

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 6 月 18 日 第 26 卷 第 17 期 (Volume 26 Number 17)



17/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

- 1015 肠道准备患者舒适度的研究进展

王霞, 朱秀琴

- 1022 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

基础研究

- 1029 溪黄草黄酮对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响及相关机制

李晨瑜, 张喜红

临床研究

- 1036 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析

杨建村

- 1044 有消化道症状糖尿病患者近端胃功能与血糖的关系

张月霞, 蓝宇

- 1049 高脂血症性急性胰腺炎患者进行早期降脂治疗的临床效果

覃艳琼, 沈莹, 万鸿

- 1056 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼

文献综述

- 1064 应激在肠易激综合征致病机制中的作用

王玉婷, 许文燮

研究快报

- 1071 幽门螺杆菌对于溃疡性结肠炎发生发展的临床意义

葛永芳, 管鑫, 姜相君

临床实践

- 1077 家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响

金琳华, 蒋晓燕

消 息

- 1028 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1048 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 1063 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1076 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1082 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

孙文兵, 外科学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院西院肝胆胰脾外科. 从事肝胆胰脾外科的临床和实验研究33年, 是北京市肝胆胰脾外科知名专家团队带头人, 北京市肝肿瘤射频消融培训基地负责人, 北京市石景山区医学重点学科负责人, 国内外首个肝血管瘤射频消融治疗专家共识负责人, 制定我国原发性肝癌消融治疗规范指南的专家组成员, 四项国家自然科学基金等多项课题的负责人. 发表SCI论文36篇, 国内期刊论文256余篇, 获全军科技进步二等奖和全军医疗成果二等奖各一项, 获全军科技进步三等奖一项. 2002年被解放军总后勤部评为科技新星, 2009年被评为首批北京市卫生系统高层次技术人才, 2016年获北京市二级教授和“名医”称号.

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 2018-06-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 17 June 18, 2018

EDITORIAL

- 1015 Research progress on patient comfort during bowel preparation
Wang X, Zhu XQ
- 1022 Regulatory effect of Qiwei Baizhu powder on intestinal microecology in patients with dysbacteria associated diarrhea
Liu YW, Hui HY, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 1029 Effects of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells
Li CY, Zhang XH

CLINICAL RESEARCH

- 1036 Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer
Yang JC
- 1044 Relationship between proximal gastric function and blood glucose in diabetic patients with and without gastrointestinal symptoms
Zhang YX, Lan Y
- 1049 Clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis
Qin YQ, Shen Y, Wan H
- 1056 Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- κ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma
Wu AD, Wan LP, Qin YQ

REVIEW

- 1064 Role of stress in pathophysiology of irritable bowel syndrome
Wang YT, Xu WX

RAPID COMMUNICATION

- 1071 Clinical significance of *Helicobacter pylori* in the growth of ulcerative colitis
Ge YF, Guan X, Jiang XJ

CLINICAL PRACTICE

- 1077 Influence of family intimacy and adaptability on mental elasticity of children with intestinal stoma
Jin LH, Jiang XY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 17 June 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Bing Sun, Professor, Chief Physician, Director, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Affiliated Chaoyang Hospital of Capital Medical University, 5 Jingyuan Avenue, Shijingshan District, Beijing 100043, 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 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肠道准备患者舒适度的研究进展

王霞, 朱秀琴

王霞, 朱秀琴, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科
湖北省武汉市 430030

朱秀琴, 副主任护师, 主要研究消化系统疾病护理, 护理管理.

作者贡献分布: 本文综述由王霞完成; 朱秀琴指导及审校.

通讯作者: 朱秀琴, 副主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科.
zhuxq214@126.com
电话: 027-83663359

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-17

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-06-18

Research progress on patient comfort during bowel preparation

Xia Wang, Xiu-Qin Zhu

Xia Wang, Xiu-Qin Zhu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiu-Qin Zhu, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhuxq214@126.com

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-17

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-06-18

Abstract

Bowel preparation is one of the key and necessary steps for preoperative preparations of multiple operations such as electronic colonoscopy, capsule endoscopy, barium X-ray, colorectal surgery, gynecology surgery, and urology surgery. Although better methods for

bowel preparation have been explored continuously, patient intolerance still exists during the current bowel preparation process. Adverse reactions such as nausea and vomiting often occur, leading to poor comfort experience and affecting the patient's compliance and bowel preparation results. This article reviews the factors influencing patient comfort during bowel preparation and the corresponding interventions.

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

Key Words: Bowel preparation; Comfort; Research progress

Wang X, Zhu XQ. Research progress on patient comfort during bowel preparation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1015-1021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1015.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1015>

摘要

肠道准备是电子肠镜、胶囊内镜检查、钡剂X线摄片及结直肠外科、妇科、泌尿科等多种手术术前准备的关键和必要环节之一。虽然研究者们一直在不断探索更理想的肠道准备方法, 但目前的肠道准备过程中, 很多患者仍然存在不耐受, 出现恶心、呕吐等不良反应, 舒适度体验较差, 进一步地影响了患者的依从性和肠道准备结果。本文就肠道准备过程中患者舒适度的影响因素及干预措施展开综述。

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

关键词: 肠道准备; 舒适度; 研究进展

核心提要: 在选择肠道准备方案时, 综合考虑减少口服泻药的总量, 分次口服, 选择口感更好的药物或者改善

药物的口感, 减少患者的饮食限制、使用二甲硅油, 会有利于增加肠道准备过程中患者的舒适度。

王霞, 朱秀琴. 肠道准备患者舒适度的研究进展. 世界华人消化杂志. 2018; 26(17): 1015-1021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1015.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1015>

0 引言

结肠镜检查已经成为诊断和治疗结肠疾病的唯一金标准, 其在结肠癌(colorectal cancer, CRC)筛查中起重要作用^[1]. 研究显示, 结肠镜下早期发现和切除肠道内腺瘤性息肉(adenomatous polyp)能显著降低CRC的发病风险^[2,3]. 肠道准备是肠镜检查的关键前期步骤, 肠道清洁程度对肠镜检查效果起决定性作用. 清洁的肠道为顺利插镜、观察肠道黏膜、准确取得活组织标本、经肠镜切除息肉等诊疗活动顺利进行提供了基本的条件, 并且术后局部感染机会低. 目前临床上主要采用单纯口服清肠药物的方法进行结肠镜检查前的肠道准备, 口服清肠药物包括甘露醇、中药制剂(番泻叶、大承气汤、蓖麻油等)、硫酸镁、聚乙二醇、磷酸钠盐口服液等. 在所有的清肠药物中, 文献报道及临床使用最广泛的是复方聚乙二醇电解质散剂等渗溶液(PEG-ELS, 由PEG-4000与一定剂量的氯化钾、氯化钠、碳酸氢钠和硫酸钠混合, 加水后配成的PEG等渗性肠道灌洗剂), 相关指南推荐的剂量是PEG-ELS 2-3 L, 有些文献报道的使用量更大, 由此造成肠道准备过程中患者需要大量口服清肠药, 引发后续的恶心、呕吐、腹痛、腹胀等不良反应, 影响了患者肠道准备过程中的耐受性和舒适度. 而肠道准备的不适和不便会进一步影响结肠镜检查的可接受性和参与度及患者的情绪. 因此, 学者们在此研究领域一直在进行不断的探索, 以探讨出更安全有效、不会引起患者不适, 依从性好、价格适中的肠道准备方案. 而在新医学模式下, 在各个层面大力促进人文护理的情况下, 增进患者的舒适度是护理学领域越来越重视的问题. 护理人员在临床护理工作中, 除了缓解疾病本身给患者带来的痛苦外, 还要在病情允许的情况下, 最大程度地提高患者的舒适体验, 缓解或消除各种不适, 进而体现“以人为本、以病人为中心”的整体护理观. 本研究将对肠镜诊疗前促进患者肠道准备舒适度的相关研究进行综述, 以期为此方面的研究及新的肠道准备方案的研制拓展思路.

1 肠道准备和舒适的定义

肠道准备是指口服或灌肠清洁肠道的方法, 广泛用于肠道外科手术前、结肠镜、小肠镜、胶囊内镜诊疗和影

像学(如肠道CT等)检查前^[4].

舒适是指患者处于轻松自在、满意、无焦虑、无疼痛的健康、安宁状态时的一种自我感觉, 包括生理、心理、社会、环境四个方面. 也是患者最希望能通过护理而得到满足的基本需要之一^[5].

2 肠道准备舒适度的影响因素

肠道准备过程中的许多因素均会对患者的舒适度造成一定的影响, 其中主要包括服用大量的清肠药物及其导致的不良反应、清肠药物口感不佳、大便次数多、检查前进流食或禁食、肠道准备导致的较差睡眠质量等.

2.1 服用的清肠药物的量及其导致的不良反应: 国内指南推荐服用2-3 L PEG-ELS进行肠镜检查前的肠道准备. 具体方案为在内镜检查前4-6 h, 服用PEG-ELS 2-3 L, 每10 min服用250 mL, 2 h内服完. 对于无法耐受一次性大剂量PEG清肠的患者, 可考虑分次服用, 即一半剂量在肠镜检查前1 d晚上服用, 一半剂量在肠道检查当天早上或检查前4-6 h服用^[6]. 欧美指南建议服用4 L PEG-ELS作为肠道准备的常规方法^[7]. 不论是单次服用或分次服用, 患者均需短时间内口服大量清肠溶液, 较易导致恶心、呕吐、腹痛、腹胀等不良反应的发生^[8], 且整个肠道准备过程历时长, 影响患者的耐受度与舒适度.

2.2 清肠药物的口感 PEG-ELS是国内外目前最推荐的肠道清洁剂^[7,9]. 由于含有硫酸钠和氯化钾, 在未经过改良之前, PEG的气味和口感较差, 而且大部分使用PEG-ELS作为清肠剂的研究中, 均是使用水作为溶剂配成PEG等渗溶液, 口感差, 影响了患者的舒适度和耐受度.

2.3 大便次数 口服大量清肠药物后, 患者排便次数增多. 多项文献研究表明, 口服清肠药物后患者平均排便次数为4-12次^[10-12]. 反复多次排便造成患者的不便, 而且对患者肛周也造成不良的刺激, 夜间排便还会影响患者的睡眠, 进而影响了患者的舒适程度.

2.4 睡眠质量 蒋淼等^[13]研究表明, PEG-ELS不论是分次口服或单次口服, 患者睡眠障碍发生率均较高. 汪静等^[14]研究表明, 前1 d晚上服用PEG-ELS组睡眠丢失的比例占到30.8%, 肠镜检查当天服用PEG-ELS组睡眠丢失的比例为16.4%. 夜间排便以及对肠镜检查的担忧均造成了患者检查前一晚较差的睡眠质量^[8,13].

2.5 肠镜诊疗前的饮食限制 国内相关指南指出, 建议患者在相关内镜检查前1 d开始低纤维饮食, 以提高肠道准备的清洁度^[6]. 大部分肠道准备的文献中均要求患者术前晚进流食、半流食或低纤维饮食. 由于流食排空快, 不耐饥, 常导致患者因饥饿而出现失眠、腹

痛、情绪不稳定等不适, 尤其对消化系统疾病的患者, 症状更为明显. 虽然低纤维饮食相比流食, 患者口感更好, 但仍然不符合患者平时的饮食习惯, 影响了患者的舒适度.

3 肠镜诊疗前患者肠道准备舒适度的干预措施

如上所述, 肠道准备过程中的许多因素均影响了患者的舒适度. 为了改善患者肠道准备中的舒适度, 学者们进行了大量的探索, 包括研制新的清肠药和新的肠道准备方案、分次口服、术前1 d进食低渣饮食、咀嚼口香糖、改善泻药口感、肠镜诊疗前服用西甲硅油等.

3.1 研制新药或新的肠道准备方案

3.1.1 研制新药: 最早开始使用的肠道清洁剂如肥皂水、生理盐水、番泻叶、硫酸镁、甘露醇等传统清肠物质和方法, 存在着清肠不彻底、时间长、不方便、患者较痛苦、会引起肠道副作用等缺陷, 特别是甘露醇可能诱发肠腔感染和产生爆炸性气体, 给手术带来一定的隐患. 上个世纪末期, 日本以及欧美一些发达国家先后研制成功并推广应用新一代清肠剂-复方聚乙二醇电解质散, 被誉为肠道清洁剂革命性的进步. 这种清肠剂由聚乙二醇4000、无水硫酸钠、氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠等成分组成. 聚乙二醇4000既不会被吸收也不会分解代谢, 有着良好的消化道耐受性, 其安全性已被国内外大量的文献报道证实. 同时由于原始的PEG口感较差, PEG的新剂型被研发出来, 有不含硫酸钠的聚乙二醇(SF-PEG), 研究报道SF-PEG与PEG-ELS疗效相当^[15], 同时由于钾含量下降, 以及完全去除硫酸钠而改善了PEG的气味及口味, 患者耐受性及安全性更好, 适用人群更广泛^[16,17].

另外为减少患者服用PEG-ELS的剂量, 国外还研发出含维生素C或比沙可啶缓释片的PEG试剂, 仅需服用2 L PEG-ELS, 与常用PEG-ELS比较, 患者服用液体少, 耐受性好, 在全结肠清洁度方面差异无统计学意义(90.6%比96.0%), 但对于肠道小腺瘤病变的检出率前者低于后者, 国内尚无同类产品^[18,19]. Kang等^[20]在最近的一项单中心RCT研究中, 比较了200例含维生素C的2LPEG方案和含维生素C的1LPEG联合比沙可啶方案作为结肠镜前肠道准备的效果, 结果表明, 在耐受度和肠道清洁度方面, 1 L的方案与2 L的方案相当, 可作为低容量肠道准备的一种合适的选择.

3.1.2 研制新的肠道准备方案: 韩国有学者对同时需要做胃肠镜的患者尝试了一种新的肠道准备方法, 即在做完上消化道内镜检查前, 将清肠药直接通过内镜加入十二指肠的水平部, 几个小时后再次行结肠镜检查. 结果发现, 与传统的肠道准备方法相比, 二者的肠道清洁

效果相当, 但新的肠道准备方案组患者表达了更高的舒适程度, 其再次进行结肠镜检查的意愿更高^[21]. 虽然此种方案患者的眩晕发生率更高, 但在可接受范围内. 对于未来需同时做胃肠镜的患者, 在考虑患者意愿的基础上, 学者们也许可以对此种新的肠道准备方案进行进一步的验证, 以寻求更合适的肠道准备方案.

3.2 联合用药减少清肠剂的服用量 由于PEG-ELS推荐剂量为2-3 L, 患者需口服大量清肠药, 为了减少口服清肠剂的量, 学者们不断尝试将PEG-ELS联合促胃肠动力药、维生素C、缓泻剂作为肠道准备方案. 欧美国家一般是将2L PEG-ELS可与比沙可啶、抗坏血酸或柠檬酸镁等联合使用, 且与抗坏血酸合用是FDA批准的唯一低剂量联合用药方案. 研究表明, 与4 L PEG-ELS($n = 198$)相比, 2 L PEG-ELS联合抗坏血酸方案($n = 202$)有着相似的肠道准备质量、更高的患者耐受性和更低的并发症发生率^[22]. 临床研究显示2 L PEG-ELS与比沙可啶联合应用, 在肠道准备清洁度方面不劣于4 L PEG-ELS, 且在并发症发生率、患者的耐受度以及再次检查的意愿方面优于后者^[23]. 国内有不少研究报道PEG-ELS与莫沙必利联合应用的效果, 但尚未见PEG-ELS与抗坏血酸、柠檬酸镁联合应用的文献报道. 杨洋在一项针对100例行大肠镜检查前肠道准备患者的研究中证实2 L PEG-ELS联合枸橼酸莫沙必利片能有效的提高肠道清洁效果, 明显减少恶心、呕吐等不适, 具有较好的耐受性^[24]. 陆彩连等^[25]和覃刚等^[26]学者的研究中, 均是采用2 L PEG-ELS联合莫沙必利方案, 结果都表明此方案与常规方案相比, 肠道清洁效果相当, 但可以减少不良反应的发生率, 提高患者的耐受度. 另外国内还有多项将PEG-ELS与乳果糖、大承气汤、番泻叶联合应用的临床研究.

有学者将PEG-ELS联合乳果糖用于肠镜诊疗前的肠道准备中. 冯仙菊等^[27]在一项乳果糖口服液联合PEG-ELS应用于212例老年患者结肠镜检查前肠道准备的研究中, 比较了乳果糖口服液联合PEG-ELS(2 L)与单纯服用PEG-ELS(3 L)的效果, 结果发现前者不良反应率、耐受度、规定时间肠道准备完成率及肠道清洁度均优于后者, 表明对老年患者采用乳果糖口服液联合PEG-ELS进行肠道准备, 可适当减少饮水量, 提高患者对肠道准备的耐受度和依从性. 另一项探讨PEG-ELS联合乳果糖应用于90例便秘患者结肠镜检查前肠道准备的研究中, 也得出了类似的结论^[28]. 因此, 笔者认为, 对于老年或便秘患者, 可以尝试使用PEG-ELS联合乳果糖的肠道准备方案.

还有学者将PEG-ELS联合大承气汤或番泻叶用于肠道准备, 如林智平等^[29]和周余人等^[30]研究都表明PEG-ELS联合大承气汤用于肠道准备, 患者肠道清洁

效果好, 不良反应小; 张圣杰^[12]在一项番泻叶联合PEG-ELS用于肠镜检查前肠道准备的临床研究中发现, 番泻叶联合PEG-ELS[番泻叶5 g+PEG-ELS 2 L($n = 25$); 番泻叶15 g+PEG-ELS 1 L($n = 25$)]用于肠道准备, 与单用2 L PEG-ELS ($n = 25$)比较, 三组的肠道清洁度无差异, 但联合用药组不良反应发生率低。因此笔者认为番泻叶可用作PEG的辅助药物, 当和PEG合用时, 可以减少PEG的用量, 而且番泻叶相对经济便宜, 针对经济条件差的患者, 可作为更合适的选择。

3.3 分次口服 虽然部分研究表明单次口服与分次口服清肠剂相比, 效果和耐受度相当^[13,31], 但大部分研究均表明分次口服清肠剂与单次口服相比, 肠道清洁效果相当或更好, 同时可以减少不良反应, 增加患者的耐受度。豆金彦等对比较分次与单次口服PEG-ELS溶液的肠道准备效果及不良反应的6项RCT研究($n = 1532$)进行Meta分析发现, 分次口服PEG-ELS溶液肠道清洁效果好, 服药后患者恶心、呕吐、腹胀、腹痛发生率低于单次给药组, 提高了患者的依从性和耐受性^[8]。蒋淼等^[13]在一项比较分次口服与单次口服效果的研究中($n = 427$)发现, 分次口服组患者肠道准备质量更高, 恶心症状发生率更低。Kilgore等^[32]对比较PEG-ELS单次和分次口服的肠道准备效果、患者再次进行同样肠道准备的意愿、依从性和不良反应的5项RCT研究($n = 1232$)进行meta分析发现, 结果发现分次口服增加了满意肠道准备的数量、增加了病人依从性、减少了恶心的发生率。另一项比较分次和单次口服效果的meta分析研究(共纳入29项研究, 涉及7719例患者)也得出了类似的结论, 认为分次口服方案在肠道清洁效果和患者依从性方面更优于单次口服方案^[33]。当然分次口服与相比于单次口服, 跨越时间长, 患者操作起来相对更复杂, 其对肠镜诊疗前一晚患者的睡眠质量影响可能更大, 在临床实践中, 可综合考虑患者的意愿进行选择。

3.4 肠镜诊疗前一天晚餐前进食低渣饮食 在结肠镜检查前要求患者改变日常饮食习惯, 限制饮食一直被认为是控制肠道清洁的必要条件, 鉴于流质饮食无渣、容易被吸收、纤维素含量低, 而被选为结肠镜检查前首选的饮食种类。目前临床的常规护理中, 一般都是要求检查前1 d或前1 d晚餐给患者进流质饮食, 但流质饮食存在一定的弊端, 即口感差, 患者饥饿感强, 耐受性差。随着循证医学思想的发展, 越来越多的医护人员开始认识到肠道准备不仅仅要考虑临床证据, 还要考虑患者的实际状况和意愿, 因此研究者们逐渐开始探索更符合患者饮食习惯的低渣饮食的可行性。国外多项研究^[34-41]尝试在肠道准备中让患者进食低渣饮食, 以缓解进食流质所致的弊端, 获得了初步成功。如

Thukral等^[41]在一项使用柠檬酸镁分次口服作为肠道准备方案的研究中($n = 244$), 比较了应用低渣饮食和流质饮食的效果, 结果表明二者在肠道清洁度和结肠腺瘤筛查率方面无统计学差异, 但低渣饮食组患者的满意度更高。Butt等^[37]的一项针对226例行结肠镜检查的门诊患者的研究也表明, 低渣饮食与流质饮食相比, 并没有限制肠道准备的成功度, 而且其对日常活动的影响更小, 患者的饥饿感更少, 耐受度更好。

国内也有学者进行类似的研究。孙婷等在一项针对200例行结肠镜检查的门诊健康体检者的研究中, 探讨结肠镜检查中进食低渣饮食可行性, 结果发现低渣饮食与流质饮食组肠道清洁度无差异, 但低渣饮食可以减轻患者饥饿感, 保障患者睡眠质量和舒适度^[42]。

综合国内外的研究结果, 笔者认为, 低渣饮食相比流质饮食, 二者肠道清洁效果无差异, 但低渣饮食可以减轻患者的饥饿感, 增加患者的舒适度和耐受度, 在综合考虑各种因素的基础上, 可作为临床肠镜诊疗前肠道准备的更合适选择。

3.5 咀嚼口香糖 关于咀嚼口香糖能否增加患者肠道准备过程中的舒适度, 目前的文献研究结论尚不完全一致, 但多项研究表明, 肠道准备过程中咀嚼口香糖可以减少不良反应的发生率, 进而提高患者的舒适度。王国庆^[43]的一项纳入136例行肠道准备的住院患者的研究中, 对照组采用传统的肠道准备方法进行肠道准备, 观察组按要求在服用和爽间隔期间咀嚼无糖口香糖, 结果显示, 两组肠道清洁度得分差异无统计学意义, 观察组在腹胀、肛门不适方面的发生情况低于对照组。张媛媛等^[44]在一项类似的研究中($n = 240$)也发现咀嚼口香糖可以减少恶心、呕吐等不良反应的发生率, 而且咀嚼口香糖组的肠道清洁度评分优于未咀嚼口香糖组。国外Lee等^[45]的研究也显示肠道准备过程中咀嚼口香糖可以缓解大量服用和爽引起的腹部不适、恶心、呕吐等症状, 并可提高患者的依从性。Ergül等^[46]在一项将番泻叶作为泻药的研究中也得出了类似的结论, 认为咀嚼口香糖可以减少不良反应的发生率。

分析咀嚼口香糖对肠道准备患者舒适度的影响, 主要体现在以下三个方面: (1)肠道准备过程中由于禁食时间长及反复多次的排便, 患者存在强烈的饥饿感。咀嚼口香糖作为假饲的一种方式, 能够模拟进食, 减轻患者的饥饿感; (2)咀嚼口香糖可以刺激咽部的感受器, 进而通过迷走神经反射引起胃体肌肉及胃底肌肉舒张, 对抗由于胃动素的作用引发的移行性运动, 从而降低恶心呕吐的发生^[47]; (3)口香糖口感好, 可祛除每次服用复方聚乙二醇电解质散后口腔残留的异味, 增加了患者的舒适体验。

鉴于咀嚼口香糖操作简单, 经济便宜, 综合以上研究结果, 笔者认为在肠道准备过程中指导患者有计划地咀嚼口香糖, 可作为肠道准备的一个较好的辅助措施。

3.6 改善药物口感 除了研制新的口感更好的泻药剂型, 通过改变泻药的溶剂以改善药物口感也是国内外学者们探索出的改善药物口感的新方法。国外多项研究报道了将饮料作为PEG-ELS的溶剂的方案, 最早广泛使用的方案是将不含电解质的PEG3350与称作佳得乐的一种运动饮料相结合使用。238 g PEG-3350与1.9 L佳得乐混合组成的低渗肠道准备溶液(PEG-SD), 与4 L PEG-ELS相比, 降低了口服剂量, 并且改善了口味, 使得患者接受度增加。在美国, 此方案虽未得到FDA认证, 但已广泛使用, 且常与比沙可啶合用, 而在我国未见相关报道。关于1.9 L PEG-SD与4 L PEG-ELS肠道准备清洁度比较, 多篇文献报道的结论并不一致, 有待进一步研究证实, 但患者的依从性与耐受性的提高是确定的^[48,49]。由于PEG-SD为低渗溶液, 可能引起电解质紊乱, 且目前证实PEG-SD安全性的文献报道较少^[49,50], 所以选择该方案时, 建议用于低风险人群。

近期有文献报道, 将Coke Zero作为2 L PEG方案的溶剂, 结果表明与水作为溶剂相比, Coke Zero组的肠道清洁效果更好, 而且Coke Zero组患者的口感评分、再次进行同样肠道准备的意愿更高^[51]。

国外还有学者将咖啡粉用于2 L PEG-ELS方案中, 作者比较了2 L含有抗坏血酸的PEG-ELS组与1.5 L溶有5.4 g咖啡粉的含有抗坏血酸的PEG-ELS组用于肠道准备效果的区别^[52], 结果显示二者的肠道准备质量相当, 但是在药物口感与患者依从性方面, 溶有咖啡的混合溶液更有优势。但鉴于国内外对咖啡的饮用习惯的差别, 饮用含咖啡粉的PEG-ELS溶液, 是否会影响患者睡眠, 值得国内学者们进行进一步的探讨。

3.7 服用西甲硅油 西甲硅油是一种表面活性剂, 可以改变泡沫的表面张力, 使气泡破裂消失, 释放的气体被肠道吸收或随肠蠕动排出, 达到良好的清洁效果, 并能减轻腹胀。目前有多项研究表明西甲硅油应用于肠道准备中, 可以降低腹胀等不良反应发生率, 增加患者检查过程中及检查后的舒适程度。申俊兰等^[53]对西甲硅油应用于肠道准备中的文献进行系统评价(共纳入16篇文献, 包含2306例患者)发现, 西甲硅油能改善所有亚组(磷酸钠盐组、聚乙二醇组、甘露醇组、硫酸镁组)的祛泡效果($P < 0.00001$), 并能减轻患者检查后的腹胀程度($P < 0.0001$), 增加患者检查时的舒适程度($P < 0.00001$)。另一项研究中($n = 186$), 对照组术前给予PEG, 观察组在对照组基础上联合应用二甲硅油乳剂, 结果

发现观察组腹痛、腹胀、恶心呕吐等不良反应发生率均低于对照组, 患者的舒适程度更高^[54]。于兰等^[55]和柴小兵等^[56]的研究也得出了类似的结论。

4 结论

目前肠道准备过程中仍有不少因素影响患者的舒适度, 而通过不断地尝试和创新去探索出更理想的肠道准备药物、肠道准备方法, 以增加患者肠道准备过程中的舒适度是每一个从事该领域的医护人员的重要职责。本文对患者肠道准备过程中舒适程度的影响因素及干预措施进行了综述, 笔者认为研制新的口感更好的泻药、减少口服泻药的剂量、服用西甲硅油是研究者们一致支持的增加患者舒适度的干预方法, 而通过分次口服、低渣饮食、咀嚼口香糖的方法增加患者舒适度是大部分研究所支持的干预方法, 需要学者们在未来进行进一步更细化、深入的研究和探讨。另外, 改善肠镜诊疗前一晚患者的睡眠质量也是增加患者舒适度的一个重要方面, 但目前此方面的相关研究较少, 本文未加以总结。肠道准备特别是分次服用方案需要较长的时间, 服用泻药、多次排便经常会影响到患者的睡眠, 如何平衡肠道准备质量和患者睡眠之间的关系, 合理安排患者服用泻药的时间, 尽可能增加肠镜诊疗前一晚患者的睡眠质量, 需要学者们在此方面进行不断的探索。另外国内目前尚未见将PEG-ELS与饮料联合应用的正式文献报道, 相关的研究者可以借鉴国外学者已有的经验, 在此方面进行进一步的研究和证实。

5 参考文献

- Sung JJ, Ng SC, Chan FK, Chiu HM, Kim HS, Matsuda T, Ng SS, Lau JY, Zheng S, Adler S, Reddy N, Yeoh KG, Tsoi KK, Ching JY, Kuipers EJ, Rabeneck L, Young GP, Steele RJ, Lieberman D, Goh KL; Asia Pacific Working Group. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* 2015; 64: 121-132 [PMID: 24647008 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306503]
- Corley DA, Levin TR, Doubeni CA. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 2541 [PMID: 24963577 DOI: 10.1056/NEJMc1405329]
- Meester RG, Doubeni CA, Lansdorp-Vogelaar I, Jensen CD, van der Meulen MP, Levin TR, Quinn VP, Schottinger JE, Zauber AG, Corley DA, van Ballegooijen M. Variation in Adenoma Detection Rate and the Lifetime Benefits and Cost of Colorectal Cancer Screening: A Microsimulation Model. *JAMA* 2015; 313: 2349-2358 [PMID: 26080339 DOI: 10.1001/jama.2015.6251]
- 杜奕奇, 汪鹏, 王邦茂, 智发朝. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案). *中华消化杂志* 2013; 19: 354-356 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.09.003]
- 李小寒, 尚少梅. 基础护理学. 第四版. 人民卫生出版社 2006: 38
- 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备共识意见. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 541-549 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.10.001]
- ASGE Standards of Practice Committee. Saltzman JR, Cash

- BD, Pasha SF, Early DS, Muthusamy VR, Khashab MA, Chathadi KV, Fanelli RD, Chandrasekhara V, Lightdale JR, Fonkalsrud L, Shergill AK, Hwang JH, Decker GA, Jue TL, Sharaf R, Fisher DA, Evans JA, Foley K, Shaikat A, Eloubeidi MA, Faulk AL, Wang A, Acosta RD. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 781-794 [PMID: 25595062 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.048]
- 8 豆金彦, 刘腾, 杨晔. 分次与单次口服聚乙二醇电解质溶液肠道准备效果及不良反应的Meta分析. *药品评价* 2017; 14: 23-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2017.10.004]
- 9 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]
- 10 杨海侠, 宋亚华, 孟小芬, 郭蓉, 姚延英, 宋玉敏. 即时口服复方聚乙二醇电解质散行肠道准备的效果评价. *护理管理杂志* 2015; 15: 433-434
- 11 卢羽洁, 王福生, 乐红琴, 葛海珏, 蒋红霞. 复方聚乙二醇电解质口服方式对无痛肠镜准备效果的影响. *西南国防医药* 2016; 26: 529-531 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.05.023]
- 12 张圣杰. 番泻叶联合复方聚乙二醇电解质散用于肠镜检查前肠道准备的临床研究. *四川省: 成都中医药大学*, 2016
- 13 蒋淼, 田培营, 李欢庆, 卜淑蕊, 樊晓明. 聚乙二醇电解质溶液分次与单次口服肠道准备方案的清洁效果和耐受性比较. *胃肠病学* 2014; 19: 712-715 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.12.002]
- 14 汪静, 杨建峰. 早晨服用复方聚乙二醇电解质散行肠道准备的效果. *医学研究杂志* 2012; 41: 160-164
- 15 Xie Q, Chen L, Zhao F, Zhou X, Huang P, Zhang L, Zhou D, Wei J, Wang W, Zheng S. A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. *PLoS One* 2014; 9: e99092 [PMID: 24902028 DOI: 10.1371/journal.pone.0099092]
- 16 DiPalma JA, Marshall JB. Comparison of a new sulfate-free polyethylene glycol electrolyte lavage solution versus a standard solution for colonoscopy cleansing. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 285-289 [PMID: 2365214]
- 17 Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE; American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 894-909 [PMID: 16733101 DOI: 10.1016/j.gie.2006.03.918]
- 18 Corporaal S, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1380-1386 [PMID: 20602568 DOI: 10.3109/00365521003734158]
- 19 Pontone S, Angelini R, Standoli M, Patrizi G, Culasso F, Pontone P, Redler A. Low-volume plus ascorbic acid vs high-volume plus simethicone bowel preparation before colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4689-4695 [PMID: 22180711 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4689]
- 20 Kang SH, Jeon YT, Lee JH, Yoo IK, Lee JM, Kim SH, Choi HS, Kim ES, Keum B, Lee HS, Chun HJ, Kim CD. Comparison of a split-dose bowel preparation with 2 liters of polyethylene glycol plus ascorbic acid and 1 liter of polyethylene glycol plus ascorbic acid and bisacodyl before colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 343-348 [PMID: 27889546 DOI: 10.1016/j.gie.2016.10.040]
- 21 Jung SW, Jung DH, Shin YC, Moh IH, Yoo H, Jang SI, Shin SR, Kim JB, Park SH, Lee MS. Transenteral bowel preparation for colonoscopy is more comfortable than the traditional method with no inferiority in efficacy. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 54-64 [PMID: 25193390 DOI: 10.1007/s10620-014-3344-7]
- 22 Ponchon T, Boustière C, Heresbach D, Hagege H, Tarrerias AL, Halphen M. A low-volume polyethylene glycol plus ascorbate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy: the NORMO randomised clinical trial. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 820-826 [PMID: 23769755 DOI: 10.1016/j.dld.2013.04.009]
- 23 Clark RE, Godfrey JD, Choudhary A, Ashraf I, Matteson ML, Bechtold ML. Low-volume polyethylene glycol and bisacodyl for bowel preparation prior to colonoscopy: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 319-324 [PMID: 24714413]
- 24 杨洋. 复方聚乙二醇电解质散联合莫沙必利用于大肠镜检查前肠道准备的效果观察. *河北省: 河北医科大学*, 2012
- 25 陆彩连, 刘金凤. 复方聚乙二醇电解质散联合莫沙必利在结肠镜检查前肠道准备中的效果观察. *齐齐哈尔医学院学报* 2014; 35: 1375-1376
- 26 覃刚, 吴莉莉, 蒋锐, 邹晓霞, 陈平, 蔡莉, 陈菊萍, 刘慧. 莫沙必利联合复方聚乙二醇电解质散在肠道准备中的应用. *现代医药卫生* 2012; 28: 2590-2591
- 27 冯仙菊, 赵秋月, 马薇薇, 颜兴芬. 复方聚乙二醇电解质散联合乳果糖口服液在老年患者结肠镜检查前肠道准备的应用. *现代中西医结合杂志* 2013; 22: 274-275 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2013.03.023]
- 28 黄容旺, 吴文华. 复方聚乙二醇联合乳果糖在便秘患者结肠镜检查前肠道准备效果研究. *中国医药科学* 2015; 5: 95-97
- 29 林智平, 熊萍香, 杨德平, 邓仰刚, 段绍. 大承气汤联合复方聚乙二醇电解质散用于肠道准备的临床研究. *中国中医药现代远程教育* 2017; 17: 99-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2017.17.043]
- 30 周余人. 复方大承气汤联合复方聚乙二醇电解质散在结肠镜检查中的作用研究. *浙江中医药大学学报* 2014; 38: 870-872
- 31 Avalos DJ, Castro FJ, Zuckerman MJ, Keihanian T, Berry AC, Nutter B, Sussman DA. Bowel Preparations Administered the Morning of Colonoscopy Provide Similar Efficacy to a Split Dose Regimen: A Meta Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 9 [PMID: 28885304 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000866]
- 32 Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, Schowengerdt SW, Yust JB, Choudhary A, Matteson ML, Puli SR, Marshall JB, Bechtold ML. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1240-1245 [PMID: 21628016 DOI: 10.1016/j.gie.2011.02.007]
- 33 Bucci C, Rotondano G, Hassan C, Rea M, Bianco MA, Cipolletta L, Ciacci C, Marmo R. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 566-576.e2 [PMID: 25053529 DOI: 10.1016/j.gie.2014.05.320]
- 34 Song GM, Tian X, Ma L, Yi LJ, Shuai T, Zeng Z, Zeng XT. Regime for Bowel Preparation in Patients Scheduled to Colonoscopy: Low-Residue Diet or Clear Liquid Diet? Evidence From Systematic Review With Power Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2432 [PMID: 26735547 DOI: 10.1097/MD.0000000000002432]
- 35 Matsumura T, Arai M, Ishigami H, Okimoto K, Saito K, Minemura S, Maruoka D, Nakagawa T, Katsuno T, Yokosuka O. A randomized controlled trial comparing a prepackaged low-residue diet with a restricted diet for colonoscopy preparation: the impact on the results of colonoscopy in adenoma detection. *Colorectal Dis* 2016; 18: O37-O42 [PMID: 26496937 DOI: 10.1111/codi.13167]
- 36 Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET, Puli SR, Bechtold ML.

- Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 499-507.e1 [PMID: 26460222 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.045]
- 37 Butt J, Bunn C, Paul E, Gibson P, Brown G. The White Diet is preferred, better tolerated, and non-inferior to a clear-fluid diet for bowel preparation: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 355-363 [PMID: 26250786 DOI: 10.1111/jgh.13078]
 - 38 Stolpman DR, Solem CA, Eastlick D, Adlis S, Shaw MJ. A randomized controlled trial comparing a low-residue diet versus clear liquids for colonoscopy preparation: impact on tolerance, procedure time, and adenoma detection rate. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 851-855 [PMID: 25296243 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000167]
 - 39 Avalos DJ, Sussman DA, Lara LF, Sarkis FS, Castro FJ. Effect of Diet Liberalization on Bowel Preparation. *South Med J* 2017; 110: 399-407 [PMID: 28575897 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000662]
 - 40 Melicharkova A, Flemming J, Vanner S, Hookey L. A low-residue breakfast improves patient tolerance without impacting quality of low-volume colon cleansing prior to colonoscopy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1551-1555 [PMID: 24091500 DOI: 10.1038/ajg.2013.21]
 - 41 Thukral C, Tewani SK, Lake AJ, Shiels AJ, Geissler K, Popejoy S, Stafford M, Vicari JJ. Results of a Community-based, Randomized Study Comparing a Clear Liquid Diet With a Low-residue Diet Using a Magnesium Citrate Preparation for Screening and Surveillance Colonoscopies. *J Clin Gastroenterol* 2017; 11 [PMID: 29112048 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000959]
 - 42 孙婷, 姚梅琪, 沈国丽, 曹霞, 周瑾. 结肠镜肠道准备中进食低渣饮食的临床研究. *护理与康复* 2017; (5): 461-464 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-9875.2017.05.020]
 - 43 王国庆. 咀嚼口香糖对服用和爽患者肠道准备效果的影响. *护理学报* 2017; 24: 49-52 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2017.07.049]
 - 44 张媛媛, 陆绚, 钮美娥, 汪茜雅, 周永芳, 马超, 王芳, 吴振云. 咀嚼口香糖对结肠镜检查患者服药依从性及不良反应的影响. *护理学杂志* 2017; 32: 34-36 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.09.034]
 - 45 Lee J, Lee E, Kim Y, Kim E, Lee Y. Effects of gum chewing on abdominal discomfort, nausea, vomiting and intake adherence to polyethylene glycol solution of patients in colonoscopy preparation. *J Clin Nurs* 2016; 25: 518-525 [PMID: 26818376 DOI: 10.1111/jocn.13086]
 - 46 Ergül B, Filik L, Koçak E, Doğan Z, Sarıkaya M. Efficacy and safety of gum chewing in adjunct to high-dose senna for bowel cleansing before colonoscopy: a single-blind randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 356-359 [PMID: 25434316 DOI: 10.4103/1319-3767.145325]
 - 47 张寅凤, 周玲, 任国英. 嚼口香糖减轻阿奇霉素致胃肠道反应效果观察. *护理学杂志* 2008; 23: 73-74
 - 48 Hjelkrem M, Stengel J, Liu M, Jones DP, Harrison SA. MiraLAX is not as effective as GoLyteLy in bowel cleansing before screening colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 326-332.e1 [PMID: 21115134 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.11.007]
 - 49 McKenna T, Macgill A, Porat G, Friedenberg FK. Colonoscopy preparation: polyethylene glycol with Gatorade is as safe and efficacious as four liters of polyethylene glycol with balanced electrolytes. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3098-3105 [PMID: 22711499 DOI: 10.1007/s10620-012-2266-5]
 - 50 Matro R, Daskalakis C, Negoianu D, Katz L, Henry C, Share M, Kastenber D. Randomised clinical trial: Polyethylene glycol 3350 with sports drink vs. polyethylene glycol with electrolyte solution as purgatives for colonoscopy--the incidence of hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 610-619 [PMID: 25066025 DOI: 10.1111/apt.12884]
 - 51 Seow-En I, Seow-Choen F. A prospective randomized trial on the use of Coca-Cola Zero® vs water for polyethylene glycol bowel preparation before colonoscopy. *Colorectal Dis* 2016; 18: 717-723 [PMID: 26682533 DOI: 10.1111/codi.13243]
 - 52 Jung SW, Moh IH, Yoo H, Jang SI, Shin SR, Kim JB, Park SH, Lee MS. Effect of Coffee Added to a Polyethylene glycol plus Ascorbic acid Solution for Bowel Preparation prior to Colonoscopy. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 63-69 [PMID: 27014755 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.cff]
 - 53 串俊兰, 吕晶. 西甲硅油应用于肠道准备的有效性及安全性的系统评价. *实用医院临床杂志* 2015; (6): 144-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2015.06.053]
 - 54 李娜, 郭姗姗, 赵蕊, 于智娟, 张丹, 孔玉珍, 王艳, 刘燕燕, 贾洪琳. 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的效果观察. *蚌埠医学院学报* 2017; 42: 1137-1139 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.08.039]
 - 55 于兰, 崔立红, 付山峰, 闫志辉, 罗哲, 浦江. 结肠镜检查前不同肠道准备方法的临床效果评价. *解放军医药杂志* 2016; 28: 40-43 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.05.010]
 - 56 柴小兵, 罗金键. 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2410-2414 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i15.2410]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

刘娅薇, 惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 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物生态学的研究.

基金项目: 长沙市科技局项目, No. kq1706057.

作者贡献分布: 本文综述由刘娅薇与惠华英完成; 谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2018-04-06

修回日期: 2018-05-10

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-06-18

Regulatory effect of Qiwei Baizhu powder on intestinal microecology in patients with dysbacteria associated diarrhea

Ya-Wei Liu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Ya-Wei Liu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

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

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2018-04-06

Revised: 2018-05-10

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-06-18

Abstract

Diarrhea is a common clinical symptom in children.

The main factor responsible for diarrhea is intestinal microecological imbalance. The effect of Qiwei Baizhu powder on infantile diarrhea is remarkable. Intestinal microecology is the hot topic in current research. It is of great significance to elucidate the curative effect of Chinese medicine and the pathogenesis of diarrhea. According to the connotation of microecology and by searching the literature, this article reviews the progress in research of intestinal microbial community structure, intestinal enzyme activity, and intestinal microbial metabolism. It is shown that Qiwei Baizhu powder can repair the intestinal mucosal barrier, inhibit the propagation of harmful bacteria in the intestine, adjust intestinal flora, and improve intestinal enzyme activity by promoting the growth of beneficial bacteria in the gut, especially the activity of intestinal lactase. Qiwei Baizhu powder can regulate the levels of enzyme activity and production. These results can be used to reveal the mechanism of diarrhea to promote the clinical application of Qiwei Baizhu powder.

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

Key Words: Qiwei Baizhu powder; Intestinal lactase; Intestinal microecology; Intestinal enzyme activity; Microbial metabolism

Liu YW, Hui HY, Tan ZJ. Regulatory effect of Qiwei Baizhu powder on intestinal microecology in patients with dysbacteria associated diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1022-1028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1022>

摘要

腹泻是小儿临床常见症状, 肠道微生态失调是腹泻的主要因素, 七味白术散对小儿腹泻治愈效果显著. 肠道微生态是目前研究的热点, 对中药疗效及疾病

形成机理的阐明具有重要意义。根据微生态的内涵, 通过检索文献, 本文对七味白术散影响肠道微生物群落结构、肠道酶活性及肠道微生物代谢等方面的研究进展进行综述, 阐述七味白术散在肠道黏膜屏障的基础下, 促进肠道益生菌的生长, 抑制有害菌的繁殖, 调整肠道菌群, 提高肠道酶活性, 从而达到治愈效果。七味白术散可以在酶活性水平及酶产生菌水平对肠道乳糖酶进行调节。这些可以为七味白术散治疗腹泻机理的揭示, 促进七味白术散的临床应用提供依据。

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

关键词: 七味白术散; 肠道乳糖酶; 肠道微生态; 肠道酶活性; 微生物代谢

核心提要: 腹泻与菌群失调有关, 使用抗生素治疗腹泻会造成恶性循环, 七味白术散是治疗腹泻的经典方。根据微生态的内涵, 对七味白术散影响菌群失调腹泻肠道微生物群落结构、肠道酶活性及肠道微生物代谢等方面的研究进展进行述评, 七味白术散在肠道黏膜屏障的基础下, 促进肠道益生菌的生长, 抑制有害菌的繁殖, 调整肠道菌群, 提高肠道酶活性, 特别是肠道乳糖酶活性达到疗效。

刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(17): 1022-1028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1022>

0 引言

腹泻是抗生素治疗的常见并发症, 抗生素的泛滥使用可能破坏肠道菌群, 导致腹泻^[1]。肠道菌群形成的相对稳定并相互制约的微生态系统, 是调控人体的免疫功能、维持肠道功能及肠黏膜屏障完整的重要因素。大量广谱抗生素的应用破坏了肠道正常菌群的平衡, 使致病菌和条件致病菌入侵, 引起肠道免疫力下降及肠道消化功能障碍, 肠道组织发生病理变化, 从而导致腹泻^[2]。七味白术散是由北宋中医钱乙所创治疗腹泻的经典方, 临床及现代药理研究证明, 七味白术散对小儿迁延性腹泻^[3]、小儿轮状病毒肠炎^[4]、溃疡性结肠炎^[5]等胃肠道疾病具有较好的疗效。同时七味白术散对抗生素相关性腹泻也有显著的疗效^[6]。七味白术散利用正常微生物或促进微生物生长的物质来达到患病治病, 未病防病, 无病保健的效果, 有益菌通过生长繁殖, 产生乳酸和乙酸, 降低肠道的pH及Eh值, 改善内部微环境, 抑制有害菌的生长并迅速改善人体消化道内环境, 达

到调节微生态平衡的功能。

1 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生物的调控作用

1.1 七味白术散对菌群失调腹泻肠道可培养微生物的影响 七味白术散是由四君子汤衍生而来, 是治疗脾胃气虚的基本方法。四君子汤不仅在治疗脾胃虚证、呕吐腹泻等疾病表现有良好治愈能力, 而且能有效促进有益菌生长。作为衍生物的七味白术散同样对由抗生素引起的腹泻有良好的临床治疗效果^[7]。

肠道微生物与代谢疾病、免疫类疾病、胃肠道类疾病甚至精神类疾病相关联^[8]。它与药物中的有效成分相互结合后显著提高其生物活性, 促进维持和调整肠道内微生态平衡, 发挥生物拮抗作用, 使治疗效果提高^[9]。在研究七味白术散的疗效机理中, 结果显示七味白术散中存在某种益生元物质, 它们能够促使肠道中乳酸菌、真菌的生长^[10]。鞠宝玲等研究表明, 1/2剂量超微七味白术散在治疗肠道菌群失调中增加小鼠内乳酸菌及双歧杆菌的菌群数量效果最佳。七味白术散中人参补气生津, 茯苓功擅渗湿健脾; 白术取二者之长, 为补气健脾化湿兼备。其中茯苓、白术和葛根含有较丰富的多糖, 多糖被肠道酵母菌分解利用, 以供其生长^[11], 具有促进肠道有益菌增殖的特殊功效, 对肠道中乳酸菌和双歧杆菌有明显的增殖作用。这可能是七味白术散对乳酸菌、双歧杆菌的一个主要调节成分。同时双歧杆菌和乳酸菌可将肠道内的植物多糖发酵生成有机酸, 从而降低肠道pH值, 抑制包括很多革兰氏阴性菌在内的病原菌的繁殖, 并可在动物肠道中合成蛋白质及b族和k族维生素。这些补益类中药中的皂苷和多糖^[12-14]类物质对肠道微生物的生长均有促进作用, 同时对益生菌的促进效果更优于肠道致病菌或条件致病菌^[15], 补益类中药能够提升机体免疫力, 增强腹腔巨噬细胞的活性。七味白术散复方中含有丰富的多糖具有促进肠道益生菌增殖的功效^[16], 而大肠杆菌和沙门氏菌等有害菌利用多糖增殖的作用不明显。葛根中的大豆苷元等也能抑制肠道中梭菌生长, 从而促进乳杆菌数量的增加^[17]。药材中丰富的蛋白质可能促进芽孢杆菌和乳酸菌的生长, 也有可能为菌群的生长提供氮源。七味白术散复方中多种中药的黄酮类化合物被证明对一些特定的微生物也具有明显的抑制作用^[18]。

七味白术散复杂的化学成分, 能促进肠道有益菌的生长, 抑制有害细菌的生长, 在调节胃肠道微生物菌群平衡方面发挥着重要作用^[19], 人参和甘草等对大肠杆菌、绿脓杆菌、肠道酵母菌等有抑菌效果^[20], 且甘草的抑菌效果优于人参。而茯苓、白术、木香、藿香、葛根和七味白术散复方对肠道酵母在1.0 g/mL浓度下未体现出抑制作用, 这与各单味药中的主要化学成分有关,

同时也考虑与煎煮浓度有关^[11]。在七味白术散的药物作用下, 须思考增加有效成分对菌群平衡的调节利用率, 如何提高药物显著的生物活性, 增强与菌群的拮抗作用, 达到肠道的动态平衡是今后着重研究的一个方向。

已有大量研究证实, 作为衍生物的七味白术散在四君子汤的基础上^[16]提高了对肠道菌群平衡调控的作用, 在灌胃七味白术散实验中, 肠道细菌总数、大肠杆菌、乳酸菌和酵母菌数都显著增加, 达到了新平衡同时使腹泻症状得到明显的改善^[21], 并且在不使用蔗糖的前提下^[22], 选择与酵母菌的联合使用会使疗效提高^[23], 这将为临床治疗提供一个良好的依据。

1.2 七味白术散对菌群失调腹泻肠道菌群多样性的影响 广泛使用抗生素造成了肠道细菌种类和数量的减少, 同时引起腹泻。腹泻为泻下次数多, 流失体内的精微物质中必定包含肠道菌群, 七味白术散对于抗生素性腹泻有良好的治疗作用^[24]。它可以促进有益菌的生长, 并恢复肠道菌群失衡, 从中医角度而言, 或许在于其健脾益气之功^[25]。

七味白术散复方中药化学成分繁复, 能促进乳酸菌等有益菌的增殖^[18], 黄酮类化合物、甘草酸等对一些特定的微生物也具有明显的抑制作用。七味白术散复方的传统汤药和超微汤药均对金黄色葡萄球菌、产气杆菌、沙门氏菌有较好的抑菌效果^[20]。

单从乳酸杆菌的多样性来说, 乳酸杆菌是肠道中主要菌群, 它的变化往往提示着肠道的健康状况。七味白术散复方能促进乳酸杆菌的生长^[18], 增加乳酸杆菌的丰富度, 乳酸杆菌使得肠道的蠕动和分泌能力增强, 同时也促进养分的消化吸收, 加速肠道对营养素的吸收^[26], 有利于对药物有效成分的利用^[27]。但单一研究乳酸菌不能确定其他有益菌在七味白术散的作用下是否促进肠道内环境的平衡。

为使七味白术散的口感更好被接受, 通常在中药服用或制剂研制中添加甜味剂来改变口味^[28]。蔗糖是中药制剂中的“矫味剂”, 中医认为其有滋润心肺、疏肝理气、健脾和中^[29]的功效, 在提供了日常所需的能量^[28]的同时还可以调整味道, 但七味白术散与蔗糖联合治疗并不能增强七味白术散对菌群繁殖的影响, 反而会增加肠道内有害菌的增长, 特别是大肠杆菌的增长加大了对肠道的损害, 影响临床疗效^[30]。综上可知, 治疗疗效从肠道细菌多样性角度分析, 七味白术散50%量超微汤药加糖组不及七味白术散50%量超微汤药组^[31]。临床用药建议采用不含蔗糖的超微七味白术散。

滥用抗生素引发菌群失调已成为临床常见的现象, 微生态失调的严重性及预防微生态失调的重要性逐渐被人们意识到, 抗生素造模使肠道菌群的多样性下降,

破坏了肠道内的微生态平衡, 肠道菌群丰度的减少, 多样性下降。中医药微生态调节剂在理论上为中医的调整阴阳、扶正祛邪提供现代科学依据; 在应用上为微生态调节剂开辟了新的药源, 微生态疗法的提出为治疗腹泻开辟了新途径^[32]。谭周进等研究表明中药微生态调节剂对菌群失调腹泻小鼠有明显的疗效^[33]。

1.3 七味白术散对菌群失调腹泻肠道菌群代谢的影响 抗生素的大量使用导致肠道菌群失调, 直接影响肠道微生物群落的数量和结构, 使肠道微生物的代谢途径受到影响和整体代谢活性下降^[34], 有关研究^[35]证实正常肠道微生物种群的数量丰富和结构复杂, 乳酸菌、酪酸梭菌等肠道益生菌可通过生物拮抗作用, 抑制抗生素相关性腹泻致病菌和条件致病菌的生长, 调节菌群失衡, 影响肠道菌群的代谢酶系和代谢活性^[36]。七味白术散中的中药成分通过水解和还原反应被转化或被人体肠道菌群的代谢后^[37], 才能降低或消除其毒副作用, 最终提高药效^[38]。代谢调控的关键是对相关酶的促抑作用, 代谢产物的种类和数量变化被视为生物系统对基因或环境变化的最终响应^[39,40]。

微生物在生长过程中会产生对肠道消化作用有重要影响的多种酶, 双歧杆菌相关的代谢酶系在其代谢过程中发挥重要作用^[41]。乳酸杆菌通过代谢产生具有抗菌作用的物质^[42,43]。乳酸菌、双歧杆菌、酪酸梭菌^[44]等肠道有益菌在肠道菌群的代谢酶系和代谢活性有一定的影响作用^[36]。谭等实验证明七味白术散通过促进肠道益生菌增殖、抑制有害菌生长来调控肠道微生物的平衡, 改变其代谢活性^[34]。传统煎药对腹泻小鼠肠道菌群的调节功能有显著的差异, 并对小鼠肠道菌群的代谢作用也有显著的影响。肠道内微生物的乳糖酶可能具有拮抗作用, 导致50%超微七味白术散比传统的煎药组弱。当合成半乳糖苷酶时, 不同种类的微生物可能需要不同的诱导物。微生物合成乳糖酶的能力也可能不同, 这导致肠道微生物在两组中不同代谢能力^[45]。

从上述可知影响肠道菌群代谢的因素主要是二糖的代谢变化, 这与微生物合成乳糖酶的能力密不可分。这进一步研究七味白术散对人体肠道微生物代谢多样性的影响, 阐明其作用机理, 利用肠道微生物深入了解和临床使用中药奠定基础。

2 七味白术散对菌群失调腹泻肠道酶活性影响

2.1 七味白术散对菌群失调腹泻肠道消化酶的影响 七味白术散具有调节肠道菌群和提高免疫力的作用^[46], 它可以调节肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌影响抗生素对酶活性的影响, 促进酵母菌的生长, 并改善小肠黏膜结构, 使其在抗生素引起的腹泻中起到调节菌群动态平

衡达到治愈的效果. 肠道微生物也是肠道酶的主要来源, 抗生素的使用导致肠道微生物发生变化, 势必影响肠道酶活性.

酶能在温和的条件下, 高效率促进生物体的新陈代谢^[47]. 实验证明加蔗糖的超微七味白术散与酵母菌联用在一定程度上能提高蛋白酶和纤维素酶的活性.

七味白术散可使有益菌发挥生物拮抗作用, 酵母菌提供营养底物给肠道微生物菌群, 从而改善肠道内环境, 并能促进乳酸菌等有益菌的繁殖, 二者共同作用, 调控肠道微生物的平衡^[48]. 但是通过实验后肠道酶活性并没有恢复至正常水平, 说明超微七味白术散剂量与各酶活性相关性不明显. 七味白术散通过改变肠道菌群数量或有益菌种类, 进一步改变肠道酶活性, 恢复肠道正常功能, 可能是其疗效的主要机理^[18]. 进一步实验证明25%量超微汤药+25%量酵母对菌群失调腹泻小鼠肠道微生物的调控作用与50%量超微汤药的疗效最为接近, 全量酵母对肠道有益菌双歧杆菌和乳酸菌增殖具有显著促进作用^[48].

蔗糖作为酵母的营养剂, 具有增殖肠道有益菌的效果, 同时发生一种类似于酶的代谢^[49], 抑制肠道微生物利用其他相对低效的能量物质^[50], 并为发酵提供能源. 有研究表明: 七味白术散与蔗糖联用在一定程度上未能提高纤维素酶和木聚糖酶的酶活性, 对蛋白酶和淀粉酶的酶活性有一定的促进作用, 但对肠道细菌数、大肠埃希菌和双歧杆菌数有明显的抑制作用, 可考虑七味白术散主要是通过调节肠道菌群的数量来达到调整微生态的平衡.

七味白术散与酵母菌有着相辅相成的作用, 在不与蔗糖相结合的状态下, 可与酵母菌和乳酸菌产生协同作用, 通过微生物菌群提供营养物质来改善胃肠道内环境, 提高pH值的稳定性. 而稳定的微生态环境又能促进益生菌群增殖、活性提高和有效浓度增加, 促进胃肠道对营养物质的消化吸收^[11], 有利于抗生素性腹泻患者的恢复.

2.2 七味白术散对菌群失调腹泻肠道乳糖酶活性的影响 乳糖酶是腹泻相关重要肠道功能酶, 可由肠道黏膜及肠道微生物分泌产生. 腹泻可以引起肠道弥漫性损伤, 当肠黏膜受损时, 肠黏膜上皮细胞脱落, 存在于上皮细胞刷状缘表面的乳糖酶活力将会显著降低^[51]. 多种腹泻可以通过补充乳糖酶进行治疗. 肠道黏膜上附着大量的微生物, 黏膜乳糖酶是肠道乳糖酶的主要来源之一. 动物发生腹泻时, 引起肠道弥漫性损伤, 会直接影响乳糖酶活性; 反之, 机体缺乏乳糖酶时, 乳糖可在肠腔内积滞进而加剧腹泻, 表明腹泻与肠道乳糖酶的活性两者之间具有一定的相关性^[52]. 有实验表明, 由于乳糖酶活动

的丧失所致, 抗生素引起的腹泻会引起肠道乳糖酶功能紊乱^[53].

七味白术散能够促进受损肠黏膜的修复和减少炎症因子的释放^[54]. 说明七味白术散促进菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性恢复的作用可能与微生态的平衡、免疫力的提高、肠黏膜的修复和炎症因子释放的减少有关^[55]. 抗生素造模显著影响小鼠肠道乳糖酶活性, 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的恢复有显著的促进作用. 抗生素引起的菌群失调性腹泻及七味白术散治疗菌群失调腹泻的作用机理可能与肠道乳糖酶的活性有关^[55]. 七味白术散可促进AAD小鼠肠道乳糖酶活性的恢复, 但对肠道乳糖酶活性的动态影响无明显规律^[55].

2.3 七味白术散对菌群失调腹泻肠道乳糖酶基因多样性的影响 目前抗生素引起的AAD已经成为最常见的医源性感染疾病, 普遍认为AAD与肠道菌群多样性降低及部分致病菌的异常增殖有关^[52], 肠道内容物中细菌乳糖酶基因具有高度的多样性. 菌群失调腹泻造模降低了小鼠肠道内容物细菌乳糖酶的多样性, 并改变了小鼠肠道内容物细菌乳糖酶基因群落结构. 抗生素使得某些乳酸产生的菌株减少或增加了, 从而影响了肠道内乳糖酶的活性, 乳糖酶基因是决定肠道内细菌多样性的良好指标, 可以通过比较细菌乳糖酶基因表达的丰富度和多样性来监测小鼠的健康状况^[56].

抗生素引起的腹泻增加了肠道黏膜中细菌乳糖酶基因的多样性和丰富程度, 并减少了一些关键的乳酸产生, 改变乳糖酶基因的菌株, 并改变了它们的结构. 通过破坏细菌基因的群落结构或破坏正常乳糖酶基因的编码功能, 从而导致腹泻. 对基因表达进行进一步的研究将需要进行验证^[57]. 经七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠, 肠道内容物细菌乳糖酶基因多样性并没有增加, 其肠道内容物乳糖酶活性提高可能与某些关键产乳糖酶菌株的数量的改变及某些产乳糖酶菌株来源变化有关, 具体表现在乳糖酶基因丰度的增减, 而不是在生产过程中产生增加乳糖酶基因的多样性. 这也为后续的具体关键产酶菌株筛选及鉴定奠定基础^[58]. 此外, 在我们的研究中也发现了大量表达乳糖酶基因的新型细菌, 它们值得我们在未来的研究中加以探索^[59]. 目前的调查提供了强有力的一系列临床上的潜在应用, 我们可将研究靶点进一步缩小到对机体代谢产生关键作用的功能酶基因上.

3 七味白术散对菌群失调腹泻肠道黏膜的修复作用

肠黏膜是机体消化吸收的重要组成部分, 肠道微生物是肠道反应的主要作用者, 肠道菌群与肠道黏膜免疫相互

影响, 共同维护肠道稳态, 抵御疾病的发生. 中药对肠道黏膜结构的影响, 主要是修复肠上皮细胞形态和功能, 促进上皮细胞的生成, 改善肠绒毛长度和隐窝深度, 以此提高小肠的消化吸收能力. 抗生素造模能造成典型的三度菌群失调, 从而损伤肠道黏膜的形态结构, 降低了肠道屏障功能, 以至于小肠的消化吸收能力减弱; 结肠组织肠黏膜因炎性介质与细胞因子的介导及细菌内毒素的作用出现水肿和破坏^[60]. 黏膜上皮细胞之间的增殖与凋亡平衡是维持黏膜上皮稳定的关键, 凋亡过度可能会造成黏膜上皮细胞的再生与修复受阻, 凋亡不足可能导致黏膜上皮细胞的增生或肥厚, 并造成肠道黏膜屏障受损^[61]. 在抗生素作用后回肠、空肠固有膜的毛细血管出现扩张, 使肠黏膜sIgA的含量降低, 直接造成了肠黏膜自身免疫机制的改变, 对病原体的抵抗力降低, 从而导致了血管的改变^[62].

过于泛滥的抗生素使用会让肠道微生态系统失衡, 特别是难辨梭状芽胞杆菌(*Clostridium difficile*, *C. difficile*) 出现过度生长易引起腹泻. 七味白术散维持肠道稳态的同时可能抑制了难辨*C. difficile*的生长, 减少毒素因子对肠黏膜的伤害, 有助于恢复小肠组织结构功能^[2]. 研究表明超微七味白术散可以增长小肠绒毛长度, 降低隐窝深度, 对抗生素菌群失调腹泻具有的治疗作用与促进上皮细胞生成和增加肠绒毛高度有关^[63]. 七味白术散健脾益气, 能有效改善小肠绒毛脱落、增长小肠绒毛长度、降低隐窝深度, 对肠道黏膜的结构具有很好的修复作用, 促进小肠的吸收功能. 酵母菌的生长同时提高肠道内pH值稳定性, 并促进乳酸杆菌增殖, 乳酸杆菌繁殖后, 重新形成生物膜, 又能保护肠黏膜. 酵母菌是一种能够提高自身免疫力的益生菌, 与七味白术散联用有着调节肠道菌群平衡, 促进肠道益生菌群生长, 对抗生素性腹泻有积极治疗的作用^[64]. 数据表示传统七味白术散治疗腹泻的效果不及25%超微七味白术散+25%酵母菌联合应用^[25], 超微七味白术散与酵母菌联用既维护了机体的免疫力, 保护了肠道黏膜的完整结构功能, 又促进了有益菌的增长使其达到一个动态平衡, 为临床实验提供了良好依据^[27]. 我们可以从肠道乳糖酶与腹泻之间的联系, 来分析七味白术散治疗菌群失调腹泻的机理, 为临床教学提供实验依据.

4 研究展望

七味白术散作为治疗脾虚腹泻的代表方, 已在临床上广泛运用. 如桂荣^[65]用七味白术散治疗抗生素相关性腹泻, 可以缓解腹泻程度、减少治疗时间同时使治疗有效率提高^[66,67]. 说明中草药对人类的生存、繁殖做出重要的贡献. 越来越多的证据表明中草药与人体肠道菌群能

够相互作用, 发挥治疗作用. 研究中草药与肠道菌群间作用机制, 有助于解释中草药如何发挥治疗作用. 理解肠道菌群与中药的相互作用对于理解中药如何发挥疗效具有重要的意义. 在未来药物的研究中, 我们应主张采用简化的方法筛选药物; 考虑多糖的益生元作用; 考虑多成分、多靶点间的相互作用. 为了解肠道菌与中药间整体的相互作用, 仅仅研究单一化学成分不能满足研究需要, 因此应鉴定代谢过程的全部化学物质, 直接测定肠道内的菌群, 提供精准的研究模型等方法进行研究. 本文对七味白术散成分对肠道微生态的作用及影响进行综述. 说明肠道菌群与七味白术散间存在复杂的相互作用. 通过鉴定整个肠道微生物代谢过程的化学物质, 直接分析肠道菌群, 设计精确的研究模型等方法, 探讨其相互作用的机制, 从而为指导中草药药物发现开辟新的思路, 也为临床指导用药提供可信赖的依据. 中医用药并非取一味药之长, 而是在通过君臣佐使来体现复方之精华, 目前单味中药有效物质基础研究仍比较滞后, 中药有效成分影响肠道微生物的机制仍比较模糊, 且研究方法比较单一, 难以确定其影响肠道微生物的关键活性成分, 在研究七味白术散的实验中并未研究其毒副作用机制, 但在临床使用中未产生毒副反应, 七味白术散不仅是影响肠道菌群的数量及多样性, 它在促进酶活反应和修复维护肠道黏膜的结构功能都有着一定的作用, 这是仅服用普通益生菌达不到的效果, 七味白术散与普通益生菌有着相辅相成的作用, 在治疗抗生素所引起的腹泻中, 二者的联合使用会使得病程缩短, 疗效加强, 肠道菌群能达到另一个新的平衡. 今后研究应多用微生物直接培养法, 多从微观方面探讨中药与肠道微生物相互作用的相关研究.

5 参考文献

- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 185-197 [PMID: 21694803 DOI: 10.1177/1756283X11399115]
- 张华玲, 周赛男, 蔡莹, 郭抗萧, 余颜, 谭周进, 蔡光先. 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜的影响. *中国微生态学杂志* 2013; 25: 9-13 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2013.01.007]
- 王苏莉. 七味白术散治疗小儿迁延性腹泻126例临床观察. *时珍国医国药* 2007; (10): 2533-2534 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2007.10.125]
- Zhu Y, Zheng X, Cong Y, Chu H, Fried M, Dai N, Fox M. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1516-1525 [PMID: 23917444 DOI: 10.1038/AJG.2013.198]
- 刘芳宁, 梁琪, 张炎, 张卫兵. 微生物 β -半乳糖苷酶的研究进展. *中国酿造* 2012; 31: 5-9 [DOI: 10.3969/j.issn.0254-5071.2012.12.002]
- 王欢, 曾奥, 曹蓉, 郭照辉, 贺又舜, 谭周进. 七味白术散调节肠道微生态的物质基础. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1773-1777

- [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i13.1773]
- 7 Cai GX, Zeng A, Xiao NQ, Zhou SN, Guo KX, Tan ZJ. Effects of Jianwei Qiweibaizhusan on the intestinal microorganisms and enzyme activities. *J Pharm Technol Drug Res* 2013; 2: 6 [DOI: 10.7243/2050-120X-2-6]
 - 8 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. *微生物学通报* 2015; 42: 400-410 [DOI: 0.13344/j.microbiol.china.140474]
 - 9 张国民, 谭周进, 张熙, 蔡光先. 微生物对化学物质构效的影响研究进展. *中国药业* 2010; 19: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2010.17.001]
 - 10 曾奥, 张华玲, 谭周进, 蔡莹, 蔡光先, 周赛男. 小鼠菌群失调腹泻模型的建立及超微七味白术散的疗效. *微生物学通报* 2012; 39: 1341-1348 [DOI: 10.13344/j.microbiol.china.2012.09.012]
 - 11 郭抗萧, 周赛男, 谭周进, 蔡莹, 余颜, 蔡光先. 七味白术散对肠道酵母菌的抑促作用研究. *现代生物医学进展* 2013; 13: 5259-5263 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.27.010]
 - 12 张翼轸, 张文驹, 穆青, 罗建平. 人参化学成分的药理活性及其含量积累的研究进展. *安徽农业科学* 2011; 39: 12158-12160, 12163 [DOI: 10.13989/j.cnki.0517-6611.2011.20.208]
 - 13 刘丽莎, 王锐, 旭日花, 尚楠, 王洋, 樊秦, 李平兰. 白术多糖对益生菌的促生长作用及结构分析. *食品科学* 2010; 31: 124-128 [DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201019025]
 - 14 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.archtcm.2012.02.171.caojm.059]
 - 15 徐永杰, 张波, 张祎腾. 牛蒡多糖的提取及对小鼠肠道菌群的调节作用. *食品科学* 2009; 30: 428-431 [DOI: 10.3321/j.issn:1002-6630.2009.23.096]
 - 16 鞠宝玲, 宋宝辉, 唐小云, 毛丽珍, 海艳杰. 四君子汤对肠道菌群失调小鼠的调整作用及机制研究. *牡丹江医学院学报* 2007; 28: 20-23 [DOI: 10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2007.05.010]
 - 17 于卓腾, 姚文, 毛胜勇, 朱伟云. 黄豆芽元对仔猪肠道微生物区系的影响. *营养学报* 2007; (01): 82-86 [DOI: 10.3321/j.issn:0512-7955.2007.01.022]
 - 18 谭周进, 吴海, 刘富林, 蔡莹, 蔡光先, 张华玲, 曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. *生态学报* 2012; 32: 6856-6863 [DOI: 10.5846/stxb201109271422]
 - 19 朱婷, 蔡光先, 吴海, 文丹, 谭周进. 植物成分对肠道微生物的影响. *中国药业* 2010; 19: 19-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2010.18.015]
 - 20 蒋婕, 郭抗萧, 龙玲, 李丹丹, 谭周进, 袁振仪. 超微七味白术散体外抑菌作用研究. *中国中医药信息杂志* 2013; 20: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2013.11.011]
 - 21 谭周进, 张华玲, 周赛男, 余望盼, 曾奥, 蔡莹, 蔡光先. 菌群失调小鼠腹泻造模及超微中药干预过程中肠道微生物的变化. *应用与环境生物学报* 2013; 19: 449-453 [DOI: 10.3724/SP.J.1145.2013.00449]
 - 22 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. 长沙市: 湖南中医药大学, 2015
 - 23 王欢. 七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻小鼠肠道菌群分子多样性的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2015
 - 24 刘又嘉, 肖新云, 邓艳玲, 郭抗萧, 余颜, 谭周进. 七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻模型小鼠肠道乳酸杆菌多样性的影响. *航天医学与医学工程* 2016; 29: 175-180 [DOI: 10.16289/j.cnki.1002-0837.2016.03.004]
 - 25 龙承星, 贺璐, 郭抗萧, 谭周进, 尹抗抗. 超微七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响. *中国中西医结合杂志* 2018; 38: 66-70 [DOI: 10.7661/j.cjm.20171207299]
 - 26 Famularo G, De Simone C, Pandey V, Sahu AR, Minisola G. Probiotic lactobacilli: an innovative tool to correct the malabsorption syndrome of vegetarians? *Med Hypotheses* 2005; 65: 1132-1135 [PMID: 16095846 DOI: 10.1016/j.mehy.2004.09.030]
 - 27 郭抗萧, 肖新云, 刘又嘉, 龙承星, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道乳酸杆菌多样性的影响. *应用与环境生物学报* 2015; 21: 1071-1075 [DOI: 10.3724/SP.J.1145.2015.04030]
 - 28 王锡茂, 黎戡, 何妙银, 叶文丹. 甜味剂开发的研究进展. *广东微量元素科学* 2012; 19: 27-31 [DOI: 10.16755/j.cnki.issn.1006-446x.2012.05.006]
 - 29 彭红. 中药制剂用甜菊甙替代蔗糖势在必行. *南京中医药大学学报* 1995; 11: 36-37
 - 30 Peng XX, Zhang QL, Peng ZF, Shu L, Wang H, Cao R, Guo KX, Tan ZJ. The Influence of Sucrose on Ultra-Micro Powder Qiweibaizhusan to Reconcile Intestinal Microecological Balance. *Int J Pharm Sci Invent* 2013; 2: 37-45
 - 31 蒲俊安, 郑淘, 李灿, 彭昕欣, 舒兰, 谭周进, 吴永根, 肖嫩群. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响. *食品与生物技术学报* 2017; 36: 583-589 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-1689.2017.06.004]
 - 32 郭抗萧, 尹抗抗, 王欢, 郭纯, 赵先平, 曹蓉, 谭达全, 谭周进. 抗生素对小鼠菌群失调腹泻肠道菌群多样性的影响. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 249-252, 257 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201403001]
 - 33 王茂贵. 微生态调节剂在儿科临床应用的评价. *实用儿科临床杂志* 2002; (03): 252-255 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2002.03.050]
 - 34 王春晖, 张华玲, 张祺玲, 尹抗抗, 胡汝晓, 谭周进. 超微七味白术散对肠道厌氧微生物代谢多样性的调控作用. *生态报* 2015; 35: 4843-4851 [DOI: 10.5846/stxb201309182306]
 - 35 张华玲, 蔡莹, 谭周进, 周赛男, 郭抗萧, 余颜, 蔡光先. 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道微生物代谢多样性的影响. *应用与环境生物学报* 2014; 20: 93-100 [DOI: 10.3724/SP.J.1145.2014.00093]
 - 36 吕建平, 徐秀丽, 付孟莉. 酪酸梭菌的药理作用及临床应用. *临床合理用药杂志* 2010; 3: 159-160 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2010.20.119]
 - 37 Li M, Wang B, Zhang M, Rantalainen M, Wang S, Zhou H, Zhang Y, Shen J, Pang X, Zhang M, Wei H, Chen Y, Lu H, Zuo J, Su M, Qiu Y, Jia W, Xiao C, Smith LM, Yang S, Holmes E, Tang H, Zhao G, Nicholson JK, Li L, Zhao L. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2117-2122 [PMID: 18252821 DOI: 10.1073/pnas.0712038105]
 - 38 Bae EA, Shin JE, Kim DH. Metabolism of ginsenoside Re by human intestinal microflora and its estrogenic effect. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 19031908 [PMID: 16204943 DOI: 10.1248/bpb.28.1903]
 - 39 Nicholson JK, Wilson ID. Opinion: understanding 'global' systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 668-676 [PMID: 12904817 DOI: 10.1038/NRD1157]
 - 40 Fernie AR, Trethewey RN, Krotzky AJ, Willmitzer L. Metabolite profiling: from diagnostics to systems biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 763-769 [PMID: 15340383 DOI: 10.1038/NRM1451]
 - 41 吕耀龙, 赵春杰, 刘建军. 双歧杆菌的代谢及开发前景. *乳业科学与技术* 2008; (02): 90-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-5187.2008.02.014]
 - 42 柴俊, 邵翠仙, 张以芳. 乳酸杆菌主要代谢产物种类及其特性. *食品工业科技* 2007; 28: 257-260, 264-264 [DOI: 10.13386/j.issn.1002-0306.2007.08.068]
 - 43 章文明, 汪海峰, 刘建新. 乳酸杆菌益生作用机制的研究进展. *动物营养学报* 2012; 24: 389-396 [DOI: 10.2969/j.issn.1006-267x.2012.03.001]
 - 44 孙忠信, 李淑华, 杨秀云. 乳酸杆菌对仔猪肠道微生物的影响. *吉林农业科技学院学报* 2010; 9: 16-17
 - 45 Cao R, Wang H, Guo KX, Peng MJ, He YS, Zhang QL, Peng CY, Tan ZJ. Effects of Ultra-micro Qiweibaizhusan on Disaccharides Metabolism of Intestinal Microbiota in Diarrheal Mice with Dysbacteriosis. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 2014; 3: 446-457

- 46 曾奥. 七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2013
- 47 杜慧真. 酶与人体健康. 第五届全国中西医结合营养学术会议论文资料汇编. 中国中西医结合学会 2014; 4
- 48 郭抗萧, 谭周进, 谢梦洲, 余颜, 王学红. 超微七味白术散与酵母菌协同治疗小鼠菌群失调腹泻. 应用与环境生物学报 2015; 21: 61-67 [DOI: 10.3724/SP.J.1145.2013.10002]
- 49 Perez-Cenci M, Salerno GL. Functional characterization of Synechococcus amylosucrase and fructokinase encoding genes discovers two novel actors on the stage of cyanobacterial sucrose metabolism. *Plant Sci* 2014; 224: 95-102 [PMID: 24908510 DOI: 10.1016/j.plantsci.2014.04.003]
- 50 肖新云, 刘又嘉, 邓艳玲, 郭抗萧, 袁振仪, 谭周进. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠血常规的影响. 江西中医药大学学报 2017; 29: 76-79
- 51 顾岚, 王叶红, 胥玲. 乳糖酶治疗小儿腹泻病的临床分析. 中国微生态学杂志 2013; 25: 819-820, 823 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2013.07.028]
- 52 惠华英, 贺璐, 彭昕欣, 邓艳玲, 舒兰, 谭周进, 彭买姣. 抗生素所致菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的研究. 中国预防兽医学报 2017; 39: 761-763 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0425.2017.09.16]
- 53 彭海珍, 任立红. 不同年龄段婴幼儿抗生素性腹泻与乳糖不耐受的相关性研究. 中国全科医学 2011; 14: 2999-3006 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.26.018]
- 54 孙必强, 周英, 刘卫东, 伍参荣. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上皮IL-4, IL-10, IFN- α mRNA表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2016; 22: 84-88 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060084]
- 55 邓艳玲. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2017
- 56 Long CX, He L, Guo YF, Liu YW, Xiao NQ, Tan ZJ. Diversity of bacterial lactase genes in intestinal contents of mice with antibiotics-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7584-7593 [PMID: 29204058 DOI: 10.3748/wjg.v23.i42.7584]
- 57 Long CX, Liu YW, He L, Tan QQ, Yu ZZ, Xiao NQ, Tan ZJ. Bacterial lactase genes diversity in intestinal mucosa of mice with dysbacterial diarrhea induced by antibiotics. *3 Biotech* 2018; 8: 176 [DOI: 10.1007/s13205-018-1191-5]
- 58 肖新云. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道内容物细菌乳糖酶基因多样性的影响. 长沙市: 湖南中医药大学, 2017
- 59 He L, Liu YW, Guo YF, Shen KJ, Hui HY, Tan ZJ. Diversity of intestinal bacterial lactases gene from antibiotics-induced diarrhea mice treated with Chinese herbs compound Qi Wei Bai Zhu San. *3 Biotech* 2018; 8: 4 [DOI: 10.1007/s13205-017-1024-y]
- 60 张明发, 沈雅琴. 非处方药小檗碱抗腹泻作用的再评价. 中国医院用药评价与分析 2003; (3): 148-153 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2124.2003.03.006]
- 61 龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进. 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3115-3122 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i35.3115]
- 62 刘起胜, 刘怀, 彭微, 余颜, 谭周进. 菌群失调腹泻抗生素造模对小鼠肠黏膜的影响. 中国微生态学杂志 2015; 5: 501-504, 512 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201505002]
- 63 刘起胜, 徐筱红, 刘怀, 刘叶飞, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠绒毛和隐窝的影响. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 154-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2014.23.092]
- 64 Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 23 [PMID: 25593899 DOI: 10.3389/fmed.2014.00023]
- 65 桂荣. 七味白术散治疗婴幼儿腹泻102例疗效观察. 中国现代药物应用 2010; 15: 135 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2010.15.120]
- 66 王原, 余亮科, 韩秀红, 袁丽艳, 崔颖, 马宁. 七味白术散治疗抗生素相关性腹泻疗效观察. 时珍国医国药 2013; 24: 2451-2452 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2013.10.063]
- 67 李春颖. 七味白术散加味治疗抗生素相关性腹泻疗效观察. 中日友好医院学报 2010; 24: 292-293 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2010.05.011]

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》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.

溪黄草黄酮对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响及相关机制

李晨瑜, 张喜红

李晨瑜, 张喜红, 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科 浙江省台州市 318050

李晨瑜, 药师, 主要从事临床药理学和基础药理方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由李晨瑜与张喜红进行课题的设计; 研究过程由李晨瑜与张喜红完成; 研究所用的试剂由李晨瑜提供; 数据分析由李晨瑜完成; 论文写作由李晨瑜与张喜红完成.

通讯作者: 李晨瑜, 药师, 318050, 浙江省台州市路桥区桐杨路1号, 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科. lichenyu0530@163.com
电话: 0576-89218614

收稿日期: 2018-03-24
修回日期: 2018-04-16
接受日期: 2018-05-16
在线出版日期: 2018-06-18

Effects of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells

Chen-Yu Li, Xi-Hong Zhang

Chen-Yu Li, Xi-Hong Zhang, Department of Pharmacy, Enze Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chen-Yu Li, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), 1 Tongyang Road, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. lichenyu0530@163.com

Received: 2018-03-24
Revised: 2018-04-16
Accepted: 2018-05-16
Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on the proliferation, migration, and invasion of human hepatoma HepG2 cells and explore the possible mechanisms involved.

METHODS

After HepG2 cells were treated with various concentrations of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara (0, 1, 5, 10, 20, or 40 $\mu\text{mol/L}$), cell viability was determined by CCK-8 assay, cell migration was examined by wound healing assay, and cell invasion was assessed by Transwell assay. Moreover, the protein expression of Notch-1, Cyclin D1, MMP-2, and MMP-9 was detected by Western blot.

RESULTS

CCK-8 assay showed that flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara decreased HepG2 cell viability in a concentration-dependent manner, with the maximal effect observed at 20 $\mu\text{mol/L}$. Flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) significantly inhibited hepatoma cell migration and invasion. Furthermore, the protein expression of Notch-1, Cyclin D1, MMP-2, and MMP-9 was dramatically decreased after treatment with flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara.

CONCLUSION

Our data demonstrate that the flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara can effectively inhibit human hepatoma HepG2 cell proliferation, migration, and invasion possibly by inhibiting the Notch-1-MMP-2/-9 and Notch-1-Cyclin D1 signaling pathways.

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

Key Words: Flavonoids; *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara; Proliferation; Migration; Invasion; Hepatoma cells

Li CY, Zhang XH. Effects of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1029-1035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1029.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1029>

摘要

目的

探讨溪黄草黄酮[Flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara]对人肝癌细胞株HepG2的增殖、迁移与侵袭能力的影响, 并研究初步机制。

方法

CCK-8法检测不同浓度溪黄草黄酮(0、1、5、10、20和40 $\mu\text{mol/L}$)对HepG2细胞活性的影响; 划痕实验和Transwell侵袭实验分别检测细胞的迁移和侵袭能力; Western blot检测Notch-1, Cyclin D1, MMP-2和MMP-9蛋白表达水平变化。

结果

CCK-8法检测结果显示溪黄草黄酮呈浓度依赖性抑制HepG2细胞的生长, 当浓度到达20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 抑制作用达到最大; 经溪黄草黄酮干预后, HepG2细胞迁移和侵袭能力显著下降, Notch-1, Cyclin D1, MMP-2和MMP-9蛋白表达水平显著下降。

结论

溪黄草黄酮具有抑制肝癌细胞株HepG2增殖、迁移和侵袭的作用, 其作用机制可能与溪黄草黄酮抑制Notch-1-MMP-2/-9和Notch-1-Cyclin D1信号通路相关。

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

关键词: 溪黄草黄酮; 增殖; 迁移; 侵袭; 肝癌细胞

核心提要: 溪黄草黄酮能够抑制肝癌细胞株HepG2增殖、迁移和侵袭的恶性生物学行为, 其作用机制可能与溪黄草黄酮抑制Notch-1-MMP-2/-9和Notch-1-Cyclin D1信号通路相关。

李晨瑜, 张喜红. 溪黄草黄酮对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响及相关机制. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1029-1035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1029.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1029>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的致死性肿瘤之一, 主要特征是死亡率和恶性程度高, 是全世界癌症死亡的第三大原因, 仅次于胃癌和肺癌^[1]. 目前对肝癌的临床治疗以手术为主^[2], 由于大部分患者确诊时已发生了临床转移, 从而导致治疗效果差, 肝癌的术后易复发^[3]. 肝癌细胞不受控制的增殖和癌细胞的转移是肝癌患者死亡的主要原因^[4], 因此, 抗肝癌治疗的关键在于如何控制肝癌细胞增殖和转移侵袭。

溪黄草具有清热利湿、退黄、凉血散瘀的功能, 同时具有消炎、抗菌、抗肿瘤等功效^[5]. 近来, 国内学者研究发现溪黄草水煎剂具有减少肝损伤^[6,7]和抗肝癌活性^[8,9]. 溪黄草黄酮是溪黄草重要的药理活性之一, 是溪黄草水溶性总黄酮部位中活性药理活性成分. 近年来, 虽然有关于溪黄草关于抗肝癌方面的研究^[8,9], 但是对于溪黄草黄酮研究尚不具体, 因此, 本实验观察溪黄草黄酮对人肝癌细胞株HepG2的增殖、迁移与侵袭的作用, 并探讨其初步作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株HepG2(中南大学湘雅医院细胞中心); 溪黄草黄酮(纯度>98%; 中南大学药学院); DMEM培养基、胰蛋白酶、CCK-8试剂(Sigma公司); Notch-1、Cyclin D1、MMP-2、MMP-9和GADPH抗体(Santa Cruz公司); Notch-1激动剂Jagged1、Notch-1抑制剂LY3039478(MedChemExpress公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将人肝癌细胞株HepG2培养在含10%胎牛血清的DMEM培养基中, 置于5% CO₂、37 °C培养箱, 每2 d更换培养基; 用0.25%胰蛋白酶进行消化, 1:4传代。

1.2.2 CCK-8法检测各组细胞的细胞活力: 收集对数生长期的HepG2细胞, 胰蛋白酶消化, DMEM培养基重悬细胞调整为 1×10^5 个/mL, 接种于96孔板中, 每孔加入RPMI-1640培养基100 μL , 待细胞贴壁后, 改用含1%胎牛血清的DMEM细胞培养基同步化12 h, 弃旧培养基, 更换含10%胎牛血清的DMEM细胞培养基, 然后分别加入溪黄草黄酮使得最终浓度为0、1、5、10、20和40 $\mu\text{mol/L}$, 继续培养12、24和48 h, 滴入10 μL CCK-8试剂, 置于37 °C、5% CO₂培养箱, 4 h后, 于450 nm波长处检测各孔吸光度值(A), 每组设6复孔. 另设单孔仅加入培养基作为空白对照, 计算各组细胞的细胞活力。

1.2.3 实验分组: 实验分为空白对照组(Control), 不加任何处理; 溶剂对照组(Vehicle), 加入相应体积溶剂DMSO; 溪黄草黄酮组(Fla), 给予20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮

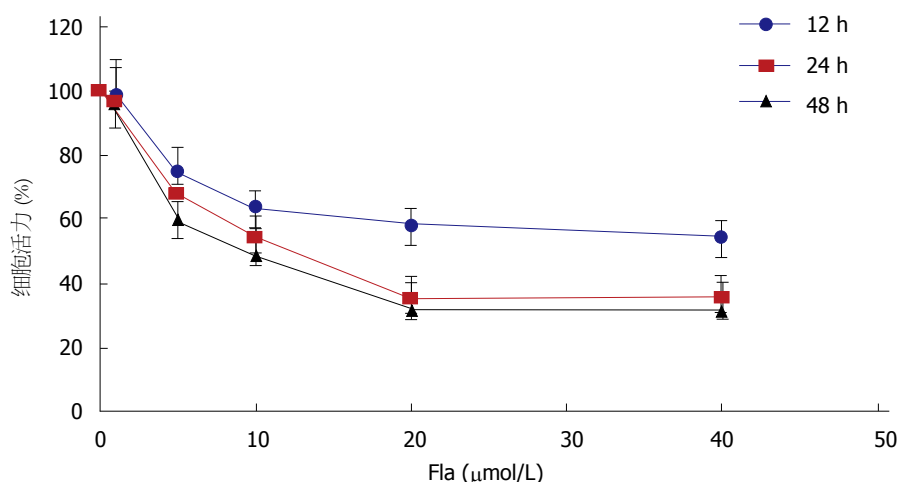


图 1 CCK-8实验检测溪黄草黄酮对HepG2细胞活力的影响($n=3$).

处理24 h.

1.2.4 划痕实验: 取对数生长期的HepG2细胞以 2×10^5 个/mL密度接种于24孔板中. 待细胞贴壁后, 改用含1%胎牛血清的DMEM细胞培养基同步化12 h, 弃旧培养基, 更换含10%胎牛血清的DMEM细胞培养基继续培养细胞, 待细胞铺满孔底, 用枪头垂直皿底方向划痕, PBS小心清洗培养孔三次, 然后按照"1.2.3"方法分组, 并置于37 °C, 5%CO₂培养箱继续培养24 h, 然后分别在0 h和24 h时使用倒置相差显微镜观察细胞划痕的修复情况, 进而通过划痕的愈合情况衡量细胞的迁移能力.

1.2.5 Transwell侵袭实验: 按照"1.2.3"方法分组并处理的细胞, 用含1%胎牛血清的DMEM细胞培养基同步化12 h后, 然后消化并收集各组细胞. 用含0.2%BSA的无血清DMEM细胞培养基重悬各组细胞, 制成细胞密度为 2×10^5 个/mL单细胞悬液, 200 μL细胞悬液接种至预先铺Matrigel胶的Transwell小室上室中, 下室中加入500 μL含10%胎牛血清的DMEM培养基; 将Transwell小室置于37 °C、5% CO₂的培养箱, 培养24 h后, 4%多聚甲醛固定10 min, PBS洗涤, 0.1 %结晶紫染色10 min, 漂洗, 棉球轻轻擦去基质胶和上室中未发生侵袭转移的细胞, 置于倒置显微镜下观察并拍照, 每孔随机计数6个视野, 计算穿膜细胞数取平均值并进行统计学分析.

1.2.6 Western blot检测相关蛋白表达: 按照"1.2.3"方法分组并处理的细胞, 待细胞达到观测时间点时, 弃培养基, PBS洗2次, 加入裂解液裂解细胞, 提取总蛋白, Bradford比色法测定蛋白质浓度, 取相同质量的总蛋白, 加入等体积的2×电泳加样缓冲液, 电泳, 转移至PVDF膜上, 加入封闭液封闭1 h, 加入对应一抗, 4 °C孵育过夜, 再加入相应二抗, 室温孵育2 h, 化学发光法显色, 成像扫描分析系统保存图像.

统计学处理 实验数据采用SPSS15.0软件统计分析,

计量资料数据采用mean±SD表示, 多组间均数差异性比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 溪黄草黄酮对HepG2细胞活力的影响 给予0-40 μmol/L的溪黄草黄酮分别处理HepG2细胞12、24和48 h后, 细胞的活力变化如图1所示, 溪黄草黄酮浓度依赖性和时间依赖性抑制HepG2细胞活力, 20 μmol/L和40 μmol/L的溪黄草黄酮处理HepG2细胞24 h与48 h, 细胞的活力显著低于其他组($P<0.05$), 且20 μmol/L与40 μmol/L溪黄草黄酮培养处理24 h与48 h时, HepG2细胞活力无统计学差异($P>0.05$), 综合考虑结果, 20 μmol/L的溪黄草黄酮处理24 h为溪黄草黄酮的最佳作用条件, 后续实验均采用此条件.

2.2 溪黄草黄酮对HepG2细胞迁移能力的影响 划痕实验通过创伤愈合的情况来衡量癌细胞的迁移能力. 结果如图2所示, 对照组(Control组)、溶剂对照组(Vehicle组)和溪黄草黄酮组(Fla组)HepG2细胞相对迁移率分别为 $81.2\% \pm 9.4\%$ 、 $79.6\% \pm 8.9\%$ 和 $32.6\% \pm 4.3\%$; 与对照组相比, 溪黄草黄酮组HepG2细胞相对迁移率明显降低($P<0.01$). 结果表明, 溪黄草黄酮可抑制HepG2细胞迁移.

2.3 溪黄草黄酮对HepG2细胞侵袭能力的影响 Transwell细胞侵袭实验用于检测溪黄草黄酮对HepG2细胞侵袭能力的影响. 检测结果如图3所示, 对照组(Control组)、溶剂对照组(Vehicle组)和溪黄草黄酮组(Fla组)HepG2细胞侵袭数目分别为 425 ± 43 、 416 ± 41 和 86 ± 12 ; 与对照组相比, 溪黄草黄酮组HepG2细胞侵袭数目明显减少($P<0.01$). 结果表明, 说明溪黄草黄酮可抑制HepG2细胞侵袭能力.

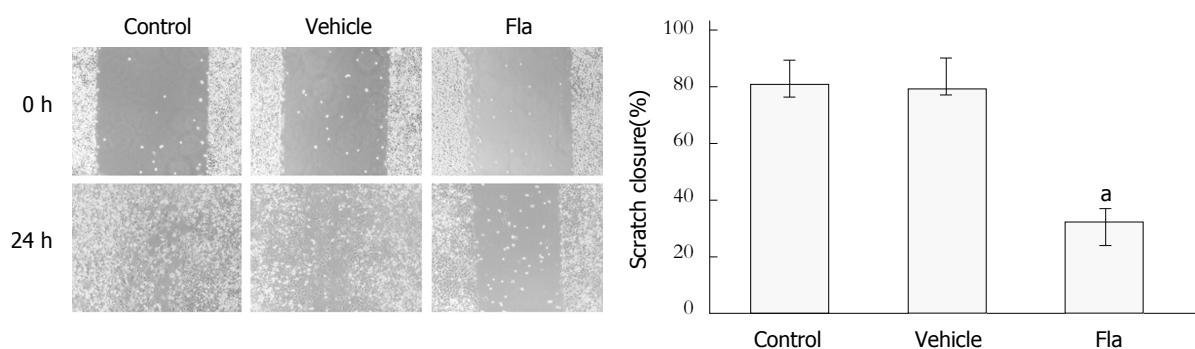


图 2 划痕实验检测20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮对HepG2迁移能力的影响。^a $P<0.05$, 与对照组相比, $n=3$ 。

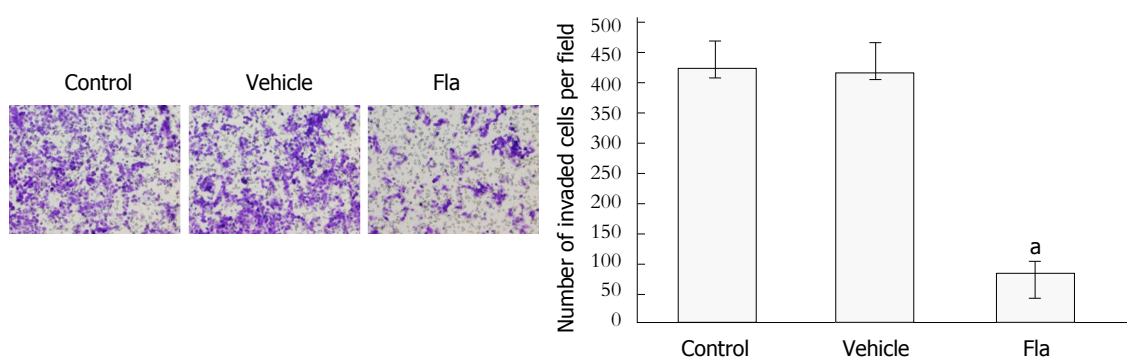


图 3 Transwell细胞侵袭检测20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮对HepG2侵袭能力的影响。^a $P<0.05$, 与对照组相比, $n=3$ 。

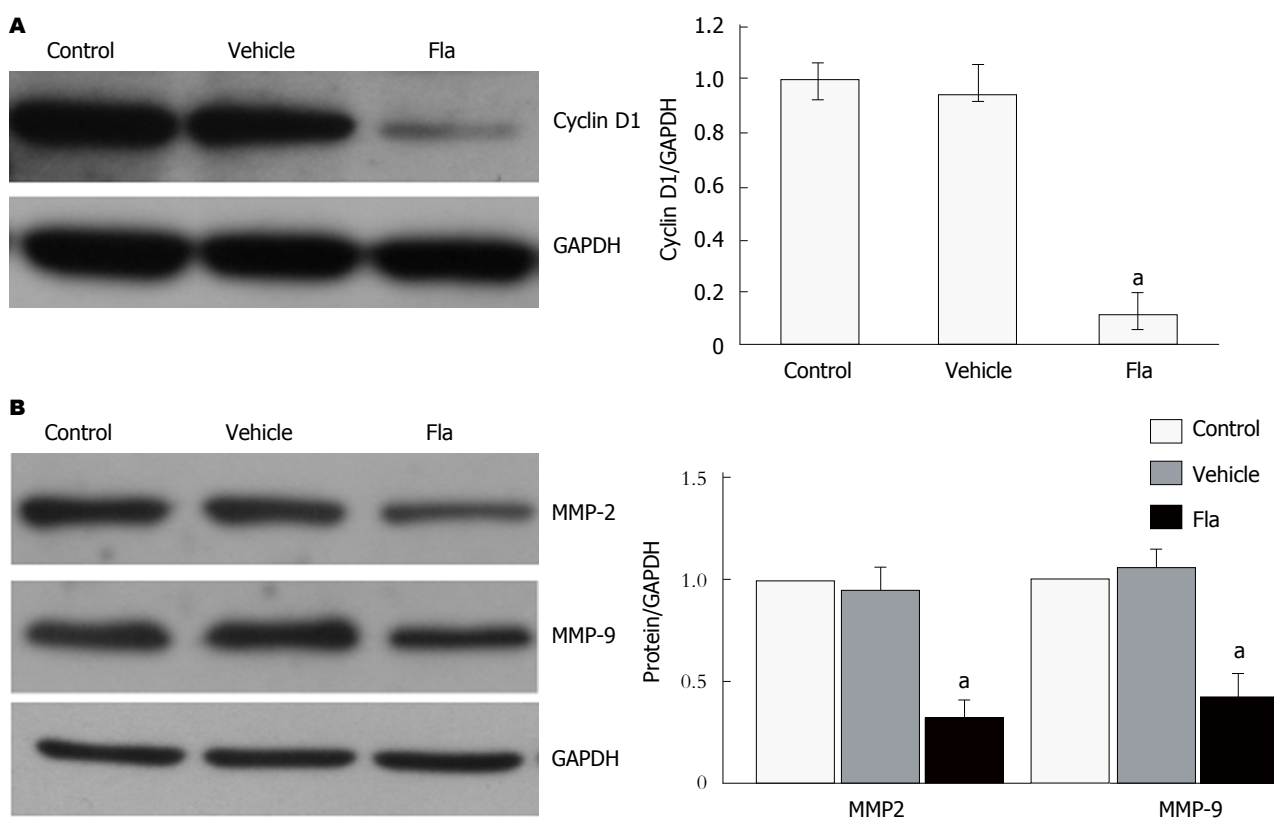


图 4 溪黄草黄酮对Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平的影响。A: 溪黄草黄酮对Cyclin D1蛋白表达水平的影响; B: 溪黄草黄酮对MMP-2和MMP-9蛋白表达水平的影响。^a $P<0.05$, 与对照组相比, $n=3$ 。

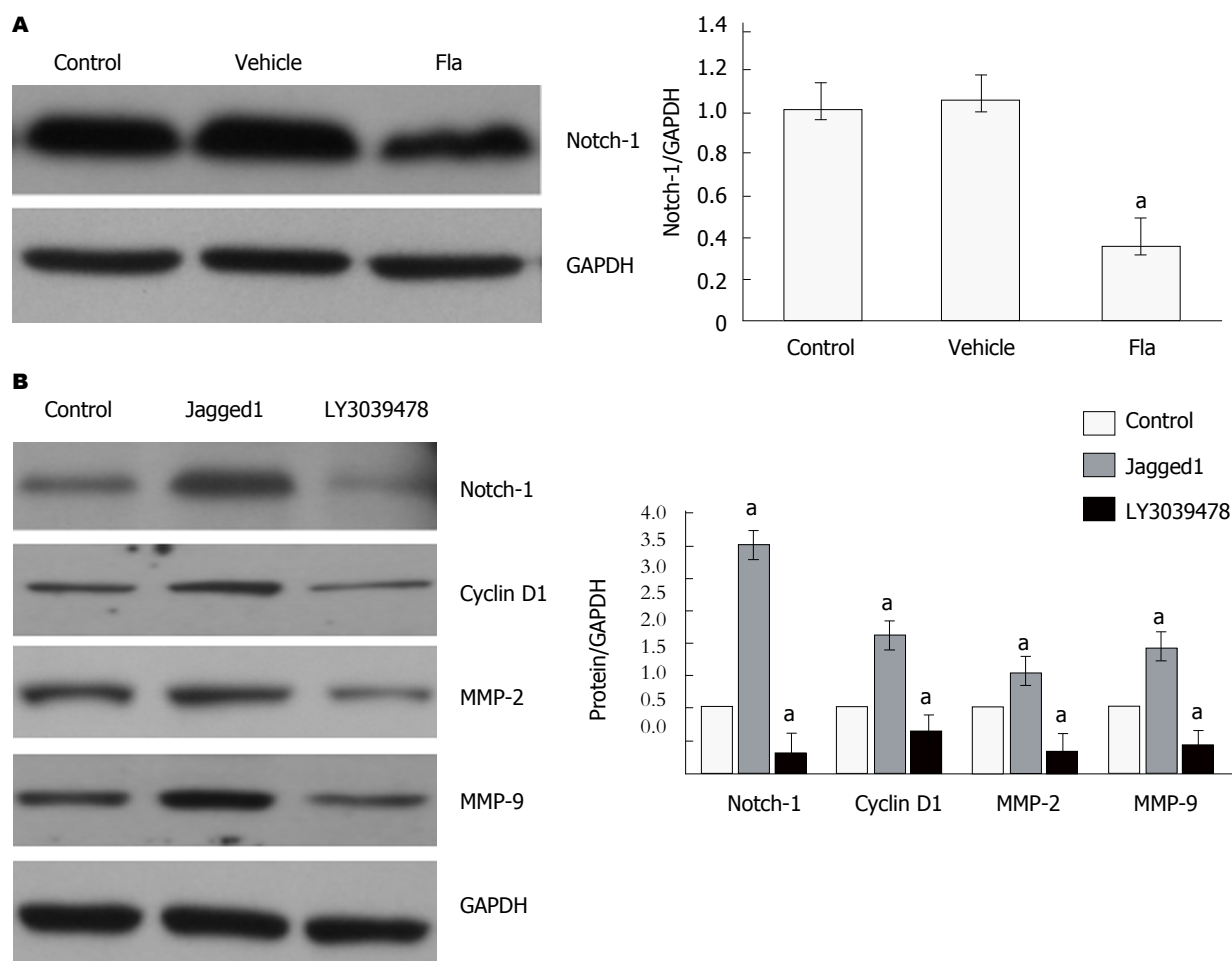


图 5 溪黄草黄酮对Notch-1信号的影响. A: 溪黄草黄酮对Notch-1蛋白表达水平的影响; B: Notch-1激动剂Jagged1和Notch-1抑制剂LY3039478分别对Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平的影响. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比, $n = 3$.

2.4 溪黄草黄酮对CyclingD1、MMP-2和MMP-9的蛋白表达的影响 免疫印迹法结果显示, 如图4所示, 与对照组相比, 给予20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮处理后, HepG2细胞中CyclingD1、MMP-2和MMP-9的蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$).

2.5 溪黄草黄酮对Notch-1信号的影响 免疫印迹法结果显示, 如图5所示, 与对照组相比, 给予20 $\mu\text{mol/L}$ 溪黄草黄酮处理后, HepG2细胞中Notch-1的蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$). 进一步, 采用Notch-1激动剂Jagged1和Notch-1抑制剂LY3039478处理细胞, 发现Jagged1能上调Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平($P < 0.05$), LY3039478能下调Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平($P < 0.05$).

3 讨论

肝癌是消化系统恶性肿瘤中常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率居消化系统恶性肿瘤的第二位, 且随着生活方式的改变和人口的老齡化呈明显上升趋势^[1]. 另外, 肝癌具有因起病隐匿, 极易发生侵袭、转移且复

发率高、预后差的特点^[3]. 因此, 研究肝癌肿瘤细胞的生长和侵袭转移机制非常必要. 为此, 本研究从HepG2细胞的细胞增殖、迁移和侵袭探讨溪黄草黄酮的抗肝癌作用.

肿瘤细胞不受控制的增殖是肿瘤发生的根本原因^[10], 所以抑制恶性肿瘤细胞增殖是治疗肿瘤的关键. 本研究首先采用CCK-8法检测溪黄草黄酮对HepG2细胞活力的影响, 发现溪黄草黄酮呈浓度依赖性抑制HepG2细胞的生长, 当浓度到达20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 抑制作用达到最大. 细胞的增殖是通过细胞周期运行完成, 而细胞周期的运行受到周期相关蛋白、激酶和激酶抑制因子共同调控的影响^[11]. 其中, Cyclin D1是G1期细胞增殖信号的关键周期蛋白, 其过度表达可致细胞增殖失控, 而抑制Cyclin D1表达可抑制细胞周期运行和细胞增殖^[12]. 因此, 本研究进一步采用Western blot检测溪黄草黄酮对HepG2细胞Cyclin D1表达的影响, 发现溪黄草黄酮能抑制HepG2细胞Cyclin D1表达.

肿瘤侵袭转移是恶性肿瘤的基本生物学特征之一, 也是绝大多数肿瘤患者死亡的重要原因之一^[13]. 本

研究采用细胞划痕实验和Transwell细胞侵袭实验检测溪黄草黄酮对HepG2细胞侵袭转移能力的影响, 发现, 溪黄草黄酮能抑制HepG2细胞侵袭转移. MMPs是一类锌依赖性的蛋白水解酶, 与肿瘤转移转移及血管重塑密切相关, 在肿瘤的侵袭转移过程中起重要作用^[14]. 因此, 本研究进一步采用Western blot检测溪黄草黄酮对HepG2细胞MMP-2和MMP-9表达的影响, 发现溪黄草黄酮能抑制HepG2细胞MMP-2和MMP-9表达.

另外, 有研究发现肝癌组织中Notch-1呈高表达, 且与肝癌的转移相关^[15]. 在肝癌细胞上, 另有研究同样发现Notch-1与其下游因子Hes1呈高表达, 上调Notch-1后, 肝癌细胞的增殖及侵袭转移能力增强^[16]. 暗示, Notch-1信号通路参与调控肝癌的增殖及侵袭转移. 本研究发现溪黄草黄酮能抑制HepG2细胞Notch-1表达. 并进一步采用, Notch-1激动剂Jagged1、Notch-1抑制剂LY3039478分别处理HepG2细胞, 发现Jagged1能上调Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平, LY3039478能下调Cyclin D1、MMP-2和MMP-9蛋白表达水平. 说明, 溪黄草黄酮通过抑制Notch-1-Cyclin D1信号通路抑制HepG2细胞增殖, 通过抑制Notch-1-MMP-2/-9信号通路抑制HepG2细胞迁移和侵袭.

总之, 溪黄草黄酮可通过抑制Notch-1信号通路抑制HepG2细胞的增殖, 迁移与侵袭. 本实验为溪黄草黄酮抗肝癌提供了重要的实验依据.

文章亮点

实验背景

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 死亡率位于所有肿瘤第三位. 且近年来, 肝癌的发病率呈上升趋势. 肝癌因起病隐匿, 大部分患者确诊时已是晚期, 且该病极易发生侵袭、转移, 手术难以根除. 肿瘤切除术及术后辅以基础化疗是标准的肝癌治疗方法. 但目前的化疗药物易出现耐药性, 导致临床上治疗效果不佳以及预后不良. 因此, 希望从祖国医学提取物筛选出毒副作用小的抗肿瘤药物.

实验动机

目前研究发现溪黄草具有抗肿瘤活性, 而不同的提取方法和提取活性部位, 溪黄草提取物的抗肿瘤活性并不一致. 溪黄草黄酮是溪黄草重要的药理活性之一, 是溪黄草水溶性总黄酮部位中活性药理活性成分. 因此, 本实验观察溪黄草黄酮对人肝癌细胞株HepG2的增殖、迁移与侵袭的作用, 并探讨其初步作用机制.

实验目标

本研究通过观察溪黄草黄酮对人肝癌细胞株HepG2的

增殖、迁移与侵袭能力的影响, 并研究初步机制. 为溪黄草黄酮作为开发为抗肝癌药物提供实验理论依据.

实验方法

本研究首先采用CCK-8法检测不同浓度溪黄草黄酮(0、1、5、10、20和40 $\mu\text{mol/L}$)对HepG2细胞活性的影响; 再使用划痕实验和Transwell侵袭实验分别检测细胞的迁移和侵袭能力; 最后采用Western blot检测Notch-1, Cyclin D1, MMP-2和MMP-9蛋白表达水平变化, 分析潜在的作用机制.

实验结果

本研究发现, 溪黄草黄酮呈浓度依赖性抑制HepG2细胞的生长, 当浓度到达20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 抑制作用达到最大; 经溪黄草黄酮干预后, HepG2细胞迁移和侵袭能力显著下降, Notch-1, Cyclin D1, MMP-2和MMP-9蛋白表达水平显著下降.

实验结论

本研究发现, 溪黄草黄酮具有抑制肝癌细胞株HepG2增殖、迁移和侵袭的作用, 其作用机制可能与溪黄草黄酮抑制Notch-1-MMP-2/-9和Notch-1-Cyclin D1信号通路相关.

展望前景

本研究发现, 溪黄草黄酮通过抑制Notch-1-MMP-2/-9和Notch-1-Cyclin D1信号通路具有抑制肝癌细胞株HepG2增殖、迁移和侵袭. 这为溪黄草黄酮在抗肝癌方面的研究指出了一个研究方向. 今后, 我们可以用溪黄草黄酮处理多种肝癌细胞系, 然后对比正常肝细胞, 检验抗肝癌的同时是否具有细胞毒性, 筛选最佳各种肝癌细胞系作用浓度; 或者尝试溪黄草黄酮是否能增强肝癌细胞对常规化疗药物的敏感性等方面的研究.

4 参考文献

- Kim SH, Park YN, Lim JH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. Characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and comparison with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 976-981 [PMID: 24909336 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.04.016]
- Tang H, Lu W, Yang Z, Jiang K, Chen Y, Lu S, Dong J. Risk factors and long-term outcome for postoperative intra-abdominal infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6795 [PMID: 28445320 DOI: 10.1097/MD.0000000000006795]
- Zeeneldin AA, Eid SM, Darweesh AD, Moneer MM, Saadeldin M. Tamoxifen compared to best supportive care in advanced hepatocellular carcinoma: A retrospective matched-cohort study. *J Egypt Natl Canc Inst* 2014; 26: 1-7 [PMID: 24565676 DOI: 10.1016/j.jnci.2013.03.005]
- Jiang D, Cho W, Li Z, Xu X, Qu Y, Jiang Z, Guo L, Xu G. MiR-758-3p suppresses proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via targeting MDM2

- and mTOR. *Biomed Pharmacother* 2017; 96: 535-544 [PMID: 29032337 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.004]
- 5 谢兴亮, 盛艳梅. 溪黄草的研究进展. *医药导报* 2011; 30: 494-497 [DOI: 10.3870/yydb.2011.04.032]
- 6 刘银花, 陈秀琴, 沈婕, 艾文利. 溪黄草水煎剂对大鼠急性肝损伤的保护作用. *山东中医杂志* 2007; 26: 565-566 [DOI: 10.3969/j.issn.0257-358X.2007.08.032]
- 7 韩坚, 钟志勇, 林煌权, 韩强, 吴清和. 溪黄草茶浸膏对化学性肝损伤的保护作用. *中药新药与临床药理* 2005; 16: 414-417 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-9783.2005.06.008]
- 8 陈源红, 曾怡, 罗艳红. 溪黄草对肝癌细胞HepG2增殖及凋亡的影响. *山东大学学报(医学版)* 2013; 51: 42-45 [DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.2013.11.009]
- 9 王佐, 王璐, 陈忠正, 劳扬, 刘杏宜, 高雄, 燕妮, 林晓蓉, 张媛媛, 李斌. 冬凌草甲素诱导小鼠肝癌细胞醌还原酶活性及其机理研究. *食品科学* 2017; 38: 193-200 [DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201707031]
- 10 Zhou X, Yang F, Yang Y, Hu Y, Liu W, Huang C, Li S, Chen Z. HBV Facilitated Hepatocellular Carcinoma Cells Proliferation by Up-Regulating Angiogenin Expression Through IL-6. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46: 461-470 [PMID: 29614505 DOI: 10.1159/000488614]
- 11 Turkekul K, Colpan RD, Baykul T, Ozdemir MD, Erdogan S. Esculetin Inhibits the Survival of Human Prostate Cancer Cells by Inducing Apoptosis and Arresting the Cell Cycle. *J Cancer Prev* 2018; 23: 10-17 [PMID: 29629344 DOI: 10.15430/JCP.2018.23.1.10]
- 12 Borello U, Berarducci B, Delahaye E, Price DJ, Dehay C. SP8 Transcriptional Regulation of Cyclin D1 During Mouse Early Corticogenesis. *Front Neurosci* 2018; 12: 119 [PMID: 29599703 DOI: 10.3389/fnins.2018.00119]
- 13 Huang L, Zhou Y, Cao XP, Lin JX, Zhang L, Huang ST, Zheng M. KPNA2 promotes migration and invasion in epithelial ovarian cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via Akt/GSK-3 β /Snail activation. *J Cancer* 2018; 9: 157-165 [PMID: 29290781 DOI: 10.7150/jca.20879]
- 14 Chien YC, Liu LC, Ye HY, Wu JY, Yu YL. EZH2 promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via regulating TIMP2-MMP-2/-9 pathway. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 422-434 [PMID: 29636998]
- 15 Han B, Liu SH, Guo WD, Zhang B, Wang JP, Cao YK, Liu J. Notch1 downregulation combined with interleukin-24 inhibits invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9727-9735 [PMID: 26361419 DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9727]
- 16 You K, Sun P, Yue Z, Li J, Xiong W, Wang J. NOR1 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration through modulating the Notch signaling pathway. *Exp Cell Res* 2017; 352: 375-381 [PMID: 28232113 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.032]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析

杨建村

杨建村, 宁海县中医医院检验科 浙江省宁海县 315600

杨建村, 副主任检验技师, 研究方向为生化方向.

作者贡献分布: 本课题由杨建村独立完成.

通讯作者: 杨建村, 副主任检验技师, 315600, 浙江省宁海县桃源街道桃源北路1299号, 宁海县中医医院检验科. tllf584nfqmq4@163.com

收稿日期: 2018-05-08

修回日期: 2018-05-27

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-06-18

Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer

Jian-Chun Yang

Jian-Chun Yang, Department of Clinical Laboratory, Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Chun Yang, Associate Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Taoyuan Road, 1299 Taoyuan Street, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China. tllf584nfqmq4@163.com

Received: 2018-05-08

Revised: 2018-05-27

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To analyze the value of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) and secreted protein acidic and rich in

cysteine (SPARC) in evaluating disease condition and prognosis of primary liver cancer.

METHODS

Fifty-four patients with primary liver cancer who underwent surgery at Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2012 to April 2014 were selected as a study group, and 25 tumor adjacent liver tissues were selected as a control group. The expression of MMP9 and SPARC in liver cancer and tumor adjacent liver tissues was detected by immunohistochemical staining. The difference in MMP9 and SPARC expression between primary liver cancer tissues and tumor adjacent liver tissues was analyzed, and the relationship between MMP9 and SPARC expression and clinicopathologic features and prognosis was also explored.

RESULTS

The strong positive rates and scores of MMP9 and SPARC expression in liver cancer tissues were significantly higher than those in tumor adjacent liver tissues ($P < 0.05$). MMP9 and SPARC expression was significantly correlated with T stage, N stage, AJCC stage, and tumor differentiation in liver cancer tissues ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that strong MMP9 and SPARC expression, T stage, N stage, and AJCC stage were independent risk factors for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients with liver cancer ($P < 0.05$). Multifactor analysis showed that strong MMP9 and SPARC expression were risk factors for OS and DFS in patients with liver cancer ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of MMP9 and SPARC in primary liver cancer tissues is significantly high, and is significantly correlated with T stage, N stage, AJCC stage, and tumor

differentiation. Strong MMP9 and SPARC expression are risk factors for OS and DFS in liver cancer, which may provide help for the evaluation of disease condition and prognosis of primary liver cancer.

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

Key Words: Matrix metalloproteinase-9; Secreted protein acidic and rich in cysteine; Primary liver cancer; Prognosis

Yang JC. Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1036-1043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1036.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1036>

摘要

目的

探讨基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在原发性肝癌病情和预后评估中的价值。

方法

选取2012-04/2014-04在宁海县中医医院进行手术的54例原发性肝癌患者作为研究组, 其中25例癌旁肝组织作为对照组, 利用免疫组织化学染色法检测两组研究对象中MMP9、SPARC的表达, 分析原发性肝癌组织和癌旁肝组织中MMP9、SPARC表达的差异, 并分析其表达与临床病理特征和预后的关系。

结果

MMP9、SPARC在肝癌组织中表达的强阳性率和评分均显著高于癌旁肝组织($P<0.05$)。MMP9的表达在原发性肝癌组织不同T分期、N分期、AJCC分期和分化程度的表达中具有统计学差异($P<0.05$)。SPARC的表达在原发性肝癌组织不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的表达中具有统计学差异($P<0.05$)。单因素分析结果显示, MMP9、SPARC强阳性表达及T分期、N分期、AJCC分期均是影响肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的独立预后因素($P<0.05$)。多因素分析结果显示, MMP9、SPARC强阳性表达是肝癌患者OS和DFS的预后因素($P<0.05$)。

结论

MMP9、SPARC在肝癌组织中表达明显较高, 且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异。MMP9、SPARC强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, 可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助。

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

关键词: 基质金属蛋白酶-9; 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; 原发性肝癌; 预后

核心提要: 原发性肝癌是全球高发的恶性肿瘤, 然而, 目前缺乏敏感的病情严重程度和预后判断指标。本研究旨在探索基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白在原发性肝癌病情严重程度和预后判断中的作用, 为肝癌患者病情和预后评估提供帮助。

杨建村. 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1036-1043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1036.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1036>

0 引言

原发性肝癌是全球范围内消化系统高发的恶性肿瘤, 是男性第五常见的恶性肿瘤、女性第九常见的恶性肿瘤, 全球每年约有50万-100万例新发肝癌^[1]。在我国, 肝癌发病率位居第四位, 死亡率位居第三位^[2], 严重威胁着人们的健康。肝癌患者首选肝切除或肝移植治疗, 然而, 大部分肝癌患者就诊时已属晚期, 仅有9%-27%的患者可进行手术治疗, 肝源的缺乏也极大的限制了肝移植的可行性^[3,4]。肿瘤的生长、浸润、转移是患者死亡的重要原因^[5-7]。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)是一种重要的基质金属蛋白酶, 可以降解细胞外基质和基质膜成分^[8,9]。富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)是一种钙结合糖蛋白, 属于基质细胞蛋白家族, 在肿瘤细胞中能够抑制细胞粘附、促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等^[10-12]。建立肝癌复发预测模型, 有利于为肝癌患者病情和预后评估提供帮助, 并为术后辅助治疗提供决策基础。本研究将探索MMP9和SPARC在原发性肝癌病情和预后评估中的价值, 并为术后辅助治疗提供理论帮助。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 在2012-04/2014-04, 收集于宁海县中医医院普外科进行肝癌切除术的54例原发性肝癌患者术后组织标本作为研究组, 其中25例癌旁肝组织(均距离肿瘤边缘大于2 cm的组织)标本作为对照组。所有组织病理类型均经两位具有10年以上工作经历的病理科专家确诊。原发性肝癌患者中肝细胞癌24例, 胆管细胞癌24例, 混合型肝细胞-胆管细胞癌6例。其中研究组男36例, 女18例, 年龄42-74岁, 平均年龄61.54岁±10.69岁。对照组男

表 1 MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁肝组织中的表达 *n* (%)

组织	<i>n</i>	MMP9		SPARC	
		强阳性	评分 (mean ± SD)	强阳性	评分 (mean ± SD)
肝癌	54	30 (55.56)	7.74 ± 3.79	31 (57.41)	7.35 ± 3.37
癌旁	25	5 (20.00)	3.02 ± 2.54	4 (16.00)	2.92 ± 2.24
<i>t/χ²</i>		8.76	6.52	11.87	6.91
<i>P</i>		0.003	<0.001	0.0006	<0.001

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白.

表 2 MMP9表达与肝癌患者临床病理特征之间的关系(*n* = 54)

参数	<i>n</i>	MMP9表达			χ^2	<i>P</i>
		阴性	弱阳性	强阳性		
年龄						
<65	24	3	7	14	0.73	0.63
≥65	30	6	7	17		
性别						
男	38	5	7	26	2.859	0.239
女	16	4	5	7		
T分期						
T2+T3	26	5	10	11	9.597	0.008
T4	28	4	2	22		
N分期						
N0	23	1	12	10	12.460	0.002
N1	31	4	3	24		
AJCC分期						
I + II	17	4	6	7	6.61	0.037
III+IV	37	5	4	28		
分化						
高分化	3	3	0	0	9.356	0.003
中低分化	51	6	13	32		
肿瘤大小						
≤3 cm	23	4	2	17	4.774	0.092
>3 cm	31	5	10	16		

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; AJCC: 美国癌症联合会.

17例, 女8例, 年龄40-72岁, 平均年龄60.83岁±10.21岁. 两组一般资料匹配良好(*P*>0.05), 具有可比性.

纳入和排除标准. 纳入标准: (1)肿瘤的原发部位为肝脏且均为R0切除; (2)正常肝组织经病理切片证实; (3)临床病理信息和随访信息完整; (4)术前未接受过放疗、化疗、射频消融治疗等其他治疗方式. 排除标准: (1)非原发性肝癌; (2)失访者.

1.2 方法 利用免疫组织化学染色(immohistochemistry, IHC)检测MMP9和SPARC在原发性肝癌组织中的表达: (1)切片首先置于60℃烘箱2 h脱蜡; (2)脱蜡和水化: 将组织芯片依次经二甲苯、二甲苯、100%乙醇、

100%乙醇、95%乙醇、85%乙醇、75%乙醇分别15 min、15 min、7 min、7 min、5 min、5 min、5 min进行脱蜡和水化, 然后置于蒸馏水中浸泡5 min; (3)抗原修复: 将1L柠檬酸钠缓冲液(pH6.0)置于不锈钢高压锅中加热煮沸; 将切片转移到切片架上, 浸泡于煮沸的柠檬酸钠缓冲液中4 min; 随后打开高压锅锅盖, 冷却至室温. (4)使用PBS在摇床上洗涤3次, 每次5 min; (5)封闭: 采用3%过氧化氢溶液在室温、避光的条件下封闭组织芯片10 min; 然后用PBS在摇床上洗涤3次, 每次5 min; (6)一抗孵育: 按一定比例稀释抗体, 滴加足量的抗MMP9(1:1000, Abcam, 美国)、抗SPARC(1:1000,

表 3 SPARC表达与肝癌患者临床病理特征之间的关系 (n = 54)

参数	n	阴性	SPARC表达		χ^2	P
			弱阳性	强阳性		
年龄					5.78	0.055
<65	24	3	3	18		
≥65	30	6	11	13		
性别					0.071	0.965
男	38	6	10	22		
女	16	3	4	9		
T分期					10.400	0.006
T2+T3	26	8	8	10		
T4	28	1	6	21		
N分期					10.157	0.006
N0	23	8	5	10		
N1	31	1	9	21		
AJCC分期					10.015	0.004
I + II	17	8	3	6		
III+IV	37	3	9	25		
分化					13.248	0.001
高分化	22	7	9	6		
中低分化	32	2	6	24		
肿瘤大小					0.279	0.870
≤3 cm	23	5	5	13		
>3 cm	31	5	7	19		

SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; AJCC: 美国癌症联合会.

Abcam, 美国)抗体于切片上, 置于湿盒中4 ℃孵育过夜; (7)取出湿盒, 复温30 min, 然后用PBS 在摇床上洗涤3 次, 每次5 min; (8)二抗孵育: 配制抗兔的二抗, 滴加足量的于切片上, 室温下孵育1 h. 然后用PBS 在摇床上洗涤3 次, 每次5 min; (9)DAB显色: 滴加DAB溶液于组织芯片上, 镜下观察染色程度, 采用蒸馏水终止染色; (10)苏木素复染5 min, 蒸馏水冲洗5 min; (11)盐酸乙醇分化3 s, 流水返蓝20 min; (12)脱水、封片: 将组织芯片依次经75%乙醇、95%乙醇、100%乙醇、二甲苯、二甲苯分别5 min、5 min、5 min、15 min、15 min 进行脱水; 风干后用中性树胶封片, 然后置于显微镜下观察.

1.3 IHC染色评分标准 IHC染色结果由两位具有10 年以上工作经历的病理科专家进行判定, 依据染色强度以及染色范围进行评分. 染色强度评分标准: 无染色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 染色范围评分标准: 0%-10%, 0分; 10%-25%, 1分; 26%-50%, 2分; 51%-75%, 3分; 76%-100%, 4分. 最终得分为染色强度和染色范围得分的乘积, 0-3分为阴性, 4-6分为弱阳性, 8-12分为强阳性.

1.4 分析指标 比较MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁

肝组织中的表达, 分析MMP9、SPARC的表达与肝癌患者临床病理特征的关系, 分析MMP9、SPARC的表达对肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的影响.

统计学处理 使用SPSS20.0统计软件对本研究数据进行分析, 计量资料表示方法为mean±SD, 采用t检验; 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验. 采用Kaplan-Meier法和COX回归分析进行生存分析, Log-rank检验两者差异性. 当 $P<0.05$ 时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁肝组织中的表达 MMP9、SPARC在肝癌组织中强阳性表达率为55.56%、57.41%, 均显著高于癌旁肝组织中强阳性表达率, 差异有统计学意义, $P<0.05$. MMP9、SPARC在肝癌组织中表达的评分均显著高于癌旁肝组织中表达的评分, 差异有统计学意义, $P<0.05$ (表1).

2.2 MMP9、SPARC的表达与肝癌患者临床病理特征的关系 MMP9的表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和分化程度的肝癌组织中具有统计学差异, $P<0.05$. SPARC的表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿

表 4 MMP9、SPARC的表达对肝癌患者总生存期和无病生存期的影响

参数	n	OS				DFS			
		单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
		χ^2	P	HR (95%CI)	P	χ^2	P	HR (95%CI)	P
年龄									
<65	24	1.899	0.168			1.130	0.288		
≥65	30								
性别									
男	38	0.039	0.844			0.000	0.984		
女	16								
T分期									
T2+T3	26	10.011	0.002	1.943 (0.709–5.327)	0.197	9.298	0.002	1.609 (0.633–4.089)	0.318
T4	28								
N分期									
N0	23	7.655	0.006	1.176 (0.462–2.998)	0.734	8.500	0.004	1.088 (0.434–2.727)	0.857
N1	31								
AJCC分期									
I + II	17	9.714	0.002	1.658 (0.382–7.196)	0.500	11.367	0.001	1.976 (0.491–7.945)	0.338
III+IV	37								
分化									
高分化	3	0.360	0.548			0.409	0.522		
中低分化	51								
肿瘤大小									
≤3 cm	23	3.337	0.068			1.032	0.310		
>3 cm	31								
MMP9表达									
阴性或弱阳性	21	7.720	0.005	3.826 (0.893–4.594)	0.041	8.073	0.003	4.120 (0.855–3.876)	0.038
强阳性	33								
SPARC表达									
阴性或弱阳性	21	8.90	0.003	4.026 (0.893–4.594)	0.039	9.70	0.001	4.820 (0.855–3.876)	0.030
强阳性	33								

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; AJCC: 美国癌症联合会; OS: 总生存期; DFS: 无病生存期.

瘤分化程度的肝癌组织中具有统计学差异, $P<0.05$ (表2和3).

2.3 MMP9、SPARC的表达对肝癌患者OS和DFS的影响 单因素分析结果显示, MMP9、SPARC表达强阳性及高T分期、N分期、AJCC分期均是影响肝癌患者OS和DFS的独立预后因素, $P<0.05$. 多因素分析结果显示, MMP9、SPARC表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, $P<0.05$. 如图1、表4所示.

3 讨论

原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 发病率高, 预后差, 5年生存率仅5%左右^[13,14]. 肝癌的侵袭和转移是预后差及患者死亡的主要原因. 在肿瘤的侵袭和转移过程中, 细胞外基质和基质膜的降解是关键的一步, 癌细胞突破细胞基质和基质膜, 浸润周围组织、转

移入血管, 从而实现肿瘤的转移^[15-18]. 目前, 有大量研究表明MMP9、SPARC与细胞外基质和基质膜的降解有关. 本研究将以MMP9、SPARC建立肝癌复发预测模型, 为肝癌患者病情和预后评估提供帮助, 并为术后辅助治疗提供决策基础.

本研究发现, MMP9在肝癌组织中表达明显较高, 强阳性率显著高于癌旁肝组织, 且MMP9表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异. 以上结果提示MMP9在肝癌中发挥促癌作用, 肝癌组织中表达明显较高可为肝癌的诊断提供帮助; MMP9表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异, 提示MMP9可能促进肿瘤侵袭、转移, 有助于病情的判断. 进一步的单因素和多因素生存分析发现, MMP9表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, 为肝癌预后的

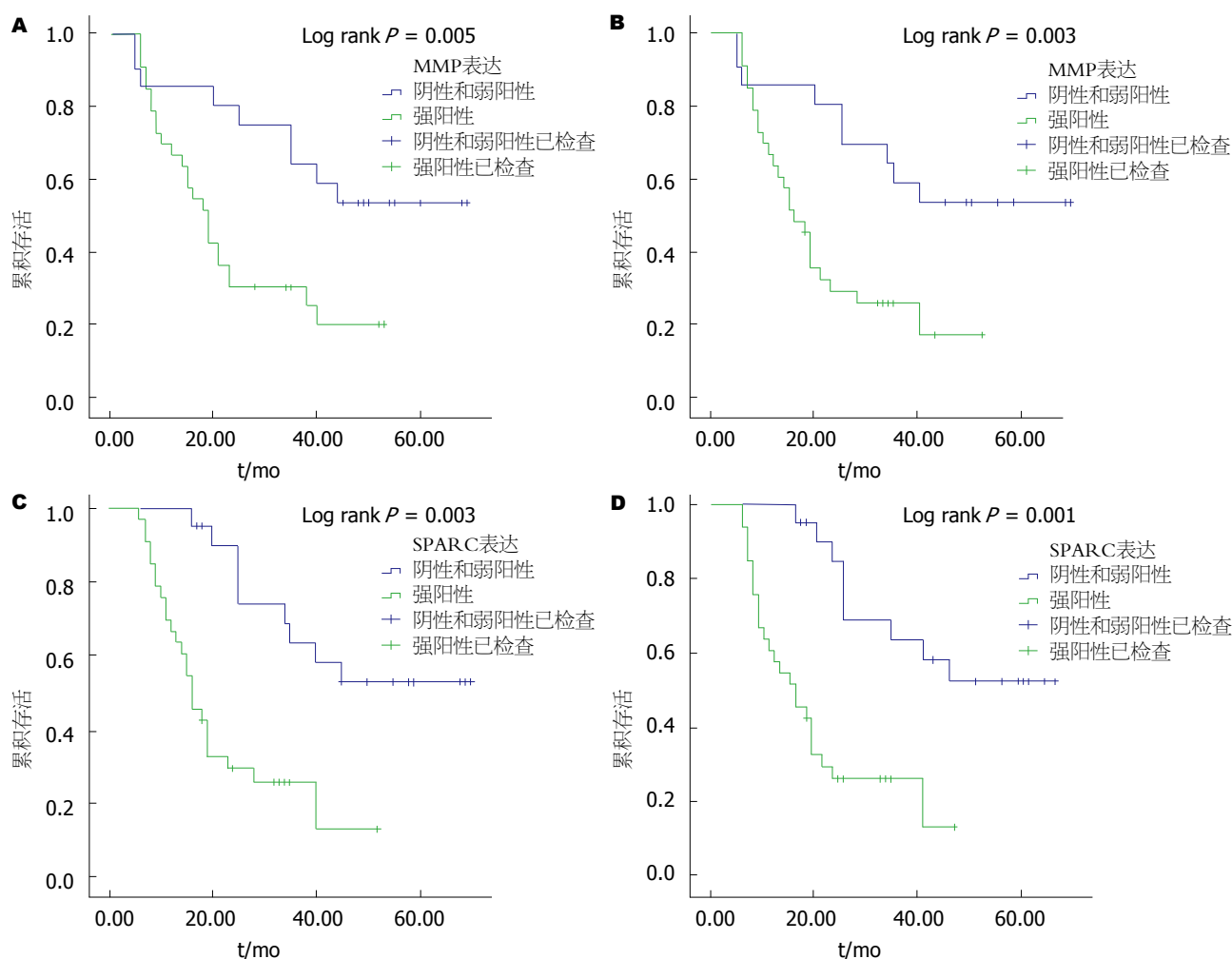


图 1 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白的表达对肝癌患者总生存期和无病生存期的影响。A: 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)表达对肝癌患者总生存期(overall survival, OS)的影响, MMP表达量越高, OS越低; B: MMP表达对肝癌患者无病生存期(disease-free survival, DFS)的影响, MMP表达量越高, DFS越低; C: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)表达对肝癌患者OS的影响, SPARC表达量越高, OS越低; D: SPARC表达对肝癌患者DFS的影响, SPARC表达量越高, DFS越低。

判断提供参考。基质金属蛋白酶是一类钙离子依赖的蛋白水解酶, 能够降解细胞外基质, MMP9是其重要的组分, 能够通过多种作用在肿瘤的侵袭和转移中发挥作用, 如破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 调节肿瘤细胞和基质的黏附, 激活血浆纤维蛋白原和层粘连蛋白-5的活性, 促进生长因子分泌等, 从而降解细胞外基质和基质膜成分, 促进肿瘤血管生成, 加速肿瘤血管生长、侵袭和转移^[19-22]。作志远等^[23]研究发现, MMP9在肝癌组织中表达明显较高, 且与肿瘤微血管形成有关, 促进肝癌侵袭和转移。此外, 黄东等^[24]研究表明, MMP9在肝癌组织中表达明显较高, 可以作为肝癌, 尤其是早期肝癌的诊断指标。上述研究结果与本实验结果相似, 进一步证实了MMP9在肝癌进展中的作用。

本研究还发现, SPARC在肝癌组织中表达强阳性率和评分均显著高于正常肝组织, 且SPARC表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌

组织中具有差异。上述结果表明SPARC在肝癌组织中表达明显较高, 可能促进肿瘤侵袭、转移, 从而为肝癌的诊断和病情判断提供帮助。进一步的单因素和多因素生存分析发现, SPARC表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, 可能为肝癌预后的判断提供参考。SPARC是一种具有多种功能的钙结合糖蛋白, 具有以下作用: 抗粘附, 促进肿瘤细胞和瘤体分离; 改变基质成分, 促进基底膜溶解和内皮细胞移动; 刺激血管生成和细胞生长; 从而促进肿瘤细胞侵袭和转移^[25-28]。江冬莲等^[29]研究发现, SPARC在结直肠癌组织中表达明显较高, 且与肿瘤分化、转移呈正相关, 提示SPARC在肿瘤的侵袭转移中发挥作用。Le等^[30]研究表达, SPARC在肝癌组织中显著高表达, 与肿瘤T分期、N分期和TNM分期呈正相关, 能够促进肿瘤细胞侵袭和转移。

总之, MMP9和SPARC在肝癌组织中表达均明显较高, 且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分

化程度的肝癌组织中具有差异,是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可辅助建立肝癌复发预测模型,为肝癌患者病情和预后评估提供帮助,并为术后辅助治疗提供决策基础。

文章亮点

实验背景

原发性肝癌在我国发病率高,大部分患者就诊时已属于晚期,患者预后差,寻找原发性肝癌早期诊断、病情严重程度、预后评估的分子标志具有重大意义。已有学者发现基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在原发性肝癌患者中表达明显升高,但MMP9、SPARC在原发性肝癌早期诊断、病情严重程度、预后评估中的作用尚不清楚。

实验动机

本研究采用原发性肝癌和癌旁正常肝组织进行免疫组化检测MMP9、SPARC的表达,并分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系,旨在为临床判断提供客观参考。

实验目标

本研究通过检测原发性肝癌和癌旁正常肝组织中MMP9、SPARC的表达,并分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系,为临床判断提供客观参考。

实验方法

本研究选取于我院进行肝癌切除术的54例原发性肝癌患者术后组织标本作为研究组,其中25例癌旁肝组织(均距离肿瘤边缘大于2 cm的组织)标本作为对照组。经两位具有10年以上工作经历的病理科专家确诊病理分级,并采用免疫组化方法检测MMP9、SPARC的表达,分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系。本研究的独特之处在于从临床标本着手研究MMP9、SPARC的表达与患者病情严重程度和预后的关系。

实验结果

MMP9、SPARC强阳性表达是肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的预后因素($P<0.05$)。

实验结论

本研究检测了原发性肝癌和癌旁组织中MMP9、SPARC的表达并分析其表达与患者病情严重程度和预

后的关系,这是此前业内学者所未曾涉及到的;通过本研究结论,证实了MMP9、SPARC在肝癌组织中表达明显较高,且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异。MMP9、SPARC强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助。

展望前景

本研究得出了MMP9、SPARC在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异,且其强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助的结果,但是该研究结果应用于临床还有一段不短的路要走,还需要更多的临床实验进一步完善此结果。

致谢

感谢我院普外科各位老师对我的帮助,感谢病理科2位专家对免疫组化染色评分的判定!

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Cho YK. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1835-6; author reply 1836-7 [PMID: 18691196 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01959_3.x]
- 4 Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006; 59: 432-441 [PMID: 16690240 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.03.007]
- 5 刘敏, 曾霞, 侯恩存, 王树声. Glypican3、MMP-9和MMP-14在原发性肝癌中的表达与临床意义. *重庆医学* 2014; 2: 173-176 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.02.016]
- 6 刘永伟, 吴向民. 血清AFP、CA199和CEA水平在肝癌诊断和预后中的作用. *检验医学* 2017; 32: 406-409 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2017.05.014]
- 7 刘毅, 王进, 陈雨信, 徐克森, 李海林. 基质金属蛋白酶-9在小鼠肝脏部分缺血再灌注并肝细胞癌门静脉转移模型中的表达及临床意义. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 810-815 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.11.012]
- 8 肖英, 程爱兰. 细胞骨架在肿瘤侵袭转移中的研究进展. *中国肿瘤临床* 2016; 43: 1007-1011 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.22.828]
- 9 赵国军, 黄俊星. PEDF、CCR7和MMP9在食管癌中的研究进展. *现代肿瘤医学* 2014; 8: 1951-1954 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.08.65]
- 10 韩玮, 徐旋旋, 何大伟, 曹方, 丁厚中. SPARCL1基因对肝癌SMC-7721细胞增殖与凋亡的影响. *江苏大学学报(医学版)* 2016; 4 [DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y160076]

- 11 朱璐, 金平. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白与恶性肿瘤. 国际肿瘤学杂志 2010; 37: 504-507 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2010.07.008]
- 12 华红伟, 姜峰, 胡薇薇, 李静, 丁罡. 肝癌细胞中SPARC表达及其与糖酵解作用的相关性. 实用癌症杂志 2014; 9: 1045-1049 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2014.09.001]
- 13 Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 394-399 [PMID: 23070690 DOI: 10.3322/caac.21161]
- 14 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458 [PMID: 20628345 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.100]
- 15 李振宇, 王伟林, 方哲平. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子CD147和基质金属蛋白酶9在肝癌中的表达及其临床意义. 肿瘤 2010; 30: 215-219 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2010.03.009]
- 16 邱峰, 费建平, 陆艺, 姜保成. miR-26a对肝癌细胞侵袭迁移能力的影响及初步机制的研究. 现代肿瘤医学 2016; 24: 878-881 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.06.008]
- 17 曹宽, 鲍仲明, 周新宇, 贾广宇, 张斌, 温泉, 王人颢. 乙型肝炎病毒X蛋白对肝癌细胞侵袭与迁移能力的作用及机制. 中华消化外科杂志 2017; 16: 177-182 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.013]
- 18 李聪, 邢秀亚, 张巍, 李京华, 王璇, 张洪海, 杨耿侠, 生守鹏, 孙玉. 肝癌中星形细胞上调基因1作用于microRNA-885-5p/基质金属蛋白酶9信号通路促进肝癌转移的机制研究. 中华消化外科杂志 2016; 15: 161-167 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.02.010]
- 19 程欣, 黄颖, 刘宁. 基质金属蛋白酶-9与结直肠癌. 国际肿瘤学杂志 2016; 43: 538-540 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.07.015]
- 20 刘瑞枝. 基质金属蛋白酶-9/基质金属蛋白酶-26在子宫内膜样腺癌中的表达与相关分析. 中国药物与临床 2016; 16: 1143-1146 [DOI: 10.11655/zgywylc.2016.08.017]
- 21 张秀景. 口腔恶性肿瘤中基质金属蛋白酶-9的功能变化. 安徽医药 2017; 21: 1172-1175 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.002]
- 22 陈丹, 王凯冰, 李加柱, 隋红. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战. 中国肿瘤 2017; 26: 203-209 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A008]
- 23 仵志远, 姜德清, 郝占伟. CD147和基质金属蛋白酶-9在肝细胞肝癌中的表达与微血管生成的相关性. 蚌埠医学院学报 2015; 40: 450-452 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.04.010]
- 24 黄东, 刘丹, 孙敏, 李恒, 陈秋菊, 陈登刚. 原发性肝癌组织基质金属蛋白酶-9和磷脂酰乙醇蛋白聚糖-3表达及临床病理意义. 中华实验外科杂志 2016; 33: 2200-2202 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.09.042]
- 25 黄海波, 赵燕, 杨树军. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白在食管癌中的研究进展. 国际肿瘤学杂志 2014; 41: 918-921 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2014.12.013]
- 26 冯颖, 杨雪, 王宪波. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白与原发性肝癌发生发展的关系. 临床肝胆病杂志 2018; 4: 419-423 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.045]
- 27 欧阳吟月, 乐勇, 张永法, 郭荣平, 石明. SPARC1在肝癌中的表达及其临床意义. 实用癌症杂志 2016; 31: 701-703 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.05.002]
- 28 郑向文, 李文省, 刘景峰. 肝细胞肝癌组织中Bcl-2核表达和SPARC表达临床意义的探讨. 中国现代医学杂志 2013; 23: 58-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2013.24.013]
- 29 江冬莲, 曹仕琼, 江燕丽. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白、基质金属蛋白酶-2在结直肠癌和结直肠腺瘤中的表达及其临床意义. 临床内科杂志 2017; 34: 345-348 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.05.019]
- 30 Le Bail B, Faouzi S, Boussarie L, Guirouilh J, Blanc JF, Carles J, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Rosenbaum J. Osteonectin/SPARC is overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 1999; 189: 46-52 [PMID: 10451487 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



有消化道症状糖尿病患者近端胃功能与血糖的关系

张月霞, 蓝宇

张月霞, 蓝宇, 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035

张月霞, 主治医师, 主要从事消化动力及糖尿病胃轻瘫相关研究.

作者贡献分布: 此课题由蓝宇教授指导; 张月霞负责研究过程、数据整理及论文写作; 蓝宇与张月霞对此文所作贡献均等.

通讯作者: 蓝宇, 教授, 主任医师, 100035, 北京市西城区新街口东街31号, 北京积水潭医院消化内科. 13621014609@163.com
电话: 010-58398289

收稿日期: 2018-03-22

修回日期: 2018-05-10

接受日期: 2018-05-19

在线出版日期: 2018-06-18

Relationship between proximal gastric function and blood glucose in diabetic patients with and without gastrointestinal symptoms

Yue-Xia Zhang, Yu Lan

Yue-Xia Zhang, Yu Lan, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, the Fourth Medical College of Peking University, Beijing 100035, China

Correspondence to: Yu Lan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, the Fourth Medical College of Peking University, Beijing 100035, China. 13621014609@163.com

Received: 2018-03-22

Revised: 2018-05-10

Accepted: 2018-05-19

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of blood glucose on proximal stomach function in diabetic patients with and without

gastrointestinal symptoms.

METHODS

Fifty-four patients with DM were included in this study, including 24 males and 30 females, with a mean age of 61.3 ± 11.9 years. None of the subjects had any organic gastrointestinal disease. The patients were divided into two groups: those with gastrointestinal symptoms ($n = 28$) and those without ($n = 26$). Water load test was performed to determine the function of the proximal stomach. Fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG), and glycated hemoglobin (GHb) were also measured.

RESULTS

FBG and GHb were significantly higher in patients with gastrointestinal symptoms than in those without ($P < 0.05$). There was a negative correlation between threshold drinking volume and FBG, PBG, or GHb in patients with gastrointestinal symptoms ($r = -0.44, -0.46$, and -0.64 , respectively, $P < 0.05$). There was a negative correlation between satiety drinking volume and PBG or GHb ($r = -0.46$ and -0.60 , respectively).

CONCLUSION

High blood glucose might play a role in proximal gastric dysfunction in diabetic patients.

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

Key Words: Diabetes mellitus; Dyspepsia; Proximal stomach; Blood glucose

Zhang YX, Lan Y. Relationship between proximal gastric function and blood glucose in diabetic patients with and without gastrointestinal symptoms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1044-1048 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1044.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1044>

摘要

目的

观察有无消化道症状糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者近端胃功能特点; 了解有或无消化道症状的DM患者血糖控制情况; 研究血糖对DM患者近端胃功能的互相影响。

方法

54例DM患者, 男性24人, 女性30人, 平均年龄61.3岁 \pm 11.9岁, 所有受试者均除外胃肠道器质性疾病, 根据DM上消化道症状的有无将之分为二组: 无消化道症状DM组($n=26$)及有胃肠症状DM组($n=28$), 受试者行饮水试验, 并用B超分别测量两次饮水后近端胃及远端胃的周长与面积; 同一天测空腹、餐后血糖及糖化血红蛋白。

结果

(1)有胃肠症状组饮水差值、胃底面积差值、胃底周长差值显著低于无症状组, 其饱感阈值饮水量、最大耐受饮水量显著低于无症状组; (2)有胃肠症状组空腹血糖及糖化血红蛋白明显高于无症状组; (3)有症状组饱感阈值与空腹血糖、餐后血糖及GHb均成负相关; 最大耐受饮水量与餐后血糖及GHb值成负相关。

结论

DM患者存在近端胃功能损害; 有上消化道症状DM患者血糖控制情况差于无症状组; 血糖控制不良可能影响患者近端胃功能。

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

关键词: 糖尿病; 消化不良; 近端胃; 血糖

核心提要: 糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者近端胃功能损害与上消化道症状及血糖控制情况明显相关, 互相影响。研究三者之间的关系, 以期通过控制血糖, 改善胃肠道症状, 或通过治疗胃肠道症状, 改善近端胃功能, 使DM患者血糖得到更好控制。

张月霞, 蓝宇. 有消化道症状糖尿病患者近端胃功能与血糖的关系. 世界华人消化杂志 2018; 26(17): 1044-1048 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1044.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1044>

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者长期高血糖可导致机体上持久不可逆的功能和结构改变, 胃肠功能紊乱是其中一种, 临床可表现为腹胀、早饱、恶心、呕

吐、上腹痛等症状。以往研究发现消化道症状的出现不仅与动力因素有关^[1,2], 也与近端胃的适应性功能障碍以及感知功能异常相关^[3,4]。消化道症状的出现是否会影响血糖的控制, 以及血糖控制不良对近端胃功能的影响鲜见相关报道。电子恒压器法是检测近端胃功能的“金标准”^[5], 但因各种原因, 其应用受到一定限制, 近年饮水负荷实验(water load test, WLT)联合B超检查因其方便, 与恒压器法相关性好, 无创伤且符合生理状态而逐渐被越来越多的研究者采用, 并逐渐应用于临床检查。

本研究将DM患者根据上消化道症状情况进行分组, 分别检测DM患者的近端胃功能并同时检测血糖指标, 以探索它们之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 54例DM患者, 男性24例, 女性30例, 年龄43-76岁, 平均年龄61.3岁 \pm 11.9岁, 所有患者均为门诊就诊患者, 均符合2016年ADA诊断标准^[6]即症状加空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或OGTT2 h ≥ 11.1 mmol/L的2型DM患者。均除外消化性溃疡、肿瘤等器质性消化系统疾病。

入选的DM患者在进行检查前要签知情同意书, 填写消化道症状评分表, 其胃肠道症状包括上腹不适、上腹胀、上腹痛、嗝气、早饱、恶心、呕吐、返酸、烧心等, 并分别对上述症状进行4分法评分, 按严重程度计0-3分: 0分为无症状; 1分为轻度, 症状轻, 需注意才能感觉到; 2分为中度, 自觉症状明显, 但不影响工作生活; 3分为重度, 自觉症状明显, 影响工作生活。按频度计0-3分: 0分为不发作; 1分为每周发作1-3次; 2分为每周发作4-6次; 3分为 >1 次/d或持续。胃肠道症状总积分由每项不适症状的频度与程度求和确定, 积分 ≥ 6 分者纳入有症状组。

54例DM患者据上消化道症状的有无分为两组, 1. 无上消化道症状DM组(26例)。2. 有上消化道症状DM组(28例, 症状积分 ≥ 6 分)。

1.2 方法 近端胃功能测定, 采用水负荷试验(为减少误差, 每次均由同一位高年资大夫测量B超值), 受试者空腹8 h以上, 以100 mL/20 s的速度饮37 °C白开水, 分别记录出现饱感时的饮水量(阈值饮水量)和饮至不能再饮或出现不适症状时的饮水量(饱足饮水量)。达到阈值和饱足饮水量时, 以LOGIQ9型B超(美国GE公司)分别测量并计算出近端胃(胃底)和远端胃(胃窦)的横截面积和周长, 计算饱足与阈值饮水量时近、远端胃周长和面积变化的差值。

血糖检测, 试验当日, 每例患者均进行HbA1c检

表 1 有症状组与无症状组糖尿病组血糖指标比较

分组	<i>n</i>	FBG (mmol/L)	PBG (mmol/L)	GHb (%)
无症状组	26	7.2 ± 1.1	9.2 ± 2.5	6.3 ± 0.7
有症状组	28	8.7 ± 2.8 ^a	11.0 ± 4.3	7.55 ± 1.7 ^a

^a*P*<0.05, 与无症状组比较. FBG: 空腹血糖; PBG: 餐后血糖(2 h); GHb%: 糖化血红蛋白%.

表 2 有症状组与无症状组近端胃功能与血糖的关系

分组	饱感阈值	最大耐受	饮水差值	S底差	S窦差	C底差	C窦差
有症状组							
FBG	-0.44 ^a	-0.39	-0.21	-0.05	-0.26	0.06	0.00
PBG	-0.46 ^a	-0.46 ^a	-0.33	-0.26	0.03	-0.12	0.29
GHb%	-0.64 ^a	-0.60 ^a	-0.39	-0.32	-0.11	-0.08	0.11
无症状组							
FBG	0.17	0.01	-0.25	-0.03	0.06	0.03	0.13
PBG	0.22	0.20	-0.10	0.25	-0.11	0.27	-0.12
GHb%	-0.19	-0.27	-0.30	0.03	-0.31	0.10	-0.26

^a*P*<0.05, 与无症状组比较. FBG: 空腹血糖; PBG: 餐后血糖(2 h); GHb%: 糖化血红蛋白%.

测, 并分别测空腹及餐后2 h患者血糖水平, 采用快速血糖测定方法, 取患者指尖血一滴于血糖试纸上, 即可读取血糖数值.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件, 计量资料的分析采用*t*检验或单因素方差分析, 相关性分析采用直线回归分析, *P*<0.05为差异有显著性

2 结果

2.1 不同组DM患者血糖特点 有症状DM组与无症状组比较, 空腹血糖、糖化血红蛋白较无症状DM组明显升高(*P*<0.05), 有症状组餐后血糖也较无症状组高, 但无统计学意义(*P* = 0.06)(表1).

2.2 血糖对近端胃功能的关系 有症状DM组中, 空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白与饱感阈值饮水量成负相关, 相关系数分别为-0.44, -0.46, -0.64(*P*<0.05). 餐后血糖、糖化血红蛋白与最大耐受饮水量成负相关, 相关系数分别为-0.46, -0.60(*P*<0.05). 空腹血糖与最大耐受饮水量有相关趋势, 但未达统计学标准(*P* = 0.06, *r* = -0.39), 未发现血糖与饮水差值及B超测得的各近端胃指标相关; 无症状DM患者中, 血糖各指标与近端胃功能各指标均无相关性(表2).

3 讨论

DM患者长期高血糖可导致胃肠道结构及功能紊乱, 以往对导致上述胃肠功能障碍的动力因素研究较多, 但

并非所有的胃肠症状均由运动功能障碍导致, 部分患者与近端胃的适应功能障碍及感知功能异常有关, 蓝宇教授曾用核素法测定不同阶段DM大鼠的胃排空, 发现早期DM大鼠近端胃排空加速, 远端胃充盈时间缩短, 而后期较前期减慢^[7], 其也对不同阶段DM患者行核素胃排空, 发现早期无胃肠症状及并发症的DM患者近端胃排空速率明显增加, 与动物实验一致^[8], 张月霞、蓝宇等^[9]在饮水负荷实验研究中, 发现DM患者近端胃对饮水后体积扩张的适应性舒张功能减退, 与Undeland等^[10]的研究显示DM时气囊扩张不能引起胃底正常松弛的结果相一致. DM引起近端胃功能障碍的原因很多, 其中对自主神经损伤引起损伤研究较多^[11,12], 对高血糖本身引起近端胃功能障碍研究较少. 曾有高血糖对DM胃动力影响的报道, 示高血糖可影响胃电起步点, 使胃电节律紊乱, 胃窦收缩减弱, 减慢DM患者胃排空^[13,14], 而Camilleri^[15]和柯美云等^[16]研究示不同阶段血糖对胃排空的影响不同, 早期血糖越高, 排空越快, 中期影响因素较多, 作用结果不定, 后期神经病变重, 不可逆, 胃排空延缓, 而血糖水平的高低已不是主要的影响因素. 但关于血糖对近端胃功能的影响尚未见相关报道. 本试验对近端胃功能与血糖各指标行相关性分析, 发现, 有症状组患者饱感阈值与空腹血糖, 餐后血糖及糖化血红蛋白成负相关, 即血糖值越高, 患者阈值饮水量减少, 可以说明, 长期的高血糖是造成全身各种并发症的始动因素, 包括近端胃功能异常. 但血糖对

近端胃功能的直接影响尚无明确的解释, 可能与血糖影响胃肠激素及神经递质的释放有关. 同时血糖升高, 阈值饮水量及最大耐受饮水量减少, 即胃的容受性与感觉阈值均下调, 患者进食量减少, 限制血糖进一步升高, 对机体是一种负反馈调节.

本研究发现有症状组空腹血糖及糖化血红蛋白均显著高于无症状组, 入选的患者均已明确诊断DM, 并已对血糖进行干预和监测, 说明消化道并发症的出现, 影响食物的吸收及药物的药代动力学, 使药物与进食后血糖高峰不匹配, 造成血糖控制不良. 也说明DM患者随着病程延长, 胰岛破坏逐渐加重, 并发症逐步出现(包括消化道并发症), 均对血糖产生不利的影响.

进一步研究DM消化道症状与近端胃功能的关系, 并了解其与血糖的相互影响, 以期通过控制血糖, 改善胃肠道症状, 或治疗胃肠道症状, 改善近端胃功能, 使DM患者血糖得到更好控制, 对临床治疗有较好的指导意义.

文章亮点

实验背景

糖尿病(diabetes mellitus, DM)胃肠功能紊乱临床可表现为腹胀、早饱、恶心、呕吐、上腹痛等症状. 以往研究发现消化道症状的出现不仅与动力因素有关, 也与近端胃的适应性功能障碍以及感知功能异常相关, 消化道症状的出现是否会影响血糖的控制, 以及血糖控制不良对近端胃功能的影响鲜见相关报道.

实验动机

本研究根据症状严重程度分组, 分别检测DM患者的近端胃功能并同时检测血糖指标, 以探索三者之间的关系. 以期通过控制血糖, 改善胃肠道症状, 或治疗胃肠道症状, 改善近端胃功能, 使DM患者血糖得到更好控制.

实验目标

观察有无消化道症状DM患者近端胃功能特点, 了解DM患者血糖控制情况, 研究血糖对DM患者近端胃功能的互相影响.

实验方法

受试者行饮水试验联合B超测量近端胃功能, 具有无创及符合生理的优点.

实验结果

有胃肠症状组近端胃功能测得值显著低于无症状组;

有胃肠症状组空腹血糖及糖化血红蛋白明显高于无症状组; 有症状组饱感阈值与空腹血糖、餐后血糖及GHb均成负相关; 最大耐受饮水量与餐后血糖及GHb值成负相关.

实验结论

DM患者存在近端胃功能损害, 有上消化道症状DM患者血糖控制情况差于无症状组, 而血糖控制不良可能影响患者近端胃功能.

展望前景

长期的高血糖是造成全身各种并发症的始动因素, 包括近端胃功能异常. 同时血糖升高, 近端胃功能减退, 患者进食量减少, 限制血糖进一步升高, 对机体是一种负反馈调节. 消化道并发症的出现, 影响食物的吸收及药物的药代动力学, 使药物与进食后血糖高峰不匹配, 造成血糖控制不良. 也说明DM患者随着病程延长, 胰岛破坏逐渐加重, 并发症逐步出现(包括消化道并发症), 均对血糖产生不利的影响. 进一步研究DM消化道症状与近端胃功能的关系, 并了解其与血糖的相互影响, 以期通过控制血糖, 改善胃肠道症状, 或治疗胃肠道症状, 改善近端胃功能, 使DM患者血糖得到更好控制, 对临床治疗有较好的指导意义.

参考文献

- 1 柯美云. 胃肠功能和动力障碍研究进展. 现代消化及介入诊疗 2004; 1: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2004.01.001]
- 2 Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 499-505 [PMID: 26406565 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000220.]
- 3 张月霞, 蓝宇. 有上消化道症状的糖尿病患者近端胃功能受损情况分析. 中华全科医师杂志 2016; 15: 205-207 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2016.03.013]
- 4 Troncon LE, Rosa-e-Silva L, Oliveira RB, Iazigi N, Gallo L Jr, Foss MC. Abnormal intragastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1421-1429 [PMID: 9690375]
- 5 Ang D. Measurement of gastric accommodation: a reappraisal of conventional and emerging modalities. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 287-291 [PMID: 21624107 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01690.x]
- 6 Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Comment on American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 1): S52-S59. *Diabetes Care* 2016; 39: e86-e87 [PMID: 27222559 DOI: 10.2337/dc15-2829]
- 7 蓝宇, 柯美云, 侯敏, 郭建强, 陈杰, 梁晓春. 糖尿病大鼠胃肌间神经丛及平滑肌的形态改变. 中国糖尿病杂志. 2003; 11: 395-398 [DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2003.06.005]
- 8 蓝宇, 柯美云, 朱朝晖, 李方, 谷成明. 糖尿病不同阶段胃运动功能的临床研究. 中华消化杂志 2001; 21: 716-719 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2001.12.004]
- 9 张月霞, 蓝宇. 糖尿病消化不良患者症状及其与近端胃功能的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2192-2194 [DOI: 10.3969/

- j.issn.1009-3079.2009.21.014]
- 10 Undeland KA, Hausken T, Gilja OH, Aanderud S, Berstad A. Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 236-241 [PMID: 9548614]
- 11 Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia* 2016; 59: 404-408 [PMID: 26643877 DOI: 10.1007/s00125-015-3831-1]
- 12 张月霞, 蓝宇. 不同时期糖尿病患者自主神经功能及其对近端胃功能的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4534-4538 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i29.4534]
- 13 Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Prognosis of diabetic gastroparesis--a 25-year evaluation. *Diabet Med* 2013; 30: e185-e188 [PMID: 23350946 DOI: 10.1111/dme.12147]
- 14 Schwartz JG, Green GM, Guan D, McMahan CA, Phillips WT. Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 468-471 [PMID: 8732711]
- 15 Camilleri M. Advances in diabetic gastroparesis. *Rev Gastroenterol Disord* 2002; 2: 47-56 [PMID: 12122960]
- 16 柯美云, 蓝宇. 糖尿病胃肠并发症的动力障碍及其机制. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 164-165 [DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2003.03.002]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

高脂血症性急性胰腺炎患者进行早期降脂治疗的临床效果

覃艳琼, 沈莹, 万鸿

覃艳琼, 沈莹, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院老年病科
湖北省武汉市 430077

万鸿, 黄冈市中心医院肿瘤科 湖北省黄冈市 438000

覃艳琼, 主治医师, 研究方向为老年病.

作者贡献分布: 本文写作及数据、课题设计、研究过程及数据分析均由覃艳琼、沈莹及万鸿共同完成.

通讯作者: 沈莹, 主治医师, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院老年病科. 2620268@qq.com

收稿日期: 2018-03-26

修回日期: 2018-04-28

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-18

Clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis

Yan-Qiong Qin, Ying Shen, Hong Wan

Yan-Qiong Qin, Shen Ying, Department of Geriatrics, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Hong Wan, Department of Oncology, Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, Hubei Province, China

Correspondence to: Ying Shen, Attending Physician, Department of Geriatrics, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuchang District, Yanhu Dadao, Wuhan 430077, Hubei Province, China. 2620268@qq.com

Received: 2018-03-26

Revised: 2018-04-28

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) to provide a basis for the clinical use of various lipid-lowering therapies in patients with HLP.

METHODS

Two hundred and ninety patients with HLAP randomly selected between January 2014 and July 2016 were divided into a control group and a study group. Both groups were given conventional treatment, and the study group additionally underwent secondary membrane separation plasmapheresis. All patients were treated for one month. The rating scores [Ramson, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), and modified computed tomography severity index (MCTSI)], blood rheology parameters (high cut whole blood viscosity, low cut whole blood viscosity, specific plasma viscosity, fibrinogen, hematocrit, platelet aggregation rate, and erythrocyte sedimentation rate), and specific indicators [serum amylase, urine amylase, serum calcium, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were compared between the two groups of patients.

RESULTS

After treatment, correlation analysis showed that serum triglycerides were significantly correlated with Ramson score, APACHE II score, MCTSI score, whole blood viscosity, high shear whole blood viscosity, blood plasma viscosity, fibrinogen, hematocrit, platelet aggregation rate, erythrocyte sedimentation rate, serum amylase, urinary amylase, blood calcium, IL-6, and TNF- α in HLP patients ($P < 0.05$). Ranson score, APACHE II score, Balthazar CT score, whole blood viscosity, high shear whole blood

viscosity, plasma viscosity, fibrinogen, hematocrit, platelet aggregation rate, erythrocyte sedimentation rate, serum amylase, urinary amylase, blood calcium, IL-6, and TNF- α differed significantly between before and after treatment in both groups ($P < 0.05$). After treatment, Ranson score, APACHE II score, Balthazar CT score, whole blood viscosity, high shear whole blood viscosity, hematocrit, serum amylase, urinary amylase, IL-6, and TNF- α were significantly better in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Serum triacylglycerol levels were significantly decreased in both groups after treatment. Serum triacylglycerol level in the study group ($0.31 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$) was significantly higher than that in the control group ($0.62 \text{ mmol/L} \pm 0.11 \text{ mmol/L}$; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Early lipid-lowering therapy is more effective than conventional treatment in patients with HLP and worthy of clinical application.

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

Key Words: Hyperlipidemic acute pancreatitis; Early; Lipid-lowering therapy

Qin YQ, Shen Y, Wan H. Clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1049-1055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1049.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1049>

摘要

目的

了解高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLP)患者进行早期降脂治疗的临床效果, 为各种降脂治疗方法应用于HLP患者提供理论经验。

方法

随机抽取2014-01/2016-07之间, 对290例高脂血症性胰腺炎患者进行研究, 根据其入院单双日均分为对照组(常规治疗)和实验组(常规疗法基础上采用二次膜分离血浆置换), 均进行为期1 mo的治疗, 比较两组患者量表评分[Ramson、急性生理和慢性健康状况评分系统评分(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II)、MCTSI量表]; 血流流变学指标(高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率); 特异性指标[血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)]的差异。

结果

治疗后, HLP患者血清甘油三酯含量与其他指标(Ramson评分、APACHE II评分、MCTSI评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α)进行相关性分析, 均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后比较, 实验组和对对照组之间Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血细胞比容、血清淀粉酶、尿淀粉酶、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且实验组患者各项评分均好于对照组。两组患者治疗后, 血清三酰甘油均有明显下降, 实验组 $0.31 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$ 患者治疗后血清三酰甘油高于对照($0.62 \text{ mmol/L} \pm 0.11 \text{ mmol/L}$), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

对HLP患者进行早期降脂治疗, 相比常规治疗方法的疗效更好, 值得在临床上推广应用。

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

关键词: 高脂血症性急性胰腺炎; 早期; 降脂治疗

核心提要: 严重的高脂血症是急性胰腺炎的独立危险因素, 对患有高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLP)患者进行早期降脂治疗具有非常重要的意义。本研究使用新型治疗技术对HLP患者血清进行置换, 探讨早期降脂对HLP的治疗效果。

覃艳琼, 沈莹, 万鸿. 高脂血症性急性胰腺炎患者进行早期降脂治疗的临床效果. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1049-1055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1049.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1049>

0 引言

随着人们饮食结构及生活方式的改变, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLP)的发病率和病死率逐年升高^[1]。Klatskin(1952年)提出, 高脂血症是高脂胰腺炎发生和发展的重要病因, 由于高脂血症常见于应激和炎性反应时, 所以高脂血症即是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的原发病因, 又是AP常见并发症, 两者呈现出显著双向相关性^[2,3]。有研

究显示, HLP以血清三酰甘油(triglyceride, TG)升高为主, 而与血清胆固醇无关^[4-6]。有学者研究显示, 与其他病因的AP相比, HLP的严重程度和并发症发生率更高, 且严重的高脂血症是复发性胰腺炎和AP的独立危险因素, 但在临床实践中常会误判^[7-9]。因此, 对患有HLP患者进行早期降脂治疗具有非常重要的意义。2014-01/2016-07之间, 在我院消化内科进行住院治疗的145例高脂血症性胰腺炎患者, 采用二次膜分离血浆置换等方法进行为期1 mo的治疗, 并检测相关指标, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2014-01/2016-07在我院消化内科进行住院治疗的290例高脂血症性胰腺炎患者。诊断标准^[10]: 参照《中国急性胰腺炎诊断指南(2013年)》中对HLP的具体诊断方法: 符合疾病呕吐、腹痛等临床表现, 患者血清甘油三酯浓度大于11.30 mmol/L或者血清甘油三酯浓度处于5.65-11.30 mmol/L之间, 同时要求患者血清呈现为乳糜状。

血浆置换仪器为IQ全自动血浆净化仪(日本), 抗凝剂为低分子肝素钠(剂量4000-6000 IU), 置换液为自配溶液(4 L/h, 180 mL/min)。

纳入标准: 患者急性发病, 48 h内入院治疗; 排除有胆石症的患者; 患者无药物禁忌; 患者无严重并发症; 一般情况可, 无严重并发症。

排除标准: 排除临床资料不完整的患者; 排除胆源性的HLP患者; 排除有胆管手术史或疾病史的患者; 排除有肾功能不全、心肺功能不全或恶性肿瘤的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 对照组: 患者采取常规性的临床治疗, 日常用药为: 奥曲肽(0.60 mg奥曲肽+500 mL生理盐水, 进行微量静脉泵的持续泵注, 泵速为25.50 μ g/h)、乌司他丁(20万U乌司他丁+250 mL 5%的葡萄糖溶液, 进行静脉滴注, 滴速为45滴/min), 如上两种药物均为一天使用一次, 乌司他丁连续使用3 d后减量至每次10万U。其他措施包括: 禁食(以控制胰腺的分泌); 加用抗生素控制感染; 肠外进行营养支持; 联用质子泵抑制剂对患者胃酸分泌进行抑制; 长期卧床患者需要进行化痰治疗(可以采用雾化吸入等方式); 改善患者微循环, 针对于有呼吸障碍的患者可以对其进行呼吸机的机械通气。

实验组: 入组的所有患者无论病情轻重, 均接受二次膜分离血浆置换治疗, 方法为: 患者均主要进行二次膜分离血浆置换(double filtration plasmapheresis, DFPP)治疗^[11]。常规穿刺周围血液, 建立体外循环, 从血管引出的血液首先进入血浆分离器, 分离出的血浆进入选

择性血浆成分分离器, 去除血清中甘油三酯, 血浆中其他正常成分与患者血细胞混合后重新输入体内。以血清中甘油三酯降低至5.65 mmol/L为最终治疗目标。同时辅以体液和电解质补充、纠正酸碱平衡紊乱、禁食和肠胃减压等治疗措施, 治疗周期1 mo。

1.2.2 数据采集: 患者入院初进行基本资料的数据采集, 于治疗前、治疗5天后分别进行两次相关指标的检测。基本资料包括患者的性别、年龄、体质指数、职业等。血流流变学指标包括高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率。特异性指标包括血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)。量表评分包括Ramson、APACHE II、MCTSI三种量表, 具体如下: (1)Ranson量表^[12]: 为20世纪70年代初提出的一项针对于急性胰腺炎病情评估的评分系统, 具体包括入院时5项和48 h的6项临床指标; (2) APACHE II量表^[13]: 急性生理与慢性健康评分(Acute physiology and chronic health evaluation), 为一类广泛应用于HLP患者病情严重程度的评估方法; (3) Balthazar CT量表^[14]: 局部评估系统被认为是诊断胰腺坏死的金标准, 根据急性胰腺炎分级和胰腺坏死程度将病情分为三级。

统计学处理 采用统计软件SPSS18.0建立数据库并分析, 两组计量资料的比较使用 t 检验, 两变量的相关性采用Pearson相关性分析, 检验水准取0.05, 双侧概率。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 对照组患者共145例, 男性74例(占51.0%)、女性71例(占49.0%); 年龄50-63岁之间, 平均年龄61.08岁 \pm 4.05岁, BMI平均值23.60 kg/m² \pm 1.98 kg/m²。实验组患者共145例, 男性71例(占49.0%)、女性74例(占51.0%); 年龄52-65岁之间, 平均年龄62.13岁 \pm 3.16岁; BMI平均值23.59 kg/m² \pm 2.69 kg/m²。

治疗前, 高脂血症性胰腺炎患者血清甘油三酯含量仅与高切全血黏度(Pearson = 0.522, P = 0.000)、血小板聚集率(Pearson = 0.519, P = 0.000)、红细胞沉降率(Pearson = 0.638, P = 0.000)、血清淀粉酶(Pearson = 0.711, P = 0.000)存在显著相关性。

治疗后, 高脂血症性胰腺炎患者血清甘油三酯含量与其他各指标进行相关性分析, 其相关系数和概率分别是: Ramson评分(Pearson = 0.621, P = 0.000)、APACHE II评分(Pearson = 0.553, P = 0.000)、MCTSI评分(Pearson = 0.560, P = 0.000)、高切全血黏度(Pearson = 0.636, P = 0.000)、低切全血黏度(Pearson = 0.820, P = 0.000)、血浆比黏度(Pearson = 0.517, P =

表 1 高脂血症性胰腺炎患者治疗前、后疾病严重程度评分的比较

分组	Ranson评分	APACHE II 评分	Balthazar CT评分
实验组			
治疗前	1.46 ± 0.08	13.28 ± 3.09	4.56 ± 0.47
治疗后	2.52 ± 0.67	6.23 ± 2.11	2.45 ± 0.31
<i>t</i>	18.917	22.689	45.127
<i>P</i>	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
对照组			
治疗前	1.45 ± 0.07	13.28 ± 3.09	4.55 ± 0.45
治疗后	1.98 ± 0.32	10.37 ± 2.30	3.06 ± 0.42
<i>t</i>	21.689	9.097	28.656
<i>P</i>	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
两组比较			
治疗前: <i>t</i> (<i>P</i>)	1.133 (0.258)	0.000 (1.000)	0.185 (0.427)
治疗后: <i>t</i> (<i>P</i>)	8.758 (0.000) ²	15.972 (0.000) ²	14.071 (0.000) ²

¹表示治疗前和治疗后比较显示差异显著; ²表示两组比较显示差异显著. APACHE II: 急性生理和慢性健康状态评分系统评分.

表 2 高脂血症性胰腺炎患者治疗前后血流流变学指标的比较

时间	高切全血黏度(mPa/s)	低切全血黏度(mPa/s)	血浆比黏度(%)	纤维蛋白原(g/L)	血细胞比容(%)	血小板聚集率(%)	红细胞沉降率(mm/h)
治疗前	7.24 ± 0.69	8.31 ± 1.23	2.08 ± 1.32	3.80 ± 1.12	60.09 ± 8.04	74.60 ± 15.33	23.62 ± 13.22
治疗后	6.42 ± 0.51	7.50 ± 1.08	1.70 ± 1.52	3.32 ± 1.09	52.33 ± 8.52	61.35 ± 15.09	17.30 ± 8.89
<i>t</i>	24.290	5.959	2.273	3.698	7.977	7.417	3.793
<i>P</i>	0.000 ¹	0.000 ¹	0.024 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
治疗前	7.25 ± 0.63	8.29 ± 1.25	2.10 ± 1.34	3.81 ± 1.14	60.10 ± 8.03	74.62 ± 15.29	23.64 ± 13.18
治疗后	6.70 ± 0.50	7.92 ± 0.52	1.75 ± 1.33	3.35 ± 0.09	54.35 ± 7.24	62.44 ± 11.02	18.59 ± 6.47
<i>t</i>	8.234	3.291	2.232	4.844	6.404	7.782	4.142
<i>P</i>	0.000 ¹	0.001 ¹	0.026 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
治疗前: <i>t</i> (<i>P</i>)	0.129 (0.898)	0.137 (0.891)	0.128 (0.898)	0.075 (0.940)	0.011 (0.992)	0.011 (0.992)	0.013 (0.990)
治疗后: <i>t</i> (<i>P</i>)	4.721 (0.000) ²	4.219 (0.000) ²	0.298 (0.766)	0.330 (0.741)	2.176 (0.030) ²	0.702 (0.483)	1.413 (0.159)

¹表示治疗前和治疗后比较显示差异显著; ²表示两组比较显示差异显著.

0.000)、纤维蛋白原(Pearson = 0.585, *P* = 0.000)、血细胞比容(Pearson = 0.749, *P* = 0.000)、血小板聚集率(Pearson = 0.426, *P* = 0.000)、红细胞沉降率(Pearson = 0.417, *P* = 0.000)、血清淀粉酶(Pearson = 0.805, *P* = 0.000)、尿淀粉酶(Pearson = 0.622, *P* = 0.000)、血钙(Pearson = 0.786, *P* = 0.000)、IL-6(Pearson = 0.547, *P* = 0.000)、TNF-α(Pearson = 0.683, *P* = 0.000).

2.2 高脂血症性胰腺炎患者治疗前、后血清三酰甘油水平的比较 实验组患者血清三酰甘油比较, 治疗前0.86 mmol/L ± 0.20 mmol/L、治疗后0.31 mmol/L ± 0.14 mmol/L的差异有统计学意义(*t* = 27.128, *P* = 0.000), 对照组患者血清三酰甘油比较, 治疗前0.84 mmol/L ± 0.17 mmol/L、治疗后0.62 mmol/L ± 0.11 mmol/L的差异有统计学意义(*t* = 13.083, *P* = 0.000). 治

疗后比较, 实验组患者0.31 mmol/L ± 0.14 mmol/L血清三酰甘油低于对照组患者0.62 mmol/L ± 0.11 mmol/L, 差异有统计学意义(*t* = 20.966, *P* = 0.000).

2.3 高脂血症性胰腺炎患者治疗前、后疾病严重程度评分的比较 两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分的差异均有统计学意义(均有*P* < 0.05); 治疗后比较, 实验组和对照组之间Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分的差异均有统计学意义(均有*P* < 0.05), 且实验组患者各项评分均好于对照组(表1).

2.4 高脂血症性胰腺炎患者治疗前、后血流流变学指标的比较 两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, 高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率含量

表 3 高脂血症性胰腺炎患者特异性指标含量的比较

分组	血清淀粉酶 (U/L)	尿淀粉酶 (U/L)	血钙 (mmol/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
实验组					
治疗前	886.80 \pm 113.25	852.13 \pm 105.62	2.15 \pm 1.02	143.30 \pm 10.23	402.33 \pm 13.45
治疗后	237.22 \pm 23.15	429.35 \pm 69.28	2.07 \pm 0.52	83.55 \pm 6.85	309.52 \pm 14.22
t	67.669	40.304	0.841	58.440	25.775
P	0.000 ¹	0.000 ¹	0.401	0.000 ¹	0.000 ¹
对照组					
治疗前	886.85 \pm 113.31	852.10 \pm 105.59	2.18 \pm 0.99	143.33 \pm 10.26	402.37 \pm 13.42
治疗后	338.16 \pm 20.47	466.38 \pm 52.76	2.01 \pm 0.30	94.09 \pm 6.88	315.30 \pm 9.42
t	57.381	39.349	1.979	47.998	63.946
P	0.000 ¹	0.000 ¹	0.049 ¹	0.000 ¹	0.000 ¹
两组比较					
治疗前: $t(P)$	0.004 (0.997)	0.002 (0.998)	0.254 (0.800)	0.025 (0.980)	0.025 (0.980)
治疗后: $t(P)$	39.333 (0.000) ²	5.120 (0.000) ²	1.203 (0.230)	47.128 (0.000) ²	4.080 (0.000) ²

¹表示治疗前和治疗后比较显示差异显著; ²表示两组比较显示差异显著。

的差异均有统计学意义(均有 $P<0.05$); 治疗后比较, 实验组和对照组之间高切全血黏度、低切全血黏度、血细胞比容的差异均有统计学意义(均有 $P<0.05$), 且实验组患者各项评分均好于对照组(表2)。

2.5 高脂血症性胰腺炎患者特异性指标含量的比较 两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, 血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义(均有 $P<0.05$); 治疗后比较, 实验组和对照组之间血清淀粉酶、尿淀粉酶、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义(均有 $P<0.05$), 且实验组患者各项评分均好于对照组(表3)。

3 讨论

近年来, HTGP发生率在逐步上升高, 病情严重、局部和全身并发症发生率高。HALP的发病机制尚不明确, 但国内外研究者普遍认为可能与下列因素有关: 血黏度增高致胰腺微循环障碍, 胰腺缺血缺氧^[15,16]。同时, 有学者发现, 来自胰腺外的血清脂质颗粒聚集, 会进一步堵塞胰腺组织的微循环或血管^[17-19]。因此, 对HLP患者在基础治疗的基础上, 尝试采用全自动血浆净化仪进行降脂治疗可能有助于控制患者病情, 促进转归。

本研究发现, 治疗后, HLP患者血清甘油三酯含量与其他指标(Ramson评分、APACHE II评分、MCTSI评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α)进行相关性分析, 均有统计学意义。说明HLP患者甘油三酯的具体含量与患者病情严重程度具有直接关联。

有学者提出^[20,21], 无论外部食物摄入而导致血清中甘油三酯过量, 还是胰腺及其周围高浓度的TG被胰脂肪酶水解, 均会导致胰腺组织局部产生大量游离脂肪酸, 超出白蛋白的结合能力, 产生组织、细胞毒性, 损伤胰腺腺泡细胞和小血管, 导致AP的发生。尽管AP与病情的轻重与血脂高低有无相关性仍存在争议, 但是一般认为高TG血症会加重病情^[22,23]。高脂血症与过度炎症反应、胰腺微循环障碍共同在AP的病理过程中起重要作用^[24]。

本研究还发现, 两组患者治疗前、治疗后分别进行比较, Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分的差异均有统计学意义, 且实验组患者各项评分均好于对照组。说明HLP患者进行早期的脱脂治疗有助于病情控制, 患者胰腺的损伤程度明显减轻。其次, 对两组患者进行生化指标含量的检测, 发现两组患者高切全血黏度、低切全血黏度、血细胞比容、血清淀粉酶、尿淀粉酶、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义, 同样, 实验组患者各项指标均优于对照组。既往有报道指出^[25,26], 多种治疗HTGP方案, 早期治疗方案主要有肝素、胰岛素、肝素联合胰岛素、血浆置换、血脂吸附、双重血液滤过等。李伟等人采用二次膜分离血浆置换的方法清除甘油三酯治疗AHLPL取得良好疗效^[27]。患者各项指标检出的好转说明, 胰腺组织的破坏得到有效控制, 各种代谢产物通过胰腺组织得到有效代偿或分解。TNF- α 是胰腺炎发生的重要介质, 该物质可以激活蛋白激酶C信号通路、络氨酸激酶-2信号通路^[28]。实验组患者炎症指标含量的显著降低, 说明降脂治疗还有助于炎症介质和毒素的减少, 从而缓解患者的整体病

情. 两组患者治疗后, 血清三酰甘油均有明显下降, 实验组 $0.31 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$ 患者治疗后血清三酰甘油高于对照组 $0.62 \text{ mmol/L} \pm 0.11 \text{ mmol/L}$, 差异有统计学意义, 这也验证了二次膜分离血浆置换相比传统药物治疗方法, 能更好的改善患者血清三酰甘油水平, 促进疾病转归. 该结果与方金满等人研究结果一致^[29]. 因此, 对高脂血症性胰腺炎患者进行早期降脂治疗具有显著的临床效果, 在临床应用上具有重大意义.

本研究的创新之处在于, 使用新型治疗技术对AHLP患者血清进行置换, 通过体外循环实现血浆分离, 降低患者体内甘油三酯浓度, 从而促进患者康复. 但是, 本研究并未对患者依据轻症急性胰腺炎、重症急性胰腺炎、爆发性急性胰腺炎进行分类调查, 其研究结果和结论有一定局限性, 仍有待进一步深入探究.

文章亮点

实验背景

高脂血症是高脂胰腺炎发生和发展的重要病因, 又是(acute pancreatitis, AP)常见并发症, 两者呈现出显著双向相关性. 有研究显示, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLP)以血清三酰甘油升高为主, 而与血清胆固醇无关. 日本学者研究显示, 严重的高脂血症是复发性胰腺炎和AP的独立危险因素, 因此, 对患有HLP患者进行早期降脂治疗具有非常重要的意义.

实验动机

通过研究HLP患者进行早期降脂治疗的临床效果, 以为各种降脂治疗方法应用于HLP患者提供理论经验.

实验目标

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨HLP患者进行早期降脂治疗的临床效果, 分析早期降脂治疗是否能够改善患者Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 和血清三酰甘油等指标, 为临床治疗提供参考.

实验方法

随机抽取290例高脂血症性胰腺炎患者进行研究, 根据其入院单双日均分为对照组(常规治疗)和实验组(常规疗法基础上采用二次膜分离血浆置换), 均进行为期1 mo的治疗, 比较两组患者量表评分[Ranson、急性生理和慢性健康状态评分系统评分(acute physiology and

chronic health evaluation II score, APACHE II)、MCTSI量表]; 血流流变学指标(高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率); 特异性指标[血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)]的差异.

实验结果

本研究的目的是已经达到: 治疗后, HLP患者血清甘油三酯含量与其他指标(Ranson评分、APACHE II评分、MCTSI评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α)进行相关性分析, 均有统计学意义($P < 0.05$). 另外, 两组患者治疗前、后分别进行比较, Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义($P < 0.05$). 而治疗后相比较, 实验组和对照组之间Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血细胞比容、血清淀粉酶、尿淀粉酶、IL-6、TNF- α 的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且实验组患者各项评分均好于对照组, 血清三酰甘油均有明显下降, 实验组 $0.31 \text{ mmol/L} \pm 0.14 \text{ mmol/L}$ 患者治疗后血清三酰甘油高于对照组 $0.62 \text{ mmol/L} \pm 0.11 \text{ mmol/L}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

实验结论

本研究对比分析了HLP患者进行早期降脂治疗的临床效果, 得出了以下结论: 早期降脂治疗能够改善HLP患者Ranson评分、APACHE II评分、Balthazar CT评分、高切全血黏度、低切全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原、血细胞比容、血小板聚集率、红细胞沉降率、血清淀粉酶、尿淀粉酶、血钙、IL-6、TNF- α 和血清三酰甘油等指标, 对HLP患者进行早期降脂治疗, 相比常规治疗方法的疗效更好, 值得在临床上推广应用.

展望前景

本研究的创新之处在于, 使用新型治疗技术对HLP患者血清进行置换, 并得出对HLP患者进行早期降脂治疗, 相比常规治疗方法的疗效更好, 但我们仍需看到本研究观察指标较少, 尤其是缺乏对患者依据轻症急性胰腺炎、重症急性胰腺炎、爆发性急性胰腺炎进行

分类调查, 其研究结果和结论有一定局限性, 仍有待进一步深入探究。

4 参考文献

- 1 左丽婷, 陈建, 张海蓉. 高脂血症性胰腺炎的研究进展. 中国全科医学 2017; 20: 1141-1146 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.09.023]
- 2 桂海波, 陈雪梅. 高三酰甘油血症性急性胰腺炎的研究新进展. 医学综述 2016; 22: 4245-4249 [DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.21.023]
- 3 王英姝, 戈宏焱. 高脂血症性胰腺炎的治疗现状与进展. 临床医学工程 2014; 21: 1222-1224 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2014.09.1222]
- 4 Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 321-330 [PMID: 29289538 DOI: 10.1016/j.jacl.2017.10.012]
- 5 王玉柱. 血管生成素样蛋白3(ANGPTL3)与高脂血症性急性胰腺炎的相关性研究. 河南省: 郑州大学, 2016
- 6 潘刚, 陈亚峰, 蔡杰, 奉典旭. 老年高脂血症性急性胰腺炎临床特点及预后评估因素分析. 临床军医杂志 2016; 44: 579-582 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.06.08]
- 7 刘秀霞, 费文萍. 伴高脂血症的老年急性胰腺炎患者C反应蛋白的检测意义. 湖南师范大学学报(医学版) 2016; 13: 78-80
- 8 Yoon SB, Choi MH, Lee IS, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Park JM, Lee BI, Cho YS, Choi MG. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2017; 17: 188-193 [PMID: 28190685 DOI: 10.1016/j.pan.2017.02.002]
- 9 何文华, 吕农华. 高三酰甘油血症性胰腺炎早期降脂治疗. 中国实用内科杂志 2015; 35: 868-872. [DOI: 10.7504/nk2015090501]
- 10 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 胃肠病学 2013; 18: 428-433 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.07.010]
- 11 张超, 李宏宇, 郭晓钟, 王迪, 姚辉. 高脂血症性急性重症胰腺炎特征分析及治疗策略. 现代生物医学进展 2015; 15: 2076-2078 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.020]
- 12 张海军. 30例高脂血症性急性胰腺炎病例分析与临床研究. 辽宁省: 大连医科大学, 2015
- 13 Dieker W, Derer J, Henzler T, Schneider A, Rückert F, Wilhelm TJ, Krüger B. Pancreatitis, panniculitis and polyarthrit (PPP-) syndrome caused by post-pancreatitis pseudocyst with mesenteric fistula. Diagnosis and successful surgical treatment. Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2017; 31: 170-175 [PMID: 28152495 DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.01.037]
- 14 梁玉寰, 王丽娟, 史学森. 高脂血症性急性胰腺炎的32例临床分析. 疾病监测与控制 2014; 8: 572-573
- 15 宋红杰, 王振东, 唐建荣. 32例高脂血症性急性胰腺炎的临床特征和治疗分析. 中国医学创新 2014; 11: 120-122 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2014.25.041]
- 16 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
- 17 黄两喜, 林艇, 蔡道广. 高脂血症急性胰腺炎与血脂及C反应蛋白的相关性分析. 中国医药指南 2014; 12: 41-42 [DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2014.16.159]
- 18 Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 689-694 [PMID: 25269432 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.08.008]
- 19 严欢, 顾兴平, 潘涛. 高脂血症性胰腺炎的中西医治疗进展. 湖南中医杂志 2014; 30: 153-154 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2014.05.083]
- 20 崔占斌. 高脂血症性与胆源性急性胰腺炎的临床对比分析. 新疆医科大学, 2014
- 21 杨露, 王奇金, 张雅萍, 黄勤. 2型糖尿病酮症合并严重高甘油三酯血症1例. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 368-369 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2013.04.022]
- 22 Castro FS, Nascimento AM, Coutinho IA, Alcazar FR, Mugayar Filho J. Plasmapheresis as a therapeutic approach for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012; 24: 302-307 [PMID: 23917833]
- 23 Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S, Altay-Dadin S, Aral F, Ozbey NC. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 839-843 [PMID: 23479052 DOI: 10.1007/s00404-013-2786-z]
- 24 延学军, 刘洪峰. 复发性高脂血症急性胰腺炎的相关高危因素分析及干预措施. 医学理论与实践 2017; 30: 1622-1623 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.11.032]
- 25 杨宇龙, 王农荣. 高脂血症性重症急性胰腺炎降脂治疗与病情转归的关系. 南昌大学学报(医学版) 2012; 52: 56-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2012.01.015]
- 26 Nabi Z, Singh JR, Nageshwar Reddy D. Gastrointestinal: Recurrent acute pancreatitis with a large fluid collection: Pseudocyst or else? *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 974 [PMID: 29659085 DOI: 10.1111/jgh.14043]
- 27 李伟, 吴瑶强. 高脂血症性急性胰腺炎临床诊治分析. 中国医药指南 2012; 10: 410-411 [DOI:10.3969/j.issn.1671-8194.2012.09.315]
- 28 Garcia L, Ito K. Lemierre's syndrome presented with acute pancreatitis. *Acute Med Surg* 2017; 5: 173-176 [PMID: 29657730 DOI: 10.1002/ams2.314]
- 29 方金满, 潘文, 张建敏, 许先军, 刘坚, 王丙章. 高脂血症性急性胰腺炎的临床特征分析. 中国医药科学 2014; 4: 235-238

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



结直肠腺癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼

吴安定, 万里鹏, 湖北黄冈市中心医院 湖北省黄冈市 4380002

覃艳琼, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院 湖北省武汉市 430077

吴安定, 副主任医师, 研究专业为普外科.

作者贡献分布: 此课题研究过程由吴安定、万里鹏及覃艳琼操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由覃艳琼提供; 数据分析由吴安定、万里鹏及覃艳琼完成; 本论文写作由吴安定与覃艳琼完成.

通讯作者: 覃艳琼, 主治医师, 湖北省武汉市洪山区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院. pd81538@163.com

收稿日期: 2018-04-12

修回日期: 2018-05-02

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-18

Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- κ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma

An-Ding Wu, Li-Peng Wan, Yan-Qiong Qin

An-Ding Wu, Li-Peng Wan, Hubei Huanggang Central Hospital, Huanggang 4380002, Hubei Province, China

Yan-Qiong Qin, Liyuan Hospital of Huazhong University of Science and Technology Tongji Medical College, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Qiong Qin, Attending Physician, Liyuan Hospital of Huazhong University of Science and Technology Tongji Medical College, 39 Yanhu Avenue, Hongshan District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. pd81538@163.com

Received: 2018-04-12

Revised: 2018-05-02

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of cysteine rich 61 (Cyr61) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 in colorectal adenocarcinoma, and to explore their relationship with clinicopathologic parameters and prognosis.

METHODS

Ninety-two cases of colorectal adenocarcinoma treated at Hubei Huanggang Central Hospital from May 2010 to December 2012 were collected. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 in colorectal cancer and tumor adjacent tissues. The correlation between the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 and clinicopathological features and prognosis of colorectal adenocarcinoma was analyzed.

RESULTS

Both immunohistochemical staining and Western blot showed that the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 proteins in colorectal cancer tissues was significantly higher than that in tumor adjacent tissues ($t = 24.866$, $P < 0.001$; $t = 45.508$, $P < 0.001$). The expression of Cyr61 and NF- κ B p65 in colorectal cancer tissue was significantly correlated ($\chi^2 = 14.087$, $P < 0.001$). The expression of Cyr61 in colorectal cancer tissues was significantly correlated with tumor diameter, depth of invasion, vascular invasion, and TNM stage ($P < 0.05$). The expression of NF- κ B p65 in colorectal cancer tissues was significantly correlated with tumor diameter, lymph node metastasis, and TNM stage ($P < 0.05$). The 5-year overall survival rates of patients with high expression of Cyr61 or NF- κ B p65 were 41.30% and 45.65%, respectively, which were significantly lower

than those of patients with low expression of Cyr61 or NF- κ B p65 (76.09% and 71.74%, respectively; HR = 0.341, 95%CI: 0.179-0.649, P = 0.001; HR = 0.465, 95%CI: 0.245-0.881, P = 0.019).

CONCLUSION

Cyr61 and NF- κ B p65 proteins are highly expressed in colorectal cancer tissues, and high expression of Cyr61 and NF- κ B p65 proteins is significantly associated with clinicopathologic parameters and prognosis in patients with colorectal cancer.

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

Key Words: Cysteine rich 61; Colorectal adenocarcinoma; Nuclear factor- κ B; Survival rate; Immunohistochemistry

Wu AD, Wan LP, Qin YQ. Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- κ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1056-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1056>

摘要

目的

探讨结直肠腺癌组织中富含半胱氨酸61(Cysteine rich 61, Cyr61)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65的表达情况, 及其与临床病理参数和患者预后的相关性。

方法

收集2011-05/2016-09期间在湖北黄冈市中心医院治疗的结直肠腺癌患者92例, 免疫组织化学法和western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达情况, 并分析肿瘤组织中Cyr61和NF- κ B p65表达与临床病理特征和预后的相关性。

结果

免疫组织化学染色和western blot结果均显示结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达显著高于癌旁组织(t = 24.866, P < 0.001; t = 45.508, P < 0.001)。结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达显著相关(χ^2 = 14.087, P < 0.001)。而且结直肠癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关(P < 0.05)。结直肠癌组织NF- κ B p65表达与肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关(P < 0.05)。而且Cyr61和NF- κ B p65高表达患者的5年总体生存率41.30%、45.65%显著低于Cyr61和NF- κ B p65低表达患者的5年总体生存率76.09%、71.74%(HR = 0.341, 95%CI: 0.179-0.649, P = 0.001; HR = 0.465, 95%CI: 0.245-0.881, P = 0.019)。

结论

Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的临床病理参数和预后显著相关, 可能为结直肠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: 富含半胱氨酸61; 结直肠癌; 核因子 κ B; 生存率; 免疫组织化学

核心提要: Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的临床病理参数和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的标志物。

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼. 结直肠腺癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1056-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1056>

0 引言

近年来, 消化道肿瘤结直肠癌的发病率逐渐升高, 故临床工作者对参与结直肠癌进展的因素也越来越关注^[1,2]。主要表达于细胞膜和细胞质中的富含半胱氨酸61(Cysteine rich 61, Cyr61)是CCN家族的成员之一, 在伤口愈合、血管生成、炎症疾病、纤维化及肿瘤细胞增殖、侵袭和转移过程中发挥重要作用^[3,4]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是参与肿瘤细胞增殖、凋亡、分化的重要核转录因子, 与肿瘤的发生发展密切相关^[5,6]。文献报道, NF- κ B在乳腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤组织中高表达^[7,8]。近期研究发现NF- κ B是Cyr61的下游调控基因之一, 但Cyr61能否通过调节NF- κ B介导的炎症反应参与结肠癌的进展尚缺乏研究。本研究拟采用免疫组织化学法和western blot检测结肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况, 并探讨其与结肠癌临床病理参数和预后的相关性, 以期对结直肠癌的诊断和治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2011-05/2016-09间湖北黄冈市中心医院收治的结直肠癌患者92例。患者在行结肠癌切除手术的过程中留取肿瘤组织和癌旁组织, 所有患者术前均未接受过放化疗。本研究经医院伦理学委员会审议通过, 与患者或其家属签订知情同意书。患者的一般临床资料如下: (1)性别: 男42例, 女50例; (2)年龄:

表 1 结直肠癌组织Cyr61与NF-κB p65表达的相关性

p65	Cyr61		χ^2	P
	高表达	低表达		
高表达	32	14	14.087	<0.001
低表达	14	32		

表 2 都结直肠癌组织Cyr61表达与临床病理参数的相关性(n = 46)

病理参数	Cyr61低表达	Cyr61高表达	χ^2	P
性别				
男	20	22	0.175	0.675
女	26	24		
年龄 (岁)				
≤50	17	19	0.183	0.669
> 50	29	27		
TNM分期				
I, II	22	12	4.665	0.031
III, IV	24	34		
浸润深度				
T1, T2	26	13	7.522	0.006
T3, T4	20	33		
肿瘤直径				
≤5 cm	29	16	7.351	0.007
> 5 cm	17	30		
分化程度				
高+中分化	15	18	0.425	0.514
低+未分化	31	28		
血管侵犯				
有	17	22	1.113	0.291
无	29	24		
淋巴结转移				
有	19	26	3.729	0.053
无	27	16		

25-85岁, 平均56.73岁±6.47岁; (3)肿瘤发生部位: 左半结肠43例, 右半结肠49例; (4)肿瘤大小: 直径≤5 cm 55例, 直径>5 cm 37例; (5)病理组织学类型: 黏液癌27例, 腺癌65例; (6)分化程度: 低分化或未分化26例, 中分化32例, 高分化34例; (7)浸润深度: 未穿透浆膜层21例, 浸润至浆膜层71例; (8)淋巴结转移: 未转移65例, 转移27例. 92例结直肠癌患者采用门诊复查、电话和病历系统信息采集等多种方式对患者进行每月随访, 随访截止日期为2017-12-31.

1.1.2 试剂: NF-κB p65小鼠单克隆抗体(Santa Cruz公司); Cyr61小鼠单克隆抗体(Santa Cruz公司); 免疫组化试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司); β-actin小鼠单克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司); ECL化学发光底物(美国Thermo公司).

1.2 方法 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF-κB p65的蛋白表达: Cyr61抗体的稀释浓度为1:100, p65抗体的稀释浓度为1:200. Cyr61染色后肿瘤细胞胞质呈棕黄色判定为阳性. p65染色后肿瘤细胞核呈棕黄色判定为阳性. 400倍光学显微镜下, 对每个病理切片随机选取5个视野观察阳性细胞数目和阳性细胞显色强度. 阳性细胞数分级: 0%-1% = 0、1%-10% = 1、10%-50% = 2、50%-80% = 3、80%-100% = 4, 阳性细胞显色强度分级0(阴性)、1(弱阳性)、2(阳性)、3(强阳性), 免疫组化评分=阳性细胞数分级×阳性细胞显色强度分级. western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF-κB p65的表达: 将收集到的患者组织加入适量的蛋白裂解液, 离心后取上清液进行BCA蛋白定量. SDS, 聚丙烯酰胺凝胶电泳,

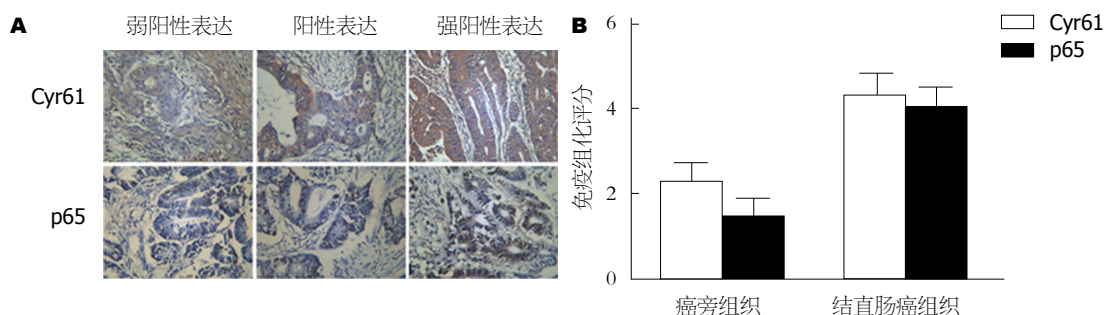


图1 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65蛋白的表达. A: 免疫组织化学法检测Cyr61和NF- κ B p65表达的典型图($\times 400$); B: 结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65的免疫组化评分.

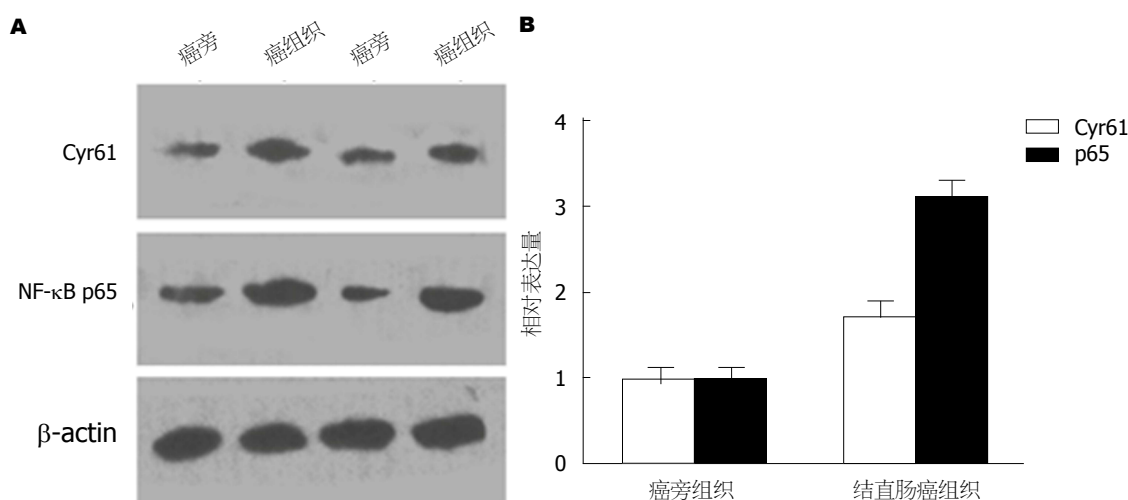


图2 Western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况. A: western blot检测Cyr61和NF- κ B p65蛋白表达的典型图; B: 结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65的半定量分析.

湿转, 封闭后, Cyr61(1:1000)、NF- κ B p65(1:1500)或内参 β -actin(1:1000)4度孵育过夜, 二抗(1:2000)室温孵育2 h, ECL化学发光液处理后, 凝胶成像系统检测目的蛋白表达水平.

统计学处理 采用SPSS 19.0进行数据分析, 结直肠癌组织和癌旁组织的Cyr61和NF- κ B p65表达的免疫组织化学评分以均数 \pm 标准差的形式表示, 组间比较采用 t 检验. 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(hazard ratio, HR)及其95%置信区间和 P 值. 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 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65蛋白的表达情况 免疫组织化学结果显示, 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的免疫组化评分显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(图1).

2.2 western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61

和NF- κ B p65的蛋白表达情况 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达量显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(图2).

2.3 结直肠癌组织Cyr61与NF- κ B p65表达的相关性 结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65均高表达的有32例, 均为低表达的16例. 相关性分析结果显示结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65表达显著相关($\chi^2 = 14.087$, $P < 0.001$), 见表1.

2.4 结直肠癌组织Cyr61表达与临床病理参数的相关性 结直肠癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关($P < 0.05$)(表2).

2.5 结直肠癌组织p65表达与临床病理参数的相关性 结直肠癌组织NF- κ B p65表达与TNM分期、肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关($P < 0.05$)(表3).

2.6 结直肠癌组织Cyr61和p65表达与患者预后的关系 Cyr61和p65高表达的结肠癌患者的5年总体生存率显著低于Cyr61和p65低表达的结肠癌患者, 差异有统计

表 3 结直肠癌组织p65表达与临床病理参数的相关性(n = 46)

病理参数	p65低表达	p65高表达	χ^2	P
性别				
男	18	24	1.577	0.209
女	28	22		
年龄 (岁)				
≤50	20	24	0.697	0.404
> 50	26	22		
TNM分期				
I, II	11	21	4.792	0.028
III, IV	35	25		
浸润深度				
T1, T2	23	16	2.181	0.140
T3, T4	23	30		
肿瘤直径				
≤5 cm	30	18	6.273	0.012
> 5 cm	16	28		
分化程度				
高+中分化	17	21	0.717	0.397
低+未分化	29	25		
血管侵犯				
有	21	22	0.044	0.834
无	25	24		
淋巴结转移				
有	16	27	5.283	0.022
无	30	19		

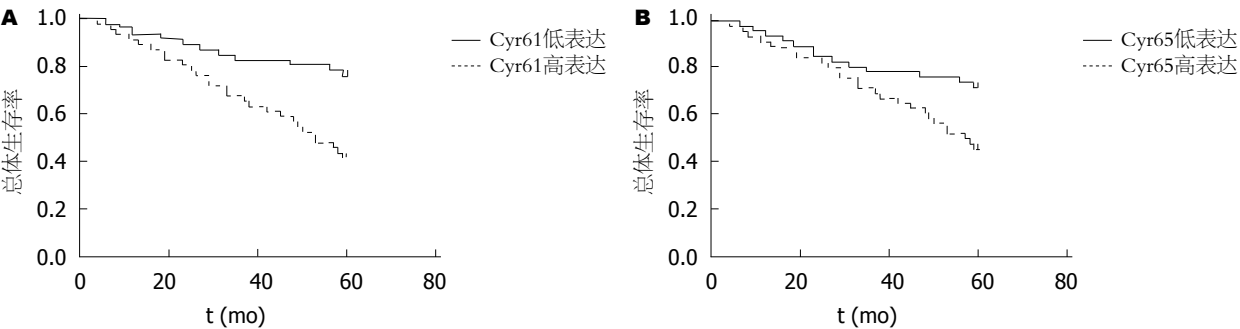


图 3 结直肠癌组织Cyr61和p65表达与患者预后的关系. A: Cyr61表达与结直肠癌患者总体生存率的关系; B: p65表达与结直肠癌患者总体生存率的关系.

学意义($P<0.05$)(图3).

3 讨论

结直肠癌是一种与炎症密切相关的恶性肿瘤, 大多数结直肠癌的发生是按照腺瘤到腺癌的过程, 发展的过程较长, 通常有多种因素的参与^[9,10]. CCN家族成员Cyr61是调节结缔组织生成、增殖、转移的重要因子^[11,12]. Cyr61在不同肿瘤组织中的表达不同, Cyr61高表达于乳腺癌、胃腺癌、卵巢癌等, 而低表达于非小细胞肺癌和平滑肌瘤^[13]. NF-κB是干扰素信号中的重要核转录因子,

通常在细胞被外界刺激后激活, 直接入核后诱导相应靶基因转录从而发挥作用^[14,15]. 研究表明, NF-κB参与肿瘤的发生、分化、凋亡等多个重要的进展过程^[16]. 而且NF-κB蛋白在肺癌、乳腺癌和肝癌等多种恶性肿瘤组织中均存在过度表达^[17]. 但Cyr61和NF-κB p65在结直肠癌组织中的表达及其与临床病理参数和预后的相关性尚未完全阐明.
文献报道, Cyr61在胃癌等多种消化系统恶性肿瘤中过表达, 可能在肿瘤的进展中起关键作用^[18,19]. 已有研究表明, Cyr61可通过调节相关信号通路介导肿瘤

增殖、迁移、侵袭和血管生成等过程. 本研究发现结直肠癌组织中Cyr61的蛋白表达水平显著高于癌旁组织, 提示Cyr61可能在结直肠癌进展中发挥重要作用. 为深入研究Cyr61蛋白表达与结直肠癌生物学特征的关系, 本研究分析了Cyr61表达与结直肠癌患者临床病理参数和预后的相关性. 结果结直肠癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、炎性细胞浸润、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关. 且Cyr61高表达的患者5年总体生存率显著低于Cyr61低表达的患者, 以上结果均表明结直肠癌组织中Cyr61的表达与肿瘤的生长和转移特性密切相关. Sanghoon Han等发现沉默结直肠癌细胞中的Cyr61基因能降低肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[20]. 而且Cyr61可与整合素受体结合促进内皮细胞的增殖黏附和血管新生, 也可通过促进VEGF等血管生成因子的表达等多种机制促进肿瘤血管生成^[13]. 故检测结直肠癌组织中Cyr61的表达有利于了解患者的肿瘤进展情况, 为结直肠癌的诊断和治疗提供有效依据.

NF- κ B是公认的炎症发展过程中的重要核转录因子之一^[21]. 肿瘤组织中NF- κ B的过度激活能调控其下游的增殖、凋亡相关基因和细胞因子表达, 促进肿瘤的进展^[22]. p65是NF- κ B在细胞中存在的主要形式之一, 参与NF- κ B调节的基因转录的起始步骤^[16,23]. 本研究结果结直肠癌组织中NF- κ B p65蛋白表达水平显著高于癌旁组织, 提示p65蛋白可能参与结直肠癌的进展. 而且分析p65表达与结直肠癌患者临床病理参数的相关性发现, 结直肠癌组织p65表达与TNM分期、炎性细胞浸润、肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关. 此外, p65高表达的患者5年总体生存率也显著低于Cyr61和p65低表达的患者. 以上结果均表明p65蛋白在结直肠癌组织的表达与肿瘤的生长、转移等生物学特性密切相关, 可能可作为预测结直肠癌患者进展的新指标. 文献报道, 正常组织中可出现NF- κ B p65蛋白微弱的核表达, 表明NF- κ B信号是调节细胞正常生理功能和维持动态平衡的重要通路^[24]. 而当细胞受到刺激, 例如炎症和肿瘤等, 细胞内的NF- κ B通路将被过度激活, 导致细胞的异常增殖或凋亡减少^[25,26]. Miss Leyla Fouani^[27]发现NF- κ B的表达与结直肠癌的癌变过程密切相关. 本研究结果和文献报道均提示NF- κ B p65的过度激活会促进结直肠癌的进展, 可能作为判定结直肠癌患者预后的指标.

另外本研究结果显示结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65表达显著相关, 提示Cyr61可能通过调节NF- κ B介导的炎症或凋亡等信号参与结肠癌的进展. 肿瘤细

胞中过表达Cyr61可与其配体作用后, 激活NF- κ B转录活性, 促进肿瘤细胞的增殖^[28]. 文献报道结直肠癌细胞过表达Cyr61能激活P13K/Akt信号通路, 从而增加NF- κ B的转录活性, 促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[29,30]. 以上均表明Cyr61与NF- κ B 信号通路调节的炎症反应、增殖及凋亡等肿瘤进展重要过程密切相关, 因此靶向Cyr61可能通过调节NF- κ B相关信号通路改善结直肠癌患者的治疗效果和预后.

总之, Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的等临床病理特征和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的指标.

文章亮点

实验背景

Cyr61在血管生成、炎症疾病及肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等多种病理过程中发挥重要作用. 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)是重要的核转录因子, 与肿瘤的发生发展密切相关. 研究发现, NF- κ B在乳腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤组织中高表达, 而Cyr61在肿瘤组织中的表达情况鲜有报道. Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中的表达情况及其与临床病理特征和预后的关系受到越来越多研究者的关注.

实验动机

本研究探讨了结肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达与结肠癌临床病理参数和预后的相关性, 以期能为结直肠癌的诊断和治疗提供理论依据.

实验目标

本研究分析了结肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达与结肠癌临床病理参数和预后的相关性, 为寻找新的结直肠癌的诊断和治疗指标提供了依据.

实验方法

本研究采用免疫组织化学法和western blot检测结肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况, 并分析其与结肠癌临床病理参数和患者5年生存率的相关性, 探讨了结肠癌组织Cyr61和p65表达的临床意义.

实验结果

本研究结果表明Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的等临床病理特征和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的指标.

实验结论

结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65蛋白的高表达与结直肠癌患者的恶性进展和预后密切相关, Cyr61和p65可能在结直肠癌的进展中发挥重要作用, 值得进一步深入研究。

展望前景

本研究的样本量偏小, 且结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65分子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

- 1 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683-691 [PMID: 26818619 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912]
- 2 Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-de-Mesquita B, Kaaks R, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Rinaldi S, Freisling H, Carayol M, Pischon T, Drogan D, Weiderpass E, Jakšzyn P, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Bouton-Ruault MC, Kühn T, Peppas E, Valanou E, La Vecchia C, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Agnoli C, Tumino R, May A, van Vulpén J, Benjamínsen Borch K, Oluwafemi Oyeyemi S, Quirós JR, Bonet C, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, van Guelpen B, Wennberg P, Key TJ, Khaw KT, Wareham N, Assi N, Ward HA, Aune D, Riboli E, Boeing H. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1823-1835 [PMID: 29025032 DOI: 10.1093/ije/dyx174]
- 3 Wang G, Gu J, Gao Y. MicroRNA target for MACC1 and CYR61 to inhibit tumor growth in mice with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 13983-13993 [PMID: 27492459 DOI: 10.1007/s13277-016-5252-2]
- 4 Wang Y, Wang M. Prognostic significance of expression of cysteine-rich 61 and cyclooxygenase-2 in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 74 [PMID: 27457107 DOI: 10.1186/s12876-016-0478-4]
- 5 Rinkenbaugh AL, Baldwin AS. The NF- κ B Pathway and Cancer Stem Cells. *Cells* 2016; 5 [PMID: 27058560 DOI: 10.3390/cells5020016]
- 6 Giampazolias E, Zunino B, Dhayade S, Bock F, Cloix C, Cao K, Roca A, Lopez J, Ichim G, Proïcs E, Rubio-Patiño C, Fort L, Yatim N, Woodham E, Orozco S, Taraborrelli L, Peltzer N, Lecis D, Machesky L, Walczak H, Albert ML, Milling S, Oberst A, Ricci JE, Ryan KM, Blyth K, Tait SWG. Mitochondrial permeabilization engages NF- κ B-dependent anti-tumour activity under caspase deficiency. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 1116-1129 [PMID: 28846096 DOI: 10.1038/ncb3596]
- 7 Park MH, Hong JT. Roles of NF- κ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells* 2016; 5 [PMID: 27043634 DOI: 10.3390/cells5020015]
- 8 Kaltschmidt B, Greiner JFW, Kadhim HM, Kaltschmidt C. Subunit-Specific Role of NF- κ B in Cancer. *Biomedicines* 2018; 6: [PMID: 29673141 DOI: 10.3390/biomedicines6020044]
- 9 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]
- 10 Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol* 2017; [PMID: 29180118 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012]
- 11 Song YF, Xu ZB, Zhu XJ, Tao X, Liu JL, Gao FL, Wu CL, Song B, Lin Q. Serum Cyr61 as a potential biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 519-524 [PMID: 27743169 DOI: 10.1007/s12094-016-1560-7]
- 12 Maity G, Haque I, Ghosh A, Dhar G, Gupta V, Sarkar S, Azeem I, McGregor D, Choudhary A, Campbell DR, Kambhampati S, Banerjee SK, Banerjee S. The MAZ transcription factor is a downstream target of the oncoprotein Cyr61/CCN1 and promotes pancreatic cancer cell invasion via CRAF-ERK signaling. *J Biol Chem* 2018; 293: 4334-4349 [PMID: 29414775 DOI: 10.1074/jbc.RA117.000333]
- 13 张曼曼, 王恒, 赵逵. Cyr61与结肠癌发生发展的关系. *山东医药* 2013; 53: 95-96
- 14 Pires BRB, Silva RCMC, Ferreira GM, Abdelhay E. NF- κ B: Two Sides of the Same Coin. *Genes (Basel)* 2018; 9: [PMID: 29315242 DOI: 10.3390/genes9010024]
- 15 Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation-the negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2017; 18: 861-869 [PMID: 28722711 DOI: 10.1038/ni.3772]
- 16 Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 545-558 [PMID: 28580957 DOI: 10.1038/nri.2017.52]
- 17 胡向阳, 杜远立, 陈涛. 核因子- κ B受体及其配体信号通路在肿瘤中的表达及其研究进展. *癌变·畸变·突变* 2017; 29: 78-81
- 18 Wei J, Yu G, Shao G, Sun A, Chen M, Yang W, Lin Q. CYR61 (CCN1) is a metastatic biomarker of gastric cardia adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 31067-31078 [PMID: 5058739 DOI: 10.18632/oncotarget.8845]
- 19 Sun L, Huang T, Xu W, Sun J, Lv Y, Wang Y. Advanced glycation end products promote VEGF expression and thus choroidal neovascularization via Cyr61-PI3K/AKT signaling pathway. *Sci Rep* 2017; 7: 14925-14925 [PMID: 5668426 DOI: 10.1038/s41598-017-14015-6]
- 20 Han S, Bui NT, Ho MT, Kim YM, Cho M, Shin DB. Dexamethasone Inhibits TGF- β 1-Induced Cell Migration by Regulating the ERK and AKT Pathways in Human Colon Cancer Cells Via CYR61. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 1141-1153 [PMID: 26693911 DOI: 10.4143/crt.2015.209]
- 21 Darvishi B, Farahmand L, Eslami-S Z, Majidzadeh-A K. NF- κ B as the main node of resistance to receptor tyrosine kinase inhibitors in triple-negative breast cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317706919 [PMID: 28653902 DOI: 10.1177/1010428317706919]
- 22 Sokolova O, Naumann M. NF- κ B Signaling in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)* 2017; 9 [PMID: 28350359 DOI: 10.3390/toxins9040119]
- 23 夏庚, 祁飞, 杨晋辉, 唐映梅, 石梦琳, 张峻崎. 核因子- κ B p65在肝细胞癌中的表达及意义. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 2342-2345
- 24 Panday A, Inda ME, Bagam P, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. Transcription Factor NF- κ B: An Update on Intervention Strategies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016; 64: 463-483 [PMID: 27236331 DOI: 10.1007/s00005-016-0405-y]
- 25 Timucin AC, Basaga H. Pro-apoptotic effects of lipid oxidation products: HNE at the crossroads of NF- κ B pathway and anti-apoptotic Bcl-2. *Free Radic Biol Med* 2017; 111: 209-218 [PMID: 27840321 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.010]
- 26 Yu L, Li L, Medeiros LJ, Young KH. NF- κ B signaling pathway and its potential as a target for therapy in lymphoid neoplasms. *Blood Rev* 2017; 31: 77-92 [PMID: 27773462 DOI: 10.1016/j.blre.2016.10.001]
- 27 Fouani L, Kovacevic Z, Richardson DR. Targeting Oncogenic

- Nuclear Factor Kappa B Signaling with Redox-Active Agents for Cancer Treatment. *Antioxid Redox Signal* 2018; [PMID: 29161883 DOI: 10.1089/ars.2017.7387]
- 28 Zhang L, Ding Y, Yuan Z, Liu J, Sun J, Lei F, Wu S, Li S, Zhang D. MicroRNA-500 sustains nuclear factor- κ B activation and induces gastric cancer cell proliferation and resistance to apoptosis. *Oncotarget* 2015; 6: 2483-2495 [PMID: 25595906 DOI: 10.18632/oncotarget.2800]
- 29 Zhu X, Song Y, Wu C, Pan C, Lu P, Wang M, Zheng P, Huo R, Zhang C, Li W, Lin Y, Cao Y, Li N. Cyr61 participates in the pathogenesis of acute lymphoblastic leukemia by enhancing cellular survival via the AKT/NF- κ B signaling pathway. *Sci Rep* 2016; 6: 34018 [PMID: 27725691 DOI: 10.1038/srep34018]
- 30 Shih YL, Chou HM, Chou HC, Lu HF, Chu YL, Shang HS, Chung JG. Casticin impairs cell migration and invasion of mouse melanoma B16F10 cells via PI3K/AKT and NF- κ B signaling pathways. *Environ Toxicol* 2017; 32: 2097-2112 [PMID: 28444820 DOI: 10.1002/tox.22417]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

应激在肠易激综合征致病机制中的作用

王玉婷, 许文燮

王玉婷, 上海交通大学医学院 上海市 200020

许文燮, 上海交通大学医学院解剖与生理学系 上海市 200040

王玉婷, 在读研究生, 从事临床医学的研究.

作者贡献分布: 本综述由王玉婷完成; 许文燮指导.

通讯作者: 许文燮, 教授, 200240, 上海市闵行区东川路800号, 上海交通大学医学院解剖与生理学系. wenxiexu@sjtu.edu.cn
电话: 021-34205639

收稿日期: 2018-03-27

修回日期: 2018-05-17

接受日期: 2018-05-28

在线出版日期: 2018-06-18

Role of stress in pathophysiology of irritable bowel syndrome

Yu-Ting Wang, Wen-Xie Xu

Yu-Ting Wang, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China

Wen-Xie Xu, Department of Anatomy and Physiology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200240, China

Correspondence to: Wen-Xie Xu, Professor, Department of Anatomy and Physiology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 800 Dongchuan Road, Minhang District, Shanghai 200240, China. wenxiexu@sjtu.edu.cn

Received: 2018-03-27

Revised: 2018-05-17

Accepted: 2018-05-28

Published online: 2018-06-18

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS), one of the most common functional gastrointestinal disorders in the world, is characterized by chronic intermittent abdominal

discomfort and colon dysmotility with altered bowel habits, significantly impacting patients' quality of life. The pathophysiology of IBS remains incompletely understood although some contributing factors have been identified. Increased visceral sensitivity and intestinal permeability may play an important role in the pathophysiology of IBS. Psychological factors, especially stress, play an important role in the occurrence, development, and regulation of IBS. To facilitate further research of IBS, this review focuses on the relationship between stress and IBS in animal models, as well as the role of stress in increased visceral sensitivity and intestinal permeability in IBS.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Stress; Visceral hypersensitivity; Intestinal permeability

Wang YT, Xu WX. Role of stress in pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1064-1070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1064.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1064>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是世界上最常见的功能性胃肠道紊乱疾病之一,以慢性间歇性腹痛、结肠动力障碍及排便习惯改变为特点,影响着大量患者的生活。内脏敏感性和消化道通透性增高是IBS中的重要病理生理机制但IBS确切的致病机制仍不清楚,目前认为涉及多种因素。精神心理因素尤其是应激在IBS的发生、发展和调节中占重要地位。本文综述了应激与IBS动物模型的关系以及应激在IBS内脏高敏、消化道高通透性机制中的作用,以期为进一步研究IBS的发病机制提供参考。

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

关键词: 肠易激综合征; 应激; 内脏高敏; 肠道通透性

核心提要: 内脏敏感性和消化道通透性增高是肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)中的重要病理生理机制。应激在IBS的发生、发展和调节中占重要地位。本文综述了应激与IBS动物模型的关系以及应激在IBS内脏高敏、消化道高通透性机制中的作用, 以期为进一步研究IBS的发病机制提供参考。

王玉婷, 许文曼. 应激在肠易激综合征致病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(17): 1064-1070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1064.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1064>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是全球最常见的功能性胃肠道紊乱疾病之一, 世界范围内患病率在1.1%-29.2%, 在发达国家达到12%-20%^[1,2]。IBS以慢性间歇性腹痛, 结肠动力障碍及排便习惯改变为特点, 对患者的生活和心理产生了较大影响^[3]。内脏敏感性和消化道通透性增高是IBS重要的病理生理机制, 但确切的致病机制至今仍不清楚, 目前认为有心理因素、肠-脑交流、激素改变和免疫活化等多种因素参与^[4]。应激与内分泌调节轴、肠道免疫、表观遗传等均联系密切, 是IBS致病机制中的重要因素, 能够触发IBS症状出现或使症状恶化, 且IBS的动物研究模型大多通过暴露于应激源建立^[5]。本文就近年来应激在IBS内脏高敏、消化道高通透性机制中的作用进行综述, 以期为进一步研究IBS的发病机制提供依据。

1 应激

“应激”一词最早由Selye^[6]提出, 其定义为生命体对感知到的身体或精神的威胁即应激源的生理适应性反应。应激反应的中枢位点位于中脑的杏仁核、下丘脑的室旁核以及中脑导水管周围灰质, 它们接收来自内脏及躯体神经的内源刺激信号和来自皮质的外源刺激信号, 并输出信号给垂体和脑桥延髓的神经核从而分别调节神经内分泌功能和自主神经功能^[7]。室旁核激活时释放促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF), CRF与垂体促肾上腺皮质激素细胞的CRF1受体结合, 促进促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的释放, ACTH促进肾上腺分泌糖皮质激素(灵长类动物以皮质醇为主, 啮齿动物以皮质酮为主), 从而参与应激的生理调节^[5]。皮质酮/皮质醇对下

丘脑的室旁核和垂体发挥负反馈作用^[8]。这一神经内分泌调节轴也称为应激反应的HPA轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)。

当应激过强或持续过久而超出机体适应的限度时, 会达到非稳态负荷的有害状态, 这便是多种应激相关的疾病的开端^[5]。应激诱导的失调会影响全身, 消化道是其中一个敏感的靶点^[9]。研究显示IBS患者的焦虑、抑郁等心理疾病发生率明显高于非患病人群^[10,11], 应激能够触发IBS症状出现并能使症状恶化^[5], 且不同类型的应激对IBS症状的发生、发展和调节中具有不同影响^[12](图1)。

2 应激与IBS动物模型

胃肠道是空腔脏器, 其适宜刺激是扩张、牵拉等。临床检查和实验室研究中最常用的刺激方法是结直肠扩张(colorectal distension, CRD): 将3 cm长的球囊(与外部控压装置连接)从肛门插入人或动物的结直肠腔内, 置于离肛门括约肌1 cm处, 实验时以恒定或阶梯式增大的压力扩张球囊以达到扩张球囊所在处的肠道的目的^[1]。监测和记录内脏运动反应(visceromotor response, VMR)可以反映内脏疼痛程度—应用于大鼠时可通过观测大鼠的血压、心率和腹部肌肉收缩情况衡量^[5]。

由于一定模式的应激能使动物表现出IBS的特征, 目前的IBS动物实验模型几乎都是通过将大鼠暴露于应激源建立的。IBS模型建立的主要标志为大鼠对CRD具有低的疼痛阈值, 其他标志还包括大鼠行为学(如旷场试验)、粪便性状及排泄率、结肠组织病理学等^[5]。新生期母婴分离(neonatal maternal separation, NMS)应激模型是一种模拟负性早期生活应激(early life stress)的模型, 通过破坏正常的亲代与子代之间的联系对幼鼠中枢神经系统产生持久的影响^[13]。成年后, NMS大鼠对CRD敏感性高, 血清中ACTH、皮质酮水平及杏仁核、蓝斑和下丘脑中CRF过多, 同时也表现出IBS的主要病理特征, 即内脏痛觉过敏和应激时结肠运动加强^[14,15]。Wistar-Kyoto(WKY)大鼠具有异常应激反应的遗传易感性, 其结肠形态及生理功能与正常鼠相比发生改变^[16]。通过对不同焦虑水平的大鼠品系包括低焦虑SD和Fisher-344以及高焦虑WKY大鼠的研究, Gunter等^[17]发现, 高焦虑WKY大鼠对CRD的反应性比低焦虑组大, 接受应激性刺激时皮质酮水平过高。束缚应激(wrap restraint stress, WRS)大鼠模型是IBS的急性应激模型, 能表现出IBS的主要症状例如疼痛(CRD测试中痛觉过敏)和结肠动力异常(以粪便为指标), 并存在CRF释放的显著异常^[5,8,18]。动物模型的建立为研究IBS致病机制及IBS与应激的关系提供了广阔的平台。

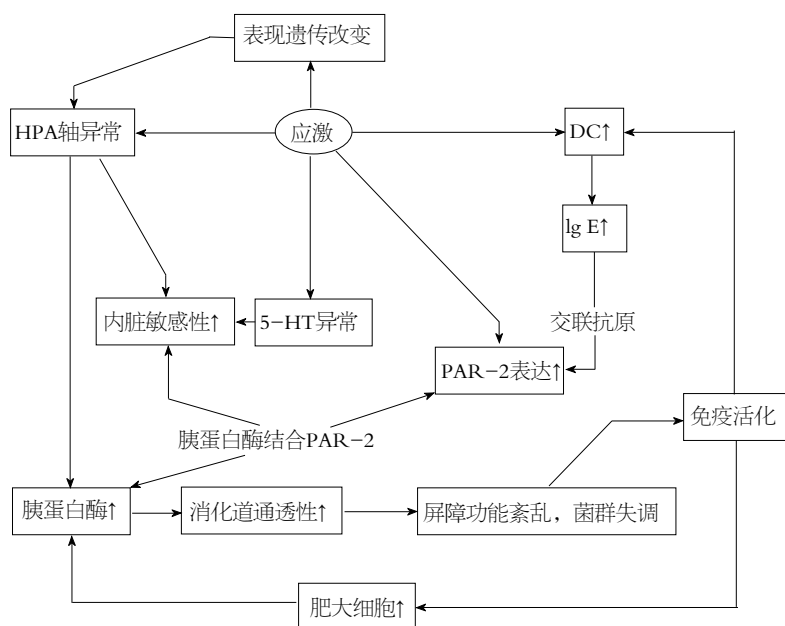


图 1 应激在肠易激综合征致病机制中的作用. DC: 树突状细胞; PAR-2: 蛋白酶激活受体-2.

3 应激导致内脏高敏的机制

35%-60%的IBS患者对消化道扩张的敏感性增高,即存在内脏高敏感性——这个概念最早由Ritchie^[19]于1973年提出,他在进行乙状结肠充气实验时发现IBS患者存在结肠感觉异常。内脏高敏即对来自肠道的生理信号和/或对实验性的内脏刺激具有更强烈的感觉和过度警觉,被认为是腹部疼痛、腹部不适的最重要机制^[1]。大量研究表明IBS患者的疼痛阈值显著低于健康人群^[20],且各亚型中没有差异^[21],疼痛阈值与IBS的症状严重程度(腹痛强烈程度等)显著相关^[22]。

3.1 CRF与内脏高敏IBS患者被认为存在HPA轴的异常,许多研究支持IBS患者基础情况下HPA活动性减弱而应激状态下反应却高于常人: IBS患者头发中^[23]、唾液^[24]皮质醇浓度显著低; 应激后皮质醇浓度高且HPA轴持续兴奋, 皮质醇浓度下降慢^[25]。许多证据表明CRF的增高与内脏高敏现象息息相关: 腹腔注射选择性的CRFR1激动剂或脑室内注射CRF之后, 大鼠表现出十分明显的水样便和增高的内脏敏感性^[26,27]; 而静脉注射非选择性CRF受体的拮抗剂能够减弱甚至预防腹泻型IBS的内脏高敏效应^[27,28]。

IBS患者血清中IL-6水平高,且HPA轴高反应性与IL-6水平的升高呈正相关^[29]. Buckley等^[30]发现IL-6能激活黏膜下神经丛,刺激胞内Ca²⁺的增高,且CRF在促进Ca²⁺增多上与IL-6有协同作用,而IL-6R拮抗剂及CRFR1拮抗剂能减少Ca²⁺通道的表达,并提高CRD疼痛阈值.他们还发现IBS患者血清能够活化JAK-STAT、ERK-MAPK胞内信号级联反应.有证据显示WKY鼠结

肠中T型Ca²⁺通道CaV3.2(该通道与大鼠内脏不适及疼痛有关)密度高,其结肠组织中也发现了STAT3磷酸化作用增强^[30,31]。这些研究提示CRF和IL-6可能通过活化JAK-STAT、ERK-MAPK级联反应促进转录和蛋白合成,导致胞膜上Ca²⁺通道增多,神经元兴奋性增高从而内脏敏感性增高。

3.2 免疫活化与内脏高敏 IBS 患者中, 结肠^[32]、空肠^[33]、末端回肠^[34]的黏膜存在肥大细胞浸润的现象, 脱颗粒的肥大细胞数目显著增多且释放大类胰蛋白酶(tryptase, TPS)、组胺和前列腺素E₂^[32]。交感节后神经纤维, 肽能和迷走神经纤维及肠神经元的末梢都和肥大细胞距离相近, 估计有70%的肠黏膜肥大细胞与神经直接接触, 另有20%肥大细胞与神经的距离不足2 μm ^[35]。靠近神经的肥大细胞的数目与腹部不适症状的严重程度和发作频率呈显著相关^[20,32]。注射肥大细胞稳定剂能提高IBS患者的疼痛阈值, 减少腹痛症状^[27]。

肥大细胞释放的一些介质能够活化或致敏感觉传入神经^[27]。体外试验表明, IBS患者肠肥大细胞释放的介质会使肠系膜神经放电增加, 并能刺激调节伤害性感受的背根神经节Ca²⁺动员, 且这些效应与充满肥大细胞的结肠固有层的面积呈线性正相关^[20]。蛋白酶激活受体-2(PAR-2)是一种TPS选择性活化受体, WRS大鼠模型中PAR-2表达量显著高^[36]。有证据显示TPS能选择性地激活肠神经和内脏传入神经的PAR-2, 从而引起长时间的神经元超兴奋^[36]。

WRS大鼠模型中肠固有层的树突状细胞(dendritic cells, DC)数目显著多,同时血清中及回盲部肠黏膜中

IL-4和IL-9水平显著高^[36]。将CD4⁺T细胞与该模型大鼠肠系膜淋巴结的DC一起培养时,发现与DC或T细胞单独培养相比,IL-4含量显著高^[36]。IL-4的表达上调可以诱导IgE产生,当多价抗原与IgE结合引起至少两个以上的FcεRI的交联时能够激活肥大细胞释放大量的活性物质^[35]。结直肠黏膜PDIA3 (protein disulfide-isomerase A3) 是一种二硫化物异构酶,在内生抗原提呈中起重要作用,能直接插入MHC I 的肽结合槽中使MHC和抗原结合更紧密^[37]。研究发现大鼠模型中PDIA3显著增多^[38],且它的敲除会导致大鼠模型排便减少,内脏敏感性降低,回盲肠DC数目减少且其刺激IL-4、IL-9分泌的能力也同时减弱^[39]。

这些证据或许能够串联成一条可能的机制,即应激导致PDIA3增加,使得DC数目增多且对抗原的敏感性和反应能力增高,导致大量T细胞产生过量IL-4,进一步IgE交联促进肥大细胞生成、致敏、脱颗粒,所释放的TPS通过PAR-2致敏神经而导致内脏高敏。

3.3 5-羟色胺与内脏高敏 人体约95%的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)存在于消化道,其中90%在肠嗜铬细胞中,10%在肠神经元中^[38]。慢性外感受性应激会导致局部5-HT释放^[40]。嗜铬细胞释放的5-HT可作为神经递质参与调节消化系统的感觉、运动和分泌功能。在肠神经系统中,5-HT与5-HT₃受体结合,经传入纤维传输信号,成为肠道与中枢应激回路的联络中介,而IBS患者中有相应脑部区域的改变^[40]。这些研究提示应激可能通过5-HT水平的变化影响消化道感觉。

色氨酸(tryptophan, Trp)是合成5-HT的底物,在DC功能中起重要作用,大部分色氨酸被代谢为犬尿氨酸分解,这个过程由吲哚胺2,3-加双氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)调节^[40]。IDO可由各种细胞表达,可被促炎因子IFN-γ诱导表达。由于大脑色氨酸储存量有限,若色氨酸减少,中枢5-HT的合成可能减少,可导致对精神疾病如抑郁症的易感性增高^[41]。有研究证明IBS患者黏膜5-HT显著低^[41],血清中犬尿氨酸升高^[40],因此可能的机制为免疫活化中增多的IFN-γ诱导IDO表达增多,色氨酸代谢增多从而5-HT的合成减少,导致抑郁及消化道症状。

3.4 表观遗传与内脏高敏 表观遗传是指环境因素驱动下的基因修饰,基因表达发生改变但没有DNA序列本身的变化,Labonté等^[42]认为表观遗传机制是导致应激对之后的生活有长期效应的原因。研究者们发现童年创伤等早期生活应激导致成年后IBS患病几率增加,因而提出观点认为出生后早期HPA轴是低反应性的,这段时间的环境对应激反应系统的发育有重要影响,不良应激刺激会对其产生负面影响从而诱导生活后期

机体对疾病易感性的增加^[43]。这也能够解释NMS模型的机理,出生后得到相对良好护理的子代大鼠成年时比NMS大鼠表达更多海马体的皮质酮受体,且皮质酮反馈敏感性更高^[44]。分子生物学研究也发现NMS模型腰骶神经节(内脏疼痛信号加工的重要部位)组蛋白H4K12乙酰化减少,组蛋白去乙酰化酶抑制剂SAHA能拮抗这种效应并使得应激诱导的内脏高敏趋于正常,减弱NMS大鼠旷场试验中的焦虑反应^[43]。另有研究发现组蛋白H3K9乙酰化增多会促进转录因子与海马体外显子的皮质酮受体启动子结合^[45]。表观遗传在IBS中的相关研究较少,仍存在许多有待探讨的问题。

4 应激导致肠道通透性增高的机制

消化道黏膜屏障是人体与环境的交界,由肠道菌群、黏液层、上皮细胞和位于它们之间的细胞间连接构成^[46],黏膜屏障选择性摄取机体所需的电解质和营养物质。上皮通透性由一些蛋白复合体调节,包含紧密连接(tight junction, TJ)和黏着连接蛋白^[4]。IBS患者中12%-50%的人存在肠道通透性增高的现象^[47]。

应激会增加小肠和结肠细胞旁路的通透性^[3],研究发现急性应激能够增加健康大学生的小肠通透性,且血清皮质醇浓度增高^[48],另有研究表明CRF能增加人类结肠黏膜对蛋白质抗原的跨膜摄取,且CRF受体拮抗剂能够抑制这种效应^[49],证明HPA轴与肠道通透性之间可能存在联系。动物试验中也有相似的结果:外周注射非选择性CRF拮抗剂能够预防急性应激(避水应激)和慢性应激(母婴分离)下大鼠结肠细胞旁及跨细胞通透性增高现象^[48,50]。

外源性CRF能使健康人尿中乳果糖-甘露醇比率(lactulose-mannitol ratio, LMR)(反映肠通透性的指标)增加,而肥大细胞稳定剂能够消除这种效应,说明CRF增加肠通透性依赖于肥大细胞^[48,50]。关于肥大细胞的研究也得到了相应结果——肥大细胞衍生的TPS是破坏肠黏膜屏障的关键因素之一:IBS患者TPS活性显著高于常人,将TPS加入到正常直肠活检组织中,其通透性的增加与TPS浓度的上升成正比^[51];黏膜肥大细胞数目和肠道通透性呈正相关关系,肥大细胞产生的TPS黏附于结肠上皮细胞上的PAR2,从而通过作用于细胞间的顶端连接(apical junction)增加细胞旁通透性^[35];caco-2(人克隆结肠腺癌细胞)单层细胞模型中,TPS破坏上皮完整性并增加细胞旁通透性,且能减少TJ和黏着连接蛋白的表达^[4]。

消化道敏感性与通透性二者并不是互相孤立的。在啮齿动物中,应激诱导的通透性过高是内脏高敏的原因之一^[52],TJ阻断剂能够拮抗结直肠高敏现象^[3]。一

项关于真菌的研究显示, IBS患者与健康人相比粪便菌群分布不同, 杀真菌剂能减弱NMS大鼠对CRD的内脏敏感性^[53]。白色念珠菌等真菌被树突状细胞相关C型凝集素-1(Dectin-1)识别后会激活肥大细胞, 使其通过脱颗粒快速释放预先合成的组胺等介质^[54]。正常情况下真菌只存在于肠腔中, Ait-Belgnaoui等^[3]的研究认为屏障功能紊乱是应激诱导内脏高敏的先决条件: 应激诱导细胞间紧密连接蛋白开放, 促进了肠腔抗原的摄取, 导致黏膜免疫细胞活化并驱动传入感觉神经致敏, 同时免疫系统的激活会引起系列反应和释放大物质, 活化感受神经末梢从而影响疼痛感觉。Botschuijver等^[53]将应激后内脏高敏概括为两个阶段进程的结果: 第一阶段, 急性应激时外周CRF促进肥大细胞脱颗粒, 导致传入神经纤维活化且屏障功能紊乱; 第二阶段, 屏障功能紊乱促进了真菌抗原例如 β -葡聚糖的摄取, 新生成的肥大细胞被活化, 导致“自我循环”——持续的屏障紊乱和内脏高敏。这个理论也能够解释为什么接受一小时避水应激的大鼠在之后的至少一个月中都会持续内脏高敏状态^[53]。

5 结论

随着对应激在IBS致病机制中的研究及应激建立的IBS动物模型的广泛应用, 人们得以不断深入对应激和IBS的认识。胃肠道是应激反应时重要的外周靶器官, 应激通过CRF、免疫活化的改变导致内脏高敏和肠道高通透性, 还能通过5-HT及表观遗传的改变导致内脏高敏, 成为促进IBS的发生发展的重要机制。

由于种种原因, 部分研究存在一些局限性: (1)由于IBS是功能性消化道疾病, 建立的动物模型难以完整、全面和确切地重复疾病过程, 对研究存在一定的影响; (2)部分研究结果互相矛盾, 如不同研究中IBS患者血清CRF浓度改变趋势结果不一, 可能是由于激素存在节律性及脉冲性分泌特点且受年龄、性别、测定方法等多种因素影响, 而目前相关试验方法缺乏统一的标准; (3)IBS涉及机体消化、神经、内分泌、免疫等多个系统的多相紊乱, 且各系统互相影响和联系, 各因素的互相影响导致难以确定其中的主要矛盾及各因素变化之间的因果关系, 给研究结论的明确带来较大难度。

精神心理因素对IBS发病的影响越来越受到重视, 随着对应激在IBS发病中的不断深入研究, 人们得以深入对二者的认识, 期待进一步的研究将更加系统而清晰地阐释两者关系, 从而为诊断IBS提供更多特异性指标, 为有效治疗IBS提供更多指导。

6 参考文献

- Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G141-G154 [PMID: 22595988 DOI: 10.1152/ajpgi.00060.2012]
- Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-1034 [PMID: 25199904 DOI: 10.1111/apt.12938]
- Ait-Belgnaoui A, Bradesi S, Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability: role of myosin light chain kinase. *Pain* 2005; 113: 141-147 [PMID: 15621374 DOI: 10.1016/j.pain.2004.10.002]
- Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1140-1151 [PMID: 23588236 DOI: 10.1038/ajg.2013.92]
- Larauche M, Mulak A, Taché Y. Stress and visceral pain: from animal models to clinical therapies. *Exp Neurol* 2012; 233: 49-67 [PMID: 21575632 DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.04.020.]
- Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 230-231 [PMID: 9722327]
- Bandler R, Price JL, Keay KA. Brain mediation of active and passive emotional coping. *Prog Brain Res* 2000; 122: 333-349 [PMID: 10737069]
- Vannucchi MG, Evangelista S. Experimental Models of Irritable Bowel Syndrome and the Role of the Enteric Neurotransmission. *J Clin Med* 2018; 7: 4 [PMID: 29301333 DOI: 10.3390/jcm7010004]
- Stengel A, Taché Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235: 1168-1178 [PMID: 20881321 DOI: 10.1258/ebm.2010.009347]
- Stasi C, Bellini M, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Grosso M, Duranti E, Metelli MR, Gambaccini D, Bianchi L, Di Tanna GL, Laffi G, Taddei S, Marchi S. Neuroendocrine markers and psychological features in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1203-1208 [PMID: 23377858 DOI: 10.1007/s00384-013-1646-4]
- 瞿勇, 李敏丽, 廖应雷. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1029-1034 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i11.1029]
- Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SV. V. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G519-G524 [PMID: 11254476 DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.4.G519]
- Szyf M, Weaver I, Meaney M. Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 9-19 [PMID: 17561370 DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.05.001]
- 周小平, 黄琳, 李学良, 林琳. 母婴分离大鼠血浆nesfatin-1与内脏敏感性的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2104-2110 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i13.2104]
- O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71-88 [PMID: 20886335 DOI: 10.1007/s00213-010-2010-9]
- O'Malley D, Julio-Pieper M, Gibney SM, Dinan TG, Cryan JF. Distinct alterations in colonic morphology and physiology in two rat models of enhanced stress-induced anxiety and

- depression-like behaviour. *Stress* 2010; 13: 114-122 [PMID: 20214436 DOI: 10.3109/10253890903067418]
- 17 Rittenhouse PA, López-Rubalcava C, Stanwood GD, Lucki I. Amplified behavioral and endocrine responses to forced swim stress in the Wistar-Kyoto rat. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 303-318 [PMID: 11818168]
 - 18 殷燕, 任晓阳, 刘亚萍, 卢桂芳, 和水祥. 以内脏高敏感为靶点的肠易激综合征大鼠模型评价研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2017; 26: 1263-1267 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.11.017]
 - 19 Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973; 14: 125-132 [PMID: 4696535]
 - 20 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
 - 21 Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, Turner MJ, van Tilburg MA, Gangarosa LM, Chitkara DK, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2550-2561 [PMID: 18684175 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x]
 - 22 Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 119-121 [PMID: 21443723 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06640.x]
 - 23 Norlin AK, Walter S, Theodorsson E, Tegelstrom V, Grodzinsky E, Jones MP, Faresjö Å. Cortisol levels in hair are altered in irritable bowel syndrome - A case control study in primary care. *J Psychosom Res* 2017; 93: 69-75 [PMID: 28107896 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.12.009]
 - 24 Markert C, Suarez-Hitz K, Ehler U, Nater UM. Endocrine dysregulation in women with irritable bowel syndrome according to Rome II criteria. *J Behav Med* 2016; 39: 519-526 [PMID: 26846219 DOI: 10.1007/s10865-016-9718-x]
 - 25 Kennedy PJ, Cryan JF, Quigley EM, Dinan TG, Clarke G. A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychol Med* 2014; 44: 3123-3134 [PMID: 25065954 DOI: 10.1017/S003329171400052X]
 - 26 Larauche M, Gourcerol G, Wang L, Pambukchian K, Brunnhuber S, Adelson DW, Rivier J, Million M, Taché Y. Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G215-G227 [PMID: 19407218 DOI: 10.1152/ajpgi.00072.2009]
 - 27 van den Wijngaard RM, Klooker TK, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE. Peripheral relays in stress-induced activation of visceral afferents in the gut. *Auton Neurosci* 2010; 153: 99-105 [PMID: 19716349 DOI: 10.1016/j.autneu.2009.07.004]
 - 28 Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, Shoji T, Karahashi K, Hongo M, Fukudo S. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53: 958-964 [PMID: 15194643]
 - 29 Sung IK. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 140-142 [PMID: 16929161]
 - 30 Buckley MM, O'Halloran KD, Rae MG, Dinan TG, O'Malley D. Modulation of enteric neurons by interleukin-6 and corticotropin-releasing factor contributes to visceral hypersensitivity and altered colonic motility in a rat model of irritable bowel syndrome. *J Physiol* 2014; 592: 5235-5250 [PMID: 25260633 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.279968]
 - 31 Marger F, Gelot A, Alloui A, Matricon J, Ferrer JF, Barrère C, Pizzoccaro A, Muller E, Nargeot J, Snutch TP, Eschalière A, Bourinet E, Ardid D. T-type calcium channels contribute to colonic hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11268-11273 [PMID: 21690417 DOI: 10.1073/pnas.1100869108]
 - 32 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823]
 - 33 Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
 - 34 Park JH, Rhee PL, Kim HS, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, Rhee JC. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 71-78 [PMID: 16706815 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04143.x]
 - 35 Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]
 - 36 Li M, Zhang L, Lu B, Chen Z, Chu L, Meng L, Fan Y. Role of dendritic cell-mediated abnormal immune response in visceral hypersensitivity. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13243-13250 [PMID: 26550249]
 - 37 Santos SG, Campbell EC, Lynch S, Wong V, Antoniou AN, Powis SJ. Major histocompatibility complex class I-ERp57-tapasin interactions within the peptide-loading complex. *J Biol Chem* 2007; 282: 17587-17593 [PMID: 17459881 DOI: 10.1074/jbc.M702212200]
 - 38 Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2698-2709 [PMID: 11051338 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x]
 - 39 Zhuang Z, Zhang L, Wang X, Tao L, Lv B. PDIA3 gene induces visceral hypersensitivity in rats with irritable bowel syndrome through the dendritic cell-mediated activation of T cells. *Peer J* 2016; 4: e2644 [PMID: 27896022 DOI: 10.7717/peerj.2644]
 - 40 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
 - 41 Fitzgerald P, Cassidy Eugene M, Clarke G, Scully P, Barry S, Quigley Eamonn MM, Shanahan F, Cryan J, Dinan Timothy G. Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1291-1297 [PMID: 18823288 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01195.x]
 - 42 Labonté B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I, Bureau A, Mechawar N, Szyf M, Meaney MJ, Turecki G. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 722-731 [PMID: 22752237 DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2287]
 - 43 Moloney RD, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress-induced visceral hypersensitivity and anxiety behavior is reversed by histone deacetylase inhibition. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1831-1836 [PMID: 26403543]

- DOI: 10.1111/nmo.12675]
- 44 Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999; 286: 1155-1158 [PMID: 10550053]
 - 45 Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7: 847-854 [PMID: 15220929 DOI: 10.1038/nn1276]
 - 46 Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, Cremon C, Bellacosa L, Marcellini M, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S52-S55 [PMID: 22955358 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318264e918]
 - 47 Wilcz-Villega E, McClean S, O'Sullivan M. Reduced E-cadherin expression is associated with abdominal pain and symptom duration in a study of alternating and diarrhea predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 316-325 [PMID: 24286617 DOI: 10.1111/nmo.12262]
 - 48 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschueren S, Houben E, Salim Rasool S, Tóth J, Holvoet L, Farré R, Van Oudenhove L, Boeckstaens G, Verbeke K, Tack J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-1299 [PMID: 24153250 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690]
 - 49 Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM, Perdue MH, Söderholm JD. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* 2008; 57: 50-58 [PMID: 17525093 DOI: 10.1136/gut.2006.117549]
 - 50 Barreau F, Cartier C, Leveque M, Ferrier L, Moriez R, Laroute V, Rosztoczy A, Fioramonti J, Bueno L. Pathways involved in gut mucosal barrier dysfunction induced in adult rats by maternal deprivation: corticotrophin-releasing factor and nerve growth factor interplay. *J Physiol* 2007; 580: 347-356 [PMID: 17234701 DOI: 10.1113/jphysiol.2006.120907]
 - 51 Lee JW, Park JH, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Subjects with diarrhea-predominant IBS have increased rectal permeability responsive to tryptase. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2922-2928 [PMID: 20087660 DOI: 10.1007/s10620-009-1094-8]
 - 52 Da Silva S, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, Gillet M, Ferrier L, Loubière P, Dague E, Theodorou V, Mercier-Bonin M. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G420-G429 [PMID: 24970779 DOI: 10.1152/ajpgi.00290.2013]
 - 53 Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, HeinsbroekSE, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM. Intestinal Fungal Dysbiosis Associates With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026-1039 [DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004]
 - 54 Nieto-Patlán A, Campillo-Navarro M, Rodríguez-Cortés O, Muñoz-Cruz S, Wong-Baeza I, Estrada-Parra S, Estrada-García I, Serafin-López J, Chacón-Salinas R. Recognition of *Candida albicans* by Dectin-1 induces mast cell activation. *Immunobiology* 2015; 220: 1093-1100 [PMID: 26001731 DOI: 10.1016/j.imbio.2015.05.005]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



幽门螺杆菌对于溃疡性结肠炎发生发展的临床意义

葛永芳, 管鑫, 姜相君

葛永芳, 管鑫, 姜相君, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化内二科 山东省青岛市 266000

姜相君, 主任医师, 研究方向为消化内镜诊疗.

作者贡献分布: 姜相君参与课题的设计; 葛永芳参与课题设计、数据采集、数据分析及论文撰写; 管鑫参与数据采集.

通讯作者: 姜相君, 主任医师, 266011, 山东省青岛市市北区胶州路1号, 青岛市市立医院消化内二科. drxj@163.com

收稿日期: 2018-01-28

修回日期: 2018-04-23

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-18

Clinical significance of *Helicobacter pylori* in the growth of ulcerative colitis

Yong-Fang Ge, Xin Guan, Xiang-Jun Jiang

Yong-Fang Ge, Xin Guan, Xiang-Jun Jiang, Department of Gastroenterology (Division II), Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University Medical College, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiang-Jun Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology (Division II), Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University Medical College, 1 Jiaozhou road, Shibei District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. drxj@163.com

Received: 2018-01-28

Revised: 2018-04-23

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and ulcerative colitis (UC).

METHODS

One hundred and forty-six patients with UC diagnosed by colonoscopy and pathological examination were selected as a UC group. In addition, 150 volunteers who had no obvious colonic lesions as detected by electronic colonoscopy were collected as a control group. Rapid urease test and histopathological biopsy were used to detect *H. pylori* infection.

RESULTS

In UC Group, 146 cases, 27 positive, *H. pylori* infection positive rate of 18.49%, control group of 150 cases, 64 positive, *H. pylori* infection positive rate 42.67%, UC group is significantly lower than the control group, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). According to lesion Range: Rectal Group 27 cases, 7 positive, *H. pylori* positive rate is 21.88%, left half colon group 48 cases, 9 cases positive, *H. pylori* positive rate is 18.75%, extensive colon group 66 cases, 11 cases positive, *H. pylori* positive rate is 16.67%. There was no statistically significant difference among the three groups ($P > 0.05$). Active period of UC patients in 117 cases (80.14%), remission period of UC patients in 29 cases. The positive rate of *H. pylori* infection was the highest in remission period (37.93%), the lowest rate of severe activity was (6.25%), the difference was obvious ($P < 0.05$).

CONCLUSION

H. pylori infection may have a preventive effect on the growth of UC, with the severity of the disease increasing, the *H. pylori* positive rate decreased. In addition, it will be very important to strengthen the follow-up compliance of UC patients.

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

Key Words: Ulcerative colitis; *Helicobacter pylori*; Rapid urease test; Histopathological biopsy

Ge YF, Guan X, Jiang XJ. Clinical significance of *Helicobacter pylori* in the growth of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1071-1076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1071>

摘要

目的

研究溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的情况及两者关系。

方法

选取146例经肠镜及病理学检查确诊的UC患者为UC组;另选取150例经肠镜检查未见明显病变的健康体检者为对照组。回顾性分析两组经快速尿素酶试验和组织病理活检联合检测方法检测的*H. pylori*的感染情况。

结果

UC组患者146例,27例阳性,*H. pylori*感染的阳性率为18.49%,对照组150例体检者,64例阳性,*H. pylori*感染的阳性率42.67%,UC组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。按病变范围:直肠组27例,7例阳性,*H. pylori*阳性率为21.88%,左半结肠组48例,9例阳性,*H. pylori*阳性率为18.75%,广泛结肠组66例,11例阳性,*H. pylori*阳性率为16.67%。三组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。活动期UC患者117例(80.14%),缓解期UC患者29例。缓解期*H. pylori*感染率阳性率最高(37.93%),重度活动期感染率最低(6.25%),差异较为明显($P<0.05$)。

结论

*H. pylori*感染可能对UC的发生发展起预防保护作用,随疾病严重程度增加,*H. pylori*阳性率降低。此外加强UC患者的随访依从性也将非常重要。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 幽门螺杆菌; 快速尿素酶试验; 组织病理活检

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)对于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)有保护作用,对于*H. pylori*阳性的UC患者及高危人群,根据个体根除*H. pylori*治疗的获益不同,在胃镜和病理监测下,对*H. pylori*进行姑息治疗。下一步应用大数据样本来监测并综合分析*H. pylori*阳性的UC对于*H. pylori*姑息疗法后收益是否大于*H. pylori*导致的胃黏膜损害。

葛永芳, 管鑫, 姜相君. 幽门螺杆菌对于溃疡性结肠炎发生发展的临床意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1071-1076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1071>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的肠道慢性非特异性炎症性疾病,是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一大类型。目前普遍认为UC是免疫、遗传、环境及肠道细菌、氧自由基和一氧化氮等多因素共同作用的结果^[1]。而胃肠道感染史、IBD家族史、油脂饮食、饮用牛奶与戒烟被认为是UC发病的主要危险因素^[2]。但迄今未发现与UC有明确关系的致病微生物^[3]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种具有多种复杂致病因子的病原菌,与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等上消化道疾病密切相关。国内外同行对UC和*H. pylori*分别做过大量的研究,但对于UC和*H. pylori*关系的论述不多,并且存在争议。本文通过回顾性分析UC患者的*H. pylori*感染情况,以期探讨二者可能的关系,为提高UC的诊治水平提供理论依据,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集青岛市市立医院2007-01/2017-06 10年间接收的146例UC住院患者的临床及内镜资料进行回顾性分析。另收集同期青岛市市立医院体检中心的行胃肠镜检查并且经肠镜检查未见明显结肠病变的健康体检者150例,作为对照组。

纳入及排除标准: UC患者均在院内做过肠镜及胃镜检查,排除阿米巴痢疾、细菌性痢疾等鉴别疾病,符合炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年广州)中UC诊断标准^[4]。

1.2 方法 记录两组被纳入研究人群的年龄、性别、内镜检查结果、*H. pylori*感染的情况,根据内镜下病变范围采用蒙特利尔分型^[5]将UC患者分为直肠型、左半结肠型及广泛结肠型。并按Mayo标准对UC行临床活动期分级。两组行胃镜检查所取病理活检部位均为胃窦部或疾病最严重部位,取2-3块,组织病理学检测通过Warthin-Starry银染色法。比较UC组和对照组*H. pylori*感染的发生情况及UC组内不同病变范围及活动期分级、缓解期的*H. pylori*感染的发生情况。

1.3 结果判定 *H. pylori*感染的阳性判定: 快速尿素酶试验和组织病理活检,两项均为阳性确定为*H. pylori*阳性;两项均为阴性确定为*H. pylori*阴性。(若其中一项阳性或阴性者不纳入实验研究)。

统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计分析,组

表 1 溃疡性结肠炎组与对照组幽门螺杆菌感染情况比较

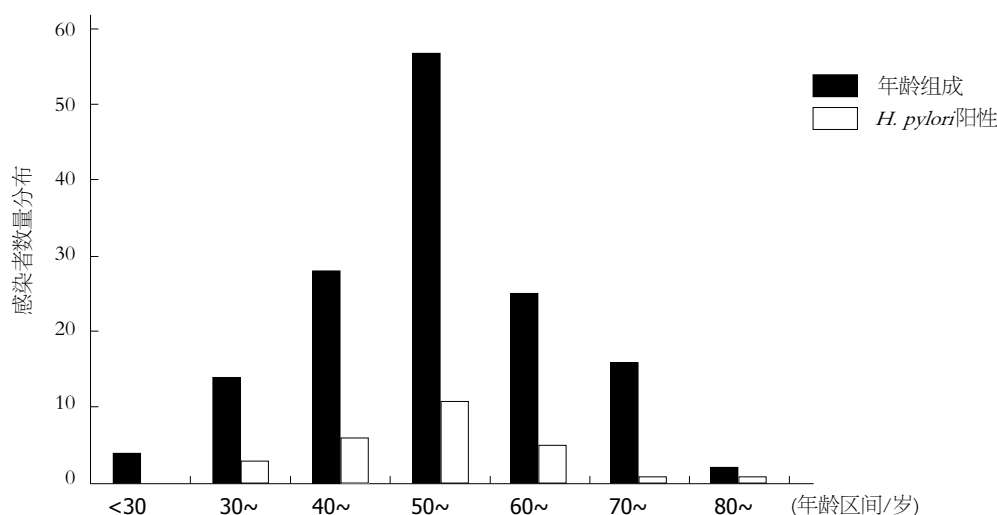
分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性	阳性率
UC组	146	27	119	18.49%
对照组	150	64	86	42.67%

UC: 溃疡性结肠炎; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 2 溃疡性结肠炎组内不同病变范围的幽门螺杆菌感染情况比较

分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性	阳性率
直肠组	32	7	25	21.88%
左半结肠组	48	9	39	18.75%
广泛结肠组	66	11	55	16.67%

H. pylori: 幽门螺杆菌.

图 1 146例溃疡性结肠炎年龄及幽门螺杆菌感染人数分布情况. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

间比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 UC患者中男性63例, 女性83例, 年龄在24-82岁之间, 平均年龄为53.6岁 \pm 12.5岁, 体检组男性66例, 女性84例, 年龄在25-79岁之间, 平均年龄为51.3岁 \pm 11.2岁. 各年龄段及*H. pylori*感染人数具体分布见图1, *H. pylori*感染与UC高发年龄均为30-70岁.

2.2 UC组与对照组*H. pylori*感染情况比较 UC组患者146例, 27例阳性, *H. pylori*感染的阳性率为18.49%, 对照组150例体检者, 64例阳性, *H. pylori*感染的阳性率42.67%, UC组明显低于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 20.306, P < 0.05$, 见表1).

2.3 UC患者不同病变范围*H. pylori*感染情况比较 直肠组27例, 7例阳性, *H. pylori*阳性率为21.88%, 左半结肠组48例, 9例阳性, *H. pylori*阳性率为18.75%, 广泛结肠组66例, 11例阳性, *H. pylori*阳性率为16.67%. 三组间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.391, P > 0.05$, 见表2).

2.4 UC患者活动期分级、缓解期与*H. pylori*感染情况分析 活动期UC患者117例(80.14%), 缓解期UC患者29例. 缓解期*H. pylori*感染率阳性率最高(37.93%), 重度活动期*H. pylori*感染率最低(6.25%), 差异较为明显($\chi^2 = 10.381, P = 0.016$)见表3.

2.5 10年内UC患者随访结果 10年间146例UC患者有81例到门诊随访, 其中50例可1-2年定期复查, 而31例复查并不规律. 其中有1例发展为早期结肠癌, 女性, 53岁, *H.*

表 3 溃疡性结肠炎患者活动期分级、缓解期与幽门螺杆菌感染情况分析

临床分级	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性	阳性率
缓解期	29	11	18	37.93%
轻度	64	11	53	17.19%
中度	37	4	33	10.81%
重度	16	1	15	6.25%

H. pylori: 幽门螺杆菌.

pylori (-), 结肠镜下黏膜剥离术切除后随访复查.

3 讨论

UC病因不明, 多数学者认为UC属于自身免疫性疾病, 许多研究结果认为肠黏膜的局部免疫学异常或正常免疫功能的破坏起着非常重要的作用, 而细胞因子在UC发生发展中的作用已得到公认, 目前认为前炎性细胞因子与炎性抑制性介质的平衡失调促进了黏膜的炎症发生, 并使炎症慢性化. 白细胞介素(interleukin, IL)-10属于炎性抑制因子, 在UC的发生与发展中起重要的作用. 研究发现敲除小鼠IL-10基因能导致实验性结肠炎, 给予IL-10可预防其发生, 说明IL-10在维持正常肠道黏膜免疫调节中发挥重要作用^[6]. 用IL-10灌肠治疗难治性UC患者, 发现外周血单核细胞和黏膜上皮固有层组织中单个核细胞释放的促炎性细胞因子明显减少, 内镜检查发现肠道黏膜炎症明显改善, 临床症状也有所缓解^[7]. IL-10对UC可能是保护性因素. 研究显示*H. pylori*菌体相关毒力因子空泡毒素A(VacA)可通过诱导树突细胞表达及释放IL-10、IL-18等抗炎因子, 促进调节性T(Treg)细胞分化, 进而产生免疫抑制作用, 这种免疫抑制效应可协助*H. pylori*躲避宿主免疫系统的攻击^[8]. 有学者在研究细胞因子在*H. pylori*相关性胃炎组织中的表达时发现, *H. pylori*感染可诱导IL-10高表达^[9]. 因此, 通过上述的研究发现可以看出*H. pylori*感染对UC可能起到保护性作用.

本研究显示, UC患者与*H. pylori*感染的高发年龄主要集中在30-70岁, 年龄分布无明显差异. UC组经快速尿素酶试验和组织病理活检联合诊断的*H. pylori*阳性率为18.49%, 对照组*H. pylori*阳性率为42.67%, UC组*H. pylori*阳性率明显低于对照组, $P<0.05$, 差异有统计学意义. 符合UC与*H. pylori*感染呈负相关的理论. 活动期分级、缓解期的*H. pylori*阳性率分析发现, 缓解期*H. pylori*感染阳性率为37.93%, 重度活动期*H. pylori*感染阳性率为6.25%, 差异较为明显, 轻度活动期与中度活动期*H. pylori*感染阳性率分别为17.19%, 10.81%, 随着UC病情的严重程度的增加, *H. pylori*感染阳性率降低,

同样提示UC与*H. pylori*感染呈负相关性. 我国学者江勇等^[10]运用¹⁴C尿素呼气试验检测120例UC患者与120例肠易激综合征患者的*H. pylori*感染情况, 认为UC患者*H. pylori*感染阳性者明显少于肠易激综合征患者中*H. pylori*感染阳性者($P<0.05$), 与本研究结果相符, 也验证了UC患者*H. pylori*的感染率较低. Sonnenberg A等^[11]研究了1061例IBD患者和64451例志愿者, 应用内镜检查伴活组织检查诊断*H. pylori*的感染情况, 证实了*H. pylori*与IBD之间是一种负相关关系. 有研究发现, 小肠潘氏细胞分泌的两种抗菌肽: Defensins和thelcidins, 可通过自身的杀菌和诱导局部免疫反应来调节胃肠道菌群. 当胃肠道感染*H. pylori*后, *H. pylori*释放的脂多糖和胞壁酰二肽可刺激潘氏细胞分泌产生抗菌肽Defensins, 从而抑制其他致病菌引发炎症性肠病^[12,13]. 林焕建等^[14]研究发现, 幽门螺杆菌过氧化氢酶能减轻炎症细胞的浸润, 同时减少炎症因子的表达, 对UC有预防性作用. 这些研究均提示, *H. pylori*的感染可能对UC的发生起保护作用, 但具体机制仍需进一步研究. 本研究还发现UC患者中, 直肠型*H. pylori*感染的阳性率为21.88%, 左半结肠型为18.75%, 广泛结肠型为16.67%. 尽管随着病变范围的扩大, *H. pylori*感染率有下降趋势, 但此差异无统计学意义($P>0.05$), 是否与样本量小有关, 故大样本量的临床研究有待进行.

通过本次对近10年UC患者资料的回顾性分析研究及内镜随访发现的结果分析, 其中1例UC发展为结肠癌, *H. pylori*(-). 样本量虽小, 但也为*H. pylori*对UC的发生发展起保护作用提供了依据, 后期仍要扩大样本量, 加强随访量, 加强UC患者的复查依从性尤为重要. 其他相关研究分析的许多证据支持*H. pylori*感染与UC是一种负相关关系, 可能是一种保护性因素. 但早在1994年WHO下属IARC国际癌症研究机构就将*H. pylori*确定为I类生物学致癌因子, 人们已经普遍接受*H. pylori*是胃癌发生的最重要危险因素这一观念. 2015年9月京都全球共识强调, 治疗所有HP阳性者, 除非有伴存疾病等抗衡因素^[15]. 目前已报道的与*H. pylori*感染存在负相关的疾病, 除IBD外, 主要有胃食管反流病

(GERD)、食管腺癌、肥胖、哮喘、湿疹等, 因此有部分学者可能会担心消除*H. pylori*的“保护作用”可能会带来负面影响, 此外, 根除*H. pylori*可能会对胃肠道微生态产生一些影响. 但实际已报道的与*H. pylori*正相关的疾病远多于负相关疾病, 并且大量循证医学证据表明, 根除*H. pylori*的获益远远大于负面效应. 因此我们应该正视根除*H. pylori*可能产生的负面影响, 在临床实践中应该权衡利弊, 不宜过分渲染和夸大根除*H. pylori*的负面效应. 根除*H. pylori*治疗的获益在不同个体间存在差异, 由中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组制订的“第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”指出: *H. pylori*感染是胃癌预防最重要的可控因素, 在高危人群中筛查和治疗*H. pylori*是高效性价比的策略^[16].

总之, 诸多研究提示*H. pylori*感染与UC呈负相关, 可能在UC的发生发展中起保护性作用, 但这种关系仍存在一定的争议. *H. pylori*既是致癌因子, 又可能是UC的保护性因素, 因此对于有IBD家族史等UC危险因素的*H. pylori*感染阳性者和已发生UC的*H. pylori*感染阳性患者, 我们是否可以根据个体根除*H. pylori*治疗的获益不同, 在胃镜和病理监测下, 对*H. pylori*进行姑息治疗, 采用个体化疗法, 暂不根除*H. pylori*, 发挥其对UC的保护作用, 但其最终获益如何, 尚需大量的临床研究来证实.

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌被国内外认为是上消化道胃癌及癌前疾病(慢性萎缩性胃炎、胃溃疡)的重要致病因素, 我国是幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染大国, 人群对于*H. pylori*认识不足导致人们产生恐惧焦虑情绪. 所以对于*H. pylori*的正向研究非常有必要. 随着内镜技术发展, 溃疡性结肠炎诊断率逐年提高, 但其明确病因仍然是未解之谜. 对于我国高感染率并被视为致胃癌因素的*H. pylori*对于下消化道是一个什么样的作用, 且影响力度多大, 是否对于*H. pylori*根治指南个体化治疗有所牵动, 国内外仍需进一步探讨.

实验动机

本文旨在研究*H. pylori*对于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生发展有促进还是抑制作用. 并统计长达10年来的随访结果进行进一步分析.

实验方法

本研究采用 χ^2 检验, 对于UC和对照组*H. pylori*感染分析,

UC感染率远高于对照组. 接着比较UC组轻中重分级中*H. pylori*感染, 差异明细, 逐步递进. 用最直观的数据给出结果.

实验结果

本论文以长达10年的结果分析及回顾性内镜随访, 证明*H. pylori*对于UC的发生发展具有保护作用, 其中1例UC发展为结肠癌, *H. pylori* (-). 缓解期*H. pylori*感染率远高于活动期. 对于*H. pylori*阳性的UC及其高危因素患者, 在胃肠镜检查情况下, 可采用姑息疗法. 同时引出未来需要更进一步应用大数据样本来监测并综合分析*H. pylori*阳性的UC对于*H. pylori*姑息疗法后收益是否大于根除*H. pylori*从而预防胃黏膜损害收益.

实验结论

*H. pylori*对于UC的发生发展具有抑制作用, 1例UC进展为结肠癌, *H. pylori*感染为阴性. 缓解期*H. pylori*感染率远高于活动期UC, 轻度活动期UC, *H. pylori*感染率远高于重度活动期UC. *H. pylori*阳性的UC及其高危因素患者, 在胃肠镜检查情况下, 可采用姑息疗法. 本研究对于既往研究发现敲除小鼠IL-10基因能导致实验性结肠炎, 给予IL-10可预防其发生. 而相关研究表明*H. pylori*能产生IL-10的基础上, 将其联系, 从而作出关系分析. 对于*H. pylori*阳性的UC及其高危因素患者, 在胃肠镜检查情况下, 可采用姑息疗法. *H. pylori*阳性的UC对于*H. pylori*姑息疗法后收益大于根除*H. pylori*从而预防胃黏膜损害收益.

展望前景

病理统计不完善, 下一步还得完善缓解期病理表现与*H. pylori*感染. 进一步应用大数据样本来监测并综合分析*H. pylori*阳性的UC对于*H. pylori*姑息疗法后收益是否大于根除*H. pylori*从而预防胃黏膜损害收益. 大数据统计分析, 前瞻性研究, 密切跟踪随访UC的胃肠镜检查.

4 参考文献

- 1 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
- 2 罗瑞丽, 霍丽娟, 张捷, 张倩楠. 溃疡性结肠炎病因的Meta分析. *中华流行病学杂志* 2015; 36: 1419-1423 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.12.023]
- 3 江勇, 吕宗舜. 幽门螺杆菌和溃疡性结肠炎的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2909-2913 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.27.010]
- 4 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831 [DOI: 103760/cma.i.issn0578-1426.2012.10.024]

- 5 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753 [PMID: 16698746 DOI: 10.1136/gut.2005.082909]
- 6 Anker P, Lyautey J, Lederrey C, Stroun M. Circulating nucleic acids in plasma or serum. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 143-146 [PMID: 11694252 DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00666-0]
- 7 Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1434-1444 [PMID: 7729636 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90692-4]
- 8 Kim JM, Kim JS, Kim N, Ko SH, Jeon JI, Kim YJ. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin induces apoptosis via activation of endoplasmic reticulum stress in dendritic cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 99-108 [PMID: 25041690 DOI: 10.1111/jgh.12663]
- 9 苏国娟, 郭彦言. 胃黏膜细胞中Foxp3、TGF-β1、IL-10的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4964-4968 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i32.4964]
- 10 江勇, 张志广, 齐凤祥, 卢向东, 闻淑军, 刘剑. 幽门螺杆菌与溃疡性结肠炎的关系. *肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 642-643 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.07.022]
- 11 Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of Helicobacter pylori infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 469-476 [PMID: 22221289 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x]
- 12 Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, Schmalzl H, Wehkamp J, Bevins CL, Reinisch W, Teml A, Schwab M, Lichter P, Radlwimmer B, Stange EF. A chromosome 8 gene cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 439-448 [PMID: 16909382 DOI: 10.1086/505915]
- 13 江勇, 吕宗舜. 幽门螺杆菌和溃疡性结肠炎的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2909-2913 [DOI: 10.11569/wjcd.v15.i27.2909]
- 14 林焕建, 王启仪, 刘颖, 巩兰波, 王群英, 王继德. 幽门螺杆菌过氧化氢酶预防大鼠溃疡性结肠炎的实验研究. *热带医学杂志* 2007; 7: 626-628 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2007.07.004]
- 15 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 16 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组; 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈焯, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *胃肠病学* 2017; 22: 321-335 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002]

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

家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响

金琳华, 蒋晓燕

金琳华, 蒋晓燕, 浙江省诸暨市中心医院小儿科 浙江省诸暨市 311800

金琳华, 主管护师, 研究方向为儿科护理.

作者贡献分布: 金琳华负责课题设计与论文撰写; 蒋晓燕负责资料收集与数据分析.

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

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-22

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-06-18

Influence of family intimacy and adaptability on mental elasticity of children with intestinal stoma

Lin-Hua Jin, Xiao-Yan Jiang

Lin-Hua Jin, Xiao-Yan Jiang, Department of Pediatrics, Zhuji Central Hospital, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

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

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-22

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the influence of family intimacy and adaptability on the mental elasticity of children with intestinal stoma.

METHODS

One hundred and twenty children with intestinal colostomy who were admitted to Zhuji Central Hospital from May 2016 to May 2017-05 were selected as the subjects. The basic condition questionnaire was used to investigate the basic conditions of the children. The Child Resilience Scale was used to assess the psychological elasticity of children. Univariate analysis and Logistics multivariate analysis were used to analyze the factors affecting the psychogenic elasticity of children with intestinal stoma.

RESULTS

Univariate analysis showed that age, family education environment, and average monthly income were factors influencing the mental elasticity scores of children with intestinal colostomy ($P < 0.05$), and postoperative time was a factor influencing children's psychological elasticity score ($P < 0.05$). Logistics multivariate analysis showed that age, per capita monthly income, postoperative time, family education environment, family intimacy, and adaptability were factors influencing mental elasticity in children with intestinal stoma ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Family intimacy and adaptability have a positive impact on the mental toughness of children with intestinal stoma. Clinical evaluation should assess the demographic characteristics of children with intestinal stoma, help children obtain family support, improve children's psychological flexibility, and help build their confidence in treatment.

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

Key Words: Family intimacy; Adaptability; Intestinal stoma; Psychological elasticity; Single factor; Multifactor

Jin LH, Jiang XY. Influence of family intimacy and adaptability on mental elasticity of children with intestinal stoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1077-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1077.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1077>

摘要

目的

探讨家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响。

方法

选取浙江省诸暨市中心医院自2016-05/2017-05期间收治的120例肠造口患儿作为观察对象,使用基本情况调查表调查患儿基本情况,使用慢性病儿童韧性量表评估患儿心理弹性,采用单因素分析、Logistics多因素分析肠造口患儿心理弹性影响因素。

结果

单因素分析显示年龄、家庭教育环境、人均月收入是影响肠造口患儿心理弹性得分的因素($P<0.05$)。单因素分析表明肠造口术后时间是患儿心理弹性得分的影响因素($P<0.05$)。经Logistics分析显示年龄、人均月收入、术后时间、家庭教育环境、家庭亲密度与适应性是影响肠造口患儿心理弹性的影响因素($P<0.05$)。

结论

家庭亲密度与适应性对肠造口患儿心理韧性具有积极影响,临床上应注意评估肠造口患儿人口学特点,帮助患儿争取家庭支持,提高患儿的心理弹性,帮助患儿树立治疗的信心。

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

关键词: 家庭亲密度和适应性; 肠造口; 心理弹性; 单因素; 多因素

核心提要: 在小儿肠造口术中,患儿可出现焦虑、抑郁等负性情绪反应,直接影响后续治疗。本研究发现临床上应注意评估肠造口患儿人口学特点,帮助患儿争取家庭支持,提高患儿的心理弹性,帮助患儿树立治疗的信心。

金琳华, 蒋晓燕. 家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1077-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1077.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1077>

0 引言

小儿肠造口术是治疗婴幼儿因先天性巨结肠危象、绞窄性肠梗阻肠坏死等消化道畸形所导致的危重急腹症的常见手术方式^[1,2]。该肠造口与成人肠造口有所不同,属于临时性造口,需在肠造口手术后3-6 mo择期行二期关瘻手术。由于儿童认知、耐受性等相对成人较差,加上肠造口手术对患儿创伤大,术后并发症多,容易引起感染、疼痛等不良反应,部分患儿可出现严重的心理应激,导致焦虑、抑郁等负性情绪反应,直接影响到肠造口的后续治疗^[3]。心理韧性在个体面对创伤、困难和逆境等时所表现的积极心理要素,可有效促进个体在挫折和不幸中的迅速恢复,减少负性心理对个体的影响。因此,如何提升及维护患儿的心理韧性,是儿外科护理中的重要问题。家庭是患儿获得照顾、支持的场所,家庭亲密度与适应性与患儿的心理状态息息相关^[4,5]。本研究以2016-05/2017-05收治的120例肠造口患儿作为研究对象,旨在分析家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响,为肠造口患儿的护理提供理论支持。

1 材料和方法

1.1 材料 选取120例肠造口患儿展开研究,时间起止范围2016-05/2017-05。纳入标准: (1)年龄8-13岁; (2)均为首次行肠造口手术; (3)患儿及家属均具有良好的认知能力,且无沟通障碍; (4)家属已签署同意书。排除标准: (1)患儿存在严重心理障碍; (2)患儿不配合; (3)患儿1 mo内参与相似调查; (4)患儿病例资料不完整。本研究已获得本院医学伦理委员会备案。

1.2 方法 (1)使用慢性病儿童韧性量表(chronic-illness children's resilience scale, CICRS)^[6]调查患儿心理弹性,该量表包括个性特征、应对方式、人际关系及家庭影响4项内容,共有11个评分项目,每个条目分为4级,总分32-128分,分值越高则表明心理弹性越好; (2)使用家庭亲密度与适应性量表^[7],评估患儿适应性,该量表包括适应度、合作度、成熟度、情感度及亲密度5项内容,共30个条目,单个条目评分0-4分,分值越高则表示家庭亲密度与适应性越好; (3)使用本院自制的基本情况调查表调查患儿年龄、性别、家庭人均月收入、家庭教育环境、居住地; (4)调查患儿病历资料,记录患儿肠造口术后时间、肠造口类型、病因。本次发放调查问卷126份,经过剔除未完成问卷、答案呈规律性问卷后,回收120份,回收率95.2%。

统计学处理 本次研究所得数据使用SPSS19.0统计学软件分析,计量资料行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验,使

表 1 不同基本特征下的肠造口患儿心理弹性得分比较(mean ± SD)

项目	<i>n</i>	心理弹性评分 (分)	<i>F/t</i> 值	<i>P</i> 值
性别				
男	76	83.2 ± 10.9	0.623	0.534
女	44	84.5 ± 11.2		
年龄				
≤10岁	68	79.8 ± 10.7	3.241	0.002
>10岁	52	86.4 ± 11.5		
家庭教育环境 ²				
高中/中专以下	36	80.7 ± 12.4	1.996	0.048
大专及以上	84	85.3 ± 11.2		
人均月收入 (元)				
<3000	52	79.6 ± 10.2	2.385 ¹	0.008
3000–5000	33	85.3 ± 11.1		
>5000	35	86.5 ± 12.7		
居住地				
乡镇/农村	69	81.6 ± 11.8	1.109	0.270
城市	51	83.9 ± 10.4		

¹*F*值, 其余为*t*值; ²家庭教育环境: 高中/中专以下表示父母双方学历均为高中或中专以下; 大专及以上表示父母双方任意一方学历大专及以上。

表 2 不同造口状况下患儿的心理弹性得分(mean ± SD)

项目	<i>n</i>	心理弹性评分 (分)	<i>Z/t</i> 值	<i>P</i> 值
肠造口类型				
单腔	82	84.1 ± 13.2	0.234	0.815
双腔	38	83.5 ± 12.7		
术后时间				
<30 d	55	80.7 ± 12.5	2.573	0.011
≥30 d	65	86.8 ± 13.3		
病因				
肠套叠	55	83.9 ± 10.8	0.735 ¹	0.018
肠梗阻	42	84.4 ± 11.8		
嵌顿疝	13	87.1 ± 10.9		
肠穿孔	10	85.4 ± 11.4		

¹*Z*值, 其余为*t*值。

表 3 家庭亲密度与患儿心理弹性相关性分析⁽¹⁾

项目	亲密度	合作度	情感度	成熟度	适应度
心理弹性	0.192	0.311	0.142	0.409	0.102
<i>P</i>	0.033	0.015	0.062	0.000	0.247

用Pearson进行相关性分析, 使用单因素分析、Logistics分析相关因素, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 不同基本情况下的肠造口患儿心理弹性得分比较

如表1所示, 单因素分析显示年龄、家庭教育环境、人均月收入是影响肠造口患儿心理弹性得分的因素($P < 0.05$)。

2.2 不同造口状况下患儿的心理弹性得分 如表2所示, 单因素分析表明肠造口术后时间是患儿心理弹性得分的影响因素($P < 0.05$)。

表 4 自变量赋值情况说明

项目	赋值		
	1	2	3
年龄	<10岁	≥10岁	—
家庭教育环境	高中/中专以下	大专及以上	—
人均月收入	<3000	3000–5000	>5000
术后时间	<30 d	≥30 d	—
家庭亲密度与适应性			
亲密度	实测值	—	—
合作度	实测值	—	—
成熟度	实测值	—	—

表 5 心理弹性影响因素logistics分析

项目	回归系数	标准误	标准回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄	5.034	1.357	0.241	4.825	0.001
人均月收入	4.173	1.138	0.229	3.967	0.000
家庭教育环境	3.256	1.042	0.216	3.882	0.001
术后时间	3.185	0.987	0.194	3.543	0.002
家庭亲密度与适应性					
亲密度	5.447	1.383	0.267	4.997	0.000
合作度	6.789	1.496	0.335	5.364	0.000
成熟度	8.635	1.657	0.498	5.835	0.000

2.3 家庭亲密度与患儿心理弹性相关性分析 如表3所示, 心理弹性与亲密度、合作度、成熟度呈正相关($P<0.05$).

2.4 自变量赋值情况说明 如表4所示, 家庭亲密度与适应性均为实测值, 年龄、家庭教育环境、人均月收入、术后时间分别赋值1、2、3.

2.5 心理弹性影响因素Logistics分析 如表5所示, 经Logistics分析显示年龄、人均月收入、术后时间、家庭教育环境、家庭亲密度与适应性是影响肠造口患儿心理弹性的影响因素($P<0.05$).

3 讨论

儿童由于年龄较小, 对于病痛并未形成全面的认识, 在面对疾病时往往耐受性较差. 肠造口本身属于创伤大、并发症多的手术, 主要应用于肠梗阻、肠穿孔等急危重症患者^[8,9]. 由于在肠造口术后需继续治疗4-6 mo, 才可进行闭合造口, 期间患儿的配合对治疗至关重要^[10]. 心理韧性主要是指个体在创伤及其他因素引起的压力下的一种心理品质. 心理韧性越好, 则表明患儿面对疾病时越乐观、积极、坚强, 同时也更积极配合治疗^[11]. 家庭是患儿成长的环境, 家庭亲密度与适应性反映了患儿与家庭成员的情感联系, 同时也体现患儿

家属对患儿的支持程度. 此外, 因儿童还缺乏自理能力, 在治疗期间, 需要家属给予大力支持和照顾^[12]. 当前对于肠造口患儿的护理虽然提倡以患儿为中心, 注重对患儿心理生理、心理方面的干预, 但对于患儿心理韧性的影响因素研究较少, 临床护理工作缺乏科学的指导. 家庭作为患儿最重要的精神源泉, 本研究重在探讨家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响, 以便为临床护理提供有意义的借鉴.

本研究经Logistics分析显示年龄、人均月收入、术后时间、家庭教育环境、家庭亲密度与适应性是影响肠造口患儿心理弹性的影响因素, 与相关研究^[13-15]相似. 患儿年龄越大, 则对疾病的正确认知越深入, 心理弹性越好. 家庭人均月收入体现了家庭的经济能力, 家庭经济能力好, 越能够为患儿提供良好的生活环境及物质帮助, 有助于培养患儿良好的心理品质, 提高其心理弹性. 家庭教育环境主要体现为家属的受教育程度, 家属受教育程度越高, 则更利于提高患儿对疾病的认知. 虽然肠造口术本身并发症多, 容易引起疼痛、不适, 但随着术后时间的增加, 患儿对肠造口造成的不适随着时间延长而逐渐适应, 负面影响逐渐降低, 因而肠造口术后时间对患儿的心理弹性产生影响. 除此以外, 通过相关性分析显示, 心理弹性与亲密度、合作度、

成熟度呈正相关, 与既往研究^[15] 结果基本一致. 由此可知, 家庭亲密度与适应性对肠造口患儿的心理弹性产生正面影响, 患儿在家庭中获得的支持越多, 家庭感情越亲密, 越有助于培养其心理弹性. 因此, 在对肠造口患儿进行护理的过程中, 应详细评估患儿的人口学特征, 尤其是对患儿年龄、家庭教育环境、人均月收入、术后时间等加以掌握, 并进行干预, 有助于改善患儿的心理弹性. 对于年龄较大、理解能力强的患儿, 应注重开展健康教育, 以浅显、易懂的方法讲解肠造口的必要性, 增强患儿的心理弹性. 注重对家属的健康宣教, 尤其对于家庭教育环境较差的患儿家属更要加强指导, 通过定期开办讲座、集体授课等方法, 利用视频、音频、图片等资料, 为家属提供肠造口知识, 提高家属对疾病的认知程度. 对于术后30 d内的患儿, 因其尚未适应肠造口的不适, 心理弹性较差, 应注重加强对患儿的舒适护理, 减轻疼痛感, 增加舒适度, 并给予患儿鼓励, 增强其信心, 帮助患儿适应肠造口造成的不适感, 从而提高患儿心理弹性. 同时, 应帮助患儿争取家庭支持与关爱, 增加患儿心理弹性, 主要措施有: (1)指导一些肠造口简单的护理方法, 并示范给家属, 使家属能够对患儿进行正确照护; (2)展开健康宣教工作时, 让家属与患儿共同参加, 并鼓励患儿及家属进行交流, 增加患儿与家属的亲密度; (3)及时对患儿家属提供病情信息, 鼓励其陪护患儿, 陪护期间提醒家属休息、活动等; (4)组织患儿父母开展座谈活动, 了解患儿家属的想法、疑问, 并给予解释、帮助.

总之, 家庭亲密度与适应性对肠造口患儿心理韧性具有积极影响, 临床上应注意评估肠造口患儿人口学特点, 帮助患儿争取家庭支持, 提高患儿的心理弹性, 帮助患儿树立治疗的信心.

文章亮点

实验背景

肠造口本身属于创伤大、并发症多的手术, 术后需继续治疗4-6 mo, 才可进行闭合造口, 期间患儿的配合对治疗至关重要. 心理韧性主要是指个体在创伤及其他因素引起的压力下的一种心理品质. 心理韧性越好, 则表明患儿面对疾病时越乐观、积极、坚强, 因此, 注重对患儿心理生理、心理方面的干预非常重要.

实验动机

本研究分析了家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响, 旨在肠造口患儿的护理提供理论支持.

实验目标

了解患儿的心理弹性, 分析肠造口患儿心理弹性影响因素.

实验方法

选取浙江省诸暨市中心医院自2016-05/2017-05期间收治的120例肠造口患儿作为观察对象, 使用基本情况调查表调查患儿基本情况, 计量资料行 t 检验, 计数资料行 χ^2 检验.

实验结果

对120例肠造口患儿的基本情况进行调查, 使用慢性病儿童韧性量表评估患儿心理弹性, 采用单因素分析、Logistics多因素分析肠造口患儿心理弹性影响因素.

实验结论

本研究发现, 年龄、人均月收入、术后时间、家庭教育环境、家庭亲密度与适应性是影响肠造口患儿心理弹性的影响因素.

展望前景

本研究通过单因素分析、Logistics多因素分析, 显示家庭亲密度与适应性对肠造口患儿心理韧性具有积极影响, 临床上应注意评估肠造口患儿人口学特点, 帮助患儿争取家庭支持, 提高患儿的心理弹性, 帮助患儿树立治疗的信心.

4 参考文献

- 王建萍, 潘娜. 肠造口患儿护理中心理韧性在家庭亲密度变化中的影响. 母婴世界 2017; 17: 197 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-2242.2017.14.190]
- Redouane B, Cohen E, Stephens D, Keilty K, Mouzaki M, Narayanan U, Moraes T, Amin R. Parental Perceptions of Quality of Life in Children on Long-Term Ventilation at Home as Compared to Enterostomy Tubes. *PLoS One* 2016; 11: e0149999 [PMID: 26914939 DOI: 10.1371/journal.pone.0149999]
- 张娴, 杜月娥, 阎淑芹, 裴新荣, 闫文静, 荣菲, 刘姗姗, 宋虎, 徐为. 肠造口患者家庭亲密度和适应性与生命质量相关性的研究. 中国实用护理杂志 2017; 33: 961-964 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.13.001]
- 杜月娥, 张娴, 裴新荣, 阎淑芹, 闫文静, 荣菲, 刘姗姗. 肠造口病人家庭亲密度与适应性的调查研究. 护理研究 2017; 31: 1947-1950 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.16.009]
- Welage LS, Schultz RW, Schentag JJ. Pharmacokinetics of ceftazidime in patients with renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 201-204 [PMID: 6370127]
- Cazares J, Koga H, Murakami H, Nakamura H, Lane G, Yamataka A. Laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia: single-center experience and review of literatures. *Pediatr Surg Int* 2017; 33: 1341-1354 [PMID: 29022095 DOI: 10.1007/s00383-017-4171-7]

- 7 张赛, 路孝琴, 杜蕾, 杜娟, 王崑, 郭爱民, 崔树起. 家庭功能评价工具家庭亲密度和适应性量表的发展及其应用研究. 中国全科医学 2010; 13: 725-728 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.07.013]
- 8 De Maayer T, Lala SG, Loveland J, Okudo G, Mohanlal R, Hajinicolaou C. Outcomes of Kasai hepatoportoenterostomy in children with biliary atresia in Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J* 2017; 107: 12131 [PMID: 29183423]
- 9 汪燕妮, 薛红丽, 陈倩. 家庭亲密度和适应性对学龄前儿童行为问题的影响. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 421-425 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.05.009]
- 10 Ohashi K, Koshinaga T, Uehara S, Furuya T, Kaneda H, Kawashima H, Ikeda T. Sutureless enterostomy for extremely low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 1873-1877 [PMID: 28866372 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.009]
- 11 单胜华, 闫泽雨, 张宝珍, 薛松梅. HIE恢复期患儿家长情绪与家庭亲密度适应性的相关性研究. 护理研究 2016; 30: 1957-1961 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.16.011]
- 12 李青文, 冯华栋, 刘雅玲. 慢性病患者韧性与其抑郁的相关性分析. 中国实用护理杂志 2016; 32: 1802-1805 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2016.23.012]
- 13 袁宋云, 陈锋菊, 谢礼, 彭媛媛, 吴宇航, 侯倩文. 农村留守儿童家庭功能与心理适应的关系. 中国健康心理学杂志 2016; 24: 231-235 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2016.02.020]
- 14 张文利, 张永爱, 张璐. 肾病综合征患儿家长社会支持、抑郁水平及家庭亲密度适应性的相关研究. 中国妇幼健康研究 2017; 28: 1174-1176 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.10.004]
- 15 王坤, 仇爱珍. 家庭陪伴护理对糖尿病患儿家庭亲密度、适应性及血糖控制的影响分析. 川北医学院学报 2017; 32: 794-797 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2017.05.042]

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》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 修回稿件件

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, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 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

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

