

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021年1月28日 第29卷 第2期 (Volume 29 Number 2)



2 / 2021

《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。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

述评

- 53 食管胃结合部癌的分型思考与手术径路探讨
马欣俐, 顾佳毅, 邱江锋
- 58 肝性脑病药物治疗进展
褚玉莹, 王雪, 戴红良

基础研究

- 65 lncRNA LINC02418通过调控miR-940表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响
方燕, 陈建欧, 郑旭旭

临床研究

- 75 幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的前瞻性研究
岳春艳, 彭一, 高春斌, 张贵山, 张芳, 董陆玲

文献综述

- 81 缺血性脑卒中二级预防药物对消化系统损伤的研究进展
魏志强
- 87 急性重症溃疡性结肠炎的治疗
李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明昶, 朱良如

研究快报

- 93 腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析
王肖婷, 何建秀

病例报告

- 99 腔道超声造影诊断十二指肠残端瘘1例并文献复习
杨玲英, 卢强

消 息

- 80 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 86 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 98 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
- 104 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

邬林泉, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 南昌大学第二附属医院肝胆胰外科东区主任. 从事肝胆胰外科临床、科研、教学工作三十余年, 对各种肝胆胰疾病有着丰富经验和较高造诣. 以《肝胆管结石病外科治疗体系的建立与创新》获得2019年江西省科技进步二等奖. 近五年主持国家及省级课题项目8项, 其中国家自然科学基金2项. 在SCI及中文核心期刊发表学术论文60余篇, 其中SCI论文20余篇. 美国匹兹堡大学访问学者, 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会委员, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会胰腺微创学组委员, 江西省研究型医院肝脏外科学分会主任委员, 江西省抗癌协会胰腺癌专业委员会副主任委员, 江西省卫生厅学科带头人培养对象. 担任《世界华人消化杂志》、《南方医科大学学报》等杂志特约审稿专家.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2021-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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:

<https://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

Telephone: +1-925-3991568

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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: +86-10-85381892

《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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 2 January 28, 2021

EDITORIAL

- 53 Controversy over classifications and surgical approaches for esophagogastric junction carcinomas
Ma XL, Gu JY, Qiu JF
- 58 Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy
Chu YY, Wang X, Dai HL

BASIC RESEARCH

- 65 LncRNA LINC02418 affects proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-940 expression
Fang Y, Chen JO, Zheng XX

CLINICAL RESEARCH

- 75 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis: A prospective study
Yue CY, Peng Y, Gao CB, Zhang GS, Zhang F, Dong LL

REVIEW

- 81 Digestive system injury induced by drugs for secondary prevention of ischemic stroke
Wei ZQ
- 87 Treatment of acute severe ulcerative colitis
Li JR, Ling FM, Chen YD, Xu MY, Zhu LR

RAPID COMMUNICATION

- 93 Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy
Wang XT, He JX

CASE REPORT

- 99 Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of duodenal fistula: A case report and review of the relevant literature
Yang LY, Lu Q

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lin-Quan Wu, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, No 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330008, Jiangxi Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2021

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
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

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 <https://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
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

食管胃结合部癌的分型思考与手术径路探讨

马欣俐, 顾佳毅, 邱江锋

马欣俐, 顾佳毅, 邱江锋, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科
上海市 200125

马欣俐, 研究方向为胃癌及胃肠间质瘤.

作者贡献分布: 本文综述由马欣俐完成; 文献资料查找由马欣俐与顾佳毅共同完成; 邱江锋审核.

通讯作者: 邱江锋, 博士, 主任医师, 200127, 上海市上海交通大学医学院附属仁济医院浦东新区浦建路160号, 胃肠外科. qjf0228@126.com

收稿日期: 2020-11-02

修回日期: 2020-11-18

接受日期: 2020-12-07

在线出版日期: 2021-01-28

Controversy over classifications and surgical approaches for esophagogastric junction carcinomas

Xin-Li Ma, Jia-Yi Gu, Jiang-Feng Qiu

Xin-Li Ma, Jia-Yi Gu, Jiang-Feng Qiu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200120, China

Corresponding author: Jiang-Feng Qiu, PhD, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Renji Hospital, No. 160 Pujian Road, Pudong District, Shanghai 200127, China. qjf0228@126.com

Received: 2020-11-02

Revised: 2020-11-18

Accepted: 2020-12-07

Published online: 2021-01-28

Abstract

Due to the specific tumor site, the surgical resection and reconstruction of esophagogastric junction carcinoma needs radical lymphadenectomy and the safety of anastomotic stoma. The classification and surgical approaches for esophagogastric junction carcinoma are still under debate.

The Siewert classification and Nishi classification focus on the center of the tumor, and do not take the proximal or distal margin into account. The lack of accurate preoperative or intraoperative assessment of the infiltration distance of the distal esophagus may limit the decision on the surgical approach, lymphadenectomy, and reconstruction. The purpose of this paper is to put forward a new classification for esophagogastric junction carcinoma, which includes the proximal and distal margins within 5 cm from the dentate line, with the proximal margin used as the main classification basis. Tumors with a distance from the proximal margin to the dentate line more than 3 cm are classified as type I, those less than 3 cm are classified as type II, and those with the proximal margin below the dentate line are classified as type III.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagogastric junction carcinoma; Classification; Surgical approach

Citation: Ma XL, Gu JY, Qiu JF. Controversy over classifications and surgical approaches for esophagogastric junction carcinomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 53-57

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/53.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.53>

摘要

食管胃结合部癌由于其肿瘤部位的特殊性, 外科手术需要同时满足淋巴结清扫范围、切缘及重建安全性, 因此在分型方式、手术径路等方面存在争议. 传统的Siewert及Nishi分型以肿瘤中心作为分型的主要依据, 这种分型没有考虑到肿瘤的上下切缘, 尤其是对食管下端的浸润距离缺乏直观的精准的术术前中评估, 因此这种分型对食管胃结合部癌手术方式、淋巴结清扫范围及重建方式的指导作用受到了一定的限制. 本文系统分析了传统的Siewert及Nishi分型

优缺点, 阐述了不同分型的规范化淋巴结清扫范围及重建方式, 并提出了一种以食管浸润长度为核心的食管胃结合部肿瘤分型的设想。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃结合部癌; 分型; 手术径路

核心提要: Siewert及Nishi分型以肿瘤中心作为分型的主要依据, 这种分型没有考虑到肿瘤的上下切缘, 尤其是对食管下端的浸润距离缺乏直观的精准的术术前中评估, 因此这种分型对食管胃结合部癌手术方式、淋巴结清扫范围及重建方式的指导作用受到了一定的限制, 作者借此提出了一种以食管浸润长度为核心的食管胃结合部肿瘤分型的设想。

文献来源: 马欣俐, 顾佳毅, 邱江峰. 食管胃结合部癌的分型思考与手术径路探讨. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 53-57

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/53.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.53>

0 引言

食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)癌通常是指肿瘤中心位于食管胃交界线上下5 cm范围内的癌, 其中以食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)为主。肥胖症、胃食管反流性疾病、Barrett食管等是AEG发病的主要危险因素^[1]。目前对于食管胃结合部癌的分型方式、手术径路与术式选择存在一定争议, 本文针对这两个方面进行文献复习并进行探讨。

1 食管胃结合部癌的分型

目前, 食管胃结合部癌的分型方法主要有2种: Siewert分型^[2,3]和Nishi分型^[4]。Siewert分型最早由德国慕尼黑大学的Siewert等人在1987年^[3]提出, 并于1998年^[2]以英文发表; 同年, 国际胃癌协会及国际食道疾病学会通过一系列会议, 一致决定将AEG通过肿瘤形态及肿瘤中心解剖位置, 定义为肿瘤中心在贲门近端及远端5 cm内的腺癌, 并将其称为Siewert分型, 包括: Siewert I型肿瘤为食管下段腺癌, 其肿瘤中心位于齿状线上1-5 cm, 主要病因为食管特殊的肠上皮化生(如Barrett食管), 可向下浸润EGJ部位; Siewert II型肿瘤为真正意义上的“贲门癌”, 其肿瘤中心位于齿状线上1 cm到齿状线下2 cm, 通常由于EGJ部位上皮化生引起, 也曾称为交界部癌; Siewert III型肿瘤为贲门下型胃癌, 肿瘤中心位于齿状线下2-5 cm, 由贲门下方向EGJ部位和食管远端浸润^[2]。实际上Siewert I型其肿瘤发病机制、生物学行为以及

淋巴转移途径与II型及III型略有不同, 放射性同位素淋巴造影术显示Siewert I型淋巴转移主要包括纵膈转移及腹腔转移, 而Siewert II、III型主要为腹腔、脾门、腹主动脉旁淋巴结转移^[5]。因此这三型肿瘤的手术径路选择也存在差异。

Nishi分型是由日本学者Mitsumasa Nishi于1973年提出^[4], 定义为肿瘤直径 ≤ 4 cm, 且肿瘤中心位于EGJ上下2 cm范围内的恶性肿瘤, 而根据肿瘤中心与食管胃交界线的相对关系包括偏食管侧及偏胃侧两类, 具体可分为5型: E, EG, E=G, GE, G。由于日本鳞癌发病率较高, 因此Nishi分型包含腺癌及鳞癌, 而在2018年发表的第5版日本胃癌诊疗指南^[6]中, 不同部位、不同病理类型以及不同病理分期所需清扫的淋巴结范围各不相同。目前日本Nishi方法仅在日本广泛应用, 国际上仍多参考Siewert分型。

2 食管胃结合部癌的手术径路、淋巴结清扫及手术切除范围

AEG手术的原则是在确保手术安全的前提下, 完整切除原发灶、合理且彻底清扫区域淋巴结及简单安全的消化道重建, 其手术入路包括单一左胸径路(Sweet)、左侧胸腹联合切口(left thoracoabdominal approach, LTA)、经右侧胸腹联合切口(Ivo-Leiws)、经腹食管裂孔入路(abdominal-transhiatal approach, TH)等。

在Siewert分型中, 不同分型的纵膈淋巴结转移率具有显著差别, Siewert在2006年发表的一项纳入1602例AEG患者的研究^[7]中提示, 纵膈淋巴结在Siewert I、II、III型中的转移率分别为65%、12%、6%。由此可见肿瘤位置越高, 纵膈淋巴结转移率也随之升高, 因此这三型患者的手术径路、手术切除重建、淋巴结清扫范围各有不同。Siewert I型的胃癌纵膈淋巴结转移率高, 其手术切除范围及手术径路可参考食管下端癌。一项2002年发表的荷兰RCT研究^[8,9]比较了106例TH径路及114例经胸径路治疗累及食管下端的贲门癌患者的预后, 结果提示围术期TH径路的患者发生肺部并发症、ICU及住院时间较短, 存在淋巴结转移的患者接受经胸径路预后更佳, 因此该项研究认为, 经胸径路对于存在纵膈淋巴结转移的Siewert I型患者具有一定优势。另一项有关食管鳞癌的随机对照研究^[10]结果提示, 对于存在纵膈淋巴结转移的患者, Ivo-Leiws径路在淋巴结清扫方面具有一定优势, 接受此类手术的患者相较于LTA具有更好的3年无病生存率及总生存率。因此, 2018版中国专家共识^[11]中已明确提出对于Siewert I型AEG患者推荐右胸径路, 包括Ivor-Leiws或McKeown术式。Siewert III型肿瘤中心位于齿状线下2-5 cm, 其解剖部位相当于

胃底胃体部肿瘤, 因此有文献^[2]建议Siewert III型患者切除范围可按胃底胃癌要求, 其重建通常通过TH径路完成. 2018版中国专家共识^[11]也一致推荐经腹膈肌食管裂孔径路适用于Siewert III型AEG.

Siewert II型AEG被称为真正的“贲门癌”, 定义为肿瘤中心位于EGJ上方1 cm至下方2 cm之间的腺癌; 在日本Nishi分型中则主要包括EG, E=G或GE型^[12], 这类肿瘤患者手术径路及切除重建方式目前尚存争议, 其主要原因在于Siewert和Nishi分类都是以肿瘤中心作为分型依据, 均没有考虑肿瘤的上下缘, 对于手术切除范围的选择存在一定局限性.

日本JCOG9502临床研究^[13]是2006年发表的一项RCT研究, 旨在比较Siewert II型、III型AEG患者接受创伤较大的LTA是否延长其生存时间, 结果提示相较于TH径路, LTA并未提高这两类胃癌患者的预后, 而接受LTA的患者肺炎发生率较高, 且有3例于围术期死亡, 因此该项研究提前终止, 并得出了对于Siewert II型、III型AEG胃癌患者应选择TH径路, 避免LTA, 减小手术创伤, 降低术后并发症发生率的结论; 该项研究术后10年的随访数据^[14]同样证实了类似的结论, 但该项研究由于两组因素存在一定的不平衡, 下纵隔淋巴结受累的发现低于试验计划时的最初预测, 以及研究的过早结束, 使得这项试验在一定程度上受到了限制.

季加孚教授提及2019年的第13届世界胃癌大会上, 日本学者Kitagawa曾报告食管胃结合部癌各组淋巴结转移率及治疗效果的临床研究结果, 结果提示随着肿瘤累及食管的距离越来越高, 第110组淋巴结转移率从0.9%到28.6%不等, 因此肿瘤累及食管2 cm以上的患者需常规清扫第110组淋巴结^[15]. 2018年第5版日本胃癌诊疗指南^[6]中, 依据日本国内一项包含273个中心、3177名患者的回顾性研究^[16]结果提示, 偏食管侧(E、EG、E=G)这三类分型的淋巴结清扫需根据肿瘤病理类型、疾病临床分期进行综合判断, 其中鳞癌cT1期需清扫第1、2、3、7、19、20组淋巴结及中、下纵隔淋巴结, cT2期及以上则在cT1期的基础上增加了第8a、9、11p组淋巴结及上纵隔、颈部淋巴结的清扫; 如病理结果为腺癌, 与鳞癌cT1期相比增加了第9组淋巴结的清扫, 而无需进行中纵隔淋巴结的清扫, cT2期增加了8a、11p、11d组淋巴结的清扫; 而偏胃侧(GE、G)这两类分型则仅需根据临床分期决定, 其中cT1期应清扫第1、2、3、7、9、19、20组淋巴结及下纵隔淋巴结, 而cT2期及以上在此基础上增加了第8a、11p、11d组淋巴结的清扫. 值得一提的是, 临床操作中第19、20、110、111、112组淋巴结术中通常难以区分, 因此在清扫膈肌裂孔及下纵隔淋巴结的过程中应尽可能做到整块清扫.

Siewert II型AEG病人的手术切除范围应结合分期考虑, 对于早期AEG病人(cT1-2), 只要临床上没有怀疑胃远端淋巴结转移, 一般行包括远端食管的近端胃部分切除(限制性切除)就已足够, 4种常见重建方式包括食管胃吻合, 间置空肠单通道, 间置空肠双通道, 含抗返流的食管胃吻合(如Kamikawa)术等. 食管胃吻合术是最简单的方法, 但反流性食管炎发生率高, 在改进行管胃食管吻合后严重的反流性食管炎发生率有明显下降. 双通道重建术的反流性食管炎发生率最低, 但操作相对复杂, 重建的耗材费用也明显增加. 对于中晚期Siewert II型病人或早期病人不符合限制性切除的条件, 切除范围及3种常见重建方式包括经胸食管部分切除和近端胃切除, 胸内食管胃吻合术; 经腹全胃切除伴远端食管切除的Roux-en-Y食管空肠吻合术, 如果经TH入路吻合困难, 可以加做经胸切口重建; 食管次全切除和全胃切除, 结肠间置重建术, 适用于肿瘤较大或以前行胃分切除的病人.

3 讨论

在实际临床操作中, 食管胃结合部癌的手术径路不仅需参考肿瘤分期、Siewert或Nishi分型, 还应考虑患者的其他情况, 包括: 肿瘤上下缘与齿状线的距离、食管组织质地是否健康、是否存在水肿、小肠系膜的肥厚程度及游离度、肠系膜血管的长度、是否存在胃或结肠手术史、是否有肺切除史等各项重要指标^[17]; 其中肿瘤上缘与齿状线的距离尤为重要, 食管浸润长度既和纵隔淋巴结转移率相关, 也是决定切除重建方式的重要因素. 在新鲜手术标本上, 食道的头侧安全切缘应至少为2 cm, 否则根据Mine等的分析, 预后明显较差^[18]. 另外, 食管浸润的程度评估比胃受累更重要, 因为经腹显露食管的入路和长度有限, 而胃则容易显露. 食管远端的暴露对于获得合适的食管切缘和通过经TH入路在下纵隔建立一个安全的吻合口至关重要, 只要其中有一项不能保证, 则需要考虑经胸途径, 不宜以减小手术创伤的名义过度提倡TH径路.

基于上述研究及临床实践, 我们认为, 食管下端浸润长度直接与AEG的手术径路、淋巴结清扫范围和吻合方式相关, 而传统的Siewert分型是以肿瘤中心与齿状线的距离作为分型的主要依据, 在临床实践中存在一定不足: (1)术前往往难以通过CT、钡餐造影、胃镜等检查手段获得准确的肿瘤中心位置, 更无法准确判断肿瘤中心与齿状线之间的距离, 因此术前Siewert分型对手术方式的选择的重要性有限; (2)术中外科医生的关注点主要为肿瘤的上下切缘, 多篇研究^[19-22]分析Siewert II型食管胃结合部癌的不同手术方式时将食管切除长度、

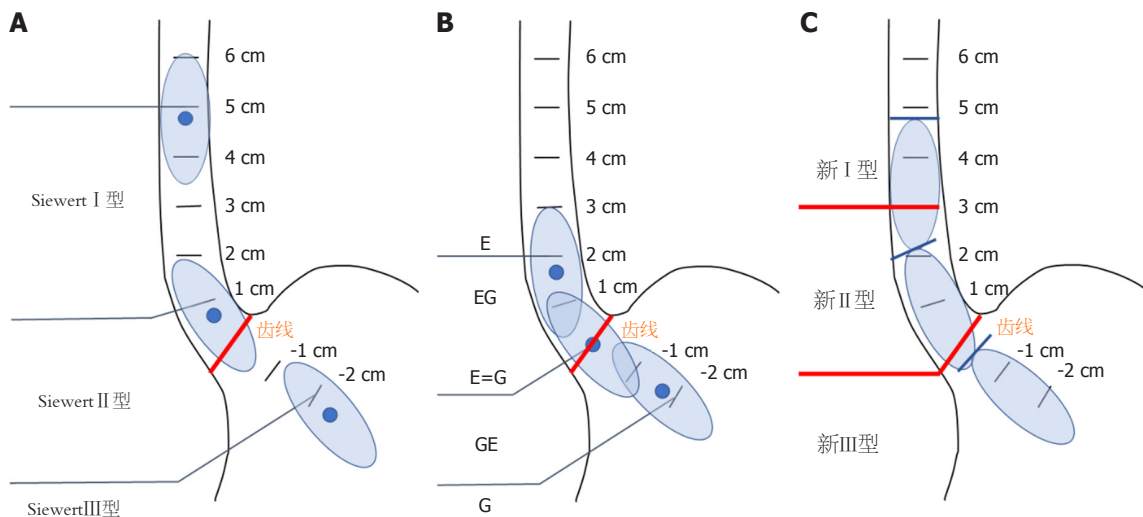


图 1 食管胃结合部癌的分型方式. A: Siewert分型示意图; B: Nishi分型示意图; C: 新分型示意图.

近端及远端切缘距离作为重要评估标准, 而并未纳入肿瘤中心位置, 2019年Siewert II型食管胃结合部癌腔镜手术治疗中国专家共识^[23]同样要求食管上切缘距离 >2 cm, 且建议将上切缘的术中快速冰冻结果纳入手术常规步骤, 由此可见食管上切缘对Siewert II型肿瘤具有重要临床评估价值; (3)对于肿瘤直径仅2-4 cm, 肿瘤中心接近齿线上5 cm的Siewert I型肿瘤而言, 其肿瘤上缘接近齿线上6-7 cm, 作为普外科医生在临床实践中很难遇到, 而同样肿瘤中心接近齿线下5 cm的Siewert III型肿瘤也更接近胃体癌, 这一部分肿瘤尽管从定义上符合食管胃结合部癌, 但临床上多以食管癌或胃癌的常规诊疗流程进行胸外科或胃外科手术操作. 上述三点表明, 在实际临床操作中外科医生甚少会在术中对肿瘤中心予以准确的测量, 而术后对肿瘤标本进行肿瘤中心与齿状线的距离测量往往因为组织的回缩而影响结果, 有时候只要1 cm的测量误差就可以导致分型上的不同, 使得不同地区不同医院在报道以Siewert分型为标准的AEG时存在较大的差异, 结果缺乏可比性; 且Siewert分型纳入范围过大, 往往将部分食管下端癌及胃体癌纳入一并分析, 可能导致统计结果不准确. 因此, Siewert分型主要通过肿瘤中心作为分型依据, 存在着概念模糊、临床实际操作不便等问题.

日本的Nishi分型虽然同样通过肿瘤中心位置进行分型, 但相较于Siewert分型则更为细致、精准. 肿瘤直径 ≤ 4 cm是Nishi分型的纳入标准, 由于日本食道癌及胃癌早期筛查相对普及, 绝大部分患者在体检中即确诊食管胃结合部癌并接受相应手术, 因此以早期病例居多. 而食管胃结合部癌在西方国家发病率较低、我国人口众多导致早期筛查难以普及等因素, 患者多在出现进食哽噎感等临床症状后就诊, 此时病程已进入进展期甚至

晚期, 肿瘤直径也往往 >4 cm, 因此Nishi分型不符合我国国情, 也是在国际上应用较少的原因之一.

鉴于Siewert分型及Nishi分型各自的一定局限性, 以及食管下端浸润长度评估在手术选择中的重要性, 我们设想, 是否可以沿用Siewert分型的核心理念, 将肿瘤上缘、下缘与齿状线的距离作为分型的主要依据, 结合我国专家共识中推荐的食管受累距离齿状线 <3 cm首选经腹膈肌食管裂孔径路, 而 ≥ 3 cm者推荐经上腹右胸腔径路的建议, 将肿瘤上缘、下缘距离齿状线5 cm内纳入食管胃结合部肿瘤, 肿瘤上缘距离齿状线 ≥ 3 cm者为I型, 齿状线上 <3 cm的为II型, 齿状线下的为III型(见图1), 既简单实用, 易于分型比较, 又有临床实际指导意义.

4 结论

传统的Siewert及Nishi分型以肿瘤中心作为分型的主要依据, 在临床实践中有一定的局限性, 而肿瘤的食管下端浸润长度在手术方式及路径选择中具有重要意义, 因此我们提出了以食管下端浸润长度为依据的分型设想, 将肿瘤上缘、下缘距离齿状线5 cm内纳入食管胃结合部肿瘤, 肿瘤上缘距离齿状线 ≥ 3 cm者为I型, 齿状线上 <3 cm的为II型, 齿状线下的为III型, 简单实用, 又有临床实际指导意义.

5 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459 [PMID: 9823902 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x]
- 3 Siewert JR, Höltscher AH, Becker K, Gössner W. [Cardia cancer:

- attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58: 25-32 [PMID: 3829805]
- 4 西满正. 关于贲门癌-食管胃交界部癌的提倡. *外科诊疗* 1973; 15: 1328-1338
 - 5 Aikou T, Shimazu H. Difference in main lymphatic pathways from the lower esophagus and gastric cardia. *Jpn J Surg* 1989; 19: 290-295 [PMID: 2779027 DOI: 10.1007/BF02471404]
 - 6 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2020 [PMID: 32060757 DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y]
 - 7 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006; 95: 260-269 [PMID: 17249275 DOI: 10.1177/145749690609500409]
 - 8 Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662-1669 [PMID: 12444180 DOI: 10.1056/NEJMoa022343]
 - 9 Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246: 992-1000; discussion 1000-1 [PMID: 18043101 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037]
 - 10 Li B, Hu H, Zhang Y, Zhang J, Miao L, Ma L, Luo X, Zhang Y, Ye T, Li H, Zhou J, Li Y, Shen L, Zhao K, Fan M, Zhu Z, Wang J, Xu J, Deng Y, Lu Q, Jia H, Cheng X, Li H, Zhang Y, Li C, Pan Y, Liu S, Hu H, Shao L, Sun Y, Xiang J, Chen H. Extended Right Thoracic Approach Compared With Limited Left Thoracic Approach for Patients With Middle and Lower Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Three-year Survival of a Prospective, Randomized, Open-label Trial. *Ann Surg* 2018; 267: 826-832 [PMID: 28448385 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002280]
 - 11 国际食管疾病学会中国分会(cSDE)食管胃结合部疾病跨界联盟; 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会; 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会; 中华医学会肿瘤分会胃肠肿瘤学组. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018年版). *中华胃肠外科杂志* 2018; 21: 961-975
 - 12 Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, Kawamura O, Kusano M, Kuwano H, Takeuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Booka E, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A, Yoshida M. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus* 2019; 16: 1-24 [PMID: 30171413 DOI: 10.1007/s10388-018-0641-9]
 - 13 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644-651 [PMID: 16887481 DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70766-5]
 - 14 Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Yoshikawa T, Iwasaki Y, Nashimoto A, Ito S, Kurita A, Mizusawa J, Nakamura K; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg* 2015; 102: 341-348 [PMID: 25605628 DOI: 10.1002/bjs.9764]
 - 15 季加孚, 季科. 食管胃结合部腺癌外科治疗进展. *中国普外基础与临床杂志* 2019; 26: 1021-1024 [DOI: 10.7507/1007-9424.201906113]
 - 16 Yamashita H, Seto Y, Sano T, Makuuchi H, Ando N, Sasako M; Japanese Gastric Cancer Association and the Japan Esophageal Society. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. *Gastric Cancer* 2017; 20: 69-83 [PMID: 27796514 DOI: 10.1007/s10120-016-0663-8]
 - 17 Hölscher AH, Law S. Esophagogastric junction adenocarcinomas: individualization of resection with special considerations for Siewert type II, and Nishi types EG, E=G and GE cancers. *Gastric Cancer* 2020; 23: 3-9 [PMID: 31691875 DOI: 10.1007/s10120-019-01022-x]
 - 18 Mine S, Sano T, Hiki N, Yamada K, Kosuga T, Nunobe S, Yamaguchi T. Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2013; 100: 1050-1054 [PMID: 23754647 DOI: 10.1002/bjs.9170]
 - 19 王道胜, 曹守根, 谭晓杰, 刘尚龙, 刘晓东, 牛兆建, 陈栋, 王东升, 张坚, 吕亮, 李宇, 江海涛, 郭栋, 李毅, 李泽群, 周岩冰. 机器人与腹腔镜辅助手术对Siewert II型食管胃结合部腺癌淋巴结清扫及近期结局的影响. *中华胃肠外科杂志* 2019; 22: 156-163 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.02.009]
 - 20 杨世界, 袁勇, 胡皓源, 李睿哲, 刘凯, 张维汉, 杨昆, 杨玉赏, 白丹, 陈心足, 周总光, 陈龙奇. Siewert II型食管胃结合部腺癌经胸与经腹入路手术的预后比较-胸外科与胃肠外科联合数据分析. *中华胃肠外科杂志* 2019; 22: 132-142
 - 21 余盼攀, 张健, 孔文成, 朱阿考, 尹光, 袁美娟, 章静, 应荣超. 完全腹腔镜经腹经膈肌裂孔入路在Siewert II型食管胃结合部腺癌根治术中的应用价值. *中华消化外科杂志* 2019; 18: 587-593 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.014]
 - 22 廖存香, 冯青, 李平昂, 钱锋, 赵永亮, 郝迎学, 唐波, 陈军, 温燕, 余佩武, 石彦. 达芬奇机器人手术系统、腹腔镜与开腹手术治疗局部进展期Siewert II型和III型食管胃结合部腺癌近期疗效对比研究. *中华消化外科杂志* 2020; 19: 620-629 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200515-00354]
 - 23 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. Siewert II型食管胃结合部腺癌腔镜手术治疗中国专家共识(2019版). *中国实用外科杂志* 2019; 39: 1129-1135 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.11.02]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



肝性脑病药物治疗进展

褚玉莹, 王雪, 戴红良

褚玉莹, 王雪, 戴红良, 锦州医科大学护理学院 辽宁省锦州市 121001

戴红良, 副教授, 主要从事重症肝病基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81700519; 辽宁省教育厅科学研究经费项目, No. JYTJCZR2020079.

作者贡献分布: 本文由褚玉莹撰写初稿; 王雪与戴红良提供修改意见; 戴红良负责最终修订与审核.

通讯作者: 戴红良, 副教授, 121001, 辽宁省锦州市凌河区松坡路3段40号, 锦州医科大学护理学院. daihongliang@jzmu.edu.cn

收稿日期: 2020-10-27

修回日期: 2020-11-28

接受日期: 2020-12-07

在线出版日期: 2021-01-28

Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy

Yu-Ying Chu, Xue Wang, Hong-Liang Dai

Yu-Ying Chu, Xue Wang, Hong-Liang Dai, School of Nursing, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81700519; Scientific Research Fund Project of the Educational Department of Liaoning Province, No. JYTJCZR2020079.

Corresponding author: Hong-Liang Dai, Associate Professor, School of Nursing, Jinzhou Medical University, No. 40 Songpo Road Section 3, Linghe District, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China. daihongliang@jzmu.edu.cn

Received: 2020-10-27

Revised: 2020-11-28

Accepted: 2020-12-07

Published online: 2021-01-28

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a central nervous system disease caused by serious liver diseases or various portal

vein systemic circulation abnormalities. The pathogenesis and pathophysiology of HE have not been fully elucidated yet, and among others, the most important is still the theory of ammonia intoxication proposed in the 1930s. Therefore, reducing blood ammonia is currently the main therapeutic strategy for HE, along with improving nervous system function. Thanks to the clarification of the mechanism underlying ammonia-induced brain cell injury in recent years, researchers have proposed some novel therapeutic targets and related drugs. This work will make a brief summary regarding the update of HE drugs with regard to ammonia reduction, nervous system improvement, and intervention of ammonia toxicity targets.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Pharmacotherapy; Hyperammonemia; Astrocyte

Citation: Chu YY, Wang X, Dai HL. Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 58-64

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/58.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.58>

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)系由肝功能不全和/或门体分流引起的, 因体内代谢紊乱而导致的中枢神经系统疾病. HE的发病机制和病理生理至今仍未完全阐明, 最为核心的仍然是20世纪30年代提出的氨中毒学说. 因此, 目前HE的药物疗法采用的是以降氨为主, 辅以神经系统改善的策略. 同时, 随着近年来对于氨诱导脑细胞损伤机理的揭示, 研究人员又发现了一些新的HE治疗靶点和相关药物. 本文将从降氨、神经系统改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进展做一简单总结.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝性脑病; 药物治疗; 高血氨; 星形胶质细胞

核心提要: 肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)常继发于严重肝脏疾病, 因代谢障碍而导致有毒物质滞积体内引起昏迷、意识障碍等症状, 死亡率较高。优化HE的药物治疗策略对于提高患者及其照护者的生活质量具有积极意义。

文献来源: 褚玉莹, 王雪, 戴红良. 肝性脑病药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 58-64

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/58.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.58>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)系由肝功能不全和/或门体分流引起的一系列轻重程度不等的非特异性神经精神异常综合征。程度较轻的HE常无明显临床症状, 只有通过神经心理测试识别; HE程度严重时则可能出现肝昏迷和死亡, 严重影响了患者本人及其照顾者的生活质量^[1]。

HE依据患者基础肝病类型、临床表现、疾病时程和诱因的不同, 目前主要划分为A、B、C三种类型。其中A型发生于急性肝衰竭基础之上, 在无明显诱因的情况下, 患者可由轻度意识错乱迅速陷入深度昏迷或死亡。脑水肿、颅内高压和脑疝是该类型HE的主要病理改变。B型患者无明显肝功能障碍, 系由门体分流所致。C型HE出现于肝硬化基础之上, 是目前临床上最为常见的HE类型, 患者可出现多种非特异性的神经精神异常表现^[2-4]。事实上, 继发于慢性肝病HE临床表现具有连续、动态变化的特征, 由轻到重可能表现为轻微型HE(minimal MHE)、显性HE(overt hepatic encephalopathy, OHE)或肝昏迷。据统计, 高达40%的肝硬化病人会发生至少一次OHE^[1], 而最新一项研究显示MHE在肝硬化患者中的发生率可达59.7%^[5]。

HE是导致终末期肝病死亡的主要原因之一, 早期识别、及时治疗对于HE对于改善患者预后具有重要意义。目前, 对于HE患者的治疗强调遵循及时清除诱因、尽快纠正患者精神神经异常、一级及二级预防的原则。在遵循上述原则的基础上, 临床上对HE治疗的手段包括药物治疗、营养支持、人工肝治疗、肝移植等。鉴于药物治疗在HE治疗中重要地位, 本文就近年来HE药物治疗领域所取得的研究进展进行综述和评价, 旨在为该症的临床治疗, 尤其是其药物治疗提供参考。

1 HE发病机制概况

HE的发病机制非常复杂, 迄今尚未完全阐明。到目前为止, 关于HE发病机制, 最为核心的仍然是氨中毒学说^[6]。脑内氨浓度的大幅增加是HE的一个重要病理生理特点^[7]。人体循环中的氨主要来源于肠道细菌对蛋白质的分解产氨作用, 功能正常的肝脏可以通过尿素循环, 维持血氨浓度在一个较低的水平35-50 μmol/L。而在肝硬化和(或)门体分流存在时, 遂导致血氨浓度的大幅度异常增高。升高的血氨可通过自由扩散(以NH₃形式)或借助水通道蛋白、氨转运体、K⁺通道及共转运体(以NH₄⁺形式)等方式进入脑组织细胞, 造成一系列的神经精神损害。目前研究发现高浓度氨主要是损害星形胶质细胞的结构和功能, 其损伤机制主要包括诱导细胞水肿、炎症、氧化应激、线粒体功能异常、细胞生物能学异常、pH值改变、膜电位改变等^[8-10]。此外, 脑内高浓度氨亦可改变神经传递过程, 引起神经系统的异常。最新的观点认为, HE的发生发展可能与高氨血症和炎症介质协同促进脑功能障碍密切相关。除此之外, γ-氨基丁酸学说、血浆氨基酸失衡学说、假性神经递质学说、脑内锰超载学说等也都得到了相关证据的支持^[11,12]。

2 HE治疗药物

基于目前对于HE发病机制的理解, HE的药物治疗采用的是以降氨为主, 辅以神经系统改善的策略。同时, 随着近年来对于氨诱导脑细胞损伤机理的揭示, 研究人员又发现了一些新的HE治疗靶点和相关药物。本文也将从降氨、神经系统改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进展做一总结。

2.1 降氨药物

2.1.1 肠道不吸收双糖: 目前在临床上, 肠道不吸收双糖主要应用乳果糖、乳糖醇、拉克替醇等药物。乳果糖(lactulose)的组成成分为半乳糖与果糖, 属人工合成的双糖(4-O-β-D-吡喃半乳糖基-D-果糖), 亦是目前HE治疗的一线药物^[1]。乳果糖可口服和保留灌肠治疗。该药经口服后, 可在肠道被分解为乳酸和醋酸。这两种物质使肠道环境酸化, 不利于氨的产生和吸收。此外, 乳果糖还具有导泻功能, 促进氨排出体内, 并可防治自发性细菌性腹膜炎。乳果糖还可改善MHE患者的预后, 提高其生活质量。乳果糖对肝硬化HE患者还表现出强大的预防OHE发展的效应。长期用药可最大限度预防HE的再次发作。乳果糖的不良副作用主要包括恶心、厌食、腹部绞痛、腹泻、腹胀等。但总的来说, 这些不良副作用少且不严重, 且多数为一过性, 可通过调整药物剂量将其降至最低。加之其治疗优势远胜于其不良副作用, 故目前仍是HE治

疗的主要和基础性药物^[13]. 对乳果糖不耐受的患者可应用乳糖醇或其他降血氨药物, 随机双盲临床试验显示乳果糖和乳糖醇具有相似疗效^[14]. 除此之外, 在治疗HE的疗效上, 拉克替醇也可替代乳果糖, 并且拉克替醇还可长期用于行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗的肝硬化患者, 以预防其HE的发作^[15].

2.1.2 肠道非吸收抗生素: 肠道非吸收抗生素可减少肠道产氨细菌的数量, 降低肠道内氨的形成与吸收. 新霉素、甲硝唑、万古霉素和巴龙霉素等抗菌药物过去都曾一度用于HE的治疗. 临床实践显示这些药物的临床效果不佳, 而不良反应严重, 目前已很少使用. 目前临床上用于HE治疗的抗生素主要是利福昔明, 可用于对乳果糖不耐受患者的替代治疗, 或作为HE的二线药物使用^[16]. 利福昔明是利福霉素的衍生物, 其生物利用度<0.4%, 对革兰氏阳性和阴性的需氧和厌氧菌均有效^[17]. 此外, 综合考虑药效和价格两方面因素, 目前主张利福昔明与乳果糖的联合使用. 与单用乳果糖相比, 二者联合能增强疗效, 降低死亡率^[18,19].

2.1.3 L-鸟氨酸L-门冬氨酸: L-鸟氨酸L-门冬氨酸(L-ornithine-l-aspartate, LOLA)是由鸟氨酸和门冬氨酸构成的稳定盐. LOLA可通过刺激肝脏尿素循环和骨骼肌谷氨酰胺合成, 促进氨的代谢清除, 明显降低空腹及餐后血氨, 目前已批准用于高氨血症的治疗^[20]. LOLA可单独应用, 亦可与乳果糖联合应用, 能改善患者HE分级和神经心理测试结果, 缩短OHE患者的住院时间, 提高其生命质量, 主要用于对HE的替代治疗或对无反应患者的常规治疗^[21,22]. 尽管LOLA最初会降低血氨水平, 但其治疗的剂量和给药的持续时间, 需要进一步研究^[23].

2.1.4 微生态制剂: 微生态制剂可以通过调整肠道菌群, 降低肠道细菌脲酶的活性, 从而减少氨的吸收生成, 其中益生菌是最具代表性的微生态制剂. Sharma等^[24]发现益生菌能有效降低血氨水平, 并改善心理测验结果. 在改善MHE和预防OHE方面, 益生菌和乳果糖具有相似功效, 但对死亡率无明显影响^[25]. 益生菌治疗HE的作用尚不明确, 因现有的证据质量低, 需要更多的试验以明确其疗效和安全性.

2.1.5 粪便菌群移植: 肝硬化病人倾向于发生肠道菌群失调, 有益菌(如毛螺菌科和瘤胃菌科)的水平会降低, 而病原菌(如肠杆菌科和链球菌科)的水平会升高. 除了使用微生态制剂外, 粪便菌群移植是改善肠道菌群, 调节血氨水平的另一有效策略. 研究显示, 粪便菌群移植可降低肝硬化复发性肝硬化患者的住院率和改善认知功能^[26]. 其在预防HE的长期复发方面可能是安全的, 但是需要更大样本量, 更长时间的进一步研究来证实其

疗效^[27].

2.1.6 乙酰左旋肉碱: 乙酰左旋肉碱(acetyl-l-carnitine, ALC)是左旋肉碱的一种内源性酯, 具有降低血氨和脑氨的生物活性. ALC能够穿过血脑屏障, 其乙酰基可用于线粒体脂肪酸氧化. 同时, ALC也参与合成膜磷脂, 为星形胶质细胞提供能量, 从而为周围神经元提供代谢支持^[28]. 之前有研究表明, 左旋肉碱可降低肝硬化患者的血浆氨水平, 改善认知功能^[29]. 而最近一项Cochrane系统评价显示, 与安慰剂相比, ALC能有效降低血氨水平, 提高血清白蛋白水平, 并对MHE患者显示出很好的治疗效果^[30]. 由于现有证据中存在设计和执行中的缺陷导致研究质量低, 研究人员需要进一步的随机临床试验来评估其安全性和耐受性.

2.1.7 苯甲酸钠: 因肾脏对氨的清除能力低下, 苯甲酸钠通过与甘氨酸结合形成马尿酸, 从而促进氨的排出. 当苯甲酸盐与甘氨酸结合时, 每摩尔苯甲酸盐可去除1摩尔氨. 目前关于苯甲酸钠的应用情况的数据还比较缺乏. 一项旨在比较苯甲酸钠与乳果糖疗效的前瞻性、随机、双盲研究显示, 80%对乳果糖无效的HE患者对苯甲酸钠仍然有效^[31,32].

2.1.8 苯丁酸甘油酯: 苯丁酸甘油酯(glycerol phenylbutyrate, GPB)以苯乙酰谷氨酰胺的形式清除体内蓄积的氨. GPB组的病人血浆氨水平明显低于安慰剂组. 患者GPB耐受性良好, 未发现严重的副作用. GPB对肝硬化和复发性HE均有效^[33]. GPB还可降低患者的HE住院风险和延长初次HE发生的时间, 并减少HE的总发生率^[34]. 因此, GPB作为一种潜在的治疗方法需要进一步研究.

2.1.9 球形碳AST-120: AST-120是供口服应用的工程碳微球, 可以从胃肠道吸收氨及其它有机物质. AST-120能有效地去除血液中产生的氨, 从而减轻脑水肿, 但对全身氧化应激没有影响^[35]. 需要指出的是, 尽管AST-120有效降低血氨水平, 但未发现其能显著改善患者认知功能^[36]. 尚需更多研究, 以评估其对晚期肝病患者的HE预后的影响.

2.1.10 甘露醇: 作为一种缓泻剂, 甘露醇进入肠道后, 刺激肠蠕动, 减少氨在肠道滞留时间, 从而减少氨的吸收. 同时甘露醇还可以酸化肠道环境, 减少氨的产生和吸收. 此外, 甘露醇还具有透析作用, 通过血管膜来滤过血中有害或有毒物质. 研究显示, 其对慢性肝病导致的HE效果很好, 且不良反应少^[37]. 目前尚缺乏其对MHE疗效的研究证据.

2.1.11 聚乙二醇: 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)通常用于患者慢性便秘的治疗以及肠镜检查前肠道准备常用的泻剂. PEG能够促进粪便的排出, 清除氨及内毒素等有害物质. 一项随机对照研究表明, 与乳果糖组相

比, PEG组显著缩短住院时间, 改善患者的生活质量^[38]. 有研究显示, PEG可能优于乳果糖治疗肝硬化急性HE住院患者^[39]. 对于PEG能否替代乳果糖治疗HE, 尚需进一步的临床研究进行验证.

2.1.12 中医中药: 中医应用“通腑开窍法”用于轻微型肝性脑病, 不但治疗有效, 而且还可有效预防其发生^[40]. 它的作用机制可能与控制肠道产氨细菌数量、清除氨并使毒素加快排出、改善肝功能有关. 临床中药治疗HE中, 含大黄煎剂保留灌肠能降低血氨和清除血清内毒素, 对改善肝功能具有良好效果. 针刺十三鬼穴结合西医治疗有利于降低血氨浓度, 保护肝细胞^[41]. 此外, 最近研制出的八宝丹具降血氨活性, 可防治慢性和急性肝病引起的肝性脑病^[42]. 虽然中医临床疗效研究有所进展, 但目前临床仍缺乏系统的中医治疗方案.

2.2 神经系统改善药物

2.2.1 支链氨基酸: 肝硬化发生时, 血浆氨基酸总体失衡. 亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAAs)水平降低, 而芳香族氨基酸(aromatic amino acids, AAAs)增加. AAAs比例过高时可抑制兴奋性神经递质, 导致HE神经行为的发生. Okada等^[43]发现支链氨基酸对改善肝性脑病的预后和降低死亡率具有良好效果. 最近的临床研究BCAAs对传统药物无效的HE患者也显示出了相对较好的效果^[44]. 同时, 证据显示BCAAs只有口服时才有效, 而静脉应用无效^[1]. 此外, 支链氨基酸(BCAAs)的代谢可导致谷氨酰胺合成酶活性增加, 促进蛋白质合成, 抑制骨骼肌蛋白水解, 从而支持谷氨酰胺形成和随后的氨解毒^[45]. 合生元和BCAAs的联合治疗可改善认知功能, 代表一种安全有效的HE治疗手段^[46], 但需要更多的研究来进一步验证这些结果.

2.2.2 纳络酮: HE患者血浆中 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)含量增高, 其与HE的发生关系密切. β -EP可通过与大脑阿片受体结合, 抑制大脑皮层血液循环, 损伤脑功能. 而阿片受体拮抗剂纳络酮可通过竞争结合阿片受体抑制 β -EP导致的HE脑功能障碍, 消除HE中枢神经系统的抑制. 此外, 纳络酮可改善大脑代谢, 增加脑血流量, 促进意识恢复. 研究显示, LOLA与纳络酮联合使用治疗HE患者时, 可显著改善患者血氨水平、肝细胞功能及神经心理学评分^[47]. 最新研究认为纳络酮虽具改善HE的潜力, 但由于目前报道的数据有限, 其实际有效性有待进一步证实^[48].

2.2.3 丙泊酚: 丙泊酚是目前最常用的短效静脉镇静药物, 具有良好的镇静、催眠效果. 对于处于代偿期或失代偿期的肝硬化患者, 单用异丙酚可能都是最佳的镇静策略, 而且不会加重隐性或显性HE^[49]. 丙泊酚较咪

达唑仑更能加快患者认知功能的恢复^[50].

2.2.4 苯二氮草类镇静药: HE患者通常有镇静催眠药或止痛药物使用史, 而这些药物可以诱发HE. 氟马西尼是一种苯二氮草类受体拮抗剂, 能有效缓解苯二氮草类药物对中枢系统的抑制作用. 随机双盲对照研究显示, 氟马西尼可短期改善HE, 但没有证据表明其对HE的恢复和生存率有效^[51]. 但研究人员尚需通过一系列高质量的研究来确认氟马西尼的临床疗效, 目前并不推荐常规使用.

2.2.5 GABA_A受体拮抗剂: GABA属中枢神经系统抑制性神经递质, HE的病理生理过程与GABA能张力的增加有关^[27]. Johansson等^[52]发现GABA_A受体拮抗剂可以改善实验性HE大鼠的运动功能, 促进其空间学习和记忆能力. 同时, GABA_A受体拮抗剂对于HE患者的认知和运动能力也均有益处^[12].

2.3 干预氨毒性靶点药物 目前, 自20世纪30年代就提出“氨中毒学说”仍然是学术界理解HE发病机制的主流观点. 同时, 星形胶质细胞是氨毒性作用的主要靶细胞, 以至于目前越来越多的学者将HE视为一种“星形胶质细胞病”^[10,53,54]. 在此基础上, 随着信息生物学、分子生物学、细胞生物学等学科的飞速发展, 研究人员从“氨中毒致星形胶质细胞病”这一角度对HE的发病机制进行了深入细致的研究, 并在此基础上提出了一些可能的治疗靶点和治疗药物. 以下将从分子生物学等研究中获得的新靶点角度, 介绍可能具有HE治疗效应物质. 虽然这部分药物分子目前仍处于基础研究阶段, 但由于其直接针对HE发病机制的关键靶点而提出, 可能具有更强的针对性和效应, 我们希望这些药物能成为该症治疗的新选择.

2.3.1 哇巴因拮抗剂: 研究显示, 慢性氨刺激能显著增加Na,K-ATP酶(Na,K-ATPase, NKA)的活性^[55]. 我们之前的研究显示该效应与氨诱导Src/EGFR/Ras/Raf/MEK/ERK信号级联激活, 进而促进NKA α_2 亚单位的上调有关^[10,56]. 同时, 氨刺激又能显著增加星形胶质细胞内哇巴因样化合物的水平. 最重要的是, 我们之前的研究也证实哇巴因拮抗剂坎利酮可有效抑制氨诱导的星形胶质细胞水肿^[10]. 基于以上事实, 我们推测哇巴因拮抗剂有望成为新一代的HE治疗药物. 目前可能开发用于HE治疗的除了坎利酮外, 还包括螺内酯(坎利酮的前药)、Rostafuroxin (PST 2238)、Digibind等^[53].

2.3.2 表皮生长因子受体抑制剂: 我们的前期研究显示, 在氨的刺激下, 星形胶质细胞内出现了明显的“表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)转激活”的现象. 氨可在不依赖于外源性表皮生长因子(EGF)的情况下, 导致EGFR的磷酸化激活, 进而引

起其下游通路的活化^[9,10,56,57]. 因此, 我们推测EGFR抑制可能是缓解氨星形胶质细胞毒性的潜在手段. 在前期研究中我们发现天然物质染料木黄酮可通过抑制EGFR及其下游信号通路, 显著抑制高氨刺激引起的星形胶质细胞水肿^[57]. 而与染料木黄酮同属大豆异黄酮类的大豆苷元却没有显示出类似的抗EGFR磷酸化及抗星形胶质细胞水肿活性, 表明染料木黄酮对于星形胶质细胞水肿的抑制作用可能是结构特异性的^[58].

2.3.3 抗氧化剂: 氧化应激(oxidative stress, OS)在肝硬化所致脑损伤中起到了至关重要的作用. 线粒体通透性转运孔和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶亚型是氨应激时星形细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源. 研究证实, 星形胶质细胞在病理浓度氨的刺激下存在着OS和星形胶质细胞水肿正反馈自我放大的效应^[59]. 因此, 抗氧化可作为HE治疗的一个重要策略.

抗氧化反应的主调节因子核因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)在OS中出现了明显的失调. 而最近的研究证实硫化氢(H₂S)可通过Nrf/ARE通路拮抗氨引起的星形胶质细胞OS和细胞毒性^[59]. 这样, H₂S供体药物如硫化氢钠(NaHS)就有可能开发用于HE的治疗. 事实上, 从抗氧化角度治疗HE的候选化合物还有很多, 如维生素E、左卡尼汀、染料木黄酮、白藜芦醇等^[60-63].

2.3.4 自噬流促进剂: 最新的研究显示, 自噬抑制在氨诱导的星形胶质细胞损伤的重要机制^[54]. 因而, 恢复星形胶质细胞的自噬过程对于HE的治疗可能有益. Lu等^[54]最近研究显示, 牛磺酸在不同的HE模型中前显示出强大的促星形胶质细胞自噬活性. 据此可推测牛磺酸的自噬流促进活性可能是其缓解氨诱导的星形胶质细胞增殖抑制和老化, 降低高氨血症所致肝损伤和脑水肿的重要机制^[64-66]. 同时, 我们最近的研究还发现二甲双胍也可通过促进自噬缓解氨诱导的星形胶质细胞老化^[67]. 目前, 从自噬调控角度探讨降低高氨条件下星形胶质细胞损伤的研究尚处于初步研究阶段, 相信随着研究的不断深入, 更多疗效确切、安全性好的具自噬流促进活性的HE治疗药物可能会陆续出现.

3 结论

总体来说, HE由于其发病机制的复杂性, 临床上目前对于HE的治疗首先要求及时清除诱因, 尽快纠正患者精神神经异常, 并强调对该症的预防. 而包括药物治疗在内的所有HE治疗策略都是在此基础上进行的. 本文在对HE发病机制有限理解的基础上, 从降氨、神经系统

改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进行了总结.

总体而言, 由于HE发病机制的高度复杂性, 目前的药物治疗手段尚存在疗效不确切、特异性差、副作用大等问题, 严重影响了HE患者的临床预后. 令人欣慰的是, 随着生物信息学、细胞生物学和分子生物学等学科的迅猛发展, 近年来人们对HE发病机制有了更加深刻的理解. 在这种背景下, 我们在现有临床HE治疗药物基础上, 对于可干预氨星形胶质细胞毒性靶点的药物如哇巴因拮抗剂、EGFR抑制剂、抗氧化剂、自噬流促进剂等进行了总结. 相信随着医学科学技术的进步和研究的不断深入, 一批经济高效、耐受性和安全性好的药物将陆续问世, 并因此改善HE患者及其照顾者的生活质量.

4 参考文献

- 1 Korerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, Dam G. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 21 [PMID: 29644492 DOI: 10.1007/s11894-018-0627-8]
- 2 Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79: 5-9 [PMID: 30706420 DOI: 10.1007/s40265-018-1018-z]
- 3 Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: S96-S103 [PMID: 26041966 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.004]
- 4 Ridola L, Riggio O, Gioia S, Faccioli J, Nardelli S. Clinical management of type C hepatic encephalopathy. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 536-543 [PMID: 32213035 DOI: 10.1177/2050640620909675]
- 5 Rathi S, Chopra M, Choudhuri G, Sharma P, Madan K, Chhabra M, Rai RR, Govil A, Konar A, Goenka M, Agarwal M, Mukherjee J, Thorat V, Salunkhe S, Abraham P, Nagral A, Jhaveri A, Bhat N, Varghese J, R S A, Ravishankar, Reddy DC, Dhiman RK. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Cross-Sectional, Clinicoepidemiological, Multicenter, Nationwide Study in India: The PREDICT Study. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 476-483 [PMID: 31516264 DOI: 10.1016/j.jceh.2018.09.009]
- 6 Ryu AJ, Rahimi RS, Leise MD. The Current Hepatic Encephalopathy Pipeline. *J Clin Exp Hepatol* 2020; 10: 377-385 [PMID: 32655239 DOI: 10.1016/j.jceh.2020.01.001]
- 7 Hu C, Huang K, Zhao L, Zhang F, Wu Z, Li L. Serum ammonia is a strong prognostic factor for patients with acute-on-chronic liver failure. *Sci Rep* 2020; 10: 16970 [PMID: 33046732 DOI: 10.1038/s41598-020-73603-1]
- 8 Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73: 1526-1547 [PMID: 33097308 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.013]
- 9 Jia G, Wang R, Yue Y, Dai H. Activation of Protein Kinase C δ Contributes to the Induction of Src/EGF Receptor/ERK Signaling in Ammonia-treated Astrocytes. *J Mol Neurosci* 2020; 70: 1110-1119 [PMID: 32125625 DOI: 10.1007/s12031-020-01517-8]
- 10 Dai H, Song D, Xu J, Li B, Hertz L, Peng L. Ammonia-induced Na,K-ATPase/ouabain-mediated EGF receptor transactivation, MAPK/ERK and PI3K/AKT signaling and ROS formation cause astrocyte swelling. *Neurochem Int* 2013; 63: 610-625 [PMID: 24044899 DOI: 10.1016/j.neuint.2013.09.005]

- 11 Rajoriya N, Brahmania M, J Feld J. Implications of Manganese in Chronic Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Ann Hepatol* 2019; 18: 274-278 [PMID: 31113605 DOI: 10.5604/01.3001.0012.7938]
- 12 Llansola M, Montoliu C, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, Cabrera-Pastor A, Gomez-Gimenez B, Malaguarnera M, Dadsetan S, Belghiti M, Garcia-Garcia R, Balzano T, Taoro L, Felipe V. Interplay between glutamatergic and GABAergic neurotransmission alterations in cognitive and motor impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2015; 88: 15-19 [PMID: 25447766 DOI: 10.1016/j.neuint.2014.10.011]
- 13 Fiati Kenston SS, Song X, Li Z, Zhao J. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 31-39 [PMID: 30070387 DOI: 10.1111/jgh.14408]
- 14 Morgan MY, Hawley KE. Lactitol vs. lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind, randomized trial. *Hepatology* 1987; 7: 1278-1284 [PMID: 3315932 DOI: 10.1002/hep.1840070617]
- 15 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 贾继东, 魏来, 段钟平, 刘玉兰, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018年, 北京). *中华胃肠内镜电子杂志* 2018; 5: 97-113 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.03.001]
- 16 Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2016; 10: 509-519 [PMID: 27377741 DOI: 10.5009/gnl15419]
- 17 Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 307-312 [PMID: 23389621 DOI: 10.1007/s11011-013-9383-5]
- 18 Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1-11 [PMID: 30587923 DOI: 10.2147/dddt.s172324]
- 19 Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, Migliaccio-Walle K. Cost-Effectiveness of Rifaximin Treatment in Patients with Hepatic Encephalopathy. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26: 750-757 [PMID: 32463782 DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.6.750]
- 20 Rose C, Michalak A, Pannunzio P, Therrien G, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 147-157 [PMID: 9699922 DOI: 10.1023/a:1020613314572]
- 21 Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783-792 [PMID: 23425108 DOI: 10.1111/jgh.12142]
- 22 Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018; 67: 700-710 [PMID: 28749571 DOI: 10.1002/hep.29410]
- 23 Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1685-1695 [PMID: 25032885 DOI: 10.1517/14656566.2014.931372]
- 24 Sharma BC, Singh J. Probiotics in management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2016; 31: 1295-1301 [PMID: 27121846 DOI: 10.1007/s11011-016-9826-x]
- 25 Saab S, Suraweera D, Au J, Saab EG, Alper TS, Tong MJ. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016; 36: 986-993 [PMID: 26561214 DOI: 10.1111/liv.13005]
- 26 Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66: 1727-1738 [PMID: 28586116 DOI: 10.1002/hep.29306]
- 27 Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Kassam Z, Sikaroodi M, Gillevet PM. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1921-1923. e3 [PMID: 30664879 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.033]
- 28 Alimirah M, Sadiq O, Gordon SC. Novel Therapies in Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 303-315 [PMID: 32245535 DOI: 10.1016/j.cld.2020.01.009]
- 29 Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, Pennisi G, Rampello L. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3018-3025 [PMID: 18357530 DOI: 10.1007/s10620-008-0238-6]
- 30 Marti-Carvajal AJ, Gluud C, Arevalo-Rodriguez I, Marti-Amarista CE. Acetyl-L-carnitine for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD011451 [PMID: 30610762 DOI: 10.1002/14651858.CD011451.pub2]
- 31 Yanny B, Winters A, Boutros S, Saab S. Hepatic Encephalopathy Challenges, Burden, and Diagnostic and Therapeutic Approach. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 607-623 [PMID: 31563214 DOI: 10.1016/j.cld.2019.07.001]
- 32 Gluud LL, Vilststrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 64: 908-922 [PMID: 27081787 DOI: 10.1002/hep.28598]
- 33 Alsahhar JS, Rahimi RS. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35: 145-154 [PMID: 30893082 DOI: 10.1097/mog.0000000000000527]
- 34 Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown RS Jr, Alexeeva O, Zupanets IA, Grinevich V, Baranovsky A, Dudar L, Fadieienko G, Kharchenko N, Klaryts'ka I, Morozov V, Grewal P, McCashland T, Reddy KG, Reddy KR, Sypliyviy V, Bass NM, Dickinson K, Norris C, Coakley D, Mokhtarani M, Scharschmidt BF; HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014; 59: 1073-1083 [PMID: 23847109 DOI: 10.1002/hep.26611]
- 35 Bosoi CR, Parent-Robitaille C, Anderson K, Tremblay M, Rose CF. AST-120 (spherical carbon adsorbent) lowers ammonia levels and attenuates brain edema in bile duct-ligated rats. *Hepatology* 2011; 53: 1995-2002 [PMID: 21384402 DOI: 10.1002/hep.24273]
- 36 Zacharias HD, Zacharias AP, Gluud LL, Morgan MY. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD012334 [PMID: 31204790 DOI: 10.1002/14651858.CD012334.pub2]
- 37 Montes-Cortés DH, Novelo-Del Valle JL, Olivares-Corichi IM, Rosas-Barrientos JV, Jara LJ, Cruz-Domínguez MP. Impact of intestinal mannitol on hyperammonemia, oxidative stress and severity of hepatic encephalopathy in the ED. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 1570-1576 [PMID: 29352675 DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.032]
- 38 Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, Soliman SM, Elkhoully RA, Hawash NI, Soliman HH. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1476-1481 [PMID: 30234645 DOI: 10.1097/meg.0000000000001267]
- 39 Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1727-1733 [PMID: 25243839 DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4746]
- 40 罗莉芬, 姚春, 杨小徽, 姚凡, 王萌. 通腑开窍法治疗轻微型肝性脑病探讨. *山东中医药大学学报* 2018; 42: 387-389 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2018.05.004]
- 41 苏红慧, 崔厚松, 苏会玲. 针刺十三鬼穴对肝性脑病患者肝功能、血氨及β-内啡肽水平的影响. *针刺研究* 2017; 42: 342-345

- [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2017.04.011]
- 42 Lu L, Wu C, Lu BJ, Xie D, Wang Z, Bahaji Azami NL, An YT, Wang HJ, Ye G, Sun MY. BabaoDan cures hepatic encephalopathy by decreasing ammonia levels and alleviating inflammation in rats. *J Ethnopharmacol* 2020; 249: 112301 [PMID: 31622746 DOI: 10.1016/j.jep.2019.112301]
- 43 Okada A, Yamana H, Yamaguchi S, Ikeda Kurakawa K, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Kadowaki T, Yasunaga H. Outcomes of lactulose plus branched-chain amino acid infusion and lactulose alone for hepatic encephalopathy: A retrospective cohort study using a national inpatient database. *Hepatol Res* 2020; 50: 693-703 [PMID: 31943593 DOI: 10.1111/hepr.13486]
- 44 Holecek M, Kandar R, Sispera L, Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids* 2011; 40: 575-584 [PMID: 20614225 DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z]
- 45 Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 217-220 [PMID: 23315357 DOI: 10.1007/s11011-013-9377-3]
- 46 Vidot H, Cvejic E, Finegan LJ, Shores EA, Bowen DG, Strasser SI, McCaughan GW, Carey S, Allman-Farinelli M, Shackel NA. Supplementation with Synbiotics and/or Branched Chain Amino Acids in Hepatic Encephalopathy: A Pilot Randomised Placebo-Controlled Clinical Study. *Nutrients* 2019; 11: 1810 [PMID: 31390762 DOI: 10.3390/nu11081810]
- 47 丰化微, 惠凯, 孙庆文, 于宁. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能和预后及其神经肽类水平的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2612-2616 [DOI: 10.11569/wcj.v22.i18.2612]
- 48 Jiang Q, Jiang G, Welty TE, Zheng M. Naloxone in the management of hepatic encephalopathy. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 333-341 [PMID: 20831534 DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01120.x]
- 49 Snehavardhan P, Lal BB, Sood V, Khanna R, Alam S. Efficacy and Safety of Sodium Benzoate in The Management of Hyperammonemia in Decompensated Chronic Liver Disease of the Childhood-A Double-blind Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 165-170 [PMID: 31978010 DOI: 10.1097/mpg.0000000000002521]
- 50 Khamaysi I, William N, Olga A, Alex I, Vladimir M, Kamal D, Nimer A. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2011; 54: 72-77 [PMID: 20934771 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.023]
- 51 Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002798 [PMID: 15106178 DOI: 10.1002/14651858.CD002798.pub2]
- 52 Johansson M, Agusti A, Llansola M, Montoliu C, Strömberg J, Malinina E, Ragagnin G, Doverskog M, Bäckström T, Felipo V. GR3027 antagonizes GABAA receptor-potentiating neurosteroids and restores spatial learning and motor coordination in rats with chronic hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G400-G409 [PMID: 26138462 DOI: 10.1152/ajpgi.00073.2015]
- 53 Song D, Du T. Ammonium activates ouabain-activated signalling pathway in astrocytes: therapeutic potential of ouabain antagonist. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12: 334-341 [PMID: 25342941 DOI: 10.2174/1570159x1266614082822115]
- 54 Lu K, Zimmermann M, Görg B, Bidmon HJ, Biermann B, Klöcker N, Häussinger D, Reichert AS. Hepatic encephalopathy is linked to alterations of autophagic flux in astrocytes. *EBioMedicine* 2019; 48: 539-553 [PMID: 31648987 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.058]
- 55 Kala G, Kumarathanan R, Peng L, Leenen FH, Hertz L. Stimulation of Na⁺,K⁺-ATPase activity, increase in potassium uptake, and enhanced production of ouabain-like compounds in ammonia-treated mouse astrocytes. *Neurochem Int* 2000; 36: 203-211 [PMID: 10676854 DOI: 10.1016/s0197-0186(99)00117-5]
- 56 Xue Z, Li B, Gu L, Hu X, Li M, Butterworth RF, Peng L. Increased Na, K-ATPase alpha2 isoform gene expression by ammonia in astrocytes and in brain in vivo. *Neurochem Int* 2010; 57: 395-403 [PMID: 20447429 DOI: 10.1016/j.neuint.2010.04.014]
- 57 Dai H, Jia G, Wang W, Liang C, Han S, Chu M, Mei X. Genistein inhibited ammonia induced astrocyte swelling by inhibiting NF-κB activation-mediated nitric oxide formation. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 841-848 [PMID: 28255863 DOI: 10.1007/s11011-017-9975-6]
- 58 贾桂枝, 戴红良. 染料木黄酮与大豆苷元对氨致星形胶质细胞水肿的抑制作用比较. *锦州医科大学学报* 2017; 38: 7-9 [DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2017.02.003]
- 59 Jin X, Chen D, Wu F, Zhang L, Huang Y, Lin Z, Wang X, Wang R, Xu L, Chen Y. Hydrogen Sulfide Protects Against Ammonia-Induced Neurotoxicity Through Activation of Nrf2/ARE Signaling in Astrocytic Model of Hepatic Encephalopathy. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 573422 [PMID: 33192318 DOI: 10.3389/fncel.2020.573422]
- 60 Jayakumar AR, Panickar KS, Murthy ChR, Norenberg MD. Oxidative stress and mitogen-activated protein kinase phosphorylation mediate ammonia-induced cell swelling and glutamate uptake inhibition in cultured astrocytes. *J Neurosci* 2006; 26: 4774-4784 [PMID: 16672650 DOI: 10.1523/jneurosci.0120-06.2006]
- 61 Wang T, Suzuki K, Kakisaka K, Onodera M, Sawara K, Takikawa Y. L-carnitine prevents ammonia-induced cytotoxicity and disturbances in intracellular amino acid levels in human astrocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1249-1255 [PMID: 30278111 DOI: 10.1111/jgh.14497]
- 62 王蕊, 岳怡, 戴红良. 染料木黄酮对氨致星形胶质细胞老化的影响. *锦州医科大学学报* 2019; 40: 8-10+115-116 [DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2019.05.002]
- 63 Bobermin LD, Souza DO, Gonçalves CA, Quincozes-Santos A. Resveratrol prevents ammonia-induced mitochondrial dysfunction and cellular redox imbalance in C6 astroglial cells. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 276-285 [PMID: 28165879 DOI: 10.1080/1028415x.2017.1284375]
- 64 Oenarto J, Karababa A, Castoldi M, Bidmon HJ, Görg B, Häussinger D. Ammonia-induced miRNA expression changes in cultured rat astrocytes. *Sci Rep* 2016; 6: 18493 [PMID: 26755400 DOI: 10.1038/srep18493]
- 65 Heidari R, Jamshidzadeh A, Ghanbarinejad V, Ommati MM, Niknahad H. Taurine supplementation abates cirrhosis-associated locomotor dysfunction. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 72-82 [PMID: 29904723 DOI: 10.5114/ceh.2018.75956]
- 66 Heidari R, Jamshidzadeh A, Niknahad H, Mardani E, Ommati MM, Azarpira N, Khodaei F, Zarei A, Ayarzadeh M, Mousavi S, Abdoli N, Yeganeh BS, Saeedi A, Najibi A. Effect of taurine on chronic and acute liver injury: Focus on blood and brain ammonia. *Toxicol Rep* 2016; 3: 870-879 [PMID: 28959615 DOI: 10.1016/j.toxrep.2016.04.002]
- 67 杨丹, 贾桂枝, 戴红良. 二甲双胍通过自噬缓解氨诱导的星形胶质细胞老化. *中国药理学通报* 2019; 35: 1748-1752 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.12.024]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



LncRNA LINC02418通过调控miR-940表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

方燕, 陈建欧, 郑旭旭

方燕, 陈建欧, 郑旭旭, 温州市中医院病理科 浙江省温州市 325000

方燕, 病理主治医师, 研究方向为肿瘤学术研究, 加免疫组化和分子学

作者贡献分布: 本文撰写由方燕完成; 文献资料查找由陈建欧与郑旭旭共同完成; 方燕审校。

通讯作者: 方燕, 本科, 主治医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区六虹桥路蛟尾巷9号, 温州市中医院病理科, fy1170710246@163.com

收稿日期: 2020-11-10

修回日期: 2020-12-02

接受日期: 2020-12-21

在线出版日期: 2021-01-28

LncRNA LINC02418 affects proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-940 expression

Yan Fang, Jian-Ou Chen, Xu-Xu Zheng

Yan Fang, Jian-Ou Chen, Xu-Xu Zheng, Department of Pathology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan Fang, Bachelor, Attending Physician, Department of pathology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 9 Jiaowei Lane, Lihongqiao Road, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. fy1170710246@163.com

Received: 2020-11-10

Revised: 2020-12-02

Accepted: 2020-12-21

Published online: 2021-01-28

Abstract

BACKGROUND

The long noncoding RNA (lncRNA) LINC02418

is up-regulated in non-small cell lung cancer, lung adenocarcinoma, colorectal cancer, and other tumors, and promotes the development of tumors. However, the role and mechanism of LINC02418 in the occurrence and development of liver cancer are unknown. Target gene prediction with LncBase Predicted v.2 shows that LINC02418 may target miR-940. This study hypothesized that LINC02418 can target and regulate miR-940 to affect the proliferation, migration, invasion, and apoptosis of liver cancer cells, thereby affecting the development of liver cancer.

AIM

To investigate the effect of lncRNA LINC02418 on the proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells and the underlying mechanism.

METHODS

RT-qPCR was used to detect the expression levels of LINC02418 and miR-940 in hepatocellular carcinoma cancer tissues and adjacent tissues. After LINC02418 small interfering RNA or miR-940 mimic was transfected into liver cancer HCCLM3 cells, RT-qPCR was used to detect the transfection efficiency, and CCK-8 assay, Transwell assay, flow cytometry, and Western blot were used to detect the effects of LINC02418 down-regulation or miR-940 up-regulation on HCCLM3 cell viability, migration, invasion, and apoptosis, as well as the protein expression levels of CyclinD1, p21, MMP-2, MMP-9, Bcl-2, and Bax. The regulatory relationship between miR-940 and LINC02418 was verified by double luciferase reporter gene assay.

RESULTS

Compared with adjacent tissues, the expression of LINC02418 in hepatocellular carcinoma tissues increased

($P < 0.05$), while the expression of miR-940 decreased ($P < 0.05$). Down-regulating LINC02418 or up-regulating miR-940 reduced HCCLM3 cell viability, the number of migrating and invading cells, and the protein expression of CyclinD1, MMP-2, MMP-9, and Bcl-2 ($P < 0.05$), but increased apoptosis and the protein expression of p21 and Bax ($P < 0.05$). LINC02418 negatively regulated the expression of miR-940. Down-regulating miR-940 reversed the effects of down-regulating LINC02418 on the proliferation, migration, invasion, and apoptosis of HCCLM3 cells.

CONCLUSION

The expression of LINC02418 is elevated in liver cancer tissues, and down-regulating its expression may inhibit the malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma cells by up-regulating miR-940, which could be used as a molecular target for liver cancer treatment.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: LINC02418; miR-940; Hepatocellular carcinoma; Cell proliferation; Migration; Invasion; Apoptosis

Citation: Fang Y, Chen JO, Zheng XX. lncRNA LINC02418 affects proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-940 expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 65-74

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/65.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.65>

摘要

背景

lncRNA LINC02418在非小细胞肺癌、肺腺癌和结直肠癌等肿瘤中表达上调,促进肿瘤的发展进程。但是,LINC02418对肝癌发生发展的影响和机制还未知。LncBase Predicted v.2靶基因预测显示,LINC02418可能靶向结合miR-940。本研究假设LINC02418可靶向调控miR-940影响肝癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡,进而影响肝癌发展进程。

目的

探讨lncRNA LINC02418对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响及作用机制。

方法

RT-qPCR检测肝癌组织和对应癌旁组织中LINC02418和miR-940表达水平。分别转染LINC02418小干扰RNA、miR-940模拟物至肝癌细胞HCCLM3,RT-qPCR检测转染效果,CCK-8、Transwell、流式细胞术和蛋白印迹法分别检测下调LINC02418表达或上调miR-940表达对HCCLM3细胞活性、迁移和侵袭、凋亡及CyclinD1、p21、MMP-2、MMP-9、Bcl-2和Bax

蛋白表达的影响。双荧光素酶报告基因实验验证miR-940与LINC02418调控关系。

结果

与癌旁组织比较,肝癌组织中LINC02418表达水平升高($P < 0.05$),miR-940表达水平降低($P < 0.05$)。下调LINC02418或上调miR-940表达降低了HCCLM3细胞活性、迁移和侵袭数及CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2的蛋白表达($P < 0.05$),而提高了细胞凋亡率、p21和Bax的蛋白表达($P < 0.05$)。LINC02418靶向负调控miR-940表达。下调miR-940表达逆转了下调LINC02418表达对HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响。

结论

LINC02418在肝癌组织中表达升高,下调其表达可能通过靶向上调miR-940抑制肝癌细胞的恶性生物学行为,可作为肝癌治疗的分子靶点。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: LINC02418; miR-940; 肝癌; 细胞增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡

核心提要: LINC02418在肝癌中表达上调,而miR-940表达下调,双荧光素酶报告基因实验证实LINC02418可靶向结合miR-940,下调LINC02418可靶向结合并负调控miR-940的表达抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭,并促进肝癌细胞凋亡。

文献来源: 方燕, 陈建欧, 郑旭旭. lncRNA LINC02418通过调控miR-940表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(2): 65-74

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/65.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.65>

0 引言

肝癌治疗困难,易复发和转移^[1],其发生发展与癌基因或抑癌基因的异常表达密切相关^[2],探讨肝癌患者体内异常表达的基因及其对肝癌发生发展的影响对于肝癌治疗靶点的寻找具有重要意义。长链非编码RNA(lncRNA)和微小RNA(miRNA)是两类参与调控细胞的增殖、凋亡、迁移等生命过程的非编码RNA,且两者可靶向结合,在肿瘤发生发展中起重要作用^[3-5]。LINC02418是一种lncRNA,在非小细胞肺癌、肺腺癌和结直肠癌等肿瘤中表达上调,下调其表达可抑制肿瘤的发展进程^[6-8]。但目前,LINC02418在肝癌中的表达及其作用还未知。LncBase Predicted v.2生物信息学软件预测

显示, miR-940可能是LINC02418的靶基因. miR-940在肝癌中表达下调, 上调miR-940表达可降低体外肝癌细胞的活力和侵袭性, 促进细胞凋亡, 并抑制体内肿瘤生长^[9]. 因此, 本研究首先检测了肝癌组织中LINC02418和miR-940表达, 并以肝癌细胞HCCLM3为研究对象, 观察了下调LINC02418能否靶向调控miR-940影响HCCLM3细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡, 以期为肝癌的靶向分子治疗提供新靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2018-04于本院手术切除的25例肝癌组织及对应的癌旁组织, 液氮中保存. 其中男性16例, 女性9例, 平均年龄56.38岁±5.79岁. 参照2010年国际抗癌联盟标准 I 期和 II 期共13例, III和IV期共12例; 低分化9例, 中分化10例, 高分化6例; 14例发生淋巴结转移, 11例未发生淋巴结转移. 纳入标准: 首次确诊; 经病理确诊均为肝细胞癌; 所有患者术前未行放疗和化疗等治疗. 排除标准: 合并其他恶性肿瘤患者; 合并心脏、肾脏等重要脏器功能障碍者; 合并高血压、糖尿病等慢性疾病患者. 本研究经本院伦理委员会批准同意, 患者自愿签署知情同意书.

细胞和试剂: 肝癌细胞系HCCLM3, 中国科学院上海细胞库; RPMI 1640培养基、细胞计数试剂盒-8(CCK-8)、二喹啉甲酸(BCA)蛋白检测试剂盒和膜联蛋白V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)/碘化丙啶(PI)细胞凋亡试剂盒, 北京索莱宝公司; 胎牛血清(FBS), 杭州四季青公司; Lipofectamine™ 2000试剂盒、Trizol试剂, 美国Invitrogen公司; PCR引物、LINC02418小干扰RNA(si-LINC02418)、乱序无意义阴性序列(si-NC)、miR-940模拟物(mimcs)、模拟对照序列(miR-NC)、LINC02418过表达载体(pcDNA-LINC02418)、空载体(pcDNA)、miR-940抑制剂(anti-miR-940)及抑制剂阴性对照序列(anti-miR-NC), 上海吉玛制药技术有限公司; 逆转录试剂盒和PCR试剂盒, 大连宝生物工程公司; 兔抗人细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子1A(p21)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和B淋巴细胞瘤-2相关蛋白(Bax)抗体, 美国Abcam公司; 双荧光素酶活性检测试剂盒, 美国Promega公司.

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测组织中LINC02418和miR-940表达: Trizol试剂提取组织中总RNA, 逆转录为cDNA后, 行PCR扩增. 引物序列LINC02418上游5'-TGTCAGGGATAGGGTGGAGA-3', 下游5'-GGTGGTTACTCTTCT GGCCT-3'; GAPDH

上游5'-ACATCGCTCAGACACCATGG-3', 下游5'-GTAGTTGAGGTCAA TGAAGGG-3'; miR-940上游5'-TGCGCAAGCTGCCAACGCG-3', 下游5'-CGCGCTGAATA GAAGCTAGTGT-3'; U6上游5'-CGCGTTGTGAACGACGTG-3', 下游5'-CGGTGTAAGCTAG CTGATCGCCC-3'. $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算LINC02418相对于GAPDH、miR-940相对于U6的表达水平.

1.2.2 细胞培养和转染: 用含10% FBS的RPMI 1640培养基培养HCCLM3细胞. 取对数增殖期的HCCLM3细胞以 1×10^5 个/孔接种于6孔板中, 用Lipofectamine™ 2000脂质体法, 分别转染si-NC(si-NC组)、si-LINC02418(si-LINC02418组)、pcDNA(pcDNA组)、pcDNA-LINC02418(pcDNA-LINC02418组)、miR-940 mimcs(miR-940组)、miR-NC(miR-NC组)、共转染si-LINC02418与anti-miR-940(si-LINC02418+anti-miR-940组)、si-LINC02418与anti-miR-NC(si-LINC02418+anti-miR-NC组). 转染12 h后, 更换培养基. 再培养24 h, 0.25%胰蛋白酶消化, RT-qPCR法检测各组中LINC02418或miR-940表达水平验证转染效果, 并收集细胞备用.

1.2.3 CCK-8检测细胞活性: 将si-NC组、si-LINC02418组、miR-940组、miR-NC组、si-LINC02418+anti-miR-940组和si-LINC02418+anti-miR-NC组细胞均以 5×10^3 个/孔接种于96孔板中, 每组设3个复孔, 分别培养24 h、48 h和72 h. 加10 μ L CCK-8试剂, 再孵育2 h, 于酶标仪490 nm处测光密度(OD)值. 实验重复3次, 取平均值.

1.2.4 Transwell检测细胞迁移和侵袭: 将si-NC组、si-LINC02418组、miR-940组、miR-NC组、si-LINC02418+anti-miR-940组和si-LINC02418+anti-miR-NC组细胞密度调整为 1×10^5 个/mL. 迁移实验: Transwell上室加100 μ L细胞悬液, 下室加500 μ L培养基. 培养48 h后, 弃培养基, 经多聚甲醛固定、结晶紫染色后, 显微镜观察, 随机取5个视野, 计数. 侵袭实验: 先在Transwell上室铺Matrigel胶, 晾干后再加100 μ L细胞悬液, 剩余步骤同迁移实验.

1.2.5 流式细胞仪检测细胞凋亡: 将si-NC组、si-LINC02418组、miR-940组、miR-NC组、si-LINC02418+anti-miR-940组和si-LINC02418+anti-miR-NC组细胞以 1×10^4 个/孔接种于24孔板中, 培养48 h. 弃培养基, 收集细胞, PBS清洗2次. 参照Annexin V-FITC/PI试剂盒说明书, 采用流式细胞仪检测细胞凋亡.

1.2.6 蛋白印迹法检测细胞中相关蛋白表达: 将si-NC组、si-LINC02418组、miR-940组、miR-NC组、si-LINC02418+anti-miR-940组和si-LINC02418+anti-miR-NC组细胞以 1×10^4 个/孔接种于24孔板中, 培养

48 h后, 收集细胞. RIPA试剂细胞中总蛋白, BCA法对蛋白定量, 行10% SDS-PAGE电泳, 并将分离蛋白转至PVDF膜. 置于5%脱脂奶粉溶液中封闭1 h后, 分别于CyclinD1(1:1000)、p21(1:1000)、MMP-2(1:500)、MMP-9(1:500)、Bcl-2(1:1000)和Bax(1:1000)一抗孵育液中4 °C过夜. 再于山羊抗兔二抗(1:2000)孵育液中37 °C孵育1 h. 最后加显影液, 避光显影后曝光拍照.

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验: 取对数增殖期的HCCLM3细胞以 1×10^5 个/孔接种于6孔板中, 用Lipofectamine™ 2000脂质体法, 分别共转染WT-LINC02418与miR-940 mimic或miR-NC、MUT-LINC02418与miR-940 mimic、miR-NC. 转染12 h后, 更换培养基. 再培养24 h, 收集细胞并裂解, 3500 r/min离心收集上清, 检测上清荧光素酶活性. 以海肾荧光素酶活性为内参, 计算萤火虫荧光素酶活性.

统计学处理 SPSS 22.0软件进行统计分析. 计量资料以mean±SD表示. 两组间比较用独立样本t检验; 多组间比较用单因素方差分析, 进一步两两比较用SNK-q检验. 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 LINC02418和miR-940在肝癌组织中的表达 如表1所示, 肝癌组织中LINC02418表达高于癌旁组织($P < 0.05$), 而miR-940表达低于癌旁组织($P < 0.05$).

2.2 下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移和侵袭的影响 如图1和表2所示, 转染si-LINC02418后, HCCLM3细胞中LINC02418表达水平明显降低($P < 0.05$), HCCLM3细胞活性、迁移数和侵袭数降低($P < 0.05$), 同时, 与细胞增殖、迁移和侵袭相关的蛋白CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达降低($P < 0.05$), 而p21表达升高($P < 0.05$).

2.3 下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞凋亡的影响 如图2和表3所示, 转染si-LINC02418后, HCCLM3细胞凋亡率升高($P < 0.05$), Bax蛋白表达升高($P < 0.05$), 而Bcl-2蛋白表达降低($P < 0.05$).

2.4 上调miR-940对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响 如图3、图4、表4和表5所示, 转染miR-940 mimics后, HCCLM3细胞活性、迁移数、侵袭数降低($P < 0.05$), 细胞凋亡率升高($P < 0.05$), 且与增殖、迁移、侵袭及凋亡相关的蛋白CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2表达降低($P < 0.05$), 而p21和Bax表达升高($P < 0.05$).

2.5 LINC02418靶向调控miR-940的表达 LINC02418与miR-940的核苷酸序列结合位点, 见图5A. 共转染WT-LINC02418与miR-940 mimics的细胞荧光素酶活性低

表 1 LINC02418和miR-940在肝癌组织中的表达(mean ± SD, n = 25)

分组	LINC02418	miR-940
癌旁组织	1.01 ± 0.06	1.00 ± 0.05
肝癌组织	3.41 ± 0.34 ^a	0.44 ± 0.04 ^a

^a $P < 0.05$, 与癌旁组织比较.

于共转染WT-LINC02418与miR-NC的细胞(0.42 ± 0.04 比 1.00 ± 0.09 , $P < 0.05$), 但共转染MUT-LINC02418与miR-940 mimics的细胞荧光素酶活性与共转染WT-LINC02418与miR-NC的细胞荧光素酶活性无显著差异(0.99 ± 0.09 比 0.97 ± 0.08 , $P > 0.05$), 见图5B. pcDNA-LINC02418组细胞中miR-940表达水平低于pcDNA组(0.41 ± 0.04 比 1.00 ± 0.07 , $P < 0.05$), si-LINC02418组细胞中miR-940表达水平高于si-NC组(2.78 ± 0.27 比 1.01 ± 0.08 , $P < 0.05$), 见图5C.

2.6 下调miR-940逆转了下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的作用 如图6、图7、表6和表7所示, 与共转染si-LINC02418与anti-miR-NC的细胞比较, 共转染si-LINC02418与anti-miR-940的HCCLM3细胞活性、迁移数、侵袭数升高($P < 0.05$), 细胞凋亡率降低($P < 0.05$), 且CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2蛋白表达升高($P < 0.05$), 而p21和Bax蛋白表达降低($P < 0.05$).

3 讨论

lncRNA是真核生物体内广泛存在的长度超过200个核苷酸的小分子非编码RNA, 在肿瘤的发生发展中起重要调控作用. 研究已显示, 多个lncRNA在肝癌中异常表达, 参与肝癌的发生发展. Li等^[10]研究显示, lncRNA HCG11在肝癌组织中表达升高, 其高表达与患者预后呈负相关, 其通过下调miR-26a-5p表达并促进自噬相关蛋白-12(ATG12)表达来促进肝癌细胞增殖、转移及鼠异种植肿瘤的生长, 可能是治疗肝癌的潜在治疗靶标. Zhuang等^[11]研究显示, lncRNA CDKN2B-AS1在肝癌中的表达明显高于正常组织, 其高表达与患者总生存期、肿瘤大小和TNM分期密切相关, 过表达CDKN2B-AS1可促进肝癌细胞增殖. Sun等^[12]研究显示, 与邻近的正常组织相比, lncRNA FER1L4在肝癌组织中表达较低, 上调其表达可抑制体外肝癌细胞增殖及体内肝癌肿瘤生长, 其可能是肝癌的有效治疗靶标. Sheng等^[13]研究显示, lncRNA RGMB-AS1在肝癌组织和细胞系中的表达明显降低, 上调lncRNA RGMB-AS1可明显减弱肝癌细胞的恶性生物学行为, 其在肝癌中具有抗癌作用. 这些研究

表 2 下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	LINC02418	OD 值(450 nm)			迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
		24 h	48 h	72 h						
si-NC	1.00 ± 0.06	0.67 ± 0.06	1.24 ± 0.11	1.57 ± 0.13	125.33 ± 9.84	108.65 ± 10.11	0.59 ± 0.05	0.28 ± 0.03	0.72 ± 0.07	0.81 ± 0.07
si-LINC02418	0.41 ± 0.04 ^a	0.52 ± 0.05 ^a	0.71 ± 0.07 ^a	0.95 ± 0.09 ^a	61.25 ± 6.35 ^a	53.45 ± 4.98 ^a	0.16 ± 0.02 ^a	0.69 ± 0.06 ^a	0.30 ± 0.03 ^a	0.36 ± 0.03 ^a

^aP < 0.05, 与si-NC组比较.

表 3 下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	凋亡率(%)	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
si-NC	6.58 ± 0.66	0.65 ± 0.06	0.32 ± 0.03
si-LINC02418	23.14 ± 2.38 ^a	0.23 ± 0.03 ^a	0.78 ± 0.07 ^a

^aP < 0.05, 与si-NC组比较.

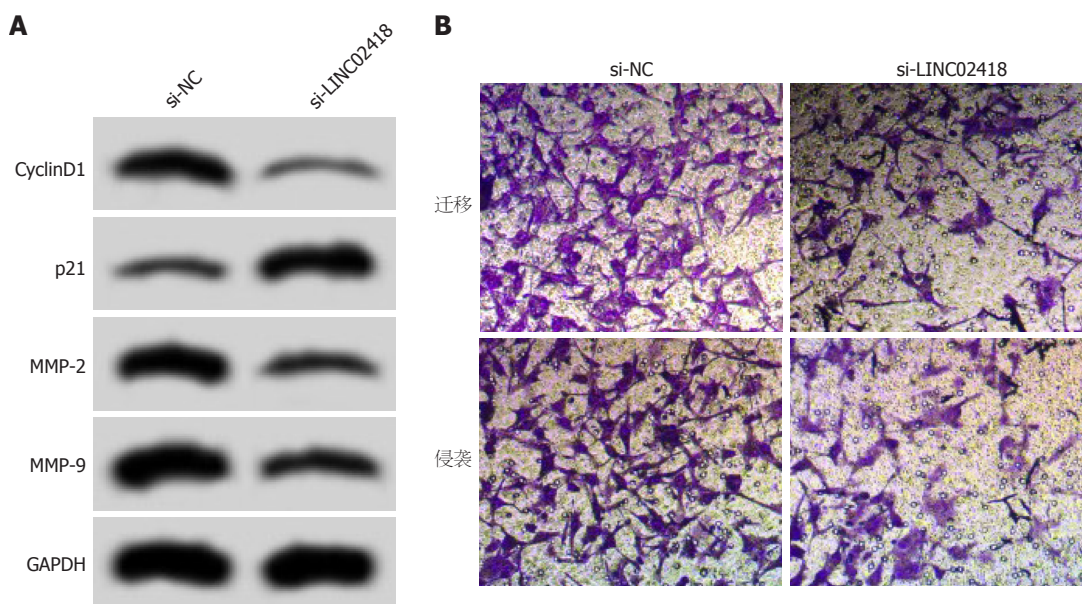


图 1 下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 下调LINC02418后HCCLM3细胞中CyclinD1、p21、MMP-2和MMP-9蛋白表达; B: 下调LINC02418后HCCLM3细胞迁移和侵袭.

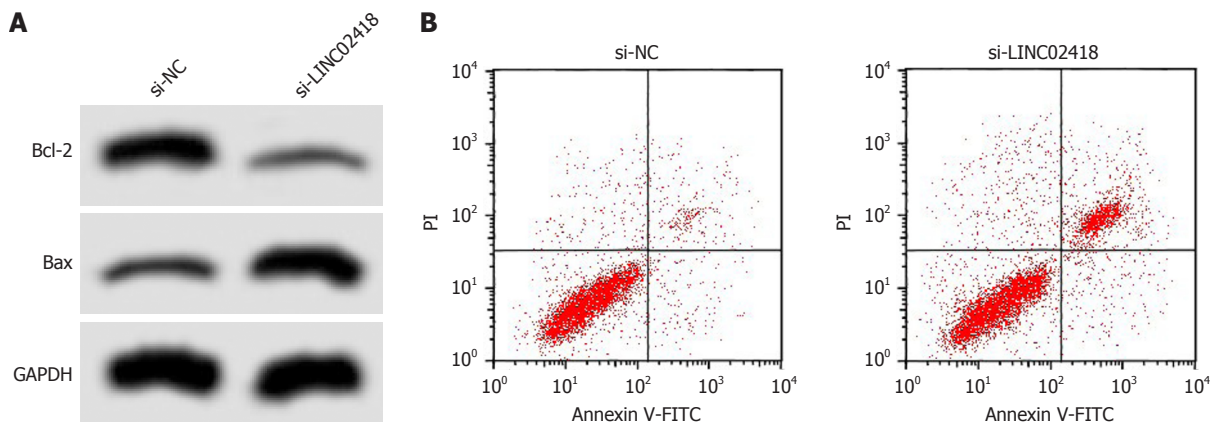


图 2 下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞凋亡的影响. A: 下调LINC02418后HCCLM3细胞中Bcl-2和Bax蛋白表达; B: 下调LINC02418后HCCLM3细胞凋亡流式图.

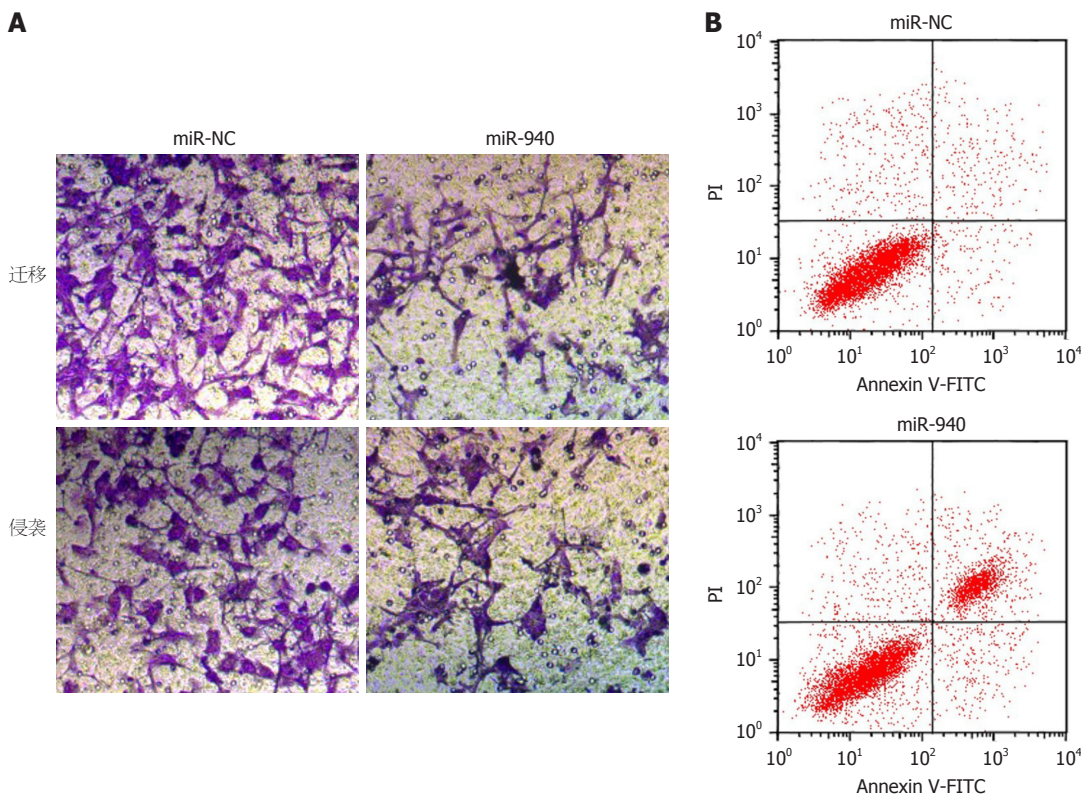


图 3 上调miR-940对肝癌HCCLM3细胞迁移、侵袭和凋亡的影响。A: 上调miR-940后HCCLM3细胞迁移和侵袭情况; B: 上调miR-940后HCCLM3细胞凋亡流式图。

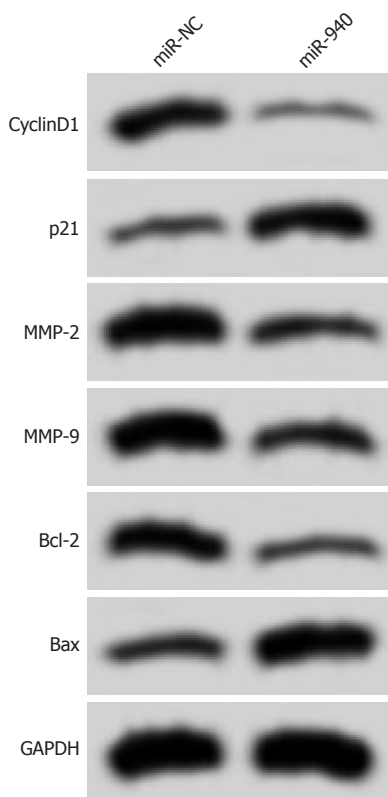


图 4 上调miR-940后HCCLM3细胞中增殖、迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达。

表明不同的lncRNA在肝癌中发挥的作用不同, 探究肝癌中异常表达的lncRNA及其对肝癌发生发展的影响可为肝癌治疗提供新的分子靶标。

作为一种lncRNA, LINC02418参与多种肿瘤发展进程。例如, Tian等^[14]研究显示, LINC02418在结肠癌组织中表达升高, 其高表达与患者预后不良密切相关, 其可靶向miR-34b-5p/Bcl-2轴增强结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭性。本研究以癌旁组织为对照, RT-qPCR检测了肝癌组织中LINC02418表达水平, 结果显示肝癌组织中LINC02418表达水平明显高于癌旁组织, 提示LINC02418可能促进肝癌发生发展。进一步转染LINC02418小干扰RNA至肝癌细胞下调LINC02418表达降低了肝癌细胞的活性、迁移和侵袭数降低, 而凋亡率升高, 说明下调LINC02418可抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡, 提示LINC02418可能是肝癌的潜在治疗靶点。

CyclinD1参与调控细胞周期进程, 可促进细胞周期由G1期向S期转变, 加速细胞周期进程, 促进细胞增殖^[15]。p21是目前已知的肿瘤细胞生长抑制因子, 其表达增加可降低细胞增殖能力。MMP-2和MMP-9参与降解细胞外基质和基底膜, 对肿瘤细胞迁移和侵袭起促进作用^[16]。Bax/Bcl-2参与调控细胞凋亡, 其中Bax表达增加时可形成同源二聚体, 改变细胞线粒体膜通透性,

表 4 上调miR-940对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-940	OD值(450 nm)			迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	凋亡率(%)
		24 h	48 h	72 h			
miR-NC	1.00 ± 0.06	0.64 ± 0.06	1.27 ± 0.12	1.59 ± 0.12	121.21 ± 10.11	109.33 ± 9.87	8.01 ± 0.79
miR-940	2.55 ± 0.25 ^a	0.57 ± 0.05	0.79 ± 0.07 ^a	0.99 ± 0.08 ^a	72.14 ± 7.28 ^a	62.47 ± 6.25 ^a	19.58 ± 1.84 ^a

^aP<0.05, 与miR-NC组比较.

表 5 上调miR-940对肝癌HCCLM3细胞中增殖、迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
miR-NC	0.61 ± 0.06	0.27 ± 0.03	0.73 ± 0.06	0.80 ± 0.03	0.66 ± 0.06	0.31 ± 0.03
miR-940	0.19 ± 0.02 ^a	0.65 ± 0.06 ^a	0.36 ± 0.03 ^a	0.41 ± 0.04 ^a	0.29 ± 0.03 ^a	0.71 ± 0.06 ^a

^aP<0.05, 与miR-NC组比较.

表 6 下调miR-940逆转下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的作用(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-940	OD值(450 nm)			迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	凋亡率(%)
		24 h	48 h	72 h			
si-NC	1.01 ± 0.06	0.65 ± 0.06	1.25 ± 0.11	1.58 ± 0.14	123.25 ± 12.11	107.21 ± 9.98	7.25 ± 0.71
si-LINC02418	2.61 ± 0.26 ^a	0.53 ± 0.04 ^a	0.73 ± 0.06 ^a	0.96 ± 0.07 ^a	64.15 ± 6.41 ^a	56.32 ± 5.61 ^a	22.36 ± 2.17 ^a
si-LINC02418+anti-miR-NC	2.65 ± 0.27	0.51 ± 0.03	0.69 ± 0.05	0.90 ± 0.08	63.21 ± 6.31	54.12 ± 5.44	24.11 ± 2.39
si-LINC02418+anti-miR-940	1.51 ± 0.15 ^c	0.63 ± 0.05 ^c	1.12 ± 0.09 ^c	1.47 ± 0.13 ^c	108.25 ± 10.21 ^c	91.36 ± 8.45 ^c	10.58 ± 1.12 ^c

^aP<0.05, 与si-NC组比较; ^cP<0.05, 与si-LINC02418+anti-miR-NC组比较.

A
 WT-LINC02418 5' uuagacagGGCAAACCGCCUa 3'
 miR-940 3' cucgCCCCGGGACGGa 5'
 MUT-LINC02418 5' uuagacagAUCAAUUCCGUGa 3'

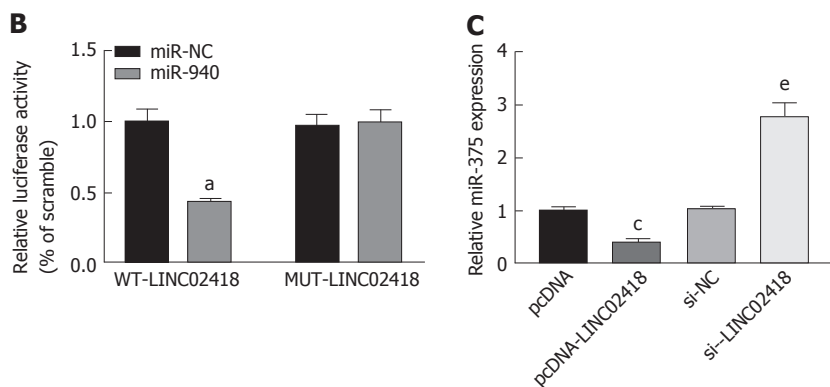


图 5 LINC02418靶向调控miR-940的表达. A: LINC02418的序列中含有与miR-940互补的核苷酸序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: LINC02418调控miR-940表达. ^aP<0.05, 与miR-NC组比较; ^cP<0.05, 与pcDNA组比较; ^eP<0.05, 与si-NC组比较.

引起细胞色素C释放量增加, 导致下游caspases级联反应被激活, 进而引起细胞凋亡; 而Bcl-2是抗凋亡分子, 其表达增加时与Bax形成异源二聚体, 减弱Bax的促调

亡作用^[17]. 本研究显示, 下调LINC02418表达抑制了肝癌细胞中CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2的蛋白表达, 而促进了p21和Bax蛋白表达, 进一步说明LINC02418

表 7 下调miR-940表达逆转了抑制LINC02418表达对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达的作用(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
si-NC	0.60 ± 0.06	0.29 ± 0.03	0.71 ± 0.06	0.82 ± 0.07	0.67 ± 0.06	0.30 ± 0.03
si-LINC02418	0.18 ± 0.02 ^a	0.68 ± 0.06 ^a	0.31 ± 0.03 ^a	0.38 ± 0.03 ^a	0.24 ± 0.03 ^a	0.76 ± 0.07 ^a
si-LINC02418+anti-miR-NC	0.17 ± 0.02	0.69 ± 0.05	0.29 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.77 ± 0.06
si-LINC02418+anti-miR-940	0.49 ± 0.03 ^c	0.37 ± 0.03 ^c	0.60 ± 0.6 ^c	0.69 ± 0.06 ^c	0.56 ± 0.05 ^c	0.41 ± 0.04 ^c

^aP<0.05, 与si-NC组比较; ^cP<0.05, 与si-LINC02418+anti-miR-NC组比较.

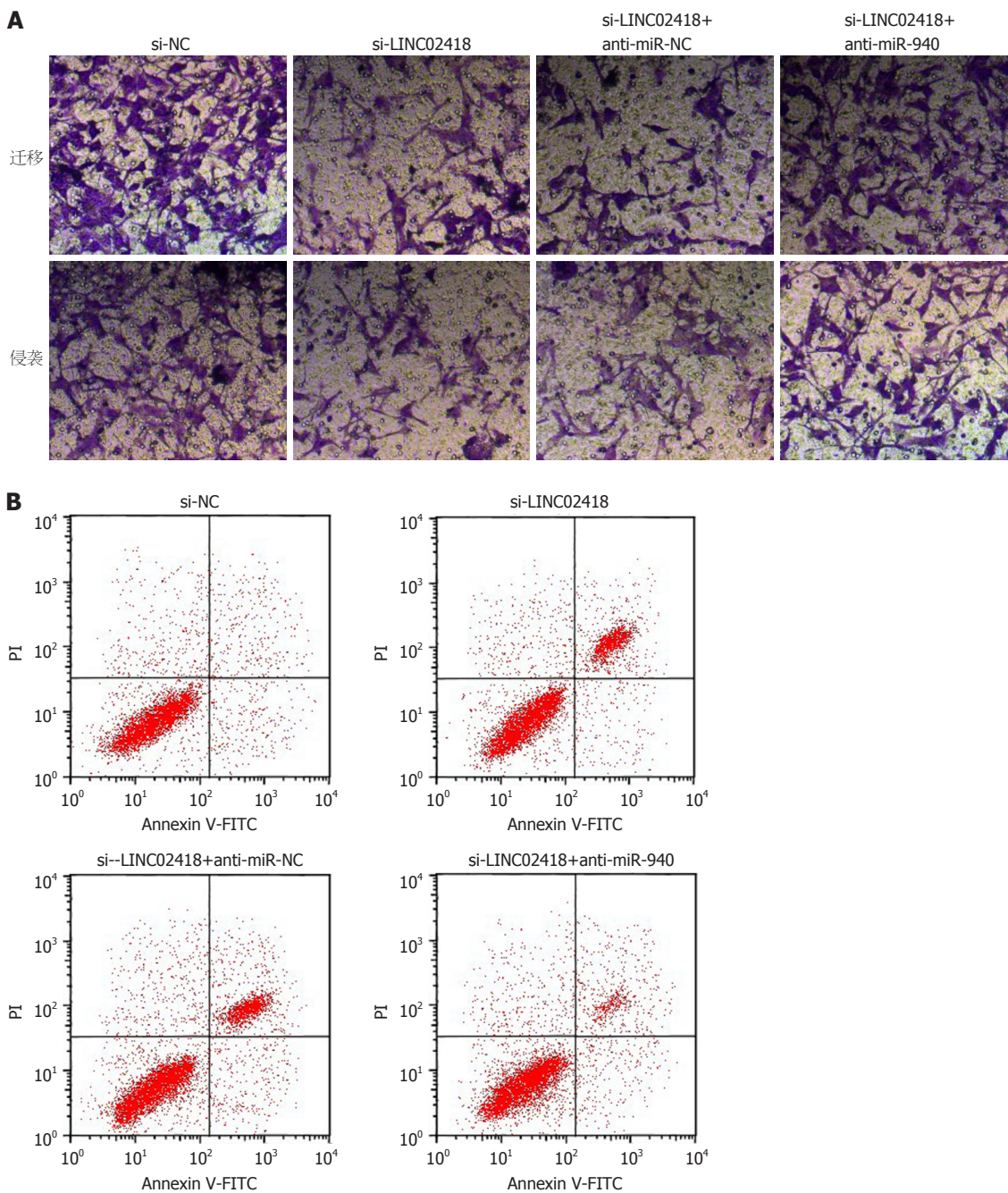


图 6 下调miR-940逆转下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞迁移、侵袭和凋亡的作用. A: 肝癌HCCLM3细胞的迁移侵袭; B: 细胞凋亡流式图.

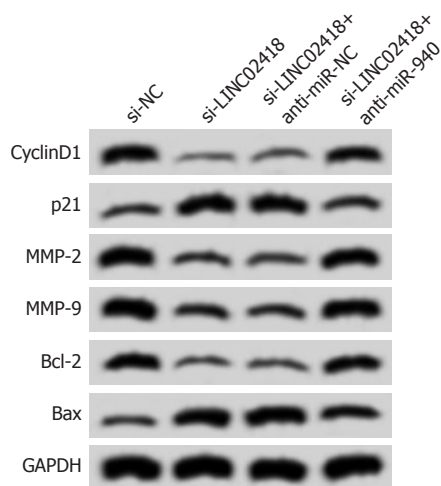


图 7 大鼠下调miR-940逆转下调LINC02418对肝癌HCCCLM3细胞中增殖、迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达。

可能通过直接或间接调控与增殖、凋亡、迁移和侵袭相关蛋白分子的表达来影响肝癌细胞的恶性表型。

lncRNA可靶向结合miRNA, 共同影响肿瘤发生发展^[18]。生物信息学软件预测显示, LINC02418可能与miR-940靶向结合。为了进一步探讨LINC02418影响肝癌细胞恶性生物学行为的作用机制, 本研究利用双荧光素酶报告基因实验和RT-qPCR检测LINC02418对miR-940表达的影响证实了LINC02418靶向结合并负调控miR-940表达。研究显示, miR-940在非小细胞肺癌^[19]、胶质瘤^[20]和乳腺癌^[21]等肿瘤中表达降低, 上调miR-940表达可抑制肿瘤发展进程。本研究显示, miR-940在肝癌组织中表达下调, 上调其表达可有效降低肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 同时加剧肝癌细胞凋亡, 与Yuan等^[22]报道的结果一致, 说明miR-940作为抑癌基因参与肝癌发生发展, 靶向上调其表达可延缓肝癌发展进程。本研究还显示, 下调miR-940表达逆转了下调LINC02418表达对肝癌细胞恶性生物学行为的影响, 进一步说明下调LINC02418表达通过靶向上调miR-940表达来发挥抗肝癌作用。

4 结论

综上所述, LINC02418在肝癌组织中表达明显上调, 下调LINC02418可有效减弱肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并促进肝癌细胞凋亡, 其作用机制与靶向上调miR-940表达有关, LINC02418/miR-940轴可能为肝癌的治疗提供了潜在靶点。但是, 本研究还存在一定的不足之处, 仅在体外细胞层面探讨了LINC02418对肝癌细胞恶性生物学行为的影响及可能机制, 未通过体内裸鼠移植瘤实验验证LINC02418/miR-940轴对肝癌发生发展的影响, 且LINC02418/miR-940轴下游靶基因及信号通路

也还尚未进行探究, 因此, 接下来将利用裸鼠移植瘤实验在体内探究LINC02418对肝癌肿瘤生长的影响及其他可能的作用机制。

文章亮点

实验背景

肝癌发病机制尚未明确, 已有研究显示lncRNA参与调控肝癌细胞恶性表型(增殖、凋亡、迁移和侵袭), 但LINC02418对肝癌细胞恶性表型的影响机制尚未可知。

实验动机

LINC02418在等肿瘤中表达升高, 参与调控肿瘤增殖、迁移和侵袭等恶性表型, 但其对肝癌细胞恶性表型的影响及作用机制尚未可知。LncBase Predicted v.2靶基因预测显示, LINC02418可能靶向结合miR-940。以有报道称, miR-940在肝癌中呈低表达, 上调miR-940可减弱肝癌细胞的活力和侵袭性, 促进细胞凋亡, 且抑制体内肿瘤生长。但LINC02418能否靶向调控miR-940影响肝癌细胞的恶性表型也还未可知。因此, 探究LINC02418对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响及其能否靶向miR-940发挥作用, 以期对肝癌的靶向分子治疗提供新靶点。

实验目标

探究LINC02418对肝癌细胞恶性表型(增殖、迁移、侵袭和凋亡)的影响及其能否靶向miR-940发挥作用, 为肝癌的靶向治疗提供新的分子靶点。

实验方法

RT-qPCR检测肝癌组织和对应癌旁组织中LINC02418和miR-940表达。分别转染LINC02418小干扰RNA、miR-940模拟物至肝癌细胞HCCCLM3, RT-qPCR检测细胞中LINC02418或miR-940表达验证转染效果, CCK-8检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移和侵袭, 流式细胞术检测细胞凋亡, 蛋白印迹法检测细胞中CyclinD1、p21、MMP-2、MMP-9、Bcl-2和Bax蛋白表达。双荧光素酶报告基因实验验证miR-940与LINC02418靶向调控关系。

实验结果

肝癌组织中LINC02418呈高表达, miR-940呈低表达。下调LINC02418或上调miR-940可降低肝细胞活性、迁移和侵袭数及CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2的蛋白表达, 但促进细胞凋亡率及p21和Bax蛋白表达。LINC02418可靶向结合并负调控miR-940, 下调miR-940逆转下调LINC02418对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的抑制作用及凋亡促进作用。

实验结论

肝癌组织中LINC02418表达升高, 下调LINC02418表达可降低肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并加剧肝癌细胞凋亡, 其作用机制可能与靶向上调miR-940表达有关, 为肝癌的靶向分子治疗提供了新的分子靶点。

展望前景

miR-940下游靶基因及信号通路在肝癌发生发展中的作用还未知, 且本研究仅通过体外实验进行了初步探究, 尚需进一步通过裸鼠移植瘤实验在体内验证LINC02418/miR-940轴对肝癌发展的影响。LINC02418/miR-940轴可能为肝癌发生发展的分子机制的阐明提供了新思路并为其治疗提供了新的分子靶点。

5 参考文献

- 1 张怀波, 马荣龙, 张德景. 外源性CC10基因表达对肝癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 360-365 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.06.010]
- 2 王逸超, 赵长久. MicroRNA-21对肿瘤生物学行为的影响及其分子靶向成像与治疗的研究进展. *中华核医学与分子影像杂志* 2018; 38: 362-366 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.015]
- 3 Song W, Mei JZ, Zhang MZ. Long noncoding RNA PlncRNA-1 promotes colorectal cancer cell progression by regulating the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol Res* 2018; 26: 261-268 [DOI: 10.3727/096504017X15031557924132]
- 4 Cai N, Hu L, Xie Y, Gao JH, Zhai W, Wang L, Jin QJ, Qin CY, Qiang R. MiR-17-5p promotes cervical cancer cell proliferation and metastasis by targeting transforming growth factor- β receptor 2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 1899-1906 [DOI: 10.26355/eurev_201804_14712]
- 5 Zhao W, Geng D, Li S, Chen Z, Sun M. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer. *Cancer Med* 2018; 7: 842-855 [PMID: 29473328 DOI: 10.1002/cam4.1353]
- 6 Han B. LncRNA LINC02418 regulates proliferation and apoptosis of non-small cell lung cancer cells by regulating miR-4677-3p/SEC61G. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 10354-10362 [DOI: 10.26355/eurev_201912_19673]
- 7 Wang T, Zhai R, Lv X, Wang K, Xu J. LINC02418 promotes malignant behaviors in lung adenocarcinoma cells by sponging miR-4677-3p to upregulate KNL1 expression. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 217 [PMID: 32795273 DOI: 10.1186/s12890-020-01229-0]
- 8 Zhao Y, Du T, Du L, Li P, Li J, Duan W, Wang Y, Wang C. Long noncoding RNA LINC02418 regulates MELK expression by acting as a ceRNA and may serve as a diagnostic marker for colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 568 [PMID: 31358735 DOI: 10.1038/s41419-019-1804-x]
- 9 Ding D, Zhang Y, Yang R, Wang X, Ji G, Huo L, Shao Z, Li X. miR-940 Suppresses Tumor Cell Invasion and Migration via Regulation of CXCR2 in Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7618342 [PMID: 27807540 DOI: 10.1155/2016/7618342]
- 10 Li ML, Zhang Y, Ma LT. LncRNA HCG11 accelerates the

- progression of hepatocellular carcinoma via miR-26a-5p/ATG12 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 10708-10720 [DOI: 10.26355/eurev_201912_19771]
- 11 Zhuang H, Cao G, Kou C, Li D. Overexpressed lncRNA CDKN2B-AS1 is an independent prognostic factor for liver cancer and promotes its proliferation. *J BUON* 2019; 24: 1441-1448 [PMID: 31646789]
- 12 Sun X, Zheng G, Li C, Liu C. Long non-coding RNA Fer-1-like family member 4 suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation by regulating PTEN in vitro and in vivo. *Mol Med Rep* 2019; 19: 685-692 [PMID: 30431133 DOI: 10.3892/mmr.2018.9629]
- 13 Sheng N, Li Y, Qian R, Li Y. The clinical significance and biological function of lncRNA RGMb-AS1 in hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2018; 98: 577-584 [PMID: 29288973 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.067]
- 14 Tian J, Cui P, Li Y, Yao X, Wu X, Wang Z, Li C. LINC02418 promotes colon cancer progression by suppressing apoptosis via interaction with miR-34b-5p/BCL2 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 460 [PMID: 32973404 DOI: 10.1186/s12935-020-01530-2]
- 15 Xi X, Teng M, Zhang L, Xia L, Chen J, Cui Z. MicroRNA-204-3p represses colon cancer cells proliferation, migration, and invasion by targeting HMGA2. *J Cell Physiol* 2020; 235: 1330-1338 [PMID: 31286521 DOI: 10.1002/jcp.29050]
- 16 Alrehaili AA, Gharib AF, Karam RA, Alhakami RA, El Sawy WH, Abd Elrahman TM. Clinical significance of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as biomarkers for tumor expression in breast cancer patients in Egypt. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 1153-1160 [PMID: 31820313 DOI: 10.1007/s11033-019-05216-5]
- 17 Katifelis H, Lyberopoulou A, Mukha I, Vityuk N, Grodzyuk G, Theodoropoulos GE, Efstathopoulos EP, Gazouli M. Ag/Au bimetallic nanoparticles induce apoptosis in human cancer cell lines via P53, CASPASE-3 and BAX/BCL-2 pathways. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018; 46: S389-S398 [PMID: 30371113 DOI: 10.1080/21691401.2018.1495645]
- 18 Wang YG, Liu J, Shi M, Chen FX. LncRNA DGCR5 represses the development of hepatocellular carcinoma by targeting the miR-346/KLF14 axis. *J Cell Physiol* 2018; 234: 572-580 [PMID: 30216442 DOI: 10.1002/jcp.26779]
- 19 Jiang K, Zhao T, Shen M, Zhang F, Duan S, Lei Z, Chen Y. MiR-940 inhibits TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and cell invasion by targeting Snail in non-small cell lung cancer. *J Cancer* 2019; 10: 2735-2744 [PMID: 31258781 DOI: 10.7150/jca.31800]
- 20 Xu T, Zhang K, Shi J, Huang B, Wang X, Qian K, Ma T, Qian T, Song Z, Li L. MicroRNA-940 inhibits glioma progression by blocking mitochondrial folate metabolism through targeting of MTHFD2. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 250-269 [PMID: 30906627]
- 21 Liu W, Xu Y, Guan H, Meng H. Clinical potential of miR-940 as a diagnostic and prognostic biomarker in breast cancer patients. *Cancer Biomark* 2018; 22: 487-493 [PMID: 29843213 DOI: 10.3233/CBM-171124]
- 22 Yuan B, Liang Y, Wang D, Luo F. MiR-940 inhibits hepatocellular carcinoma growth and correlates with prognosis of hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2015; 106: 819-824 [PMID: 25940592 DOI: 10.1111/cas.12688]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的前瞻性研究

岳春艳, 彭一, 高春斌, 张贵山, 张芳, 董陆玲

岳春艳, 彭一, 高春斌, 张贵山, 董陆玲, 张家口市第一医院内分泌一科
河北省张家口市 075000

张芳, 张家口市第一医院体检中心 河北省张家口市 075000

岳春艳, 硕士研究生, 主治医师, 甲状腺疾病的临床研究.

基金项目: 张家口市重点研发计划项目, No. 1921097D.

作者贡献分布: 岳春艳与董陆玲对此文所作贡献均等; 此课题由岳春艳、董陆玲、张贵山及张芳设计; 研究过程由彭一、高春斌、张贵山及张芳操作完成; 数据分析由岳春艳、彭一及高春斌完成; 本论文写作由岳春艳、彭一及董陆玲完成.

通讯作者: 董陆玲, 主任医师, 075000, 河北省张家口市桥西区礼拜寺巷6号, 张家口市第一医院内分泌科. dongluling0@163.com

收稿日期: 2020-10-23

修回日期: 2020-11-17

接受日期: 2020-12-21

在线出版日期: 2021-01-28

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis: A prospective study

Chun-Yan Yue, Yi Peng, Chun-Bin Gao, Gui-Shan Zhang, Fang Zhang, Lu-Ling Dong

Chun-Yan Yue, Yi Peng, Chun-Bin Gao, Gui-Shan Zhang, Lu-Ling Dong, Department of Endocrinology, The First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Fang Zhang, Physical Examination Center, The First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Supported by: Zhangjiakou Key Research and Development Projects, No. 1921097D.

Corresponding author: Lu-Ling Dong, Chief Physician, Department of Endocrinology, The First Hospital of Zhangjiakou, No. 6 Libaisi Alley, Qiaoxi District, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China. dongluling0@163.com

Received: 2020-10-23

Revised: 2020-11-17

Accepted: 2020-12-21

Published online: 2021-01-28

Abstract

BACKGROUND

Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune disease, the incidence of which is increasing year by year, but its etiology and pathogenesis are not very clear. The relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and Hashimoto's thyroiditis is a current research hotspot, but whether patients with Hashimoto's thyroiditis should undergo routine screening and eradication of *H. pylori* remains unclear.

AIM

To investigate the relationship between *H. pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis, and to prospectively investigate the benefit of *H. pylori* eradication in Hashimoto's thyroiditis, in order to provide a reference for the early screening and eradication of *H. pylori* in patients with Hashimoto's thyroiditis.

METHODS

A total of 300 Hashimoto's thyroiditis patients with normal thyroid function who first visited the Thyroid Engineering and Technical Treatment Center of our hospital from January to December 2018 were randomly included. Another 300 matched healthy people from the physical examination center were selected as a control group. Thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroid globulin antibody (TGAb), and thyroid function were determined by chemiluminescence. *H. pylori* infection was detected by C-13 urea breath test. The prevalence of Hashimoto's thyroiditis was compared between *H. pylori* infected and non-infected patients. Titers of TPOAb and TGAb between *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative patients in the Hashimoto's thyroiditis group were also compared. *H. pylori*-positive Hashimoto's thyroiditis patients were

randomly divided into a treatment subgroup and non-treatment subgroup; the treatment subgroup received anti-*H. pylori* treatment, and the non-treatment subgroup did not receive anti-*H. pylori* treatment. The C13-urea breath test was reviewed 1 mo after the treatment to assess the success of the eradication therapy. The titers of TPOAb and TGAb in the two subgroups were measured at 6 and 12 mo after treatment and compared with those before treatment.

RESULTS

The prevalence of Hashimoto's thyroiditis in the *H. pylori*-positive group was 64.67% (194/300), which was significantly higher than that of the *H. pylori*-negative group [35.33% (106/300), $P < 0.05$]. In the Hashimoto's thyroiditis group, TPOAb and TGAb were significantly higher in *H. pylori*-positive patients than in *H. pylori*-negative patients. After the eradication of *H. pylori* in the treatment group, the titers of TPOAb and TGAb decreased significantly ($P < 0.05$), while the titers did not change significantly in the non-treatment subgroup.

CONCLUSION

The infection rate of *H. pylori* is higher in patients with Hashimoto's thyroiditis. *H. pylori* infection can increase TPOAb and TGAb titers in patients with Hashimoto's thyroiditis. Eradication of *H. pylori* significantly reduces TPOAb and TGAb titers in Hashimoto's thyroiditis. Early routine screening for *H. pylori* infection and aggressive eradication are recommended for patients with Hashimoto's thyroiditis.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Hashimoto's thyroiditis; Thyroid peroxidase antibody; Thyroid globulin antibody

Citation: Yue CY, Peng Y, Gao CB, Zhang GS, Zhang F, Dong LL. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis: A prospective study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 75-80

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/75.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.75>

摘要

背景

桥本甲状腺炎是最常见的自身免疫性疾病, 发病率逐年增高, 但其病因及发病机制尚不十分清楚。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与桥本甲状腺炎的关系是当前研究热点, 但桥本甲状腺炎患者是否应常规筛查并根除*H. pylori*尚不清楚。

目的

探讨*H. pylori*感染与桥本甲状腺炎的关系, 并前瞻性

研究桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*是否获益。为桥本甲状腺炎患者早期是否应积极筛查并根除*H. pylori*提供参考。

方法

随机纳入2018-01/2018-12我院甲状腺工程技术诊疗中心首次就诊的甲功正常的桥本甲状腺炎患者300例, 另选取体检中心300例与之匹配的健康人群作为对照组。用化学发光法对两组进行甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)及甲状腺功能的测定。碳13尿素呼气试验检测*H. pylori*感染。(1)比较*H. pylori*感染和未感染者桥本甲状腺炎的患病率;(2)桥本甲状腺炎组, 比较*H. pylori*阳性和阴性者TPOAb和TGAb的滴度;(3)将*H. pylori*阳性的桥本甲状腺炎患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组予抗*H. pylori*治疗, 对照组不予治疗。治疗结束1 mo后复查碳13尿素呼气试验评估根除治疗是否成功。在完成治疗后6 mo、12 mo, 再测定两组TPOAb和TGAb滴度并与治疗前比较。

结果

*H. pylori*阳性组桥本甲状腺炎患病率64.67%(194/300), *H. pylori*阴性组桥本甲状腺炎患病率35.33%(106/300), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 桥本甲状腺炎患者中, *H. pylori*感染者TPOAb和TGAb显著高于*H. pylori*阴性者。治疗组根除*H. pylori*后, 其TPOAb和TGAb的滴度较治疗前明显下降($P < 0.05$), 而对照组变化不大。

结论

*H. pylori*感染者桥本甲状腺炎患病率升高。*H. pylori*感染可使桥本甲状腺炎患者TPOAb和TGAb滴度升高。根除*H. pylori*可显著降低桥本甲状腺炎患者TPOAb和TGAb滴度。桥本甲状腺炎患者建议早期常规筛查*H. pylori*感染并积极根除。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 桥本甲状腺炎; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体

核心提要: 桥本甲状腺炎是最常见的自身免疫性疾病, 发病率逐年增高, 是甲状腺功能减退最常见原因。目前研究发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染可能促进桥本甲状腺炎的发生发展, 但桥本甲状腺炎是否应常规筛查并根除*H. pylori*尚不清楚。

文献来源: 岳春艳, 彭一, 高春斌, 张贵山, 张芳, 董陆玲. 幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的前瞻性研究. *世界华人消化杂志* 2021; 29(2): 75-80

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/75.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.75>

0 引言

桥本甲状腺炎是临床上最常见的自身免疫性甲状腺疾病亚型, 是甲状腺慢性炎症反应. 近年来发病率逐年上升, 不仅是导致甲状腺功能减退的主要原因, 且显著增加甲状腺癌(尤其是乳头状癌)^[1,2]和恶性淋巴瘤^[3]的发生风险. 桥本甲状腺炎早期甲功正常, 仅表现为甲状腺弥漫性肿大, 对自身抗原产生反应生成甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb), 淋巴细胞和浆细胞浸润甲状腺组织从而对其破坏, 致使甲状腺功能紊乱. 甲功异常前临床上无明确治疗手段, 无可降低这两种抗体的药物, 大概50%最终发展为甲减. 国际研究发现桥本甲状腺炎患者幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率升高^[4,5], 且*H. pylori*阳性者TPOAb、TGAb滴度升高^[6]. 从而推测*H. pylori*感染可能在桥本甲状腺炎的发生发展中起促进作用, 但关于桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*是否获益的研究较少. 且桥本甲状腺炎患者是否应常规筛查*H. pylori*并积极根除尚不清楚. 故本研究对桥本甲状腺炎与*H. pylori*感染的关系进行探讨, 并前瞻性研究根除*H. pylori*是否对桥本甲状腺炎患者有益.

1 材料和方法

1.1 材料 从2018-01/2018-12我院甲状腺工程技术诊疗中心首次就诊的甲功正常的桥本甲状腺炎患者以及此间首次就诊的甲功正常的非桥本甲状腺炎患者, 采用随机数表法随机各纳入300例, 两组年龄18-70岁, 平均51.3岁±13.7岁. 通过询问病史及化验检查保证两组人群性别、年龄、经济及身体状况相近, 两组人群均无消化系统疾病及症状, 无严重心肝肺肾疾病、感染、糖尿病、肿瘤及自身免疫性疾病, 无妊娠, 未哺乳, 近3 mo未服用质子泵抑制剂及抗生素. 所有入组成员事先均认真阅读并签署知情同意书, 研究方案经张家口市第一医院医学伦理委员会批准.

诊断标准: 桥本甲状腺炎: (1)超声证实甲状腺弥漫性肿大、尤其是峡部, 只要血清TPOAb或TGAb阳性即可. (2)甲状腺无明显肿大, 需连续2次TPOAb或TGAb结果高于60%正常值. 或经细针穿刺病理证实; *H. pylori*感染: 清晨空腹, HCBT-01型呼气试验测试仪筛查碳13尿素呼气试验, 判断值 $\geq(4.0 \pm 0.4)$ 为阳性; 所有研究对象均空腹抽血, 美国西门子公司生产的全自动化学发光免疫分析仪ADVIACentaur XP及相应的试剂盒检测TPOAb、TGAb及甲状腺功能. TPOAb >100 U/mL、TGAb >60 U/mL为阳性.

1.2 方法 所有研究对象均查碳13尿素呼气试验, 比较*H. pylori*阳性和阴性者桥本甲状腺炎患病率的差

异; 桥本甲状腺炎组, 比较*H. pylori*感染者与未感染者TPOAb、TGAb滴度有无差异; *H. pylori*阳性的桥本甲状腺炎患者随机分为治疗组和对照组. 治疗组给予根除*H. pylori*(阿莫西林1000 mg、克拉霉素500 mg、兰索拉唑20 mg、枸橼酸铋钾 220 mg, 均为2/d, 14 d)^[7]. 治疗结束1 mo后复查碳13尿素呼气试验评估*H. pylori*是否根除. 对照组不治疗.*H. pylori*治疗组和对照组均于治疗结束后6 mo、12 mo复查碳13尿素呼气试验及TPOAb、TGAb, 并与治疗前比较.

统计学处理 用SPSS 22.0软件对数据进行分析, 计数资料用百分比, 正态分布的连续性变量用mean±SD, 偏态分布则以中位数±四分位数间距表示. 数据比较用*t*检验和 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *H. pylori*阳性和阴性者桥本甲状腺炎患病率的比较 *H. pylori*阳性组桥本甲状腺炎患病率64.67%(194/300), *H. pylori*阴性组桥本甲状腺炎患病率35.33%(106/300), 差异有统计学意义($P<0.05$) (表1).

2.2 *H. pylori*阳性的桥本甲状腺炎患者甲状腺抗体升高 桥本甲状腺炎患者中, *H. pylori*感染者TPOAb和TGAb显著高于*H. pylori*阴性者(表2).

2.3 桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可降低TPOAb、TGAb滴度 194例*H. pylori*阳性的桥本甲状腺炎患者随机分为治疗组和对照组, 每组97例. 治疗组1 mo后复查碳13尿素呼气试验, 94例*H. pylori*转阴, 3例*H. pylori*仍为阳性. 治疗结束后6 mo、12 mo所有研究对象均复查13尿素呼气试验、TPOAb、TGAb, 治疗组94例*H. pylori*持续阴性, 对照组97例*H. pylori*仍为阳性. 治疗组甲状腺抗体滴度较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义, 而对对照组前后比较无明显变化(表3).

3 讨论

桥本甲状腺炎是最常见的器官特异性自身免疫性疾病之一, 淋巴细胞浸润甲状腺组织并逐渐破坏与细胞毒性T细胞相关的腺体, 产生各种次级多克隆甲状腺自身抗体, 主要是TPOAb和TGAb, 逐渐出现甲状腺功能紊乱. 世界范围内发病率约5%, 30-55岁高发, 且随年龄增长, 患病率增高^[8]. 白色人种发病率明显高于黑人、高加索人和亚洲人, 这个区别可能是遗传和环境因素作用的结果, 女性发病率是男性的4-10倍^[9]. 其病因和发病机制复杂, 免疫功能缺陷的遗传易感者暴露于环境诱发因素下更容易致病, 但确切机制尚不清楚^[10]. 近几十年桥本甲状腺炎的发病率迅速上升, 如此迅速的变化显然不是任何遗传易感性方面转变的结果, 可以明确肯定环境因素在桥本甲状腺炎发病机制中所起的直接或后天作

表 1 幽门螺杆菌阳性和阴性者桥本甲状腺炎患病率的比较

	桥本甲状腺炎(<i>n</i> = 300)	非桥本甲状腺炎(<i>n</i> = 300)
<i>H. pylori</i> 阳性	194	118
<i>H. pylori</i> 阴性	106	182

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 2 桥本甲状腺炎患者幽门螺杆菌感染对甲状腺抗体的影响

	<i>H. pylori</i> 阳性 (<i>n</i> = 194)	<i>H. pylori</i> 阴性 (<i>n</i> = 106)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> 值
TPOAb (U/mL)	548.3 ± 69.2 (<i>n</i> = 110)	475.4 ± 63.5 (<i>n</i> = 74)	<i>t</i> = 7.240	<0.01
TGAb (U/mL)	209.4 ± 37.1 (<i>n</i> = 146)	183.2 ± 29.4 (<i>n</i> = 92)	<i>t</i> = 5.687	<0.01
TPOAb (>1300 U/mL)	84(43.30%)	32(30.19%)	χ^2 = 4.968	<0.05
TGAb (>500 U/mL)	48(24.74%)	14(13.21%)	χ^2 = 5.563	<0.05

H. pylori: 幽门螺杆菌. TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TGAb: 甲状腺球蛋白抗体.

用. 碘过量、硒缺乏、铁缺乏、维生素D缺乏、吸烟、酗酒、精神压力大、妊娠、药物(细胞因子, 尤其是干扰素- α 、酪氨酸激酶抑制剂、免疫调节剂)、辐射、生活在石油化工厂附近或暴露于农药环境中是主要环境致病因素^[11,12]. 除此之外, 病毒和细菌感染也可通过一系列不同机制诱导甲状腺自身免疫, 如自我抗原的诱导修饰, 模仿自我分子, 诱导多克隆T细胞活化, 形成免疫复合物, 诱导主要组织相容性复合体分子表达关于甲状腺上皮细胞表型, 从而促进桥本甲状腺炎发病^[13]. *H. pylori*是寄生于人体胃肠粘膜上皮细胞的世界范围内最常见的慢性感染细菌之一, 我国城市感染率约47%, 农村约66%, 总体感染率50%左右^[14]. *H. pylori*不仅导致各种胃肠疾病, 还与多种胃肠外自身免疫性疾病密切相关^[15].

目前*H. pylori*感染与的桥本甲状腺炎关系已成为国际研究热点. 2013年Shi等^[16]第一次通过Meta分析证明桥本甲状腺炎患者*H. pylori*感染率升高. 2017年Hou等^[17]再次通过系统评价发现自身免疫性甲状腺疾病(包括Graves病和桥本甲状腺炎)*H. pylori*感染均高于普通人群. Arslan等^[18]的研究纳入78例*H. pylori*阳性和与之匹配的78例*H. pylori*阴性者进行病例对照研究, 发现*H. pylori*阳性者桥本甲状腺炎的患病率明显高于*H. pylori*阴性者, 且TPOAb滴度及甲状腺体积均明显高于*H. pylori*阴性者. Hamid等^[19]研究发现桥本甲状腺炎患者*H. pylori*感染率升高, 且*H. pylori*-IgG抗体和TPOAb滴度成正相关. 汪茂荣等^[20]将125例自身免疫性甲状腺炎患者随机分为*H. pylori*根除组及不治疗组, 治疗结束5 mo后复查甲状腺抗体, 发现根除组TPOAb和TGAb的滴度较治疗前均有明显下降, 而不治疗组保持不变, 与本次研究结果

一致. 赵艳红等^[21]将150例桥本甲状腺炎患者随机分为抗*H. pylori*治疗组和观察组, 4 mo后复查治疗组TPOAb和TGAb的滴度明显下降. 本次研究发现桥本甲状腺炎患者*H. pylori*感染率明显高于对照组, 且在桥本甲状腺炎患者中, *H. pylori*感染者TPOAb和TGAb滴度显著高于*H. pylori*阴性者. 根除*H. pylori*后6 mo、12 mo复查TPOAb、TGAb, 较治疗前均明显下降, 而对照组无明显变化, 提示*H. pylori*感染与TPOAb、TGAb升高有关, 根除*H. pylori*可有效降低TPOAb、TGAb滴度, 从而可能延缓桥本甲状腺炎的进展或预防其发病. 本次前瞻性研究将样本例数扩大至194例, 在根除*H. pylori*治疗后的6 mo、12 mo进行追踪随访, 发现根除*H. pylori*后TPOAb和TGAb的滴度下降具有稳定性, 进一步证明*H. pylori*感染可能在桥本甲状腺炎的发生发展过程中起促进作用.

其机制可能包括: (1)*H. pylori*感染是一种慢性持续感染, 可激活自身免疫炎症反应; (2)胃和甲状腺共同起源于前肠; (3)在桥本甲状腺炎患者中, 淋巴细胞浸润甲状腺形成淋巴样组织, 如同*H. pylori*感染人群胃粘膜中观察到的; (4)甲状腺淋巴组织具有与胃粘膜相关淋巴组织感染*H. pylori*的共同特征; (5)*H. pylori*和甲状腺滤泡细胞存在相似的分子抗原, 在抗*H. pylori*抗体和甲状腺滤泡细胞间存在交叉过敏反应^[22].

目前看来桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*可明显降低TPOAb和TGAb滴度. 从桥本甲状腺炎的角度出发, 患者是获益的. 目前我国*H. pylori*感染率仍很高(约50%), 建议所有桥本甲状腺炎患者均应早期积极筛查*H. pylori*感染, 不论有无消化道症状, 均应启动抗感染治疗, 或许有望改善桥本甲状腺炎的预后, 延缓桥本甲状腺炎患者

表 3 治疗组与对照组治疗前后甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体滴度变化

组别	TPOAb (U/ml)			TGAb (U/ml)		
	治疗前	治疗后6 mo	治疗后12 mo	治疗前	治疗后6 mo	治疗后12 mo
治疗组(<i>n</i> = 94)	580.1 ± 72.5	456.2 ± 54.8 ^a	413.5 ± 60.1 ^b	268.4 ± 44.2	167.6 ± 36.1 ^a	175.3 ± 40.6 ^d
对照组(<i>n</i> = 97)	564.8 ± 68.7	576.5 ± 64.2	554.3 ± 63.2	275.6 ± 45.8	266.5 ± 44.7	279.5 ± 50.4

治疗后6 mo vs 治疗前, ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01; 治疗后12 mo vs 治疗前, ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01, vs 治疗前. TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TGAb: 甲状腺球蛋白抗体.

进展至甲状腺功能减退. 但本次研究针对年龄18-70岁桥本甲状腺炎患者. 儿童*H. pylori*感染有一定自发清除率, 根除后再感染率也可能高于成人, 且儿童抗菌药物选择余地小, 对药物不良反应耐受性低. 年龄>70岁的老年人对根除*H. pylori*药物的耐受性下降, 发生药物不良反应的风险增加, 根除*H. pylori*的获益-风险因各人身体状况而不同, 需个体化的综合评估. 且儿童和老年人胃肠道微生态群不成熟, 根除*H. pylori*治疗可能导致菌群失调, 可能得不偿失. 所以年龄小于18岁或大于70岁患者尚不建议积极筛查和根除*H. pylori*.

本研究会继续扩大样本量, 延长随访时间, 观察根除*H. pylori*是否能延缓桥本甲状腺炎患者进展至甲状腺功能减退. 并追踪随访对照组*H. pylori*阳性和阴性者, 在未来5年或10年桥本甲状腺炎的发病率是否存在差异, 从而证实*H. pylori*感染是否为促使桥本甲状腺炎发病和进展的主要危险因素, 为普通人群是否均应积极筛查并根除*H. pylori*提供参考.

4 结论

*H. pylori*感染者桥本甲状腺炎患病率升高. *H. pylori*感染可使桥本甲状腺炎患者TPOAb和TGAb滴度升高. 根除*H. pylori*感染可显著降低桥本甲状腺炎患者TPOAb和TGAb滴度. 建议桥本甲状腺炎患者早期常规筛查*H. pylori*感染并积极根除.

文章亮点

实验背景

桥本甲状腺炎是导致甲状腺功能减退最主要的原因, 也是最常见的自身免疫性疾病, 发病率逐年增高, 威胁人类生命健康. 目前发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染者桥本甲状腺炎患病率增高, 但桥本甲状腺炎是否应常规筛查并根除*H. pylori*尚不清楚.

实验动机

通过大样本研究明确*H. pylori*阳性者桥本甲状腺炎患病率增高. 并前瞻性研究桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*

感染可降低甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)滴度.

实验目标

桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可显著降低TPOAb和TGAb滴度, 桥本甲状腺炎患者应积极筛查并根除*H. pylori*, 可预防桥本甲状腺炎的发生或延缓其发展.

实验方法

通过随机数字表纳入研究对象. HCBT-01型呼气试验测试仪筛查碳13尿素呼气试验; 美国西门子公司生产的全自动化学发光免疫分析仪ADVIA Centaur XP及相应的试剂盒检测TPOAb、TGAb及甲状腺功能. 第一, 比较*H. pylori*感染和未感染者桥本甲状腺炎的患病率. 第二, 桥本甲状腺炎组, 比较*H. pylori*阳性和阴性者TPOAb和TGAb的滴度. 第三, 前瞻性研究桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染是否降低TPOAb、TGAb滴度.

实验结果

*H. pylori*阳性组桥本甲状腺炎患病率显著高于*H. pylori*阴性组. 桥本甲状腺炎患者中, *H. pylori*感染者TPOAb和TGAb显著升高. 通过前瞻性队列研究发现桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可显著降低TPOAb、TGAb滴度.

实验结论

*H. pylori*感染是桥本甲状腺炎的危险因素, 可升高TPOAb和TGAb的滴度. 桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可显著降低TPOAb和TGAb滴度, 从而预防或延缓桥本甲状腺炎的发生发展. 桥本甲状腺炎患者应常规筛查*H. pylori*感染并积极根除.

展望前景

此研究从新的角度揭示了桥本甲状腺炎的危险因素, 为预防桥本甲状腺炎的发生及病情进展带来了新的理念. 仍需纳入*H. pylori*感染和未感染的非桥本甲状腺炎患者, 进行前瞻性队列研究, 观察其在未来5年或10年内桥本甲状腺炎的发病率, 从而提供更有利的证据.

5 参考文献

1 Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 84: 729-735 [PMID: 28964693 DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.08.012]

2 Zeng R, Zhao M, Niu H, Yang KX, Shou T, Zhang GQ, Yan XM. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 7778-7787 [PMID: 30536322 DOI: 10.26355/eurrev_201811_16401]

3 Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Insabato L, Giordano C, Picardi M, Pane F, Staibano S, Mascolo M. Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2020; 153: 156-164 [PMID: 31584614 DOI: 10.1093/ajcp/aqz145]

4 Figura N, Di Cairano G, Moretti E, Iacoponi F, Santucci A, Bernardini G, Gonnelli S, Giordano N, Ponzetto A. Helicobacter pylori Infection and Autoimmune Thyroid Diseases: The Role of Virulent Strains. *Antibiotics (Basel)* 2019; 9: [PMID: 31906000 DOI: 10.3390/antibiotics9010012]

5 Hou Y, Sun W, Zhang C, Wang T, Guo X, Wu L, Qin L, Liu T. Meta-analysis of the correlation between Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget* 2017; 8: 115691-115700 [PMID: 29383192 DOI: 10.18632/oncotarget.22929]

6 Choi YM, Kim TY, Kim EY, Jang EK, Jeon MJ, Kim WG, Shong YK, Kim WB. Association between thyroid autoimmunity and Helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 309-313 [PMID: 28092700 DOI: 10.3904/kjim.2014.369]

7 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈辉, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国H. pylori感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2017; 56: 532-545 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.014]

8 Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 84: 729-735 [PMID: 28964693 DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.08.012]

9 Lontiris MI, Mazokopakis EE. A Concise Review of Hashimoto Thyroiditis and the Importance of Iodine, Selenium, Vitamin D and Gluten on the Autoimmunity and Dietary Management of Hashimoto Thyroiditis patients. Points That Need More Investigation. *Hell J Nucl Med* 2017; 20:51-56

10 Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med* 2017; 20: 51-56 [PMID: 28315909 DOI: 10.1967/s002449910507]

11 Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid* 2017; 27: 597-610 [PMID: 28290237 DOI: 10.1089/thy.2016.0635]

12 Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res* 2015; 47: 702-710 [PMID: 26361257 DOI: 10.1055/s-0035-1548832]

13 Choi YM, Kim TY, Kim EY, Jang EK, Jeon MJ, Kim WG, Shong YK, Kim WB. Association between thyroid autoimmunity and Helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 309-313 [PMID: 28092700 DOI: 10.3904/kjim.2014.369]

14 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]

15 Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2020; 25 Suppl 1: e12741 [PMID: 32918343 DOI: 10.1111/hel.12741]

16 Shi WJ, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of Helicobacter pylori infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23: 1294-1300 [PMID: 23544831 DOI: 10.1089/thy.2012.0630]

17 Hou Y, Sun W, Zhang C, Wang T, Guo X, Wu L, Qin L, Liu T. Meta-analysis of the correlation between Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget* 2017; 8: 115691-115700 [PMID: 29383192 DOI: 10.18632/oncotarget.22929]

18 Arslan MS, Ekiz F, Devenci M, Sahin M, Topaloglu O, Karbek B, Tutal E, Ginis Z, Cakal E, Ozbek M, Yuksel O, Delibasi T. The relationship between cytotoxin-associated gene A positive Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroid disease. *Endocr Res* 2015; 40: 211-214 [PMID: 25970504 DOI: 10.3109/07435800.2015.1015727]

19 Hamid Z. The possible role of Helicobacter pylori infection in Hashimoto's Thyroiditis. *J Fac Med Bagdad* 2017; 59: 79-82 [DOI: 10.32007/jfacmedbagdad.591171]

20 汪茂荣, 姚平, 陈碧玲. 幽门螺杆菌感染与自身免疫性甲状腺炎的相关性研究. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 1984-1986 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141572]

21 赵艳红, 李红, 范惠惠. 幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的关系. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 1443-1447 [DOI: 10.11816/cn.ni.2014-134687]

22 Figura N, Di Cairano G, Moretti E, Iacoponi F, Santucci A, Bernardini G, Gonnelli S, Giordano N, Ponzetto A. Helicobacter pylori Infection and Autoimmune Thyroid Diseases: The Role of Virulent Strains. *Antibiotics (Basel)* 2019; 9: [PMID: 31906000 DOI: 10.3390/antibiotics9010012]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

缺血性脑卒中二级预防药物对消化系统损伤的研究进展

魏志强

魏志强, 天津医科大学第二医院神经内科 天津市 300211

魏志强, 主治医师, 主要研究方向为脑血管病与认知障碍.

作者贡献分布: 本综述由魏志强完成.

通讯作者: 魏志强, 主治医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院神经内科. weizhiqiang7672@tmu.edu.cn

收稿日期: 2020-08-13

修回日期: 2020-11-12

接受日期: 2020-12-21

在线出版日期: 2021-01-28

Digestive system injury induced by drugs for secondary prevention of ischemic stroke

Zhi-Qiang Wei

Zhi-Qiang Wei, Department of Internal Medicine-Neurology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Zhi-Qiang Wei, Attending Doctor, Department of Internal Medicine-Neurology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. weizhiqiang7672@tmu.edu.cn

Received: 2020-08-13

Revised: 2020-11-12

Accepted: 2020-12-21

Published online: 2021-01-28

Abstract

The recurrence of ischemic stroke can be reduced by active secondary prevention, including antithrombotic, lipid-lowering, antihypertensive, and hypoglycemic treatment. However, long-term use of drugs for secondary prevention can cause damage to the digestive system, reduce patient compliance, increase the recurrence of stroke, and even lead to ulcer bleeding and life-threatening events. It is necessary to early identify populations at a high risk for

digestive system injury, understand the adverse reactions of various drugs, and standardize the treatment, which can improve the effect of secondary prevention of ischemic stroke.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ischemic stroke; Secondary prevention; Digestive system injury

Citation: Wei ZQ. Digestive system injury induced by drugs for secondary prevention of ischemic stroke. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 81-86

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/81.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.81>

摘要

对于缺血性脑卒中的高危人群, 给予积极和规范二级预防治疗, 可以减少脑卒中的复发率. 药物治疗方面主要包括: 抗栓(抗血小板和抗凝)、降血脂(尤其降低低密度脂蛋白胆固醇)、降血压(尤其是收缩压)和降血糖治疗. 但是长期口服二级预防药物可以造成消化系统的损伤, 增加出血率, 严重时可能造成死亡, 并极大可能会造成患者的减药或停药, 使脑卒中复发. 所以, 了解各种药物的相互不良反应, 对于预测很大可能会出现消化道损伤的患者早期评估, 可以最大限度的提高二级预防的效果.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 缺血性脑卒中; 二级预防; 消化系统损伤

核心提要: 缺血性卒中二级预防的药物治疗是减少脑卒中复发的重要因素, 但同时也会造成消化系统损伤, 在临床工作中了解各种药物的不良反应, 可减少患者消化道损伤, 改善患者预后.

文献来源: 魏志强. 缺血性脑卒中二级预防药物对消化系统损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 81-86

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/81.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.81>

0 引言

脑卒中是造成我国居民死亡的首要原因, 并可导致大多数患者遗留残疾. 我国在40岁以上人群中患病达1242万人, 年发病率为120/10万, 缺血性脑卒中中年发病高达700多万人次, 且患病率以每年8.7%的速率增长^[1]. 国内外研究证据表明, 规范的二级预防是降低脑卒中复发率、减少死亡率的最重要手段. 主要是促进健康行为和管理健康因素, 包括在急性缺血性脑卒中后尽早开始抗栓(抗血小板、抗凝)、他汀类药物降脂、积极控制血压、尽早血糖达标等治疗. 但是在这些药物中, 尤其是抗栓治疗的药物可导致消化系统损伤, 出现消化道黏膜的溃疡、出血, 甚至导致死亡. 如何平衡缺血性脑卒中二级预防和消化系统损伤的风险是目前讨论的热点.

1 抗血小板药物

在缺血性脑卒中的二级预防策略中, 在除外心源性栓塞后, 指南推荐在抗血小板药物中可以选用阿司匹林或氯吡格雷^[2]. 但是这两种药物均可造成消化道损伤, 增加出血的风险. 特别是联合使用这两种药物治疗的患者中, 双重抗血小板治疗与大出血和胃肠道出血的早期高风险相关^[3].

1.1 血栓素A₂抑制剂 阿司匹林可抑制血小板环氧化酶、减少前列腺素(prostaglandin, PG)的生成, 也可直接破坏胃黏膜疏水保护屏障, 导致黏膜受损. 长期服用阿司匹林使消化道黏膜损伤的危险提高, 并与剂量相关. 小剂量使用阿司匹林10 mg/d即可抑制PG合成, 对胃肠道黏膜造成损伤. 阿司匹林100 mg/d可使消化道出血的发生率增加1.5倍^[4], 无症状消化道损伤的发生率也增加4倍^[5]. 国内研究发现, 服用阿司匹林的患者, 消化道溃疡的发生率为4.79%, 其中上消化出血(upper gastrointestinal hemorrhage, UGIB)的发生率为5.30%, 消化道穿孔的相对风险甚至达到6.64%^[6]. 共9项长期口服阿司匹林进行心脑血管病一级预防的随机临床实验, 荟萃分析显示消化道出血的风险增加1.37倍^[7]. 其中下消化道出血(lower gastrointestinal hemorrhage, LGIB)的死亡率更高.

1.2 血小板二磷酸腺苷受体抑制剂 血小板二磷酸腺苷受体(adenosine diphosphate receptor, ADP)抑制剂, 目前临床应用最多的是氯吡格雷, 它不会直接造成消化道黏膜损伤, 但会促进血管内皮的增生及增加血管前因子,

阻碍新生血管的生成, 延长黏膜修复时间, 并可引起无临床症状的溃疡性出血^[8]. CAPRIE研究^[9]受试者平均随访1.6年, 显示氯吡格雷组相比阿司匹林组消化道出血事件降低31.8% (0.7% vs 1.1%, $P=0.012$). 但是也有其他一些观察性研究显示氯吡格雷比阿司匹林的消化道溃疡的风险相当或更高^[10]. 多项RCT研究结果显示氯吡格雷分别使UGIB出血风险率增加3.66倍, LGIB出血风险率增加3.52倍^[11].

1.3 新型血小板ADP-P₂Y₁₂受体拮抗剂 此类药物可与P₂Y₁₂受体特异性的结合, 达到抗血小板聚集作用. 普拉格雷起效快、抗血小板聚集作用强, 不受CYP450基因多态性影响^[12,13]. 替格瑞洛为非前体药物, 抑制血小板起效更快, 并无需经肝酶代谢激活. 长期服用普拉格雷或替格瑞洛这两种药物, 会使出血的风险平均升高32%, 文献报道^[14]普拉格雷可升高46%, 替格瑞洛则会升高32%致命性出血增加率无统计学意义. 坎格雷洛目前只有静脉剂型, 半衰期极短, 停药30-60 min内60%血小板可恢复正常水平, 可以更加安全和方便^[15], 大出血的发生率与氯吡格雷相似. 依诺格雷可直接作用于血小板, 无需转换为活性代谢物^[16,17], 与氯吡格雷比较, 在抗血小板聚集作用方面略强, 出血事件无明显增加^[18]. 总体而言, 新型P₂Y₁₂受体拮抗剂在心血管疾病尤其经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的随访中, 相比氯吡格雷疗效更优, 但在缺血性脑卒中二级预防中会增加出血风险, 所以均未受到指南推荐.

1.4 双联抗血小板治疗 在急性冠脉综合征尤其PCI术后的患者, 通常使用阿司匹林与氯吡格雷联合作为双重抗血小板治疗. 双抗治疗对消化道黏膜损伤以胃部部最多见. 与阿司匹林单药相比, 双抗治疗可使消化道出血绝对风险增加0.6%-2.0%. 双抗治疗致消化道出血多在开始治疗的前30 d, 出血几率可达1.3%. 有研究发现无论使用何种双联抗血小板治疗, 在胃肠道出血患者中, UGIB和LGIB的发生率都是相似的^[19]. 对于既往消化道出血的患者, 持续使用双重抗血小板治疗后出现消化道再出血的风险高于任一单药治疗^[20]. 所以CHANCE研究表明^[21], 对于轻型卒中和短暂性脑缺血发作患者给予双联抗血小板治疗要在24 h内开始, 并不超过21 d.

1.5 血小板膜GP II b/III a受体抑制剂 血小板膜GP II b/III a受体抑制剂是目前被允许使用的抗血小板作用最强的药物, 替罗非班、阿昔单抗和依替巴肽仅被推荐用于ST段抬高型/非ST段抬高型急性冠状动脉综合征接受PCI但未使用氯吡格雷的患者, 并限于静脉使用^[22]. 该类物会引起出血和血小板减少, 临床需严密监测.

2 抗凝药物

2.1 维生素K拮抗剂 维生素K拮抗剂, 华法林可通过抑制肝脏维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X合成所需的维生素K环氧化物还原酶达到抗凝目的. 在心房颤动多项一级预防心脑血管病的荟萃分析显示, 长期服用华法林治疗, 可以使脑卒中的患病风险下降68%, 病死率下降3%. 心房颤动多项脑卒中的二级预防试验已证明华法林可以减少脑卒中的复发率, 由12%降至4%. 多年临床实践, 华法林的抗凝效果早就被证实, 但是在药物代谢过程中容易受到多种因素影响(如合用药物及食物、种族、基因多态性等), 难以维持稳定的凝血指数, 为减少出血还需要频繁监测INR, 影响了依从性, 达不到治疗水平. 长期服用华法林的不良反应的数据显示, 年出血风险为1.1%-8.1%, 消化道出血风险为5%-15%.

2.2 直接口服抗凝药物 关于达比加群酯(300 mg/d)、利伐沙班(20 mg/d)、艾多沙班(60 mg/d)的出血事件的报告显示^[22-28], 直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulant, DOACs)较华法林的胃肠道出血率高25%. 达比加群酯的4项国际性III期临床研究(RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE)的结果显示^[23], 达比加群酯与华法林比较, 总出血率较低, 但在胃肠道出血方面有更高的风险. 达比加群酯在不同剂量(110 mg/d和150 mg/d)与华法林在预防卒中和血栓栓塞事件获益及出血风险比较, 低剂量获益相似风险较低, 高剂量获益明显风险相似. 而且出血风险和年龄正相关, 出血部位以胃肠道为主^[28]. RE-ALIGN临床试验^[29]证实机械瓣膜置换的患者中达比加群酯较华法林增加了出血的风险, 也同时增加了血栓事件. 最近一项前瞻性开放队列研究显示, 与华法林相比, 阿哌沙班降低了大出血、颅内出血和胃肠道出血的风险^[30]. DOACs治疗的患者中UGIB和LGIB的发生率无明显差别, 而服用VKA的患者则以UGIB更为常见, 其溃疡的发生率为54.1%, 而DOACs治疗的溃疡发生率为27.0%, 并且有更好的短期预后^[31].

3 他汀类药物

高胆固醇血症是缺血性脑卒中重要危险因素之一. 强化降脂治疗, 尤其降低低密度脂蛋白胆固醇水平, 可使卒中复发风险获益约16%^[2]. 在2011年的《欧洲血脂异常管理指南》、《美国的全国胆固醇教育计划》以及《中国成年人血脂异常防治指南》中, 都推荐他汀类药物在降脂治疗占据重要地位. 他汀类药物的不良反应主要发生在肌肉、消化系统、内分泌系统等, 较为严重的包括横纹肌溶解与肌病、肝酶异常等, 这些不良反应通常为程度较轻、时间较短. 汪卫东等^[32]的回顾性分析结

果显示, 他汀类药物引发消化系统不良反应以呕吐及腹痛居多, 发生率约为20.2%. 患者如果出现黄疸、昏睡、厌食和疲惫, 谷丙转氨酶或谷草转氨酶水平高于3倍正常值, 同时伴有肝大、黄疸、直接胆红素升高、凝血酶原时间延长, 则提示他汀类药物的肝毒性, 需立即停药, 并应用保护肝脏类药物. 在开始治疗的前4 mo是出现肝损伤的高发阶段, 多在停药后数周至6 mo内症状缓解.

4 降压药物

目前我国高血压人群已接近3亿, 是脑卒中最重要危险因素. 在急性缺血性脑卒中的患者中, 同时合并高血压的高达70%. 缺血性脑卒中二级预防中, 降血压治疗是重要策略, 尤其收缩压降低幅度越大, 获益越多, 这种获益是来自于降压本身的, 所以各类降压药物均可以用于脑卒中二级预防.

4.1 钙离子拮抗剂 具有血管扩张的作用^[33], 主要不良反应有颜面潮红、胃部不适、头晕、心悸、头痛、周围型水肿、低血压、心力衰竭以及心律失常等^[34], 胃肠道不适程度通常较轻.

4.2 β 受体拮抗剂 主要不良反应有低血压、心动过缓、眩晕、四肢厥冷等, 还可产生恶心、消化不良、大便性状改变等消化系统症状.

4.3 其他 血管紧张素受体阻滞剂或血管紧张素转氨酶抑制剂常见不良反应为喉咙发痒、干咳等, 这些症状发生的频率约为10%-20%. 利尿剂常见的不良反应多为电解质紊乱(低钾血症)、高脂血症、血糖、血钙增高等.

4.4 α 受体阻滞剂类 常见不良反应是体位性低血压, 引起头晕眼花、恶心、心悸. 这四类降压药的胃肠道反应均未见报道.

5 降糖药物

糖尿病是缺血性脑卒中死亡或致残的独立危险因素, 总体建议HbA1c \leq 7%. 指南尚未推荐某一类型降糖药物在脑卒中二级预防方面更有优势.

5.1 双胍类 该类降糖药的毒副作用主要是二甲双胍相关的胃肠道反应(gastrointestinal adverse events, GIAEs)、肝肾功能受损以及乳酸酸中毒, 还有腹泻、恶心、呕吐等, 其中腹泻是最常见的, 1.2%-5%患者在服用二甲双胍即释片后可出现腹泻症状^[35]. GIAEs与肠道机制有关系. GIAEs多出现在开始服药的早期(一般是前10 wk)^[36]. 国内报道^[37], GIAEs发生率为15%, 国外研究发现约30%患者可出现GIAEs, 并可导致5%的患者放弃治疗. 二甲双胍剂量与GIAEs无明显影响, 但为减少治疗初期GIAEs, 二甲双胍可在餐时或餐后立即服用, 滴定剂量或使用二甲双胍缓释片.

5.2 α 糖苷酶抑制剂 该类药物的不良反应主要是胃肠道紊乱,如腹胀和排气增加,过敏反应、肝损害等

5.3 噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂 代表药物有吡格列酮、罗格列酮等。这类药物的主要不良反应是体重增加、水肿、胃肠道反应,也有肝功能损害、贫血、心血管系统损害、上消化道出血、皮炎、腮腺肿胀等报道。

5.4 胰岛素促泌剂 包括磺脲类药物和格列奈类药物(包括格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、瑞格列奈),主要不良反应为:消化系统症状(腹泻、恶心、呕吐、上腹胀满、肝功能损害)、皮肤过敏、低血糖、骨髓抑制、粒细胞减少、血小板减少等。瑞格列奈除消化道症状外最常见不良反应为低血糖等。

5.5 二肽激肽酶-4抑制剂 二肽激肽酶-4抑制剂,代表药物有西格列汀、沙格列汀、维格列汀等。程军等^[38]报道了西格列汀引起的不良反应主要造成胃肠系统及皮肤、肌肉骨骼系统损害。

5.6 噻唑烷二酮类、胰高血糖素样肽-1类似物 噻唑烷二酮类、胰高血糖素样肽-1类似物(glucagon-like peptide 1, GLP-1)包括艾塞那肽、艾塞那肽长效制剂、利拉鲁肽、LY2189265、阿必鲁肽、利西拉来、他司鲁肽和索马鲁肽,可能通过直接作用于胃肠道或通过中枢神经系统作用于胃肠道发挥抑制胃排空的作用,但这可引起恶心、呕吐等不适,这些不适可随使用时间延长而减弱和缓解,持续时间一般不超过4 wk。利拉鲁肽的延迟胃排空效应具有快速脱敏作用,而艾塞那肽导致血浆中药物浓度迅速增高,延迟胃排空的作用更强且持久,故其胃肠道反应更严重些,有罕见报道急性胰腺炎发生。

5.7 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂的代表药物是达格列净、恩格列净,此类药物降糖机制是通过降低肾糖阈,排出尿糖,进而降低血糖。长期使用会影响肾功能并增加泌尿、生殖系统感染的发生率。罕见胃肠道不良反应的报道。

6 总结

缺血性脑卒中二级预防药物中造成消化道出血风险高的主要是抗血小板药物和抗凝药物,特别是在特殊人群,如高龄、幽门螺杆菌感染以及联合应用非甾体类抗炎药、糖皮质激素或吸烟饮酒等不良嗜好人群中风险更高。在《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》、《中国脑血管病一级预防指南2019》中均推荐阿司匹林小剂量使用(75-100 mg/d),并可联用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)进行防治。对于服用阿司匹林造成胃肠道溃疡出血,专家共识推荐阿司匹林联合PPI继续预防治疗,并不推荐替换为氯吡格雷。Ruiz等^[39]的研究结果强化了在完全遵守有

效剂量下添加PPI以防止单或双抗血小板治疗引起的UGIB的建议。与单药治疗相比,联合抗血小板治疗或血小板抑制剂和抗凝剂联合用药会增加胃肠道出血的风险。一级和二级预防方案包括根除*H. pylori*和与PPI的联合用药^[40]。PPI与抗血小板药物联用可以降低消化道黏膜损伤及出血风险,但应尽量选用不影响CYP2C19代谢的种类,各国指南及共识均指明要避免合用奥美拉唑或埃索美拉唑。研究表明华法林所致出血的发生率和抗凝强度有关,合理的INR强度为2.0-3.0,一旦INR>3.0时出血危险可成几何倍数增加。对于华法林抗凝治疗发生消化道出血,经积极治疗后,在7 d后即恢复抗凝治疗与30 d相比,死亡率有降低趋势且出血率无明显差异^[41]。DOACs通常不需要监测凝血指标,也不应根据凝血指标进行剂量调整。对于沙班类药物监测凝血指标没有临床意义。对于不同剂量达比加群酯尚可监测激活的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT),指南指出用量在150 mg/d时,aPTT在40.3-76.4 s相对安全;110 mg/d时,aPTT在37.5-60.9 s是安全的,当测量值达到上限值的2倍时,提示出血风险增加。而消化道出血事件后恢复抗凝或抗血小板治疗的血管事件和死亡风险较低,再出血风险较高。早期恢复抗凝/抗血小板治疗的益处大于胃肠道相关风险^[42]。他汀类药物引发胃肠系统不良反应大多为呕吐或腹痛,多症状较轻。降压药物的胃肠道不适程度通常较轻,其中腹泻是最常见的。二甲双胍所致恶心、腹泻等胃肠道不良反应多出现在开始治疗的前10 wk,之后可逐渐耐受。GLP-1类降糖药可导致恶心、呕吐等不适,这些效应随使用时间延长而减弱和缓解,持续时间一般不超过4 wk。所以要加强对脑卒中高风险人群的评估,早期识别消化道损伤的症状,对缺血性脑卒中二级预防治疗药物的使用也会更加科学和合理,达到降到脑卒中复发的目的。

7 参考文献

- 涂雪松. 缺血性脑卒中的流行病学研究. 中国临床神经科学 2016; 24: 594-599
- 王拥军, 王春雪, 缪中荣. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014. 中华神经科杂志 2015; 48: 258-273 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003]
- Hilkens NA, Algra A, Kappelle LJ, Bath PM, Csiba L, Rothwell PM, Greving JP; CAT Collaboration. Early time course of major bleeding on antiplatelet therapy after TIA or ischemic stroke. *Neurology* 2018; 90: e683-e689 [PMID: 29374102 DOI: 10.1212/WNL.0000000000004997]
- Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Hill C, Veldhuyzen van Zanten S, Kuipers EJ. Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 159-167 [PMID: 23516680 DOI: 10.1155/2013/596015]
- Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 Suppl 3: S3 [PMID:

- 24267289 DOI: 10.1186/ar4175]
- 6 吕龙, 董建新. 抗血小板药物致上消化道出血临床分析及泮托拉唑的预防作用. *中国医院用药评价与分析* 2015; 15: 815-817 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2015.06.041]
 - 7 Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124: 621-629 [PMID: 21592450 DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.018]
 - 8 王丽敏, 傅文安, 秦月花, 张晓革, 吴军霞. 不同原发病抗血小板药物导致上消化道出血的特点. *中国老年学杂志* 2015; 35: 5306-5307 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.18.134]
 - 9 Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. *Am Heart J* 2000; 140: 67-73 [PMID: 10874265 DOI: 10.1067/mhj.2000.108239]
 - 10 Tsai TJ, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Yu HC, Wang HM, Lin KH, Wang KM, Chang SN, Liu CP, Hsiao SH, Huang HR, Lin CH, Tsay FW. Upper gastrointestinal lesions in patients receiving clopidogrel anti-platelet therapy. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 705-710 [PMID: 23265750 DOI: 10.1016/j.jfma.2011.11.028]
 - 11 Lin CC, Hu HY, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, Lee FY. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1119-1128 [PMID: 24099473 DOI: 10.1111/apt.12483]
 - 12 De Servi S, Goedicke J, Ferlini M, Palmerini T, Syväne M, Montalescot G. Prasugrel versus clopidogrel in acute coronary syndromes treated with PCI: Effects on clinical outcome according to culprit artery location. *Int J Cardiol* 2016; 223: 632-638 [PMID: 27565841 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.242]
 - 13 Westman PC, Lipinski MJ, Torguson R, Waksman R. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18: 79-85 [PMID: 28089137 DOI: 10.1016/j.carrev.2016.10.005]
 - 14 Di Minno A, Spadarella G, Prisco D, Scaleria A, Ricciardi E, Di Minno G. Antithrombotic drugs, patient characteristics, and gastrointestinal bleeding: Clinical translation and areas of research. *Blood Rev* 2015; 29: 335-343 [PMID: 25866382 DOI: 10.1016/j.blre.2015.03.004]
 - 15 Sible AM, Nawarskas JJ. Cangrelor: A New Route for P2Y12 Inhibition. *Cardiol Rev* 2017; 25: 133-139 [PMID: 28379902 DOI: 10.1097/CRD.0000000000000142]
 - 16 Müller KA, Geisler T, Gawaz M. Elinogrel, an orally and intravenously available ADP-receptor antagonist. How does elinogrel affect a personalized antiplatelet therapy? *Hamostaseologie* 2012; 32: 191-194 [PMID: 22772894 DOI: 10.5482/ha-1192]
 - 17 Bonadei I, Sciatti E, Vizzardi E, D'Aloia A, Raddino R, Metra M. New frontiers in the management of acute coronary syndromes: cangrelor and elinogrel. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014; 9: 22-27 [PMID: 24915974 DOI: 10.2174/1574890109666140610153605]
 - 18 Rao SV, Zeymer U, Douglas PS, Al-Khalidi H, Liu J, Gibson CM, Harrison RW, Joseph DS, Heyrman R, Krucoff MW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety and effectiveness of intracoronary application of a novel bioabsorbable cardiac matrix for the prevention of ventricular remodeling after large ST-segment elevation myocardial infarction: Rationale and design of the PRESERVATION I trial. *Am Heart J* 2015; 170: 929-937 [PMID: 26542501 DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.017]
 - 19 Shaikat A, Waheed S, Alexander E, Washko D, Dawn B, Olyae M, Gupta K. Etiology of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy. *J Dig Dis* 2018; 19: 66-73 [PMID: 29314627 DOI: 10.1111/1751-2980.12575]
 - 20 Guo Y, Wei J. Clinical outcomes of various continued antiplatelet therapies in patients who were administered DAPT following the implantation of drug-eluting stents and developed gastrointestinal hemorrhage. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1125-1129 [PMID: 27446331 DOI: 10.3892/etm.2016.3378]
 - 21 Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y; CHANCE Investigators. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation* 2015; 132: 40-46 [PMID: 25957224 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791]
 - 22 郭艺芳. 双联抗血小板治疗进入个体化时代?-2016年ACC/AHA 冠心病患者双联抗血小板治疗指南解读. *中国循环杂志* 2016; 31 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016]
 - 23 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151 [PMID: 19717844 DOI: 10.1056/NEJMoa0905561]
 - 24 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104 [PMID: 24251359 DOI: 10.1056/NEJMoa1310907]
 - 25 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992 [PMID: 21870978 DOI: 10.1056/NEJMoa1107039]
 - 26 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891 [PMID: 21830957 DOI: 10.1056/NEJMoa1009638]
 - 27 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-962 [PMID: 24315724 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0]
 - 28 Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372 [PMID: 21576658 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747]
 - 29 Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart

- valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214 [PMID: 23991661 DOI: 10.1056/NEJMoa1300615]
- 30 Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018; 362: k2505 [PMID: 29973392 DOI: 10.1136/bmj.k2505]
- 31 Pannach S, Goetze J, Marten S, Schreier T, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Management and outcome of gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants or antiplatelet drugs. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1211-1220 [PMID: 28210867 DOI: 10.1007/s00535-017-1320-7]
- 32 汪卫东, 李炜, 刘新平, 王朝宗, 魏亚超, 王乐. 2001—2013年邯郸市他汀类药物不良反应分析. *现代药物与临床* 2014; 29: 536-540 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.021]
- 33 宋钊. 探讨钙离子拮抗剂类降压药的临床应用与不良反应. *中国保健营养* 2016; 26: 281
- 34 王迪科. 常用降压药物不良反应研究. *中国处方药* 2016; 14: 39-40 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.04.025]
- 35 Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 473-481 [PMID: 27987248 DOI: 10.1111/dom.12854]
- 36 母义明, 纪立农, 宁光等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版). *中国糖尿病杂志* 2016; 24: 871-884 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.02]
- 37 Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes* 2015; 64: 1786-1793 [PMID: 25510240 DOI: 10.2337/db14-1388]
- 38 程军. 西格列汀致不良反应国内外文献分析. *中国新药杂志* 2016; 25: 1677-1680
- 39 Ruiz B, Aguirre U, Estany-Gestal A, Rodella L, Ruiz P, Figueiras A, Carvajal A, Ibáñez L, Conforti A, de Pancorbo MM, Vidal X, Martín LH, Aguirre C. Only full adherence to proton pump inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 1503-1511 [PMID: 30043109 DOI: 10.1007/s00228-018-2523-4]
- 40 Fischbach W. Drug-induced gastrointestinal bleeding. *Internist (Berl)* 2019; 60: 597-607 [PMID: 31076795 DOI: 10.1007/s00108-019-0610-y]
- 41 Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, Elbatta M, Alirhayim Z, Khalid F. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 662-668 [PMID: 24355310 DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.044]
- 42 Sostres C, Marcén B, Laredo V, Alfaro E, Ruiz L, Camo P, Carrera-Lasfuentes P, Lanás Á. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 919-929 [PMID: 31486121 DOI: 10.1111/apt.15441]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

急性重症溃疡性结肠炎的治疗

李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明阳, 朱良如

李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明阳, 朱良如, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

李俊蓉, 硕士研究生, 主要从事炎症性肠病相关研究.

作者贡献分布: 本论文写作由李俊蓉完成; 文章整理及修改由凌方梅、陈翌东及徐明阳完成; 朱良如审校.

通讯作者: 朱良如, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. zhuliangru@hust.edu.cn

收稿日期: 2020-10-28

修回日期: 2020-11-24

接受日期: 2020-12-21

在线出版日期: 2021-01-28

Treatment of acute severe ulcerative colitis

Jun-Rong Li, Fang-Mei Ling, Yi-Dong Chen, Ming-Yang Xu, Liang-Ru Zhu

Jun-Rong Li, Fang-Mei Ling, Yi-Dong Chen, Ming-Yang Xu, Liang-Ru Zhu, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Liang-Ru Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhuliangru@hust.edu.cn.

Received: 2020-10-28

Revised: 2020-11-24

Accepted: 2020-12-21

Published online: 2021-01-28

Abstract

Acute severe ulcerative colitis (ASUC) is a potentially life-threatening medical emergency. Due to the increasing incidence of ulcerative colitis in recent years, ASUC has become increasingly common in clinical practice.

Presently, corticosteroids remain the first choice, whose efficacy should be evaluated after 3 d. If unsatisfactory, it should be switched to infliximab or cyclosporine salvage treatment timely. Besides, colectomy may be an option when medical treatment is ineffective or serious complications occur. This review describes the current treatment regimens for ASUC, with an aim to help develop treatment plans and improve the prognosis and life quality of patients with ASUC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute severe ulcerative colitis; Corticosteroids; Salvage treatment; Intensive induction therapy; Colectomy

Citation: Li JR, Ling FM, Chen YD, Xu MY, Zhu LR. Treatment of acute severe ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 87-92

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/87.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.87>

摘要

急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)是一种医疗紧急情况,有危及生命的风险。随着近年来溃疡性结肠炎发病率的不断上升,临床上ASUC也愈发常见。目前激素仍是主要治疗手段,激素治疗3 d后应评估疗效,疗效欠佳时及时转换为英夫利昔单抗或环孢素抢救治疗,内科治疗效果欠佳或发生严重并发症时,可选择结肠切除术。本综述阐述了目前ASUC常用治疗方案,有助于临床医疗决策的制定,改善患者预后,并提高患者生活质量。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性重症溃疡性结肠炎; 激素; 抢救治疗; 强化诱

导治疗; 结肠切除术

核心提要: 对于急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)的治疗, 目前激素仍是首选药物, 治疗3 d后应及时评估疗效; 疗效欠佳时应及时转换为抢救治疗方案, 常用药物为英夫利昔单抗与环孢素; 若经过4-7 d的抢救治疗仍无效, 可考虑结肠切除术。此外, 托法替尼、维多珠单抗等药物也开始应用于ASUC的治疗。

文献来源: 李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明扬, 朱良如. 急性重症溃疡性结肠炎的治疗. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 87-92

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/87.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.87>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)范畴, 临床表现主要包括黏液脓血便、里急后重、腹痛等。其特点是疾病缓解期和活动期交替发作, 约20%的患者一生中会出现至少一次急性发作^[1,2], 即急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)。

ASUC是一种可能危及生命的医疗紧急情况, 既往该病死亡率约为30%, 后由于静脉激素的应用及对激素非应答者进行及时的结肠切除术, 死亡率降低至5%, 并在随后的医学发展中不断下降^[3], 如今ASUC患者死亡率约为1%^[4]。目前ASUC的诊断参照改良Truelove&Witts标准^[5](表1), 涵盖大便频率、体温、心率、血红蛋白、血沉5大指标。具体为: 大便 ≥ 6 次/d, 加上体温 > 37.8 °C、心率 > 90 bpm、血沉 > 30 mm/h、血红蛋白 < 105 g/L中至少1条。满足以上条件即可诊断ASUC。

1 一般治疗

首先应停用非甾体抗炎药物、麻醉药物和抗胆碱能药物, 因其可能抑制肠道蠕动, 增加结肠扩张和中毒性巨结肠风险^[6,7]。ASUC患者肠道炎症严重, 通常腹泻频繁, 便血明显, 容易出现低钾血症、低蛋白血症及贫血, 故临床上应密切监测患者电解质、白蛋白及血红蛋白水平, 并注意补钾、增强营养支持, 必要时可输血以改善贫血^[8]。治疗时应尽量避免口服铁剂, 因可能加重肠道刺激。关于是否需要使用抗生素, 目前尚无证据支持在无感染性并发症发生的情况下使用抗生素^[9]。

ASUC患者需常规排除感染性结肠炎, 尤其是艰难梭状芽胞杆菌(*clostridium difficile*, CDI)及巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)等感染, 因合并上述病原体感染是ASUC患者对激素不敏感及需要接受抢救治疗的危险因素^[8]。研究表明, ASUC患者合并CMV结肠炎可能性

更高, 特别是近期接受过高剂量激素治疗及入院时梅奥评分^[10](表2)较高的患者。此外, 有学者报道^[11]对静脉激素反应欠佳的患者接受结肠镜检查, 第一次结肠镜检查CMV阴性的患者中, 42.9%的患者第二次检查CMV转阳, 故对高剂量激素治疗后反应欠佳的患者, 更应考虑CMV感染的可能性。

2 药物治疗

2.1 一线治疗(激素)

作为ASUC的首选治疗药物, 激素主要通过与其细胞核中的糖皮质激素受体相互作用调节机体免疫反应, 并可干扰黏附分子的表达, 阻止炎症细胞向胃肠道的迁移, 抑制促炎细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等的产生^[12]。患者入院后可静脉滴注甲强龙60 mg/d, 或氢化可的松400 mg/d, 增加剂量并不会增加疗效, 但降低剂量疗效会减弱。激素的治疗效果最好在第三天进行评估, 若第三天无充分临床反应, 则进行4-7 d的抢救治疗, 若仍无反应, 可考虑结肠切除术。静脉激素无充分临床反应的定义如下: (1)治疗第三天, 大便频率 > 8 次/d或大便频率为3-8次/d伴CRP > 45 mg/L; (2)治疗第七天, 大便频率 > 3 次/d或仍可见血便。经谨慎的疗效评估, ASUC患者的结肠切除率可控制在30%以内, 死亡率低于1%^[8,13]。

激素将ASUC的死亡率从将近30%降至1%以内^[14]。但研究表明, 约30%的患者对静脉激素治疗无临床反应^[15], 故早期识别激素难治性ASUC患者对于及时转换治疗方案及改善预后至关重要。据文献报道^[16], 激素治疗后第三天C反应蛋白/白蛋白比值(c-reactive protein/albumin ratio, CAR)升高是激素难治性ASUC的早期预测因子, 最佳CAR为0.85(敏感度70%, 特异度76%)。对该类患者, 在血红蛋白水平显著下降之前, 早期及时接受英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)或环孢素抢救治疗可能更有效。若治疗第三天患者水样便 < 6 次/d、第5天部分梅奥评分 < 2 分, 则患者临床复发的可能性较小^[17]。此外, 血清降钙素原可作为ASUC患者静脉激素治疗失败的早期非侵入性预测标志物, 联合粪钙卫蛋白可进一步提高其预测价值^[18]。故而临床医生需对使用激素治疗的ASUC患者在适当的时间窗内对病情进行二次评估, 谨慎考量抢救治疗的必要性。

2.2 二线治疗(抢救治疗) 抢救治疗的目的是促进疾病缓解, 避免激素治疗无反应的患者最终接受结肠切除术。研究表明, 抢救治疗在2/3的激素难治性ASUC患者中是有效的^[15]。目前使用最广泛的抢救治疗药物是IFX和环孢素, 两种药物均可明显改善患者预后。

2.2.1 英夫利昔单抗: IFX是一种以TNF α 为靶点的嵌合

表 1 所示为改良Truelove和Witts疾病严重程度分型标准^[5]

严重程度	排便次数(次/d)	血便	体温(°C)	心率(bpm)	血沉(mm/h)	血红蛋白(g/L)
轻度	< 4	轻或无	正常	正常	< 20	正常
重度	≥ 6	明显	> 37.8	> 90	> 30	< 105

表 2 梅奥评分内容^[10]

评估指标	排便频率(次/d)	便血	内镜发现	医师对疾病活动程度的评估
0分	正常	未见便血	正常或无活动性病变	正常
1分	比正常排便次数增加1-2次/d	不到一半时间出现便血	轻度病变(红斑、血管纹理减少、轻度质脆)	轻度病情
2分	比正常排便次数增加3-4次/d	大部分时间出现便血	中度病变(明显红斑、血管纹理缺乏、质脆、糜烂)	中度病情
3分	比正常排便次数增加 > 4次/d	一直存在出血	重度病变(自发性出血、溃疡形成)	重度病情

总分之和 < 2分症状缓解; 3-5分轻度活动; 6-10分中度活动; 11-12分重度活动。

免疫球蛋白单克隆抗体, 目前广泛用于治疗IBD。IFX基于体重给药, 半衰期约为14 d, 其药代动力学存在较大的个体间差异^[19]。研究表明^[20], IFX对激素难治性ASUC总体疗效令人满意, 短期及长期应答率分别为73%和60%^[21]; 短期及长期结肠切除率分别为0-50%和35%-50%。死亡率0-2%^[6]。

IFX标准给药方案为第0、2、6星期, 后每8 wk接受1次治疗, 剂量为5 mg/kg。近年有文献报道^[22]标准治疗方案对中重度活动性UC有效, 但对ASUC可能不同。由于IFX的半衰期在ASUC患者中更短, 故推测可能需要更频繁或更高剂量以产生治疗效果。因此对标准给药方式疗效欠佳的患者, 有文献提出^[23]强化诱导治疗方案(更短的给药间隔和/或更高给药剂量)可减少早期结肠切除术的需要, 对炎症负荷重、低白蛋白血症的患者予以10 mg/kg剂量给药可降低并发症发生率、短期及长期结肠切除率^[24], 但两种治疗方案疗效的比较目前尚无统一结论。也有相关文献报道^[25,26], 强化诱导方案与标准治疗方案疗效无明显差异。鉴于上述争议, 建议实际工作中结合患者意愿、经济状况及医师临床经验制定个体化给药方案。

研究发现, C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、白蛋白水平, 粪钙卫蛋白、血清和粪便IFX浓度和部分梅奥评分对IFX疗效均有良好的预测能力。其中IFX经粪便失药是预后不良的独立危险因素, 经粪便丢失越多, 治疗第6星期临床缓解的可能性越低, 未来接受结肠切除术风险越高^[27]。接受IFX治疗的ASUC患者中, 需要接受结肠切除术的患者IFX的清除率更高: 当药物清除率≥0.627 L/d时, 6 mo内行结肠切除术的风险升高; 清除率<0.627 L/d的患者中, 超过90%患者在6 mo内避免

手术。增加清除率的因素包括白蛋白降低、CRP升高、体重增加、IFX抗体的存在和未使用免疫抑制剂^[28]。此外, 近年来发现腹部CT测定的肌少症是ASUC患者需要抢救治疗的一个新的预测因子^[29]。

2.2.2 环孢素: 作为第一个被用于治疗激素难治性ASUC的抢救治疗药物^[30], 环孢素是一种钙调磷酸酶抑制剂, 主要通过抑制T淋巴细胞活化过程中IL-2、IL-4、TNF- α 等基因的转录, 抑制细胞因子合成等减轻肠道炎症^[31]; 也有其他研究表明^[32]环孢素的治疗机制可能与其对中性粒细胞的抑制作用有关。据统计^[6], 环孢素短期及长期应答率分别为40%-54%和42%-50%, 短期及长期结肠切除率分别为26%-47%和36%-58%, 死亡率为0-5%。

环孢素作为抢救药物时通常以静脉注射方式给药。与4 mg/(kg·d)相比, 给药剂量为2 mg/(kg·d)时不良反应更小, 且两者之间结肠切除率无明显差异^[33], 故通常使用2 mg/(kg·d)作为初始治疗剂量。环孢素的不良反应主要为肾毒性、癫痫发作、电解质异常、高血压和严重感染^[34]。环孢素治疗效果与血药浓度相关^[32], 其血药浓度为150-250 ng/mL时可达到良好的治疗效果^[35], 因此用药期间应定期监测血药浓度并复查相关生化指标以避免不良反应的发生。

目前多数文献^[36-39]认为环孢素与IFX疗效无明显差异, 但也有部分文献^[31]认为IFX在某些方面表现优于环孢素。如有研究报道^[30]接受治疗3 mo, 环孢素组结肠切除率为63%, 而IFX组为21%($P = 0.0094$); 到12 mo时分别为68% vs 37%($P = 0.06$)。故该研究认为^[30]IFX治疗在短期内(3 mo)相较于环孢素可显著降低结肠切除率, 但长期(12 mo)并不明显。在其他研究中^[40], IFX治疗与环孢素

治疗相比, 前者住院时间明显缩短(4 d vs 11 d, $P < 0.01$), 治疗3年内前者结肠切除可能性更低, 第4年开始两者结肠切除率无明显差异^[41].

2.2.3 他克莫司: 他克莫司和环孢素一样同属于钙调磷酸酶抑制剂, 通过抑制T淋巴细胞的活化和增殖发挥作用. 他克莫司一般通过口服给药, 在肠道的吸收优于环孢素^[40]. 他克莫司治疗短期(1 mo)临床应答率为73%, 第1 mo和12 mo的无结肠切除生存率分别为86%和69%, 且并未增加严重不良事件的风险^[42].

2.3 三线治疗(序贯治疗) 抢救治疗失败后, 还可尝试序贯治疗以避免患者最终接受结肠切除术. 所谓序贯治疗即对环孢素治疗失败的患者在结肠切除术之前使用IFX进行治疗或反之对IFX治疗失败的患者进行环孢素抢救治疗. 有数据表明^[43]序贯治疗在3 mo和12 mo避免结肠切除术的可能性分别为61%和41%. 对于激素及IFX治疗失败的患者, 环孢素治疗可使60%的患者在2 wk内达到临床缓解^[44]. 因此序贯治疗在一定程度上为本应接受结肠切除术的患者提供了一种额外的选择, 但目前尚无充分证据支持在抢救治疗失败后进行序贯治疗^[8]. 由于手术时机的延迟会增加患者死亡率及并发症发生的风险, 故临床上需充分权衡序贯治疗的获益与风险并谨慎地做出决定. 2017年欧洲克罗恩病和结肠炎协会共识中指出, 经过患者、消化内科及肛肠外科医师讨论后, 可以考虑在有条件的三级医院采取三线治疗方案^[9].

3 手术治疗

对于部分患者来说, 尽管接受了激素、IFX、环孢素等药物治疗, 最终也需要行结肠切除术. Subramaniam等^[21]指出, 即使患者在接受IFX治疗后3 mo内出现临床应答, 在第30 mo时仍有12%的患者需要行结肠切除术. 目前认为7 d作为药物抢救治疗时间上限是合理的, 这为激素难治性ASUC患者在接受手术前使用二线药物治疗留出了时间^[45]. 同样, 临床、生化、影像学等特征在一定程度上提示了接受结肠切除术的风险高低. 如高龄、男性患者更可能需要行结肠切除术, 且3 mo、12 mo的死亡率更高^[2]; 既往使用过抗TNF α 类药物或硫唑嘌呤、存在CDI感染的患者行结肠切除术的风险更高^[46]. 在相关研究中^[47], 粪钙卫蛋白在需要进行结肠切除术的患者中显著升高. CRP ≥ 60 mg/L, 血红蛋白 ≤ 90 g/L, 白蛋白 < 30 g/L的患者3 mo内结肠切除风险明显升高^[39]. 经腹部平片检测出的小肠扩张也与结肠切除有关^[47]. 临床上结合上述多项指标综合评估可以更好地预测患者疾病发展及转归情况.

4 其他治疗

目前一些其他治疗药物, 包括托法替尼、维多珠单抗等也开始应用于ASUC的治疗, 如有研究报道^[48]4例ASUC患者接受托法替尼治疗后临床症状迅速改善, CRP下降明显. 此外, 肠道菌群在多种疾病中所起的作用近年来引起了人们的关注, IBD患者中发现了肠道微生物失调的现象, 因此粪菌移植也为ASUC的治疗提供了一种选择^[49]. 一些新兴药物包括抗整合素单抗、抗IL-23类药物、阿达木单抗也开始应用于对中重度活动性UC的研究中^[16], 有可能对ASUC起到治疗效果.

5 结论

综上所述, 对于ASUC的治疗, 目前激素仍是首选药物, 治疗3 d后应及时评估疗效; 激素难治性患者应及时转换为抢救治疗方案, 常用药物包括IFX与环孢素, 多数文献认为两者疗效无明显差异, 均表现出良好的疗效. 若经过4-7 d抢救治疗仍无效, 可考虑结肠切除术. 目前除在有条件的三级医院外, 一般不推荐进行序贯治疗. ASUC的治疗目标并非不惜一切代价保留肠道, 相反, 它的目标应该是尽量降低并发症的发生和死亡率, 同时最大限度地提高患者的生活质量, 临床上需要消化内科、胃肠外科、营养科等多个科室的协作, 及时掌握转换治疗的时机, 做出适当的治疗决策.

6 参考文献

- 1 Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963; 4: 299-315 [PMID: 14084741 DOI: 10.1136/gut.4.4.299]
- 2 Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 654-664 [PMID: 27580687 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.116]
- 3 Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 8-33 [PMID: 31821584 DOI: 10.1111/apt.15592]
- 4 Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103-110 [PMID: 17142106 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033]
- 5 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048 [PMID: 13260656 DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041]
- 6 Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 482-513 [PMID: 26725569 DOI: 10.1111/apt.13491]
- 7 刘爱玲, 吕红, 钱家鸣. 急性重症溃疡性结肠炎的诊治. *胃肠病学* 2019; 24: 321-325 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.06.001]
- 8 Gisbert JP, Chaparro M. Acute severe ulcerative colitis: State of the art treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33: 59-69 [PMID: 30060940 DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.007]
- 9 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos

- K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-784 [PMID: 28513805 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009]
- 10 Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144-164 [PMID: 30137275 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113]
- 11 Lee HS, Park SH, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee HJ, Kim WS, Lee JM, Kwak MS, Hwang SW, Yang DH, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yoon YS, Yu CS, Kim JH, Yang SK. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 912-918 [PMID: 26829410 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000675]
- 12 Chang S, Hanauer S. Optimizing pharmacologic management of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 595-607 [PMID: 28475384 DOI: 10.1080/17512433.2017.1318062]
- 13 Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N, Gounder P, Collins G, Walsh AJ, Connor S, Lee TW, Koh CE, Chang J, Paramsothy S, Tattersall S, Lemberg DA, Radford-Smith G, Lawrance IC, McLachlan A, Moore GT, Corte C, Katelaris P, Leong RW; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 127-144 [PMID: 27226344 DOI: 10.1111/apt.13670]
- 14 Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2005; 75-76: 131-144 [PMID: 16847166 DOI: 10.1093/bmb/ldl001]
- 15 Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-548 [PMID: 15016749 DOI: 10.1136/gut.2003.025411]
- 16 Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, Nolan J, Keegan D, Byrne K, Martin ST, Buckley M, Sheridan J, Horgan G, Mulcahy HE, Cullen G, Doherty GA. CRP/Albumin Ratio: An Early Predictor of Steroid Responsiveness in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: e48-e52 [PMID: 28737646 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000884]
- 17 Salameh R, Kirchgessner J, Allez M, Carbonnel F, Meyer A, Gornet JM, Beaugerie L, Amiot A. Long-term outcome of patients with acute severe ulcerative colitis responding to intravenous steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 1096-1104 [PMID: 32342994 DOI: 10.1111/apt.15751]
- 18 Goligher JC, de Dombal FT, Graham NG, Watkinson G. Early surgery in the management of severe ulcerative colitis. *Br Med J* 1967; 3: 193-195 [PMID: 6028463 DOI: 10.1136/bmj.3.5559.193]
- 19 Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 929-942 [PMID: 29330783 DOI: 10.1007/s40262-017-0627-0]
- 20 Costello SP, Ghaly S, Beswick L, Pudipeddi A, Agarwal A, Sechi A, O'Connor S, Connor SJ, Sparrow MP, Bampton P, Walsh AJ, Andrews JM; Australian Inflammatory Bowel Disease Association (AIBDA). Compassionate access anti-tumour necrosis factor- α therapy for ulcerative colitis in Australia: the benefits to patients. *Intern Med J* 2015; 45: 659-666 [PMID: 25732268 DOI: 10.1111/imj.12732]
- 21 Subramaniam K, Richardson A, Dodd J, Platten J, Shadbolt B, Pavli P. Early predictors of colectomy and long-term maintenance of remission in ulcerative colitis patients treated using anti-tumour necrosis factor therapy. *Intern Med J* 2014; 44: 464-470 [PMID: 24612209 DOI: 10.1111/imj.12397]
- 22 Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1094-1103 [PMID: 25809869 DOI: 10.1111/apt.13175]
- 23 Govani SM, Berinstein JA, Waljee AK, Stidham RW, Higgins PDR, Hardiman KM. Use of Accelerated Induction Strategy of Infliximab for Ulcerative Colitis in Hospitalized Patients at a Tertiary Care Center. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1800-1805 [PMID: 31748921 DOI: 10.1007/s10620-019-05957-0]
- 24 Shah SC, Naymagon S, Panchal HJ, Sands BE, Cohen BL, Dubinsky MC. Accelerated Infliximab Dosing Increases 30-Day Colectomy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients: A Propensity Score Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 651-659 [PMID: 29462380 DOI: 10.1093/ibd/izx039]
- 25 Sebastian S, Myers S, Nadir S, Subramanian S. Systematic Review: Efficacy and Safety of Accelerated Induction Regimes in Infliximab Rescue Therapy for Hospitalized Patients with Acute Severe Colitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1119-1128 [PMID: 30535888 DOI: 10.1007/s10620-018-5407-7]
- 26 Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, Colizzo F, Garber J, Khalili H, Melia J, Bohm M, Ananthkrishnan AN. Effect of Accelerated Infliximab Induction on Short- and Long-term Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 502-509.e1 [PMID: 29944926 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.031]
- 27 Beswick L, Rosella O, Rosella G, Headon B, Sparrow MP, Gibson PR, van Langenberg DR. Exploration of Predictive Biomarkers of Early Infliximab Response in Acute Severe Colitis: A Prospective Pilot Study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 289-297 [PMID: 29121178 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx146]
- 28 Battat R, Hemperly A, Truong S, Whitmore N, Boland BS, Dulai PS, Holmer AK, Nguyen NH, Singh S, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Baseline Clearance of Infliximab Is Associated With Requirement for Colectomy in Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 32348905 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.072]
- 29 Cushing KC, Kordbacheh H, Gee MS, Kambadakone A, Ananthkrishnan AN. Sarcopenia is a Novel Predictor of the Need for Rescue Therapy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1036-1041 [PMID: 29762697 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy064]
- 30 Szemes K, Soós A, Hegyi P, Farkas N, Erős A, Erőss B, Mezősi E, Szakács Z, Márta K, Sarlós P. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 338 [PMID: 32039218 DOI: 10.3389/fmed.2019.00338]
- 31 Dean KE, Hikaka J, Huakau JT, Walmsley RS. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 487-492 [PMID: 22098019 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06958.x]
- 32 Ina K, Kusugami K, Shimada M, Tsuzuki T, Nishio Y, Binion DG, Imada A, Ando T. Suppressing effects of cyclosporine A on neutrophils and T cells may be related to therapeutic benefits in patients with steroid-resistant ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 1-9 [PMID: 11837932 DOI: 10.1097/00054725-

- 200201000-00001]
- 33 Kumar NS, Khosla R, Makharia GK. Cyclosporine in steroid refractory acute severe colitis. *Trop Gastroenterol* 2014; 35 Suppl 1: S21-S28 [PMID: 25735123 DOI: 10.7869/tg.179]
- 34 Dulai PS, Jairath V. Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9: 65-72 [PMID: 29387331 DOI: 10.1177/2040622317742095]
- 35 Pham CQ, Efros CB, Berardi RR. Cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 96-101 [PMID: 16368919 DOI: 10.1345/aph.1G374]
- 36 Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Peñalva M, Cañas-Ventura A, Merino O, Fernández-Bañares F, Gomollón F, Vera M, Gutiérrez A, García-Planella E, Chaparro M, Aguas M, Gento E, Muñoz F, Aguirresarobe M, Muñoz C, Fernández L, Calvet X, Jiménez CE, Montoro MA, Mir A, De Castro ML, García-Sepulcre MF, Bermejo F, Panés J, Esteve M. Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): A Nationwide Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1709-1718 [PMID: 28675163 DOI: 10.1038/ajg.2017.180]
- 37 Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Vuitton L, Moreau J, Amiot A, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Fumery M, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, van Assche G, Esteve M, Farkkila M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Lambert J, Mary JY, Louis E; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018; 67: 237-243 [PMID: 28053054 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313060]
- 38 Wu D, Yang Z, Zhao C, Yao L. Infliximab versus cyclosporine for severe ulcerative colitis refractory to steroids: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12657 [PMID: 30313056 DOI: 10.1097/MD.00000000000012657]
- 39 Chao CY, Al Khoury A, Aruljothly A, Restellini S, Wyse J, Afif W, Bitton A, Lakatos PL, Bessissow T. High-Dose Infliximab Rescue Therapy for Hospitalized Acute Severe Ulcerative Colitis Does Not Improve Colectomy-Free Survival. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 518-523 [PMID: 30446928 DOI: 10.1007/s10620-018-5358-z]
- 40 Löwenberg M, Duijvis NW, Ponsioen C, van den Brink GR, Fockens P, D'Haens GR. Length of hospital stay and associated hospital costs with infliximab versus cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1240-1246 [PMID: 25171024 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000187]
- 41 Matsuoka K, Saito E, Fujii T, Takenaka K, Kimura M, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M. Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Intest Res* 2015; 13: 219-226 [PMID: 26130996 DOI: 10.5217/ir.2015.13.3.219]
- 42 Komaki Y, Komaki F, Ido A, Sakuraba A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 484-494 [PMID: 26645641 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv221]
- 43 Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourié B, Peeters H, Dupas JL, Bouguen G, Peyrin-Biroulet L, Duclos B, Bourreille A, Dewit O, Bouhnik Y, Michetti P, Chaussade S, Saussure P, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771-777 [PMID: 21386832 DOI: 10.1038/ajg.2011.62]
- 44 Weisshof R, Ollech JE, El Jurdi K, Yvellez OV, Cohen RD, Sakuraba A, Dalal S, Pekow J, Rubin DT. Cyclosporin Therapy After Infliximab Failure in Hospitalized Patients With Acute Severe Colitis is Effective and Safe. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1105-1110 [PMID: 30726894 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz032]
- 45 Saha SK, Panwar R, Kumar A, Pal S, Ahuja N, Dash NR, Makharia G, Sahni P. Early colectomy in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis improves operative outcome. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 79-82 [PMID: 28920181 DOI: 10.1007/s00384-017-2903-8]
- 46 Le Baut G, Kirchgessner J, Amiot A, Lefevre JH, Chafai N, Landman C, Nion I, Bourrier A, Delattre C, Martineau C, Sokol H, Seksik P, Nguyen Y, Marion Y, Lebreton G, Carbonnel F, Viennot S, Beaugerie L; Saint Antoine IBD Network. A Scoring System to Determine Patients' Risk of Colectomy Within 1 Year After Hospital Admission for Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 31927106 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.12.036]
- 47 Ventham NT, Kalla R, Kennedy NA, Satsangi J, Arnott ID. Predicting outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 405-415 [PMID: 25494666 DOI: 10.1586/17474124.2015.992880]
- 48 Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, Allen JL, Kinnucan JAR, Stidham RW, Waljee AK, Bishu S, Aldrich LB, Higgins PDR. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 988-990.e1 [PMID: 30458248 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.022]
- 49 Verdon C, Bessissow T, Lakatos PL. Management of Acute Severe Colitis in the Era of Biologicals and Small Molecules. *J Clin Med* 2019; 8: [PMID: 31817972 DOI: 10.3390/jcm8122169]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析

王肖婷, 何建秀

王肖婷, 何建秀, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

王肖婷, 护师, 主要从事临床外科护理工作.

作者贡献分布: 本文撰写由王肖婷完成; 研究过程由王肖婷与何建秀操作完成.

通讯作者: 王肖婷, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院. wxyiwu@126.com

收稿日期: 2020-11-23

修回日期: 2020-12-07

接受日期: 2020-12-21

在线出版日期: 2021-01-28

Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy

Xiao-Ting Wang, Jian-Xiu He

Xiao-Ting Wang, Jian-Xiu He, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Ting Wang, Senior Nurse, Yiwu Central Hospital, No. 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. wxyiwu@126.com

Received: 2020-11-23

Revised: 2020-12-07

Accepted: 2020-12-21

Published online: 2021-01-28

Abstract

BACKGROUND

Laparoscopic surgery has been the preferred method of radical gastrectomy for gastric cancer, and nosocomial infection is one of the common postoperative complications, which seriously affects the postoperative recovery of

patients. At present, there are many reports on infection in laparoscopic surgery in China, but few studies focus on the clinical characteristics of overall nosocomial infection. In this study, we analyzed the distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy at our hospital to provide an objective basis for clinical diagnosis, treatment, and nursing.

AIM

To investigate the distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy in a tertiary hospital.

METHODS

A total of 175 patients admitted to Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province for radical gastrectomy of gastric cancer from October 2016 to October 2019 were selected as the study subjects, all of whom underwent laparoscopic surgery. General information of all patients, such as gender, age, pathological type, gastric cancer stage, preoperative hospital stay, time of laparoscopic treatment, invasive operation, history of diabetes, smoking, alcohol consumption, and other indicators, as well as the occurrence of nosocomial infection, was carefully recorded.

RESULTS

Among the 175 patients with gastric cancer, 20 (11.43%) developed nosocomial infection. There were 11 cases of pulmonary infection (6.29%), 6 cases of abdominal infection (3.43%), 2 cases of incision infection (1.14%), and 1 case of urinary tract infection (0.57%). A total of 24 strains of pathogenic bacteria were isolated and cultured from 20 patients with nosocomial infection, among which 15 (62.5%) were Gram-negative and 9 (37.5%) were Gram-positive. Univariate analysis showed that age, tumor stage, operation

time, diabetes history, and smoking history were factors significantly influencing postoperative nosocomial infection ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant difference in gender, pathological type, length of hospital stay before surgery, intraoperative blood loss, or history of alcohol consumption. Multiple regression analysis demonstrated that age of 70 years or above, tumor stage III or above, operation time of 3 h, or history of diabetes and smoking were independent risk factors for postoperative nosocomial infection ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Age, tumor stage, operation time, diabetes history, and smoking history are independent risk factors for nosocomial infection in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy. When these risk factors are present, active measures should be taken to prevent nosocomial infection.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Radical gastrectomy; Nosocomial infection; Regression analysis; Risk factors

Citation: Wang XT, He JX. Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 93-98

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/93.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.93>

摘要

背景

腹腔镜下手术治疗已经是胃癌根治术的首选方法, 医院感染是术后常见并发症之一, 严重影响患者术后恢复. 目前国内关于腹腔镜手术感染的研究报道较多, 但是对整体医院感染的临床特点研究较少. 本研究对在我院行腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的病原菌分布及危险因素进行分析, 以为临床诊疗和护理提供客观依据.

目的

腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析.

方法

选择2016-10/2019-10在浙江省义乌市中心医院住院治疗胃癌根治术患者175例为研究对象, 均于腹腔镜下手术治疗. 认真详细记录所有患者一般资料, 如性别, 年龄, 病理类型, 胃癌分期, 术前往院时间, 腹腔镜治疗时间, 有创性操作, 糖尿病史, 吸烟史, 饮酒史等指标以及是否发生医院感染.

结果

175例胃癌患者术后有20例(占11.43%)发生医院感染.

其中肺部感染11例(占6.29%), 其次是腹腔感染6例(占3.43%), 再者是切口感染和尿路感染, 分别2例(占1.14%)和1例(占0.57%). 发生医院感染的20例患者共分离培养出24株病原菌, 其中革兰阴性菌较多, 共15株(占62.5%), 革兰阳性菌9株(占37.5%). 单因素分析表明, 年龄, 胃癌分期, 手术时间, 糖尿病史, 吸烟史等因素是术后发生医院感染的影响因素, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$); 而性别, 病理类型, 术前往院时间, 术中出血量, 饮酒史等因素比较, 差异无统计学意义. 通过多元回归分析发现, 年龄 ≥ 70 岁, 胃癌分期 \geq III期, 手术时间 ≥ 3 h, 有糖尿病史及吸烟史是术后发生医院感染的独立危险因素($P < 0.01$).

结论

年龄、胃癌分期、手术时间、糖尿病史及吸烟史是腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的独立危险因素, 在工作中对于具有上述危险因素时, 要积极采取措施预防发生医院感染.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜; 胃癌根治术; 医院感染; 回归分析; 危险因素

核心提要: 腹腔镜下手术治疗已经是胃癌根治术的首选方法, 并在临床广泛普及. 医院感染是术后常见并发症之一, 严重影响患者术后恢复. 因此积极寻找腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的危险因素对降低术后感染发生率具有重要参考价值.

文献来源: 王肖婷, 何建秀. 腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(2): 93-98

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/93.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.93>

0 引言

胃癌是消化系统常见肿瘤疾病之一, 在我国发病率较高, 尤其近年来随着饮食结构的改变呈上升趋势, 严重影响患者生活质量^[1,2]. 腹腔镜下手术治疗已经是胃癌根治术的首选方法, 并在临床广泛普及. 医院感染是术后常见并发症之一, 严重影响患者术后恢复. 有研究表明^[3,4], 15%-20%的腹腔镜下胃癌根治术患者术后会发生医院感染, 且风险高于腹腔镜下其他类型手术. 因此积极寻找腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的危险因素对降低术后感染发生率具有重要参考价值. 目前国内关于腹腔镜手术感染的研究报道较多, 但是对整体医院感染的临床特点研究较少. 本研究对在我院行腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的病原菌分布及危险因素进行分

表 1 胃癌患者术后发生医院感染情况分析

感染部位	<i>n</i>	构成比(%)	百分比(%)
肺部	11	55.0	6.29
腹腔	6	30.0	3.43
切口	2	10.0	1.14
尿路	1	5.0	0.57
合计	20	100.0	11.43

表 2 胃癌患者术后发生医院感染病原菌分析

病原菌分布	株数	构成比(%)	病原菌分布	株数	构成比(%)
革兰阴性菌	15	62.5	革兰阳性菌	9	37.5
铜绿假单胞菌	8	33.33	金黄色葡萄球菌	5	20.83
肺炎克雷伯菌	4	16.67	溶血性链球菌	3	12.5
大肠埃希菌	2	8.33	表皮葡萄球菌	1	4.17
鲍曼不动杆菌	1	4.17			

析, 以为临床诊疗和护理提供客观依据. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-10/2019-10在浙江省义乌市中心医院住院治疗胃癌根治术患者175例为研究对象, 均于腹腔镜下手术治疗. 其中男104例, 女71例; 年龄49-78岁, 平均年龄为62.3岁±12.4岁; 文化程度: 初中及以下35例, 高中及大专56例, 本科及以上84例; 职业: 农民50例, 个体42例, 干部52例, 工人31例.

纳入标准: (1)术前均经过病理检查证实为胃癌; (2)美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I - II 级; (3)均经患者及家属知情同意者; (4)均经医院伦理委员会批准同意者.

排除标准: (1)严重心肝肾功能不全者; (2)伴有其他恶性肿瘤, 或有转移病灶者; (3)有血液系统疾病或免疫系统疾病者; (4)中转开腹手术治疗者; (5)术前有感染者, 或有潜伏期感染者.

1.2 方法 认真详细记录所有患者一般资料, 如性别, 年龄, 病理类型, 胃癌分期, 术前住院时间, 腹腔镜治疗时间, 有创性操作, 糖尿病史, 吸烟史, 饮酒史等指标以及是否发生医院感染, 对于发生医院感染的患者要收集病原菌标本做培养+药敏试验, 如痰培养、尿培养、分泌物培养、血培养等分离细菌. 标准菌株质控菌株为肺炎克雷伯菌ATCC35657, 金黄色葡萄球菌ATCC25923(购于卫生部临床检验中心实验室).

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计数资料以(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以mean±SD表示, 符合正态分布的采用*t*检验; 对有统计学意义的因素采

用Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌患者术后发生医院感染情况分析 175例胃癌患者术后有20例(占11.43%)发生医院感染. 其中肺部感染11例(占6.29%), 其次是腹腔感染6例(占3.43%), 再者是切口感染和尿路感染, 分别2例(占1.14%)和1例(占0.57%)(表1).

2.2 胃癌患者术后发生医院感染病原菌分析 发生医院感染的20例患者共分离培养出24株病原菌, 其中革兰阴性菌较多, 共15株(占62.5%), 革兰阳性菌9株(占37.5%)(表2).

2.3 胃癌患者术后发生医院感染的单因素分析 单因素分析表明, 年龄, 胃癌分期, 手术时间, 糖尿病史, 吸烟史等因素是术后发生医院感染的影响因素, 差异有统计学意义($P<0.05$, 或 $P<0.01$); 而性别, 病理类型, 术前行院时间, 术中出血量, 饮酒史等因素比较, 差异无统计学意义(表3).

2.4 胃癌术后发生医院感染的多因素Logistic回归分析 通过多元回归分析发现, 年龄 ≥ 70 岁, 胃癌分期 \geq III期, 手术时间 ≥ 3 h, 有糖尿病史及吸烟史是术后发生医院感染的独立危险因素($P<0.01$)(表4).

3 讨论

院感工作是医院的重要内容, 不容忽视. 本研究结果表明, 175例胃癌患者行腹腔镜根治术后发生医院感染率为11.43%, 其中肺部感染较高, 为6.29%, 其次是腹腔感染、切口感染和尿路感染, 这主要与腹腔镜创伤小、出

表 3 胃癌患者术后发生医院感染的单因素分析

项目		感染组(n = 20)	非感染组(n = 155)	χ^2 值	P值
性别	男	13	91	2.343	0.205
	女	7	64		
年龄	<70	8	99	6.785	<0.001
	≥70	12	56		
病理类型	高分化腺癌	11	81	0.000	0.897
	低分化腺癌	9	74		
胃癌分期	I期	1	22	9.675	<0.001
	II期	5	56		
	III期	8	42		
	IV期	6	35		
术前住院时间(d)	<5	8	70	1.012	0.875
	≥5	12	85		
手术时间(h)	<3	6	92	11.652	<0.001
	≥3	14	63		
术中出血量	<200	9	90	3.265	0.137
	≥200	11	65		
糖尿病史	有	12	60	12.897	<0.001
	无	8	95		
吸烟史	有	11	61	6.574	<0.001
	无	9	94		
饮酒史	是	8	62	0.653	0.879
	否	12	93		

表 4 胃癌术后发生医院感染的多因素Logistic回归分析

危险因素	β 值	Wald值	OR值	95%CI	P值
年龄≥70岁	2.242	6.151	3.846	1.849–6.398	0.002
胃癌分期≥III期	2.129	6.383	3.162	1.617–7.864	0.000
手术时间≥3 h	2.498	6.815	4.335	1.525–11.831	0.001
有糖尿病史	1.846	5.732	2.671	1.417–5.874	0.000
有吸烟史	1.427	4.559	2.326	1.319–5.328	0.001

血量少, 术后容易恢复等优势有关. 20例医院感染患者共分离培养出24株病原菌, 以革兰阴性菌较多, 共15株(占62.5%), 与既往研究报道一致^[5,6]. 本研究病原菌以铜绿假单胞菌, 肺炎链球菌和溶血性链球菌为主, 符合感染部位的病原菌分布特点, 说明发生医院感染的病原菌主要来自于自身肠道, 这可能与手术时机体在创伤应激下免疫力降低, 使体内病原菌有机会转移至其他部位引起感染所致^[7].

本研究通过多因素Logistic回归分析显示, 患者年龄≥70岁, 胃癌分期≥III期, 手术时间≥3 h, 有糖尿病史及吸烟史是术后医院感染发生的独立危险因素($P < 0.05$). 具体原因如下: (1)胃癌患者由于肿瘤自身的消耗出现贫血和营养不良等, 再加上年龄因素, 新陈代谢减

慢, 进一步使免疫力降低, 相应的对手术的耐受性也降低, 导致术后感染率升高^[8]; (2)长期吸烟释放的有毒物质容易对患者呼吸道损伤, 加重小气道痉挛, 导致肺换气功能下降, 病原菌大量繁殖, 诱发呼吸道感染. 在本研究中肺部感染较高, 所以肺部感染是术后常见医院感染类型之一^[9]; (3)对于III期胃癌患者容易发生感染与肿瘤消耗蛋白有关, 长期蛋白的较少导致机体负氮平衡, 抵抗力下降, 增加感染机会; 另外还与晚期胃癌化疗药物导致骨髓抑制有关, 使白细胞生成减少, 抗感染能力下降^[10]; (4)手术时间的延长增加术后医院感染, 这与手术作为一种应激原刺激机体使血管收缩, 导致血流量减少, 机体缺血缺氧, 免疫力下降, 增加感染机会^[11]; (5)糖尿病患者由于糖代谢异常, 合成蛋白质能力下降, 抵抗

力降低, 还与机体高水平血糖抑制白细胞的吞噬作用有关^[12,13], 而且高血糖是较好的培养基, 容易使病原菌生长繁殖, 增加感染风险^[14,15].

4 结论

本研究不足之处: 由于课题所在的医院为县市级医院, 患者人群量相对较小, 导致研究纳入的样本量也相对较小, 但对三甲医院胃癌患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析具有弥补作用和参考价值, 是不可忽视的一部分工作, 尤其对医院所在地区的医院感染病原菌分布及危险因素分析具有重要意义. 综上所述, 胃癌患者年龄、胃癌分期、手术时间、糖尿病史及吸烟史是腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的独立危险因素, 在工作中对于具有上述危险因素时, 要积极采取措施预防发生医院感染.

文章亮点

实验背景

胃癌是消化系统常见肿瘤疾病之一, 在我国发病率较高, 尤其近年来随着饮食结构的改变呈上升趋势, 严重影响患者生活质量. 腹腔镜下手术治疗已经是胃癌根治术的首选方法, 并在临床广泛普及. 医院感染是术后常见并发症之一, 严重影响患者术后恢复. 因此积极寻找腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的危险因素对降低术后感染发生率具有重要参考价值.

实验动机

研究腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布特征.

实验目标

研究腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析.

实验方法

选择胃癌根治术患者175例, 认真详细记录所有患者一般资料, 如性别, 年龄, 病理类型, 胃癌分期, 术前住院时间, 腹腔镜治疗时间, 有创性操作, 糖尿病史, 吸烟史, 饮酒史等指标以及是否发生医院感染.

实验结果

通过单因素分析表明, 年龄, 胃癌分期, 手术时间, 糖尿病史, 吸烟史等因素是术后发生医院感染的影响因素, 差异有统计学意义($P<0.05$, 或 $P<0.01$); 通过多元回归分析发现, 年龄 ≥ 70 岁, 胃癌分期 \geq III期, 手术时间 ≥ 3 h,

有糖尿病史及吸烟史是术后发生医院感染的独立危险因素($P<0.01$).

实验结论

年龄、胃癌分期、手术时间、糖尿病史及吸烟史是腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的独立危险因素.

展望前景

在工作中对于具有上述危险因素时, 要积极采取措施预防发生医院感染.

5 参考文献

- 1 赵金辉, 谷顺通, 田丽, 张娅婷, 张秀强. 腹腔镜胃癌根治术患者术后肺部感染与影响因素分析. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 403-406
- 2 郭世洲, 黄贵儒, 陈兵. 腹腔镜胃癌根治术患者术后感染的危险因素分析. 癌症进展 2019; 17: 190-193
- 3 Kosuga T, Ichikawa D, Komatsu S, Kubota T, Okamoto K, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Otsuji E. Clinical and surgical factors associated with organ/space surgical site infection after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2017; 31: 1667-1674 [PMID: 27506433 DOI: 10.1007/s00464-016-5156-7]
- 4 张佳宇, 宋彬, 高硕徽, 宫子建, 张肖, 姜洋. 胃癌患者腹腔镜胃癌根治术后感染病原菌分布及危险因素分析. 中国实验诊断学 2016; 20: 1474-1476
- 5 Jin JR, Deng JY, Liang H, Sun CY, Guo XF, Guo JT, Bai HH, Liu HF, Zhang NN. Analysis of risk factor of perioperative complications in patients with radical gastrectomy for gastric cancer and its influence on prognosis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2018; 21: 53-60 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.01.010]
- 6 Mitrousias AS, Makris MC, Zani JR, Kornaropoulos M, Tsilimigras DI, Chrysikos D, Michalopoulos NV, Spartalidis E, Moris D, Felekouras E. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a systematic review. *J BUON* 2019; 24: 872-882 [PMID: 31424636]
- 7 Shibuya K, Kawamura H, Takahashi S, Ohno Y, Ichikawa N, Yoshida T, Homma S, Ishizu H, Takahashi M, Taketomi A. Short-term and Long-term Outcomes Following Laparoscopic Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer Compared With Open Gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2019; 29: 297-303 [PMID: 30969195 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000660]
- 8 李云峰. 腹腔镜胃癌根治术后发生感染的危险因素研究. 临床研究 2018; 26: 7-8+10
- 9 黄于珊, 蔡玲, 张肖红, 胡逢静, 王俊玲, 张浩军. 胃癌患者术后感染的危险因素. 中国感染控制杂志 2019; 18: 582-586 [DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195345]
- 10 简锦亮, 杨春康, 林振孟. 腹腔镜下胃癌根治术后肺炎的危险因素及预后价值. 中国医学创新 2019; 16: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.32.001]
- 11 Chen H, Sui W. Influence of obesity on short- and long-term outcomes after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. *J BUON* 2017; 22: 417-423 [PMID: 28534364]
- 12 Cong T, Liu G, Zhang K, Gao Y, Cui J, Lan X, Teng D, Huo X, Wei B. [Application of robotic and laparoscopic radical total gastrectomy to gastric cancer patients with body mass index ≥ 24 kg/m²]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2018; 21: 318-324 [PMID: 29577221]

- 13 Kumagai K, Hiki N, Nunobe S, Kamiya S, Tsujiura M, Ida S, Ohashi M, Yamaguchi T, Sano T. Impact of anatomical position of the pancreas on postoperative complications and drain amylase concentrations after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2018; 32: 3846-3854 [PMID: 29435751 DOI: 10.1007/s00464-018-6114-3]
- 14 Liao G, Zhao Z, Khan M, Yuan Y, Li X. Comparative analysis of robotic gastrectomy and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in terms of their long-term oncological outcomes: a meta-analysis of 3410 gastric cancer patients. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 86 [PMID: 31122260 DOI: 10.1186/s12957-019-1628-2]
- 15 Obama K, Kim YM, Kang DR, Son T, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer* 2018; 21: 285-295 [PMID: 28639136 DOI: 10.1007/s10120-017-0740-7]

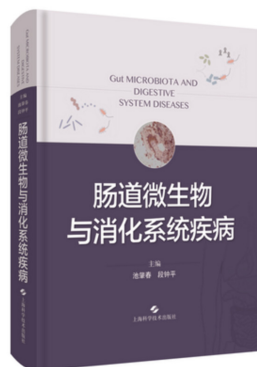
科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>.

腔道超声造影诊断十二指肠残端瘘1例并文献复习

杨玲英, 卢强

杨玲英, 卢强, 四川大学华西医院超声科 四川省成都市 610041

杨玲英, 医师, 主要研究腹部及血管超声、超声造影及介入超声。

作者贡献分布: 杨玲英与卢强对此文所作贡献两均等; 此案例由卢强设计及操作完成; 本文章写作由杨玲英完成。

通讯作者: 卢强, 教授, 主任医师, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院超声诊断科. luqiang@scu.edu.cn

收稿日期: 2020-11-03

修回日期: 2020-11-19

接受日期: 2020-12-07

在线出版日期: 2021-01-28

Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of duodenal fistula: A case report and review of the relevant literature

Ling-Ying Yang, Qiang Lu

Ling-Ying Yang, Qiang Lu, Department of Medical Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Corresponding author: Qiang Lu, Professor, Chief Physician, Department of Medical Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, No. 37 Guo Xue Alley, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. luqiang@scu.edu.cn

Received: 2020-11-03

Revised: 2020-11-19

Accepted: 2020-12-07

Published online: 2021-01-28

Abstract

BACKGROUND

Duodenal stump fistula is a rare complication after subtotal gastrectomy (Billroth II anastomosis). Its clinical symptoms vary with the size of the fistula and the patency of abdominal drainage. Failure in timely diagnosis will lead to serious abdominal infection,

massive hemorrhage, and other complications, even life-threatening events.

CASE SUMMARY

A patient developed abdominal pain 6 months after subtotal gastrectomy (Billroth II anastomosis) for gastric cancer. Emergency enhanced CT examination showed thickening of the abdominal wall and adjacent abdominal soft tissue, and gas accumulation was also observed. The gas was suspected to be associated with the duodenal stump, and no obvious mass shadow was observed. The abdominal drainage tube was pulled out, and ultrasound guided percutaneous intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound displayed the fistula opening and fistula tract dynamically, and guided real-time placement of a catheter for drainage.

CONCLUSION

Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound can accurately diagnose the intestinal fistula, indicate the direction of fistula in real time, accurately locate and guide catheterization, and provide diagnostic and treatment assistance in clinical practice.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound; Duodenal stump fistula; Fistula; Fistula tract

Citation: Yang LY, Lu Q. Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of duodenal fistula: A case report and review of the relevant literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(2): 99-104

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/99.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.99>

摘要

背景

十二指肠残端瘘是胃部分切除术后(毕II式)的一种

少见并发症, 其临床症状因瘘口的大小及腹腔引流是否通畅而异, 若不能及时诊断, 将引起严重腹腔感染、大出血等并发症, 甚至危及生命。

病例简介

患者因“胃癌行胃大部切除术(毕Ⅱ式)后6 mo, 间歇性腹痛4 mo, 加重3 d”入院, 急诊增强CT检查提示腹壁及邻近腹腔软组织增厚, 并见积气, 可疑与十二指肠残端相通, 未见明显肿块影。在腹腔引流管已拔出的情况下, 超声引导下经皮穿刺行腔道超声造影动态显示腹腔瘘口及瘘道形态, 并实时引导置管引流治疗, 最终瘘口及瘘道闭合, 皮肤愈合。

结论

腔道超声造影能准确诊断腹腔肠瘘, 准确定位, 指导置管, 为临床提供诊断及治疗帮助。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腔道超声造影; 十二指肠残端瘘; 瘘口; 瘘道

核心提要: 患者行胃大部切除术(毕Ⅱ式)后6 mo, 腹腔引流管已拔出, 增强CT提示疑似十二指肠吻合口瘘, 超声引导下经皮穿刺腔道超声造影动态显示瘘口及瘘道形态, 准确诊断肠瘘, 并精准指导置管治疗, 最终瘘口及瘘道闭合。

文献来源: 杨玲英, 卢强. 腔道超声造影诊断十二指肠残端瘘1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 99-104

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/99.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i2.99>

0 引言

十二指肠残端瘘是难治的极具挑战性的高位肠瘘之一, 术后发生率可达7.7%^[1] 其发生后死亡率可达11.7%^[2]。十二指肠残端瘘发生后, 应采取及时有效的干预措施, 无论是保守治疗还是手术干预, 应尽可能保证引流通畅及感染控制^[3]。CT及MRI均能有效提示肠瘘, 但无法动态评估瘘口及瘘口与周围组织关系, 腔道超声造影是临床评估肠瘘的有效一线方法之一^[4], 且能引导置管, 具有实时显影、便捷操作、无辐射等优点, 所用造影剂声诺维(SonoVue)具有较好的安全性及低过敏性^[5,6]。现将1例十二指肠残端瘘患者的诊断报道如下。

1 病例简介

患者, 女, 64岁, 因“胃大部切除术后6 mo, 间歇性腹痛4 mo, 加重3 d”入院。6 mo前该患者因胃癌行胃大部切除术, 术后恢复良好并拔除腹腔引流管。4 mo前偶有上

腹轻微疼痛, 因处新冠疫情期间, 就诊不便, 未作特殊处理, 于当地医院随访。3 d前上腹痛程度加重, 呈间歇性, 持续数小时后缓解, 伴发热, 最高达37.6℃, 尝试服用药物(具体不详)或更换体位不能缓解症状, 不伴恶心、呕吐、里急后重。

2 最终诊断

胃癌术后(毕Ⅱ式), 十二指肠吻合口瘘。

3 治疗

血液学检查: 红细胞计数、白细胞计数及血小板计数均(-), 中性分叶核粒细胞百分率79.3%↑, 中性分叶核粒细胞绝对值 $6.60 \times 10^9 \uparrow$, 淋巴细胞百分率14.8%↓, 脂肪酶26 IU/L(-), 胰淀粉酶21 IU/L(-)。总胆红素、直接胆红素及间接胆红素均(-), 新型冠状病毒核酸检测及新冠病毒总抗体检测(-)。

急诊CT(入院第1日): 前腹壁及邻近腹腔内见片絮状软组织影, 其内散在少许积气, 局部似与十二指肠残端相通, 吻合口瘘待排, 胃肠吻合口及十二指肠残端壁稍肿胀, 未见确切肿块影(图1)。

第一次超声检查(入院第3日): 上腹部腹壁查见稍强回声区, 范围约8.3 cm × 1.9 cm × 5.2 cm, 边界欠清楚, 形态欠规则, 内可见瀑布样强回声及裂隙样低回声区, 内未见明显血流信号。腹腔多间隙查见线片状无回声区。超声诊断: 上腹部腹壁包块: 考虑腹壁感染性病灶。腹腔少量积液(图2)。

患者禁饮、禁食, 对症支持治疗。入院3 d期间患者生命体征平稳。入院第4日患者再次出现腹痛, 腹壁包块压痛加剧, 复查血常规(-)。为进一步了解腹壁包块情况, 再次行超声检查, 评估是否适合超声引导下穿刺置管治疗。

第二次超声检查(入院第4日): 腹壁包块范围未见明显增大, 液性暗区范围较小。结合CT检查, 考虑腹壁包块内气体可能来自肠管, 仔细观察包块与腹腔的关系, 发现裂隙样低回声区(后文简称裂隙)及气体强回声通向腹腔深面, 走行迂曲, 远端与肠道关系显示不清晰(图3)。为了解腹壁包块与腹腔及肠道关系, 遂行超声引导下经皮穿刺, 拟建立通道后行腔道超声造影检查。

超声引导下穿刺: 超声定位腹壁内与腹腔相通的裂隙后, 常规消毒铺巾, 1%利多卡因局部麻醉, 在超声实时引导下穿刺进针, 针尖到达裂隙后, 于该处多方向推注生理盐水, 当推注无阻力时, 可见盐水经裂隙向深面流动, 但远端观察不清(图4)。为提高显影效果, 行腔道超声造影。

超声造影: 经穿刺针注入超声造影剂SonoVue稀释

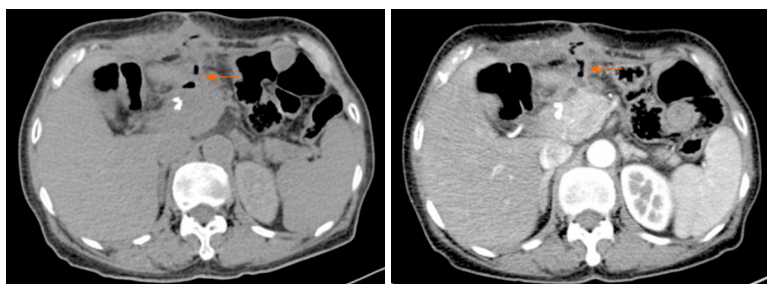


图 1 病变区可见粗细不均的管状低密度影, 符合积气改变(橙色箭头).

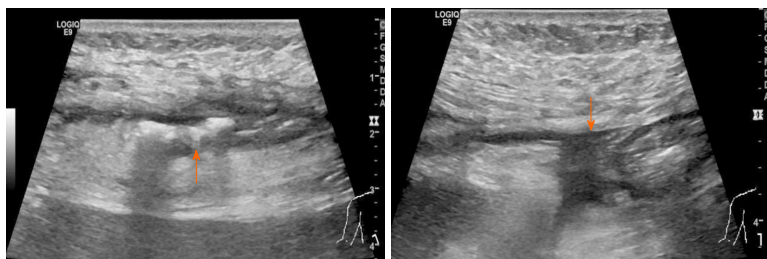


图 2 上腹部腹壁积气(左图橙色箭头), 腹腔少量积液(右图橙色箭头).

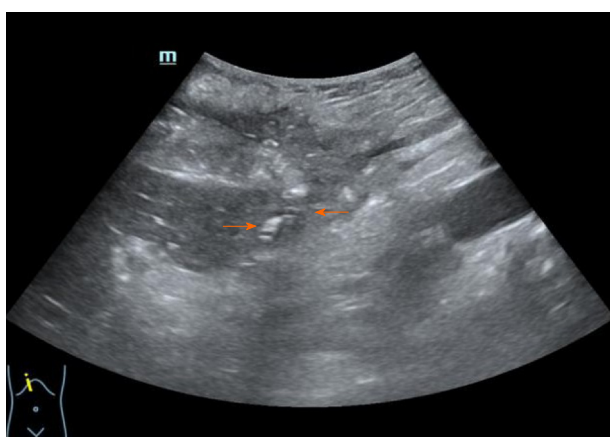


图 3 气体的瀑布样强回声及裂隙通向腹腔深面(橙色箭头).

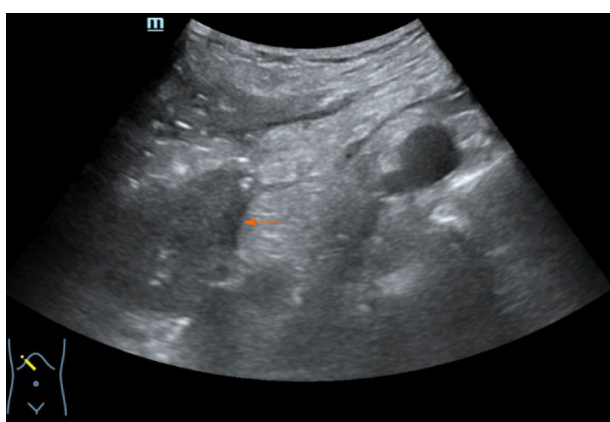


图 4 推注生理盐水后, 裂隙远端观察不清(橙色箭头).

液(用0.1 mL SonoVue与40 mL 0.9%生理盐水混合), 裂隙显影, 其走行迂曲且粗细不均, 较宽处约3.6 mm, 并可见其与腹腔相通, 注射量约5 mL时, 可见肠管显影(图5). 超声诊断肠瘘合并腹腔瘘道形成. 遂行超声引导下置管引流.

超声引导下置管引流: 通过同轴穿刺针置入导丝, 超声实时引导下调整导丝方向, 将导丝顺利送达裂隙深面, 沿导丝置入10.2F引流管, 再次注入SonoVue稀释液, 肠管显影(图6). 固定引流管, 置管顺利. 置管后第二天患者腹部疼痛明显缓解. CT显示引流管末端位于十二指肠瘘口处(图7).

住院期间, 予抗生素治疗, 坚持口服饮食和肠外营养. 患者生命体征稳定. 置管第二天引流出消化液约500 mL.

4 结果和随访

患者定期随访过程中引流量逐渐减少, 置管后3 mo, 引流管内无液体引出, 拔除引流管. 超声及增强CT显示瘘道闭合(图8).

5 讨论

十二指肠残端瘘的治疗方式多样, 其选择也一直存在争议. 非手术治疗方式的选择应以促进自发性瘘管闭合为目标, 且近年来文献显示非手术治疗具有一定优势. 一项回顾性研究^[1]显示, 678例胃及十二指肠术后患者中52(7.7%)例患者术后发生十二指肠残端瘘, 其中35例

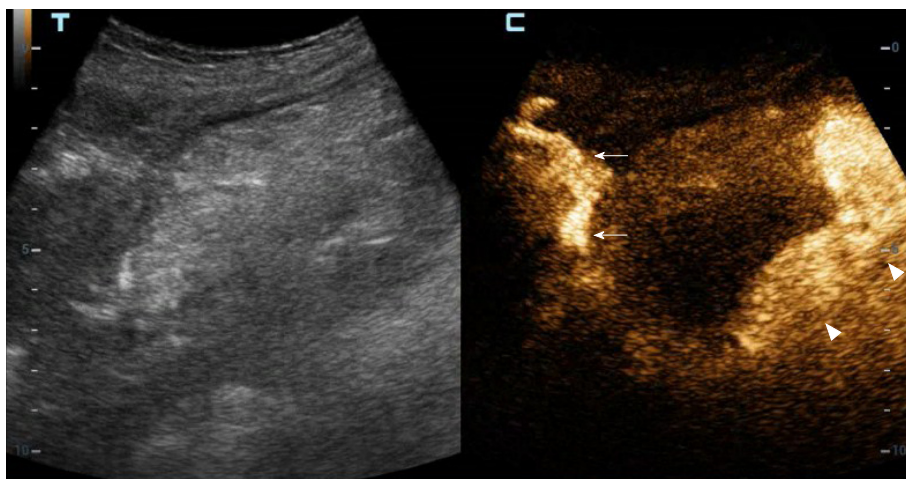


图 5 腔道超声造影显示裂隙(白色箭头)及肠管(白色三角形箭头).

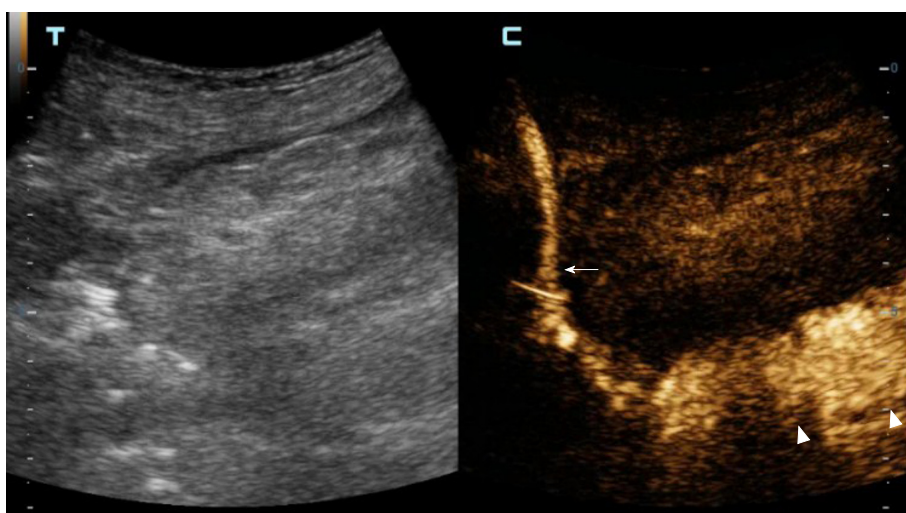


图 6 超声造影显示引流管(白色箭头)及肠管(白色三角形箭头).

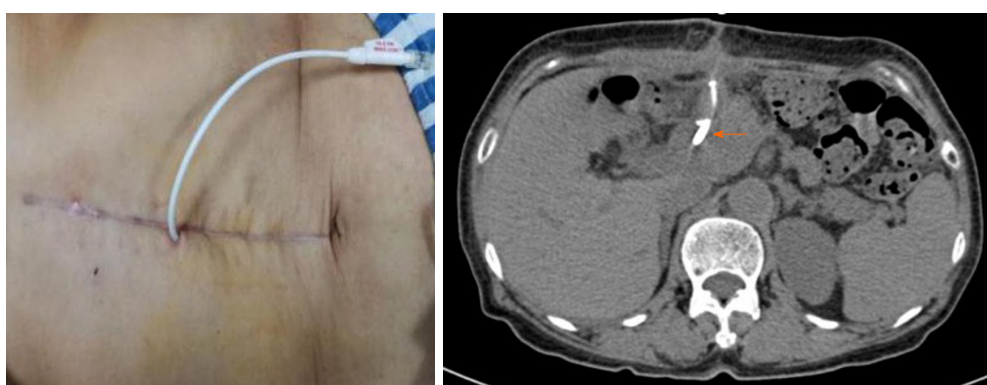


图 7 置管后(左图)及CT示引流管末端(右图橙色箭头).

(67%)接受了非手术治疗, 27例(77%)存活并出院, 该研究推荐充分引流、营养支持和抗感染治疗可作为十二指肠瘘的保守治疗方法. Garden等^[7]报道了22例(92%)非手术方式治疗十二指肠瘘成功关闭的病例. 系统回

顾^[2]指出, 除非临床情况需要再次手术, 应该尝试至少4-6 wk的保守治疗. 选择手术治疗前, 需要充分评估患者病情, 以免发生额外的并发症或再次出现十二指肠瘘. 一项意大利的回顾性多中心研究^[8]显示, 再次手术

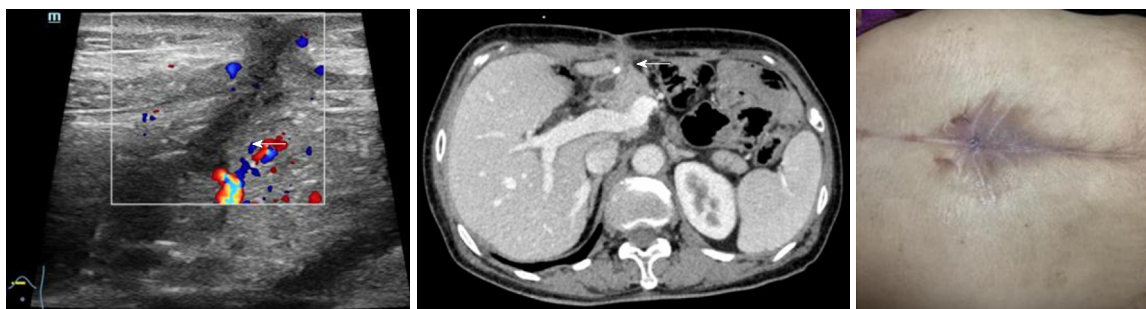


图 8 瘘口及瘘道闭合(左图超声、中图增强CT(白色箭头))及皮肤愈合(右图).

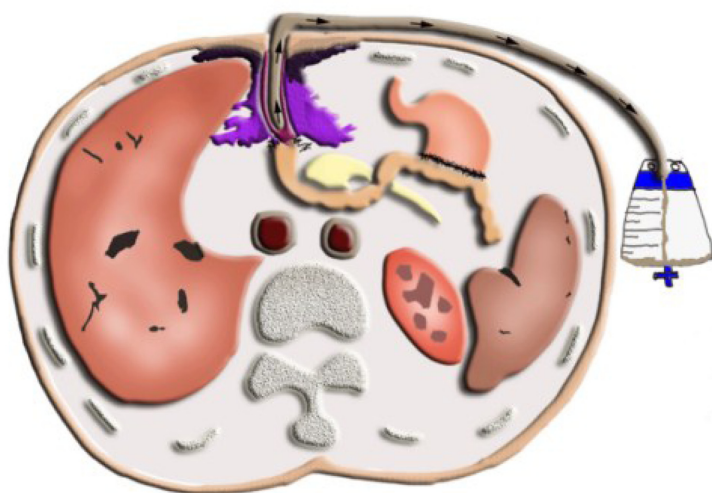


图 9 引流管末端位置示意图.

可能导致进一步并发症的发生,且患者平均恢复时间延长至58 d,而保守治疗的患者平均恢复时间为25 d.手术治疗也可能造成新瘘管的发生,其再次发生率约为20%.

十二指肠残端瘘的早期诊断是比较困难的,当病情进一步进展形成脓肿并伴随腹痛、高热、脉速、心率增快时应高度怀疑其发生.一些研究显示^[8,9]十二指肠瘘发生在术后的22 d内.而本例为6 mo左右,增加了临床诊断的难度.

CT肠道造影及MR肠道造影是有效诊断肠瘘的影像学方法.一项2011年发表的系统评价^[10]提示,CT、US对腹腔内瘘的诊断具有很高的特异性和相对较低的敏感性,且诊断准确性相似.在临床应用中,MR预约与检查时间较长、价格相对昂贵,可重复性小,对于金属置入或无法长时间保持同一位体的患者来说,MR应用受限.US检查无辐射,可重复性较好,且能在患者床旁检查,并能将诊断与引流治疗一体化.该病例中,CT未能清晰显示肠瘘的形态,通过发现病变区的气体影而怀疑可能存在肠瘘.腔道超声造影可较好显示瘘口及瘘道的形态,并动态展示瘘口与肠管关系,减少患者的辐射暴

露及经济负担.

腔道超声造影对胃肠道术后瘘的诊断特异性较高,能提示早期无典型症状的和疑似的胃肠道瘘管^[4],将稀释超声造影剂注入手术时放置的腹腔引流管,通过在消化道内显示弥散的超声造影剂来间接诊断瘘存在.在该病例中,患者已经拔除引流管,此方法不适用.临床需要寻找瘘口的准确位置并在瘘口处放置引流管治疗,在实时超声引导下经皮穿刺,寻找瘘道并进行腔道超声造影,造影剂沿着瘘道流入瘘口、肠道,最终清晰直观显示瘘道、瘘口及肠道,并精准放置引流管.

该病例中,患者行胃大部切除术,术后处于新冠疫情期间,就医不便,未能及时发现肠瘘并发症的发生.当患者出现腹痛加重伴低热,扪及腹壁切口区包块时才就诊,超声检查及CT提示腹壁包块内的气体影像有助于引导性分析病因,但仍难以明确显示瘘口的位置.超声引导下的穿刺及腔道超声造影在瘘口及细小瘘道的显影中发挥了重要作用.准确寻找到瘘口及瘘道并观察其走行,置管路径显示清晰,最终成功放置引流管,置管末端位于瘘道深面,引流从瘘口流出的液体,保持十二指

肠残端吻合口的相对干燥, 达到引流治疗的目的(图9).

6 结论

腔道超声造影拓展了增强超声在血管外的应用^[11-14], 为临床提供了有价值的诊治信息, 且得到国内专家及国外指南的推荐^[15,16]. 在本文案例中, 腔道超声造影能使细小且弯曲的瘘道显影, 结合动态超声实时观察, 准确定位, 精准穿刺, 减少患者痛苦. 因此, 腔道超声造影可作为诊断肠瘘的一线影像学检查方法.

7 参考文献

- Po Chu Patricia Y, Ka Fai Kevin W, Fong Yee L, Kiu Jing F, Kylie S, Siu Kee L. Duodenal stump leakage. Lessons to learn from a large-scale 15-year cohort study. *Am J Surg* 2020; 220: 976-981 [PMID: 32171473 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.02.042]
- Aurello P, Sirimarco D, Magistri P, Petrucciani N, Berardi G, Amato S, Gasparini M, D'Angelo F, Nigri G, Ramacciato G. Management of duodenal stump fistula after gastrectomy for gastric cancer: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7571-7576 [PMID: 26140005 DOI: 10.3748/wjg.v21.i24.7571]
- 刘宏斌. 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘诊治策略. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 399-403 [DOI: 10.11569/wcj.v25.i5.399]
- Xu EJ, Zhang M, Li K, Su ZZ, Long YL, Zeng QJ, Guo HY, Zheng RQ. Intracavitary Contrast-Enhanced Ultrasound in the Management of Post-Surgical Gastrointestinal Fistulas. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44: 502-507 [PMID: 29229267 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.10.012]
- Tang C, Fang K, Guo Y, Li R, Fan X, Chen P, Chen Z, Liu Q, Zou Y. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 531-538 [PMID: 28072475 DOI: 10.7863/ultra.15.11075]
- Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369-1375 [PMID: 16965977 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031]
- Garden OJ, Dykes EH, Carter DC. Surgical and nutritional management of postoperative duodenal fistulas. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 30-35 [PMID: 3123177 DOI: 10.1007/BF01536627]
- Cozzaglio L, Coladonato M, Biffi R, Coniglio A, Corso V, Dionigi P, Gianotti L, Mazzaferro V, Morgagni P, Rosa F, Rosati R, Roviello F,

- Docì R. Duodenal fistula after elective gastrectomy for malignant disease: an Italian retrospective multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 805-811 [PMID: 20143272 DOI: 10.1007/s11605-010-1166-2]
- Ali BI, Park CH, Song KY. Outcomes of Non-Operative Treatment for Duodenal Stump Leakage after Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 28-33 [PMID: 27104024 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.1.28]
- Panéj J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, Mendoza JL, Paredes JM, Quiroga S, Ripollés T, Rimola J. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 125-145 [PMID: 21615440 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x]
- Luyao Z, Xiaoyan X, Huixiong X, Zuo-Feng X, Guang-Jian L, Ming-de L. Percutaneous ultrasound-guided cholangiography using microbubbles to evaluate the dilated biliary tract: initial experience. *Eur Radiol* 2012; 22: 371-378 [PMID: 21947481 DOI: 10.1007/s00330-011-2265-5]
- Papadopoulou F, Ntoulia A, Siomou E, Darge K. Contrast-enhanced voiding urosonography with intravesical administration of a second-generation ultrasound contrast agent for diagnosis of vesicoureteral reflux: prospective evaluation of contrast safety in 1,010 children. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 719-728 [PMID: 24442338 DOI: 10.1007/s00247-013-2832-9]
- Calles-Sastre L, Engels-Calvo V, Ríos-Vallejo M, Serrano-González L, García-Espantaleón M, Royuela A, De la Cuesta R, Pérez-Medina T. Prospective Study of Concordance Between Hysterosalpingo-Contrast Sonography and Hysteroscopy for Evaluation of the Uterine Cavity in Patients Undergoing Infertility Studies. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 1431-1437 [PMID: 29143353 DOI: 10.1002/jum.14483]
- Sun F, Cui L, Zhang L, Hao J, Gu J, Du J, Zhao L. Intravesical contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnosis of vesicouterine fistula (VUF): A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0478 [PMID: 29703005 DOI: 10.1097/MD.00000000000010478]
- 林小娜, 黄国宁, 孙海翔, 范立青, 冯云, 沈浣, 刘平, 卢文红, 张云山, 王秀霞, 黄学锋, 伍琼芳, 全松, 周灿权, 周从容, 师娟子, 孙莹璞, 张松英. 输卵管性不孕诊治的中国专家共识. *生殖医学杂志* 2018; 27: 1048-1056 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.11.002]
- Dietrich CF, Lorentzen T, Appelbaum L, Buscarini E, Cantisani V, Correas JM, Cui XW, D'Onofrio M, Gilja OH, Hocke M, Ignee A, Jenssen C, Kabaalioglu A, Leen E, Nicolau C, Nolsøe CP, Radzina M, Serra C, Sidhu PS, Sparchez Z, Piscaglia F. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part III - Abdominal Treatment Procedures (Long Version). *Ultraschall Med* 2016; 37: E1-E32 [PMID: 26670019 DOI: 10.1055/s-0035-1553917]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 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.



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, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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: wjgd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

E-mail: wjgd@wjgnet.com

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

<https://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

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: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

