

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018年3月18日 第26卷 第8期 (Volume 26 Number 8)



8/2018

ISSN 1009-3079



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

基础研究

- 479 白藜芦醇对HSC-T6细胞NLRP3炎性体活化的影响
朱毅, 阙任辉, 李勇

临床研究

- 488 参苓白术散辅助治疗伴幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎的疗效及安全性分析
陈小云, 王维, 李杭
- 494 丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响
袁佳, 姚海芳, 胡佳艳
- 500 微波消融与腹腔镜肝切除术对肝血管瘤患者VAS及肝功能的影响
肖莉
- 506 基于Logistic、ROC分析直肠癌放化疗导致急性骨髓抑制的物理因素分析
李方圆, 朱鲁程, 周丽

文献综述

- 512 小鼠结直肠癌肝转移原位瘤模型
欧阳国庆, 潘光栋, 吴永融, 徐洪来

临床实践

- 518 干扰素 α 联合苦参素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效及对肝纤维化及免疫功能的影响
骆民军, 俞永江
- 524 超声应变率成像评估急性胰腺炎患者左心收缩功能及其与CTSI的相关性
史涛, 王喻, 李闯, 郑惟
- 530 HR-MRI在直肠癌术前分期中应用价值
宋杨
- 537 脑梗死患者消化系统护理的质量持续改进
王芳

消 息

- 499 《世界华人消化杂志》参考文献要求
505 《世界华人消化杂志》外文字符标准
523 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
529 《世界华人消化杂志》正文要求
536 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

夏时海, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 300162, 天津市东丽区成林道220号, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾中心消化内科. 擅长胰腺疾病的诊治和消化内镜技术, 主要从事急性慢性胰腺炎发病机制的基础研究. 现任中华医学会消化分会全国青年委员, 中国医师学会胰腺病分会全国委员, 中关村(泛亚)消化内镜技术创新战略联盟全国理事, 国家消化病临床研究中心(上海)专家组成员, 国家自然科学基金委消化系疾病评审专家, 中国人民解放军科学技术委员会消化分会委员, 天津市医学会消化分会委员等. 担任《中华胰腺病杂志》等核心期刊编委, *Pancreas*等英文期刊特约审稿人. 先后主持3项国家自然科学基金和3项省部级等十余项科研课题, 国内外核心期刊学术论文80余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2018-03-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

BASIC RESEARCH

- 479 Effects of resveratrol on activation of NLRP3 inflammasome in HSC-T6 cells
Zhu Y, Que RY, Li Y

CLINICAL RESEARCH

- 488 Clinical efficacy and safety of Shenling Baizhu powder as an adjunctive treatment for atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection
Chen XY, Wang W, Li H
- 494 Impact of timing of gastroscope insertion on anesthetic effect of intravenous propofol and sufentanil for painless gastroscopy
Yuan J, Yao HF, Hu JY
- 500 Effect of microwave ablation and laparoscopic hepatectomy on visual analogue scale score and liver function in patients with hepatic hemangiomas
Xiao L
- 506 Factors affecting acute myelosuppression induced by radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer
Li FY, Zhu LC, Zhou L

REVIEW

- 512 Orthotopic mouse models of colorectal cancer liver metastases
Ou-Yang GQ, Pan GD, Wu YR, Xu HL

CLINICAL PRACTICE

- 518 EInterferon α combined with oxymatrine injection for treatment of chronic viral hepatitis B: Efficacy and effect on hepatic fibrosis and immune function
Luo MJ, Yu YJ
- 524 Correlation of left ventricular systolic function evaluated by strain rate imaging with computed tomography severity index in patients with acute pancreatitis
Shi T, Wang Y, Li C, Zheng W
- 530 Value of high resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer
Song Y
- 537 Continuous improvement of nursing quality in patients with cerebral infarction and dyspepsia
Wang F

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi-Hai Xia, Professor, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Liver, Gallbladder, Pancreas and Spleen Center, Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College, 220 Chenglin Avenue, Dongli District, Tianjin 300162, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

白藜芦醇对HSC-T6细胞NLRP3炎性体活化的影响

朱毅, 阙任焯, 李勇

朱毅, 上海市嘉定区中医医院内一科 上海市 201800

阙任焯, 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脾胃病科
上海市 200082

李勇, 上海中医药大学附属上海市中医医院脾胃病科 上海市 200071

朱毅, 主治医师, 主要从事消化系统的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573775; 上海市卫生系统百人计划基金, No. XBR2013120.

作者贡献分布: 朱毅负责论文写作、实验研究及数据分析; 阙任焯负责论文修改、实验研究及数据分析; 李勇负责论文审核.

通讯作者: 李勇, 主任医师, 博士生导师, 200071, 上海市闸北区芷江中路274号, 上海中医药大学附属上海市中医医院脾胃病科.
liyong8256@126.com
电话: 021-65415910

收稿日期: 2018-01-14

修回日期: 2018-02-05

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-18

Effects of resveratrol on activation of NLRP3 inflammasome in HSC-T6 cells

Yi Zhu, Ren-Ye Que, Yong Li

Yi Zhu, First Department of Internal Medicine, Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201800, China

Ren-Ye Que, Department of Gastroenterology, Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China

Yong Li, Department of Gastroenterology, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573775; Shanghai Health System People Plan Fund, No. XBR2013120

Correspondence to: Yong Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 274 Zhijiang Middle Road, Zhabei District, Shanghai 200071, China. liyong8256@126.com

Received: 2018-01-14

Revised: 2018-02-05

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of resveratrol (Res) on the activation of nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in hepatic stellate cell (HSC)-T6 cells and to explore the anti-fibrotic mechanism of Res.

METHODS

Rat hepatic stellate cell (HSC) line HSC-T6 was used. HSC-T6 cells were seeded into cell culture plates with high glucose DMEM medium containing 10% fetal bovine serum for 24 h. Then, the cells were incubated with Res (4, 8, and 16 $\mu\text{mol/L}$) or acetylcysteine (NAC; 5 mmol/L) for 24 h. Oxidative stress (OS) was induced by exposure to hydrogen peroxide (H_2O_2 ; 0.2 mmol/L) for 4 h. MTT method was used to observe the effect of Res on HSC-T6 cell proliferation. ELISA was used to detect the contents of type I collagen (COL-I), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), interleukin (IL)-1 β , IL-18, malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD) in cell culture supernatant. Reactive oxygen species (ROS) production was measured with a fluorescence microplate reader following staining with DCFH-DA probe. Western blot analysis was used to detect the expression of alpha-smooth muscle actin (α -SMA), NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein (ASC), and cysteinyl aspartate specific proteinase 1 (caspase 1) in HSC-T6 cells.

RESULTS

Compared with control cells, Res at concentrations from 4 μmol/L to 64 μmol/L significantly suppressed the proliferation of HSC-T6 cells. Compared with control cells, OS induction significantly increased the proliferation of HSC-T6 cells, the contents of COL-1, TGF-β1, MDA, IL-1β, and IL-18 in cell culture supernatant, intracellular ROS production, and the protein expression of α-SMA, NLRP3, ASC, and caspase 1-p10 ($P < 0.01$), but decreased the content of SOD in cell culture supernatant ($P < 0.01$). Compared with the OS group, treatment with low-, medium-, or high-dose Res or positive control NAC significantly decreased the proliferation of HSC-T6 cells, the contents of COL-1, TGF-β1, MDA, IL-1β, and IL-18 in cell culture supernatant, intracellular ROS production, and the protein expression of α-SMA, NLRP3, ASC, and caspase 1-p10 ($P < 0.01$), but increased the content of SOD in cell culture supernatant ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Res could suppress the proliferation and activation of HSC-T6 cells *via* down-regulation of ROS-NLRP3 inflammasome signaling.

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

Key Words: Resveratrol; Hepatic fibrosis; Hepatic stellate cell; Nod-like receptor protein 3 inflammasome

Zhu Y, Que RY, Li Y. Effects of resveratrol on activation of NLRP3 inflammasome in HSC-T6 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 479-487 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/479.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i8.479>

摘要

目的

研究白藜芦醇(resveratrol, Res)对肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)-T6细胞内Nod样受体蛋白3(nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性体活化的影响,探讨Res抗肝纤维化的作用机制,为Res的临床应用提供理论依据。

方法

体外培养大鼠HSC系HSC-T6,细胞用含10%胎牛血清的DMEM高糖培养基培养种板,细胞贴壁后加入Res(4、8、16 μmol/L)或乙酰半胱氨酸(5 mmol/L)孵育24 h.随后加入过氧化氢(0.2 mmol/L)孵育4 h制作氧化应激模型.采用MTT法检测细胞增殖水平.ELISA法检测细胞培养上清液中的I型胶原(collagen type 1, COL-1)、转化生长因子(transforming growth factor β1, TGF-β1)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-18、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧

化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量.荧光酶标仪检测细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量. Western blot法检测细胞α-平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin, α-SMA)、NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)、caspase1的表达。

结果

与对照组比较, Res在浓度范围4-64 μmol/L对HSC-T6细胞均有显著的抑制效应($P < 0.01$).与对照组比较,氧化应激模型组细胞增殖率,细胞上清液中COL-1、TGF-β1、MDA、IL-1β、IL-18含量,细胞内ROS产量及α-SMA、NLRP3、caspase1-p10蛋白表达均呈显著增高趋势($P < 0.01$);细胞上清液中SOD含量呈明显下降趋势($P < 0.01$).与模型组比较, Res低、中、高剂量及阳性对照药NAC均可显著抑制HSC-T6细胞增殖率,减少细胞上清液中COL-1、TGF-β1、MDA、IL-1β、IL-18含量,细胞内ROS产量及α-SMA、NLRP3、ASC、caspase1-p10蛋白表达($P < 0.01$);显著提高细胞上清液中SOD的含量($P < 0.01$).

结论

Res能够通过调节ROS-NLRP3炎性体通路抑制HSC-T6细胞的增殖与活化。

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

关键词: 白藜芦醇; 肝纤维化; 肝星状细胞; NLRP3炎性体

核心提要: 本文在既往研究证实白藜芦醇(resveratrol, Res)抗氧化应激作用的基础上,通过观察Res对活性氧(reactive oxygen species, ROS)下游Nod样受体蛋白3(nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性体活化的影响,在细胞水平初步发现其抑制肝星状细胞的作用的机制与抑制ROS活化的NLRP3炎性体相关。

朱毅, 阙任焯, 李勇. 白藜芦醇对HSC-T6细胞NLRP3炎性体活化的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(8): 479-487 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/479.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i8.479>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是因各种致病因素所致的慢性肝损伤经反复修复,过度创伤愈合的应答过程,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝脏内过度生成与异常沉积,最终引起肝脏结构和功能异常改变的一种病理变化.肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是HF形成过程中起主要作用的细胞,而氧化应激

是HSC激活的重要因素之一。目前认为HF仍是一个可逆的病理过程, 因此早期诊断, 早期药物干预, 可有效防止HF向肝硬化的发展。

Nod样受体蛋白3(nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性体是由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和炎性半胱天冬酶-1(caspase-1)组成, 在细胞质内发挥外源性微生物或内源性危险信号感受器的作用。NLRP3炎性体通过激活caspase-1, 促进白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-18促炎因子的加工和成熟而发挥生物学效应^[1]。目前已有研究证实NLRP3炎性体参与了HF的发生发展过程^[2]。

白藜芦醇(resveratrol, Res)是提取自中药虎杖的一种主要有效成分, 目前研究表明, 其具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、保肝利胆、保护心血管等多种药理作用^[3]。但目前对其抗纤维化的相关分子机制仍未能完全明确, 故本研究旨在深入研究Res对HSC-T6活化的影响及其作用机制与NLRP3炎性体的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 大鼠HSC株HSC-T6细胞由上海第二军医大学长征医院消化科惠赠, 其表型为活化的HSC。Res购于中国药品生物制品检定所, 批号111535-201703, 纯度 $\geq 99\%$; 乙酰半胱氨酸购自美国Sigma公司, 批号: D0005215; 大鼠I型胶原(collagen type 1, COL-1)、转化生长因子(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、IL-1 β 、IL-18 ELISA试剂盒, 上海西唐生物有限公司产品, 批号: 201707; NLRP3一抗(兔抗大鼠IgG多克隆抗体), Santa Cruz公司, 批号: k1814; ASC一抗(兔抗大鼠IgG多克隆抗体), Santa Cruz公司, 批号: k0515; caspase1一抗(兔抗大鼠IgG多克隆抗体), Santa Cruz公司, 批号: b2615; ECL化学发光试剂盒, 批号: 1115702, 美国Millipore公司; DMEM高糖培养基, 批号: NZH1209, 美国Thermo Scientific公司; 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS), 批号: A10106-0455, 奥地利PAA公司; 牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA), 批号: 201705, 美国Amresco公司; 蛋白质分子量预染Marker, Pierce公司产品, 批号: 27681; 山羊抗兔HRP标记二抗, Cell Signaling公司产品, 批号: 8176; ROS检测试剂盒, 南京建成生物科技有限公司产品, 批号: E004。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HSC-T6细胞用含有10%热灭活胎牛血清的DMEM完全培养基在37℃、体积分数为50 ml/L CO₂、完全饱和湿度条件下常规培养, 每48 h更换培养基, 细胞生长铺满培养瓶底80%后, 用0.25%胰蛋白酶联合0.02%

EDTA消化传代, 实验选用对数生长期细胞^[4]。

1.2.2 MTT检测: 取对数生长期的大鼠HSC-T6, 常规消化、制备单细胞悬液, 接种于96孔培养板中, $1 \times 10^4/100 \mu\text{L}/\text{孔}$, 另设细胞空白对照组及单纯培养液本底组; 细胞铺板24 h后, 每孔加入完全培养基配制的药物, 每个浓度设6个复孔, 空白对照组加入等体积的三联液; 分别继续培养24 h; 加入5 mg/mL的MTT试剂, $10 \mu\text{L}/\text{孔}$, 37℃孵育4 h; 弃孔内上清, 加入DMSO溶剂, $150 \mu\text{L}/\text{孔}$; 37℃恒温摇床中震荡10 min, 使沉淀充分溶解后, 置于酶标仪上测定490 nm波长吸光度OD值, 按以下公式计算增殖率: 增殖率 = (实验组OD值-本底组OD值)/(对照组OD值-本底组OD值) $\times 100\%$ ^[5]。

1.2.3 ELISA检测: 取对数生长期的HSC-T6细胞, 接种于96孔培养板中, $1 \times 10^4/200 \mu\text{L}/\text{孔}$; 24 h后分别采用Res、乙酰半胱氨酸预处理, 24 h后加入过氧化氢(0.2 mmol/L)制作氧化应激模型^[6], 4 h后收获上清, 冻存于-20℃, 待测; 按照试剂盒说明检测^[4]。

1.2.4 ROS检测: 将按上述处理的细胞在氧化应激处理结束后, 加入DCFH-DA探针($10 \mu\text{mol}/\text{L}$)处理半小时后, 弃去培养液, PBS洗涤细胞3次后用胰酶消化细胞, 离心1000 r/min, 5 min, 取沉淀, 用PBS重悬细胞后使用荧光酶标仪检测, 激发波长500 nm, 发射波长525 nm。

1.2.5 Western blot检测: 将药物处理后的细胞弃去培养液, PBS洗涤细胞3次后, 将6孔板置于冰上。向培养板中加入150 μL 细胞裂解液(含蛋白酶抑制剂1:100), 置于摇床上30 min(冰上), 用细胞刮刀将细胞刮下后, 将细胞悬液移入EP管内, 超声, 离心12000 r/min, 20 min, 取上清。按照1:4体积比加入5 \times loading buffer, 100℃水浴10 min, 使蛋白变性。分装, -20℃保存备用。配制PAGE胶, 分离胶的浓度为8%, 积层胶为5%。上样10 μL 预染的SDS-GAGE蛋白分子量marker, 以确定所检测蛋白带的位置。初始电压为80 V, 溴酚蓝电泳至积层胶和分离胶分界面后加大至120 V, 至凝胶底部时停止电泳。将蛋白从SDS-PAGE胶上转移至相同大小的NC膜(Millipore公司)上, 转膜条件为电压100 V, 90 min。使用5%的脱脂奶粉封闭1-2 h后, 加入按比例稀释的一抗, 4℃过夜, 使用TBST洗膜以后, 加入二抗, 即1:1000稀释的山羊抗小鼠或兔抗体(Cell Signaling, 室温慢摇1 h, TBST洗膜后, 在条带上滴加100 μL 的荧光液, 使用ChemiDoc TMXRS+凝胶成像分析系统进行半定量分析, 以积分光密度值(integral optical density, IOD)表示, 以目的蛋白/内参蛋白表示蛋白表达的相对水平^[4]。

统计学处理 数据均用mean \pm SD表示, 采用SPSS23.0软件用one way-ANOVA进行处理, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

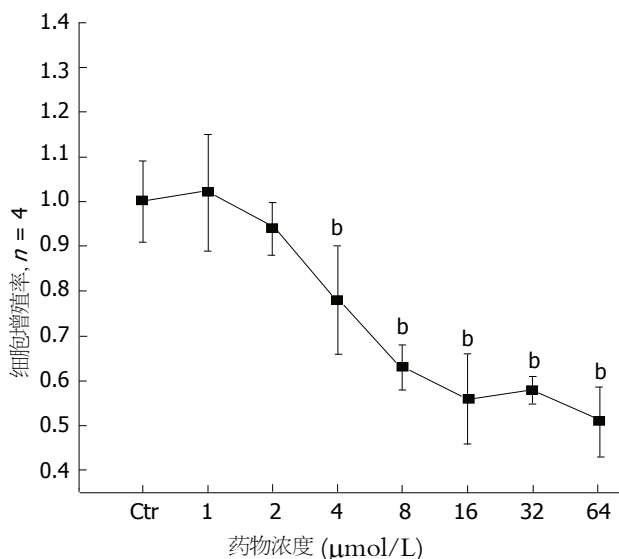


图 1 白藜芦醇对HSC-T6细胞增殖的影响。^b $P < 0.01$ 与对照组相比。

2 结果

2.1 Res对HSC-T6细胞增殖的影响 本次实验中, 我们首先采用MTT法观察Res从浓度1-64 $\mu\text{mol/L}$ 范围内, 药物对HSC-T6细胞增殖的抑制效应, 以筛选合适的药物浓度进行下一步实验。结果表明, Res在浓度范围4-64 $\mu\text{mol/L}$ (4 $\mu\text{mol/L}$ Res 0.78 \pm 0.12, 8 $\mu\text{mol/L}$ Res 0.63 \pm 0.05, 16 $\mu\text{mol/L}$ Res 0.56 \pm 0.10, 32 $\mu\text{mol/L}$ Res 0.58 \pm 0.03, 64 $\mu\text{mol/L}$ Res 0.51 \pm 0.08 vs Ctr 1.00 \pm 0.09)对HSC-T6细胞均有显著的抑制效应, 与对照组比较具有统计学差异($P < 0.01$, 图1)。且Res浓度从16 $\mu\text{mol/L}$ 起, 药物对细胞增殖的抑制效果并不随浓度的增加而提高。因此, 在后续实验中, 我们选取4、8、16 $\mu\text{mol/L}$ 三个浓度观察Res对HSC-T6抑制作用的机制。

2.2 Res对氧化应激诱导HSC-T6增殖与活化的影响 结果显示, 经氧化应激诱导后, HSC-T6细胞增殖率明显提高(OS 1.78 \pm 0.23 vs Ctr 1.00 \pm 0.07)(图2A), 细胞活化相关指标COL-1(OS 212.45 \pm 20.09 vs Ctr 130.78 \pm 8.76)(图2B)、TGF- β 1(OS 1012.49 \pm 67.16 vs Ctr 296.38 \pm 22.07)(图2C)及 α -SMA蛋白(OS 2.53 \pm 0.23 vs Ctr 1.00 \pm 0.05)(图2D, E)表达明显增多, 与对照组比较具有统计学差异($P < 0.01$)。Res呈剂量依赖性抑制氧化应激诱导的HSC-T6细胞增殖与活化(增殖率: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 1.49 \pm 0.13, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 1.22 \pm 0.14, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 1.09 \pm 0.18 vs OS 1.78 \pm 0.23)(COL-1: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 177.37 \pm 20.84, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 161.93 \pm 25.71, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 129.28 \pm 12.04 vs OS 212.45 \pm 20.09)(TGF- β 1: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 749.82 \pm 59.95, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 575.93 \pm 48.34, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 306.74 \pm 21.18 vs OS 1012.49 \pm 67.16)(α -SMA: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 1.86 \pm 0.18, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 1.47 \pm 0.16, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 1.08 \pm 0.13 vs OS 2.53 \pm 0.23),

与模型组比较, 均具有统计学差异($P < 0.01$)。阳性对照组(NAC)与模型组比较亦具有显著的抑制作用($P < 0.01$)(增殖率: NAC 1.06 \pm 0.09 vs OS 1.78 \pm 0.23)(COL-1: NAC 134.49 \pm 9.67 vs OS 212.45 \pm 20.09)(TGF- β 1: NAC 287.88 \pm 24.58 vs OS 1012.49 \pm 67.16)(α -SMA: NAC 1.19 \pm 0.06 vs OS 2.53 \pm 0.23)。

2.3 Res对活化的HSC-T6细胞中ROS、MDA及SOD的影响 结果显示, 经氧化应激诱导后, HSC-T6细胞内ROS含量明显提高(OS 44.98 \pm 4.21 vs Ctr 16.86 \pm 2.17)(图3A), 细胞上清液中脂质过氧化终产物MDA含量(OS 0.272 \pm 0.014 vs Ctr 0.141 \pm 0.021)(图3B)明显提高, 抗氧化指标SOD活性(OS 0.042 \pm 0.006 vs Ctr 0.123 \pm 0.015)(图3C)明显下降, 与对照组比较具有统计学差异($P < 0.01$)。Res呈剂量依赖性抑制过氧化氢诱导的HSC-T6细胞氧化应激状态(ROS: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 35.56 \pm 2.05, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 23.82 \pm 2.66, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 18.74 \pm 1.46 vs OS 44.98 \pm 4.21)(MDA: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 0.228 \pm 0.016, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 0.174 \pm 0.012, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 0.146 \pm 0.008 vs OS 0.272 \pm 0.014)(SOD: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 0.068 \pm 0.006, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 0.095 \pm 0.004, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 0.122 \pm 0.010 vs OS 0.042 \pm 0.006), 与模型组比较, 均具有统计学差异($P < 0.01$)。NAC与模型组比较亦具有显著的抑制作用($P < 0.01$)(ROS: NAC 16.90 \pm 1.22 vs OS 44.98 \pm 4.21)(MDA: NAC 0.150 \pm 0.010 vs OS 0.272 \pm 0.014)(SOD: 0.117 \pm 0.008 vs OS 0.042 \pm 0.006)。

2.4 Res对活化的HSC-T6细胞中NLRP3炎性体的影响 结果(图4A)显示, 经氧化应激诱导后, HSC-T6细胞内NLRP3(OS 1.97 \pm 0.25 vs Ctr 1.00 \pm 0.14)(图4B)、ASC(OS 2.36 \pm 0.19 vs Ctr 1.00 \pm 0.06)(图4C)、caspase-p10(OS 3.62 \pm 0.28 vs Ctr 1.00 \pm 0.09)(图4D)蛋白表达明显提高, 细胞上清液中IL-1 β (OS 126.77 \pm 9.75 vs Ctr 48.69 \pm 3.16)(图4E)和IL-18(OS 299.84 \pm 34.18 vs Ctr 164.32 \pm 10.66)(图4F)含量明显增多, 与对照组比较具有统计学差异($P < 0.01$)。Res呈剂量依赖性抑制活化HSC-T6细胞内NLRP3炎性体及其下游效应因子的表达(NLRP3: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 1.74 \pm 0.16, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 1.42 \pm 0.08, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 1.21 \pm 0.17 vs OS 1.97 \pm 0.25)(ASC: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 1.88 \pm 0.22, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 1.60 \pm 0.06, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 1.25 \pm 0.08 vs OS 2.36 \pm 0.19)(caspase-10: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 2.77 \pm 0.32, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 2.29 \pm 0.24, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 1.64 \pm 0.12 vs OS 3.62 \pm 0.28)(IL-1 β : Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 97.45 \pm 6.38, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 76.63 \pm 7.52, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 46.31 \pm 3.19 vs OS 126.77 \pm 9.75)(IL-18: Res 4 $\mu\text{mol/L}$ 253.59 \pm 24.47, Res 8 $\mu\text{mol/L}$ 219.73 \pm 23.81, Res 16 $\mu\text{mol/L}$ 178.25 \pm 12.39 vs OS 299.84 \pm 34.18), 与模型组比较, 均具有统计学差异($P < 0.01$)。NAC与模型组比较亦具有显著的抑制作用($P < 0.01$)(NLRP3: NAC 1.29 \pm 0.11 vs OS 1.97 \pm 0.25)(ASC: NAC 1.21 \pm 0.14 vs OS 2.36 \pm

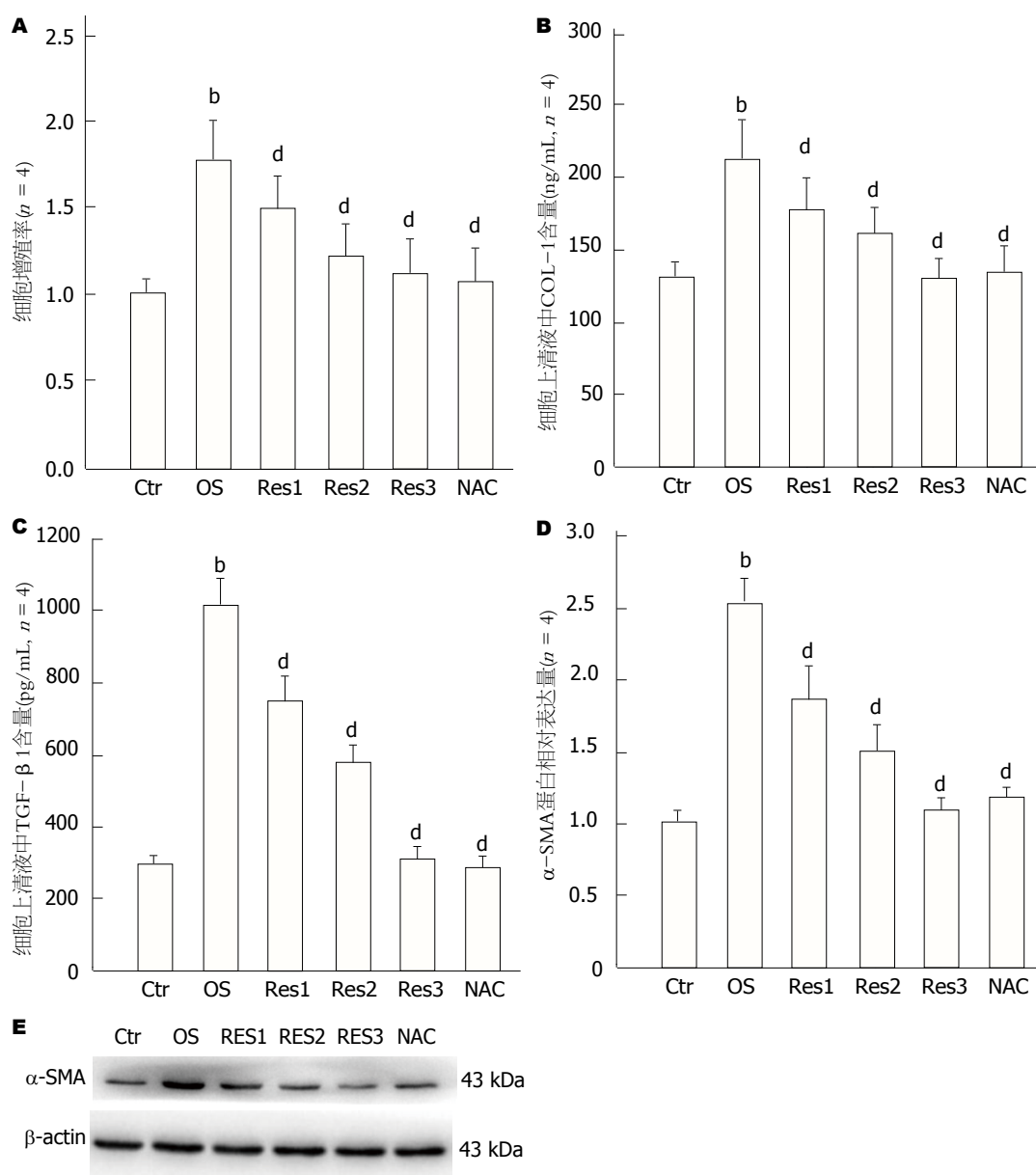


图 2 白藜芦醇对氧化应激诱导HSC-T6增殖与活化的影响. A: 细胞增殖率; B: 细胞上清液中COL-1蛋白含量; C: 细胞上清液中TGF-β1蛋白含量; D: HSC-T6细胞中α-SMA蛋白表达水平; E: Western bolt结果. ^b*P*<0.01与对照组相比; ^d*P*<0.01与模型组相比. Ctr: 对照组; OS: 模型组; Res1: 白藜芦醇(4 μmol/L); Res2: 白藜芦醇(8 μmol/L); Res3: 白藜芦醇(16 μmol/L); NAC: 乙酰半胱氨酸(5 mmol/L).

0.19)(caspase1-p10: NAC 1.48 ± 0.08 vs OS 3.62 ± 0.28)(IL-1β: NAC 55.14 ± 4.46 vs OS 126.77 ± 9.75)(IL-18: NAC 173.98 ± 15.92 vs OS 299.84 ± 34.18). Pro-caspase-1蛋白表达各组间均无显著差异(*P*>0.05).

3 讨论

HF是严重威胁人类健康疾病之一肝硬化的发病重要环节. 多种致病因素诸如病毒、细菌、寄生虫、化学毒物、药物、酒精、自身免疫等都能引起肝脏炎症的发生致肝细胞的受损, 在多因素参与下导致HF的发生, 甚至进展为肝硬化. HF是一个动态的病理过程, 及早干预炎症-肝细胞损伤-HF-肝硬化的进程, 打破肝硬化发生发展

的这条“死亡链”成为肝病研究领域的难点与热点.

NLRP3炎性体是一类相对分子质量约为700000的大分子蛋白复合体, 由NLRP3、ASC和caspase-1组成, 在细胞质内发挥外源性微生物或内源性危险信号感受器的作用. NLRP3炎性体通过激活caspase-1, 促进IL-1β和IL-18促炎因子的加工和成熟而发挥生物学效应, 参与机体的固有免疫反应, 并且介导宿主细胞形成细胞膜微孔导致细胞肿胀和渗透性溶解, 形成一种介于坏死和凋亡(apoptosis)之间的细胞死亡形式, 称为“pyroptosis”^[1]. 与凋亡不同, pyroptosis依赖于caspase1的激活, 其特征为细胞膜上形成微孔和囊泡, 细胞肿胀、破裂, 分泌促炎症反应细胞因子和释放细胞质成分至细胞外而引起炎症

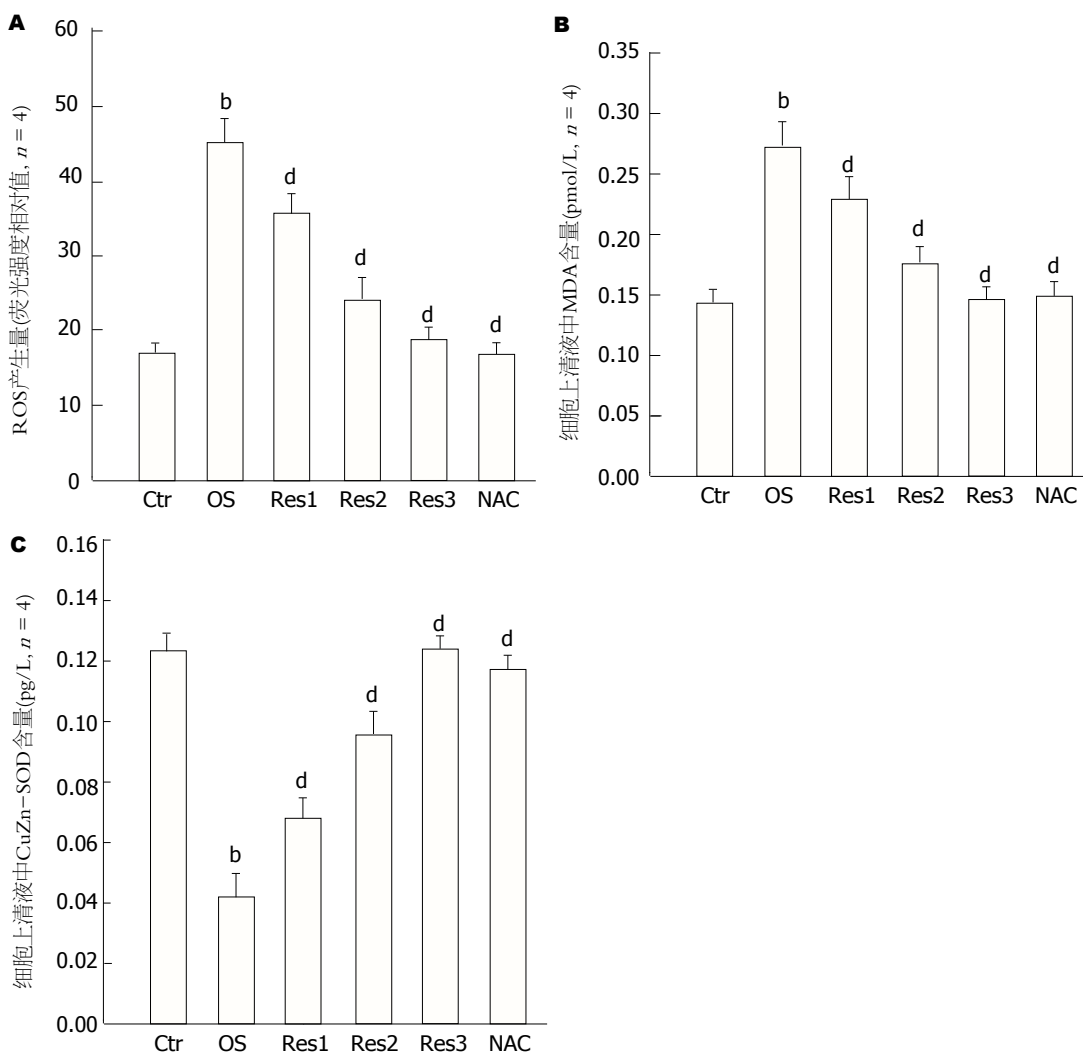


图 3 白藜芦醇对活化的HSC-T6细胞中ROS、MDA及SOD的影响. A: 细胞内ROS荧光强度; B: 细胞上清液中MDA含量; C: 细胞上清液中CuZn-SOD含量. ^bP<0.01与对照组相比; ^dP<0.01与模型组相比. Ctrl: 对照组; OS: 模型组; Res1: 白藜芦醇(4 μmol/L); Res2: 白藜芦醇(8 μmol/L); Res3: 白藜芦醇(16 μmol/L); NAC: 乙酰半胱氨酸(5 mmol/L).

反应, 是促炎症反应的细胞程序性死亡方式. 目前有研究发现, 在非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、肝脏缺血再灌注损伤、药物性肝损伤及HF^[7-12]等慢性肝脏疾病的发生发展过程中都存在有NLRP3炎性体的激活. 这是否意味着在肝炎-肝细胞损伤-HF的演变过程中, NLRP3炎性体活化持续存在? 近期发表在*Hepatology*上的文献[2]报道, NLRP3转基因小鼠肝脏中存在着炎症-损伤-纤维化的演变过程. NLRP3炎性体活化似乎是肝脏炎症、损伤、纤维化的共同致病机制.

HF的进展过程是肝脏中多种细胞综合作用的结果. 传统的观点认为, HSC的激活是纤维化发生、发展的中心环节. 正常情况下HSC处于静止状态, 他在肝脏中的生理功能主要有参与维生素A的代谢, 储存脂肪的功能, HSC的胞浆中含有类视黄醇物质的脂滴, 是维生素A的主要储存处, HSC还有调节血管和肝窦血流的作用. 在病理条件下如肝脏受到物理、化学及病毒感染生物因素的

刺激时, HSC增殖并激活, 转变为“肌成纤维细胞”, 表达α-SMA、合成ECM, 导致纤维化的发生发展. 而肝细胞的受损及库普弗细胞的激活所释放的生长因子、炎症因子、活性氧自由基等是激活HSC的关键因素^[13,14]. 研究发现^[2,13], NLRP3炎性体在肝脏多种细胞中都有表达, 在库普弗细胞和窦内皮细胞中表达最多, 其次是门脉周围的肌成纤维细胞和HSC, 而在原代肝细胞中几乎不表达. 然而从胆总管结扎诱导的HF大鼠肝细胞中, 却发现NLRP3的表达明显增加; 另外, 使用LPS及H₂O₂激活HSC后NLRP3的表达亦会显著增加. 这也充分说明在炎症加重肝损伤和HF的同时, 在细胞水平不仅仅有巨噬细胞NLRP3的活化, 肝细胞及HSC中NLRP3的活化也参与了这一过程. 然而, NLRP3的活化是如何加重HF进程的, 是否与促进HSC的活化相关, 至今并未有相关文献报道.

众所周知, ROS的产生是机体或细胞内氧自由基的产生与清除失衡所导致的, 他在肝炎-肝损伤-HF过程中

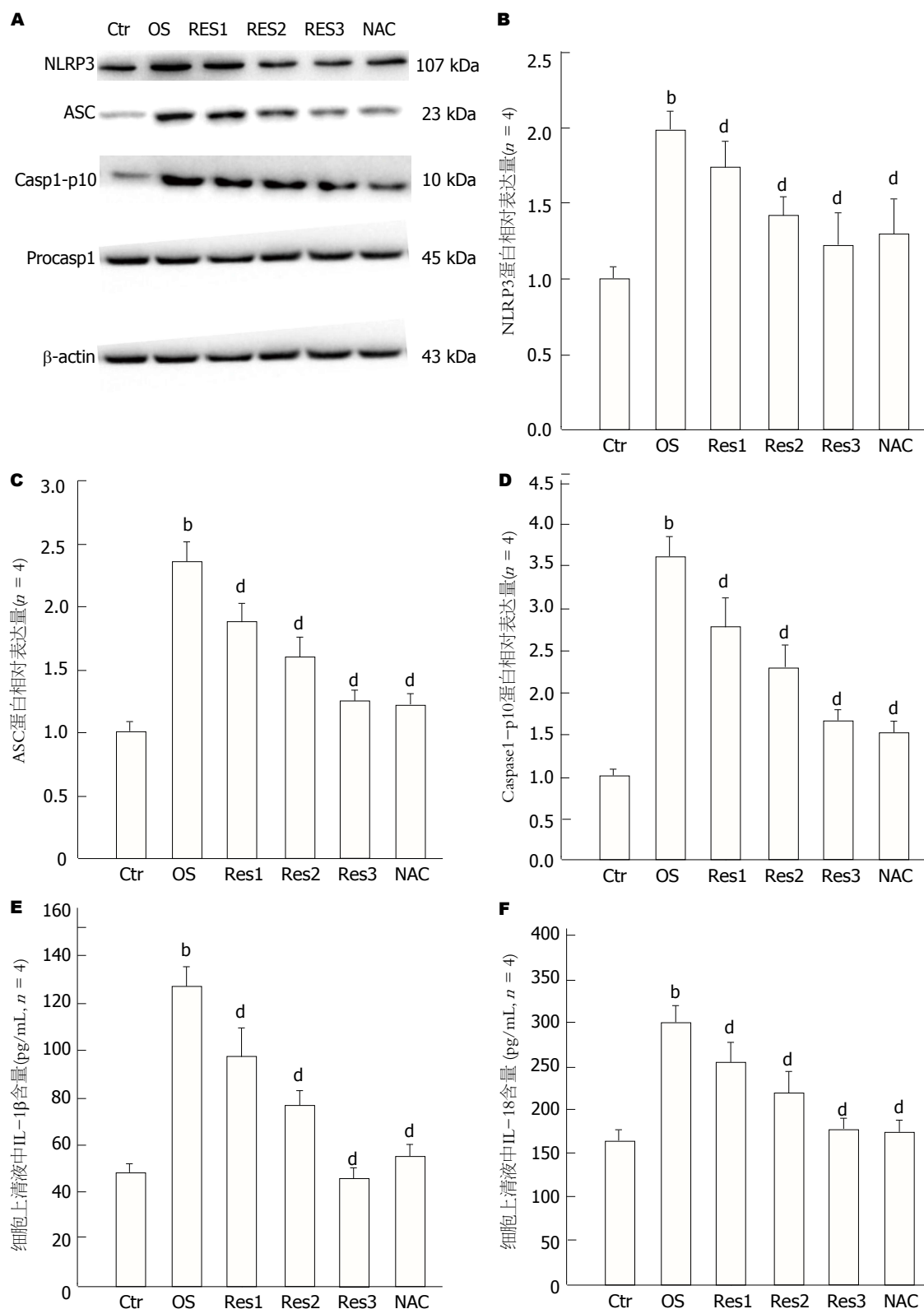


图 4 白藜芦醇对活化的HSC-T6细胞中NLRP3炎性体通路的影响. A: Western blot结果; B: NLRP3蛋白表达; C: ASC蛋白表达; D: Casp1-p10蛋白表达; E: 细胞上清液中IL-1β含量; F: 细胞上清液中IL-18含量. ^bP<0.01与对照组相比; ^dP<0.01与模型组相比. Ctrl: 对照组; OS: 模型组; Res1: 白藜芦醇(4 μmol/L); Res2: 白藜芦醇(8 μmol/L); Res3: 白藜芦醇(16 μmol/L); NAC: 乙酰半胱氨酸(5 mmol/L).

始终存在并且扮演了十分重要的角色. 目前实验证实^[15], ROS作为细胞的第二信使参与了对NLRP3炎性体活化过程的调节, 并且抑制ROS的产生能够有效的减少活化

的NLRP3. 因此, ROS被认为是NLRP3炎性体活化的关键上游效应因子. 然而, 机体内ROS的来源途径很多, 主要有线粒体途径与NADPH氧化酶途径. 研究证实线粒体

来源的ROS对NLRP3的激活具有诱导作用, 而非NADPH氧化酶途径来源^[16]. 目前线粒体ROS激活NLRP3炎性体的过程已被许多动物模型(结肠炎、间质性肾炎)^[17,18], 及细胞模型(巨噬细胞、支气管上皮细胞)^[19,20]等所证实. 然而, 在HF模型中是否也能够复制出相同的线粒体ROS-NLRP3通路, 肝细胞、HSC中是否也存在同样的线粒体ROS-NLRP3途径, 目前未见报道. 本次研究采用过氧化氢诱导HSC-T6细胞氧化应激模型, 再次证实ROS能够活化HSC-T6细胞中NLRP3炎性体及其下游效应分子, 初步证实HSC-T6细胞中NLRP3炎性体活化对HF进展具有促进作用. 但肝脏中激活NLRP3的ROS是否为线粒体来源仍需实验进一步证实.

中医药在抗HF方面具有独特优势. 大量的临床实践和实验研究表明, 一些中药复方、单味中药及中药单体已经被证实抗HF疗效肯定, 不良反应少. Res是提取自中药虎杖的主要活性成分, 具有显著的抗氧化应激作用^[21]. 现代研究表明, 在整体水平, Res对四氯化碳、DMN、TAA等药物诱导的大鼠慢性HF均具有显著的改善作用, 可以明显降低血清中ALT、AST活性, 以及肝组织中羟脯氨酸及胶原化程度, 在一定程度上阻止或逆转HF的进程^[22-25]. 在细胞水平, Res可以显著抑制HSC的增殖与活化, 阻止HSC转化为活化的肌成纤维细胞, 抑制其分泌胶原, 减少细胞外基质的生成, 从而改善纤维化^[26]. 有研究认为, 其抗HSC的机制与其抗氧化应激的作用相关^[27]. 亦有学者认为, Res是通过抑制Notch信号通路来调节HSC的活化^[28]. 另外, 通过调节细胞内NF- κ B及PI3K/Akt信号通路亦已被初步证实与Res的抗HF药理作用有关^[29]. 本此研究中我们发现Res能够通过其抗氧化应激作用抑制其下游NLRP3炎性体活化, 从而达到抑制HSC-T6细胞增殖及活化的作用, 推测该作用可能是Res抗HF的机制之一, 但尚需动物实验证实. 白藜芦醇具有多途径对靶点防治HF的药理作用, 但仍需要进一步深入研究, 从而为其在临床上的应用推广提供可靠的实验依据.

文章亮点

实验背景

白藜芦醇(resveratrol, Res)是提取自中药虎杖的主要活性成分, 其在体内外均具有显著的抗肝纤维化作用. 有研究表明, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)所致的Nod样受体蛋白3(nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎性体活化可能参与肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)的整个形成过程. 然而, 目前有关Res是否能通过抑制NLRP3炎性体调节肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)-T6细胞的增殖与活化暂未见相关报道. 故本研究旨在深入研究Res对HSC-T6活化的影响及其作用机制与NLRP3炎性体的关系.

实验动机

目前对Res抗HF的机制研究较少, 而Res已被证实为疗效明确的抗HF药物, 故而, 本次是实验通过研究Res对HSC-T6增殖与活化的影响及其作用机制与NLRP3炎性体的关系. 初步探讨其分子机制及药物靶点, 为其在临床上的应用推广提供可靠的实验依据.

实验目标

本次实验拟初步证实Res对HSC-T6细胞的增殖与活化的抑制作用与其调节ROS-NLRP3炎性体活化有关. 本研究初步明确了Res抗HSC的分子机制, 为进一步深化研究Res的药理学机制, 为中医药现代化研究作出了一定的贡献.

实验方法

本次实验通过体外培养大鼠HSC系HSC-T6, 采用过氧化氢制作氧化应激模型, Res低、中、高浓度进行药物干预, 乙酰半胱氨酸作为阳性对照药物. 实验中涉及MTT、ELISA、荧光酶标仪、Western blot等检测技术, 实现对HSC-T6细胞增殖活化、氧化应激及NLRP3炎性体等相关指标的检测.

实验结果

本次实验基本完成预期目标. 结果发现, Res能够呈剂量依赖性抑制过氧化氢诱导的HSC-T6细胞增殖及活化过程, 并且能够抑制细胞氧化应激及其下游NLRP3炎性体活化. 研究结果完善了Res抗HSC的药理学作用机制.

实验结论

本次研究发现Res对HSC-T6细胞的增殖活化的抑制作用可能与其抑制ROS活化的NLRP3炎性体有关. 通过总结既往Res抗氧化应激作用的研究, 进一步对其下游NLRP3炎性体展开研究, 不仅对ROS活化NLRP3炎性体这一理论重新在HSC中得以证实, 而且发现抑制ROS-NLRP3可能是Res的重要分子机制, 为Res作为临床抗HF药物的应用推广提供可靠的实验依据.

展望前景

本次研究由于受经费及实验条件限制, 仅初步完成细胞水平有关实验, 对于动物水平的相关研究仍需进一步完善. 目前已有研究表明, 细胞自噬能够负调控ROS-NLRP3炎性体活化, 因此, 采用自噬检测相关技术, 进一步研究自噬在HSC中是否可以调节ROS-NLRP3炎性体将会是未来本课题组的重点研究方向.

4 参考文献

- 1 Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation

- during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1812-1825 [PMID: 16824040 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00751.x]
- 2 Wree A, Eguchi A, McGeough MD, Pena CA, Johnson CD, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice. *Hepatology* 2014; 59: 898-910 [PMID: 23813842 DOI: 10.1002/hep.26592]
 - 3 林家禾. 白藜芦醇对大鼠肝纤维化的防治及相关机制的研究. 广州: 广州中医药大学, 2009
 - 4 林柳兵, 阙任焯, 刘进镨, 沈艳婷, 陶智会, 李勇. 柴胡皂苷d对活化的HSC-T6细胞MMP-1、TIMP-1表达的影响及其分子机制. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1159-1165
 - 5 林柳兵, 刘进镨, 阙任焯, 沈艳婷, 陶智会, 李勇. 柴胡皂苷d对肝星状细胞ER α 和ER β mRNA水平的调节. *中药药理与临床* 2016; 34: 35-39 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyy1.2016.01.010]
 - 6 Que R, Shen Y, Ren J, Tao Z, Zhu X, Li Y. Estrogen receptor- β -dependent effects of saikosaponin-d on the suppression of oxidative stress-induced rat hepatic stellate cell activation. *Int J Mol Med* 2018; 41: 1357-1364 [PMID: 29286085 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3349]
 - 7 Vandannagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17: 179-188 [PMID: 21217695 DOI: 10.1038/nm.2279]
 - 8 Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-144 [PMID: 21488066 DOI: 10.1002/hep.24341]
 - 9 Petrasek J, Bala S, Csak T, Lippai D, Kodys K, Menashy V, Barrieau M, Min SY, Kurt-Jones EA, Szabo G. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 3476-3489 [PMID: 22945633 DOI: 10.1172/JCI60777]
 - 10 Zhu P, Duan L, Chen J, Xiong A, Xu Q, Zhang H, Zheng F, Tan Z, Gong F, Fang M. Gene silencing of NALP3 protects against liver ischemia-reperfusion injury in mice. *Hum Gene Ther* 2011; 22: 853-864 [PMID: 21128730 DOI: 10.1089/hum.2010.145]
 - 11 Williams CD, Antoine DJ, Shaw PJ, Benson C, Farhood A, Williams DP, Kanneganti TD, Park BK, Jaeschke H. Role of the Nalp3 inflammasome in acetaminophen-induced sterile inflammation and liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 252: 289-297 [PMID: 21396389 DOI: 10.1016/j.taap.2011.03.001]
 - 12 Girardin SE. Knocking in the NLRP3 inflammasome. *Immunity* 2009; 30: 761-763 [PMID: 19538926 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.06.001]
 - 13 Kusano KF, Pola R, Murayama T, Curry C, Kawamoto A, Iwakura A, Shintani S, Ii M, Asai J, Tkebuchava T, Thorne T, Takenaka H, Aikawa R, Goukassian D, von Samson P, Hamada H, Yoon YS, Silver M, Eaton E, Ma H, Heyd L, Kearney M, Munger W, Porter JA, Kishore R, Losordo DW. Sonic hedgehog myocardial gene therapy: tissue repair through transient reconstitution of embryonic signaling. *Nat Med* 2005; 11: 1197-1204 [PMID: 16244652 DOI: 10.1038/nm1313]
 - 14 Williams JA. Hedgehog and spinal cord injury. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9: 1137-1145 [PMID: 16300466 DOI: 10.1517/14728222.9.6.1137]
 - 15 Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 229-265 [PMID: 19302040 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132715]
 - 16 Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011; 469: 221-225 [PMID: 21124315 DOI: 10.1038/nature09663]
 - 17 Guo W, Liu W, Jin B, Geng J, Li J, Ding H, Wu X, Xu Q, Sun Y, Gao J. Asiatic acid ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via suppressing mitochondria-mediated NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol* 2015; 24: 232-238 [PMID: 25523461 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.12.009]
 - 18 Liu D, Xu M, Ding LH, Lv LL, Liu H, Ma KL, Zhang AH, Crowley SD, Liu BC. Activation of the Nlrp3 inflammasome by mitochondrial reactive oxygen species: a novel mechanism of albumin-induced tubulointerstitial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 57: 7-19 [PMID: 25281528 DOI: 10.1016/j.biocel.2014.09.018]
 - 19 Ding Z, Liu S, Wang X, Dai Y, Khaidakov M, Deng X, Fan Y, Xiang D, Mehta JL. LOX-1, mtDNA damage, and NLRP3 inflammasome activation in macrophages: implications in atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 619-628 [PMID: 24776598 DOI: 10.1093/cvr/cvu114]
 - 20 Kim SR, Kim DI, Kim SH, Lee H, Lee KS, Cho SH, Lee YC. NLRP3 inflammasome activation by mitochondrial ROS in bronchial epithelial cells is required for allergic inflammation. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1498 [PMID: 25356867 DOI: 10.1038/cddis.2014.460]
 - 21 任亚浩, 李翠, 赵越, 杨军. 白藜芦醇对衰老小鼠氧化应激和血清同型半胱氨酸的影响. *实用预防医学* 2017; 24: 1172-1174 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.10.006]
 - 22 吕秋军, 谢洁琼, 温利青, 陈媛媛, 张敏, 叶棋浓. 白藜芦醇对大鼠慢性肝纤维化的影响. *中国新药杂志* 2005; 14: 855-858 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2005.07.014]
 - 23 刘永忠, 刘永刚, 叶飞强. 白藜芦醇对DMN诱导大鼠肝纤维化形成的影响. *中药材* 2009; 32: 1429-1431 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-4454.2009.09.032]
 - 24 Lee ES, Shin MO, Yoon S, Moon JO. Resveratrol inhibits dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Arch Pharm Res* 2010; 33: 925-932 [PMID: 20607498 DOI: 10.1007/s12272-010-0616-4]
 - 25 Hessin AF, Hegazy RR, Hassan AA, Yassin NZ, Kenawy SA. Resveratrol prevents liver fibrosis via two possible pathways: Modulation of alpha fetoprotein transcriptional levels and normalization of protein kinase C responses. *Indian J Pharmacol* 2017; 49: 282-289 [PMID: 29326488 DOI: 10.4103/ijp.IJP_299_16]
 - 26 Souza IC, Martins LA, Coelho BP, Grivicich I, Guaragna RM, Gottfried C, Borojevic R, Guma FC. Resveratrol inhibits cell growth by inducing cell cycle arrest in activated hepatic stellate cells. *Mol Cell Biochem* 2008; 315: 1-7 [PMID: 18454344 DOI: 10.1007/s11010-008-9781-x]
 - 27 俞富祥, 李扬扬, 朱千东, 符均惠, 张启瑜. 白藜芦醇抗肝星状细胞活性和抗肝纤维化的实验研究. *中华普通外科杂志* 2013; 28: 448-451 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.06.014]
 - 28 Tanriverdi G, Kaya-Dagistanli F, Ayla S, Demirci S, Eser M, Unal ZS, Cengiz M, Oktar H. Resveratrol can prevent CCL₄-induced liver injury by inhibiting Notch signaling pathway. *Histol Histopathol* 2016; 31: 769-784 [PMID: 26742567 DOI: 10.14670/HH-11-720]
 - 29 Zhang DQ, Sun P, Jin Q, Li X, Zhang Y, Zhang YJ, Wu YL, Nan JX, Lian LH. Resveratrol Regulates Activated Hepatic Stellate Cells by Modulating NF- κ B and the PI3K/Akt Signaling Pathway. *J Food Sci* 2016; 81: H240-H245 [PMID: 26613251 DOI: 10.1111/1750-3841.13157]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



参苓白术散辅助治疗伴幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎的疗效及安全性分析

陈小云, 王维, 李杭

陈小云, 浙江中医药大学附属第三医院药剂科 浙江省杭州市 310005

王维, 杭州医学院附属浙江省人民医院药学部 浙江省杭州市 310005

李杭, 杭州师范大学附属医院胃肠肝胆胰脾外科 浙江省杭州市 310005

陈小云, 中药师, 主要从事中药学的研究.

作者贡献分布: 本课题由陈小云、王维及李杭共同设计; 临床病例的管理及数据收集由陈小云、王维及李杭共同完成; 数据分析、论文撰写由陈小云完成.

通讯作者: 陈小云, 中药师, 310005, 浙江省杭州市西湖区西溪街道莫干山路219号中药房, 浙江中医药大学附属第三医院药剂科.
chenxiaoyunzhej@163.com
电话: 0571-87238010

收稿日期: 2018-01-21

修回日期: 2018-02-12

接受日期: 2018-03-10

在线出版日期: 2018-03-18

Clinical efficacy and safety of Shenling Baizhu powder as an adjunctive treatment for atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection

Xiao-Yun Chen, Wei Wang, Hang Li

Xiao-Yun Chen, Department of Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Wei Wang, Department of Pharmacy, Zhejiang Province People's Hospital Affiliated to Hangzhou Medical College, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Hang Li, Department of Gastrointestinal, Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Hangzhou Normal University Hospital, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Yun Chen, Pharmacist, Department of Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, 219 Moganshan Road, Xixi Street, Xihu District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. chenxiaoyunzhej@163.com

Received: 2018-01-21

Revised: 2018-02-12

Accepted: 2018-03-10

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy and safety of Shenling Baizhu powder as an adjunctive treatment for atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS

Sixty atrophic gastritis patients with *H. pylori* infection were selected from January 2016 to October 2016 at the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University and randomly divided into either an experimental group ($n = 30$) or a control group ($n = 30$). The control group was treated with quadruple therapy to eradicate *H. pylori*, while the experimental group was treated with quadruple therapy plus Shenling Baizhu powder. The patients in both groups were treated for 8 wk. The total effective rates of the two groups were calculated. The scores of main symptoms (including abdominal distension, dry mouth, anorexia, fatigue, and indigestion), endoscopic scores (including mucosa, mucous erosion, bile reflux, mucous folds, and blood vessels), *H. pylori* eradication rate, and complications (headache, diarrhea, constipation, rash, nausea, and vomiting) were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the experimental group than in the control group (93.33% vs 73.33%, $\chi^2 = 4.3221$, $P = 0.0377$). Before treatment, there was no significant difference in abdominal distension, dry mouth, anorexia, fatigue, or indigestion scores between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, these scores were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the experimental group. The eradication rate of *H. pylori* was significantly higher in the experimental group than in the control group (96.67% vs 80.00%, $\chi^2 = 4.0421$, $P = 0.0444$).

CONCLUSION

Shenling Baizhu powder is effective in the treatment of atrophic gastritis with *H. pylori*, and it can significantly reduce the clinical symptoms and improve the clinical changes of mucosal blood flow with good safety.

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

Key Words: Shenling Baizhu powder; Quadruple therapy; *Helicobacter pylori* eradication rate; Atrophic gastritis

Chen XY, Wang W, Li H. Clinical efficacy and safety of Shenling Baizhu powder as an adjunctive treatment for atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 488-493 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/488.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i8.488>

摘要

目的

分析参苓白术散辅助治疗伴幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的慢性萎缩性胃炎的疗效及安全性分析。

方法

选择从2016-01/2016-10于浙江中医药大学附属第三医院就诊60例伴*H. pylori*感染的慢性萎缩性胃炎患者,采用简单随机单双就诊号的方法分为试验组30例和对照组30例,对照组患者给予四联疗法根除*H. pylori*,试验组在此基础上联合参苓白术散治疗,两组患者治疗8 wk。观察两组患者的临床治疗效果,治疗前后主要症状积分(包括上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良)的改善情况。观察两组患者治疗后*H. pylori*根除情况及治疗期间不良反应情况(头痛、腹泻、便秘、皮疹、恶心呕吐)。

结果

试验组患者治疗后的总临床有效率为93.33%,对照组患者的治疗总有效率为73.33%,两组患者治疗后的总临床有效率比较,差异有统计学意义(χ^2

$= 4.3221$, $P = 0.0377$)。两组患者治疗前上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分比较,差异均无明显统计学意义($P > 0.05$),治疗后上述积分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且试验组患者治疗后上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分均显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组患者*H. pylori*根除率为96.67%,对照组*H. pylori*根除率为80.00%,两组患者*H. pylori*根除率比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.0421$, $P = 0.0444$)。试验组的不良反应发生率为10.00%,对照组为23.33%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.9230$, $P = 0.1659$)。

结论

参苓白术散辅助治疗伴*H. pylori*感染的慢性萎缩性胃炎的疗效显著,可以明显减轻患者的临床症状,改善胃镜下黏膜血流变化,且用药安全,适合临床应用。

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

关键词: 参苓白术散; 四联疗法; 幽门螺杆菌感染; 慢性萎缩性胃炎

核心提要: 慢性萎缩性胃炎是消化科的难治疾病,目前被公认是一种癌前病变。多数萎缩性胃炎患者伴有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染。西医治疗方法以根除*H. pylori*的四联疗法,临床发现效果一般,且药物不良反应较多。参苓白术散属于中药复方制剂,在辅助治疗慢性萎缩性胃炎方面效果显著,一方面可以有效控制上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良等临床症状,提高*H. pylori*根除率,另一方面可以联合用药的不良反应较低,通过修复胃黏膜,防止进一步恶变。

陈小云, 王维, 李杭. 参苓白术散辅助治疗伴幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎的疗效及安全性分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(8): 488-493 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/488.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i8.488>

0 引言

萎缩性胃炎是临床上比较常见的消化系统疾病之一^[1]。目前萎缩性胃炎被认为是一种癌前病变,具体的发病原因不明,且以胃窦萎缩为主,大多数患者伴有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染。萎缩性胃炎的临床治疗比较棘手,尚无确切的特效药治疗,当合并*H. pylori*感染时可以采用三联或四联疗法,最常见的还是以抑酸和保护胃黏膜的药物为主。中医药强调整体观念,辨证论治,在治疗萎缩性胃炎方面有独特的优势^[2]。而

表 1 两组患者的临床治疗效果 [n = 30, n (%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
试验组	21 (70.00)	7 (23.33)	2 (6.67)	28 (93.33)
对照组	15 (50.00)	7 (23.33)	8 (26.67)	22 (73.33)

目前国内有关中医药对萎缩性胃炎的研究不多. 中药复方可以从多环节、多途径对萎缩性胃炎进行治疗, 实现对局部组织修复的同时, 可以最大限度地调动机体整体的抗病祛邪的能力^[3]. 参苓白术散是我院临床上用于治疗慢性萎缩性胃炎的常用中成药, 因其为散剂, 患者服用和携带均比较便利, 故依从性较高, 随访患者的临床疗效均比较显著. 因此为进行参苓白术散的临床推广, 药剂科联合临床科室进行了本课题研究, 欲通过临床研究, 观察参苓白术散对萎缩性胃炎的治疗疗效, 同时探讨其用药安全性, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 病例选择从2016-01/2016-10于我院就诊60例伴*H. pylori*感染的慢性萎缩性胃炎患者. 萎缩性胃炎的诊断标准参考中华中医药学会制定的《慢性胃炎诊疗指南》^[4]. 中医证候脾胃虚弱证型诊断标准参考国家药品监督管理局制定的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]. 本试验采用简单随机单双就诊号的方法将患者分为试验组和对照组. 试验组30例, 其中男性14例, 女性16例, 年龄25-75岁, 平均年龄为55.45岁±6.55岁, 病程为3-12 mo, 平均病程为3.66 mo±0.44 mo; 对照组30例, 其中男性15例, 女性15例, 年龄25-75岁, 平均年龄为55.46岁±6.44岁, 病程3-12 mo, 平均病程为3.88 mo±0.42 mo. 两组患者性别, 年龄及病程等一般资料对比, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)符合萎缩性胃炎的临床诊断, 经胃镜检查均为胃窦萎缩, ¹³C-尿素呼气试验阳性, 辨证为脾胃虚弱证; (2)年龄在25-75岁以内.

1.2.2 排除标准: (1)罹患精神心理疾患及不能配合治疗研究的患者; (2)合并严重肝肾功能障碍性疾病或多脏器功能衰竭及血流动力学不稳定的患者; (3)合并胃体萎缩, 严重肠上皮化生及早期胃癌患者.

1.2.3 治疗: 对照组患者给予四联疗法根除*H. pylori*: 雷贝拉唑(卫材药业有限公司, H20090091, 规格10 mg)10 mg, 1次/d, 口服, 阿莫西林(哈药集团三精明水药业有限公司, H20123142, 规格0.5 g)0.5 g, 3次/d, 口服, 克拉霉素(辽源市百康药业有限责任公司, H20120012, 规格0.5 g)0.5 g, 2次/d, 口服, 枸橼酸铋钾(丽珠集团丽珠制

药厂, H10900086, 规格110 mg×28袋)110 mg, 3次/d, 口服.

试验组在此基础上联合参苓白术散口服: 参苓白术散由人参、白术、茯苓、甘草、白扁豆、莲子、山药、砂仁、薏苡仁、桔梗组成(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂, Z11020755, 规格12 g×10袋/盒)12 g, 3次/d, 口服. 两组患者治疗8 wk.

1.2.4 观察指标: 观察两组患者的临床治疗效果, 临床疗效评价标准参考国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[6]: (1)显效: 患者上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良等症状基本消失, 查体胸骨后及剑突下压痛阴性, 胃镜检查显示黏膜颜色恢复正常, 黏膜皱襞修复正常; (2)有效: 上述症状略有好转, 胸骨后及剑突下压痛阴性或假阳性, 胃镜检查显示黏膜颜色基本正常, 部分黏膜皱襞修复; (3)无效: 未达到上述标准甚至症状体征等加重. 观察两组患者治疗前后主要症状积分^[7](包括上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良, 其中无症状积0分, 轻度2分, 中度4分, 重度6分). 观察两组患者治疗后*H. pylori*根除情况(复查¹³C-尿素呼气试验转为阴性)及治疗期间不良反应情况.

统计学处理 采用SPSS18.0进行数据统计, 计量资料采用mean±SD表示, 比较采用 t 检验, 计数资料以率的形式表示, 比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的临床治疗效果 试验组患者治疗后的总临床有效率为93.33%(28/30), 对照组患者的治疗总有效率为73.33%(22/30), 两组患者治疗后的总临床有效率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.3221, P = 0.0377$), 具体数据如表1.

2.2 两组患者治疗前后症状积分改善情况 两组患者治疗前上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分比较, 差异均无明显统计学意义($P>0.05$), 治疗后上述积分均显著降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且试验组患者治疗后上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良积分均显著低于对照组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$), 具体数据如表2.

2.3 两组患者治疗后*H. pylori*根除情况 试验组患者*H. pylori*

表 2 两组患者治疗前后症状积分情况 ($n = 30$)

分组	上腹饱胀感		口干口苦		纳差		乏力		消化不良	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	5.77 ± 1.432	1.16 ± 1.443	6.58 ± 1.121	2.06 ± 1.142	6.78 ± 1.321	3.81 ± 1.392	5.51 ± 1.891	2.56 ± 1.841	5.51 ± 1.891	3.56 ± 1.841
对照组	5.75 ± 1.453	3.98 ± 1.423	6.65 ± 1.151	3.12 ± 1.082	6.75 ± 1.352	5.12 ± 1.381	5.37 ± 1.932	4.47 ± 1.831	5.37 ± 1.932	4.57 ± 1.832
<i>t</i> 值	0.0425	7.6374	0.2388	3.6972	0.0870	3.6632	0.2839	4.0313	0.2839	2.1317
<i>P</i> 值	0.9873	0.0000	0.8121	0.0005	0.9309	0.0005	0.7775	0.0002	0.7775	0.0373

表 3 两组患者的不良反应情况 ($n = 30, n (%)$)

分组	头痛	腹泻	便秘	皮疹	恶心呕吐	总不良反应
试验组	1 (3.33)	1 (3.33)	0	0	1 (3.33)	3 (10.00)
对照组	2 (6.67)	1 (3.33)	1 (3.33)	1 (3.33)	2 (6.67)	7 (23.33)

根除率为96.67%(29/30), 对照组*H. pylori*根除率为80.00%(24/30), 两组患者*H. pylori*根除率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.0421, P = 0.0444$).

2.4 两组患者治疗期间不良反应情况 两组患者在治疗期间出现的不良反应有头痛、腹泻、便秘、皮疹、恶心呕吐, 试验组的不良反应发生率为10.00%(3/30), 对照组为23.33%(7/30), 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.9230, P = 0.1659$), 具体数据如表3.

3 讨论

萎缩性胃炎也称慢性萎缩性胃炎, 该病通常的病程较长^[8-10]. 萎缩性胃炎的发病机制不明, 但是患者的临床表现非常明显, 最常见的包括上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良等, 部分患者还可能合并难以纠正的贫血^[11-13]. 萎缩性胃炎胃镜下可见黏膜白相、黏膜糜烂、胆汁返流、黏膜皱襞、血管透见等病理征象, 胃黏膜颜色变淡, 黏膜下血管透见, 黏膜皱襞细小甚至消失, 当萎缩性胃炎伴有腺体颈部过度增生或肠上皮化生时, 黏膜表面粗糙不平. 近些年虽然临床医学在不断发展, 但是在治疗萎缩性胃炎仍然难有突破^[14-16]. 萎缩性胃炎胃镜下主要分为胃窦胃炎和胃体胃炎, 但是随着流行病学的大范围调查发现萎缩性胃炎主要以胃窦萎缩为多见, 胃体萎缩的患者较少^[17,18]. 且大多数胃窦萎缩的患者合并有*H. pylori*的感染, 因此需要采用三联或四联疗法杀灭*H. pylori*^[19,20]. 雷贝拉唑是近些年来临床应用比较广泛的一种质子泵抑制剂, 通过抑制胃黏膜壁细胞上的H/K-ATP离子通道, 从而抑制胃酸的分泌, 减少对胃窦的刺激. 大量的临床研究发现雷贝拉唑的药物起效时间快, 且药物作用时间长, 相对于奥美拉唑和泮托拉唑等, 临床应用优势性较强. 阿

莫西林和克拉霉素是四联疗法中最常用的抗菌药物, 对根除*H. pylori*效果显著. 枸橼酸铋钾是一种胃黏膜保护剂, 可在胃黏膜基层形成一种坚固的氧化铋胶体沉淀, 从而隔绝胃酸、酶及食物对胃黏膜的侵蚀作用. 本研究中所用的四联疗法就是由雷贝拉唑, 阿莫西林, 克拉霉素及枸橼酸铋钾组成的经典抗*H. pylori*感染的四联疗法, 高文等医师报道对*H. pylori*的根除率很高^[21]. 但是多数临床研究发现抗*H. pylori*感染的治疗药物对慢性萎缩性胃炎的效果并不明显, 对患者临床症状的控制, 胃黏膜的修复效果一般, 部分联合用药的不良反较大^[22,23].

萎缩性胃炎属于中医学“胃痛”、“腹胀”、“呕血”等范畴^[24-26]. 其中脾胃虚弱属于萎缩性胃炎的常见证型^[27-29]. 脾胃虚弱萎缩性胃炎主要由以下两个方面导致: 一由脾胃气虚发展而来; 二由不洁饮食(*H. pylori*感染等), 不节饮食等各种原因所导致脾阳、胃阳损伤. 因此临床治疗时补益脾胃, 益气健脾是一方面, 根除湿邪治病因素(即西医的*H. pylori*感染), 促进局部胃黏膜整体修复也是不容忽视的. 参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》, 具有益气健脾, 渗湿行气之功, 是治疗脾胃虚弱, 气滞湿阻证的常用方剂. 方中人参、白术、茯苓、甘草, 四君子汤补益脾胃之气的基础方, 益气健脾渗湿为君; 山药、莲子肉助君药以健脾益气, 补益津液, 白扁豆、薏苡仁健脾益胃, 淡渗利湿, 均为臣药; 砂仁, 陈皮醒脾和胃, 行气化滞, 使补气而不壅滞, 健脾而不留湿是为佐药; 炒甘草健脾和中, 调和诸药, 为使药. 参苓白术散诸药合用, 能补中气、健脾胃、行气滞、化痰湿, 共奏益气健脾, 行气渗湿之功.

本研究是参阅大量文献并结合以往多年的脾胃虚弱型萎缩性胃炎临床治疗经验, 综合临床研究观察病

例, 分析了参苓白术散治疗萎缩性胃炎(脾胃虚弱型)的疗效, 结果发现试验组患者治疗后的总临床有效率显著升高, 在缓解上腹饱胀、口干口苦、纳差、乏力和消化不良等常见临床症状方面, 效果显著优于西药组, 研究结果与等王秀荣医师的报道一致^[29], 说明联合中药治疗可以增强萎缩性胃炎的治疗效果, 中药联合应用可以起到药效叠加的效果. 且中医药在治疗疾病重视整体观念, 在治疗疾病时对症状的改善明显优于单纯的西药治疗. 试验组患者治疗后胃镜下发现胃黏膜修复效果明显, 结果与孙志荣师接近^[30], 说明联合中药在治疗萎缩性胃炎时对黏膜血流的修复效果较好, 主要考虑与在传统治疗萎缩性胃炎的中药复方中增加行气化湿类中药有关, 这也可能是参苓白术散治疗萎缩性胃炎的疗效机制, 主要通过黏膜的修复及血流的调节, 促进萎缩性胃炎的康复. 而临床有研究表明不少中药, 如行气除湿类中药能增强黏膜组织的循环灌注, 促进其能量代谢, 提高黏膜屏障功能, 增强黏膜修复能力, 提高及增加黏膜损伤再生组织成熟度及功能成熟度. 而参苓白术散中人参、白术、茯苓、白扁豆、薏苡仁、砂仁、陈皮等均有显著的行气化湿效果, 气行则湿除, 气行则血行, 可能通过改善黏膜血流运行, 促进黏膜修复达到治疗目的, 期待临床大规模多中心的随机对照试验进行更深入的机制探讨.

另外研究还发现试验组患者*H. pylori*根除率高于对照组, 考虑也与参苓白术散的祛湿邪效果有关, 增强根除*H. pylori*的能力, 且试验组患者联合用药后, 不良反应发生率较低, 说明联合中药治疗的安全性是比较高的, 可能与参苓白术散对黏膜的保护作用有关, 增强胃黏膜抵抗力, 从而避免联合用药对胃黏膜的进一步刺激, 降低不良反应, 增强联合用药效果^[31].

总之, 参苓白术散辅助治疗伴*H. pylori*感染的慢性萎缩性胃炎的疗效显著, 可以明显减轻患者的临床症状, 改善胃镜下黏膜血流变化, 用药安全, 适合临床应用.

文章亮点

实验背景

萎缩性胃炎是临床上比较常见的消化系统疾病之一, 治疗比较棘手, 尚无确切的特效药治疗, 当合并幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染时可以采用三联或四联疗法, 但是多数患者因联合用药会产生一定的不良反应. 中医药强调整体观念, 辨证论治, 在治疗萎缩性胃炎方面有独特的优势. 参苓白术散是我院临床上用于治疗慢性萎缩性胃炎的常用中成药, 因其为

散剂, 患者服用和携带均比较便利, 故依从性较高, 随访患者的临床疗效均比较显著.

实验动机

通过观察参苓白术散辅助治疗伴*H. pylori*感染的慢性萎缩性胃炎的疗效和安全性, 验证参苓白术散为萎缩性胃炎的增强疗效和降低不良反应提供循证依据. 该研究有望为补益脾胃及其组方用于慢性萎缩性胃炎的防治提供科学依据, 推动相关中西医结合理论的发展.

实验目标

通过观察参苓白术散辅助治疗伴*H. pylori*感染的慢性萎缩性胃炎的疗效和安全性, 验证参苓白术散为萎缩性胃炎的疗效增强和降低不良反应提供循证依据. 该研究有望为补益脾胃及其组方用于慢性萎缩性胃炎的防治提供科学依据, 推动相关中西医结合理论的发展.

实验方法

本实验采用简单随机单双就诊号的方法进行分组

实验结果

萎缩性胃炎合并*H. pylori*感染是目前临床难治疾病. 中医药强调整体观念, 辨证论治, 在治疗萎缩性胃炎方面有独特的优势, 且联合用药不良反应较少. 而我科近年来使用的参苓白术散据临床观察对萎缩性胃炎有较好的疗效, 低不良反应, 值得临床应用.

实验结论

联合参苓白术散中药可以降低四联疗法的不良反应. 中药可以降低联合用药的不良反应. 采用简单随机单双就诊号的方法进行分组, 不良反应监测. 参苓白术散可以联合治疗伴*H. pylori*感染的萎缩性胃炎

展望前景

参苓白术散治疗伴*H. pylori*感染的萎缩性胃炎的机制研究, 大规模多中心的联合随机对照试验.

4 参考文献

- 1 Kim EH, Kang H, Park CH, Choi HS, Jung DH, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. The optimal serum pepsinogen cut-off value for predicting histologically confirmed atrophic gastritis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 663-668 [PMID: 26077884 DOI: 10.1016/j.dld.2015.05.014]
- 2 路敏敏, 金世禄, 刘宝珍, 凌宝珍. 慢性萎缩性胃炎的诊断进展. *中华全科医学* 2015; 13: 823-825, 836 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2015.05.033]
- 3 Sadiq S, Su KL, Zhu FS. The progress of experimental research on the Chinese medicine treatment for chronic atrophic gastritis. 2014 IEEE Workshop on Electronics, Computer and Applications: 2014 IEEE Workshop on Electronics, Computer and Applications (IWCA 2014), May

- 8-9, 2014, Ottawa, Canada. 2014: 866-869 [DOI: 10.1109/IWECA.2014.6845758]
- 4 中华中医药学会. 慢性胃炎诊疗指南. 中国中医药现代远程教育 2011; 9: 123-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.10.089]
- 5 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 352-354
- 6 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 45-47
- 7 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见. 中医杂志 2010; 51: 749-753 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2010.08.028]
- 8 Liu T, Zheng H, Gong W, Chen C, Jiang B. The accuracy of confocal laser endomicroscopy, narrow band imaging, and chromoendoscopy for the detection of atrophic gastritis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 379-386 [PMID: 25485568 DOI: 10.1097/MCG.000000000000164]
- 9 Pizzi M, Saraggi D, Fassan M, Megraud F, Di Mario F, Rugge M. Secondary prevention of epidemic gastric cancer in the model of *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Dig Dis* 2014; 32: 265-274 [PMID: 24732192 DOI: 10.1159/000357857]
- 10 李志茹, 王滨, 杨巧芳. 中医诊治慢性萎缩性胃炎的研究概况及进展. 内蒙古医科大学学报 2016; 38: 370-374 [DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2016.04.022]
- 11 段浩博, 周焕荣, 王艳艳, 赵艳, 段素社. 中医治疗慢性萎缩性胃炎临床研究进展. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 1362-1365 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.12.039]
- 12 陈凡. 慢性萎缩性胃炎伴异型增生的治疗进展. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 346-348 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.06.21]
- 13 戴彦成, 张亚利, 唐志鹏. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎疗效评价的研究进展. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 107-109 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.02.19]
- 14 黄铭涵, 王文荣, 黄健. 中药复方清化饮对慢性萎缩性胃炎大鼠血清IL-10、NO、GAS及血浆MTL的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2018; 39: 116-120 [DOI: 10.7652/jdyxb201801025]
- 15 雷琼, 曹海芳, 王芝林. 香砂养胃丸联合替普瑞酮胶囊治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察. 陕西中医 2018; 39: 71-73 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2018.01.023]
- 16 张碧文. 朱方石诊治慢性萎缩性胃炎思路探讨. 江苏中医药 2018; 50: 24-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2018.05.050]
- 17 李强. 益胃汤加减治疗慢性萎缩性胃炎机理探析. 光明中医 2018; 33: 151-152 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2018.02.001]
- 18 郭凯. 莫沙比利联合胃炎合剂治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效. 北方药学 2018; 15: 137 [DOI: 10.3129/j.issn.1003-8914.2018.01.045]
- 19 陶英杰. 养胃舒胶囊联合复方黄连素片治疗脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎临床评价. 中国药业 2018; 27: 58-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2018.01.019]
- 20 王海燕, 王柏青, 李甜甜, 吕青兰, 何春萍. 雷贝拉唑三联疗法在萎缩性胃炎并发幽门螺杆菌感染患者中的应用效果. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 2001-2004 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-163250]
- 21 高文, 胡伏莲, 成虹, 王化虹, 杨云生, 梁浩, 张澍田, 孟凡冬, 崔梅花, 魏红, 盛剑秋, 安贺娟, 姜泊, 陈焯, 李延青, 左秀丽, 龚均, 赵萍, 董蕾, 王邦茂, 姜葵, 张桂英, 李建生, 赵晔, 郜恒骏, 杨丽. 国产药物组成的四联疗法对胃炎及十二指肠溃疡患者幽门螺杆菌感染根除效果的前瞻性多中心随机对照研究. 中华医学杂志 2016; 96: 260-264 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.006]
- 22 戴金锋, 金海峰, 孟立娜. 郁金及三七治疗慢性萎缩性胃炎的多中心随机临床研究. 现代中医临床 2017; 24: 15-19 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2017.06.004]
- 23 孙妍, 卢艳如. 根除幽门螺杆菌在治疗老年慢性萎缩性胃炎中的临床意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2017; 26: 689-692 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.06.017]
- 24 杨小红, 崔应麟. 益气健脾活血法在脾虚型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果. 中国老年学杂志 2017; 37: 3262-3264 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.13.064]
- 25 贾晓归. 健脾行气化痰汤治疗Hp阳性慢性萎缩性胃炎临床研究. 中医学报 2017; 32: 1043-1046 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.06.274]
- 26 李翰, 麻春杰, 魏玉霞. 胃和冲剂 II 号治疗慢性萎缩性胃炎寒热错杂证临床研究. 中医学报 2017; 32: 436-439 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.03.113]
- 27 严湖. 单兆伟教授运用膏方治疗慢性萎缩性胃炎经验. 中医学报 2017; 32: 225-228 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.02.057]
- 28 邓永珊, 商洪涛. 慢性萎缩性胃炎中医诊治进展. 江苏中医药 2015; 47: 83-85 [DOI: 10.4515/j.issn.1003-8914.2015.06.049]
- 29 王秀荣, 甘爱芳, 陈晓枫. 针灸联合参苓白术散治疗脾虚夹湿型慢性萎缩性胃炎30例. 光明中医 2015; 9: 1018-1020 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2015.05.050]
- 30 孙志荣. 参苓白术散加减治疗慢性胃炎85例临床疗效观察. 内蒙古中医药 2014; 33: 34 [DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2014.07.024]
- 31 唐雅菊. 参苓白术散治疗慢性胃炎临床疗效观察. 大家健康(下旬版) 2014; 11: 36-36, 37 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6019.2014.11.042]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响

袁佳, 姚海芳, 胡佳艳

袁佳, 胡佳艳, 舟山医院麻醉科 浙江省舟山市 316000

姚海芳, 舟山医院消化内科 浙江省舟山市 316000

袁佳, 主治医师, 主要从事临床麻醉学方向的研究.

作者贡献分布: 本课题由袁佳设计; 临床病例的管理及数据收集由袁佳、姚海芳及胡佳艳完成; 数据分析与论文撰写由袁佳完成.

通讯作者: 袁佳, 主治医师, 316000, 浙江省舟山市临城街道定沈路739号, 舟山医院麻醉科. 2018057497@qq.com

收稿日期: 2018-01-16

修回日期: 2018-02-26

接受日期: 2018-03-08

在线出版日期: 2018-03-18

Impact of timing of gastroscope insertion on anesthetic effect of intravenous propofol and sufentanil for painless gastroscopy

Jia Yuan, Hai-Fang Yao, Jia-Yan Hu

Jia Yuan, Jia-Yan Hu, Department of Anesthesiology, Zhoushan Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China

Hai-Fang Yao, Department of Internal Medicine, Zhoushan Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jia Yuan, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Zhoushan Hospital, 739 Dingshen Road, Lincheng Street, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China. 2018057497@qq.com

Received: 2018-01-16

Revised: 2018-02-26

Accepted: 2018-03-08

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To analyze the impact of timing of gastroscope insertion

on the anesthetic effect of propofol and sufentanil for painless gastroscopy.

METHODS

Sixty patients who would undergo gastroscopy at our hospital from January 2014 to December 2016 were chosen, and they were randomly divided into either a control group or a study group, with 30 cases in each group. The control group underwent gastroscope insertion immediately after the eyelash reflex disappeared, and the observation group underwent gastroscope insertion at 30 s after the eyelash reflex disappeared. Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), and pulse oxygen saturation (SpO₂) were compared between the two groups of patients before induction of anesthesia (T₀), before gastroscope insertion (T₁), when the gastroscope passed through the throat (T₂), and at the completion of gastroscopy (T₃). Postoperative awakening time, propofol usage, cardiopulmonary complications including hypoxia, arrhythmia, hypotension, and respiratory stop, as well as memory loss, bucking, and body movement.

RESULTS

The HR, MAP, and SpO₂ at the T₀, T₁, T₂, T₃ time points had no statistically significant difference in both groups ($P > 0.05$), but the MAP at T₁ and T₂ were significantly lower than that at T₀ ($P < 0.05$) and SpO₂ at T₁ was significantly lower than that at T₀ in both groups ($P < 0.05$). Postoperative awakening time and propofol use in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in hypoxia, arrhythmia, hypotension, apnea, or memory ($P > 0.05$), but the percentages of patients with cough and body movement in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Gastroscope insertion at 30 s after the eyelash reflex disappears following intravenous anesthesia with propofol and sufentanil can reduce propofol dosage, postoperative awakening time, and the incidence of adverse reactions.

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

Key Words: Propofol; Sufentanil; Anesthesia; Painless gastroscopy; Timing of gastroscope insertion

Yuan J, Yao HF, Hu JY. Impact of timing of gastroscope insertion on anesthetic effect of intravenous propofol and sufentanil for painless gastroscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 494-499 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/494.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.494>

摘要

目的

分析丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响。

方法

选择2014-01/2016-12在舟山医院行无痛胃镜检查的60例门诊患者,利用随机数字表法分为对照组与研究组,每组各30例;对照组患者在睫毛反射消失后立即行无痛胃镜检查,而观察组患者在睫毛反射消失后30 s行无痛胃镜检查。比较两组患者麻醉诱导前(T0)、入胃镜前(T1)、胃镜过咽喉(T2)以及镜检完成后(T3)等时间点心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)的变化;比较两组患者术后苏醒时间、丙泊酚使用量以及缺氧、心律失常、低血压、呼吸暂停等心肺并发症与记忆出现缺失、呛咳、体动等情况。

结果

两组患者T0、T1、T2、T3等时间点的HR、MAP及SpO₂比较均无统计学差异(均 $P>0.05$),但两组患者T1、T2时间点MAP均显著低于T0时间点(均 $P<0.05$),T1时间点SpO₂均显著低于T0时间点(均 $P<0.05$)。研究组患者的术后苏醒时间、丙泊酚使用量均显著低于对照组患者(均 $P<0.05$)。两组患者在缺氧、心律失常、低血压、呼吸暂停及出现记忆缺失等方面不良反应发生率无明显差异(均 $P>0.05$);而研究组患者呛咳、体动反应等不良反应发生率均明显低于对照组患者(均 $P<0.05$)。

结论

丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后选择患者睫毛反射

消失后延迟30 s入镜检查效果显著,且能够减少丙泊酚使用剂量及患者术后苏醒时间、降低不良反应发生率,值得临床推广使用。

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

关键词: 丙泊酚; 舒芬太尼; 麻醉; 无痛胃镜; 入镜时间

核心提要: 不同麻醉药物及剂量的协同使用会影响无痛胃镜的麻醉效果,但关于不同入镜时间选择对麻醉效果影响的相关研究尚且较少。本研究采用前瞻性对照研究方式分析丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响。

袁佳, 姚海芳, 胡佳艳. 丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(8): 494-499 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/494.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.494>

0 引言

胃镜是临床诊断消化道疾病的重要手段,其检查过程可能会给患者带来痛苦与不适^[1-4]。为了减少患者的不良反应,采取有效的麻醉方式实施无痛胃镜显得愈加必要,并逐步在临床推广开来。丙泊酚广泛用于无痛胃镜检查过程中的麻醉,与阿片类药物、苯二氮卓类药物联用能够缩短恢复时间、降低并发症发生率,提高药物使用安全性^[5-8]。舒芬太尼作为一种阿片类镇痛药物^[9,10],与丙泊酚联合用于无痛胃镜的麻醉实施可以在保证良好镇痛效果的同时显著降低并发症的发生率,而不同入镜时间的选择也可能对麻醉效果及安全性产生影响^[11-13]。过往的关注点主要集中于不同麻醉药物及剂量的协同使用,而忽略了不同入镜时间选择对麻醉效果的影响。本研究旨在分析丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2016-12在浙江省舟山医院行无痛胃镜检查的60例门诊患者,均符合美国麻醉协会的麻醉分级标准中I级或II级标准^[14],且均排除本研究使用药物过敏及合并有心肺疾病的患者。利用随机数字表法将纳入患者随机分为对照组与研究组,两组患者的一般资料比较无统计学差异(均 $P>0.05$),具有可比性(表1)。药物:盐酸达克罗宁胶浆(扬子江药业集团有限公司,批号:国药准字H20041523);舒芬太尼(湖北宜昌人福药业有限公司,批号:国药准字H20050580);麻黄碱(广东南国药业有限公司,国药准字H44023543);

表 1 两组患者一般资料 (n = 30, mean ± SD)

分组	男/女	年龄 (岁)	体质量 (kg)	收缩压 (mmHg)	基线血氧饱和度 (%)
对照组	14/16	46.5 ± 3.1	66.1 ± 5.8	121 ± 21	99.1 ± 1.2
研究组	15/15	45.9 ± 3.3	66.4 ± 6.2	122 ± 23	99.2 ± 1.3
χ^2/t 值	0.081	1.421	0.503	0.522	0.492
P值	0.948	0.165	0.452	0.607	0.586

表 2 两组患者HR、MAP、SpO₂变化比较 (n = 30, mean ± SD, 次/min)

分组	T0	T1	T2	T3
HR (次/min)				
对照组	78.02 ± 9.43	75.38 ± 9.26	78.15 ± 9.10	78.29 ± 8.25
研究组	79.78 ± 10.09	76.41 ± 9.58	78.34 ± 10.17	78.66 ± 9.28
t值	1.426	0.427	0.406	0.313
P值	0.205	0.695	0.714	0.628
MAP (mmHg)				
对照组	88.0 ± 9.1	73.4 ± 9.6 ^a	80.1 ± 10.9 ^a	85.5 ± 11.3
研究组	87.1 ± 9.9	71.9 ± 10.2 ^a	79.2 ± 10.3 ^a	84.8 ± 10.7
t值	0.483	0.607	0.112	0.104
P值	0.625	0.559	0.886	0.902
SpO ₂ (%)				
对照组	99.58 ± 0.92	97.91 ± 1.35 ^a	99.24 ± 1.38	99.13 ± 1.06
研究组	99.52 ± 0.89	97.18 ± 1.26 ^a	99.41 ± 1.22	99.20 ± 1.15
t值	0.526	0.332	0.611	0.784
P值	0.719	0.434	0.746	0.863

^aP<0.05与T0比较. HR: 心率; MAP: 平均动脉压; SpO₂: 脉搏血氧饱和度.

表 3 两组患者苏醒时间、丙泊酚使用量比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	术后苏醒时间 (min)	丙泊酚使用量 (mg)
对照组	5.7 ± 1.6	158.6 ± 36.7
研究组	3.5 ± 1.4	125.4 ± 26.8
t值	2.401	3.562
P值	0.000	0.001

阿托品(上海禾丰制药有限公司, 国药准字H31021172).
 1.2 方法 患者检查前需禁饮6 h、禁食12 h, 于麻醉实施前10 min含服10 mL盐酸达克罗宁胶浆. 进入检查室后, 给患者建立外周静脉通路并连接多功能监护, 协助患者取左侧卧位, 鼻导管吸氧3-5 L/min. 使用0.1 μg/kg舒芬太尼行静脉滴注麻醉, 2 min后加用1.5 mg/kg丙泊酚行匀速推注(15 s内完成). 对照组患者在睫毛反射消失后立即行无痛胃镜检查, 而观察组患者在睫毛反射消失后30 s行无痛胃镜检查. 入镜检查后若患者出现体动反应、呛咳等状况, 应追加0.5 mg/kg丙泊酚; 若患者出现低血压(低于血压基础值的70%)则立即使用5 mg麻黄碱; 若患者出现低氧血症, 则采取面罩辅助患者

通气; 若患者心率过低(低于50次/min)则使用阿托品治疗. 以上操作均由相同的且经验丰富的两名医师完成.
 1.3 观察指标 记录并比较两组患者基线资料及麻醉诱导前(T0)、入胃镜前(T1)、胃镜过咽喉(T2)以及镜检完成后(T3)等时间点心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)的变化. 记录并比较两组患者术后苏醒时间、丙泊酚使用量以及缺氧、心律失常、低血压、呼吸暂停等心肺并发症与记忆出现缺失、呛咳、体动等情况. 缺氧: 血氧饱和度低于90%; 心律失常: 心律出现异常; 低血压: 收缩压低于90 mmHg; 呼吸暂停: 呼吸中断超过10 s.

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [$n = 30, n (%)$]

分组	缺氧	心律失常	低血压	呼吸暂停	记忆缺失	呛咳	体动
对照组	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	26 (86.7)	3 (10.0)	3 (10.0)
研究组	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	27 (90.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
χ^2 值	0.031	0.043	0.102	0.013	0.006	0.925	0.875
P 值	0.865	0.894	0.210	0.943	0.986	0.016	0.013

统计学处理 采用SPSS20.0软件对数据进行统计学分析与处理, 计数资料利用 χ^2 检验比较, 计量资料以mean \pm SD表示, 并利用 t 检验比较; 不同时间点测量的指标采用重复测量资料的方差分析比较. 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者HR变化比较 两组患者T0、T1、T2、T3等时间点的HR比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$, 表2).

2.2 2组患者MAP变化比较 两组患者T0、T1、T2、T3等时间点的MAP比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$), 但两组患者T1、T2时间点MAP均显著低于T0时间点(均 $P < 0.05$, 表3).

2.3 2组患者SpO₂变化比较 两组患者T0、T1、T2、T3等时间点的SpO₂比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$), 但两组患者T1时间点SpO₂均显著低于T0时间点(均 $P < 0.05$, 表4).

2.4 2组患者苏醒时间、丙泊酚用量比较 研究组患者的术后苏醒时间、丙泊酚用量均显著低于对照组患者, 差异均具有统计学差异(均 $P < 0.05$, 表3).

2.5 2组患者不良反应发生情况比较 两组患者在缺氧、心律失常、低血压、呼吸暂停及出现记忆缺失等方面不良反应发生率无明显差异(均 $P > 0.05$); 而研究组患者呛咳、体动反应等不良反应发生率均明显低于对照组患者(均 $P < 0.05$, 表4).

3 讨论

临床上为了减轻患者行胃镜检查时的疼痛与不适, 保证患者在相对平稳的状态下接受胃镜检查, 往往会通过实施麻醉的方式来降低患者的不良反应, 稳定心率、平均动脉压及脉搏血氧饱和度等指标^[15-18]. 尽管丙泊酚用于胃镜检查时的麻醉镇痛已经取得了良好的临床效果, 但研究指出大剂量使用丙泊酚会致使患者在麻醉过程中出现多种心肺并发症, 甚至可危及患者生命安全^[19-21]. 近些年研究表明, 丙泊酚联合其他镇痛药物使用用于胃镜检查过程中麻醉实施效果显著, 且患者术后复苏时间短、药物耐受性及安全性良好^[22-25].

舒芬太尼是一类 μ 受体高选择性激动剂, 属于芬太尼的衍生物, 但其在镇痛、应激反应调控以及维持血流动力学方面优势更为显著^[26-28]. 大多数学者认为, 丙泊酚联合舒芬太尼用于胃肠镜检查较单独使用丙泊酚麻醉效果更佳, 且能够减少丙泊酚用量、降低不良反应发生率, 提高患者满意度^[29,30]; 而且, 使用相同麻醉药物及剂量的前提下, 行胃镜检查时入镜时间的选择也会对麻醉效果、术后并发症发生情况产生较大影响, 但目前相关的研究尚且不够全面、系统.

本文结果指出, 丙泊酚联合舒芬太尼行无痛胃镜的静脉麻醉, 选择不同的两个入镜时间点入镜均能够平稳、安全地完成检查. 即刻入镜检查与延迟入镜检查对于患者HR、MAP以及SpO₂等指标造成的影响无明显差异, 但延迟入镜检查能够减少丙泊酚的使用剂量、降低患者术毕苏醒时间; 不同入镜时间点的选择不影响患者缺氧、心律失常、低血压、呼吸暂停心肺并发症发生率, 但延迟入镜能够明显降低患者呛咳、体动反应等不良反应发生率, 临床意义显著. 有学者认为, 低剂量的丙泊酚联合其他镇静类药物如舒芬太尼可以降低患者心肺并发症的发生率, 可能由于丙泊酚联合舒芬太尼能够发挥协同抑制心肺功能的作用; 丙泊酚与舒芬太尼药物联合使用降低了丙泊酚的使用剂量, 使得两组患者心肺并发症发生率均维持在较低水平; 而延迟入镜检查又进一步减少了丙泊酚的使用剂量, 但本研究中延迟组患者的心肺并发症发生率较对照组并未明显降低, 可能丙泊酚使用剂量造成的心肺功能抑制有一定的局限, 使得丙泊酚与舒芬太尼协同抑制心肺功能的作用并未因丙泊酚剂量的部分减少而受到显著影响.

丙泊酚具有作用时间短、起效快等显著优点, 因而理论上胃镜检查时选择在患者睫毛反射消失后入镜即可, 但大量的临床实际经验提示仍有很多患者在入镜时出现体动、呛咳、呃逆等不良反应, 导致临床医师不得不追加丙泊酚的用量. 延迟30 s入镜能够有效减少不良反应发生情况可能源于: 不同脑组织摄取能力不一致、脑血流分布不一致以及各部位脑组织亲和力不一致导致单次剂量静脉摄入丙泊酚对大脑皮层

与延髓咳嗽中枢造成的神经抑制不同步, 而延迟入镜则可一定程度抵消不同步的神经抑制, 降低不良反应发生率^[15,16]。

总之, 丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后选择患者睫毛反射消失后延迟30 s入镜检查效果显著, 且能够降低不良反应发生率、安全性更好, 帮助提高患者舒适度, 值得临床推广使用。

文章亮点

实验背景

胃镜是临床诊断消化道疾病的重要手段, 其检查过程可能会给患者带来痛苦与不适。为了减少患者的不良反应, 采取有效的麻醉方式实施无痛胃镜显得愈加必要, 并逐步在临床推广开来。过往的关注点主要集中于不同麻醉药物及剂量的协同使用, 而忽略了不同入镜时间选择对麻醉效果的影响。

实验动机

舒芬太尼作为一种阿片类镇痛药物, 与丙泊酚联合用于无痛胃镜的麻醉实施可以在保证良好镇痛效果的同时显著降低并发症的发生率, 而不同入镜时间的选择也可能对麻醉效果及安全性产生影响。本研究旨在分析丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响。

实验目标

分析丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后无痛胃镜不同入镜时间点对麻醉效果的影响, 探讨不同入镜时间的选择是否对麻醉效果及安全性产生影响。

实验方法

选择2014-01/2016-12在舟山医院行无痛胃镜检查的60例门诊患者, 利用随机数字表法分为对照组与研究组, 每组各30例; 对照组患者在睫毛反射消失后立即行无痛胃镜检查, 而观察组患者在睫毛反射消失后30 s行无痛胃镜检查。比较两组患者麻醉诱导前(T0)、入胃镜前(T1)、胃镜过咽喉(T2)以及镜检完成后(T3)等时间点心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)的变化; 比较两组患者术后苏醒时间、丙泊酚使用量以及缺氧、心律失常、低血压、呼吸暂停等心肺并发症与记忆出现缺失、呛咳、体动等情况。

实验结果

两组患者T0、T1、T2、T3等时间点的HR、MAP及

SpO₂比较均无统计学差异, 但两组患者T1、T2时间点MAP均显著低于T0时间点, T1时间点SpO₂均显著低于T0时间点。研究组患者的术后苏醒时间、丙泊酚使用量均显著低于对照组患者。两组患者在缺氧、心律失常、低血压、呼吸暂停及出现记忆缺失等方面不良反应发生率无明显差异; 而研究组患者呛咳、体动反应等不良反应发生率均明显低于对照组患者。

实验结论

丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后选择患者睫毛反射消失后延迟30 s入镜检查效果显著, 且能够减少丙泊酚使用剂量及患者术后苏醒时间、降低不良反应发生率, 值得临床推广使用。

展望前景

本研究得到丙泊酚联合舒芬太尼静脉麻醉后选择患者睫毛反射消失后延迟30 s入镜检查效果显著, 且能够减少丙泊酚使用剂量及患者术后苏醒时间、降低不良反应发生率, 但对于其作用的深度、广度及影响指标范围的研究还不够深入, 今后应将此作为主要方向。

4 参考文献

- LaPierre CD, Johnson KB, Randall BR, Egan TD. A simulation study of common propofol and propofol-opioid dosing regimens for upper endoscopy: implications on the time course of recovery. *Anesthesiology* 2012; 117: 252-262 [PMID: 22728781 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825fb1b2]
- 蒋远洪. 无痛胃镜在不同人群中的应用进展. *中国内镜杂志* 2015; 21: 163-165
- 张振, 罗辉宇, 徐阳. 丙泊酚分别复合盐酸纳布啡、地佐辛、舒芬太尼用于无痛胃镜的效果比较. *中国药房* 2017; 28: 315-318
- 张周娟. 循证护理在无痛胃镜检查中的应用. *中华全科医学* 2016; 14: 498-500
- 高兰平, 吴兵, 朱跃坤, 孙英, 金雪琴, 汤华平, 马泽南. 小儿无痛胃镜诊治上消化道疾病38例. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 217-217
- 朱姝, 陈志勇, 朱美华. 不同剂量丙泊酚对无痛胃镜检查患者苏醒质量的影响. *临床麻醉学杂志* 2016; 32: 705-706
- 郭波, 汤伟. 异丙酚和依托咪酯复合瑞芬太尼对老年无痛胃镜患者的呼吸循环系统影响的比较. *重庆医学* 2017; 46: 628-631
- 张浩, 刘存明. 瑞芬太尼靶控输注在过度肥胖患者无痛胃镜检查中的应用. *医学研究杂志* 2017; 46: 154-156
- 雷剑, 张月凌. 丙泊酚复合不同镇痛药用于无痛胃镜的麻醉效果比较. *实用临床医药杂志* 2015; 19: 119-121
- Thomson IR, Harding G, Hudson RJ. A comparison of fentanyl and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 652-656 [PMID: 11139103 DOI: 10.1053/jcan.2000.18307]
- 高慧, 王敏, 胡彬. 小剂量丙泊酚复合表面麻醉对无痛胃镜检查应激反应及血流动力学的影响. *现代消化及介入诊疗* 2017; 22: 176-179
- 卢剑华. 右美托咪啶联合丙泊酚用于无痛胃镜检查的效果和安全性分析. *现代消化及介入诊疗* 2017; 22: 80-82
- 郭春燕, 解雅英. 丙泊酚联合瑞芬太尼麻醉在无痛胃镜检查中的麻醉效果分析. *检验医学与临床* 2015; 12: 805-806
- Hentgen E, Houfani M, Billard V, Capron F, Ropars JM, Travagli JP. Propofol-sufentanil anesthesia for thyroid

- surgery: optimal concentrations for hemodynamic and electroencephalogram stability, and recovery features. *Anesth Analg* 2002; 95: 597-605, table of contents [PMID: 12198044 DOI: 10.1049/aa.2002.18532]
- 15 余惠芬, 景卫丽, 喻霜. 无痛胃镜检查对患者血压、血氧饱和度以及心率的影响评析. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 602-605
 - 16 杨振东, 胡卫东, 徐娟娟, 魏绪霞. Narcotrend麻醉深度监测在患儿无痛胃镜检查中的应用. *临床麻醉学杂志* 2015; 31: 261-263
 - 17 史方义, 杨维忠, 杨许威. 上消化道异物患者应用常规胃镜与无痛胃镜治疗的临床疗效. *现代消化及介入诊疗* 2017; 22: 63-65
 - 18 龚慧, 黄志寅, 朱涛. 患者不选择做无痛胃镜检查的原因调查及分析. *华西医学* 2017; 32:1430-1432
 - 19 符宝春, 孙虎. 舒芬太尼复合丙泊酚用于儿童静脉全麻下无痛胃镜检查的麻醉效果及安全性观察. *中国药师* 2016; 19: 1701-1703
 - 20 吴彦茹, 刘志奇. 无痛胃镜检查术中丙泊酚的应用和护理. *河北医药* 2017; 39: 1755-1757
 - 21 王从辉, 刘雅芳, 盛福庭. 达克罗宁复合丙泊酚用于无痛胃镜检查的临床效果. *实用医学杂志* 2017; 33: 2911-2914
 - 22 蒋远洪. 无痛胃镜在不同人群中的应用进展. *中国内镜杂志* 2015; 21: 163-165
 - 23 Forestier F, Hirschi M, Rouget P, Rigal JC, Videcoq M, Girardet P, Durand M, Maitrasse B, Girard C, Lehot JJ, Du Grès B, Sellin M, Depoix JP, Janvier G, Longrois D. Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology* 2003; 99: 334-346 [PMID: 12883406 DOI: 10.1036/a.2003.14672]
 - 24 Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, Georgieff M. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 450-455 [PMID: 10648338 DOI: 10.1049/aa.2000.12754]
 - 25 邢弟林, 刘娟, 林家国. 芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼全身麻醉诱导对循环干扰的比较. *重庆医学* 2015; 44: 258-260
 - 26 Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG. Vasodilation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery. *Anesthesiology* 1994; 81: 443-451 [PMID: 8053594 DOI: 10.1022/a.1994.19843]
 - 27 王志华, 陈勇, 欧阳碧山. 复合羟考酮时丙泊酚抑制无痛胃镜患者体动反应的ED50/ED95. *海南医学* 2017; 28: 1593-1595
 - 28 李永刚, 杨丽娜, 金海松. 丙泊酚预注给药法在老龄患者无痛胃镜检查术中的应用. *中国临床医生杂志* 2017; 45: 95-97
 - 29 徐广民, 范丹, 李鹏. 口腔含漱利多卡因在肥胖患者行无痛胃镜检查中的应用. *四川医学* 2017; 38: 421-424
 - 30 Kungys G, Kim J, Jinks SL, Atherley RJ, Antognini JF. Propofol produces immobility via action in the ventral horn of the spinal cord by a GABAergic mechanism. *Anesth Analg* 2009; 108: 1531-1537 [PMID: 19372332 DOI: 10.1213/ane.0b013e31819d9308]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

微波消融与腹腔镜肝切除术对肝血管瘤患者VAS及肝功能的影响

肖莉

肖莉, 河南省人民医院血管瘤科 河南省郑州市 450003

肖莉, 副主任医师, 主要从事血管瘤微创治疗方向.

作者贡献分布: 肖莉独立完成此篇稿件.

通讯作者: 肖莉, 副主任医师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 河南省人民医院血管瘤科. ls33352000@163.com

收稿日期: 2018-01-10

修回日期: 2018-01-30

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-18

Effect of microwave ablation and laparoscopic hepatectomy on visual analogue scale score and liver function in patients with hepatic hemangiomas

Li Xiao

Li Xiao, Department of Hemangioma, He'nan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Correspondence to: Li Xiao, Associate Chief Physician, Department of Hemangioma, He'nan Province People's Hospital, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. ls33352000@163.com

Received: 2018-01-10

Revised: 2018-01-30

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of microwave ablation and laparoscopic hepatectomy on visual analogue scale (VAS) score and liver function in patients with hepatic

hemangiomas.

METHODS

A total of 79 patients diagnosed with hepatic hemangioma and would undergo surgery at our hospital from June 2014 to December 2016 were chosen and randomly divided into either a study group ($n = 41$) or a control group ($n = 38$). The study group underwent microwave ablation, while the control group underwent laparoscopic partial hepatectomy. Surgical time, intraoperative blood loss, adverse reactions, total hospital stay time, and VAS scores at 12 h, 24 h, and 48 h after surgery were recorded and compared between the two groups. The indexes of hepatic function [alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST)] at 1 d and 3 d after surgery were also compared.

RESULTS

Both surgical time and intraoperative blood loss were significantly lower in the study group than in the control group ($38.63 \text{ min} \pm 11.74 \text{ min}$ vs $187.21 \text{ min} \pm 78.85 \text{ min}$, $20.52 \text{ mL} \pm 7.45 \text{ mL}$ vs $329.72 \text{ mL} \pm 104.63 \text{ mL}$, $P < 0.01$). There was no significant difference in hospitalization time between the two groups. The adverse reaction rate (3%) in the study group was significantly lower than that in the control group (36.8%) ($P < 0.01$). The VAS scores of the study group at 12 h, 24 h, and 48 h after surgery were significantly lower than those of the control group ($P < 0.01$). The ALT and AST in the study group at 1 d after surgery were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), although there was no significant difference in ALT and AST between the two groups at 3 days after surgery.

CONCLUSION

Microwave ablation can shorten surgical time, reduce intraoperative blood loss and postoperative VAS score,

improve ALT and AST levels, and effectively prevent liver injury in patients with hepatic hemangiomas with good safety.

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

Key Words: Hepatic hemangioma; Microwave ablation; Laparoscopy; VAS score; Liver function

Xiao L. Effect of microwave ablation and laparoscopic hepatectomy on visual analogue scale score and liver function in patients with hepatic hemangiomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 500-505 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/500.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i8.500>

摘要

目的

探讨微波消融与腹腔镜肝切除术对肝血管瘤患者视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)及肝功能的影响。

方法

选择2014-06/2016-12于河南省人民医院确诊肝血管瘤并选择手术治疗的患者79例,按照随机数字表法分为研究组($n = 41$ 例)及对照组($n = 38$ 例),研究组给予微波消融术进行治疗,对照组给予腹腔镜下部分肝切除术,然后记录两组患者手术用时、术中出血量、术后不良反应、住院总时间及术后12、24、48 h的VAS得分情况并进行对比,分别于术后1 d及3 d抽静脉血检查患者肝功能[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)]相关指标并进行对比。

结果

研究组患者手术时间低于对照组($38.63 \text{ min} \pm 11.74 \text{ min}$ vs $187.21 \text{ min} \pm 78.85 \text{ min}$,术中出血量低于术中出血量 $20.52 \text{ mL} \pm 7.45 \text{ mL}$ vs $329.72 \text{ mL} \pm 104.63 \text{ mL}$, $P < 0.01$). 两组患者住院时间比较没有明显差异。研究组术后不良反应发生率(3%)明显低于对照组(36.8%)($P < 0.01$)。研究组患者术后12、24及48 h时的VAS得分均明显低于对照组($P < 0.01$)。研究组术后1 d的ALT及AST值明显高于对照组($P < 0.05$)。两组患者术后3 d的ALT及AST值没有明显差异。

结论

微波消融术治疗肝血管瘤患者效果显著,且在缩短手术时间、降低术中出血量、减少术后VAS评分的同时,还能够有效避免患者肝损伤,且安全性较好。

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

关键词: 肝血管瘤; 微波消融; 腹腔镜; VAS评分; 肝功能

核心提要: 肝血管瘤在临床上可以通过微波消融术进行治疗,而且有效的解决了传统肿瘤切除术出血量大,手术复杂的风险,而本研究通过前瞻性对照微波消融术和传统切除术对患者肝功能及术后视觉模拟评分评分的影响,为微波消融术临床应用提供临床依据。

肖莉. 微波消融与腹腔镜肝切除术对肝血管瘤患者VAS及肝功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(8): 500-505 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/500.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v26.i8.500>

0 引言

肝血管瘤是由于肝脏内部血管异常而生成的良性先天性或后天缓慢生长的组织畸形^[1],根据其病理特点主要分为:海绵状血管瘤、硬化性血管瘤、血管内皮细胞瘤及毛细血管瘤4类,而临床资料显示^[2],海绵状血管瘤约占肝脏良性肿瘤患者的73%。目前临床上对瘤体直径 $> 5 \text{ cm}$ 的患者主要通过手术治疗,传统的血管瘤切除术式主要是通过腹腔镜下切除病变的肝组织来实现的。近年来,伴随着微创外科的发展,有临床研究显示^[3,4],微波消融术对肝血管瘤也有很好的疗效,但目前对于其与传统的腹腔镜下部分肝切除术的比较研究较少,不能很好的评价两者之间的差别,故本研究通过对比二者手术效果以及对患者术后VAS评分以及肝功能的影响,为临床治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-06/2016-12于我院确诊肝血管瘤^[5],瘤体直径 $> 5 \text{ cm}$ 或有明显腹痛腹胀以及压迫周围组织等临床症状且患者自愿接受手术治疗,并择期在我院行手术治疗的患者79例,排除:(1)严重心脑血管疾病;(2)患者无自主意识生活不能自理;(3)有慢性乙型肝炎等影响肝功能疾病史;(4)治疗前3 mo内服用过损伤肝功能的药物;(5)年龄 > 65 岁;(6)多发性肝血管瘤且病灶数 > 3 个。按照随机数字表法分为研究组($n = 41$ 例)及对照组($n = 38$ 例)。其中,研究组病灶位置为: I和IVa段4例、V段6例、VII段8例、VIII段4例、胆囊床旁4例及其他位置15例;病理分型为:海绵状血管瘤29例、硬化性血管瘤6例、血管内皮细胞瘤4例、毛细血管瘤2例。对照组病灶位置为: I和IVa段3例、V段5例、VII段7例、VIII段3例、胆囊床旁4例及其他位置16例;病理分型为:海绵状血管瘤28例、硬化性血管瘤5例、血管内皮细胞瘤3例、毛细血管瘤2例。两组患者一般情况比较没有明显差异($P > 0.05$),具有可比性(表1)。

表 1 两组患者一般情况对照

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	平均病程(年)	瘤体直径(cm)	病灶情况(单发/多发)
研究组($n=41$)	43.5 ± 10.1	16/25	4.6 ± 0.7	5.5 ± 1.2	19/22
对照组($n=38$)	44.2 ± 10.9	12/26	4.3 ± 0.9	5.7 ± 1.3	16/22
F 值	0.295	0.207	1.644	0.708	0.023
P 值	0.768	0.648	0.104	0.480	0.879

1.2 方法 研究组患者给予微波消融术, 对照组患者给予腹腔镜下部分肝切除术。

1.2.1 微波消融术: (1)B超引导下微波消融术: 对于瘤体孤立, 且远离肝脏重要结构的, 给予B超引导下微波消融术, 研究组中共计29例, 具体方法如下: 术前10 h禁食水, 手术当天进入手术室后, 先对手术局部进行常规消毒铺巾处理, 而后给予局部麻醉, 并肌注异丙嗪及杜冷丁进行镇静镇痛处理, 并监测患者生命体征, 而后于B超引导下定位穿刺, 术中应避免损伤胆总管、门静脉及肝静脉等重要结构。若病灶位置贴近膈肌, 穿刺过程中应嘱患者深吸气后屏住呼吸, 使膈肌上抬, 避免损伤膈肌; (2)腹腔镜下微波消融术: 对于瘤体周围组织较为复杂, 距离肝脏或周围重要组织结构较近, 采用腹腔镜下微波消融术, 研究组中共计12例, 具体方法如下: 术前常规处理, 手术当日进入手术室后进行全身麻醉, 并监测患者生命体征, 而后消毒铺巾并实施腹腔镜置入术, 配合B超定位后, 充分暴露患处, 制定有效穿刺位置及路径, 充分了解瘤体周围的组织结构及其位置与重要脏器的关系。若病灶处接近膈肌, 消融术前应在病灶周围组织, 脏器中注入1000 mL无菌蒸馏水, 充分保护好周围的组织器官。对于瘤体直径>5 cm的患者应采用两圆相交消融术, 确保消融范围覆盖全部瘤体。手术采用康友KY-2200型微波消融治疗仪(南京康友医疗科技有限公司生产, 批号: 国食药监械(准)字2010第3250570号)输出功率为80 W左右, 频率为915 MHZ, 时间为15 min, 根据先周围, 后中间的原则进行消融处理。

1.2.2 腹腔镜下部分肝切除术: 术前常规处理, 进入手术室后行鼻插管后全身麻醉术, 监测生命体征, 而后建立气腹, 维持腹腔压力10 mmHg, 腹腔镜进入后首先确定瘤体位置, 病灶位于肝脏表面和向外凸出的病灶采用腹腔镜下非解剖性肝切除, 对于瘤体较大、影响肝小叶功能及位置较深的病变则采用腹腔镜下解剖性肝切除。非解剖性肝切除方法: 于肝脏表面距离瘤体一小段距离处切开肝实质, 而后深入实质剥离血管瘤及周围肝脏组织; 解剖性肝切方法: 首先分离出预切除肝叶的Glisson蒂进行肝血流阻断术, 随后循缺血分界线进

行肝实质离断和切除, 重要组织脏器。随后切除患处瘤体, 而后创面填塞明胶海绵并喷洒生物蛋白胶进行止血处理, 并放置引流器。术后常规引流、抗感染及护肝治疗。

1.3 观察指标 术后记录患者术中出血量、手术时间以及术后不良反应(包括: 腹胀、出血及疼痛难忍)及住院时间, 记录患者术后12、24、48 h的VAS评分, 术后1 d及3 d分别抽取患者静脉血, 通过日本东芝TBA-40FR全自动生化分析仪, 采用酶偶联法检测肝功能[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)]指标。VAS评分标准: 通过绘制长为10 cm的视觉疼痛评估量尺, 每1 cm为一个刻度, 通过患者于检测时间点对自己的疼痛情况进行评分, 0 cm表示无痛, 逐渐递增, 10 cm表示难忍的剧痛。

统计学处理 采用SPSS22.0对实验数据进行分析, 计数资料采用mean±SD表示, 组间计数资料的对比采用 t 检验; 计量资料采用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验进行检测, $P<0.05$ 时差异具有统计学意义

2 结果

2.1 两组患者术中情况及住院时间比较 研究组患者手术时间38.63 min±11.74 min, 术中出血量20.52 mL±7.45 mL, 而对照组手术时间187.21 min±78.85 min, 术中出血量329.72 mL±104.63 mL, 研究组上述数据明显低于对照组($P<0.01$); 研究组住院时间4.27 d±1.56 d, 对照组住院时间4.51 d±1.62 d, 两组比较没有明显差异($t=0.858, P=0.393$)。

2.2 两组患者术后不良反应情况比较 研究组术后不良反应包括腹胀2例, 腹痛1例, 共计3例, 不良反应发生率为7.3%; 对照组术后不良反应包括腹胀1例, 出血5例, 腹痛8例, 共计14例, 不良反应发生率为36.8%。研究组术后不良反应包括发生率明显低于对照组($\chi^2=8.506, P=0.003$)。

2.3 两组患者术后12、24及48 h时VAS评分情况比较 研究组患者术后12、24及48 h时的VAS得分均明显低于对照组($P<0.01$), (表2)。

2.4 两组患者术后1 d及3 d肝功能指标情况比较 两组

表 2 两组患者术后12 h、24 h及48 h时VAS评分情况比较

分组	术后12 h	术后24 h	术后48 h
研究组 ($n = 41$)	2.78 ± 1.12	1.72 ± 0.64	1.01 ± 0.61
对照组 ($n = 38$)	4.63 ± 1.97	2.56 ± 1.25	1.83 ± 0.81
t 值	5.384	3.702	4.997
P 值	0.001	0.005	0.001

表 3 两组患者手术前后肝功能指标情况比较

分组	ALT	AST
研究组 ($n = 41$)		
手术后1 d	276.31 ± 102.44	340.25 ± 70.38
手术后3 d	114.51 ± 60.47 ^a	133.41 ± 58.56 ^a
对照组 ($n = 38$)		
手术后1 d	220.12 ± 75.24 ^c	287.34 ± 85.83 ^c
手术后3 d	98.14 ± 56.43 ^a	116.42 ± 61.11 ^a

^a $P < 0.05$, 与手术后1 d比较; ^c $P < 0.05$, 与研究组比较. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

患者术后3 d的ALT及AST值明显低于术后1 d($P < 0.05$); 研究组术后1 d的ALT及AST值明显高于对照组($P < 0.05$); 两组患者术后3d的ALT及AST值没有明显差异($P > 0.05$)(表3).

3 讨论

肝血管瘤通常由囊状血窦及纤维性分离结构组成, 而瘤体边缘的血窦内皮通常呈增生状态, 但中央内皮则有明显的纤维化特征^[6]. 瘤体的血液供应来源于门静脉及肝动脉, 其流出主要是通过肝静脉, 由于其来源血管流速及血管压力均高于流出血管, 故瘤体内会出现血液淤积的情况, 甚至导致血栓的生成^[7,8]. 临床资料显示, 患者由于运动、外伤及抗凝治疗等原因, 会引起瘤体破裂导致肝脏出血, 由于瘤体内血供较为丰富, 故而救治率仅为14%左右^[9,10], 严重威胁患者的生命安全. 目前临床上肝血管瘤的治疗方法主要是通过外科手术. 一直以来, 国内外研究提出肝血管瘤的治疗方法较多, 包括: 腹腔镜下部分肝切除术、腹腔镜下肝血管瘤剥离术及肝动脉栓塞术等^[11,12], 而腹腔镜下手术由于直视患处, 故其具有准确性高、瘤体清除比较彻底及对瘤体周围的肝组织损伤较小等特点, 但由于肝脏周围组织器官较为复杂, 故而手术时间较长, 且由于切开肝脏及分离组织导致出血量较大, 术后疼痛明显等缺点. 而伴随着显微外科的发展, 有研究表明射频消融术及微波消融术对于肝血管瘤也有很好的治疗效果^[13,14], 但手术的适应征较为模糊, 各种术式对于该病的治疗效果评价也较为分散, 无法准确的评价手术治疗肝血

管瘤的确切疗效. 国内有研究表明, 微波消融术具有出血量少, 手术过程相对简单、患者术后不良反应少等优点^[15], 故本研究通过对比微波消融术与传统的腹腔镜下部分肝切除术患者术后疼痛评分以及肝功能的影响, 进一步对手术治疗肝血管瘤的临床手段选择提供理论依据.

由于微波消融治疗仪可以通过穿刺直接到达病灶, 故避免了传统肝切除术需要将病灶处的肝脏与周围组织分离的步骤, 而且无需进行肝脏切开, 故结果显示, 研究组患者手术时间及术中出血量明显低于对照组($P < 0.01$), 此结果表明, 微波消融术在缩短手术时间的同时, 很大程度上降低患者术中出血量, 进一步避免了由于麻醉时间长及出血量大导致的术后不良反应, 这一结果与刘政法的研究结果一致^[16].

由于术中出血少, 且手术创伤较小, 故患者术后常见的疼痛、出血等不良反应明显减少, 结果显示, 研究组患者术后不良反应发生率明显低于对照组($P < 0.01$). 通过比较两组患者术后12 h、24 h、48 h的VAS评分发现, 研究组患者在此3个时间点的VAS评分明显低于对照组($P < 0.01$), 这一结果也充分证明了微波消融术的手术创伤较少, 同时能避免患者术后疼痛的发生.

微波消融术是最直接通过高频率的微波产生高热从而导致瘤体组织坏死, 而由于操作限制, 很可能会导致健康的肝脏组织同时被影响^[17,18]. 而腹腔镜下部分肝切除术在直视下操作, 故而能减少对健康肝脏组织的损伤, 而临床上评价患者肝损伤最直接的指标就是AST和ALT, 故研究结果显示研究组术后1 d的ALT

及AST值明显高于对照组($P<0.05$), 但微波消融术的损伤程度与腹腔镜下部分肝切除术之间的差距有限, 故患者肝功能术后恢复较快, 故术后3 d两组患者ALT及AST值没有明显差异($P>0.05$). 而肝功能是临床上评价肝血管瘤切除术患者出院时间的重要指标^[19], 研究中两组患者住院时间没有明显差异($P>0.05$), 也从另一个方面证明了上述结果.

有研究提出^[20], 频率小于915 MHz的微波治疗能进一步避免肝脏损伤, 故本实验所采用的治疗频率选择为915 MHz, 但术中发现, 该频率的消融范围 <5 cm, 故对于瘤体 >5 cm的患者采用了双面消融术, 而双面消融术会进一步导致肝损伤的扩大^[21,22], 故我们认为, 有效的缩小瘤体直径, 可能会缩短手术时间, 避免肝损伤扩大, 这个可以作为今后的研究方向.

总之, 微波消融术能有效缩短手术时间, 降低术中出血量的同时, 减少患者术后疼痛评分, 且其住院时间与传统手术差异不明显, 安全性较高, 值得临床应用推广.

文章亮点

实验背景

伴随着显微外科的发展, 微波消融术已经广泛应用于身体各部位肿瘤的治疗, 而且取得了较好的疗效, 而且临床上将其应用于肝血管瘤的治疗也取得了很好的疗效, 但是对于该术式对患者肝功能影响方面的研究较少, 无法准确的评价该术式的手术效果.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式探讨微波消融术对肝血管瘤患者术后肝功能以及视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)的影响, 旨在为临床治疗提供客观参考.

实验目标

本研究通过前瞻性对照研究方式, 观察微波消融术对肝血管瘤患者术后肝功能以及VAS评分的影响, 分析两组患者术后肝功能以及VAS评分的差异, 旨在为患者选择一种更有效, 更安全的术式.

实验方法

将79例肝血管瘤患者为研究对象, 随机分为研究组41例和对照组38例, 研究组给予腹腔镜下微波消融术, 对照组给予腹腔镜下肝血管瘤切除术. 比较两组手术相关指标、术后肝功能情况、术后VAS评分、并发症. 本研究的独特之处在于从观察术后肝功能指标以及VAS评分方面分析两种方式之间的差异.

实验结果

本研究的目的是已经达到: 观察组手术时间、术中出血量明显短于对照组($P<0.05$), 两组住院时间无统计学意义($P>0.05$); 术后3 d两组患者谷丙转氨酶及谷草转氨酶值没有明显差异($P>0.05$); 研究组患者术后不良反应发生率为7.3%, 明显低于对照组36.8%($\chi^2 = 8.506, P = 0.003$).

实验结论

本研究对比分析了微波消融术及腹腔镜下肝血管瘤切除术肝功能及VAS评分的影响, 得出了微波消融术能有效缩短手术时间, 降低术中出血量的同时, 减少患者术后疼痛评分的结果; 特别是从肝功能以及术后VAS评分方面的研究; 通过本研究结论, 证实了微波消融术对患者术后肝功能的影响不明显, 且有效避免了患者术后疼痛.

展望前景

本研究得出了微波消融术肝功能的影响不明显, 且有效避免了患者术后疼痛的结果, 但我们仍需看到术后1 d时, 微波消融术患者肝功能较腹腔镜血管瘤切除术的大; 而且术中对于术式的选择是根据瘤体直径决定, 而且双面消融术对于患者可能造成的损伤更大, 故在今后的研究中可以针对如何有效减小患者瘤体直径, 从而进一步避免术中损伤.

4 参考文献

- Caseiro-Alves F, Brito J, Araujo AE, Belo-Soares P, Rodrigues H, Cipriano A, Sousa D, Mathieu D. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur Radiol* 2007; 17: 1544-1554 [PMID: 17260159 DOI: 10.1007/s00330-006-0503-z]
- Belli L, De Carlis L, Beati C, Rondinara G, Sansalone V, Brambilla G. Surgical treatment of symptomatic giant hemangiomas of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 474-478 [PMID: 1595024]
- 李锐, 杨慧琪. 微波消融在完全腹腔镜特殊部位肝肿物切除术中的应用. *西部医学* 2015; 27: 224-225, 228 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2015.02.020]
- Park SY, Tak WY, Jung MK. Symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas are effectively treated by percutaneous ultrasonography guided radiofrequency ablation. *J Hepatol* 2011; 54: 559-565 [DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.024]
- Yamashita S, Okita K, Harada K, Hirano A, Kimura T, Kato A, Okita K. Giant cavernous hepatic hemangioma shrunk by use of sorafenib. *Clin J Gastroenterol* 2013; 6: 55-62 [PMID: 23396631 DOI: 10.1007/s12328-012-0343-0]
- 王志亮, 李国威. 肝海绵状血管瘤的病理形态及其意义. *陕西医学杂志* 2002; 31: 57-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2002.01.027]
- 杨威, 刘青光, 潘承恩, 于良. 肝海绵状血管瘤供血方式的临床研究. *肝胆外科杂志* 1999; 7: 32-35
- 杨甲梅, 董志涛, 谢峰. 肝海绵状血管瘤治疗策略. *中国实用外科杂志* 2016; 36: 1011-1013 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.09.22]
- Griffa B, Basilico V, Bellotti R, Griffa A, Senatore S, Capriata

- G. [Spontaneous rupture of giant subcapsular hemangioma of the liver with hemoperitoneum and hemorrhagic shock: a case report]. *Chir Ital* 2005; 57: 389-392 [PMID: 16231832]
- 10 Lau WY, Dewar GA, Li A. Spontaneous rupture of hepatic epithelioid haemangioma-endothelioma. *Aust New Zeal J Surg* 1989; 59: 972-974 [DOI: 10.1111/j.1445-2197.1989.tb07643]
- 11 王峰杰, 陈焕伟. 腹腔镜肝切除治疗巨大肝血管瘤23例. *中国微创外科杂志* 2016; 16: 586-589 [DOI: 10.3969 /j.issn.1009-6604.2016.07.003]
- 12 闫妍, 钱林学, 袁莉, 张睿, 李雪晶, 孙伟. 超声引导下平阳霉素瘤体内注射与DSA引导下平阳霉素肝动脉栓塞治疗肝血管瘤对比分析. *中国医学影像技术* 2015; 31: 1558-1562 [DOI: 10.13929/J.1003-3289.2015.10.028]
- 13 Tak WY, Park SY, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Chung JM. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation for treatment of a huge symptomatic hepatic cavernous hemangioma. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 167-170 [PMID: 16394880 DOI: 10.1097/01.mcg.0000196404.07487]
- 14 张磊, 熊俊. 腹腔镜下微波消融治疗巨大肝血管瘤: 附86例报告. *中国普通外科杂志* 2017; 26: 902-906 [DOI: 10.3978/j.issn.1005.issn.2017.07.014]
- 15 康振, 肖恩华. 肝血管瘤的治疗进展. *实用医学杂志* 2014; 30: 3729-3731 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.23.008]
- 16 刘政法. 微波消融与腹腔镜肝切除术治疗肝血管瘤的临床疗效比较分析. *临床医药文献杂志* 2017; 4: 3205 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2017.17.022]
- 17 张磊, 何亮, 施申超, 万赤丹, 唐勇, 熊俊. 多途径联合消融治疗肝血管瘤的体会. *临床外科杂志* 2016; 24: 596-598 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.08.010]
- 18 Zhang D, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Yu J, Liu F. The value of artificial pleural effusion for percutaneous microwave ablation of liver tumour in the hepatic dome: a retrospective case-control study. *Int J Hyperthermia* 2013; 29: 663-670 [PMID: 24102395 DOI: 10.3109/02656736.2013.833347]
- 19 陈敬龙, 王彦哲, 叶松响, 张龙, 李晓龙. 射频消融治疗巨大肝血管瘤42例临床观察. *中国医刊* 2016; 51: 90-93 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.07.027]
- 20 Ke S, Ding X, Gao J, Gao K, Qian X, Cao B, Li M, Sun W. Solitary huge hepatocellular carcinomas 10 cm or larger may be completely ablated by repeated radiofrequency ablation combined with chemoembolization: Initial experience with 9 patients. *Mol Med Rep* 2012; 5: 832-836 [PMID: 22179303 DOI: 10.3892/mmr.2011.708]
- 21 Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? *World J Surg* 2013; 37: 1303-1312 [PMID: 23354918 DOI: 10.1007/s00268-013-1904-1]
- 22 Singh RK, Kapoor S, Sahni P, Chattopadhyay TK. Giant haemangioma of the liver: is enucleation better than resection? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 490-493 [PMID: 17688721 DOI: 10.1308/003588407X202038]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

基于Logistic、ROC分析直肠癌放化疗导致急性骨髓抑制的物理因素分析

李方圆, 朱鲁程, 周丽

李方圆, 周丽, 余杭区第一人民医院血液化疗科 浙江省杭州市 311100

朱鲁程, 杭州市肿瘤医院 浙江省杭州市 310000

李方圆, 医师, 主要研究血液化疗.

作者贡献分布: 本课题由李方圆负责研究全过程; 朱鲁程提供实验试剂; 周丽提供数据分析.

通讯作者: 李方圆, 医师, 311100, 浙江省杭州市余杭区临平迎宾路369号, 余杭区第一人民医院血液化疗科. xuxuyuyuguigui@163.com
电话: 0571-89369237

收稿日期: 2018-01-11

修回日期: 2018-02-05

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-18

Factors affecting acute myelosuppression induced by radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer

Fang-Yuan Li, Lu-Cheng Zhu, Li Zhou

Fang-Yuan Li, Li Zhou, Department of Hematology and Chemotherapy, the First People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Lu-Cheng Zhu, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang-Yuan Li, Physician, Department of Hematology and Chemotherapy, the First People's Hospital of Yuhang District, 369 Linping Yingbin Road, Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China. xuxuyuyuguigui@163.com

Received: 2018-01-11

Revised: 2018-02-05

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To identify the factors influencing acute myelosuppression induced by radiotherapy and chemotherapy in patients with rectal cancer.

METHODS

From June 2016 to June 2017, 64 rectal cancer patients who underwent synchronous radiotherapy and chemotherapy at our hospital were included. Univariate and Logistic regression analyses were performed to analyze the relationship between pelvic dose parameters and grade 2 acute bone marrow suppression. Three parts of the pelvis, including the lower pelvis, sacrum, and ilium were delineated in the radiotherapy system. Clinical factors analyzed included clinical stage, radiotherapy and chemotherapy, age, gender, and original pigment level. Pelvic dose volume parameters included lower pelvic, sacral, iliac, and pelvic V5, V10, V15, V20, V25, V30, V35, V40, V45, and V50, the average dose (Dmean), and the maximum dose (Dmax).

RESULTS

There were 40 (62.5%) cases of acute myelosuppression in the 64 included patients. Univariate analysis showed that chemotherapy, sex, iliac V20 and V30, and lumbosacral V45 were the main factors associated with acute myelosuppression. Logistic regression analysis showed that iliac V30 and chemotherapy were the main risk factors for acute myelosuppression. Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the threshold of iliac V30 was 46%.

CONCLUSION

Iliac V30 is an independent risk factor for acute myelosuppression induced by radiotherapy and

chemotherapy in patients with rectal cancer. In the treatment of colorectal cancer, the relationship between the local control rate and acute bone marrow suppression should be considered, and iliac V30 should be controlled to < 46% when formulating chemotherapy plan, which can effectively reduce the incidence rate of acute bone marrow suppression.

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

Key Words: Rectal cancer; Radiotherapy; Chemotherapy; Acute myelosuppression

Li FY, Zhu LC, Zhou L. Factors affecting acute myelosuppression induced by radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 506-511 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/506.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.506>

摘要

目的

研究直肠癌患者临床同步放化疗导致急性骨髓抑制的影响因素分析。

方法

选取2016-06/2017-06在我院行放化疗同步治疗的直肠癌患者纳入64例,应用单因素和Logistic回归分析直肠癌患者的骨盆剂量参数和 ≥ 2 级急性骨髓抑制的关系,并在放疗系统中勾画出64例患者的骨盆,分别为骨盆下部、骶骨、髂骨等3部分。临床因素包括:临床分期、放疗方法、化疗方案、年龄、性别及原始色素水平;骨盆剂量体积参数包括:骨盆下部、骶骨、髂骨和骨盆V5、V10、V15、V20、V25、V30、V35、V40、V45、V50及平均剂量Dmean、最大剂量Dmax。

结果

64例同步放化疗患者引发急性骨髓抑制的有40例(62.5%)。单因素分析表明,化疗方案、性别、髂骨V20、V30和腰骶骨V45是引发急性骨髓抑制的主要相关因素。Logistic回归分析显示髂骨V30和化疗方案是造成急性骨髓抑制的主要危险因素。应用受试者工作曲线确定髂骨V30界值为46%。

结论

髂骨V30属于急性骨髓抑制发生的独立危险因素,在结直肠癌治疗中应考虑患者肿瘤局部的控制率和急性骨髓抑制之间的关系,制定的化疗方案应将髂骨V30控制在46%以下,从而可有效降低急性骨髓抑制的发生率。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; 放疗; 化疗; 急性期骨髓抑制

核心提要: 经受试者工作曲线受试者工作曲线和Binary Logistic回归模型分析显示,物理因素中的腰骶骨V20、V30及骶骨V45对急性骨髓抑制较为明显,当临床因素化疗方案与髂骨V30及 ≥ 2 级骨髓抑制的发生呈正相关性。提示髂骨V30 $\geq 46\%$ 和 ≥ 2 级急性骨髓抑制率显著增加。

李方圆, 朱鲁程, 周丽. 基于Logistic、ROC分析直肠癌放化疗导致急性骨髓抑制的物理因素分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(8): 506-511 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/506.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.506>

0 引言

直肠癌是消化道中较为常见的恶性肿瘤,临床多应用同步放化疗治疗此类疾病,此方法可有效改善患者生存质量。但同步放化疗使得直肠癌患者并发急性骨髓抑制率明显增高,严重者会影响或中断放疗和化疗,从而降低了同步放化疗治疗效果^[1,2]。目前针对直肠癌局部晚期的治疗效果仍不乐观,且直肠癌同步放化疗中引发急性骨髓抑制的相关影响因素较多,但结合骨盆剂量参数的报道较少。而实际优化化疗方案对骨盆受照体积剂量参数的限制还未纳入常规优化中^[3]。本研究回顾性分析在我院行同步放化疗的直肠癌患者纳入64例,分析并探讨物理因素和临床因素对急性骨髓抑制的直接影响,并寻找可控制和提前预测急性骨髓抑制的发生指标,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2016-06/2017-06在我院行同步放化疗治疗盆腔淋巴结和主动脉旁转移直肠癌患者纳入64例。其中男42例,女22例,年龄18-79岁,中位年龄54岁。纳入患者均经病理确诊为直肠癌,根据分期标准,分为: II期17例, III期38例, IV期7例, KPS评分 ≥ 70 分。64例直肠癌患者中26例接受双药化疗、34例口服单药化疗;术前放疗27例、术后放疗37例。本研究均已告知患者和家属且已签署知情同意书。

1.2 方法 放疗方案: 纳入患者均采用CT扫描盆腔,层厚为5 mm。扫描图像经数字化传输至三维重建系统Eclipse10.0。危机器官和靶区依据ICRU50号及60号报告进行勾画,应用VARI-AN-21EX-1治疗,能量选取6MVX射线进行。64例患者中24例采用SIB-IMRT计划、40例采用IMRT计划,上述2种计划均应用7野均分中心照射,角度为: 0°、50°、100°、150°、210°、

表 1 单因素分析 ≥ 2 级急性骨髓抑制的临床因素 n (%)

特征	n	BMS 等级 ≥ 2	χ^2 值	P 值
性别			5.177	0.025
男	42	22 (52.38)		
女	22	18 (81.81)		
年龄 (岁)			0.195	0.662
≤ 54	29	19 (65.51)		
> 54	35	21 (60.00)		
临床分期			3.368	0.188
II	19	9 (47.36)		
III	40	27 (67.50)		
IV	6	5 (83.33)		
原血红蛋白水平 (g/L)			0.059	0.813
≤ 110	8	5 (62.50)		
> 110	56	35 (62.50)		
化疗			5.482	0.021
卡培他滨	36	18 (50.00)		
卡培他滨+奥沙利铂	28	22 (78.57)		
操作			0.009	0.935
术后放疗	35	22 (62.85)		
术前放疗	29	18 (62.06)		
辐射模式			0.240	0.628
IMRT	40	24 (60.00)		
SIB-IMRT	24	16 (66.66)		

260°、310°。IMRT中的PTV处方剂量为45.0-50.5 Gy/25-28次; SIB-IMRT的PTV 50.5Gy/2次, GTV处方剂量为54-60 Gy/25-28次。64例患者PTV计量均已达到95%。化疗方案: 接受化疗的患者当天给予口服卡培他滨单药1000 mg/m²(2次/d, 7 d/wk×5 wk)。接受双药治疗的患者给予卡培他滨800 mg/m²(2次/d, 1-14 d)联合奥沙利铂100 mg/m²(1次/2 wk)。

1.2.1 骨盆勾画: 骨盆勾画区包括: 耻骨、股骨上段、髌骨、骶骨、坐骨及双侧股骨, 同时将骨盆分为3个子区域: (1)髌骨(股骨上缘延伸至髌嵴); (2)腰骶骨(包括PTV中的椎骨L5和整个骶骨); (3)骨盆下部(坐骨、双侧股骨头、髌白及股骨上段, 范围依次从股骨上缘延伸至坐骨结节下缘)。

1.2.2 评估剂量参数: 物理因素包括: 髌骨、骶骨、骨盆下部和骨盆接收明显大于5、10、15、20、25、30、35、40、45、50剂量照射体积百分比(V5、V10、V15、V20、V25、V30、V35、V40、V45、V50)及平均剂量Dmean和最大剂量Dmax。临床因素包括: 年龄、性别、放化疗前原始血色素水平、化疗方案及临床分期。

1.2.3 放化疗急性骨髓抑制评定: 纳入患者均按照美国肿瘤放射治疗协作组织进行分级评估^[4]。并记录患者放疗后的90 d内白细胞、血小板及血色素降低最严重

的情况。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行数据分析。单因素分析应用 χ^2 检验, 骨盆剂量参数行独立样本 t 检验。本研究中多重共线性物理参数修正采用剔除变量法进行。采用Binary Logistic回归模型进行多因素分析。剂量体积参数采用mean±SD表示。骨髓抑制体积临界值应用ROC受试者工作曲线进行判断。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 急性骨髓抑制发生率 64例直肠癌患者同步放化疗引起的 ≥ 2 级急性骨髓抑制的有40例(62.5%), 其中2级骨髓抑制有28例, 3级骨髓抑制有12例, 无4级发生。

2.2 单因素分析急性骨髓抑制的影响因素 研究显示, 化疗方案和性别对骨髓抑制的发生差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.177, 5.482, P<0.05$)(表1)。

2.3 物理因素对急性骨髓抑制的影响 研究表明, 髌骨V20、V30及骶骨V45对急性骨髓抑制存在较为显著的影响性($t = -2.003, -2.040, -3.374, P<0.05$)(表2)。

2.4 Logistic回归分析急性骨髓抑制的影响因素 应用Logistic回归分析单因素中获取的 ≥ 2 级急性骨髓抑制的相关因素。分析显示, 髌骨V30和化疗方案引发的 ≥ 2 级急性骨髓抑制存在显著正相关性(OR = 3.460、

表 2 单因素分析 ≥ 2 级急性骨髓抑制的物理因素 (mean \pm SD)

物理因素	骨盆			骶骨			髌骨			骨盆下部		
	等级<2	等级 ≥ 2	P值	等级<2	等级 ≥ 2	P值	等级<2	等级 ≥ 2	P值	等级<2	等级 ≥ 2	P值
V5 (%)	98.24 \pm 2.13	98.37 \pm 2.14	0.819	98.64 \pm 3.68	99.42 \pm 2.11	0.355	99.28 \pm 2.06	99.67 \pm 1.08	0.329	97.32 \pm 4.27	96.64 \pm 4.71	0.572
V10 (%)	93.05 \pm 4.36	92.57 \pm 4.12	0.667	97.26 \pm 5.56	98.22 \pm 3.87	0.424	93.73 \pm 4.87	94.49 \pm 3.07	0.499	90.41 \pm 7.63	87.48 \pm 8.96	0.191
V15 (%)	88.28 \pm 6.56	88.20 \pm 5.15	0.966	95.73 \pm 6.79	96.99 \pm 5.10	0.409	87.65 \pm 6.49	89.53 \pm 4.30	0.177	84.84 \pm 10.46	81.56 \pm 10.78	0.243
V20 (%)	79.76 \pm 8.08	80.50 \pm 6.62	0.695	93.58 \pm 7.99	95.32 \pm 6.40	0.349	76.44 \pm 8.46	80.67 \pm 7.64	0.048 ^a	74.66 \pm 13.34	71.42 \pm 11.62	0.318
V25 (%)	65.50 \pm 7.90	66.89 \pm 6.58	0.460	89.42 \pm 8.72	91.94 \pm 7.83	0.242	57.37 \pm 8.32	62.32 \pm 9.39	0.041	58.41 \pm 15.76	55.18 \pm 10.41	0.335
V30 (%)	51.18 \pm 8.44	52.86 \pm 6.34	0.379	79.99 \pm 10.20	83.80 \pm 9.77	0.148	39.21 \pm 7.05	45.59 \pm 7.42	0.001 ^a	44.98 \pm 16.72	39.75 \pm 9.41	0.121
V35 (%)	36.82 \pm 7.95	38.68 \pm 6.33	0.313	64.54 \pm 10.99	69.51 \pm 10.10	0.075	25.37 \pm 7.06	30.50 \pm 6.80	0.008	30.78 \pm 14.81	26.51 \pm 7.68	0.145
V40 (%)	25.12 \pm 6.65	26.49 \pm 5.49	0.382	49.19 \pm 10.90	54.12 \pm 9.89	0.072	14.90 \pm 4.89	17.49 \pm 5.08	0.054	19.95 \pm 11.37	16.68 \pm 5.99	0.145
V45 (%)	15.56 \pm 7.40	17.62 \pm 5.52	0.215	32.66 \pm 14.73	39.17 \pm 10.85	0.052 ^a	8.23 \pm 4.21	10.38 \pm 4.21	0.056	11.84 \pm 9.20	10.19 \pm 4.21	0.370
V50 (%)	6.86 \pm 6.36	8.72 \pm 5.56	0.232	14.37 \pm 14.03	20.62 \pm 12.18	0.070	3.22 \pm 3.10	4.70 \pm 3.45	0.094	5.04 \pm 6.09	4.82 \pm 3.59	0.877
Dmax (CGy)	5212 \pm 479	5354 \pm 380	0.225	5216 \pm 496	5364 \pm 326	0.201	5104 \pm 386	5221 \pm 292	0.182	5110 \pm 383	5212 \pm 221	0.25
Dmean (CGy)	3050 \pm 272	3104 \pm 230	0.43	3835 \pm 359	4002 \pm 34	0.063	2778 \pm 23	2927 \pm 221	0.014	2782 \pm 383	2702 \pm 333	0.388

BMS分级<2级25例, ≥ 2 级38例。^a $P < 0.05$, 比较物理因素<2级和 ≥ 2 级急性骨髓抑制显示, 两者不存在多重线性。

表 3 Logistic回归分析

剂量体积参数	B	SE	Wald	P值	OR
化疗	1.243	0.617	4.081	0.045	3.462
髌骨V30	0.122	0.046	7.426	0.006	1.129
常数	-5.125	1.906	7.24	0.007	0.006

1.129, $P < 0.05$) (表3)。

2.5 ROC曲线分析剂量体积最佳阈值 ROC曲线对髌骨V30分析显示, 髌骨V30曲线下面积为0.732, 髌骨V30界值为46%, 灵敏度为0.660, 特异度为0.752。分析显示, 髌骨V30界值大于46%的有32例, 引发2级以上急性骨髓抑制患者14例(43.75%); 髌骨V30 $\geq 46\%$ 的直肠癌患者32例, 造成2级以上的急性骨髓抑制有26例(81.25%)。研究表明, 髌骨V30 $\geq 46\%$ 时, ≥ 2 级急性骨髓抑制率显著升高。

3 讨论

同步放化疗治疗直肠癌可有效提高患者生存率, 但也容易造成急性骨髓抑制发生率增加, 而引起骨髓抑制

的主要原因与造血干细胞损伤相关。正常成年人的造血干细胞主要分布于人体扁平骨中的红骨髓内, 50%以上的红骨髓主要集中在骶骨、髌骨、腰椎下端级近段股骨中, 上述部位均在直肠癌外照射范围内^[5,6]。临床显示, 放射线会改变骨髓影像学及病理学的形态, 这种变化与受照射剂量及骨髓体积有关^[7-10]。化疗时会对患者全身性骨髓造成急慢性损伤, 而同步放化疗更会直接增加直肠癌患者骨髓抑制率的发生, 严重者会中断放疗和化疗的实施, 从而影响了整体治疗效果^[10-14]。研究表明, 严重的骨髓抑制会阻碍局部直肠癌晚期患者接受更强的同期放化疗。因此, 同步放化疗时应制定合理的治疗方案, 降低急性骨髓抑制的发生率, 从而改善患者预后, 提高生存率^[14-18]。

近年来, 骨盆剂量参数和临床因素对直肠癌患者急性骨髓抑制的直接影响已受到广泛学者关注^[18-23]. 有研究表明, 给予直肠癌患者单药卡培他滨治疗时引发的1-3级急性骨髓抑制率显著高于卡培他滨联合奥沙利铂化疗的患者, 但两者比较无统计学差异^[24-26]. 骨盆剂量参数方面有研究显示, 限制骶骨V45, 可有效降低急性骨髓抑制率的发生, 且V40与急性骨髓抑制的发生呈显著性相关.

本研究显示, 物理因素中骶骨V20、V30和腰骶骨V45($t = 2.003$ 、 -2.040 、 -3.374 , $P < 0.05$)与临床因素中的化疗方案、性别对急性骨髓抑制具有明显影响($\chi^2 = 5.177$ 、 5.482 , $P < 0.05$). 经Logistic回归分析显示, 骶骨V30($OR = 1.129$, $P < 0.05$)与化疗方案($OR = 3.462$, $P = 0.045$)是引发急性骨髓抑制的主要危险因素. 研究发现, 64例患者中接受双药化疗的患者更容易引发急性骨髓抑制. 本研究应用单药卡培他滨口服 1000 mg/m^2 , 双药口服卡培他滨 800 mg/m^2 联合奥沙利铂 100 mg/m^2 进行化疗显示, 药物剂量和给药方式不同, 均会增加急性骨髓抑制的发生. 物理因素中骶骨V30属于急性骨髓抑制的主要危险因素, 与王建仰等人所得出的骨髓体积剂量参数结论有所差异. 王建仰研究表明, 腰骶骨V40、V45是引发急性骨髓抑制的独立危险因素, 而本研究显示, 同步放疗化疗直肠癌患者发生急性骨髓抑制的患者腰骶骨V40(56%)、V45(41%), 均与王建仰等学者研究的界值范围内^[27]. 研究表明, 腰骶骨高剂量区在体积低的情况下, 骶骨V30是造成直肠癌患者并发急性骨髓抑制的主要物理影响因素^[28-30]. 本文应用ROC曲线图确定了骶骨V30最佳剂量数值为46%, 当骶骨V30 $\geq 46\%$ 时, 64例患者 ≥ 2 级急性骨髓抑制率明显升高.

总之, 骶骨V30与化疗方案是直接影响直肠癌患者并发急性骨髓抑制的主要危险因素. 在同步放疗化疗过程中, 评估考虑肿瘤局部控制率和制定最佳化疗方案且将骶骨V30控制在46%以下可有效降低急性骨髓抑制的发生.

文章亮点

实验背景

CAO/ARO研究发表, 直肠癌术前放疗化疗是标准的临床治疗方案, 但同步放疗化疗期间会发生急性骨髓抑制, 严重影响了临床预后. 本文旨在探讨直肠癌同步放疗化疗期间, 如何降低骨髓抑制率的发生.

实验动机

研究直肠癌患者在治疗期间引发急性骨髓抑制的主要

因素, 分析临床因素和物理因素对骨髓抑制的影响, 提高直肠癌患者治疗总有效率和生存率.

实验目标

本研究纳入64例直肠癌患者, 勾画骨盆区域, 研究临床因素和物理因素对患者急性骨髓抑制的影响. 分析结果显示, 骶骨V30控制在46%以下可有效降低急性骨髓抑制率的发生.

实验方法

本研究应用SPSS17.0统计学软件进行数据分析; 采用单因素分析化疗方案和性别对骨髓抑制的影响; Binary Logistic回归模型分析骶骨和化疗方案引发的 ≥ 2 级急性骨髓抑制之间的相关性; 采用ROC受试者工作曲线寻找骶骨控制率对急性骨髓抑制的分析.

实验结果

本研究已证实, 当腰骶骨高剂量区在体积低的情况下骶骨V30是引发直肠癌患者病发急性骨髓抑制的主要影响因素, 将骶骨V30控制在46%以下可有效控制急性骨髓抑制的发生.

实验结论

评估考虑肿瘤局部控制率和合理设计化疗方案与药物的结合. 腰骶骨V40、V45是引发急性骨髓抑制的独立危险因素. 直肠癌患者单药卡培他滨治疗时引发的1-3级急性骨髓抑制率显著高于卡培他滨联合奥沙利铂.

展望前景

合理设计放疗化疗药物的用量, 结合护理进行治疗. 降低药物的用量, 增加物理因素治疗. 规范手术和术后同步放疗化疗可降低直肠癌局部发生率.

4 参考文献

- 任骅, 金晶, 肖琴, 冯燕茹, 房辉, 王鑫, 王维虎, 王淑莲. 直肠癌术前IMRT同期化疗与VMAT同期化疗的急性不良反应比较. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 205-209 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.03.007]
- Wan J, Liu K, Li K, Li G, Zhang Z. Can dosimetric parameters predict acute hematologic toxicity in rectal cancer patients treated with intensity-modulated pelvic radiotherapy? *Radiat Oncol* 2015; 10: 162 [PMID: 26238572 DOI: 10.1186/s13014-015-0454-0]
- Fitzgerald TL, Biswas T, O'Brien K, Zervos EE, Wong JH. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: adherence to evidence-based guidelines in clinical practice. *World J Surg* 2013; 37: 639-645 [PMID: 23224073 DOI: 10.1007/s00268-012-1862-z]
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-1346

- [PMID: 7713792 DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C]
- 5 王明, 李兴德, 朱中成, 祝淑钗. 直肠癌新辅助放疗后腔内超声下TN分期与术后病理的相关性分析. *临床肿瘤学杂志* 2015; 20: 257-261
 - 6 曹玲, 杨永净, 石磊, 吴洪芬. VMAT联合XELOX方案术前治疗局部晚期直肠癌的临床观察. *中国肿瘤* 2016; 25: 487-490 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A017]
 - 7 迟锋, 温戈, 陈利, 黄思娟, 张金山, 牛绍清, 高远红, 张玉晶. 直肠癌术前三维适形和五野及容积弧形调强放疗剂量学比较. *中华肿瘤防治杂志* 2014; 21: 1455-146
 - 8 肖立国, 袁晓丰. 直肠癌同步放化疗骨髓抑制相关因素分析. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 628-630 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.06.021]
 - 9 Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Sülberg H, Wittekind C, Potapov S, Staib L, Hess C, Weigang-Köhler K, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 679-687 [PMID: 22627104 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70187-0]
 - 10 肖琴, 金晶, 李晔雄, 王维虎, 王淑莲, 刘跃平, 宋永文, 任骅, 房辉. 局部晚期中低位直肠癌奥沙利铂联合卡培他滨术前同期放化疗的疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2014; 23: 99-103 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.02.005]
 - 11 赵玲, 卜明伟, 杨筑春, 刘士新, 曹玲. VMAT应用于局部晚期直肠癌术前同步放化疗的剂量学研究. *中国肿瘤* 2016; 25: 575-578 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A014]
 - 12 刘其腾, 陈静, 贾宝庆, 戴广海, 杜晓辉, 王运来, 温珂, 杨涛, 曾铭玥. 局部中晚期直肠癌术前新辅助同期加量IMRT联合术前化疗的II期临床研究. *中华放射肿瘤学杂志* 2017; 26: 302-306 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.03.011]
 - 13 冯梓贤, 曾今诚, 吴培信, 刘军, 王晓亮, 钟美霞. 术前放疗同期FOLFOX6时辰化疗在局部进展期直肠癌中的应用. *西部医学* 2017; 29: 949-953 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.07.014]
 - 14 肖林, 祝喻甲, 邱波, 肖巍巍, 余昕, 曾智帆, 刘孟忠, 高远红. 局部进展期直肠癌术前3DCRT或VMAT同期化疗后肠壁残余癌细胞分布比较. *中华放射肿瘤学杂志* 2016; 25: 708-712 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.07.010]
 - 15 肖林, 余昕, 祝喻甲, 肖巍巍, 曾智帆, 刘孟忠, 张蓉, 高远红. 术前三维适形放疗与容积调强弧形治疗同期联合化疗在局部进展期直肠癌中应用的近期效果比较. *中华胃肠外科杂志* 2016; 19: 769-775 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.07.011]
 - 16 Yang TJ, Oh JH, Apte A, Son CH, Deasy JO, Goodman KA. Clinical and dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in rectal cancer patients undergoing chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2014; 113: 29-34 [PMID: 25304718 DOI: 10.1016/j.radonc.2014.09.002]
 - 17 李浦, 单国平, 狄小云, 毛仙芝, 赵凯. 直肠癌术后容积旋转调强和静态调强放疗的剂量学研究. *中国医学物理学杂志* 2013; 30: 4115-4117, 4129 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2013.03.007]
 - 18 罗敬, 李国强, 郑志坚, 叶玲, 徐玉云, 刘雅胜, 杨泉富. 直肠癌术后VMAT同期化疗与IMRT同期化疗的急性不良反应比较. *中国当代医药* 2017; 24: 71-74 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2017.11.021]
 - 19 Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Wittekind C, Ströbel P, Staib L, Wilhelm M, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R, Liersch T; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979-989 [PMID: 26189067 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X]
 - 20 Shang J, Kong W, Wang YY, Ding Z, Yan G, Zhe H. VMAT planning study in rectal cancer patients. *Radiat Oncol* 2014; 9: 219 [PMID: 25319073 DOI: 10.1186/s13014-014-0219-1]
 - 21 赵玲, 卜明伟, 杨筑春, 刘士新, 曹玲. VMAT应用于局部晚期直肠癌术前同步放化疗的剂量学研究. *中国肿瘤* 2016; 25: 575-578 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A014]
 - 22 Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 252-259 [PMID: 19362244 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.033]
 - 23 Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RG, Boelens PG, Valentini V, van de Velde CJ, Dieguez A, Brown G. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 469-475 [PMID: 24439446 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.029]
 - 24 Dröge LH, Weber HE, Guhlich M, Leu M, Conradi LC, Gaedcke J, Hennies S, Herrmann MK, Rave-Fränk M, Wolff HA. Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy. *BMC Cancer* 2015; 15: 750 [PMID: 26486986 DOI: 10.1186/s12885-015-1812-x]
 - 25 叶序卷, 高远红, 陈利, 杜乐辉, 张广顺, 贾钰铭, 雷开键, 刘孟忠. 直肠癌术前五野静态调强和容积弧形调强放疗剂量学的比较研究. *临床肿瘤学杂志* 2012; 17: 717-720 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2012.08.011]
 - 26 Alberda WJ, Verhoef C, Nuytens JJ, van Meerten E, Rothbarth J, de Wilt JH, Burger JW. Intraoperative radiation therapy reduces local recurrence rates in patients with microscopically involved circumferential resection margins after resection of locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 1032-1040 [PMID: 24661656 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.014]
 - 27 王健仰, 金晶. 限定骨髓剂量的调强放疗对减轻同期放化疗急性血液毒性的研究进展. *中华放射肿瘤学杂志* 2013; 22: 329-332 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2013.04.020]
 - 28 刘路, 王皓, 杨瑞杰, 王俊杰. 直肠癌术前固定野容积旋转调强放疗剂量学比较. *中华肿瘤防治杂志* 2017; 24: 921-925
 - 29 Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123 [PMID: 16971718 DOI: 10.1056/NEJMoa060829]
 - 30 涂剑楠, 佐合拉古丽, 木塔力甫, 张洁, 叶伟军, 金华. 宫颈癌术后IG-VMAT剂量学及不良反应研究. *中华放射肿瘤学杂志* 2017; 26: 410-413 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.04.009]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



小鼠结直肠癌肝转移原位瘤模型

欧阳国庆, 潘光栋, 吴永融, 徐洪来

欧阳国庆, 潘光栋, 吴永融, 徐洪来, 柳州市人民医院肝胆外科 广西壮族自治区柳州市 545006

欧阳国庆, 住院医师, 主要从事光动力治疗消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 参考文献由欧阳国庆、潘光栋及吴永融搜索; 文章由欧阳国庆与潘光栋编写; 徐洪来整改。

通讯作者: 徐洪来, 副主任医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院肝胆外科. xuhonglai1973@163.com

收稿日期: 2017-12-12

修回日期: 2018-02-03

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-18

Orthotopic mouse models of colorectal cancer liver metastases

Guo-Qing Ou-Yang, Guang-Dong Pan, Yong-Rong Wu, Hong-Lai Xu

Guo-Qing Ou-Yang, Guang-Dong Pan, Yong-Rong Wu, Hong-Lai Xu, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Hong-Lai Xu, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuzhou People's Hospital, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xuhonglai1973@163.com

Received: 2017-12-12

Revised: 2018-02-03

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a malignancy with high incidence and mortality, and its high mortality rate is mainly attributed to metastases, with liver metastasis being the main cause of death. Appropriate animal models can provide a basis for studying the metastatic mechanism of colorectal cancer

and assessing pre-clinical therapeutic effects. Orthotopic transplantation models that simulate colorectal cancer with liver metastases can better reflect the characteristic of liver metastasis in colorectal cancer. In this article, we review orthotopic transplantation models of liver metastases of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastasis; Mouse model

Ou-Yang GQ, Pan GD, Wu YR, Xu HL. Orthotopic mouse models of colorectal cancer liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 512-517 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/512.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.512>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种发病率及死亡率较高的恶性肿瘤,高死亡率主要由结肠癌转移到远处器官引起,而肝转移是CRC患者的主要死因。合适的动物模型是研究CRC的转移机制、评估其临床前期治疗效果的基础。CRC肝转移的原位移植模型具有相似度高,更能体现人类CRC肝转移的特征。本文我们就结肠癌肝转移原位移植模型作一综述。

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

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 小鼠模型

核心提要: 本文全面概括了小鼠结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肝转移原位瘤模型的最新进展。介绍了动物模型概述、诱发模型、基因工程模型。阐述同种植及移植模型的优缺点。对不同原位种植部位模型进行了对比及阐述了优缺点,并提出通过小鼠活体肠镜平台建立CRC肝转移模型的构想。

欧阳国庆, 潘光栋, 吴永融, 徐洪来. 小鼠结直肠癌肝转移原位瘤模型. 世界华人消化杂志 2018; 世界华人消化杂志 2018; 26(8): 512-517
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/512.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.512>

0 引言

在世界范围内, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在所有肿瘤的发病率中位列第3位, 在癌症引起的死亡中占第4位^[1,2]. 全球每年新发病例数超过100万, 病死率接近50%(2002年死亡人数为529000)^[3]. 到2035年全球CRC发病率人数达到240万, 死亡人数达到130万. 目前, 中国新发的CRC患者占世界新发CRC患者的18.6%, 死亡人数占世界的20%^[4]. 2006-2009年, CRC发病率位居我国恶性肿瘤第3位, 死亡率为第5位^[5]. 我国2012年CRC新发病例为245000例, 死亡病例为139000例^[6]. 高死亡率主要由CRC转移到远处器官引起, 而肝脏转移是引起CRC患者死亡的主要原因^[7,8]. 在初次确诊的患者中, 已有15%-25%出现了肝转移, 约20%的患者在治疗中发生肝转移, 而在CRC的整个发病过程中肝转移的发生率将近70%^[9], CRC肝转移患者若不治疗, 中位生存期仅有5-10 mo, 可见肝转移是CRC的主要死因^[10]. CRC肝转移的治疗方式主要有手术、化疗、放疗、射频消融、微波消融、冷冻疗法, CRC肝转移的治疗方式主要有手术、化疗、放疗、射频消融、微波消融、冷冻疗法、经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、光动力治疗^[11]. 手术治疗仍然是公认的最有效的治疗方式, 但CRC肝转移患者初诊时仅10%-25%具备手术指征^[12], 因此迫切需要研发能改善CRC肝转移患者预后的治疗方式. 研究CRC发生及肝转移的机制和特性对于研发有效的治疗方式、提高远处转移患者的生存率具有十分重要的意义, 而合适的动物模型是研究CRC的转移机制、评估其临床前期治疗的安全性及有效性的基础. 本文就小鼠CRC肝转移原位瘤模型的进展、优缺点进行综述.

1 动物模型概述

近些年来, 研究肿瘤发生、发展和转移的模型有基因工程模型和自发种植瘤模型. 肿瘤动物模型根据种植细胞来源分为同种移植和异种移植^[13]. 根据移植的部位分为原位移植和异位移植^[14]. 小鼠异位移植模型按移植部位不同分为脾脏种植、肝脏种植、皮下种植、门静脉种植、腹腔种植等^[15-17]. 脾脏、肝脏、皮下种植等异位种植模型虽然在肝脏的成瘤速度快, 但肿瘤的快速生长会导致小鼠的生存周期缩短, 不利于后续的治疗及其疗效的观察^[15-17]. 原发肿瘤只有具备高度

侵袭性, 才能在转移过程穿过若干层屏障(如黏膜层、黏膜下层、肌层、浆膜层)到达远处部位形成转移瘤^[13], 才能更好地模拟人类CRC的转移过程. 相比于异位种植瘤, 原位瘤转移能力更强^[18], 更能体现人类CRC肝转移的特性. 为了更好地研究CRC肝转移的自然进程和临床前期治疗, 小鼠的原位瘤模型是最恰当的选择.

2 诱发模型

诱发模型是指通过致癌物质诱发小鼠成瘤而构建实验模型. 目前诱发模型应用最广泛的是化学致癌物质. 当前使用的致癌物质主要有二甲胂、氧化偶氮甲烷、亚硝胺、芳香族类等. 化学物诱导模型具有高效、可重复、操作简单和研究费用低等优点^[18]. 而且, 诱导模型与人CRC细胞的组织病理学特征具有许多相似性^[19]. 虽然诱发模型能高度模拟人结直肠肿瘤的特性, 但其具有缺乏黏膜侵袭性、成瘤周期长、发生转移率低、所需的小鼠数目较多并具有不可预测性等缺点^[20-22]. 因此该模型用于转移方面的研究存在一定的局限性.

3 基因工程模型

基因工程模型是运用基因重组、转基因、基因敲除等技术改变小鼠正常基因, 诱发肿瘤. 基因工程模型很好地模拟体内生理、病理环境、肿瘤起始和进展的过程^[23], 并且具有遗传性, 小鼠出生就可投入研究使得研究周期缩短. 1990年Moser等^[24]运用APC基因突变构建了*Apc^{Min/+}*模型, 此模型为后续的许多研究提供了重要的工具^[25]. 在这个基础上, 建立了不同APC基因突变的模型, 如*Apc^{1638N/+}*^[26]、*Apc^{Δ14/+}*^[27]等. 尽管传统基因敲除为基因研究体功能提供了良好的条件, 但其往往导致功能完全缺失和传代困难等缺点^[28], 为了克服此缺点, Gu等^[29]运用Cre/LoxP原理建立了条件性基因敲除模型. 条件性基因敲除模型可以使小鼠区域性和暂时性的增加和缺失某些功能. Kucherlapat等运用条件性基因敲除方法将VCMsh2^{LoxP/LoxP}小鼠和携带Villin-Cre的小鼠交配繁殖获得了较好的肠癌模型. 虽然基因工程模型为我们研究肠癌提供重要工具, 但其自发瘤很少能像人类一样发生肝、肺、淋巴结转移^[30], 因此很少运用到CRC肝转移的研究.

4 原位移植模型

4.1 同种移植 同种移植是指所用的细胞株、组织块与宿主来源于同一种属, 这使得宿主不排斥转移细胞株/肿瘤块, 因此不需要免疫抑制^[31]. 与异种移植相比, 同种移植保存了小鼠正常免疫功能, 因此可养殖于普通环境下, 使其具有延长小鼠生存时间、降低研究费用等优点, 适合用于饲养条件差、研究周期长和研究资金不

充足的临床前期研究, 尤其适于免疫学方面的研究. 同种移植可高度模拟在免疫功能正常情况下肿瘤发生、发展、侵袭、转移的微环境变化, 因此有利于肿瘤微环境的研究. 然而, 同种移植未能完全呈现出人肿瘤的临床特征, 对于研究小鼠肿瘤细胞的转移也存在缺陷^[32]. 如果治疗的药物或方式只针对人类肿瘤, 那么同种移植的小鼠模型将无用^[33].

目前CRC肝转移同种移植所用的细胞有C26、CT26^[34]、KI2/TR、DHD/K12/TRb^[35]等, 其中以小鼠大肠癌CT26细胞株使用最广泛. 原位同种移植按照移植部位分为盲肠移植、结肠移植、直肠移植. CT26是一种具有高转移性小鼠结肠腺癌细胞株, 与人CRC细胞株相比, 其在小鼠体内能更精确的反应小鼠CRC肝转移的发生发展过程^[36]. Donigan等^[37]用钳子扩肛后, 在100×显微镜下分别将50 μL细胞浓度为 2.5×10^4 /mL、 1×10^5 /mL和 1×10^6 /mL的CT26细胞液用注射器分别注入距肛门>5 cm的远端直肠黏膜下层. 小鼠转移瘤及生存的最佳注射细胞浓度是 2.5×10^4 /mL, 过高的细胞浓度会导致高死亡率且不产生转移. 经直肠黏膜下层注射的肿瘤生长率为65%, 注射50 d后有两只小鼠(3.3%)发生了直肠癌肝转移. Zhang等^[34]在对Balb/cByJ小鼠行正中切口后, 拉出盲肠, 将10-15 μL的细胞量为 2×10^6 的CT26细胞株注射入盲肠的浆膜下层; 1 wk后, Balb/cByJ小鼠的成瘤率为100%, 但仅有8%的小鼠在4-8 wk内发生自发性肝转移. 为了达到更高的转移率, Zhang等^[34]从CT26母细胞群活体中筛选出发生高度肝转移的结肠癌细胞. 他们将 2×10^6 CT26细胞在种植到小鼠皮下组织, 2 wk后将成瘤小鼠处死, 并用消化酶消化成单个细胞, 称为CT26-F1细胞株. 一段时间培养后将 2×10^6 CT26-F1细胞株按上述方法种植于盲肠, 所有小鼠在4 wk后都有原发瘤形成, 40%小鼠发生肝转移. 将肝转移灶的肿瘤组织切下, 消化成单个细胞后再种植到盲肠. 如此往复循环3次将获得被称为CT26-FL3的高转移细胞株, 该细胞株原位移植于盲肠后或得高达90%的转移率.

同种移植使用的细胞株与宿主小鼠是相同种属, 不需要使用免疫抑制, 所以能更好地反应小鼠CRC发生肝转移时的免疫反应状态^[38]和体内微环境对CRC肝转移发生发展的影响, 适用于CRC肝转移机制的研究.

4.2 异种移植 异种移植是指宿主和移植细胞、肿瘤块种属不一致, 要求宿主是存在免疫缺陷的小鼠, 而移植细胞、肿瘤块主要来源于人, 其优点是使用了人类的细胞系, 允许直接研究人类的癌细胞、组织的特征. 如果我们的目标是研究药物的疗效, 那么异种移植将会非常有效, 因为人类和鼠类的细胞特性存在差异^[33].

异种移植由于人类细胞和受体小鼠来自不同种属, 因此不能体现癌症上皮和细胞间质之间的重要交叉关系^[23]. 异种移植的另一缺点是宿主存在免疫缺陷, 目前主要运用裸鼠和SCID鼠. 裸鼠是指缺乏胸腺T细胞的小鼠, 而SCID鼠是无T细胞和B细胞的小鼠^[39,40]. 此两种免疫缺陷的小鼠价格昂贵、养殖环境要求高, 抵抗肿瘤能力弱、生存时间短. 裸鼠或者SCID鼠都是缺乏免疫细胞的, 若某项治疗措施主要通过免疫发挥治疗作用, 那么异种移植瘤就不合适^[33,39]. 但是, 因为宿主是缺乏免疫的, 所以缺乏宿主对移植细胞的免疫作用, 使得移植细胞在整个肿瘤形成和转移过程中能很好的保持肿瘤细胞的原始特性. 有研究者^[41,42]把CRC患者手术切下来的瘤块移植到Balb/c裸鼠皮下, 一段时间后, 经免疫组化分析显示出了, 移植肿瘤块保持了患者的病理学特征; 而通过分子鉴定得出了异种移植的肿瘤保持了与其来源的患者基因突变、基因组改变、基因表达的一致性的结论.

异种移植模型原发肿瘤的肝转移的发生发展过程反应了人CRC患者癌转移的生物学特性, 异种移植瘤模型对于临床前期药物的评估存在非常重要的意义. 目前原位异种移植所用的人CRC细胞有LoVo、HCT116、LS174T、HT29、DLD-1、SW480、SW620等, 以及来自患者的肿瘤块仍可以用于模型的建立, 而原位异种移植同样也可以移植到盲肠移植、结肠和直肠.

异种移植的宿主是缺乏免疫功能的小鼠, 因此其发生肝转移时间短、成功率高. Rajput等^[43]运用4-6 wk的Balb/c裸鼠种植人的肠癌细胞HCT116于盲肠和降结肠, 4 wk时发现肝转移现象, 总的肝转移率为59%. Wang等^[44]通过脾内注射人结肠癌细胞SW620到无胸腺小鼠脾脏中, 待小鼠成瘤后, 腹腔注射银杏叶提取物(extract of ginkgo biloba, EGb)和PBS 5 wk. 相比对照组, EGb组显著增加了小鼠肝转移率, 且能降低肝转移细胞的坏死及凋亡率. 研究显示EGb主要通过激活MAPK途径增加肝转移率. 因此当需要增加肝转移率时, 可通过某些药物激活MAPK途径.

4.3 原位模型种植部位

4.3.1 盲肠或结肠种植: 目前, 使用较多的原位模型主要是小鼠的盲肠和结肠, 以其操作简单而被广泛使用. 将小鼠麻醉后行下腹部2 cm左右的正中切口并将盲肠拉出腹腔外, 于浆膜层进针, 缓慢注射人CRC细胞(约2 min), 注射完后用75%的酒精棉球轻压注射部位, 以防止癌细胞流出播散到腹腔^[13,45,46]. Céspedes等^[46]在双目显微镜下用微吸管分别将细胞量为 2×10^6 /mL的HCT116、DLD-1、SW620细胞株按上述方法注入显露的盲肠. HCT116和SW620原位成瘤率为75%, DLD-1

肿瘤细胞成瘤率为88%, 130 d后3种细胞发生肝转移的概率分别为67%、0、29%, 说明三种细胞中HCT116的侵袭能力最强. 为了对比脾脏注射与盲肠注射发生肝转移率的差别, Lee等^[45]将 $2 \times 10^6/50 \mu\text{L}$ 的HCT116细胞按上述方法分别注入脾脏和盲肠. 向脾脏注射细胞发生肝转移率为100%, 而从盲肠注射小鼠在25 d时有1只死于肿瘤, 余下来发生肝转移率的为57%, 本研究说明肝转移率随注射部位不同而发生改变, 脾脏注射转移率比盲肠高, 因此脾脏注射适用于实验时间短的研究. 盲肠注射能更好模拟肠道肿瘤发生肝转移的生物学过程, 因此盲肠成瘤适用于研究时间充足、更有针对性的研究. 盲肠注射种植是目前原位移植使用最多的部位, 与直肠种植相比其操作简单、难度较小、肝转移率高. 但盲肠注射种植存在以下缺点: (1)注射类器官不一定形成肿瘤; (2)相比剩余的结肠, 盲肠种植部位微环境变化较大; (3)盲肠种植会产生广泛的腹腔转移, 从而缩短小鼠生存期^[47].

为了进一步缩短发生肝转移的时间, Rajput等^[13]将荧光标记的GEO细胞先种植到裸鼠皮下, 待其成瘤后将肿瘤块切成1-2 mm³的碎片, 按上述方法种植到盲肠和降结肠, 4-5 wk出现原位瘤, 7-8 wk发生肝转移. 本模型能很好的反应人CRC患者在原发肿瘤发生后出现肝转移的特性, 对于临床前期药物研究提供了重要工具, 此外此类模型可用于在CRC发展及保存过程基因改变的研究. 盲肠注射种植是目前原位移植使用最多的部位, 与直肠种植相比其操作简单、难度较小、肝转移率高. 但盲肠注射种植存在以下缺点: (1)注射类器官不一定形成肿瘤; (2)相比剩余的结肠, 盲肠种植部位微环境变化较大; (3)盲肠种植会产生广泛的腹腔转移, 从而缩短小鼠生存期.

目前, 盲肠种植模型主要是把细胞/肿瘤块种植到浆膜上, 因此无法模拟人CRC从黏膜下层侵袭到浆膜的过程^[45,46]. 为了克服此缺点, Karas等^[48]在肠镜下将细胞悬液注射到BD-IX大鼠盲肠的黏膜下层, 构建模型. Roper等^[49]同样在小鼠电子结肠镜下通过特定的注射器将肿瘤细胞注射到结肠黏膜构建动物模型. 通过小鼠肠镜构建小鼠CRC肝转移模型可不破坏黏膜, 且能很好的模拟肿瘤转移的全过程, 但其操作难度大、转移率低、而未得到普及^[47]. 本团队关于小鼠活体肠镜平台的建立也为国内小鼠肠镜平台下建立CRC肝转移模型建立了基础^[25].

4.3.2 直肠种植模型: 盲肠种植具有方便操作和转移率高的优点, 但其主要是把细胞种植到浆膜, 这就无法体现出肠癌是通过黏膜穿侵袭到浆膜发生转移的过程. 而通过直肠种植的细胞/肿瘤块可以种植到黏膜层, 所

以直肠种植模型是最能模拟人CRC发生转移过程的. 此法的步骤是将肛门口部直肠区前壁剪7 mm的口子(为了防止因为肿瘤生长而发生的梗阻), 然后把细胞注入直肠后壁的黏膜下层^[50,51]. Tsutsumi等^[50]运用此法将4种人CRC细胞株注射到直肠的黏膜下层, 7 d后所有小鼠的接种部位都成瘤, 6 wk后发生腹主动脉周围淋巴结转移, 但70 d后仍未发生任何器官的转移. Kawakami等^[51]运用此法也将人细胞株DLD-1注射到黏膜下层, 也只发生了淋巴结转移. 王跃等^[52]将CT26注射入Balb/c小鼠直肠黏膜层, 发生肝转移率为30%, 小鼠平均生存天数为20 d \pm 5 d. 杨剑锋等^[15]分别将0.1、0.2、0.3、1.0 mL细胞量为 $10^6/\text{mL}$ 的CT26细胞种植到Balb/c小鼠直肠黏膜, 发生肝转移率分别为50.0%、53.1%、16.7%、6.7%. 虽然直肠种植模型与人肠癌相似性更大, 但小鼠直肠种植模型发生的肝转移率比盲肠/结肠模型发生肝转移率低, 不利于临床前期的研究, 因此提高转移效率是将此模型应用于临床前期研究的基础.

4.4 组织(肿瘤)块种植法和细胞注射法 细胞注射法的优点是能很好的模拟CRC发生血性转移和淋巴转移等晚期过程, 而且操作简单易于掌握、对小鼠造成的损伤小; 缺点是癌细胞容易播种到腹腔, 且成瘤效率没有组织块接种高, 所需时间长. 组织(肿瘤)块接种首先得将细胞接种到小鼠皮下, 形成皮下移植瘤后将肿瘤切除, 并切成1 mm³左右的瘤块, 再将此瘤块种植到盲肠或直肠^[13]. 此法的优点在于肿瘤的恶性程度和侵袭性高, 所需时间短; 不足是相比于细胞注射法会花费更长的操作时间, 操作更加复杂使得操作失误的几率增大, 更为重要的是在皮下种植过程中可能会改变细胞的本质属性^[46], 影响试验结果. 大量研究证明, 在小鼠CRC肝转移过程中, 应用组织学完整的瘤块种植比用肿瘤细胞悬液注射发生的肝脏转移率高^[53].

5 结论

小鼠具有体积小、易于饲养和操作、价格便宜、高肿瘤发生率、肿瘤生长时间短以及基因组与人类相似度高的优点使得其成为研究人类肿瘤的一个良好的工具. 目前国内外关于CRC肝转移模型的研究比较成熟, 把小鼠模型的研究作为临床前期的研究是必不可少的, 模型的研究为人CRC肝转移发生发展的分子机制、形态学、及其预防和治疗的研究提供良好的媒介. 一个理想的小鼠模型是能模拟人CRC肝转移所有方面的状况: 能反应出在人类药物剂量、体内积聚、药效、药物之间作用和毒性之间的潜在关系. 尽管, 目前很多CRC肝转移模型为临床前期研究提供了良好的工具, 但是许多模型仅能模拟人癌症发生发展的某些

过程, 使得在模型上面的研究成果未能很好的应用到临床实践当中, 因此一个能很好模拟人CRC肝转移发生发展的模型仍需进一步研究.

6 参考文献

- 1 Wang ZN, Liu D, Yin B, Ju WY, Qiu HZ, Xiao Y, Chen YJ, Peng XZ, Lu CM. High expression of PTBP1 promote invasion of colorectal cancer by alternative splicing of cortactin. *Oncotarget* 2017; 8: 36185-36202 [PMID: 28404950 DOI: 10.18632/oncotarget.15873]
- 2 Hajiaghaalipour F, Faraj FL, Bagheri E, Ali HM, Abdulla MA, Majid NA. Synthesis and Characterization of a New Benzoindole Derivative with Apoptotic Activity Against Colon Cancer Cells. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 6358-6365 [PMID: 28325143 DOI: 10.2174/1381612823666170321093345]
- 3 Boyle P, Levin B. World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008. Available from: URL: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
- 4 Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatishe O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol* 2017; 115: 619-630 [PMID: 28194798 DOI: 10.1002/jso.24578]
- 5 王宁, 孙婷婷, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 515-520
- 6 Gu MJ, Huang QC, Bao CZ, Li YJ, Li XQ, Ye D, Ye ZH, Chen K, Wang JB. Attributable causes of colorectal cancer in China. *BMC Cancer* 2018; 18: 38 [PMID: 29304763 DOI: 10.1186/s12885-017-3968-z]
- 7 Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1023-1033 [PMID: 11978527 DOI: 10.1016/S0959-8049(02)00059-X]
- 8 于淼, 张洪海, 贺志坚, 叶晋生, 高建新, 王啸飞, 梁燕凯, 路夷平. 大肠癌肝转移的相关因素及手术治疗效果的回顾性分析. *中华结直肠疾病电子杂志* 2017; 6: 249-252
- 9 Konopke R, Roth J, Volk A, Pistorius S, Folprecht G, Zöphel K, Schuetze C, Laniado M, Saeger HD, Kersting S. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 83-91 [PMID: 22457864]
- 10 Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Pählman L; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729-741 [PMID: 26417845 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006]
- 11 van Duijnhoven FH, Rovers JP, Engelmann K, Krajina Z, Purkiss SF, Zoetmulder FA, Vogl TJ, Terpstra OT. Photodynamic therapy with 5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin for colorectal liver metastases is safe and feasible: results from a phase I study. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 808-816 [PMID: 16132377 DOI: 10.1245/ASO.2005.09.005]
- 12 钟芸诗, 许剑民. 结直肠癌肝转移的综合治疗. *中国实用外科杂志* 2008; 21: 1048-1051
- 13 Rajput A, Agarwal A, Leiphrakpam P, Brattain MG, Chowdhury S. Establishment and Validation of an Orthotopic Metastatic Mouse Model of Colorectal Cancer. *ISRN Hepatol* 2013; 2013: 206875 [PMID: 27340651 DOI: 10.1155/2013/206875]
- 14 项亮亮, 侯杰, 王婕, 焦成斌. 小鼠肝癌原位移植模型的建立及其意义的研究. *黑龙江医药科学* 2015; 38: 48-49
- 15 杨剑锋, 张森, 高枫, 陈利生. 结直肠癌肝转移动物模型的建立. *结直肠肛门外科* 2009; 15: 139-143
- 16 Guenet D, Guérin E, Aguillon-Romain S, Pencreach E, Schneider A, Neuville A, Chenard MP, Duluc I, Du Manoir S, Brigand C, Oudet P, Kedinger M, Gaub MP. Primary tumour genetic alterations and intra-tumoral heterogeneity are maintained in xenografts of human colon cancers showing chromosome instability. *J Pathol* 2006; 208: 643-652 [PMID: 16450341 DOI: 10.1002/path.1936]
- 17 Kopetz S, Lesslie DP, Dallas NA, Park SI, Johnson M, Parikh NU, Kim MP, Abbruzzese JL, Ellis LM, Chandra J, Gallick GE. Synergistic activity of the SRC family kinase inhibitor dasatinib and oxaliplatin in colon carcinoma cells is mediated by oxidative stress. *Cancer Res* 2009; 69: 3842-3849 [PMID: 19383922 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2246]
- 18 Francia G, Cruz-Munoz W, Man S, Xu P, Kerbel RS. Mouse models of advanced spontaneous metastasis for experimental therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 135-141 [PMID: 21258397 DOI: 10.1038/nrc3001]
- 19 Zigmond E, Halpern Z, Elinav E, Brazowski E, Jung S, Varol C. Utilization of murine colonoscopy for orthotopic implantation of colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e28858 [PMID: 22174916 DOI: 10.1371/journal.pone.0028858]
- 20 Nambiar PR, Girnun G, Lillo NA, Guda K, Whiteley HE, Rosenberg DW. Preliminary analysis of azoxymethane induced colon tumors in inbred mice commonly used as transgenic/knockout progenitors. *Int J Oncol* 2003; 22: 145-150 [PMID: 12469197]
- 21 Boivin GP, Washington K, Yang K, Ward JM, Pretlow TP, Russell R, Besselsen DG, Godfrey VL, Doetschman T, Dove WF, Pitot HC, Halberg RB, Itzkowitz SH, Groden J, Coffey RJ. Pathology of mouse models of intestinal cancer: consensus report and recommendations. *Gastroenterology* 2003; 124: 762-777 [PMID: 12612914 DOI: 10.1053/gast.2003.50094]
- 22 李凌云, 张斌豪, 张必翔. 结直肠癌原位瘤模型方法探讨. *腹部外科* 2016; 29: 314-318
- 23 Roper J, Hung KE. Priceless GEMMs: genetically engineered mouse models for colorectal cancer drug development. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 449-455 [PMID: 22739258 DOI: 10.1016/j.tips.2012.05.001]
- 24 Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 1990; 247: 322-324 [PMID: 2296722]
- 25 刘志鹏, 欧阳国庆, 熊力, 刘忠涛, 邓小峰, 苗雄鹰, 文字. 小鼠活体肠镜平台的建立及其在肠道微腺瘤小鼠模型中的应用. *中国普通外科杂志* 2014; 12: 1652-1657
- 26 Suman S, Kumar S, Moon BH, Fornace AJ Jr, Kallakury BVS, Datta K. Increased Transgenerational Intestinal Tumorigenesis in Offspring of Ionizing Radiation Exposed Parent APC1638N/+Mice. *J Cancer* 2017; 8: 1769-1773 [PMID: 28819373 DOI: 10.7150/jca.17803]
- 27 Colnot S, Niwa-Kawakita M, Hamard G, Godard C, Le Plenier S, Houbbron C, Romagnolo B, Berrebi D, Giovannini M, Perret C. Colorectal cancers in a new mouse model of familial adenomatous polyposis: influence of genetic and environmental modifiers. *Lab Invest* 2004; 84: 1619-1630 [PMID: 15502862 DOI: 10.1038/labinvest.3700180]
- 28 Gierut JJ, Jacks TE, Haigis KM. Strategies to achieve conditional gene mutation in mice. *Cold Spring Harb Protoc* 2014; 2014: 339-349 [PMID: 24692485 DOI: 10.1101/pdb.top069807]
- 29 Gu H, Marth JD, Orban PC, Mossman H, Rajewsky K.

- Deletion of a DNA polymerase beta gene segment in T cells using cell type-specific gene targeting. *Science* 1994; 265: 103-106 [PMID: 8016642 DOI: 10.1126/science.8016642]
- 30 Taketo MM, Edelmann W. Mouse models of colon cancer. *Gastroenterology* 2009; 136: 780-798 [PMID: 19263594 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.049]
- 31 Ruggeri BA, Camp F, Miknyoczki S. Animal models of disease: pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery. *Biochem Pharmacol* 2014; 87: 150-161 [PMID: 23817077 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.06.020]
- 32 Bos PD, Nguyen DX, Massagué J. Modeling metastasis in the mouse. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 571-577 [PMID: 20598638 DOI: 10.1016/j.coph.2010.06.003]
- 33 Gillet JP, Gottesman MM. Methods in molecular biology. *Methods Mol Med* 2010; 596: 47-76
- 34 Zhang Y, Davis C, Ryan J, Janney C, Peña MM. Development and characterization of a reliable mouse model of colorectal cancer metastasis to the liver. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 903-918 [PMID: 23748471 DOI: 10.1007/s10585-013-9591-8]
- 35 Pica F, Balestrieri E, Serafino A, Sorrentino R, Gaziano R, Moroni G, Moroni N, Palmieri G, Mattei M, Garaci E, Sinibaldi-Vallebona P. Antitumor effects of the benzophenanthridine alkaloid sanguinarine in a rat syngeneic model of colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 32-42 [PMID: 21849887 DOI: 10.1097/CAD.0b013e32834a0c8e]
- 36 陈冲, 闫智勇. 结肠癌肝转移动物模型研究进展. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 98-100
- 37 Donigan M, Loh BD, Norcross LS, Li S, Williamson PR, DeJesus S, Ferrara A, Gallagher JT, Baker CH. A metastatic colon cancer model using nonoperative transanal rectal injection. *Surg Endosc* 2010; 24: 642-647 [PMID: 19688392 DOI: 10.1007/s00464-009-0650-9]
- 38 de Jong GM, Aarts F, Hendriks T, Boerman OC, Bleichrodt RP. Animal models for liver metastases of colorectal cancer: research review of preclinical studies in rodents. *J Surg Res* 2009; 154: 167-176 [PMID: 18694579 DOI: 10.1016/j.jss.2008.03.038]
- 39 Richmond A, Su Y. Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics. *Dis Model Mech* 2008; 1: 78-82 [PMID: 19048064 DOI: 10.1242/dmm.000976]
- 40 Morton CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. *Nat Protoc* 2007; 2: 247-250 [PMID: 17406581 DOI: 10.1038/nprot.2007.25]
- 41 Cho YB, Hong HK, Choi YL, Oh E, Joo KM, Jin J, Nam DH, Ko YH, Lee WY. Colorectal cancer patient-derived xenografted tumors maintain characteristic features of the original tumors. *J Surg Res* 2014; 187: 502-509 [PMID: 24332554 DOI: 10.1016/j.jss.2013.11.010]
- 42 Lee WS, Kim HY, Seok JY, Jang HH, Park YH, Kim SY, Shin DB, Hong S. Genomic profiling of patient-derived colon cancer xenograft models. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e298 [PMID: 25526474 DOI: 10.1097/MD.0000000000000298]
- 43 Rajput A, Dominguez San Martin I, Rose R, Beko A, Levea C, Sharratt E, Mazurchuk R, Hoffman RM, Brattain MG, Wang J. Characterization of HCT116 human colon cancer cells in an orthotopic model. *J Surg Res* 2008; 147: 276-281 [PMID: 17961596 DOI: 10.1016/j.jss.2007.04.021]
- 44 Wang H, Wu X, Lezmi S, Li Q, Helferich WG, Xu Y, Chen H. Extract of Ginkgo biloba exacerbates liver metastasis in a mouse colon cancer Xenograft model. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 516 [PMID: 29197355 DOI: 10.1186/s12906-017-2014-7]
- 45 Lee WY, Hong HK, Ham SK, Kim CI, Cho YB. Comparison of colorectal cancer in differentially established liver metastasis models. *Anticancer Res* 2014; 34: 3321-3328 [PMID: 24982336]
- 46 Céspedes MV, Espina C, García-Cabezas MA, Trias M, Boluda A, Gómez del Pulgar MT, Sancho FJ, Nistal M, Lacal JC, Mangués R. Orthotopic microinjection of human colon cancer cells in nude mice induces tumor foci in all clinically relevant metastatic sites. *Am J Pathol* 2007; 170: 1077-1085 [PMID: 17322390 DOI: 10.2353/ajpath.2007.060773]
- 47 Fumagalli A, Suijkerbuijk SJE, Begthel H, Beerling E, Oost KC, Snippert HJ, van Rheenen J, Drost J. A surgical orthotopic organoid transplantation approach in mice to visualize and study colorectal cancer progression. *Nat Protoc* 2018; 13: 235-247 [PMID: 29300390 DOI: 10.1038/nprot.2017.137]
- 48 Karas JR, Essani R, Haughn C, Uchal M, Bishawi MM, Bergamaschi R. Colonoscopic injection for murine solid cecal cancer model. *Surg Endosc* 2011; 25: 2956-2959 [PMID: 21512885 DOI: 10.1007/s00464-011-1651-z]
- 49 Roper J, Tammela T, Cetinbas NM, Akkad A, Roghanian A, Rickelt S, Almqadadi M, Wu K, Oberli MA, Sánchez-Rivera FJ, Park YK, Liang X, Eng G, Taylor MS, Azimi R, Kedrin D, Neupane R, Beyaz S, Sicinska ET, Suarez Y, Yoo J, Chen L, Zukerberg L, Katajisto P, Deshpande V, Bass AJ, Tschlis PN, Lees J, Langer R, Hynes RO, Chen J, Bhutkar A, Jacks T, Yilmaz ÖH. In vivo genome editing and organoid transplantation models of colorectal cancer and metastasis. *Nat Biotechnol* 2017; 35: 569-576 [PMID: 28459449 DOI: 10.1038/nbt.3836]
- 50 Tsutsumi S, Kuwano H, Morinaga N, Shimura T, Asao T. Animal model of para-aortic lymph node metastasis. *Cancer Lett* 2001; 169: 77-85 [PMID: 11410328 DOI: 10.1016/S0304-3835(00)00622-4]
- 51 Kawakami M, Yanai Y, Hata F, Hirata K. Vascular endothelial growth factor C promotes lymph node metastasis in a rectal cancer orthotopic model. *Surg Today* 2005; 35: 131-138 [PMID: 15674494 DOI: 10.1007/s00595-004-2896-0]
- 52 王跃, 刘为青, 陈明清, 张楠, 田晰晰. BALB/c小鼠结肠癌肝转移模型建立. 西部医学 2012; 24: 1658-1660
- 53 吴湛彬. 盲肠造疝原位接种瘤块建立小鼠大肠癌肝转移模型方法的改进及评价. 广州: 广东药学院, 2015

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



干扰素 α 联合苦参素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效与对肝纤维化及免疫功能的影响

骆民军, 俞永江

骆民军, 俞永江, 诸暨市中心医院 浙江省诸暨市 311800

骆民军, 主治医师, 主要从事全科医学方面的研究.

作者贡献分布: 本课题由骆民军与俞永江共同设计; 临床病例的管理及数据收集由骆民军与俞永江共同完成; 数据分析与论文撰写由骆民军完成.

通讯作者: 骆民军, 主治医师, 311800, 浙江省诸暨市暨阳街道望云路89号, 诸暨市中心医院全科. aokaizhuq@163.com

收稿日期: 2018-01-16

修回日期: 2018-02-11

接受日期: 2018-03-08

在线出版日期: 2018-03-18

Interferon α combined with oxymatrine injection for treatment of chronic viral hepatitis B: Efficacy and effect on hepatic fibrosis and immune function

Min-Jun Luo, Yong-Jiang Yu

Min-Jun Luo, Yong-Jiang Yu, Zhuji Central Hospital, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Min-Jun Luo, Attending Physician, Zhuji Central Hospital, 89 Wangyun Road, Jiyang Street, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China. aokaizhuq@163.com

Received: 2018-01-16

Revised: 2018-02-11

Accepted: 2018-03-08

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of interferon α (IFN- α) combined with oxymatrine injection in the treatment of

chronic viral hepatitis B and its effect on hepatic fibrosis and immune function.

METHODS

Ninety-six patients with chronic hepatitis B treated at the Zhuji Central Hospital from March 2015 to June 2017 were randomly divided into either an experimental group or a control group, with 48 cases in each group. Patients in the control group were treated with IFN- α alone, while patients in the experimental group were given IFN- α combined with oxymatrine injection. After 6 mo of continuous treatment, liver function, liver fibrosis, cellular immunity, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the negative rate of HBV DNA was 83.33% in the experimental group, which was significantly higher than that of the control group (47.92%, $P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), laminin (LN), hyaluronic acid (HA), or procollagen III (PC III) between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of AST, ALT, LN, HA, and PC III significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the decrease in the experimental group was significantly greater than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of NK cells, CD4⁺ T cells, or CD8⁺ T cells between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of NK cells and CD4⁺ T cells in both groups were increased, and the level of CD8⁺ T cells in the experimental group was significantly decreased ($P < 0.05$), but there was no significant change in the level of CD8⁺ in the control group ($P > 0.05$). After treatment, the levels of NK cells, CD4⁺ T cells, and CD8⁺ T cells in the experimental group

were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 10.42% in the experimental group and 8.33% in the control group, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

IFN- α combined with oxymatrine has good efficacy in the treatment of chronic hepatitis B patients and can significantly improve liver function, fibrosis, and cellular immune function.

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

Key Words: Chronic viral hepatitis B; Oxymatrine; Interferon alpha; Fibrosis; Cellular immunity

Luo MJ, Yu YJ. Interferon α combined with oxymatrine injection for treatment of chronic viral hepatitis B: Efficacy and effect on hepatic fibrosis and immune function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 518-523 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/518.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i8.518>

摘要

目的

探讨干扰素 α (interferon- α , IFN- α)联合苦参素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效与对肝纤维化及免疫功能的影响。

方法

将2015-03/2017-06于诸暨市中心医院治疗的96例慢性乙型肝炎患者为研究对象,按照随机数表法平均分为实验组与参照组,各48例。参照组患者给予IFN- α 治疗,实验组患者给予IFN- α 联合苦参素注射液治疗。持续治疗半年,观察比较两组患者肝功能疗效、肝纤维化和细胞免疫指标水平以及不良反应发生情况。

结果

经治疗后,实验组患者乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸转阴率显著高于参照组(83.33% vs 47.92%, $P < 0.05$)。两组患者治疗前谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、前层黏连蛋白(laminin, LN)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)和III型前胶原(procollagen III, PCIII)水平比较无明显差异($P > 0.05$);经治疗干预后,两组患者AST、ALT、LN、HA和PCIII水平均有所降低($P < 0.05$),且实验组患者降低程度明显高于参照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、CD4⁺和CD8⁺水平比较无明显差异($P > 0.05$);经治疗后,两组患者NK和CD4⁺水平均有所提高,实验组患者CD8⁺水平降低($P < 0.05$),但参

照组患者CD8⁺水平无明显变化($P > 0.05$);治疗后实验组患者NK、CD4⁺和CD8⁺水平改善程度均明显优于参照组(均 $P < 0.05$)。实验组患者服药后不良反应发生率为10.42%,参照组患者不良反应发生率为8.33%,两组比较无明显差异($P > 0.05$)。

结论

IFN- α 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者具有较好的临床效果,可以明显改善患者的肝功能,控制纤维化并提高细胞免疫功能。

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

关键词: 慢性病毒性乙型肝炎; 苦参素; 干扰素 α ; 纤维化; 细胞免疫

核心提要: 干扰素 α (interferon- α , IFN- α)是治疗慢性乙型肝炎患者常用药物,但单独使用的临床疗效不佳。为提高治疗效果,本研究采用随机对照试验方法将IFN- α 联合苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎患者,探讨其临床疗效与对肝纤维化及免疫功能的影响。

骆民军, 俞永江. 干扰素 α 联合苦参素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效与对肝纤维化及免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(8): 518-523 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/518.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i8.518>

0 引言

慢性病毒性乙型肝炎是由于感染了乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的,具有较高的发病率,患者的免疫功能会下降且存在肝脏纤维化情况,病情严重者可发展为肝硬化甚至肝癌,严重危害其身心健康^[1,2]。干扰素 α (interferon- α , IFN- α)是临床上比较常使用的抗病毒药物,具有抗炎和阻碍纤维化作用,但单一用于治疗慢性乙型肝炎效果不佳,部分患者病情不能得到很好的控制^[3]。苦参素为一种中药提取物,可用于治疗肿瘤和血液系统疾病,有研究发现其具有一定的抗病毒及改善免疫系统功效^[4]。因此,本研究将IFN- α 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者,以探讨其疗效与对肝纤维化及免疫功能的影响,结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将2015-03/2017-06于诸暨市中心医院治疗的96例慢性乙型肝炎患者为研究对象,按照随机数表法平均分为实验组与参照组,各48例。其中实验组男30例,女18例,年龄28-76岁,平均年龄47.13岁 \pm 5.94岁,病程0.5-10年,平均病程5.12年 \pm 3.65年。参照组男

表 1 两组患者治疗前后肝功能指标水平比较 ($n = 48$, mean \pm SD, IU/L)

分组	AST				ALT			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
实验组	152.07 \pm 14.68	46.77 \pm 16.03	33.56	<0.05	165.46 \pm 10.05	43.75 \pm 9.18	61.95	<0.05
参照组	150.85 \pm 15.57	61.18 \pm 14.87	28.86	<0.05	164.39 \pm 11.08	79.37 \pm 9.05	47.17	<0.05
t 值	0.39	4.57			0.50	19.14		
P 值	0.69	<0.05			0.62	<0.05		

AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶.

33例, 女15例, 年龄25-78岁, 平均年龄46.57岁 \pm 5.62岁, 病程0.5-9.8年, 平均病程4.97年 \pm 3.86年. 两组对象的年龄、性别和病程等比较无明显差异, 具有可比性 ($P>0.05$). 本研究使用药品有: 重组人工IFN- α -2b(长春生物制品研究所有限责任公司, 国药准字: S20000054, 规格: 每支500万IU)、苦参素注射液(百正药业股份有限公司, 生产批号: 14021231, 规格: 600 mg/100 mL)、苦参素片(山东齐都药业有限公司, 生产批号: 20130324, 规格: 每粒100 mg).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)临床上确诊为慢性乙型肝炎患者; (2)研究前半年内没有抗病毒治疗史者; (3)对本研究所使用药物不过敏者. 排除标准: (1)合并有自身免疫病或严重内科疾病者; (2)妊娠期或哺乳期妇女.

1.2.2 治疗: 参照组患者肌内注射重组人工IFN- α -2b治疗, 每次用量为500万IU, 1次/d, 持续治疗半年. 实验组患者在参照组治疗的基础上, 静脉滴注600 mg苦参素注射液联合治疗, 1次/d, 持续治疗3 mo, 后改用口服200 mg苦参素片, 3次/d, 治疗3 mo. 所有患者于治疗前后空腹状态下抽取3 mL静脉血, 以3000 r/min离心10 min后取上清液放在零下80 $^{\circ}$ C环境下备用, 检测血清中各项指标水平.

1.2.3 评价指标: 观察记录两组患者肝功能疗效、肝纤维化和细胞免疫指标水平情况, 分别采用比色法、酶联免疫法和流式细胞仪检测这三大类指标. 其中评价肝功能疗效指标包括乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (hepatitis B virus desoxyribonucleic acid, HBV DNA)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)及谷氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT); 肝纤维化指标包括层黏连蛋白(laminin, LN)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)和III型前胶原(type III procollagen, PCIII); 细胞免疫指标包括自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、CD4 $^{+}$ 和CD8 $^{+}$.

统计学处理 选择SPSS22.0软件对本研究的数据

进行统计分析, 使用mean \pm SD表示正态分布的计量资料, 两组患者肝功能、纤维化和免疫指标水平比较应用 t 检验; 计数资料采用率(%)表示, 两组患者HBV-DNA转阴率比较则应用 χ^2 检验. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者治疗后HBV DNA转阴率比较 经治疗后, 实验组患者HBV DNA转阴率为83.33%(40/48), 显著高于参照组的47.92%(23/48), 差异有统计学意义($\chi^2 = 13.346$, $P<0.05$).

2.2 2组患者治疗前后肝功能指标水平比较 两组患者治疗前AST和ALT水平比较无明显差异($P>0.05$); 经治疗干预后, 两组患者AST和ALT水平均有所降低(均 $P<0.05$), 且实验组患者降低程度明显高于参照组($P<0.05$, 表1).

2.3 2组患者治疗前后肝纤维化指标水平比较 两组患者治疗前LN、HA和PCIII水平比较无明显差异($P>0.05$); 经治疗干预后, 两组患者LN、HA和PCIII水平均有所降低($P<0.05$), 且实验组患者降低程度明显高于参照组($P<0.05$, 表2).

2.4 2组患者治疗前后免疫指标水平比较 两组患者治疗前NK、CD4 $^{+}$ 和CD8 $^{+}$ 水平比较无明显差异($P>0.05$); 治疗后两组患者NK和CD4 $^{+}$ 水平均有所提高, 实验组患者CD8 $^{+}$ 水平降低($P<0.05$), 但参照组患者CD8 $^{+}$ 水平无明显变化($P>0.05$); 治疗后实验组患者NK、CD4 $^{+}$ 和CD8 $^{+}$ 水平改善程度均明显优于参照组(均 $P<0.05$, 表3).

2.5 2组患者不良反应发生率比较 实验组患者服药后出现发热2例、头痛2例, 疲乏1例, 不良反应发生率为10.42%(5/48), 参照组患者出现头痛2例, 发热1例, 肌痛1例不良反应发生率为8.33%(4/48), 两组不良反应发生率比较无明显差异, 不具有统计学意义($\chi^2 = 0.123$, $P>0.05$).

3 讨论

慢性乙型肝炎患者由于受到病毒的长期感染, 免疫功

表 2 两组患者治疗前后肝纤维化指标水平比较 ($n = 48$, mean \pm SD, $\mu\text{g/L}$)

分组	LN		HA		PCIII	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	162.75 \pm 12.68	101.38 \pm 5.19 ^a	364.18 \pm 10.87	152.36 \pm 9.27 ^a	175.16 \pm 10.25	107.37 \pm 8.39 ^a
参照组	161.86 \pm 11.42	132.79 \pm 6.84 ^a	362.93 \pm 9.04	242.63 \pm 7.48 ^a	174.88 \pm 9.24	139.75 \pm 6.48 ^a
<i>t</i> 值	0.36	25.34	0.61	52.50	0.14	21.16
<i>P</i> 值	0.72	<0.05	0.54	<0.05	0.89	<0.05

^a*P*<0.05与治疗前比较. LN: 层粘连蛋白; HA: 透明质酸; PCIII: III型前胶原.

表 3 两组患者治疗前后免疫指标水平比较 ($n = 48$, mean \pm SD, %)

分组	NK		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	13.06 \pm 3.12	17.68 \pm 4.85 ^a	34.07 \pm 5.16	38.35 \pm 6.06 ^a	29.02 \pm 6.25	25.13 \pm 5.16 ^a
参照组	13.14 \pm 3.65	14.13 \pm 3.29 ^a	33.38 \pm 5.24	34.23 \pm 5.14 ^a	28.19 \pm 7.65	27.97 \pm 6.85
<i>t</i> 值	0.12	4.20	0.65	3.59	0.58	2.29
<i>P</i> 值	0.91	<0.05	0.52	<0.05	0.56	<0.05

^a*P*<0.05与治疗前比较. NK: 自然杀伤细胞.

能发生紊乱, 严重损害肝细胞, 从而进一步导致肝纤维化^[5]. 相关研究认为, 慢性乙型肝炎患者病情迁延不愈的原因主要是病毒持续感染导致体内免疫耐受, 对病毒的清除不够彻底^[6,7]. 因此, 抗病毒是治疗慢性乙型肝炎患者的关键.

IFN- α 为一种广谱抗病毒药物, 具有抗肿瘤和免疫调节功能, 其作用机制为: 进入机体后能够和被HBV感染的肝细胞结合并促进合成抗病毒蛋白质(2'5'-寡腺苷酸与激酶)对病毒产生降解并抑制其复制作用^[8]. 目前IFN- α 已成为临床上治疗慢性乙型肝炎患者常用药物, 但单独使用的临床疗效结果不佳^[9]. 所以在治疗过程中, 为能提高治疗效果往往考虑联合用药, 干扰素联合其他药物使用成为研究热点^[10]. 苦参素为一种苦参根和苦豆子里采集出来的生物碱, 可以调节人体免疫功能, 有研究表明其还具有抗病毒以及改善肝脏微循环功能^[11,12].

本研究将参照组和实验组分别予以单独IFN- α 治疗及联合苦参素治疗, 结果显示, 经治疗后, 实验组患者HBV-DNA转阴率为83.33%, 显著高于参照组的47.92%(*P*<0.05). 两组患者治疗前AST和ALT水平比较无明显差异(*P*>0.05); 经治疗干预后, 两组患者AST和ALT水平均有所降低(均*P*<0.05), 且实验组患者降低程度明显高于参照组(*P*<0.05). 提示IFN- α 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎可以明显改善患者的肝功能状态,

与闪海霞等^[13]的研究结果一致. 乙型肝炎患者体内的HBV-DNA可发生持续性复制使病情恶化, 苦参素可以通过诱导干扰素和部分细胞因子的产生来共同抑制HBV-DNA的合成, 从而减少其复制, 提高HBV-DNA转阴率. AST和ALT主要分布于肝细胞内, 其含量与肝细胞受损程度相关, 本研究中实验组患者AST和ALT改善程度明显优于参照组, 表明联合用药方案可以有效降低肝细胞受损程度, 改善肝功能. 此外, 本研究中实验组患者服药后不良反应发生率为10.42%, 参照组患者不良反应发生率为8.33%, 两组比较无明显差异(*P*>0.05), 可见苦参素联合干扰素 α 治疗对患者的副作用不大, 安全性与单独使用干扰素 α 治疗相当.

纤维化是慢性乙型肝炎一个主要病理特征, 临床上常用血清中LN、HA和PCIII等指标水平反映肝细胞纤维化程度^[14]. 本研究结果中, 两组患者治疗前LN、HA和PCIII水平比较无明显差异(*P*>0.05); 经治疗干预后, 两组患者LN、HA和PCIII水平均有所降低(*P*<0.05), 且实验组患者降低程度明显高于参照组(*P*<0.05). 表明联合使用IFN- α 和苦参素可以有效减轻患者肝功能纤维化, 原因可能是在IFN- α 抗病毒的基础上, 苦参素可进一步调节免疫系统, 两者相辅巩固抗病毒作用, 从而有效抑制肝纤维化. 此外, 本研究结果发现, 经治疗后实验组患者NK、CD4⁺和CD8⁺水平改善程度均明显优于参照组, 与相关研究提示干扰素 α 联合

苦参素治疗慢性乙型肝炎患者具有改善细胞免疫功能作用的结果相似^[15]。其作用机制是苦参素具有提高NK细胞活性及T淋巴细胞等的活性作用, 可以恢复细胞免疫的调节能力, 通过自身免疫来清除抵抗病毒, 从而提高了免疫功能^[16]。

总之, IFN- α 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者具有较好的临床效果, 可以明显改善患者的肝功能, 控制纤维化并提高细胞免疫功能, 安全性良好, 值得推广应用。

文章亮点

实验背景

目前治疗慢性乙型肝炎药物品种繁多, 其中干扰素 α (interferon- α , IFN- α)是较为常用之一, 但单独使用的临床疗效不佳, 临床上仍缺乏理想的治疗手段。为提高慢性乙型肝炎患者的治疗效果临床上往往考虑联合用药, 干扰素联合其他药物使用成为当前研究热点, 学者多从近期疗效及肝功能展开研究, 对于治疗前后患者的肝纤维化、细胞免疫功能及治疗后不良反应发生情况研究较少。

实验动机

本研究采用随机对照试验研究方式探讨IFN- α 联合苦参素注射液治疗慢性病毒性乙型肝炎的疗效, 及其对肝功能、肝纤维化及免疫功能的影响和治疗后不良反应发生情况, 旨在为临床治疗提供客观参考。

实验目标

本研究通过随机对照试验研究方式, 观察比较单独使用IFN- α 治疗及联合苦参素注射液治疗对患者肝功能疗效、肝纤维化和细胞免疫指标水平的影响, 分析治疗后不良反应发生情况, 旨在选取一种对慢性病毒性乙型肝炎患者更加有效且安全的治疗方式。

实验方法

将96例慢性乙型肝炎患者为研究对象, 按照随机数表法平均分为实验组与参照组, 各48例。参照组患者给予IFN- α 治疗, 实验组患者给予IFN- α 联合苦参素注射液治疗, 两组均持续治疗半年, 比较两组患者肝功能疗效、肝纤维化和细胞免疫指标水平以及不良反应发生情况。本研究的独特之处在于从观察具体的肝纤维化指标及细胞免疫指标方面分析两种治疗方案之间的差异。

实验结果

本研究的目的是已经达到: 经治疗后, 实验组乙型肝炎病

毒脱氧核糖核酸转阴率显著高于参照组($P<0.05$); 两组患者谷草转氨酶、谷丙转氨酶、层黏连蛋白、透明质酸和III型前胶原水平均有所降低($P<0.05$), 且实验组患者降低程度明显高于参照组($P<0.05$); 两组患者自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和CD4⁺水平均有所提高, 实验组患者CD8⁺水平降低($P<0.05$), 但参照组患者CD8⁺水平无明显变化($P>0.05$); 治疗后实验组患者NK、CD4⁺和CD8⁺水平改善程度均明显优于参照组(均 $P<0.05$)。

实验结论

IFN- α 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者具有较好的临床效果, 可以明显改善患者的肝功能, 控制纤维化并提高细胞免疫功能, 安全性良好, 值得推广应用。

展望前景

本研究得出了IFN- α 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者可以明显改善患者的肝功能, 控制纤维化并提高细胞免疫功能的结果, 但研究的病例数相对有限且观察时间较短, 两种治疗方案对大多数慢性乙型肝炎患者的远期疗效如何尚无研究; 后期仍需延长研究时间进一步观察两种方式对胆总管结石复发率及结石清除率是否有一定影响。未来需探讨IFN- α 联合苦参素治疗慢性乙型肝炎患者的远期疗效。后期研究需扩大研究的病例数及观察时间, 对患者远期的肝功能、肝纤维化、免疫功能及不良反应情况等综合研究。

4 参考文献

- 1 应晓波, 王丹民, 吕国浦, 盛玲慧. 不同抗病毒方案治疗慢性乙型肝炎的临床疗效研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 3213-3215 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141637]
- 2 Cardoso AC, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Poupon R, Trinchet JC, Ziol M, Bedossa P, Marcellin P. Diagnostic performance of controlled attenuation parameter for predicting steatosis grade in chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2015; 14: 826-836 [PMID: 26436354 DOI: 10.5604/16652681.1171762]
- 3 钮志林, 朱翔, 沈伟强, 高胜利, 俞净, 赵刚, 徐密琴, 沈燕, 叶扬, 何丽华, 金文娟. 干扰素对慢性乙型肝炎患者肝细胞内HBV cccDNA、血清HBsAg、HBV-DNA的影响研究. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 792-795 [DOI: 10.11816/cn.ni.2014-135166]
- 4 李伟红. α -干扰素联合苦参素治疗HBe Ag阳性慢性乙型肝炎疗效观察. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 186-187 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2014.02.019]
- 5 Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, Alla NR, Malova ES, Shi Z, Gao CL. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14156-14171 [PMID: 25339804 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.1415]
- 6 Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyae S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7152-7168 [PMID: 24966586 DOI: 10.3748/wjg.v20.

- i23.7152]
- 7 Shi Y, Guo Q, Xia F, Dzyubak B, Glaser KJ, Li Q, Li J, Ehman RL. MR elastography for the assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: does histologic necroinflammation influence the measurement of hepatic stiffness? *Radiology* 2014; 273: 88-98 [PMID: 24893048 DOI: 10.1148/radiol.14132592]
- 8 李小芬. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效观察. *现代医药卫生* 2016; 32: 1214-1215 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.08.034]
- 9 张超, 沈艾, 吴忠均. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效分析. *重庆医科大学学报* 2013; 38: 294-296 [DOI: 10.11699/cyxb20130316]
- 10 黄文峰, 谢志军, 舒涛, 张自翔. 长效干扰素联合不同药物治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *免疫学杂志* 2014; 30: 366-368 [DOI: 10.13431/j.cnki.immunolj.20140080]
- 11 闫雪华, 陈小勇, 李斌华, 李佳栗, 马媛芝. 长期有效的抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝纤维化的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2933-2936 [DOI: 10.11569/wcjb.v22.i20.2933]
- 12 龚钰清, 盛国光. 恩替卡韦联合苦参素片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎52例疗效观察. *中西医结合肝病杂志* 2013; 23: 25-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2013.01.009]
- 13 闪海霞, 范崇桂, 霍丽亚, 张怀宏, 瞿玉峰. 抗病毒药物联合治疗慢性病毒性乙型肝炎的临床疗效观察. *中华医院感染学杂志* 2016; 26: 2267-2269 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153173]
- 14 吴迪, 宁琴. 2014年慢性病毒性肝炎临床诊疗进展. *实用肝脏病杂志* 2014; 18: 10-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2015.01.004]
- 15 高海丽, 杨道坤, 梁海军, 王新伟, 王燕平, 陈宝鑫, 乔汉臣. 苦参素对乙型肝炎患者免疫及纤维化状态的治疗研究. *中华医院感染学杂志* 2016; 26: 985-987 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152750]
- 16 张毅, 余永胜, 汤正好, 陈小华, 王鹏, 江红, 奚敏, 臧国庆. 恩替卡韦联合苦参素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎. *中国热带医学* 2016; 16: 1777-1779 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2016.12.15]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

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

超声应变率成像评估急性胰腺炎患者左心收缩功能及其与CTSI的相关性

史涛, 王喻, 李闯, 郑惟

史涛, 杭州市余杭区第一人民医院放射科 浙江省杭州市 311100

王喻, 浙江医院超声科 浙江省杭州市 310013

李闯, 浙江医院放射科 浙江省杭州市 310013

郑惟, 德清县人民医院超声科 浙江省湖州市 313200

史涛, 主治医师, 主要从事医学影像学研究工作

作者贡献分布: 课题由史涛设计; 研究过程由史涛、王喻、李闯及郑惟共同完成; 试剂由王喻与李闯提供; 数据分析与论文写作由史涛完成。

通讯作者: 王喻, 副主任医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区灵隐路12号, 浙江医院超声科. d2017wangyu@163.com

收稿日期: 2018-02-02

修回日期: 2018-03-04

接受日期: 2018-03-08

在线出版日期: 2018-03-18

Correlation of left ventricular systolic function evaluated by strain rate imaging with computed tomography severity index in patients with acute pancreatitis

Tao Shi, Yu Wang, Chuang Li, Wei Zheng

Tao Shi, Department of Radiology, the First People's Hospital of Yuhang District of Zhejiang Province, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Yu Wang, Department of Ultrasonography, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Chuang Li, Department of Radiology, Zhejiang Hospital, Huzhou 310013, Zhejiang Province, China

Wei Zheng, Department of Radiology, the First People's Hospital of Deqing County, Hangzhou 313200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yu Wang, Associate Chief Physician,

Department of Ultrasonography, Zhejiang Hospital, 12 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. d2017wangyu@163.com

Received: 2018-02-02

Revised: 2018-03-04

Accepted: 2018-03-08

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To evaluate the left ventricular systolic function in patients with acute pancreatitis (AP) by strain rate imaging (SRI), and to analyze its correlation with computed tomography severity index (CTSI).

METHODS

Seventy-four cases of AP treated at the Zhejiang Hospital were divided into two groups according to the severity: edematous pancreatitis group (group A, 43 cases) and hemorrhagic necrosis pancreatitis group (group B, 31 cases). At the same time, 45 cases of healthy persons were selected as a normal group. All the subjects underwent SRI, CT, and measurement of plasma brain natriuretic peptide precursor (BNP-pro) levels, and these parameters were compared between different groups. The correlation between these parameters was also analyzed.

RESULTS

CTSI score in group B was significantly higher than that in group A ($P < 0.05$). Plasma BNP-pro level in group B was significantly higher than that in group A and the normal group. Left ventricular ejective fraction (LVEF), mitral e peak and a peak ratio (E/A), and mean of systolic strain rate peak (mSRs) were significantly lower in group B than in group A and the normal group ($P < 0.05$). Plasma BNP-pro level in group A was significantly higher than that in the normal

group, while mSRs was significantly lower than that in the normal group ($P < 0.05$). mSRs was negatively correlated with plasma BNP-pro level and CTSI score in patients with AP ($r = -0.825$, $r = -0.775$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

SRI can accurately evaluate left ventricular systolic function in patients with AP, and has a good correlation with CTSI score, which can help to assess the severity of AP.

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

Key Words: Echocardiography; Strain rate; Acute pancreatitis; Cardiac function; Computed tomography severity index

Shi T, Wang Y, Li C, Zheng W. Correlation of left ventricular systolic function evaluated by strain rate imaging with computed tomography severity index in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 524-529 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/524.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i8.524>

摘要

目的

运用超声应变率成像技术(strain rate imaging, SRI)评估急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者的左心收缩功能, 并探讨其与CT严重度指数(computed tomography severity index, CTSI)评分的相关性。

方法

选取浙江医院收治的74例AP患者作为研究对象, 根据不同严重程度分为: 水肿型AP组(A组, 43例)和出血坏死型AP组(B组, 31例), 另选45例健康体检者作为正常组。所有研究对象均接受SRI检查、CT检查及血浆脑钠肽前体(brain natriuretic peptide precursor, BNP-pro)水平测定, 记录相关参数作比较分析。

结果

B组CTSI评分明显高于A组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B组血浆BNP-pro水平明显高于A组及正常组, 而左心射血分数(left ventricular ejective fraction, LVEF)、二尖瓣口水平舒张期血流频谱E峰与A峰比值(mitral e peak and a peak ratio, E/A)、左心室平均收缩期峰值应变率(mean of systolic strain rate peak, mSRs)均明显低于A组及正常组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); A组血浆BNP-pro水平明显高于正常组, 而mSRs明显低于正常组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); AP患者的mSRs分别与血浆BNP-pro水平、CTSI评分呈负相关性($r = -0.825$, $r = -0.775$, 均 $P < 0.05$)。

结论

SRI能准确评估AP患者左心收缩功能变化, 且与CTSI具有良好相关性, 有助于评估患者的病情严重程度, 为临床治疗提供参考。

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

关键词: 超声心动描记术; 应变率; 急性胰腺炎; 心功能; CT严重度指数

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见急腹症之一, 其发病过程中可累及心脏, 导致心肌损伤。本研究运用超声应变率成像技术评估AP患者的左心收缩功能状态, 并探讨其与CT严重度指数的相关性, 以期为临床准确评估AP病情, 指导治疗提供参考。

史涛, 王喻, 李闯, 郑惟. 超声应变率成像评估急性胰腺炎患者左心收缩功能及其与CTSI的相关性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(8): 524-529 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/524.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i8.524>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见急腹症, 临床常采用CT严重指数(computed tomography severity index, CTSI)评估其病情严重程度, 研究证实CTSI与临床具有很好的相关性^[1]。AP发病过程中常可损伤其他脏器, 累及心肌时可诱发心力衰竭, 甚至死亡^[2]。因此, 及时准确评估AP患者的心功能状态对于病情监测、指导治疗具有重要意义。应变率成像技术(strain rate imaging, SRI)是一种以组织多普勒成像为基础, 通过计算心肌瞬时形变速率来评估心肌舒缩功能的超声新技术^[3]。本研究运用SRI定量分析AP患者的左心收缩功能状态, 及其与CTSI的相关性, 以期为临床准确评估AP病情, 指导治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-02/2017-12浙江医院收治的74例AP患者作为研究对象, 所有患者均符合2014年《急性胰腺炎诊疗指南》关于AP的诊断标准^[4], 排除: 冠心病、高血压病、慢性心力衰竭、糖尿病、自身免疫性疾病、慢性肾功能不全、血液病、恶性肿瘤等疾病患者。根据严重程度分为: 水肿型AP组(A组), 43例, 男29例, 女14例, 年龄30-64岁, 平均年龄50.44岁±9.55岁; 出血坏死型AP组(B组), 31例, 男23例, 女8例, 年龄28-66岁, 平均年龄52.41岁±9.38岁。同期选择45例健康体检者作为正常组, 男30例, 女15例, 年龄32-68岁, 平均年龄51.23岁±8.85岁。各组间性别、年龄比较, 差

表 1 组间相关检测指标比较

分组	n	CTSI评分	BNP-pro (ng/L)	LVEF (%)	E/A值	mSRs(s-1)
B组	31	6.87 ± 1.15 ^c	711.84 ± 118.86 ^{bc}	48.13 ± 10.49 ^{bc}	0.95 ± 0.24 ^{bc}	0.76 ± 0.19 ^{bc}
A组	43	2.35 ± 1.13	122.98 ± 29.98 ^a	62.26 ± 7.86	1.56 ± 0.19	1.07 ± 0.21 ^a
正常组	45	-	71.36 ± 21.29	63.27 ± 8.11	1.61 ± 0.20	1.49 ± 0.24
t值/F值		16.865	1052.317	32.606	106.854	108.100
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^aP<0.05与正常组比较; ^cP<0.05与A组比较.

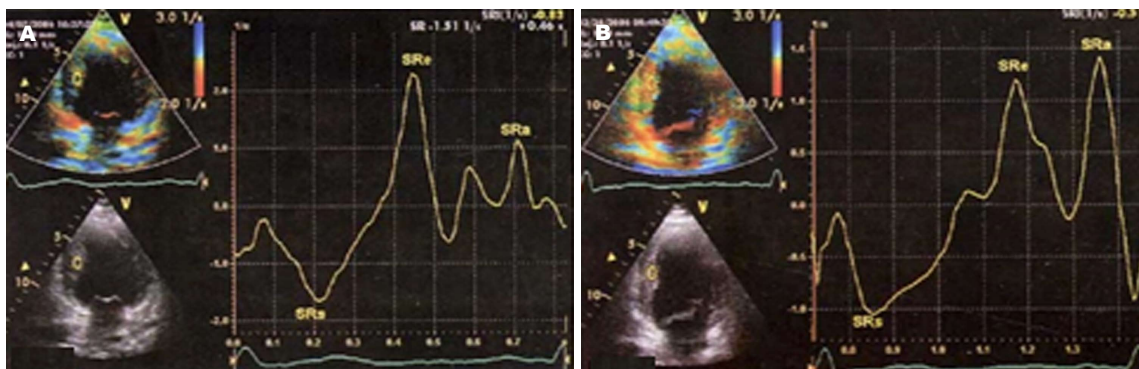


图 1 应变率曲线. A: 正常人的应变率曲线; B: AP患者的应变率曲线. 正值代表伸长, 负值代表缩短, AP患者的SRs值明显减少.

异均无明显统计学意义(均P>0.05). 所有研究对象均于入院24 h内接受SRI检查、CT检查及血浆脑钠肽前体(brain natriuretic peptide precursor, BNP-pro)水平测定. 本研究获得本院伦理委员会批准, 研究对象均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 SRI检查: 采用GE Vivid7 Dimension超声心动图诊断仪, 配有M3S心脏探头、Echo PAC7超声工作站及SRI图像分析处理软件. 研究对象取左侧卧位, 连接心电图. 首先行常规超声心动图检查, 于心尖四腔切面运用Simpson法测定左心射血分数(left ventricular ejective fraction, LVEF); 于心尖四腔切面二尖瓣瓣尖水平, 运用脉冲多普勒测定二尖瓣口水平舒张期血流频谱E峰与A峰比值(mitral e peak and a peak ratio, E/A). 在TVI条件下采集并储存连续3个心动周期的心尖四腔切面、两腔切面以及长轴切面的超声动态图像(帧频>90帧/min). 启动SRI, 分别将取样点放置于左心室壁基底、中间各节段(前壁、侧壁、下壁、后壁、后间隔、前间隔)心内膜下心肌层内(共6个壁12个取样点), 获得各节段应变率曲线并测量相应收缩期峰值应变率(systolic strain rate peak, SRs), 计算左心室平均收缩期峰值应变率(mean of systolic strain rate peak, mSRs)^[5]. 数据均测量3次, 取平均值(图1).

1.2.2 CT检查: 采用西门子Force CT, 首先行CT平扫

后再行CT增强扫描. 扫描范围从膈顶-双肾下极水平, 扫描参数设定为管电流200 mA, 管电压120 kV, 矩阵512×512, 螺距0.6, 层间距5 mm, 层厚5 mm, 胰腺区域行冠状位及曲面重建. 对比剂采用碘佛醇注射液(非离子型造影剂, 350 mg/mL), 采用高压注射器以3 mL/s注射速率, 经右侧肘前静脉注入后, 行三期动态增强扫描. 由1名经验丰富的高级职称放射科医生阅片, 通过观察胰腺形态、大小、密度、坏死及胰周情况等改变进行CTSI评分. CTSI评分 = Balthazar CT分级评分+胰腺坏死程度评分^[6], Balthazar CT分级评分: A级(正常胰腺, 0分)、B级(单纯胰腺肿大, 1分)、C级(炎症局限在胰腺和周围脂肪内, 2分)、D级(胰腺积液, 3分)、E(胰周积液≥2个, 4分). 胰腺坏死程度评分: 无坏死(0分)、坏死<30%(2分)、坏死30%-50%(4分)、坏死>50%(6分).

1.2.3 血浆BNP-pro水平测定: 抽取研究对象5 mL静脉血, 离心3000 r/min. 15 min后, 提取血清放置于-40℃低温中冰冻待用. 采用荧光免疫法测定血浆BNP-pro水平, 正常值为0-100 ng/L.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行数据处理, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以mean±SD表示, 3组间比较采用方差分析; 两组患者间CTSI评分比较采用独立样本t检验; 计量资料相关性采用Pearson相关分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 组间相关检测指标比较 B组CTSI评分明显高于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$); B组血浆BNP-pro水平明显高于A组及正常组, 而LVEF、E/A值、mSRs均明显低于A组及正常组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); A组血浆BNP-pro水平明显高于正常组, 而mSRs明显低于正常组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 但LVEF、E/A值与正常组比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表1).

2.2 AP患者mSRs与CTSI评分、血浆BNP-pro水平相关性 AP患者mSRs与血浆BNP-pro水平呈负相关性($r = -0.825$, $P<0.05$), 血浆BNP-pro水平越高, 对应的mSRs越小; mSRs与CTSI评分呈负相关性($r = -0.775$, $P<0.05$), CTSI评分越高, 对应的mSRs越小.

3 讨论

AP是一种常见自身消化性疾病, 是由各种病因导致胰管梗阻, 胰液释放进入间质, 激活胰酶, 诱发胰腺及其周围组织发生非特异性炎症所致^[7]. 临床上根据病情轻重分为急性水肿型AP及出血坏死型AP, 前者临床症状较轻, 呈自限性, 而后者进展快, 病死率高. AP发病过程可继发多器官功能衰竭, 当累及心脏时可诱发心力衰竭, 这是AP常见死亡原因之一, 既是AP作用的结果, 又是加重AP病情和导致多器官衰竭的原因^[8]. 因此, 及时准确评估AP患者的心功能状态对于病情监测、指导治疗及预后评估极其重要. 近年来随着关于AP合并心功能受损研究的不断深入, 研究^[9-11]表明AP患者的心肌酶谱、BNP水平明显升高, 心功能不同程度受损, 并与AP病情及预后相关. 然而既往研究主要集中于对AP患者的整体心功能评估, 而对AP患者局部心功能以及心肌运动力学评估的相关研究即鲜有报道^[12,13]. 本研究采用SRI定量分析AP患者的局部心肌瞬时形变运动状态, 进而评估其心功能受损程度, 并探讨其与CTSI的相关性, 以期为临床早期发现AP患者局部心功能障碍提供参考.

BNP是一种心脏神经激素, 由心室肌细胞合成分泌, 当心室扩张、压力负荷过重、容量负荷过大均可引起BNP释放^[14], 其在诊断心功能受损方面具有极高的敏感性和特异性, 能早期准确反映心功能变化^[15]. 本研究结果中, B组血浆BNP-pro水平明显高于A组及正常组, 而A组血浆BNP-pro水平明显高于正常组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 提示不同严重程度AP患者可存在心功能受损, 而出血坏死型AP患者的心功能受损更为严重. AP对心肌造成损害是多种机制共同作用的结果^[16], AP发病早期在大量炎性介质作用下,

胰腺组织的血管通透性增加, 发生水肿坏死、组织间隙积液及腹腔积液, 导致有效循环血量减少, 回心血量下降, 冠状动脉血流量不足, 心肌细胞缺血缺氧, 心功能下降. 随着病情加重, 胰腺进一步释放多种酶, 加速胰腺坏死及病情发展, 同时进入血液循环系统后可直接损害心肌, 引起心肌抑制及心功能下降.

超声心动图是临床用于评估心功能的常用方法. SRI技术作为一种具有较高准确性的局部和整体心功能定量评估方法, 其通过反映心肌形变速率, 进而评估心肌功能状态, 有着较高的时间空间分辨力, 能准确反映心肌机械运动时所发生的各种复杂形变模式, 且不受邻近心肌拖带效应及心脏整体运动速度影响, 能客观反映心肌运动的真实速度^[17]. 本研究结果中, B组LVEF、E/A值、mSRs均明显低于A组及正常组, 而A组mSRs明显低于正常组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 但A组LVEF、E/A值与正常组比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 提示AP患者可存在不同程度心功能受损, 在疾病早期表现为左心局部收缩功能受损, 而整体收缩功能仍可正常, 随着病情恶化, 左心收缩功能受损程度加重, 整体收缩功能明显下降. 该结果同时提示运用传统心功能指标难以在AP早期反映患者的左心局部收缩功能障碍, 只有当病情加重至整体收缩功能明显受损时才有所提示. 而运用SRI能及时反映AP患者早期左心局部收缩功能障碍, 更有利于早期心功能评估. 原因可能是LVEF对心肌径向收缩运动进行评估, 而忽略了对心肌纵向收缩运动的评估, 并主要反映心脏整体收缩功能, 而难以反映心肌局部收缩功能, 同时易受心脏前、后负荷、心率及邻近心肌拖带效应等因素影响^[18]. mSRs能克服上述不足, 从局部心肌功能水平评估患者的左心收缩功能, 更有利于早期发现AP患者的心功能异常变化.

CT检查作为诊断AP有价值的影像学方法之一, 其对软组织具有较高空间分辨率, 效果不受胃肠道气体和内容物、患者体型、呼吸伪影等因素影响, 不仅能准确反映胰腺本身形态、炎症反应、胰周积液、周围器官组织以及腹膜后结构的整体变化情况, 而且通过CT增强扫描能进一步反映胰腺实质出血、坏死、化脓等征象^[19], 因此在AP的鉴别诊断、病情评估及预后判定等方面发挥着重要作用. 由于不同病变程度AP有着特征性的CT影像学表现, Dore等^[20]提出了CTSI评分系统, 其在AP的Balthazar CT分级标准(A-E五级)基础上, 结合胰腺坏死范围情况累计加分而成, CTSI评分越高, 代表AP的病变程度越严重. 目前已成为临床最为常用的评分方法之一, 可准确评估AP的病变严重程度及病情预后^[21]. 本研究结果中, B组CTSI评分明显高

于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 证实了随着病情加重, AP患者CTSI评分进一步增加, 而运用CTSI评分能准确反映AP的病情严重程度及进展状态。

本研究相关性分析结果显示, mSRs与血浆BNP-pro水平呈负相关性($r = -0.825, P<0.05$), 提示血浆BNP-pro水平越高, 对应mSRs越小, AP患者的心功能受损越严重. mSRs与CTSI评分呈负相关性($r = -0.775, P<0.05$), 提示CTSI评分越高, 对应mSRs越小, AP患者的心功能受损越严重. 该结果说明监测mSRs变化能有效反映AP患者的心功能状态及病情严重程度。

总之, 随着AP病情加重, 患者的左心收缩功能可发生不同程度受损. SRI能及时准确反映AP患者的左心收缩功能状态, 将mSRs与CTSI评分结合起来更有助于客观评估患者的病情, 可为临床提供有价值的参考。

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症. 心脏损害是AP最严重的并发症之一. 目前临床常用血清酶谱及常规超声心动图评估AP患者的心功能受损情况. 而本研究运用应变率成像技术(strain rate imaging, SRI)在心肌运动学方面评估AP患者的局部心功能状态, 可为临床早期准确评估AP病情提供参考。

实验动机

本文的主题是探讨AP患者的左心收缩功能状态及其与CT严重度指数(computed tomography severity index, CTSI)的相关性. 研究中采用SRI定量分析患者的心肌运动状态, 进而从心肌力学方面评估其心功能, 以期为临床早期准确评估AP患者心功能变化提供一种全新的影像学方法。

实验目标

本研究的主要目标是探讨AP患者的左心收缩功能随疾病恶化的变化状态. 研究发现: 随着疾病恶化, AP患者的心肌运动应变能力下降, 心肌收缩功能随之下降. 这可为临床早期评估AP患者的心功能提供心肌运动学方面的参考依据。

实验方法

本文为达到目标采用SRI技术. 该技术是一种以组织多普勒成像为基础, 通过计算心肌瞬时形变速率来评估心肌舒缩功能的超声新技术. 有较高时间空间分辨力, 且不受邻近心肌拖带效应及心脏整体运动速度影响, 能准确反映局部和整体心功能状态。

实验结果

本文研究达到了实验目标. 研究结果显示, B组CTSI评分明显高于A组; B组血浆BNP-pro水平明显高于A组及正常组, 而左心射血分数LVEF、E/A值、mSRs均明显低于A组及正常组; A组血浆BNP-pro水平明显高于正常组, 而mSRs明显低于正常组; AP患者的mSRs分别与血浆BNP-pro水平、CTSI评分呈负相关性. 该研究结果说明SRI能准确评估AP患者的心功能变化, 且与CTSI具有良好相关性, 有助于临床早期准确评估AP病情。

实验结论

AP患者的心肌瞬时形变速率随疾病恶化不断下降. SRI能定量分析AP患者的心肌运动应变能力, 从心肌运动力学方面评估AP患者心功能, 可为临床早期评估AP患者心功能状态提供有价值的参考。

展望前景

本研究经验教训: 运用SRI评估AP患者心功能状态时, 应选取清晰的超声图像进行定量分析, 这样能有效减少误差. 未来的研究方向是运用三维应变成像分析AP患者的心功能状态. 最佳方法是三维应变成像技术。

4 参考文献

- 1 严志汉, 闵鹏秋, 宋彬, 刘再毅, 张谨, 伍兵, 刘荣波, 王金红. 急性胰腺炎累及肾旁后间隙与其临床严重程度及CT严重指数的相关性研究. 中华放射学杂志 2005; 39: 375-378 [DOI: 10.3760/j.issn:1005-1201.2005.04.010]
- 2 张喜平, 陈汉卿. 重症急性胰腺炎并发心脏损害病因研究. 医学研究杂志 2006; 35: 90-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2006.08.043]
- 3 李媛媛. 超声应变率成像技术对急性期川崎病患儿左心室局部收缩功能的评价. 河北医科大学学报 2015; 36: 480-482 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2015.04.036]
- 4 王春友, 李非. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 中华消化外科杂志 2015; 14: 17-20 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.001]
- 5 黄敬垣, 郑哲岚, 程芸. 应变率成像评价慢性肺源性心脏病患者左心功能的价值. 上海医学 2012; 35: 231-234 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2012.11.018]
- 6 郑佳, 谢雪梅. MSCT结合CTSI评分对急性胰腺炎的早期诊断价值. 海南医学 2014; 23: 982-984 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2014.07.0381]
- 7 Pezzilli R, Fantini L, Morselli-Labate AM. New approaches for the treatment of acute pancreatitis. JOP 2006; 7: 79-91 [PMID: 16407625 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31816074df]
- 8 夏亮, 吕农华. 重症急性胰腺炎并发心肌损伤的研究进展. 中华胰腺病杂志 2006; 6: 255-256 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2006.04.023]
- 9 白勇. 浅议重症急性胰腺炎并发心功能不全患者的心肌酶诊断临床价值. 大家健康旬刊 2015; 2: 357-357 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6019.2015.02.464]
- 10 高洁, 张京岚. 急性胰腺炎患者B型脑钠肽水平临床研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2015; 29: 599-600 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2015.06.028]
- 11 蒋志进, 马国平, 陈建新. 脑钠肽和C反应蛋白在急性重症胰腺炎中的预测价值. 实用医院临床杂志 2017; 14: 66-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2017.03.021]

- 12 谭克. 急性胰腺炎并发心脏损伤的研究进展. 中西医结合心血管病电子杂志 2017; 29: 35-38 [DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2017.29.024]
- 13 林靖, 阿斯楞. BNP-pro评价急性出血坏死型胰腺炎患者心功能的价值. 北方药学 2015; 12: 115-116 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.12.012]
- 14 Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, Nielsen LB. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003; 17: 1105-1107 [PMID: 12709407 DOI: 10.1096/fj.02-0796fje]
- 15 Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-260 [PMID: 14987573 DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015]
- 16 张喆, 秦芳芳, 王东旭, 陈少夫. N端B型脑钠肽前体对急性胰腺炎患者病情程度及预后的价值. 临床内科杂志 2016; 33: 189-191 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2016.03.014]
- 17 Gökdeniz T, Erkol A, Kalaycıoğlu E, Çağrı Aykan A, Gül İ, Boyacı F, Turan B, Ozkan M. Relation of epicardial fat thickness to subclinical right ventricular dysfunction assessed by strain and strain rate imaging in subjects with metabolic syndrome: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography* 2015; 32: 248-256 [PMID: 24815416 DOI: 10.1111/echo.12635]
- 18 黄敬垣, 何娴, 郑哲岚, 杨继东. 应变率成像技术在肺心病患者左心功能评价中的应用. 浙江医学 2012; 15: 1307-1308 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2012.15.029]
- 19 关永记. 急性胰腺炎CT分级诊断及预后研究. 中外医学研究 2016; 14: 62-63 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2016.13.032]
- 20 Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, Braun DK, Noel RA, Seeger JD. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 559-566 [PMID: 21320263 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01376.x]
- 21 邹金艳, 林军, 易三凤, 向琴, 商建, 夏冰, 邓长生. BISAP、Ranson's、APACHE II和CTSI评分系统在急性胰腺炎评估中的价值. 中华消化外科杂志 2014; 13: 39-43 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.01.012]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

HR-MRI在直肠癌术前分期中应用价值

宋杨

宋杨, 天津市海滨人民医院放射诊断科 天津市 300280

宋杨, 主治医师, 主要从事腹盆部CT、核磁诊断及冠脉血管CT造影等的研究。

作者贡献分布: 本课题由宋杨一人独立完成。

通讯作者: 宋杨, 主治医师, 300280, 天津市大港区大港油田二号院, 天津市海滨人民医院放射诊断科. dgyy@163.com
电话: 022-25924238

收稿日期: 2018-01-12

修回日期: 2018-02-06

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-18

Value of high resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer

Yang Song

Yang Song, Department of Radiology, Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300280, China

Correspondence to: Yang Song, Attending Physician, Department of Radiology, Tianjin Haibin People's Hospital, Dagang District, Dagangyoutian Erhao Yuan, Tianjin 300280, China. dgy@163.com

Received: 2018-01-12

Revised: 2018-02-06

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To assess the value of conventional magnetic resonance imaging (MRI) combined with high resolution MRI (HR-MRI) in preoperative T and N staging of rectal cancer by comparing with pathological staging.

METHODS

The clinical data of 84 patients with primary rectal cancer

who were admitted to Tianjin Haibin People's Hospital from January 2017 to October 2017 and underwent conventional MRI and HR-MRI preoperatively and pathological examination postoperatively were collected. The consistency and correlation were analyzed between preoperative T and N staging by conventional MRI and HR-MRI and pathological T and N staging. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value of conventional MRI combined with HR-MRI in diagnosing T and N stages were calculated.

RESULTS

There was a strong consistency between preoperative T and N staging by conventional MRI and HR-MRI and pathological T and N staging ($\kappa = 0.691, P = 0.000$), and the correlation rate was 84.52% (71/84). The accuracy, sensitivity, and specificity of conventional MRI and HR-MRI were 93.15%, 87.44%, and 92.36% for preoperative T1 staging, 91.23%, 86.19%, and 95.42% for preoperative T2 staging, 93.15%, 87.44%, and 92.36% for preoperative T3 staging, and 95.24%, 100.00%, and 77.78% for preoperative T4 staging. The accuracy, sensitivity, and specificity of conventional MRI combined with HR-MRI for preoperative N staging were 93.15%, 87.44%, and 92.36%, respectively. Using postoperative pathological results as the "gold standard", the accuracy, specificity, and sensitivity of conventional MRI combined with HR-MRI in predicting mesorectal invasion before surgery were 93.15%, 87.44%, and 92.36%, respectively.

CONCLUSION

Conventional MRI combined with HR-MRI has high diagnostic value in preoperative evaluation of T and N stages and mesangial invasion in patients with rectal cancer, which can provide a reliable reference for the clinical planning of surgical procedures.

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

Key Words: High-resolution magnetic resonance imaging; Rectal cancer; Preoperative staging; Diagnostic value

Song Y. Value of high resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(8): 530-536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/530.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.530>

摘要

目的

探讨核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)常规序列联合高分辨率MRI(high resolution-MRI, HR-MRI)在直肠癌术前T、N分期中的应用价值及其与病理分期的相关性。

方法

收集天津市海滨人民医院胃肠外科在2017-01/2017-10收治的84例原发性直肠癌患者的临床资料,术前均行MRI及HR-MRI检查,术后行病理检查;分析MRI常规序列结合HR-MRI判断术前T、N分期与病理T、N分期的一致性及相关性;计算MRI常规序列结合HR-MRI在诊断各T、N分期灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值。

结果

(1)MRI常规序列联合HR-MRI术前T分期与病理T分期具有较强的一致性($\kappa = 0.691, P = 0.000$)和相关性($r = 0.829, P = 0.000$),诊断符合率为84.52%(71/84);其中MRI常规序列联合HR-MRI术前判断T1分期的准确率、敏感度、特异度分别为:93.15%、87.44%、92.36%;T2分期的准确率、敏感度、特异度分别为:91.23%、86.19%、95.42%;T3分期的准确率、敏感度、特异度分别为:93.15%、87.44%、92.36%;T4分期的准确率、敏感度、特异度分别为:91.23%、86.19%、95.42%;(2)MRI常规序列联合HR-MRI术前N分期与病理N分期的一致性和相关性检验结果为($\kappa = 0.762, P = 0.000; r = 0.818, P = 0.000$);MRI常规序列联合HR-MRI术前判断N分期的准确率、敏感度、特异度分别为:93.15%、87.44%、92.36%;(3)以术后病理结果为“金标准”,MRI常规序列联合HR-MRI在术前判断直肠系膜侵犯的准确率、特异度、敏感度分别为:93.15%、87.44%、92.36%。

结论

MRI常规序列联合HR-MRI在直肠癌术前判断T、N分期及直肠系膜侵犯方面具有较高的诊断价值,能够为临床制定手术方案提供可靠参考。

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

关键词: 高分辨率磁共振成像; 直肠癌; 术前分期; 诊断价值

核心提要: 磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)常规序列联合高分辨率-MRI在直肠癌术前判断T、N分期及直肠系膜侵犯方面具有较高的诊断价值,且与术后病理结果具有较强的一致性和相关性,总体诊断准确率为84.52%,且在评估术前各分期方面诊断敏感性、特异度、准确度也较高。

宋杨. HR-MRI在直肠癌术前分期中应用价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(8): 530-536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/530.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.530>

0 引言

直肠癌是我国常见的消化道肿瘤,流行病学调查显示^[1],我国每年因直肠癌死亡人数高达十万人之多。目前临床上对于早期、局限性的直肠癌多采用手术切除治疗,对于进展期或无法手术直接切除的直肠癌主张先期行新辅助放化疗,待瘤体缩小或降期后再行手术切除^[2,3]。因此,准确客观的了解术前分期对于临床确定治疗方案具有重要意义。近年来,核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)因其软组织分辨率高、多方位检查的优势,逐渐成为临床判断直肠癌术前分期的主要手段,而高分辨率MRI(high-resolution MRI, HR-MRI)通过小视野、薄层且垂直或平行于肠管走行的T2W1成像,相比于传统的MRI检查具有更高的空间分辨率^[4-6]。本研究通过回顾性分析我院收治的直肠癌患者的临床资料,分析MRI常规序列联合HR-MRI在直肠癌术前T、N分期中的应用价值,为临床制定治疗方案提供客观参考,报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集天津市海滨人民医院胃肠外科在2017-01/2017-10收治的原发性直肠癌患者84例,其中男61例,女23例,年龄43-61岁,平均年龄56.5岁±4.7岁,病程7-18 mo,平均病程为11.4 mo±3.8 mo,其中肿块型42例,溃疡型63例,浸润型15例;纳入标准:所有患者术前均行MRI及HR-MRI检查,术后获得病理结果(其中T1期7例, T2期19例, T3期44例, T4期14例);术前均未行放化疗措施;排除标准:术后复发或二次手术患者;手术切除后标本无完整病理资料患者;MRI或HR-MRI图像质量不佳影响诊断结果的患者;其他原因无法纳入研究的患者。84例直肠癌患者中侵犯上段直肠61例,下段直肠23例。

表 1 磁共振成像技术常规序列结合高分辨率磁共振成像技术评估直肠癌术前T分期与病理T分期结果对比 ($n = 84$)

术前MRI T分期	术后病理分期				合计
	T1	T2	T3	T4	
T1	5	0	0	0	5
T2	2	15	3	0	20
T3	0	4	37	0	41
T4	0	0	4	14	18
合计	7	19	44	14	84

准确率为84.52%。MRI: 磁共振成像技术。

1.2 方法

1.2.1 MRI及HR-MRI检查方法: (1)MRI常规平扫: 采用Philips Achieva 1.5T磁共振扫描仪(Philips Medical Systems), 完善肠道准备, 清洁直肠, 检查前30 min肌注肠道消旋山莨菪碱注射液10 mg, 患者取仰卧位, 头先进, 扫描范围为乙状结肠至肛门; 行横断面T1W1扫描, 参数设置为TR = 106 ms, TE = 4.8 ms, 层厚8 mm, 层距2.4 mm; 矢状位T2W1扫描, 参数设置为TR = 3000 ms, TE = 85 ms, 层厚4 mm, 层距1 mm; (2)HR-MRI检查: 以常规平扫矢状位T2W1定位肿瘤图像, 横轴位T2W1频率按照反转恢复衰减脂肪抑制序列, 参数设置为TR/TE = 4000 ms/100 ms, FOV 30 cm, 层厚6 mm, 层距0.6 mm, 矩阵312×400(以肿瘤部位为中心); 矢状位T2W1采用TSE序列, TR/TE = 5000 ms/100 ms, FOV 25 cm, 层厚3 mm, 间隔0 mm, 矩阵400×400; 垂直与直肠管腔长轴的斜轴位采用T2W1TSE序列, TR/TE = 5000 ms/100 ms, FOV 16 cm, 层厚3 mm, 间隔0 mm, 矩阵256×256。

1.2.2 术后病理送检: 直肠癌术后将完整肿瘤标本送检, 行常规切片病理检查和免疫组化检查, 确定病理分型和分期。

1.2.3 肿瘤分期判定: 由两名经验丰富的放射诊断主治医师在双盲条件下进行独立诊断, 判断T、N分期及直肠系膜侵犯程度; 对于判定不一致图像的再由副主任医师级别进行独立诊断, 作为最终诊断结果。

1.3 直肠癌分期标准 直肠癌病理分期标准参照国际通用的TNM分期标准, 术前MRI检查的TNM分期参照2010年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)制定的第7版 TNM 分期系统标准^[7], (1)T分期: T1期, 肿瘤侵犯黏膜下层, MRI表现为肿瘤信号局限于黏膜下层; T2期, 肿瘤侵犯直肠壁肌层, MRI显示肌层内可见肿瘤信号, 肿瘤未突破肌层与周围脂肪交界处; T3期, 肿瘤侵犯至浆膜层, MRI图像

可见肿瘤信号达肠周脂肪, 肌层与周围脂肪交界面消失; T4期, 肿瘤侵犯至临近其他器官, MRI图像上可见肿瘤信号延伸至临近器官; (2)淋巴结转移标准^[8]: MRI图像显示淋巴结直径>10 mm或淋巴结边界模糊及斑点状混合信号, 即可判定为存在淋巴结转移; N分期标准: N0期, 无淋巴结转移; N1期, 直肠周围存在1-3枚淋巴结转移; N2期, 直肠周围≥4枚淋巴结转移; (3)直肠系膜侵犯标准^[9]: MRI图像上提示肿瘤浸润或超过直肠系膜筋膜提示直肠系膜侵犯, 若肿瘤位于直肠系膜筋膜内, 两者距离<2 mm, 可判定为直肠系膜受侵。

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行处理, 计算MRI常规平扫与HR-MRI判定T、N分期的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值; MRI术前诊断与术后病理分期的一致性检验采用 κ 检验法, 相关性分析采用Spearman线性分析法, 设检验水准为0.05, $P < 0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MRI常规序列结合HR-MRI评估术前T分期与病理T分期的相关性及其一致性检验 以术后病理检查结果为“金标准”, MRI常规序列结合HR-MRI评估术前T分期与病理T分期具有较强的一致性($\kappa = 0.691, P = 0.000$), 95%CI: 0.582-0.816; Spearman线性相关性分析得出, 两者具有很高的相关性($r = 0.829, P = 0.000$), 诊断符合率为84.52%(71/84)(表1); MRI常规序列结合HR-MRI评估各分期灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值(表2)。

2.2 MRI常规序列联合HR-MRI术前N分期与病理N分期的一致性和相关性检验 MRI常规序列联合HR-MRI术前N分期与病理N分期的一致性和相关性检验结果为($\kappa = 0.762, P = 0.000; r = 0.818, P = 0.000$); MRI常规序列联合HR-MRI术前判断N分期的诊断效能分别为: 准确度 = 84.52%, 灵敏度 = 83.87%, 特异度 = 76.47%(表3)。

表 2 都磁共振成像技术常规序列结合高分辨率磁共振成像技术评估直肠癌术前各T分期的诊断效能 (%)

术前MRI T分期	准确度	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
T1	97.61	71.42	100.00	100.00	97.46
T2	95.23	78.94	100.00	100.00	94.20
T3	86.90	84.09	90.24	90.24	83.72
T4	95.24	100.00	77.78	77.78	100.00

MRI: 磁共振成像技术.

表 3 磁共振成像技术常规序列结合高分辨率磁共振成像技术评估直肠癌术前N分期的诊断效能

术前MRI N分期	术后病理N分期		合计
	阳性	阴性	
阳性	26	8	34
阴性	5	45	50
合计	31	53	84

准确度为84.52%，灵敏度为83.87%，特异度为76.47%，阳性预测值为76.47%，阴性预测值为90.00%。MRI: 磁共振成像技术.

表 4 MRI常规序列联合HR-MRI在直肠癌术前判断直肠系膜侵犯的诊断效能

术前MRI 检查	术后病理结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	15	7	22
阴性	6	56	62
合计	21	63	84

准确度为84.52%，灵敏度为71.43%，特异度为68.18%，阳性预测值为68.18%，阴性预测值为90.32%。MRI: 磁共振成像技术.

2.3 MRI常规序列联合HR-MRI在术前判断直肠系膜侵犯的诊断效能 以术后病理结果为“金标准”，MRI常规序列联合HR-MRI在术前判断直肠系膜侵犯的诊断效能分别为：准确度 = 84.52%，灵敏度 = 71.43%，特异度 = 68.18%(表4)。

2.4 不同T分期直肠癌的MRI表现 T1期“C”形相对低信号病灶，明亮高信号影；T2期环形中等信号病灶，固有肌层外缘光整；T3期，不规则形状高信号影，穿透固有肌层，肌层外缘可见毛刺样低信号；T4期，不规则形中等信号病灶穿透固有肌层病侵犯直肠系膜(图1)。

3 讨论

直肠癌是胃肠道常见的恶性肿瘤，1982年Heald基于盆腔局部解剖基础上首次提出全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)，逐渐在临床上得到了广泛的使用^[10]，直肠癌的局部复发率也由原先的38%下降

至10%以下。TME手术要求术前了解肿瘤与环周切缘的关系(circumferential resection margin, CRM)，保证CRM阴性。CRM阴性指的是手术切缘与肿瘤边缘距离 $\geq 1\text{mm}$ ，术后局部复发率明显低于CRM阳性患者^[11,12]。有研究指出^[13,14]，术前T、N分期是影响直肠癌预后的独立危险因素，术前充分了解肿瘤T、N分期对于临床制定合理治疗方案具有重要指导意义。临床实践表明^[15,16]，T1、T2期直肠癌肿瘤局限于肠壁，手术可完整切除，T3、T4期直肠癌患者术前需要给予新辅助化疗，待瘤体缩小后再行TME治疗可提高保肛率，降低复发率，提高患者术后生存质量。由于直肠解剖位置特殊，大部分结构被盆腔脂肪固定，蠕动较弱，传统的超声、CT检查无法很好的区分该区域的软组织情况，特别是直肠分层及肿瘤分期，这就使得消化道MRI是检查直肠癌最有效的辅助手段。

MRI作为观察软组织的检查手段，在临床诊断直肠癌术前分期中应用广泛，但由于常规MRI分辨率较低，盆腔软组织形态区别不明显，无法清晰显示肠壁各层^[17]；HR-MRI具有空间分辨率高、对直肠壁各层能够有效区分的优势，逐渐得到了广泛关注，其通过体部相控阵线圈获得薄层、小窗口检查的高分辨率图像，不仅能够清晰显示直肠和盆腔的解剖结构，还能够观察直肠周围淋巴结转移及肿瘤浸润情况^[18,19]。

本研究结果显示，MRI常规序列结合HR-MRI在评估直肠癌术前T分期方面与术后病理结果具有较强的一致性($\kappa = 0.691$, $P = 0.000$)和相关性($r = 0.829$, P

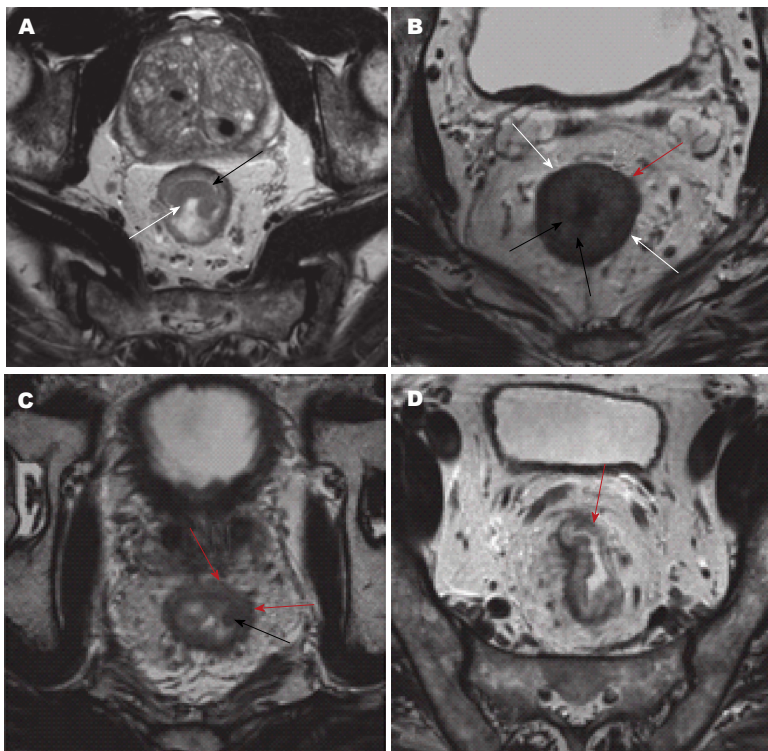


图 1 不同T分期直肠癌的磁共振成像技术表现. A: T1期, 白色箭头示“C”形相对低信号病灶, 黑色箭头示明亮高信号影; B: T2期, 黑色箭头示环形中等信号病灶, 白色箭头示固有肌层外缘光整; C: T3期, 黑色箭头示不规则形状高信号影, 穿透固有肌层, 红色箭头示肌层外缘可见毛刺样低信号; D: T4期, 红色箭头示不规则形中等信号病灶穿透固有肌层病侵犯直肠系膜.

= 0.000), 总体诊断准确率为84.52%, 与国内外学者报道结果相一致^[20,21]; 且在评估术前各分期方面诊断敏感性、特异度、准确度也较高. 分析表1显示, 在T1期2例患者被高估, 分析认为是由于病灶位于黏膜下层, 造成局部黏膜下层和肌层T2高信号有关; T2期3例被高估, 分析认为由于肿瘤炎症、血管病变造成MRI出现周围结构似肿瘤浸润征象而误诊; T3期3例被低估, 4例被高估, 分析认为可能与病变周围脂肪间隙内条索状影误认为纤维病变有关. 国内学者戴峥等人指出^[22], T2、T3期时决定临床是否需要先期行辅助化疗的标准, 肿瘤结节伸入肠周脂肪是临床诊断T3分期的重要征象, 临床上要加强T2、T3期的鉴别诊断. 国内研究表明^[16,19], HR-MRI在诊断术前T分期方面容易导致误诊的以下几个方面分别有: (1)若早期直肠癌未侵犯直肠外壁, 但直肠壁出现炎症反应, MRI检查时可能会出现分期过度; (2)T2、T3期鉴别一直是临床上的难点问题, T3期肿瘤在检查时直肠固有肌层边缘毛糙, 可见短毛刺样异常信号, 外加局部血管病变可导致误诊.

临床上以往多将淋巴结大小及数目作为评估淋巴结转移的重要标志, 但仅根据其大小评估肿瘤转移情况临床误诊率较大. 国内外研究报道指出^[23,24], 淋巴结

直径在3 mm以下时出现淋巴结转移几率较小, 直径大于3 mm时可能是淋巴结转移或淋巴结炎症. 临床实践中应结合淋巴结形态、大小、信号特征来判断是否出现肿瘤淋巴结转移. 淋巴结转移在MRI征象上表现为淋巴结边界模糊、斑点状混合信号等. 本研究表3显示, MRI常规序列联合HR-MRI术前N分期与病理N分期的一致性和相关性检验结果为($\kappa = 0.762, P = 0.000; r = 0.818, P = 0.000$), 诊断准确率为93.15%, 与国内陈荣娟等^[25]报道相一致; MRI检查结果中出现8例假阳性和5例假阴性, 分析认为可能与淋巴结炎症反应, 肿瘤向肠周淋巴结误诊所致.

TME手术需要完整切除直肠系膜, 主要针对于直肠系膜未受肿瘤侵犯的患者, 术前了解直肠系膜受累情况对于选择手术方案具有指导意义. 本研究表4中看出, MRI常规序列联合HR-MRI评估直肠系膜受累情况准确度为93.15%, 略低于国外研究结果(96%)^[26], 可能与研究对象、检查仪器等因素有关, 后期仍需进一步观察.

总之, MRI常规序列联合HR-MRI在直肠癌术前判断T、N分期及直肠系膜侵犯方面具有较高的诊断价值, 但MRI检查仅作为一种辅助检查手段在临床评估中临床医生还需多方位全面判断, 为患者提供最佳治

疗方案。

文章亮点

实验背景

目前临床上对于早期、局限性的直肠癌多采用手术切除治疗,对于进展期或无法手术直接切除的直肠癌主张先期行新辅助放化疗,待瘤体缩小或降期后再行手术切除。因此,准确客观的了解术前分期对于临床确定治疗方案具有重要意义。

实验动机

近年来,核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)因其软组织分辨率高、多方位检查的优势,逐渐成为临床判断直肠癌术前分期的主要手段,而高分辨率MRI(high-resolution MRI, HR-MRI)通过小视野、薄层且垂直或平行于肠管走行的T2W1成像,相比于传统的MRI检查具有更高的空间分辨率。

实验目标

探讨MRI常规序列联合HR-MRI在直肠癌术前判断T、N分期及直肠系膜侵犯方面的诊断价值,为临床医生制定合理的治疗方案提供有价值参考。

实验方法

收集天津市滨海医院胃肠外科收治的84例原发性直肠癌患者的临床资料,术前均行MRI及HR-MRI检查,术后行病理检查;分析MRI常规序列结合HR-MRI判断术前T、N分期与病理T、N分析的一致性及相关性;计算MRI常规序列结合HR-MRI在诊断各T、N分期灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值。

实验结果

研究发现MRI常规序列联合HR-MRI在直肠癌术前判断T、N分期及直肠系膜侵犯方面具有较高的诊断价值,对于后期临床早期判断直肠癌分期具有重要意义。

实验结论

MRI常规序列联合HR-MRI在直肠癌术前判断T、N分期及直肠系膜侵犯方面具有较高的诊断敏感性和特异性,能够很好的早期预测直肠癌分期,为选择手术方式提供可科学的参考意见。

展望前景

本研究得出了MRI常规序列联合HR-MRI在直肠癌术前分期方面具有很好的诊断价值,但我们仍需看到

MRI作为一种辅助手段仅仅是从一个方向进行判断,且本研究样本量较少,得出的结论科学性有限,后期仍需大样本前瞻性研究进一步论证此结果。

4 参考文献

- 1 裴建国, 赵秀娟, 全松石. 高分辨率MRI对直肠癌术前病理分期评估的应用价值. 延边大学医学学报 2015; 38: 216-219 [DOI: 10.16068/j.1000-1824.2015.03.020]
- 2 Yao HW, Wu GC, Yang YC, Jin L, Zhang ZP, Chen N, Zhang ZT. Laparoscopic-assisted Transanal Total Mesorectal Excision for Middle-Low Rectal Carcinoma: A Clinical Study of 19 Cases. *Anticancer Res* 2017; 37: 4599-4604 [PMID: 28739758 DOI: 10.21873/anticancer.11859]
- 3 Ahmed S, Eng C. Role of Chemotherapy in the Neoadjuvant/Adjuvant Setting for Patients With Rectal Adenocarcinoma Undergoing Chemoradiotherapy and Surgery or Radiotherapy and Surgery. *Curr Oncol Rep* 2018; 20: 3 [PMID: 29362905 DOI: 10.1007/s11912-018-0652-7]
- 4 孙轶群, 童彤, 章真, 蔡三军, 顾雅佳. 高分辨率MRI检查预测T3期直肠癌对新辅助治疗效果的研究. 中华消化外科杂志 2015; 14: 479-483 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.06.010]
- 5 Paspulati RM, Partovi S, Herrmann KA, Krishnamurthi S, Delaney CP, Nguyen NC. Comparison of hybrid FDG PET/MRI compared with PET/CT in colorectal cancer staging and restaging: a pilot study. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1415-1425 [PMID: 26112492 DOI: 10.1007/s00261-015-0474-0]
- 6 覃大明, 陈华东, 谭必勇, 赵慧艳, 周孟, 王久臣. HR-MRI联合DWI序列在直肠癌术前TN分期中的价值及其与病理的相关性研究. 癌症进展 2017; 15: 953-955, 959 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.08.30]
- 7 张玉英. MRI 常规成像序列结合 DWI 成像序列在直肠癌诊断方面的临床应用价值. 中国实用医药 2017; 12: 32-33 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.28.015]
- 8 Lynskey SJ, Pianta MJ. MRI and thallium features of pigmented villonodular synovitis and giant cell tumours of tendon sheaths: a retrospective single centre study of imaging and literature review. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150528 [PMID: 26440548 DOI: 10.1259/bjr.20150528]
- 9 高晶晶, 李绍东, 李江山, 陈高红, 徐凯. PET/CT-MRI三模式在直肠癌局部分期中的应用. 中国医学计算机成像杂志 2017; 23: 185-190 [DOI: 10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2017.02.016]
- 10 Chiang ER, Ma HL, Wang JP, Liu CL, Chen TH, Hung SC. Multi-lineage differentiation and angiogenesis potentials of pigmented villonodular synovitis derived mesenchymal stem cells--pathological implication. *J Orthop Res* 2016; 34: 395-403 [PMID: 26291329 DOI: 10.1002/jor.23031]
- 11 Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372: 711-723 [PMID: 25693011 DOI: 10.1056/NEJMoa1405044]
- 12 朱芸, 张俊祥. 磁共振及功能成像在直肠癌诊断中的进展. 中华全科医学 2015; 13: 1844-1846, 1887 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2015.11.014]
- 13 方梦诗, 钟群, 陈自谦, 付丽媛, 林朝上, 林燕, 陈振, 周伟恩. 高分辨MRI及增强扫描在直肠癌术前分期中的应用价值. 功能与分子医学影像学 2016; 5: 25-29 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-2252.2016.03.005]
- 14 Escal L, Nougaret S, Guieu B, Bertrand MM, de Forges H,

Tetreau R, Thézenas S, Rouanet P. MRI-based score to predict surgical difficulty in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2018; 105: 140-146 [PMID: 29088504 DOI: 10.1002/bjs.10642]

15 安景皎, 高远翔, 周晓明, 田小军, 林东亮, 隋庆兰. 高分辨磁共振成像对直肠癌术前TN分期的应用价值. *中国医学影像技术* 2015; 31: 1707-1711 [DOI: 10.13929/j.1003-3289.2015.11.026]

16 Shen L, Sun Y, Zhang H, Zhang J, Deng W, Wang Y, Yao Y, Yang L, Zhu J, Tong T, Liang L, Zhang Z. T3 subclassification using the EMD/mesorectum ratio predicts neoadjuvant chemoradiation outcome in T3 rectal cancer patients. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170617 [PMID: 29072488 DOI: 10.1259/bjr.20170617]

17 刘海博, 姜微, 曲实. 高分辨力 MRI 在直肠癌TNM分期评估中的应用. *中国中西医结合影像学杂志* 2016; 14: 137-139 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2016.02.005]

18 Namireddy P, Atluri P, Alwair H, Cahill J, Muzaffar M. Cardiac Metastasis as Initial Site of Recurrence in Rectal Cancer. *Am J Med Sci* 2017; 354: 213-215 [PMID: 28864381 DOI: 10.1016/j.amjms.2016.11.004]

19 Pomerri F, Crimi F, Veronese N, Perin A, Lacognata C, Bergamo F, Boso C, Maretto I. Prediction of N0 Irradiated Rectal Cancer Comparing MRI Before and After Preoperative Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 1184-1191 [PMID: 28991083 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000894]

20 Sun P, Ou H, Huang S, Wei L, Zhang S, Liu J, Geng S, Yang K. Perianal atypical leiomyoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8847 [PMID: 29310363 DOI: 10.1097/MD.00000000000008847]

21 Durot C, Dohan A, Boudiaf M, Servois V, Soyer P, Hoeffel C. Cancer of the Anal Canal: Diagnosis, Staging and Follow-Up with MRI. *Korean J Radiol* 2017; 18: 946-956 [PMID: 29089827 DOI: 10.3348/kjr.2017.18.6.946]

22 戴峥, 文戈, 胡培铅, 成东亮, 陈斌, 许娟. 3.0T高分辨率MRI在直肠癌术前T分期中的应用价值. *中国医疗设备* 2015; 30: 51-53, 56 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2015.09.014]

23 Lee MA, Cho SH, Seo AN, Kim HJ, Shin KM, Kim SH, Choi GS. Modified 3-Point MRI-Based Tumor Regression Grade Incorporating DWI for Locally Advanced Rectal Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: 1247-1255 [PMID: 28981353 DOI: 10.2214/AJR.16.17242]

24 Sciafani F, Brown G, Cunningham D, Wotherspoon A, Mendes LST, Balyasnikova S, Evans J, Peckitt C, Begum R, Tait D, Tabernero J, Glimelius B, Roselló S, Thomas J, Oates J, Chau I. Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer. *Br J Cancer* 2017; 117: 1478-1485 [PMID: 28934761 DOI: 10.1038/bjc.2017.320]

25 陈荣娟, 李鹏, 黎淑娟. MRI常规序列结合HR-MRI在直肠癌术前分期中应用研究. *中国CT和MRI杂志* 2017; 15: 116-118, 134 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.11.035]

26 Manikis GC, Marias K, Lambregts DMJ, Nikiforaki K, van Heeswijk MM, Bakers FCH, Beets-Tan RGH, Papanikolaou N. Diffusion weighted imaging in patients with rectal cancer: Comparison between Gaussian and non-Gaussian models. *PLoS One* 2017; 12: e0184197 [PMID: 28863161 DOI: 10.1371/journal.pone.0184197]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



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.

脑梗死患者消化系统护理的质量持续改进

王芳

王芳, 天津市第五中心医院 天津市 300450

王芳, 护师, 主要从事临床护理的研究.

作者贡献分布: 王芳完成项目全过程并撰写文章.

通讯作者: 王芳, 护师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院. 13672172722@163.com
电话: 022-65665874

收稿日期: 2018-01-13

修回日期: 2018-02-01

接受日期: 2018-02-10

在线出版日期: 2018-03-18

Continuous improvement of nursing quality in patients with cerebral infarction and dyspepsia

Fang Wang

Fang Wang, the Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Fang Wang, Nurse, the Fifth Central Hospital of Tianjin, 41 Zhejiang Road, Tanggu, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. 13672172722@163.com

Received: 2018-01-13

Revised: 2018-02-01

Accepted: 2018-02-10

Published online: 2018-03-18

Abstract

AIM

To study the effect of continuous improvement of nursing quality on negative emotions, digestive system symptoms, and quality of life in patients with cerebral infarction and dyspepsia.

METHODS

Ninety-two patients with cerebral infarction complicated

with dyspepsia treated at our hospital from June 2015 to August 2017 were selected and randomly divided into a control group ($n = 46$) and a study group ($n = 46$). Both groups were given routine nursing care, and the study group was additionally given continuous improvement of nursing quality. Both groups were nursed for 1 mo. The scores of negative emotions [depression (SDS) and anxiety (SAS)], quality of life (GQOLI-74) scores, digestive system symptoms (nausea, loss of appetite, abdominal distension, belching, and early satiety scores) before and after nursing and the degree of satisfaction with nursing were compared between the two groups.

RESULTS

After 1 mo of nursing, the scores of SDS and SAS in both groups decreased significantly compared with those before nursing, and the scores were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$); GQOLI-74 scores in both groups were higher than those before nursing, and the score was significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$); and the scores of appetite, nausea, bloating, belching, and early fullness in both groups were lower than those before nursing, and the scores were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The degree of satisfaction with nursing was significantly higher in the study group than in the control group (93.48% vs 76.09%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Continuous improvement of nursing quality in patients with cerebral infarction complicated with dyspepsia can effectively alleviate negative emotions, improve their quality of life, reduce digestive system symptoms, and effectively improve the satisfaction with nursing care.

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

Key Words: Continuous improvement of nursing quality; Cerebral infarction with dyspepsia; Negative emotion; Digestive system symptoms; Quality of life

Wang F. Continuous improvement of nursing quality in patients with cerebral infarction and dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(8): 537-542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.537>

摘要

目的

探讨持续护理质量改进对脑梗死合并消化不良患者负面情绪、消化系统症状及生活质量的影响。

方法

选取我院2015-06/2017-08脑梗死合并消化不良患者92例,根据就诊顺序编号,采取随机数字表法分为对照组($n=46$),研究组($n=46$)。对照组采取科室护理,研究组于对照组基础上采取持续护理质量改进模式,均干预1 mo。统计两组护理前后负面情绪[抑郁(depression, SDS)及焦虑(anxiety, SAS)]及生活质量(quality of life, GQOLI-74)分值、消化系统症状(食欲下降、恶心、腹胀、嗝气、早饱)分值、护理满意度。

结果

护理1 mo后, (1)两组SDS及SAS分值较护理前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$); (2)两组GQOLI-74分值较护理前增高,且研究组高于对照组($P<0.05$); (3)两组食欲下降、恶心、腹胀、嗝气、早饱分值较护理前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。研究组护理满意度(93.48%)高于对照组(76.09%, $P<0.05$)。

结论

采取持续护理质量改进对脑梗死合并消化不良患者予以干预,可有效缓解患者负面情绪,提高其生活质量,减轻患者消化系统症状,且可有效提高护理满意度。

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

关键词: 持续护理质量改进; 脑梗死合并消化不良; 负面情绪; 消化系统症状; 生活质量

核心提要: 采取持续护理质量改进对脑梗死合并消化不良患者予以干预,可有效缓解患者负面情绪,提高其生活质量,减轻患者消化系统症状,且可有效提高护理满意度。

王芳. 脑梗死患者消化系统护理的质量持续改进. *世界华人消化杂志* 2018; 26(8): 537-542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i8/537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i8.537>

0 引言

脑梗死为脑组织局部血液循环异常引发缺氧缺血性坏死所致脑血管疾病类型,具有较高发病率及病死率,随着诊疗技术不断提高,疾病病死率明显降低,但90%患者会遗留不同程度临床症状,包括偏瘫等,增加其身心负担及家庭经济负担^[1-3]。同时,脑梗死患者经规范治疗后需长期进行机体功能训练,且肢体运动功能障碍会对其日常活动及生活质量造成极大影响,易导致多数患者出现抑郁等负性情绪^[4,5]。此外,负性情绪较严重的脑梗死患者甚至可出现功能性消化不良,研究指出,精神心理因素可对机体神经内分泌系统产生影响,以此造成胃肠运动功能障碍,引发消化不良等胃肠道疾病,对患者身心状态及生活质量进一步产生不良影响^[6,7]。因此,于脑梗死合并消化不良患者康复治疗期间应实施有效护理干预,对患者负面情绪予以有效疏导,以此改善患者康复效果,提高其生活质量。持续护理质量改进为临床重要干预模式,是于全面质量管理基础上逐渐发展应用的一种较为重视环节质量控制及过程管理的质量管理理论,在多个科室均取得了良好效果^[8,9]。本研究选取我院92例脑梗死合并消化不良患者,探讨持续改进护理质量对其负面情绪、消化系统症状及生活质量的影响。如下报告。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取我院2015-06/2017-08脑梗死合并消化不良患者92例,根据就诊顺序编号,采取随机数字表法分为对照组(采取科室护理)与研究组(科室护理基础上对护理质量进行持续改进)。两组年龄、性别、脑梗死病变位置、病程等临床资料比较无明显差异($P>0.05$,表1)。

1.1.2 选取标准: 纳入标准: (1)经MRI或CT等检查确诊为脑梗死; (2)经临床证实为运动障碍型或反流性食管炎型或溃疡型消化不良; (3)年龄为18-80岁; (4)病程为3-8年; (5)NIHSS分值 \geq 分; (6)病灶直径 >3 cm。排除标准: (1)消化系统存在其他器质性病变者; (2)并发肾肝心等脏器重度病变者; (3)并发血液系统、自身免疫系统重度病变者; (4)并发恶性肿瘤疾病者; (5)存在言语沟通障碍、认知功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 对照组: 采取科室护理,包括: (1)健康宣教,告知患者脑梗死及消化不良病因病机及环境、精神及心理不良应激等可对疾病产生的影响,叮嘱患者日常避免生气,及时调节主观情绪; (2)饮食指导,指导患者健康饮食,禁止食用生冷、油腻、辛辣等刺激性食物及甜

表 1 两组一般资料比较 ($n = 46$)

分组	年龄 (岁)	性别 (男/女)	脑梗死病变位置				病程 (年)
			额叶	小脑	脑桥	基底节	
研究组	62.63 ± 10.28	27/19	7	9	13	17	6.04 ± 2.71
对照组	63.21 ± 10.54	29/17	6	8	14	18	6.28 ± 2.54
t/χ^2 值	0.267	0.183			0.353		0.438
P 值	0.790	0.669			0.724		0.662

表 2 两组抑郁及焦虑分值比较 ($n = 46$, mean ± SD, 分)

分组	SDS		SAS	
	护理前	护理1 mo后	护理前	护理1 mo后
研究组	56.71 ± 4.48	43.72 ± 4.15	58.75 ± 4.34	42.70 ± 4.66
对照组	57.02 ± 4.69	50.65 ± 4.41	59.12 ± 4.52	49.45 ± 4.82
t 值	0.324	7.762	0.401	6.829
P 值	0.747	0.000	0.590	0.000

SDS: 抑郁; SAS: 焦虑.

表 3 两组GQOLI-74分值比较 ($n = 46$, mean ± SD, 分)

分组	护理前	护理1 mo后	t 值	P 值
研究组	50.57 ± 6.08	75.34 ± 7.07	18.016	0.000
对照组	51.23 ± 5.78	68.21 ± 6.44	13.309	0.000
t 值	0.534	5.057		
P 值	0.595	0.000		

食、浓茶等, 禁止暴饮暴食及不规律饮食; (3)用药指导, 叮嘱患者严格遵从医嘱规范用药, 禁止擅自增减药量或停药.

1.2.2 研究组: 于对照组基础上对护理质量进行持续改进, 成立护理干预小组, 依据患者性格特征、受教育程度、职业等对其进行评估, (1)根据评估结果制定对应护理措施: (a)心理干预, 入院后积极与患者沟通交流, 掌握患者心理动态, 根据其抑郁、焦虑等情绪实施针对性疏导, 并及时掌握心理疏导效果, 针对存在重度心理疾病者邀请心理医生实施专业疏导; (b)运动指导, 根据患者机体功能状态及精神状态鼓励其积极进行体育运动, 可于清晨选择散步、太极拳、气功等有氧运动, 禁止进行足球、篮球、快跑等需大量耗氧的运动, 每次运动应以略微出汗但尚未感觉疲劳为宜; (c)穴位按摩, 每日取内关、中脘、三阴交及足三里等穴位进行按摩, 各穴位点2 min/次, 以中指或拇指在各个穴位进行压、揉、按、点等, 至患者感觉重、胀、麻、酸等, 针对年龄较大及体质较弱者按摩力度应较轻, 针对机体功能状态较好者可适当增加按摩力度; (d)饮食记录及指导, 告知患者记录1 wk饮食情况, 包括水果、饮

料、零食、用餐时间、食量、食物名称等, 参照患者具体饮食情况进行评价及指导, 如针对爱吃豆制品患者, 为避免腹胀加剧, 应告知患者减少豆制品摄入量; 针对饭后喜欢喝汤者或大量饮水者, 为避免胃酸稀释对消化产生不利影响, 应告知患者不宜喝太多汤, 且餐后1 h内尽量减少水摄入量; (2)上述护理内容实施1 wk后评估护理效果, 针对不足之处进行商讨, 制定对应处理措施, 包括如下内容: (a)部分患者仅经常规健康教育仍未能有效认知自身疾病, 因此改进后根据患者受教育程度及性格特征选取多媒体、健康知识手册等形式进行健康宣教, 并建立微信公众号及QQ群, 定时推送疾病基本知识、相关治疗知识及注意事项等; (b)针对睡眠质量较差者, 为患者营造良好休息环境, 减少巡房次数, 并将护理工作尽量集中于某一时间段实施, 并适当减少探视次数; 同时可指导患者睡前进行头部按摩、泡脚、饮用热牛奶等促进睡眠; (3)上述护理内容实施1 wk后再次进行评估, 并针对影响整体护理效果的内容进行商讨、改进. 若患者出院则进行出院指导, 持续进行干预, 并通过上门访视、电话随访等方式掌握患者院外情况, 及时进行有针对性指导, 两组均干

表 4 两组消化系统症状分值 ($n = 46$, mean \pm SD, 分)

时间	分组	食欲下降	恶心	腹胀	暖气	早饱
护理前	研究组	2.51 \pm 0.28	2.35 \pm 0.29	2.59 \pm 0.37	2.19 \pm 0.24	2.34 \pm 0.35
	对照组	2.49 \pm 0.30	2.33 \pm 0.31	2.62 \pm 0.35	2.21 \pm 0.26	2.36 \pm 0.33
	<i>t</i> 值	0.331	0.320	0.400	0.383	0.282
	<i>P</i> 值	0.742	0.750	0.691	0.702	0.779
护理1 mo后	研究组	1.21 \pm 0.18	1.22 \pm 0.24	1.13 \pm 0.26	1.07 \pm 0.15	1.10 \pm 0.18
	对照组	1.52 \pm 0.22	1.78 \pm 0.27	1.81 \pm 0.33	1.41 \pm 0.20	1.66 \pm 0.21
	<i>t</i> 值	7.397	10.514	10.978	9.224	13.732
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 两组护理满意度比较 ($n = 46$, n (%))

分组	非常满意	满意	不满意	总满意度
研究组	33 (71.74)	10 (21.74)	3 (6.52)	43 (93.48)
对照组	21 (45.65)	14 (30.43)	11 (23.91)	35 (76.09)
Z/χ^2 值	2.434	5.392		
<i>P</i> 值	0.015	0.020		

预1 mo.

1.3 观察指标 (1)负面情绪及生活质量分值, 分别于护理前及护理1 mo后依据SDS及SAS量表对两组抑郁及焦虑状态予以评估, 分值越低抑郁及焦虑改善效果越好; 生活质量依据GQOLI-74量表予以评估, 分值范围为0-100分, 分值越高生活质量改善效果越好^[10]; (2)消化系统症状, 分别于护理前及护理1 mo后对两组食欲下降、恶心、腹胀、暖气、早饱予以评估, 根据严重程度自无、轻度、中度及重度分别计0-3分, 其中无症状计0分, 有轻微症状, 需仔细注意才可发觉计1分; 有明显症状, 但尚可耐受, 不会对工作产生影响计2分; 有明显症状, 且持续存在或频繁出现, 对日常工作及生活产生显著影响计3分^[11]; (3)护理满意度, 护理结束后自制护理满意度问卷(经预试验, 本问卷内部一致性信度Cronbach's α 为0.91, 效度系数为0.83), 由患者对护理质量、工作态度等予以评估, 非常满意: ≥ 90 分, 满意: 70-89分, 不满意: < 70 分, 总满意度 = (非常满意+满意)/总例数 $\times 100\%$ 。

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

2 结果

2.1 SDS及SAS分值 护理前两组SDS及SAS分值间无明显差异($P > 0.05$), 护理1 mo后, 两组SDS及SAS分值较护理前降低, 且研究组低于对照组($P < 0.05$, 表2)。

2.2 GQOLI-74分值 护理前两组GQOLI-74分值间无明显

差异($P > 0.05$), 护理1 mo后两组GQOLI-74分值较护理前增高, 且研究组高于对照组($P < 0.05$, 表3)。

2.3 消化系统症状分值 护理前两组食欲下降、恶心、腹胀、暖气、早饱分值间无明显差异($P > 0.05$), 护理1 mo后两组食欲下降、恶心、腹胀、暖气、早饱分值较护理前降低, 且研究组低于对照组($P < 0.05$, 表4)。

2.4 护理满意度 两组护理满意度比较存在明显差异($P < 0.05$), 且研究组护理满意度高于对照组(93.48% vs 76.09%, $P < 0.05$, 表5)。

3 讨论

脑梗死发病率不断增高, 多数患者经规范治疗后仍会遗留不同程度功能障碍, 易致使患者出现焦虑、抑郁等情绪, 对其生活质量产生了极大影响^[12-14]。同时, 患者负性情绪可对胃肠道蠕动及消化功能产生不利影响, 致使其出现食欲降低、腹胀及早饱等, 引发消化不良, 若未得到有效干预则会引起免疫功能低下及营养不良, 不利于疾病良好转归^[15,16]。因此, 于脑梗死合并消化不良康复治疗期间实施有效护理干预极为必要, 对缓解患者负性情绪、促使疾病康复均具有积极意义。

常规科室护理模式中, 护理人员多是根据主观经验开展护理工作, 虽可取得一定效果, 但其多处于被动工作状态, 缺乏护理积极性, 因此护理干预缺乏力度及有效性, 且其多以疾病为中心作整体导向, 而对患者心理、精神等方面缺乏充足重视, 导致患者难以从中有有效获益。同时, 常规科室护理措施多是根据疾病共性统

一制定, 趋向流程化及程序化, 未考虑到不同患者受教育程度、性格特征等存在差异性, 其具体生理病理需求不同, 因此仅通过常规科室护理干预难以满足患者具体需求^[17,18]。随着现代医学进展, 传统护理干预已难以满足临床实际需求, 当前护理模式已从“以疾病为中心”转向“以患者为中心”, 不仅注重满足患者病理生理需求, 且应重视患者精神、心理等身心方面的干预, 并要求不断改进护理服务质量, 以期多角度、全方位为其提供优质护理服务, 通过有效护理干预促使疾病良好转归。

质量持续改进最初用于工业质量改进, 强调在注重提高产品质量同时, 应对过程持续改进予以充足重视, 是一种追求更高效率、更好效果的活动。近些年, 质量持续改进在临床护理中的应用价值得到普遍重视, 研究指出, 持续护理质量改进主要是对医疗护理过程及结果予以螺旋式上升的不断循环评价, 其中护理持续改进设计及实施为改进护理质量的重要方式, 并通过护理结果予以重新评估而判断其对护理质量的影响^[19]。随着质量持续改进在护理应用中不断增多, 其应用价值得到相关研究证实, 刘慧等^[20]研究结果表明, 脑梗死患者护理期间应用持续护理质量改进模式后, 治疗依从性高达100%, 其中完全依从率为97.14%; 董燕鸿等^[21]研究结果显示, 应用持续护理质量改进模式后, 脑梗死患者对疾病知识知晓率可达90.20%。本研究中, 护理后研究组SDS及SAS、GQOLI-74分值改善幅度较对照组更加明显, 且消化道各症状评分低于对照组, 表明采取持续改进护理质量对脑梗死合并消化不良患者予以干预, 更有利于减轻患者消化道症状, 缓解其抑郁、焦虑情绪, 促使患者生活质量提高, 分析其原因可能在于: 常规科室护理措施存在一定盲目性, 而通过持续护理质量改进, 定期评估上一阶段护理干预效果, 可及时发现护理措施不足之处, 并商讨对应处理措施, 以此不断完善护理干预, 使其具有针对性及有效性, 如: 本研究通过评估第1周护理内容, 针对患者仍未从常规健康教育中获益进行改进, 根据患者具体特征选取适宜方式进行健康宣教, 可避免常规灌输式健康教育方式, 且通过公众号及QQ群定时推送疾病相关知识, 便于患者及时掌握自身疾病相关内容, 加深对其正确认知, 消除因未正确认知疾病而出现的焦虑、恐惧等情绪; 同时, 本研究首先要求患者记录1 wk饮食情况, 并对其进行评估及指导, 可更有效协助患者科学、健康饮食, 避免不当饮食加剧胃肠道负担, 并能获取机体功能康复所必需营养物质。另由本研究可知, 研究组护理满意度高于对照组, 表明持续改进护理质量可提高脑梗死合并消化不良患者护理满意度, 利于减少护

患纠纷、树立医院优质服务形象。

总之, 采取持续改进护理质量对脑梗死合并消化不良患者予以干预, 可有效缓解患者负面情绪, 提高其生活质量, 减轻患者消化系统症状, 且可有效提高护理满意度。

文章亮点

实验背景

脑梗死患者经规范治疗后需长期进行机体功能训练, 且肢体运动功能障碍会对其日常活动及生活质量造成极大影响, 易导致多数患者出现抑郁等负性情绪。然而, 负性情绪较严重的脑梗死患者甚至可出现功能性消化不良, 精神心理因素可对机体神经内分泌系统产生影响, 以此造成胃肠运动功能障碍, 引发消化不良等胃肠道疾病, 对患者身心状态及生活质量进一步产生不良影响。

实验动机

脑梗死合并消化不良患者康复治疗期间, 持续改进护理质量对其负面情绪、消化系统症状及生活质量的影响。

实验目标

选取脑梗死合并消化不良患者92例, 探讨持续改进护理质量对其负面情绪、消化系统症状及生活质量的影响。

实验方法

根据就诊顺序编号, 采取随机数字表法分为对照组($n = 46$)与研究组($n = 46$)。对照组采取科室护理, 研究组于对照组基础上采取持续护理质量改进模式, 均干预1 mo。统计两组护理前后负面情绪[抑郁(depression, SDS)及焦虑(anxiety, SAS)]及生活质量(quality of life, GQOLI-74)分值、消化系统症状(食欲下降、恶心、腹胀、嗝气、早饱)分值、护理满意度。

实验结果

护理1 mo后, 两组SDS及SAS分值较护理前降低, 且研究组低于对照组; 两组GQOLI-74分值较护理前增高, 且研究组高于对照组; 两组食欲下降、恶心、腹胀、嗝气、早饱分值较护理前降低, 且研究组低于对照组。研究组护理满意度高于对照组。

实验结论

脑梗死合并消化不良患者治疗期间, 采取持续改进护理质量予以干预, 可有效缓解患者负面情绪, 提高其生活质量, 减轻患者消化系统症状, 且可有效提高护理满

意度.

前景展望

本研究由于时间和人力资源有限, 部分实验数据难免出现误差, 在今后还需对相关护理论知识和实践进行深入研究, 进行样本量更大, 观察时间更长, 观察指标更多的研究, 以便使其在临床推广.

4 参考文献

- 1 段永丽, 李伦兰, 李贞. 老年综合评估在脑梗死恢复期患者康复中的应用效果. *中国老年学杂志* 2017; 37: 4530-4532
- 2 Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, Wu ZX, Huang YP, Liu W, Gao Z. Elevated Serum Homocysteine (Hcy) Levels May Contribute to the Pathogenesis of Cerebral Infarction. *J Mol Neurosci* 2015; 56: 553-561 [PMID: 25682236 DOI: 10.1007/s12031-015-0497-6]
- 3 曹守明, 闫昕, 赵雅宁. 下肢康复训练机器人联合活动分析法治疗脑梗死偏瘫患者的疗效. *中国老年学杂志* 2016; 36: 6123-6125
- 4 刘奇玉, 徐锡春, 刘燕. 心理护理干预对脑梗死患者负性情绪及认知功能的影响. *中华现代护理杂志* 2013; 19: 784-786
- 5 沈丽华, 邵丽芳. 中西医结合护理对老年脑梗死患者生活质量和负性情绪的影响分析. *中华全科医学* 2015; 13: 1012-1014
- 6 刘立芬, 李稳, 杨冬林, 卞清涛. 功能性消化不良与心理、生活事件及生活质量的关联性研究. *国际精神病学杂志* 2017; 44: 102-105
- 7 Mazaheri M, Afshar H, Nikneshan S, Adibi P. Cognitive emotion regulation strategies in patients with functional dyspepsia and healthy controls - A comparative study. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 196 [PMID: 28217634 DOI: 10.4103/2277-9175.190937]
- 8 张晓霞, 刘珊, 罗娟. 持续护理质量改进在提高住院患者满意

- 9 郎小琴, 陈美红. 老干部病房患者护理中实施持续护理质量改进的有效性探究. *中华全科医学* 2016; 14: 1405-1407
- 10 杨卫琴, 曹奇峰. 综合性心理护理干预对功能性消化不良患者情绪障碍和生活质量的影响. *中国医药导报* 2014; 11: 129-131
- 11 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. *中华护理教育* 2013; 10: 552-554
- 12 Sato S, Kawamata T, Kobayashi T, Okada Y. Antidepressant fluvoxamine reduces cerebral infarct volume and ameliorates sensorimotor dysfunction in experimental stroke. *Neuroreport* 2014; 25: 731-736 [PMID: 24709917 DOI: 10.1097/WNR.000000000000162]
- 13 沈小静, 龚昌富. 早期干预对老年脑梗死患者负性情绪和康复依从性的影响. *实用老年医学* 2016; 30: 784-786
- 14 黄乐珍. 心理护理对急性脑梗死患者负性情绪和神经功能恢复的影响. *北京医学* 2014; 36: 502-502
- 15 潘少兰, 王俊. 心理护理对功能性消化不良患者负性情绪的影响及效果观察. *中国现代医生* 2014; 52: 117-119
- 16 杨昌妮, 刘纯伦. 精神心理因素与功能性消化不良的相关性研究进展. *重庆医学* 2015; 44: 2129-2131
- 17 步霄, 贾师捷, 朱喜红, 刘经梁, 舒志萍. 心理干预对高血压合并脑梗塞患者负性情绪及生活质量的影响. *现代生物医学进展* 2014; 14: 3325-3327
- 18 陈赛庆. PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1486-1490 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i16.1486]
- 19 Yan YH, Chen Y, Kung CM, Peng LJ. Continuous quality improvement of nursing care: case study of a clinical pathway revision for cardiac catheterization. *J Nurs Res* 2011; 19: 181-189 [PMID: 21857325 DOI: 10.1097/JNR.0b013e318228cf46]
- 20 刘慧, 张秀浓, 王小霞, 任晓晓. 持续改进护理模式在改善脑梗死恢复期患者治疗依从性及生活质量中的效果观察. *国际护理学杂志* 2014; 33: 3631-3632
- 21 董燕鸿, 余中祥, 尹静波. 脑梗死临床护理路径的持续质量改进. *护理实践与研究* 2013; 10: 71-73

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



1 投稿总则

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

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

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

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

1.5 收录 《世界华人消化杂志》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和知网《中国期刊全文数据库》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. 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, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, V_{max}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*-methylaniline (N-甲基乙酰胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *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 kD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、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用

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

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

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

应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药

大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

