

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 9 月 28 日 第 26 卷 第 27 期 (Volume 26 Number 27)



27/2018

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)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 1575 基于中医情志理论对胃肠道恶性肿瘤的防治研究

张颖慧, 高瑞珂, 李杰

- 1581 内镜逆行胰胆管造影术知情同意研究进展

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚

基础研究

- 1586 Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义

临床研究

- 1592 胃癌患者化疗期间营养支持体验的质性研究

陈美燕, 应燕萍, 黄家莲, 陆秋芳, 凌璐

文献综述

- 1598 CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞分化调节机制及在肠道稳态维持中的作用

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东

临床实践

- 1605 160例消化性溃疡合并上消化道出血的危险因素及治疗分析

姚慧峰

- 1612 引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响

张莉萍, 胡近近, 王慧

病例报告

- 1618 植物性胃结石空肠嵌顿一例并文献复习

黄志琴, 黄会芳, 高娅婷, 姜丽君, 申凤俊, 乔英, 黄河

消 息

- 1585 《世界华人消化杂志》栏目设置
1591 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1604 《世界华人消化杂志》正文要求
1617 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

芦永福, 本科, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科, 擅长胃肠道早癌及黏膜下肿瘤内镜诊治, 主要从事胃肠道肿瘤发生发展的基础研究. 现任青海大学附属医院消化科主任, 中国中西医结合学会内镜分会委员, 青海医学会消化内镜分会副主任委员, 青海医学会内镜分会结肠镜及胶囊内镜学组组长, 担任世界华人消化杂志等杂志编委. 先后主持国家卫生部临床学科重点课题1项和省厅级等科研课题6项, 发表论文50余篇, 参编国家级省内CME教程编写4本.

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 2018-09-28

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](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)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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 27 Sept 28, 2018

EDITORIAL

- 1575 Prevention and treatment of gastrointestinal malignant tumors based on traditional Chinese medicine theory of emotion

Zhang YH, Gao RK, Li J

- 1581 Issues on informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Gu L, Yao J, Cao Q, Wang SL, Xia T, Zhao SB, Wang ZJ, Wang D, Li ZS, Bai Y

BASIC RESEARCH

- 1586 Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells

Shi CJ, Tian R, Wang M, Zhao Y, Qin RY

CLINICAL RESEARCH

- 1592 Experience of nutrition support in patients with gastric cancer during chemotherapy: A qualitative study

Chen MY, Ying YP, Huang JL, Lu QF, Ling Y

REVIEW

- 1598 Mechanism of differentiation and regulation of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes: Relationship with inflammatory bowel disease

Zhou C, Qiu Y, Yang H, Xiao WD

CLINICAL PRACTICE

- 1605 Upper gastrointestinal hemorrhage in patients with peptic ulcer: Risk factors and treatment

Yao HF

- 1612 Effect of conductive health education on self-management behavior of patients with hypertension complicated with peptic ulcer

Zhang LP, Hu JJ, Wang H

CASE REPORT

- 1618 Jejunal obstruction due to a phytobezoar: A case report and review of the literature

Huang ZQ, Huang HF, Gao YT, Jiang LJ, Shen FJ, Qiao Y, Huang H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 27 Sept 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yong-Fu Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Chenxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China

Indexed/Abstracted by

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

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 September 28, 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.

基于中医情志理论对胃肠道恶性肿瘤的防治研究

张颖慧, 高瑞珂, 李杰

张颖慧, 高瑞珂, 李杰, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 北京市 100053

李杰, 主任医师, 主要从事中医药防治肿瘤转移及免疫调节的机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273946, 81473463, 81774289; 北京市科技计划课题, No. D161100005116004; 中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费自主选题, No. ZZ11-028.

作者贡献分布: 本论文写作由张颖慧与高瑞珂共同完成; 李杰审校.

通讯作者: 李杰, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. drjeli2007@126.com
电话: 010-88001218

收稿日期: 2018-05-16

修回日期: 2018-07-03

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-09-28

Prevention and treatment of gastrointestinal malignant tumors based on traditional Chinese medicine theory of emotion

Ying-Hui Zhang, Rui-Ke Gao, Jie Li

Ying-Hui Zhang, Rui-Ke Gao, Jie Li, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273946, Nos. 81473463 and Nos. 81774289; Beijing Science and Technology Project, No. D161100005116004; Independent Research Topics of Basic Research Business Fees of The Central Public Welfare Research Institutes of The Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, No. ZZ11-028.

Correspondence to: Jie Li, Chief Physician, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xicheng District, Beijing 100053, China. drjeli2007@126.com

Received: 2018-05-16

Revised: 2018-07-03

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-09-28

Abstract

Emotional theory is one of the characteristic theories of traditional Chinese medicine and has long been applied in clinical practice. Long-term research has shown that the occurrence and development of gastrointestinal cancers are closely related to emotions. Regulating emotions should be applied in the entire treatment process of gastrointestinal malignancies. Mood plays a key role in the disturbance of emotion, which could lead to cancer. Based on years of clinical practice and basic research results, we propose to regulate mood and nursing the spleen in the precancerous stage, maintain mood and smooth the liver in the treatment stage, and tranquilize mood and nourish the kidney in the rehabilitation stage, in order to facilitate disease recovery and prevent cancer recurrence and metastasis.

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

Key Words: Emotional theory; Gastrointestinal malignancy; Traditional Chinese medicine; Expert review

Zhang YH, Gao RK, Li J. Prevention and treatment of gastrointestinal malignant tumors based on traditional Chinese medicine theory of emotion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1575-1580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1575.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1575>

摘要

情志理论是传统中医学特色理论之一, 被历代医家应用于临床. 长期研究表明: 胃肠道恶性肿瘤的发生、发展均与情志密切相关. 调畅情志应贯穿胃肠

道恶性肿瘤的治疗全程, 而情志致癌, 心神为统. 基于我科多年的临床实践和基础研究结果, 我们提出在胃肠道恶性肿瘤癌前阶段调心理脾以防发生, 治疗阶段养心疏肝以助治疗, 康复阶段安心补肾以促进康复、防转移复发.

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

关键词: 情志理论; 胃肠道恶性肿瘤; 中医药; 专家述评

核心提要: 情志因素在胃肠道恶性肿瘤发生发展过程中的作用日益突显, 本文基于中医情志理论提出在胃肠道恶性肿瘤癌前阶段调心理脾, 治疗阶段养心疏肝, 康复阶段安心补肾的观点, 为防治肿瘤发生、发展提供新的思路和策略.

张颖慧, 高瑞珂, 李杰. 基于中医情志理论对胃肠道恶性肿瘤的防治研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(27): 1575-1580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1575.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1575>

0 引言

胃肠道恶性肿瘤是现代临床常见消化道肿瘤, 因放化疗敏感性不佳, 对人类生命健康造成了极大威胁, 对患者心理和社会适应性等也造成巨大危害^[1]. 2018年中国癌症报告^[2]显示, 胃癌和结直肠癌分别位列全国恶性肿瘤发病的第二、三位. 据报道^[3], 包括胃肠道恶性肿瘤在内的几乎所有癌症患者在肿瘤发生发展中及治疗的不同阶段均会产生不同程度的情绪困扰, 严重影响疾病的转归. 因此, 适时恰当地对胃肠肿瘤患者给予“情志治疗”, 帮助其减轻心理压力, 保持良好心态, 对延长生存期及提高生存质量具有重要意义.

情志理论是中医学特色理论, 自古以来在疾病的诊疗过程中发挥着不可或缺的作用. 本文旨通过阐述中医情志理论的科学内涵, 结合胃肠道恶性肿瘤的基础和临床研究情况, 提出基于情志理论治疗胃肠道恶性肿瘤, 在癌前阶段“调心理脾”, 治疗阶段“养心疏肝”, 康复阶段“安心补肾”的观点, 与同道共鉴.

1 中医情志理论的内涵及渊源

情志是中医学对现代心理学情绪包括情感的特有称谓^[4], 其核心组成部分包括七情(喜、怒、忧、思、悲、恐、惊)和五志(喜、怒、忧、思、恐), 也涉及五神(神、魂、意、志、魄)等^[5]. 中医情志理论源远流长, 先秦时期《礼记·礼运》便有“圣人之所以治人七情, 修十义, 讲信修睦, 尚辞让, 去争夺, 舍礼何以治之”的论述, 最早提出了“七情”. 《孔子家语》中亦有“智士

仁人, 将身有节, 动静以义, 喜怒以时, 无害其性, 可得寿”的观点, 倡导适时适度表达喜怒情绪有益于延年益寿. 《荀子·修身篇》说: “血气刚强, 则柔之以调和; 知虑渐深, 则一之以易良; 勇胆猛戾, 则辅之以道顺; 齐给便利, 则节之以动止”, 其传授了通过修身使品德高尚的治气养心之术. 从这些古籍言论中可见先秦诸子从修身养性的角度初步阐述了情志的概念、作用及其与行为的关系等, 但此时尚未形成系统的情志理论^[6].

《黄帝内经》中“人有五脏化五气, 以生喜怒悲忧恐”, “肝在志为怒”、“心在志为喜”、“肺在志为忧”、“脾在志为思”、“肾在志为恐”, 以“五志”的概念来描述人的情志活动, 阐明五脏与情志的关系, 初步构筑了中医情志理论的基本框架. 此后历代医家不断补充完善. 明代张景岳《类经》首列“情志九气”, 并首先提出“情志病”病名, 并专设“情志病”一节, 情志致病理论得以广泛应用. 后世医家在继承前人的基础上, 进一步发展情志学说, 强调人的生理、心理与外界社会、环境的统一性, 这与现代医学“生物—心理—社会—环境”的模式相契合^[7], 且在临床治疗疾病中发挥了重要作用.

2 情志致癌, 心神为统

情志内伤是临床最常见的致病因素, 情志不及或太过均会导致人体阴阳气血运行失常, 脏腑经络功能失调, 进而促使疾病发生. 张子和《儒门事亲》曰: “积之始成也, 或因暴怒喜悲思恐之气”, 由于五志失调、七情过度加剧, 导致气血运行失调, 经络阻塞, 病程日久必然产生痰、瘀、热、毒等病理产物, 为诱发肿瘤创造条件^[8]. 朱方石等^[9]临床研究发现精神压抑能够抑制副交感神经, 降低乙酰胆碱释放数量, 影响机体免疫力, 并可以激活交感神经, 提高肾上腺素活跃度, 这些均为肿瘤形成的重要条件. 故临床恶性肿瘤的治疗, 需高度重视情志因素的影响, 正如《儒门事亲》所言“五积当从郁论……故五积之聚, 治同郁断.”

《灵枢·邪客》曰: “心者, 五脏六腑之大主也, 精神之所舍也”, 《灵枢·口问篇》曰“悲哀愁忧则心动, 心动则五脏六腑皆摇”, 指出心作为“君主之官”, 是五脏六腑的主宰, 调控着人体的精神意识思维活动, 心神会因情志刺激而受损, 心神异常又可影响其他脏腑的正常生理功能. 《类经》曰: “神藏于心, 而凡情志之属, 惟心所统, 是为吾身之全神也”, “心为脏腑之主, 而总统魂魄, 并赅意志. 故忧动于心则肺应, 思动于心则脾应, 怒动于心则肝应, 恐动于心则肾应, 此所以五志唯心所使也”. 《儒门事亲》亦有“五志所发, 皆从心造”的观点. 由上述古代文献可见, 从情志发生的过

程来看, 情志并不是由五脏直接发生的, 而是先由心神感知刺激情境, 然后心神通过统领五脏六腑, 主持营卫血脉, 以协调各脏腑的功能活动, 维持各脏腑间的平衡, 并且适应内外环境的需要产生各种不同的情志变化。现代医家^[10,11]亦有“情志活动以五脏为生理基础, 情志活动的异常首先影响心神活动, 进而累及其他脏腑”的观点。综上可见, 情志失常为肿瘤发生的重要原因之一, 心神失调为核心因素。

3 胃肠生肿瘤, 情志贯穿始终

恶性肿瘤和情志障碍普遍存在共病关系, 一方面恶性肿瘤会导致患者情绪低落, 增加患抑郁焦虑的可能性; 另一方面持续的情志不舒可加剧肿瘤发生、发展及复发转移的风险, 并可能贯穿肿瘤发病及治疗的始终。胃肠道肿瘤主要包括胃和大肠(结肠和直肠)的恶性肿瘤, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 在消化道疾病中对人们生命威胁最大, 死亡率可占消化道肿瘤的60%^[12]。中医虽无“癌”、“恶性肿瘤”之名, 却包涵癌病的证候, 认为胃肠道肿瘤均属脾胃疾病, 将胃癌归属于“胃脘痛”、“噎膈”、“反胃”、“心腹痞”、“癥瘕”、“积聚”等范畴^[13]。其病因病机主要在于久受致癌因素侵袭, 蕴毒于体内, 加之长期饮食不节, 劳逸失常, 情志不畅, 久病迁延导致正气亏虚, 从而气滞血瘀、痰结湿停浊聚等各病理因素相互杂聚, 作用于胃, 内虚外邪相互夹杂, 日久成瘤^[14]。将大肠癌归属于“肠覃”、“脏毒”、“锁肛痔”、“下血”、“滞下”、“下痢”、“癥瘕”、“积聚”等范畴, 认为其总属本虚标实之病, 脾肾两虚、肝肾阴虚是病之本, 气滞、痰湿、湿热、火毒、瘀滞为病之标, 该病发生与外感六淫、七情拂郁等有关, 后者可导致肝木乘脾土, 脾失健运, 湿浊内蕴, 肠络瘀滞而发病^[15]。

《黄帝内经》(《灵枢·百病始生》)云:“肠胃之络伤……卒然外中于寒, 若内伤于忧怒, 则气上逆, 气上逆则六腑不通, 温气不行, 凝血蕴里而不散, 津液涩渗, 著而不去, 而积皆成矣”, 表明胃肠积聚病与情志有关。《外科正宗》“又有生平性情暴急, 纵食高粱, 或兼补术, 蕴毒结于脏腑, 火热流注肛门, 结而为肿, 其患痛连小腹, 肛门坠重, 二便乖违, 或泻或秘, 肛门内蚀, 串烂经络, 污水流通大孔, 无奈饮食不餐, 作渴之甚, 凡犯此未得见其有生”则详细论述了情志因素对大肠癌的影响。研究^[16]显示: 在长期不良情志的刺激下, 气滞血瘀痰凝等瘀阻于胃肠, 积聚成块而结为瘤。国外研究^[17,18]发现: 与焦虑、抑郁呈正相关的IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等细胞因子在包括大肠癌在内的肿瘤患者中高水平存在, 而与心理疾病负相关的IL-10水平降低。消化道肿瘤患

者在治疗过程中多伴有明显的恐惧、焦虑、抑郁等负面情绪, 严重影响患者的生存期和生活质量, 情志不畅贯穿疾病发生发展的始终。Sun等^[19]通过测量229例胃癌患者的心理状况, 得出:“心理困扰在胃癌各个阶段的患者中很常见, 并且与预后不良结果相关”的结论。

4 胃肠道恶性肿瘤需调畅情志, 以防发生、助治疗、促康复

4.1 癌前阶段-调心理脾 人体以气血为本, 精神为用, 《灵枢·本神》曰:“心藏脉, 脉舍神”, 可见血液是人体正常神志活动的物质基础, 血为水谷之精气, 总统于心而生化于脾。脾气健旺, 化源充足, 充养心神, 则心有所主; 心气充沛, 心阳温通, 调脾化源, 则脾运正常。恶性肿瘤的发生是一个逐渐演变的过程, 胃肠道恶性肿瘤由于早期临床表现不典型, 出现明显症状及体征时大多已进入中晚期, 通常会引起患者巨大的心理应激。为避免良性疾病发展为恶性肿瘤, 在癌前阶段进行防护尤为重要。历代医家素来提倡“善医者, 必先医其心, 而后医其身”, 更是突出了情志调治的首要性和重要性。心藏神, 在志为喜; 脾藏意, 在志为思。在中医学中, 七情之“思”是一种包含思虑、担忧、焦虑的复合情绪状态^[4]。而胃肠癌前阶段形成的长期慢性病变过程中多伴有心情低落、紧张焦虑、疑惑等消极情绪, 有研究^[20]显示, 抑郁使大脑对肠胃的神经反射调节功能下降, 导致胃肠疾病发生。《类经·脏象类》曰:“思动于心则脾应”, 长期过度思考、谋虑则易损伤心脾, 一方面脾为后天之本, 脾伤后天之气补充乏源, 气血生化不及, 甚至累及他脏, 导致人体正气渐耗, 邪气渐盛, 正不抵邪, 易致癌邪侵占机体; 另一方面思虑过度则神伤, 气机郁结, 不仅妨碍运化水谷和水湿, 还会影响气血运行及经络通畅, 势必发为“痞满”、“噎膈”、“脏证肠癖”诸疾。故《景岳全书·噎膈》云“忧思过度则气结, 气结则施化不行。”此外, 若癌邪侵入胃肠, 心脾更弱, 运化失调, 易诱生气滞、痰浊、血瘀, 病情缠绵日久, 癌前病变转换为癌症的机率也会大大增加。

癌前阶段, 思虑易现, 脾脏易损。脾气虚则心神不充, 日久体渐弱; 脾脏伤则痰浊生, 日久邪渐盛。调心即重视精神因素的影响, 调节不良情绪的刺激, 防止负面情绪的侵扰; 理脾即不忘提高自身正气, 调理脾脏以恢复运化, 防止出现适合癌邪生存的环境。调形体的同时调心神, 形神同调, 以期体强病退。因此, 在癌前阶段, 应着重调心理脾, 恢复机体功能, 防止疾病进展。李东垣在《脾胃论》中就有“善治斯疾者, 惟在调和脾胃, 使心无凝滞……则慧然如无病矣, 盖胃中元气得舒伸故也”的观点, 强调治疗脾胃疾病时酌加调心、理脾之品, 有

助于提高临床疗效^[21]. 林平^[22]治疗慢性萎缩性胃炎, 自拟“调脏运气汤”(北柴胡、白芍、炒白术、白茯苓、陈皮、槟榔、炒麦芽、浮小麦、醋元胡、青皮、紫苏子、生甘草), 主张心为五脏之主, 心安则五脏安, 故在健脾理气的基础上加浮小麦一味, 因浮小麦入心经, 可益心气以安心神, 临床应用取得较好疗效. 该课题组相关研究^[23]显示, 该方对病例病变本质符合“脾虚气滞”的慢性胃炎患者总有效率可达到96.67%.

4.2 治疗阶段-养心疏肝 肝主疏泄, 性喜条达而恶抑郁. 当生理功能正常时, 全身气机条达、情志调畅; 反之, 当忧思愤怒等情志刺激影响了肝的疏泄, 使肝失条达, 气机郁结, 瘀血、痰湿内生, 郁久成疾. 心肝两脏在精神、神志方面关系密切, 心为生血之源, 肝为藏血之脏, 心主神, 肝藏魂, 心气充沛, 肝气条畅, 则气血正常运行, 神魂正常活动. 心肝两脏相互为用, 共同维持正常的精神活动, 恰如《薛氏医案》云: “肝气通则心气和, 肝气滞则心气乏”. 一般情况下, 胃肠道恶性肿瘤治疗阶段, 身体状况较差会给患者带来烦扰焦躁甚至愤怒的情绪, 肝郁化火而暴躁、易怒, 肝气不舒横逆犯胃会更加重病位痛苦. Tsay等^[24]发现: 焦虑情绪与感知疼痛有极大相关性. 这在很大程度上影响了人体神经-内分泌-免疫调节功能, 削弱了免疫防御能力, 甚至加速恶性细胞的增殖. 此外, 若肝气不足, 疏泄不及, 易致肝气郁结, 加之治疗期间医疗费用的大量消耗, 患者对手术的恐慌和对随手术而来的躯体功能、个人形象(如人工肛门)的担忧、抵触, 使患者心理产生复杂矛盾的负面情绪, 造成心理与生理病理的恶性循环^[25-27]. 而反复化疗出现身体素质下降及恶心、呕吐、骨髓抑制等副反应, 正气亏虚, 肝血不足, 肝失调达, 肝魂无处安藏, 心神不得濡养, 也会导致患者产生抑郁、焦虑、暴躁等不良情绪^[28].

治疗阶段, 情绪复杂, 肝气郁滞化火生, 易致血瘀、痰结等, 横逆犯胃亦会加重病情; 肝血不足, 无力濡养心神, 神无所主则郁证更甚. 养心即改善长期多重治疗给患者带来的心理负担, 疏肝即重视负面情绪对患者身体和疾病的影响, 心肝同调, 减轻常规治疗带来的副作用, 促进疾病向愈. 黄璜等^[29]研究表明: 用丹栀逍遥丸结合心理护理可以显著改善结直肠癌术后化疗病人的抑郁状态, 提高生活质量. 马晓庆等^[30]临床研究发现, 在常规治疗的基础上, 中医情志护理在恶性肿瘤化疗过程中可改善患者的不良情绪, 使之可以积极配合临床治疗与护理, 从而改善患者消化系的反应症状.

4.3 康复阶段-安心补肾 心藏神, 为人体生命活动的主宰, 神全可益精. 肾藏精, 精舍志, 积精亦可藏神. 神本化于肾精而藏于心, 志本心之作用而蛰于肾. 人的神志活动, 为心所主, 与肾密切相关. 心肾相交, 精血同源互化,

心火元气相助, 君火相火相得益彰既是人体基本的生理过程, 又是情志活动正常发生的保证^[31]. 戴思恭《推求师意》曰: “心以神为主, 阳为用; 肾以志为主, 阴为用. 阳则气也、火也. 阴则精也、水也. 凡乎水火既济, 全在阴精上承, 以安其神; 阳气下藏, 以安其志”. “恐”为遇到危险而又无力应付及脏腑气血大虚时产生惧怕不安的情绪体验^[4]. “肾藏志应恐”主要包含两方面的含义: 一为肾虚者多见恐怯畏惧, 如《灵枢·本神》曰“肾, 足少阴也……气不足则善恐”, 二为“恐伤肾”^[32]. 手术、化疗是胃肠道肿瘤常用的治疗手段, 但是由于治疗后也会出现一系列痛苦的症状, 在无法确保疾病完全康复的情况下, 患者受肿瘤病程长、费用高、家庭压力大、容易复发转移等因素影响, 极易出现恐惧、抑郁、焦虑情绪, 常惶惶不可终日, 震慄不安. 胃肠道肿瘤患者治疗后元阳受损、精气血液不足, 正气大虚是产生恐惧的内在根源, 恐则伤肾而失精致神无所化, 当心神的认知与肾的意志能力不相协调时, 就会产生强烈的心理冲突, 表现为“抑郁恐惧”的情绪反应与气机升降失调的躯体反应. 韩国一项研究^[33]显示在391例胃癌患者中, 术后抑郁症的患病率为44%, 表明术后恐惧、紧张情绪是临床常见的术后心理问题.

康复阶段, 恐为常见, 恐则伤肾, 心肾不交, 元阳亏损, 心神不宁. “安心”即稳定患者情绪, 给予抗癌信心, “补肾”即重视先天之本, 补养元神. 安心补肾, 以期“阴平阳秘”, 疾病向愈, 防止复发转移. 刘云霞等^[34]临床观察发现益气补肾口服液(黄芪20 g、茯苓12 g、女贞子12 g、枸杞子12 g、猪苓12 g、莪术10 g、半枝莲30 g、藤梨根30 g、生薏苡仁30 g、八月札10 g、红枣30 g、炙甘草6 g)的胃癌术后抗转移作用, 发现用益气补肾口服液治疗组的三年转移复发率为20.6%, 明显小于术后单纯接受FORFOX6方案化疗者, 同时两组患者Karnofsky评分比较显示益气补肾口服液治疗组有效率达到89.9%, 很大程度上改善了患者生活质量.

5 基于情志理论干预肿瘤发生、发展的分子机制研究

5.1 应激-炎症-免疫失调促肿瘤发展 抑郁与焦虑是胃肠道恶性肿瘤患者中最为常见的精神障碍状态. 长期抑郁焦虑状态会对胃肠道恶性肿瘤患者免疫功能起负向调节作用, 加速病情发展及阻碍疾病恢复. Fractalkine(也称为C-X3-C基序趋化因子配体1; CX3CL1)是CX3C亚家族的独特趋化因子, 是在肿瘤微环境中癌症免疫治疗的潜在靶点, 被认为是包括结直肠癌在内的癌症进展的重要标志物^[35,36]. CX3CL1具有增强 γ -氨基丁酸(GABA)活性, 抑制5-羟色胺能神经传递, 抑制海马区谷氨酸能活性并调节神经可塑性过程的作用, 参与抑郁、焦虑

等精神障碍相关机制^[37]。精神障碍会导致炎症反应的发生, 而炎症反应是胃肠肿瘤发生发展中的关键环节, 与免疫抑制关系密切。

近年来发现, 长期抑郁对机体免疫功能影响巨大, 易造成免疫失调。髓系来源的免疫抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs), 是一群特异性免疫抑制细胞, NLRP3炎症小体-MDSC所诱导的炎症反应及T细胞功能抑制是肿瘤性抑郁影响患者复发转移的关键环节。李杰等^[38]研究发现对抑郁荷瘤小鼠模型进行疏肝健脾方(或联合化疗药吉西他滨)干预, 能下调脾脏中MDSC的表达, 上调T细胞亚群的表达, 减少CD8⁺T细胞的凋亡。能有效缓解情绪障碍的疏肝健脾方在肿瘤微环境中对MDSC介导的免疫抑制功能有显著下调作用, 并控制肿瘤的生长和转移。

5.2 肠道菌群通过脑肠轴途径改变机体应激水平 神经系统调控胃肠运动主要是通过中枢神经系统、肠神经系统和椎前神经节发挥作用, 这种在不同层次将胃肠道和中枢神经系统联系起来的神经-内分泌网络称为脑肠轴^[39]。这个概念的提出为进一步认识精神心理因素对胃肠道病理生理的影响提供了理论基础。脑肠肽作为神经递质在中枢系统分布, 影响人的情绪和行为, 作为激素在胃肠道分布, 影响着人的胃肠道功能^[40]。中枢神经系统和胃肠道之间的平衡被打破, 胃肠症状和抑郁焦虑等不良情绪恶性循环, 造成胃肠肿瘤疾病进展。

近年有研究显示肠道菌群能通过脑肠轴影响机体的应激水平和应激行为^[41]。Kelly等^[42]将有抑郁障碍患者的肠道菌群移植到无菌小鼠体内, 发现小鼠会产生类似抑郁个体的生理学特征和一些抑郁表型, 比如快感缺乏及焦虑样行为。而既往研究显示抑郁等情志障碍会促进疾病的进展和恶化, 甚至导致肿瘤发生。王永红等^[43]经临床观察发现肠道菌群移位位在胃癌患者恶液质的发生发展中起到重要作用。近年研究^[44,45]显示: 某些芳香物质能够结合结肠上皮细胞的特异嗅觉受体, 诱发神经元电位改变, 促进神经递质分泌, 通过“脑-肠”轴影响肠道微生态。而辛香中药辛窜通络、可开郁散结, 又芳香悦脾、可化湿除秽, 包括蜀椒、干姜、桂枝、细辛等辛香中药组成的乌梅丸, 在结肠炎恶化癌变的干预治疗中疗效确切, 郑川等^[46]认为辛香药物是通过“鼻-脑-肠”轴这一路径, 调控肠道微生态从而干预结肠炎-癌演进。

6 结论

情志理论是中医学特色精华理论, 作为辅助性治疗广泛应用于临床。胃肠道恶性肿瘤作为最常见的消化道肿瘤, 患者在发病及治疗全过程均受到负面情绪的不良影响, 导致疾病预后不佳甚至恶化, 反之, 病情进展又加重

了忧思、焦虑、抑郁、恐惧等情绪, 给患者造成了极大痛苦。中医认为“五志唯心所使”, 应在调养心神的前提下畅达五脏情志, 在胃肠道恶性肿瘤癌前防护阶段“调心理脾”防止癌变, 治疗阶段“养心疏肝”辅助治疗, 康复阶段“安心补肾”促进康复, 防止复发转移, 将情志干预贯穿于治疗全过程, 缓解患者负面情绪困扰, 增强抗病信心, 延长患者生存期, 提高生存质量。该方法也将成为防治肿瘤发生、发展的新的治疗策略。

7 参考文献

- Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 102 [PMID: 20030832 DOI: 10.1186/1477-7525-7-102]
- Chen W, Sun K, Zheng R, Zeng H, Zhang S, Xia C, Yang Z, Li H, Zou X, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 1-12 [PMID: 29545714 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01]
- National Comprehensive Cancer Network. Distress management. Clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; 1: 344-374 [PMID: 19761069]
- 乔明琦, 张惠云. 中医情志学. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 36-51
- 闫蕾. 浅述中医情志理论与心身疾病的治疗. *湖南中医杂志* 2007; 23: 84-85
- 马月香. 中医情志理论源流探析. *中华中医药学刊* 2010; 28: 1838-1840
- 徐铭悦, 倪红梅, 何裕民, 郭盈盈. 基于中医情志理论探讨甘麦大枣汤对情志病的干预作用. *长春中医药大学学报* 2014; 30: 565-566
- 陈彩云, 张继东. 中医情志理论在肿瘤护理中的作用. *中医临床研究* 2014; 6: 138-139
- 林安安. 益气健脾化积方对胃癌化疗患者临床疗效评价研究. 南京: 南京中医药大学, 2016
- 邵祺腾, 李黎, 杜渐, 王昊, 王克勤, 杨秋莉. 中医心理学情志概念及分类. *中国中医基础医学杂志* 2014; 20: 150-152
- 叶锦先, 何裕民. 情志疾病学. 南昌: 江西科学技术出版社, 1988: 260
- 邵丽娟, 孔桂美, 钱锋. 胃肠肿瘤的临床治疗进展. *现代中西医结合杂志* 2018; 27: 1024-1026
- 朱超林, 薛维伟, 潘宇, 祁明浩, 王瑞平. 胃癌中医病名定义规范化研究探讨. *时珍国医国药* 2012; 23: 1489-1490
- 刘启泉, 王志坤. 胃癌辨治思路. *中国中医药信息杂志* 2010; 17: 90
- 张伯礼, 薛博瑜. 中医内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 325
- 邓媛繁. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗恶性肿瘤化疗后并发抑郁症临床观察. *光明中医* 2012; 1: 76-78
- Oliveira Miranda D, Soares de Lima TA, Ribeiro Azevedo L, Feres O, Ribeiro da Rocha JJ, Pereira-da-Silva G. Proinflammatory cytokines correlate with depression and anxiety in colorectal cancer patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 739650 [PMID: 25309921 DOI: 10.1155/2014/739650]
- Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 Suppl 1: i104-i108 [PMID: 21339211 DOI: 10.1136/ard.2010.140145]
- Kim GM, Kim SJ, Song SK, Kim HR, Kang BD, Noh SH, Chung HC, Kim KR, Rha SY. Prevalence and prognostic implications of psychological distress in patients with gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 283 [PMID: 28427439 DOI: 10.1186/s12885-017-3260-2]

- 20 王常松. 从虚郁毒瘀辨治慢性萎缩性胃炎初探. 山东中医药大学学报 2010; 3: 117-119
- 21 陈响, 胡玲. 调和心脾治疗脾胃疾病. 新中医 2011; 39: 132-133
- 22 骆萍, 林平. 林平教授运用“治未病”思想诊治慢性萎缩性胃炎. 福建中医药 2018; 49: 58-60
- 23 李连勇. 基于病证结合思想运用健脾调气法治疗慢性胃炎的临床研究. 福建: 福建中医药大学, 2013
- 24 Tsay SL, Chen HL, Chen SC, Lin HR, Lin KC. Effects of reflexotherapy on acute postoperative pain and anxiety among patients with digestive cancer. *Cancer Nurs* 2008; 31: 109-115 [PMID: 18490886 DOI: 10.1097/01.NCC.0000305694.74754.7b]
- 25 汪苗, 王维利, 苏茜. 大肠癌患者术前焦虑与个性特征及应对方式的相关性研究. 护理学报 2011; 26: 57-59
- 26 Sheldon LK, Swanson S, Dolce A, Marsh K, Summers J. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for anxiety. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12: 789-797 [PMID: 18842535 DOI: 10.1188/08.CJON.789-797]
- 27 王恒俊, 王维利, 苏茜. 胃癌患者术前焦虑与应对方式的相关性研究. 护理学报 2010; 17: 1-4
- 28 胡燕, 赵慧华, 徐筱萍, 郑伟业. 结直肠癌患者术后连续化疗焦虑状态评估. 上海护理 2013; 13: 33-34
- 29 靖林林, 李琼, 吴秀琼, 邱婷婷, 吴敏, 黄璜. 丹栀逍遥丸联合心理护理对结直肠癌术后抑郁焦虑状态及细胞因子表达的影响. 贵阳医学院学报 2014; 39: 479-481
- 30 马晓庆, 余爱萍, 钟静静. 中医情志护理干预缓解恶性肿瘤患者化疗消化系统反应的效果. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1289-1292 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i8.1289]
- 31 岳广欣, 黄启福, 陈家旭, 贾春华. 情志的五脏调控与抑郁症发病的关系. 江苏中医药 2007; 39: 14-16
- 32 严灿, 吴丽丽. 基于“肾藏精, 在志应恐”理论的创伤后应激障碍病机与防治研究思路探讨. 环球中医药 2016; 9: 578-582
- 33 Han KH, Hwang IC, Kim S, Bae JM, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Noh JH, Sohn TS, Shin DW, Yun YH. Factors associated with depression in disease-free stomach cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 511-522 [PMID: 23489829 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.10.234]
- 34 刘云霞. 益气补肾口服液抗胃癌术后转移的临床观察. 中国中医药科技 2010; 17: 67-68
- 35 Yao X, Qi L, Chen X, Du J, Zhang Z, Liu S. Expression of CX3CR1 associates with cellular migration, metastasis, and prognosis in human clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014; 32: 162-170 [PMID: 23570708 DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.12.006]
- 36 Wada A, Ito A, Iitsuka H, Tsuneyama K, Miyazono T, Murakami J, Shibahara N, Sakurai H, Saiki I, Nakayama T, Yoshie O, Koizumi K, Sugiyama T. Role of chemokine CX3CL1 in progression of multiple myeloma via CX3CR1 in bone microenvironments. *Oncol Rep* 2015; 33: 2935-2939 [PMID: 25962684 DOI: 10.3892/or.2015.3941]
- 37 Rogers JT, Morganti JM, Bachstetter AD, Hudson CE, Peters MM, Grimmig BA, Weeber EJ, Bickford PC, Gemma C. CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci* 2011; 31: 16241-16250 [PMID: 22072675 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3667-11.2011]
- 38 何莉莎. 疏肝健脾方对瘤前抑郁型乳腺癌MDSC-NKT细胞免疫重塑调控的研究. 北京: 中国中医科学院, 2011
- 39 Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1072-1079 [PMID: 11316149 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03741.x]
- 40 张涛, 令狐婷, 张潇, 秦雪梅. 抑郁症共病胃肠疾病的神经生物学机制研究进展. 生理学报 2018; 70: 71-78
- 41 Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1155-1162 [PMID: 24888394 DOI: 10.1111/nmo.12378]
- 42 Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, Kennedy PJ, Beers S, Scott K, Moloney G, Hoban AE, Scott L, Fitzgerald P, Ross P, Stanton C, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 109-118 [PMID: 27491067 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019]
- 43 王永红. 恶液质与肠道细菌移位对局限型进展期胃癌患者临床结局的影响. 实用癌症杂志 2014; 29: 191-201
- 44 Weber L, Al-Refae K, Ebbert J, Jägers P, Altmüller J, Becker C, Hahn S, Gisselmann G, Hatt H. Activation of odorant receptor in colorectal cancer cells leads to inhibition of cell proliferation and apoptosis. *PLoS One* 2017; 12: e0172491 [PMID: 28273117 DOI: 10.1371/journal.pone.0172491]
- 45 Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 195-219 [PMID: 24997035 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9]
- 46 郑川, 李蒙丽, 由凤鸣, 严然. 辛香中药调控人体微生态干预结肠炎癌转化. 成都中医药大学学报 2018; 41: 100-102

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



内镜逆行胰胆管造影术知情同意研究进展

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚, 海军军医大学附属长海医院消化内科 上海市 200433

姚君, 深圳市人民医院胃肠科 广东省深圳市 518020

顾伦, 硕士, 主要研究方向为消化系统疾病。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目资助, No. 81670473; 国家重点研发计划, Nos. 2017YFC1308800, 2017YFC1308802; 深圳市政府“三名工程”资助, No. SYLY201718; 深圳市科技创新基金资助, No. JCYJ20170307100538697.

作者贡献分布: 本文由顾伦、姚君、曹奇、王树玲、夏天、赵胜兵、王智杰、王东、李兆申及柏愚共同完成。

通讯作者: 柏愚, 副主任医师, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学附属长海医院消化内科. baiyu1998@hotmail.com
电话: 021-31161344

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-07-10

接收日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-09-28

Issues on informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Lun Gu, Jun Yao, Qi Cao, Shu-Ling Wang, Tian Xia, Sheng-Bin Zhao, Zhi-Jie Wang, Dong Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai

Lun Gu, Qi Cao, Shu-Ling Wang, Tian Xia, Sheng-Bin Zhao, Zhi-Jie Wang, Dong Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital Affiliated to the Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Jun Yao, Department of Gastroenterology, Shenzhen Municipal People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81670473; National Key Research and Development Plan of China, No. 2017YFC1308800 and No. 2017YFC1308802; Three Engineering Training Funds in Shenzhen, No. SYLY201718; Technical Research and Development Project of Shenzhen, No. JCYJ20170307100538697.

Correspondence to: Yu Bai, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital

Affiliated to the Naval Medical University, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 20433, China. baiyu1998@hotmail.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-07-10

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-09-28

Abstract

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an endoscopic operation with potential therapeutic risks. With the development of endoscopic techniques, the rate of performing ERCP is more and more higher and as a result, the rate of complications is increasing. Unfortunately, quite a few patients have little comprehension about the process of ERCP and its complications. This paper gives a brief overview of some issues on informed consent for ERCP.

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

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopan-creatography; Informed consent

Gu L, Yao J, Cao Q, Wang SL, Xia T, Zhao SB, Wang ZJ, Wang D, Li ZS, Bai Y. Issues on informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1581-1585 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1581.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1581>

摘要

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是一项有着潜在治疗风险的内镜操作。随着内镜技术的不断发展,现如今ERCP的开展率越来越高,这也意味着出现ERCP相关并发症的概率也在不断上升。但是目前,相当一部分患者对ERCP过程及ERCP相关并发症鲜有了解。本文就ERCP术前知情同意研究进展进行简要综述。

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

关键词: 内镜逆行胰胆管造影术; 知情同意进展

核心提要: 内镜逆行胰胆管造影术可能会出现一系列的术后并发症, 完善术前知情同意有利于患者更加了解操作过程, 可以很大程度上减少医患矛盾及潜在的医疗纠纷。

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚. 内镜逆行胰胆管造影术知情同意研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(27): 1581-1585 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1581.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1581>

0 引言

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)自1968年首次报道以来, 已经成为肝、胆、胰疾病重要的诊治方法^[1]. 近几十年来ERCP开展率越来越高, 从诊断性逐渐过渡为治疗性操作. 同其他内镜操作一样, ERCP作为内镜操作中最复杂的一项操作^[2], 同样也具有一定的操作风险, 甚至可能会出现一系列的术后并发症, 如术后胰腺炎, 穿孔, 心肺相关疾病, 出血, 感染, 甚至引起死亡^[3]. 即使是经验丰富的内镜医生以及术前预防性药物的使用能够很大程度上降低术后并发症的发生^[4,5], 但是ERCP术后并发症的发生仍然不能完全避免. 因此, 当患者需要进行ERCP时, 患者本人应当对整个操作过程以及术后可能会出现的相关情况充分了解, 并自主决定, 是否继续进行这项操作. 但是研究表明^[6], 在通常情况下, 内镜医生并没有充分告知病人ERCP相关的信息. 一项调查显示^[7], 在进行内镜操作前, 相当一部分病人并没有被告知手术相关情况, 无论是以书面的形式还是以当面口头交流的方式.

内镜操作, 尤其是ERCP, 即使是诊断性检查, 都有可能引起手术相关并发症. 因此在手术前获取患者知情同意, 是内镜检查的一项重要步骤^[8].

1 ERCP术前知情同意历史发展

知情同意是内镜操作术前准备的一部分^[9,10]. 一般来说, 知情同意是指患者在了解相关信息的基础上做出允许或拒绝医疗治疗决定的权利^[11]. 早在1900年, 一些医疗操作就已经有了患者知情同意^[12]. 1999年, 美国一项调查报告^[13]显示, 20.7%的内科医生曾经被起诉, 其中41.6%的案件和患者对医疗操作的知情同意相关. 由于医疗工作者与患者之间沟通的不充分, 当患者认为他们仅仅是进行简单的治疗, 却在治疗期间出现严重或致命

的并发症时, 这些病人往往会因此诉讼医疗工作者甚至是医疗机构, 从而导致医疗诉讼案件的增加, 加剧医患矛盾.

通过对既往文献的简要回顾发现, 以往医疗工作者对ERCP术前知情同意重视程度不高. Seow等^[14]报道了患者在行ERCP术前, 很少被医疗工作者详细告知ERCP术相关信息, 更多的, 则是在手术前被简略告知并签署知情同意. Williams等^[15]发现15%的患者不能在ERCP术后回忆出可能存在的并发症, 老年患者或病情危重的患者没有被告知手术操作过程中可能存在的风险及应对方法. ERCP作为消化内镜中最复杂的过程, 应当在术前充分告知患者操作过程、相关并发症以及应对方法等. 在过去的几十年中, ERCP术前知情同意正逐步受到重视, 从基本的伦理需求逐步融入了法律需求^[11].

2 ERCP术前知情同意内容

目前知情同意在医疗体系中的地位越来越高. 术前知情同意已经被定义为医疗治疗体系的一部分, 而不仅仅是在一份标准治疗知情同意上的一个签字^[16]. 国内指南^[17]提到了: 在实施ERCP前操作医生或主要助手应向家属或(和)患者详细讲解ERCP操作的必要性、可能的结果以及存在的风险, 并有患者指定委托人签署书面知情同意书. 知情同意的内容基于病人的对疾病治疗的自主选择权利. 近代知情同意的雏形诞生于1914年, 指出了病人应该在疾病治疗前有自主决定的权利, 即每个成年人都应该有自主选择接受治疗与否的权利^[18]. 目前随着以人为本为中心医疗模式的开展, 医疗工作者认为ERCP术前知情同意的内容也应融入“人本”内涵, 而不仅仅是一些医疗术语的文字排版. 更应当融入通俗易懂、简明扼要的实质性内容. 让多数没有医学基础的大众患者更好的理解操作相关内容. 但是, 患者想要了解的疾病相关情况与治疗过程因人而异, 不同的病人想要了解的内容不尽相同. 主要包括以下几个方面: (1)治疗风险的性质; (2)治疗风险的大小; (3)风险可能发生的概率; (4)什么时候可能会发生风险(表1^[8,12,14,16,19-27]). 英国一项研究^[22]显示, 以书面形式获取患者知情同意时, 不宜使用过长的内容以及过于专业的医学术语, 否则获取知情同意的效果不会很理想. 当疾病治疗时可能发生风险越严重, 发生风险的可能性越高, 病人应对疾病的信息有更深入的了解^[16]. 另一项调查研究^[12]表明, 在疾病的过程中即使是发生概率极低的风险, 都需要告知病人. Newton等^[12]在美国调查了81名内科医生, 他发现只有27%-40%的医疗工作者在ERCP术前告知患者ERCP术后最严重的并发症(死亡), O'Sullivan等^[27,28]发现将近70%加拿大内科医生没有透露感染或死亡的可能风险.

表 1 内镜逆行胰胆管造影术术前知情同意主要内容

文献	国家	发表时间	内镜逆行胰胆管造影术知情同意内容
Kopacova等 ^[19]	捷克	2012	(1)诊断/治疗的选择, 可能存在的主要并发症以及出现并发症时治疗的调整策略; (2)术中镇静的效果及注意事项; (3)患者可以向主管医师提问, 若出现术后并发症能及时联系医疗机构
Yeh等 ^[20]	美国	2017	(1)操作过程; (2)操作的风险和益处; (3)替代方案
Jubbal等 ^[21]	美国	2015	(1)操作的过程; (2)操作带来的益处; (3)操作过程中可能存在的风险及并发症; (4)替代方案
Seow等 ^[14]	澳大利亚	2006	操作的风险、益处, 以及可供选择的方案
Pereira等 ^[22]	英国	1995	(1)治疗的目的; (2)预期治疗效果; (3)操作过程中可能存在的风险及并发症
Sidhu等 ^[23]	英国	2006	操作的风险和益处, 手术的替代方案
Zuckerman等 ^[24]	美国	2007	(1)病人相关的医学诊断以及检验结果; (2)手术的过程; (3)手术的原因; (4)操作带来的益处; (5)风险及并发症; (6)替代选择方案; (7)不做操作情况下疾病的预后
Stanciu等 ^[25]	希腊	2003	(1)手术的原因; (2)手术的目的; (3)患者可供选择的方案; (4)手术的益处及成功的概率; (5)可能的风险及并发症
Brooks等 ^[26]	英国	2005	(1)手术的过程; (2)手术的风险、益处以及替代选择
Newton等 ^[12]	美国	1994	(1)手术的过程; (2)手术的风险、远期治疗益处、可供选择的替代方案
O'Sullivan等 ^[27]	加拿大	2002	(1)手术的过程; (2)可供选择的替代方案; (3)手术等风险, 可能并发症, 手术的益处; (4)对患者的理解评估
Feld等 ^[16]	美国	2004	(1)操作的风险; (2)风险的大小(严重性); (3)风险发生的概率
Song等 ^[8]	韩国	2009	(1)手术的原因; (2)手术的过程(术前、术中、术后); (3)治疗的益处; (4)可能存在的风险、并发症及手术的死亡率; (5)合理的替代方案机器优缺点

国内三所医院^[17,29,30](西京、友谊、长海)总结归纳近几年开展的ERCP后得出: 知情同意是一个过程, 应当以非专业术语告知适当的信息以确保患者自愿作出决定, ERCP术前知情同意应当包括, 患者术前诊断、拟行内镜手术方式、麻醉选择、可能遇到的术后并发症, 并告知患者针对术后并发症出现所采取的措施。

尽管知情同意上的风险列举的越详细, 病人了解的相关信息愈加丰富、全面, 但是也会有更多的病人可能会因此而放弃有效的治疗。病人在准确了解医疗治疗过程中治疗风险、治疗益处、可供选择的其他方式后做出的一个完全自愿的选择, 这是医疗治疗中基本的伦理义务。知情同意是一种医患之间沟通交流方式, 在一定程度上巩固了医生与病人之间关系^[16]。

简而言之, 每个病人对知情同意的谈话内容要求不一^[26], 需要临床医生面对不同的病人作出不同的调整。为了指定合理而又个性化的知情同意应权衡当地法律、医护人员以及患者主观想要了解的术前知情内容来制定合理、公平、与当地法律高契合度、患者接受度高的术前知情同意。ERCP术前知情同意并不是一成不变, 需要契合当下ERCP研究进展、当地法律法规变化、当地病人需求的变化而变化。ERCP知情同意应与ERCP修订指南或ERCP操作专家共识同步更新以进一步完善。

3 知情同意的方式

以往即便是签署了书面知情同意, 部分患者对ERCP相

关信息以及术后并发症仍然不能充分了解。现如今, 获取信息的方式有了巨大变化, 为知情同意方式的革新提供了机会。手机程序软件、智能电脑、视频、手机和其他技术拓宽了获取信息的渠道^[31], 使知情同意的方式有了更广泛的选择。一些患者根据症状的严重程度来判断是否需要详细了解疾病相关信息, 一些患者则想要了解所有相关并发症的信息不管其风险及严重程度如何^[26]。另一项研究^[32]表明使用多媒体工具获取患者的知情同意, 患者的满意度更高。总而言之, 多媒体工具的利用在获取患者ERCP术前知情同意方面起到了重要作用!

4 ERCP术前知情同意谈话时机

知情同意是内镜操作术前准备的一部分^[9,10]那么对于ERCP的术前谈话, 究竟是在术前多久比较合适, 是手术当前还是手术前一段时间? 英国胃肠病学^[33]认为, 内镜医生应当在术前24 h告知患者相关知情内容。但是对于一些就诊量很大的医疗机构, 术前24 h获取患者的知情同意有很大局限性^[33]。一项调查^[22,34]显示, 病人在术前1-2 wk获取知情同意, 94%的病人会认真阅读知情文件, 但是手术前一刻告知患者知情文件, 46%的患者则不会阅读知情文件。ERCP术前知情谈话目前在医疗治疗体系中越来越重要, 医疗工作者需要在合适的时机获取患者的知情同意。国内的三所医院^[17,29,30]虽然均对ERCP术前知情同意内容方面作出了总结, 但是均未明确表明ERCP术前谈话的适当时机。因此术前谈话最佳时机有待进一步研究。

5 结论

术前的知情同意是内镜操作的核心, 若ERCP术前未能取得患者的知情同意而实施治疗操作, 可能会带来一系列的医患矛盾, 甚至有可能是医疗诉讼^[35]。

ERCP术前知情同意可以整体提高病人对ERCP手术过程以及ERCP术后可能存在的并发症的理解, 使患者能更好的在医疗治疗过程有自主权利, 提高了医疗工作者与患者之间的有效沟通, 在一定程度上减少医疗诉讼的发生, 提高患者就医的满意度。

6 参考文献

- McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167: 752-756 [PMID: 5646296 DOI: 10.1097/0000658-19680500-00013]
- Cotton PB, Leung JW. Advanced digestive endoscopy: ERCP. 432
- Langley A, Ofstead CL, Wetzler HP. Transmission of multidrug-resistant organisms via contaminated duodenoscopes. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: AB394-AB394 [DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.216]
- Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, Nie ZG, Han ST, Bie P, Tian DA, Ji M, Li ZS. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2015; 47: 415-420 [PMID: 25590178 DOI: 10.1055/s-0034-1391227]
- Inamdar S, Han D, Passi M, Sejal DV, Trindade AJ. Rectal indomethacin is protective against post-ERCP pancreatitis in high-risk patients but not average-risk patients: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 67-75 [PMID: 27612923 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.034]
- MacSween HM. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guideline for informed consent--gastrointestinal endoscopy. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 533-534 [PMID: 9347168 DOI: 10.1155/1997/976472]
- Bai Y, Gao J, Yang Y, Long F, Jin H, Li C, Zou DW, Li ZS. A multicenter prospective survey on informed consent for gastrointestinal endoscopy in China. *Digestion* 2007; 76: 203-206 [PMID: 18174681 DOI: 10.1159/000112647]
- Song JH, Yoon HS, Min BH, Lee JH, Kim YH, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Rhee JC, Kim JJ. Acceptance and understanding of the informed consent procedure prior to gastrointestinal endoscopy by patients: a single-center experience in Korea. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 36-43 [PMID: 20195401 DOI: 10.3904/kjim.2010.25.1.36]
- Plumeri PA. Informed consent and the gastrointestinal endoscopist. *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 218-221 [PMID: 4007444 DOI: 10.1016/S0016-5107(85)72051-2]
- Plumeri PA. The gastroenterologist and the doctrine of informed consent. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5: 185-187 [PMID: 6853993 DOI: 10.1097/00004836-198304000-00018]
- Ladas SD. Informed consent: still far from ideal? *Digestion* 2006; 73: 187-188 [PMID: 16837804 DOI: 10.1159/000094527]
- Newton J, Hawes R, Jamidar P, Harig J, Lehman G. Survey of informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1714-1718 [PMID: 8050323 DOI: 10.1007/BF02087782]
- Levine EG, Brandt LJ, Plumeri P. Informed consent: a survey of physician outcomes and practices. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 448-452 [PMID: 7615222 DOI: 10.1016/S0016-5107(05)80002-1]
- Seow CH, Leber JM, Ee HC, Yusoff IF. Survey of consent practices for inpatient colonoscopy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography at a tertiary referral center. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1340-1345 [PMID: 16872320 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006]
- Williams EJ, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Wilkinson ML, Lombard M. Consenting patients for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a survey of 182 UK endoscopists and 2059 of their patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1351-1357 [PMID: 19525853 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328305e175]
- Feld AD. Informed consent: not just for procedures anymore. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 977-980 [PMID: 15180712 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40520.x]
- 中华医学会消化内镜分会ERCP学组. ERCP诊治指南. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 113-118 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.03.001]
- Schloendorff v. Society of New York Hospital. N.Y. 1914; 211: 129-130
- Kopacova M, Bures J. Informed consent for digestive endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 227-230 [PMID: 22720123 DOI: 10.4253/wjge.v4.i6.227]
- Yeh DM, Chun S, Terrones L, Huang JS. Using media to improve the informed consent process for youth undergoing pediatric endoscopy and their parents. *Endosc Int Open* 2017; 5: E41-E46 [PMID: 28191495 DOI: 10.1055/s-0042-12166]
- Jubbal K, Chun S, Chang J, Zhang S, Terrones L, Huang JS. Parental and youth understanding of the informed consent process for pediatric endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 769-775 [PMID: 25996794 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000719]
- Pereira SP, Hussaini SH, Wilkinson ML. Informed consent for upper gastrointestinal endoscopy. *Gut* 1995; 37: 151-153 [PMID: 7672668]
- Sidhu R, Sakellariou V, Layte P, Soliman A. Patient feedback on helpfulness of postal information packs regarding informed consent for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 229-234 [PMID: 16860074 DOI: 10.1016/j.gie.2006.02.055]
- Standards of Practice Committee, Zuckerman MJ, Shen B, Harrison ME 3rd, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Gan SI, Lichtenstein DR, Qureshi WA, Rajan E, Fanelli RD, Van Guilder T. Informed consent for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 213-218 [PMID: 17643691 DOI: 10.1016/j.gie.2007.02.029]
- Deviere J, Hochberger J, Neuhaus H, Ponchon T, Eugenidis N, Neumann C, Ladas S. Recommendations of the ESGE workshop on Ethical, Clinical, and Economic Dilemmas Arising from the Implementation of New Techniques. First European Symposium on Ethics in Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Kos, Greece, June 2003. *Endoscopy* 2003; 35: 768-771 [PMID: 12929027 DOI: 10.1055/s-2003-41587]
- Brooks AJ, Hurlstone DP, Fotheringham J, Gane J, Sanders DS, McAlindon ME. Information required to provide informed consent for endoscopy: an observational study of patients' expectations. *Endoscopy* 2005; 37: 1136-1139 [PMID: 16281146 DOI: 10.1055/s-2005-870196]
- O'Sullivan S, Crippen C, Ponich T. Are patients informed when they consent to ERCP? *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 154-158 [PMID: 11930192]
- Hall MA, Ellman IM, Strouse DS. Health Care Law and Ethics. Indiana University School of Law (Spring), 1998
- 张荣春, 潘阳林, 刘志国, 张林慧, 郭学刚. ERCP术前准备. 医学新知 2013; 23: 116-118 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5511.2013.02.014]
- 李鹏, 冀明, 张澍田. 中国内镜下逆行胰胆管造影操作指南(讨

- 论稿). 中国实用内科杂志 2008; 28: 102-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2008.02.009]
- 31 Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, McConnell MV, Ashley EA, Kang G. Informed Consent. *N Engl J Med* 2017; 376: 856-867 [PMID: 28249147 DOI: 10.1056/NEJMr1603773]
 - 32 Balan GG, Stefanescu G, Sfarti CV, Trifan A. The multimedia informed consent: A usefull tool in ERCP. *E-health Bioengineering Conference* 2017; 2017: 466-469 [DOI: 10.1109/EHB.2017.7995462]
 - 33 Bassi A, Brown E, Kapoor N, Bodger K. Dissatisfaction with consent for diagnostic gastrointestinal endoscopy. *Dig Dis* 2002; 20: 275-279 [PMID: 12577940 DOI: 10.1159/000067680]
 - 34 Shepherd HA, Bowman D, Hancock B, Anglin J, Hewett D. Postal consent for upper gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2000; 46: 37-39 [PMID: 10601052 DOI: 10.1136/gut.46.1.37]
 - 35 Parmar VN, Mayberry JF. An audit of informed consent in gastroscopy: investigation of a hospital's informed consent procedure in endoscopy by assessing current practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 721-724 [PMID: 15947548]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030

石程剑, 讲师, 主治医师, 主要从事胰腺胆道肿瘤的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81301860.

作者贡献分布: 此课题由石程剑与秦仁义设计; 研究过程由石程剑与赵炎操作完成; 数据分析由田锐与王敏完成; 本论文写作由石程剑完成.

通讯作者: 秦仁义, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科.
ryqin@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83665274

收稿日期: 2018-08-02

修回日期: 2018-08-18

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells

Cheng-Jian Shi, Rui Tian, Ming Wang, Yan Zhao, Ren-Yi Qin

Cheng-Jian Shi, Rui Tian, Ming Wang, Yan Zhao, Ren-Yi Qin, Department of Pancreatobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81301860.

Correspondence to: Ren-Yi Qin, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2018-08-02

Revised: 2018-08-18

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

Abstract

AIM

To assess the inhibitory effect of Wee1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of cancer stem like cells in GBC-SD cells.

METHODS

The GBC-SD cell line was cultured *in vitro*, and the suspended cancer stem cell spheres were cultured in serum free stem cell culture medium containing MK-1775. The expression of Wee1 was detected by Western blot, and the changes of the sphere size and sphere formation rate were analyzed. After the establishment of a subcutaneously transplanted tumor model in nude mice, MK-17751 was given for 2 wk, and the weight of the transplanted tumors was detected 2 wk later.

RESULTS

After 8 d of culture with MK-1775, the expression of Wee1 in GBC-SD cells was downregulated and the sphere size and sphere formation rate were reduced. After MK-17751 treatment, the growth of subcutaneous xenografts in nude mice was inhibited.

CONCLUSION

MK-1775 can inhibit the self-renewal of cancer stem like cell in gallbladder cancer GBC-SD cells.

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

Key Words: MK-1775; Gallbladder cancer; Cancer stem cells; Self-renewal

Shi CJ, Tian R, Wang M, Zhao Y, Qin RY. Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1586-1591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1586.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1586>

摘要

目的

研究Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的抑制作用。

方法

体外培养GBC-SD细胞系, 在无血清干细胞培养基中加入MK-1775后培养悬浮肿瘤干细胞球; Western-blot检测Wee1的表达, 并分析比较肿瘤干细胞球体积大小和形成率的变化; 建立裸鼠皮下移植瘤模型后MK-17751灌胃2 wk, 2 wk后检测分析移植瘤的重量。

结果

加入MK-1775培养8 d后, GBC-SD 细胞中Wee1表达下调, 同时肿瘤干细胞球大小及形成率均受到抑制; 经MK-17751处理后, 裸鼠皮下移植瘤生长受到抑制。

结论

MK-1775具有抑制GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的作用。

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

关键词: MK-1775; 胆囊癌; 肿瘤干细胞; 自我更新

核心提要: 原发性胆囊癌早期诊断困难, 恶性程度高, 肿瘤进展快, 预后较差。目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展的根本原因。本研究通过体外和体内实验观察到MK-1775对胆囊癌干细胞样细胞自我更新具有抑制作用, 有望成为治疗胆囊癌的靶向药物之一。

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义. Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1586-1591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1586.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1586>

0 引言

原发性胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 因其早期诊断困难, 肿瘤进展快, 恶性程度高, 早期易发生转移, 所以其预后较差, 5年生存率5%左右^[1,2]。目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展、耐药及复发的根本原因^[3,4], 而自我更新是肿瘤干细胞的基本特征^[5,6], 近来研究表明

阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一^[7,8]。Wee1抑制剂MK-1775在多种肿瘤的研究中具有抑制肿瘤的作用^[9,10], 而其与肿瘤干细胞的相关性研究则较少有报道。本文旨在考察MK-1775对胆囊癌干细胞自我更新的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 MK-1775(MCE中国), Wee1抗体(Santa Cruz), DMEM/F12(1:1)培养基(Gibco); B27添加剂(Gibco); 人表皮生长因子(EGF, Pe-proTech); 人碱性成纤维生长因子(bFGF, Pepro-Tech); L-谷氨酰胺(Sigma); 特级胎牛血清(Hy-clone); 人胆囊癌细胞系GBC-SD购自上海中国科学院研究所; 实验动物由鼠来宝(武汉)生物科技有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人胆囊癌GBC-SD细胞系用含100 mL/L胎牛血清(Gibco)、100 U/mL青霉素和100 U/mL链霉素的DMEM/F12培养基(Gibco), 在37 °C、50 mL/L CO₂饱和湿度条件下培养, 0.2 g/L胰蛋白酶的消化、传代, 实验选用对数生长期的细胞。

1.2.2 肿瘤干细胞球形成率实验: 取对数生长期的细胞消化后, PBS洗2次, 用无血清培养基悬浮培养, 无血清培养基由DMEM/F12(1:1)、B27(1:50)、EGF(20 µg/L)、bFGF(10 mg/L)、LIF(10 mg/L)和L-谷氨酰胺(2 mmol/L)组成。用24孔板培养, 每孔种入1000个细胞。实验组的培养基中加入MK-1775(100 nM)。每天加入0.25 mL无血清培养基, 观察细胞球形成的过程, 拍照并记录。肿瘤干细胞球形成率计算方式: 计数细胞数≥20个的细胞球, 形成率 = 细胞球数/种入细胞数 × 100%。

1.2.3 Western-blot: 将肿瘤细胞球消化后用RIPA裂解液(博士德, 中国)提取细胞总蛋白, BCA法(碧云天, 中国)测定蛋白质浓度; 取蛋白质40 µg/孔进行电泳(12% SDS-PAGE胶), 转膜至PVDF膜(Millipore, 德国), 用含5%脱脂奶粉的封闭液室温下封闭反应2 h, 分别加入鼠抗人Wee1单克隆抗体(体积稀释比例为1:500)及鼠抗人APDH单克隆抗体(1:200), 4 °C反应过夜; TBST洗膜后, 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG(1:1000), 室温反应1 h; TBST洗膜后, 用ECL试剂进行显影。

1.2.4 裸鼠皮下抑制瘤生长抑制实验: 将GBC-SD细胞消化吹散制成单细胞悬液, 用不含血清的PBS洗2次后, PBS重悬, 按1 × 10⁶数量级分别注入裸鼠右腹部皮下, 观察移植瘤形成时间及生长速度的情况。自肉眼可观察到移植瘤形成后, 给予MK-1775灌胃(80 mg/kg), 隔日一次, 持续两周, 治疗结束后继续观察2 wk, 处死、解剖裸鼠取出肿瘤, 测量肿瘤的重量。

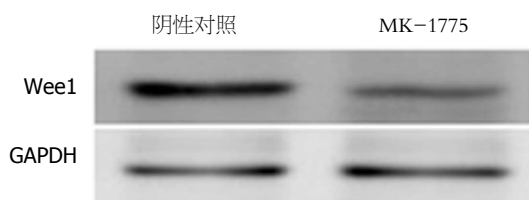


图 1 Western-blot 检测Wee1的表达。经MK-1775作用后, Wee1的表达下调。

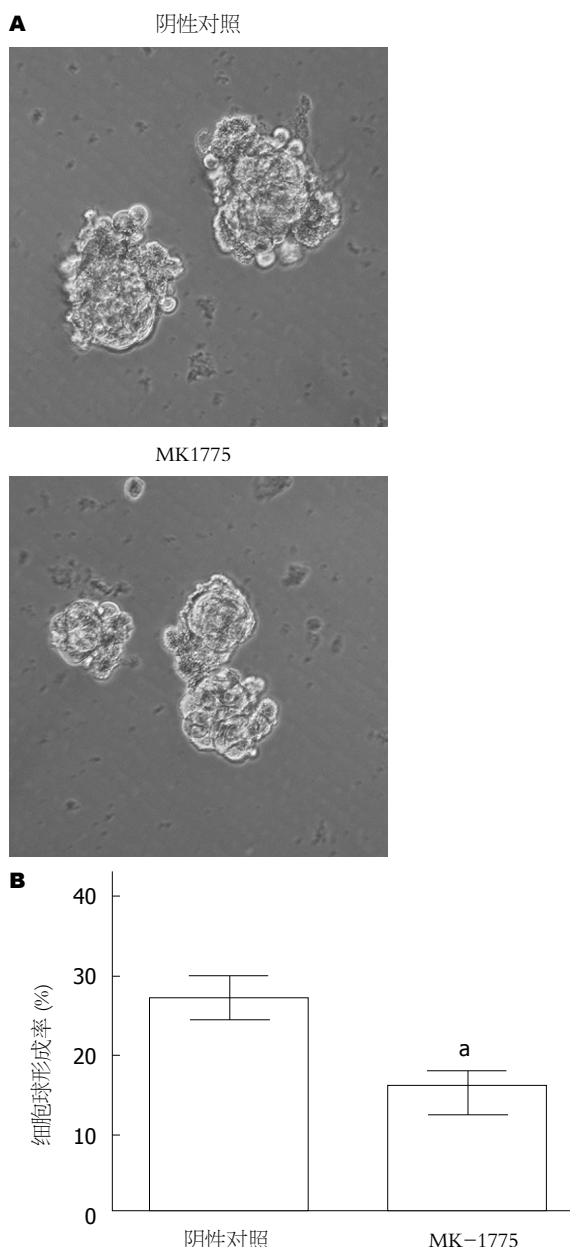


图 2 肿瘤干细胞球形成能力分析。A: 干细胞培养环境下培养8 d后, 实验组形成的肿瘤干细胞球小于对照组($\times 200$); B: 实验组肿瘤干细胞球形成率小于对照组。 $^a P<0.05$, 与对照组相比。

1.2.5 免疫组化: 将裸鼠皮下移植瘤甲醛固定, 制成切片行HE染色, 部分行脱蜡、水化及抗原修复后, 按照说明书应用免疫组织化学SP法检测Wee1的表达。

统计学处理 采用SPSS20.0软件对实验的结果数据进行统计分析。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 使用单因素方差分析进行多组均数比较, 使用LSD分析进行两两比较。适当的时候使用双侧 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MK-1775抑制Wee1在GBC-SD细胞中的表达 将GBC-SD细胞用不含血清的干细胞培养基培养8 d形成悬浮肿瘤干细胞球后, 使用Western Blot检测Wee1的表达情况, 结果显示(图1), 实验组细胞Wee1的表达明显下调, 表明MK-1775抑制了Wee1的表达。

2.2 肿瘤干细胞球形成能力下降 GBC-SD细胞在不含血清的干细胞培养基培养8 d, 观察悬浮肿瘤干细胞球形成的情况, 结果显示(图2), 加入MK-1775组肿瘤干细胞球形成率明显低于对照组, 且肿瘤干细胞球的体积也明显小于对照组。

2.3 裸鼠体内形成肿瘤能力下降 接种GBC-SD细胞2 wk后, 肉眼可见皮下肿瘤形成, 遂开始给予MK-1775灌胃处理, 4 wk后取出肿瘤, 免疫组化结果提示MK-1775在裸鼠体内抑制了GBC-SD来源的皮下肿瘤细胞Wee1的表达; 肿瘤重量对比结果显示, 实验组肿瘤重量明显小于对照组, 表明MK-1775在裸鼠体内抑制了GBC-SD来源的皮下肿瘤的生长(图3)。

3 讨论

胆囊癌是胆管系统最常见的恶性肿瘤, 因其难以早期发现, 并极易发生侵袭转移, 确诊时多数患者已处于晚期而丧失了最佳手术时机^[1]。虽然近年来胆囊癌手术切除范围不断扩大, 其总体5年生存率仍徘徊在5%左右^[2]。临床实践表明, 目前的手术治疗方法几乎达到了极限, 放疗和化疗等综合治疗仍是有望提高患者生存率的重要手段, 但遗憾的是, 胆囊癌对目前的各种化疗药物都不敏感。近年来的研究表明, 肿瘤的发生、发展和转移与肿瘤干细胞相关, 这一小群细胞具有自我更新、耐受放疗及高致瘤性等特性, 是导致治疗后肿瘤复发的原因^[3]。自我更新是肿瘤干细胞的基本特征, 近来研究表明阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一^[11-13]。在我们前期的研究中, 我们证实了胆囊癌部分细胞在干细胞培养环境下可以形成肿瘤细胞球, 这些细胞具有肿瘤干细胞的特征, 包括自我更新、分化潜能及高致瘤性^[14,15], 对其自我更新的干预有望为胆囊癌的靶向治疗提供线索。

Wee1属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族, 其可以通过抑制CDC2的活性来抑制细胞进行有丝分裂, 调节细胞周期进展^[16]。越来越多的研究表明人Wee1在维持癌

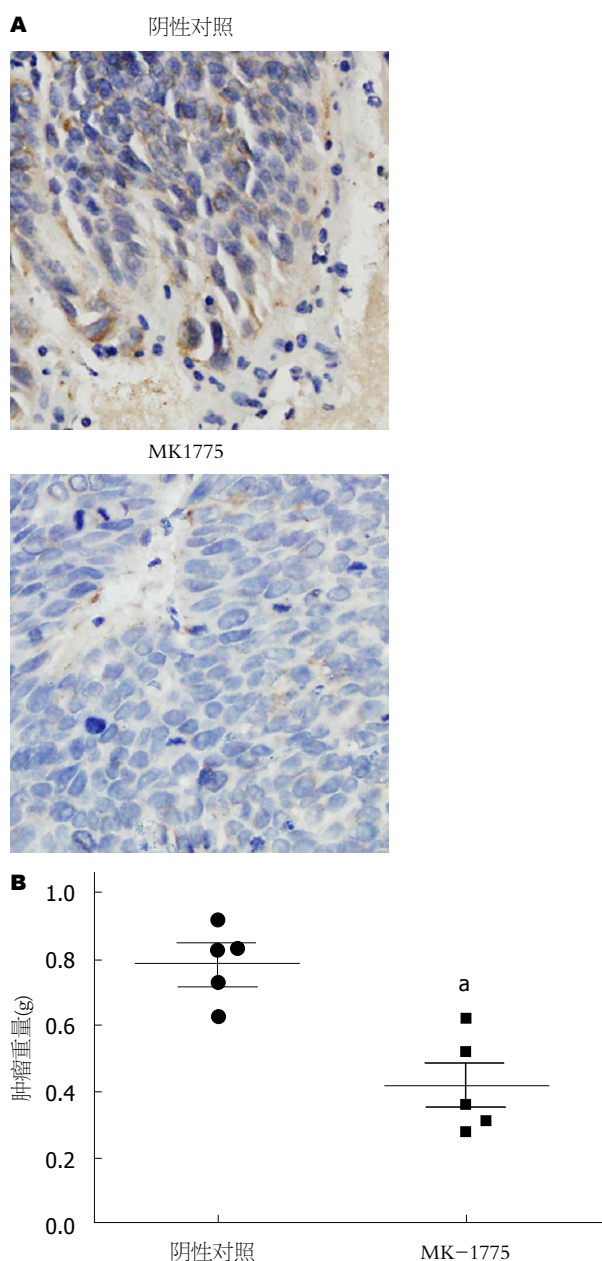


图 3 皮下移植瘤生长抑制实验. A: 免疫组化检测皮下移植瘤Wee1的表达($\times 400$); B: 皮下移植瘤重量分析. $P < 0.05$, 与对照组相比.

细胞生存方面具有非常重要的作用, 是一个理想的癌细胞治疗靶点. 有研究表明在Wee1在结直肠癌^[17]、胶质瘤^[18]、骨肉瘤^[19,20]、神经母细胞瘤^[21]、卵巢癌^[22]、乳腺癌细胞^[23]中, 表达增加并且与肿瘤的恶性在卵巢癌^[24]、非小细胞肺癌^[25]和头颈部肿瘤细胞^[26]中, 单一Wee1抑制剂MK-1775就可以抑制肿瘤; 此外, 在非小细胞肺癌^[27]、头颈部肿瘤^[28]及乳腺癌^[29]细胞中, MK-1775可增强抗肿瘤药物的治疗效果, 而MK-1775对肿瘤干细胞的作用及机制目前尚未见报道. Wee1在细胞周期G2检测点的功能发挥中起着重要的作用, 保证DNA损伤的修复或者促进不可逆受损和修复失败时细胞凋亡^[30]. 肿瘤细胞经放化疗DNA损伤后在G2期被修复是肿瘤耐

放化疗的重要原因, 因此通过抑制Wee1活性影响G2检测点的功能, 进而阻碍肿瘤干细胞DNA的修复有望成为抑制肿瘤干细胞的机制之一. 我们使用MK-1775在胆囊癌GBC-SD细胞中抑制Wee1功能后, 观察到其中肿瘤干细胞样细胞的自我更新被抑制, 进一步动物体内研究显示, MK-1775通过抑制Wee1功能抑制了肿瘤的生长. 我们的研究表明, MK-1775抑制胆囊癌干细胞样细胞的自我更新, 可能和其损伤的DNA得不到足够的修复而引起, 但其具体机制需进一步探索.

总之, 本文的实验研究结果证明, MK-1775具有抑制源自GBC-SD细胞系肿瘤干细胞样细胞自我更新能力及其形成的肿瘤生长的作用, 从而彰显了MK-1775可能作为一种靶向胆囊癌干细胞治疗人胆囊癌候选药物的潜能.

文章亮点

实验背景

原发性胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 因其早期诊断困难, 肿瘤进展快, 预后较差. 目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展、耐药及复发的根本原因, 近来研究表明阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一.

实验动机

Wee1抑制剂MK-1775在多种肿瘤的研究中具有抑制肿瘤的作用, 而其与肿瘤干细胞的相关性研究则较少有报道. 本研究拟考察MK-1775对胆囊癌干细胞自我更新的影响.

实验目标

研究Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的抑制作用.

实验方法

通过体外实验检测MK-1775对胆囊癌悬浮肿瘤干细胞球形成的影响, 并进一步建立裸鼠皮下移植瘤模型后MK-1775治疗, 观察对移植瘤生长的影响.

实验结果

加入MK-1775后, GBC-SD细胞肿瘤干细胞球大小及形成率均受到抑制; 经MK-1775处理后, 裸鼠皮下移植瘤生长受到抑制.

实验结论

MK-1775具有抑制GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的作用.

展望前景

进一步探索MK-1775对胆囊癌耐药和侵袭的影响, 并进行临床前实验, 有望成为治疗胆囊癌的靶向药物之一。

4 参考文献

- Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009; 20: 146-159 [PMID: 18667395 DOI: 10.1093/annonc/mdn533]
- Koshiol J, Bellolio E, Vivallo C, Cook P, Roa JC, McGee EE, Losada H, Van Dyke AL, Van De Wyngaert V, Prado R, Villaseca M, Riquelme P, Acevedo J, Olivo V, Pettit K, Hildesheim A, Medina K, Memis B, Adsay V, Ferreccio C, Araya JC. Distribution of dysplasia and cancer in the gallbladder: an analysis from a high cancer-risk population. *Hum Pathol* 2018 [PMID: 30036595 DOI: 10.1016/j.humpath.2018.07.015]
- Lin PC, Hsieh HY, Chu PC, Chen CS. Therapeutic Opportunities of Targeting Histone Deacetylase Isoforms to Eradicate Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1939 [PMID: 30004423 DOI: 10.3390/ijms19071939]
- Chan MM, Chen R, Fong D. Targeting cancer stem cells with dietary phytochemical - Repositioned drug combinations. *Cancer Lett* 2018; 433: 53-64 [PMID: 29960048 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.06.034]
- Chu J, Li Y, Fan X, Ma J, Li J, Lu G, Zhang Y, Huang Y, Li W, Huang X, Fu Z, Yin Y, Yuan H. MiR-4319 Suppress the Malignancy of Triple-Negative Breast Cancer by Regulating Self-Renewal and Tumorigenesis of Stem Cells. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 593-604 [PMID: 30021199 DOI: 10.1159/000491888]
- Pei S, Minhajuddin M, Adane B, Khan N, Stevens BM, Mack SC, Lai S, Rich JN, Inguva A, Shannon KM, Kim H, Tan AC, Myers JR, Ashton JM, Neff T, Pollyea DA, Smith CA, Jordan CT. AMPK/FIS1-Mediated Mitophagy Is Required for Self-Renewal of Human AML Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2018; 23: 86-100.e6 [PMID: 29910151 DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.021]
- Huang G, Jiang H, Lin Y, Xia W, Luo Y, Wu Y, Cai W, Zhou X, Jiang X. LncGPR107 drives the self-renewal of liver tumor initiating cells and liver tumorigenesis through GPR107-dependent manner. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 121 [PMID: 29925408 DOI: 10.1186/s13046-018-0794-3]
- Wang T, Fahrman JF, Lee H, Li YJ, Tripathi SC, Yue C, Zhang C, Lifshitz V, Song J, Yuan Y, Somlo G, Jandial R, Ann D, Hanash S, Jove R, Yu H. JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid β -Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance. *Cell Metab* 2018; 27: 1357 [PMID: 29874570 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.018]
- Chen G, Zhang B, Xu H, Sun Y, Shi Y, Luo Y, Jia H, Wang F. Suppression of Sirt1 sensitizes lung cancer cells to WEE1 inhibitor MK-1775-induced DNA damage and apoptosis. *Oncogene* 2017; 36: 6863-6872 [PMID: 28869605 DOI: 10.1038/onc.2017.297]
- Do K, Wilsker D, Ji J, Zlott J, Freshwater T, Kinders RJ, Collins J, Chen AP, Doroshow JH, Kummar S. Phase I Study of Single-Agent AZD1775 (MK-1775), a Wee1 Kinase Inhibitor, in Patients With Refractory Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3409-3415 [PMID: 25964244 DOI: 10.1200/JCO.2014.60.4009]
- Paquet-Fifield S, Koh SL, Cheng L, Beyit LM, Shembrey C, Mølck C, Behrenbruch C, Papin M, Gironella M, Guelfi S, Nasr R, Grillet F, Prudhomme M, Bourgaux JF, Castells A, Pascucci JM, Heriot AG, Puisieux A, Davis MJ, Pannequin J, Hill AF, Sloan EK, Hollande F. Tight Junction Protein Claudin-2 Promotes Self-Renewal of Human Colorectal Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res* 2018; 78: 2925-2938 [PMID: 29510994 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1869]
- Hu J, Guo X, Yang L. Morin inhibits proliferation and self-renewal of CD133+ melanoma cells by upregulating miR-216a. *J Pharmacol Sci* 2018; 136: 114-120 [PMID: 29496393 DOI: 10.1016/j.jphs.2018.02.003]
- Thiagarajan PS, Sinyuk M, Turaga SM, Mulkearns-Hubert EE, Hale JS, Rao V, Demelash A, Saygin C, China A, Alban TJ, Hitomi M, Torre-Healy LA, Alvarado AG, Jarrar A, Wiechert A, Adorno-Cruz V, Fox PL, Calhoun BC, Guan JL, Liu H, Reizes O, Lathia JD. Cx26 drives self-renewal in triple-negative breast cancer via interaction with NANOG and focal adhesion kinase. *Nat Commun* 2018; 9: 578 [PMID: 29422613 DOI: 10.1038/s41467-018-02938-1]
- Shi CJ, Gao J, Wang M, Wang X, Tian R, Zhu F, Shen M, Qin RY. CD133(+) gallbladder carcinoma cells exhibit self-renewal ability and tumorigenicity. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2965-2971 [PMID: 21734809 DOI: 10.3748/wjg.v17.i24.2965]
- 石程剑, 秦仁义, 王敏, 田锐, 张志发, 宫伟强. 无血清培养胆囊癌GBC-SD细胞形成肿瘤细胞球的鉴定. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 865-870 [DOI: 10.11569/wjcd.v18.i9.865]
- Olsen BB, Kreutzer JN, Watanabe N, Holm T, Guerra B. Mapping of the interaction sites between Wee1 kinase and the regulatory beta-subunit of protein kinase CK2. *Int J Oncol* 2010; 36: 1175-1182 [PMID: 20372791]
- Egeland EV, Flatmark K, Nesland JM, Flørenes VA, Mælandsmo GM, Boye K. Expression and clinical significance of Wee1 in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 12133-12140 [PMID: 27220319 DOI: 10.1007/s13277-016-5081-3]
- Music D, Dahlrot RH, Hermansen SK, Hjelmberg J, de Stricker K, Hansen S, Kristensen BW. Expression and prognostic value of the WEE1 kinase in gliomas. *J Neurooncol* 2016; 127: 381-389 [PMID: 26738845 DOI: 10.1007/s11060-015-2050-4]
- PosthumaDeBoer J, Würdinger T, Graat HC, van Beusechem VW, Helder MN, van Royen BJ, Kaspers GJ. WEE1 inhibition sensitizes osteosarcoma to radiotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 156 [PMID: 21529352 DOI: 10.1186/1471-2407-11-156]
- Beck H, Nähse-Kumpf V, Larsen MS, O'Hanlon KA, Patzke S, Holmberg C, Mejlvang J, Groth A, Nielsen O, Syljuåsen RG, Sørensen CS. Cyclin-dependent kinase suppression by WEE1 kinase protects the genome through control of replication initiation and nucleotide consumption. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 4226-4236 [PMID: 22907750 DOI: 10.1128/MCB.00412-12]
- Creevey L, Ryan J, Harvey H, Bray IM, Meehan M, Khan AR, Stallings RL. MicroRNA-497 increases apoptosis in MYCN amplified neuroblastoma cells by targeting the key cell cycle regulator WEE1. *Mol Cancer* 2013; 12: 23 [PMID: 23531080 DOI: 10.1186/1476-4598-12-23]
- Slipicevic A, Holth A, Hellesylt E, Tropé CG, Davidson B, Flørenes VA. Wee1 is a novel independent prognostic marker of poor survival in post-chemotherapy ovarian carcinoma effusions. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 118-124 [PMID: 25093290 DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.102]
- Murrow LM, Garimella SV, Jones TL, Caplen NJ, Lipkowitz S. Identification of WEE1 as a potential molecular target in cancer cells by RNAi screening of the human tyrosine kinome. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 347-357 [PMID: 19821025 DOI: 10.1007/s10549-009-0571-2]
- Zhang M, Dominguez D, Chen S, Fan J, Qin L, Long A, Li X, Zhang Y, Shi H, Zhang B. WEE1 inhibition by MK1775 as a single-agent therapy inhibits ovarian cancer viability. *Oncol Lett* 2017; 14: 3580-3586 [PMID: 28927115 DOI: 10.3892/ol.2017.6584]
- Richer AL, Cala JM, O'Brien K, Carson VM, Inge LJ, Whitsett TG. WEE1 Kinase Inhibitor AZD1775 Has Preclinical Efficacy in LKB1-Deficient Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res*

- 2017; 77: 4663-4672 [PMID: 28652249 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 26 Laurent E, Mockel J, Van Sande J, Graff I, Dumont JE. Dual activation by thyrotropin of the phospholipase C and cyclic AMP cascades in human thyroid. *Mol Cell Endocrinol* 1987; 52: 273-278 [PMID: 2820816 DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4563]
- 27 McElhinny AS, Warner CM. Detection of major histocompatibility complex class I antigens on the surface of a single murine blastocyst by immuno-PCR. *Biotechniques* 1997; 23: 660-662 [PMID: 9343688 DOI: 10.1038/s41598-017-18900-y]
- 28 Friedman J, Morisada M, Sun L, Moore EC, Padgett M, Hodge JW, Schlom J, Gameiro SR, Allen CT. Inhibition of WEE1 kinase and cell cycle checkpoint activation sensitizes head and neck cancers to natural killer cell therapies. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 59 [PMID: 29925431 DOI: 10.1186/s40425-018-0374-2]
- 29 Lewis CW, Jin Z, Macdonald D, Wei W, Qian XJ, Choi WS, He R, Sun X, Chan G. Prolonged mitotic arrest induced by Wee1 inhibition sensitizes breast cancer cells to paclitaxel. *Oncotarget* 2017; 8: 73705-73722 [PMID: 29088738 DOI: 10.18632/oncotarget.17848]
- 30 O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell* 2015; 60: 547-560 [PMID: 26590714 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.10.040]

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, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

胃癌患者化疗期间营养支持体验的质性研究

陈美燕, 应燕萍, 黄家莲, 陆秋芳, 凌 瑛

陈美燕, 黄家莲, 陆秋芳, 广西医科大学 广西壮族自治区南宁市 530022

应燕萍, 广西医科大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530022

凌瑛, 广西医科大学第一附属医院肿瘤内科 广西壮族自治区南宁市 530022

陈美燕, 主管护师, 研究方向为临床护理.

作者贡献分布: 文章由所有作者共同完成.

通讯作者: 应燕萍, 主任护师, 教授, 530022, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院.
yanpingying0116@126.com
电话: 0771-5355991

收稿日期: 2018-07-10

修回日期: 2018-08-05

接受日期: 2018-08-21

在线出版日期: 2018-09-28

Experience of nutrition support in patients with gastric cancer during chemotherapy: A qualitative study

Mei-Yan Chen, Yan-Ping Ying, Jia-Lian Huang, Qiu-Fang Lu, Ying Ling

Mei-Yan Chen, Jia-Lian Huang, Qiu-Fang Lu, Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yan-Ping Ying, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ying Ling, Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yan-Ping Ying, Chief Nurse, Professor, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yanpingying0116@126.com

Received: 2018-07-10

Revised: 2018-08-05

Accepted: 2018-08-21

Published online: 2018-09-28

Abstract

AIM

To explore the current situation of nutritional support in patients with gastric cancer (GC) during chemotherapy, and find out the factors influencing nutritional support from the perspective of patients, so as to provide a reference for better nutrition support in the future.

METHODS

Twelve patients with GC during chemotherapy were selected from the Department of Medical Oncology of a grade III comprehensive hospital in Guangxi by the method of objective sampling. Data were collected by semi-structured in-depth interview and analyzed by the Colaizzi content analysis method.

RESULTS

After analysis, three themes were extracted: cognition of nutritional support, status quo of nutritional support, and requirement of nutritional support. Interviews showed that nutritional support was very important during chemotherapy and it had become a common understanding of most patients and knowledge of nutrition was also a common situation.

CONCLUSION

Patients with GC during chemotherapy have a good understanding of nutritional support, but the current situation of nutritional support remains to be improved, and there are many demands for nutritional support. Health care workers should adopt flexible and diversified nutrition knowledge education methods to meet the needs of patients.

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

Key Words: Gastric cancer; Nutrition; Qualitative research

Chen MY, Ying YP, Huang JL, Lu QF, Ling Y. Experience of nutrition support in patients with gastric cancer during chemotherapy: A qualitative study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1592-1597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1592.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1592>

摘要

目的

探讨胃癌(gastric cancer, GC)化疗患者营养支持现状,从患者角度找出营养支持的影响因素,为以后更好的开展营养支持提供参考。

方法

采用目的抽样法抽取广西省某综合性三甲医院肿瘤内科的12例GC化疗患者,运用半结构式深入访谈法收集资料,采用Colaizzi内容分析法分析资料。

结果

经分析,提取出3个主题:营养支持的认知、营养支持的现状、营养支持的需求。访谈显示,化疗期间的营养支持非常重要已成为大部分患者的共识,同时对营养知识了解偏少也是普遍现状。

结论

GC化疗患者营养支持的认知良好,但营养支持的现状有待改善,对营养支持存在多方面的需求。医护人员应采取灵活多样的营养知识教育方法,满足患者的需求。

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

关键词: 胃癌; 营养; 质性研究

核心提要: 目前国内外胃癌(gastric cancer, GC)患者的研究中,多采用量性研究,少数做过质性研究,但很少关注GC患者化疗期间的营养支持体验。本研究采用现象学研究方法,深入访谈GC化疗患者的营养支持体验,为化疗患者的营养支持提供参考。

陈美燕, 应燕萍, 黄家莲, 陆秋芳, 凌瑛. 胃癌患者化疗期间营养支持体验的质性研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1592-1597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1592.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1592>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球常见的恶性肿瘤,预后相

对较差,严重威胁人类健康。根据国际癌症研究机构的统计数据,GC的发病率居恶性肿瘤全球发病率的第5位,其病死率更是高居第3位,仅次于肺癌与肝癌。超过70%的GC新发病例发生在发展中国家,约50%的病例发生在亚洲东部,主要集中在我国^[1]。据统计,60%-65%的上消化道肿瘤患者存在营养不良^[2],而美国癌症中心的营养专家认为,约40%的癌症患者实际上是死于营养不良,而不是死于癌症和治疗^[3]。癌症会提高机体新陈代谢和热量的需求,但同时又会降低宿主的食欲和食量,慢慢导致机体营养不良,而营养不良会让病人更容易发生肿瘤扩张、感染、医疗效果降低及生活质量下降等^[4,5]。另外,化疗在一定程度上抑制机体的免疫系统,同时还会产生毒素导致患者食欲下降、恶心、呕吐、味觉改变及习惯性厌食等,从而加重营养不良又进一步伤及免疫系统。而营养支持是避免营养不良的唯一方法。目前国内、外研究中,多采用量性研究,少数做过相关质性研究,但很少关注GC患者化疗期间的营养支持体验。本研究采用现象学研究方法,深入访谈对GC化疗患者营养的营养支持体验,为化疗患者的营养支持提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-05在广西省某三甲医院肿瘤内科住院的12例GC患者。纳入标准: (1)经临床、影像学 and 病理检查确诊为GC的患者; (2)意识清楚,认知正常,能配合; (3)Karnofsky评分 ≥ 60 分; (4)能经口进食且无肠梗阻; (5)患者明确自身疾病的诊断; (6)知情同意,自愿参与和配合本研究。排除标准: 既往有心理精神疾病; 听力障碍。访谈人数以资料饱和为标准。考虑到访谈对象的代表性依据患者年龄、文化程度、职业等选择样本,最终访谈患者12例。具体情况(表1)。

1.2 方法 资料收集通过一对一的半结构式访谈,根据访谈目的制定访谈提纲,经课题组讨论及对2例患者预访谈修订后形成访谈提纲(表2)。访谈前先向患者详细说明本研究的目的、方法及现场笔录、录音的必要性,承诺用编码代替患者姓名,保护其隐私,消除其顾虑。访谈场所的选择以放松、安心、舒适、色调优雅为原则,本研究访谈场所为私密性较好、相对比较安静的教室。访谈时间以被访者方便为主要原则。研究者在介绍研究目的和意义并征求研究对象同意后对访谈内容进行同步录音,同时观察受访者的表情和肢体动作等变化,并记录现场笔记。每例受访者在出院前1 d接受访谈,时间30-60 min。

访谈结束24 h内,及时将访谈录音逐字、逐句记录下来,并记录访谈对象的非语言行为及其他相关资料。按照A-O依次对每例访谈对象的访谈记录编序并建立

表 1 受访者一般资料

编号	性别	年龄	婚姻	学历	职业	胃癌分期	转移	化疗方案	合并症
P1	男	49	已婚	初中	农民	IIIB	无	SOX	慢性糜烂性胃炎
P2	女	49	已婚	初中	无业	IIIc	无	SOX	无
P3	男	48	已婚	初中	农民	IIIc	无	SOX	高血压
P4	男	62	已婚	高中	离退休干部	IIIB	无	SOX	无
P5	男	66	已婚	高中	离退休干部	IV	有	TCF	糖尿病
P6	男	45	已婚	小学	农民	IIIa	无	SOX	无
P7	女	44	已婚	大学	个体	IV	有	SP	慢性胃炎10余年
P8	男	31	已婚	大学	职员	IIIa	无	SOX	无
P9	女	61	已婚	初中	农民	IV	有	XELOX	无
P10	女	39	已婚	小学	无业	IIIa	无	SOX	无
P11	男	51	已婚	初中	干部	IIIc	无	SOX	无
P12	女	32	已婚	大学	职员	IIIc	无	SOX	缺铁性贫血

SOX: 奥沙利铂+替吉奥; XELOX: 奥沙利铂+希罗达; TCF: 紫杉醇+氟尿嘧啶+顺铂; SP: 替吉奥+顺铂.

表 2 访谈提纲

序号	提纲内容
1	化疗期间营养支持对于您有什么意义
2	您现在的饮食情况如何, 与化疗前相比有什么变化
3	对于化疗期间出现的饮食营养问题您希望得到哪些人的帮助?
4	您想通过哪种渠道学习营养知识?
5	您会遵循您学到的饮食营养知识去做吗?

各自独立的文档. 资料分析采用Colaizzi内容分析法进行整理: 详细记录并仔细阅读所有资料; 分析有重要意义的陈述; 归纳和提炼意义; 汇集共同概念或特性; 写出完整的描述; 陈述构成该现象的本质性描述; 返回受访者验证. 反复聆听录音资料并对资料进行细致分析和推理, 将其共性部分归纳成本研究的主题. 2名研究员共同对资料进行分析, 并返回受访者处进行求证. 12例受访者全部阅读了文字描述, 并表示结果的呈现准确.

2 结果

2.1 营养支持的认知

2.1.1 营养支持的态度: 本次访谈显示, 大部分患者都觉得化疗期间的营养支持非常重要, 但是对营养知识的了解普遍较少. P1: “我觉得营养当然好啊, 可是不知道吃多少才算是合理补充营养”. P4: “我不知道该吃什么对病情有帮助”. P5: “化疗之后越来越注意饮食了, 有时间就看看微信或者网页上的营养知识”. P9: “没有心思去了解太多关于营养的知识”. 另一方面, 受访者对营养知识的了解比较表浅, 缺乏权威可靠的营养知识. 受访者P8P10认为要少吃刺激性强的食物少吃夜宵; 但当研究者继续深入追问时, 他们均不知道如何合理地

进行营养支持. 而P6认为治疗癌症只要药物用对就好了, 营养无关紧要.

2.1.2 寻求营养支持知识的途径: 大部分GC患者营养知识的获取方式单一, 如受访者P3的营养知识来源于儿子网上搜索; 受访者P4P11为电视播放的养生节目; 受访者P7为订阅的手机报里的营养小贴士.

2.2 主题2: 营养支持现状

2.2.1 营养支持的环境: 患者在住院期间因环境的改变易产生陌生、孤独、焦虑感, 同时患病后饮食的限制以及饮食习惯的调整, 使患者需要努力适应新的饮食种类和方式, 进一步增加了患者饮食的不确定感和不适应性, 导致饮食的依从性降低, 摄入量减少. P5: “在家坐在餐桌吃比较舒服, 现在只能在床上吃, 不太习惯”. P7: “病房环境不够家里好, 吃饭的时候很吵, 有时会因治疗或其他事打扰, 我一般都吃不了什么”. P10: “家里人多, 吃饭肯定比自己在医院吃饭香了”. P11: “我在家吃饭习惯边吃饭边听收音, 在医院不敢放收音, 怕吵到别人”. P12: “我觉得医院到处都是病菌, 不敢乱碰乱放, 吃饭都小心翼翼的”.

2.2.2 营养支持的状态: 多数患者在化疗期间由于化疗的副作用会感觉到食欲下降、恶心、过早饱腹等生理

改变, 有部分患者做了GC手术, 导致胃容量变小, 这些会导致患者饮食摄入减少, 容易导致患者营养不良. P1: “我觉得手术后整个人没力气, 没有胃口, 吃饭需要家人协助”. P2: “我吃一点就反胃, 喝一口汤就觉得饱了”. P4: “我一看见饭就反胃, 胃经常有火烧一样的感觉”. P7: “现在总觉得全身不舒服, 不想吃饭, 也不觉得饿”. P8: “我想吃酸的辣的, 可是医生说清淡饮食, 我只能逼自己尽量吃, 吃得也不多”. P8: “我晚上睡不着, 白天老犯困, 不小心就睡着了, 老错过吃饭时间”. 而对于家庭带餐的患者, 可能因为患者饮食的问题而引起家庭矛盾. P11: “不知道为什么, 我平时爱吃的东西现在吃着感觉都变味了, 家人都按我以前喜欢吃的煮, 可是我就是吃不下, 说了他们也不相信, 搞得家里人以为我跟他们置气呢”. P12: “我不想吃, 他们老叫我多吃, 说是对我身体有好处, 这我都知道, 可是我就是吃不下”.

2.2.3 营养支持的心理: 尽管部分GC患者经常感到忧虑担心, 从而给营养支持带来了负性体验, 但仍有部分患者康复充满信心. 积极配合医务人员的治疗, 主动寻求医务人员和他人的帮助, 努力改善现存的营养状况. P3: “我相信会好起来, 我不懂营养就上网查、问医生、问病友, 我现在的饮食很合适, 我想为家人减轻负担”. P6: “我其实没什么顾虑, 想吃啥吃啥, 尽量吃, 得了这个病我也认命”. P7: “我经常想我为什么会的这个病, 上有老下有小的, 哎, 小孩怎么办? 反正一想到这个就吃不下”. P10: “我现在能吃能喝的, 小孩准备高考, 所以我得乐观点, 不能影响小孩了, 小孩也经常鼓励我说妈妈要加油! 我还是很开心的, 听医生的吧, 医生怎么说就怎么做”.

2.2.4 营养支持的提供方式: 尽管营养食堂提供了订餐服务, 部分患者仍选择在外购买或家庭带餐, 考虑可能与饮食品种相对单一、患者个人偏好有关. 同时, 由于食堂的送餐时间相对固定, 患者可能因检查、治疗而错过用餐导致食物的浪费. P4: “医院饭菜是大锅饭, 味道不好, 我都是自家做好带过来”. P5: “我年纪大, 牙不好, 医院的菜有时吃不动, 要么就太大一块了”. P7: “医院食堂的菜看着就吃不下, 都倒掉了”.

2.2.5 营养支持的执行情况: 有部分患者身体虚弱, 饮食及部分生活均是由家属负责的, 家属的照顾技能影响患者的术后恢复及营养摄入. P8: “我老婆只会炖汤, 其他也不会做什么, 不像在医院有你们的指导, 估计我的营养也跟不上, 感觉又瘦了些”. P11: “我就靠我老婆照顾, 食物都是我老婆准备的, 以清淡为主, 经常就是炖粥”. 另外, 大部分患者难以改变以前的饮食习惯, 受访者P3P5P7P8P11P12均认为自己知道部分营养知识, 日

常生活中应少吃油炸、肥腻、多盐等食品, 但执行困难, 都表示口味和习惯很难改变. 对于口服营养制剂, 患者需要在医务人员的监督下食用, P2: “这营养粉味道很奇怪, 我不爱吃”. 这可能与患者对营养制剂不够充分了解有关.

2.3 营养支持的需求

2.3.1 对医院的需求: (1)环境的需求: P5: “要是有个舒服点的吃饭桌子就好了”. P7: “吃饭时间尽量不要做治疗”. 大部分患者希望医院的环境能加以改善, 希望有一个安静、愉悦、轻松的进食环境; (2)供餐的需求: 大部分患者对医院的营养供餐并不满意, 认为其在食物的色、香、味、形上均需改进, 且缺乏针对糖尿病等专病饮食以及高龄老人、咀嚼困难患者等特殊人群的膳食.

2.3.2 对照顾者的需求: 大部分患者都是由家庭成员照顾, 家庭成员对他们也是非常支持和理解, 可是并不能真正的感同身受, 还有大部分照顾者的照顾技能需要提高, 比如在营养知识、烹饪知识和技能等方面. P8: “希望我老婆可以多去了解一些营养支持, 给我做营养更全面的饮食”.

2.3.3 对医务人员的需求: 大部分患者反馈医护人员的工作忙碌, 很多时候只能对患者进行简单的口头及书面指导, 但是针对如何饮食、饮食的种类及营养搭配会出现不同的问题, 患者的知识需求较难得到满足. 大部分患者都希望得到医务人员更详细的营养指导. P9: “医生护士跟我说的我总是记不住, 又见他们很忙, 都不敢多问”. P12: “要是医生能列出一个具体的饮食清单就好了, 我就可以照着上面做”. P7P8P12均希望医护人员能提供较便利的营养支持知识学习方式或者途径, 比如微信公众号等.

3 讨论

3.1 提高GC化疗患者及照顾者对营养支持的认知及能力

3.1.1 提高对营养支持的认知: GC病人由于原发肿瘤的消耗以及化疗的影响等诸多因素导致营养不良、抵抗力下降, 很容易让肿瘤复发的机会增加, 同时会加重化疗的毒副作用. 李绮雯等^[6]针对GC辅助放化疗病人的研究表明营养不良会加剧放化疗期间的不良反应. 营养不良病人在进行化疗期间更容易受到药物的影响发生恶心呕吐等不良症状, 而长久的恶心、频繁的呕吐会导致病人进食较少或无法进食, 从而进一步加重营养不良. 所以应该加强GC化疗患者及家属对营养支持的认知, 从患者的角度加强营养支持的管理. 尽量通过多渠道多方式去让患者及家属多了解营养知识, 比如可以建设科

室营养知识文化长廊, 制作营养知识宣传手册; 建立GC营养微信公众号平台, 定期更新, 持续进行营养相关知识宣教, 并及时解答患者相关疑问; 并鼓励患者多渠道去获取更多的营养知识, 比如报纸, 书籍, 网络等。

3.1.2 加强相关技能的培训: 本研究发现家属是患者住院期间最主要的照顾者, 也是最主要的情感支撑, 家属照顾技能的欠缺影响患者的康复。医护人员适当对家庭照顾者进行更多的照顾技能培训, 及时纠正饮食错误知识及观念, 消除对营养支持的疑惑^[7], 可促进患者营养状况的改善。照顾者定期监测患者体质量, 协助管理消化道症状; 科室定期开展照顾者座谈会及营养烹饪讲座, 可促进照顾者之间的经验分享, 积极调动家庭及社会支持力量, 共同促进患者康复。

3.2 加强医院营养支持管理系统

3.2.1 加强医务人员的对营养支持的重视: (1)找出原因, 针对性解决营养问题: GC化疗患者营养问题的发生原因有五点: ①疾病本身导致的厌食和抑郁相关性厌食使食物摄入减少; ②机械性因素造成的摄入困难; ③胃手术后消化道结构功能的改变; ④化疗及放疗引起的吸收和消化障碍; ⑤合并有分解代谢增加的因素, 比如感染等。医务人员要仔细分析造成患者营养不良的原因, 针对对应地给与营养支持和健康教育。并通过对病人的膳食调查, 结合病人的实验室检查、体检及人体成分分析等判断GC病人营养不良的类型, 如蛋白质缺乏型、能量缺乏型和蛋白质-能量混合型, 从而使营养治疗更有针对性。通过对病人家庭、社会、宗教信仰、经济状况的了解, 以及病人既往的治疗史目前的疾病分期, 分析病人营养不良发生的原因。纠正病人的饮食误区, 如因胃切除导致消化道结构改变引起的营养不良, 可鼓励病人少食多餐, 饮食逐渐从流质向半流质、软食过渡; (2)多学科合作, 建立肿瘤营养小组: 本研究显示医务人员不能满足患者的营养信息需求, 这可能与医务人员、临床工作繁忙以及营养职责不明确有关。有研究发现国内住院患者的营养问题, 特别是饮食情况, 医护人员的重视度不高, 营养治疗常作为临床诊疗的次优选择^[8]。其实GC的营养支持应和手术、放疗、化疗一样给予充分重视并采取有力措施。美国、加拿大等国家近年来开展的“医院营养不良改进项目”证实, 有效的营养管理, 不仅能够减少术后并发症的发生率, 缩短住院时间, 节约医疗费用, 还能提高患者的饮食满意度和生活质量^[9,10]。医院可以通过建立多学科合作加强患者的营养管理, 比如: 通过成立肿瘤科营养支持小组: 人员包括专职护士、肿瘤科医师、营养师; 并对营养支持小组进行营养管理的培训, 营养小组成员定时参加院内外相关营养知识培训, 同时制定相应的医护人员相关培训制度和规范化营养评估、营养支持流程。另外还可以为有营养支持

需求的患者制定电子网络档案, 内容应包括: 姓名、年龄、单位、住址、联系电话、门诊诊断、住院治疗结果、出院诊断、营养相关的实验室指标和随访情况等内容, 以便动态掌握患者营养状况的最新信息, 建立信息化管理平台, 使患者遇到问题时能得到及时帮助。

3.2.2 完善医院膳食服务体系: 本研究显示, 医院饮食缺乏个体化, 忽视患者的饮食习惯和偏好, 而食物的外观、烹饪水平、饮食环境以及机体活动障碍等都会影响患者的营养摄入。临床中可通过移动营养点餐系统, 落实治疗饮食的营养配餐, 满足患者个体饮食喜好和不同时间点的饮食需求^[11]; 改善饮食环境, 如建立营养俱乐部, 组织营养师对患者进行每月1次的集体授课, 并组织病友互相交流, 商讨合理膳食的方法等来改善患者的饮食体验。同时, 关注患者的进餐情况, 对有特殊需求的患者给予家属、护士或护工的协助, 如进餐体位的调整、喂食服务等, 尽量减少进餐时间治疗, 提高患者的饮食摄入量 and 满意度。

3.3 加强GC化疗患者的心理支持和患者的自我管理

3.3.1 加强患者心理支持: 患者术后普遍存在焦虑、抑郁等负性心理, 加之疾病本身带来的不良影响, 可能会降低患者对未来生活的希望。本研究显示, 当患者对疾病管理充满信心时, 其营养状况将得以改善; 而良好的营养状况亦能强化患者战胜疾病的信念。本研究显示, 患者缺乏有效的心理支持, 不了解GC治疗及康复特点, 对此, 护理人员可针对GC患者身心问题的特点, 鼓励患者表达自己的心理顾虑, 通过听音乐、放松训练等转移注意力, 必要时给予专业心理疏导, 或者采用激励机制强化管理疾病的信念^[12], 鼓励其运用压力应对技巧, 增强战胜疾病的信心。

3.3.2 加强患者自我效能感的管理: 医护人员在完善GC患者术后饮食方案、加强疾病指导的同时, 应注重患者的自我管理, 建立转变患者健康行为的自我管理新模式^[13], 增强疾病控制感, 提高疾病管理的参与程度, 最终实现GC患者术后营养状况的有效改善。钱艳等^[14]的研究显示, 当患者对疾病管理充满信心时, 其营养状况将得以改善; 而良好的营养状况亦能强化患者战胜疾病的信念。

通过访谈发现, GC患者化疗期间, 医院饮食服务体系的薄弱和营养健康教育的不完善可能加重其患者营养支持的负性体验, 影响营养支持效果, 不利于患者康复。临床医务人员应重视营养支持的管理, 采用多学科合作的营养支持小组模式, 促进医护、营养师的沟通, 优化营养诊疗方案; 加强营养健康教育, 加强患者的心理支持, 提高患者自我营养管理能力以及照顾者的营养相关知识和技能; 同时完善膳食服务体系, 改善就餐环境, 满足患者饮食需求, 及时纠正或改善病人营

养状况, 帮助患者改善进食体验, 为积极抗肿瘤治疗创造机会. 通过积极抗肿瘤治疗, 肿瘤得以根治或控制, 病人可恢复进口进食甚至恢复到正常饮食, 营养状况得以改善, 生活质量得以提高, 生命得以延续.

文章亮点

实验背景

目前国内外胃癌(gastric cancer, GC)患者的研究中, 多采用量性研究, 少数做过质性研究, 但很少关注GC患者化疗期间的营养支持体验. 对GC化疗患者营养支持体验研究, 可为临床治疗提供理论基础.

实验动机

本研究采用现象学研究方法, 深入访谈GC化疗患者的营养支持体验, 为化疗患者的营养支持提供参考.

实验目标

从患者角度找出营养支持的影响因素, 为以后更好的开展营养支持提供参考.

实验方法

资料收集通过一对一的半结构式访谈, 根据访谈目的制定访谈提纲, 经课题组讨论及对2例患者预访谈修订后形成访谈提纲. 访谈结束24 h内, 及时将访谈录音逐字、逐句记录下来, 并记录访谈对象的非语言行为及其他相关资料. 按照A-O依次对每例访谈对象的访谈记录编号并建立各自独立的文档. 资料分析采用Colaizzi内容分析法进行整理.

实验结果

访谈内容终点集中在营养支持的认知、营养支持的现状、营养支持的需求这三点. 分析访谈内容可知, 目前大部分患者营养知识相对匮乏, 但多数人已然认识到化疗期间的营养支持是非常重要的.

实验结论

GC化疗患者营养支持的认知良好, 但营养支持现状有待改善, 对营养支持存在多方面的需求. 医护人员应采取灵活多样的营养知识教育方法, 满足患者的需求.

发展前景

改善胃癌化疗患者的营养状况可以降低化疗副作用, 增加患者治疗的意愿, 使患者顺利完成治疗计划, 还可以

改善患者生活质量. 但目前有关胃癌化疗患者营养支持的RCT研究报道较少, 高水平的循证研究有待进一步开展.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 罗智鹏, 石华伟, 薛瑶纯, 刘春安, 姜海平. 常见恶性肿瘤住院病人营养状态的调查和分析. *肠外与肠内营养* 2016; 23: 162-164; 169 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.03.009]
- 3 Komatsu S, Ichikawa D, Miyamae M, Kosuga T, Okamoto K, Arita T, Konishi H, Morimura R, Murayama Y, Shiozaki A, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Fujiwara H, Otsuji E. Positive Lymph Node Ratio as an Indicator of Prognosis and Local Tumor Clearance in N3 Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1565-1571 [PMID: 27353383 DOI: 10.1007/s11605-016-3197-9]
- 4 袁玲, 郭苗苗, 许萍, 王丽丽, 卞丽娟, 武丽桂, 丁艳. 胃肠肿瘤术后化疗患者的营养状况及对化疗不良反应的影响. *中华护理杂志* 2011; 46: 75-77 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2011.01.026]
- 5 Stojcev Z, Matysiak K, Duszewski M, Banasiewicz T. The role of dietary nutrition in stomach cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013; 17: 343-345 [PMID: 24592120 DOI: 10.5114/wo.2013.37213]
- 6 李绮雯, 李桂超, 王亚农, 龙子雯, 刘晓文, 章真. 胃癌辅助放化疗患者的营养状态与放化疗不良反应及治疗耐受性的关系. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 529-533 [DOI: 10.3760/cam.j.issn.1671-0274.2013.06.009]
- 7 黄春香, 黄丽华, 邢美园. 口服营养补充对血液透析营养不良患者营养评价指标影响的Meta分析. *中华护理杂志* 2015; 50: 1425-1431 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2015.12.003]
- 8 石汉平. 中国临床营养现状之己见. *广东医学* 2011; 32: 2073-2074 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2011.16.017]
- 9 Elia M, Stratton RJ, Russell C, Green C, Pang F. The cost of disease-related malnutrition in the UK and economic considerations for the use of oral nutritional supplements (ONS) in adults. *A British Association* 2006
- 10 Chan J, Carpenter C. An Evaluation of a Pilot Protected Mealtime Program in a Canadian Hospital. *Can J Diet Pract Res* 2015; 76: 81-85 [PMID: 26067417 DOI: 10.3148/cjdp-2014-035]
- 11 Goeminne PC, De Wit EH, Burtin C, Valcke Y. Higher food intake and appreciation with a new food delivery system in a Belgian hospital. Meals on Wheels, a bedside meal approach: a prospective cohort trial. *Appetite* 2012; 59: 108-116 [PMID: 22521517 DOI: 10.1016/j.appet.2012.04.008]
- 12 Shneerson C, Taskila T, Holder R, Greenfield S, Tolosa I, Damery S, Gale N. Patterns of self-management practices undertaken by cancer survivors: Variation in demographic factors. *Eur J Cancer Care* 2015; 24: 683-694 [PMID: 25265011 DOI: 10.1111/ecc.12252]
- 13 Blondon K, Klasnja P, Coleman K, Pratt W. An exploration of attitudes toward the use of patient incentives to support diabetes self-management. *Psychol Health* 2014; 29: 552-563 [PMID: 24256342 DOI: 10.1080/08870446.2013.867346]
- 14 钱艳, 张彩华, 李梅. 胃癌根治术后患者自我管理效能感与营养状况的相关性. *解放军护理杂志* 2017; 34: 22-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2017.16.005]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



CD4⁺肠上皮内淋巴细胞分化调节机制及在肠道稳态维持中的作用

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东, 陆军军医大学附属新桥医院普通外科重庆市 400037

肖卫东, 副主任医师, 副教授, 主要从事肠黏膜屏障与加速康复外科的基础及临床研究.

基金项目: 重庆市基础科学与前沿技术研究项目, No. cstc2017jcyjAX0234; 黎介寿院士肠道屏障专项研究基金(2016); 国家自然科学基金面上项目, Nos. 81770524, 81470803.

作者贡献分布: 本文由周超、邱远及杨桦查阅文献并总结撰写; 由肖卫东批阅修改并审核成稿.

通讯作者: 肖卫东, 副主任医师, 副教授, 400037, 重庆市沙坪坝区新桥正街183号, 陆军军医大学附属新桥医院普通外科.
weidong.xiao@126.com

收稿日期: 2018-07-05
修回日期: 2018-07-24
接受日期: 2018-08-01
在线出版日期: 2018-09-28

Mechanism of differentiation and regulation of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes: Relationship with inflammatory bowel disease

Chao Zhou, Yuan Qiu, Hua Yang, Wei-Dong Xiao

Chao Zhou, Yuan Qiu, Hua Yang, Wei-Dong Xiao, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated to the Army Medical University, Chongqing 400037, China

Supported by: Chongqing Research Program of Basic Research and Frontier Technology, No. cstc2017jcyjAX0234; the Gut Barrier Research Foundation of Li Jieshou Academician (2016); the National Natural Science Foundation of China, No. 81770524 and No. 81470803.

Correspondence to: Wei-Dong Xiao, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated to the Army Medical University, 183 Xinqiaozheng Street, Shapingba District, Chongqing 400037, China. weidong.xiao@126.com

Received: 2018-07-05
Revised: 2018-07-24
Accepted: 2018-08-01
Published online: 2018-09-28

Abstract

CD4⁺ intraepithelial lymphocytes are a special type of lymphocytes located in the lower layer of the intestinal epithelium. According to the difference of cell phenotypes and functions, CD4⁺ intraepithelial lymphocytes can be divided into multiple subgroups, including Th1 cells, Th2 cells, and Th17 cells. The proliferation, differentiation, and apoptosis of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes can be regulated by a variety of transcription factors, intestinal microbes, and nutrients. CD4⁺ intraepithelial lymphocytes play an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In this article, we will review the mechanism of differentiation and regulation of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes and their relationship with inflammatory bowel disease, with an aim to provide some new clues to the pathogenesis of inflammatory bowel disease.

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

Key Words: CD4⁺ intraepithelial lymphocytes; Inflammatory bowel disease; Intestinal flora; Intestinal barrier

Zhou C, Qiu Y, Yang H, Xiao WD. Mechanism of differentiation and regulation of CD4⁺ intraepithelial lymphocytes: Relationship with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1598-1604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1598.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1598>

摘要

CD4⁺ 上皮内淋巴细胞是位于肠道上皮基底层内的

一类特殊的淋巴细胞. 根据细胞表型和功能的不同, CD4⁺ 上皮内淋巴细胞可以分为多个亚群, 主要有Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞. 综合现有文献及本课题组的研究结果可以发现, CD4⁺ 上皮内淋巴细胞在肠道稳态维持机制中发挥着重要作用. 多种转录因子、肠道微生物、营养素能够调节CD4⁺ 上皮内淋巴细胞在肠道中的增殖、分化与凋亡; CD4⁺ 上皮内淋巴细胞在炎症性肠病的发病中也发挥重要作用. 本文就CD4⁺ 上皮内淋巴细胞的分化调节机制以及它在肠道稳态维持机制中的重要作用作一综述, 为阐明肠道炎症性疾病发病机制提供一些新的思路.

关键词: CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞; 炎症性肠病; 肠道菌群; 肠屏障

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

核心提要: CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞(CD4⁺ intraepithelial lymphocytes, CD4⁺ IEL)作为肠道免疫屏障的重要组成部分在肠道稳态维持中发挥关键作用; CD4⁺ IEL异常也是多种肠道疾病的重要致病因素. 系统阐明CD4⁺ IEL分化调节机制能够进一步理解CD4⁺ IEL在肠道稳态维持中的作用.

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东. CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞分化调节机制及在肠道稳态维持中的作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(27): 1598–1604
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1598.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1598>

0 引言

肠道稳态指的是肠道黏膜、肠道菌群、营养和代谢产物之间相互作用所构成的动态平衡状态, 一旦稳态失衡超出宿主的调节能力, 将导致一系列疾病的发生. 肠道黏膜屏障是维持肠道稳态的重要组成部分, 主要由肠黏膜机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障组成. 近年来研究发现肠黏膜免疫屏障在保护机体免受外来病原微生物侵扰中扮演着重要角色. 肠上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)是位于肠道上皮细胞之间的一类独特的T细胞群^[1]. 在肠道的不同部位其比例亦有所不同, 在小肠中每100个肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)就有3-8个IEL, 结肠中IEL所占比例稍高, IEL/IEC为5/100 -12/100, IEL的数量还会随着年龄增长发生变化. 根据表型不同, 肠道内的IEL主要分为两大群, 其中约85%由CD8⁺ T细胞组成, 而CD4⁺ T细胞只占5%左右^[2,3]. 近几年研究发现虽然肠道CD4⁺ IEL所占比例较少, 但是它在维持肠道稳态中扮演着重要角色^[4,5]. Kenneth等^[5]发现在1960年就有人在肠道固有

层和上皮中发现CD4⁺ T细胞, 但是局限于当时研究的技术手段原因, 对其表型、数量、功能等仍不清楚. CD4⁺ IEL是CD4⁺ T淋巴细胞在一系列趋化因子诱导下迁移至肠道上皮的一群淋巴细胞. 特殊的位置决定了CD4⁺ IEL不仅具有常规CD4⁺ T淋巴细胞的特点, 还有其特有的表型及功能. 在CD4⁺ IEL各亚群中, 一些CD4⁺ IEL亚群表达叉头盒P3(forkhead box P 3, Foxp3), 这类细胞的功能主要是抑制炎症反应和阻止发生自身免疫应答, 因此也称作调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)^[6,7]. 另外, 在一些特殊情况下, CD4⁺ IEL能够分泌干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等炎症因子, 使其发挥细胞毒性作用, 促进炎症反应^[8,9]. 研究表明肠道菌群及代谢产物、小分子营养物质等多种因素共同参与了CD4⁺ IEL的分化成熟以及功能调控, 从而维持肠道黏膜免疫稳态^[10,11]. 因此, 下文将从CD4⁺ IEL发育、影响其分化的因素、与炎症性疾病之间的关系等多个方面进行综述.

1 CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞的发育

CD4⁺ IEL起源于骨髓, 迁移到胸腺后发育为幼稚CD4⁺ T细胞, 在胸腺分泌的细胞因子作用下在外周经历活化、增殖和分化后形成成熟的效应T细胞^[12]. 根据功能差异, 理论上将CD4⁺ T细胞分为增强免疫应答的辅助性T细胞(Th细胞)和抑制免疫应答的调节性T细胞(Tr细胞). 生理情况下, 位于肠上皮细胞间的CD4⁺ T细胞数量极少, Th/Tr细胞的平衡维持主要在肠固有层内. 病理状态下, 外周幼稚CD4⁺ T细胞在IFN-γ、IL-1β、转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)等一系列细胞因子的诱导下迁移至肠黏膜上皮, 并在树突状细胞呈递的特异性信号刺激下, 变为成熟的CD4⁺ IEL^[13]. 此时分布于肠黏膜上皮的Th/Tr细胞的平衡遭到破坏, 造成肠道免疫紊乱^[14,15]. 然而, 根据细胞膜表面标志不同, CD4⁺ IEL在肠道上皮中发挥着不同作用. 部分CD4⁺ T上皮内淋巴细胞表达Foxp3因子发挥免疫抑制功能, 主要防止生理状态下肠道免疫细胞对肠腔食物、肠道共生菌发生免疫应答^[16-19]. 另一部分CD4⁺ IEL在肠道细菌罗伊氏乳杆菌或者白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-15(interleukin-15, IL-15)等刺激下, 表达CD8αα, 最终成为CD4⁺CD8αα⁺ IEL^[20,21]. 一方面, 该群细胞可以维持肠道内环境稳态平衡, 主要表现为它能够分泌IFN-γ、TNF-α等炎症性因子以及促使巨噬细胞产生溶菌酶, 裂解素等发挥细胞毒作用, 清除受损的肠上皮细胞^[22]. 另一方面, 该群细胞也会造成肠道损伤^[23], 因为CD4⁺CD8αα⁺ IEL可以分泌IL-15, 阻碍TGF-β对效应T细

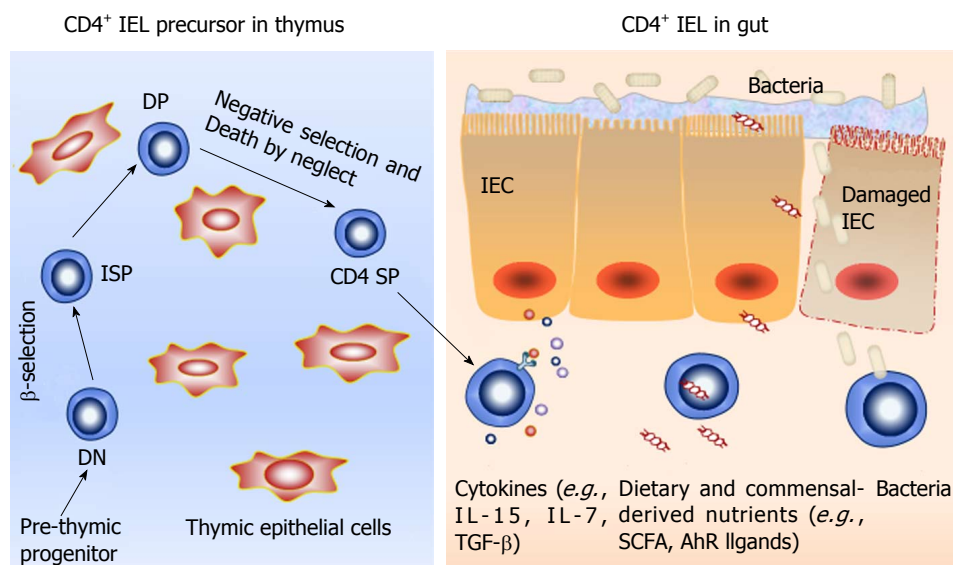


图 1 CD4⁺ 肠上皮内淋巴细胞在胸腺、肠道发育示意图. DN: 双阴性细胞; ISP: 不成熟单阳性细胞; DP: 双阳性细胞; SP: 单阳性细胞; IEC: 肠上皮细胞.

胞反应的抑制作用, 进而导致肠道免疫耐受遭到破坏, 造成肠道发生自身免疫性疾病^[24,25].

2 影响CD4⁺ 上皮内淋巴细胞分化及功能的因素

2.1 转录因子 骨髓前体T淋巴细胞离开骨髓后在胸腺内分化成熟是一个复杂的过程. 他们在胸腺中增殖、选择性分化, 在一系列转录因子调控下经历阳性选择后最终成为具有辅助作用的CD4⁺ T淋巴细胞和具有细胞毒性的CD8⁺ T淋巴细胞^[26](图1). 研究发现在胸腺细胞发育过程中, 缺乏辅助T细胞诱导性POK因子(T-helper-inducing POK factor, ThPOK), 会造成主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC-II) 类限制的胸腺细胞重新转化为CD8系淋巴细胞^[27,28]. 然而当ThPOK存在时, 可以使 I 类限制的胸腺细胞重定向为CD4系淋巴细胞. 表明ThPOK因子是CD4⁺CD8⁺ T淋巴细胞经历阳性选择后分化为CD4⁺ T淋巴细胞的关键因子. 但是, 幼稚T淋巴细胞在缺乏特异性T细胞(抗原)受体(T cell receptor, TCR)的情况下, 即使ThPOK过度表达, 该幼稚T淋巴细胞在胸腺中也不能进行阳性选择. 说明持续表达ThPOK是幼稚T淋巴细胞阳性选择为CD4⁺ T淋巴细胞的关键因素, 但是这一过程需要在特异性TCR的辅助下完成. Reis等^[29]发现人runt相关转录因子3(runt-related transcription factor 3, Runx3)和ThPOK是IEL发育过程中的一对相互“对抗”的因子. 他们利用基因工程小鼠发现Runx3因子高表达能够抑制ThPOK表达, 从而导致CD4⁺ IEL数量大大减少. 另外, 研究发现转录因子T-bet(T-box expressed in T cells, T-bet)也参与IEL的分化^[24,30,31], 主要表现为T-bet能够协助Runx3共同抑

制ThPOK表达, 最终造成CD4⁺ IEL数量减少. 然而, 为了维持CD4⁺ IEL的数量, 组蛋白去乙酰化酶1,2(histone deacetylases, HDAC1, 2)能够对抗Runx3和T-bet对ThPOK的抑制作用. 当HDAC1, 2被抑制后, CD4⁺ IEL凋亡增加, 数量减少, 与此同时, 外周T细胞会自发向CD8⁺ IEL细胞转变, 使其数量增加. 然而HDAC1, 2功能恢复时, 表现为ThPOK表达上调, 阻止T-bet通路以及抑制Runx3表达, 使IEL向CD4⁺ IEL转变, 最终导致CD4⁺ IEL数量增加^[32,33]. 说明HDAC1, 2在维持CD4⁺ IEL数量中也发挥了重要作用. 总之, 在IEL的分化过程中Runx3, T-bet, ThPOK等转录因子直接参与调控, 维持肠上皮内各淋巴细胞亚群数量保持动态平衡, 共同维护肠道免疫功能.

2.2 肠道微生物 研究发现肠道微生物可通过调节肠道免疫细胞生长、分化来实现调节肠道免疫功能^[34,35]. 肠道淋巴细胞在胸腺中经过阳性、阴性选择后成为幼稚T细胞(图1). 不同种属的细菌能够诱导幼稚T细胞分化为不同成熟细胞亚群^[20]. Farkas等^[36]研究发现分节丝状菌(segmented filamentous bacteria, SFB)能够调节CD4⁺ IEL向Th17细胞分化. 他们在无菌小鼠肠道中移植SFB小鼠粪便后发现, 该小鼠肠道上皮内检测到Th17细胞, 然而对照组没有出现Th17细胞. 说明分节丝状菌能够诱导CD4⁺ IEL向Th17细胞分化, 但是详细机制还不清楚. 另外, 有学者研究^[37]发现结肠梭菌属能够诱导分布于结肠的CD4⁺ IEL表达Foxp3转录因子使其转化为具有免疫抑制作用的Treg细胞. 同时它们还可以刺激这群Treg细胞分泌白介素-10(interleukin-10, IL-10)以及TGF-β发挥免疫抑制作用, 防止结肠上皮内淋巴细胞与肠腔抗原发生反应. 同时, 肠道微生物还是肠道免疫损伤过程的重

要激发因素. 肠道菌群通过与宿主之间的相互作用而调控肠道稳态. 轻度的肠道菌群紊乱能够刺激CD4⁺ IEL发挥免疫抑制作用, 减少促炎因子产生和炎症因子表达. 然而当肠道机械屏障遭受破坏, 肠道菌群侵入肠壁时, CD4⁺ IEL也可发生破坏作用, 主要表现为肠道细菌刺激肠上皮细胞分泌IL-15诱导CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ IEL产生大量IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子促进巨噬细胞分泌溶菌酶、裂解素等物质, 从而帮助巨噬细胞吞噬溶解细菌, 发挥细胞毒性作用. 但是这些细胞毒性作用同时也会破坏肠道免疫耐受, 破坏肠道稳态, 导致肠道发生自身免疫性疾病^[38-40].

2.3 肠道营养状态 肠道的不同营养状态也可以影响CD4⁺ IEL的分化、成熟. Yang等^[2]发现, 完全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)造成IEL数量及功能均发生改变. 主要是因为完全TPN导致肠上皮细胞分泌白介素-7(interleukin-7, IL-7)减少, 最终影响CD4⁺ IEL分化成熟. 说明肠道营养状态在CD4⁺ IEL的分化、成熟中起重要作用. 在结肠中, 短链脂肪酸作为细菌代谢产物, 不仅能够维持肠道共生菌和肠道细胞能量需求还参与肠道免疫调节^[41,42]. 研究发现, 不同的短链脂肪酸在T细胞的发育过程中起不同作用. 丁酸盐能够促进外周T细胞增殖从而增加CD4⁺ IEL细胞数量. 丁酸盐可扮演HDAC1抑制剂角色促进Foxp3蛋白乙酰化从而增加外周T细胞稳定地增殖, 最终也可以增加CD4⁺ IEL的数量^[43,44]. Thangaraju等^[45]发现丁酸盐在外周T细胞分化中也起重要作用, 它能够作为G蛋白偶联受体的配体参与胸腺外T淋巴细胞分化. 另外, 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)激动剂也参与调节CD4⁺ IEL的数量及功能. 我们团队^[46]在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导小鼠结肠炎模型中, 人为添加芳香烃受体配体[6-Formylindolo(3,2-b)carbazole, FICZ]后发现与对照组相比, 小鼠肠道炎症得以缓解^[47], 流式细胞分析得出活化的CD4⁺ IEL与CD8⁺ IEL数量均降低, 考虑AhR通过抑制IEL活化, 减轻了肠黏膜局部炎症^[47]. Cervantes-Barragan等^[20]研究发现给予AhR的另一种配体色氨酸饲养小鼠, 虽然也出现CD4⁺ IEL与CD8⁺ IEL数量降低, 但是发现CD4⁺CD8⁺ IEL数量增加, 并且数量与色氨酸浓度变化一致. 并且检测到CD4⁺CD8⁺ IEL分泌的IL-10与TGF- β 上调, 抑制肠道免疫细胞发挥效应. 然而在AhR条件敲除的小鼠中未检测出CD4⁺CD8⁺ IEL, 说明在IEL的早期发育过程中, AhR能够改变IEL的分化方向. 另外, Ying等^[48]利用AhR条件敲除小鼠研究发现, 缺乏AhR, 小鼠肠道中依然能够检测出CD4⁺ IEL与CD8⁺ IEL并且其比例未发生改变, 但是其寿命变短. 说

明AhR对IEL的发育过程影响不大, 但是对于维持其寿命以及发挥功能起重要作用. 以上结果说明AhR一方面可以减少效应细胞数量防止其发挥炎症反应造成组织损伤, 另一方面可以促进肠道免疫抑制细胞发生, 缓解已经造成的炎症损伤^[49]. 总之, 肠道营养状态对免疫功能或CD4⁺ IEL都至关重要. 它即可以与肠上皮细胞相互交流进而间接影响IEL^[50,51], 又能够通过小分子激动剂直接作用IEL内受体, 最终影响CD4⁺ IEL增殖、分化与成熟, 最终维护肠道稳态.

3 CD4⁺ IEL与炎症性肠病关系

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因未明的累及肠道慢性非特异性炎症疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 在IBD发病早期, 肠道黏膜屏障受损, 肠道菌群侵入肠壁^[52-54]. 有大量证据提示IEL在IBD的发病中发挥了重要作用, CD4⁺ IEL也不例外. 首先, Sarabayrouse等^[55]和Carmack等^[56]发现, 在IBD患者中由于肠道菌群紊乱, CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ IEL数量远远低于正常人, 缺乏CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ IEL的免疫抑制作用可能是造成肠黏膜免疫紊乱的重要因素. 其次, CD4⁺ IEL功能异常也与肠道黏膜损伤相关. Cheroutre等^[4]通过研究证实了CD4⁺ IEL功能异常在IBD的发病过程中起至关重要作用. 他们在CD患者肠道组织中发现CD4⁺ IEL转化而来的Th1细胞分泌大量IFN- γ 、白介素-12(interleukin-12, IL-12), 使肠道发生炎症反应, 同时CD4⁺ IEL转化而来的Th17细胞在白介素-23(interleukin-23, IL-23)和维甲酸的诱导下大量增殖, 并抑制Treg细胞生成, 加剧肠道炎症反应, 进一步造成肠道上皮黏膜损伤^[42,57,58]. 然而, 在UC患者肠道组织中发现UC的发病与CD4⁺ IEL转化的Th2细胞应答密切相关, 主要表现为Th2细胞分泌IL-5、IL-13、IL-23等细胞因子增多, 同时下调IL-10的表达导致致病性T细胞/调节性T细胞平衡紊乱, 造成肠道上皮黏膜发生慢性炎症^[4,59]. 有意思的是, CD4⁺ IEL既可以抑制肠道发生自身免疫反应, 维持肠道稳态, 又能发挥细胞毒性作用, 加剧肠道损伤. 其免疫抑制作用主要表现为在IBD条件下, 该群细胞通过分泌IL-10抑制效应T细胞分化成熟, 阻止Th1细胞诱导肠道发生炎症, 发挥免疫抑制作用^[37]; 其细胞毒性作用主要表现为分布于CD患者肠道中的CD4⁺ IEL能够分泌大量IFN- γ , 具有异常增强的细胞毒性, 这导致清除病原体的同时造成自身肠道黏膜损伤, 造成肠道机械屏障发生破坏^[60,61]. 因此CD4⁺ IEL可以调节肠道免疫反应, 维持肠道黏膜微环境动态平衡, 但是异常的CD4⁺ IEL也造成肠道黏膜损伤, 加速IBD的病程进展.

4 结论

IEL是机体免疫系统中与外来抗原和微生物接触最密切的免疫细胞同时也是最先发生免疫反应的细胞, 在维护肠道黏膜完整以及调节肠道免疫应到方面均具有重要作用^[62,63]. CD4⁺ IEL作为IEL的一个亚群, 除具有传统CD4⁺ T细胞的辅助CD8⁺ T细胞发生免疫反应外在特定条件下还能够抑制免疫反应, 以及能够发挥类似CD8⁺ T的细胞毒性作用. 研究CD4⁺ IEL的发育以及影响条件能够帮助我们更好地了解CD4⁺ IEL发挥的不同功能. 目前研究发现IBD的发病因素与CD4⁺ IEL密切相关, 对CD4⁺ IEL的进一步研究能够为IBD的诊断、治疗和预防在未来有更大的突破.

5 参考文献

- Binda E, Erhart D, Schenk M, Zufferey C, Renzulli P, Mueller C. Quantitative isolation of mouse and human intestinal intraepithelial lymphocytes by elutriation centrifugation. *J Immunol Methods* 2009; 344: 26-34 [PMID: 19278662 DOI: 10.1016/j.jim.2009.02.006]
- Yang H, Gumucio DL, Teitelbaum DH. Intestinal specific overexpression of interleukin-7 attenuates the alternation of intestinal intraepithelial lymphocytes after total parenteral nutrition administration. *Ann Surg* 2008; 248: 849-856 [PMID: 18948814 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818a1522]
- McDonald BD, Jabri B, Bendelac A. Diverse developmental pathways of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 514-525 [PMID: 29717233 DOI: 10.1038/s41577-018-0013-7]
- Cheroutre H, Lambolez F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 445-456 [PMID: 21681197 DOI: 10.1038/nri3007]
- Beagley KW, Husband AJ. Intraepithelial lymphocytes: origins, distribution, and function. *Crit Rev Immunol* 1998; 18: 237-254 [PMID: 9637412]
- Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 531-564 [PMID: 22224781 DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623]
- Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3⁺ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009; 30: 626-635 [PMID: 19464985 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.05.002]
- Mucida D, Husain MM, Muroi S, van Wijk F, Shinnakasu R, Naoe Y, Reis BS, Huang Y, Lambolez F, Docherty M, Attinger A, Shui JW, Kim G, Lena CJ, Sakaguchi S, Miyamoto C, Wang P, Atarashi K, Park Y, Nakayama T, Honda K, Ellmeier W, Kronenberg M, Taniuchi I, Cheroutre H. Transcriptional reprogramming of mature CD4⁺ helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes. *Nat Immunol* 2013; 14: 281-289 [PMID: 23334788 DOI: 10.1038/ni.2523]
- Russell GJ, Nagler-Anderson C, Anderson P, Bhan AK. Cytotoxic potential of intraepithelial lymphocytes (IELs). Presence of TIA-1, the cytolytic granule-associated protein, in human IELs in normal and diseased intestine. *Am J Pathol* 1993; 143: 350-354 [PMID: 8342592]
- Reißig S, Hackenbruch C, Hövelmeyer N. Isolation of T cells from the gut. *Methods Mol Biol* 2014; 1193: 21-25 [PMID: 25150993 DOI: 10.1007/978-1-4939-1212-4_3]
- Olivares-Villagómez D, Van Kaer L. Intestinal Intraepithelial Lymphocytes: Sentinels of the Mucosal Barrier. *Trends Immunol* 2018; 39: 264-275 [PMID: 29221933 DOI: 10.1016/j.it.2017.11.003]
- Lefrançois L, Puddington L. Extrathymic intestinal T-cell development: virtual reality? *Immunol Today* 1995; 16: 16-21 [PMID: 7880383]
- Kooy-Winkelaar YM, Bouwer D, Janssen GM, Thompson A, Brugman MH, Schmitz F, de Ru AH, van Gils T, Bouma G, van Rood JJ, van Veelen PA, Mearin ML, Mulder CJ, Koning F, van Bergen J. CD4 T-cell cytokines synergize to induce proliferation of malignant and nonmalignant innate intraepithelial lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E980-E989 [PMID: 28049849 DOI: 10.1073/pnas.1620036114]
- Sarrabayrouse G, Alameddine J, Altare F, Jotereau F. Microbiota-Specific CD4CD8 α Tregs: Role in Intestinal Immune Homeostasis and Implications for IBD. *Front Immunol* 2015; 6: 522 [PMID: 26500657 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00522]
- Qiu Y, Yang H. Effects of intraepithelial lymphocyte-derived cytokines on intestinal mucosal barrier function. *J Interferon Cytokine Res* 2013; 33: 551-562 [PMID: 23692551 DOI: 10.1089/jir.2012.0162]
- Tanoue T, Honda K. Induction of Treg cells in the mouse colonic mucosa: a central mechanism to maintain host-microbiota homeostasis. *Semin Immunol* 2012; 24: 50-57 [PMID: 22172550 DOI: 10.1016/j.smim.2011.11.009]
- Weissler KA, Caton AJ. The role of T-cell receptor recognition of peptide:MHC complexes in the formation and activity of Foxp3⁺ regulatory T cells. *Immunol Rev* 2014; 259: 11-22 [PMID: 24712456 DOI: 10.1111/imr.12177]
- Ismail AS, Behrendt CL, Hooper LV. Reciprocal interactions between commensal bacteria and gamma delta intraepithelial lymphocytes during mucosal injury. *J Immunol* 2009; 182: 3047-3054 [PMID: 19234201 DOI: 10.4049/jimmunol.0802705]
- Corthay A. How do regulatory T cells work? *Scand J Immunol* 2009; 70: 326-336 [PMID: 19751267 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02308.x]
- Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, Di Luccia B, Ahern PP, Merriman J, Cortez VS, Caparon MG, Donia MS, Gilfillan S, Cella M, Gordon JL, Hsieh CS, Colonna M. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4 + CD8 α + T cells. *Science* 2017; 357: 806-810 [PMID: 28775213 DOI: 10.1126/science.aah5825]
- Naito T, Muroi S, Taniuchi I, Kondo M. Loss of Eed leads to lineage instability and increased CD8 expression of mouse CD4⁺ T cells upon TGF β signaling. *Mol Immunol* 2018; 94: 140-152 [PMID: 29310022 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.12.021]
- Das G, Augustine MM, Das J, Bottomly K, Ray P, Ray A. An important regulatory role for CD4+CD8 α α T cells in the intestinal epithelial layer in the prevention of inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5324-5329 [PMID: 12695566 DOI: 10.1073/pnas.0831037100]
- Sasahara T, Tamauchi H, Ikewaki N, Kubota K. Unique properties of a cytotoxic CD4+CD8⁺ intraepithelial T-cell line established from the mouse intestinal epithelium. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 191-199 [PMID: 8078424]
- Klose CS, Blatz K, d'Hargues Y, Hernandez PP, Kofoed-Nielsen M, Ripka JF, Ebert K, Arnold SJ, Diefenbach A, Palmer E, Tanriver Y. The transcription factor T-bet is induced by IL-15 and thymic agonist selection and controls CD8 α (+) intraepithelial lymphocyte development. *Immunity* 2014; 41: 230-243 [PMID: 25148024 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.018]
- DePaolo RW, Abadie V, Tang F, Fehlner-Peach H, Hall JA, Wang W, Marietta EV, Kasarda DD, Waldmann TA, Murray JA, Semrad C, Kupfer SS, Belkaid Y, Guandalini S,

- Jabri B. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. *Nature* 2011; 471: 220-224 [PMID: 21307853 DOI: 10.1038/nature09849]
- 26 Germain RN. T-cell development and the CD4-CD8 lineage decision. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 309-322 [PMID: 12033737 DOI: 10.1038/nri798]
- 27 He X, He X, Dave VP, Zhang Y, Hua X, Nicolas E, Xu W, Roe BA, Kappes DJ. The zinc finger transcription factor Th-POK regulates CD4 versus CD8 T-cell lineage commitment. *Nature* 2005; 433: 826-833 [PMID: 15729333 DOI: 10.1038/nature03338]
- 28 Taniuchi I. CD4 Helper and CD8 Cytotoxic T Cell Differentiation. *Annu Rev Immunol* 2018; 36: 579-601 [PMID: 29677476 DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053411]
- 29 Reis BS, Rogoz A, Costa-Pinto FA, Taniuchi I, Mucida D. Mutual expression of the transcription factors Runx3 and ThPOK regulates intestinal CD4⁺ T cell immunity. *Nat Immunol* 2013; 14: 271-280 [PMID: 23334789 DOI: 10.1038/ni.2518]
- 30 Reis BS, Hoytema van Konijnenburg DP, Grivnennikov SI, Mucida D. Transcription factor T-bet regulates intraepithelial lymphocyte functional maturation. *Immunity* 2014; 41: 244-256 [PMID: 25148025 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.017]
- 31 Setoguchi R, Tachibana M, Naoe Y, Muroi S, Akiyama K, Tezuka C, Okuda T, Taniuchi I. Repression of the transcription factor Th-POK by Runx complexes in cytotoxic T cell development. *Science* 2008; 319: 822-825 [PMID: 18258917 DOI: 10.1126/science.1151844]
- 32 Boucheron N, Tschismarov R, Goeschl L, Moser MA, Lager S, Sakaguchi S, Winter M, Lenz F, Vitko D, Breitwieser FP, Müller L, Hassan H, Bennett KL, Colinge J, Schreiner W, Egawa T, Taniuchi I, Matthias P, Seiser C, Ellmeier W. CD4(+) T cell lineage integrity is controlled by the histone deacetylases HDAC1 and HDAC2. *Nat Immunol* 2014; 15: 439-448 [PMID: 24681565 DOI: 10.1038/ni.2864]
- 33 Kwong B, Lazarevic V. T-bet orchestrates CD8 α IEL differentiation. *Immunity* 2014; 41: 169-171 [PMID: 25148017 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.08.003]
- 34 Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 159-169 [PMID: 20182457 DOI: 10.1038/nri2710]
- 35 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
- 36 Farkas AM, Panea C, Goto Y, Nakato G, Galan-Diez M, Narushima S, Honda K, Ivanov II. Induction of Th17 cells by segmented filamentous bacteria in the murine intestine. *J Immunol Methods* 2015; 421: 104-111 [PMID: 25858227 DOI: 10.1016/j.jim.2015.03.020]
- 37 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337-341 [PMID: 21205640 DOI: 10.1126/science.1198469]
- 38 Sujino T, London M, Hoytema van Konijnenburg DP, Rendon T, Buch T, Silva HM, Lafaille JJ, Reis BS, Mucida D. Tissue adaptation of regulatory and intraepithelial CD4⁺ T cells controls gut inflammation. *Science* 2016; 352: 1581-1586 [PMID: 27256884 DOI: 10.1126/science.aaf3892]
- 39 Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev* 2014; 260: 221-234 [PMID: 24942692 DOI: 10.1111/immr.12191]
- 40 Brown DM. Cytolytic CD4 cells: Direct mediators in infectious disease and malignancy. *Cell Immunol* 2010; 262: 89-95 [PMID: 20236628 DOI: 10.1016/j.cellimm.2010.02.008]
- 41 Shen TD. Diet and Gut Microbiota in Health and Disease. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017; 88: 117-126 [PMID: 28346928 DOI: 10.1159/000455220]
- 42 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veen J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeiffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
- 43 Zhang H, Xiao Y, Zhu Z, Li B, Greene MI. Immune regulation by histone deacetylases: a focus on the alteration of FOXP3 activity. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 95-100 [PMID: 22124370 DOI: 10.1038/icb.2011.101]
- 44 van Loosdregt J, Vercoulen Y, Guichelaar T, Gent YY, Beekman JM, van Beekum O, Brenkman AB, Hijnen DJ, Mutis T, Kalkhoven E, Prakken BJ, Coffey PJ. Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization. *Blood* 2010; 115: 965-974 [PMID: 19996091 DOI: 10.1182/blood-2009-02-207118]
- 45 Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, Ananth S, Gnanaprakasam JP, Browning DD, Mellinger JD, Smith SB, Digby GJ, Lambert NA, Prasad PD, Ganapathy V. GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res* 2009; 69: 2826-2832 [PMID: 19276343 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4466]
- 46 Ji T, Xu C, Sun L, Yu M, Peng K, Qiu Y, Xiao W, Yang H. Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Down-Regulates IL-7 and Reduces Inflammation in a Mouse Model of DSS-Induced Colitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1958-1966 [PMID: 25799939 DOI: 10.1007/s10620-015-3632-x]
- 47 Ma Y, Wang Q, Yu K, Fan X, Xiao W, Cai Y, Xu P, Yu M, Yang H. 6-Formylindolo(3,2-b)carbazole induced aryl hydrocarbon receptor activation prevents intestinal barrier dysfunction through regulation of claudin-2 expression. *Chem Biol Interact* 2018; 288: 83-90 [PMID: 29680209 DOI: 10.1016/j.cbi.2018.04.020]
- 48 Li Y, Innocentin S, Withers DR, Roberts NA, Gallagher AR, Grigorieva EF, Wilhelm C, Veldhoen M. Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor activation. *Cell* 2011; 147: 629-640 [PMID: 21999944 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.025]
- 49 Furumatsu K, Nishiumi S, Kawano Y, Ooi M, Yoshie T, Shiomi Y, Kutsumi H, Ashida H, Fujii-Kuriyama Y, Azuma T, Yoshida M. A role of the aryl hydrocarbon receptor in attenuation of colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2532-2544 [PMID: 21374063 DOI: 10.1007/s10620-011-1643-9]
- 50 Qiu Y, Yang Y, Yang H. The unique surface molecules on intestinal intraepithelial lymphocytes: from tethering to recognizing. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 520-529 [PMID: 24248415 DOI: 10.1007/s10620-013-2933-1]
- 51 Hoytema van Konijnenburg DP, Reis BS, Pedicord VA, Farache J, Victora GD, Mucida D. Intestinal Epithelial and Intraepithelial T Cell Crosstalk Mediates a Dynamic Response to Infection. *Cell* 2017; 171: 783-794.e13 [PMID: 28942917 DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.046]
- 52 Egan CE, Maurer KJ, Cohen SB, Mack M, Simpson KW, Denkers EY. Synergy between intraepithelial lymphocytes and lamina propria T cells drives intestinal inflammation during infection. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 658-670 [PMID: 21796113 DOI: 10.1038/mi.2011.31]
- 53 Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 219-232 [PMID: 28260787 DOI: 10.1038/nri.2017.7]
- 54 Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 759-795 [PMID: 2236628 DOI: 10.1016/j.cellimm.2010.02.008]

- 2224764 DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074937]
- 55 Sarraibayrouse G, Bossard C, Chauvin JM, Jarry A, Meurette G, Quévrain E, Bridonneau C, Preisser L, Asehnoune K, Labarrière N, Altare F, Sokol H, Jotereau F. CD4CD8 $\alpha\alpha$ lymphocytes, a novel human regulatory T cell subset induced by colonic bacteria and deficient in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS Biol* 2014; 12: e1001833 [PMID: 24714093 DOI: 10.1371/journal.pbio.1001833]
- 56 Carmack SW, Lash RH, Gulizia JM, Genta RM. Lymphocytic disorders of the gastrointestinal tract: a review for the practicing pathologist. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 290-306 [PMID: 19700939 DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181b5073a]
- 57 Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, Powrie F, Maloy KJ. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006; 203: 2473-2483 [PMID: 17030949 DOI: 10.1084/jem.20061099]
- 58 Ostanin DV, Brown CM, Gray L, Bharwani S, Grisham MB. Evaluation of the immunoregulatory activity of intraepithelial lymphocytes in a mouse model of chronic intestinal inflammation. *Int Immunol* 2010; 22: 927-939 [PMID: 21071622 DOI: 10.1093/intimm/dxq447]
- 59 Saenz SA, Noti M, Artis D. Innate immune cell populations function as initiators and effectors in Th2 cytokine responses. *Trends Immunol* 2010; 31: 407-413 [PMID: 20951092 DOI: 10.1016/j.it.2010.09.001]
- 60 van de Berg PJ, van Leeuwen EM, ten Berge IJ, van Lier R. Cytotoxic human CD4(+) T cells. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 339-343 [PMID: 18440213 DOI: 10.1016/j.coi.2008.03.007]
- 61 Nüssler NC, Stange B, Hoffman RA, Schraut WH, Bauer AJ, Neuhaus P. Enhanced cytolytic activity of intestinal intraepithelial lymphocytes in patients with Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 218-224 [PMID: 10857494]
- 62 Hu MD, Edelblum KL. Sentinels at the frontline: the role of intraepithelial lymphocytes in inflammatory bowel disease. *Curr Pharmacol Rep* 2017; 3: 321-334 [PMID: 29242771 DOI: 10.1007/s40495-017-0105-2]
- 63 Mayassi T, Jabri B. Human intraepithelial lymphocytes. *Mucosal Immunol* 2018; 4 [PMID: 29674648 DOI: 10.1038/s41385-018-0016-5]

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》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) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

160例消化性溃疡合并上消化道出血的危险因素及治疗分析

姚慧峰

姚慧峰, 湖州市吴兴区人民医院内科 浙江省湖州市 313008

姚慧峰, 主治医师, 研究及发展方向为内科学.

作者贡献分布: 本论文写作由姚慧峰一人完成.

通讯作者: 姚慧峰, 主治医师, 313008, 浙江省湖州市织里镇康泰路11号, 湖州市吴兴区人民医院内科. yaohuifenghaining@163.com

收稿日期: 2018-07-30

修回日期: 2018-08-25

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

Upper gastrointestinal hemorrhage in patients with peptic ulcer: Risk factors and treatment

Hui-Feng Yao

Hui-Feng Yao, Department of Internal Medicine, Wuxing District People's Hospital, Huzhou 313008, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hui-Feng Yao, Attending Physician, Department of Internal Medicine, Wuxing District People's Hospital, 11 Kangtai Road, Zhili Town, Huzhou 313008, Zhejiang Province, China. yaohuifenghaining@163.com

Received: 2018-07-30

Revised: 2018-08-25

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

Abstract

AIM

To investigate the clinical features, risk factors, and treatment of peptic ulcer (PU) combined with upper gastrointestinal hemorrhage.

METHODS

One hundred and sixty patients with PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage treated at Wuxing District People's Hospital of Huzhou from February 2016 to December 2017 were selected as an observation group, and 160 PU patients without upper gastrointestinal hemorrhage were selected as a control group. The clinical features and risk factors for PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage were then analyzed. The patients with PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage were then divided into two groups according to treatment method: those given basic treatment and proton pump inhibitor triple therapy (group A, $n = 84$) and those receiving basic treatment, endoscopic batroxobin, and proton pump inhibitor triple therapy (group B, $n = 76$). The clinical efficacy, blood transfusion volume after 3 d, rebleeding rate, and incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. The eradication rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) after 30 d of treatment was also recorded.

RESULTS

Main clinical manifestations of the patients with PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage were melena, hematemesis, and melena combined with hematemesis, usually with dizziness. The bleeding volume was less than 500 mL in most of the patients. Drinking, smoking, onset in autumn and winter, male gender, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gastric ulcer, complex ulcer, and ulcer duration ≥ 6 mo were risk factors for PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage. The total effective rate and *H. pylori* eradication rate were significantly lower in group A than in group B, while the rebleeding rate and blood transfusion volume were significantly

higher in group A than in group B ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Unhealthy living habits, male gender, use of NSAIDs, gastric ulcer, complex ulcer, and ulcer duration ≥ 6 mo are high risk factors for PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage. Endoscopic interventional treatment combined with proton pump inhibitor triple therapy is safe and reliable in the treatment of PU combined with upper gastrointestinal hemorrhage.

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

Key Words: Peptic ulcer; Upper gastrointestinal hemorrhage; Risk factors; Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Yao HF. Upper gastrointestinal hemorrhage in patients with peptic ulcer: Risk factors and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1605-1611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1605.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1605>

摘要

目的

调查消化性溃疡(peptic ulcer, PU)合并上消化道出血的临床特征、危险因素,并对患者临床治疗方式进行探讨。

方法

将2016-02/2017-12湖州市吴兴区人民医院接诊的160例PU合并上消化道出血患者设为观察组,将同期在我院就诊的160例PU患者设为对照组。分析PU合并上消化道出血的临床特征及危险因素。将160例PU合并上消化道出血患者按治疗方式不同分为两组,A组84例给予基础治疗+质子泵抑制剂三联疗法,B组76例患者行基础治疗+内镜下巴曲酶联合质子泵抑制剂三联疗法治疗,比较两组临床疗效、3 d后输血量、再出血率以及治疗期间不良反应发生率,并记录治疗30 d后幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率。

结果

160例PU合并上消化道出血患者临床症状以黑便、呕血、黑便联合呕血常见,多伴随头晕;出血量以 < 500 mL为主;饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、应用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 ≥ 6 mo是PU合并上消化道出血的高危因素;A组总有效率、*H. pylori*根除率低于B组,再出血率、输血量高于B组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

PU合并上消化道出血患者不良生活习惯、男性、

应用NSAIDs、胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 ≥ 6 mo是其发生高危因素,采用内镜介入治疗后联合质子泵抑制剂三联疗法治疗PU合并上消化道出血患者安全可靠。

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

关键词: 消化性溃疡; 上消化道出血; 危险因素; 非甾体抗炎药

核心提要: 本研究通过对160例消化性溃疡合并上消化道出血患者进行调查,发现不良生活习惯、男性、应用非甾体抗炎药、胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 ≥ 6 mo是其发生高危因素,采用内镜介入治疗后联合质子泵抑制剂三联疗法治疗临床效果显著。

姚慧峰. 160例消化性溃疡合并上消化道出血的危险因素及治疗分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1605-1611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1605.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1605>

0 引言

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)易伴有消化道出血,急性大出血时可导致患者出现休克等症状。临床上重度出血较少,但因溃疡可能发生于胃小弯侧上部和十二指肠球后下壁,若溃疡穿透胃左动脉和十二指肠动脉及其分支,而出现大出血,病情十分凶险,有较高的死亡率^[1,2]。PU合并上消化道出血,发病率约占溃疡总发病率的20%-25%,患者多表现规律性上腹痛,但部分老年患者无任何临床症状^[3,4]。因各种治疗方式的不断改善,PU的发病率明显降低,但因出血所致的死亡仍居高不下,增加患者的经济负担,且威胁其生命安全。本研究分析PU合并上消化道出血的临床特征及危险因素,旨在为临床防治PU合并上消化道提供参考依据。现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-02/2017-12吴兴区人民医院我院接诊160例PU合并上消化道出血患者为观察组,年龄18-82岁,平均年龄 50.13 ± 8.91 岁。选择同期在我院就诊的160例PU患者为对照组,平均年龄 50.15 ± 8.90 岁。两组患者年龄经对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断与入选标准: (1)诊断标准。符合《实用内科学》^[5]、“急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南”中关于PU、上消化道出血的相关诊断标准的诊

表 1 消化性溃疡合并上消化道出血患者基本资料和临床体征分析

项目	n (%)
性别	
男	107 (66.88)
女	53 (31.13)
发病季节	
春季	24 (15.00)
夏季	43 (26.88)
秋季	46 (28.75)
冬季	47 (29.38)
症状	
规律性上腹痛	35 (21.88)
无症状	53 (33.13)
非特异症状	72 (45.00)
临床表现	
黑便	82 (51.25)
呕血	38 (23.75)
黑便和呕血	40 (25.00)
肢冷少尿意识模糊	13 (8.13)
伴随症状	
一过性晕厥	2 (1.25)
头晕	132 (82.50)
无头晕	13 (8.13)
出血量 (mL)	
< 500	98 (61.25)
500-1000	48 (30.00)
> 1000	14 (8.75)

断标准: 既往有疑似或确诊PU病史, 伴有上腹部节律性、周期性疼痛或不适感, 伴暖气、反酸、呕吐、恶心等症状, 有/无诱因近期加重, 本次以呕血或/和黑便就诊; 出血量多时, 伴有四肢发凉、面色苍白、心率加快、烦躁不安、体温升高、血压下降等全身表现, 出血量少时, 仅表现为剑突下轻压痛; 血常规检查早期红细胞计数、血红蛋白及血细胞比容略低或正常, 随病情发展呈进行性降低, 血尿素氮增高. (2)入选标准: ①纳入标准. 符合上述相关诊断标准, 经胃镜或钡餐检查和病理确诊; 年龄 ≥ 18 岁; 首诊均在我院; 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性; 自愿加入本次研究, 并签署知情同意书者; 耐受内镜治疗者. ②排除标准. 恶性溃疡并出血; 肝硬化、胃泌素瘤、门脉高血压病变引起的溃疡并出血; 胃、十二指肠手术史; 胃空肠吻合口和食管下段周围的溃疡病出血; 意识障碍者; 心肾等重要器官严重不全者; 精神疾患; 妊娠期、哺乳期妇女.

1.2.2 调查指标: 记录患者的性别、发病季节、症状、临床表现、伴随症状、出血量、溃疡分期、溃疡直径、溃疡类型、溃疡病程、吸烟史、饮酒史、应用

非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、*H. pylori*检测结果等基本情况, 并分析PU合并上消化道出血的危险因素. 季节按气象划分: 春季为阳历3-5月份, 夏季为阳历6-8月份, 秋季为阳历9-11月份, 冬季为阳历12月份-来年2月份.

1.2.3 治疗: 160例PU合并上消化道出血患者按随机数字表法分为两组. 所有患者均接受常规止血、补液. 维持水电解质平衡、吸氧等基础治疗. 在此基础上A组行质子泵抑制剂三联疗法, 在100 mL的生理盐水中加入40 mg奥美拉唑注射液行静脉滴注, 口服0.5 g克拉霉素和1.0 g阿莫西林, 2次/d, 连续治疗2 wk. B组行内镜下巴曲酶联合质子泵抑制剂三联疗法治疗, 在内镜下确认出血病灶后, 对出血点用生理盐水冲洗后, 用奥林巴斯NM3K内镜注射针在溃疡面四周注射1KU巴曲酶, 质子泵抑制剂三联疗法同A组, 连续治疗2 wk. 记录两组治疗3 d后输血量、再出血率; 记录两组不良反应发生率. 比较两组临床疗效, 显效: 体征与临床症状恢复正常, 3 d内胃管引流胃液变清, 停止呕血且黑便逐渐消失, 有效: 体征与临床症状恢复正常, 5 d内胃管引流胃液变清, 停止呕血且黑便逐渐消失, 无效: 未达到上述标准. 显效率和有效率之和为治疗有效率. 记录两组治疗30 d后*H. pylori*根除率: 以胃镜对患者的消化道壁状态、颜色、病灶部位等进行观察, 取胃窦部位组织送实验室, 经石蜡切片、银染色法染色, 以快速尿素酶法对*H. pylori*情况进行检测, 若两项试验均为阴性则为根除.

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件, 以n (%)表示计数资料, 采用 χ^2 检验, 以mean $\pm$ SD表示计量资料, 采用t检验, 多因素采用Logistic回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本资料与临床体征 160例患者中男女比例为2.02:1; 发病季节以秋冬季为主; 伴有规律性上腹痛者仅为21.88%, 无症状者占33.13%; 首发症状多为黑便或(和)呕血, 多伴随头晕; 出血量以 < 500 mL为主(表1).

2.2 危险因素分析

2.2.1 单因素: PU合并上消化道出血与吸烟史、饮酒史、应用NSAIDs、发病季节、性别、*H. pylori*检测结果、溃疡直径、溃疡类型、溃疡病程有关, 组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); PU合并上消化道出血与溃疡分期无关, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2.2 多因素Logistic回归分析结果显示: 饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、胃溃疡、应用NSAIDs、复合溃疡、病程 ≥ 6 mo是PU合并上消化道出血的高危因素(表3).

表 2 消化性溃疡合并上消化道出血单因素分析 *n* (%)

变量	观察组 (<i>n</i> = 160)	对照组 (<i>n</i> = 160)	χ^2	<i>P</i>
吸烟史				
有	103 (64.38)	68 (42.50)	15.385	0.000
无	57 (35.63)	92 (57.50)		
饮酒史				
有	88 (55.00)	62 (38.75)	8.483	0.004
无	72 (45.00)	98 (61.25)		
应用NSAIDs				
有	148 (92.50)	111 (69.38)	27.728	0.000
无	12 (7.50)	49 (30.63)		
发病季节				
秋冬季	93 (58.13)	64 (40.00)	10.516	0.001
春夏季	67 (41.88)	96 (60.00)		
性别				
男	107 (66.88)	84 (52.50)	6.870	0.009
女	53 (33.13)	76 (47.50)		
溃疡分期				
活动	132 (82.50)	136 (85.00)	0.367	0.544
非活动	28 (17.50)	24 (15.00)		
溃疡直径 (mm)				
≤20	114 (71.25)	149 (93.13)	26.149	0.000
> 20	46 (28.75)	11 (6.88)		
溃疡类型				
十二指肠溃疡	43 (26.88)	83 (51.88)	20.946	0.000
胃溃疡	24 (15.00)	11 (6.88)	5.422	0.020
复合溃疡	93 (58.13)	66 (41.25)	9.113	0.003
溃疡病程 (mo)				
< 6 mo	106 (66.25)	136 (85.00)	15.257	0.000
≤6 mo	54 (33.75)	24 (15.00)		

NSAIDs: 非甾体类消炎药.

表 3 消化性溃疡合并上消化道出血的多因素分析

项目	B	标准误	Wald	<i>P</i>	OR (95%CI)
吸烟史	0.894	0.169	15.128	0.000	2.445 (1.558–3.836)
饮酒史	0.659	0.227	8.406	0.004	1.932 (1.238–3.015)
应用NSAIDs	1.695	0.346	24.029	0.000	5.444 (2.765–10.720)
秋冬季发病	0.733	0.227	10.399	0.001	2.082 (1.333–3.251)
男性	0.602	0.231	6.813	0.009	1.827 (1.162–2.872)
溃疡直径 > 20 mm	-1.698	0.358	22.515	0.000	0.183 (0.091–0.369)
溃疡类型					
胃溃疡	0.871	0.383	5.179	0.023	2.390 (1.129–5.063)
复合溃疡	0.682	0.227	9.025	0.003	1.977 (1.267–3.084)
溃疡病程 ≥6 mo	1.060	0.277	14.602	0.000	2.887 (1.676–4.972)

NSAIDs: 非甾体类消炎药.

2.2.3 治疗效果: A组治疗总有效率为86.90%(73/84), B组治疗总有效率为96.06%(73/76), B组治疗总有效率显著

高于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表4).

2.2.4 不良反应: A组中出现腹胀2例(2.38%)、恶心3

表 4 两组治疗效果比较 n (%)

分组	显效	有效	无效	总有效
A组 ($n = 84$)	40 (47.62)	33 (39.29)	11 (13.10)	86.90%
B组 ($n = 76$)	42 (55.26)	31 (40.79)	3 (3.95)	96.06%
χ^2				4.182
P				0.041

例(3.57%)、四肢无力1例(1.19%), 不良反应发生率为7.14%(6/84), B组中出现腹胀3例(3.95%)、恶心4例(5.26%)、四肢无力1例(1.32%), 不良反应发生率为10.53%(8/76), 组间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.572$, $P = 0.449$); 两组均未给予特殊处理, 不良症状均自行消除, 对治疗无影响。

2.2.5 再出血率: A组中再出血率为15.48%(13/84), B组中再出血率5.26%(4/76), 组间比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.156$, $P = 0.042$)。A组输血量 $2.23 \text{ U} \pm 0.31 \text{ U}$ 高于B组的 $1.32 \text{ U} \pm 0.28 \text{ U}$, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 19.410$, $P = 0.000$)。A组 *H. pylori* 根除率为69.05%(58/84), 低于B组的92.11%(70/76), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.258$, $P = 0.000$)。

3 讨论

消化系统黏膜在正常生理状态下存在一定的修复与防御能力, 如丰富的血流、能及时更新的上皮细胞、液/碳酸氢盐屏障、前列腺素等, 上述因素能避免有害因素侵蚀黏膜^[7,8]。一旦侵蚀因素增强或保护因素减弱, 会造成黏膜坏死、脱落, 最终形成PU。一般认为十二指肠溃疡发生以损害(侵袭)增强为主, 而胃溃疡发生以自身防御-保护(修复)因素减弱为主^[9,10]。无论以何种因素为主, 血管受溃疡侵蚀, 可发生慢性或急性出血, 甚至可危及生命。因此, 了解PU合并上消化道出血患者的临床特征与危险因素, 能指导临床给予针对性的治疗, 预防或控制其发病, 提升患者的生活质量。

本研究中, PU合并上消化道出血多以黑便或(和)呕血为首发症状, 并伴有规律性上腹痛, 但仍有33.13%患者任何临床症状, 可能与纳入对象多为老年患者有关。老年患者反应性相对较低, 对不适症状如疼痛等阈值升高; 部分溃疡出血与服用阿司匹林和NSAIDs有关, NSAIDs镇痛作用较强, 会降低患者对疼痛的敏感性^[11,12]。本研究中, 吸烟、饮酒、秋冬季发病、应用NSAIDs、男性是PU合并上消化道出血发生高危因素。向四国等^[13]分析PU合并上消化道出血的相关危险因素, 结果显示, 服用NSAIDs、不良生活习惯是其危险因素。罗哲等^[14]分析消化性溃疡伴出血的相关危险因素, 结果

显示, 使用NSAIDs、吸烟、男性等是消化性溃疡伴出血的危险因素, 与本研究相关相似。吸烟会增加胃蛋白酶和胃酸的分泌, 使碳酸氢盐的分泌降低, 而降低十二指肠和胃pH值; 吸烟可造成前列腺素的合成降低, 造成血管收缩, 影响胃黏膜血供及其细胞再生与修复, 抑制胰腺和胆汁分泌, 中和胃酸能力降低, 致使胃的保护功能削弱^[15-17]。吸烟会使十二指肠、胃的协调能力降低, 降低幽门括约肌协调能力, 致使胆汁反流增加; 可增加机体氧自由基含量, 间接或直接损害十二指肠或胃黏膜, 进而引发PU合并上消化道出血^[18,19]。酒精具有脂溶性, 能刺激胃酸分泌, 直接损害胃黏膜小血管内皮细胞和黏膜上皮细胞, 致使黏膜小血管发生扩张、破裂、出血^[20]。寒冷天气和气温大幅下降会刺激机体交感神经系统, 致使其兴奋, 收缩胃黏膜血管, 引起其缺血、损伤, 诱发上消化道出血^[21]。工作压力随着生活节奏的加快而不断增加, 与女性相比, 男性不善于表达情感, 情绪压抑, 而胃肠道受植物神经系统的支配, 是与情绪密切相关的器官, 极易受到情绪影响^[22]。而男性胃壁细胞数量多于女性, 能分泌大量的胃酸, 故男性易出现上消化道出血。此外, 胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 $\geq 6 \text{ mo}$ 也是PU合并上消化道出血的高危因素, 临床应加以重视。

H. pylori 是微需氧的革兰氏阴性菌, 属于螺菌科, 主要寄居在上皮细胞表面和胃黏液之间的中性微环境中, 可定植于胃型上皮, 引起黏膜自身免疫反应和局部炎症反应, 对黏膜的修复能力起到抑制作用^[23,24]。*H. pylori* 能使胃泌素释放加快, 促进胃蛋白酶和胃酸分泌, 进一步损伤胃、十二指肠黏膜。细菌经胃窦黏膜分泌尿素酶, 可稀释、中和胃酸, 水解存在于胃液中的尿素, 为胃黏膜上皮细胞上细菌生长提供条件。此外, 尿素经水解后, 会产生大量氨离子, 提高局部pH值, 而刺激壁细胞和G细胞, 促使其分泌更多的胃酸和胃蛋白酶, 而增加上消化道出血的危险性^[25,26]。本研究中, 对PU合并上消化道出血患者行内镜介入治疗后联合质子泵抑制剂三联疗法治疗的临床疗效、再出血量、输血量、*H. pylori* 根除率等方面优于单纯行质子泵抑制剂三联疗法治疗, 两组不良反应发生率相似, 均可自行消退。内镜介入疗法能使患者的止血速度提高, 改善患者预后, 且不会增加不

不良反应发生, 加上其操作简单, 可在基础医院广泛推广. 因凝血功能和血小板聚集所诱导的止血效应需在 $\text{pH} > 6.0$ 环境下发挥作用, 若胃液 $\text{pH} < 5.0$, 胃液会迅速消化新形成的凝血块, 增加再出血风险. 内镜介入治疗后给予患者质子泵抑制剂, 可经抑制胃酸分泌, 使胃内 pH 值提高, 促进血小板的聚集, 避免新形成的血凝血块逐渐消失, 保护血痂、避免再出血而起到止血效果. 本研究仍存在诸多不足, 如未分析不同年龄患者合并上消化道出血的危险因素、未分析患者心率、血压变化情况、未彻底排除*H. pylori*假阴性等, 后期仍需深入研究.

总之, PU合并上消化道出血发病季节以秋冬季为主, 男性多于女性, 以出血量少为主, 多伴随头晕; 不良生活习惯、男性、应用NSAIDs、胃溃疡、复合溃疡、溃疡病程 ≥ 6 mo是其发生高危因素, 临床应加以重视, 定期组织患者体检. 内镜介入治疗后联合质子泵抑制剂三联疗法治疗PU合并上消化道出血患者安全可靠.

文章亮点

实验背景

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)合并上消化道出血, 发病率约占溃疡总发病率的20%-25%, 且死亡率较高. 临床关于PU合并上消化道出血危险因素文章已有报道, 但同时对PU合并上消化道出血特征分析及治疗进行总结的文章并不多, 针对PU合并上消化道出血的临床特征、危险因素及治疗方式探讨, 对提高PU合并上消化道出血临床治疗效果有积极意义.

实验动机

本研究重点分析PU合并上消化道出血的危险因素, 总结PU合并上消化道出血的临床特征, 从而通过不同治疗方式的结果比较寻找PU合并上消化道出血的现阶段较为有效的治疗方案.

实验目标

本研究通过单因素及多因素回归分析, 最终发现饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、胃溃疡、应用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、复合溃疡、病程 ≥ 6 mo是PU合并上消化道出血的高危因素, 临床对于存在上述特征的患者应给予足够重视, 这对改善PU合并上消化道出血患者预后具有重要意义.

实验方法

本研究通过病例资料汇总分析调查的方式, 针对患者临床特征进行分类统计并进行对比分析, 寻找160例样本之间的差异性与共性, 同时针对患者临床治疗方式进行

分组对比观察, 在分析临床特征、危险因素的基础上探讨不同治疗方案的优劣, 研究范围较全面, 能够更好地为PU合并上消化道出血临床诊治提供理论依据.

实验结果

研究结果显示, 男性患者多于女性, 发病季节以秋冬季为主, 首发症状多为黑便或(和)呕血, 多伴随头晕; 出血量以 < 500 mL为主. 饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、胃溃疡、应用NSAIDs、复合溃疡、病程 ≥ 6 mo是PU合并上消化道出血的高危因素. 内镜下巴曲酶联合质子泵抑制剂三联疗法治疗明显优于单纯应用质子泵抑制剂三联疗法的治疗效果, 不良反应较轻微, 临床应用安全性可. 患者再出血率及幽门螺杆菌根除率较满意, 值得临床推广应用.

实验结论

本研究通过结果分析认为饮酒、吸烟、秋冬季发病、男性、胃溃疡、应用NSAIDs、复合溃疡、病程 ≥ 6 mo作为PU合并上消化道出血的高危因素, 临床应重点关注存在上述情况的患者, 在治疗中现阶段应在应用质子泵抑制剂三联疗法的基础上进行内镜下巴曲酶治疗, 能够取得更佳的治疗效果.

展望前景

内镜下巴曲酶联合质子泵抑制剂三联疗法治疗PU合并上消化道出血临床效果显著, 值得今后推广应用. 在今后的工作中, 应注意进一步扩大样本量进行调查研究, 使研究结果更具说服力.

4 参考文献

- 1 王学伟, 徐小青, 范伏岗. 消化性溃疡出血患者血浆凝血因子活性变化及其临床意义. 中国临床医学 2017; 24: 627-629 [DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161208]
- 2 赵华, 赵亚静, 卢英. 不同剂量奥美拉唑联合内镜下止血夹治疗消化性溃疡伴出血患者的疗效对比分析. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 395-397 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.03.036]
- 3 张婧. 重庆市江津地区2011-2015年908例上消化道出血患者临床特征分析. 重庆医学 2017; 46: 2993-2994 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.21.037]
- 4 齐雪阳, 张勤生, 余金钟. 消化性溃疡出血患者幽门螺杆菌感染的调查. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 2733-2734 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153589]
- 5 陈灏珠, 林果为. 实用内科学(13版). 北京: 人民卫生出版社 2009; 2009: 1984-1988
- 6 《中华内科杂志》, 《中华医学杂志》, 《中华消化杂志》, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌). 中华医学杂志 2016; 96: 254-259 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.005]
- 7 林冠凯, 李保良, 张琪. 和胃愈疡颗粒结合四联疗法治疗寒热错杂型幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的临床研究. 中药材 2017; 40: 1465-1467 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.06.050]
- 8 Quan S, Yang H, Tanyingoh D, Villeneuve PJ, Stieb DM,

- Johnson M, Hilsden R, Madsen K, van Zanten SV, Novak K, Lang E, Ghosh S, Kaplan GG. Upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer disease is not associated with air pollution: a case-crossover study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 131 [PMID: 26467538 DOI: 10.1186/s12876-015-0363-6]
- 9 甘伙辉, 房小丽, 彭铁立. 老年消化性溃疡并出血246例临床分析. *中国临床保健杂志* 2014; 17: 182-183 [DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2014.02.027]
 - 10 Quan S, Frolkis A, Milne K, Molodecky N, Yang H, Dixon E, Ball CG, Myers RP, Ghosh S, Hilsden R, van Zanten SV, Kaplan GG. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17568-17577 [PMID: 25516672 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17568]
 - 11 王金鑫. 幽门螺杆菌感染及非甾体抗炎药致消化性溃疡并出血的相关性研究. *中国医师进修杂志* 2014; 37: 25-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.07.009]
 - 12 Nagata N, Niikura R, Sekine K, Sakurai T, Shimbo T, Kishida Y, Tanaka S, Aoki T, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 292-298 [PMID: 25339607 DOI: 10.1111/jgh.12805]
 - 13 向四国, 仰淑霞, 黄丽儿. 消化性溃疡合并上消化道出血的相关危险因素分析. *临床消化病杂志* 2015; 27: 266-269 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2015.05.0]
 - 14 罗哲, 付山峰, 闫志辉. 消化性溃疡伴出血的特征及危险因素分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 543-547 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.05.007]
 - 15 樊拖迎, 冯青青, 李春安. 南方某部队官兵消化性溃疡患者合并出血的相关因素分析. *临床军医杂志* 2014; 42: 520-521 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2014.05.25]
 - 16 Rantanen T, Udd M, Honkanen T, Miettinen P, Kärjä V, Rantanen L, Julkunen R, Mustonen H, Paavonen T, Oksala N. Effect of omeprazole dose, nonsteroidal anti-inflammatory agents, and smoking on repair mechanisms in acute peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2666-2674 [PMID: 25138901 DOI: 10.1007/s10620-014-3242-z]
 - 17 肖克臣, 邹江. 非甾体抗炎药相关上消化道出血危险因素分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 1035-1039 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.09.019]
 - 18 窦裁凤, 刘元元, 赵翀. 上消化道出血病因构成、出血量估计、病因趋势及相关因素. *中国老年学杂志* 2014; 34: 1815-1816 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.07.040]
 - 19 张兴光, 陈金梅, 王佐好. 160例消化性溃疡出血的病因及临床特点分析. *国际消化病杂志* 2016; 36: 320-322 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.05.017]
 - 20 成旭东. 751例老年消化性溃疡患者的致病危险因素与临床特征. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 1482-1485 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.12.033]
 - 21 刘健, 韩佰花, 李玉琴. 上消化道出血与季节变化及气象因素的相关性研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 9: 581-584 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.04.015]
 - 22 杨瑞琦, 毛华. 非甾体类抗炎药致消化性溃疡并出血的危险因素. *实用医学杂志* 2016; 32: 295-297 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.02.040]
 - 23 秦耿, 王慧芬, 白如雪. 消化性溃疡临床病理特征及其与幽门螺杆菌感染的关系. *中国医药* 2017; 12: 1549-1551 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.10.027]
 - 24 邹燕, 黄忠, 侯聪. 老年上消化道出血发病因素及与HP感染相关性分析. *现代生物医学进展* 2015; 15: 3724-3727 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.033]
 - 25 黄玉林. 消化性溃疡患者非甾体类抗炎药服用史和幽门螺杆菌感染的协同致病. *中国老年学杂志* 2018; 38: 389-390 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.02.057]
 - 26 王裕宣. 上消化道出血严重程度与幽门螺旋杆菌感染及胃癌前疾病的相关性研究. *实用癌症杂志* 2016; 31: 1648-1651 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.10.023]
 - 27 Palmer RH. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2023-2024 [PMID: 26027546 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.007]
 - 28 陆兴俊, 李静, 赵太云. 非甾体类抗炎药致老年人上消化道出血的临床分析. *安徽医学* 2015; 26: 869-871 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2015.07.029]
 - 29 黄雯, 乐爱平. 血浆输注治疗非甾体抗炎药相关性消化性溃疡并出血的临床转归回顾性研究. *中国输血杂志* 2017; 30: 508-510 [DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.05.020]
 - 30 张全锋, 余细球, 吴进峰. 幽门螺杆菌阴性消化性溃疡并出血相关因素与特点分析. *临床内科杂志* 2016; 33: 555-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2016.08.017]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响

张莉萍, 胡近近, 王 慧

张莉萍, 胡近近, 王慧, 新余市人民医院 江西省新余市 338000

张莉萍, 副主任护师, 研究方向为老年护理.

作者贡献分布: 张莉萍负责课题设计; 具体课题研究和论文撰写事项由胡近近完成; 王慧负责课题资料收集整理.

通讯作者: 张莉萍, 副主任护师, 338000, 江西省新余市新欣北大道369号, 新余市人民医院全科医学科. jyfsjo05qx904@163.com

收稿日期: 2018-04-19

修回日期: 2018-08-15

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

Effect of conductive health education on self-management behavior of patients with hypertension complicated with peptic ulcer

Li-Ping Zhang, Jin-Jin Hu, Hui Wang

Li-Ping Zhang, Jin-Jin Hu, Hui Wang, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Li-Ping Zhang, Associate Chief Nurse, Department of General Medicine, Xinyu People's Hospital, 369 Xinxin North Avenue, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China. jyfsjo05qx904@163.com

Received: 2018-04-19

Revised: 2018-08-15

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of conductive health education

on self-management behavior of elderly patients with hypertension and peptic ulcer.

METHODS

Eighty-seven elderly patients with hypertension and peptic ulcer admitted to Xinyu People's Hospital from August 2015 to July 2017 were selected and randomly divided into a control group ($n = 43$) and an observation group ($n = 44$). Both groups were given basic treatment and routine nursing, and the observation group was additionally given conductive health education. The self-rating anxiety scale (SAS) score, self-rating depression scale (SDS) score, self-management ability, ulcer healing, and negative conversion of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) were compared between the two groups before and after intervention.

RESULTS

The SAS and SDS scores before intervention were 55.81 ± 4.26 and 57.92 ± 4.41 in the observation group and 56.13 ± 4.08 and 58.06 ± 4.13 in the control group, respectively, and the scores after intervention were 50.25 ± 3.79 and 52.97 ± 3.81 in the observation group and 53.02 ± 3.85 and 54.77 ± 4.52 in the control group, respectively. The SAS and SDS scores after intervention in the two groups were significantly lower than those before intervention, and the scores after intervention were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of self-monitoring, diet control, medication compliance, and total self-management ability before intervention were 32.68 ± 5.20 , 30.41 ± 3.92 , 34.95 ± 3.47 , and 97.99 ± 6.48 in the observation group and 33.01 ± 5.07 , 30.76 ± 3.58 , 34.37 ± 3.94 , and 97.25 ± 7.06 in the control group, respectively, and the scores after intervention were 41.55 ± 4.61 , 40.69 ± 4.45 , 42.63 ± 4.25 , and 123.48 ± 9.57 in the

observation group and 37.52 ± 4.33 , 36.81 ± 4.27 , 39.03 ± 4.18 , and 113.39 ± 8.77 in the control group, respectively. These scores in the two groups after intervention were significantly higher than those before intervention, and the scores after intervention were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The ulcer healing rate in the observation group after intervention was significantly higher than that in the control group (77.27% vs 55.81% , $P < 0.05$). After treatment, the *H. pylori*-negative rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (72.73% vs 51.16% , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Conductive health education can effectively improve the self-management behavior of elderly patients with hypertension and peptic ulcer.

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

Key Words: Conductive health education; Hypertension complicated with peptic ulcer; Elderly patients; Self-management behavior

Zhang LP, Hu JJ, Wang H. Effect of conductive health education on self-management behavior of patients with hypertension complicated with peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1612-1617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1612.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1612>

摘要

目的

探讨引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响。

方法

选择新余市人民医院2015-08/2017-07收治的老年高血压伴消化性溃疡患者87例,按照随机数字表法分为对照组($n = 43$)和观察组($n = 44$),对照组给予基础治疗和常规护理,观察组在对照组护理基础上进行引导式健康教育,比较两组患者干预前后焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、自我管理能力,干预后溃疡愈合及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)转阴情况。

结果

观察组、对照组干预前SAS和SDS评分分别为 55.81 ± 4.26 分和 57.92 ± 4.41 分、 56.13 ± 4.08 分和 58.06 ± 4.13 分,干预后分别为 50.25 ± 3.79 分和 52.97 ± 3.81 分、 53.02 ± 3.85 分和 54.77 ± 4.52

分,两组干预后各评分均显著低于干预前,且观察组干预后各评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组、对照组干预前自我监测、饮食控制、遵医嘱服药评分、自我管理能力总分分别为 32.68 ± 5.20 分、 30.41 ± 3.92 分、 34.95 ± 3.47 分、 97.99 ± 6.48 分、 33.01 ± 5.07 分、 30.76 ± 3.58 分、 34.37 ± 3.94 分、 97.25 ± 7.06 分,干预后分别为 41.55 ± 4.61 分、 40.69 ± 4.45 分、 42.63 ± 4.25 分、 123.48 ± 9.57 分、 37.52 ± 4.33 分、 36.81 ± 4.27 分、 39.03 ± 4.18 分、 113.39 ± 8.77 分,两组干预后各评分均显著高于干预前,且观察组干预后各评分均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组干预后溃疡愈合率 77.27% 显著高于对照组的 55.81% ($P < 0.05$);治疗后观察组*H. pylori*阴性率 72.73% 显著高于对照组的 51.16% ($P < 0.05$)。

结论

引导式健康教育可有效改善老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为。

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

关键词: 引导式健康教育; 高血压伴消化性溃疡; 老年患者; 自我管理行为

核心提要: 高血压伴消化性溃疡在老年人群中较为常见,对疾病认知不足、自我管理能力差等均会影响治疗效果。本研究在常规治疗基础上对患者进行引导式健康教育,以期提高患者自我管理行为,改善治疗效果。

张莉萍, 胡近近, 王慧. 引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1612-1617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1612.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1612>

0 引言

高血压是老年人常见疾病,容易引起多种并发症,使患者产生紧张、焦虑、抑郁等负性情绪,进而诱发消化性溃疡^[1]。因高血压伴消化性溃疡为慢性疾病,治疗时间较长,需要患者有良好自我管理能力,然而多数患者自我管理意识不足,并未明白自我管理在治疗过程中的重要性,遵医嘱不强,影响治疗效果^[2]。因此,采取有效干预方法来提高患者自我管理行为十分重要。引导式健康教育作为一种重要护理干预方法,注重于引导患者主动认知疾病,并参与疾病治疗^[3]。本次研究对老年高血压伴消化性溃疡患者进行引导式健康教育,观察其对患者自我管理行为的影响。具体报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-08/2017-07月新余市人民医院收治的87例老年高血压伴消化性溃疡患者为研究对象, 纳入标准: (1)符合《中国高血压防治指南(2010)》中原发性高血压诊断标准; (2)符合《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011)》消化性溃疡诊断标准, 且经X线钡餐检查确诊; (3)胃黏膜活检显示幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性; (4)年龄 ≥ 60 岁; (5)患者及家属均知情且签署入组同意书。排除标准: (1)年龄 < 60 岁; (2)合并心、肝、肾等实质性脏器严重损害; (3)合并精神疾病, 存在认知障碍; (4)合并其他慢性疾病; (5)不愿参与研究。87例老年患者按照随机数字表法分为对照组43例和观察组44例, 其中对照组男23例, 女20例, 年龄61-78岁, 平均年龄 68.95 ± 4.04 岁, 高血压病程5-14年, 平均病程 9.21 ± 2.38 年; 高血压程度: 轻度13例, 中度18例, 重度12例; 溃疡类型: 胃溃疡25例, 十二指肠溃疡13例, 复合型溃疡5例; 溃疡长径 $0.5-1.9$ cm, 平均长径 1.28 ± 0.25 cm; 家庭月收入 ≤ 4000 元22例, > 4000 元21例; 婚姻状况: 已婚(配偶健在)33例, 丧偶10例。观察组男25例, 女19例, 年龄60-79岁, 平均年龄 69.33 ± 4.16 岁, 高血压病程3-15年, 平均病程 8.75 ± 2.46 年; 高血压程度: 轻度11例, 中度20例, 重度13例; 溃疡类型: 胃溃疡26例, 十二指肠溃疡14例, 复合型溃疡4例; 溃疡长径 $0.7-2.0$ cm, 平均长径 1.33 ± 0.27 cm; 家庭月收入 ≤ 4000 元24例, > 4000 元20例; 婚姻状况: 已婚(配偶健在)36例, 丧偶8例。两组患者性别、年龄、高血压病程、高血压程度、溃疡类型、溃疡长径、家庭收入及婚姻状况差异不显著($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 两组患者入院后均给予三联疗法^[4], 即奥美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司, 国药准字: J20080096) 20 mg、阿莫西林(甘肃新兰药药业有限公司, 国药准字: H20073558) 1.0 g和克拉霉素(济南利民制药有限公司, 国药准字: H20083810) 0.5 g口服, 均2次/d, 连续治疗2 wk; 口服降压药, 将血压控制在稳定范围。对照组给予常规健康宣教, 包括嘱咐患者按时服药, 饮食宜清淡少糖, 适当下床活动。观察组给予引导式健康教育, 具体如下: (1)成立健康教育小组, 成员包括护士长、责任护士(6名), 护士长组织成员学习健康教育知识, 并进行环境、节律性意向和协助等合理设计与安排, 以促进教育工作顺利展开; (2)患者教育背景、社会环境、家庭环境、个性特征均不尽相同, 对健康教育的接受方式及接受程度亦不同, 并且本次研究对象为老年患者, 相对于年轻人, 其对知识的接受程度、掌握程度均较弱, 需由责任护士对所负责患者

进行综合评估, 根据教育内容和目标选择适宜的教育工具和教育主题, 合理布置病房, 以提高患者配合度; (3)提前告知患者将要进行的教育内容, 如进行疾病知识讲解, 则向患者说明涉及的知识包括疾病定义、疾病产生原因、可能引起的并发症、治疗方法等, 并说明会有物质奖励, 患者可通过疾病知识宣传栏、宣传手册提前对内容进行阅览, 对于不能顺利阅读文字的患者可由其家属进行言语告知, 待正式进行教育时先进行提问, 调动患者积极性, 使患者主动参与该环节; (4)节律性意向及教育: 通过有节奏(舒缓温和)的游戏、拍手、伸展肢体等方法缓解患者痉挛肌肉紧张, 使其改善肌肉张力, 放松机体, 进而放松心理。并将患者所要学习的内容及自我护理技巧拆解成众多小环节和小步骤, 并将其编写成连贯程序, 如画漫画、唱歌等, 依靠节律性语言调节, 指导自我动作, 通过递进学习以慢慢完成最终目标, 并培养自我导向能力; (5)视频学习教育: 将健康教育内容制作成视频, 每周三和周五分批组织患者观看并进行交流, 鼓励其抒发对知识学习的感悟以及在活动参与中所获得的感受。

1.3 观察指标 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估两组患者干预前后焦虑、抑郁状态, SAS评分 > 50 分判断为焦虑, SDS评分 > 53 分判断为抑郁, 分数越高表示焦虑和抑郁程度越深。参照相关文献^[5]设计高血压伴消化性溃疡患者自我管理力量表, 要求简洁易懂, 该量表由12位护理学、健康教育学和卫生统计学专家测评信效度, 最终测得信度和效度分别为0.847和0.825, 量表信效度较好。内容包含患者自我监测、饮食控制以及遵医嘱服药3个方面, 每个均包含10个条目, 评分采用5级评分法, 从1-5表示频次逐渐增多, 得分越高表示患者自我管理能力越好。评估两组患者干预后溃疡愈合情况, 判断标准^[6]: S2期炎症完全消失或S1期存在炎症为愈合; 溃疡病灶缩小程度超过50%或者溃疡减少为部分愈合; 溃疡病灶缩小程度 $< 50\%$ 或加重为无效。两组患者治疗后进行胃黏膜活检, 记录其*H. pylori*转阴情况。

统计学处理 所有数据均采用SPSS20.0分析, 计数资料为 $n(\%)$, χ^2 检验; 计量资料为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异显著和有统计学意义。

2 结果

2.1 两组干预前后SAS和SDS评分比较 干预前, 两组SAS和SDS评分均无显著差异($P > 0.05$); 干预后, 观察组SAS和SDS评分均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组干预前后自我管理能力比较 干预前, 两组自

表 1 两组干预前后焦虑自评量表和抑郁自评量表评分比较(mean ± SD, 分)

分组	时间	SAS	SDS
观察组(<i>n</i> = 44)	干预前	55.81 ± 4.26	57.92 ± 4.41
	干预后	50.25 ± 3.79 ^{ac}	52.97 ± 3.81 ^{ac}
对照组(<i>n</i> = 43)	干预前	56.13 ± 4.08	58.06 ± 4.13
	干预后	53.02 ± 3.85 ^a	54.77 ± 4.52 ^a

^a*P* < 0.05, 与干预前比较; ^c*P* < 0.05, 与对照组比较. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

我监测、饮食控制、遵医嘱服药评分和自我管理能力总分均无显著差异(*P* > 0.05); 干预后, 观察组自我监测、饮食控制、遵医嘱服药评分和自我管理能力总分均明显高于对照组(*P* < 0.05). 见表2.

2.3 两组干预后溃疡愈合情况比较 观察组干预后溃疡愈合率显著高于对照组(*P* < 0.05). 见表3.

2.4 两组*H. pylori*阴性率比较 治疗后, 观察组胃黏膜活检显示*H. pylori*阴性32例, 阴性率为72.73%; 对照组胃黏膜活检显示*H. pylori*阴性22例, 阴性率为51.16%, 两组间比较差异显著(*P* < 0.05).

3 讨论

消化性溃疡为消化系统中由胃酸和胃蛋白酶消化作用引起的溃疡, 主要见于十二指肠与胃, 发病率较高, 且发病人群中老年患者比例呈上升趋势^[6]. 高血压在老年人群中的发病率亦较高, 其常见并发症之一为消化性溃疡^[7]. 许多患者对高血压和消化性溃疡认识不足, 自我管理能力较差, 容易忽视疾病或过度恐慌, 不愿配合治疗或擅改治疗方法, 造成治疗期过长, 影响治疗效果, 耽误疾病转归^[8]. 同时这亦会使患者产生巨大心理压力, 长期如此会导致免疫力下降, 患者产生焦虑、抑郁等不良情绪, 加重溃疡^[9,10]. 因此对于高血压伴消化性溃疡患者, 需进行有效健康教育, 提高其自我管理水平, 促进健康恢复. 引导式健康教育是结合多种学科知识的护理康复教育体系, 包括心理学、康复医学、教育学等, 是以意向性节律为基础方法, 经过统一规划和培训的相关负责人对患者进行自我管理和健康知识宣教的一种护理方法^[11]. 相关研究表明, 引导式教育可有效缓解患者焦虑情绪, 提高适应能力^[12].

本次研究将引导式健康教育用于老年高血压伴消化性溃疡患者, 结果显示, 观察组干预后SAS和SDS评分均较对照组低, 表示引导式健康教育可较好调节老年高血压伴消化性溃疡患者负性心理. 观察组干预后自我管理能力较对照组高, 表明引导式健康教育能够提高老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理能力, 强化自

我管理行为. 结果还显示, 观察组干预后溃疡愈合率和*H. pylori*阴性率分别为77.27%和72.73%, 均显著高于对照组的55.81%和51.16%, 提示引导式健康教育能够有效促进患者溃疡愈合. 分析原因, 本次研究所用引导式健康教育通过护理人员教育活动策划, 以知识预习、节律性意向和学习教育帮助患者系统建立疾病知识、自我护理、心理疏导等方面能力. 疾病知识的掌握可使患者更加了解疾病, 减轻自身焦虑和紧张感, 众多研究证实, 不良情绪是诱发消化性溃疡的重要原因^[13,14], 而节律性意向可以有效放松患者身体, 减轻或消除疾病造成的身心疲惫感, 保持心态宁和, 调节患者负性心理, 促进患者培养积极乐观的生活态度, 对消化性溃疡转归有重要作用. 自我护理本质为患者自身对健康责任的认知, 强调主观能动性^[15], 自我护理能力的增强可提升患者治疗积极性和护理质量, 有利于患者及早恢复. 而学习教育是通过递进学习逐渐完成最终目标, 培养患者自我导向能力, 提升其自我管理水平.

总之, 对老年高血压伴消化性溃疡患者进行引导式健康教育, 能够较好调节其负性心理, 强化自我管理行为, 促进溃疡愈合.

文章亮点

实验背景

高血压与消化性溃疡均为慢性疾病, 且消化性溃疡是高血压重要合并症之一, 患者多为老年人. 对疾病不正确的认知以及过度精神紧张会导致患者自我管理行为差, 容易加重高血压伴消化性溃疡症状, 不利于患者进行有效治疗, 影响其生活质量. 因此, 重视患者的健康教育对患者临床治疗具有重要作用.

实验动机

本研究选取老年高血压伴消化性溃疡患者为研究对象, 在基础治疗和常规护理基础上给予引导式健康教育, 以期调节患者心理状态, 强化自我管理行为, 提高临床

表 2 两组干预后自我管理能力比较(mean ± SD, 分)

分组	时间	自我监测	饮食控制	遵医嘱服药	总分
观察组(n = 44)	干预前	32.68 ± 5.20	30.41 ± 3.92	34.95 ± 3.47	97.99 ± 6.48
	干预后	41.55 ± 4.61 ^{ac}	40.69 ± 4.45 ^{ac}	42.63 ± 4.25 ^{ac}	123.48 ± 9.57 ^{ac}
对照组(n = 43)	干预前	33.01 ± 5.07	30.76 ± 3.58	34.37 ± 3.94	97.25 ± 7.06
	干预后	37.52 ± 4.33 ^a	36.81 ± 4.27 ^a	39.03 ± 4.18 ^a	113.39 ± 8.77 ^a

^aP<0.05, 与干预前比较; ^cP<0.05, 与对照组比较.

表 3 两组干预后溃疡愈合情况比较

分组	例数	愈合	部分愈合	无效	愈合率
观察组	44	34	8	2	34 (77.27) ^a
对照组	43	24	13	6	24 (55.81)

^aP<0.05, 与对照组比较.

疗效.

实验目标

观察在基础治疗和常规护理基础上进行引导式健康教育的患者在心理状态、自我管理能力及溃疡愈合率、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阴性率与仅接受基础治疗和常规护理的患者是否存在差异.

实验方法

选取2015-08/2017-07我院收治的87例老年高血压伴消化性溃疡患者, 将其按照随机数字表法分为对照组和观察组, 对照组给予基础治疗和常规护理, 观察组在对照组护理基础上进行引导式健康教育.

实验结果

观察组干预后焦虑和抑郁评分低于对照组, 自我监测、饮食控制、遵医嘱服药评分和自我管理能力总分均高于对照组, 溃疡愈合率和*H. pylori*阴性率高于对照组.

实验结论

本研究新发现, 在基础治疗和常规护理基础上对老年高血压伴消化性溃疡患者进行引导式健康教育, 能够调节其负性心理, 强化自我管理行为, 促进溃疡愈合.

展望前景

本研究纳入样本量较少, 还需要扩大样本量再进行前瞻性临床研究, 进一步探讨引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者远期疗效的影响, 并对其疗效进行影响因素分析, 针对危险因素进行持续质量改进,

以进一步提高疗效.

4 参考文献

- 1 王飞宇, 姜琦. 心理护理在高血压合并消化性溃疡患者治疗中的效果观察. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 728-730 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.05.042]
- 2 薛黎明, 王婷婷, 郑谊, 金拼拼, 廖小娟. 护理干预对慢性乙肝抗病毒治疗患者自我管理能力及生存质量的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 842-844 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.06.026]
- 3 伍娟英, 杨锦媚. 引导式教育模式在脑瘫儿童康复治疗中的应用研究. 护理管理杂志 2017; 17: 409-411 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2017.06.011]
- 4 吕永铭, 冀晓庆, 王淑亮, 张惠娟. 克拉霉素治疗幽门螺杆菌感染患者的临床疗效研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 1997-1998 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141314]
- 5 王婷. 护理结局分类系统在消化性溃疡患者健康教育中的应用. 中国健康教育 2014; 30: 273-275 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2014.03.019]
- 6 张雪莲, 王一平, 吴维宇, 何峰. 四联疗法联合口腔洁治根除消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染的疗效研究. 成都医学院学报 2017; 12: 576-578 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2017.05.010]
- 7 甘伙辉, 房小丽, 彭铁立, 黄友明, 杨荣娇. 老年消化性溃疡并出血246例临床分析. 中国临床保健杂志 2014; 17: 182-183 [DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2014.02.027]
- 8 张泽, 张淼. 基于老年高血压病临床特点的中西医机制探析. 中华中医药学刊 2016; 34: 1836-1838 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.08.012]
- 9 黄海东. 健康教育对消化性溃疡患者生活质量及遵医行为的影响. 中国健康教育 2015; 31: 46-48 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2015.01.12]
- 10 陈玉英, 邹显玲, 徐春慧, 刘迎春. 综合康复护理方案在消化性溃疡患者中的应用效果. 实用临床医药杂志 2015; 19: 111-113 [DOI: 10.7619/jcmp.201510036]
- 11 王婉群, 付晓荣. 协同护理模式在消化性溃疡患者中的应用效果. 检验医学与临床 2016; 13: 978-980 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.050]
- 12 林波, 刘合建, 王学敏, 谢鸿翔. 引导式教育对脑性瘫痪患儿粗大运动功能的疗效. 中国康复理论与实践 2014; 20: 423-425

- [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.05.008]
- 13 王爱虹, 邹春杰, 张井兰, 姚丽, 黄慧桃. 团体心理辅导联合引导式教育对原发性肾病综合征患儿社交焦虑的影响. 中华现代护理杂志 2016; 22: 3156-3158 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.22.012]
- 14 黄盖, 田邦妮, 陈五一. 雷贝拉唑与奥美拉唑三联七日用药方案治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的比较研究. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 495-497 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.05.015]
- 15 刘红梅. 中医辨证护理对慢性消化性溃疡患者心理状态和生活质量的影响. 中医药导报 2015; 21: 103-105 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2015.11.045]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

植物性胃结石空肠嵌顿一例并文献复习

黄志琴, 黄会芳, 高娅婷, 姜丽君, 申凤俊, 乔英, 黄河

黄志琴, 高娅婷, 山西医科大学第一临床医学院 山西省太原市 030000

黄会芳, 姜丽君, 申凤俊, 山西医科大学附属第一医院消化内科 山西省太原市 030000

乔英, 山西医科大学附属第一医院放射科 山西省太原市 030000

黄河, 山西医科大学附属第一医院普外科 山西省太原市 030000

黄志琴, 研究生, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 论文撰写由黄志琴完成; 病例信息收集由黄志琴与高娅婷完成; 疾病诊治由黄会芳、姜丽君、申凤俊、乔英及黄河完成; 论文校对审阅由黄会芳完成.

通讯作者: 黄会芳, 副主任医师, 030000, 山西省太原市迎泽区解放南路85号, 山西医科大学附属第一医院消化内科. shxhhf@126.com

收稿日期: 2018-07-18

修回日期: 2018-08-21

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

Jejunal obstruction due to a phytobezoar: A case report and review of the literature

Zhi-Qin Huang, Hui-Fang Huang, Ya-Ting Gao, Li-Jun Jiang, Feng-Jun Shen, Ying Qiao, He Huang

Zhi-Qin Huang, Ya-Ting Gao, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Hui-Fang Huang, Li-Jun Jiang, Feng-Jun Shen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Ying Qiao, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

He Huang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Correspondence to: Hui-Fang Huang, Associate Chief Physician,

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Yingze District, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China. shxhhf@126.com

Received: 2018-07-18

Revised: 2018-08-21

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

Abstract

Jejunal obstruction due to a phytobezoar is clinically rare. A male patient was admitted to our hospital with abdominal pain. He suffered a very threatening process from diagnosis to surgery. Considering that this is a rare complication caused by common clinical diseases and is therefore vulnerable to delayed diagnosis and treatment, this case has good guiding significance for clinical gastroenterologists.

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

Key Words: Phytobezoar; Jejunum; Bowel obstruction; Abdominal CT; Diagnosis; Therapy

Huang ZQ, Huang HF, Gao YT, Jiang LJ, Shen FJ, Qiao Y, Huang H. Jejunal obstruction due to a phytobezoar: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1618-1622
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1618.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1618>

摘要

胃结石引起空肠嵌顿临床比较罕见, 本例患者以腹痛就诊, 以至于患者在我院从急诊就诊到诊断再到手术, 期间经历一个非常惊险曲折的过程, 临床上极易被延误诊治. 考虑到该病例为临床常见病引起的少见并发症, 有很好的临床指导意义, 以供临床消化内外科医师参考.

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

关键词: 胃结石; 空肠; 肠梗阻; 腹部CT; 诊断; 治疗

核心提要: 病例报告1例植物性胃结石空肠嵌顿, 对于急性腹痛的患者, 在排除了一些常见疾病后, 应考虑到胃结石引起肠梗阻可能, 胃结石在腹部CT下的典型表现及其动态观察有助于诊断。

黄志琴, 黄会芳, 高娅婷, 姜丽君, 申凤俊, 乔英, 黄河. 植物性胃结石空肠嵌顿一例并文献复习. 世界华人消化杂志 2018; 26(27): 1618-1622
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1618.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i27.1618>

0 引言

胃结石引起空肠嵌顿临床比较少见, 现将我院1例以腹痛为首发症状的植物性胃结石空肠嵌顿一例报道如下。

1 病例报告

患者男性, 61岁, 主因“间断恶心、腹胀8 d, 加重伴腹痛3 d”于2017-11-07入院。患者入院8 d前无明显诱因出现间断恶心、腹胀等不适, 夜间较重, 未予重视, 3 d前出现中上腹疼痛, 性质呈绞痛, 间断加重, 遂就诊于我院急诊科, 化验血常规、肝肾功能、血淀粉酶、脂肪酶、心肌酶谱等均正常, 给予抑酸、对症处理, 腹痛有所缓解, 患者自行进食, 饱餐后出现剧烈腹痛, 伴大汗, 给予肌注山莨菪碱10 mg, 2次, 无效, 留置胃管, 引出少量胃内容物, 患者症状无明显缓解。再次化验血淀粉酶、脂肪酶、心肌酶谱, 并行立位腹平片无异常, 腹部CT(2017-11-06)(图1)示: 脂肪肝、胆囊体积轻度增大。夜间急诊观察期间腹痛明显加剧, 遂收入我院消化科进一步诊治。患者既往有腔隙性脑梗死、高血压病、脂肪肝病史。查体: 生命体征平稳, 心肺无明显异常。腹软, 中上腹压痛阳性、反跳痛可疑, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音活跃, 双下肢无水肿。辅助检查: 血常规、肝肾功能、血淀粉酶、脂肪酶、心肌酶未见明显异常。腹部彩超示脂肪肝、肝脾双肾胰腺阑尾未见异常。心电图示II、III、AVF导联病理性Q波, 考虑陈旧性下壁心肌梗死。患者腹痛剧烈, 根据病史、体征及辅助检查, 暂不考虑胃肠穿孔、急性胰腺炎、心肌梗死等, 为进一步排除主动脉夹层及肠系膜血管栓塞等, 并进一步明确腹痛原因, 2017-11-07行胸部+全腹CT增强+全腹电子计算机断层扫描动脉(computed tomography artery, CTA)+全腹电子计算机断层扫描静脉(computed tomography vein, CTV)(图2)示: 双肺下叶间质性改变; 左肺上叶下舌段斑

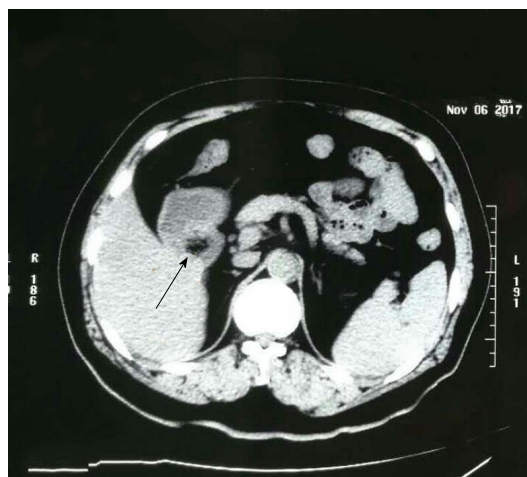


图 1 2017-11-06腹部CT平扫: 十二指肠球部可见圆形异物, 周边高密度影, 中心不均匀混杂低密度(箭头)。



图 2 2017-11-07腹部CT平扫+增强: 圆形异物嵌顿局部小肠(空肠), 近端肠管扩张积液、积气(箭头)。

片影及索条影, 考虑陈旧病变可能; 双侧胸膜增厚。局部空肠壁增厚并腔狭窄, 近端肠管扩张积液、积气; 肠系膜区多发小淋巴结影; CTA示腹主动脉及髂总动脉粥样硬化; CTV未见明显异常。两次CT片间隔24 h, 对比动态观察, 发现2017-11-06腹部CT提示十二指肠球部可见圆形异物, 周边高密度影, 中心不均匀混杂低密度。腹痛明显加剧后于2017-11-07再次CT检查发现: 嵌顿局部小肠(空肠), 近端肠管扩张积液、积气。考虑植物性结石嵌顿小肠。追问患者1 wk前曾空腹食几颗山楂, 之后出现腹部不适。结合本次发病考虑腹痛原因为: 急性小肠梗阻 植物性胃结石梗阻。转普外科急诊行剖腹探查术+肠结石取出术。探查中段小肠一大约4 cm×4 cm结石(图3), 近端肠管扩张, 两把长钳夹闭结石两侧小肠, 纵行切开小肠取出结石(图4)。术后常规抗感染、抑酸、补液对症支持治疗后, 于2017-11-10痊愈出院, 术后随访3 mo, 患者无腹痛发生。

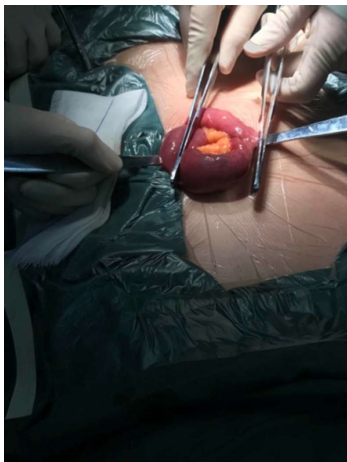


图3 急诊行剖腹探查术+肠结石取出术中。

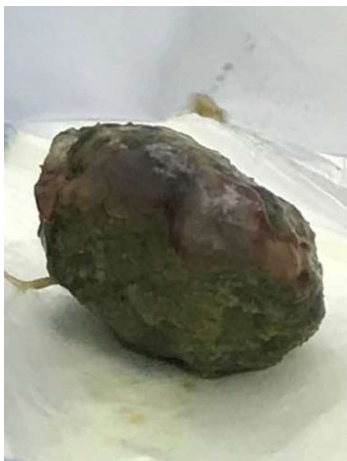


图4 术中取出的4 cm × 4 cm结石。

2 讨论

剧烈腹痛的常见疾病有急性胃肠道穿孔、急性胰腺炎、急性阑尾炎、急性胆囊炎、绞窄性肠梗阻、急性心肌梗死等。急性肠系膜血管栓塞、主动脉夹层等虽不是临床常见引起腹痛的疾病,但遇到剧烈腹痛患者,常规治疗方法不能缓解时,仍需警惕进一步检查排除。该患者急性腹痛为植物性胃结石空肠嵌顿引起急性肠梗阻所致,临床罕见,胃结石嵌顿所占比例较少,为0.4%-4%^[1],为临床少见疾病,很容易被临床医师忽视,目前为止,在PubMed上收录的植物性胃结石嵌顿引起肠梗阻的个案报道共有145例左右。临床遇到腹痛逐渐加剧,抑酸、解痉不能缓解的患者,排除常见急腹症时,仍需警惕胃结石嵌顿小肠可能。

胃结石是指食物中某些物质与胃酸作用形成不易消化的固体,滞留于胃内而形成的异物。胃结石的形成多数与患者喜食新鲜柿子、山楂、枣等富含鞣酸的水果有关。在鞣酸的作用下与蛋白质结合,生成大分子沉

淀物,再与水果中的果胶、树胶或其他食物纤维、残渣等物质结合为难消化的食物团块^[2]。根据胃石组成成分,可分为四种类型:植物性胃石、毛石性胃石、药性胃石、乳性胃石。植物性胃石最常见^[3],易患病因素有胃病、胃酸过高、胃肠道肿瘤、胃手术史、克罗恩病、糖尿病、甲状腺功能减退、神经系统疾病、肌强直性营养不良、高龄、便秘、脱水^[1]。此外,还有过多的摄入纤维素、不充分的咀嚼、不良的口腔卫生、药物等。胃石症的临床表现不典型,部分患者有腹痛、腹胀、恶心、呕吐等症状。因为幽门括约肌的存在,胃石一般在胃内游动,可刺激胃黏膜,约有67.74%的患者并发胃溃疡,在合并胃溃疡病例中,胃角溃疡占76.19%^[4]。只有当胃石破碎或其他因素的作用,才可以被排入小肠,并发小肠梗阻,最常见的位置为回盲瓣近端50-75 cm^[5]。胃石引起的大肠梗阻较为罕见,但也有文献报道,应予重视^[6]。胃结石引起的肠梗阻多为不完全性,仍有移动的可能,只有结石嵌顿较紧时才引起完全性肠梗阻。胃结石嵌顿引起肠梗阻的临床表现一般无特异性,最主要的症状为腹痛(96%-100%),其余包括恶心呕吐、腹胀、便秘、黑便、腹部压痛、腹部肿块^[3]等,在经过抑酸、解痉、胃肠减压等保守治疗后,腹痛仍不能缓解,且逐渐加剧。本病例患者饱餐后腹痛加剧,CT提示植物性结石小肠嵌顿,考虑为结石移动致肠梗阻,临床少见,需引起警惕。

实验室检查对本病的诊断无特殊意义,主要是依靠内镜和影像学检查。当胃结石位于胃和近端十二指肠内,胃镜是诊断的金标准。但是大多数患者剧烈腹痛,耐受性差,不能进行胃镜检查,本例中的患者若行胃镜检查,便可以发现十二指肠球部的胃结石,避免剖腹探查。当胃结石进入肠道内,可以通过一些影像学检查帮助诊断。腹平片可以通过识别气液平面诊断机械性肠梗阻,但是对胃结石的诊断作用不大。有学者^[7]称胃结石在超声检查中会产生高回声声学阴影,可以识别88%-93%的回肠胃结石,也有学者^[8]报道超声对于腹部CT过渡区的粪便样物质具有鉴别意义。但是它的使用是有争议的,因为超声检查依赖于操作者的主观性,并且灵敏度较低。钡餐检查仅对不完全性肠梗阻有效,在未明确是否有完全性肠梗阻前,不宜进行此项检查。MRI对软组织的识别有较大帮助,对胃结石的诊断作用不大。

腹部增强CT可以很大程度上明确肿块的类型、大小、位置,目前已成为肠道胃结石诊断的金标准。肠道内植物性胃结石在CT上典型的表现边界清楚,空隙中出现斑点(气泡)的圆形或卵圆形腔内肿块^[9]。一些植物性胃结石也可以表现为没有气泡的软组织肿块,容易被误认为肿瘤,可以通过增强CT来区分^[10]。还有一部分

胃结石的外观类似于肠道内的食物团块或粪便^[11], 1995年Mayo-Smith等^[12]人首次描述了小肠粪便在CT下的表现, 在扩张的小肠袢内出现有气泡的颗粒状物质。粪便与胃结石的区别主要是, 前者没有固定形态, 后者边界清楚一样^[13]。本病例中, 第一次腹部CT提示的十二指肠球部的圆形异物影被误认为是食物团块, 且该患者行腹部CT检查前有进食, 没有引起我们的重视。Kuang等^[14]人研究胃结石引起小肠梗阻的危险因素, 发现CT扫描测得的肿块直径是一个重要的独立预测因子, 尤其是直径大于3 cm的胃结石。Zissin等^[13]人也发现大小约3 cm×5 cm的胃结石容易引起肠梗阻。本病例中的胃结石大小约4 cm×4 cm, 易导致肠梗阻。胃结石一般位于远端小肠, 由于肠道内未吸收的食物残渣的沉积以及回肠直径较小, 胃结石容易嵌顿在远端小肠。在某些情况下, 也与Meckel憩室有关。Bini等^[15]人报道了一例植物性胃结石嵌顿在Meckel憩室, 引起肠梗阻。胃结石有移动性, 已经做了腹部CT检查, 结合患者的临床表现及病史, 仍不能判断肿块的性质时, 可以动态观察腹部CT, 观察肿块是否移动, 这对胃结石的诊断也有很大的帮助。植物性胃结石嵌顿引起肠梗阻的临床表现和影像学检查无特异性, 在诊断方面较为困难, 据Hirji等^[11]人报道, 目前还没有在术前即做出诊断的案例报道。

对于胃结石的处理, 首先药物治疗: 碳酸氢钠、石蜡油、抑酸剂、促胃动力药, 还可加用可口可乐、胃蛋白酶等溶石。其次内镜下治疗: 根据结石的大小选用圈套器、网篮、异物钳等不同的方法。近来许棕等^[16], 孟凡涛等^[17]均发现钬激光碎石术与传统圈套器碎石术相比, 有较好的疗效。胃结石并发肠梗阻, 一般行紧急手术治疗。术式应根据肠管是否坏死、有无憩室、狭窄及胃石的位置、类型、大小等而定, 主要有手法捏碎胃石并将其挤入结肠, 肠切开取石术, 小肠部分切除术。本病例剖腹探查发现中段小肠有一大小约4 cm×4 cm的较硬结石, 采用肠切开取石术。

腹平片, 腹部彩超, 钡剂灌肠、胃镜、腹部增强CT都可以用来识别胃石, 但腹部增强CT是金指标, 有90%的敏感性和57%的特异性, 并且对非手术治疗或者手术治疗的选择有一定的参考意义^[1]。本文旨在提醒大家, 对于剧烈腹痛的患者, 应该仔细询问患者病史并动态观察患者的临床表现及辅助检查, 在排除了一些常见疾病后, 应该想到胃结石嵌顿所致肠梗阻也可引起剧烈腹痛, 早诊断, 早治疗。

文章亮点

病例特点

间断恶心、腹胀8 d, 加重伴腹痛3 d。

临床诊断

结合患者病史、症状体征、辅助检查及剖腹探查结果, 诊断为: (1)急性小肠梗阻 植物性胃结石梗阻; (2)腔隙性脑梗死; (3)脂肪肝。

鉴别诊断

患者老年男性, 急性病程, 腹痛3 d, 应与引起急性腹痛的急性胃肠道穿孔、绞窄性肠梗阻、急性心肌梗死、主动脉夹层等相鉴别。

实验室诊断

血常规、肝肾功能、血淀粉酶、脂肪酶、心肌酶谱等均无明显异常。

影像学诊断

腹部CT(2017-11-06)示脂肪肝、胆囊体积轻度增大。腹部CT(2017-11-07)示局部空肠壁增厚并腔狭窄, 近端肠管扩张积液、积气。

病理学诊断

剖腹探查发现1个4 cm×4 cm结石。

治疗方法

入院后行腹部CT无明显异常, 给予胃肠减压、抑酸、解痉等保守治疗24 h, 腹痛仍不缓解, 再次行腹部CT, 动态对比后考虑胃结石嵌顿引起肠梗阻, 急诊行剖腹探查+肠切开取石术。

名词解释

胃结石是指食物中某些物质与胃酸作用形成不易消化的固体, 滞留于胃内而形成的异物。根据胃石组成成分, 可分为四种类型: 植物性胃石、毛石性胃石、药性胃石、乳性胃石, 其中植物性胃石最常见。

经验教训

临床中, 要仔细询问病史, 尤其是饮食习惯, 对于腹痛的病人, 在排除了一般常见疾病后, 要想到植物性胃结石嵌顿引起肠梗阻的可能。腹部增强CT对其的诊断具有重要意义, 即使CT没有明显异常结果, 也不能排除此病, 应动态观察腹部CT是否发生变化。早诊断, 早治疗。

3 参考文献

- Occhionorelli S, Zese M, Targa S, Cappellari L, Stano R, Vasquez G. A rare case of a double phytobezoar causing gastric and jejunum obstruction in an adult man: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 350 [PMID: 27978851 DOI: 10.1186/s13256-016-1137-7]
- Balogun OS, Osinowo AO, Afolayan MO, Adesanya AA. An Obstructing Small Bowel Phytobezoar in an Elderly

- Female Nigerian: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Surg* 2017; 2017: 6962876 [PMID: 28740743 DOI: 10.1155/2017/6962876]
- 3 Razavianzadeh N, Foroutan B, Honarvar F, Forozeshfard M. Small bowel obstruction attributable to phytobezoar. *Oxf Med Case Reports* 2016; 2016: omw092 [PMID: 28031856 DOI: 10.1093/omcr/omw092]
- 4 席利力, 谢会忠, 古丽巴哈尔·司马义. 胃结石综合治疗方法探讨. *中国内镜杂志* 2009; 15: 513-514
- 5 Nasri B, Calin M, Shah A, Gilchrist B. A rare cause of small bowel obstruction due to bezoar in a virgin abdomen. *Int J Surg Case Rep* 2016; 19: 144-146 [PMID: 26764889 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.12.039]
- 6 Law GW, Lin D, Thomas R. Colonic phytobezoar as a rare cause of large bowel obstruction. *BMJ Case Rep* 2015; 2015 [PMID: 25858930 DOI: 10.1136/bcr-2014-208493]
- 7 Dikicier E, Altintoprak F, Ozkan OV, Yagmurkaya O, Uzunoglu MY. Intestinal obstruction due to phytobezoars: An update. *World J Clin Cases* 2015; 3: 721-726 [PMID: 26301232 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i8.721]
- 8 Lee KH, Han HY, Kim HJ, Kim HK, Lee MS. Ultrasonographic differentiation of bezoar from feces in small bowel obstruction. *Ultrasonography* 2015; 34: 211-216 [PMID: 25868731 DOI: 10.14366/usg.14070]
- 9 Chen YC, Liu CH, Hsu HH, Yu CY, Wang HH, Fan HL, Chen RC, Chang WC. Imaging differentiation of phytobezoar and small-bowel faeces: CT characteristics with quantitative analysis in patients with small- bowel obstruction. *Eur Radiol* 2015; 25: 922-931 [PMID: 25417124 DOI: 10.1007/s00330-014-3486-1]
- 10 Kim JH, Ha HK, Sohn MJ, Kim AY, Kim TK, Kim PN, Lee MG, Myung SJ, Yang SK, Jung HY, Kim JH. CT findings of phytobezoar associated with small bowel obstruction. *Eur Radiol* 2003; 13: 299-304 [PMID: 12598994 DOI: 10.1007/s00330-002-1432-0]
- 11 Hirji SA, Robertson FC, Chao GF, Khurana B, Gates JD. Phytobezoar: A Brief Report with Surgical and Radiological Correlation. *Case Rep Surg* 2018; 2018: 5253162 [PMID: 29780655 DOI: 10.1155/2018/5253162]
- 12 Mayo-Smith WW, Wittenberg J, Bennett GL, Gervais DA, Gazelle GS, Mueller PR. The CT small bowel faeces sign: description and clinical significance. *Clin Radiol* 1995; 50: 765-767 [PMID: 7489626]
- 13 Zissin R, Osadchy A, Gutman V, Rathaus V, Shapiro-Feinberg M, Gayer G. CT findings in patients with small bowel obstruction due to phytobezoar. *Emerg Radiol* 2004; 10: 197-200 [PMID: 15290490 DOI: 10.1007/s10140-003-0297-0]
- 14 Kuang LQ, Zhao DW, Cheng C, Wang Y. Prediction of Small Bowel Obstruction Caused by Bezoars Using Risk Factor Categories on Multidetector Computed Tomographic Findings. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6569103 [PMID: 27403434 DOI: 10.1155/2016/6569103]
- 15 Bini R, Quiriconi F, Tello A, Fusca M, Loddo F, Leli R, Addeo A. Phytobezoar in Meckel's diverticulum: A rare cause of small bowel obstruction. *Int J Surg Case Rep* 2012; 3: 161-163 [PMID: 22382033 DOI: 10.1016/j.ijscr.2012.01.006]
- 16 许琮, 黎培员, 覃华, 周琦, 赵秋. 内镜下钬激光碎石术治疗胃结石的临床疗效评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3277-3282 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i20.3277]
- 17 孟凡涛. 钬激光碎石术与传统术式治疗胃结石的临床比较. *中国中西医结合消化杂志* 2017; 25: 983-985

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719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.

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)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^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

