李淳南, 马廉, 方玉芳, 吴辉荣. 小儿腹泻病抗生素滥用的预防及成本效益分析. 实用儿科临床杂志 2001; (04): 228-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2001.04.022]
- 苏艳琦, 王丹, 姜琳, 才华. 小儿抗生素相关性腹泻的临床研究. 中国中西医结合儿科学 2016; (5): 528-530
- 刘昉, 舒兰. 舒兰教授运用白术散治疗秋季腹泻经验. 中医儿科杂志 2010; 6: 3-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4297.2010.03.002]
- 汪受传, 江育仁. 应用运脾法为主治疗小儿泄泻. 南京中医学院学报 1982; (1): 32

- 江育仁, 汪受传, 尤汝娣. 健脾助运治疗小儿厌食症的临床及免疫学观察. 南京中医学院学报 1988; (3): 13
- 张山雷著; 程东旗点校. 本草正义. 福州: 福建科学技术出版社, 2006
- (清)张璐著. 本经逢原. 北京: 中国中医药出版社, 2007
- 黄元御著. 黄元御药解. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 177-178
- 张隐庵, 叶天士, 陈修园注, 郭汝聪纂集. 黄杰熙评释. 《本草三家合注》评释. 太原: 山西科学技术出版社, 1995: 9-10
- 江育仁. 脾健不在补贵在运. 上海中医药杂志 2002; (01): 4-7 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2002.01.002]
- 江育仁. 脾健不在补贵在运—运脾法在儿科临床的实践意义. 中医杂志 1983; (01): 4-6 [DOI: 10.132 88/j.11-2166/r.1983.01.001]
- 张南, 张涤, 王薇, 何炜星. 张涤治疗小儿腹泻经验. 实用中医药杂志 2013; 29: 278-279 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2013.04.03 5]
- 侯丽, 刘洪坤, 黄海量, 吕征, 仇大伟, 韩涛, 汤继芹. 小儿病毒性腹泻的中药复方用药规律分析. 山东中医杂志 2016; 35: 781-783 [DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2016.09.008]
- 钱琪. 茯苓类药材中茯苓三萜类化合物的药物代谢动力学研究. 河北医科大学, 2017
- 汪电雷, 陈卫东, 徐先祥. 茯苓总三萜的抗炎作用研究. 安徽医药 2009; 13: 1021-1023 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2009.09.006]
- 程水明, 桂元, 沈思. 茯苓皮三萜类物质抗氧化活性研究. 食品科学 2011; 32: 27-30
- 曹俊敏, 杨雪静, 张伟珍. 茯苓等4种中药扶植实验小鼠肠道正常菌群生长及其机理的初步研究. 中华中医药学刊 2012; 30: 393-395 [DOI: 10.13193/j.ajrctcm.2012.02.171.caojm.059]
- 钟熊, 王梦月, 彭颖, 李晓波. 白术、茯苓多糖的体外胃肠道代谢研究. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 132-135 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.2012.12.046]
- 侯安继, 彭施萍, 项荣. 茯苓多糖抗炎作用研究. 中药药理与临床 2003; 19: 15-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-859X.2003.03.009]
- Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. BMC Complement Altern Med 2006; 6: 39 [PMID: 17134518 DOI: 10.1186/1472-6882-6-39]
- 刘晓蓉, 范瑞, 张媛媛. 广藿香提取物的抑菌活性研究. 食品科技 2009; (5): 220-224, 227
- 张建春, 蔡雅明, 周德斌. 木香的研究进展. 甘肃科技 2010; (20): 170-173 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0952.2010.20.064]
- 李浩华, 章卫民, 高晓霞, 吴关庆, 陈玉娟, 王磊. 白木香果皮提取物的抗菌活性. 中国实验方剂学杂志 2011; (7): 100-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2011.07.034]
- 杨长友. 葛根多糖抑菌活性的测定. 宁德师专学报(自然科学版) 2011; (2): 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-2481.2011.02.007]
- 张继红, 罗泽宇, 陶能国, 李俊丽, 张艳, 黄江南. 葛根素提取及其抑菌实验研究. 激光生物学报 2010; 19: 507-510 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-7146.2010.04.017]
- 黄晓巍, 张丹丹, 王晋冀, 王紫薇, 叶豆丹. 葛根化学成分及药理作用. 吉林中医药 2018; 38: 87-89 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2018.01.025]
- 黄伟强, 金哲雄, 张贵君, 刘娜, 文春先. 葛根抗腹泻药效组分实验研究. 现代生物医学进展 2010; 10: 137-139 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2010.01.019]
- 文建军, 贾少谦. 车前子的药理研究及临床新用. 中国医药指南 2007; (1): 41-42 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2007.s1.062]
- 董永军, 王丽荣, 齐永华, 安志兴, 姚四新, 刘兴友. 甘草多糖对肉仔鸡肠道微生物调控的研究. 粮食与饲料工业 2012; (04): 47-49 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6202.2012.04.013]
- 李左龙. 石榴皮多糖免疫与抗氧化活性初步研究. 新疆农业大学 2013
- Lansky EP, Newman RA. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. J Ethnopharmacol 2007; 109: 177-206



- [PMID: 17157465 DOI: 10.1016/j.jep.2006.09.006]
- 36 彭昕欣. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠肠道微生物及酶的影响. 湖南中医药大学 2015
- 37 郭艳芳, 刘娅薇, 刘舫, 彭昕欣, 舒兰, 谭周进. 舒兰教授治疗小儿腹泻证方用验. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3211-3217 [DOI: 10.11569/WCJD.V25.I36.3211]
- 38 Dennehy PH. Treatment and prevention of rotavirus infection in children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 242-250 [PMID: 23526488 DOI: 10.1007/S11908-013-0333-5]
- 39 姜丕英, 洪丽君, 王丛礼, 杜艳玲. 综合疗法治疗小儿秋季腹泻(湿热泻)348例疗效观察. 中国中西医结合儿科学 2009; 1: 169-170 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2009.02.025]
- 40 张崇泉, 张炜宁编. 张崇泉临床经验集. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2012

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》修回稿须知

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

#### 1 修回稿信件

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

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

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



## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto:y.j.ma@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A<sub>r</sub>* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*P*<0.01等.

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

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

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

### 3 手稿全文中文格式

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

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人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<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

