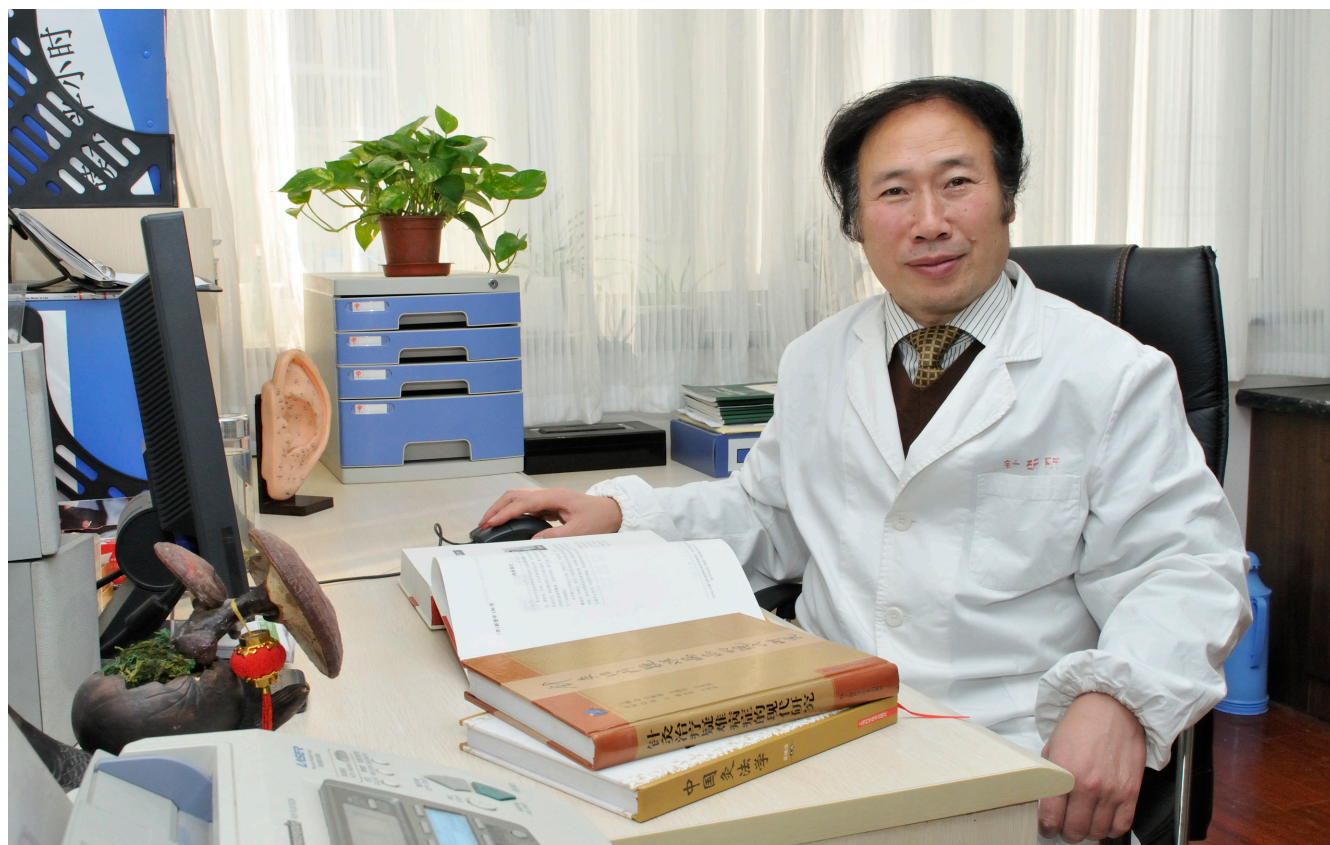


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021年10月8日 第29卷 第19期 (Volume 29 Number 19)



19/2021

《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

文献综述

- 1089 抗栓治疗消化道损伤的中西医防治研究进展
蚁楷宏, 谭学瑞
- 1096 长链非编码RNA调控胃癌巨噬细胞极化研究进展
锁瑞洋, 王芝徐, 王健生, 张广健, 张佳
- 1102 短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展
杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业

临床研究

- 1110 非选择性 β 受体阻滞剂对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响
王艳娇, 朱雅碧, 魏雯佳
- 1118 肝细胞癌中CBX2的免疫和预后意义的综合分析
宋鑫, 王添贤, 朱小年, 谭盛葵

临床实践

- 1130 嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍的临床研究
金蓓, 罗凤飞
- 1138 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素分析
王会杰, 王建华, 徐丹, 王娜
- 1144 基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对溃疡性结肠炎患者正性情感、负性情感及自护能力的影响
卓丽丽, 诸葛玮玮, 丁银蓉

消息

- 1095 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1109 《世界华人消化杂志》正文要求
1137 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1150 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

吴焕淦, 上海中医药大学首席教授, 博导, 中国针灸学会副会长, 上海市针灸学会会长, 2项国家“973计划”针灸项目首席科学家, 国务院政府特殊津贴专家, 卫生部有突出贡献中青年专家, 上海市名中医, 上海市针灸经络研究所所长, 国家中管局针灸免疫效应重点实验室主任, 研究方向为针灸作用的基本原理与应用规律研究。以第一完成人获国家科技进步二等奖一项、2017年度上海市科技进步一等奖一项、2019年度教育部科技进步一等奖一项。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 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 李香; 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 2021-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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>

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.

REVIEW

- 1089 Advances in prevention and treatment of digestive tract damage induced by antithrombotic therapy with traditional Chinese and Western medicine
Yi KH, Tan XR
- 1096 Role of long non-coding RNA in regulating polarization of gastric cancer macrophages
Suo RY, Wang ZY, Wang JS, Zhang GJ, Zhang J
- 1102 Progress in understanding of relationship between short chain fatty acids and irritable bowel syndrome
Hang L, Zhou Y, Meng YY, Feng Y, Wang YS, Yuan JY

CLINICAL RESEARCH

- 1110 Effect of non-selective β -receptor blockers on inflammatory factors and prognosis in advanced chronic liver disease
Wang YJ, Zhu YB, Wei WJ
- 1118 Immunological and prognostic significance of CBX2 expression in hepatocellular carcinoma
Song X, Wang TX, Zhu XN, Tan SK

CLINICAL PRACTICE

- 1130 Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride in treatment of gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury
Jin B, Luo FF
- 1138 Awareness regarding early treatment and related factors in first-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer
Wang HJ, Wang JH, Xu D, Wang N
- 1144 Impact of TTM-oriented health promotion and education method based on WeChat platform on positive emotions, negative emotions, and self-care ability of patients with ulcerative colitis
Zhuo LL, Zhuge WW, Ding YR

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Huan-Gan Wu, Professor, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No.650 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200030, China. wuhuangan@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
 Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
 Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 8, 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
 Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: wjgd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
 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>

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.

抗栓治疗消化道损伤的中西医防治研究进展

蚁楷宏, 谭学瑞

蚁楷宏, 谭学瑞, 汕头大学医学院第一附属医院临床医学研究中心 广东省汕头市 515041

蚁楷宏, 主治医师, 研究方向为心血管疾病的中西医结合防治与康复.

作者贡献分布: 本文综述由蚁楷宏完成; 谭学瑞审核.

通讯作者: 谭学瑞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市长平路57号, 汕头大学医学院第一附属医院临床医学研究中心. tanxuerui@vip.sina.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-07-31

接受日期: 2021-08-25

在线出版日期: 2021-10-08

Advances in prevention and treatment of digestive tract damage induced by antithrombotic therapy with traditional Chinese and Western medicine

Kai-Hong Yi, Xue-Rui Tan

Kai-Hong Yi, Xue-Rui Tan, Clinical Medical Research Center, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Corresponding author: Xue-Rui Tan, Professor, Clinical Medical Research Center, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 57 Changping Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. tanxuerui@vip.sina.com

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-07-31

Accepted: 2021-08-25

Published online: 2021-10-08

Abstract

The incidence of cardiovascular diseases has increased due to the aging of the population. Therefore, antithrombotic therapy is increasingly prescribed for cardiovascular prevention.

However, long-term use of antithrombotic drugs can cause damage to the digestive tract. Gastrointestinal complications, including ulcer and bleeding, are relatively common during antithrombotic therapy. In order to minimize the digestive tract damage induced by antithrombotic drugs, there are several strategies available, including reducing modifiable risk factors, using the most optimal antithrombotic regimen to ensure gastrointestinal risk-cardiovascular benefit balance, and using gastroprotective agents. In recent years, researchers are attempting to find new solutions from traditional Chinese medicine. Studies have shown that traditional Chinese medicine has its own characteristics and clinical advantages in preventing and treating diseases. In this review, we provide a summary of recent updates regarding gastrointestinal damage induced by antithrombotic therapy as well as its prevention and treatment with both traditional Chinese and Western medicine.

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

Key Words: Antithrombotic therapy; Digestive tract damage; Traditional Chinese and Western medicine; Prevention and treatment

Citation: Yi KH, Tan XR. Advances in prevention and treatment of digestive tract damage induced by antithrombotic therapy with traditional Chinese and Western medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1089-1095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1089.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i19.1089>

摘要

随着人口老龄化的加剧, 心血管疾病发病率呈明显上升趋势。越来越多的患者需要服用抗栓药物以降低心血管不良事件的发生风险。然而, 长期使用抗栓药物可造成消化道损伤, 药物相关性消化性溃疡和出血等

胃肠道并发症在这类患者中十分常见. 为了减少抗栓药物引起的消化道损伤, 目前临床上常用的防治策略主要有以下几点: (1)纠正可干预的危险因素; (2)充分考虑心血管获益与胃肠道并发症风险的平衡, 选择最适宜的抗栓治疗方案; (3)使用胃黏膜保护剂. 近年来, 研究人员也尝试从传统中医药中寻找新的防治方案. 相关研究表明, 中医药在防治消化道损伤方面有其独到之处且临床疗效颇佳. 本文就抗栓治疗所致消化道损伤及其中西医防治的最新研究进展作一综述.

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

关键词: 抗栓治疗; 消化道损伤; 中西医; 防治

核心提要: 本文通过对抗栓治疗相关性消化道损伤的发病机制、高危因素以及防治方案的中西医研究进展进行综述, 旨在使临床医生重视抗栓治疗相关性消化道损伤的防治, 最大程度地降低消化道出血风险, 改善患者预后.

文献来源: 蚁楷宏, 谭学瑞. 抗栓治疗消化道损伤的中西医防治研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(19): 1089-1095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1089.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1089>

0 引言

当前, 我国人口老龄化问题日趋严重, 心血管疾病发病率持续攀升. 中国心血管健康与疾病报告显示, 我国心血管疾病患者高达3.3亿人, 城乡居民主要疾病死亡构成比中, 心血管疾病占据首位, 每5例死亡中就有2例死于心血管疾病^[1]. 抗栓治疗是心血管疾病防治的基石, 规范的抗栓治疗可减少血栓形成风险, 降低心血管不良事件的发生率^[2,3]. 然而, 抗栓治疗是一柄“双刃剑”, 在防止血栓形成的同时, 也可能会导致消化道损伤, 增加消化道出血的风险; 尤其是联合应用两种或两种以上抗栓药物时, 患者的出血风险会显著增加^[4,5]. 此外, 抗栓治疗所引起的消化道不良反应还会降低患者对抗栓治疗药物的依从性, 从而增加心血管事件的发生风险^[6]. 因此, 对于需要长期接受抗栓治疗药物的患者, 如何有效防治药物所引起的消化道损伤, 最大程度地降低消化道出血及死亡风险呢? 本文就抗栓治疗所致消化道损伤的中西医防治最新进展作一综述.

1 抗栓治疗致消化道损伤的机制

1.1 西医发病机制 常用的抗栓治疗药物主要包括抗血小板药物(如阿司匹林、氯吡格雷等)和抗凝药物(如华法林、利伐沙班等). 阿司匹林可通过局部作用直接损伤消化道黏膜, 还可通过全身作用抑制前列腺素合成从而造

成消化道损伤, 氯吡格雷为血小板二磷酸腺苷(adenosine diphosphate receptor, ADP)受体拮抗剂, 与阿司匹林联用时可加重已有的黏膜损伤, 导致消化道溃疡形成和出血. 华法林和利伐沙班不会直接引起消化道黏膜损伤, 此类抗凝药物所致胃肠道出血的机制可能与其对正常止血过程的干扰有关^[7].

1.1.1 阿司匹林: 阿司匹林在强酸性胃腔内呈非离子化状态和亲脂性, 允许它穿透胃黏液层到达上皮细胞, 在上皮细胞内较高pH环境下, 允许阿司匹林解离和捕获氢离子, 进而在细胞内集聚直接造成局部胃黏膜上皮细胞损伤^[8]. 此外, 阿司匹林还可抑制胃黏膜环氧化酶活性, 从而抑制内源性前列腺素合成, 影响黏液和碳酸氢盐的合成与分泌, 导致上皮细胞增殖和胃黏膜血流量的减少, 使胃黏膜更容易受到损伤, 且损伤后更难自愈^[9].

1.1.2 ADP受体拮抗剂: 新生血管生成对胃肠道黏膜损伤的修复至关重要. ADP受体拮抗剂主要通过抑制血小板ADP膜上的P2Y₁₂受体结合, 抑制在愈合过程中起关键作用的血小板聚集, 影响各种血小板衍生的生长因子的释放, 进而阻碍新生血管生成, 不利于受损黏膜的修复, 影响溃疡愈合^[10]. 因此, ADP受体拮抗剂虽不直接损伤消化道黏膜, 但其抗血管生成作用却能加重已有的黏膜损伤, 影响如胃糜烂、非甾体类消炎药物和幽门螺杆菌感染等引起的消化道溃疡的愈合, 增加此类患者消化道出血风险^[11,12].

1.1.3 华法林和直接口服抗凝剂 华法林主要通过抑制肝细胞维生素K依赖的凝血因子II、VII、IX、X及蛋白C和S的合成, 需在体内已合成凝血因子消耗完毕后才可产生抗凝作用. 直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOACs)主要为直接选择性II a因子抑制剂(如达比加群酯)和直接X a因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班). II a因子在凝血过程中具有核心作用, 直接选择性II a因子抑制剂不需要结合抗凝血酶III, 特异性阻滞II a因子的活性, 从而阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白, 阻断了“凝血瀑布”的最末步骤. X a因子是外源性及内源性凝血途径的交汇点, 直接X a因子抑制剂通过与X a因子的活性位点结合, 阻止凝血酶原转变为凝血酶从而发挥抗凝作用, 抗血栓特异性强, 对II a因子诱导的血小板聚集没有作用. 与华法林比较, DOACs致命性出血(如颅内出血)发生率较低, 但消化道出血发生率却明显高于华法林, 目前其具体机制尚不清楚, 可能与DOACs在胃肠道黏膜的不完全吸收有关^[13].

1.2 中医发病机制 根据抗栓治疗药物致消化道损伤的相关临床表现, 中医可将其归于“胃脘痛”、“痞满”等, 其病位在胃, 与肝、脾和肾有关. 多数医家认为药毒伤胃是其主要的病因, 抗栓治疗药物作为一种外来实邪,

首先侵犯中焦脾胃, 所以最易使人体的脾胃功能受损。然而, 临床上并不是所有服用此类药物的患者都发生胃肠道损伤, 其发病与否与机体的正气是否充足、脾胃功能是否健旺密切相关^[14]。正气存内, 邪不可干; 邪之所凑, 其气必虚。服用抗栓药物患者多为老年人, 临床证型本就多虚、多瘀。长期服用此类药品后, 使中焦气血运行不畅, 局部瘀血阻滞, 不通则痛, 加之脾胃运化不力, 生化乏源, 不荣则痛。脾虚失于运化水液, 使痰湿内生, 湿邪蕴酿日久可从热化, 可引起胃脘胀闷灼热、嘈杂、食欲不振、口干口苦及舌红苔腻等胃脘湿热之证; 加之久病, 服药过多, 脉络受损, 继而出现呕血或便血等血证^[15-17]。

2 抗栓治疗消化道损伤的高危因素

2.1 高龄 高龄是抗栓治疗患者发生消化道损伤的一个重要危险因素。最近的一项荟萃分析结果表明, 与不服用阿司匹林者相比, 服用阿司匹林的老年患者的发生消化道大出血的风险明显增加^[18]。在老年患者中, 口服抗凝药物, 尤其是DOACs会增加下消化道出血的风险, 其原因可能与老年人结肠血管发育不良或结肠憩室出血有关^[19]。目前研究表明^[20], 无论单药抗栓治疗还是联合用药, 消化道出血的风险均会随着年龄的增长而增加, 尤其是75岁以上的老年患者。

2.2 幽门螺杆菌感染 长期服用阿司匹林和幽门螺杆菌感染均是消化性溃疡的独立危险因素, 两者共存时会显著增加患者消化道出血的风险^[21,22]。美国心脏病学会基金会、美国胃肠道疾病学会以及美国心脏协会联合发表专家共识也明确指出幽门螺杆菌感染会增加服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗患者的上消化道出血风险^[4]。一项队列研究发现^[23], 幽门螺旋杆菌感染能显著增加服用非阿司匹林抗血小板药物患者消化性溃疡出血的风险, 而口服抗凝剂的幽门螺旋杆菌感染患者的消化道出血风险则无明显增加。

2.3 消化性溃疡或消化道出血病史 大量证据显示^[11,22], 既往有消化性溃疡或消化道出血病史的抗血小板治疗患者出现消化道损伤的危险性明显增加, 是其继发上消化道出血的高危因素。阿司匹林对胃黏膜的损伤以及ADP受体拮抗剂的抗血管生成作用均能影响消化道溃疡的愈合, 继而引发上消化道出血。

2.4 联合用药 研究显示^[24], 氯吡格雷和阿司匹林联合抗血小板治疗可使患者的胃肠道出血风险增加2-3倍, 联合使用抗血小板药物与抗凝药物将使患者上消化道出血的风险增加60%, 其下消化道出血的风险也将增加30%^[25]。合用其他非甾体类消炎药、糖皮质激素或降脂药也会增加其消化道损伤的发生风险^[26]。此外, 一些中药的有效成分具有抗凝和抗血小板活性, 如丹参的丹参酮II A能够

显著降低华法林的血浆蛋白结合率, 使血浆游离华法林浓度增加; 银杏黄酮槲皮素呈浓度依赖性抑制CYP3A4和CYP2C9的活性, 水飞蓟素能中度抑制CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9酶的活性, 可降低抗栓药物的代谢而增强其抗血栓作用, 同时也增加其出血的潜在风险; 红花中的羟基红花黄色素A能够抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集, 当归中的阿魏酸能够抑制血小板活化因子诱导的血小板聚集^[27-30]。因此, 活血化瘀类中药红花和当归与氯吡格雷联用并不能增强氯吡格雷抗血栓形成作用, 反而使凝血酶原时间和凝血酶时间显著延长, 增强了氯吡格雷对出血时间的不良影响^[29,30]。此外, 银杏制剂类中成药也可使血小板聚集减少, 与华法林合用时可增加患者出血的风险^[26]。临床上应用中药治疗时需要注意药物与抗栓药物之间的相互作用, 慎用上述药物, 如需使用时应加强监测和评估出血的潜在风险。

2.5 中医证型 中医认为冠脉支架术后强化双联抗血小板引起的消化道出血的主要内因在于脾胃气虚, 导致胃部膜络抵御外邪的能力下降, 可产生瘀血、食滞、痰饮等病理产物^[15]; 而抗血小板药物损伤胃黏膜还可导致血瘀中阻, 气虚血瘀证与双联抗栓治疗引起的消化道损伤存在一定相关性, 是消化道出血的高危因素^[31]。此外, 临床调查发现, 阿司匹林相关性消化道出血以脾胃湿热为主要证型, 中医证型分布呈脾胃湿热>胃阴不足>肝胃不和>胃络瘀阻>脾胃虚寒的趋势^[32]。

2.6 其他因素 除了上述因素外, 既往研究还提及及其他一些消化道损伤的高危因素, 如吸烟、酗酒、肥胖、有消化不良或胃食管返流症状、结肠憩室、糖尿病和肾功能衰竭等, 这些危险因素将大大增加患者抗栓治疗过程中消化道出血的风险。

3 抗栓治疗相关消化道损伤的防治

3.1 严格掌握抗栓治疗的适应证, 合理用药 抗栓治疗在降低患者心血管不良事件发生率的同时, 在一定程度上会损伤消化道黏膜, 增加消化道出血的风险; 临床医生必须严格掌握抗栓治疗的适应证, 规范用药。抗栓药物的抗血栓作用并不随剂量增加而增加, 但消化道损伤风险却随剂量加大而显著增加。长期使用抗栓药物时, 应将药物剂量调整至最低有效剂量, 即阿司匹林75-100 mg/d, 氯吡格雷75 mg/d。由于华法林治疗窗窄, 使用时应常规监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)来及时调整用药剂量, 将INR维持在2.0-2.5之间。对于长期使用抗血小板药物的患者, 服药1年内为消化道损伤的多发阶段, 3个月时达到高峰。因此, 临床医生应注意监测患者消化道损伤的发生情况, 定期行粪便潜血和血常规等相关检查。此外, 还应进一步筛查和识别消化道损伤的高危人群, 具

有高危因素的患者尽量避免联合应用两种或两种以上的抗栓药物^[33]。

3.2 根除幽门螺杆菌 幽门螺杆菌感染是消化性溃疡的主要病因, 对于既往有消化性溃疡病史且长期服用小剂量阿司匹林的幽门螺杆菌感染患者, 根除幽门螺杆菌可有效预防溃疡复发, 降低出血风险; 对于无消化性溃疡的患者, 根除幽门螺杆菌对其消化道损伤的防治效果仍存在争议^[34]。尽管如此, 对于计划长期接受抗栓治疗的患者, 进行幽门螺杆菌感染的检测和治疗仍是十分必要的^[35]。

3.3 质子泵抑制剂 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是目前国内外指南一致推荐的预防和治疗抗血小板药物相关上消化道损伤的首选药物。DOACs利伐沙班用于预防动脉粥样硬化患者心血管事件III期临床试验COMPASS研究的事后分析结果显示, 对于不存在消化道损伤危险因素的抗凝治疗患者, 常规给予PPI治疗没有益处; 但是对于存在消化道损伤高危因素的患者, 联用PPI可以降低消化道出血发生风险, 尤其是那些已有消化道损伤的患者, PPI的保护作用更为明显^[36]。对于服用抗血小板药物和或抗凝药物的患者, PPI疗程应维持多长时间, 目前尚无相关研究。大多学者认为, 只要患者存在危险因素, PPI治疗就应该持续。在大多数情况下, 许多抗栓治疗患者都将接受长期PPI治疗。临床上应注意长期使用PPI可能带来的一些不良后果, 如骨折、细菌性肠道感染等^[37]。值得注意的是, PPI与氯吡格雷竞争性拮抗CYP2C19酶, 抑制氯吡格雷抗血小板反应性, 可能会潜在地降低氯吡格雷的抗血小板作用, 临床上应避免使用与氯吡格雷相互作用较强的PPI, 如奥美拉唑和埃索美拉唑。尽管如此, 随着普拉格雷和替格瑞洛等新型抗血小板药物的推广应用, 上述问题将不复存在。普拉格雷主要通过CYP3A4、CYP2B6在肝脏中代谢, 较少通过CYP2C19途径, 替格瑞洛为非前体药物, 经肠道吸收后不需肝脏代谢, 直接作用于血小板的ADP受体。因此, 对于出血高危患者可考虑使用普拉格雷或者替格瑞洛联用PPI。

3.4 肠道损伤的防治 由于PPI在服用抗栓治疗药物患者中的广泛应用, 胃、十二指肠溃疡出血等不良事件已得到有效控制。然而对于抗栓治疗相关性肠道损伤, 尤其是下消化道出血, 目前尚无有效的防治措施。目前研究表明, 米索前列醇对于阿司匹林引起的小肠黏膜损伤有一定疗效^[38]; 但其副作用也十分明显, 严重腹泻和腹痛等胃肠道不良反应发生频率很高, 并不适合长期服用。此外, 肠道微生物群在阿司匹林和非甾体抗炎药相关肠黏膜病变发病机制中具有重要作用, 调节肠道微生物群的组成, 增加具有抗炎特性的益生菌比例, 也可降低阿司匹林所致肠黏膜损伤的发生风险^[39]。

3.5 中医中药 目前中医对抗栓治疗相关消化道损伤的防

治多以调理脾胃为本, 再对症辅以止血、化瘀、止痛等治法。一些学者建议在西药常规治疗基础上加用温中健脾益气类中药如生姜、大枣之类可有效减轻双联抗血小板治疗所致的胃黏膜损伤^[15]; 也有学者根据抗栓治疗患者多为气虚血瘀证型的情况, 在西医常规治疗基础上, 采用益气活血的中药复方, 能有效缓解双联抗血小板治疗所导致的消化道不良症状, 降低消化道出血并发症的发生率^[40]。在服用达比加群/华法林的心房颤动合并急性冠状动脉综合征患者中, 联用益气活血中药的疗效更佳, 其出血事件发生率和胃肠道不良反应发生率均低于未使用中药组^[41]。此外, 研究还发现一些中医特色疗法如穴位贴敷配合穴位按摩可明显改善消化性溃疡患者的临床症状及再生黏膜功能学成熟度、保护胃肠黏膜, 改善患者脾胃功能^[42,43]。荟萃分析显示, 相对于单纯西药疗法, 配合针灸治疗可有效提高消化性溃疡愈合率与幽门螺杆菌的根除率^[44]。因此, 中医中药在抗栓治疗相关消化道损伤的防治方面具有广阔的应用前景。

4 消化道损伤后抗栓治疗的停用与重启

对于长期使用抗栓药物的患者, 发生消化道损伤时是否停用抗栓治疗, 应充分评估心血管获益和消化道损伤风险比, 权衡利弊。对于具有心血管病高危因素而出血风险相对较低的患者, 可不停用抗栓治疗, 对于联合使用多种抗血小板和抗凝药物患者, 可适当减少抗栓药物种类和剂量。但如果患者存在活动性出血, 甚至发生严重消化道出血威胁生命时, 常需停用抗栓药物直至出血情况稳定。因长期中断抗栓治疗将显著增加患者心血管不良事件的发生风险, 一旦出血情况稳定后, 应尽早恢复抗栓治疗。对于服用抗血小板药物致消化道出血患者重启抗栓治疗的适当时机, 目前研究证据仍十分有限。大多数指南均建议患者在内镜止血后应立即恢复抗血小板治疗。欧洲胃肠内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)最新指南建议, 对于以低剂量阿司匹林单药作为心血管疾病二级预防的上消化道出血患者, 不应间断服用阿司匹林; 如果因任何原因中断服用, 最好在3-5天内重新服用阿司匹林; 对于双抗血小板治疗患者, 也不应停用阿司匹林, 而停用的另一种抗血小板药物也应在5天内重新启用^[45]。对于需要长期抗凝治疗的患者, 国内外指南均建议应充分评估每个患者血栓形成和再发出血的风险, 以确定抗凝治疗重启的时机。内镜止血成功后, 如果患者再出血的风险较低, 应尽快重新使用抗凝药物。对于华法林相关性上消化道出血, 如果患者存在高血栓栓塞风险, 亚太地区胃肠病学协会(Asian Pacific Association of Gastroenterology, APAGE)指南推荐应用肝素进行桥接治疗并在内镜止血成功后3天内重启华法林治疗^[46]; ESGE

指南同样推荐使用皮下低分子肝素作为桥接治疗, 维生素K拮抗剂也应尽早使用, 出血情况得到稳定控制后应立即恢复抗凝治疗, 最好在停药7天内重启华法林治疗^[45]. 对于DOACs相关性消化道出血, 考虑该类药半衰期短, 其在体内的残余抗凝作用在停用后3天内下降到最低水平. 因此, APAGE指南建议, 除了肾功能下降的患者, 其他患者停用后3天内应尽快重启DOACs治疗.

5 结论

综上所述, 消化道损伤是抗栓治疗最常见的不良反应, 近年来随着中西医结合的发展以及抗栓治疗相关消化道损伤机制研究的不断深入, 相应的防治措施也在不断更新. PPI能显著降低抗栓治疗患者相关上消化道损伤及出血的发生风险, 是消化道损伤防治的首选药物. 中医治疗强调该病以调理脾胃为本, 并充分发挥未病先防、已病防变的“治未病”特色. 因此, 中医中药在防治抗栓治疗消化道损伤方面也具有一定优势, 但临床上应用中药治疗时应注意一些中药成分与抗栓药物之间的相互作用. 抗栓治疗患者由于长期服用药物出现各种胃肠道不适症状, 加之自身久病体虚、脾胃虚弱, 运用中医针灸推拿、穴位贴敷等外治法可有效避免口服给药对肠胃功能的不利影响, 可作为今后中西医防治消化道损伤的研究方向. 当患者发生消化道出血后, 抗栓治疗的停用与重启应当遵循个体化的原则, 充分评估心血管获益和消化道损伤风险比, 依据患者实际情况而定, 权衡利弊.

6 参考文献

- 1 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要. 中国循环杂志 2020; 35: 833-854 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001]
- 2 Saito Y, Kobayashi Y. Update on Antithrombotic Therapy after Percutaneous Coronary Intervention. *Intern Med* 2020; 59: 311-321 [PMID: 31588089 DOI: 10.2169/internalmedicine.3685-3719]
- 3 Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, Milazzo G, De Francesco V, De Luca L, Francese M, Imazio M, Riccio E, Rossini R, Scotto di Uccio F, Soncini M, Zullo A, Colivicchi F, Di Lenarda A, Gulizia MM, Monica F. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med* 2021; 85: 1-13 [PMID: 33279389]
- 4 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122: 2619-2633 [PMID: 21060077 DOI: 10.1161/CIR.0b013e318202f701]
- 5 Siau K, Hannah JL, Hodson J, Widlak M, Bhala N, Iqbal TH. Stopping antithrombotic therapy after acute upper gastrointestinal bleeding is associated with reduced survival. *Postgrad Med J* 2018; 94: 137-142 [PMID: 29101296 DOI: 10.1136/postgradmedj-2017-135276]
- 6 Sugisaki N, Iwakiri R, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Fujimoto S, Eguchi Y, Fujimoto K. A case-control study of the risk of upper gastrointestinal mucosal injuries in patients prescribed concurrent NSAIDs and antithrombotic drugs based on data from the Japanese national claims database of 13 million accumulated patients. *J Gastroenterol* 2018; 53: 1253-1260 [PMID: 29948304 DOI: 10.1007/s00535-018-1483-x]
- 7 Lee MW, Katz PO. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Anticoagulation, and Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Geriatr Med* 2021; 37: 31-42 [PMID: 33213773 DOI: 10.1016/j.cger.2020.08.004]
- 8 Fanaroff AC, Roe MT. Contemporary Reflections on the Safety of Long-Term Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Drug Saf* 2016; 39: 715-727 [PMID: 27028617 DOI: 10.1007/s40264-016-0421-1]
- 9 Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2147-2160 [PMID: 22611307 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2147]
- 10 Luo JC, Peng YL, Chen TS, Huo TI, Hou MC, Huang HC, Lin HC, Lee FY. Clopidogrel inhibits angiogenesis of gastric ulcer healing via downregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 764-772 [PMID: 26315480 DOI: 10.1016/j.jfma.2015.07.022]
- 11 Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177: 347-351 [PMID: 17698822 DOI: 10.1503/cmaj.070186]
- 12 Lanas A, Gargallo CJ. Management of low-dose aspirin and clopidogrel in clinical practice: a gastrointestinal perspective. *J Gastroenterol* 2015; 50: 626-637 [PMID: 25595209 DOI: 10.1007/s00535-015-1038-3]
- 13 Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E, Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: Current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res* 2015; 136: 1074-1081 [PMID: 26508464 DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.016]
- 14 林秋蓉, 张怡, 陈冠儒, 郑育卿. 邪正发病学说与消化性溃疡发病之关联探析. 亚太传统医药 2018; 14: 107-109 [DOI: 10.11954/ytctyy.201801036]
- 15 孙非非, 邹澍宣. 复方中药对双联抗血小板治疗冠脉综合征所致胃黏膜损伤的保护探讨. 中西医结合心脑血管病杂志 2014; 12: 97-99 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2014.01.0052]
- 16 盛智超, 陈启兰. 祝光礼治疗阿司匹林引起胃肠道副反应经验. 浙江中西医结合杂志 2011; 21: 694-695 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2011.10.009]
- 17 鹏飞, 黄福斌. 非甾体类抗炎药相关性溃疡中医研究. 吉林中医药 2011; 31: 826-827 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2011.09.005]
- 18 Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 321: 277-287 [PMID: 30667501 DOI: 10.1001/jama.2018.20578]
- 19 Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 673-685 [PMID: 28467190 DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870]
- 20 Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, Herrin J, Yao X, Sangaralingham LR, Cornish G, Ngunfor C, Shah ND. Risk of Gastrointestinal Bleeding Increases With Combinations of Antithrombotic Agents and Patient Age. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol* 2020; 18: 337-346.e19 [PMID: 31108228 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.017]
- 21 Ng JC, Yeomans ND. Helicobacter pylori infection and the risk of upper gastrointestinal bleeding in low dose aspirin users: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust* 2018; 209: 306-311 [PMID: 30257623 DOI: 10.5694/mja17.01274]
 - 22 Luo PJ, Lin XH, Lin CC, Luo JC, Hu HY, Ting PH, Hou MC. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study. *J Formos Med Assoc* 2019; 118: 939-944 [PMID: 30366771 DOI: 10.1016/j.jfma.2018.10.007]
 - 23 Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl FW, Malfertheiner P. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1464-1471 [PMID: 29655196 DOI: 10.1111/apt.14652]
 - 24 Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726 [PMID: 16984924 DOI: 10.1136/bmj.38947.697558.AE]
 - 25 Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aisa Á, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 906-12.e2 [PMID: 25460554 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.007]
 - 26 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版). 中国医学前沿杂志(电子版) 2018; 10: 1-130 [DOI: 10.12037/YXQY.2018.06-01]
 - 27 姜黎, 赵森, 周爱华, 吴林林, 邹明, 李玉坤, 徐保利. 中药与华法林之间药物相互作用分析. 中国中医药现代远程教育 2020; 18: 142-145 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2020.06.056]
 - 28 Zhuang W, Sun G, Lin X, Chen B, Wu L, Jiang D, Xi S. Medication with caution: Analysis of adverse reactions caused by a combination of Chinese medicine and warfarin sodium tablets. *J Ethnopharmacol* 2020; 254: 112586 [PMID: 32109544 DOI: 10.1016/j.jep.2020.112586]
 - 29 黄瑾, 曾颖, 唐帆, 袁芳. 中药及其活性成分与氯吡格雷抗血小板聚集的相互作用. 药学实践杂志 2016; 34: 389-392,398 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.002]
 - 30 Hu Y, Wang J. Interactions between clopidogrel and traditional Chinese medicine. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48: 491-499 [PMID: 31471773 DOI: 10.1007/s11239-019-01945-3]
 - 31 张辰浩. 冠心病支架术后消化道出血与中医证候相关性及中药预防性干预研究. 北京: 中国中医科学院 2017: 46
 - 32 赵中福, 邹江. 阿司匹林相关上消化道出血中医证型研究. 山西中医 2016; 32: 43-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7156.2016.12.024]
 - 33 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版). 中华内科杂志 2013; 52: 264-270 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.03.027]
 - 34 Iijima K, Shimosegawa T. Risk Factors for Upper GI Damage in Low-Dose Aspirin Users and the Interaction Between H. pylori Infection and Low-Dose Aspirin Use. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 5056-5065 [PMID: 26369687 DOI: 10.2174/1381612821666150915105330]
 - 35 Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE, Lee JH, Yang HJ, Cho YK, Bang CS, Kim BJ, Jung HK, Kim BW, Lee YC, Korean College of Helicobacter Upper Gastrointestinal Research. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver* 2020; 14: 707-726 [PMID: 33191311 DOI: 10.5009/gnl20246]
 - 36 Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shetakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Bruns NC, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfield J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar AK, Parkhomenko AN, Thyden L, Pogossova N, Dans AL, Lanás F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Vinereanu D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Metsarinne KP, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157: 682-691.e2 [PMID: 31152740 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056]
 - 37 Lanás-Gimeno A, Hijos G, Lanás Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18: 1043-1053 [PMID: 31498687 DOI: 10.1080/14740338.2019.1664470]
 - 38 Kyaw MH, Otani K, Ching JYL, Higashimori A, Kee KM, Watanabe T, Tse YK, Lee V, Tanigawa T, Cheong PK, Suen BY, Fujiwara Y, Lam K, Arakawa T, Chan FKL. Misoprostol Heals Small Bowel Ulcers in Aspirin Users With Small Bowel Bleeding. *Gastroenterology* 2018; 155: 1090-1097.e1 [PMID: 29966612 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.056]
 - 39 Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, Tsuda S, Imai J, Hideki O, Matsushima M, Mine T, Tamura A, Ohtsu T, Asami Y, Takagi A. Yogurt Containing Lactobacillus gasseri Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion* 2017; 95: 49-54 [PMID: 28052291 DOI: 10.1159/000452361]
 - 40 寇娜, 薛梅, 曲华, 王铭铭, 柴华, 梁芳, 史大卓. 益气活血中药方联合双联抗血小板西药治疗气虚血瘀型冠心病的历史性对照研究. 中医杂志 2016; 57: 2108-2112 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.24.010]
 - 41 康小兰, 周芳, 伍廷平, 史慧荔. 达比加群/华法林联合益气活血中药治疗心房颤动合并急性冠状动脉综合症的临床疗效观察. 世界中西医结合杂志 2020; 15: 919-922 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.200531]
 - 42 高淑娟, 苗晓霞, 崔彩霞. 中药穴位贴敷配合穴位按摩对消化性溃疡疗效及再生黏膜功能学成熟度的影响. 中国民间疗法 2019; 27: 17-19 [DOI:10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.0909]
 - 43 钱小洲. 中药穴位贴敷、按摩联合西药治疗肝胃不和型消化性溃疡的临床观察. 中国民间疗法 2019; 27: 41-43 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.2422]
 - 44 忽世秀, 王士源, 吴焕淦, 丁邦友, 赵天平, 朱毅, 秦秀娣, 张智英, 周云, 张琳珊, 刘慧荣. 针灸治疗消化性溃疡荟萃分析. 世界科学技术-中医药现代化 2019; 21: 1590-1597 [DOI: 10.11842/wst.20190809013]
 - 45 Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanás A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332 [PMID: 33567467 DOI: 10.1055/a-1369-5274]
 - 46 Chan FKL, Goh KL, Reddy N, Fujimoto K, Ho KY, Hokimoto S, Jeong YH, Kitazono T, Lee HS, Mahachai V, Tsoi KKF, Wu MS, Yan BP, Sugano K. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective



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 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

长链非编码RNA调控胃癌巨噬细胞极化研究进展

锁瑞洋, 王芝徐, 王健生, 张广健, 张佳

锁瑞洋, 王芝徐, 王健生, 张广健, 张佳, 西安交通大学第一附属医院胸外科 陕西省西安市 710061

锁瑞洋, 王芝徐, 西安交通大学医学部 陕西省西安市 710061

锁瑞洋, 研究方向为西安交通大学临床医学本科在读, 研究方向为肺癌和食管癌治疗、单孔腹腔镜应用和改进。

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No.81702430.

作者贡献分布: 锁瑞洋主要完成相关资料检索、分析以及论文的撰写; 王芝徐主要负责文章的投稿和修改; 王健生和张广健教授主要对文章内容进行评价和修改; 张佳教授主要负责文章构思、稿件修改、指导论文写作。

通讯作者: 张佳, 博士, 副主任医师, 710061, 陕西省西安市雁塔西路277号, 西安交通大学第一附属医院胸外科. zhangjiaxjtu@xjtu.edu.cn

收稿日期: 2021-05-11

修回日期: 2021-06-06

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Role of long non-coding RNA in regulating polarization of gastric cancer macrophages

Rui-Yang Suo, Zhi-Yu Wang, Jian-Sheng Wang, Guang-Jian Zhang, Jia Zhang

Rui-Yang Suo, Zhi-Yu Wang, Jian-Sheng Wang, Guang-Jian Zhang, Jia Zhang, Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Rui-Yang Suo, Zhi-Yu Wang, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China

Supported by: National Natural Scientific Foundation of China, No.81702430.

Corresponding author: Jia Zhang, PhD, Associate Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 277 Yanta West Road, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. zhangjiaxjtu@xjtu.edu.cn

Received: 2021-05-11

Revised: 2021-06-06

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

Tumor-associated macrophages (TAMs) are an important part of the tumor microenvironment. They are distributed in tumor tissues and distant metastatic sites, and are related to tumor progression and prognosis. TAMs M2 can promote tumor biological processes such as tumor proliferation, invasion, and metastasis, and inhibit apoptosis, and are obviously related to the poor prognosis of tumor patients. In recent years, the role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in regulating the polarization of macrophages has gradually been revealed, which can affect the occurrence and development of tumors by adjusting the polarization of macrophages. Studies have shown that lncRNAs play an important role in the polarization process of gastric cancer macrophages. This article summarizes the related research reports, hoping to provide ideas for studies that interfere with the polarization process of TAMs to inhibit tumor progression.

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

Key Words: Gastric cancer; Macrophages; Tumor microenvironment; lncRNAs

Citation: Suo RY, Wang ZY, Wang JS, Zhang GJ, Zhang J. Role of long non-coding RNA in regulating polarization of gastric cancer macrophages. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1096-1101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1096.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i19.1096>

摘要

肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)是肿瘤微环境重要的组成部分,其在肿瘤组织和远处转移部位均有分布,与肿瘤的进展和预后有关。

关. M2型TAMs可促进肿瘤增殖、侵袭转移、抑制凋亡等肿瘤生物学过程, 与肿瘤患者的不良预后明显相关. 近年来, 长链非编码RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs)调控巨噬细胞极化的作用逐渐被揭示, 其可通过调控巨噬细胞极化方向来影响肿瘤的发生和发展. 研究表明lncRNAs在胃癌巨噬细胞极化过程发挥重要作用, 现就相关研究报道进行综述, 以期为干预TAMs极化过程抑制胃癌进展的相关研究提供思路.

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

关键词: 胃癌; 巨噬细胞; 肿瘤微环境; 长链非编码RNA

核心提要: 近年来的研究发现长链非编码RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs)参与了巨噬细胞的极化过程, 影响肿瘤的进展和预后. 本文就lncRNAs调控胃癌巨噬细胞极化的研究进展进行了概括.

文献来源: 锁瑞洋, 王芝馥, 王健生, 张广健, 张佳. 长链非编码RNA调控胃癌巨噬细胞极化研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(19): 1096-1101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1096.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1096>

0 引言

胃癌是一类消化系统的恶性肿瘤, 是全球第五大恶性肿瘤, 也是全球癌症死亡相关的第二大原因^[1]. 由于饮食习惯、幽门螺杆菌感染率高等因素, 中国是胃癌的高发国家, 尽管早期胃癌内镜下筛查已经取得了一定的效果, 但是大约35%的胃癌发现时已发生远处转移, 且转移性胃癌5年生存率仅为5%-20%^[2,3]. 晚期肿瘤患者失去手术机会, 目前晚期胃癌主要治疗方法包括放化疗、分子靶向和免疫治疗, 截止目前仍未取得理想的效果. 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAMs)被认为是肿瘤微环境的重要组成部分, 易受局部微环境信号对其影响而发生极化. 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNAs)是广泛存在于机体内的一段超过200个核苷酸的不编码蛋白质的RNA分子, 近年来的研究发现其参与了巨噬细胞极化过程, 影响肿瘤的进展和预后. 胃癌初期症状大多比较隐蔽, 很难早期诊断^[4]. 因此寻找其特异性的生物标志物并依据其开发新的诊断、治疗方法对胃癌诊治具有重要意义.

1 巨噬细胞极化

研究表明, 胃癌的侵袭和转移与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关, 肿瘤与环境相互依存, 相互影响^[5]. TME指肿瘤生长的特殊环境, 由血管内皮细胞、免疫细胞等一系列细胞构成, TAMs是其重要组成部

分, 是微环境中浸润数目最多的免疫细胞, 与肿瘤血管生成和预后相关^[6-8]. 研究表明, TAMs能促进多种肿瘤的发生和^[9]. 巨噬细胞具有明显的可塑性, 在不同的微环境信号刺激下可改变自身形态和功能, 分化成不同的细胞群, 即巨噬细胞极化. 根据活化状态, 主要将其分为经典激活的巨噬细胞(classically activated macrophage, M1)和替代活化巨噬细胞(alternatively activated macrophage, M2). M1和M2型是巨噬细胞极化的两个极端类型, 二者可相互转化, 正常时处于动态平衡之中, 局部M1和M2型巨噬细胞的动态失衡将影响疾病的发生和发展^[10-13]. 在肿瘤组织中能同时发现M1和M2型巨噬细胞, M1型巨噬细胞可杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤血管和淋巴管生成. TAMs被认为是倾向于M2型分化特异的巨噬细胞, 恶性肿瘤初始和发展的标志之一就是巨噬细胞类型从M1型向M2型的极化^[14,15]. 报道显示, 阻断TAMs和肿瘤细胞之间的相互作用、抑制巨噬细胞M2极化都可以防止肿瘤的发生和转移^[16-19]. 因此, 巨噬细胞极化机制的研究有望为肿瘤的治疗提供新靶点.

2 长链非编码RNA及其调控巨噬细胞极化

人类基因组包含的大量核苷酸序列经过转录和翻译后转化为蛋白质, 然而仅有大约2%的RNA可以编码蛋白. 近年来发现剩余部分的RNA虽不编码蛋白质, 但在细胞生物学功能中发挥重要作用, 这部分RNA被称为非编码RNA (non-coding RNA, ncRNAs)^[20]. 长度超过200个核苷酸的非编码RNA被称为lncRNAs, 其广泛存在于哺乳动物体内^[21]. 根据lncRNAs在基因组上相对于蛋白质编码基因的位置, 可将其分为正义链(sense)、反义链(antisense)、双向链(bidirectional)、内含子间(intronic)和基因间(intergenic)五种, 也可根据在细胞中分布的位置分为核lncRNAs和细胞质lncRNAs, 并且可以根据各自的位置来推断其具有的功能^[22,23]. lncRNAs通过与大量生物分子, 如RNA、DNA和蛋白质等相互作用, 对基因表达的转录、转录后表现遗传调控来影响基因表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡等生命活动过程, 在恶性肿瘤基因表达中发挥着重要调控作用^[24-28]. 研究发现lncRNA HIF1A-AS2^[29]和lncRNA GAPLINC^[30]在胃癌细胞系中过表达, lncRNAs的生物学功能和肿瘤的发生之间的关系已经得到证实^[31], 但是其具体的机制有待进一步的研究和阐释. 目前的研究发现lncRNAs在固有免疫中发挥重要的调控作用, 新近的一些研究提示lncRNAs调节巨噬细胞极化过程参与疾病进展^[32,33]. lncRNAs表达谱分析有助于胃癌的诊断和预后判断, 可作为胃癌介入治疗的有效靶点.

以往针对lncRNAs的研究着眼于基因组印记、发育过程和癌症, 但是越来越多的证据指向lncRNAs在巨

噬细胞极化过程中发挥重要调控作用. 例如, 腺癌转移相关转录本1 (long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, lncRNA MALAT1)抑制M1极化过程^[34,35]; 巨噬细胞M2极化调节物(lncRNA MM2P)促进了M2的极化^[36], 乳腺癌脑转移蛋白(lncRNA BM)也参与了巨噬细胞的极化过程, 发挥促进M2极化的作用, 这些研究提示lncRNAs参与了肿瘤微环境中巨噬细胞极化的过程^[37]. 研究发现, LINC00240通过miR-124-3p/DNMT3B轴促进胃癌细胞增殖、迁移^[38]. 胃癌局部微环境中, lncRNAs通过调控转录因子, 进一步改变巨噬细胞极化方向.

尽管研究者一直致力于研究lncRNAs调控基因表达的机制, 但是在表征决定巨噬细胞M2极化的功能性lncRNAs方面的研究进展甚微. LINC00662促进M2极化过程在肝癌中发挥癌基因的作用, 其可能通过ceRNA机制竞争性结合miR-15a, miR-16、miR-107, 从而促进WNT3A的分泌, 同时其也通过旁分泌途径激活Wnt/ β -catenin信号通路, 继而促进M2极化^[39].

3 lncRNAs和肿瘤相关

大量的研究证明lncRNAs与包括胃癌在内的诸多肿瘤的发生和发展有着密切的关联. 例如Sang等^[40]人筛选发现了lncRNA-CamK-A调控信号介导的肿瘤微环境的重塑, 这一报道表明了lncRNAs对肿瘤微环境中Ca²⁺依赖信号转导途径的重要性, 可能会为人类提供一个肿瘤免疫治疗的潜在靶点; Sun等^[41]人报道了lncRNA GAS5抑制胶质小细胞M2极化, 加剧脱髓鞘, 因而GAS5有望成为治疗脱髓鞘疾病的一个靶点. 此外还有Chen等^[42]报道的lncRNA LNMAT1通过CCL2依赖型巨噬细胞募集促进膀胱癌淋巴转移, 以及Wang等^[37]报道的JAK2结合长链非编码RNA促进乳腺癌脑转移. 此外, 在卵巢癌^[43], 肺癌^[44]、食管癌^[45]、甲状腺癌^[46,47]、肝癌^[48]等多种肿瘤的发生、发展中均观察到lncRNAs的身影.

吴昊^[49]在人的胃癌组织和癌旁组织中分离出的M2型巨噬细胞中检测出lncRNA NR_028高表达, 敲低其表达可以使肿瘤的转移和大小明显减弱, 表明其可能促进胃癌的进展, CHI3L1和ARG1蛋白可能参与这一相互作用的过程. Xie等^[50]发现lncRNA ANCR过表达可下调^[51]FoxO1抑制巨噬细胞向M1的极化, 促进胃癌细胞的侵袭和转移. Nie等^[52]人发现一条新的lncRNA-miRNA-mRNA (H19-miR-29a-3p-COL1A2)轴可能参与巨噬细胞极化过程, 为胃癌的治疗提供新的策略. 李燕等^[53]人发现胃癌细胞的lncRNA Hotair能够被巨噬细胞摄取, 并且将其转化为癌症相关巨噬细胞, 表现出一定的促癌特性, 这为胃癌的治疗提供新的可能的靶点. 此外, 黄自坤等^[51]在小鼠RAW264.7巨噬细胞实验中发现lncRNA-

cox2参与调控极化过程, 为针对以M1极化为靶点的相关疾病诊治提供理论依据和实验依据. 蒋莉等^[54]人报道了lncRNA-MM2P可能通过转录因子STAT6的磷酸化水平来调控巨噬细胞极化, 干扰其表达可抑制肿瘤生长. 但有趣的是沉默此lncRNA, 对M2型巨噬细胞促肿瘤细胞迁移能力无影响, 这提示通过靶向单一lncRNA来控制肿瘤的效果可能不是很好. 越来越多的实验证据表明lncRNAs在调控胃癌巨噬细胞极化方面有着重要的作用. 从目前所得的结果来看, 通过阻断肿瘤巨噬细胞极化过程来实现肿瘤的治疗是有希望的(图1). 尽管目前发现了一些lncRNAs调节胃癌巨噬细胞极化的过程, 但是完整的调节通路并没有揭示, 这有待解决(表1).

此外, 关于lncRNAs在胃癌中的其他调节通路的研究也取得了诸多的进展. 如Kong等^[55]人报道了一种新的lncRNA ZFPM2-AS1通过稳定迁移抑制因子(migration inhibition factor, MIF)减弱p53通路(ZFPM2-AS1/MIF/p53轴), 促进癌症的发生. Li等^[38]的报道表明LINC00240通过miR-124-3p/DNMT3B轴促进胃癌细胞增殖、迁移. 喻大军等^[56]的报道显示, lncRNA NEAT1在胃癌中可能通过调控miR-103a/STAMBPL1轴改变胃癌细胞增殖及侵袭能力. 诸多的研究表明了lncRNAs在肿瘤发生和发展中的重要作用, 有望通过其作为靶点进行诊断和治疗.

4 长链非编码RNA在胃癌的临床应用

大多数胃癌患者发现时已经处于晚期, 失去了手术根治的机会, 放疗、免疫治疗等方式疗效有限, 因此迫切需要寻找胃癌早期生物标志物. 越来越多的证据表明, 胃癌患者血清标本lncRNAs表达谱不同于健康者. lncRNAs在血浆中以高度稳定的形式被检测到, 有作为胃癌早期肿瘤标志物的巨大潜力. Arita等^[57]发现胃癌患者血浆H19水平高于正常、术后可降低^[58]. 血浆中lncRNAs FAM49B-AS、GUSBP11和CTDHUT组合也有很大潜力成为胃癌诊断无创性生物标志物^[59,60]. 此外, 肿瘤预后的预测和评估是肿瘤诊治中的另一个要点. CASC19高表达患者的生存率明显低于低表达者, CASC19被认为是进展期胃癌患者总生存率的独立预后因素^[61]. lncRNA NEAT1的过表达程度与临床分期、组织学类型、远处转移或淋巴转移呈正相关. 单因素和多因素分析均显示NEAT1的过表达是胃癌患者预后不良的独立因素^[62]. 循环中CASC19和lncRNA NEAT1均可能成为胃癌患者新的预后标志物. 此外, 胃癌患者血清lncRNA CUDR 等的异常表达, 为使用lncRNAs作为胃癌潜在肿瘤标志物进行诊断和预后提供依据^[63]. 尽管近年来胃癌患者的5年生存率有所提升, 但是还未达到理想水平. 因此, 筛选新的胃癌标记物用于早期诊断和干预对改善患者预后至关重要. 此外, 胃癌中Hotair表达上

表 1 长链非编码RNA调节胃癌巨噬细胞极化

作者	LncRNA	因子	对M1/M2极化的影响	Ref.
吴昊	LncRNA NR_028	CHI3L1; ARG1	促进M2	49
Xie	LncRNA ANCR	FoxO1	抑制M1	50
Nie	LncRNA H19	miR-29a-3p; COL1A2	促进M1向M2	52
李燕	LncRNA Hotair		促进M2	53
黄白坤	LncRNA-cox2		促进M1、抑制M2	51
蒋莉	LncRNA MM2P	STAT	促进M2	54

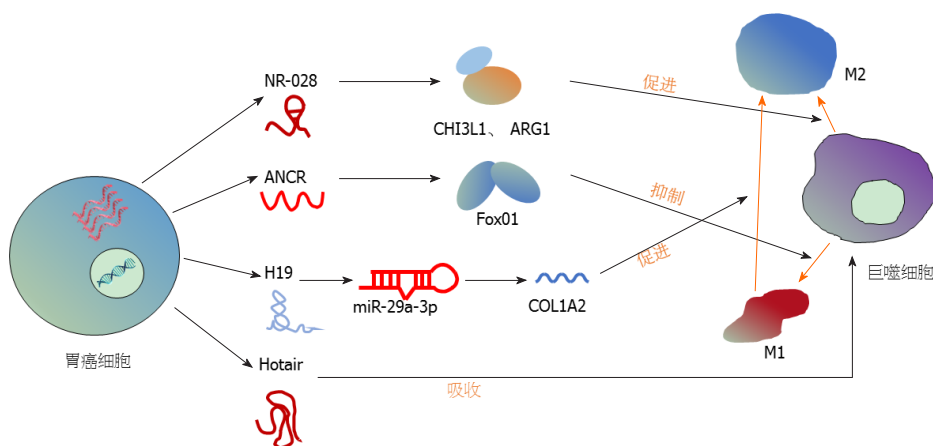


图 1 长链非编码RNA调控胃癌巨噬细胞极化路径.

调与肿瘤大小、晚期病理分期、转移和患者低生存率等相关,也可以作为患者预后不良的标志物^[64,65].因此lncRNAs在胃癌的诊断、治疗以及评估预后等方面的价值应当引起人们的注意.

5 展望

胃癌是一种异质性疾病,尽管幽门螺杆菌的控制显著改善了胃癌的发病现状,但是进展期和转移性胃癌的治疗现状仍不能令人满意.目前,许多新的治疗方式和新的诊治靶点的研究正在进行当中.肿瘤微环境对胃癌的异质性有一定作用,而作为微环境中主要的成分,TAMs的研究无疑是胃癌诊治的重点.现有的RT-PCR、LncRNA微阵列等LncRNA筛选技术的进步为相关研究提供了巨大的便利,但是临床需要更加简捷的技术来筛选相关的lncRNAs,以期对相关研究提供大容量的临床数据和更加有力的证据.尽管目前已有诸多研究着眼于胃癌和lncRNAs信号通路的研究,并且已有了大量的成果.但是对于lncRNAs调节胃癌巨噬细胞极化方面的研究不多,少量的结果也并未很好的揭示相关通路的全貌,离将其作为靶点进行靶向治疗还有一定的距离,期待后期有更多的研究.下一步除了继续筛选可作为肿瘤标志物的单个或者组合lncRNA外,应该有相当一部分工作集中于筛选与M2型巨噬细胞极化相关的lncRNA,并且要回答其如何

影响巨噬细胞极化过程,从而寻求治疗靶点.并且从现有研究来看,多个lncRNA参与这一调控过程,寻找共同路径或各路径交集对相关的治疗研究有深远意义.相信lncRNAs相关的研究将能够为胃癌的精准化诊断、治疗提供新的靶点.

6 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
- 2 本刊编辑部.《中国肿瘤临床》文章荐读:中国胃癌流行病学现状. *中国肿瘤临床* 2018; 45: 324
- 3 Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD004064 [PMID: 28850174 DOI: 10.1002/14651858.CD004064.pub4]
- 4 蔡芳, 武霞, 刘颖. 高表达CXCL12、IGF1胃癌组织临床病理特征及预后分析. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2018; 12: 306-308 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2018.04.012]
- 5 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545 [PMID: 11229684 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0]
- 6 Naora H. Heterotypic cellular interactions in the ovarian tumor microenvironment: biological significance and therapeutic implications. *Front Oncol* 2014; 4: 18 [PMID: 24567915 DOI: 10.3389/fonc.2014.00018]
- 7 Kim J, Bae JS. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 6058147 [PMID: 26966341 DOI: 10.1155/2016/6058147]
- 8 Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 1670-1690 [PMID: 25125485 DOI: 10.3390/

- cancers6031670]
- 9 Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 71-78 [PMID: 14708027 DOI: 10.1038/nrc1256]
 - 10 Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 4111-4126 [PMID: 26210152 DOI: 10.1007/s00018-015-1995-y]
 - 11 黄自坤, 李俊明. 巨噬细胞极化及其在感染性疾病中的作用. *国际免疫学杂志* 2012; 35: 255-258+281 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2012.04.003]
 - 12 李小鹏, 张伦理. 巨噬细胞极化现象与结核病的关系. *中华微生物学和免疫学杂志* 2014; 34: 247-250 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2014.03.018]
 - 13 Yoon J, Um HN, Jang J, Bae YA, Park WJ, Kim HJ, Yoon MS, Chung IY, Jung Y. Eosinophil Activation by Toll-Like Receptor 4 Ligands Regulates Macrophage Polarization. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 329 [PMID: 31921842 DOI: 10.3389/fcell.2019.00329]
 - 14 Guo X, Zhao Y, Yan H, Yang Y, Shen S, Dai X, Ji X, Ji F, Gong XG, Li L, Bai X, Feng XH, Liang T, Ji J, Chen L, Wang H, Zhao B. Single tumor-initiating cells evade immune clearance by recruiting type II macrophages. *Genes Dev* 2017; 31: 247-259 [PMID: 28223311 DOI: 10.1101/gad.294348.116]
 - 15 Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 399-416 [PMID: 28117416 DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217]
 - 16 Zhou Q, Xian M, Xiang S, Xiang D, Shao X, Wang J, Cao J, Yang X, Yang B, Ying M, He Q. All-Trans Retinoic Acid Prevents Osteosarcoma Metastasis by Inhibiting M2 Polarization of Tumor-Associated Macrophages. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 547-559 [PMID: 28515123 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0259]
 - 17 Dong R, Gong Y, Meng W, Yuan M, Zhu H, Ying M, He Q, Cao J, Yang B. The involvement of M2 macrophage polarization inhibition in fenretinide-mediated chemopreventive effects on colon cancer. *Cancer Lett* 2017; 388: 43-53 [PMID: 27913199 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.029]
 - 18 Li X, Yao W, Yuan Y, Chen P, Li B, Li J, Chu R, Song H, Xie D, Jiang X, Wang H. Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma. *Gut* 2017; 66: 157-167 [PMID: 26452628 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310514]
 - 19 Sprinzl MF, Puschnik A, Schlitter AM, Schad A, Ackermann K, Esposito I, Lang H, Galle PR, Weinmann A, Heikenwälder M, Protzer U. Sorafenib inhibits macrophage-induced growth of hepatoma cells by interference with insulin-like growth factor-1 secretion. *J Hepatol* 2015; 62: 863-870 [PMID: 25463538 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.011]
 - 20 Evans JR, Feng FY, Chinnaiyan AM. The bright side of dark matter: lncRNAs in cancer. *J Clin Invest* 2016; 126: 2775-2782 [PMID: 27479746 DOI: 10.1172/JCI84421]
 - 21 Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res* 2017; 77: 3965-3981 [PMID: 28701486 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2634]
 - 22 Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 145-166 [PMID: 22663078 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902]
 - 23 St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet* 2015; 31: 239-251 [PMID: 25869999 DOI: 10.1016/j.tig.2015.03.007]
 - 24 Lau E. Non-coding RNA: Zooming in on lncRNA functions. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 574-575 [PMID: 25048169 DOI: 10.1038/nrg3795]
 - 25 Yang ZG, Gao L, Guo XB, Shi YL. Roles of long non-coding RNAs in gastric cancer metastasis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5220-5230 [PMID: 25954095 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5220]
 - 26 Sigova AA, Mullen AC, Molinje B, Gupta S, Orlando DA, Guenther MG, Almada AE, Lin C, Sharp PA, Giallourakis CC, Young RA. Divergent transcription of long noncoding RNA/mRNA gene pairs in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 2876-2881 [PMID: 23382218 DOI: 10.1073/pnas.1221904110]
 - 27 Mathy NW, Chen XM. Long non-coding RNAs (lncRNAs) and their transcriptional control of inflammatory responses. *J Biol Chem* 2017; 292: 12375-12382 [PMID: 28615453 DOI: 10.1074/jbc.R116.760884]
 - 28 Li LJ, Leng RX, Fan YG, Pan HF, Ye DQ. Translation of noncoding RNAs: Focus on lncRNAs, pri-miRNAs, and circRNAs. *Exp Cell Res* 2017; 361: 1-8 [PMID: 29031633 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.010]
 - 29 Chen WM, Huang MD, Kong R, Xu TP, Zhang EB, Xia R, Sun M, De W, Shu YQ. Antisense Long Noncoding RNA HIF1A-AS2 Is Upregulated in Gastric Cancer and Associated with Poor Prognosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1655-1662 [PMID: 25686741 DOI: 10.1007/s10620-015-3524-0]
 - 30 Yan X, Hu Z, Feng Y, Hu X, Yuan J, Zhao SD, Zhang Y, Yang L, Shan W, He Q, Fan L, Kandalaft LE, Tanyi JL, Li C, Yuan CX, Zhang D, Yuan H, Hua K, Lu Y, Katsaros D, Huang Q, Montone K, Fan Y, Coukos G, Boyd J, Sood AK, Rebbeck T, Mills GB, Dang CV, Zhang L. Comprehensive Genomic Characterization of Long Non-coding RNAs across Human Cancers. *Cancer Cell* 2015; 28: 529-540 [PMID: 26461095 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.006]
 - 31 Damas ND, Marcatti M, Côme C, Christensen LL, Nielsen MM, Baumgartner R, Gylling HM, Maglieri G, Rundsten CF, Seemann SE, Rapin N, Thézenas S, Vang S, Ørntoft T, Andersen CL, Pedersen JS, Lund AH. SNHG5 promotes colorectal cancer cell survival by counteracting STAU1-mediated mRNA destabilization. *Nat Commun* 2016; 7: 13875 [PMID: 28004750 DOI: 10.1038/ncomms13875]
 - 32 Li L, Dang Q, Xie H, Yang Z, He D, Liang L, Song W, Yeh S, Chang C. Infiltrating mast cells enhance prostate cancer invasion via altering lncRNA-HOTAIR/PRC2-androgen receptor (AR)-MMP9 signals and increased stem/progenitor cell population. *Oncotarget* 2015; 6: 14179-14190 [PMID: 25895025 DOI: 10.18632/oncotarget.3651]
 - 33 Zhang D, Ding L, Li Y, Ren J, Shi G, Wang Y, Zhao S, Ni Y, Hou Y. Midkine derived from cancer-associated fibroblasts promotes cisplatin-resistance via up-regulation of the expression of lncRNA ANRIL in tumour cells. *Sci Rep* 2017; 7: 16231 [PMID: 29176691 DOI: 10.1038/s41598-017-13431-y]
 - 34 Cui H, Banerjee S, Guo S, Xie N, Ge J, Jiang D, Zörnig M, Thannickal VJ, Liu G. Long noncoding RNA Malat1 regulates differential activation of macrophages and response to lung injury. *JCI Insight* 2019; 4 [PMID: 30676324 DOI: 10.1172/jci.insight.124522]
 - 35 Zhao G, Su Z, Song D, Mao Y, Mao X. The long noncoding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF- κ B. *FEBS Lett* 2016; 590: 2884-2895 [PMID: 27434861 DOI: 10.1002/1873-3468.12315]
 - 36 Cao J, Dong R, Jiang L, Gong Y, Yuan M, You J, Meng W, Chen Z, Zhang N, Weng Q, Zhu H, He Q, Ying M, Yang B. lncRNA-MM2P Identified as a Modulator of Macrophage M2 Polarization. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 292-305 [PMID: 30459152 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0145]
 - 37 Wang S, Liang K, Hu Q, Li P, Song J, Yang Y, Yao J, Mangala LS, Li C, Yang W, Park PK, Hawke DH, Zhou J, Zhou Y, Xia W, Hung MC, Marks JR, Gallick GE, Lopez-Berestein G, Flores ER, Sood AK, Huang S, Yu D, Yang L, Lin C. JAK2-binding long noncoding RNA promotes breast cancer brain metastasis. *J Clin Invest* 2017; 127: 4498-4515 [PMID: 29130936 DOI: 10.1172/JCI91553]
 - 38 Li Y, Yan J, Wang Y, Wang C, Zhang C, Li G. LINC00240 promotes gastric cancer cell proliferation, migration and EMT via the miR-124-3p / DNMT3B axis. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 1079-1088 [PMID: 32526811 DOI: 10.1002/cbf.3551]
 - 39 Tian X, Wu Y, Yang Y, Wang J, Niu M, Gao S, Qin T, Bao D. Long noncoding RNA LINC00662 promotes M2 macrophage polarization and hepatocellular carcinoma progression via activating Wnt/ β -catenin signaling. *Mol Oncol* 2020; 14: 462-483

- [PMID: 31785055 DOI: 10.1002/1878-0261.12606]
- 40 Sang LJ, Ju HQ, Liu GP, Tian T, Ma GL, Lu YX, Liu ZX, Pan RL, Li RH, Piao HL, Marks JR, Yang LJ, Yan Q, Wang W, Shao J, Zhou Y, Zhou T, Lin A. LncRNA CamK-A Regulates Ca²⁺-Signaling-Mediated Tumor Microenvironment Remodeling. *Mol Cell* 2018; 72: 71-83.e7 [PMID: 30220561 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.014]
- 41 Sun D, Yu Z, Fang X, Liu M, Pu Y, Shao Q, Wang D, Zhao X, Huang A, Xiang Z, Zhao C, Franklin RJ, Cao L, He C. LncRNA GAS5 inhibits microglial M2 polarization and exacerbates demyelination. *EMBO Rep* 2017; 18: 1801-1816 [PMID: 28808113 DOI: 10.15252/embr.201643668]
- 42 Chen C, He W, Huang J, Wang B, Li H, Cai Q, Su F, Bi J, Liu H, Zhang B, Jiang N, Zhong G, Zhao Y, Dong W, Lin T. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment. *Nat Commun* 2018; 9: 3826 [PMID: 30237493 DOI: 10.1038/s41467-018-06152-x]
- 43 Zeng XY, Xie H, Yuan J, Jiang XY, Yong JH, Zeng D, Dou YY, Xiao SS. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 956-966 [PMID: 31062668 DOI: 10.1080/15384047.2018.1564567]
- 44 Sun Y, Xu J. TCF-4 Regulated lncRNA-XIST Promotes M2 Polarization Of Macrophages And Is Associated With Lung Cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 8055-8062 [PMID: 31632059 DOI: 10.2147/OTT.S210952]
- 45 Liu Y, Wang L, Liu H, Li C, He J. The Prognostic Significance of Metabolic Syndrome and a Related Six-lncRNA Signature in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2020; 10: 61 [PMID: 32133283 DOI: 10.3389/fonc.2020.00061]
- 46 Li JH, Zhang SQ, Qiu XG, Zhang SJ, Zheng SH, Zhang DH. Long non-coding RNA NEAT1 promotes malignant progression of thyroid carcinoma by regulating miRNA-214. *Int J Oncol* 2017; 50: 708-716 [PMID: 28000845 DOI: 10.3892/ijo.2016.3803]
- 47 Huang JK, Ma L, Song WH, Lu BY, Huang YB, Dong HM, Ma XK, Zhu ZZ, Zhou R. LncRNA-MALAT1 Promotes Angiogenesis of Thyroid Cancer by Modulating Tumor-Associated Macrophage FGF2 Protein Secretion. *J Cell Biochem* 2017; 118: 4821-4830 [PMID: 28543663 DOI: 10.1002/jcb.26153]
- 48 Lin YH, Wu MH, Yeh CT, Lin KH. Long Non-Coding RNAs as Mediators of Tumor Microenvironment and Liver Cancer Cell Communication. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30477236 DOI: 10.3390/ijms19123742]
- 49 吴昊. LncRNA NR_028在胃癌免疫微环境相关巨噬细胞极化中的作用及机制研究. 河北医科大学 2019
- 50 Xie C, Guo Y, Lou S. LncRNA ANCR Promotes Invasion and Migration of Gastric Cancer by Regulating FoxO1 Expression to Inhibit Macrophage M1 Polarization. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2863-2872 [PMID: 31894487 DOI: 10.1007/s10620-019-06019-1]
- 51 黄自坤, 姚芳苾, 罗清, 叶建青, 邓楨, 弼阳, 江红, 李俊明. lincRNA-cox2对小鼠RAW264.7巨噬细胞极化的影响. 中华微生物学和免疫学杂志 2016; 36: 881-886 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.12.001]
- 52 Nie K, Zheng Z, Wen Y, Pan J, Liu Y, Jiang X, Yan Y, Jiang K, Liu P, Xu S, Liu F, Li P. A novel ceRNA axis involves in regulating immune infiltrates and macrophage polarization in gastric cancer. *Int Immunopharmacol* 2020; 87: 106845 [PMID: 32763781 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106845]
- 53 李燕, 周雄坤, 刘静, 苟亚军. 长链非编码RNA Hotair通过调控巨噬细胞表型转换促进胃癌细胞增殖与侵袭. 中华细胞与干细胞杂志(电子版) 2019; 9: 23-28 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2019.01.005]
- 54 蒋莉, 董蓉, 龚彦玲, 袁梦, 朱虹, 应美丹, 何俏军, 曹戟, 杨波. LncRNA-MM2P:特异性调控巨噬细胞M2型极化的长链非编码RNA. 2018年药理学前沿国际研讨会暨浙江省药理学学会浙江省药学会药理专业委员会学术年会 2018
- 55 Kong F, Deng X, Kong X, Du Y, Li L, Zhu H, Wang Y, Xie D, Guha S, Li Z, Guan M, Xie K. ZFPM2-AS1, a novel lncRNA, attenuates the p53 pathway and promotes gastric carcinogenesis by stabilizing MIF. *Oncogene* 2018; 37: 5982-5996 [PMID: 29985481 DOI: 10.1038/s41388-018-0387-9]
- 56 喻大军, 郭晨旭, 李靖, 朱超, 金鑫, 王庆康, 钱军. lncRNA NEAT1/miR-103a/STAMBPL1轴对胃癌细胞增殖和侵袭的调控作用. 山西医科大学学报 2020; 51: 883-887 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2020.09.001]
- 57 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Shoda K, Kawaguchi T, Hirajima S, Nagata H, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 3185-3193 [PMID: 23898077]
- 58 Yang Y, Shao Y, Zhu M, Li Q, Yang F, Lu X, Xu C, Xiao B, Sun Y, Guo J. Using gastric juice lncRNA-ABHD11-AS1 as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 1183-1188 [PMID: 26280398 DOI: 10.1007/s13277-015-3903-3]
- 59 Zheng R, Liang J, Lu J, Li S, Zhang G, Wang X, Liu M, Wang W, Chu H, Tao G, Zhao Q, Wang M, Du M, Qiang F, Zhang Z. Genome-wide long non-coding RNAs identified a panel of novel plasma biomarkers for gastric cancer diagnosis. *Gastric Cancer* 2019; 22: 731-741 [PMID: 30603909 DOI: 10.1007/s10120-018-00915-7]
- 60 Tan H, Zhang S, Zhang J, Zhu L, Chen Y, Yang H, Chen Y, An Y, Liu B. Long non-coding RNAs in gastric cancer: New emerging biological functions and therapeutic implications. *Theranostics* 2020; 10: 8880-8902 [PMID: 32754285 DOI: 10.7150/thno.47548]
- 61 Wang WJ, Guo CA, Li R, Xu ZP, Yu JP, Ye Y, Zhao J, Wang J, Wang WA, Zhang A, Li HT, Wang C, Liu HB. Long non-coding RNA CASC19 is associated with the progression and prognosis of advanced gastric cancer. *Ageing (Albany NY)* 2019; 11: 5829-5847 [PMID: 31422382 DOI: 10.18632/aging.102190]
- 62 Fu JW, Kong Y, Sun X. Long noncoding RNA NEAT1 is an unfavorable prognostic factor and regulates migration and invasion in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 1571-1579 [PMID: 27095450 DOI: 10.1007/s00432-016-2152-1]
- 63 Dong L, Qi P, Xu MD, Ni SJ, Huang D, Xu QH, Weng WW, Tan C, Sheng WQ, Zhou XY, Du X. Circulating CUDR, LSINCT-5 and PTENP1 long noncoding RNAs in sera distinguish patients with gastric cancer from healthy controls. *Int J Cancer* 2015; 137: 1128-1135 [PMID: 25694351 DOI: 10.1002/ijc.29484]
- 64 Xia T, Chen S, Jiang Z, Shao Y, Jiang X, Li P, Xiao B, Guo J. Long noncoding RNA FER1L4 suppresses cancer cell growth by acting as a competing endogenous RNA and regulating PTEN expression. *Sci Rep* 2015; 5: 13445 [PMID: 26306906 DOI: 10.1038/srep13445]
- 65 Li L, Jia F, Bai P, Liang Y, Sun R, Yuan F, Zhang L, Gao L. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of gastric cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 299-303 [PMID: 26206497 DOI: 10.1007/s13277-015-3750-2]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展

杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业

杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所 上海市 200032

杭露, 2020级硕士研究生, 主要研究方向是中医药防治功能性胃肠病.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81874391.

作者贡献分布: 本综述由杭露作为主要执笔者; 周盐、孟杨杨、冯雅和王殷姝协助查阅资料并参与部分撰写; 袁建业提供总体思路并审核文稿.

通讯作者: 袁建业, 研究员, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所. yuanjianye@hotmail.com

收稿日期: 2021-06-17

修回日期: 2021-07-13

接受日期: 2021-08-25

在线出版日期: 2021-10-08

Progress in understanding of relationship between short chain fatty acids and irritable bowel syndrome

Lu Hang, Yan Zhou, Yang-Yang Meng, Ya Feng, Yin-Shu Wang, Jian-Ye Yuan

Lu Hang, Yan Zhou, Yang-Yang Meng, Ya Feng, Yin-Shu Wang, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: The National Natural Science Foundation of China, No. 81874391.

Corresponding author: Jian-Ye Yuan, Professor, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725 South Wanping Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com

Received: 2021-06-17

Revised: 2021-07-13

Accepted: 2021-08-25

Published online: 2021-10-08

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional intestinal disease whose pathogenesis has not yet been fully defined. The main clinical manifestations of IBS are irregular abdominal pain, abdominal distension, and changes in stool character and defecation habits. As one of the pathogeneses of IBS, intestinal flora imbalance plays an important role in the development of IBS. The vast majorities of short chain fatty acids (SCFAs) are produced through the interaction of intestinal flora with host diet in the colon. As one of the main metabolites of intestinal flora, SCFAs have the effects of intestinal barrier protection, immune regulation, anti-inflammation, and regulation of visceral sensitivity in the intestine. In recent years, with the increasing attention to SCFAs, studies on the relationship between SCFAs and IBS are emerging. This review summarizes the progress in the understanding of the relationship between SCFAs and IBS in recent five years.

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

Key Words: Short chain fatty acids; Irritable bowel syndrome; Intestinal flora

Citation: Hang L, Zhou Y, Meng YY, Feng Y, Wang YS, Yuan JY. Progress in understanding of relationship between short chain fatty acids and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1102-1109

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1102.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i19.1102>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种发病机制尚未完全明确的功能性肠病. 以不规则的腹痛、腹胀、排便习惯和粪便性状改变为主要临床表

现. 肠道菌群失调作为IBS的病理机制之一, 在IBS发生发展中扮演着极其重要的角色. 绝大多数的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是由肠道菌群和宿主饮食在结肠相互作用后产生的. 作为肠道菌群的主要代谢产物之一, SCFAs在肠道中发挥着维护肠道屏障功能、免疫调节、抗炎、调节内脏敏感性等作用. 近几年来, 随着人们对于SCFAs关注度的增加, 探讨SCFAs与IBS之间关系的研究越来越多. 本文对近五年来SCFAs与IBS关系的研究进展进行总结.

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

关键词: 短链脂肪酸; 肠易激综合征; 肠道菌群

核心提要: 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的重要代谢产物之一, 具有维护肠道屏障功能和调节内脏敏感性等功能, 粪便中SCFAs的改变可以反映肠道菌群的变化. 因此, 深入了解SCFAs的来源、影响因素、参与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的病理生理机制, 有利于将其开发成治疗IBS的靶标.

文献来源: 杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业. 短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(19): 1102-1109

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1102.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1102>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛、腹胀、排便习惯和粪便性状改变为主要临床表现的功能性肠病^[1,2]. 因IBS症状往往持续存在和反复发作, 所以严重影响了患者的生活质量^[3]. 目前对IBS的诊断主要采取罗马III、IV这两种标准. 一项关于IBS的流行病学调查显示: 按照罗马III标准, 该病全球患病率约为9.2%; 而按照罗马IV标准, 其患病率约为3.8%. 此外, 该病存在明显的年龄和性别差异, 多见于18-30岁的青年人, 男女比为1:1.46左右^[4]. IBS大致可以分为: 便秘型(IBS-C)、腹泻型(IBS-D)、混合型(IBS-M)、未分类型(IBS-U)四种亚型^[5]. 值得注意的是, 根据罗马III标准, IBS-M是最常见的亚型; 而根据罗马IV标准, IBS-D这一亚型则更常见^[4]. 有趣的是, 女性患者易表现为IBS-C, 男性患者更易表现为IBS-D^[6].

已有大量研究证实肠道菌群的失调与IBS的发生有关. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的重要代谢产物之一, 具有维护肠道屏障功能、对抗炎症反应、调节免疫和调节内脏敏感性等功能. 由此看来, 深入研究探讨SCFAs与IBS的关系有助于明确IBS的发病机制和治疗靶标.

1 SCFAs

1.1 SCFAs的来源 SCFAs主要是由饮食中可发酵纤维与肠道微生物在结肠内相互作用后产生的, 它们的水平反映了肠道微生物的代谢活性以及结肠的生理状态^[7]. 目前发现的SCFAs主要包括甲酸、乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸和戊酸. 在结肠中, 乙酸、丙酸和丁酸的含量约占SCFAs总量的90%左右^[8].

人体内的肠道菌群主要分为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门这四大类, 是SCFAs主要来源. 乙酸主要由放线菌门的双歧杆菌和乳酸杆菌生成; 丙酸主要由厚壁菌门的韦荣球菌生成; 丁酸主要由厚壁菌门的普劳氏菌和直肠真杆菌生成^[9,10]. 此外, 当体内摄入的可发酵纤维过少时, 一些细菌可以主动选择氨基酸和蛋白质作为发酵底物, 这在一定程度上也促进了SCFAs的生成^[11].

1.2 影响SCFAs生成的因素 除了肠道菌群的变化外, 人体内SCFAs的生成还受到其他多种因素的影响. 包括肠道内pH的改变、饮食的构成、肠道气体的产生, 宿主自身因素等.

首先, 厚壁菌门和放线菌门对不同pH的耐受程度存在差异, 当pH值较低时, 会引起结肠中丙酸生成的减少、丁酸生成的增加^[12]. 其次, 低脂、高纤维饮食下产丁酸的直肠真杆菌明显增多, 进一步引起结肠丁酸生成增加^[13]; 低碳水化合物饮食下, 结肠中丁酸生成减少^[14]; 饮食中缺铁会同时导致丙酸和丁酸生成的减少^[15,16]. 此外, 肠道中的气体(如氢气和氧气等), 在肠道发酵过程中会发生各种化学反应, 也会影响SCFAs的生成^[17]. 宿主结肠吸收能力的强弱和转运时间的长短对SCFAs的生成也有一定的影响.

1.3 SCFAs在肠道中的功能 现有的研究主要关注乙酸、丙酸和丁酸在肠道中的作用. 乙酸可以维持肠道内渗透压的稳定, 并对产丁酸细菌发挥一定的保护作用^[7]; 丙酸不仅可以促进肠上皮细胞的更新和修复, 还能与丁酸发生协同效应, 共同发挥抗炎作用^[18]; 丁酸能为结肠细胞提供约70%的能量, 促进粘蛋白(mucoprotein, MUC)等肠道分泌物的分泌^[19], 调节紧密连接蛋白(tight junction protein, TJP)的表达以维持肠上皮屏障功能^[19], 调节离子、水和电解质的吸收以维持肠道渗透压的稳定, 降低肠道病原体定植能力并促进氧化应激反应以发挥重要的抗炎作用^[20].

1.4 SCFAs在肠道中的转运和作用机制 SCFAs在肠道中的转运, 主要依靠单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)和钠偶联的单羧酸转运蛋白1(sodium-coupled monocarboxylate transporter 1, SMCT1). MCT1是一

种H⁺偶联的低亲和力转运蛋白,在结肠基底外侧膜和结肠上皮顶膜中表达,发生电性的SCFA-H⁺共转运,主要转运乳酸和丙酮酸^[21].而SMCT1是一种Na⁺偶联的高亲和力转运蛋白,仅在结肠上皮顶膜表达,发生电性的SCFA-2Na⁺的共转运^[7],优先转运丁酸,其次是丙酸和乙酸.转运后,SCFAs可以自由地从结肠上皮细胞流入管腔或从管腔流入细胞.

SCFAs在肠道中发挥作用,主要涉及两种机制:(1)激活G蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPRs).在结肠中,SCFAs激活的GPRs主要包括GPR41、GPR43、GPR109A、GPR164和GPR42等.丁酸可以激活表达于结肠上皮细胞中的GPR41、GPR43、GPR109A和GPR164;丙酸能激活在结肠和交感神经中表达的GPR41和GPR43;乙酸只能激活GPR43^[7].SCFAs与其受体特异性结合后,可能会抑制NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的表达、诱导调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)的分化从而发挥抗炎作用^[22],也可能直接参与胃肠动力的调节^[23];(2)抑制组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)^[24,25].SCFAs通过抑制HDAC,直接影响基因的转录和表达.一方面,促进巨噬细胞(Macrophages, mφ)等细胞的分泌, Toll样受体(toll-like receptor, TLR)4等受体的表达、白介素(interleukin, IL)-10等抗炎因子的释放;另一方面,抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-8等细胞因子的表达,发挥抗炎和维持肠道屏障功能等作用^[25].

2 SCFAs与IBS的关系

2.1 IBS患者体内SCFAs的特点 与健康人相比,IBS-D患者粪便和血清中总SCFAs浓度均升高,主要表现为丙酸、丁酸含量的增加;而IBS-C患者总SCFAs浓度降低,主要表现为丙酸、丁酸含量的减少^[26,27].最近的一项研究表明,IBS患者体内SCFAs水平存在明显的性别差异,与女性IBS-D患者相比,男性IBS-D患者粪便中丙酸含量明显增加^[28].

此外,SCFAs水平与IBS患者粪便的黏稠度有关^[28].以便秘为主要临床表现的IBS-C患者粪便质地偏干,对应的SCFAs含量也降低;以腹泻为主要临床表现的IBS-D患者粪便质地偏稀,对应的SCFAs含量增加^[29].

2.2 SCFAs参与IBS的病理生理机制 已知的IBS病理生理机制主要包括:胃肠动力异常、内脏敏感性异常、肠道屏障功能障碍、肠道炎症反应等.越来越多的研究表明,SCFAs参与IBS的各种病理生理机制.

2.2.1 胃肠动力异常:研究表明^[30],IBS患者的胃肠动力异常可能与结肠平滑肌中L型钙离子通道和5-羟色胺

(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体的异常表达有关.与之相一致的是,丁酸可以通过直接增加胆碱能神经元的数量引起神经元或平滑肌细胞兴奋性增加或者间接刺激Ca²⁺内流引起平滑肌中L型钙通道兴奋性的提高^[31],发挥促进胃肠运动的作用.与之相反地,丁酸可以抑制胆碱能神经末梢乙酰胆碱受体,发挥减慢结肠运动的作用^[31,32].

此外,丙酸可以直接激活GPR43^[33]引起结肠运动功能的亢进;丙酸和丁酸可以依赖MCT1和SMCT1的转运进入近段结肠,引起肠内分泌细胞(enteroendocrine cell, EEC)释放5-HT,进一步激活迷走神经上的5-HT₃和5-HT₄受体,使结肠蠕动反射增强.相反地,SCFAs还可以介导EEC释放肽YY(PeptideYY, PYY),使结肠蠕动反射减弱^[34].

2.2.2 内脏敏感性异常:内脏感觉功能异常是IBS一个重要的病理生理学基础,主要包括肠壁自身、内脏传导、高级中枢调控这三个方面感觉的异常^[35].

Zhang等^[37]在研究中观察到,肠道乙酸含量的增加伴随血脑屏障通透性的降低.据此估计,乙酸与GPR41或GPR43的特异性结合激活了中枢神经系统的主要免疫细胞-小胶质细胞,导致内脏高敏感性的发生.在有些动物实验中,还会采用结肠内注射丁酸或丁酸盐的方法建立IBS大鼠内脏高敏感性模型^[18,38,39].一项动物实验发现,丁酸通过激活大鼠背根神经元(dorsal root neurons, DRG)中的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2信号诱导大鼠内脏高敏感性^[40].Chen等^[41]、Asano等^[18]研究发现丁酸与5-HT₂受体在调节内脏敏感性上可能存在相互作用,丁酸通过增加肠道内5-HT水平,进一步激活5-HT₂受体诱导内脏高敏反应.此外,Long等^[38]研究发现丁酸通过促进神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达,诱导了IBS患者的内脏高敏感性.

2.2.3 肠上皮屏障功能障碍:肠上皮屏障功能的改变也是IBS的病理生理机制之一^[42].肠上皮屏障由上皮细胞、TJP和肠道分泌物三部分组成.SCFAs对肠道上皮细胞的调节通过识别TLRs、激活GPRs以及抑制HDAC这三个途径^[43].低浓度的SCFAs可以促进肠道上皮细胞增殖;高浓度的SCFAs诱导上皮细胞的凋亡^[44].

丙酸作为上皮细胞更新的重要调节因子,可以通过抑制HDAC、激活GPR43和转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)3促进上皮细胞的增殖,维护肠上皮的稳定^[44].Xia等^[45]的研究进一步发现,丙酸可以通过促进结肠ERK1/2和P38MAPK信号(被认为是GPRs的下游信号)传导,增加闭锁连接蛋白(zonula occludens, ZO)-1、Claudin8和Occludin的生成,发挥维护肠上皮屏障功能的作用.

此外,丁酸钠可以通过与GPR109A结合促进

蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)信号通路的传导, 使Claudin-3在结肠中的表达增加^[46]; 丁酸可以通过抑制HDAC, 诱导肌动蛋白结合蛋白-突触足蛋白(synaptopod protein, SYNPO)和肌动蛋白4(actin4, ACTN4)的表达或者抑制外周促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)受体和TLR4等特定信号分子的表达, 使TJP的合成增加, 共同发挥发挥维持肠上皮屏障完整的功能^[47]. 近来, Blaak等^[21]研究发现丁酸可以通过合成前列腺素E1促进MUC2基因的表达, 使MUC2分泌增加.

2.2.4 肠道炎症反应: 由应激、感染等引起的肠道通透性增加, 最终会导致肠道炎症反应的发生^[48,49]. Chen等^[50]研究发现应激诱导的IBS模型小鼠肠道炎症反应加剧伴随着粪便中SCFAs含量增加, 表明SCFAs与肠道炎症反应有关.

SCFAs除了作为底物直接诱导炎症反应外, 还可以通过抑制Tregs分化降低IL-10的表达^[35], 通过刺激树突状细胞分化增强IL-23的表达^[36], 导致肠道炎症反应的增加.

与之相反地, 也有研究^[24,51,52]发现丙酸和丁酸可以直接诱导T细胞的分化, 以提高IL-10等抗炎细胞因子的表达, 发挥抗炎作用. 丁酸发挥抗炎作用也可能与过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)的激活有关, 因为PPARs可以降低结肠细胞通透性^[52,53]. 除了PPARs, 丁酸还可以通过抑制NF- κ B和IFN- γ 等信号发挥抗炎作用^[54].

3 以SCFAs为靶标的IBS治疗策略

3.1 西医治疗

3.1.1 益生菌: 研究发现, 益生菌可以定植在宿主体内, 促进结肠中其共生体的生长和代谢, 特别是增加丁酸的产生, 调节肠道菌群的生态平衡^[55]. 目前临床上使用的益生菌主要是乳酸菌和双歧杆菌.

Markowiak-Kopeć等^[56]研究发现IBS患者乳酸菌定植会引起结肠中以丁酸为主的SCFAs增加; Moens等^[57]研究发现服用帕拉凯西乳酸菌CNCMI-1572后, IBS患者肠道中乙酸和丁酸的生成增加, 与此同时, IL-15等促炎细胞因子显著减少. Cremon等^[58]发现双歧杆菌可以利用母乳低聚糖(human milk oligosaccharides, HMOs)中衍生的岩藻糖促进母乳喂养婴儿体内甲酸的生成. 此外, 双歧杆菌也可以提高结肠丁酸的水平^[11]. 最新的研究发现, 鸡白痢酪球菌作为一种产丁酸的益生菌可以促进IBS患者结肠丁酸的生成, 发挥抗炎、维持肠上皮屏障等作用, 却不会破坏肠道中正常微生物群的结构和代谢活性^[59]. 冯超等^[60]在对丁酸梭菌的研究中也观察到丁酸梭菌可以提高肠道中丁酸含量, 降低肠道通透性, 从而改善IBS患

者临床症状.

由此看来, 乳酸菌和双歧杆菌等益生菌可以通过提高肠道中甲酸、乙酸、丁酸等的水平, 发挥一定的抗炎作用, 从而减轻IBS患者的腹痛症状.

3.1.2 益生元: 益生元是指一类不能被宿主消化吸收, 却能被体内诸如双歧杆菌、乳酸菌等有益菌选择性利用, 促进宿主健康的一类物质的总称^[61].

Araújo等^[62]研究发现山羊乳清可以改善高浓度乙酸引起的肠道损伤症状. 最近, Oliver等^[63]发现了一种具有很高发酵能力的新型葡萄衍生益生元Previpect, 它可以在一定程度上促进IBS患者结肠丁酸的生成, 有助于肠道菌群恢复, 从而改善IBS患者腹痛症状.

3.1.3 抗抑郁药: Asano等^[18]研究发现盐酸氯丙嗪能够抑制丁酸诱导的肠道5-HT合成增加和5-HT₂受体激活, 从而改善IBS大鼠的内脏过敏.

3.1.4 低可发酵型碳水化合物饮食: 低可发酵型碳水化合物饮食(low fermentable carbohydrate diet, LFD), 即以低发酵的寡糖、二糖、单糖和多元醇等一类不易消化的碳水化合物为主的饮食方式. 研究发现LFD 3周后, IBS患者粪便中普拉氏梭杆菌(丁酸的主要生产菌)和丁酸生成显著减少^[13,64], IBS患者腹痛症状得到明显改善. 此外, Hustoft等^[65]发现LFD后, IBS患者粪便中总SCFAs水平和丁酸水平明显降低, 促炎细胞因子IL-6和IL-8表达减少, IBS患者腹痛、腹胀等症状被有效缓解. 有趣的是, Valeur等^[66]的研究除了观察到LFD可以引起IBS患者粪便中乙酸和丁酸水平降低外, 还观察到放置24 h后的粪便中异丁酸和异戊酸生成增加, 提示LFD可以引起肠道微生物对蛋白质水解发酵的增加. Yan等^[67]研究发现在LFD中添加一种特定的纤维固定剂可以促进肠道内微生物发酵, 引起以丁酸为主的SCFAs增加, 有效缓解IBS患者腹痛、腹胀症状. 此外, 添加了这种特定纤维固定剂的LFD还可以通过脑-肠轴途径降低血脑屏障通透性改善IBS患者的睡眠质量.

3.1.5 粪菌移植: El-Salhy等^[68]研究发现粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)会引起IBS患者粪便中SCFAs水平的变化, 变化的程度与FMT剂量及IBS亚型密切相关. FMT后, IBS患者肠道中丁酸的水平与腹痛、腹泻等症状的改善呈负相关^[69]. 此外, Chen等^[70]研究也发现供体粪便中肠道菌群的丰度、丁酸的水平与FMT的疗效显著相关.

有意思的是, 一项研究发现IBS患者FMT一年后, 粪便中异丁酸和异戊酸水平显著性升高, 进一步证明了微生物可以自发地从糖酵解模式转变为蛋白水解模式^[71].

3.2 中医药相关治疗

3.2.1 中药相关治疗: Zhang等^[37]发现中药黄连的活性

成分黄连素能够提高肠中乙酸、丙酸及总SCFAs的生成, 使IBS大鼠内脏敏感性降低, 同时, 还激活了参与脑-肠轴活动的腰脊髓背面肥大细胞和小胶质细胞. 在另一项研究中, 刘世锋等^[72]采用体外模拟系统模拟人体肠道微生态, 发现黄芩提取物可以促进肠发酵罐中丁酸的生成并发挥抗炎作用. 此外, 黄芩提取物还通过抑制异戊酸的合成, 上调 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体的表达, 发挥抗抑郁作用. 花海莹等^[73]研究发现生脉散能显著提高肠道菌群失衡模型SCFAs的含量, 降低肠道内的pH, 有效抑制有害菌的增殖.

3.2.2 针灸治疗: Chen等^[74]研究发现“调神健脾”针法可以减少肠道中SCFAs的生成, 从而有效改善IBS-D患者腹痛和腹泻症状.

4 总结与展望

SCFAs主要是宿主饮食中可发酵纤维与肠道菌群在结肠内相互作用后的代谢产物, 粪便中SCFAs的改变在一定程度上反映了肠道菌群的变化.

深入了解SCFAs的来源、影响因素、参与IBS的病理生理机制, 有利于将SCFAs开发成治疗IBS的靶标. 首先, 在使用益生菌治疗IBS患者时, 可以利用各亚型IBS患者体内SCFAs水平不同这一特点, 有针对性的补充缺乏的SCFAs或者补充可以产生该种SCFAs的肠道菌群, 使IBS患者肠道内SCFAs水平趋于稳定和平衡, 从而有助于肠道功能的恢复. 其次, 不同类型和来源的膳食纤维在胃肠道发挥不同的生理作用. 与不溶性纤维相比, 可溶性纤维通过缓慢发酵可以更好地将SCFAs输送到远端结肠. LFD虽然可以改善IBS患者腹痛、腹胀等症状, 但是大量的纤维摄入意味着肠道气体产生的增加, 这可能导致更严重的腹胀. 因而, 对LFD的定义和标准的进一步细化和规范, 对临床应用其改善IBS患者症状有很重要的意义. 此外, 人体内铁浓度在很大程度上影响肠道微生物群的组成和活性, 缺铁或者摄入铁过多都会造成不良影响, 我们需要通过进一步研究, 寻找人体内铁浓度的最佳范围, 为IBS患者肠道功能的恢复提供帮助. 目前对于FMT的研究仍停留在只关注肠道菌群本身的层面, 关注SCFAs并将其作为靶标进行FMT的研究很少. 而且, 现有的研究也只是发现FMT可以通过引起丁酸含量变化在一定程度上改善IBS患者的腹痛和腹泻症状.

毋庸置疑, SCFAs在治疗IBS上有很大的潜力. 但目前对于SCFAs的研究还有待深入, 已有的关于SCFAs参与IBS的研究主要集中在乙酸、丙酸和丁酸上, 至于其它SCFAs, 如异丁酸、异戊酸和戊酸等是否参与IBS的病理生理机制, 具体发挥那些作用、如何发挥作用以

及在哪些部位发挥作用等问题, 我们尚不清楚. 此外, 我们对某一特定SCFAs参与IBS的详细机制了解的还不够深入, 导致我们无法从这一角度对IBS患者进行针对性的治疗. 因而, 我们需要进一步明确总SCFAs和具体的SCFAs与IBS、IBS亚型的关系, 需要明确它的“多”与“少”和IBS症状的关系或者是否存在一定的线性关系. 大体说来, SCFAs参与IBS的病理生理机制, 主要涉及GPRs的激活和HDAC抑制这两条途径. 值得肯定的是, 诸如ERK1/2和p38MAPK等GRRS下游信号以及PPARs, SYNPO, MUC2基因和ACTN4等与SCFAs相关的细胞信号分子的发现, 可以启发我们进一步研究其它与GPRs激活和HDAC抑制有关的信号通路和信号分子, 探究它们与IBS患者腹痛、腹泻和腹胀等症状的相关性.

此外, 我们还可以考虑从SCFAs中寻找潜在的诊断IBS、区分IBS亚型的特异性标志物, 使IBS的诊断更加精确和快速. 但是具体哪些SCFAs可以作为标志物, 还需要利用质谱分析仪、高效液相色谱仪等现代化的仪器设备, 对大规模的IBS患者粪便、尿液和血清等生物样本中各种SCFAs进行分析, 并将它们的变化与IBS患者特定的症状做相关性分析.

5 参考文献

- 1 Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026-1039 [PMID: 28624575 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004]
- 2 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- 3 Shariati A, Fallah F, Pormohammad A, Taghipour A, Safari H, Chirani AS, Sabour S, Alizadeh-Sani M, Azimi T. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol* 2019; 234: 8550-8569 [PMID: 30480810 DOI: 10.1002/jcp.27828]
- 4 Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-917 [PMID: 32702295 DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30217-x]
- 5 Sultan S, Malhotra A. Irritable Bowel Syndrome. *Ann Intern Med* 2017; 166: ITC81-ITC96 [PMID: 28586906 DOI: 10.7326/aitc201706060]
- 6 Patel N, Shackelford K. Irritable Bowel Syndrome. *Stat Pearls [Internet]* 2021; 2021: NBK534810 [PMID: 30521231]
- 7 Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larrauffie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* 2021; 80: 37-49 [PMID: 32238208 DOI: 10.1017/s0029665120006916]
- 8 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
- 9 Encarnaçao JC, Abrantes AM, Pires AS, Botelho MF. Revisit

- dietary fiber on colorectal cancer: butyrate and its role on prevention and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34: 465-478 [PMID: 26224132 DOI: 10.1007/s10555-015-9578-9]
- 10 Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016; 535: 85-93 [PMID: 27383983 DOI: 10.1038/nature18849]
- 11 Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol* 2016; 7: 979 [PMID: 27446020 DOI: 10.3389/fmicb.2016.00979]
- 12 Mayengbam S, Lambert JE, Parnell JA, Tunnicliffe JM, Nicolucci AC, Han J, Sturzenegger T, Shearer J, Mickiewicz B, Vogel HJ, Madsen KL, Reimer RA. Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota-host-metabolic axes in obesity. *J Nutr Biochem* 2019; 64: 228-236 [PMID: 30572270 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.11.003]
- 13 Sun Q, Jia Q, Song L, Duan L. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14513 [PMID: 30762787 DOI: 10.1097/md.00000000000014513]
- 14 Speranza E, Cioffi I, Santarpia L, Del Piano C, De Caprio C, Naccarato M, Marra M, De Filippo E, Contaldo F, Pasanisi F. Fecal Short Chain Fatty Acids and Dietary Intake in Italian Women With Restrictive Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *Front Nutr* 2018; 5: 119 [PMID: 30555830 DOI: 10.3389/fnut.2018.00119]
- 15 Dostal A, Lacroix C, Bircher L, Pham VT, Follador R, Zimmermann MB, Chassard C. Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro. *mBio* 2015; 6: e01453-e01415 [PMID: 26578675 DOI: 10.1128/mBio.01453-15]
- 16 Paganini D, Uyoga MA, Kortman GAM, Cercamondi CI, Moretti D, Barth-Jaeggi T, Schwab C, Boekhorst J, Timmerman HM, Lacroix C, Karanja S, Zimmermann MB. Prebiotic galactooligosaccharides mitigate the adverse effects of iron fortification on the gut microbiome: a randomised controlled study in Kenyan infants. *Gut* 2017; 66: 1956-1967 [PMID: 28774885 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314418]
- 17 Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol* 2017; 199: 2976-2984 [PMID: 28893958 DOI: 10.4049/jimmunol.1700105]
- 18 Asano T, Tanaka KI, Tada A, Shimamura H, Tanaka R, Maruoka H, Mizushima T, Takenaga M. Ameliorative effect of chlorpromazine hydrochloride on visceral hypersensitivity in rats: possible involvement of 5-HT_{2A} receptor. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 3370-3381 [PMID: 28750135 DOI: 10.1111/bph.13960]
- 19 Jeffery IB, Das A, O'Herlihy E, Coughlan S, Cisek K, Moore M, Bradley F, Carty T, Pradhan M, Dwibedi C, Shanahan F, O'Toole PW. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology* 2020; 158: 1016-1028.e8 [PMID: 31843589 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.301]
- 20 Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-8803 [PMID: 26269668 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787]
- 21 Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, Nauta A, Scott K, Stahl B, van Harsseelaar J, van Tol R, Vaughan EE, Verbeke K. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes* 2020; 11: 411-455 [PMID: 32865024 DOI: 10.3920/bm2020.0057]
- 22 Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, Ganapathy V. Short-Chain Fatty Acid Transporters: Role in Colonic Homeostasis. *Compr Physiol* 2017; 8: 299-314 [PMID: 29357130 DOI: 10.1002/cphy.c170014]
- 23 王瑶, 吕云波, 朱胜奎. GPR43对心血管疾病常见危险因素的影响. *生命的化学* 2020; 40: 1073-1078 [DOI: 10.13488/j.smhx.20200166]
- 24 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-1345 [PMID: 27259147 DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041]
- 25 Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C, Binge L, Thorburn AN, Chevalier N, Ang C, Marino E, Robert R, Offermanns S, Teixeira MM, Moore RJ, Flavell RA, Fagarasan S, Mackay CR. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6734 [PMID: 25828455 DOI: 10.1038/ncomms7734]
- 26 Gargari G, Taverniti V, Gardana C, Cremon C, Canducci F, Pagano I, Barbaro MR, Bellacosa L, Castellazzi AM, Valsecchi C, Tagliacarne SC, Bellini M, Bertani L, Gambaccini D, Marchi S, Cicala M, Germanà B, Dal Pont E, Vecchi M, Ogliari C, Fiore W, Stanghellini V, Barbara G, Guglielmetti S. Fecal Clostridiales distribution and short-chain fatty acids reflect bowel habits in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol* 2018; 20: 3201-3213 [PMID: 29749705 DOI: 10.1111/1462-2920.14271]
- 27 Tian Z, Zhuang X, Luo M, Yin W, Xiong L. The propionic acid and butyric acid in serum but not in feces are increased in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 73 [PMID: 32178625 DOI: 10.1186/s12876-020-01212-3]
- 28 Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A, Maier DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered Colonic Bacterial Fermentation as a Potential Pathophysiological Factor in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1339-1346 [PMID: 26303129 DOI: 10.1038/ajg.2015.220]
- 29 Sun QH, Liu ZJ, Zhang L, Wei H, Song LJ, Zhu SW, He MB, Duan LP. Sex-based differences in fecal short-chain fatty acid and gut microbiota in irritable bowel syndrome patients. *J Dig Dis* 2021; 22: 246-255 [PMID: 33822477 DOI: 10.1111/1751-2980.12988]
- 30 Yang B, Zhou XC, Lan C. Impact of the alterations in the interstitial cells of Cajal on intestinal motility in post-infection irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2015; 11: 2735-2740 [PMID: 25484117 DOI: 10.3892/mmr.2014.3039]
- 31 Hamodeh SA, Rehn M, Haschke G, Diener M. Mechanism of butyrate-induced hyperpolarization of cultured rat myenteric neurones. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 597-604 [PMID: 15500516 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00545.x]
- 32 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G429-G437 [PMID: 16973914 DOI: 10.1152/ajpgi.00376.2006]
- 33 Camilleri M, Oduyeyo I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G777-G784 [PMID: 27609770 DOI: 10.1152/ajpgi.00242.2016]
- 34 Shaidullof IF, Sorokina DM, Sitdikov FG, Hermann A, Abdulkhakov SR, Sitdikova GF. Short chain fatty acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 37 [PMID: 33499840 DOI: 10.1186/s12876-021-01613-y]
- 35 蒙丹丽, 梁列新, 宋怀宇. 短链脂肪酸在肠道中的生理作用. *中国临床新医学* 2018; 11: 198-202 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2018.02.29]
- 36 Michel L, Prat A. One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier. *Ann Transl Med* 2016; 4: 15 [PMID: 26855951 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.16.]
- 37 Zhang JD, Liu J, Zhu SW, Fang Y, Wang B, Jia Q, Hao HF, Kao JY, He QH, Song LJ, Liu F, Zhu BL, Owyang C, Duan LP. Berberine alleviates visceral hypersensitivity in rats by altering gut

- microbiome and suppressing spinal microglial activation. *Acta Pharmacol Sin* 2021 [PMID: 33558654 DOI: 10.1038/s41401-020-00601-4]
- 38 Long X, Li M, Li LX, Sun YY, Zhang WX, Zhao DY, Li YQ. Butyrate promotes visceral hypersensitivity in an IBS-like model via enteric glial cell-derived nerve growth factor. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13227 [PMID: 29052293 DOI: 10.1111/nmo.13227]
- 39 Wu J, Cheng Y, Zhang R, Liu D, Luo YM, Chen KL, Ren S, Zhang J. P2Y1R is involved in visceral hypersensitivity in rats with experimental irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6339-6349 [PMID: 28974901 DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6339]
- 40 Xu D, Wu X, Grabauskas G, Owyang C. Butyrate-induced colonic hypersensitivity is mediated by mitogen-activated protein kinase activation in rat dorsal root ganglia. *Gut* 2013; 62: 1466-1474 [PMID: 22833396 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302260]
- 41 Chen MX, Chen Y, Fu R, Liu SY, Yang QQ, Shen TB. Activation of 5-HT and NR2B contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome in rats. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5580-5590 [PMID: 28078028]
- 42 Defaye M, Nourrisson C, Baudu E, Lashermes A, Meynier M, Meleine M, Wawrzyniak I, Bonnin V, Barbier J, Chassaing B, Godfraind C, Gelot A, Barnich N, Ardid D, Bonnet M, Delbac F, Carvalho FA, Poirier P. Fecal dysbiosis associated with colonic hypersensitivity and behavioral alterations in chronically *Blastocystis*-infected rats. *Sci Rep* 2020; 10: 9146 [PMID: 32499543 DOI: 10.1038/s41598-020-66156-w]
- 43 林日添, 吴维, 刘占举. 短链脂肪酸对肠黏膜稳态免疫调节作用的研究进展. *免疫学杂志* 2017; 33: 900-904 [DOI: 10.13431/j.cnki.immunolj.20170158]
- 44 Bilotta AJ, Ma C, Yang W, Yu Y, Yu Y, Zhao X, Zhou Z, Yao S, Dann SM, Cong Y. Propionate Enhances Cell Speed and Persistence to Promote Intestinal Epithelial Turnover and Repair. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021; 11: 1023-1044 [PMID: 33238220 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.11.011]
- 45 Xia Z, Han Y, Wang K, Guo S, Wu D, Huang X, Li Z, Zhu L. Oral administration of propionic acid during lactation enhances the colonic barrier function. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 62 [PMID: 28335773 DOI: 10.1186/s12944-017-0452-3]
- 46 Feng W, Wu Y, Chen G, Fu S, Li B, Huang B, Wang D, Wang W, Liu J. Sodium Butyrate Attenuates Diarrhea in Weaned Piglets and Promotes Tight Junction Protein Expression in Colon in a GPR109A-Dependent Manner. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47: 1617-1629 [PMID: 29949795 DOI: 10.1159/000490981]
- 47 Wang RX, Lee JS, Campbell EL, Colgan SP. Microbiota-derived butyrate dynamically regulates intestinal homeostasis through regulation of actin-associated protein synaptopodin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11648-11657 [PMID: 32398370 DOI: 10.1073/pnas.1917597117]
- 48 杨芳, 严晶, 刘丽娜, 叶柏. 肠易激综合征病因及发病机制研究的新进展. *河北医科大学学报* 2020; 41: 987-992 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2020.08.027]
- 49 张子悦, 马书进, 贺新月, 陶武贤, 童强. 肠易激综合征的发病机制及治疗研究进展. *临床消化病杂志* 2019; 31: 60-63 [DOI: 10.3870/lcxh.jissn.1005-541X.2019.01.17]
- 50 Chen BR, Du LJ, He HQ, Kim JJ, Zhao Y, Zhang YW, Luo L, Dai N. Fructo-oligosaccharide intensifies visceral hypersensitivity and intestinal inflammation in a stress-induced irritable bowel syndrome mouse model. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8321-8333 [PMID: 29307992 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8321]
- 51 Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2031480 [PMID: 28115927 DOI: 10.1155/2016/2031480]
- 52 Russo R, De Caro C, Avagliano C, Cristiano C, La Rana G, Mattace Raso G, Berni Canani R, Meli R, Calignano A. Sodium butyrate and its synthetic amide derivative modulate nociceptive behaviors in mice. *Pharmacol Res* 2016; 103: 279-291 [PMID: 26675718 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.11.026]
- 53 Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Butyrate inhibits visceral allodynia and colonic hyperpermeability in rat models of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2019; 9: 19603 [PMID: 31862976 DOI: 10.1038/s41598-019-56132-4]
- 54 Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, Ma X. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr* 2018; 9: 21-29 [PMID: 29438462 DOI: 10.1093/advances/nmx009]
- 55 Hiiipala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, Satokari R. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30060606 DOI: 10.3390/nu10080988]
- 56 Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32316181 DOI: 10.3390/nu12041107]
- 57 Moens F, Van den Abbeele P, Basit AW, Dodoo C, Chatterjee R, Smith B, Gaisford S. A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. *Int J Pharm* 2019; 555: 1-10 [PMID: 30445175 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.020]
- 58 Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, Taverniti V, Castellazzi AM, Valsecchi C, Tagliacarne C, Fiore W, Bellini M, Bertani L, Gambaccini D, Cicala M, Germanà B, Vecchi M, Pagano I, Barbaro MR, Bellacosa L, Stanghellini V, Barbara G. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 604-613 [PMID: 29881616 DOI: 10.1177/2050640617736478]
- 59 Boesmans L, Valles-Colomer M, Wang J, Eeckhaut V, Falony G, Ducatelle R, Van Immerseel F, Raes J, Verbeke K. Butyrate Producers as Potential Next-Generation Probiotics: Safety Assessment of the Administration of *Butyricoccus pullicaecorum* to Healthy Volunteers. *mSystems* 2018; 3 [PMID: 30417112 DOI: 10.1128/mSystems.00094-18]
- 60 冯超, 赵鹏娜, 韩晓强, 温杨宁, 孙海鹰. 丁酸梭菌在医学领域中的研究进展. *中国微生态学杂志* 2019; 31: 370-373 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201903027]
- 61 Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491-502 [PMID: 28611480 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75]
- 62 Araújo DFS, Guerra GCB, Júnior RFA, Antunes de Araújo A, Antonino de Assis PO, Nunes de Medeiros A, Formiga de Sousa YR, Pintado MME, Gálvez J, Queiroga RCRDE. Goat whey ameliorates intestinal inflammation on acetic acid-induced colitis in rats. *J Dairy Sci* 2016; 99: 9383-9394 [PMID: 27771081 DOI: 10.3168/jds.2016-10930]
- 63 Oliver L, Ramió-Pujol S, Amoedo J, Malagón M, Serrano M, Bahí A, Lluansí A, Torrealba L, Busquets D, Pardo L, Serrapagès M, Aldeguer X, Garcia-Gil J. A Novel Grape-Derived Prebiotic Selectively Enhances Abundance and Metabolic Activity of Butyrate-Producing Bacteria in Faecal Samples. *Front Microbiol* 2021; 12: 639948 [PMID: 33833742 DOI: 10.3389/fmicb.2021.639948]
- 64 Azpiroz F, Dubray C, Bernalier-Donadille A, Cardot JM, Accarino A, Serra J, Wagner A, Respondek F, Dapoigny M. Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27477485 DOI: 10.1111/nmo.12911]
- 65 Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk

- JG, Lied GA. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27747984 DOI: 10.1111/nmo.12969]
- 66 Valeur J, Røseth AG, Knudsen T, Malmstrøm GH, Fiennes JT, Midtvedt T, Berstad A. Fecal Fermentation in Irritable Bowel Syndrome: Influence of Dietary Restriction of Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols. *Digestion* 2016; 94: 50-56 [PMID: 27487397 DOI: 10.1159/000448280]
- 67 Yan R, Murphy M, Genoni A, Marlow E, Dunican IC, Lo J, Andrew L, Devine A, Christophersen CT. Does Fibre-fix provided to people with irritable bowel syndrome who are consuming a low FODMAP diet improve their gut health, gut microbiome, sleep and mental health? A double-blinded, randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2020; 7 [PMID: 32816830 DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000448]
- 68 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-867 [PMID: 31852769 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319630]
- 69 El-Salhy M, Valeur J, Hausken T, Gunnar Hatlebakk J. Changes in fecal short-chain fatty acids following fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e13983 [PMID: 32945066 DOI: 10.1111/nmo.13983]
- 70 Chen QY, Yang B, Tian HL, Lin ZL, Zhao D, Ye C, Zhang XY, Qin HL, Li N. [Association between the clinical efficacy of fecal microbiota transplantation in recipients and the choice of donor]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2020; 23: 69-76 [PMID: 32594729 DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200417-00222]
- 71 El-Salhy M, Casen C, Valeur J, Hausken T, Hatlebakk JG. Responses to faecal microbiota transplantation in female and male patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 2219-2237 [PMID: 34025075 DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2219]
- 72 刘世锋, 罗玉霜, 刘佩琳, 康信聪, 王蕾, 伍睿宇, 刘东波. 黄芩提取物对人体肠道菌群及短链脂肪酸的影响. *中国食物与营养* 2021; 27: 49-53 [DOI: 10.19870/j.cnki.11-3716/ts.20201010.001]
- 73 花海莹, 李雪晴, 刘吉华. 生脉散对人肠道菌群失衡的调节作用. *中国药科大学学报* 2016; 47: 95-100 [DOI: 10.11665/j.jissn.1000-5048.20160114]
- 74 Chen L, Xu WL, Pei LX, Wu XL, Geng H, Guo J, Sun JH. [Effect of Tiaoshen Jianpi acupuncture therapy on gut microbiota and fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea type irritable bowel syndrome]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2021; 41: 137-141 [PMID: 33788460 DOI: 10.13703/j.0255-2930.20200205-k0002]

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》正文要求

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

非选择性 β 受体阻滞剂对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响

王艳娇, 朱雅碧, 魏雯佳

王艳娇, 朱雅碧, 丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

魏雯佳, 丽水市人民医院肝病科 浙江省丽水市 323000

王艳娇, 主治医师, 硕士, 研究方向为消化内科疾病诊治。

作者贡献分布: 王艳娇负责课题设计、文稿撰写及投稿; 朱雅碧负责资料收集; 魏雯佳负责对研究数据进行归纳及统计学处理

通讯作者: 王艳娇, 主治医师, 硕士, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院消化内科. wyajiao@163.com

收稿日期: 2021-06-08

修回日期: 2021-07-29

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Effect of non-selective β -receptor blockers on inflammatory factors and prognosis in advanced chronic liver disease

Yan-Jiao Wang, Ya-Bi Zhu, Wen-Jia Wei

Yan-Jiao Wang, Ya-Bi Zhu, Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Wen-Jia Wei, Department of Hepatology, The People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Jiao Wang, Attending Physician, Master, Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Lishui City, No. 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. wyajiao@163.com

Received: 2021-06-08

Revised: 2021-07-29

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

BACKGROUND

Non-selective β -blockers (NSBBs) are the main treatment for portal hypertension in the context of liver cirrhosis. Studies of acute-on-chronic liver failure in patients with liver cirrhosis have shown that the application of NSBBs decreases the grades of liver failure, white blood cell count (WBC), and plasma C reactive protein (CRP) levels, suggesting that NSBBs have anti-inflammatory effects.

AIM

To determine the effects of NSBBs on inflammatory factors and prognosis in advanced chronic liver disease based on a competitive risk model.

METHODS

A total of 319 patients with advanced chronic liver disease treated with NSBBs at our hospital were included. The changes of hepatic venous pressure gradient (HVPG) and inflammatory factor levels before and after treatment were compared. A competitive risk model was used to analyze the effect of changes in WBC after treatment on the decompensation rate and liver-related mortality.

RESULTS

HVPG, WBC, and CRP after NSBBs treatment were significantly lower than the values before treatment ($P < 0.05$). Taking liver transplantation and non-liver-related deaths as competitive risks, it was found that WBC response (decreased by $\geq 20\%$) can reduce the risk of further decompensation in patients with baseline decompensation (hazard ratio [HR] = 0.708). WBC response was identified to be an independent predictor of liver-related survival in patients without liver transplantation (HR = 0.582). WBC response increased the

risk of liver-related death in liver transplant patients (HR = 1.759).

CONCLUSION

NSBBs help to improve the inflammatory response in advanced chronic liver disease, which is more obvious in Child-Pugh C patients. A decrease of $\geq 20\%$ in WBC can reduce the risk of liver-related death in patients with further decompensation and without liver transplantation.

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

Key Words: Competitive risk model; Non-selective β-blockers; Advanced chronic liver disease; Inflammatory factors

Citation: Wang YJ, Zhu YB, Wei WJ. Effect of non-selective β-receptor blockers on inflammatory factors and prognosis in advanced chronic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1110-1117

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1110.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1110>

摘要

背景

非选择性β受体阻滞剂(non-selective β-blockers, NSBBs)是肝硬化背景下门静脉高压症的主要治疗方法,肝硬化患者慢加急性肝衰竭的研究表明,应用NSBBs后慢加急性肝衰竭分级、白细胞计数以及血浆C反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平降低,进而提出NSBBs具有抗炎作用。

目的

基于竞争风险模型分析NSBBs对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响。

方法

收集本院使用NSBBs治疗的晚期慢性肝病患者319例,比较治疗前后肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)及炎症因子水平变化,采用竞争风险模型分析治疗后白细胞计数(white blood cell count, WBC)变化对失代偿率及肝相关病死率的影响。

结果

NSBBs治疗后HVPG、WBC及C反应蛋白比治疗前明显降低($P < 0.05$)。将肝移植和非肝相关病死设为竞争风险,发现WBC应答(下降 $\geq 20\%$)可降低基线失代偿患者的进一步失代偿风险(HR = 0.708); WBC应答是无肝移植者肝相关生存的独立预测因子(HR = 0.582); WBC应答增加了肝移植者肝相关病死风险(HR = 1.759)。

结论

NSBBs有助于改善晚期慢性肝病的炎症反应,且在

Child-Pugh C级患者中表现更明显, WBC下降 $\geq 20\%$ 可降低进一步失代偿及无肝移植者肝相关病死风险。

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

关键词: 竞争风险模型; 非选择性β受体阻滞剂; 晚期慢性肝病; 炎症因子

核心提要: 国外多项研究表明,非选择性β受体阻滞剂(non-selective β-blockers, NSBBs)还可明显减轻全身性炎症反应,但尚未明确NSBBs对全身性炎症的抗炎作用是否有助于改善此类临床结局。因此,本研究采用竞争风险模型分析NSBBs对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响,以供临床借鉴。

文献来源: 王艳娇, 朱雅碧, 魏雯佳. 非选择性β受体阻滞剂对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(19): 1110-1117

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1110.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1110>

0 引言

晚期慢性肝病是全球普遍存在的严重健康问题,与高发病率和高病死率有关^[1]。门静脉高压是慢性肝病的重要病理变化,具有临床意义的门静脉高压症[肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG) ≥ 10 mm Hg]发展会导致肝失代偿和肝硬化其他并发症^[2]。目前认为,门静脉高压症患者胃肠道粘膜屏障的改变可导致病理性细菌移位,进而引起内皮功能障碍和全身性炎症反应^[3]。而晚期肝硬化患者的白细胞计数(white blood cell count, WBC),血浆C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等全身炎症标志物,以及白介素6(interleukin-6, IL-6)和降钙素(procalcitonin, PCT)等促炎细胞因子可呈现出明显升高的趋势^[4,5]。普萘洛尔、卡维地洛等非选择性β受体阻滞剂(Non-selective beta blockers, NSBBs)是预防原发性和继发性出血的重要药物,其可降低静脉曲张破裂出血、腹水以及其他代偿失调事件的风险^[6]。此外,国外多项研究表明,NSBBs还可明显减轻全身性炎症反应^[7,8],但尚未明确NSBBs对全身性炎症的抗炎作用是否有助于改善此类临床结局。因此,本研究采用竞争风险模型分析NSBBs对晚期慢性肝病炎症因子及预后的影响,以供临床借鉴。

1 材料和方法

1.1 材料 一般资料: 回顾性收集本院2013-01/2020-02使用NSBBs治疗的晚期慢性肝病患者319例。纳入标准: (1)根据瞬时弹性成像、组织学和(或)放射学或典型肝硬化临床表现诊断为晚期慢性肝病; (2)年龄 ≥ 18 岁; (3)

HVPG基线水平 ≥ 10 mm Hg; (4)有NSBBs治疗后第二次HVPG检测数据; (5)本研究所需实验室数据完整. 排除标准: (1)肝细胞癌; (2)肝移植; (3)窦性血管性肝病; (4)经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术; (5)两次HVPG检测期间实施抗病毒治疗或存在活动性感染. 本研究已获得医院伦理委员会批准, 回顾性研究免除患者知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 晚期慢性肝病定义: 有病毒性肝炎, 长期大量饮酒等可能引发肝硬化的病史, 临床表现主要为肝功能减退和门静脉高压, B超或CT提示肝硬化以及内镜发现食管胃底静脉曲张, 组织病理学提示肝脏弥漫性纤维化、再生结节及假小叶形成.

1.2.2 HVPG检测: 监测前嘱患者空腹 > 2 h并静息15 min, 监护仪连接压力传感器, 然后将连接管内空气排净, 在患者腋中线水平固定换能器并接通大气校零; 常规消毒铺巾和局麻, 右侧颈内静脉穿刺, 先行肝静脉造影选择最佳测压静脉血管, 然后经导丝引入球囊导管并连接压力转换器连接管, 对肝静脉自由压和肝静脉楔压进行2次测量, 最终根据公式计算出肝静脉压力梯度(取2次测量计算所得的平均值)^[9].

1.2.3 全身性炎症生物标志物检测: 分别于肝静脉压力梯度基线测量以及随访第二次测量时, 抽取患者外周血检测WBC、CRP、IL-6以及PCT水平. 其中WBC、CRP等常规实验室参数采用标准化实验室方法测定, IL-6以及PCT采用化学发光免疫测定法测定.

1.2.4 基线时疾病失代偿定义: 分析患者病史记录, 存在如下失代偿事件则定义为基线时失代偿: (1)食管静脉曲张破裂出血史. 确诊胃底-食管静脉曲张的患者通过内窥镜观察到食管静脉曲张活动性出血或上消化道出血; (2)合并腹水或经腹腔大量穿刺放液史; (3)肝性脑病入院史.

1.2.5 随访临床结局事件定义: 在随访期间发现以下事件则判定为首次或进一步失代偿: (1)食管静脉曲张破裂出血; (2)利尿治疗时出现明显腹水或需要腹腔大量穿刺放液/经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术控制; (3)因肝性脑病入院(WestHaven III-IV级)或开始肝性脑病治疗; (4)自发性细菌性腹膜炎. 腹水多形核白细胞计数 $\geq 250/\text{mm}^3$ ^[10], 且无其他腹腔内感染源; (5)因其他重大感染入院; (6)慢加急性肝衰竭; (7)与肝相关病死. 包括肝衰竭、肝性脑病、肝肾综合征、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝硬化相关感染、肝肺综合征等肝硬化相关并发症或者与肝代偿失调有关的任何事件导致的病死, 或无明显的非肝相关病死原因而因肝细胞癌导致的病死; (8)非肝相关病死. 除外所有肝相关病死事件导致的病死.

1.3 观察与评价 分析所有可能对结局具有临床意义的数

据, 以及患者HVPG基线测量(治疗前)至第二次测量时(治疗后)全身炎症指标变化; 分别记录基线有无失代偿患者治疗后首次失代偿(基线无失代偿)、进一步失代偿(基线时有失代偿)、肝相关病死和肝移植情况, 以及上述事件出现的时间; 分析WBC反应最佳临界值及其对预后的预测价值.

统计学处理 本研究数据采用SPSS 26.0和R软件进行分析. 定性数据采用例数和构成比表示, 组间比较采用 χ^2 或Fisher精确检验; 定量数据经正态性检验, 符合正态分布采用(mean \pm SD)表示, 非正态分布则采用中位数(四分位间距)表示, 根据变量特点采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验、方差分析或Kruskal-Wallis检验; 使用Kaplan-Meier法和log-rank检验分析与时间相关事件; 采用ROC曲线确定WBC预测肝相关病死率的最佳应答临界值. 在R软件的Cmprsk程序包中采用Fine和Gray提出的竞争风险回归法^[11], 将肝移植和非肝相关的病死设为竞争风险, 分析NSBBs相关的炎症水平变化对代偿失调和肝相关病死风险的影响. 在所有模型中, 均将WBC降低 $\geq 20\%$ 作为NSBBs相关全身性炎症水平改善的替代标志物, 并筛选出单因素分析存在差异的变量($P \leq 0.10$)进行多因素分析, $P < 0.05$ 则说明具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般资料 入选的319例患者中, 男239例, 女80例; 中位年龄57 (43, 64)岁; 病因: 病毒性肝炎179例, 酒精性肝炎71例, 酒精性肝炎+病毒性肝炎22例, 其他47例; Child-Pugh分级: A级78例, B级167例, C级74例; 肝硬化程度: 失代偿期239例, 代偿期80例; 静脉曲张: 有306例, 无13例; 出血史: 有99例, 无220例; 腹水严重程度: 少量121例, 中量138例, 大量60例; 肝性脑病: 有96例, 无223例; HVPG基线值为20 (16, 24) mm Hg; 终末期肝病模型(MELD-Na)中位评分11 (8, 17)分.

2.2 NSBBs治疗情况及其对炎症因子的影响 319例晚期慢性肝病中, 有198例使用卡维地洛治疗, 121例使用普萘洛尔治疗; 除了16例(5.02%)患者在两次HVPG检测期间使用利福昔明预防肝性脑病外, 其余患者均未使用任何抗生素. 在采用NSBBs治疗后进行再次行HVPG检测的中位时间为33 (27, 43)d, 治疗后HVPG应答情况: 降低 $< 10\%$ 者25例, 降低10%-19%者182例, 降低20%者112例. NSBBs治疗后患者的HVPG、WBC及CRP相比治疗前明显降低($P < 0.05$). 见表1.

2.3 WBC应答组与非应答组相关指标比较 ROC曲线确定WBC预测肝相关病死率的临界值为WBC降低20%, 曲线下面积为0.825, 约登指数为0.640; 以此为依据对患者

表 1 非选择性β受体阻滞剂治疗后晚期慢性肝病患者肝静脉压力梯度及炎症因子的变化[M(P25, P75)]

项目	治疗前	治疗后	Δ(%)	Z	P
HVPG (mm Hg)	20 (16, 24)	18 (13, 21)	-12 (-25, 0)	6.193	<0.001
WBC (g/L)	4.80 (3.27, 6.51)	4.63 (3.19, 6.24)	-2 (-18, +13)	2.295	0.019
CRP (mg/dL)	0.49 (0.18, 1.09)	0.34 (0.16, 0.88)	-14 (-45, +18)	8.204	<0.001
PCT (ng/mL)	0.14 (0.06, 0.19)	0.11 (0.07, 0.17)	-3 (-26, +20)	1.516	0.301
IL-6 (pg/mL)	10.75 (6.64, 23.85)	11.39 (6.51, 21.54)	-8 (-39, +35)	1.305	0.496

HVPG: 肝静脉压力梯度; WBC: 白细胞计数; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素; IL-6: 白介素6.

表 2 白细胞计数应答组与非应答组基线时相关指标比较[M(P25, P75)/例(%)]

项目	应答组(n = 96)	非应答组(n = 223)	Z	P
Child-Pugh分级			-3.654	<0.001
A	14 (14.58)	76 (34.08)		
B	44 (45.83)	91 (40.81)		
C	38 (39.58)	56 (25.11)		
HVPG (mm Hg)	21 (17, 25)	20 (18, 24)	1.141	0.133
WBC (g/L)	6.17 (4.59, 8.46)	4.26 (3.09, 6.14)	7.329	<0.001
CRP (mg/dL)	0.81 (0.34, 1.65)	0.40 (0.17, 0.93)	10.016	<0.001
PCT (ng/mL)	0.16 (0.09, 0.25)	0.13 (0.06, 0.18)	1.849	0.072
IL-6 (pg/mL)	11.64 (6.96, 34.59)	9.98 (6.07, 21.25)	1.082	0.175

HVPG: 肝静脉压力梯度; WBC: 白细胞计数; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素; IL-6: 白介素6.

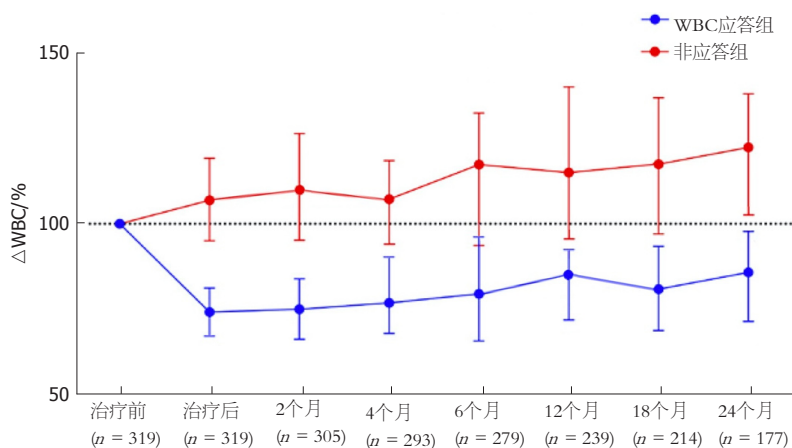


图 1 两组随访24 mo内白细胞计数与基线时相比的中位百分比变化.

进行分组, 其中WBC应答组96例, 非应答组223例, 两组基线时的Child-Pugh分级、WBC以及CPS比较有统计学意义($P < 0.05$), 见表2. 两组年龄、性别、肝硬化程度、腹水严重程度及转氨酶等无统计学意义的指标因篇幅过大在此不赘述. 此外, WBC应答组随访24 mo内的WBC及CRP水平与基线时相比的中位百分比降低幅度明显低于非应答组, 见图1、图2.

2.4 WBC应答对治疗后失代偿及肝相关病死情况的影响 319例患者采用NSBBs治疗后随访时间2-65 mo, 中

位随访时间为35 mo. 19例(5.96%)接受了肝移植, 120例(37.62%)和17例(5.33%)的患者因肝相关和非肝相关原因病死, 随访期间有27例(8.46%)被诊断为肝细胞癌.

基线无失代偿患者随访情况(共80例): 因肝相关原因病死者有12例(15.00%), WBC应答组与非应答组肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 0.729$, $P = 0.407$); 因非肝相关原因病死者有3例(3.75%), WBC应答组与非应答组非肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 0.684$, $P = 0.450$); 接受肝移植者有4例(5.00%),

表 3 单因素和多因素竞争风险模型分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
基线无失代偿者首次失代偿的危险因素						
WBC应答(下降≥20%)	0.680	0.182-1.639	0.315	-	-	-
白蛋白(g/L)	0.971	0.842-1.040	0.267	-	-	-
MELD-Na评分(分)	1.163	1.032-1.290	0.022	1.140	1.026-1.279	0.030
治疗后的HVPG (mm Hg)	1.120	0.979-1.130	0.064	-	-	-
基线失代偿者进一步失代偿的危险因素						
WBC应答(下降≥20%)	0.693	0.470-0.953	0.028	0.708	0.479-0.974	0.034
腹水严重程度	1.298	0.945-1.907	0.091	-	-	-
白蛋白(g/L)	0.980	0.942-1.027	0.070	-	-	-
MELD-Na评分(分)	1.027	0.984-1.061	0.079	-	-	-
治疗后的HVPG (mm Hg)	1.039	1.028-1.189	<0.001	1.031	1.021-1.120	0.005
无移植者肝相关病死率的危险因素						
WBC应答(下降≥20%)	0.673	0.437-1.031	0.092	0.582	0.361-0.798	0.014
年龄(每增加10岁)	1.250	1.110-1.582	0.003	1.220	1.082-1.446	0.019
白蛋白(g/L)	0.960	0.920-0.975	<0.001	0.968	0.912-0.980	0.034
MELD-Na评分(分)	1.036	1.011-1.127	0.028	-	-	-
治疗后的HVPG (mm Hg)	1.075	1.021-1.140	<0.001	1.065	1.006-1.107	0.029

HVPG: 肝静脉压力梯度; WBC: 白细胞计数.

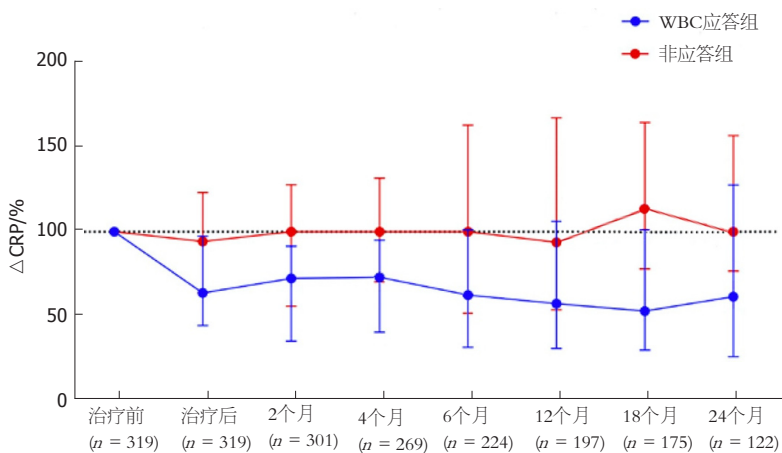


图 2 两组随访24 mo内C反应蛋白与基线时相比的中位百分比变化.

WBC应答组与非应答组肝移植情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 0.094, P = 0.941$); 发生首次失代偿事件者有35例(43.75%), WBC应答组与非应答组非肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 1.301, P = 0.218$), 见图3.

基线失代偿患者随访情况(共239例): 因肝相关原因病死者有108例(45.19%), WBC应答组与非应答组肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 1.586, P = 0.149$); 因非肝相关原因病死者有14例(5.86%), WBC应答组与非应答组非肝相关病死情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 0.517, P = 0.695$); 接受肝移植者有15例(6.28%),

WBC应答组与非应答组肝移植情况有统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 6.812, P = 0.007$); 发生进一步失代偿事件者有35例(43.75%), WBC应答组与非应答组进一步失代偿情况无统计学意义(log-rank检验 $\chi^2 = 1.843, P = 0.090$), 见图4.

2.5 WBC应答对随访失代偿率及无移植肝相关病死率的影响 将肝移植和非肝相关病死设为竞争风险, 发现WBC应答可降低基线失代偿患者的进一步失代偿风险(HR = 0.708, $P < 0.05$), 见图5、表3. WBC应答是无肝移植者肝相关生存的独立预测因子(HR = 0.582, $P < 0.05$), 见图6、表3. WBC应答增加了肝移植者肝相关病死风险

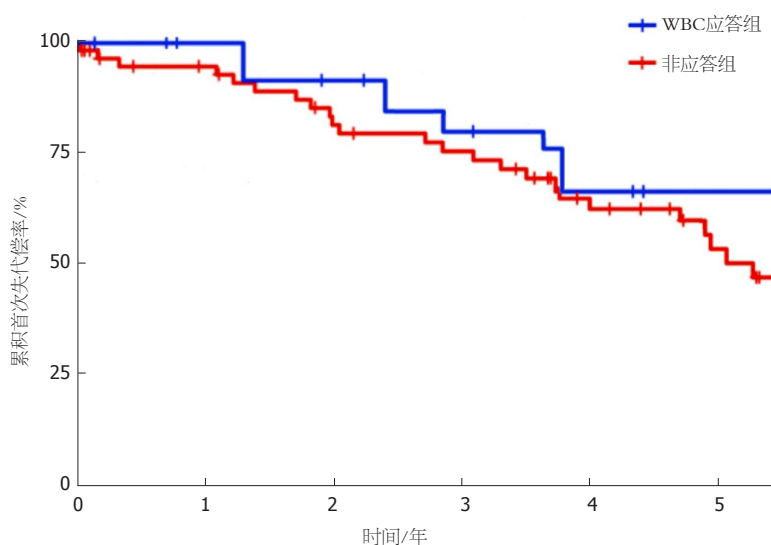


图 3 基线无失代偿患者首次失代偿情况Kaplan–Meier法分析.

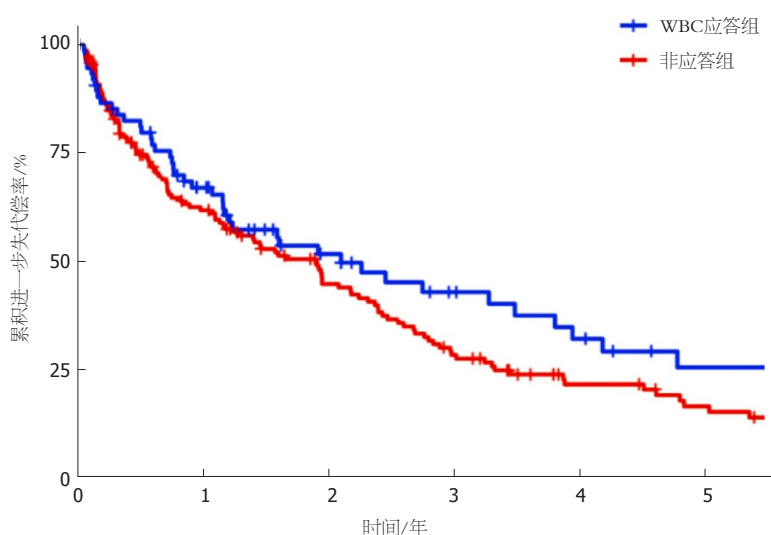


图 4 基线失代偿患者进一步失代偿情况Kaplan–Meier法分析.

(HR = 1.759, 95%CI = 1.087-2.984, $P = 0.040$), 见图6.

3 讨论

NSBBs治疗可降低门静脉血流速度及肝内血管阻力, 改善门静脉高压状态^[12]. 同时, NSBBs对肝硬化患者还具有抗炎、促进肠动力作用(抑制肠道细菌移位、改善肠道通透性等)^[13]. 国外Mookerjee等^[14]学者一项针对慢加急性肝衰竭患者的研究也发现, NSBBs治疗可降低此类患者的全身炎症严重程度, 提高生存率. 但目前关于NSBBs潜在抗炎作用的临床证据仍十分有限, 而且尚未明确其抗炎作用是否能够预测晚期慢性肝病患者的长期预后^[15].

本研究结果发现, 在使用NSBBs治疗后, 晚期慢性肝病患者的HVPG、WBC、CRP水平明显降低, 进一步

证实了NSBBs的预防出血和抗炎作用; 但值得注意的是, 晚期慢性肝病肝硬化可致门脉高压、脾亢, 从而导致白细胞计数减少, 理论上说药物如果能有效降低门脉压、减轻脾亢则白细胞计数会增加, 本研究NSBBs治疗后HVPG降低的同时WBC也明显降低, 可能与NSBBs的抗炎作用较强有关. 刘晓燕等^[13]文献综述也报道, NSBBs能增强肝硬化患者肠动力、减少菌群移位以及阻止内皮细胞功能恶化, 从而降低系统性炎症反应, 而且控制脾亢影响因素后, WBC与NSBBs的使用呈负相关. 此外, 本研究结果还发现WBC应答组基线WBC、CRP水平及Child-Pugh分级更高, 提示肝硬化严重程度是系统性炎症状态的主要决定因素, Costa等^[16]研究也发现肝硬化严重程度与细菌移位之间的密切联系, 其可能是驱动全身性炎症反应的关键机制, 说明此类患者采用NSBB治疗

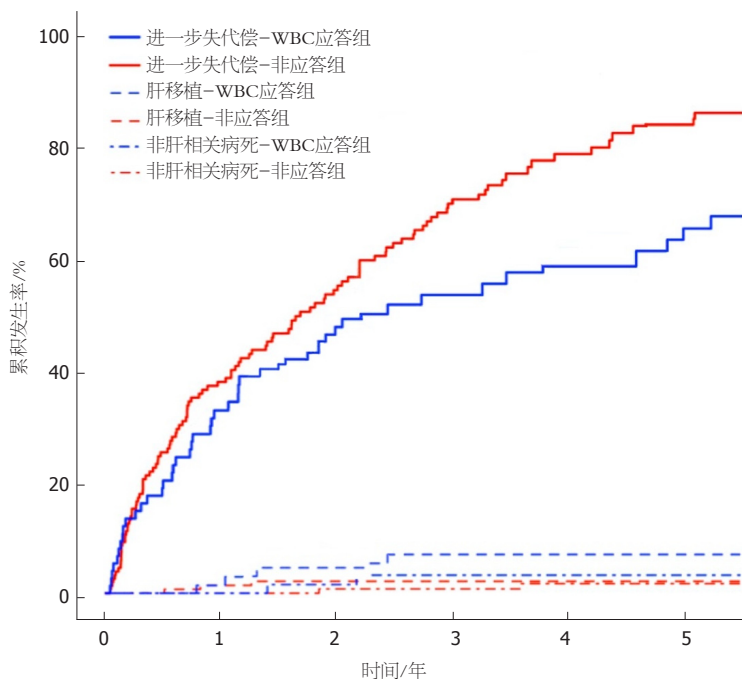


图 5 白细胞计数是否应答对进一步失代偿影响的累积风险曲线.

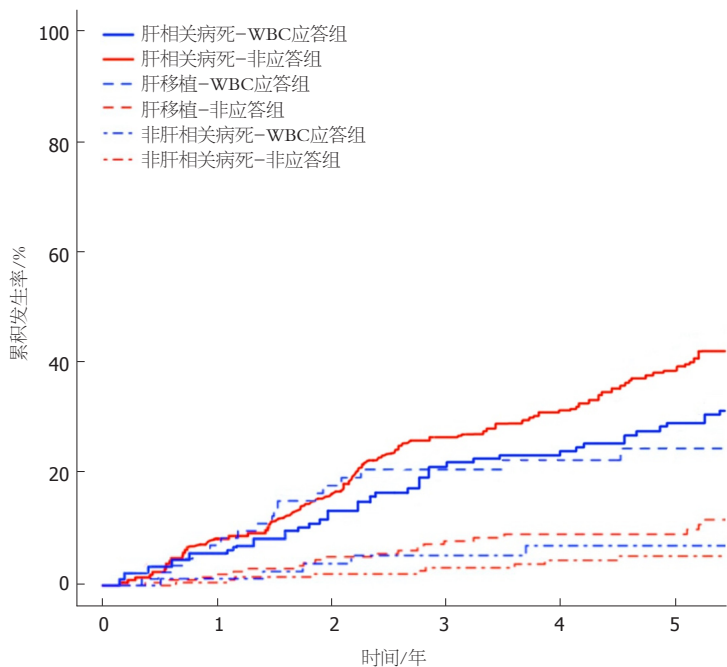


图 6 白细胞计数是否应答对无移植肝相关病死影响的累积风险曲线.

的抗炎作用更强. 同时, 本研究还发现WBC应答组随访 24 mo内的WBC及CRP水平降低更加明显, 且能够在随访期间始终能维持在较低水平, 提示NSBBs对晚期慢性肝病炎症状态的改善作用是可持续的.

既往晚期慢性肝病患者随访过程中常常存在诸多右删失数据(如失访、病死等), 导致无法观察到终点事件, 而且还存在多个相互竞争的事件(如非肝相关病死与

进一步失代偿、非肝相关病死与肝相关病死等), 既往学者采用传统的COX回归分析存在HR值偏倚较大等诸多弊端^[17,18], 而竞争风险模型则能较好的解决上述问题. 为了进一步明确WBC应答临界值(下降 $\geq 20\%$)对晚期慢性肝病患者进一步失代偿及无移植肝相关病死的预测价值, 本研究采用竞争风险模型进行了研究, 将肝移植和非肝相关病死设为竞争风险, 结果发现除了一些公认的

危险因素外,在NSBBs治疗下达到WBC应答不但可降低基线失代偿患者进一步失代偿风险,还有助于降低晚期慢性肝病患者与肝相关死亡率。因此,NSBBs治疗后监测WBC可能是一种简单且可行性较高的临床工具,有助于医生在随访中及时评估患者的预后效果。此外,本研究从竞争风险模型中还发现,在随访期间WBC反应还与较高的肝移植率相关。分析原因可能在于WBC应答者在基线时疾病处于更晚期,此类患者接受肝移植的概率更大,同时NSBBs治疗后全身性炎症的改善可能有助于延长生存期直到接受移植。

本研究可能存在的弊端:(1)临床中难免会碰到实施抗病毒治疗或存在活动性感染的患者,还有部分需行经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术,将上述两类患者排除在外可能忽略了疾病自然进程对研究结果的潜在影响;(2)疾病若发展为慢加急性肝衰竭,不能排除医生可能选择暂时中断有肾功能不全风险患者的NSBBs治疗,从而限制了慢加急性肝衰竭背景下NSBBs治疗的潜在作用;(3)考虑到WBC应答者疾病更严重,其全身炎症反应的减轻可能受解决急性失代偿事件的影响而非NSBBs治疗作用,但本研究大多数患者在基线时疾病稳定,且应答组与非应答组基线时HVP等指标并无差异,应该能减小上述原因导致的偏倚;(4)可能存在部分患者对NSBBs治疗暂时性依从,使全身性炎症反弹至基线水平引发感染,并导致肝性脑病或慢加急性肝衰竭的发生。

4 结论

综上所述,NSBBs有助于改善晚期慢性肝病的炎症反应,且在Child-Pugh C级患者中表现更明显,WBC下降≥20%可降低进一步失代偿及无肝移植者肝相关病死风险,临床中值得引起重视,并充分考虑药物的多重作用,尽最大努力改善患者预后。

5 参考文献

- Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N; EASL HEPATHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69: 718-735 [PMID: 29777749 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011]
- 韦炜,洪依萍.肝硬化门静脉高压相关并发症的防治原则. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 22-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.005]
- 郑磊,罗蒙.肝硬化门静脉高压症的基础研究进展. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 254-257 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.04.014]
- Simbrunner B, Mandorfer M, Trauner M, Reiberger T. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5897-5917 [PMID: 31660028 DOI: 10.3748/wjg.v25.i39.5897]
- 张燕,扎西吉,咸育婷,魏连存.血清炎症、凝血及免疫因子在肝

- 硬化合并肝功能衰竭患者中的变化及临床意义. *临床消化病杂志* 2019; 31: 379-383 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2019.06.09]
- 王省,吴斌.中国肝硬化患者非选择性β受体阻滞剂使用若干问题的思考. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2020; 10: 193-195 [DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2020.05.001]
- Gimenez P, Garcia-Martinez I, Francés R, Gonzalez-Navajas JM, Mauri M, Alfayate R, Almenara S, Miralles C, Palazon JM, Carnicer F, Pascual S, Such J, Horga JF, Zapater P. Treatment with non-selective beta-blockers affects the systemic inflammatory response to bacterial DNA in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2018; 38: 2219-2227 [PMID: 29802788 DOI: 10.1111/liv.13890]
- Brito-Azevedo A, Perez RM, Coelho HS, Fernandes ES, Castiglione RC, Villela-Nogueira CA, Bouskela E. The anti-inflammatory role of propranolol in cirrhosis: Preventing the inflammatory exhaustion? *J Hepatol* 2017; 66: 240-241 [PMID: 27542323 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.007]
- 中国门静脉高压诊断与监测研究组,中华医学会消化病学分会微创介入协作组,中国医师协会介入医师分会急诊介入专业委员会,中华医学会消化病学分会肝胆胰脾协作组,中华医学会外科学分会脾脏及门静脉高压学组,中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国研究型医院学会肝病专业委员会,中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中华医学会数字医学分会,中华医学会临床流行病学和循证医学分会.中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2018版). *中华消化外科杂志* 2018; 17: 1059-1070 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.11.001]
- 孙梦滢,汤善宏,曾维政.《2017年韩国肝病学会临床实践指南:肝硬化-腹水及相关并发症》摘译. *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 1877-1878 [DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.010]
- 聂志强,欧艳秋,曲艳吉,袁海云,刘小清.临床生存数据新视角:竞争风险模型. *中华流行病学杂志* 2017; 38: 1127-1131 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.026]
- 张星鑫,郭津生.非选择性β-受体阻滞剂、血管紧张素受体拮抗剂及他汀类药物在肝硬化患者中的应用. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 923-928 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.004]
- 刘晓燕,苏海滨.非选择性β-受体阻滞剂在肝硬化患者中的应用进展. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 2214-2217 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.11.036]
- Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, Coenraad M, Sperl J, Gines P, Moreau R, Arroyo V, Jalan R; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016; 64: 574-582 [PMID: 26519600 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.018]
- Jachs M, Hartl L, Schaufler D. Amelioration of systemic inflammation in advanced chronic liver disease upon beta-blocker therapy translates into improved clinical outcomes. *Gut* 2020; 74: 3227-3232 [DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322712]
- Costa D, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, Bauer D, Paternostro R, Schwabl P, Scheiner B, Stättermayer AF, Pinter M, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *J Hepatol* 2021; 74: 819-828 [PMID: 33075344 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.004]
- 江晴贵,李建军,郑晖,黄兢姚,黄宁,杨维竹.限制性扩张支架对肝硬化门静脉高压经颈静脉肝内门体分流患者预后的影响. *中国介入影像与治疗学* 2021; 18: 193-197 [DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.04.001]
- 马燕,王晓忠,延国威,何倩,郭峰,王宏峰.低钠血症对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的影响. *医学综述* 2021; 27: 796-803+808 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.04.032]

科学编辑:刘继红 制作编辑:张砚梁



肝细胞癌中CBX2的免疫和预后意义的综合分析

宋鑫, 王添贤, 朱小年, 谭盛葵

宋鑫, 王添贤, 朱小年, 谭盛葵, 桂林医学院公共卫生学院 广西壮族自治区桂林市 541199

宋鑫, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的分子流行病学研究.

基金项目: 国家自然科学基金《免疫相关蛋白CMTM6在肝细胞癌恶性进展中的作用及机制》, No. 82060621.

作者贡献分布: 本文的设计、写作、修正及审阅由宋鑫、王添贤完成; 研究过程与文献搜索由谭盛葵指导完成实验.

通讯作者: 谭盛葵, 教授, 硕士生导师, 541004, 广西壮族自治区桂林市临桂区致远路1号, 桂林医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室. sktan2008@sina.cn

收稿日期: 2021-06-16

修回日期: 2021-07-31

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Immunological and prognostic significance of CBX2 expression in hepatocellular carcinoma

Xin Song, Tian-Xian Wang, Xiao-Nian Zhu, Sheng-Kui Tan

Xin Song, Tian-Xian Wang, Xiao-Nian Zhu, Sheng-Kui Tan, School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82060621.

Corresponding Author: Sheng-Kui Tan, Professor, Master Tutor, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guilin Medical University, No. 1 Zhiyuan Road, Lingui District, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.cn

Received: 2021-06-16

Revised: 2021-07-31

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

BACKGROUND

The number of cases of hepatocellular carcinoma (HCC), the sixth most common malignancy and the third leading cause of cancer death worldwide, has risen from 1.6 to 4.6 per 100000 people worldwide over the past 30 years. Guangxi has a high incidence of HCC in China, and its death rate ranks first in the spectrum of causes of tumor death in Guangxi, accounting for about 40% of all deaths from malignant tumors. Exploring the role of chromobox homolog 2 (CBX2) in HCC immunity will provide potential value for the treatment of this malignancy.

AIM

To investigate the expression of CBX2 and analyze its immunological and prognostic significance in HCC.

METHODS

The expression of CBX2 in 75 cases of HCC and matched non-tumor tissues was detected by tissue microarray and immunohistochemistry. The relationship of CBX2 expression with the clinicopathologic features of HCC and survival prognosis was analyzed. Then, the differential expression of CBX2 between HCC and normal tissues was verified in The Cancer Genomic Atlas (TCGA). Next, we explored the association between CBX2 expression and immunocyte infiltration, determined the relationship between CBX2 expression and immunosuppressors and immunostimulators, and identified the immune events that CBX2 was involved in through relevant GO and KEGG pathway enrichment analyses. A multi-gene risk prediction model was developed using a COX regression model, thereby generating a risk score that is an independent predictor of survival prognosis. ROC analysis was performed to assess the predictive accuracy of the risk score. Finally, a prognostic model with a calibration

curve was constructed to predict the patients' survival probability at 3 and 5 years.

RESULTS

The positive expression of CBX2 in HCC tissue was 66.7% (50/75), which was significantly higher than that in matched non-tumor tissues (25.3% (19/75); $P < 0.01$). The expression of CBX2 was associated with TNM stage and AFP status ($P < 0.05$). The survival time of patients in the CBX2 positive group was significantly lower than that of the CBX2 negative group, suggesting that CBX2 positive expression may be related to the prognosis of HCC patients. TCGA database verification reached the same conclusion. The expression of CBX2 was positively correlated with the infiltration levels of T helper 2 cells. CBX2 was identified to be associated with 10 immunosuppressors and 23 immunostimulators, and enriched analysis of related GO and KEGG pathways showed that CBX2 was associated with immune events such as intestinal immune network for immunoglobulin A production, cytokine-cytokine receptor interactions, cell adhesion molecules, and rheumatoid arthritis.

CONCLUSION

CBX2 positive expression may be a prognostic risk factor in HCC patients. Our findings provide evidence for the role of CBX2 in tumor immunity in HCC, suggesting that CBX2 may be a potential immunoprognostic marker for HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; CBX2; Prognosis; Immune infiltration

Citation: Song X, Wang TX, Zhu XN, Tan SK. Immunological and prognostic significance of CBX2 expression in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1118-1129
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1118.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1118>

摘要

背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是世界上第六大常见恶性肿瘤和第三大癌症死亡原因, 在过去的30年里, 全世界肝癌患者的发病率从每10万人1.6人上升到4.6人. 广西是我国HCC的高发区, 其死亡率居广西肿瘤死因谱首位, 约占全部恶性肿瘤的40%. 因此探讨色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)在肝细胞癌免疫中的作用, 将为HCC治疗提供潜在的价值.

目的

探讨CBX2基因在HCC组织中的表达及其免疫和预后意义.

方法

采用组织微阵列和免疫组织化学方法检测75例HCC及其对应癌旁非肿瘤组织中的CBX2的表达, 分析CBX2与HCC的临床病理特征以及患者生存预后之间的关系. 探讨CBX2与免疫调节因子之间的关系, 并通过GO和KEGG通路富集分析确定CBX2与免疫事件有关. 使用COX回归模型开发多基因风险预测模型, 由此产生的风险评分是一个独立的预测因子. 我们使用接受者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线方法评估风险评分的预测准确性. 最后, 构建了带有校准曲线的预后诺模图, 以预测个体的3年和5年生存概率.

结果

CBX2在HCC组织中的阳性表达为66.7% (50/75), 明显高于癌旁非肿瘤组织25.3% (19/75), 差异有统计学意义($P < 0.01$). 结合临床病理学特征分析发现, CBX2的表达与HCC患者的TNM分期和AFP具有相关性($P < 0.05$). 进一步生存分析发现, CBX2阳性组患者的生存时间明显高于阴性组, 提示CBX2阴性表达可能与HCC患者的不良预后相关; CBX2表达与辅助型T细胞2的浸润水平呈正相关; 我们确定了CBX2与10个免疫抑制因子和23个免疫刺激因子之间的关系, 相关的GO和KEGG通路富集分析表明CBX2与介导的免疫事件相关.

结论

CBX2阳性表达是HCC患者的预后危险因素; CBX2可能是HCC的潜在免疫预后标志物.

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

关键词: 肝细胞癌; CBX2; 预后; 免疫浸润

核心提要: 本文发现色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中的高表达. 并且结合临床病理学特征分析发现, CBX2的高表达与HCC患者的TNM分期和AFP具有相关性并且与HCC患者的预后不良相关. CBX2高表达与中性粒细胞、巨噬细胞和CD8+T细胞的浸润水平呈正相关; 我们确定了CBX2与10个免疫抑制因子和23个免疫刺激因子之间的关系. 基于这33个免疫调节剂, 我们建立了多基因风险预测模型, 得到的风险评分是一个独立的预后预测因子, 最后, 构建了一个带有校准曲线的预测诺模图来预测个体的3年和5年生存概率. CBX2阳性表达是HCC患者的预后危险因素并且可能是HCC的潜在免疫治疗靶点.

文献来源: 宋鑫, 王添贤, 宋小年, 谭盛葵. 肝细胞癌中CBX2的免疫和预后意义的综合分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(19): 1118-1129

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上常见的癌症之一。2020年全球新发癌症病例1929万例, 其中HCC新发癌症病例91万, 是全球第六大癌症^[1]。2020年中国癌症新发病例457万例, 癌症死亡人数300万, 其中HCC新发病例41万, 死亡人数39万, 位居肿瘤死因谱第二位^[2]。当前, 在HCC所有治疗手段中, 手术切除仍是大多数早期及部分中晚期患者的首选^[3,4]。随着科学技术的发展, 免疫治疗已经逐渐成为热点话题, 肝细胞癌的治疗方案已经扩展到包括免疫治疗, 例如免疫检查点抑制剂阿替唑珠单抗联合抗血管生成药物贝伐单抗治疗肝细胞癌^[5]。有研究表明, 在炎症条件下, 各种细胞因子(如IL-10、IL-35和转化生长因子-β)持续表达, 大量免疫细胞(如Treg、Th2型巨噬细胞和M2巨噬细胞)被招募到肝脏。这些细胞因子和细胞协同作用构成了肿瘤细胞生长的缺氧免疫抑制微环境^[6], 因此肝细胞癌的发生发展可能与免疫细胞与肿瘤微环境相关。尽管虽然科学家们对HCC的致癌分子机制进行了广泛深入的研究, 但目前为止关于肝癌细胞和免疫细胞之间相互作用的机制尚未完全清楚, 因此进一步探讨免疫细胞浸润与肿瘤细胞之间的相互作用将为HCC的治疗提供新的思路。

多梳蛋白家族(polycombgroup, PCG)最初是在研究果蝇同源异性基因及其调控时发现的, 随后在哺乳动物和其他多细胞动物的研究证明, 它是一组通过染色质修饰调控靶基因的转录抑制子, 主要通过组蛋白H3的第27位赖氨酸甲基化修饰从而使靶基因沉默, PCG蛋白作用于编码转录因子、信号蛋白等多种重要基因, 来调控细胞周期、维持胚胎干细胞多潜能性和自我更新能力、肿瘤发生等生物学过程^[7,9]。色素框同源蛋白2 (chromobox protein homolog, CBX2)属于PCG的重要成员, 参与调控细胞的分化、衰老等以及在肿瘤的发生发展中起着重要作用。研究发现, CBX2在前列腺癌^[10]、卵巢癌^[11]、食管癌^[12]、膀胱癌^[13]、乳腺癌^[14]、卵巢癌^[15]、骨肉瘤的组织中的表达明显高于邻近正常组织^[16]。HCC是消化系统常见的恶性肿瘤, 目前国内外认为由慢性肝炎病毒感染而导致的肝硬化、肝纤维化是目前已知的引起HCC最主要的危险因素^[17], 但肝癌确切致病机制仍未完全阐明, 缺乏有效的早诊和预测病程进展的分子标志物。

本文旨在探讨CBX2在HCC中的预后和免疫意义。我们从癌症基因组图谱(the cancer genomic atlas, TCGA)数据库下载数据进行详细分析。通过免疫组织化学SP法检测CBX2在HCC和癌旁组织中的表达, 探讨CBX2与

HCC临床病理特征及预后之间的关系。本研究系统地评价了CBX2与免疫细胞浸润的关系, 以及CBX2介导的相关信号通路。此外, 我们使用CBX2相关的免疫调节剂确定了一个免疫预后信号, 之后在TCGA数据库的HCC数据集中验证了它的预后准确性。最后结合免疫特征和临床病理特征建立了诺模图。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 组织标本: 所有样本均取自2007-2015年间桂林医科大学第一附属医院收治的经组织病理学诊断为肝癌的患者。所有肝癌患者术前均未接受过任何治疗, 均有完整的临床资料, 包括患者的年龄、性别、HBV感染情况、肿瘤数量、病理分级、临床分期等。所有患者均通过门诊复查或电话随访获得随访。生存时间以月为单位, 从术后第一天开始计算, 直到患者出现肿瘤转移、复发、死亡或随访结束。本研究经桂林医科大学伦理委员会批准, 并征得参与研究的每位患者的书面知情同意。

1.1.2 CBX2在TCGA HCC和CCLE肝癌细胞系中的表达: 从TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载HCC基因表达谱文件, 共424份CBX2基因表达谱样本(374份HCC样本和50份癌旁样本), 用R语言包整理数据, 进行差异分析和生存分析。我们从癌症细胞系百科全书(motivations for the cancer cell line encyclopedia, CCLE)下载并处理了25个肝癌细胞系的RNAseq数据, 提取了CBX2的表达谱, 筛选了与CBX2表达相关的基因进行GSEA分析。

1.1.3 免疫组织化学SP法: 采用免疫组织化学SP法检测CBX2表达, 具体步骤如下: 先将组织芯片放于60 °C烘箱中烤片2 h后取出经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 置于pH = 8.0的EDTA缓冲液中高压加热抗原修复2.5 min, 滴加内源性过氧化物酶阻断剂孵育10 min去除内源性过氧化物酶, PBS缓冲液清洗后滴加羊血清封闭20 min, 甩干后滴加CBX2一抗(工作浓度1:50), 4 °C过夜; 第2天用PBS缓冲液清洗后, 滴加羊抗兔二抗, 室温下孵育30 min, PBS缓冲液清洗后滴加DAB显色, 显微镜下观察5-10 min至显色合适为止。苏木精复染、1%的盐酸酒精分化、流水返蓝、梯度酒精脱水、透明、中性树胶封片固定, 全程无干片情况。

结果判定: (1)在400倍镜下随机选取5个不同的视野, 计数细胞总数和阳性细胞数, 按阳性细胞数所占的百分数计分: 阳性细胞数≤5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分; (2)按细胞染色的颜色强弱程度计分: 无染色计0分, 淡黄色计1分,

棕黄色计2分, 棕褐色计3分. 最后将上述两项指标的积分相乘: 0分为(-), 1-4分为(+), 5-8分为(++), 9-12分为(+++). 实验结果总分 ≤ 4 分为低表达, >4 分为高表达.

1.1.4 CBX2与肿瘤免疫浸润的关系: CBX2与免疫细胞的相关性: 我们使用R软件, 利用GSVA包(1.34.0版本)分析了来自TCGA肝细胞肝癌项目中RNAseq数据. 这些细胞类型包括T细胞、幼稚和记忆B细胞、浆细胞、NK细胞和髓系细胞亚群, 这些细胞类型包括aDC(activated DC); B cells; CD8 T cells; Cytotoxic cells; DC; Eosinophils; iDC(immature DC); Macrophages; Mast cells; Neutrophils; NK CD56bright cells; NK CD56dim cells; NK cells; pDC (Plasmacytoid DC); T cells; T helper cells; Tcm (T central memory); Tem (T effector memory); Tfh (T follicular helper); Tgd (T gamma delta); Th1 cells; Th17 cells; Th2 cells; Treg.

1.1.5 CBX2与免疫调节剂的相关性: 从在线集成数据库TISIDB (<http://cis.hku>)检索与CBX2相关的免疫调节剂. 阐明肿瘤与免疫系统的相互作用. 这个门户网站是基于从以下资源收集和整合的数据建立的: PubMed数据库、研究肿瘤细胞对T细胞毒细胞反应的高通量筛查数据、免疫治疗患者的外显子组和RNA测序数据、TCGA和其他公共数据库. 我们选择了与CBX2基因表达显著相关的免疫抑制剂和免疫刺激剂 (Spearman相关检验, $P < 0.05$). 接下来, 我们使用两个基于网络的工具(<https://string-db.org/>)和基于网络的基因集分析工具包(<http://www.webgestalt.org/>). 对所得到的蛋白质网络进行GO注释和KEGG途径富集分析.

1.1.6 风险预测模型的构建: 我们试图从CBX2相关的免疫调节剂中开发出一种可预测预后的免疫基因信号. 利用COX模型中的Akaike信息准则, 选择免疫基因, 生成一个称为风险评分的预后指数: 风险评分 = $\beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_nx_n$, 其中 x_i 是每个基因的表达水平, β_i 是由COX模型得出的每个基因的风险系数. 采用Kaplan-Meier生存曲线、对数秩和检验和单变量Cox分析评价免疫相关基因特征与临床特征和总生存率的关系. 对风险评分进行多变量COX分析, 调整了年龄、性别、T、N、M和TNM分期. 时间相关的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线被用来确定使用风险评分的预后准确性.

1.1.7 诺模图的构造: 今天, 诺模图越来越多地被用来预测癌症的预后. 这种统计方法按分数对每个影响参数进行评分, 例如年龄、性别、TNM分期和风险分数. 对于每个人来说, 所有这些分数加在一起就得到了一个总分, 分数越高, 意味着发生事件的可能性就越高. 在这项研究中, 我们使用诺模图结合患者的临床特征和风险评分来预测癌症的预后. 我们通过R软件的

RMS软件包创建了诺模图, 并应用Bootstrap方法(1000个重复)构建校准曲线, 来可视化预测概率与实际发生的偏差. 用一致性指数(C指数)衡量诺模图的预测准确性.

统计学处理 我们使用R版本4.0.4 (R Foundation for Statistics Computing, 奥地利维也纳)实现所有统计分析, 并由IBM SPSS Statistics 19.0 (IBM, Inc., Armonk, NY, USA)补充. 统计学意义阈值设为 $P < 0.05$.

2 结果

2.1 肝细胞癌中CBX2的表达与临床预后的关系 通过免疫组化实验, 我们发现CBX2在癌组织及其癌旁组织中的阳性率分别为66.67% (50/75)、25.33% (19/75), CBX2在HCC中阳性表达明显高于癌旁组织, 组间比较差异具有统计学意义(图1A, B) ($P < 0.05$). 并通过分析从TCGA数据验证了我们的发现(图1C, D). 在HCC患者临床病理特征中CBX2高表达与TNM分期、血清AFP水平具有显著相关性($P < 0.05$, 表1). 为了探讨CBX2在HCC中的预后价值, 我们用Kaplan-Meier模型分析了CBX2表达对HCC患者预后的影响, 发现CBX2表达阳性的HCC患者的生存率明显低于CBX2表达阴性的HCC患者(图1E), TCGA数据库中的生存分析同样如此(图1F) ($P < 0.01$). 单因素分析发现CBX2高表达与血清AFP相关, 在校正性别年龄之后Cox比例风险模型的多因素预后分析显示, CBX2是HCC患者的独立预后因素(表2). 我们还分析了从CCLE下载的25个肝癌细胞系的RNA-SEQ数据. 根据CBX2 mRNA的平均表达水平将细胞分为CBX2高表达组和CBX2低表达组. 如图1G所示, GSEA分析表明, CBX2与多种癌症相关信号通路有关, 包括胰腺癌、RNA降解、抗原的呈递与处理、脂肪酸代谢、神经营养素信号通路和PPAR信号通路等.

2.2 CBX2表达与肿瘤免疫浸润的关系 在HCC中, CBX2 mRNA水平与Th2 cell (辅助型T细胞2)具有正相关(图2B), 并且通过分组比较发现在高表达的CBX2组织里Th2 cell水平也相应较高(图2C). 接着我们分析了CBX2与3种免疫检查点的相关性, 发现CBX2与PDCD1具有较强相关性(图2D).

2.3 CBX2相关免疫调节剂在HCC中的预后意义 接下来, 我们探讨了CBX2在HCC中的潜在免疫调节作用, 我们鉴定了10个与CBX2相关的免疫抑制因子(CTLA4、HAVCR2、IL10RB、KDR、LGALS9、PDCD1、TGFB1、TGFB1、TIGIT、VTCN1)和23个免疫刺激因子(CD27、CD276、CD80、CD86、CXCR4、ENTPD1、HLA2、ICOS、ICOSLG、IL2RA、IL6R、MICB、NT5E、PVR、TNFRSF18、TNFRSF4、TNFRSF8、TNFRSF9、TNFSF13B、TNFSF15、TNFSF4、

表 1 色素框同源物2表达与临床病理特征的关系

临床病理参数	N	CBX2		χ^2 值	P值
		阳性	阴性		
年龄					
<50	35	22	13	0.178	0.673
≥50	40	27	13		
性别					
男	61	41	20	0.510	0.475
女	14	8	6		
吸烟					
无	48	32	16	0.105	0.764
有	27	17	10		
饮酒					
无	45	32	13	1.658	0.198
有	30	17	13		
肿瘤家族史					
无	61	42	19	0.530	0.478
有	12	7	5		
肿瘤大小					
<5	61	42	19	0.503	0.478
≥5	12	7	5		
病理分级					
I + II	63	41	22	0.011	0.916
III	12	8	4		
TNM分期					
T1+T2	48	28	20	2.885	0.089
T3+T4	27	21	6		
肝硬化					
无	51	33	18	0.028	0.868
有	24	16	8		
血清AFP (ng/ml)					
<400	29	13	16	8.778	0.003
≥400	46	36	10		

CBX2: 色素框同源物2.

表 2 色素框同源物2多因素COX分析

因素	B	Wald	P值	OR	95%CI	
					Lower	Upper
CBX2	-1.399	4.177	0.041	0.247	0.065	0.944

CBX2: 色素框同源物2.

TNFSF9、ULBP1)(图3A、B). 基于这33个基因构建了PPI网络(图3E). GO和KEGG途径富集分析显示, 产生免疫球蛋白A的肠道免疫网络、细胞因子-细胞因子受体相互作用、细胞粘附分子、类风湿性关节炎与CBX2介导的免疫事件相关(图3C、D).

为了研究CBX2相关免疫调节剂在HCC中的预后价

值, 我们将这些变量输入到单变量Cox回归分析中, 筛选出8个预后相关基因(图4A), 4个独立预后基因(图4B). 随后通过将每个样本表达值和每个基因的相关系数的乘积相加来计算风险得分. Kaplan-Meier生存曲线显示, 低风险评分的患者生存时间明显长于高风险评分的患者 ($P<0.001$)(图4C). 危险评分ROC曲线下面积(AUC值)为

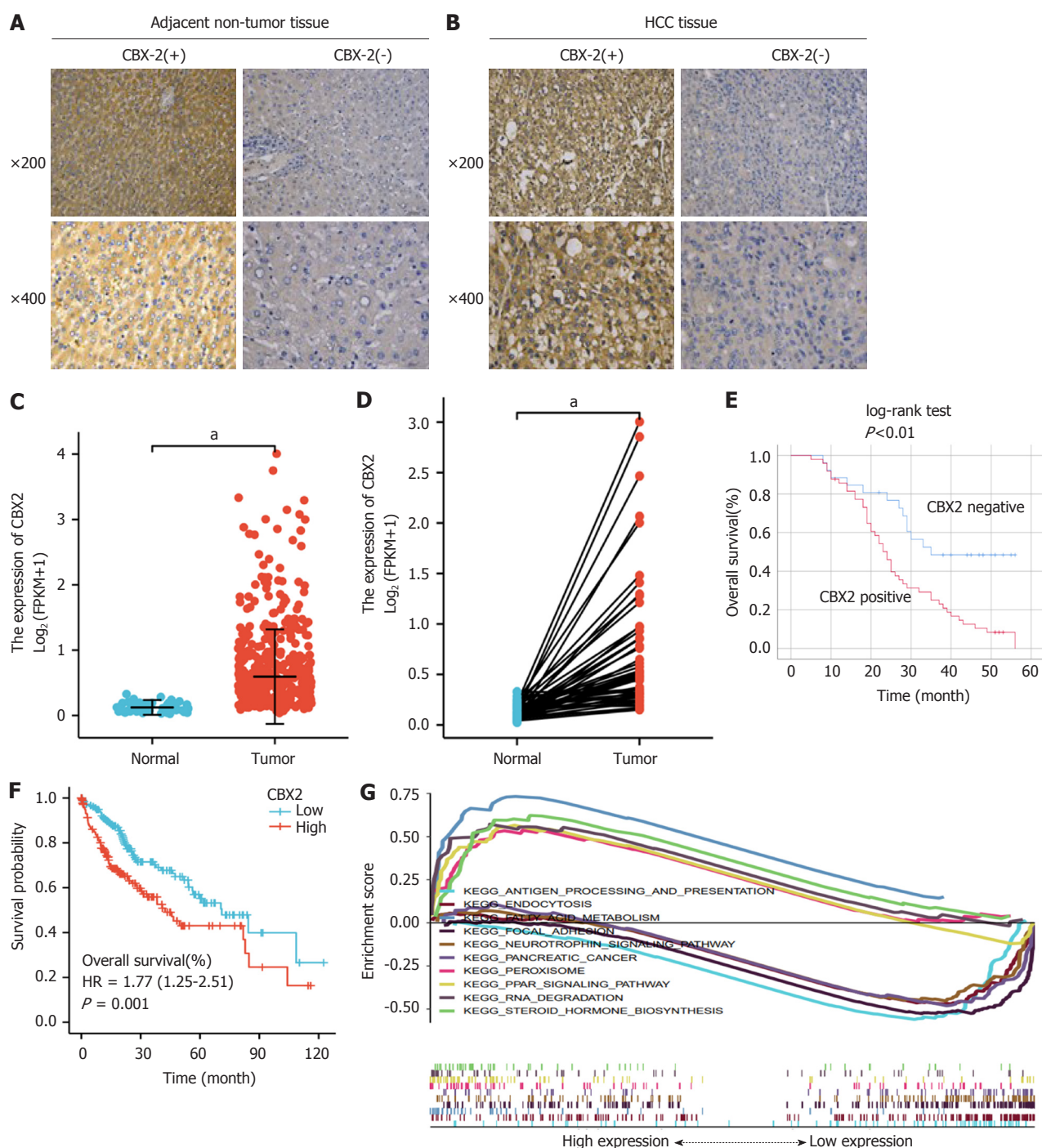


图 1 肝细胞癌中染色框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)的表达与临床预后的关系. A: 200倍和400倍免疫组化检测到CBX2蛋白在癌旁非肿瘤组织中有代表性的表达; B: 200倍和400倍免疫组化检测到CBX2蛋白在肝细胞癌组织中有代表性的表达; C: CBX2在TCGA数据库中的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)与正常组织对照比较, $^3P < 0.001$; D: CBX2在TCGA数据库中的HCC与配对样本对照比较, $^3P < 0.001$; E: 采用Kaplan-Meier模型分析CBX2表达与肝癌患者术后生存时间之间的关系. F: TCGA数据库中分析CBX2表达与肝癌患者术后生存时间之间的关系; G: CBX2的GSEA分析.

0.647(图4D). 当合并风险评分和分期时, AUC值为0.726. HCC相关的风险评分、生存状态和特征性基因表达谱的分布如图4E所示. 在单变量Cox回归模型中, 风险评分与TCGA-HCC的生存率显著相关(图4F). 多因素Cox回归分析显示, 在校正了年龄、性别等因素后, 风险评分是影响肝细胞癌预后的独立预后因素(HR = 1.861, 95%CI

= 1.319-2.627, $P < 0.05$)(图4G).

2.4 诺模图的构建与评价 最后, 我们在HCC中构建了一个预后诺模图来预测个体生存概率得分, 通过对风险评分、分期、T、N、M、年龄和性别进行校正, 以用于诺模图(图5A). 校准曲线显示, 诺模图可以很好地预测HCC患者3年和5年的OS (图5B、C). 我们还使用了一个C指

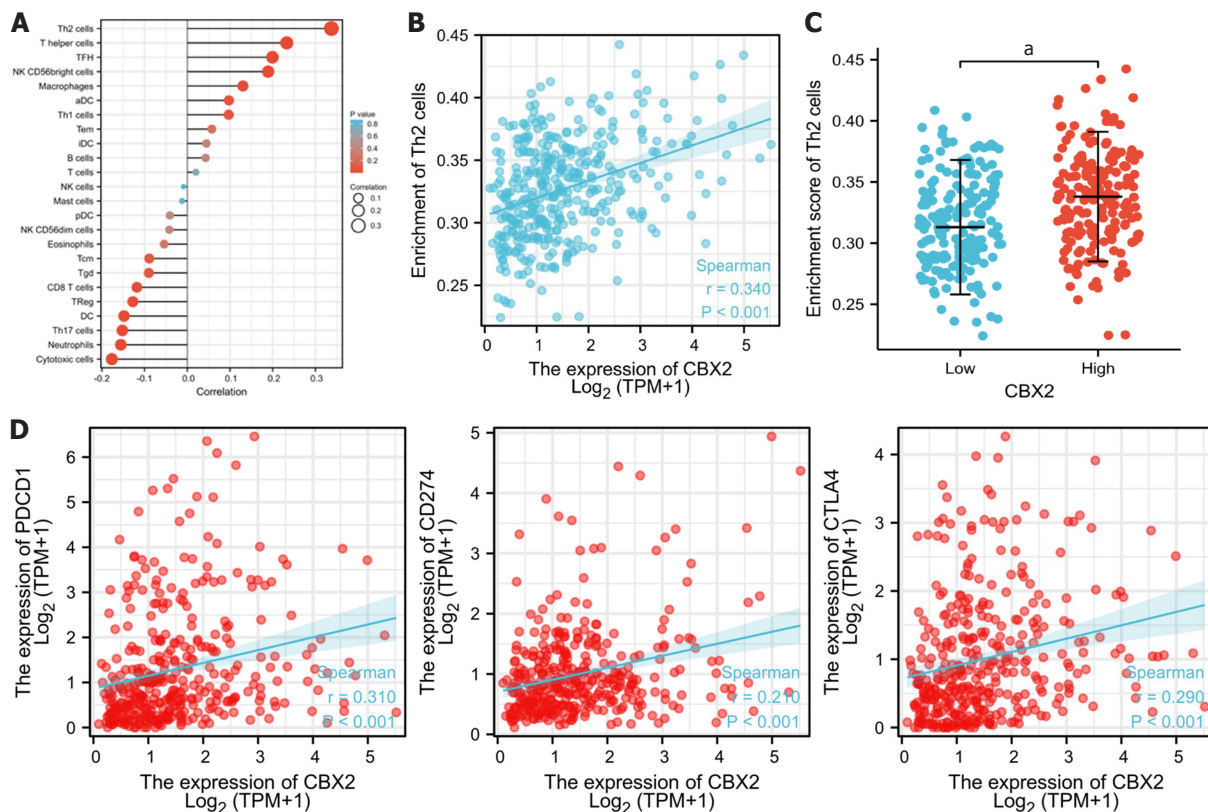


图 2 色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)表达与免疫细胞浸润的关系. A: CBX2表达水平与免疫细胞浸润的相关性. B: CBX2与Th2细胞浸润程度的相关性; C: CBX2分组比较中Th2细胞的表达情况; D: CBX2表达与三种免疫检查点的相关性.

数来评估诺模图的预测判别能力, 它量化了从诺模图得出的概率与死亡的实际观察之间的一致程度. 我们预测诺模图一致性的C指数达到了0.7312.

3 讨论

肿瘤的发生发展, 与抑癌基因密切相关, 抑癌基因启动子区的CpG岛序列被甲基化修饰后, 改变了抑癌基因的表达模式, 导致基因产物表达的下调或者缺失^[18-20]. 多梳组基因编码转录抑制因子, 它们以复杂的组合方式组装形成两个主要的多梳抑制复合物(PRC1和PRC2)^[21]. PRC1在表观遗传的调控中起着非常重要的作用, 表观遗传的畸变可以引起癌症的典型特征, 研究表明PRC1也可以独立的发挥作用. 在PCG介导的经典沉默模型中, PRC1可以沉默未被H3K27me3标记的基因组区域^[22], PRC2通过催化活性亚基EZH2甲基化组蛋白H3赖氨酸27 (H3K27me)^[23]. 5种染色体的蛋白(CBX2、CBX4、CBX6、CBX7和CBX8)可直接识别H3K27me, 这些蛋白的C端的多梳抑制框结构域(polycomb repressor box, PC)与E3泛素连接酶Ring1b相互作用, 将PRC1招募到染色质中^[24], Ring1b与H3K27me的特定位点结合后泛素化组蛋白H2A (H2AK119ub)上的赖氨酸119, 从而进一步抑制目标位点的转录^[25]. CBX2蛋白是参与PRC1复合物的主要成分从而表现出修饰组蛋白并抑

制靶基因转录酶的活性^[26].

本研究发现HCC组织中的CBX2相比于癌旁非肿瘤组织中的CBX2明显上调($P < 0.05$), 这之前乳腺癌、前列腺癌等中的研究结果相一致^[10,14]. 结合相关的临床病理资料发现CBX2的阳性表达与AFP水平具有相关性. 有研究表明HCC的临床病理特征与肿瘤的预后密切相关, 包括肿瘤的大小、数目、分期、甲胎蛋白水平、转移、肝硬化、血管侵犯等往往提示HCC的预后不良^[27-31]. 进一步采用Kaplan-Meier生存分析模型发现CBX2阳性患者组的生存时间显著低于CBX2阴性患者组, COX多因素分析表明CBX2的高表达是HCC的独立危险因素, 这一研究结果与目前所知研究结果相吻: CBX2的上调率在所有合并肿瘤中平均为10%, 但在卵巢、乳房和肺肿瘤中超过30%^[32]. GSEA分析显示CBX2与多种癌症相关信号通路有关, 包括胰腺癌、RNA降解、抗原的呈递与处理、脂肪酸代谢、神经营养信号通路和PPAR信号通路等, 提示我们CBX2在癌症的发生发展中起着重要的作用. 本研究发现, CBX表达水平与Th2细胞具有正相关性. 有研究指出, Th2细胞和Tcm与前列腺癌根治术后复发有关, 是复发的独立保护因素^[33]; 骨髓瘤细胞通过Th2-骨髓瘤细胞相互作用增强Th2细胞增殖和骨髓瘤克隆形成^[34], 因此我们推测CBX2过表达与Th2细胞免疫浸润可

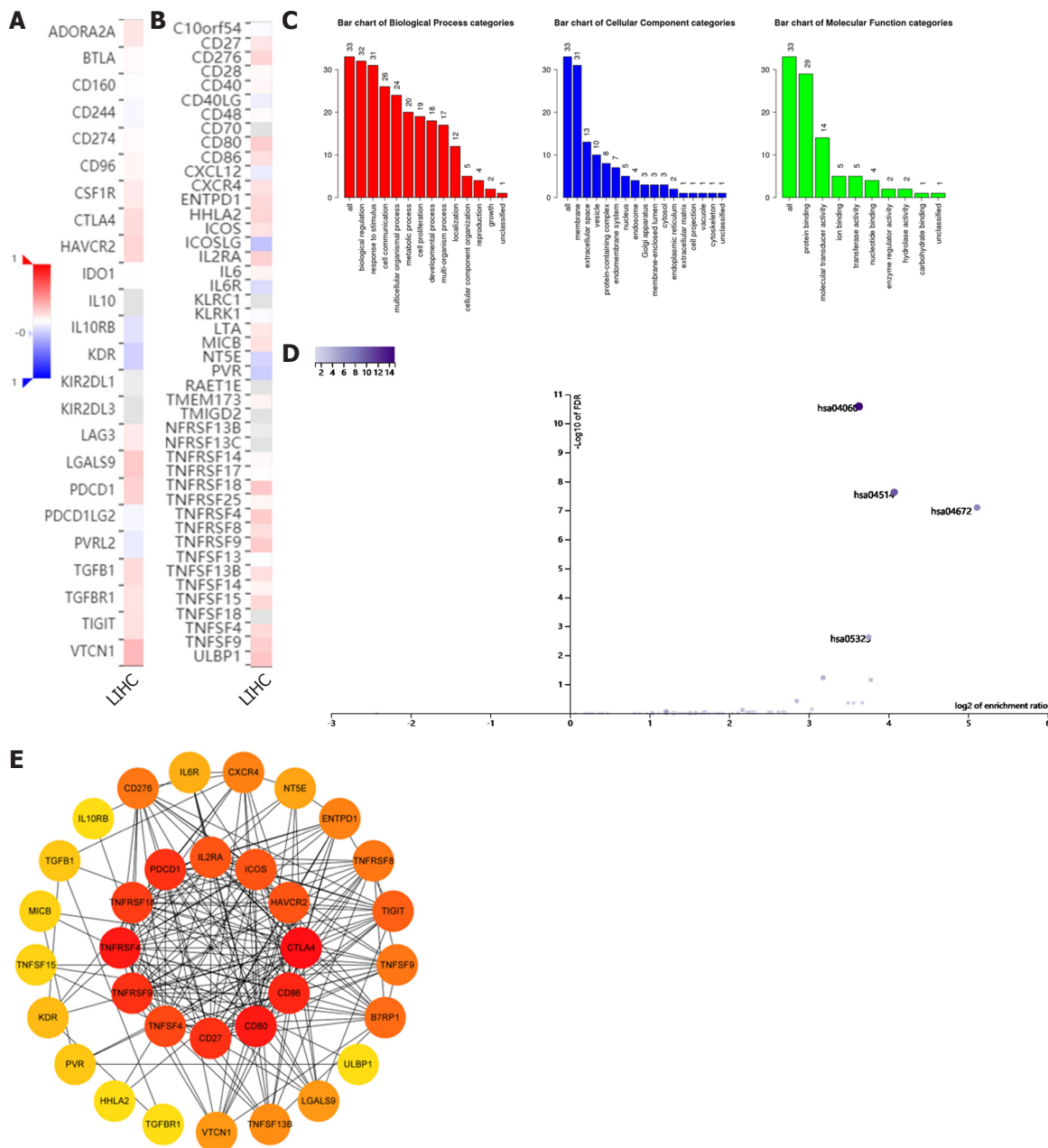


图 3 色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)基因相关免疫调节剂的鉴定与分析. A: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)免疫抑制剂与CBX2基因相关性热图. B: HCC免疫刺激剂与CBX2基因相关性热图. C: 对33个CBX2免疫调节剂相关基因进行GO分析. D: 对33个CBX2免疫调节剂相关基因的KEGG分析. E: HCC中33个与CBX2相关的免疫调节密切相关基因组成的HCC蛋白互作网络.

能促进HCC细胞的增值, 具体作用机制有待进一步研究. 此外我们分析了CBX2与免疫检查点的关系, 结果显示CBX2与PDCD1具有正相关性, 有研究指出: PDCD1与TMB、MSI和免疫细胞浸润密切相关, 可作为多种癌症的预后标志物^[35]. 近年来, 在免疫检查点抑制剂中, PD-1抑制剂显示出良好的治疗效果, 其中一些已被批准用于某些癌症治疗^[36]. 为了探索CBX2在HCC中潜在的免疫调节作用, 我们鉴定出了与CBX2相关的10种免疫抑制因子和23种免疫刺激因子, 基于这33个基因构建了PPI网络, GO和KEGG通路分析表明: 产生IgA的肠道免

疫网络、细胞因子-细胞因子受体相互作用等与CBX2介导的免疫事件相关. 有研究证明通过诱导的IgA产生信号传导途径的肠道免疫网络能够抑制HCC细胞的增殖和迁移^[37]. 并且基于这33种免疫调节剂, 我们筛选出IL10RB、KDR、LGALS9、TGFB1、CD276、MICB、TNFRSF4和TNFSF4作为HCC免疫相关的预后基因, 其中KDR、TGFB1、MICB和TNFSF4是HCC的独立预后基因. 我们对样本进行风险评估, 通过Kaplan-Meier生存分析证明, 低风险评分患者的生存期明显长于高风险患者($P < 0.001$). 近年来, 诺模图被广泛用于癌症的预后^[38-40],

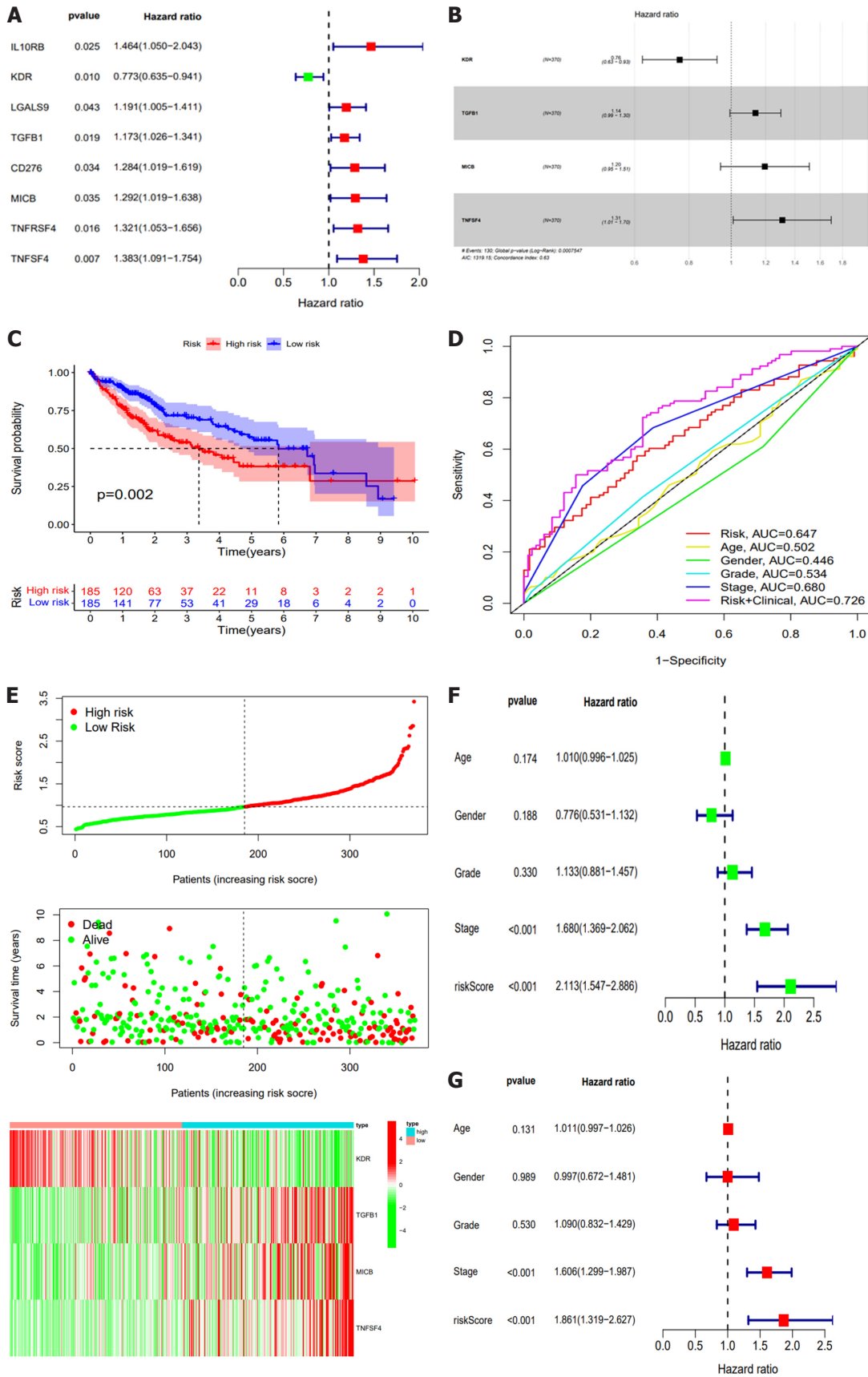


图 4 基于33种色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)相关免疫调节剂的预后基因特征的发展. A: CBX2相关预后基因在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)中的单因素分析; B: CBX2相关预后基因在HCC中的多因素分析; C: HCC关于风险分数的Kaplan-Meier曲线. D: HCC 5年的ROC曲线. E: HCC风险评分的分布、生存状态和多因素分析相关基因表达谱. F和G: HCC总体生存风险评分的单因素和多因素Cox回归分析.

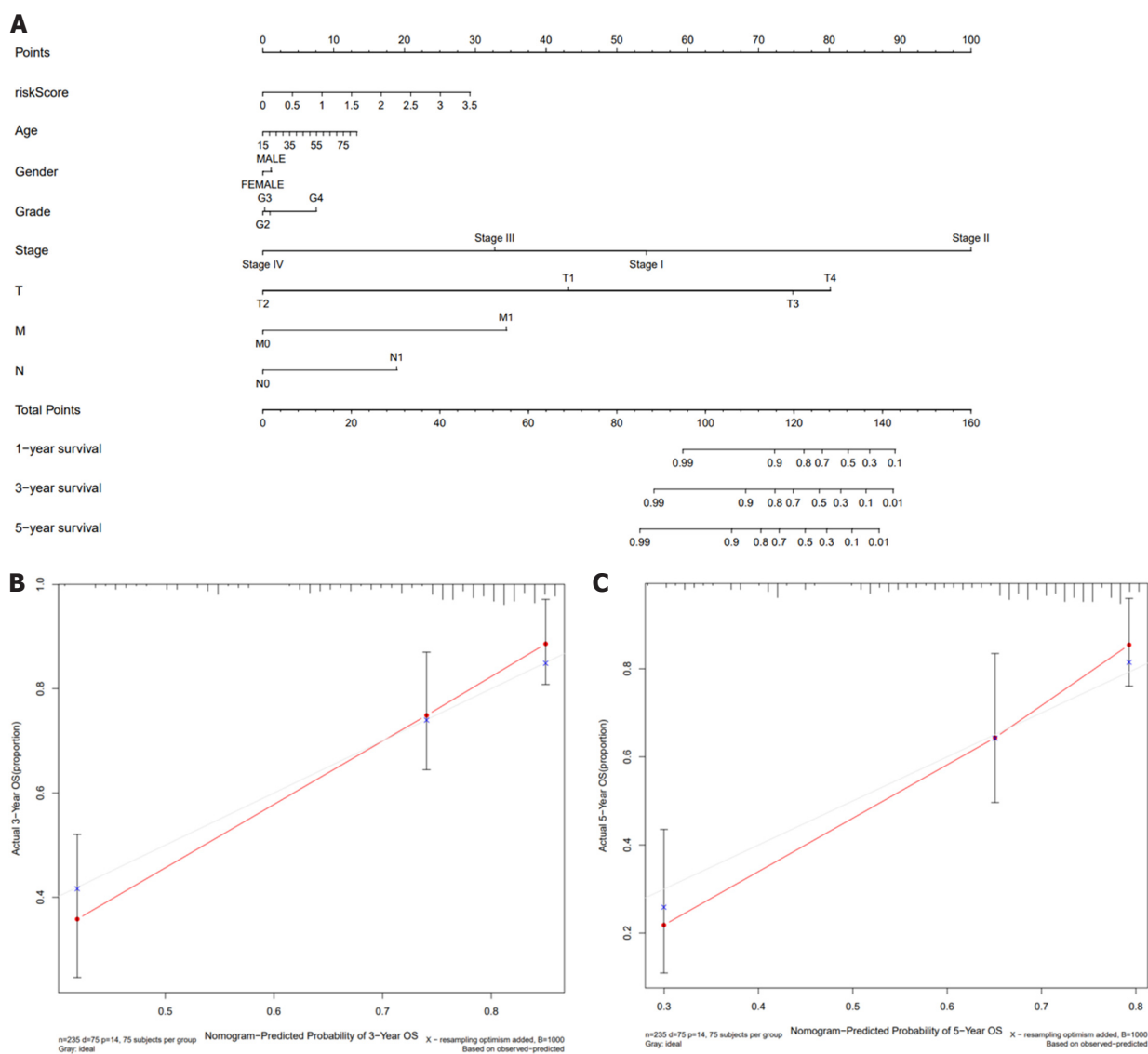


图 5 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中包含风险评分的预后诺模图。A: 诺模图预测HCC患者1、3和5年存活的可能性。B和C: HCC患者3年和5年存活率的校准曲线。45°处的虚线表示诺模图的预测可能性和真实可能性之间的统一。

因此本研究构建了CBX2的个性化的预测预后的诺模图, 其C指数为0.7312。

综上所述, 我们的研究报道了CBX2的表达与HCC临床及预后的关系, 实验结果证明CBX2的阳性表达是HCC不良预后的危险因素; 免疫分析结果提示CBX2与相关免疫调节剂可能参与了肿瘤的免疫调控作用, 并且来自CBX2相关免疫调节剂的风险评分可以独立预测HCC的总存活率。但由于本研究的样本量较少, 患者术后有无接受药物处理等患者相关信息不够全面, 存在信息偏差, 因此CBX2能否成为单一预后的分子标志物及免疫相关靶点, 还需要全面的、大样本、多种族、前瞻性、结合相关通路深入基因分子水平探索其相关发病机制, 进一步验证CBX2在肿瘤防治中的作用。

4 结论

CBX2阳性表达是HCC患者的预后危险因素并且CBX2

可能是HCC的潜在免疫预后标志物。

文章亮点

实验背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是世界上第六大常见恶性肿瘤和第三大癌症死亡原因, 在过去的30年里, 全世界肝癌患者的发病率从每10万人1.6人上升到4.6人。广西是我国HCC的高发区, 其死亡率居广西肿瘤死因谱首位, 约占全部恶性肿瘤的40%。

实验动机

探索CBX2能否成为HCC患者的预后危险因素以及CBX2与免疫的关系。

实验目标

探讨色素框同源物2 (chromobox homolog 2, CBX2)在肝

细胞癌免疫中的作用.

实验方法

采用组织微阵列和免疫组织化学方法检测75例HCC及其对应癌旁非肿瘤组织中的CBX2的表达, 分析CBX2与HCC的临床病理特征以及患者生存预后之间的关系. 运用R语言等生物信息学工具分析CBX2在肝细胞癌中的免疫作用及机制

实验结果

CBX2阴性表达可能与HCC患者的不良预后相关; CBX2表达与辅助型T细胞2的浸润水平呈正相关; 确定了CBX2与10个免疫抑制因子和23个免疫刺激因子之间的关系, 相关的GO和KEGG通路富集分析表明CBX2与介导的免疫事件相关.

实验结论

CBX2阳性表达是HCC患者的预后危险因素; CBX2可能是HCC的潜在免疫预后标志物.

展望前景

近几年, 肿瘤免疫治疗由于其卓越的疗效和创新性, 在2013年被《科学》杂志评为年度最重要的科学突破, 目前已在多种肿瘤如黑色素瘤, 非小细胞肺癌、肾癌和前列腺癌等实体瘤的治疗中展示出了强大的抗肿瘤活性, 多个肿瘤免疫治疗药物已经获得美国FDA (Food And Drug Administration)批准临床应用, 本研究可能为肿瘤免疫治疗提供新的思路.

5 参考文献

- 1 The International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization, the latest global cancer burden data for 2020[EB/OL]. <https://www.iarc.fr/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa>
- 2 Cao M, Li H, Sun D, Chen W. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions. *Cancer Commun (Lond)* 2020; 40: 205-210 [PMID: 32359212 DOI: 10.1002/cac2.12025]
- 3 Ji F, Liang Y, Fu S, Chen D, Cai X, Li S, Peng B, Liang L, Hua Y. Prognostic value of combined preoperative prognostic nutritional index and body mass index in HCC after hepatectomy. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 695-705 [PMID: 28479010 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.008]
- 4 Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, Bhangui P, Salloum C, Gomez Gavara C, Lahat E, Omichi K, Arita J, Sakamoto Y, Compagnon P, Feray C, Kokudo N, Azoulay D. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. *Liver Transpl* 2017; 23: 1553-1563 [PMID: 28945955 DOI: 10.1002/lt.24952]
- 5 Ogasawara S, Choo SP, Li JT, Yoo C, Wang B, Lee D, Chow PKH. Evolving Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region: A Review and Multidisciplinary Expert Opinion. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34071818 DOI: 10.3390/cancers13112626]
- 6 Zongyi Y, Xiaowu L. Immunotherapy for hepatocellular

- carcinoma. *Cancer Lett* 2020; 470: 8-17 [PMID: 31811905 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.12.002]
- 7 Aloia L, Di Stefano B, Di Croce L. Polycomb complexes in stem cells and embryonic development. *Development* 2013; 140: 2525-2534 [PMID: 23715546 DOI: 10.1242/dev.091553]
- 8 Müller J, Verrijzer P. Biochemical mechanisms of gene regulation by polycomb group protein complexes. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 19: 150-158 [PMID: 19345089 DOI: 10.1016/j.gde.2009.03.001]
- 9 Richly H, Aloia L, Di Croce L. Roles of the Polycomb group proteins in stem cells and cancer. *Cell Death Dis* 2011; 2: e204 [PMID: 21881606 DOI: 10.1038/cddis.2011.84]
- 10 Ngollo M, Lebert A, Daures M, Judes G, Rifai K, Dubois L, Kemeny JL, Penault-Llorca F, Bignon YJ, Guy L, Bernard-Gallon D. Global analysis of H3K27me3 as an epigenetic marker in prostate cancer progression. *BMC Cancer* 2017; 17: 261 [PMID: 28403887 DOI: 10.1186/s12885-017-3256-y]
- 11 Li H, Cai Q, Godwin AK, Zhang R. Enhancer of zeste homolog 2 promotes the proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer cells. *Mol Cancer Res* 2010; 8: 1610-1618 [PMID: 21115743 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0398]
- 12 He LR, Liu MZ, Li BK, Rao HL, Liao YJ, Guan XY, Zeng YX, Xie D. Prognostic impact of H3K27me3 expression on locoregional progression after chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 461 [PMID: 20028503 DOI: 10.1186/1471-2407-9-461]
- 13 Liu J, Li Y, Liao Y, Mai S, Zhang Z, Liu Z, Jiang L, Zeng Y, Zhou F, Xie D. High expression of H3K27me3 is an independent predictor of worse outcome in patients with urothelial carcinoma of bladder treated with radical cystectomy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 390482 [PMID: 24093096 DOI: 10.1155/2013/390482]
- 14 Chen WY, Zhang XY, Liu T, Liu Y, Zhao YS, Pang D. Chromobox homolog 2 protein: A novel biomarker for predicting prognosis and Taxol sensitivity in patients with breast cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 1149-1156 [PMID: 28454227 DOI: 10.3892/ol.2016.5529]
- 15 Wheeler LJ, Watson ZL, Qamar L, Yamamoto TM, Post MD, Berning AA, Spillman MA, Behbakht K, Bitler BG. CBX2 identified as driver of anoikis escape and dissemination in high grade serous ovarian cancer. *Oncogenesis* 2018; 7: 92 [PMID: 30478317 DOI: 10.1038/s41389-018-0103-1]
- 16 Han Q, Li C, Cao Y, Bao J, Li K, Song R, Chen X, Li J, Wu X. CBX2 is a functional target of miRNA let-7a and acts as a tumor promoter in osteosarcoma. *Cancer Med* 2019; 8: 3981-3991 [PMID: 31150156 DOI: 10.1002/cam4.2320]
- 17 Zhu Q, Li N, Zeng X, Han Q, Li F, Yang C, Lv Y, Zhou Z, Liu Z. Hepatocellular carcinoma in a large medical center of China over a 10-year period: evolving therapeutic option and improving survival. *Oncotarget* 2015; 6: 4440-4450 [PMID: 25686836 DOI: 10.18632/oncotarget.2913]
- 18 Raynal NJ, Lee JT, Wang Y, Beaudry A, Madireddi P, Garriga J, Malouf GG, Dumont S, Dettman EJ, Gharibyan V, Ahmed S, Chung W, Childers WE, Abou-Gharbia M, Henry RA, Andrews AJ, Jelinek J, Cui Y, Baylin SB, Gill DL, Issa JP. Targeting Calcium Signaling Induces Epigenetic Reactivation of Tumor Suppressor Genes in Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1494-1505 [PMID: 26719529 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2391]
- 19 Stirzaker C, Song JZ, Ng W, Du Q, Armstrong NJ, Locke WJ, Statham AL, French H, Pidsley R, Valdes-Mora F, Zotenko E, Clark SJ. Methyl-CpG-binding protein MBD2 plays a key role in maintenance and spread of DNA methylation at CpG islands and shores in cancer. *Oncogene* 2017; 36: 1328-1338 [PMID: 27593931 DOI: 10.1038/onc.2016.297]
- 20 Thomson JP, Ottaviano R, Unterberger EB, Lempiäinen H, Muller A, Terranova R, Illingworth RS, Webb S, Kerr AR, Lyall MJ, Drake AJ, Wolf CR, Moggs JG, Schwarz M, Meehan RR. Loss of Tet1-Associated 5-Hydroxymethylcytosine Is Concomitant with Aberrant Promoter Hypermethylation in

- Liver Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 3097-3108 [PMID: 27197233 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1910]
- 21 Satijn DP, Gunster MJ, van der Vlag J, Hamer KM, Schul W, Alkema MJ, Saurin AJ, Freemont PS, van Driel R, Otte AP. RING1 is associated with the polycomb group protein complex and acts as a transcriptional repressor. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 4105-4113 [PMID: 9199346 DOI: 10.1128/MCB.17.7.4105]
 - 22 Tavares L, Dimitrova E, Oxley D, Webster J, Poot R, Demmers J, Bezstarosti K, Taylor S, Ura H, Koide H, Wutz A, Vidal M, Elderkin S, Brockdorff N. RYBP-PRC1 complexes mediate H2A ubiquitylation at polycomb target sites independently of PRC2 and H3K27me3. *Cell* 2012; 148: 664-678 [PMID: 22325148 DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.029]
 - 23 Cao R, Wang L, Wang H, Xia L, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Jones RS, Zhang Y. Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science* 2002; 298: 1039-1043 [PMID: 12351676 DOI: 10.1126/science.1076997]
 - 24 Kaustov L, Ouyang H, Amaya M, Lemak A, Nady N, Duan S, Wasney GA, Li Z, Vedadi M, Schapira M, Min J, Arrowsmith CH. Recognition and specificity determinants of the human cbx chromodomains. *J Biol Chem* 2011; 286: 521-529 [PMID: 21047797 DOI: 10.1074/jbc.M110.191411]
 - 25 van der Stoep P, Boutsma EA, Hulsman D, Noback S, Heimerikx M, Kerkhoven RM, Voncken JW, Wessels LF, van Lohuizen M. Ubiquitin E3 ligase Ring1b/Rnf2 of polycomb repressive complex 1 contributes to stable maintenance of mouse embryonic stem cells. *PLoS One* 2008; 3: e2235 [PMID: 18493325 DOI: 10.1371/journal.pone.0002235]
 - 26 Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 227-232 [PMID: 23446547 DOI: 10.1038/nrc3483]
 - 27 Zhu AX, Chen D, He W, Kanai M, Voi M, Chen LT, Daniele B, Furuse J, Kang YK, Poon RT, Vogel A, Chiang DY. Integrative biomarker analyses indicate etiological variations in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 65: 296-304 [PMID: 27130844 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.015]
 - 28 Xiao S, Chang RM, Yang MY, Lei X, Liu X, Gao WB, Xiao JL, Yang LY. Actin-like 6A predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition. *Hepatology* 2016; 63: 1256-1271 [PMID: 26698646 DOI: 10.1002/hep.28417]
 - 29 Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-4483 [PMID: 21437884 DOI: 10.1002/cncr.25960]
 - 30 Jin J, Niu X, Zou L, Li L, Li S, Han J, Zhang P, Song J, Xiao F. AFP mRNA level in enriched circulating tumor cells from hepatocellular carcinoma patient blood samples is a pivotal predictive marker for metastasis. *Cancer Lett* 2016; 378: 33-37 [PMID: 27160647 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.033]
 - 31 Farinati F, Vitale A, Spolverato G, Pawlik TM, Huo TL, Lee YH, Frigo AC, Giacomini A, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Cabibbo G, Felder M, Sacco R, Morisco F, Biasini E, Foschi FG, Gasbarrini A, Svegliati Baroni G, Virdone R, Masotto A, Trevisani F, Cillo U; ITA.LI.CA study group. Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Med* 2016; 13: e1002006 [PMID: 27116206 DOI: 10.1371/journal.pmed.1002006]
 - 32 Clermont PL, Sun L, Crea F, Thu KL, Zhang A, Parolia A, Lam WL, Helgason CD. Genotranscriptomic meta-analysis of the Polycomb gene CBX2 in human cancers: initial evidence of an oncogenic role. *Br J Cancer* 2014; 111: 1663-1672 [PMID: 25225902 DOI: 10.1038/bjc.2014.474]
 - 33 Rui X, Shao S, Wang L, Leng J. Identification of recurrence marker associated with immune infiltration in prostate cancer with radical resection and build prognostic nomogram. *BMC Cancer* 2019; 19: 1179 [PMID: 31795990 DOI: 10.1186/s12885-019-6391-9]
 - 34 Tian F, Lu B, Chen Z, Liu J, Ji D, Li J, Tang M, Zhu W, Li J. Microbial antigens-loaded myeloma cells enhance Th2 cell proliferation and myeloma clonogenicity via Th2-myeloma cell interaction. *BMC Cancer* 2019; 19: 1246 [PMID: 31870332 DOI: 10.1186/s12885-019-6469-4]
 - 35 Miao Y, Wang J, Li Q, Quan W, Wang Y, Li C, Wu J, Mi D. Prognostic value and immunological role of PDCD1 gene in pancreatic cancer. *Int Immunopharmacol* 2020; 89: 107080 [PMID: 33069926 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107080]
 - 36 Darwin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 2018; 50: 1-11 [PMID: 30546008 DOI: 10.1038/s12276-018-0191-1]
 - 37 Yang Z, Tao Y, Xu X, Cai F, Yu Y, Ma L. Bufalin inhibits cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells via APOBEC3F induced intestinal immune network for IgA production signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 2124-2131 [PMID: 30100060 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.169]
 - 38 Pan X, Yang W, Chen Y, Tong L, Li C, Li H. Nomogram for predicting the overall survival of patients with inflammatory breast cancer: A SEER-based study. *Breast* 2019; 47: 56-61 [PMID: 31351202 DOI: 10.1016/j.breast.2019.05.015]
 - 39 Jeong SH, Kim RB, Park SY, Park J, Jung EJ, Ju YT, Jeong CY, Park M, Ko GH, Song DH, Koh HM, Kim WH, Yang HK, Lee YJ, Hong SC. Nomogram for predicting gastric cancer recurrence using biomarker gene expression. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 195-201 [PMID: 31564475 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.09.143]
 - 40 Dong D, Fang MJ, Tang L, Shan XH, Gao JB, Giganti F, Wang RP, Chen X, Wang XX, Palumbo D, Fu J, Li WC, Li J, Zhong LZ, De Cobelli F, Ji JF, Liu ZY, Tian J. Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer: an international multicenter study. *Ann Oncol* 2020; 31: 912-920 [PMID: 32304748 DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.003]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍的临床研究

金蓓, 罗凤飞

金蓓, 罗凤飞, 金华市中心医院(浙江大学医学院附属金华医院)康复一区 浙江省金华市 321000

金蓓, 本科, 研究方向为: 主要从事神经康复、骨科康复.

作者贡献分布: 金蓓主要负责课题研究和文章撰写; 罗凤飞负责文章润色.

通讯作者: 金蓓, 本科, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号金华市中心医院, 金华市中心医院康复一区.
puyi9224696@163.com

收稿日期: 2021-04-30

修回日期: 2021-06-08

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride in treatment of gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury

Bei Jin, Feng-Fei Luo

Bei Jin, Feng-Fei Luo, Jinhua Central Hospital (Affiliated Jinhua Hospital of Zhejiang University School of Medicine), Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jin Bei, Bachelor, Attending Physician, Jinhua Central Hospital (Affiliated Jinhua Hospital of Zhejiang University School of Medicine), No. 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China.
puyi9224696@163.com

Received: 2021-04-30

Revised: 2021-06-08

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

BACKGROUND

Most patients with severe craniocerebral injury have

gastrointestinal motility deficiency. When the body is exposed to external mechanical trauma, infection, vomiting, and gastric content reflux tend to occur, which causes early gastrointestinal dysfunction, affects nutrient intake, aggravates brain edema, delays wound healing, and is not conducive to the prognosis of patients. Mosapride is a commonly used gastrointestinal motility agent, which can improve gastrointestinal motility and speed up gastric emptying. *Lactobacillus acidophilus* can regulate the intestinal flora, protect the intestinal mucosal barrier, maintain intestinal balance, and relieve gastric motility. The purpose of this study was to investigate the effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride treatment on the time to reach enteral nutrition standards, intestinal flora, rehabilitation process, and other aspects of patients with gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury, and to evaluate its clinical effects.

AIM

To observe the clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride in the treatment of gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury.

METHODS

A total of 92 patients with gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury at our hospital from February 2018 to February 2021 were selected and divided into a study group and a control group at a ratio of 1:1 using a random number table, with 46 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the control group was given mosapride, and the study group was given *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride for 1 wk. The clinical efficacy, time to reach enteral nutrition standards, recovery progress, 28-d mortality rate, gastric motility indexes [intra-abdominal pressure (IAP) and residual gastric volume (GRA)], and intestinal motility before treatment and after 3 d and 1 wk of treatment were compared between the two groups.

Intestinal barrier function indexes [D-lactic acid (D-LA) and diamine oxidase (DAO)] and intestinal flora (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, and *Enterobacter*) were also compared.

RESULTS

The total effective rate of the study group was higher than that of the control group (93.48% vs 78.26%, $P < 0.05$). The time to reach enteral nutrition standards, time to mechanical ventilation, and the length of ICU stay in the study group were shorter than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the 28-d mortality rate between the two groups ($P > 0.05$). The APACHE II and SOFA scores of the study group were lower than those of the control group after 3 d and 1 wk of treatment, and the Glasgow Coma scale scores were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of IAP, GRA, D-LA, and DAO in the study group were lower than those of the control group after 3 d and 1 wk of treatment ($P < 0.05$). The numbers of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the study group were more than those of the control group after 3 d and 1 wk of treatment, and the numbers of *Enterococcus* and *Enterobacter* were less than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lactobacillus acidophilus and mosapride are effective in treating gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury. They can shorten the time to reach enteral nutrition standards, adjust the intestinal flora, protect the intestinal mucosal barrier, promote the recovery of the gastrointestinal tract and nerve function, and accelerate the recovery process of patients.

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

Key Words: Craniocerebral injury; *Lactobacillus acidophilus*; Mosapride; Gastrointestinal dysfunction; Intestinal flora; Time to reach enteral nutrition standards; Rehabilitation process

Citation: Jin B, Luo FF. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* combined with mosapride in treatment of gastrointestinal dysfunction after craniocerebral injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1130-1137

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1130.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1130>

摘要

背景

重型颅脑损伤后多数患者存在胃肠动力不足现象,当机体受到外界机械创伤时,易引发感染、呕吐、胃内容物反流等现象,使早期胃肠功能出现障碍,影响营养摄入,加重脑水肿,延迟伤口愈合,不利于患者预后。莫沙必利为临床常用促胃肠动力药,可提升胃肠道动力,加快胃排空。同时,嗜酸乳杆菌可调节肠道内菌群,保护肠道黏膜屏障、维持肠道平衡状态、缓解胃

动力。本研究旨在探讨嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗对颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者肠内营养达标时间、肠道菌群、康复进程等方面的影响,分析其临床应用效果。

目的

观察嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍临床效果。

方法

选取2018-02/2021-02我院颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者92例,以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组,各46例。常规治疗基础上,对照组予以莫沙必利,研究组予以嗜酸乳杆菌联合莫沙必利,均治疗1 wk。比较两组临床疗效、肠内营养达标时间、康复进程、28 d病死率以及治疗前、治疗3 d、1 wk后胃动力指标 [腹内压(intra-abdominal pressure, IAP)、胃残留量(gastric residual volume, GRA)]、肠道屏障功能指标 [D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)] 水平、肠道菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌)数量。

结果

研究组总有效率93.48%较对照组78.26%高($P < 0.05$);研究组肠内营养达标时间、机械通气时间、重症监护病房住院时间较对照组短($P < 0.05$);两组28 d病死率相比,差异无统计学意义;研究组治疗3 d、1 wk后IAP、GRA及D-LA、DAO水平均低于对照组($P < 0.05$);研究组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量均多于对照组,肠球菌、肠杆菌数量均少于对照组($P < 0.05$)。

结论

嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍疗效显著,可缩短肠内营养达标时间,调节肠道菌群,保护肠黏膜屏障,促进胃肠道功能恢复,加快患者康复进程。

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

关键词: 颅脑损伤;嗜酸乳杆菌;莫沙必利;胃肠功能障碍;肠道菌群;肠内营养达标时间;康复进程

核心提要: 重型颅脑损伤后易出现胃肠功能障碍,影响患者康复进程与临床获益。应用嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗可有效能够对肠道内菌群进行调控,维持肠道平衡状态,保护肠道黏膜屏障,使紊乱的肠道菌群状态得到控制,明显改善胃肠道功能。嗜酸乳杆菌与莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍,可有效促进患者病情恢复,改善疾病预后。但本研究对两组28 d病死率进行对比发现无显著差异,可能与本研究样本量较少,随访时间较短有关。

文献来源: 金蓓, 罗凤飞. 嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍的临床研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(19): 1130-1137
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1130.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1130>

0 引言

胃肠功能紊乱属于重症颅脑损伤患者较为常见并发症之一, 具有较高发病率, 报道显示, 重型颅脑损伤后, 约80%患者存在胃肠动力不足, 易发生腹胀、呕吐、胃潴留及返流现象, 引起胃肠功能障碍^[1,2]. 相关调查研究表明, 胃肠功能紊乱者因长期营养不良易加重脑水肿, 延迟伤口愈合, 还可引发肠道内细菌移位产生肠源性感染等并发症^[3]. 莫沙必利属促胃肠动力药, 可增强胃动力, 加速胃排空, 利于改善机体胃肠道功能. 有研究发现, 肠道益生菌, 如嗜酸乳杆菌等可对肠道内菌群进行有效调控, 保护肠道黏膜屏障、维持肠道平衡状态、缓解胃动力, 对应激引发的急性胃黏膜损伤具有良好防治作用^[4]. 基于此, 本研究尝试分析嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍疗效及对肠内营养达标时间、肠道菌群及康复进程的影响. 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 一般资料: 选取2018-02/2021-02我院颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者92例, 以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组, 各46例. 两组患者年龄、体质量、性别、格拉斯哥昏迷量表(glasgow coma scale, GCS)评分、疾病类型及致伤原因均衡可比($P>0.05$), 见表1.

选取标准: 纳入标准: (1)符合第八版《外科学》中重症颅脑损伤诊断标准^[5]; (2)伤后24 h内入院, 昏迷时间 ≥ 6 h, 入院时GCS评分4-8分; (3)基础营养状况良好; (4)符合欧洲危重病医学会(ESICM)制订的胃肠功能障碍诊断标准^[6], 且急性胃肠损伤II级及以上.

排除标准: (1)合并胸腹部严重外伤、颅底骨折及口鼻外伤出血等; (2)肠内营养前合并低蛋白血症者; (3)胃肠道功能不允许或不耐受肠内营养者; (4)血流动力学不稳定, 休克未纠正; (5)存在胃肠原发性基础疾病; (6)入组前接受促胃动力治疗者; (7)脑死亡者.

1.2 方法 两组术后均予以控制血压及颅内压、保护胃黏膜、预防感染和肠内营养等常规基础治疗.

对照组予以莫沙必利(亚宝药业集团股份有限公司, 国药准字: H20090158), 5 mg/次, 药物研磨后用20 mL温水溶解, 经胃管注入胃内, 3次/d.

研究组在对照组基础上予以嗜酸乳杆菌(通化金马药业集团股份有限公司, 国药准字: H10940114) 0.5 g治疗, 药物研磨后用20 mL温水溶解, 经胃管注入胃内, 3次/

d, 两组均治疗1 wk.

疗效评估标准: 显效: 治疗后1 d内排气、排便、饮食及体温均恢复正常, 肠鸣音3-5次/min; 有效: 治疗后2 d内排气、排便趋于正常, 肠鸣音较弱, 进食后存在轻度腹胀, 体温在37 °C-38 °C; 好转: 治疗后3 d内病人排气、排便有所好转, 肠鸣音0-2次/min, 体温在38 °C以上; 无效: 未达上述标准者. 总有效率 = (好转+有效+显效)/总例数 $\times 100\%$.

观察指标: 临床统计. 统计比较两组临床疗效、肠内营养达标时间、机械通气时间、重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间、28 d病死率. 其中肠内营养达标时间, 需计算每日所需总热卡量, 根据胃残留量(gastric residual volume, GRA)调整肠内营养饲入速度及饲入量等, 记录肠内营养达到目标热卡量所需时间.

分别于治疗前、治疗3 d后、治疗1 wk后比较两组胃动力指标、肠道屏障功能指标水平、肠道菌群数量. (1)胃动力指标: 采用间接测量法每6 h监测1次腹内压(intra-abdominal pressure, IAP)、GRA, 取其平均值记录当日IAP、GRA; (2)肠道屏障功能指标: 采集患者空腹静脉血5 mL, 以3500 r/min转速离心15 min, 取上层血清, 采用比色法检测血清D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)水平, DAO试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司, D-LA试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司; (3)肠道菌群数量: 取患者粪便2 g, 将粪便逐渐稀释至10-20倍, 分别接种于双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌等不同培养基中, 置于37 °C恒温箱中培养24-72 h, 进行菌落计数(cfu/g), 取其对数值.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验, 计量资料以平均数 \pm 标准差描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 不同时间、组间交互作用下指标采用重复测量方差分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 经治疗, 研究组总有效率93.48%较对照组78.26%高, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.2 肠内营养达标时间、康复进程、28 d病死率 研究组肠内营养达标时间、机械通气时间、ICU住院时间较对照组短, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组28 d病死率相比, 差异无统计学意义. 见表3.

2.3 胃动力指标 整体分析显示, 两组IAP、GRA水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P<0.05$), 研究组IAP、GRA水平降低幅度更明显. 进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前上述指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组治疗3 d、1 wk后上述指标水

表 1 一般资料

项目	研究组(<i>n</i> = 46)	对照组(<i>n</i> = 46)	<i>t</i> / χ^2 / <i>U</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	29–58 (43.12 ± 6.02)	27–59 (42.09 ± 6.51)	0.788	0.433
体质量(kg)	48–82 (65.12 ± 7.11)	46–83 (66.07 ± 6.85)	0.653	0.516
性别				
男	27 (58.70)	22 (47.83)	1.092	0.296
女	19 (41.30)	24 (52.17)		
GCS评分				
4–5分	15 (32.61)	18 (39.13)	0.632	0.527
6–7分	18 (39.13)	17 (36.96)		
8分	13 (28.26)	11 (23.91)		
疾病类型				
硬膜外血肿	20 (43.48)	17 (36.96)	0.821	0.412
硬膜下血肿	15 (32.61)	14 (30.43)		
脑挫裂伤	11 (23.91)	15 (32.61)		
致伤原因				
打击伤	10 (21.74)	11 (23.91)	0.063	0.950
交通伤	19 (41.30)	17 (36.96)		
坠落伤	11 (23.91)	13 (28.26)		
其他	6 (13.04)	5 (10.87)		

GCS: 格拉斯哥昏迷量表。

表 2 两组临床疗效比较(*n* (%))

组别	例数	无效	好转	有效	显效	总有效率
研究组	46	3 (6.52)	5 (10.87)	20 (43.48)	18 (39.13)	43 (93.48)
对照组	46	10 (21.74)	8 (17.39)	15 (32.61)	13 (28.26)	36 (78.26)
χ^2						4.390
<i>P</i>						0.036

表 3 两组肠内营养达标时间、康复进程、28 d病死率比较

组别	例数	肠内营养达标时间(d)	机械通气时间(d)	ICU住院时间(d)	28 d病死率(%)
研究组	46	4.18 ± 0.94	6.83 ± 2.29	9.05 ± 3.14	0 (0.00)
对照组	46	5.26 ± 1.47	8.42 ± 2.87	11.72 ± 4.36	2 (4.35)
<i>t</i> / χ^2		4.198	2.937	4.198	0.511
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.475

ICU: 重症监护病房。

平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗3 d、1 wk后上述指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表4.

2.4 肠道屏障功能指标 整体分析显示, 两组血清D-LA、DAO水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组血清D-LA、DAO水平降低幅度更明显. 进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前上述指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组治

疗3 d、1 wk后上述指标水平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗3 d、1 wk后上述指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表5.

2.5 肠道菌群 整体分析显示, 两组双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌数量组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌数量改善幅度更明显. 进一

表 4 两组治疗前后胃动力指标比较(mean ± SD)

组别	例数	IAP (cmH ₂ O)			GRA (mL)		
		治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后
研究组	46	17.94 ± 2.47	14.69 ± 2.06 ^{ab}	12.28 ± 1.69 ^{ab}	271.92 ± 83.47	174.43 ± 57.26 ^{ab}	123.49 ± 47.83 ^{ab}
对照组	46	17.36 ± 1.98	16.24 ± 1.75 ^b	14.75 ± 1.52 ^b	262.86 ± 78.25	225.07 ± 63.95 ^b	182.74 ± 54.28 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 11.068, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 9.841, <i>P</i> = 0.015		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		<i>F</i> = 20.109, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 19.602, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 15.266, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 17.422, <i>P</i> < 0.001		

与同时间点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05; IAP: 腹内压; GRA: 胃残留量。

表 5 两组治疗前后肠道屏障功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	D-LA (mg/L)			DAO (U/L)		
		治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后
研究组	46	26.42 ± 7.14	19.36 ± 4.57 ^{ab}	16.23 ± 3.84 ^{ab}	15.86 ± 4.47	11.59 ± 2.48 ^{ab}	8.97 ± 1.93 ^{ab}
对照组	46	25.09 ± 6.32	22.83 ± 5.08 ^b	19.47 ± 4.56 ^b	14.69 ± 4.82	13.28 ± 3.60 ^b	10.72 ± 2.54 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 8.154, <i>P</i> = 0.029			<i>F</i> = 8.652, <i>P</i> = 0.026		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		<i>F</i> = 16.911, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 12.698, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 9.023, <i>P</i> = 0.019			<i>F</i> = 10.051, <i>P</i> < 0.001		

与同时间点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05; D-LA: D-乳酸; DAO: 二胺氧化酶。

表 6 两组治疗前后肠道菌群比较(mean ± SD, lg CFU/g)

组别	例数	双歧杆菌			乳酸杆菌			肠球菌			肠杆菌		
		治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后	治疗前	治疗3 d后	治疗1 wk后
研究组	46	6.38 ± 0.74	7.95 ± 0.97 ^{ab}	8.76 ± 1.13 ^{ab}	5.46 ± 0.80	6.58 ± 0.95 ^{ab}	7.14 ± 1.16 ^{ab}	8.61 ± 0.84	7.43 ± 0.57 ^{ab}	6.89 ± 0.48 ^{ab}	9.84 ± 0.94	8.67 ± 0.64 ^{ab}	7.92 ± 0.49 ^{ab}
		6.60 ± 0.69	7.21 ± 0.85 ^b	8.09 ± 1.02 ^b	5.68 ± 0.72	6.07 ± 0.84 ^b	6.39 ± 1.05 ^b	8.39 ± 0.77	7.95 ± 0.62 ^b	7.41 ± 0.56 ^b	9.57 ± 0.86	9.14 ± 0.73 ^b	8.59 ± 0.57 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 7.026, <i>P</i> = 0.039			<i>F</i> = 6.598, <i>P</i> = 0.042			<i>F</i> = 6.180, <i>P</i> = 0.048			<i>F</i> = 7.985, <i>P</i> = 0.031		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		<i>F</i> = 13.121, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 15.603, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 16.034, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 14.180, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 7.263, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 11.394, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 14.119, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 12.033, <i>P</i> < 0.001		

与同时间点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05。

步两两比较, 组间比较, 两组治疗前双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌数量相比, 差异无统计学意义, 研究组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量均多于对照组, 肠球菌、肠杆菌数量均少于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 组内比较, 两组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量均较本组治疗前增加, 肠球菌、肠杆菌数量均较本组治疗前减少, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表6、图1。

3 讨论

脑外伤因其多发性、高致残性, 越来越受到临床重视, 重型颅脑损伤极易引起胃肠功能障碍, 不但加重原发病, 还可造成多器官功能障碍, 导致住院时间延长, 病死率增加^[7-9]。因此, 采取有效措施, 及时改善重型颅脑损伤患者的胃肠功能状况极为重要。

目前临床治疗胃肠功能障碍仍以综合措施为主, 包括原发疾病治疗、有效液体复苏、早期肠内营养支

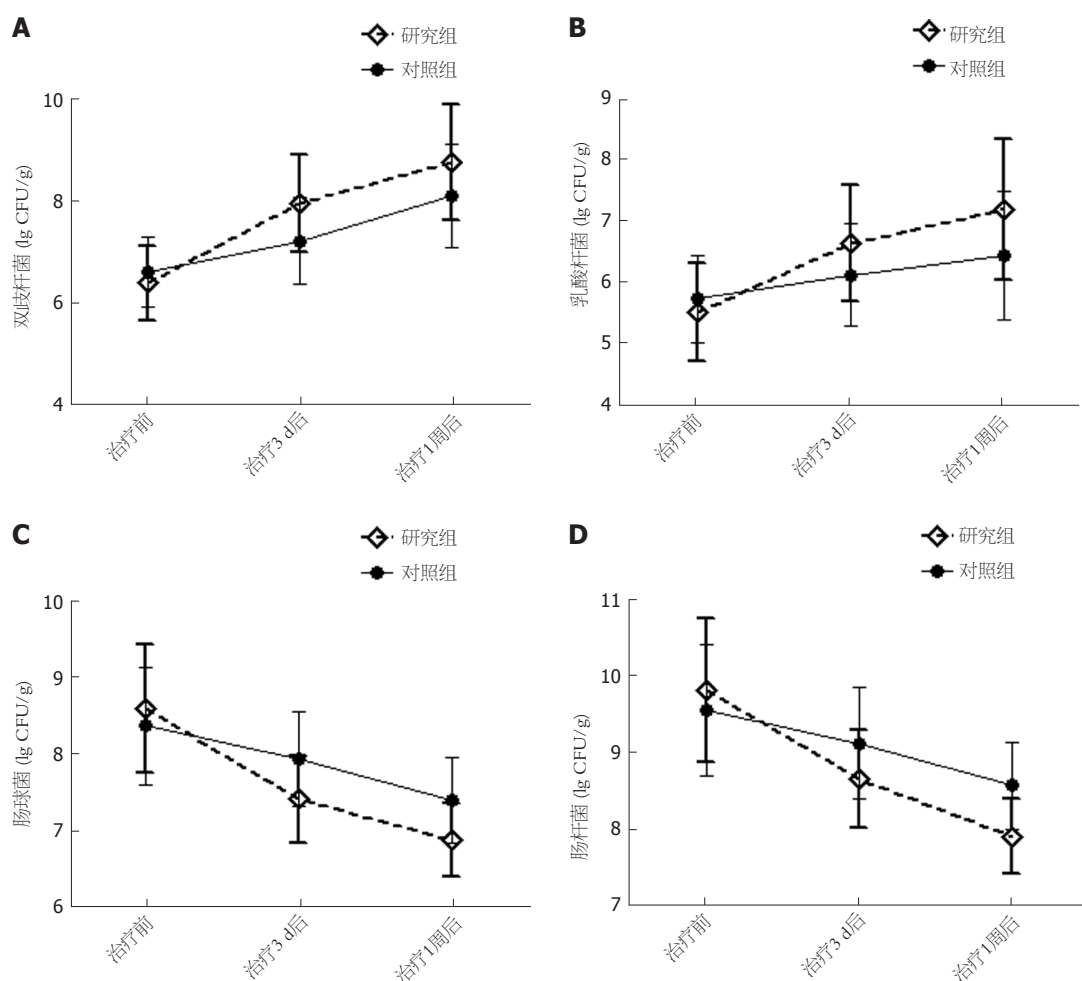


图1 两组治疗前后肠道菌群比较. A: 治疗前后双歧杆菌比较; B: 治疗前后乳酸杆菌比较; C: 治疗前后肠球菌比较; D: 治疗前后肠杆菌比较.

持、促进胃肠动力等对症治疗^[10-11]. 莫沙必利是临床常用促胃肠动力药物之一, 通过作用于5-羟色胺受体, 促进乙酰胆碱释放, 提升胃肠道动力, 加快胃排空速度, 且对胃酸分泌无影响, 可缓解术后呃逆、腹胀、便秘等胃肠反应^[12]. 近年来微生态制剂联合早期肠内营养用于重型颅脑损伤逐渐得到临床重视, 有研究显示^[13], 微生态制剂可调节肠道菌群紊乱, 保护胃肠黏膜屏障, 防止细菌和内毒素移位, 具有改善机体免疫平衡等作用. 方裕民等^[14]研究发现, 在早期肠内营养干预基础上加用复方嗜酸乳杆菌片, 可改善重型颅脑损伤患者营养状况, 提高肠道分泌型免疫球蛋白水平, 增强肠道黏膜局部免疫力. 在上述研究基础上, 本研究尝试将嗜酸乳杆菌、莫沙必利联合用于颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者, 发现治疗总有效率得到提升, 肠内营养达标时间、机械通气时间、ICU住院时间均显著缩短. 究其原因, 嗜酸乳杆菌是乳杆菌科重要菌种之一, 其具有双向调节胃肠动力作用, 既可调节肠动力不足, 又可抑制肠道收缩过度, 通过刺激肠道产生移行性复合波, 增加胃肠蠕动, 促进营养物质吸收, 有助于缩短肠内营养达标时间, 提高疾病治

疗效果, 促进患者康复. 本研究还选择反映胃肠动力的IAP、GRA和肠道屏障功能的D-LA、DAO作为观察指标, 对患者胃肠功能状况进行对比分析, 发现研究组治疗3 d、1 wk后IAP、GRA及D-LA、DAO水平均低于对照组($P < 0.05$), 表明嗜酸乳杆菌、莫沙必利联合用于颅脑损伤术后患者, 可改善其胃肠功能障碍. 本研究在莫沙必利治疗基础上加用嗜酸乳杆菌, 通过口服嗜酸乳杆菌并分解糖类产生乳酸, 降低肠道pH值, 进而提高肠道酸度, 有助于重建胃肠道菌群屏障, 保护胃肠黏膜, 减少胃肠道功能紊乱发生.

经过近半个世纪的临床应用与研究, 早期肠内营养支持在颅脑损伤术后的应用得到普遍认可, 首选肠内营养的主要目的为维护肠道功能, 防止细菌移位^[15,16]. 本研究发现, 研究组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量均多于对照组, 肠球菌、肠杆菌数量均少于对照组($P < 0.05$), 说明予以嗜酸乳杆菌治疗的肠内营养支持更有助于改善颅脑损伤患者术后肠道微生态环境、调节肠道菌群紊乱. 这可能与口服嗜酸乳杆菌片可直接补充肠道生理性有益菌群, 或选择性刺激正常菌群生长繁殖

有关, 通过刺激肠道黏膜局部免疫功能, 提高肠黏膜免疫力, 竞争性抑制内源性条件致病菌过度生长及外源性细菌定植, 进而调控肠道内菌群失调, 维持肠道内各菌种之间生态平衡^[17,18]。此外, 莫沙必利、嗜酸乳杆菌联合应用可有效减轻胃肠道应激性损伤, 进而改善胃肠功能紊乱, 促进肠道对肠内营养物质的吸收, 改善机体营养状况, 最终加快脑组织及整体生理健康恢复^[19]。本研究对两组28 d病死率进行对比发现无显著差异, 可能与本研究样本量较少, 随访时间较短有关, 在今后研究中可通过多中心研究、增加样本量及延长随访时间, 进一步探究上述治疗方案对疾病预后的影响。

4 结论

综上, 嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍疗效确切, 可对肠道内菌群进行有效调控, 保护肠道黏膜屏障, 改善胃肠道功能, 缩短肠内营养达标时间, 加快患者康复进程。

文章亮点

实验背景

重型颅脑创伤后, 接近80%患者出现胃肠动力不足现象。胃肠功能紊乱为重症颅脑损伤后常见并发症, 早期会出现胃肠黏膜受损、吸收排泄障碍、黏膜屏障受损, 继而导致机体营养缺陷、免疫功能下降、炎症反应增强, 严重者可导致全身性器官炎症综合征, 对患者的生活质量以及身体健康造成严重威胁。莫沙必利、嗜酸乳杆菌均可调节胃肠功能, 但两者联合应用于重症颅脑损伤后胃肠功能障碍患者的效果尚不明确。

实验动机

希望通过分组对照研究, 得出嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者的有效性证据, 为此类患者提供有效治疗方案。

实验目标

保证颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者于治疗过程中有效用药。

实验方法

选取颅脑损伤术后胃肠功能障碍患者92例, 随机分为研究组、对照组, 各46例。常规治疗基础上, 对照组予以莫沙必利, 研究组予以嗜酸乳杆菌联合莫沙必利。统计对比两组临床疗效、肠内营养达标时间、康复进程、28 d病死率以及治疗前、治疗3 d、1 wk后胃动力指标、肠道屏障功能指标水平、肠道菌群数量变化。

实验结果

经治疗, 研究组总有效率93.48%高于对照组78.26%; 研究组肠内营养达标时间、机械通气时间、重症监护病房住院时间短于对照组; 研究组治疗3 d、1 wk后腹内压、胃残留量及D-乳酸、二胺氧化酶水平低于对照组; 研究组治疗3 d、1 wk后双歧杆菌、乳酸杆菌数量多于对照组, 肠球菌、肠杆菌数量少于对照组; 研究组28 d病死率0.00%与对照组4.35%相比, 差异无统计学意义。

实验结论

嗜酸乳杆菌联合莫沙必利治疗颅脑损伤术后胃肠功能障碍可缩短肠内营养达标时间, 调节肠道菌群, 保护肠黏膜屏障, 促进胃肠道功能恢复, 加快患者康复进程, 提高治疗效果。

展望前景

人体包含益生菌多种多样, 在未来研究中可尽可能提取易于人类健康微生物群, 在治疗胃肠道疾病中起到其不可替代的效用。

5 参考文献

- Nicholson SE, Watts LT, Burmeister DM, Merril D, Scroggins S, Zou Y, Lai Z, Grandhi R, Lewis AM, Newton LM, Eastridge BJ, Schwacha MG. Moderate Traumatic Brain Injury Alters the Gastrointestinal Microbiome in a Time-Dependent Manner. *Shock* 2019; 52: 240-248 [PMID: 29953417 DOI: 10.1097/SHK.0000000000001211]
- 敖思悦, 郇俊, 陈东, 左骑, 李小刚. 重度颅脑损伤患者不同营养方式的研究. *中国临床医生杂志* 2018; 46: 327-329 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.03.027]
- 任晋瑞, 甄自刚, 任少华, 张刚利, 贾贵军, 吉宏明. 鼻肠管联合鼻胃管的肠内营养方式治疗重型颅脑损伤患者的疗效分析. *中华神经外科杂志* 2018; 34: 1143-1147 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.11.015]
- 张鸣鸣, 王华, 程秋实. 复方嗜酸乳杆菌片对肠易激综合征患者的疗效. *中国微生态学杂志* 2018; 30: 52-54 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201811011]
- 陈孝平, 汪建平. *外科学*. 第8版. 人民卫生出版社, 2013: 377
- Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384-394 [PMID: 22310869 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y]
- Fan M, Wang Q, Fang W, Jiang Y, Li L, Sun P, Wang Z. Early Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment for Severe Traumatic Brain Injury: Effects on Immune Function, Nutritional Status and Outcomes. *Chin Med Sci J* 2016; 31: 213-220 [PMID: 28065217 DOI: 10.1016/s1001-9294(17)30003-2]
- 梁宾. 肠内营养联合益生菌治疗重症颅脑损伤后胃肠功能紊乱的临床疗效观察. *安徽医药* 2019; 23: 605-608 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.050]
- 高慧, 杨洁, 胡云霞, 陈秋华, 鲁俊, 王醒, 陈明祺. 升降散对重型颅脑损伤患者胃肠功能障碍及预后影响的临床研究. *中国中医急症* 2019; 28: 565-567, 571 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.04.001]
- 付健, 宋云林. 早期益生菌干预联合肠内营养对重型颅脑外伤

- 患者术后胃肠功能和认知功能的改善作用. 中国微生态学杂志 2020; 32: 1046-1049, 1055 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202009011]
- 11 罗文辉, 何兴祥. 肠道屏障功能在创伤性脑损伤中的研究进展. 胃肠病学和肝病杂志 2021; 30: 51-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.012]
- 12 王建明, 何毅, 袁彩霞, 张蕊, 胡建军, 王光辉. 莫沙必利联合氟西汀治疗结肠癌患者术后胃肠功能障碍临床疗效. 中国现代应用药学 2018; 35: 582-585 [DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.04.026]
- 13 李倩, 刘菁, 韩丁, 孙德强, 姚俊英, 范旻. 高活菌数益生菌发酵乳联合肠内营养在颅脑损伤术后患者中的效果观察. 中国医药 2018; 13: 224-226 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.02.016]
- 14 方裕民. 复方嗜酸乳杆菌片联合早期肠内营养在重型颅脑损伤患者中的应用. 中国微生态学杂志 2015; 27: 63-65, 79 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201501016]
- 15 Malekhamadi M, Moradi Moghaddam O, Islam SMS, Tanha K, Nematy M, Pahlavani N, Firouzi S, Zali MR, Norouzy A. Evaluation of the effects of pycnogenol (French maritime pine bark extract) supplementation on inflammatory biomarkers and nutritional and clinical status in traumatic brain injury patients in an intensive care unit: A randomized clinical trial protocol. *Trials* 2020; 21: 162 [PMID: 32046747 DOI: 10.1186/s13063-019-4008-x]
- 16 黄骥, 施焯敏. 不同早期肠内营养支持对急性胰腺炎免疫炎症和肠道菌群的影响及安全性评价. 中国药物与临床 2020; 20: 387-390 [DOI: 10.11655/zgywylc2020.03.021]
- 17 孙波, 胡琛, 麻媛媛, 朱京慈. 嗜酸乳杆菌改善创伤性脑损伤小鼠肠道平滑肌收缩功能的作用及可能机制. 中华创伤杂志 2020; 36: 1022-1029 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20200519-00368]
- 18 李琛, 刘秀芬, 刘志明, 宫经新, 张品. 醒脾养儿颗粒联合复方嗜酸乳杆菌对IBS患儿T淋巴细胞亚群、脑肠肽及炎症因子的影响. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 637-640 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.05.019]
- 19 侯亚红, 张赛. 嗜酸乳杆菌联合电针刺激对重型颅脑创伤并发胃肠功能障碍患者的影响. 天津医药 2017; 45: 837-840 [DOI: 10.11958/20170754]

科学编辑: 刘继红 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》修回稿须知

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

1 修回稿件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素分析

王会杰, 王建华, 徐丹, 王娜

王会杰, 天津市北辰区中医医院护理部 天津市 300400

王建华, 王娜, 天津市北辰区中医医院外科 天津市 300400

徐丹, 天津市北辰区中医医院骨伤科 天津市 300400

王会杰, 本科, 研究方向为护理.

作者贡献分布: 由王会杰设计; 研究过程及文章初稿写作由王会杰、王建华、徐丹、王娜; 文章修订由王会杰教授完成.

通讯作者: 王会杰, 本科, 主管护师, 300400, 天津市北辰区中医医院护理部, 天津市北辰区中医医院护理部. youshao55517@163.com

收稿日期: 2021-06-04

修回日期: 2021-07-20

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Awareness regarding early treatment and related factors in first-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer

Hui-Jie Wang, Jian-Hua Wang, Dan Xu, Na Wang

Hui-Jie Wang, Department of Nursing, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Jian-Hua Wang, Na Wang, Department of Surgery, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Dan Xu, Department of Orthopedics, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Corresponding author: Hui-Jie Wang, Bachelor, nurse in charge, Department of Nursing, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 436 Jingjin Road, Beichen District, Tianjin 300400. youshao55517@163.com

Received: 2021-06-04

Revised: 2021-07-20

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract

BACKGROUND

First-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer are a population at high risk for colorectal cancer, but most of them lack correct health knowledge and screening behaviors. Therefore, raising the awareness of early detection, early diagnosis, and early treatment among this population is particularly important in preventing and treating tumors and improving prognosis.

AIM

To analyze the awareness regarding early treatment and related factors in first-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer.

METHODS

A cross-sectional survey method was used to select 200 first-degree relatives of hereditary colorectal cancer patients who were hospitalized at our hospital from June 2017 to March 2021 as the research subjects. A self-made general information questionnaire was used to collect the basic information of the subjects. An awareness questionnaire was used to identify the risk factors that might affect the awareness regarding early treatment of tumors in the first-degree relatives of hereditary colorectal cancer patients through single-factor and multi-factor analyses.

RESULTS

A total of 200 questionnaires were issued, and 196 valid questionnaires were returned, with an effective recovery rate of 98.00%; 127 of the 196 first-degree relatives chose active treatment, accounting for 64.80%, and 50 chose not to actively treat, accounting for 25.51%. The main reasons

for active treatment included economic reasons, fear of pain caused by treatment, and time reasons, accounting for 72.00%, 42.00%, and 34.00%, respectively. Non-conditional logistic regression analysis demonstrated that education level (junior high school and below), marital status (unmarried), family per capita monthly income (< 3000 yuan), medical insurance (new rural cooperative medical care/no medical insurance), no commercial medical insurance, number of blood relatives suffering from colorectal cancer (< 4 people), and cognitive level (low recognition) were risk factors affecting the awareness regarding early treatment of tumors in first-degree relatives (odds ratio > 1, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Awareness regarding early treatment needs to be improved among first-degree relatives of hereditary colorectal cancer patients. Factors such as low education, unmarried status, low family monthly income, and no commercial medical insurance may reduce the awareness of early treatment. Therefore, intervention measures should be formulated according to risk factors to enhance the awareness of early treatment.

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

Key Words: Hereditary colorectal cancer; First-degree relatives; Awareness of early tumor treatment; Related factors

Citation: Wang HJ, Wang JH, Xu D, Wang N. Awareness regarding early treatment and related factors in first-degree relatives of patients with hereditary colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1138-1143

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1138.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1138>

摘要

背景

遗传性大肠癌的一级亲属是罹患大肠癌的高危人群,但大部分缺乏正确的健康知识及筛查行为,故提升该人群早发现、早诊断、早治疗意识在防治肿瘤、改善预后中尤为重要。

目的

分析遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素。

方法

本研究采用横断面调查法,通过便利抽样法选择2017-06/2021-03本院住院的200例遗传性大肠癌患者一级亲属作为研究对象,采用自制一般资料调查表及肿瘤早治疗意识问卷进行评估,经单因素、多因素分析影响遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识

的相关危险因素。

结果

共发放问卷200份,回收有效问卷196份,有效回收率为98.00%;196例一级亲属中127例选择积极治疗,占比64.80%;50例选择不积极治疗,占比25.51%,选择不积极治疗的原因中以经济原因、治疗可能带来痛苦、时间原因为主,分别占比72.00%、42.00%、34.00%;非条件Logistic回归分析结果发现,文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素(OR>1, $P < 0.05$)。

结论

遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识有待提高,文化程度低、未婚、家庭人均月收入低、无商业医疗保险等因素可能降低亲属肿瘤早治疗意识,故应针对风险因素制定干预措施,以提升早治疗意识。

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

关键词: 遗传性大肠癌;一级亲属;肿瘤早治疗意识;相关因素

核心提要: 文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素,因此,应针对上述风险因素制定干预措施,以提升早治疗意识。

文献来源: 王会杰, 王建华, 徐丹, 王娜. 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(19): 1138-1143

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1138.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1138>

0 引言

大肠癌是一种起源于大肠粘膜上皮的恶性肿瘤,10%左右的大肠癌与基因种系突变相关,此种病变可遗传至后代,即遗传性大肠癌^[1]。遗传性大肠癌的一级亲属是罹患大肠癌的高危人群,但大部分缺乏正确的健康知识及筛查行为,故提升该人群早发现、早诊断、早治疗意识在防治肿瘤、改善预后中尤为重要^[2,3]。自2012年我国“城市癌症早诊早治项目”开展以来,恶性肿瘤的早期检查率得到极大程度的提升^[4]。近年来,越来越多的肿瘤预防及控制专家提出,提升居民肿瘤预防知识及早治疗意识

是促进健康的最具成本效益的预防措施, 且有助于降低恶性肿瘤疾病负担^[5]. 早治疗意识属于健康素养中的1个版块, 2016年我国卫生行政部门将居民健康素养水平纳入《“健康中国2030”规划纲要》中, 国外对于健康素养的研究已逐渐成熟, 但国内研究起步较晚, 且未见关于健康素养与肿瘤亲属间关系的报道^[6,7]. 鉴于此, 本研究采用横断面调查法, 分析遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及其相关因素, 旨在进一步提升遗传性大肠癌患者一级亲属的肿瘤早治疗意识.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采用横断面调查法, 采用便利抽样法选择2017-06/2021-03本院住院的200例遗传性大肠癌患者(先证者)一级亲属作为研究对象, 其中男93例, 女107例; 年龄19-72岁, 平均(37.16±5.25)岁. 纳入标准: 年龄≥18岁; 符合《遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识》^[8]中大肠癌患者一级亲属(患者的血缘父母、子女或同胞兄弟姐妹)诊断标准; 无认知功能障碍, 可独立完成量表的填写; 知情本研究, 并自愿于知情书上签字. 排除标准: 阅读理解能力障碍、精神障碍、沟通能力障碍; 既往有精神疾病史、恶性肿瘤病史; 妊娠期及哺乳期. 本研究符合《赫尔辛基宣言》要求.

1.2 方法

1.2.1 调查工具: (1)一般资料. 包括年龄、性别、文化程度(初中及以下、高中/中专、大专及以上)、婚姻状况(单身、已婚)、家庭人均月收入(<3000元、3000-6000元、>6000元)、医疗保险(城镇医保/公费、新型农村合作医疗/无医保)、是否有商业医疗保险、居住地(地级市以上城市、农村/乡镇/县城)、工作情况(在职、无业/退休)、先证者诊断(单原发肠癌、多原发肠癌/肠癌+其他肿瘤)、是否患有慢性病、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人、≥4人)、对遗传性大肠癌的认知水平(高认知、中等认知、低认知). 采用方水芹^[9]在香港中文大学《结直肠癌认知调查问卷》基础上修订的问卷评估家属对遗传性大肠癌的认知水平, 将疾病相关危险因素、临床症状、诊断及具体检查方法4个方面分为4类因素, 若知晓4类因素则为高认知, 知晓3类因素则为中等认知, 知晓≤2类则为低认知, 该问卷的Cronbach's α 系数为0.801, 重测信度为0.758; (2)肿瘤早治疗意识. 该问卷共2题, 第1题为单选题, 题目为“假如本人被确诊为癌前病变或癌症, 是否积极接受治疗”, 共设4个回答, 即积极治疗、不积极治疗、视情况而定、拒绝回答; 第2题为多选题, 题目为“不积极治疗的原因”, 共设6个回答, 即时间原因、经济原因、治疗可能带来痛苦、身体状况差无法治疗、早治疗效果不明确、其他, 该题仅限于

表 1 196例一级亲属肿瘤早治疗意识现况分析

意识	例数(n)	比例(%)
积极治疗	127	64.80
不积极治疗	50	25.51
视情况而定	16	8.16
拒绝回答	3	1.53
合计	196	100.00

本题目为单选题.

表 2 50例一级亲属不积极治疗的原因分析

原因	例数(n)	比例(%)
时间原因	17	34.00
经济原因	36	72.00
治疗可能带来痛苦	21	42.00
身体状况差无法治疗	7	14.00
早治疗效果不明确	12	24.00
其他	3	6.00

本题目为多选题, 每人最多选择3个原因.

第1题选择不积极治疗的亲属作答.

1.2.2 调查方法: 征得医院及科室同意, 使用问卷调查法进行调查. 由研究者为前来探望患者的一级亲属讲解本次调查的目的、方法、意义等, 并采用统一指导语指导一级亲属自行填写, 问卷填写完由研究者当场回收问卷. 共发放问卷200份, 剔除4份不合格问卷, 回收有效问卷196份, 有效回收率为98.00%.

统计学处理 采用SPSS 23.0统计软件包进行数据分析. 计量资料采用均数±标准差(mean±SD)表示, 分类数据采用频数、率和构成比表示. 用卡方检验进行单因素, 采用非条件Logistic回归分析, 探讨影响遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识的相关危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一级亲属肿瘤早治疗意识现况 196例一级亲属中127例选择积极治疗, 占比64.80%; 50例选择不积极治疗, 占比25.51%. 见表1.

2.2 一级亲属不积极治疗的原因 50例一级亲属选择不积极治疗的原因中以经济原因、治疗可能带来痛苦、时间原因为主, 分别占比72.00%、42.00%、34.00%. 见表2.

2.3 影响一级亲属肿瘤早治疗意识的单因素分析 不同性别、年龄、居住地、工作情况、先证者诊断、是否患有慢性病的一级亲属肿瘤早治疗意识相比, 差异无统计

表 3 影响一级亲属肿瘤早治疗意识的单因素分析(n (%))

因素		积极治疗($n = 127$)	非积极治疗($n = 69$)	χ^2	P
性别	男($n = 89$)	57	32	0.040	0.841
	女($n = 107$)	70	37		
年龄	<40岁($n = 126$)	80	46	0.263	0.608
	≥ 40 岁($n = 70$)	47	23		
文化程度	初中及以下($n = 31$)	7	24	44.298	<0.001
	高中/中专($n = 68$)	38	30		
	大专及以上($n = 97$)	82	15		
婚姻状况	单身($n = 72$)	36	36	10.922	0.001
	已婚($n = 124$)	91	33		
家庭人均月收入(元)	<3000 ($n = 43$)	15	28	37.911	<0.001
	3000–6000 ($n = 112$)	73	39		
医疗保险	>6000 ($n = 41$)	39	2	12.167	<0.001
	城镇医保/公费($n = 115$)	86	29		
是否有商业医疗保险	新型农村合作医疗/无医保($n = 81$)	41	40	10.212	0.001
	有($n = 22$)	21	1		
居住地	无($n = 174$)	106	68	1.466	0.226
	地级市以上城市($n = 141$)	95	46		
工作情况	农村/乡镇/县城($n = 55$)	32	23	0.651	0.420
	在职($n = 132$)	83	49		
先证者诊断	无业/退休($n = 64$)	44	20	3.090	0.079
	单原发肠癌($n = 140$)	89	51		
是否患有慢性病	多原发肠癌/肠癌+其他肿瘤($n = 56$)	38	18	0.116	0.733
	是($n = 40$)	25	15		
血亲亲属中患大肠癌人数	否($n = 156$)	102	54	12.370	<0.001
	<4 ($n = 147$)	67	60		
认知水平	≥ 4 ($n = 49$)	40	9	65.165	<0.001
	高认知($n = 95$)	85	10		
	中等认知($n = 65$)	35	30		
	低认知($n = 36$)	7	29		

学意义; 不同文化程度、婚姻状况、家庭人均月收入、医疗保险、是否有商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数、认知水平的一级亲属肿瘤早治疗意识相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表3.

2.4 影响一级亲属肿瘤早治疗意识的多因素分析 非条件 Logistic 回归分析结果发现, 文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素($OR > 1, P < 0.05$). 见表4.

3 讨论

3.1 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现状 本研究中, 假如本人被确诊为癌前病变或癌症, 64.80%的一级亲属选择积极治疗, 不积极治疗比例为25.51%, 可见遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识处于中等水平, 有待提高. 陈安安等^[10]研究对安徽城市癌症患

者肿瘤防治行为的调查显示, 具备早发现、早诊断、早治疗的意识为72.9%. 刘月玲等^[11]调查济南市居民肿瘤防治健康素养, 结果发现, 居民肿瘤早治疗意识水平仅为11.35%. 本研究196例一级亲属中127例选择积极治疗, 占比64.80%, 与上述文献研究结果并不相同, 考虑与各地区大肠癌的发病率不同等因素有关, 但本研究仅选取了天津市北辰区中医医院就诊的大肠癌患者, 样本具有一定的局限性, 在下一步的研究中仍需采取大样本量、多中心研究来探讨, 地域差异、人种环境对肿瘤早治疗意识的影响. 本研究进一步分析不积极治疗的原因, 发现与经济原因、治疗可能带来痛苦、时间原因、早治疗效果不明确等相关, 其中经济原因是最主要的原因(占比72.00%). 徐志荣等^[12]调查结果发现, 经济原因(占比32.70%)是导致居民被确诊为癌前病变或癌症后不积极治疗的主要原因, 与本研究结论一致.

3.2 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识的影响因素分析 本研究经非条件 Logistic 回归分析结果发现,

表 4 影响一级亲属肿瘤早治疗意识的多因素分析

相关因素	B	标准误	Wald	P值	OR	95%CI
文化程度(初中及以下)	1.469	0.494	8.832	0.003	4.343	1.649-11.439
婚姻状况(未婚)	1.014	0.311	10.624	0.001	2.758	1.498-5.075
家庭人均月收入(<3000元)	1.251	0.376	11.044	0.001	3.494	1.671-7.307
医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)	1.062	0.309	11.818	0.001	2.893	1.579-5.302
无商业医疗保险	2.601	1.035	6.310	0.012	13.472	1.771-102.479
血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)	1.381	0.410	11.377	0.001	3.980	1.784-8.881
认知水平(低认知)	1.576	0.489	10.376	0.001	4.833	1.853-12.606

初中及以下、未婚、家庭人均月收入<3000元、新型农村合作医疗/无医保、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数<4人、低认知水平是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素, 具体原因分析如下: (1)文化水平及认知水平. 文化程度较低者的信息量较低, 且存在“肿瘤不可预防”、“肿瘤是不治之症”等错误观念, 故当自身被确诊为癌前病变或癌症时常选择不积极治疗. 而文化程度高者具有较强的学习能力、阅读能力, 且获取相关知识途径更广, 可更加透彻认知肿瘤相关内容, 掌握肿瘤筛查知识, 故积极接受治疗的比例较高^[13]. (2)婚姻状况. 与未婚相比, 已婚者生活质量较高, 且更容易从照顾家人到照顾患者模式的转变, 面对患病等应激事件时可从容面对、合理处理. 此外, 配偶在肿瘤早治疗的健康行为中提供社会支持, 而已婚者常受配偶或其他家庭成员督促而接受治疗^[14]. (3)家庭人均月收入. 家庭收入越高的人群具有充足的时间及资金关注健康知识, 会主动获取相关知识并正确理解内化, 且接触优质卫生资源的机会增加. (4)保险. 医疗保险形式会在一定程度上影响人群对疾病的认知, 有商业医疗保险的人群多数对外界信息接触多、对疾病风险意识高, 常会主动学习、主动咨询, 且更加关注自身健康, 故“三早”意识更高. 新型农村合作医疗/无医保的人群可能缺乏接触相关疾病知识及了解公费医疗/医疗保险政策的机会, 且多居住在医疗资源欠缺的地域, 进而影响其早治疗意识及行为. (5)血亲亲属中患大肠癌人数较少. 吴晓丹等^[15]研究发现, 结直肠癌患病人数在4人及以上的聚集可引起亲属的重视, 使其认识到自身罹患大肠癌的易感性及带来的严重后果, 与本研究结论基本一致.

3.3 提升遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识的相关措施 (1)针对文化程度的一级亲属, 可通过集中宣教、播放视频、微信推送等方式进行健康知识、康复知识及护理知识的宣传及教育, 讲解早接受大肠癌筛查、早治疗在降低疾病遗传性的必要性及重要性, 尽量降低其经济负担; (2)给予一级亲属更多的社会支持, 使其掌握有效管理自身健康的方式, 减轻身心不适; (3)高度重视患

病人数少的典型家系, 并结合基因检测等现代技术排除可疑患者, 有效管理确诊的遗传性大肠癌及亲属, 以降低漏诊; (4)建议政府加强对低收入人群的癌症早诊早治及健康教育, 给予医疗补贴或社会帮助, 以增强其癌症防控意识.

4 结论

综上所述, 遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识有待提高, 文化程度低、未婚、家庭人均月收入低、无商业医疗保险等因素可能降低亲属肿瘤早治疗意识, 故应针对风险因素制定干预措施, 以提升早治疗意识. 但本研究属于便利抽样的横断面调查法, 可能样本的代表性存在一定局限性, 下一步研究中我们将扩大样本量进行多中心研究, 以更好地论证数据. 同时, 本研究还有一个不足之处, 由于初次研究未将“医疗保险”和“是否有商业医疗保险”的相互关系理顺, 有的患者可能同时存在医疗保险及商业保险, 使数据存在一定的偏倚, 下一部研究中将进一步考虑二者的相关杂糅产生的影响.

文章亮点

实验背景

自2012年我国“城市癌症早诊早治项目”开展以来, 恶性肿瘤的早期检查率得到极大程度的提升, 恶性肿瘤的早期检查率得到极大程度的提升. 国外对于健康素养的研究已逐渐成熟, 但国内研究起步较晚, 且未见关于健康素养与肿瘤亲属间关系的报道.

实验动机

遗传性大肠癌的一级亲属是罹患大肠癌的高危人群, 而大部分缺乏正确的健康知识及筛查行为, 因此, 如何提升该人群早发现、早诊断、早治疗意识在防治肿瘤、改善预后成为研究的热点.

实验目标

分析遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识现况及

其相关因素,旨在进一步提升遗传性大肠癌患者一级亲属的肿瘤早治疗意识.

实验方法

本研究采用横断面调查法,通过便利抽样法选择2017-06/2021-03本院住院的200例遗传性大肠癌患者一级亲属,经单因素、多因素分析影响遗传性大肠癌患者一级亲属肿瘤早治疗意识的相关危险因素.

实验结果

196例一级亲属中127例选择积极治疗,占比64.80%;50例选择不积极治疗,占比25.51%;非条件Logistic回归分析结果发现,文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素(OR>1, P<0.05).

实验结论

文化程度(初中及以下)、婚姻状况(未婚)、家庭人均月收入(<3000元)、医疗保险(新型农村合作医疗/无医保)、无商业医疗保险、血亲亲属中患大肠癌人数(<4人)、认知水平(低认知)是影响一级亲属肿瘤早治疗意识的危险因素.

展望前景

提高一级亲属的文化程度的一级亲属,给予一级亲属更多的社会支持,高度重视患病人数少的典型家系,并曾佳政府对低收入人群的癌症的关注,有利于提升该人群早发现、早诊断、早治疗意识在防治肿瘤、改善预后中的作用.

5 参考文献

1 Wilkinson AN, Lieberman D, Leontiadis GI, Tse F, Barkun AN, Abou-Setta A, Marshall JK, Samadder J, Singh H, Telford JJ,

Tinmouth J, Leddin D. Colorectal cancer screening for patients with a family history of colorectal cancer or adenomas. *Can Fam Physician* 2019; 65: 784-789 [PMID: 31722908]

2 Beard VK, Bedard AC, Nuk J, Lee PWC, Hong Q, Bedard JE, Sun S, Schrader KA. Genetic testing in families with hereditary colorectal cancer in British Columbia and Yukon: a retrospective cross-sectional analysis. *CMAJ Open* 2020; 8: E637-E642 [PMID: 33077534 DOI: 10.9778/cmajo.20190167]

3 吴晓丹, 陈晶晶, 顾娇娇, 潘志忠, 贾书敏, 覃惠英. 遗传性大肠癌患者亲属大肠癌健康信念水平及其影响因素分析. *中华现代护理杂志* 2019; 25: 1612-1618 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.13.00]

4 张楠, 苏明珠, 顾建华, 王贵齐, 魏文强, 孙强, 王家林. 济南市社区居民癌症健康素养现状及其对相关行为的影响. *中国肿瘤* 2019; 28: 494-498 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.07.A003]

5 吴晓丹, 郭志东, 丘雪, 潘志忠, 张美芬. 遗传性大肠癌患者一级亲属的大肠癌认知、态度及筛查行为研究. *中国护理管理* 2020; 20: 34-39

6 石菊芳, 毛阿燕, 刘成成, 董佩, 任建松, 王坤, 石春雷, 黄慧瑶, 张凯, 李霓, 李英华, 陈万青, 邱五七, 代敏. 2015—2017年中国城市居民肿瘤防治健康素养调查专题设计方案. *中华预防医学杂志* 2020; 54: 108-112 [DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.01.020]

7 黄翊彬. 健康中国2030规划纲要. *中华眼科杂志* 2018; 54: 11-22 [DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.01.004]

8 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组. 遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识. *实用肿瘤杂志* 2018; 33: 3-16 [DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.01.002]

9 方水芹, 洪尚游, 蔡美华, 唐锦辉. 社区医务人员肿瘤防治知识的调查分析. *中国肿瘤* 2011; 20: 248-250

10 陈安安, 江健健, 王德斌, 沈兴蓉, 魏东华, 柴静. 安徽城市癌症患者肿瘤防治健康素养现状和影响因素. *泰山医学院学报* 2021; 42: 241-245 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2021.04.001]

11 刘月玲, 宫舒萍, 张军, 刘守钦. 济南市居民肿瘤防治健康素养及其影响因素分析. *中国公共卫生管理* 2018; 34: 127-130 [DOI: 10.19568/j.cnki.23-1318.2018.01.038]

12 徐志荣, 张慧萍, 王晓君, 郭鸿平, 杨玉森, 刘德育, 王丽. 昆明市官渡区居民肿瘤防治健康素养现状调查. *中国卫生产业* 2017; 14: 170-172 [DOI:10.16659/j.cnki.1672-5654.2017.24.170]

13 Carroll JC, Permaul JA, Semotiuk K, Yung EM, Blaine S, Dicks E, Warner E, Rothenmund H, Esplen MJ, Moineddin R, McLaughlin J. Hereditary colorectal cancer screening: A 10-year longitudinal cohort study following an educational intervention. *Prev Med Rep* 2020; 20: 101189 [PMID: 33117641 DOI: 10.1016/j.pmedr.2020.101189]

14 肖方, 蒋超南, 王叶, 吴晓丹. 遗传性大肠癌患者亲属生活质量现状及影响因素分析. *中华现代护理杂志* 2020; 26: 2862-2866 [DOI:10.3760/cma.j.cn115682-20200317-01851]

15 吴晓丹, 陈春燕, 巢花香, 郑美春, 丁培荣, 姜武, 覃惠英. 结直肠癌患者就诊延误现状及延误时间影响因素分析. *中国全科医学* 2017; 20: 4109-4114 [DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.138]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对溃疡性结肠炎患者正性情感、负性情感及自护能力的影响

卓丽丽, 诸葛玮玮, 丁银蓉

卓丽丽, 诸葛玮玮, 丁银蓉, 温州医科大学附属第一医院消化内科 浙江省温州市 325000

卓丽丽, 研究方向为消化内科临床护理.

作者贡献分布: 此课题由卓丽丽设计; 研究过程及文章初稿写作由卓丽丽、诸葛玮玮及丁银蓉完成; 文章修订由卓丽丽完成.

通讯作者: 卓丽丽, 研究生, 主治医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区郭溪镇梅屿兴瓯小区10幢706, 温州医科大学附属第一医院消化内科. tu86819505@163.com

收稿日期: 2021-05-07

修回日期: 2021-06-17

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-10-08

Impact of TTM-oriented health promotion and education method based on WeChat platform on positive emotions, negative emotions, and self-care ability of patients with ulcerative colitis

Li-Li Zhuo, Wei-Wei Zhuge, Yin-Rong Ding

Li-Li Zhuo, Wei-Wei Zhuge, Yin-Rong Ding, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Li Zhuo, Postgraduate, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, No. 706 Building 10, Meiyu Xingou Community, Guoxi Town, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. tu86819505@163.com

Received: 2021-05-07

Revised: 2021-06-17

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-10-08

Abstract BACKGROUND

Ulcerative colitis (UC) has a long course and is prone to recurring attacks, which affects the emotional state and quality of life of patients. Improving the disease awareness and self-care ability of UC patients has an important role in the prevention and treatment of UC. At present, the WeChat platform is commonly used clinically as a medium to carry out health education and education for discharged patients, but the content is mostly limited to basic nursing, and the effect of the education is not satisfactory.

AIM

To investigate the impact of WeChat platform-based health education method based on the transtheoretical model and stages of change (TTM) on the positive emotions, negative emotions, and self-care of patients with UC.

METHODS

A total of 63 UC patients admitted to our hospital between January 2019 and February 2020 were selected and divided into a control group of 31 cases and an observation group of 32 cases according to the random number table method. In the control group, the WeChat platform was used for regular health education, and the WeChat platform-based TTM-oriented health education method was used in the observation group. The scores of positive and negative emotions, self-care ability, quality of life, bloody stool, and recurrence were compared between the two groups before intervention and 24 wk after intervention.

RESULTS

After the intervention, the positive emotion scores of the two groups increased, while the negative emotion scores

decreased. The positive emotion scores were higher and the negative emotion scores were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After the intervention, the total score and scores of all dimensions of the Self-Care Ability Scale (ESCA) increased in both groups; the increases in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The total score and scores of all dimensions of inflammatory bowel disease quality of life questionnaire (IBDQ) increased in both groups after intervention; and the increases in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The bloody stool recurrence rate (6.25% vs 29.03%) and UC recurrence rate (0 vs 22.58%) in the observation group within 24 wk were lower than those of the control group, and the times to bloodless stool recurrence and UC recurrence were longer than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The TTM-oriented health education method based on the WeChat platform can enhance the positive emotions, reduce the negative emotions, improve the self-care ability, improve the quality of life, and reduce the risk of recurrence in UC patients.

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

Key Words: WeChat platform; Behavioral transition theory model in stages; Health education; Ulcerative colitis; Emotional state; Self-care ability

Citation: Zhuo LL, Zhuge WW, Ding YR. Impact of TTM-oriented health promotion and education method based on WeChat platform on positive emotions, negative emotions, and self-care ability of patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(19): 1144-1150

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1144.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1144>

摘要 背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病程长, 易反复发作, 影响患者的情感状态、生存质量, 提高UC患者的疾病认识及自护能力对防治UC具有重要的作用。目前, 临床上普遍使用微信平台作为媒介对出院患者进行健康宣教, 但内容多局限于基础护理, 宣教效果不佳。

目的

探讨基于微信平台以行为分阶段转变理论模型(the transtheoretical model and stages of change, TTM)为导向的健康宣教法对UC患者正性情感、负性情感及自护能力的影响。

方法

选取2019-01/2020-02间我院收治的63例UC患者, 按照随机数字表法分为对照组31例、观察组32例。对照组采用微信平台常规健康宣教, 观察组采用基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法。比较两组干预前及干预24 wk后的正性情感与负性情感得分、自护能力、生存质量及24 wk内的血便、复发情况。

结果

干预后, 两组正性情感得分升高, 负性情感得分下降, 且观察组正性情感得分高于对照组, 负性情感得分低于对照组($P < 0.05$); 干预后, 两组自护能力量表各维度得分及总分均升高, 且观察组高于对照组($P < 0.05$); 干预后, 两组炎症性肠病生存质量问卷各维度得分及总分均升高, 且观察组高于对照组($P < 0.05$); 观察组24 wk内的血便复发率(6.25%比29.03%)、UC复发率(0比22.58%)低于对照组, 且无血便复发时间、无UC复发时间长于对照组($P < 0.05$)。

结论

基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法能够增进UC患者的正性情感, 减轻负性情感, 并可提高患者的自护能力, 改善生存质量, 减少复发风险。

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

关键词: 微信平台; 行为分阶段转变理论模型; 健康宣教; 溃疡性结肠炎; 情感状态; 自护能力

核心提要: 本研究探讨基于微信平台以分阶段转变理论模型为导向的健康宣教法对溃疡性结肠炎患者正性情感、负性情感及自护能力的影响。

文献来源: 卓丽丽, 诸葛玮玮, 丁银蓉. 基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对溃疡性结肠炎患者正性情感、负性情感及自护能力的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(19): 1144-1150

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i19/1144.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i19.1144>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的炎症性肠疾病, 临床表现有腹痛、腹泻、黏液便、血便等^[1]。近年来UC的发病率呈升高趋势, 据报道西方国家发病率每年以0.02%速度增长^[2]。UC病程长, 易反复发作, 需长期药物治疗, 疾病负担重, 影响患者的情感状态、生存质量^[3]。提高UC患者的疾病认识及自护能力对防治UC具有重要的作用, 因此, 应重视其对UC患者的院外健康教育。现阶段, 随着互联网的广泛普及, 临床上

普遍使用微信平台作为媒介对出院患者进行健康宣教, 但宣教内容大多只重视患者的基础护理, 且护理内容枯燥, 缺乏科学性、计划性、系统性, 患者大多设置“消息免打扰”, 依从性不高, 宣教效果不佳^[4]。由于对UC患者的护理是一个长期及延续性的过程, 如果围出院期的健康教育没有做好, 患者无法顺利地由医院过渡到家庭中, 无法按时进行持续性的治疗, 无法建立健康的生活习惯, 往往导致UC的复发。行为分阶段转变理论模型(the transtheoretical model and stages of change, TTM)认为, 个体行为的改变是一个动态、连续、循序渐进的过程, 具体可划分为前意向—意向—准备—行动—维持5大意向阶段, 个体处在不同阶段均有不同的健康需求与动机^[5]。李莉等^[6]研究表明, 实施基于微信以TTM为导向的个性化干预, 能够促进慢性主观性耳鸣患者更好地执行声治疗, 从而改善耳鸣及其伴随症状, 提高患者的生活质量。同时, 该护理模式应用于维持性透析^[7]、肝癌等^[8]慢性病患者中均取得了较好的效果。基于此, 本研究探讨基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对UC患者正性情感、负性情感及自护能力的影响, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

选取2019-01/2020-02间我院收治的63例UC患者, 纳入标准: (1)符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制订的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[9]中相关诊断标准; (2)年龄18-65岁; (3)无认知障碍、语言障碍; (4)完成6个月随访; (5)签署同意书。排除标准: (1)合并恶性肿瘤; (2)合并精神疾病; (3)肝肾功能不全; (4)感染性结肠炎、克罗恩病、放射性结肠炎等疾病; (5)凝血功能障碍; (6)合并慢性消耗性疾病; (7)妊娠、哺乳期患者; (8)不使用或不经常使用微信者。按照随机数字表法分为对照组31例、观察组32例。对照组男20例, 女11例, 年龄19-63岁, 平均(39.96±5.43)岁。病程4个月-10年, 平均(7.24±1.02)年; 受教育程度: 初中8例, 高中12例, 大专及以上11例。观察组男22例, 女10例, 年龄18-65岁, 平均(40.12±5.62)岁; 病程5个月-11年, 平均(7.19±1.10)年; 受教育程度: 初中7例, 高中12例, 大专及以上13例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 有可比性。

1.2 方法

两组出院后每月电话随访患者1次, 答疑解惑, 嘱患者遵医用药、按时复诊。在此基础上, 对照组采用微信平台常规健康宣教: 由专科医师1名、护士长1名、康复师1名、责任护士3名作为管理员, 并在出院前1天通过指导患者扫描微信二维码的方式邀请患者入群, 共同组建“康复之家1”微信群, 管理员每周一、三、五采用文字+图片的形式向患者宣教, 内容包括休息与锻炼、心理护理、服药、饮食注意事项等。观察组采用基

于微信平台以TTM为导向的健康宣教方案: 建立“康复之家2”微信群, 管理员由专科医师(负责为患者提供咨询、在线答疑解惑)1名、护士长(负责统筹规划, 发布公告, 安排工作)1名、康复师(负责为患者制定个性化、动态化康复计划)1名、责任护士(负责邀请患者采用扫描微信二维码的方式加入微信群, 讲解群规, 定期拍摄、制作、发布康复图片与视频至平台等)3名组成, 采用文字+图片+视频+语音等形式为患者提供图文并茂、生动形象的健康宣教, 各阶段健康宣教的干预特点、策略、频率、形式见表1, 两组均持续干预24 wk。在研究实施过程中, 宣教由固定的经过专业的主管护师进行, 同时为了避免受诸多因素的影响, 在研究期间, 所有患者均由固定的陪人进行陪伴, 避免因环境的变动影响患者的情绪。

观察指标: (1)正性情感、负性情感: 为了保证结果的准确性, 本研究选用目前认为最适宜中国人群的正负情绪量表^[10]进行评估, 且评估过程均由2名以上经过专业培训的主管护师进行, 分别于出院前(干预前)及干预24 wk后(干预后)使用情感量表评估, 包括正性情感(正向计分)、负性情感(反向计分)各10个评分项, 每项采用Likert5级计分法, 正性情感得分越高、负性情感得分越低, 则情感体验越佳; (2)自护能力: 干预前及干预后, 使用患者自护力量表(Self-Care ability scale, ESCA)进行评估, 有自我概念、责任感、自护技能、健康知识水平4个维度, 总分172分, 得分越高自护能力越高; (3)生存质量: 干预前及干预后, 使用炎症性肠病生存质量问卷(inflammatory bowel disease quality of life questionnaire, IBDQ)进行评估, 评估维度包括肠道症状(7-70分)、全身症状(5-35分)、情感功能(12-84分)、社会功能(5-35分), 总分值范围32-224分, 得分越高生存质量越高; (4)观察随访24周内的血便复发率、UC复发率、无血便复发时间、无UC复发时间。①血便复发: 血便评分 ≥ 1 分。②UC复发: 血便评分 ≥ 1 分且缓解期溃疡性结肠炎疾病活动指数(UC-DAI)评分 ≥ 3 分。③UC-DAI评分: a排便次数: 0分: 正常; 1分: 超过正常1-2次/d; 2分: 超过正常3-4次; 3分: 超过正常 ≥ 5 次/d。b血便: 0分: 无; 1分: 少许; 2分: 明显; 3分: 以血为主。c黏膜表现: 0分: 正常; 1分: 轻度易脆; 2分: 中度易脆; 3分: 重度易脆伴渗血。d医生评估病情: 0分: 正常; 1分: 轻度; 2分: 中度; 3分: 重度。

统计学处理 用SPSS 25.0统计学软件分析, 计量资料用mean±SD表示, 行t检验, 计数资料用%表示, 行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组正性情感、负性情感得分比较

干预后, 两组正性情感得分升高, 负性情感得分下降, 且观察组正性情

表 1 基于微信平台以分阶段转变理论模型为导向的健康宣教方案

行为阶段	变化过程	干预特点	干预策略	频率	形式
前意向阶段(第1周)	意识唤起	掌握科学的遵医信息、行为	讲解治疗护理方法, 唤起患者遵医动机	每周4次	文字+视频
	生动缓解	不遵医行为、负性情感的危害	帮助患者回忆不遵医行为、负性情感带来的复发痛苦		
	自我效能	重建治疗信心	同伴示范或反作用激励		
意向阶段(第2周)	自我再评价	明白改变不遵医行为、负性情感的必要性	讲解遵医行为和正性情感的优缺点, 引导患者权衡利弊	每周3次	文字+视频
	环境再评价	不遵医行为对自身、家人的影响	罗列UC给自己带来的身心痛苦及给家人造成的经济负担		
	自我解放	选择做出改变不良行为的承诺	协助患者制定个性化的行为改变计划, 让患者在病友前做出改变		
准备阶段(第3周至第4周)			不遵医行为的决定告知患者遇到问题应及时寻求家属帮助或者通过微信群聊咨询医务人员、其他病友求助	每周1次	文字+语音
	帮助关系	学会寻求社会支持	向患者每日推送药物、饮食、运动、康复、戒烟限酒处方、复发危险因素控制提醒		
行动阶段(第5周至第16周)	替代作用	健康行为取代不健康行为	对坚持遵医行为者群中给予荣誉称号, 并予以发红包或物资鼓励	每周7次	文字+图片+视频+语音
维持阶段(第17周至24周)	强化管理	对行为改变给予奖励	鼓励患者参加病友交流会、病友见面团体活动	每4周1次	文字+语音
	刺激控制	多给予健康行为暗示			

表 2 两组正性情感、负性情感得分比较(mean ± SD, 分)

组别	n	正性情感				负性情感			
		干预前	干预后	t	P	干预前	干预后	t	P
观察组	32	23.12 ± 3.96	39.18 ± 5.71	13.074	0.000	20.65 ± 3.07	14.62 ± 2.36	8.809	0.000
对照组	31	22.74 ± 3.76	31.21 ± 5.56	7.026	0.000	20.11 ± 3.12	17.70 ± 2.19	3.520	0.001
t		0.390	5.611			0.691	5.365		
P		0.698	0.000			0.492	0.000		

感得分高于对照组, 负性情感得分低于对照组($P < 0.05$), 见表2.

2.2 两组自护能力比较 干预后, 两组ESCA量表各维度得分及总分均升高, 且观察组高于对照组($P < 0.05$), 见表3.

2.3 两组生存质量比较 干预后, 两组IBDQ量表各维度得分及总分均升高, 且观察组高于对照组($P < 0.05$), 见表4.

2.4 两组随访24 wk内的血便、复发情况比较 观察组24周内的血便复发率、UC复发率低于对照组, 且无血便复发时间、无UC复发时间长于对照组($P < 0.05$), 见表5.

3 讨论

UC发病率逐年增加, 已经成为常见的消化系统慢性疾

表 3 两组自护能力比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	<i>n</i>	自我概念	责任感	自护技能	健康知识水平	ESCA总分
干预前	观察组	32	21.49 ± 5.02	17.97 ± 3.62	26.13 ± 4.11	32.96 ± 5.21	98.55 ± 10.27
	对照组	31	21.70 ± 5.37	18.03 ± 3.05	26.34 ± 3.97	32.78 ± 5.03	98.85 ± 10.19
	<i>t</i>		0.160	0.071	0.206	0.139	0.116
	<i>P</i>		0.873	0.944	0.837	0.890	0.908
干预后	观察组	32	29.55 ± 5.34 ^a	29.93 ± 3.77 ^a	41.52 ± 5.09 ^a	45.60 ± 4.46 ^a	146.60 ± 17.21 ^a
	对照组	31	25.02 ± 3.62 ^a	23.85 ± 3.36 ^a	34.45 ± 5.37 ^a	39.96 ± 4.93 ^a	123.28 ± 16.57 ^a
	<i>t</i>		3.929	6.750	5.365	4.765	5.476
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与干预前比较, ^a*P*<0.05; ESCA: 自护力量量表.

表 4 两组生存质量比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	<i>n</i>	肠道症状	全身症状	情感功能	社会功能	IBDQ总分
干预前	观察组	32	36.32 ± 6.27	12.67 ± 4.03	35.16 ± 6.25	20.14 ± 5.31	104.30 ± 21.75
	对照组	31	35.95 ± 6.50	12.92 ± 4.61	35.20 ± 6.39	20.26 ± 5.60	104.33 ± 23.12
	<i>t</i>		0.230	0.229	0.025	0.087	0.005
	<i>P</i>		0.819	0.819	0.980	0.931	0.996
干预后	观察组	32	64.16 ± 4.09 ^a	30.05 ± 4.34 ^a	76.56 ± 5.37 ^a	31.47 ± 2.75 ^a	202.24 ± 16.57 ^a
	对照组	31	59.57 ± 5.23 ^a	24.33 ± 4.06 ^a	68.12 ± 6.01 ^a	27.05 ± 3.46 ^a	179.07 ± 18.76 ^a
	<i>t</i>		3.887	5.398	5.882	5.623	5.200
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与干预前比较, ^a*P*<0.05. IBDQ: 炎症性肠病生存质量问卷.

表 5 两组随访24 wk内的便血、复发情况比较(mean ± SD, *n* (%))

组别	<i>n</i>	便血复发率	UC复发率	无便血复发时间(个月)	无UC复发时间(个月)
观察组	32	2 (6.25)	0 (0.00)	5.83 ± 0.12	5.91 ± 0.09
对照组	31	9 (29.03)	7 (22.58)	5.05 ± 0.24	5.32 ± 0.11
<i>tk</i> ²		5.670	6.004	16.394	23.334
<i>P</i>		0.017	0.004	0.000	0.000

UC: 溃疡性结肠炎.

病, 推测我国的患病率约11.6/10万^[11,12]. UC目前尚缺乏根治疗法, 主要采用药物治疗, 但病程长, 疾病预后易受遵医行为的影响, 研究发现, 患者出院后仅40%者会积极遵医治疗护理, 而不遵医行为会使复发风险增加5倍^[13]. 微信作为时下应用广泛的交流平台, 因能够突破空间、时间的限制进行宣教, 并集语音、文字、图片、视频等宣教形式于一体, 以其为媒介的院外延续性护理在慢性病患者中得到了广泛应用, 其能够将患者的护理服务延伸至院外, 让患者在恢复中获取专业的健康信息, 从而有助于促进疾病康复进程^[14,15]. 但以微信平台进行常规健康宣教内容枯燥, 且缺乏连续性, 患者的主观意志极易

受到短期效果不佳的影响, 遵医行为不稳定, 往往将微信群消息设置为“消息免打扰”, 形同虚设, 无法真正发挥微信平台方便、简单、快速、高效的优势, 宣教效果不佳.

TTM根据个体行为变化动态、连续过程, 在前意向—意向—准备—行动—维持5大意向阶段予以针对性健康宣教, 在前意向和意向阶段唤起患者掌握正确遵医行为知识的意识与动机, 重建治疗信心以提高自我效能, 并让其认识到改变不遵医行为、负性情感的重要性, 可为培养良好自护行为打下坚实基础; 在准备阶段帮助患者制定个性化改变计划, 并学会寻求社会支持, 可为

患者的行为与心理寻求支持; 在行动阶段督促患者认真落实各项护理方案, 并对内容进行规范化处理, 能够促进患者的健康行为替代不健康行为; 在维持阶段采用肯定、奖励、健康行为暗示等方式不断强化患者健康行为, 可促进患者强化、自觉遵守健康行为^[16]。以往相关研究表明, 正性情感得分一直属于低分区, 而负性情感得分一直属于高分区^[17]。但本研究结果一改此现象, 干预后, 观察组正性情感得分高于对照组、负性情感得分低于对照组, 方礼暄^[18]等研究表明, 合理利用微信平台对农村老年人实施针对性的健康教育, 能够使农村老年人的心理健康状况得到显著提升, 与本研究结论类似。这是由于基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法符合个体心理学行为改变过程规律, 并针对其心理状态采用文字+图片+视频+语音等多种方式进行积极引导, 互诉情绪、实现沟通, 避开患者疲劳阶段, 给予心理安慰与支持, 有助于促进其掌握正确的情绪控制与管理知识, 以积极的心态、正确的方式去面对疾病, 从而有利于增进UC患者的正性情感, 减轻负性情感。

文献表明, 自护能力能够优化个人健康行为、控制疾病症状、预防疾病复发、改善生命质量^[19-21]。本研究中干预后, 观察组ESCA与IBDQ量表各维度得分及总分均高于对照组, 且24 wk内的血便复发率(6.25%比29.03%)、UC复发率(0比22.58%)低于对照组, 无血便复发时间、无UC复发时间长于对照组, 与既往文献^[22]报道基本吻合。分析原因在于: 基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法通过微信平台实时评价患者所处行为改变阶段, 并采用文字+图片+视频+语音等多种方式以更贴合患者实际需求的个体化内容进行宣教, 更有利于激励患者记忆健康教育知识; 同时, 通过微信平台对患者反复强调治疗与护理知识, 帮助其分析不遵医行为的危害性, 能够调动患者主观能动性, 促进其内心产生改变当前不良行为的强烈欲望, 提高其对治疗与护理相关内容的认知及配合度^[23]。此外, 在不同阶段的行为改变中, 通过病友的陪伴以及同伴间产生的示范及带动作用, 通过医护人员对能够坚持治疗的患者在群中给予荣誉称号, 并给予发红包或物资奖励, 能够使患者获得充足的支持, 以更积极的态度主动了解并充分认知康复过程中的内容及注意事项, 故而自护能力随之提高。而受益于用药、饮食、运动及康复训练方面的长期自护, 患者疾病越趋于稳定, 因而生活质量亦随之提高, 复发风险随之降低。

4 结论

综上所述, 基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法能够增进UC患者的正性情感, 减轻负性情感, 并可提高患者的自护能力, 改善生存质量, 减少复发风险, 值得推广。

文章亮点

实验背景

目前, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的院外宣教普遍使用微信平台作为媒介对出院患者进行健康宣教, 但内容多局限于基础护理, 且护理内容枯燥, 缺乏科学性、计划性、系统性, 患者大多设置“消息免打扰”, 依从性不高, 宣教效果不佳。

实验动机

行为分阶段转变理论模型(the transtheoretical model and stages of change, TTM)根据个体行为变化动态、连续过程, 在前意向—意向—准备—行动—维持5大意向阶段予以针对性健康宣教, 可能对UC患者正性情感、负性情感及自护能力产生正相作用。

实验目标

探讨基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法对UC患者正性情感、负性情感及自护能力的影响。

实验方法

选取63例UC患者, 随机分为对照组和观察组。对照组采用微信平台常规健康宣教, 观察组采用基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法。比较两组干预前及干预24 wk后的正性情感与负性情感得分、自护能力、生存质量及24 wk内的血便、复发情况。

实验结果

干预后, 观察组正性情感得分、自护力量表各维度得分及总分、炎症性肠病生存质量问卷各维度得分、炎症性肠病生存质量问卷及总分均高于对照组, 负性情感得分、24 wk内的血便复发率、UC复发率均低于对照组, 且无血便复发时间、无UC复发时间长于对照组。

实验结论

基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法能够增进UC患者的正性情感, 减轻负性情感, 有效提高患者的自护能力, 改善生存质量, 减少疾病的复发。

展望前景

基于微信平台以TTM为导向的健康宣教法是提高UC患者的正性情感和自护能力的有效健康宣教手段, 可在临床推广应用。

5 参考文献

- 1 Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*

2020; 117: 564-574 [PMID: 33148393 DOI: 10.3238/arztebl.2020.0564]

2 Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-1461 [PMID: 31945371 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006]

3 Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1465-1496.e17 [PMID: 31945351 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007]

4 惠丽, 华萍. 基于信息-动机-行为模型的健康教育在溃疡性结肠炎患者中的应用. *中华现代护理杂志* 2021; 27: 792-798 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20200701-04169]

5 冯万兰, 张红丽, 沈秀梅. 行为分阶段转变理论护理对肺结核患者自我效能、自护能力及生活质量的影响. *齐鲁护理杂志* 2020; 26: 26-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2020.23.008]

6 李莉. 基于微信以TTM为导向的个性化干预对慢性主观性耳鸣患者声治疗依从性的影响. *山西医科大学* 2018

7 陈华. 以行为转变理论为基础的微信健康教育在维持性血液透析患者中的应用. *护理实践与研究* 2020; 17: 54-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2020.21.020]

8 程艳爽, 张亚萌, 马艳永. 基于微信公众平台的健康教育对肝癌病人生活质量的影响. *护理研究* 2017; 31: 849-851 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.07.026]

9 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *胃肠病学* 2007; 12: 488-495 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2007.08.011]

10 黄丽, 杨廷忠, 季忠民. 正性负性情绪量表的中国人适用性研究. *中国心理卫生杂志* 2003; 17: 54-56 [DOI: 10.3321/j.issn.1000-6729.2003.01.018]

11 Glick LR, Cifu AS, Feld L. Ulcerative Colitis in Adults. *JAMA* 2020; 324: 1205-1206 [PMID: 32857108 DOI: 10.1001/jama.2020.11583]

12 陈敏, 吴开春. 2019年炎症性肠病研究进展回顾. *中华医学信息导报* 2020; 35: 18-19 [DOI: 10.3760/j.issn.1000-8039.2020.04.015]

13 Keller R, Fusco S, Stange EF, Malek NP, Wehkamp J, Klag T. Infodemiology of Crohn's disease and Ulcerative colitis using Google Trends - an approach to investigate patient needs. *Z Gastroenterol* 2020; 58: 224-233 [PMID: 32018314 DOI: 10.1055/a-1068-2877]

14 王贺, 宋科, 朱可可. 基于知行理论的健康教育结合健康日记在溃疡性结肠炎患者中的应用. *中华现代护理杂志* 2019; 25: 4454-4458 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.34.011]

15 何莹莹, 王红霞, 鲁阳. 基于微信平台的中医延续性护理在溃疡性结肠炎患者中的应用. *中华护理教育* 2018; 15: 368-372 [DOI: 10.3761/j.issn.1672-9234.2018.05.010]

16 吴丽滨, 傅育卡, 康琼丹. 微信延续性护理对溃疡性结肠炎患者心理素质、遵医行为及生存质量的影响. *现代消化及介入诊疗* 2018; 23: 416-418 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.03.054]

17 王伶俐, 赵军茹. 基于行为分阶段转变理论的护理干预对上消化道出血患者康复情况及心理状态的影响. *临床医学研究与实践* 2021; 6: 177-179 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202104061]

18 方礼暄, 赵金萍. 基于微信平台的健康教育对农村老年人身心健康的效果研究. *健康教育与健康促进* 2020; 15: 511-514 [DOI: 10.16117/j.cnki.31-1974/r.202005014]

19 丁晓娟, 徐红. 预见性护理联合微信平台在溃疡性结肠炎居家保留灌肠病人中的应用. *全科护理* 2020; 18: 3676-3678 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2020.27.030]

20 侯若楠, 许素环, 但鑫, 金昌德, 马宏文. 溃疡性结肠炎患者自我管理量表的编制及信效度检验. *中国实用护理杂志* 2020; 36: 2263-2267 [DOI: 10.3760/cma.j.cn211501-20200213-00358]

21 Garcia-Serrano C, Mirada G, Marsal JR, Ortega M, Sol J, Solano R, Artigues EM, Estany P. Compliance with the guidelines on recommended immunization schedule in patients with inflammatory bowel disease: implications on public health policies. *BMC Public Health* 2020; 20: 713 [PMID: 32429900 DOI: 10.1186/s12889-020-08850-y]

22 孙翠珍, 张珊珊, 孙金凤, 元永花, 陈娟, 孙丽霞. 网络教育管理对溃疡性结肠炎患者健康行为及生活质量的影响. *医学临床研究* 2019; 36: 1063-1065 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.06.008]

23 范亚硕, 廖化波, 孙明杰, 张双喜. 健商理念下的健康教育对溃疡性结肠炎患者自我管理能力及用药依从性的影响. *中华现代护理杂志* 2019; 25: 1659-1662 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.13.016]

科学编辑: 刘继红 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:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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》编辑部主任王金磊, 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: j.l.wang@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*-methylaniline (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*M*_r 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. *M*_r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分之二的精密度. 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 $t/\text{min}, c/(\text{mol/L}), p/\text{kPa}, V/\text{mL}, t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生^[1]报告……, 研究^[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



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10月28日 第29卷 第20期 (Volume 29 Number 20)



20 / 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

- 1151 胰腺癌免疫治疗研究现状
孙诚谊

临床研究

- 1158 HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用
彭全斌, 朱书渊, 汪望月
- 1167 L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用
叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉
- 1174 结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析
金曜, 杨帆, 徐继宗, 张弦

文献综述

- 1179 RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用
付学明, 王文杰, 宋自芳
- 1186 外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展
李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力
- 1191 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展
罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫
- 1201 基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用
朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛

消 息

- 1157 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1166 《世界华人消化杂志》正文要求
1178 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1200 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1206 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

佟立权, 哈尔滨医科大学附属第五医院(大庆市人民医院)外科教研室主任、住院医师规范化培训外科基地主任、普外科主任、主任医师、教授、医学博士、硕士研究生导师。承担省、市级科研项目9项, 包括黑龙江省自然科学基金3项、黑龙江省总工会创新基金项目1项、黑龙江省卫生厅项目1项、黑龙江省教育厅项目1项等。作为第一完成人, 获省市级科技进步奖8项, 包括黑龙江省科学技术二等奖1项, 黑龙江省医药卫生科技进步一等奖1项、三等奖1项等。在国内外学术期刊共发表论文42篇, 其中被SCI收录13篇(第一或通讯作者6篇、合作者7篇)。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 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 马玉洁; 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 2021-10-28

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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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>

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.

EDITORIAL

- 1151 Current status of immunotherapy for pancreatic cancer
Sun CY

CLINICAL RESEARCH

- 1158 Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis
Peng QB, Zhu SY, Wang WY
- 1167 Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis
Ye Q, Cai JJ, Yan JQ, Lv R
- 1174 Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy
Jin Y, Yang F, Xu JZ, Zhang X

REVIEW

- 1179 Role of RNA modification in gastrointestinal tumors
Fu XM, Wang WJ, Song ZF
- 1186 Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer
Li ZB, Li HZ, Guo CH, Cui HL
- 1191 Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury
Luo Y, Zhu LP, Lei Y, Zhao JW, Wang BM, Chen X
- 1201 Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps
Zhu XW, Yan J, He YL, Liu G, Li X

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Li-Quan Tong, Chief Physician, Daqing People's Hospital, No. 213, Jianshe Road, Longfeng District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
 Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
 Proof Editor: *Yu-Jie Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 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
 Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: wjgd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
 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>

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.

胰腺癌免疫治疗研究现状

孙诚谊

孙诚谊, 贵州医科大学附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550004

孙诚谊, 教授, 主任医师, 主要从事胰腺癌的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.82060439; No.81860505.

作者贡献分布: 本文由孙诚谊完成.

通讯作者: 孙诚谊, 教授, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院肝胆外科. sunchengyi2014@163.com

收稿日期: 2021-05-13

修回日期: 2021-06-04

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-10-28

Current status of immunotherapy for pancreatic cancer

Cheng-Yi Sun

Cheng-Yi Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82060439 and No. 8186505.

Corresponding author: Cheng-Yi Sun, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, No. 28 Guiyi Street, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province. sunchengyi2014@163.com

Received: 2021-05-13

Revised: 2021-06-04

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-10-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of digestive tract malignant tumor with a poor prognosis. Radical surgery is the preferred alternative choice for patients with pancreatic cancer, but most patients have no chance of radical surgery when they

are diagnosed. At present, a number of studies have been carried out on immunotherapies for pancreatic cancer, mainly including immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, and adoptive cell therapy, which are expected to become a new strategy for the treatment of pancreatic cancer, and ultimately achieve the purpose of improving the overall prognosis of patients with pancreatic cancer. In this paper, we summarize the current status of pancreatic cancer immunotherapy and analyze the future trend of immunotherapy for pancreatic cancer.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Cancer vaccine; Adoptive cell therapy; Combined immunotherapy for cancer

Citation: Sun CY. Current status of immunotherapy for pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1151-1157

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1151.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1151>

摘要

胰腺癌是一种临床预后极差的消化道恶性肿瘤,根治性手术是胰腺癌患者首选治疗方案,但大多数患者确诊时已无根治性手术治疗机会.目前,已开展多项以免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、过继细胞疗法等手段为主的胰腺癌免疫治疗研究,有望成为胰腺癌治疗的新策略,最终达到提高胰腺癌患者整体预后的目的.本文简要概括胰腺癌免疫治疗研究现状,并分析胰腺癌免疫治疗研究的未来趋势.

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

关键词: 胰腺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗; 过继细胞疗法; 联合免疫治疗

核心提要: 肿瘤的免疫治疗在部分肿瘤的治疗中取得了一定疗效, 成为这些肿瘤治疗的重要措施之一。然而, 胰腺癌的免疫治疗虽经历多年的尝试, 仍未能制定出标准化、有效的免疫治疗方案, 这与胰腺癌独特的免疫微环境密切相关。探寻如何将免疫治疗与手术、放疗等传统治疗方案更好的联合, 有望成为胰腺癌免疫治疗研究、提高患者预后的重要突破点。

文献来源: 孙诚谊. 胰腺癌免疫治疗研究现状. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1151-1157

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1151.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1151>

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度高, 诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤, 约80%至90%为起源于腺管上皮的导管腺癌, 其它病理类型包括黏液性囊腺癌、腺泡细胞癌、腺鳞癌、神经内分泌肿瘤及各种混合性肿瘤等^[1]。每年有大量的胰腺癌新发病例及死亡病例, 2015年的统计数据 displays, 我国胰腺癌新发病例和死亡病例分别达到9.5万例和8.5万例^[2]; 美国癌症中心预测2021年美国胰腺癌新发病例和死亡病例将分别达到60430例和48220例^[3]。胰腺癌患者预后极差, 总体5年生存率低于10%, 约80-85%的患者初次确诊时即存在不可切除性或转移性病灶而无根治性手术机会, 同时, 即使患者在初次确诊时就接受根治性手术治疗, 患者术后5年生存率也仅20%左右^[4]。对于有机会接受根治性手术的患者, 术前或术后联合放化疗可有效提高长期生存率^[5]。然而, 大多数患者是在晚期确诊的, 即使在手术切除后, 给予强化的化疗方案作为辅助治疗, 如改良的FOLFIRINOX, 也只能略微提高生存率^[6]。因此, 迫切需要更有效的治疗策略。

肿瘤的免疫治疗是应用免疫学的原理和方法, 通过各种手段提高机体免疫系统对肿瘤细胞的识别能力和杀伤能力, 以达到杀伤肿瘤细胞或者抑制肿瘤细胞生长的一种治疗方法^[7]。近年来, 肿瘤的免疫治疗在黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、头颈部肿瘤等恶性肿瘤的治疗中取得了一定疗效^[8], 有望成为胰腺癌综合治疗的重要措施之一。

1 免疫检查点抑制剂

细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)和细胞程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)是免疫系统的两个重要的检查点(Checkpoint), 它们对T细胞的免疫反应起着负向调控作用, 能够抑制效应T细胞的活化过程, 导致肿瘤细胞发生免疫逃逸。其中CTLA-4可调节T细胞激活

的初始阶段, 并通过竞争性抑制B7配体与T淋巴细胞表面表达的共刺激分子28(CD-28)的结合来阻止T细胞的活化^[9]。PD-1则是另一种比CTLA-4功能更强的T细胞共抑制受体, 它与细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)或细胞程序性死亡-配体2(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L2)结合, 达到抑制外周血中的T细胞活化的作用^[10]。因此, 理论上使用抑制剂解除免疫检查点的功能, 便可恢复免疫系统对胰腺癌细胞的免疫监视作用, 从而杀灭肿瘤细胞。目前进入胰腺癌临床试验的免疫检查点抑制剂主要包括伊匹单抗(Ipilimumab)、替西利姆单抗(Tremelimumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)和阿特朱单抗(Atezolizumab)等。

Ipilimumab是一种全人源化的CTLA-4 IgG1单克隆抗体, 2011年, Ipilimumab成为美国和欧洲首个获批临床使用的免疫检查点抑制剂, 其对肝癌和黑色素瘤的治疗疗效显著^[11]。然而, 对于已发生邻近器官侵犯和远处转移的胰腺癌, 大多数单独使用Ipilimumab的I期和II期临床试验, 不仅未能取得良好疗效, 还增加了毒副反应发生率。在一项I b期临床试验(NCT01473940)^[12]中, 当Ipilimumab与胰腺癌一线化疗药物吉西他滨联用时, 14.29%(3/21)的患者的病情得以客观缓解, 33.33%(7/21)的患者病情得以稳定, 其临床效果与单独使用吉西他滨无明显差异。

Tremelimumab是一种CTLA-4 IgG2单克隆抗体, 在1项二期开放标签治疗研^[13]中, 对20例晚期胰腺癌患者进行Tremelimumab单药治疗, 结果显示18例患者病情进展, 中位生存期仅4 mo(95%CI: 2.83-5.42)。然而, 在一项Tremelimumab联合吉西他滨的I期临床试验(NCT00556023)^[14]中, 28例患者中位生存期达到了7.4 mo(95%CI: 5.8-9.4), 其中7.14%(2/28)的患者病情得以部分缓解, 25.00%(7/28)的患者病情稳定超过10周。同时, 对吉西他滨/5-氟尿嘧啶治疗失败的患者联合应用Tremelimumab和PD-L1单抗药-德瓦鲁单抗(durvalumab), 3.1%(95%CI: 0.08-16.22)的患者病情得到客观缓解。

Pembrolizumab是一种人源化的PD-1 IgG4-kappa单克隆抗体, 吉西他滨和紫杉醇是治疗转移性胰腺癌的一线化疗药物。一项I b/II期研究(NCT02331251)^[15]通过联合Pembrolizumab、吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)治疗晚期胰腺癌, 使患者的中位无病进展期和中位生存期分别达到9.1 mo和15.0 mo。

Atezolizumab是一种靶向PD-L1的IgG1改造单抗, 能阻止PD-L1与PD-1、B7.1的相互作用, 但不影响PD-L2与PD-1的相互作用。其对胰腺癌治疗效果的I/II期研究(NCT03829501)^[16,17]正在进行中。

由此可见, 免疫检查点抑制剂治疗, 尤其是单药治

疗效较并不满意,造成这种情况的主要原因可能是胰腺癌肿瘤微环境中缺乏T细胞浸润而无法发挥有效的肿瘤杀灭作用.因此,如何在解除T细胞活化抑制的同时增加胰腺癌肿瘤微环境中T细胞的浸润,将成为免疫检查点抑制剂治疗胰腺癌的研究热点.

2 肿瘤疫苗

当含有目标肿瘤抗原的疫苗注射人体后,会刺激机体产生特异性的抗原提呈细胞、效应T细胞和记忆性T细胞,一旦检测到体内细胞表达这种特异性抗原,免疫系统便可也发挥免疫清除作用杀死这些肿瘤细胞.目前治疗性癌症疫苗包括全细胞疫苗、树突状细胞(DC)疫苗、DNA疫苗和多肽疫苗^[18].

GVAX疫苗是一种全细胞疫苗,通过提取患者自体或同种异体肿瘤细胞,体外转染粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),辐射之后再接种到患者体内,以达到促进细胞因子释放,激活抗原呈递细胞,启动T细胞识别肿瘤相关抗原,启动机体的特异性细胞免疫反应的作用.在一项II期研究(NCT00084383)^[19]中,60名术后患者接受以5-氟尿嘧啶为基础的化疗同时给予GVAX疫苗治疗,结果显示中位无病进展期为17.3 mo,中位总生存期为24.8 mo(95%CI: 21.2-31.6),这一预后结果明显优于单纯行手术切除而不采取其他治疗措施的患者.

多肽疫苗通过体外合成一些能够诱导特异性免疫反应且在肿瘤相关蛋白中具有免疫优势的表位肽用于免疫治疗,与其他疫苗相比具有生产、储存、应用简单的特点,适合在临床大量推广.KRAS基因在95%以上的胰腺癌中发生了突变,使其成为胰腺癌疫苗研制的重要靶点^[20,21].一项II期临床试验显示,胰腺癌术后患者或晚期不可切除患者联合使用KRAS多肽疫苗和GM-CSF联合注射后,58%(25/43)的患者中产生了抗RAS免疫应答^[22].在晚期患者中,对KRAS多肽疫苗有应答的患者中位生存期为148 d而无应答的患者中位生存期仅61 d^[23].同时,对于可手术切除的患者进行长期随访发现,对KRAS多肽疫苗应答者,中位生存期为28 mo,而无应答组为27.5 mo^[24].然而,在最新的一项仅针对局部肿瘤患者的研究中,接受观察的9例患者中,仅1例出现了免疫应答,且该组患者中位生存期仅20.3 mo(95%CI: 21.2-31.6)^[25].

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前所知功能最强的抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC),其最大特点在于能激活初始型T细胞(naïve T cell),被认为是机体免疫应答的始动者,在免疫应答和抗肿瘤免疫中起着举足轻重的作用.DCs疫苗从具有特定抗原的患者身上提取DCs,经过体外培养、成熟和活化后,注射回患

者体内,从而激活机体肿瘤免疫应答反应.在最近的一项研究(NCT01410968)^[26]中,研究人员从HLA-A2阳性患者的外周血中分离出DCs,通过细胞工程技术添加3个HLA-A2限制性肽:人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和生存素(survivin, SRV.A2).在对患者给予DCs疫苗注射同时,给予肌肉注射羧甲基纤维素,在治疗后56 d时,对8例患者进行影像学检查发现其中4例患者病情无进展,同时这4例中有3例患者体内检测除了针对胰腺癌的特异性T细胞群.DCs疫苗联合化疗的治疗方案也取得了良好的初步效果,正进一步深入研究中.

肿瘤疫苗具有高度靶向性、较好的耐受性、低毒副作用等特点,在一些小样本临床研究中表现出了良好的应用前景.但是,胰腺癌是一个多基因突变所致的疾病,单一靶点的疫苗很难达到完全阻止肿瘤进展的作用,当前也缺乏大临床样本的研究结果证实肿瘤疫苗的有效性与安全性.因此,寻找更多、更有效、更加特异性的作用靶点对研制更安全、更有效的胰腺癌肿瘤疫苗显得至关重要.

3 过继细胞疗法

过继细胞(adoptive cell transfer, ACT)疗法从患者体内分离出具有抗肿瘤反应的免疫T细胞,在体外对这些细胞进行基因改造、大量扩增,再输注回患者体内,从而增强免疫系统对肿瘤细胞的杀灭作用^[27].根据所扩增T细胞的不同类型,可分为嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法和T细胞受体基因工程改造的T细胞(T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T)疗法等不同类型,其中CAR-T被认为是最具潜力的细胞疗法^[28].间皮素在胰腺癌组织中高表达,而在正常胰腺中低表达,通过细胞工程和体外培养,将能特异性识别间皮素的CD8+T细胞大量扩增,并回输入小鼠胰腺癌模型体内,使得小鼠的生存期较对照组明显延长^[29].针对胰腺癌过表达的其他自身抗原,如CEA、PSCA、HER等构建的CAR-T细胞也都在体外试验及小鼠模型中取得了良好效果^[30].

然而,临床试验中过继性T细胞治疗的结果却不尽人意^[31].目前研究认为,这可能与CAR-T细胞无法在肿瘤局部持续发挥作用有关.除了胰腺癌丰富的细胞外基质构建的物理障碍使得CAR-T细胞难以完全浸润肿瘤组织外,缺氧、营养物质供给不足、氧化应激和酸性环境等独特的肿瘤微环境也严重制约了CAR-T细胞的作用效率.如何提高CAR-T细胞在肿瘤中的浸润并充分发挥功能,将成为细胞治疗下一步研究的重点.

4 联合免疫治疗

联合免疫治疗的目的是为了在体内诱导持久的抗肿瘤T细胞反应. 在一项研究中, 30例接受过其他治疗的胰腺癌患者被随机均分为高剂量Ipilimumab组(arm 1)和Ipilimumab联合GVAX疫苗组(arm 2). 结果表明, 联合免疫治疗共使5例患者疾病得到控制, 此外, arm 1的中位生存期为3.6 mo, 而arm 2的中位生存期为5.7 mo(HR 0.51, $P = 0.072$)^[32]. 一项针对晚期实体瘤(包括胰腺癌)的研究评估了Pembrolizumab联合p53疫苗(p53MVA)治疗方案, 该疫苗可激活外周血中p53反应性T细胞. 通过观察作者发现, 3名治疗效果良好的患者中有2例存在p53反应性CD8+T细胞数目的增多, 同时多个与免疫应答相关的基因的表达水平明显增加^[33]. 免疫检查点抑制剂联合Cy/GVAX和CRS-207疫苗的相关研究也正在进行中^[34].

5 思考与展望

免疫治疗已经成一些常见肿瘤重要治疗方法之一, 在胰腺癌体外试验及部分小鼠模型中, 免疫治疗同样也取得了一些成果, 但这些单一方法的免疫治疗却未能转化为有效的临床手段. 这与胰腺癌独特的肿瘤微环境密切相关. 原发性胰腺癌是由约50%-80%的增生结缔组织和不典型增生的腺体所构成. 这些结缔组织由丰富的细胞外基质成分(包括胶原蛋白、纤维连接蛋白、透明质酸和蛋白聚糖等)构成^[35-37]. 致密的结缔组织压迫胰腺癌组织内的小微血管, 造成了一个相对低氧的环境增强了胰腺癌侵袭和转移的能力, 同时纤维组织构成的物理屏障不仅阻碍化疗药物及靶向药物进入肿瘤内部使药物的杀伤作用减弱, 还使NK细胞、CD8+T细胞等免疫效应细胞在肿瘤组织中浸润减少. 独特的肿瘤微环境导致了胰腺癌与其他实体肿瘤相比具有抗原特异性低、抗原暴露差、肿瘤微环境中缺乏效应T细胞浸润且免疫细胞受到各种细胞及细胞因子的抑制等特点, 最终导致了胰腺癌的免疫治疗效果欠佳^[38]. 目前, 越来越多的试验尝试将传统手术、放化疗与免疫治疗结合, 最大限度的降低机体肿瘤负载的同时, 充分将肿瘤细胞暴露给机体免疫系统, 同时加强机体免疫系统对胰腺癌细胞的杀伤作用, 取得了一定效果.

吉西他滨、紫杉醇和FOLFIRINOX是临床胰腺癌一线化疗常用药物, 这些药物具有诱导细胞分裂受损的细胞毒性能力, 从而发挥抗肿瘤作用. 与此同时, 当化疗药物作用于胰腺癌细胞后, 导致部分免疫原性细胞死亡, 释放出一些危险信号和细胞因子, 增强肿瘤细胞上新抗原的产生和MHC I类抗原的递呈, 从而增加肿瘤的抗原性. 化疗还可以通过直接作用于肿瘤免疫微环境中的免疫抑制细胞而增强免疫原性^[39]. 例如, 在各种肿

瘤模型中, 氟尿嘧啶和紫杉醇可诱导骨髓来源的抑制性细胞凋亡, 在panc02原位小鼠模型中, 低剂量吉西他滨则可直接使肿瘤微环境中调节性T细胞数目减少, 最终使肿瘤的免疫原性增强, 从而更好的发挥免疫治疗的作用^[40]. 单独使用CTLA-4抑制剂治疗胰腺癌效果不佳, 但如果将CTLA-4抑制剂和其他治疗方法联合应用其效果则明显改善. 使用CD40/吉西他滨/紫杉醇联合CTLA-4抑制剂联合的方案在小鼠胰腺癌模型中应用, 结果显示肿瘤体积明显比单用CD40/吉西他滨/紫杉醇缩小, 如果使用CD40/吉西他滨/紫杉醇+CTLA4抑制剂+PD-1抑制剂, 则可以观察到其肿瘤消退率最高^[41]. 在胰腺导管腺癌小鼠模型中, CXC趋化因子受体4(CXCR4)阻断剂能够促进T细胞向肿瘤组织微环境的浸润, 并与抗PD-1治疗发挥协同作用. 因此有研究人员将新型CXCR4抑制剂BL-8040(Motixafortide)、Pembrolizumab和化疗联合使用(NCT02826486), 取得了良好的效果: 这种三联疗法的总体疾病控制率达到77%, 其中35%的患者实现了客观缓解, 缓解持续时间达到7.8 mo; 该疗法的中位生存期也达到了7.5 mo, 明显优于此前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的伊立替康脂质体+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案的生存期(6.1 mo).

胰腺癌患者是否需要放疗一直存在争议, 但放疗联合免疫检查点抑制剂可能是治疗胰腺癌患者的一种有前景的策略. 几项针对不同癌症类型的临床前和临床研究显示, 放疗和免疫治疗具有协同效应^[42-45]. 与单独使用CTLA-4抗体或PD-1抗体的免疫检查点阻断剂相比, 任何免疫检查点抑制剂与放疗联合使用都显著提高了总生存率, 三联疗法(两个检查点抑制剂+放疗)组的反应率则最高, 总生存期也最长^[46]. 近些年, 胰腺癌的放射免疫治疗相关研究也越来越多, 该疗法将单克隆抗体与放射性物质结合并注射到肿瘤患者的血液中, 以达到将高剂量的辐射直接递送至肿瘤细胞并杀灭肿瘤细胞的目的^[47]. 在一项动物实验中, 对无周围器官侵犯和远处转移的胰腺癌小鼠模型实施根治性肿瘤切除后采取不同的术后治疗方案. 结果显示术后给予⁶⁴Cu标记的西妥昔单抗(Cetuximab)腹腔注射组小鼠肿瘤复发率、远处及周围脏器转移率均明显低于单纯手术切除组、手术联合吉西他滨化疗组, 放射免疫治疗组生存期也明显高于另外2组^[48]. 相信随着纳米粒子和单克隆抗体在放射增敏方面的研究越来越深入, 有效且安全的放射免疫治疗方案将很快进入临床试验, 并取得突破性的进展^[49].

在肿瘤发生发展过程中同样伴随着机体免疫功能的减退, 运用细胞因子刺激机体免疫功能的恢复同样有助于提高肿瘤免疫治疗的疗效^[50]. 白介素-18(interleukin-18, IL-18)具有刺激NK细胞分泌产生 γ 干扰

素(IFN- γ), 从而发挥诱导免疫细胞的增殖并增强活性的特性。通过构建IL-18突变体(decoy-resistant IL-18, DR-18)防止其功能受到抑制, 并注射到小鼠肿瘤模型局部, 研究人员发现, 它极大的激活了肿瘤内多种免疫细胞, 包括T淋巴细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞, 尤其是对肿瘤杀伤最为重要的CD8⁺T细胞^[51]。相信联合其他免疫调节剂, 如IL-2、胸腺肽、转移因子、以及具有免疫调节作用的中草药等与免疫治疗也将取得一些新的发现。

6 结论

胰腺癌患者预后差, 免疫治疗旨在通过各种手段提高胰腺癌的肿瘤免疫原性、激发和增强机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫应答, 从而发挥对肿瘤细胞的杀灭作用。但是, 由于胰腺癌独特的肿瘤微环境, 单一甚至联合多种免疫治疗的方案在胰腺癌的治疗方面并未取得突破性的进展。探寻如何将免疫治疗与手术、放化疗等传统治疗方案更好的联合与改进, 充分发挥各种方案的优势, 同时降低不良反应发生的概率, 制定出一套有效、可行的胰腺癌综合治疗体系将会成为胰腺癌临床研究的方向, 对提高患者预后带来一丝希望。

7 参考文献

- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395: 2008-2020 [PMID: 32593337 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0]
- Zhang S, Sun K, Zheng R, Zeng H, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2015. *Journal of the National Cancer Center* 2020
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33 [PMID: 33433946 DOI: 10.3322/caac.21654]
- Christenson ES, Jaffee E, Azad NS. Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a bright future. *Lancet Oncol* 2020; 21: e135-e145 [PMID: 32135117 DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30795-8]
- Landman A, Feetham L, Stuckey D. Working together to reduce the burden of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21: 334-335 [PMID: 32135099 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30088-7]
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406 [PMID: 30575490 DOI: 10.1056/NEJMoa1809775]
- Bear AS, Vonderheide RH, O'Hara MH. Challenges and Opportunities for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2020; 38: 788-802 [PMID: 32946773 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.004]
- Brower V. Checkpoint blockade immunotherapy for cancer comes of age. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 25745014 DOI: 10.1093/jnci/djv069]
- Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, Sherry RM, Topalian SL, Yang JC, Lowy I, Rosenberg SA. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for

- locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010; 33: 828-833 [PMID: 20842054 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181eeec14c]
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12293-12297 [PMID: 12218188 DOI: 10.1073/pnas.192461099]
- Torphy RJ, Zhu Y, Schulick RD. Immunotherapy for pancreatic cancer: Barriers and breakthroughs. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2: 274-281 [PMID: 30003190 DOI: 10.1002/ags3.12176]
- Kamath SD, Kalyan A, Kircher S, Nimeiri H, Fought AJ, Benson A 3rd, Mulcahy M. Ipilimumab and Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer: A Phase Ib Study. *Oncologist* 2020; 25: e808-e815 [PMID: 31740568 DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0473]
- Mohindra NA, Kircher SM, Nimeiri HS, Benson AB, Mulcahy MF. Results of the phase Ib study of ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreas cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15_suppl): e15281-e15281
- Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, Moore MJ, Miller WH Jr, Bagalà C, Colombi F, Cagnazzo C, Gioeni L, Wang E, Huang B, Fly KD, Leone F. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP-675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1750-1755 [PMID: 24907635 DOI: 10.1093/annonc/mdu205]
- O'Reilly EM, Oh DY, Dhani N, Renouf DJ, Lee MA, Sun W, Fisher G, Hezel A, Chang SC, Vlahovic G, Takahashi O, Yang Y, Fitts D, Philip PA. Durvalumab With or Without Tremelimumab for Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1431-1438 [PMID: 31318392 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1588]
- Weiss GJ, Blyden L, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Urnovitz H, Schütz E, Khemka V. Correction to: Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2019; 37: 797 [PMID: 31020607 DOI: 10.1007/s10637-019-00763-x]
- Weiss GJ, Blyden L, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Urnovitz H, Schütz E, Khemka V. Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2018; 36: 96-102 [PMID: 29119276 DOI: 10.1007/s10637-017-0525-1]
- Melief CJ, van Hall T, Arens R, Ossendorf F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest* 2015; 125: 3401-3412 [PMID: 26214521 DOI: 10.1172/JCI80009]
- Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, Biedrzycki B, Kobrin B, Herman J, Sugar E, Piantadosi S, Cameron JL, Solt S, Onners B, Tartakovsky I, Choi M, Sharma R, Illei PB, Hruban RH, Abrams RA, Le D, Jaffee E, Laheru D. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg* 2011; 253: 328-335 [PMID: 21217520 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c]
- Abou-Alfa GK, Chapman PB, Feilchenfeldt J, Brennan MF, Capanu M, Gansukh B, Jacobs G, Levin A, Neville D, Kelsen DP, O'Reilly EM. Targeting mutated K-ras in pancreatic adenocarcinoma using an adjuvant vaccine. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 321-325 [PMID: 20686403 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181e84b1f]
- Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 153-168 [PMID: 32005945 DOI: 10.1038/s41575-019-0245-4]
- Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR, Bakka A, Gladhaug I, Søreide O, Eriksen JA, Møller M, Baksaas I, Lothe RA, Saeterdal I, Gaudernack G. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic

- adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2001; 92: 441-450 [PMID: 11291084 DOI: 10.1002/ijc.1205]
- 23 Wedén S, Klemp M, Gladhaug IP, Møller M, Eriksen JA, Gaudernack G, Buanes T. Long-term follow-up of patients with resected pancreatic cancer following vaccination against mutant K-ras. *Int J Cancer* 2011; 128: 1120-1128 [PMID: 20473937 DOI: 10.1002/ijc.25449]
- 24 Toubaji A, Achar M, Provenzano M, Herrin VE, Behrens R, Hamilton M, Bernstein S, Venzon D, Gause B, Marincola F, Khleif SN. Pilot study of mutant ras peptide-based vaccine as an adjuvant treatment in pancreatic and colorectal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 1413-1420 [PMID: 18297281 DOI: 10.1007/s00262-008-0477-6]
- 25 Cohn A, Morse MA, O'Neil B, Whiting S, Coeshott C, Ferraro J, Bellgrau D, Apelian D, Rodell TC. Whole Recombinant *Saccharomyces cerevisiae* Yeast Expressing Ras Mutations as Treatment for Patients With Solid Tumors Bearing Ras Mutations: Results From a Phase I Trial. *J Immunother* 2018; 41: 141-150 [PMID: 29528991 DOI: 10.1097/CJI.0000000000000219]
- 26 Mehrotra S, Britten CD, Chin S, Garrett-Mayer E, Cloud CA, Li M, Scurti G, Salem ML, Nelson MH, Thomas MB, Paulos CM, Salazar AM, Nishimura MI, Rubinstein MP, Li Z, Cole DJ. Vaccination with poly(IC:LC) and peptide-pulsed autologous dendritic cells in patients with pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 82 [PMID: 28388966 DOI: 10.1186/s13045-017-0459-2]
- 27 Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 299-308 [PMID: 18354418 DOI: 10.1038/nrc2355]
- 28 Anwar MY, Williams GR, Paluri RK. CAR T Cell Therapy in Pancreaticobiliary Cancers: a Focused Review of Clinical Data. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52: 1-10 [PMID: 32700185 DOI: 10.1007/s12029-020-00457-1]
- 29 Hassan R, Ebel W, Routhier EL, Patel R, Kline JB, Zhang J, Chao Q, Jacob S, Turchin H, Gibbs L, Phillips MD, Mudali S, Iacobuzio-Donahue C, Jaffee EM, Moreno M, Pastan I, Sass PM, Nicolaidis NC, Grasso L. Preclinical evaluation of MORAb-009, a chimeric antibody targeting tumor-associated mesothelin. *Cancer Immunol* 2007; 7: 20 [PMID: 18088084]
- 30 Li J, Li W, Huang K, Zhang Y, Kupfer G, Zhao Q. Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy for solid tumors: lessons learned and strategies for moving forward. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 22 [PMID: 29433552 DOI: 10.1186/s13045-018-0568-6]
- 31 Jiang N, Qiao G, Wang X, Morse MA, Gwin WR, Zhou L, Song Y, Zhao Y, Chen F, Zhou X, Huang L, Hobeika A, Yi X, Xia X, Guan Y, Song J, Ren J, Lyster HK. Dendritic Cell/Cytokine-Induced Killer Cell Immunotherapy Combined with S-1 in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: A Prospective Study. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5066-5073 [PMID: 28611200 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0492]
- 32 Le DT, Lutz E, Uram JN, Sugar EA, Onners B, Solt S, Zheng L, Diaz LA Jr, Donehower RC, Jaffee EM, Laheru DA. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother* 2013; 36: 382-389 [PMID: 23924790 DOI: 10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2]
- 33 Chung V, Kos FJ, Hardwick N, Yuan Y, Chao J, Li D, Waisman J, Li M, Zurcher K, Frankel P, Diamond DJ. Evaluation of safety and efficacy of p53MVA vaccine combined with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers. *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 363-372 [PMID: 30094792 DOI: 10.1007/s12094-018-1932-2]
- 34 Tsujikawa T, Crocenzi T, Durham JN, Sugar EA, Wu AA, Onners B, Nauroth JM, Anders RA, Fertig EJ, Laheru DA, Reiss K, Vonderheide RH, Ko AH, Tempero MA, Fisher GA, Considine M, Danilova L, Brockstedt DG, Coussens LM, Jaffee EM, Le DT. Evaluation of Cyclophosphamide/GVAX Pancreas Followed by Listeria-Mesothelin (CRS-207) with or without Nivolumab in Patients with Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3578-3588 [PMID: 32273276 DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-3978]
- 35 Hessmann E, Buchholz SM, Demir IE, Singh SK, Gress TM, Ellenrieder V, Neesse A. Microenvironmental Determinants of Pancreatic Cancer. *Physiol Rev* 2020; 100: 1707-1751 [PMID: 32297835 DOI: 10.1152/physrev.00042.2019]
- 36 Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17: 527-540 [PMID: 32398706 DOI: 10.1038/s41571-020-0363-5]
- 37 Park H, Lee Y, Lee H, Kim JW, Hwang JH, Kim J, Yoon YS, Han HS, Kim H. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317718403 [PMID: 29025374 DOI: 10.1177/1010428317718403]
- 38 Leinwand J, Miller G. Regulation and modulation of antitumor immunity in pancreatic cancer. *Nat Immunol* 2020; 21: 1152-1159 [PMID: 32807942 DOI: 10.1038/s41590-020-0761-y]
- 39 Salas-Benito D, Pérez-Gracia JL, Ponz-Sarvisé M, Rodríguez-Ruiz ME, Martínez-Forero I, Castañón E, López-Picazo JM, Sanmamed MF, Melero I. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discov* 2021; 11: 1353-1367 [PMID: 33712487 DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-20-1312]
- 40 Shevchenko I, Karakhanova S, Soltak S, Link J, Bayry J, Werner J, Umansky V, Bazhin AV. Low-dose gemcitabine depletes regulatory T cells and improves survival in the orthotopic Panc02 model of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2013; 133: 98-107 [PMID: 23233419 DOI: 10.1002/ijc.27990]
- 41 O'Hara MH, O'Reilly EM, Varadhachary G, Wolff RA, Wainberg ZA, Ko AH, Fisher G, Rahma O, Lyman JP, Cabanski CR, Mick R, Gherardini PF, Kitch LJ, Xu J, Samuel T, Karakunnel J, Fairchild J, Bucktrout S, LaVallee TM, Selinsky C, Till JE, Carpenter EL, Alario C, Byrne KT, Chen RO, Trifan OC, Dugan U, Horak C, Hubbard-Lucey VM, Wherry EJ, Ibrahim R, Vonderheide RH. CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab) and chemotherapy, with or without nivolumab, for the treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 118-131 [PMID: 33387490 DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30532-5]
- 42 Corrao G, Marvaso G, Ferrara R, Lo Russo G, Gugliandolo SG, Piperno G, Spaggiari L, De Marinis F, Orecchia R, Garassino MC, Jereczek-Fossa BA. Stereotactic radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: Combining immunotherapy and radiotherapy with a focus on liver metastases. *Lung Cancer* 2020; 142: 70-79 [PMID: 32120227 DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.02.017]
- 43 Philippou Y, Sjöberg HT, Murphy E, Alyacoubi S, Jones KI, Gordon-Weeks AN, Phyu S, Parkes EE, Gillies McKenna W, Lamb AD, Gileadi U, Cerundolo V, Scheiblin DA, Lockett SJ, Wink DA, Mills IG, Hamdy FC, Muschel RJ, Bryant RJ. Impacts of combining anti-PD-L1 immunotherapy and radiotherapy on the tumour immune microenvironment in a murine prostate cancer model. *Br J Cancer* 2020; 123: 1089-1100 [PMID: 32641865 DOI: 10.1038/s41416-020-0956-x]
- 44 Theelen WSME, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV, Bahce I, Niemeijer ALN, Chang JY, de Groot PM, Nguyen QN, Comeaux NI, Simon GR, Skoulidis F, Lin SH, He K, Patel R, Heymach J, Baas P, Welsh JW. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 467-475 [PMID: 33096027 DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X]
- 45 Theelen WS, de Jong MC, Baas P. Synergizing systemic responses by combining immunotherapy with radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: The potential of the abscopal effect. *Lung Cancer* 2020; 142: 106-113 [PMID: 32126451 DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.02.015]

- 46 Azad A, Yin Lim S, D'Costa Z, Jones K, Diana A, Sansom OJ, Kruger P, Liu S, McKenna WG, Dushek O, Muschel RJ, Fokas E. PD-L1 blockade enhances response of pancreatic ductal adenocarcinoma to radiotherapy. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 167-180 [PMID: 27932443 DOI: 10.15252/emmm.201606674]
- 47 Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung NK, Press OW. Radioimmunotherapy of human tumours. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 347-360 [PMID: 25998714 DOI: 10.1038/nrc3925]
- 48 Yoshii Y, Matsumoto H, Yoshimoto M, Oe Y, Zhang MR, Nagatsu K, Sugyo A, Tsuji AB, Higashi T. ⁶⁴Cu-Intraperitoneal Radioimmunotherapy: A Novel Approach for Adjuvant Treatment in a Clinically Relevant Preclinical Model of Pancreatic Cancer. *J Nucl Med* 2019; 60: 1437-1443 [PMID: 30850497 DOI: 10.2967/jnumed.118.225045]
- 49 Jin J, Zhao Q. Engineering nanoparticles to reprogram radiotherapy and immunotherapy: recent advances and future challenges. *J Nanobiotechnology* 2020; 18: 75 [PMID: 32408880 DOI: 10.1186/s12951-020-00629-y]
- 50 Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL, Rodríguez-Ruiz ME, Ponz-Sarvisé M, Castañón E, Melero I. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer* 2019; 120: 6-15 [PMID: 30413827 DOI: 10.1038/s41416-018-0328-y]
- 51 Zhou T, Damsky W, Weizman OE, McGeary MK, Hartmann KP, Rosen CE, Fischer S, Jackson R, Flavell RA, Wang J, Sanmamed MF, Bosenberg MW, Ring AM. IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy. *Nature* 2020; 583: 609-614 [PMID: 32581358 DOI: 10.1038/s41586-020-2422-6]

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 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用

彭全斌, 朱书渊, 汪望月

彭全斌, 朱书渊, 丽水市第二人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

汪望月, 浙江省人民医院消化内科 浙江省杭州市 310014

彭全斌, 主治医师, 研究方向为消化内科。

作者贡献分布: 彭全斌及朱书渊对此文所作贡献均等; 此课题由彭全斌, 朱书渊, 汪望月设计; 研究过程由彭全斌, 朱书渊, 汪望月操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由朱书渊提供; 数据分析由彭全斌及朱书渊完成; 本文写作由彭全斌及朱书渊完成。

通讯作者: 彭全斌, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区环城北路69号, 丽水市第二人民医院消化内科. fanfan967914@163.com

收稿日期: 2021-05-12

修回日期: 2021-06-03

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-10-28

Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis

Quan-Bin Peng, Shu-Yuan Zhu, Wang-Yue Wang

Quan-Bin Peng, Shu-Yuan Zhu, Department of Gastroenterology, Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Wang-Yue Wang, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Quan-Bin Peng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Second People's Hospital of Lishui, No. 69 Huancheng North Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. fanfan967914@163.com

Received: 2021-05-12

Revised: 2021-06-03

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-10-28

Abstract

BACKGROUND

Liver cancer stem cell-like cells (CSCs) have strong self-

renewal and tumorigenic capabilities, and play a key role in the progression of liver cirrhosis to liver cancer. We identified liver Axin2⁺CD90⁺ cells as CSCs in liver cirrhosis, and observed the effect of autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway during the progression of liver cirrhosis to liver cancer.

AIM

To determine the role of HGF/Met/JNK signaling pathway-mediated autophagy in the carcinogenesis of liver cirrhosis and the effect of c-Met inhibitor on this process.

METHODS

Eight non-cirrhotic surgical specimens were collected from patients with hepatic hemangioma. In September 2007, 18 alcohol-related and 30 chronic hepatitis B-related cirrhosis biopsy samples were collected in our hospital. These patients were followed until December 2015. Three surgical liver cancer samples from patients with alcohol-related cirrhosis, and eight liver cancer samples from patients with hepatitis B-related cirrhosis were collected by surgery. Eight-week-old male SD rats were injected intraperitoneally with 50 mg/kg diethylnitrosamine twice a week for 8 wk to establish a liver cirrhosis model. Western blot was used to detect tissue autophagy status, HGF levels, and changes in HGF/Met/JNK signaling pathway molecules in humans and rats. The c-Met inhibitor EMD1214063 was used to treat cirrhotic rats, evaluate cell proliferation and apoptosis, and assess changes in HGF/Met/JNK signaling pathway molecules.

RESULTS

Compared with normal liver tissue, the level of autophagy in cirrhosis was significantly increased ($P < 0.05$), while the decrease in autophagy was associated with the progression of cirrhosis to liver cancer. At the same time, the production of HGF in these abnormal samples was significantly increased. The liver cirrhosis tissue was first stratified according to autophagy status and HGF expression, and the levels of

p-Met, t-Met, and p-JNK were found to be significantly elevated in autophagy-enhanced Axin2-positive cells ($P < 0.05$). Cell proliferation was significantly reduced after 8 and 11 wk of treatment ($P < 0.05$), and TUNEL staining showed that the c-Met inhibitor EMD1214063 had no significant effect on hepatocyte apoptosis. Western blot analysis using whole liver lysates from control and EMD1214063 treated groups at weeks 8 and 11 showed that the levels of p-Met, p-JNK, and HGF were significantly reduced at both time points.

CONCLUSION

HGF/Met/JNK signaling pathway-mediated autophagy is involved in the carcinogenesis of cirrhosis, and c-Met inhibitors can play a therapeutic role in this process.

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

Key Words: HGF/Met/JNK signaling pathway; Autophagy; c-Met inhibitor; Cirrhosis

Citation: Peng QB, Zhu SY, Wang WY. Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1158-1166
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1158.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1158>

摘要

背景

肝癌干细胞样细胞(hepatocarcinoma stem cell-like cells, CSCs)具有较强的自我更新和肿瘤发生能力,在肝硬化进展至肝癌的进程发挥关键作用。我们将肝脏Axin2+CD90+细胞鉴定为肝硬化的CSCs,并观察了HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化进展至肝癌期间的作用。

目的

明确肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用。

方法

从肝血管瘤患者中共收集8例非肝硬化手术标本;2007-09,在本院收集了18例酒精相关,30例慢性乙型肝炎相关肝硬化活检样本。这些患者随访至2015-12。来自患者的3例外科肝癌样本与酒精相关的肝硬化,通过手术收集来自乙型肝炎相关肝硬化患者的8个肝癌样本。8 wk龄雄性SD大鼠每周两次腹腔内注射50 mg/kg二乙基亚硝胺持续8 wk建立肝硬化模型。Western-blotting检测人和大鼠进行的组织自噬状态、HGF的水平及HGF/Met/JNK信号途径分子的变化。采用c-Met抑制剂EMD1214063治疗肝硬化大鼠并评估细胞增殖和凋亡,同时评估HGF/Met/JNK信号途径分子的变化。

结果

相较于正常肝组织对照,肝硬化患者的自噬水平显著升高(全部 $P < 0.05$),而自噬水平的下降与肝硬化进展为肝癌有关;同时,这些肝硬化异常自噬样本中HGF的产生显著增加。肝硬化肝脏根据自噬状态和HGF表达首先分层后发现p-Met、t-Met及p-JNK水平在自噬增强的Axin2阳性细胞中显著升高(全部 $P < 0.05$)。治疗8 wk和11 wk后细胞增殖显著减少(全部 $P < 0.05$),而TUNEL染色的结果显示细胞的c-Met抑制剂EMD1214063对肝细胞的凋亡并无明显影响。在第8周和第11周使用来自对照和EMD1214063处理组的全肝裂解物的Western印迹分析显示p-Met、p-JNK及HGF在11 wk的大鼠中显著降低,而t-Met、p-JNK及HGF在8 wk的大鼠中显著降低。

结论

HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬参与到肝硬化癌变进程中,并且c-Met抑制剂能够在肝硬化进程中发挥治疗作用。

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

关键词: HGF/Met/JNK信号通路; 自噬; c-Met抑制剂; 肝硬化

核心提要: 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬参与到肝硬化癌变进程中,并且c-Met抑制剂能够在肝硬化进程中发挥治疗作用。

文献来源: 彭全斌, 朱书渊, 汪望月. HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(20): 1158-1166

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1158.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1158>

0 引言

肝硬化是由酒精性肝病和慢性肝炎等肝病引起的弥漫性的慢性肝损伤,若不及时治疗,可进一步发展为肝癌,这是慢性肝病的自然过程。目前对于肝硬化进展为肝癌的细胞和分子机制知之甚少。近年研究发现,肝癌干细胞样细胞(hepatocarcinoma stem cell-like cells, CSCs)具有较强的自我更新和肿瘤发生能力,在肝硬化进展至肝癌的进程发挥关键作用^[1]。研究显示^[2,3], Wnt/ β -catenin信号转导通路可能参与维持了正常干细胞的自我更新和祖细胞的增殖或分化,而Axin2作为靶基因,在信号级联反应中起负调节因子的作用。学者研究发现^[4], Wnt信号维持的肝Axin2+细胞具有自我更新的能力并发挥肝干细胞的作用,而若Axin2基因敲除或发生突变将促进或维

持肺癌^[5]、卵巢癌^[6]、骨肉瘤^[7]和肝癌^[8]中的癌症干细胞样特征. 因此, 我们推测肝脏Axin2+细胞可能作为肝硬化进展为肝癌过程中的肝脏CSCs的重要标志物.

自噬是细胞生长、发育、成熟和分化的重要生理过程, 在细胞处于应激状态时, 可产生细胞内营养、生长因子和能量, 以支持细胞存活, 若营养缺乏, 缺氧或缺血^[9]等应激状态持续存在, 可导致细胞的死亡. 研究发现^[10], 细胞自噬过程中所产生的细胞因子或生长因子可独立激活内源性信号刺激细胞增殖和增殖, 甚至促进细胞干性. 由于肝硬化、肝细胞纤维化等病理变化不断损伤肝细胞^[11], 可导致细胞的异常自噬. 因此, 自噬可能在肝硬化进展为肝癌过程中发挥重要作用.

研究表明^[12,13], 分化簇90(cluster of differentiation 90, CD90)被证实是肝脏CSCs更稳定的标志物. 因此, 在本研究中, 我们将肝脏Axin2+CD90+细胞鉴定为肝硬化的CSCs, 并观察了肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化进展至肝癌期间的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 从肝血管瘤患者中共收集8例非肝硬化手术标本和血样; 2007-09, 在本院收集了18例酒精相关, 30例慢性乙型肝炎相关肝硬化活检样本. 这些患者随访至2015-12. 来自患者的3例外科肝癌样本与酒精相关的肝硬化, 通过手术收集来自乙型肝炎相关肝硬化患者的8个肝癌样本. 这些组织样品立即用于随后的实验, 或者在活组织检查或手术切除后固定在多聚甲醛和石蜡包埋中. 根据世界卫生组织标准进行肝癌的组织病理学诊断. 排除纤维板层肝癌, 胆管癌和合并肝胆管癌. 本研究经医院伦理委员会批准. 从每位患者获得书面知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 动物模型: 为了建立肝硬化至肝癌进展的模型, 8 wk龄雄性Sprague Dawley大鼠每周两次腹腔内注射50 mg/kg二乙基亚硝胺(N0258-1G; 美国Sigma-Aldrich公司), 持续8 wk. 给大鼠喂食常规饮食4 wk. 对大鼠进行活组织检查以评估肝硬化和自噬状态的存在. 大鼠也接受c-Met抑制剂Tepotinib(EMD1214063, 15 mg/kg; Selleck), 每周两次通过腹腔内注射给药4 wk. 在适当的情况下, 将一组正常大鼠或具有媒介物注射的大鼠作为对照. 在最终处理后, 在另外8 wk和11 wk时间点的观察后杀死大鼠. 整个实验期为20 wk.

1.2.2 流式细胞术: 取小块肝组织(1 mm³)在超净台中采用2 mL无菌注射器的推动杆于10 cm培养皿中进行研磨后, 经过40 μm的滤网过滤后, PBS洗涤两遍后用于流式上机. 使用BD Accuri C6(美国BD Biosciences公司)通

过流式细胞术测定人Axin2+CD90+, Axin2+CD133+和Axin2+Epcam+细胞. 来自每种类型的人肝硬化肝脏的Axin2+和Axin2-细胞被分类并在体外进一步分析.

1.2.3 球囊细胞形成测定: 分选的人Axin2+CD90+, Axin2+CD90-和Axin2-CD90-细胞以1000个细胞/孔的密度在Dulbecco改良的Eagle培养基中培养/F12培养基(美国HyClone公司)补充2%B27(美国Invitrogen公司), 100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素, 20 ng/mL表皮生长因子和20 ng/mL碱性成纤维细胞生长因子(美国PeproTech公司)使用超低附着六孔板(美国Corning公司)2 wk. 每3 d将细胞暴露于新鲜培养基中. 计算形成的直径>75 μm的球体.

1.2.4 蛋白质印迹: 自噬标记物微管相关蛋白轻链(microtubule-associated protein light chain, LC3)-I/LC3-II和P62及肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)表达通过蛋白质印迹在上述分选的细胞和不同的人和大鼠肝脏样品中检测, 有或没有处理. 还进行蛋白质印迹以检测上述分选细胞Met和JNK的磷酸化.

1.2.5 免疫组化及细胞凋亡分析: 在最后一次处理后4 wk(最后一次二乙基亚硝胺注射后12 wk), 切割具有不同自噬状态和不同处理的4 μm厚的大鼠肝硬化肝脏横切面, 并进行TUNEL(中国南通碧云天生物技术研究所)和Ki-67(碧云天)染色.

统计学处理 样本量通过使用网站上的两个比例比较公式计算: <http://powerandsamplesize.com/Calculators/>. 所有数据均以mean±SD表示. 在用Bartlett检验证明方差同质性之后, 使用单向方差分析, 然后在适当的情况下使用Student-Newman-Keuls检验来评估统计学显著性. $P<0.05$ 的值被认为是统计学上显著的. 所有实验至少重复三次.

2 结果

2.1 肝硬化进展为肝癌与异常自噬有关 我们首先通过Western-blotting检测了不同肝硬化和进展为肝癌的肝硬化标本的自噬水平的变化, 结果如图1所示, 从图中可见, 相较于正常肝组织对照, 肝硬化患者的自噬水平显著升高(全部 $P<0.05$), 而自噬水平的下降与肝硬化进展为肝癌有关. 这些结果显示在肝硬化进展为肝癌期间, Axin2+细胞向Axin2+CD90+细胞的转变与异常自噬有关. Axin2/增强绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)+CD90+细胞存在于具有异常自噬的人肝硬化样本中, 其进一步发展成维持Axin2/EGFP+CD90+细胞的肝癌.

2.2 自噬依赖性HGF表达是肝硬化的参与者 我们进一步通过Western-blotting分析上述人肝硬化样本的HGF水平. 结果如图2所示, 根据肝硬化中的自噬状态首先对所

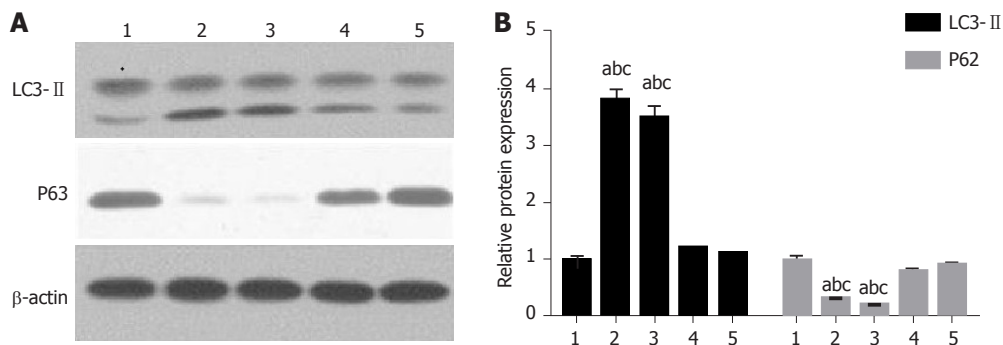


图 1 Western-blotting分析人肝硬化样本的自噬水平. A: 在肝硬化进展为肝癌期间自噬相关蛋白的蛋白表达条带图; B: 自噬相关蛋白表达量的柱形图. LC3-II: 微管相关蛋白轻链; 1: 正常肝组织; 2: 酒精性肝硬化肝组织; 3: 乙肝肝硬化肝组织; 4: 因酒精性肝硬化转化的肝细胞癌肝组织; 5: 因乙肝肝硬化转化的肝细胞癌肝组织. ^a*P*<0.05, 与正常对照组织比较; ^b*P*<0.05, 与因酒精性肝硬化转化的肝细胞癌肝组织比较; ^c*P*<0.05, 与因乙肝肝硬化转化的肝细胞癌肝组织比较.

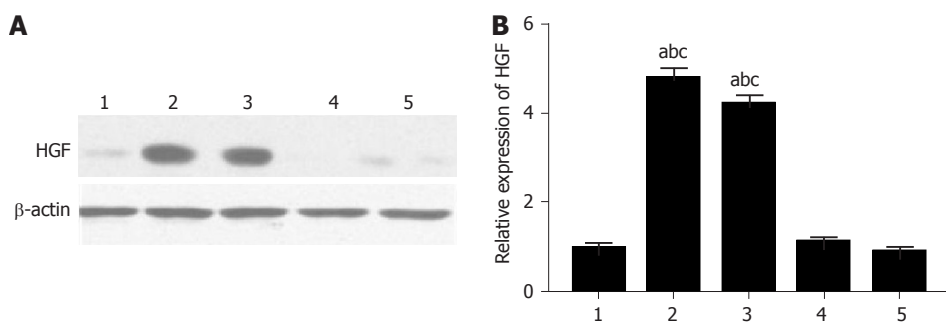


图 2 Western-blotting分析人肝硬化样本的HGF水平. HGF: 肝细胞生长因子. 1: 正常肝组织; 2: 酒精性肝硬化肝组织; 3: 乙肝肝硬化肝组织; 4: 因酒精性肝硬化转化的肝细胞癌肝组织; 5: 因乙肝肝硬化转化的肝细胞癌肝组织. ^a*P*<0.05, 与正常对照组织比较; ^b*P*<0.05, 与因酒精性肝硬化转化的肝细胞癌肝组织比较; ^c*P*<0.05, 与因乙肝肝硬化转化的肝细胞癌肝组织比较.

有样品进行分层, 发现肝硬化异常自噬样本中HGF的产生显著增加. 这些结果显示自噬依赖性HGF表达是肝硬化中产生Axin2+CD90+细胞所必需的.

2.3 自噬相关HGF/Met/JNK信号通路用于在肝硬化中将Axin2+细胞转变成Axin2+CD90+细胞. 我们通过Western-blotting分析不同种类人肝硬化样本的自噬相关的HGF/Met/JNK途径分子水平, 结果如图3所示, 从图中可见, Axin2-细胞和Axin2+细胞从不同类型的人肝硬化肝脏中分选, 所述肝硬化肝脏根据自噬状态和HGF表达首先分层后发现p-Met、t-Met及p-JNK在水平在自噬增强的Axin2阳性细胞中显著升高(全部*P*<0.05). 自噬相关的HGF/Met/JNK信号通路用于在肝硬化中将Axin2+细胞转变成Axin2+CD90+细胞.

2.4 c-Met抑制剂EMD1214063能够对肝硬化大鼠发挥治疗效应. 我们进一步建立大鼠肝硬化模型后, 采用c-Met抑制剂EMD1214063干预肝硬化大鼠, 结果如图4所示, Ki-67染色显示, 治疗8 wk和11 wk后细胞增殖显著减少(全部*P*<0.05), 而TUNEL染色的结果显示细胞的c-Met抑制剂EMD1214063对肝细胞的凋亡并无明显影响.

2.5 EMD1214063抑制肝硬化大鼠模型中的HGF/Met/JNK

信号传导. 我们采用Western印迹分析第8周和第11周肝硬化大鼠肝组织中HGF/Met/JNK信号通路的表达, 结果显示, p-Met、p-JNK及HGF在11 wk的大鼠中显著降低, 而t-Met、p-JNK及HGF在8 wk的大鼠中显著降低(图5).

3 讨论

肝硬化对肝癌的发生具有很高的风险. 在这项研究中, 我们通过确定肝硬化肝脏中肝脏CSC样细胞的起源, 提出了从肝硬化到肝癌的新进展. 我们发现肝Axin2/EGFP+CD90+细胞来源于Axin2/EGFP+细胞, 在具有异常自噬的人和 大鼠肝硬化肝脏中获得CSC特性, 并促成肝癌发生. 由于HGF表达的增加或减少, 肝硬化肝脏中自噬的诱导或抑制通过诱导或减少来自Axin2/EGFP+细胞的肝Axin2/EGFP+CD90+细胞的产生来促进或预防肝癌发生. 进一步的细胞学实验显示肝硬化中自噬依赖性HGF表达激活肝Axin2/EGFP+细胞中的Met/JNK信号传导, 导致向Axin2/EGFP+CD90+CSC样细胞的转变. HGF敲低或抑制肝硬化中Met/JNK传导的活化阻止了Axin2/EGFP+CD90+细胞的形成和进一步的肝癌发生. 我们的研究结果表明, 在肝硬化中CSCs产生的机制中, HGF/

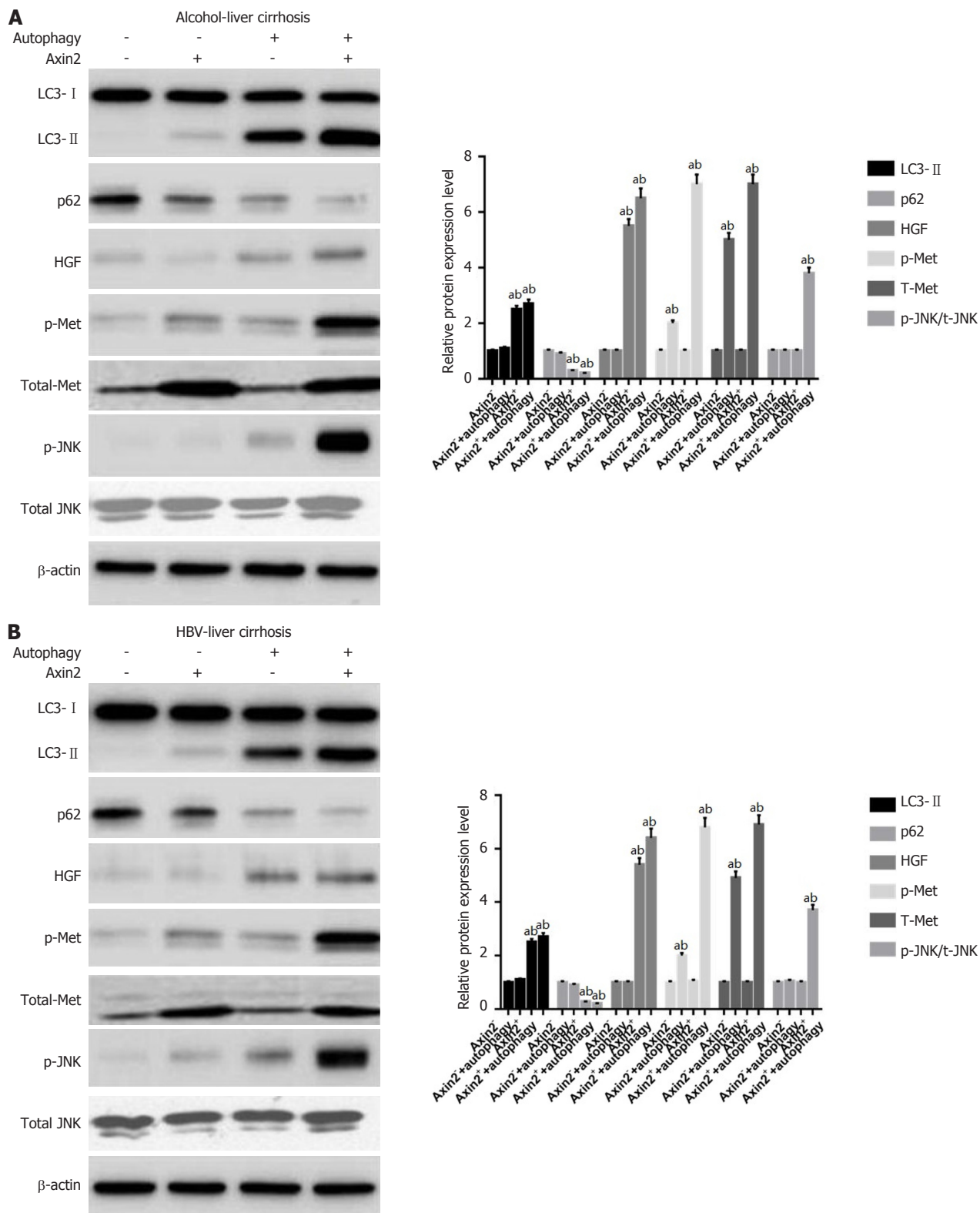


图 3 Western-blotting分析不同种类人肝硬化样本的自噬相关的HGF/Met/JNK途径分子水平。A: 酒精性肝硬化肝组织中自噬相关蛋白及HGF/Met/JNK信号途径相关蛋白的表达; B: 乙肝肝硬化肝组织中自噬相关蛋白及HGF/Met/JNK信号途径相关蛋白的表达; * $P < 0.05$, 与空白对照; [#] $P < 0.05$,与Axin2+自噬未激活细胞比较。HGF: 肝细胞生长因子。

Met/JNK的自噬依赖性激活在肝癌发生中起着至关重要的作用,破坏该过程可提供一种有希望的治疗方法来预防肝硬化进展为肝癌。

肝脏CSC是癌细胞的一小部分,表达干细胞相关转录因子Sox2和Oct4,具有自我更新,分化和肿瘤发生的强大能力^[1]。目前,肝脏CSCs起源的机制及其在肝癌发

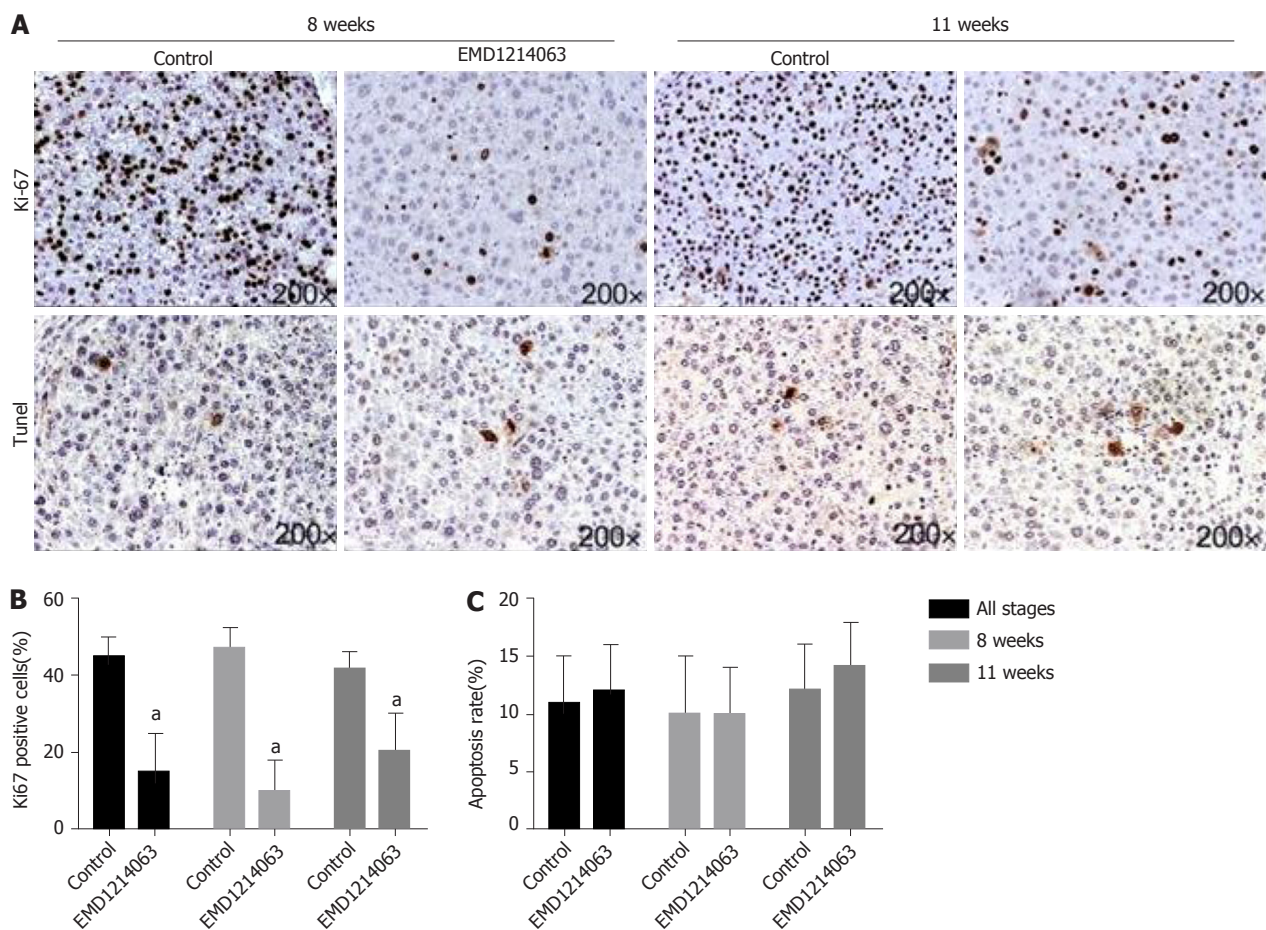


图 4 EMD1214063在肝硬化大鼠模型中治疗8 wk和11 wk后减少细胞增殖. A:肝组织的Ki-67染色及TUNEL染色图片; B: 肝组织Ki-67染色的阳性细胞计数图; C: TUNEL染色的细胞凋亡计数图. * $P < 0.05$ 与对照大鼠比较.

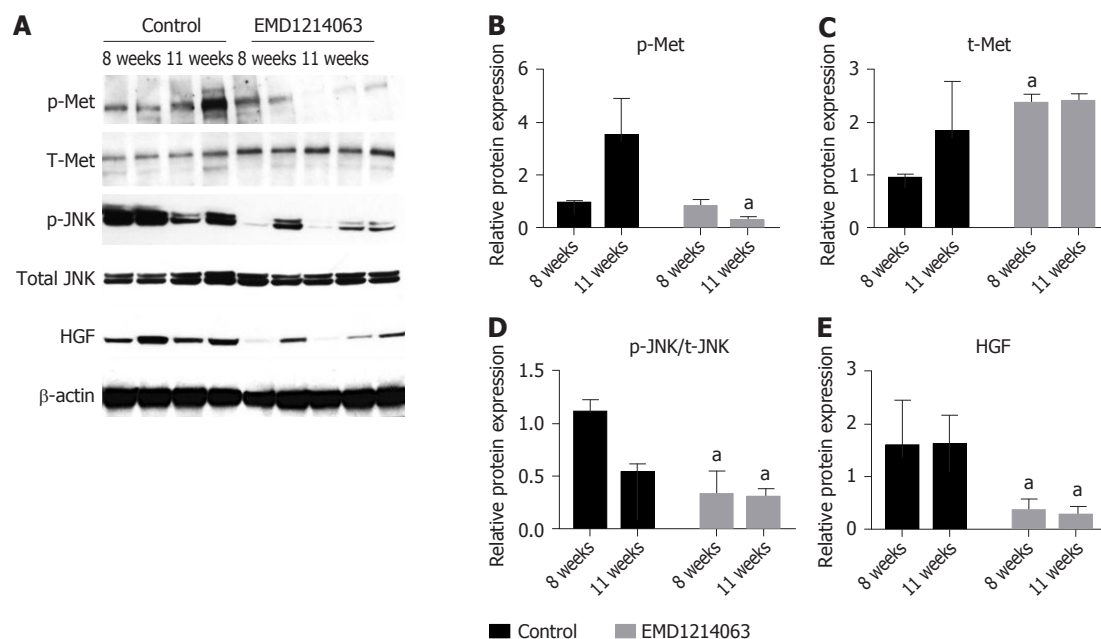


图 5 EMD1214063抑制肝硬化大鼠模型中的c-MET信号传导. A: 肝硬化大鼠肝组织c-MET信号传导途径相关蛋白的表达条带图; B: p-Met蛋白相对表达量的柱形图; C: t-Met蛋白相对表达量的柱形图; D: p-JNK及总JNK蛋白相对表达量的柱形图; E: HGF蛋白相对表达量的柱形图. HGF: 肝细胞生长因子; JNK: c-Jun氨基末端激酶. * $P < 0.05$ 与对照大鼠比较.

生中的作用尚不清楚. 理论上推测肝脏CSCs起源于正常干细胞^[13], 最近的一项研究表明, 肝脏Axin2+细胞可以自我更新以响应Wnt/ β -连环蛋白刺激^[4]. 在本研究中, 我们使用肝硬化分选肝细胞. 干性反应标记物Axin2, 以及充分记录的CSC标记物CD90, 其在肝脏CSC中显示稳定表达, 在不同细胞系中不变^[13]. 我们发现这些肝脏Axin2+CD90+细胞表达高水平的Sox2和Oct4并且能够在体外形成球体以及在体内产生肿瘤异种移植体. 此外, 与具有很少或没有Axin2+CD90+细胞的肝硬化肝脏相比, 具有高百分比的肝Axin2+CD90+细胞的肝硬化肝脏进展为肝癌. 此外, 这些Axin2+CD90+细胞也存在于肿瘤异种移植体和肝癌组织中, 其表现出CSC的不对称自我更新分裂性状^[4]. 除了从Axin2Cre获得的肝EGFP+CD90+细胞获得的类似结果之外: Rosa26EGFP具有EGFP标记的Axin2细胞的肝硬化大鼠肝脏, 减少大鼠肝硬化中EGFP+CD90+细胞数量的治疗显著阻止肝癌发生. 这些发现表明肝脏Axin2+CD90+细胞在肝硬化进展为肝癌期间承担CSC的责任.

目前的研究进一步证明肝硬化中Axin2+细胞产生的肝Axin2+CD90+细胞依赖于Met/JNK信号传导的激活. 以往的研究表明, JNK和STAT3信号传导对于平滑肌肉瘤的肿瘤发生, 胶质瘤干细胞的自我更新^[18]和非小细胞肺癌的CSC特性至关重要^[15]. 但是, 我们发现Met的活化作为上游受体酪氨酸激酶对于激活下游JNK信号传导并诱导Axin2/EGFP+细胞中的CD90表达至关重要. 通过药理学抑制剂抑制肝硬化中的Met/JNK信号传导能够减少分选的肝Axin2/EGFP+细胞向Axin2/EGFP+CD90+细胞的转变并预防肝癌发生. 尽管Wnt/ β -catenin信号在多种癌症中全面参与诱导和维持CSC表型^[16,17], 之前的研究发现 β -catenin在肝Axin2/EGFP+CD90-细胞和Axin2/EGFP+CD90+中均有显著表达. 来自肝硬化的细胞和 β -连环蛋白表达不受磷酸化Met的调节, 表明肝Axin2/EGFP+细胞向Axin2/EGFP+CD90+细胞转变不需要Wnt/ β -连环蛋白信号传导. 相反, Wnt/ β -连环蛋白信号传导是正常肝脏中肝脏Axin2+细胞自我更新所必需的^[4], 并且 β -连环蛋白在Axin2/EGFP-细胞中不表达, 但在Axin2/EGFP+细胞中表达, 仍然表现出一定程度Sox2和Oct4的表达和克隆性, 表明Wnt/ β -连环蛋白信号传导负责维持Axin2+细胞的正常干性特征, 并且Met/JNK信号传导负责Axin2/EGFP+CD90+细胞在肝脏中的肝硬化和致瘤性. 虽然Axin2的表观遗传失调会通过调节Wnt/ β -连环蛋白信号传导而影响CSC样性状, 但之前研究的数据也表明^[5,6], 在没有失调的情况下, Axin2/ β -catenin信号为其他信号提供了干细胞背景. 产生肝脏CSC. 此外, 除了在肝Axin2/EGFP-细胞中不存在Met磷酸化之外, 肝Axin2/

EGFP-细胞中的Met表达也显著低于Axin2/EGFP+细胞中的Met表达. 该发现表明, Met的充分表达可能是其磷酸化和下游JNK信号传导的激活的先决条件, 以诱导Axin2/EGFP+细胞向Axin2/EGFP+CD90+细胞的转变.

LC3被认为是自噬的标志, 其作为可溶性LC3- I 和脂质化LC3- II 存在. LC3- I 转化为LC3- II 并在自噬体与溶酶体融合后降解. 因此, LC3- II 是LC3的可靠标记, 并且LC3- II 的量与自噬体的数量相关, 其能够用于预测自噬活性^[18]. 之前Lee等人^[19]的研究显示LC3能够用于肝癌的预测. 另外, 自噬衔接蛋白p62能够用于识别泛素化蛋白聚集体, 并通过与LC3的结合将它们与自噬体联系起来, 而自噬体是选择性自噬过程中溶酶体降解所必需的载货过程. 有研究显示^[20]p62参与到肝癌的发生发展调控中.

HGF是Met磷酸化的配体. 我们的结果显示Met和下游JNK和STAT3都在来自肝硬化的Axin2/EGFP+细胞中被磷酸化, 具有显著的HGF表达. 通过shRNA干扰抑制肝硬化肝脏中HGF的表达, 有效抑制EGFP+细胞中的Met和JNK磷酸化, 消除其向EGFP+CD90+细胞的转变, 减少肝癌发生, 表明肝硬化肝脏中EGFP+CD90+CSCs的产生和肝癌的发生. HGF/Met/JNK依赖性方式. 肝脏Axin2/EGFP-和Axin2/EGFP+细胞中的 β -连环蛋白表达不受肝硬化中HGF表达的调节, 这进一步暗示HGF/Met/JNK信号传导是造成肿瘤发生过程中致瘤性的主要原因. Axin2+CD90+CSCs在肝硬化中的作用. 然而, 肝脏Axin2+/EGFP+细胞中HGF/Met/JNK信号传导的激活以及随后转变成Axin2+/EGFP+CD90+细胞依赖于肝硬化中的自噬. 由于病理改变, 肝硬化肝脏患有慢性营养不良损伤^[11], 导致自噬, 通过营养和生长因子的产生支持细胞存活对抗营养^[9]我们发现异常自噬的诱导来影响肝硬化肝脏^[21]. 自噬存在能够进一步诱导肝硬化肝脏中HGF的表达. 肝硬化中的自噬缺乏抑制了HGF表达, 然后未能激活Axin2+细胞中的Met/JNK信号传导. 最重要的自噬缺陷或干扰通过抑制HGF/Met/JNK信号通过抑制Axin2+CD90+CSCs的产生, 有效地预防肝硬化中的肝癌发生, 支持自噬诱导促进肿瘤性肝结节观点^[22].

4 结论

本研究存在一定的不足, 由于研究时间较短, 很难在短期内收集到大量的病例, 由于大部分患者均为手术切除病例, 部分活检病例在实验前均经患者及家属同意进行取样, 因此, 组织样本量是足够进行实验, 由于但样本数量较少, 可能会对实验结果造成偏倚, 在下一步的研究中我们将进一步扩大病例数进行研究.

总之, HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬参与到肝硬化癌变进程中, 并且c-Met抑制剂能够在肝硬化进

程中发挥治疗作用。

文章亮点

实验背景

肝硬化是由酒精性肝病和慢性肝炎等肝病引起的弥漫性的慢性肝损伤, 若不及时治疗, 可进一步发展为肝癌, 这是慢性肝病的自然过程。目前对于肝硬化进展为肝癌的细胞和分子机制知之甚少。

实验动机

自噬在肝硬化进展至肝癌的病理进程中发挥重要作用, 探求其具体发病机制, 为肝癌的防治提供新的靶点。

实验目标

观察肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化进展至肝癌期间的的作用, 旨在探求肝硬化进展至肝癌的发病机制。

实验方法

选择非肝硬化手术标本及酒精相关、慢性乙型肝炎相关肝硬化活检样本及外科肝癌样本, 同时, 运用二乙基亚硝胺建立大鼠肝硬化模型, 并运用EMD1214063干预。Western-blotting检测人和大鼠肝组织自噬状态、HGF的水平及HGF/Met/JNK信号途径分子的变化。评估大鼠肝组织中细胞增殖和凋亡。

实验结果

肝硬化肝脏根据自噬状态和HGF表达首先分层后发现p-Met、t-Met及p-JNK在水平在自噬增强的Axin2阳性细胞中显著升高(全部 $P < 0.05$)。p-Met、p-JNK及HGF在11 wk的大鼠中显著降低, 而t-Met、p-JNK及HGF在8 wk的大鼠中显著降低。

实验结论

HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬与肝硬化癌变进程密切相关, 且c-Met抑制剂能够在肝硬化进程中发挥治疗作用。

展望前景

HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬可能是肝硬化癌变进程中的重要机制, 并且c-Met抑制剂可能为防治肝硬化进展至肝癌提供了新的药物选择。

5 参考文献

1 覃艳春, 荣震, 蒋锐沅, 付彬, 洪晓华, 莫春梅. 中药复方制剂抑制CD133+肝癌干细胞增殖及干细胞转录因子的表达. 中国组织工程研究 2021; 1970-1977

2 全柳霞, 吴立然, 李晶. Axin2基因对肝癌细胞中Wnt/ β -catenin信号通路相关分子表达的调控及机制. 中国生物制品学杂志 2019; 5 [DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002606]

3 Lim X, Tan SH, Yu KL, Lim SB, Nusse R. Axin2 marks quiescent hair follicle bulge stem cells that are maintained by autocrine Wnt/ β -catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E1498-E1505 [PMID: 26903625 DOI: 10.1073/pnas.1601599113]

4 Wang B, Zhao L, Fish M, Logan CY, Nusse R. Self-renewing diploid Axin2(+) cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature* 2015; 524: 180-185 [PMID: 26245375 DOI: 10.1038/nature14863]

5 Fang L, Cai J, Chen B, Wu S, Li R, Xu X, Yang Y, Guan H, Zhu X, Zhang L, Yuan J, Wu J, Li M. Aberrantly expressed miR-582-3p maintains lung cancer stem cell-like traits by activating Wnt/ β -catenin signalling. *Nat Commun* 2015; 6: 8640 [PMID: 26468775 DOI: 10.1038/ncomms9640]

6 Wu G, Liu A, Zhu J, Lei F, Wu S, Zhang X, Ye L, Cao L, He S. MiR-1207 overexpression promotes cancer stem cell-like traits in ovarian cancer by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 28882-28894 [PMID: 26337084 DOI: 10.18632/oncotarget.4921]

7 Martins-Neves SR, Corver WE, Paiva-Oliveira DI, van den Akker BE, Briaire-de-Bruin IH, Bovée JV, Gomes CM, Cleton-Jansen AM. Osteosarcoma Stem Cells Have Active Wnt/ β -catenin and Overexpress SOX2 and KLF4. *J Cell Physiol* 2016; 231: 876-886 [PMID: 26332365 DOI: 10.1002/jcp.25179]

8 Chai S, Ng KY, Tong M, Lau EY, Lee TK, Chan KW, Yuan YF, Cheung TT, Cheung ST, Wang XQ, Wong N, Lo CM, Man K, Guan XY, Ma S. Octamer 4/microRNA-1246 signaling axis drives Wnt/ β -catenin activation in liver cancer stem cells. *Hepatology* 2016; 64: 2062-2076 [PMID: 27639189 DOI: 10.1002/hep.28821]

9 李岩, 杨大业, 张德巍. 长链非编码RNA MEG3对肝癌细胞增殖及自噬能力的影响. 现代肿瘤医学 2019; 27: 27-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.03.005]

10 Wang X, Sun W, Shen W, Xia M, Chen C, Xiang D, Ning B, Cui X, Li H, Li X, Ding J, Wang H. Long non-coding RNA DILC regulates liver cancer stem cells via IL-6/STAT3 axis. *J Hepatol* 2016; 64: 1283-1294 [PMID: 26812074 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.019]

11 凡畅, 吴芙蓉, 张家富, 姜辉. 细胞焦亡在肝纤维化发生发展中的作用. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 187-189

12 Zhang X, Jiang P, Shuai L, Chen K, Li Z, Zhang Y, Jiang Y, Li X. miR-589-5p inhibits MAP3K8 and suppresses CD90⁺ cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 176 [PMID: 27835990 DOI: 10.1186/s13046-016-0452-6]

13 Oikawa T. Cancer Stem cells and their cellular origins in primary liver and biliary tract cancers. *Hepatology* 2016; 64: 645-651 [PMID: 26849406 DOI: 10.1002/hep.28485]

14 彭榆翀. 肝癌干细胞分离、培养及PI3K/AKT信号通路对肝癌细胞系MHCC-97H中CD90+干细胞的影响. 广西医科大学 2019

15 Kitanaka C, Sato A, Okada M. JNK Signaling in the Control of the Tumor-Initiating Capacity Associated with Cancer Stem Cells. *Genes Cancer* 2013; 4: 388-396 [PMID: 24349636 DOI: 10.1177/1947601912474892]

16 Song W, Ma Y, Wang J, Brantley-Sieders D, Chen J. JNK signaling mediates EPHA2-dependent tumor cell proliferation, motility, and cancer stem cell-like properties in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 2444-2454 [PMID: 24607842 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2136]

17 Gong L, Song J, Lin X, Wei F, Zhou C, Wang Z, Zhu J, Wu S, Chen Y, Liang J, Fu X, Lu J, Zhong C, Song L. Serine-arginine protein kinase 1 promotes a cancer stem cell-like phenotype through activation of Wnt/ β -catenin signalling in NSCLC. *J Pathol* 2016; 240: 184-196 [PMID: 27391422 DOI: 10.1002/path.4767]

18 Li S, Tan HY, Wang N, Cheung F, Hong M, Feng Y. The Potential

and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 8394818 [PMID: 29507653 DOI: 10.1155/2018/8394818]

19 Lee YJ, Hah YJ, Kang YN, Kang KJ, Hwang JS, Chung WJ, Cho KB, Park KS, Kim ES, Seo HY, Kim MK, Park KG, Jang BK. The autophagy-related marker LC3 can predict prognosis in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e81540 [PMID: 24282606 DOI: 10.1371/journal.pone.0081540]

20 Manley S, Williams JA, Ding WX. Role of p62/SQSTM1 in liver physiology and pathogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2013; 238: 525-538 [PMID: 23856904 DOI: 10.1177/1535370213489446]

21 Bourdeau V, Ferbeyre G. CDK4-CDK6 inhibitors induce autophagy-mediated degradation of DNMT1 and facilitate the senescence antitumor response. *Autophagy* 2016; 12: 1965-1966 [PMID: 27532423 DOI: 10.1080/15548627.2016.1214779]

22 Kowalik MA, Perra A, Ledda-Columbano GM, Ippolito G, Piacentini M, Columbano A, Falasca L. Induction of autophagy promotes the growth of early preneoplastic rat liver nodules. *Oncotarget* 2016; 7: 5788-5799 [PMID: 26735341 DOI: 10.18632/oncotarget.6810]

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》正文要求

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

L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用

叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉

叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 天津市第三中心医院消化(肝病)科, 天津市肝胆研究所, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

吕蓉, 天津市第三中心医院放射科 天津市 300170

叶青, 副主任医师, 主要从事慢性肝病的临床及基础研究.

作者贡献分布: 叶青与蔡均均对此文所作贡献均等; 此课题由叶青、蔡均均设计; 随访由叶青、闫俊卿完成; 数据录入由叶青、蔡均均、闫俊卿及吕蓉完成; 数据分析由蔡均均完成; 本论文写作由叶青完成.

通讯作者: 叶青, 副主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化(肝病)科, 天津市肝胆研究所, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市人工细胞工程技术研究中心. yeqing022@163.com

收稿日期: 2021-06-24

修回日期: 2021-07-08

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis

Qing Ye, Jun-Jun Cai, Jun-Qing Yan, Rong Lv

Qing Ye, Jun-Jun Cai, Jun-Qing Yan, Department of Hepatology, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Artificial Cell Engineering Technology Research Center, Tianjin 300170, China

Rong Lv, Radiology Department, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Qing Ye, Deputy Chief Physician, Department of Hepatology, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Artificial Cell Engineering Technology Research Center, No. 83, Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. yeqing022@163.com

Received: 2021-06-24

Revised: 2021-07-08

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

BACKGROUND

Sarcopenia has received widespread attention in patients with end-stage liver disease since it is an independent risk factor for death and is closely related to the prognosis of the patients. However, there is still a lack of unified detection methods and diagnostic criteria for sarcopenia.

AIM

To evaluate the relationship between the third lumbar psoas muscle index (L3-PMI) and clinical indicators in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) associated with hepatitis B cirrhosis and its role in prognostic evaluation.

METHODS

A retrospective study was performed on 140 patients who were hospitalized at the Department of Hepatology, Tianjin Third Central Hospital from January 2014 to December 2017, met the ACLF diagnostic criteria for hepatitis B cirrhosis, and had abdominal CT data. The same researcher manually tracked the level of the lower edge of the third lumbar vertebra on the CT images of the patient's abdomen, measured the maximum anteroposterior and transverse diameters of the psoas major on both sides, and calculated the psoas major index. The relationship of L3-PMI with clinical characteristics and prognosis was then analyzed.

RESULTS

The 140 patients were divided into a survival group with 102 cases and a death group with 38 cases according to their 90-d

survival status. The L3-PMI value of patients in the death group was $4.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, significantly lower than that of patients in the survival group ($5.94 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; $P < 0.001$). There was no statistical difference between the two groups in PLT, ALB, ALT, AST, SCr, or eGFR ($P > 0.05$). The WBC, INR, and MELD scores of the death group were significantly higher than those of the survival group, while the serum sodium was significantly lower than that of the survival group ($P < 0.05$). In addition, 33 ACLF patients with hepatic encephalopathy (HE) had an L3-PMI value of $5.17 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, which was significantly lower than that of 107 patients without HE ($P = 0.020$). Among all ACLF patients, there were 120 males and 20 females. The L3-PMI value of the male group ($5.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) was significantly higher than that of the female group ($4.03 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 0.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; $P < 0.05$). The ROC curve of L3-PMI for predicting death by gender was plotted. The area under the ROC curve for males was 0.726, the cut-off value was 5.02, and the sensitivity and specificity were 85% and 50%, respectively. The area under the ROC curve for females was 0.774, the cut-off value was 4.60, and the sensitivity and specificity were 50% and 100%, respectively.

CONCLUSION

L3-PMI has important clinical application value for evaluating the prognosis of ACLF patients related to hepatitis B liver cirrhosis.

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

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Sarcopenia; Psoas major index; Prognosis

Citation: Ye Q, Cai JJ, Yan JQ, Lv R. Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1167-1173
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1167.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1167>

摘要

背景

肌肉减少症是终末期肝病患者的独立危险因素,与患者的预后密切相关,因此受到广泛关注。但对于肌少症来说,目前还缺乏统一的检测方法和诊断标准,临床应用受限。

目的

评估乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者的第三腰椎腰大肌指数(the third lumbar level psoas muscle index, L3-PMI)与临床指标的关系及其在预后评估中的作用。

方法

采用回顾性研究的方法,选取2014-01/2017-12在天津

市第三中心医院肝内科住院的符合乙肝肝硬化相关ACLF诊断标准且有腹部CT扫描资料的140例患者为研究对象。由同一名研究者在患者腹部CT图像上手动追踪第三腰椎下缘水平面,测量双侧腰大肌最大前后径和横径,计算腰大肌指数。分析患者的L3-PMI和临床特点及预后。

结果

将140例患者按90天生存情况分为生存组102例,死亡组38例。死亡组患者L3-PMI值 $4.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 较生存组患者 $5.94 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 显著降低($P < 0.001$);血小板(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转移酶(aspartate transaminase, AST)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)在两组之间无统计学差异, P 值均 > 0.05 ;死亡组患者白细胞(white blood cell, WBC)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)水平、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分显著高于生存组,而血清钠显著低于生存组(P 值均 < 0.05)。此外,ACLF患者中33例合并肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的患者L3-PMI值 $5.17 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 显著低于107例未合并HE的患者 $5.80 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.29 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ($P = 0.02$)。所有ACLF患者中男性120例,女性20例,其中男性组L3-PMI值 $5.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 显著高于女性组 $4.03 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 0.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ($P < 0.05$)。按性别分别绘制L3-PMI预测死亡的ROC曲线图,其中男性ROC曲线下面积0.726,截断值为5.02,敏感度为85%,特异度50%;女性ROC曲线下面积0.774,截断值为4.60,敏感度为50%,特异度100%。

结论

L3-PMI对于评估乙肝肝硬化相关ACLF患者的预后具有重要临床应用价值。

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

关键词: 慢加急性肝衰竭; 肌肉减少症; 腰大肌指数; 预后

核心提要: 肌肉减少症与终末期肝病患者的预后密切相关,但目前还缺乏统一的检测方法和诊断标准。第三腰椎腰大肌指数(the third lumbar level psoas muscle index, L3-PMI)测量简便客观,在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者中观察到有很好的指示作用,临床应用前景广阔。

文献来源: 叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉. L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(20): 1167-1173
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1167.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1167>

0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上发生的急性肝功能失代偿的临床综合征, 伴随多器官功能衰竭, 在短期内病死率高^[1-3]. 肌肉减少症被定义为慢性病患者的病理性肌肉丢失, 其在终末期肝病预后中的作用已被广泛接受^[4-6]. 目前已经提出了使用横断面成像诊断肌肉减少症的不同方法^[7-10], 大多数方法需要特殊软件, 相对耗时且难以在临床应用中实施^[9]. 近年来国际上用腰大肌指数(psoas muscle index, PMI)来评估肌肉减少症, 测量简便客观^[9]. 第三腰椎下缘水平测量腰大肌横截面积, 除以身高的平方, 即为第三腰椎腰大肌指数(the third lumbar level psoas muscle index, L3-PMI). 但目前我国还缺乏慢加急性肝衰竭患者L3-PMI的相关数据. 本研究调查了我院住院的乙肝肝硬化相关ACLF患者140例的L3-PMI, 以期评价L3-PMI对乙肝肝硬化相关ACLF患者预后的影响及临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2017-12在天津市第三中心医院肝病内科住院的符合ACLF诊断标准的乙肝肝硬化且有腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)资料的140例患者为研究对象. 其中男120例, 女20例, 平均年龄52.4岁. 将140例患者按90天生存情况分为生存组102例, 死亡组38例. 两组男女比例分别为88/14和32/6, 年龄分别为52.88±11.21和54.76±9.44.

慢加急性肝衰竭诊断标准符合2018年《肝衰竭诊治指南》^[3]中的诊断标准. 排除标准: (1)合并恶性肿瘤患者; (2)合并其他原因肝衰竭, 如酒精性肝病、自身免疫性肝病等; (3)年龄小于35岁或大于70岁; (4)没有腹部CT扫描资料的患者; (5)腰椎畸形、腰大肌外伤等无法测量腰大肌面积的患者.

本研究获得天津市第三中心医院伦理委员会审查通过, 所有纳入人员(本人或家属)均签署知情同意书.

1.2 方法 所有患者于入院当日清晨, 空腹状态下取静脉血送检肝、肾功能、电解质、凝血功能、血常规等血液学检测.

1.3 L3-PMI测量 由同一名研究者在患者腹部CT图像上手动追踪第三腰椎下缘水平面, 测量双侧腰大肌最大前后径和横径, 相乘即得到双侧腰大肌横截面积, 再除以患者身高的平方, 计算腰大肌指数L3-PMI(cm^2/m^2).

统计学处理 所有数据均采用SPSS 17.0软件(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)进行统计学分析. 先将各组数据进行正态分布检验, 正态分布计量资料以均数±标准差mean±SD表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布计量资料以中位数和四分位数间距Median(IQR)表示, 两组间

比较采用Mann-whitney U 检验. 计数资料采用数量及百分数表示. 计数资料的比较选用 χ^2 检验和Fisher's精确检验. 使用Kaplan-Meier法进行生存分析, 生存率比较采用log-rank检验. 应用ROC曲线评估L3-PMI预测患者90天病死率的能力. 双侧检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 乙肝肝硬化相关ACLF患者的临床指标(表1) 乙肝肝硬化相关ACLF患者140例按90天生存情况分为生存组102例, 死亡组38例, 两组年龄分别为52.88±11.21, 54.76±9.44, $P=0.068$; 两组性别无差异, $P=0.788$. 生存组患者的白细胞(white blood cell, WBC)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)水平、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分明显低于死亡组, 分别 $P=0.004$, $P=0.004$ 和 $P=0.033$; 而凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、血清钠(Na^+)和L3-PMI均高于死亡组, 分别 $P=0.007$ 、 $P<0.001$ 和 $P<0.001$. 生存组和死亡组两组间白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、血小板(platelet, PLT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, SCr)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)均无统计学差异.

2.2 L3-PMI预测死亡的ROC曲线图及生存曲线 乙肝肝硬化相关ACLF患者按照性别分组, 分别绘制L3-PMI预测死亡ROC曲线图. 其中男性120例, ROC曲线下面积0.726, 截断值为5.02 cm^2/m^2 , 敏感度为85%, 特异度为50%; 女性20例, ROC曲线下面积0.774, 截断值为4.60 cm^2/m^2 , 敏感度为50%, 特异度为100%. 根据男女L3-PMI的截断值, 绘制出男性及女性生存曲线图(图1). 根据不同性别的截断值分组所得出的临床指标差异见表2. 依据男性L3-PMI的截断值5.02 cm^2/m^2 分组, 发现男性中L3-PMI小于5.02 cm^2/m^2 的患者29例, 其死亡率达到55.17%, 其WBC、ALB、ALT、BUN、Na、PTA、INR、MELD评分与L3-PMI大于5.02 cm^2/m^2 的患者有明显统计学差异, P 值均小于0.05; 依据女性L3-PMI的截断值4.60 cm^2/m^2 分组, 发现女性中L3-PMI小于4.60 cm^2/m^2 的患者13例, 其死亡率达到46.15%.

3 讨论

近年来, 越来越多的研究证实肌肉减少症与慢性肝病患者的预后密切相关, 是慢性肝病患者死亡的独立危险因素^[11]. 由于肝脏是营养物质的代谢中枢, 尤其终末期肝病患者, 其蛋白质摄入及代谢障碍, 肌肉减少是最常见的并发症, 也是最容易被忽视的并发症^[12,13]. 鉴于此,

表 1 乙肝肝硬化相关ACLF患者的人口学和临床指标

变量	生存组(n = 102)	死亡组(n = 38)	P值
年龄(岁)	52.88 ± 11.21	54.76 ± 9.44	0.068
性别(男/女)	88/14	32/6	0.788
WBC(× 10 ⁹ /L)	7.10 ± 4.04	9.80 ± 6.64	0.004
PLT(× 10 ⁹ /L)	83.50(53.75–124.0)	81.50(34.75–135.75)	0.708
ALB(g/L)	29.19 ± 5.08	27.38 ± 29.70	0.052
ALT(U/L)	111.50(34.00–384.00)	57.00(34.50–316.50)	0.346
AST(U/L)	132.00(70.25–346.00)	124.00(65.25–373.43)	0.554
TBIL(μmol/L)	232.07 ± 130.14	220.83 ± 112.51	0.639
BUN(mmol/L)	4.95(4.03–7.40)	6.00(4.84–9.81)	0.061
SCr(μmol/L)	64.50(52.75–85.00)	62.00(53.75–88.75)	0.39
Na ⁺ (mmol/L)	134.41 ± 4.98	130.89 ± 5.74	<0.001
K ⁺ (mmol/L)	3.82 ± 0.56	3.89 ± 0.75	0.578
PTA(%)	42.03 ± 12.15	35.45 ± 13.91	0.007
INR	1.89(1.67–2.33)	2.32(1.88–3.10)	0.004
eGFR(mL/min/1.73m ²)	113.42 ± 46.14	104.44 ± 42.35	0.297
MELD评分	20.72 ± 5.63	23.23 ± 7.32	0.033
L3-PMI(cm ² /m ²)	5.94 ± 1.24	4.89 ± 1.42	<0.001

ACLF: 慢加急性肝衰竭; WBC: 白细胞; PLT: 血小板; ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸转移酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; SCr: 血肌酐; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; eGFR: 肾小球滤过率; MELD: 终末期肝病模型; L3-PMI: 第三腰椎腰大肌指数.

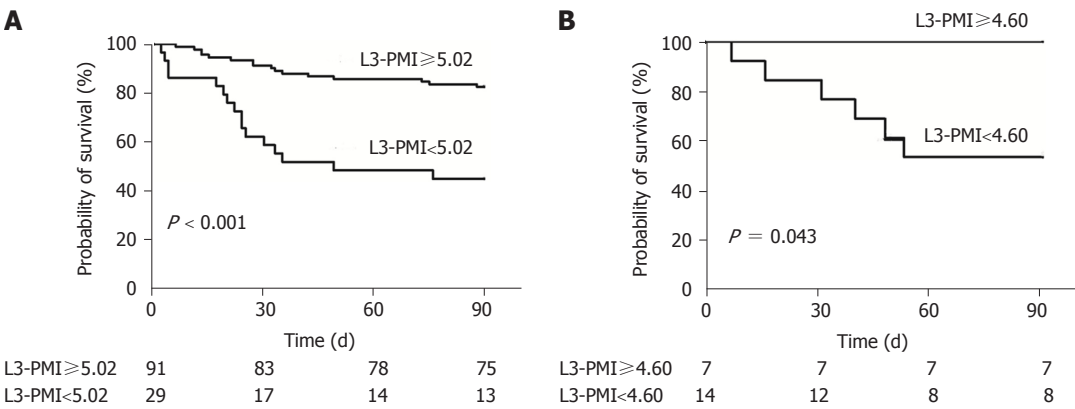


图 1 根据L3-PMI值绘制的ACLF患者生存曲线图. A: 男性; B: 女性. L3-PMI: 第三腰椎腰大肌指数; ACLF: 慢加急性肝衰竭.

2016年, 国际上已把肌肉减少症明确为一种疾病, 并且授予了特定ICD-10编码^[14], 这为推动肌肉减少症的诊断和治疗奠定了基础.

对于慢加急性肝衰竭患者来说, 在慢性肝病的基础上, 由于各种诱因出现了急性肝功能的失代偿^[2,15], 这种诱因可能是上消化道出血、腹腔感染等. 而随之继发而来的全身炎症反应会引起骨骼肌的分解代谢反应, 导致过度的能量消耗并最终加重肌肉减少症^[16]. 在我们的队列中, 白细胞计数(全身炎症的替代指标)在肌肉减少症患者中显着升高, 进一步强调了全身炎症与肌肉减少症和ACLF的进展密切相关. ACLF发展的发病机制中也包括全身炎症^[17]. 由此可见, 肌肉减少症可能是潜在慢性

全身炎症的临床表现, 这可能是促进ACLF的进展因素.

此外, 合并肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的33例患者的L3-PMI值显著低于未合并HE的患者107例($P = 0.020$). 最近的研究报道了肝硬化中肌肉减少症和HE之间的关联^[18,19], 实际上这两种并发症通常会影晌终末期肝病患者的预后, 并且可能发挥协同作用. 高氨血症本身会通过上调肌肉生长抑制素的产生而减少肌肉蛋白合成^[20]. 但本研究中合并HE和未合并HE两组中男女比例存在差异($P = 0.008$), 对于L3-PMI可能会照成潜在的性别差异影响, 需要进一步扩大样本量来平衡性别差异.

尽管对肌肉减少症的研究越来越多, 但对于肌少症目前还缺乏统一的检测方法和诊断标准. 几种成像

表 2 依据男女性别不同截断值估算肌肉减少症

变量	男性组(<i>n</i> = 120)			女性组(<i>n</i> = 20)		
	L3-PMI < 5.02 cm ² /m ² (<i>n</i> = 29)	L3-PMI ≥ 5.02 cm ² /m ² (<i>n</i> = 91)	<i>P</i> 值	L3-PMI < 4.60 cm ² /m ² (<i>n</i> = 13)	L3-PMI ≥ 4.60 cm ² /m ² (<i>n</i> = 7)	<i>P</i> 值
年龄	53.17 ± 8.68	51.25 ± 10.70	0.382	57.62 ± 12.27	46.86 ± 15.36	0.057
WBC(× 10 ⁹ /L)	10.03 ± 6.73	7.46 ± 4.20	0.016	6.84 ± 5.56	5.42 ± 3.00	0.542
PLT(× 10 ⁹ /L)	71.00(53.00–173.50)	85.00(53.00–124.00)	0.465	81.00(37.50–125.50)	98.00(23.00–131.00)	0.837
ALB(g/L)	26.68 ± 4.49	29.47 ± 4.22	0.003	28.23 ± 7.02	27.94 ± 8.34	0.936
ALT(U/L)	46.50(29.25–121.00)	154.00(37.50–394.00)	0.001	208.00(34.00–376.25)	210.00(68.00–934.00)	0.288
AST(U/L)	93.00(43.00–164.00)	140.00(76.00–375.00)	0.279	173.00(75.50–434.00)	260.00(65.00–630.00)	0.500
TBIL(μmol/L)	218.84 ± 102.63	243.17 ± 131.35	0.364	190.21 ± 124.60	159.34 ± 110.67	0.590
BUN(mmol/L)	6.38(5.24–13.79)	5.03(4.05–7.09)	0.014	4.68 ± 6.83	3.44(3.03–7.29)	0.452
SCr(μmol/L)	64.00(50.50–117.00)	65.00(55.00–85.00)	0.169	55.00(46.00–83.50)	45.00(42.00–78.00)	0.533
Na(mmol/L)	130.48 ± 6.29	134.43 ± 4.35	<0.001	131.33 ± 7.55	137.16 ± 3.38	0.071
K(mmol/L)	3.94 ± 0.77	3.77 ± 0.58	0.205	3.96 ± 0.53	4.11 ± 0.39	0.516
PTA(%)	35.52 ± 11.62	42.18 ± 12.10	0.010	40.38 ± 15.74	34.57 ± 18.81	0.471
INR	2.25(1.91–2.99)	1.86(1.67–2.33)	0.018	1.99(1.65–2.72)	3.09(1.89–3.63)	0.290
MELD评分	23.56 ± 6.98	21.20 ± 5.02	0.048	18.87 ± 8.93	19.85 ± 9.43	0.820
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	109.59 ± 53.15	112.53 ± 42.30	0.760	103.66 ± 51.78	110.29 ± 41.43	0.774
L3-PMI(cm ² /m ²)	4.29 ± 0.62	6.45 ± 0.87	<0.001	3.60 ± 0.86	4.83 ± 0.29	0.002
死亡	16(55.17%)	16(17.58%)		6(46.15%)	0	

WBC: 白细胞; PLT: 血小板; ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸转移酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; SCr: 血肌酐; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; eGFR: 肾小球滤过率; MELD: 终末期肝病模型; L3-PMI: 第三腰椎腰大肌指数。

方式, 例如双能X射线吸收测定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), 超声检查(ultrasonography, US)、计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等使对慢性肝病患者进行肌肉评估成为可能^[9]。其中计算机断层扫描(CT)被认为可以作为检测骨骼肌肌肉质量的“金标准”, 具有准确、客观、可重复测定等优点^[9]。有报道, 第三腰椎水平骨骼肌质量指数(L3-SMI)可评估肌肉减少症^[21], 但是其测量方法比较复杂, 需要测量L3层面所有骨骼肌(包括腰大肌、竖脊肌、腰方肌、腹横肌、腹外斜肌和腹内斜肌)横截面积之和, 再除以身高的平方(cm²/m²), 而得到L3-SMI。需要用特殊软件进行测算, 同时SMI用于诊断肌肉量减少的界值尚未统一^[9]。而腰大肌指数(L3-PMI)因测量方法简便易行, 在评估肌肉含量中日益受到关注, 日本肝病学会发布了对于肝病患者肌肉减少症的诊疗指南^[12], 该指南推荐50岁以下男性L3-PMI截断值为6.36 cm²/m², 女性L3-PMI截断值为3.92 cm²/m²。本研究依据ROC曲线估算出的男女L3-PMI的截断值分别为5.02 cm²/m²和4.60 cm²/m²。目前对于ACLF患者的截断值亦没有统一的界值, 需要更多研究数据来提供依据。

本研究发现, 对于经典的MELD评分来说, 该评分为终末期肝病模型, 旨在对终末期肝病短期、中期死亡率进行有效的预测^[22]。死亡组的MELD评分明显低于

生存组($P = 0.033$), 同时其L3-PMI值($4.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)亦明显低于生存组($5.94 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) ($P < 0.001$); 因此, 在评估终末期肝病患者死亡风险时, L3-PMI可能是一个新的可供选择的指标。

越来越多的证据表明, 认识到肌肉减少症患者的年龄、性别差异非常重要^[4,9,23]。健康人群的老年人中, 肌肉含量快速逐年下降^[4,12]。本研究排除了70岁以上老年人, 入组标准控制在35-70岁之间。但由于样本量不足, 未能进行对年龄的进一步分层细化分析, 还需要在今后的研究中进一步探讨年龄和肌肉减少症的关系。相对于性别, 虽然L3-PMI用身高的平方对男女不同性别肌肉量可能存在的差异做了调整, 本研究发现女性的L3-PMI明显偏低, 这与既往研究的结果一致^[4]。我们的队列中的男女不同性别的截断值分别为5.02和4.60, 该结果将特定性别的肌肉减少症分类确定为死亡率的独立预测因子。

传统的应用人体测量学评估肌肉减少症的指标例如前臂肌围(mid-arm muscle circumference, MAMC)、握力等在临床中应用中会受到测量人员主观判断差异性、患者意识状态等诸多因素影响^[19]。而CT检查通常成为慢性肝病患者的常规检查手段, 评估肌肉减少无需额外费用, 且测量快速、客观且可重复, 因此应用L3-PMI评估肌肉减少症的方法具有简单性和便捷性, 临床应用前景广阔。

4 结论

综上所述, 本研究对于L3-PMI在乙肝相关慢加急性肝衰竭患者死亡风险方面的价值进行了探讨. 提示对于慢加急性肝衰竭患者来说, 早期识别肌肉减少症具有临床意义, 可以尽早进行营养干预, 以期改善预后, 延长生存期. 但本研究尚存在一定不足, 首先, 本研究为单中心的数据, 样本量相对不足, 需要对大型患者队列进行进一步的多中心研究; 其次, 本研究是回顾性研究, 缺少对于肌肉减少症的机制研究. 我们将在未来的研究中加以完善和加强.

文章亮点

实验背景

终末期肝病患者的营养问题日益受到关注, 肌肉减少症是其最突出的表现, 但目前国际国内还缺乏相应的诊断标准和检测方法.

实验动机

评估肌肉减少症与终末期肝病患者的关系, 寻求一种临床中简便易行的评估肌肉减少症的方法, 以期达到尽早诊断并干预, 延长患者生存期的目的.

实验目标

评估第三腰椎腰大肌指数(the third lumbar level psoas muscle index, L3-PMI)与乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者预后的关系, 探讨L3-PMI在临床中应用的价值.

实验方法

本研究回顾性地分析了乙肝肝硬化相关ACLF患者的L3-PMI值及其与临床指标和预后的关系.

实验结果

ACLF患者死亡组的L3-PMI值($4.89 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)较生存组($5.94 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)显著降低, $P < 0.001$; ACLF患者中33例合并肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的患者L3-PMI值 $5.17 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.49 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 显著低于未合并HE的患者 $5.80 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 1.29 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ($P = 0.020$). 按性别分别绘制L3-PMI预测死亡的ROC曲线图, 其中男性ROC曲线下面积0.726, 截断值为5.02, 敏感度为85%, 特异度50%; 女性ROC曲线下面积0.774, 截断值为4.60, 敏感度为50%, 特异度100%.

实验结论

L3-PMI用于识别肌肉减少症简便易行, 在评估乙肝肝硬

化相关ACLF患者的预后中有重要临床应用价值.

展望前景

本研究为回顾性观察研究, 且为单中心临床数据, 尚需进一步开展多中心、大样本和前瞻性研究, 并深入探讨ACLF患者合并肌肉减少症的机制.

5 参考文献

- Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep* 2021; 3: 100176 [PMID: 33205036 DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100176]
- Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, Saigal S, Saraf N, Soim AS, Devarbhavi H, Kim DJ, Dhiman RK, Duseja A, Taneja S, Eapen CE, Goel A, Ning Q, Chen T, Ma K, Duan Z, Yu C, Treeprasertsuk S, Hamid SS, Butt AS, Jafri W, Shukla A, Saraswat V, Tan SS, Sood A, Midha V, Goyal O, Ghazinyan H, Arora A, Hu J, Sahu M, Rao PN, Lee GH, Lim SG, Lesmana LA, Lesmana CR, Shah S, Prasad VGM, Payawal DA, Abbas Z, Dokmeci AK, Sollano JD, Carpio G, Shrestha A, Lau GK, Fazal Karim M, Shiha G, Gani R, Kalista KF, Yuen MF, Alam S, Khanna R, Sood V, Lal BB, Pamecha V, Jindal A, Rajan V, Arora V, Yokosuka O, Niriella MA, Li H, Qi X, Tanaka A, Mochida S, Chaudhuri DR, Gane E, Win KM, Chen WT, Rela M, Kapoor D, Rastogi A, Kale P, Rastogi A, Sharma CB, Bajpai M, Singh V, Premkumar M, Maharashi S, Olithselvan A, Philips CA, Srivastava A, Yachha SK, Wani ZA, Thapa BR, Saraya A, Shalimar, Kumar A, Wadhawan M, Gupta S, Madan K, Sakhuja P, Vij V, Sharma BC, Garg H, Garg V, Kalal C, Anand L, Vyas T, Mathur RP, Kumar G, Jain P, Pasupuleti SSR, Chawla YK, Chowdhury A, Alam S, Song DS, Yang JM, Yoon EL; APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019; 13: 353-390 [PMID: 31172417 DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 38-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007]
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16-31 [PMID: 30312372 DOI: 10.1093/ageing/afy169]
- Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, Dajani K, Bhargava R, Gilmour SM, Mager DR. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl* 2019; 25: 1422-1438 [PMID: 31242345 DOI: 10.1002/lt.25591]
- Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* 2019; 54: 845-859 [PMID: 31392488 DOI: 10.1007/s00535-019-01605-6]
- Praktiknjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, Jansen C, Feist A, Chang J, Grimm J, Lehmann J, Strassburg CP, Abralde JG, Kukuk G, Trebicka J. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67: 1014-1026 [PMID: 29059469 DOI: 10.1002/hep.29602]
- Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A,

- Giannelli V, Lucidi C, Di Martino M, Catalano C, Merli M. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 328-334 [PMID: 25569567 DOI: 10.1097/MEG.000000000000274.]
- 9 Lee CM, Kang BK, Kim M. Radiologic Definition of Sarcopenia in Chronic Liver Disease. *Life (Basel)* 2021; 11 [PMID: 33504046 DOI: 10.3390/life11020086.]
- 10 Park J, Gil JR, Shin Y, Won SE, Huh J, You MW, Park HJ, Sung YS, Kim KW. Reliable and robust method for abdominal muscle mass quantification using CT/MRI: An explorative study in healthy subjects. *PLoS One* 2019; 14: e0222042 [PMID: 31536542 DOI: 10.1371/journal.pone.0222042]
- 11 Hou L, Deng Y, Wu H, Xu X, Lin L, Cui B, Zhao T, Fan X, Mao L, Hou J, Sun H, Wang B, Sun C. Low psoas muscle index associates with long-term mortality in cirrhosis: construction of a nomogram. *Ann Transl Med* 2020; 8: 358 [PMID: 32355802 DOI: 10.21037/atm.2020.02.49]
- 12 Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 2016; 46: 951-963 [PMID: 27481650 DOI: 10.1111/hepr.12774]
- 13 Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38: 485-521 [PMID: 30712783 DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022]
- 14 Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 512-514 [PMID: 27891296 DOI: 10.1002/jcsm.12147]
- 15 Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020; 382: 2137-2145 [PMID: 32459924 DOI: 10.1056/NEJMra1914900]
- 16 Pérez-Baos S, Prieto-Potin I, Román-Blas JA, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. *Front Physiol* 2018; 9: 409 [PMID: 29740336 DOI: 10.3389/fphys.2018.00409]
- 17 Laleman W, Claria J, Van der Merwe S, Moreau R, Trebicka J. Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 1027152 [PMID: 30155448 DOI: 10.1155/2018/1027152]
- 18 Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 125-130 [PMID: 30765945 DOI: 10.1016/j.jceh.2018.04.007]
- 19 Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7: 340-357 [PMID: 29234200 DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.001]
- 20 Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, Narayanan A, Wehl CC, Ching JK, Eghtesad B, Singh K, Fu X, Dubyak G, McDonald C, Almasan A, Hazen SL, Naga Prasad SV, Dasarathy S. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E983-E993 [PMID: 22895779 DOI: 10.1152/ajpendo.00183.2012]
- 21 Ebadi M, Wang CW, Lai JC, Dasarathy S, Kappus MR, Dunn MA, Carey EJ, Montano-Loza AJ; From the Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation (FLEXIT) Consortium. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 1053-1062 [PMID: 30269421 DOI: 10.1002/jcsm.12349]
- 22 Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805 [PMID: 17326206 DOI: 10.1002/hep.21563]
- 23 Anderson LJ, Liu H, Garcia JM. Sex Differences in Muscle Wasting. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1043: 153-197 [PMID: 29224095 DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析

金曜, 杨帆, 徐继宗, 张弦

金曜, 杨帆, 张弦, 华中科技大学医院普外科 湖北省武汉市 430000

徐继宗, 宜昌市第二人民医院普外科 湖北省宜昌市 443000

金曜, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 吴阶平医学基金会, No. 320.6750.2020-11-30.

作者贡献分布: 此课题由金曜、杨帆、徐继宗、张弦设计; 研究过程由金曜、杨帆、徐继宗、张弦操作完成; 数据分析由张弦、杨帆完成; 本论文写作由金曜、张弦完成.

通讯作者: 张弦, 副主任医师, 430000, 湖北省武汉市洪山区珞瑜路1037号, 华中科技大学医院普外科. 15827030243@163.com

收稿日期: 2021-08-04

修回日期: 2021-09-02

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy

Yao Jin, Fan Yang, Ji-Zong Xu, Xian Zhang

Yao Jin, Fan Yang, Xian Zhang, Department of General Surgery, Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Ji-Zong Xu, Department of General Surgery, The Second People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, Hubei Province, China

Supported by: Wu Jieping Medical Foundation, No. 320.6750.2020-11-30.

Corresponding author: Zhang Xian, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Hospital of Huazhong University of Science and Technology, No. 1037 Luoyu Road, Hongshan District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 15827030243@163.com

Received: 2021-08-04

Revised: 2021-09-02

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, with the continuous development of endoscopic technology, colonoscopic polypectomy has become the preferred method for the treatment of colorectal polyps. Its advantages of being minimally invasive, fast, safe, and cost-effective have been widely recognized in clinical practice. How to provide high quality medical services while effectively reducing medical costs, shorten the length of stay, and save medical resources is an urgent problem to be solved in the medical field.

AIM

To analyze the feasibility of the daytime surgery mode of painless colonoscopy polypectomy and to study its clinical value.

METHODS

A total of 2251 patients who underwent painless colonoscopy polypectomy at our hospital from March 2019 to May 2021 were selected. According to the patients' willing, 879 patients were divided into a daytime surgery group (observation group) and 1372 patients were divided into a routine inpatient non-daytime surgery group (control group). The clinical efficacy and prognosis of the two groups were compared and analyzed.

RESULTS

All patients in the two groups successfully completed colonoscopic polypectomy, and there were no readmission or death cases. There were no significant differences between the two groups in age, gender, number of polyps, operation time, postoperative complications, or number of readmissions within 30 d ($P > 0.05$). The average length of hospital stay in the observation group was (20.5 ± 3.2) h, and the total treatment cost (including outpatient examination

cost) was (2968.8 ± 677.2) yuan, both of which were significantly lower than those of the general hospitalized surgery patients in the same period. The satisfaction of the observation group was significantly higher than that of the control group ($t = 9.45, P < 0.05$). No abdominal infection, anesthesia accident, gastrointestinal bleeding, perforation, or other serious complications occurred in the two groups, and the pathological results after surgery showed that all patients had a benign disease. Both groups were followed for 30 d, and no one was readmitted due to postoperative complications.

CONCLUSION

Compared with common inpatient surgery, daytime colonoscopic polypectomy can significantly shorten the length of hospital stay and reduce the cost of hospitalization. On the premise of reasonable optimization of treatment path, choosing suitable patients with appropriate indications for daytime surgery is not only safe and feasible, but also has the advantages of reducing medical costs and effectively utilizing medical resources.

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

Key Words: Colonoscopy; Colonoscopic polypectomy; Daytime surgery; Clinical value

Citation: Jin Y, Yang F, Xu JZ, Zhang X. Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1174-1178

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1174.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1174>

摘要

背景

近年来,随着内镜技术的不断进展,结肠镜下肠息肉切除术已成为治疗结直肠息肉的首选方法,其微创、快捷、安全以及经济有效的优势已得到临床广泛认可。基层医院如何在医疗资源相对紧张的情况下,在提供优质医疗服务的同时有效降低医疗费用、缩短住院时间、节约医疗资源,是医疗界亟待解决的问题。

目的

分析无痛肠镜下息肉切除日间手术模式的可行性,研究其合理运用的临床价值。

方法

选取2019-03/2021-05在我院行无痛结肠镜下息肉切除术患者2251例,依患者意愿与内镜医生共同评估决定后分为日间手术组(观察组)879例和常规住院非日间手术组(对照组)1372例,对比分析两组的临床疗效及预后。

结果

两组患者均顺利完成结肠镜下息肉切除术,均无再入院及死亡病例。两组患者在年龄、性别、息肉数量、手术时间、术后并发症、30 d内再入院例数方面均无统计学差异($P > 0.05$)。观察组平均总住院时间(20.5 ± 3.2)小时,治疗总费用(含门诊检查费用)(2968.8 ± 677.2)元,均明显低于同期普通住院手术患者($P < 0.05$),观察组满意度较对照组明显提高($t = 9.45, P < 0.05$)。两组患者均无出现腹腔感染、麻醉意外、消化道出血、穿孔等严重并发症发生,术后5 d病理结果显示均为良性。两组均随访30 d,无一例因术后并发症再次入院。

结论

结肠镜下息肉切除日间手术较普通住院手术相比,可以显著缩短患者住院时间、降低住院费用。在合理优化治疗路径的前提下,选择符合适应症的合适患者进行日间手术,不仅安全可行,还具备降低医疗成本、有效利用医疗资源的优势。

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

关键词: 结肠镜; 肠息肉切除; 日间手术; 临床价值

核心提要: 结肠镜下肠息肉切除术已成为治疗结直肠息肉的首选方法,其微创、快捷、安全以及经济有效的优势已被临床广泛认可。日间手术是指手术患者在24 h之内完成入院、手术、术后治疗及出院流程,是规范住院流程、减少医疗费用、提高患者满意度的快速手术模式。基层医院如何将日间手术模式应用于结肠镜下肠息肉切除是目前的发展趋势。

文献来源: 金耀, 杨帆, 徐继宗, 张弦. 结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(20): 1174-1178

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1174.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1174>

0 引言

结直肠息肉是消化系统常见的疾病之一,其发病率呈逐年上升趋势,肠镜下早期发现并切除息肉手术操作简单、风险较小,可同质化、规范化批量进行,是防治肠癌的关键^[1]。日间手术最早在国外兴起,现已成为欧美国家的主要手术模式,随着诊疗技术的进步,我国开展日间手术的病种也越来越多^[2]。但因手术操作具有一定的侵入性,基层医院部分医师担心可能伴随的消化道穿孔、出血、腹痛等并发症及麻醉风险不愿进入日间手术模式^[3]。因此,评估日间手术模式在内镜下息肉切除术中应用的临床价值,以及规范诊疗路径、优化手术流程

成为治疗的关键. 我们选取2019-03/2020-12在我院行无痛结肠镜下息肉切除术患者2251例, 分为日间手术组(观察组)879例和常规住院非日间手术组(对照组)1372例, 对比分析两组的临床疗效及预后, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03/2020-12在我院行无痛肠镜下黏膜切除术患者2251例, 征得患者及家属同意后, 依患者意愿与内镜医生共同评估决定分为日间手术组(观察组)879例和常规住院非日间手术组(对照组)1372例, 年龄24-75岁, 男1240例, 女1011例, 平均年龄(57.8±18.6)岁. 两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$).

纳入标准: (1)诊断为结直肠息肉并在无痛麻醉下行内镜下息肉切除术者; (2)息肉数量 ≥ 5 , 且 ≤ 10 个者; (3)肠道无梗阻且能顺利完成肠道清洁准备者; (4)自愿纳入研究并签署同意书者. 排除标准: (1)既往有严重的心脑血管、肺部疾病者; (2)不能耐受静脉麻醉者或拒绝麻醉者; (3)长期口服抗凝药物未提前停药或凝血功能异常者; (4)既往有肠道手术病史者; (5)息肉为可疑恶性者.

1.2 方法

1.2.1 日间手术组(观察组)流程: 按照日间手术定义, 将24 h内完成入院、手术及出院的手术定义为日间手术. 患者至于门诊就诊后至日间病房预约手术时间, 病房专职护士术前3 d电话通知患者门诊就诊, 评估患者一般情况、既往病史, 预约并完成心电图、CT、血常规、肝肾功能、凝血相等相关检查. 完善术前检查后, 专科门诊联合麻醉科进行术前评估(有无手术及麻醉禁忌症), 符合手术标准者确认日间病房床位和手术时间. 术前1 d晚及术前清晨5 h各予1500 mL温水冲服复方聚乙二醇2盒后完成肠道准备. 手术当天上午8 h办理入院手续, 术前告知手术风险并签署手术相关同意书. 术后予禁食水12-24 h、补液对症治疗, 观察一晚后如无特殊于次日上午出院, 交代出院后注意事项及后续随访计划, 定期回访追踪.

1.2.2 非日间手术组(对照组)流程: 患者于门诊就诊开住院证后常规入院, 预约并完善相关检查(与观察组同), 无手术禁忌者安排手术时间, 术后禁食24-48 h, 术后常规禁食、补液对症治疗, 如无手术并发症则于术后2-3 d出院, 出院时交代注意事项, 定期回访.

两组患者均由同一组内镜医生使用日本富士能电子肠镜(Fujinon EG-250WM5)检查治疗, 无痛肠镜在心电监护及吸氧下予丙泊酚静脉缓慢推注. 出院标准: 患者神志清楚, 生命体征平稳, 无腹痛、腹胀、出血等严重并发症.

观察指标: 统计两种手术模式下患者的一般资料、肠道清洁度、手术时间、住院时间、术后并发症、治

疗总费用、30 d内再入院率及患者总满意度. 满意度调查采用本院自制问卷表由患者匿名填写, 总分100分.

统计学处理 所有数据均采用SPSS 24.0软件统计. 计量资料采用mean±SD表示, 如为非正态分布采用非参数检验比较组间差异, 如为正态分布则采用 t 检验. 计数资料用个案数表示, 组间差异采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为具有相关性.

2 结果

两组患者手术均顺利完成, 一般资料(年龄、性别、息肉数量)、肠道清洁度(按照波士顿评分标准: 总分0-9)、手术时间、术后并发症(腹腔感染、麻醉意外、消化道出血、穿孔)、30 d内再入院例数对比均无统计学差异($P>0.05$). 观察组879例患者均于入院24 h内出院, 平均住院时间(20.5±3.2)小时, 治疗总费用(含门诊检查费用)(2968.8±677.2)元, 满意度(97.8±1.5)分; 对照组平均住院时间(56.2±7.8)小时, 治疗总费用(含门诊检查费用)(4122.4±859.5)元, 满意度(92.5±4.1)分. 观察组较对照组平均住院时间及治疗总费用显著降低($P<0.05$), 满意度明显升高($P<0.05$).

两组患者均无出现腹腔感染、麻醉意外、消化道出血、穿孔等严重并发症发生, 术后5 d病理结果显示均为良性. 两组均随访30 d, 无一例因术后并发症再次入院(表1).

3 讨论

日间手术是近年来逐渐兴起的一种有别于传统门诊或住院形式的全新诊疗模式, 其特点是患者当天入院、当天手术、术后24 h内出院^[4], 具有提高医疗资源使用效率、降低医疗费用、缩短住院时间的优势, 在临床上应用越来越广^[5]. 结直肠息肉是消化系统最常见的疾病之一, 其发病率随年龄增长逐渐升高, 且有85%的腺瘤性息肉可恶变成为结直肠癌^[6]. 因此, 一旦发现早期肠镜下切除是最佳方案. 但是, 在基层医院部分临床医生观念守旧, 担心日间手术模式下因住院时间缩短而导致出血、穿孔及麻醉意外等并发症及漏诊率升高^[7]. 因此, 我院自成立日间病房以来, 对日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除的安全性及可行性进行探索, 并取得一定进展.

在研究中, 我们发现日间手术模式具有常规住院或门诊治疗不具备的优势, 与传统的住院模式相比, 日间手术在显著降低治疗费用的同时, 保证了手术的安全, 缩短了住院时间, 并没有增加术后并发症, 患者就医体验佳、满意度高^[8]. 其优势体现在以下几点: (1)日间手术加快了床位周转, 减少了患者医疗费用, 符合目前医保政策导向, 且患者花费少、恢复快、满意度也高; (2)肠镜息肉切除术后并发症通常在操作结束后即有表现, 如下消化道出

表 1 2组临床资料对比

组别	肠道清洁评分	手术时间(min)	住院时间(h)	治疗费用(元)	满意度
观察组(n = 879)	6.5 ± 1.3	25.8 ± 12.6	20.5 ± 3.2	2968.8 ± 677.2	97.8 ± 1.5
对照组(n = 1172)	6.8 ± 0.9	21.6 ± 15.5	56.2 ± 7.8	4122.4 ± 859.5	92.5 ± 4.1
t值	2.122	1.380	11.800	-4.408	9.450
P值	0.295	0.185	0.000	0.000	0.026

血、急性腹痛等, 术后24 h内密切观察便能发现问题, 且文献报道穿孔、出血的发生率分别为0.03%、0.26%, 增加住院时间对于大多数患者并无必要^[9]; (3)日间手术具有可复制性和规模效应, 能有效减少临床一线医护部分无效及重复的工作, 提高工作效率和医疗质量。

日间手术作为一种全新的诊疗模式, 具备门诊治疗“短、平、快”的特点, 但本质上仍属于住院诊疗服务的范畴^[10]。患者与医护在整个治疗过程中有充分的沟通, 术后的留观和管理以及出院后积极的随访和健康宣教均可降低术后并发症风险^[11]。我们在其它病种日间手术模式的基础上结合消化系统疾病特点, 将日间手术模式按地点归纳为以下3个步骤并简化在一张自制流程表上, 使其具有可复制性和规范化, 具体包括: (1)门诊: 完善术前检查→评估手术是否可行→门诊领药、健康宣教(饮食、肠道准备)、开住院证→术前晨询问肠道准备情况, 通知住院; (2)住院部: 按排号顺序完成手术→术后留观(密切监测生命体征及腹部体征, 适当补液)→术后第1天晨查房, 如无特殊则向患者健康宣教后办理出院; (3)家庭: 出院后3 d随访并告知患者病检结果, 提醒复查时间。

我们研究发现, 在日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除的879例患者均无严重并发症发生, 且患者对该诊疗模式的满意度高。因此, 在熟练和精细操作的基础上, 日间手术模式下开展无痛麻醉下肠镜息肉切除是安全可行的, 规范化的操作不仅可以显著缩短患者住院时间、降低费用, 还能在保证手术效果的同时提高患者满意度^[12]。日间手术目前在我国尚处于推广阶段, 在保证医疗质量与安全的基础上, 只有在实践中总结经验与教训, 使之具备规范化和可复制性才是促使更多临床医生和患者转变观念接受日间手术模式的关键^[13]。

4 结论

日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除在显著降低治疗费用的同时, 保证了手术的安全, 缩短了住院时间, 并没有增加术后并发症, 患者就医体验佳、满意度高。

文章亮点

实验背景

随着医疗体制改革的深入, 日间手术这种全新的医疗模

式得以在国内迅速推广。结直肠息肉是消化科最常见的疾病之一, 将肠镜下的息肉切除术运用于日间手术模式将使大量患者受益。

实验动机

在保证医疗质量和安全的基础上, 将无痛肠镜息肉切除术日间手术模式规范化, 并使之具有可复制性, 从而令患者能够安全快速的康复。

实验目标

无痛肠镜下息肉切除日间手术模式的可行性, 研究其合理运用的临床价值。

实验方法

选取无痛结肠镜下息肉切除术患者2251例, 分为日间手术组(观察组)879例和常规住院非日间手术组(对照组)1372例, 对比分析两组的临床疗效及预后。

实验结果

日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除在显著降低治疗费用的同时, 保证了手术的安全, 缩短了住院时间, 并没有增加术后并发症, 患者就医体验佳、满意度高。

实验结论

日间手术模式下行无痛肠镜息肉切除可显著提高社会效益和经济效益, 符合目前医疗领域改革的大趋势, 具有较好的临床应用价值。

展望前景

针对不同的患者制定规范化、个性化的无痛肠镜下息肉切除日间手术流程, 并使之能得以在广大基层医院推广和应用。

5 参考文献

- 顾君君, 赵子夜, 韩文军. 日间病房结直肠息肉切除患者的肠道准备质量现状调查. 中华结直肠疾病电子杂志 2020; 9: 576-580 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.06.008]
- 任力, 郝学超, 闵苏. 日间手术的实施流程及标准. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 1023-1026
- 杨真真, 贺馨, 端翔, 郑增旺, 舒徐, 陈幼祥. 日间手术模式在消化内科的实践与探索. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 345-347 [DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2020.01.001]

- 4 Von Renteln Daniel, Bouin Mickael, Barkun Alan N. Current standards and new developments of colorectal polyp management and resection techniques. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2017; 11: 835-842 [DOI: 10.1080/17474124.2017.1309279]
- 5 张晟瑜, 李骥, 吴东, 王强, 蒋青伟, 冯云路, 伍东升, 郭涛, 吴晰, 姚方, 杨爱明, 钱家鸣. 结肠镜穿孔病例特征及手术治疗引起并发症的危险因素分析. *中华消化内镜杂志*. 2018; 35: 465-469 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.003]
- 6 张玉娟, 贺彩玲. 肠息肉内镜摘除术日间手术临床护理路径的应用及效果评价. *中国药物与临床* 2018; 18: 2070-2071 [DOI: 10.11655/zgywylc.2018.11.098]
- 7 翟亚奇, 柴宁莉, 郭艳飞, 黄启阳, 王贇滔, 穆晨, 王楠钧, 孟江云, 张婕, 邱小钰, 令狐恩强. 消化内镜日间手术适宜术式探索: 1年850例次患者的经验分享. *中华胃肠内镜电子杂志* 2018; 5: 150-154 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.04.002]
- 8 雷甜甜, 宋应寒, 吕修和, 杨锦林, 马洪升. 集中管理模式下的消化道息肉日间手术管理实践. *中华医院管理杂志* 2020; 36: 136-139 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6672.2020.02.011]
- 9 杨帆, 徐继宗, 张弦. 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 715-719 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.715]
- 10 陈晓容, 袁薇, 郭盛丽, 朱婷, 林威娜, 肖旭. 对内镜下肠息肉日间手术患者的全程护理的效果. *昆明医科大学学报* 2021; 42: 176-180 [DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210434]
- 11 徐碧霞, 余细球, 陈彩霞, 刘慧玲, 卢先红, 吕历, 吴进峰. 大肠息肉门诊内镜手术安全性及可行性研究. *现代消化及介入诊疗* 2021; 26: 236-239 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.02.018]
- 12 Dubois Ronan. Innovating to support the development of outpatient surgery. *Rev Infirm* 2017; 66: 29-30 [PMID: 28865695 DOI: 10.1016/j.revinf.2017.06.007]
- 13 张丹枫, 金巧莹, 张亚平, 锁涛, 丁昉, 孙湛, 周平红. 改良版结直肠息肉临床路径应用效果分析. *中国卫生质量管理* 2021; 28: 5-7+11 [DOI: 10.13912/j.cnki.chqm.2021.28.4.02]

科学编辑: 刘继红 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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

RNA化学修饰在消化道肿瘤发生发展中的作用

付学明, 王文杰, 宋自芳

付学明, 武汉科技大学附属孝感医院疼痛科 湖北省孝感市 432100

王文杰, 宋自芳, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科, 湖北省武汉市 430022

付学明, 主要从事癌性疼痛、肿瘤相关疾病的临床和基础研究。

作者贡献分布: 本文综述由付学明和王文杰完成; 宋自芳审核。

通讯作者: 宋自芳, 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肝胆外科, zsong@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-06-24

修回日期: 2021-08-25

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Role of RNA modification in gastrointestinal tumors

Xue-Ming Fu, Wen-Jie Wang, Zi-Fang Song

Xue-Ming Fu, Department of Painology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432100, Hubei Province, China

Wen-Jie Wang, Zi-Fang Song, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Zi-Fang Song, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Dadao, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zsong@hust.edu.cn

Received: 2021-06-24

Revised: 2021-08-25

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

Specific chemical modification of macromolecular substances in organisms is an efficient way to regulate molecular structure and function. DNA and protein modifications can

affect the activation of downstream signaling pathways, while RNA chemical modification plays a key role in the regulation of gene selective expression. There are more than 170 different types of RNA modification in nature. They are involved in the modification of coding and non-coding RNA. The dysregulation of RNA modification can affect many diseases. In this review, we focus on various RNA modifications including N6-methyladenosine, 5-methylcytosine, 1-methyladenosine, N7-methylguanosine, and pseudouridine. We also summarize their roles in gastrointestinal tumors.

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

Key Words: RNA modification; Post-transcriptional regulation; Epitranscriptome; Gastrointestinal tumors

Citation: Fu XM, Wang WJ, Song ZF. Role of RNA modification in gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1179-1185

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1179>

摘要

生物体内大分子物质的特定化学修饰是调节分子结构与功能的高效性方法, DNA和蛋白质的修饰会影响下游信号通路的激活, RNA化学修饰则在基因选择性表达中发挥关键性调节作用。大自然中存在170多种不同类型的RNA化学修饰, 它们分别参与编码和非编码RNA的修饰过程。RNA修饰的失调会影响多种疾病的发生发展。在这篇综述中, 我们着重介绍了N6-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶、N1-甲基腺苷、7-甲基鸟嘌呤和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结。

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

关键词: RNA化学修饰; 转录后调节; 表转录组; 消化道肿瘤

核心提要: 表转录水平和RNA修饰的动态变化在多种特定肿瘤类型的诊断和治疗中表现出良好的临床应用前景, 本综述介绍了N6-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶、N1-甲基腺苷、7-甲基鸟嘌呤和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰及其调节方式, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结。

文献来源: 付学明, 王文杰, 宋自芳. RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1179-1185

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1179>

0 引言

生物体内DNA、RNA、蛋白质、糖和脂质等大分子物质均需经过后期合成和共价修饰方能发挥功能, 化学修饰是调节大分子物质结构与功能的高效性方法. 高通量测序技术表明, RNA修饰在基因选择性表达中发挥关键性调节作用^[1]. 近年来, 已经发现了170多种不同类型的RNA化学修饰, 它们分别参与编码和非编码RNA的修饰过程^[2]. 在这些修饰中, N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)被认为是自19世纪70年代发现以来真核生物mRNA中最丰富最具特征性的内部修饰^[3]. RNA不仅是蛋白质合成的中间体或效应分子, 还可以通过多种其他非编码RNA对基因表达产生直接的功能作用.

RNA的动态修饰使得细胞能够对外部环境的变化做出快速反应, 而适应不断变化微环境(如压力或化疗药物的刺激)的能力对于肿瘤细胞存活至关重要. 近年来研究表明, 通过调控多种RNA代谢过程, RNA修饰成为癌症中重要的新兴调节剂^[4,5]. 越来越多的证据表明, 多种m6A调节蛋白的表达异常在人类肿瘤中发挥促癌或抑癌的作用^[4,6]. RNA修饰异常变化在功能上常常与细胞增殖、分化、应激适应、侵袭和对化疗的耐药等有关. 因此, 在癌细胞中靶向异常的RNA修饰有望成为治疗肿瘤的有效方法^[7].

在这篇综述中, 我们讨论了包括m6A、5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C)、N1-甲基腺苷(1-methyladenosine, m1A)、7-甲基鸟嘌呤(N7-methylguanosine, m7G)和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结(表1).

1 m6A修饰

1.1 m6A修饰及其调节 m6A修饰是真核细胞中最丰富的RNA化学修饰, 参与调节转录过程中多种基本生物学过程, 如RNA剪接、核转运、翻译等. 高通量测序技

术的创新和发展揭示了m6A具有以下特征^[4,8]: 仅部分RNA含有m6A修饰, 在哺乳动物分离出的RNA中仅有约0.1%-0.4%的腺苷存在m6A修饰, 约占甲基化核糖核苷酸总量的50%; m6A修饰通常出现在终止密码子和3'UTR区附近; m6A修饰主要发生在[G/A/U][G/A]m6A C[U/A/C]的共有序列. 此外, m6A修饰也存在于前体mRNA和长链非编码RNA中^[9].

m6A修饰的调节器可分为3种类型: “Writers”, “Erasers”, “Readers”. “Writers”即甲基转移酶, 能将甲基转移至RNA特定位点上. “Erasers”也称为脱甲基酶, 主要作用是去除m6A修饰. “Readers”为RNA结合蛋白, 参与识别m6A, 结合RNA并实现相应的功能.

1.1.1 “Writers”: m6A在RNA上的沉积主要受到甲基转移酶样分子3 (methyltransferase-like 3, METTL3)-METTL14复合物催化^[10], 其中METTL3充当主要的催化亚基, METTL14充当识别底物的RNA结合支架. METTL3通过其甲基转移酶结构域催化腺苷向m6A的转化, 而METTL14负责RNA底物的识别, 因此m6A修饰过程需要METTL3-METTL14复合物的参与. 此外, RNA结合基序蛋白15(RNA binding motif protein 15, RBM15)作为甲基转移酶复合体组成中的重要衔接子, 负责将复合体募集至mRNA中的靶位点上. 调节蛋白Wilms肿瘤1相关蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)和病毒样m6A甲基转移酶(vir like m6A methyltransferase associated, VIRMA)在复合体形成过程中发挥作用^[11]. 含锌指CCCH域的蛋白质13 (Zinc Finger CCCH-Type Containing 13, ZC3H13)充当衔接子RBM15和WTAP之间的桥梁^[12]. 最近, 一项新的研究将METTL16鉴定为人类细胞中的另一种活性m6A甲基转移酶^[13], METTL16可以使特定的mRNA甲基化, 从而调控甲基转移过程中的共底物S-腺苷甲硫氨酸以及mRNA剪接相关的U6小核RNA的合成. 此外, 负责18S和28S rRNA的m6A修饰酶分别是METTL5-tRNA甲基转移酶112 (TRNA Methyltransferase Subunit 11-2, TRMT11-2)复合物^[14]和含锌指CCHC结构域的蛋白4 (Zinc Finger CCHC-Type Containing 4, ZCCHC4)^[15].

1.1.2 “Erasers”: m6A修饰过程是可逆的, 其调节依赖于特定甲基转移酶和脱甲基酶构成的协调动态网络. 当前已有报道的两种m6A去甲基酶分别是脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶同系物5 (alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase AlkB homolog 5, ALKBH5)^[16,17]. FTO和ALKBH5的缺乏或过表达都会改变细胞中的m6A水平. 此外, Ueda Y等人的研究还发现了该家族的另一个成员ALKBH3^[18], ALKBH3在细胞中更优先作用于tRNA的m6A修饰过程. 由于AlkB亚家族的其他成员功能未知, 因

表 1 几种RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用

RNA修饰类型	肿瘤类型	调节蛋白	生物学功能	靶基因
m6A	肝细胞癌	METTL3, YTHDF2	促进肝癌细胞增殖、集落形成和迁移能力	SOCS2
		METTL14	与患者无复发生存率显著相关	miRNA 126
	胃癌	METTL3	促进肿瘤细胞增殖和迁移能力	lncRNA, NEAT1
		ALKBH5	促进胃癌的侵袭和转移	
		METTL3	促进肿瘤细胞的生长、存活和侵袭	
m5C	结肠癌	YTHDC2	促进结肠肿瘤转移	EGFR, TAZ
		YTHDF2	促进癌细胞增殖并抑制其迁移和侵袭	HIF-1 α
	胰腺癌	FTO	影响癌细胞的增殖过程	MYC, bHLH
m1A	结直肠癌	NSUN2	上调的circNSUN2能促进肿瘤肝转移进程	MYC, circNSUN2
	肝细胞癌	ALKBH1	与患者整体生存率成负相关	
	胃癌			
m7G	结直肠癌	ALKBH3	与大多数患者整体生存率下降相关	
	肝癌	METTL1	与患者的不良预后相关, 具有致癌活性	PTEN/AKT
		METTL1	增加结直肠癌细胞对顺铂的化学敏感性	miR-149-3p/S100A4/p53
ψ	结直肠癌	WBSCR22	敲低WBSCR22可显著提高结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性, 而过表达WBSCR22则使得细胞抗性明显增加	
	肝癌, 结直肠癌	DKC1	DKC1的异常改变与结直肠癌、肝癌等均有联系	
	肝癌	snoRNA24	影响癌细胞的存活	

m6A: N6-甲基腺苷; m5C: 5-甲基胞嘧啶; m1A: N1-甲基腺苷; m7G: 7-甲基鸟嘌呤; ψ : 假性尿苷.

此m6A修饰如何选择性地、动态地靶向转录组特定区域仍然有待进一步了解.

1.1.3 “Readers”: “Readers”能特异性识别并结合RNA上的m6A位点, 进而参与目标RNA的修饰与调控^[19]. 部分m6A阅读器包含一个共同的RNA结合结构域, 即YTH结构域, 其中包括含YTH结构域的蛋白1 (YTH Domain Containing 1, YTHDC1)和YTHDC2以及含YTH结构域家族的蛋白1(YTH Domain-Containing Family Protein 1, YTHDF1)、YTHDF2和YTHDF3^[20]. YTHDF1通过作用于基因启动子区域来增强靶基因的翻译和蛋白质合成过程. YTHDF2通过选择性结合m6A修饰的mRNA后将其募集到衰变位点进而诱导其降解. YTHDF3可通过作用于YTHDF1增强翻译过程, 还可通过结合YTHDF2进而促进RNA降解. YTHDC1参与RNA剪接和转运过程^[21]. YTHDC2能够提高RNA翻译效率, 但会降低其丰度^[22]. 胰岛素样生长因子IGF2BPs可以与m6A结合并起到阅读器的作用, IGF2BPs通过增强RNA稳定性来促进基因表达^[23].

1.2 m6A修饰在消化道肿瘤中的作用 m6A修饰在多种人类肿瘤中发挥重要作用, 由于肿瘤中m6A调控子的异常改变引起癌基因或抑癌基因mRNA的m6A修饰变化, 而上调癌基因表达或下调抑癌基因表达.

METTL3和METTL14构成的复合体参与绝大多数mRNA上m6A修饰的调控, 该复合体在多种消化道肿瘤中发挥重要作用. 在肝细胞癌中, 高表达的METTL3

通过YTHDF2介导的RNA降解抑制SOCS2的表达, 敲低METTL3会抑制肝癌细胞增殖、集落形成和迁移能力^[24]. 此外, 肝细胞癌中下调的METTL14与患者无复发生存率显著相关, METTL14通过与DGCR8相互作用, 以m6A依赖的方式调节miRNA 126进程, 进而影响肿瘤转移^[25]. 胃癌中高表达的METTL3是一种不良预后因素, 敲低METTL3表达能显著抑制肿瘤细胞增殖和迁移能力^[26]. 在结肠癌中, METTL3通过促进EGFR和TAZ的翻译促进肿瘤细胞的生长、存活和侵袭^[27].

m6A去甲基酶的失调也与消化道肿瘤紧密相关. 在胰腺癌中, FTO通过降低癌基因MYC和转录因子bHLH的m6A水平增强其稳定性, 进而影响癌细胞的增殖过程^[28]. ALKBH5则通过减少lncRNA NEAT1的甲基化修饰水平促进胃癌的侵袭和转移^[29].

m6A修饰调节的“Readers”功能缺陷与肿瘤生长和转移有关. RNA解旋酶YTHDC2可作为结肠癌患者的有效诊断标志物和潜在治疗靶点, YTHDC2通过促进HIF-1 α 的翻译促进结肠肿瘤转移^[30]. 沉默YTHDF1能显著抑制结直肠癌细胞中Wnt/ β -连环蛋白途径的活性, 并抑制肿瘤生长^[31]. YTHDF2在胰腺癌中能够促进癌细胞增殖并抑制其迁移和侵袭^[32].

2 m5C修饰

2.1 m5C修饰及其调节 m5C修饰广泛存在于mRNA, rRNA,

tRNA, ncRNA 中, 其中以真核生物的tRNA和rRNA中最为丰富. 在不同RNA亚型中m5C修饰发挥着不同的功能. 在tRNA中, m5C通过调节RNA的结构和稳定维持翻译的准确性^[33].

负责RNA m5C修饰的酶包括NSUN家族的NSUN1至NSUN7和DNA甲基转移酶2 (DNA Methyltransferase-2, DNMT2)^[34]. NSUN1和NSUN5参与调节28S rRNA m5C修饰, 而NSUN3和NSUN4分别调节线粒体tRNA和rRNA m5C修饰. NSUN2和DNMT2则调节细胞质中tRNA m5C修饰, 而NSUN7则靶向eRNAs. 有报道表明, m5C可以被ALKBH1在线粒体tRNA处转变成f5C^[35].

2.2 m5C修饰在消化道肿瘤中的作用 m5C调控子也在多种消化道肿瘤中发挥着重要作用. 研究表明, NSUN2基因在结直肠癌中的拷贝数显著升高, RNA甲基转移酶NSUN2与癌基因MYC相关联, 当Myc蛋白被激活后, NSUN2的表达也随之上调^[36]. 一种来源于NSUN2基因编码序列的环状RNA circNSUN2 (hsa_circ_0007380)在结直肠癌中表达升高, 通过体内PDX实验发现, 上调的circNSUN2能促进肿瘤肝转移进程^[37].

迄今为止, 尚未开发出特异性的m5C甲基转移酶抑制剂. 然而, 有研究显示^[38], 氮杂胞苷作为一种新型抗肿瘤药物, 能够通过抑制Dnmt2介导的m5C修饰降低癌细胞的增殖能力, 这表明减少tRNA的m5C修饰可能是一种有效的癌症治疗策略.

3 m1A修饰

3.1 m1A修饰及其调节 m1A修饰是指将甲基连接到RNA腺苷的N1位置而产生. m1A修饰能够显著改变RNA结构和蛋白质-RNA相互作用的强度, 进而影响蛋白质翻译过程. TRM10和TRM6-TRM61复合体介导了tRNA的m1A修饰过程^[39]. 在28S rRNA中也同样检测到m1A修饰的存在^[40]. 由于m1A抗体缺乏特异性等原因, 研究人员在细胞质mRNA上检测到的 m1A修饰定位存在一定争议, 但更多的结论仍然支持m1A可能以相对较高的化学计量比存在于一小部分胞质mRNA上^[41,42]. YTH蛋白家族可以与m1A呈现低亲和力结合, 故被认为是细胞中潜在的m1A阅读器^[43]. ALKBH1和ALKBH3作为脱甲基酶参与RNA中m1A修饰调节过程.

3.2 m1A修饰在肿瘤中的作用 由于难以在转录组上定位m1A修饰以及对其相关调控子的认知较少等原因, 目前对于m1A修饰在癌症中发挥的作用了解仍然有限. 研究表明^[44], ALKBH3可促进癌细胞的增殖, 迁移和侵袭, 体内研究证实, ALKBH3对肿瘤异种移植物的生长具有调节作用. m1A相关调控基因在消化道肿瘤中的异常表达与患者预后密切相关, 胃癌、结直肠癌以及肝细胞癌

中过表达的ALKBH1与患者整体生存率成负相关, 食管癌、结直肠癌中低表达的ALKBH3与大多数患者整体生存率下降相关^[45].

4 m7G修饰

4.1 m7G修饰及其调节 表观遗传修饰m7G最初被发现存在于真核生物mRNA、tRNA和rRNA内部. 表征m7G甲基化修饰最典型的酶是METTL1, 在tRNA中, METTL1-WDR4复合物介导的m7G修饰可保持其结构完整^[46]. rRNA上的m7G修饰由Williams-Beuren综合征染色体22区蛋白(Williams-Beuren syndrome chromosome region 22, WBSCR22)介导, 但其作用尚不完全清楚, rRNA上的m7G修饰可能参与了核糖体的成熟, 但对翻译影响不大^[47]. mRNA内的m7G修饰在5' UTR处富集, 并伴随应激改变出现动态调节, 其作用是促进翻译过程^[48]. Pandolfini等^[49]人采用化学反应法来检测miRNA中的m7G修饰, 并鉴定出部分具有抑制肿瘤迁移作用的miRNA中存在m7G修饰. METTL1介导的RNA甲基化通过破坏前体miRNA转录本(pri-miRNA)内的抑制性二级结构来增强let-7 miRNA加工过程, 这表明METTL1依赖性的m7G修饰是调节miRNA结构以及生物学功能的重要修饰途径.

4.2 m7G修饰在肿瘤中的作用 作为m7G重要的调控子, METTL1在肝癌中表达显著上调, 且与患者的不良预后相关, 并通过PTEN/AKT信号通路表现出致癌活性^[50]. 在结直肠癌中, METTL1发挥着肿瘤抑制因子的作用^[51], 此外, 过表达的METTL1还通过调控miR-149-3p/S100A4/p53轴来增加结直肠癌细胞对顺铂的化学敏感性^[52]. 这些结果表明维持高水平的功能性tRNA可能是METTL1在癌细胞中发挥作用的关键. 尽管METTL1对tRNA的作用可能是促癌的, 但尚无直接证据证实m7G修饰在癌细胞中发挥作用.

研究表明^[53], 结直肠癌组织中WBSCR22表达显著升高, 上调的WBSCR22预示患者不良预后, 敲低WBSCR22可显著提高结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性, 而过表达WBSCR22则使得细胞抗性明显增加. 敲低WBSCR22表达增加了奥沙利铂诱导的细胞内活性氧产生以及活性氧诱导的8-氧鸟嘌呤氧化损伤积累, 这使得癌细胞对于奥沙利铂治疗变得更为敏感.

5 假性尿苷修饰

5.1 假性尿苷修饰及其调节 假性尿苷修饰是在mRNA, tRNA, rRNA, snRNA和lncRNA中大量存在的另一种RNA修饰. 当前的分子生物学技术能够非常精准的检测到这种修饰变化. 在人类细胞系中, mRNA和lncRNA中假性尿苷(pseudouridine, ψ)修饰所占比例约为30%-84%^[54]. 大

部分mRNA中的 ψ 在对环境应激的反应中起调节作用。 ψ 的存在能够增加RNA骨架的刚性, 影响其热力学稳定性和空间构象, 从而使RNA结构和功能更加稳定。 ψ 修饰在tRNA中参与维持结构稳定, 在rRNA中参与对核糖体的组装。ncRNA端粒酶RNA组分(telomerase RNA Component, TERC)中 ψ 修饰可能与其端粒酶的活性有关。 ψ 导入真核RNA的过程是由RNA依赖或非依赖性的假尿苷合酶(PUS)介导的。

5.2 ψ 修饰在肿瘤中的作用 与假尿苷修饰缺陷相关研究最多的疾病之一是与假尿苷合酶(dyskerin pseudouridine synthase 1, DKC1)失活突变相关的先天性角化不良症(dyskeratosis congenita, DC), 而X-DC患者的一个特征是具有更高的癌症发病风险。DKC1活性的缺乏会导致端粒酶活性受损和核糖体上mRNA翻译障碍, 进而造成细胞复制潜能的降低和过早衰老。DKC1的异常改变与结直肠癌、肝癌等均有联系。在肝癌细胞中, snoRNA24的异常表达介导了18S rRNA中U609和U863位的假尿苷化, 这种变化通过改变tRNA选择、核糖体延伸和翻译效率影响癌细胞的存活^[55]。结直肠癌中rRNA上减少的 ψ 修饰则通过影响其与核糖体P位点的相互作用改变了癌细胞中的翻译过程^[56]。

6 结论

RNA修饰在基因表达过程中作为关键性的转录后调节因素发挥着重要作用, 研究人员逐渐认识到其相互作用的功能网络涉及代谢、表观遗传学和染色质重塑以及免疫系统等多领域。尽管关于表转录组的研究已有很大进展, 但大多数研究仅集中在mRNA中m⁶A修饰的生物学功能上, 而表转录组包括170多种修饰编码和非编码RNA的化学修饰, 因此, 其他百余种RNA修饰与编码和非编码RNA的关联研究仍有待探索。

探究各种RNA修饰的具体生物学功能, 首先需要开发用于快速和定量检测RNA修饰的系统性方法和工具。当前已有的大部分测序方法都基于第二代测序技术, 无法很好地识别RNA上的化学修饰。研究人员在检测特定的RNA修饰时, 常需要使用基于特定抗体的免疫沉淀技术或化学标记以及RNA配对的独特碱基修饰特性等间接方法对RNA修饰进行检测。这些方法固然具备良好的可行性, 但受限于技术和不完备的算法等原因, 其再现实率仍然较低。因此, 未来针对各种RNA修饰的检测技术和方法仍然需要进一步研究和探索。

RNA修饰的异常改变通过调控mRNA翻译和蛋白质合成过程参与多种消化道肿瘤的发生发展。表转录组学领域的最新进展已将表转录组学机制的组成部分的重编程与癌症联系起来^[57]。随着最近开发的针对m⁶A修

饰蛋白的有效抑制剂的出现, 干预并调节RNA修饰过程有望成为一种新的表转录组治疗方式。m⁶A、m⁵C或 ψ 等在内的多种RNA修饰参与调控干细胞功能和应激状态下的细胞存活能力, 针对这些RNA修饰的调节可能对于减少肿瘤细胞化疗耐药性和肿瘤复发具有重要价值。在特定的细胞类型或肿瘤微环境中鉴定出准确表转录组生物标志物并确定异常修饰的致癌或抑癌作用, 对于寻找确切的分子靶标和开发高选择性和有效性的治疗方法具有重要意义。

综上所述, 在消化道肿瘤中, 表转录水平和RNA修饰的动态变化作为有临床价值的新型生物标志物具有良好前景。同时, 参与调节RNA修饰的多种酶也可能作为致癌或抑癌因子而发挥作用, 并成为新的治疗靶点。未来, 基于表转录组特征的精准医疗可能会被用于患者特定肿瘤类型的诊断和治疗。

7 参考文献

- Helm M, Motorin Y. Detecting RNA modifications in the epitranscriptome: predict and validate. *Nat Rev Genet* 2017; 18: 275-291 [PMID: 28216634 DOI: 10.1038/nrg.2016.169]
- Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, Piatkowski P, Baginski B, Wirecki TK, de Crécy-Lagard V, Ross R, Limbach PA, Kotter A, Helm M, Bujnicki JM. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: D303-D307 [PMID: 29106616 DOI: 10.1093/nar/gkx1030]
- Davalos V, Blanco S, Esteller M. SnapShot: Messenger RNA Modifications. *Cell* 2018; 174: 498-498.e1 [PMID: 30007421 DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.046]
- Barbieri I, Kouzarides T. Role of RNA modifications in cancer. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 303-322 [PMID: 32300195 DOI: 10.1038/s41568-020-0253-2]
- Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y. m⁶A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 2017; 18: 2622-2634 [PMID: 28297667 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.059]
- Nombela P, Miguel-López B, Blanco S. The role of m⁶A, m⁵C and Ψ RNA modifications in cancer: Novel therapeutic opportunities. *Mol Cancer* 2021; 20: 18 [PMID: 33461542 DOI: 10.1186/s12943-020-01263-w]
- Boriack-Sjodin PA, Ribich S, Copeland RA. RNA-modifying proteins as anticancer drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 435-453 [PMID: 29773918 DOI: 10.1038/nrd.2018.71]
- Zhang H, Shi X, Huang T, Zhao X, Chen W, Gu N, Zhang R. Dynamic landscape and evolution of m⁶A methylation in human. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: 6251-6264 [PMID: 32406913 DOI: 10.1093/nar/gkaa347]
- Lipshitz HD, Claycomb JM, Smibert CA. Post-transcriptional regulation of gene expression. *Methods* 2017; 126: 1-2 [PMID: 28867174 DOI: 10.1016/j.ymeth.2017.08.007]
- Yen YP, Chen JA. The m⁶A epitranscriptome on neural development and degeneration. *J Biomed Sci* 2021; 28: 40 [PMID: 34039354 DOI: 10.1186/s12929-021-00734-6]
- Chen XY, Zhang J, Zhu JS. The role of m⁶A RNA methylation in human cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 103 [PMID: 31142332 DOI: 10.1186/s12943-019-1033-z]
- Knuckles P, Lence T, Haussmann IU, Jacob D, Kreim N, Carl SH, Masiello I, Hares T, Villaseñor R, Hess D, Andrade-Navarro

- MA, Biggiogera M, Helm M, Soller M, Bühler M, Rognant JY. Zc3h13/Flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA-binding factor Rbm15/Spenito to the m⁶A machinery component Wtap/FI(2)d. *Genes Dev* 2018; 32: 415-429 [PMID: 29535189 DOI: 10.1101/gad.309146.117]
- 13 Pendleton KE, Chen B, Liu K, Hunter OV, Xie Y, Tu BP, Conrad NK. The U6 snRNA m⁶A Methyltransferase METTL16 Regulates SAM Synthetase Intron Retention. *Cell* 2017; 169: 824-835.e14 [PMID: 28525753 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.003]
- 14 van Tran N, Ernst FGM, Hawley BR, Zorbas C, Ulryck N, Hackert P, Bohnsack KE, Bohnsack MT, Jaffrey SR, Graille M, Lafontaine DLJ. The human 18S rRNA m⁶A methyltransferase METTL5 is stabilized by TRMT112. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 7719-7733 [PMID: 31328227 DOI: 10.1093/nar/gkz619]
- 15 Ma H, Wang X, Cai J, Dai Q, Natchiar SK, Lv R, Chen K, Lu Z, Chen H, Shi YG, Lan F, Fan J, Klaholz BP, Pan T, Shi Y, He C. N⁶ Methyladenosine methyltransferase ZCCHC4 mediates ribosomal RNA methylation. *Nat Chem Biol* 2019; 15: 88-94 [PMID: 30531910 DOI: 10.1038/s41589-018-0184-3]
- 16 Wang JY, Chen LJ, Qiang P. The Potential Role of N⁶-Methyladenosine (m⁶A) Demethylase Fat Mass and Obesity-Associated Gene (FTO) in Human Cancers. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 12845-12856 [PMID: 33364780 DOI: 10.2147/OTT.S283417]
- 17 Wang J, Wang J, Gu Q, Ma Y, Yang Y, Zhu J, Zhang Q. The biological function of m⁶A demethylase ALKBH5 and its role in human disease. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 347 [PMID: 32742194 DOI: 10.1186/s12935-020-01450-1]
- 18 Ueda Y, Ooshio I, Fusamae Y, Kitae K, Kawaguchi M, Jingushi K, Hase H, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells. *Sci Rep* 2017; 7: 42271 [PMID: 28205560 DOI: 10.1038/srep42271]
- 19 Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 487-500 [PMID: 27346641 DOI: 10.1038/nrg.2016.59]
- 20 Lasman L, Krupalnik V, Viukov S, Mor N, Aguilera-Castrejon A, Schneir D, Bayerl J, Mizrahi O, Peles S, Tawil S, Sathé S, Nachshon A, Shani T, Zerbib M, Kilimnik I, Aigner S, Shankar A, Mueller JR, Schwartz S, Stern-Ginossar N, Yeo GW, Geula S, Novershtern N, Hanna JH. Context-dependent functional compensation between Ythdf m⁶A reader proteins. *Genes Dev* 2020; 34: 1373-1391 [PMID: 32943573 DOI: 10.1101/gad.340695.120]
- 21 Roundtree IA, Luo GZ, Zhang Z, Wang X, Zhou T, Cui Y, Sha J, Huang X, Guerrero L, Xie P, He E, Shen B, He C. YTHDC1 mediates nuclear export of N⁶-methyladenosine methylated mRNAs. *Elife* 2017; 6 [PMID: 28984244 DOI: 10.7554/eLife.31311]
- 22 Hsu PJ, Zhu Y, Ma H, Guo Y, Shi X, Liu Y, Qi M, Lu Z, Shi H, Wang J, Cheng Y, Luo G, Dai Q, Liu M, Guo X, Sha J, Shen B, He C. Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis. *Cell Res* 2017; 27: 1115-1127 [PMID: 28809393 DOI: 10.1038/cr.2017.99]
- 23 Müller S, Glaß M, Singh AK, Haase J, Bley N, Fuchs T, Lederer M, Dahl A, Huang H, Chen J, Posern G, Hüttelmaier S. IGF2BP1 promotes SRF-dependent transcription in cancer in a m⁶A- and miRNA-dependent manner. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 375-390 [PMID: 30371874 DOI: 10.1093/nar/gky1012]
- 24 Chen M, Wei L, Law CT, Tsang FH, Shen J, Cheng CL, Tsang LH, Ho DW, Chiu DK, Lee JM, Wong CC, Ng IO, Wong CM. RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology* 2018; 67: 2254-2270 [PMID: 29171881 DOI: 10.1002/hep.29683]
- 25 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N⁶-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]
- 26 Liu T, Yang S, Sui J, Xu SY, Cheng YP, Shen B, Zhang Y, Zhang XM, Yin LH, Pu YP, Liang GY. Dysregulated N⁶-methyladenosine methylation writer METTL3 contributes to the proliferation and migration of gastric cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 548-562 [PMID: 31232471 DOI: 10.1002/jcp.28994]
- 27 Lin S, Choe J, Du P, Triboulet R, Gregory RI. The m⁶A Methyltransferase METTL3 Promotes Translation in Human Cancer Cells. *Mol Cell* 2016; 62: 335-345 [PMID: 27117702 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.021]
- 28 Tang X, Liu S, Chen D, Zhao Z, Zhou J. The role of the fat mass and obesity-associated protein in the proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncol Lett* 2019; 17: 2473-2478 [PMID: 30719115 DOI: 10.3892/ol.2018.9873]
- 29 Zhang J, Guo S, Piao HY, Wang Y, Wu Y, Meng XY, Yang D, Zheng ZC, Zhao Y. ALKBH5 promotes invasion and metastasis of gastric cancer by decreasing methylation of the lncRNA NEAT1. *J Physiol Biochem* 2019; 75: 379-389 [PMID: 31290116 DOI: 10.1007/s13105-019-00690-8]
- 30 Tanabe A, Tanikawa K, Tsunetomi M, Takai K, Ikeda H, Konno J, Torigoe T, Maeda H, Kutomi G, Okita K, Mori M, Sahara H. RNA helicase YTHDC2 promotes cancer metastasis via the enhancement of the efficiency by which HIF-1 α mRNA is translated. *Cancer Lett* 2016; 376: 34-42 [PMID: 26996300 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.022]
- 31 Ma L, Chen T, Zhang X, Miao Y, Tian X, Yu K, Xu X, Niu Y, Guo S, Zhang C, Qiu S, Qiao Y, Fang W, Du L, Yu Y, Wang J. The m⁶A reader YTHDC2 inhibits lung adenocarcinoma tumorigenesis by suppressing SLC7A11-dependent antioxidant function. *Redox Biol* 2021; 38: 101801 [PMID: 33232910 DOI: 10.1016/j.redox.2020.101801]
- 32 Chen J, Sun Y, Xu X, Wang D, He J, Zhou H, Lu Y, Zeng J, Du F, Gong A, Xu M. YTH domain family 2 orchestrates epithelial-mesenchymal transition/proliferation dichotomy in pancreatic cancer cells. *Cell Cycle* 2017; 16: 2259-2271 [PMID: 29135329 DOI: 10.1080/15384101.2017.1380125]
- 33 Trixl L, Lusser A. The dynamic RNA modification 5-methylcytosine and its emerging role as an epitranscriptomic mark. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2019; 10: e1510 [PMID: 30311405 DOI: 10.1002/wrna.1510]
- 34 Bohnsack KE, Höbartner C, Bohnsack MT. Eukaryotic 5-methylcytosine (m⁵C) RNA Methyltransferases: Mechanisms, Cellular Functions, and Links to Disease. *Genes (Basel)* 2019; 10 [PMID: 30704115 DOI: 10.3390/genes10020102]
- 35 Van Haute L, Dietmann S, Kremer L, Hussain S, Pearce SF, Powell CA, Rorbach J, Lantaff R, Blanco S, Sauer S, Kotzaeridou U, Hoffmann GF, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Mayr JA, Frye M, Prokisch H, Minczuk M. Deficient methylation and formylation of mt-tRNA(Met) wobble cytosine in a patient carrying mutations in NSUN3. *Nat Commun* 2016; 7: 12039 [PMID: 27356879 DOI: 10.1038/ncomms12039]
- 36 Alboushi L, Hackett AP, Naeli P, Bakhti M, Jafarnejad SM. Multifaceted control of mRNA translation machinery in cancer. *Cell Signal* 2021; 84: 110037 [PMID: 33975011 DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110037]
- 37 Chen RX, Chen X, Xia LP, Zhang JX, Pan ZZ, Ma XD, Han K, Chen JW, Judde JG, Deas O, Wang F, Ma NF, Guan X, Yun JP, Wang FW, Xu RH, Dan Xie. N⁶-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis. *Nat Commun* 2019; 10: 4695 [PMID: 31619685 DOI: 10.1038/s41467-019-12651-2]
- 38 Esteller M, Pandolfi PP. The Epitranscriptome of Noncoding RNAs in Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: 359-368 [PMID: 28320778 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1292]
- 39 Zhang C, Jia G. Reversible RNA Modification N¹-methyladenosine (m¹A) in mRNA and tRNA. *Genomics Proteomics Bioinformatics*

- 2018; 16: 155-161 [PMID: 29908293 DOI: 10.1016/j.gpb.2018.03.003]
- 40 Sloan KE, Warda AS, Sharma S, Entian KD, Lafontaine DLJ, Bohnsack MT. Tuning the ribosome: The influence of rRNA modification on eukaryotic ribosome biogenesis and function. *RNA Biol* 2017; 14: 1138-1152 [PMID: 27911188 DOI: 10.1080/15476286.2016.1259781]
- 41 Safra M, Sas-Chen A, Nir R, Winkler R, Nachshon A, Bar-Yaacov D, Erlacher M, Rossmannith W, Stern-Ginossar N, Schwartz S. The m1A landscape on cytosolic and mitochondrial mRNA at single-base resolution. *Nature* 2017; 551: 251-255 [PMID: 29072297 DOI: 10.1038/nature24456]
- 42 Zhou H, Rauch S, Dai Q, Cui X, Zhang Z, Nachtergaele S, Sepich C, He C, Dickinson BC. Evolution of a reverse transcriptase to map N¹-methyladenosine in human messenger RNA. *Nat Methods* 2019; 16: 1281-1288 [PMID: 31548705 DOI: 10.1038/s41592-019-0550-4]
- 43 Dai X, Wang T, Gonzalez G, Wang Y. Identification of YTH Domain-Containing Proteins as the Readers for N¹-Methyladenosine in RNA. *Anal Chem* 2018; 90: 6380-6384 [PMID: 29791134 DOI: 10.1021/acs.analchem.8b01703]
- 44 Chen Z, Qi M, Shen B, Luo G, Wu Y, Li J, Liu Z, Zheng Z, Dai Q, Wang H. Transfer RNA demethylase ALKBH3 promotes cancer progression via induction of tRNA-derived small RNAs. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 2533-2545 [PMID: 30541109 DOI: 10.1093/nar/gky1250]
- 45 Zhao Y, Zhao Q, Kaboli PJ, Shen J, Li M, Wu X, Yin J, Zhang H, Wu Y, Lin L, Zhang L, Wan L, Wen Q, Li X, Cho CH, Yi T, Li J, Xiao Z. m1A Regulated Genes Modulate PI3K/AKT/mTOR and ErbB Pathways in Gastrointestinal Cancer. *Transl Oncol* 2019; 12: 1323-1333 [PMID: 31352195 DOI: 10.1016/j.tranon.2019.06.007]
- 46 Lin S, Liu Q, Lelyveld VS, Choe J, Szostak JW, Gregory RI. Mettl1/Wdr4-Mediated m⁷G tRNA Methylome Is Required for Normal mRNA Translation and Embryonic Stem Cell Self-Renewal and Differentiation. *Mol Cell* 2018; 71: 244-255.e5 [PMID: 29983320 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.06.001]
- 47 Haag S, Kretschmer J, Bohnsack MT. WBSR22/Merm1 is required for late nuclear pre-ribosomal RNA processing and mediates N⁷-methylation of G1639 in human 18S rRNA. *RNA* 2015; 21: 180-187 [PMID: 25525153 DOI: 10.1261/rna.047910.114]
- 48 Malbec L, Zhang T, Chen YS, Zhang Y, Sun BF, Shi BY, Zhao YL, Yang Y, Yang YG. Dynamic methylome of internal mRNA N⁷-methylguanosine and its regulatory role in translation. *Cell Res* 2019; 29: 927-941 [PMID: 31520064 DOI: 10.1038/s41422-019-0230-z]
- 49 Pandolfini L, Barbieri I, Bannister AJ, Hendrick A, Andrews B, Webster N, Murat P, Mach P, Brandi R, Robson SC, Migliori V, Alendar A, d'Onofrio M, Balasubramanian S, Kouzarides T. METTL1 Promotes let-7 MicroRNA Processing via m⁷G Methylation. *Mol Cell* 2019; 74: 1278-1290.e9 [PMID: 31031083 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.03.040]
- 50 Tian QH, Zhang MF, Zeng JS, Luo RG, Wen Y, Chen J, Gan LG, Xiong JP. METTL1 overexpression is correlated with poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma via PTEN. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97: 1535-1545 [PMID: 31463732 DOI: 10.1007/s00109-019-01830-9]
- 51 Liu Y, Zhang Y, Chi Q, Wang Z, Sun B. Methyltransferase-like 1 (METTL1) served as a tumor suppressor in colon cancer by activating 7-methylguanosine (m⁷G) regulated let-7e miRNA/HMG2A axis. *Life Sci* 2020; 249: 117480 [PMID: 32135185 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117480]
- 52 Liu Y, Yang C, Zhao Y, Chi Q, Wang Z, Sun B. Overexpressed methyltransferase-like 1 (METTL1) increased chemosensitivity of colon cancer cells to cisplatin by regulating miR-149-3p/S100A4/p53 axis. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 12328-12344 [PMID: 31866582 DOI: 10.18632/aging.102575]
- 53 Yan D, Tu L, Yuan H, Fang J, Cheng L, Zheng X, Wang X. WBSR22 confers oxaliplatin resistance in human colorectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 15443 [PMID: 29133897 DOI: 10.1038/s41598-017-15749-z]
- 54 Zhang W, Eckwahl MJ, Zhou KI, Pan T. Sensitive and quantitative probing of pseudouridine modification in mRNA and long noncoding RNA. *RNA* 2019; 25: 1218-1225 [PMID: 31227565 DOI: 10.1261/rna.072124.119]
- 55 McMahon M, Contreras A, Holm M, Uechi T, Forester CM, Pang X, Jackson C, Calvert ME, Chen B, Quigley DA, Luk JM, Kelley RK, Gordan JD, Gill RM, Blanchard SC, Ruggero D. A single H/ACA small nucleolar RNA mediates tumor suppression downstream of oncogenic RAS. *Elife* 2019; 8 [PMID: 31478838 DOI: 10.7554/eLife.48847]
- 56 Babaian A, Rothe K, Girodat D, Minia I, Djondovic S, Milek M, Spencer Miko SE, Wieden HJ, Landthaler M, Morin GB, Mager DL. Loss of m¹acp³Ψ Ribosomal RNA Modification Is a Major Feature of Cancer. *Cell Rep* 2020; 31: 107611 [PMID: 32375039 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107611]
- 57 Yang N, Wang T, Li Q, Han F, Wang Z, Zhu R, Zhou J. HBXIP drives metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells via METTL3-mediated m⁶A modification of HIF-1α. *J Cell Physiol* 2021; 236: 3863-3880 [PMID: 33305825 DOI: 10.1002/jcp.30128]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展

李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力

李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力, 清华大学附属垂杨柳医院普外科 北京市 100022

李宗倍, 主治医师, 主要从事胰腺炎、胰腺肿瘤的基础与临床研究.

作者贡献分布: 李宗倍负责撰写文章初稿; 李华志, 郭春海负责查阅相关文献; 崔宏力负责文章校正修改.

通讯作者: 崔宏力, 主任医师, 100022, 北京市朝阳区垂杨柳南街2号, 清华大学附属垂杨柳医院普外科. cuihongli2075697@sina.com

收稿日期: 2021-06-17

修回日期: 2021-08-03

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer

Zong-Bei Li, Hua-Zhi Li, Chun-Hai Guo, Hong-Li Cui

Zong-Bei Li, Hua-Zhi Li, Chun-Hai Guo, Hong-Li Cui, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100022, China

Corresponding author: Hong-Li Cui, Chief Physician, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, No. 2 Chuiyangliu South Street, Chaoyang District, Beijing 100022, China. cuihongli2075697@sina.com

Received: 2021-06-17

Revised: 2021-08-03

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

Pancreatic cancer is one of the common malignant tumors of the digestive system, which is insidious in origin and rapid in progression, and has a very poor prognosis. The incidence of pancreatic cancer is on the rise in recent years. Exosomes, an important vesicle in the human body, can reflect the physiological and pathological state of the source cells and play an important role in intercellular signal transduction. In recent

years, the application of exosomes in tumor treatment has gained increasing attention from scholars. This article reviews the application of exosomes in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer, to provide some reference for clinicians in the early diagnosis and treatment of this malignancy.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Exosomes; Biomarker

Citation: Li ZB, Li HZ, Guo CH, Cui HL. Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1186-1190

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1186.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1186>

摘要

胰腺癌是消化系统常见恶性肿瘤之一, 其起病隐袭、进展快速、预后极差, 且近年来发病率呈上升趋势; 外泌体(exosomes)作为人体内重要的囊泡小体, 可反映来源细胞的生理、病理状态, 并在细胞间信号传递中起着重要作用, 近年来外泌体在肿瘤诊疗中的应用得到了越来越多学者的关注; 本文就外泌体在胰腺癌诊疗中的应用做一综述, 以期对临床医生在胰腺癌早期诊断及治疗中有一定借鉴意义.

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

关键词: 胰腺癌; 外泌体; 生物标记物

核心提要: 胰腺癌早期诊断困难、病情进展迅速、对化疗药物易产生耐药、预后极差; 外泌体作为人体内细胞间信号传递的重要物质, 越来越多的研究表明其在肿瘤诊疗中发挥的重要作用; 研究其在胰腺癌诊疗中的新进展, 以期胰腺癌的诊疗带来新希望.

文献来源: 李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力. 外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1186-1190

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1186.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1186>

0 引言

长期以来细胞间相互作用的主要方式为受体和配体的相互作用或直接的细胞间相互作用。1987年Johnstone等^[1]在研究机体红细胞转变过程中, 在细胞外发现了一种由网织红细胞分泌的脂质双层结构囊泡小体, 其参与介导细胞间的广泛信息传递, 将其命名为外泌体; 外泌体可由源自机体多种不同类型细胞释放, 遍布于血液、尿液、脑脊液、唾液等体液中; 在肿瘤微环境中外泌体的含量尤为丰富, 其内含有多种生物活性物质与肿瘤的发生发展、免疫逃逸、微环境建立等密切相关^[2,3], 近年来由其介导的新的细胞间信息传递和物质交换途径越来越受到学者们的关注。

1 外泌体在胰腺癌发生发展中的作用机制

在生理条件下, 外泌体作为细胞间信号传递的主要调节因子, 起到促进细胞间信号传递的作用。在病理条件中, 这种信号传递机制对于肿瘤细胞生长及远处转移有其特殊性。(1)胰腺癌微环境中包含大量间质组织, 约占总体积的90%^[4]。大量的间质组织使胰腺癌细胞处于高度免疫抑制状态, 利于胰腺癌细胞的免疫逃逸和远处转移^[5]。胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)是一种重要的胰腺间质细胞, 最初处于静息状态, 当受到外界刺激后可转化为活化状态的肌成纤维细胞, 而肌成纤维细胞可直接促进肿瘤细胞生长及刺激肿瘤血管生成^[6];(2)肿瘤源性外泌体一方面可通过改变基质细胞靶点和表型, 如正常的成纤维细胞向肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)转变, 继而形成了有利于肿瘤生成的微环境^[7]; 另一方面可通过调节细胞周期基因、黏附分子、趋化因子配体、血管形成等基因mRNA的表达, 进而调节转移前微环境^[8]。此外肝脏库普弗细胞通过摄取来自胰腺癌的富含巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)的外泌体, 进而激活纤维化途径, 亦可形成支持胰腺癌转移的微环境^[9];(3)肿瘤源性外泌体可破坏并重构血管内皮细胞, 通过促使肿瘤细胞侵入血液循环或生成新生肿瘤血管, 而达到远处转移^[10];(4)外泌体参与机体内多种生理过程的调控和免疫监视, 在胰腺癌的发生发展和侵袭转移过程中也发挥着不可或缺的作用^[11];(5)Ostenfeld等^[12]研究发现高转移潜能肿瘤源性外泌体富含肿瘤抑制的miRNA, 肿瘤细胞通过舍弃外泌体内的抑癌基因, 从而获得转移潜能。

2 胰腺癌的外泌体肿瘤标志物

CA-199作为胰腺癌的肿瘤标志物由来已久, 然而其特异性与灵敏性均较低。外泌体内包含宿主细胞所特有的生物活性物质, 可反映来源细胞的病理生理状况, 且肿瘤源性外泌体所负载的信息物质和正常细胞源性外泌体间存在较大差异^[13], 当肿瘤源性外泌体携带有宿主细胞的致癌特异性物质进入血液循环中, 通过检测此类外泌体上的特异性肿瘤信号物质, 有望成为诊断胰腺癌的特异血清学标志物。

2.1 外泌体来源蛋白 美国研究者Melo等^[14]研究发现肿瘤源性外泌体表面特异性地聚集着一种蛋白多糖磷脂酰肌醇聚糖-1(glypican-1, GPC1), 在胰腺癌患者的血液中也检测到GPC1阳性的外泌体, 且具有较高的特异性和敏感性, 并借此可与健康人群和胰腺良性疾病患者进行区分^[15]。

2.2 外泌体来源基因 Zhang等^[16]研究发现胰腺癌患者血液中的外泌体含有大量肿瘤遗传信息物质, 涵盖了基因拷贝数扩增、基因突变和基因融合, 经过富集提纯后, 肿瘤源性外泌体中的突变基因如KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4的检测灵敏度高于血中游离肿瘤DNA的检测; PSCs释放的含有miR-21的外泌体, 可通过促进胰腺癌上皮细胞向间质细胞转化, 进而增强其增殖能力^[17-19]; Que等^[20]在研究胰腺癌患者血清外泌体时发现miR-21和miR-17-5p基因的表达水平高于正常对照组; 因此, 通过检测胰腺癌患者血清中外泌体内的特异基因表达水平, 有望成为检测胰腺癌的一种潜在的非侵袭性诊断和筛选方式。

此外, 选择敏感的蛋白和miRNA标志物联合检测可提高胰腺癌早期诊断的特异性和灵敏度。研究表明, 由5种蛋白质(CD44v6、Tspan8、EpCAM、MET和CD104)和4种miRNAs(miR-1246、miR4644、miR-3976和miR-430)的组合在区分胰腺癌患者、急慢性胰腺炎患者和胰腺良性肿瘤患者中的敏感性为1.00, 特异性为0.80^[21]。

3 胰腺癌高危因素与外泌体的关系

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)主要起源于胰腺导管上皮, 其病因复杂、早期诊断困难、手术切除率低, 对化疗药物易产生耐药性, 长期以来困扰着临床医生, 因此探索病因、关注高危人群、收集少见病例、分析误诊原因等是提高胰腺癌早期诊断率的重要方式。在中华医学会胰腺外科学组发布的《中国胰腺癌诊治指南(2021)》中指出, 与胰腺癌发生相关的危险因素主要有肥胖、2型糖尿病、吸烟、酗酒等, 其中5-10%患者存在遗传易感性^[22]。

长期吸烟、酗酒等均可导致正常胰腺细胞产生不

同程度的应激反应, 研究表明^[23], 当正常胰腺细胞受到内环境变化影响时, 可通过释放外泌体对应激反应作出相应应答, 且释放的外泌体组成、功能等与受应激因素有关, 以此来调节细胞间信息传递. 当胰腺细胞长期持续处于应激状态致基因突变时, 外泌体即可将相应生物学信息传递给其他正常细胞, 最终导致原癌基因的激活及细胞依赖性生长能力的丧失, 从而促进肿瘤的发生.

葡萄糖作为细胞最重要的营养物质之一, 其不足和过量均会引起细胞应激, 并可通过释放外泌体对其产生应答. Ling等^[24]发现高糖应激时肾小管上皮细胞释放的外泌体可促进其内 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 从而抑制肾小球系膜细胞的增殖并促进上皮向间质的转化. 长久以来, 人们普遍认为糖尿病与胰腺癌存在紧密联系, 部分学者认为其可能是胰腺癌发生的独立危险因素^[25]. 是否糖代谢异常通过外泌体传递信息进而导致胰腺癌的发生, 目前尚无关于此类的研究, 笔者相信通过收集并研究分析胰腺癌合并糖尿病患者血液中的特异性外泌体及相关生物信号传递途径, 有利于规避胰腺癌的发生.

4 外泌体在胰腺癌治疗中的应用

4.1 外泌体的免疫调节功能在胰腺癌治疗中的应用 目前越来越多的研究表明外泌体具有免疫调节功能. Zitvogel等^[26]发现, 由树突状细胞(dendritic cell, DC)分泌的携带有肿瘤特异抗原的外泌体作为肿瘤疫苗可使荷瘤小鼠的肿瘤消退. DC源性外泌体表面含有具有抗原提呈作用的主要组织相容性复合体(major histo-compatibility complex, MHC), 使其具有相应的特异性, 研究表明, DC源性外泌体诱导的抗肿瘤机制主要是通过刺激T细胞增殖分化来实现的; 肿瘤源性外泌体可将肿瘤特异抗原提呈至DC, 通过激活细胞毒T淋巴细胞从而产生有效的治疗和保护效应, 且这种免疫效应不受MHC的约束^[27].

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类广泛存在于机体多种组织中, 具有自我修复和免疫调节能力的多向分化潜能非造血祖细胞, 目前广泛应用于多种疾病的研究中^[28,29]. MSCs通过细胞旁分泌方式释放的外泌体参与一系列生理病理过程, 同时对免疫系统也起着重要的调节作用. 叶涛等研究发现外泌体联合Wnt3a蛋白可定向诱导骨髓间充质干细胞(BMSCs)分化及归巢, 促进成熟肉芽组织沉积, 加速创面血管形成, 进一步促进组织创面修复. 2013年, Bruno等^[30]研究发现MSCs源性的外泌体可以抑制肝癌(HepG2)、Kaposi肉瘤、卵巢癌、(Skov-3)细胞体内体外的增殖以及生长. 虽然目前还未有MSCs源性外泌体在胰腺癌中的相关研究报道, 但外泌体在机体免疫应答、细胞迁移、细胞分化、肿瘤侵袭等过程中发挥的作用是毋庸置疑的, 笔者

相信随着对MSCs源性外泌体修复特性及多向分化潜能的不断深入研究, 必将为胰腺癌患者带来新的治疗前景.

4.2 外泌体作为载体在胰腺癌中的应用 外泌体作为机体自身分泌的一种囊性小泡, 具有低免疫原性、稳定性高、渗透性好、具有一定靶向性等特点, 在体外实验中也发现, 胰腺癌细胞可以主动摄取人工置入的外泌体, 并诱导细胞毒性反应^[31], 因此外泌体可作为机体天然的内源性载体. 目前外泌体可携带的物质包括(1)基因(mRNA、miRNA、siRNA)当体内其他细胞摄取这些含有RNA的外泌体后, 通过其在受体细胞中翻译表达及调控相应蛋白质合成而发挥抗肿瘤作用^[32]; (2)蛋白和抗原; (3)化疗药物, 如多柔比星和姜黄素利用外泌体达到靶向的作用^[33]; (4)一些免疫调节剂, 如白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)等, 可刺激机体免疫系统对抗肿瘤细胞而非在肿瘤细胞诱导下的免疫抑制. 此外有研究表明, 通过改变肿瘤微环境的pH值或者干扰与肿瘤外泌体分泌相关的信号传导通路, 可抑制外泌体介导的药物外排, 从而更好的发挥药物的作用.

4.3 外泌体在胰腺癌转化治疗耐药中的机制及作用 转化治疗是局部进展期胰腺癌治疗的重要手段之一, 然而胰腺癌对化疗药物敏感性差且易产生耐药性, 因此, 探讨胰腺癌的耐药机制, 进而寻求克服或逆转肿瘤耐药的方法尤为重要. 胰腺癌微环境是肿瘤发生、发展和转移的局部病理环境, 其内包含大量肿瘤相关免疫细胞及肿瘤源性、基质细胞源性外泌体, 此类外泌体内含有多种生物活性物质如核酸(DNA、lncRNA、miRNAs、mRNAs)、蛋白质、脂质等, 通过释放其内容物增强肿瘤细胞表型或诱导肿瘤细胞产生耐药性. (1)Richards等^[34]在胰腺癌患者吉西他滨化疗过程中发现CAFs可通过分泌外泌体来提高snail和miRNA-146a基因的高表达, 从而促进胰腺癌上皮细胞产生耐药性; (2)外泌体脂质一方面可通过CXC趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)/基质细胞衍生因子1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF1 α)信号通路诱导人胰腺癌细胞产生耐药性^[35,36]; 另一方面还可通过抑制Notch1途径直接诱导人胰腺癌SOJ-6细胞凋亡^[37,38]; (3)凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)虽可促进肿瘤细胞的凋亡, 但其在多种肿瘤细胞中的表达水平明显不足^[39]. 来源于胰腺癌的外泌体中含有IAP的相关mRNA, 通过抑制IAP的表达使化疗过程中胰腺癌细胞质中IAP蛋白或mRNA的水平基本保持不变或中度上调, 进而增强胰腺癌细胞对化疗药物的耐药性. miRNA-155是一个典型的多功能miRNA, 通过促进过氧化氢酶和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等活性氧解毒酶的高表达, 以提高化疗

过程中胰腺癌细胞的存活率和耐药性^[40]. 以上众多研究均表明外泌体有促进肿瘤细胞耐药的特性, 利用这一特性可提高肿瘤治疗的疗效. 一方面利用外泌体对药物产生的抵抗作用, 当移除肿瘤中的某种耐药性外泌体后, 可能会提高肿瘤的治疗效果. CAFs占据了胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinomas, PDAC)的主要部分, 研究者通过应用抑制CAF释放外泌体的药物后发现共培养的上皮细胞存活率明显下降, 表明CAF外泌体是PDAC细胞化疗耐药的关键调节者, 通过阻断其释放可降低PDAC细胞存活率, 从而规避对化疗药物的耐药性, 进而提高肿瘤治疗的敏感性^[41,42]. 另一方面, 利用外泌体作为载体传递抗miRNA或通过抑制外泌体释放来逆转肿瘤耐药性从而提高化疗疗效^[43].

5 胰腺癌的预后与随访

胰腺癌手术切除率低, 术后易复发转移, 预后极差, 死亡率高. 研究表明在胰腺癌细胞发生转移前, 可分泌多种外泌体到周围微环境中或释放到血液循环中至远隔器官内, 干预和改变远隔器官的预转移微环境(pre-metastatic niche)的形成^[44,45]. 因此外泌体可用于胰腺癌的预后观察, 相比于其他肿瘤标记物, 其敏感性高, 能够早期预测肿瘤发生. 在血清外泌体对胰腺癌细胞的诊断研究中发现, 外泌体中lncRNA CCAT1检测胰腺癌的敏感度、特异性和准确性方面均显著高于CA19-9($P<0.05$), 可作为预测胰腺癌患者预后不良的独立危险因素^[46]. 此外, Jung等^[47]研究表明来源于胰腺癌的富含CD44v6的外泌体, 与胰腺癌淋巴结及肺组织的早期转移有关.

随着物联网时代的快速发展, 建立外泌体与胰腺癌及高危人群的随访电子档案, 通过应用大数据、微信等电子媒介设备, 绑定患者住院及治疗信息, 可实时了解患者病情变化, 并可加强对出院患者的远程诊疗.

6 总结与展望

研究外泌体在胰腺癌诊疗中的应用, 以期提高胰腺癌的早期诊断率、提高R0切除率、改善胰腺癌对吉西他滨等化疗药的耐药性, 进而提高5年生存率.

越来越多的研究表明外泌体作为一种新型生物学标志物在胰腺癌早期诊断和病情监测方面有着巨大潜在价值, 其作为胰腺癌化疗药物的运送载体亦有着极具潜力的研究前景; 然而目前关于外泌体在胰腺癌中的研究仍处于基础阶段, 虽然外泌体的提取方法很多, 但尚无一种方法能同时保证其含量、纯度和生物活性; 受制于技术手段等方面原因外泌体还未真正进入临床应用, 笔者相信随着研究的不断深入及技术条件的完善, 外泌体终会发挥其应有价值, 为胰腺癌患者的治疗带来新的

希望.

7 参考文献

- Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417 DOI: 10.1557/PROC-0928-GG08-04]
- Madison MN, Okeoma CM. Exosomes: Implications in HIV-1 Pathogenesis. *Viruses* 2015; 7: 4093-4118 [PMID: 26205405 DOI: 10.3390/v7072810]
- Zhou Y, Xia L, Lin J, Wang H, Oyang L, Tan S, Tian Y, Su M, Wang H, Cao D, Liao Q. Exosomes in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer* 2018; 9: 767-777 [PMID: 29581754 DOI: 10.7150/jca.22505]
- Neesse A, Algül H, Tuveson DA, Gress TM. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm. *Gut* 2015; 64: 1476-1484 [PMID: 25994217 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309304]
- Watt J, Kocher HM. The desmoplastic stroma of pancreatic cancer is a barrier to immune cell infiltration. *Oncoimmunology* 2013; 2: e26788 [PMID: 24498555 DOI: 10.4161/onci.26788]
- Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; 6: 715-731 [PMID: 25596732 DOI: 10.18632/oncotarget.2711]
- Paggetti J, Haderk F, Seiffert M, Janji B, Distler U, Ammerlaan W, Kim YJ, Adam J, Lichter P, Solary E, Berchem G, Moussay E. Exosomes released by chronic lymphocytic leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts. *Blood* 2015; 126: 1106-1117 [PMID: 26100252 DOI: 10.1182/blood-2014-12-618025]
- Rana S, Malinowska K, Zöller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia* 2013; 15: 281-295 [PMID: 23479506 DOI: 10.1593/neo.122010]
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen IM, Garcia-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Dousset A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jamagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, Suresh M, Amiji MM. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment. *J Control Release* 2015; 219: 278-294 [PMID: 26143224 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.029]
- Chen W, Jiang J, Xia W, Huang J. Tumor-Related Exosomes Contribute to Tumor-Promoting Microenvironment: An Immunological Perspective. *J Immunol Res* 2017; 2017: 1073947 [PMID: 28642882 DOI: 10.1155/2017/1073947]
- Ostenfeld MS, Jeppesen DK, Laurberg JR, Boysen AT, Bramsen JB, Prindal-Bengtson B, Hendrix A, Lamy P, Dagnaes-Hansen F, Rasmussen MH, Bui KH, Fristrup N, Christensen EI, Nordentoft I, Morth JP, Jensen JB, Pedersen JS, Beck M, Theodorescu D, Borre M, Howard KA, Dyrskjøt L, Ørntoft TF. Cellular disposal of miR23b by RAB27-dependent exosome release is linked to acquisition of metastatic properties. *Cancer Res* 2014; 74: 5758-5771 [PMID: 25261234 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3512]
- Zocco D, Ferruzzi P, Cappello F, Kuo WP, Fais S. Extracellular vesicles as shuttles of tumor biomarkers and anti-tumor drugs. *Front Oncol* 2014; 4: 267 [PMID: 25340037 DOI: 10.3389/fonc.2014.00267]
- Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer.

- Nature* 2015; 523: 177-182 [PMID: 26106858 DOI: 10.1038/nature14581]
- 15 An T, Qin S, Xu Y, Tang Y, Huang Y, Situ B, Inal JM, Zheng L. Exosomes serve as tumour markers for personalized diagnostics owing to their important role in cancer metastasis. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27522 [PMID: 26095380 DOI: 10.3402/jev.v4.27522]
 - 16 Zhang X, Shi S, Zhang B, Ni Q, Yu X, Xu J. Circulating biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: facts and hopes. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 332-353 [PMID: 29636993]
 - 17 Takikawa T, Masamune A, Yoshida N, Hamada S, Kogure T, Shimosegawa T. Exosomes Derived From Pancreatic Stellate Cells: MicroRNA Signature and Effects on Pancreatic Cancer Cells. *Pancreas* 2017; 46: 19-27 [PMID: 27841793 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000722]
 - 18 Kikuta K, Masamune A, Watanabe T, Ariga H, Itoh H, Hamada S, Satoh K, Egawa S, Urno M, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 380-384 [PMID: 21081113 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.040]
 - 19 Charrier A, Chen R, Chen L, Kemper S, Hattori T, Takigawa M, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2) and microRNA-21 are components of a positive feedback loop in pancreatic stellate cells (PSC) during chronic pancreatitis and are exported in PSC-derived exosomes. *J Cell Commun Signal* 2014; 8: 147-156 [PMID: 24464300 DOI: 10.1007/s12079-014-0220-3]
 - 20 Que R, Ding G, Chen J, Cao L. Analysis of serum exosomal microRNAs and clinicopathologic features of patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 219 [PMID: 24007214 DOI: 10.1186/1477-7819-11-219]
 - 21 温开凤, 武威杰, 李学军. 外泌体与胰腺癌的发生发展、诊断和治疗. *基础医学与临床* 2019; 39: 1351-1355
 - 22 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南 (2021). *中华外科杂志* 2021; 59: 561-577
 - 23 Marques-Rocha JL, Garcia-Lacarte M, Samblas M, Bressan J, Martínez JA, Milagro FI. Regulatory roles of miR-155 and let-7b on the expression of inflammation-related genes in THP-1 cells: effects of fatty acids. *J Physiol Biochem* 2018; 74: 579-589 [PMID: 29790117 DOI: 10.1007/s13105-018-0629-x]
 - 24 Ling L, Tan Z, Zhang C, Gui S, Cui Y, Hu Y, Chen L. CircRNAs in exosomes from high glucose-treated glomerular endothelial cells activate mesangial cells. *Am J Transl Res* 2019; 11: 4667-4682 [PMID: 31497190]
 - 25 李宗倍, 王刚, 孙备, 姜洪池. 糖尿病与胰腺癌关系的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 718-720 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.10.022]
 - 26 Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, Wolfers J, Flament C, Tenza D, Ricciardi-Castagnoli P, Raposo G, Amigorena S. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med* 1998; 4: 594-600 [PMID: 9585234 DOI: 10.1038/nm0598-594]
 - 27 丁乙轩, 李非. 外泌体在胰腺癌患者诊疗中的作用. *中华肝胆外科杂志* 2018; 1: 64-67 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.01.017]
 - 28 Ren N, Zhang S, Li Y, Shen S, Niu Q, Zhao Y, Kong L. Bone mesenchymal stem cell functions on the hierarchical micro/nanotopographies of the Ti-6Al-7Nb alloy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 907-912 [PMID: 25255783 DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.08.022]
 - 29 Ren N, Zhang S, Li Y, Shen S, Niu Q, Zhao Y, Kong L. Bone mesenchymal stem cell functions on the hierarchical micro/nanotopographies of the Ti-6Al-7Nb alloy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 907-912 [PMID: 25255783 DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.08.022]
 - 30 Bruno S, Collino F, Deregibus MC, Grange C, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells inhibit tumor growth. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 758-771 [PMID: 23034046 DOI: 10.1089/scd.2012.0304]
 - 31 时霄寒, 金钢. 外泌体在胰腺癌研究中的进展. *中华胰腺病杂志* 2017; 1 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.01.018]
 - 32 Stoorvogel W. Functional transfer of microRNA by exosomes. *Blood* 2012; 119: 646-648 [PMID: 22262739 DOI: 10.1182/blood-2011-11-389478]
 - 33 Sun D, Zhuang X, Xiang X, Liu Y, Zhang S, Liu C, Barnes S, Grizzle W, Miller D, Zhang HG. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. *Mol Ther* 2010; 18: 1606-1614 [PMID: 20571541 DOI: 10.1038/mt.2010.105]
 - 34 Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, Wu J, Littlepage LE, Hill R. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2017; 36: 1770-1778 [PMID: 27669441 DOI: 10.1038/onc.2016.353]
 - 35 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
 - 36 Salido-Guadarrama I, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, Hidalgo-Miranda A, Rodríguez-Dorantes M. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1327-1338 [PMID: 25092989 DOI: 10.2147/OTT.S61562]
 - 37 杨翠红, 冉燕翠, 郑春燕, 孙秀威. 外泌体在胰腺癌中的研究进展. *癌症进展* 2019; 17: 13-16
 - 38 Beloribi-Djefalia S, Siret C, Lombardo D. Exosomal lipids induce human pancreatic tumoral MiaPaCa-2 cells resistance through the CXCR4-SDF-1 α signaling axis. *Oncoscience* 2015; 2: 15-30 [PMID: 25821841 DOI: 10.18632/oncoscience.96]
 - 39 Yan Y, Fu G, Ming L. Role of exosomes in pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 7479-7488 [PMID: 29731898 DOI: 10.3892/ol.2018.8348]
 - 40 Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Madrid F, Mittelbrunn M. Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol* 2014; 28: 3-13 [PMID: 24769058 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.009]
 - 41 Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, Wu J, Littlepage LE, Hill R. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2017; 36: 1770-1778 [PMID: 27669441 DOI: 10.1038/onc.2016.353]
 - 42 郑田玉, 杜君, 陈宁, 倪培华, 薛惠平. 外泌体及其在肿瘤诊疗中的作用. *上海交通大学学报(医学版)* 2017; 7 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.07.030]
 - 43 Ha D, Yang N, Nadihe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharm Sin B* 2016; 6: 287-296 [PMID: 27471669 DOI: 10.1016/j.apsb.2016.02.001]
 - 44 Liu Y, Gu Y, Cao X. The exosomes in tumor immunity. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1027472 [PMID: 26405598 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1027472]
 - 45 Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 40: 41-51 [PMID: 25721812 DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.010]
 - 46 任潇凡, 李志花. 外泌体lncRNA CCAT1在胰腺癌中的表达及其临床意义. *岭南现代临床外科* 2019; 19: 23-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2019.01.005]
 - 47 Jung T, Castellana D, Klingbeil P, Cuesta Hernández I, Vitacolonna M, Orlicky DJ, Roffler SR, Brodt P, Zöller M. CD44v6 dependence of premetastatic niche preparation by exosomes. *Neoplasia* 2009; 11: 1093-1105 [PMID: 19794968 DOI: 10.1593/neo.09822]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展

罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫

罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

陈鑫, 主任医师, 主要从事消化道黏膜屏障障碍及相关疾病的研究.

基金项目: 天津市科技计划项目, No. 19PTZWHZ00090; 天津市自然科学基金, No. 18JCZDJC45200; 天津市研究生科研创新项目, No. 2019YJSB108.

作者贡献分布: 本综述由罗洋, 朱兰平与雷月撰写; 赵经文, 王邦茂和陈鑫审核.

通讯作者: 陈鑫, 主任医师, 博士生导师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. xchen03@tmu.edu.cn

收稿日期: 2021-06-07

修回日期: 2021-06-27

接受日期: 2021-09-15

在线出版日期: 2021-10-28

Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury

Yang Luo, Lan-Ping Zhu, Yue Lei, Jing-Wen Zhao, Bang-Mao Wang, Xin Chen

Yang Luo, Lan-Ping Zhu, Yue Lei, Jing-Wen Zhao, Bang-Mao Wang, Xin Chen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: Science and Technology Program of Tianjin, No. 19PTZWHZ00090; Natural Science Foundation of Tianjin, No. 18JCZDJC45200; Tianjin Research Innovation Project for Postgraduate Students, No. 2019YJSB108.

Corresponding author: Xin Chen, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. xchen03@tmu.edu.cn

Received: 2021-06-07

Revised: 2021-06-27

Accepted: 2021-09-15

Published online: 2021-10-28

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used widely around the world because of their anti-inflammatory, analgesic, and antiplatelet activity. However, long-term application of NSAIDs can lead to complications. Previously, the clinical attention was dedicated to the NSAID-induced upper gastrointestinal complications. Recently, the detection rate of small intestinal damage related to NSAIDs has increased due to the wide use of endoscopes such as capsule endoscopy and double-balloon colonoscopy. Although the majority of patients have no significant symptoms, there are still a small percentage of patients who develop obvious symptoms or complicated ulcers that require therapeutic intervention. Despite significant advances in our understanding of NSAIDs, the treatment modality and regimen for NSAID-induced small intestinal damage have remained relatively unclear. This article will provide a comprehensive overview of NSAID-induced small intestinal damage with regard to the epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, risk factors, pathogenesis, and treatment, in order to provide informative evidence for clinical practice.

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

Key Words: NSAIDs; Small intestine injury; Prevention and treatment

Citation: Luo Y, Zhu LP, Lei Y, Zhao JW, Wang BM, Chen X. Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1191-1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1191.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1191>

摘要

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是一种抗炎镇痛及抗血小板药物, 在全世界

被广泛使用. 但随着NSAIDs的长期应用, 其并发症逐渐受到人们的关注. 以往在临床上关注较多的是其导致的上消化道并发症, 但随着内窥镜如胶囊内镜和双气囊小肠镜等的普及, 人们发现NSAIDs引起的小肠损伤也并不少见. 虽然大部分患者并无明显症状, 但仍有部分患者出现了明显的症状或复杂的溃疡, 需要进行治疗干预. 然而, 针对NSAIDs相关性肠病的药物尚未被研发, 因此, 进一步研究NSAIDs相关肠病的发病机制并制定合适的防治策略是有必要的. 本文对NSAIDs所致小肠损伤的流行病学、临床表现、诊断、危险因素、发病机制和治疗进行了归纳总结, 为NSAIDs的使用及其并发症的防治提供参考.

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

关键词: 非甾体抗炎药; 小肠损伤; 干预治疗

核心提要: 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关小肠损伤在内窥镜下发现并不少见, 部分患者出现严重的并发症. 因此, 应当充分对NSAIDs相关小肠损伤的机制以及防治进行研究, 以降低NSAIDs引起的小肠损伤.

文献来源: 罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫. 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1191-1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1191.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1191>

0 引言

自从1899年阿司匹林被合成以来, 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)成为世界上使用最广泛的解热、镇痛和抗炎药之一, 一直在临床中被广泛运用^[1]. 由于阿司匹林的抗血小板特性, 使得心血管疾病的死亡风险大大降低^[2]. 近年来, 研究发现阿司匹林也对某些癌症具有防治作用, 包括乳腺癌^[3]、结直肠癌^[4]等. 虽然NSAIDs给患者带来了许多益处, 但它们也可以引起许多并发症, 其中以胃肠道并发症最常见. NSAIDs可引起严重的胃肠道损伤, 如出血、穿孔和溃疡等^[5], 这往往限制了这些药物的使用. 一直以来, 人们对NSAIDs引起的十二指肠远端损伤的关注较少, 但随着视频胶囊内镜检查(video capsule endoscope, VCE)^[6]和气囊辅助内窥镜检查(double-balloon enteroscope, DBE)^[7]的引入, 人们观察到NSAIDs也可对小肠造成损伤^[8], 而且其死亡率高于NSAIDs所引起的上消化道损伤^[9]. 本文就NSAIDs所致小肠损伤的流行病学、临床表现、诊断、危险因素、发病机制和治疗作一综述, 为NSAIDs的使用及其并发症的防治提供参考.

1 流行病学

NSAIDs很容易被人们获得, 并且在没有规范指导的情况下被随意使用. 据估计, 在全世界范围内, 每天大约有3000万人在服用NSAIDs^[10]. 2010年美国全国健康访谈调查(National Health Interview Survey, NHIS)显示, 约有4300万成年人(19.0%)每周至少服用三次阿司匹林, 且服用时间超过3个月. 而超过2900万成年人(12.1%)长期服用NSAIDs. 与2005年相比, 阿司匹林的使用人数增加了57%, NSAIDs的使用人数增加了41%^[11]. 除此之外, 通过胶囊内窥镜观察到在长期服用NSAIDs的患者中, 有50%-70%的患者出现了小肠损伤^[11], 这比NSAIDs引起的胃损伤更为常见^[12], 这些患者有时甚至会引发出血和穿孔等更严重的并发症^[13]. 但目前人们在临床工作中对NSAIDs相关小肠损伤重视度仍不够, 由于在长期服用NSAIDs的患者中, 60%-70%的患者的小肠损伤都处于亚临床阶段, 无明显症状, 当出现了严重并发症后才会被识别^[14].

2 诊断NSAIDs相关肠病

在内窥镜引入之前, NSAIDs相关肠病是通过小肠通透性和炎症的测定诊断的. ⁵¹Cr标记的乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)对小肠的通透性的测定相对特异, 是诊断NSAIDs相关肠病的最常用的方法^[15,16]. ¹¹¹In(In)标记白细胞进行闪烁显像可以用于检测小肠炎症^[17]. 此外, 钙卫蛋白可用作小肠的炎症标记物, 通过粪便钙卫蛋白定量, 可以评估NSAIDs引起的小肠损伤^[18].

VCE和DBE能够使小肠损伤的定位更精确. 与DBE相比, VCE对小肠出血诊断率更高, 可以更好地评估NSAIDs引起的小肠损伤^[19]. 因此, 这些诊断方法可以更好地发现NSAIDs引起的小肠损伤.

3 临床表现

NSAIDs相关肠病发生率很高, 但大多数患者并无典型临床表现^[20]. 60%-70%表现出非特异性症状, 如缺铁性贫血、低蛋白血症、维生素B12吸收不良、腹泻和急性腹痛. 严重者可能出现大出血、狭窄和穿孔等并发症^[21].

3.1 消化道出血 NSAIDs引起的小肠损伤, 即使程度较轻, 也会导致持续性出血和缺铁性贫血. 研究发现47%的小肠溃疡患者, 每天有2-10 mL的失血量^[21-23]. 临床上, 明显的出血相对罕见, 多由溃疡和糜烂引起(图1).

3.2 蛋白质丢失 长期使用NSAIDs引起的肠黏膜炎症常导致低蛋白血症^[8]. 以往, 蛋白质的丢失被认为是继发于出血, 但研究发现^[22], 在部分伴有蛋白丢失的肠病患者中, 未发现肠道内出血病变. 因此, 肠病引起的蛋白质丢失可以在没有糜烂或溃疡等病变的情况下发生.

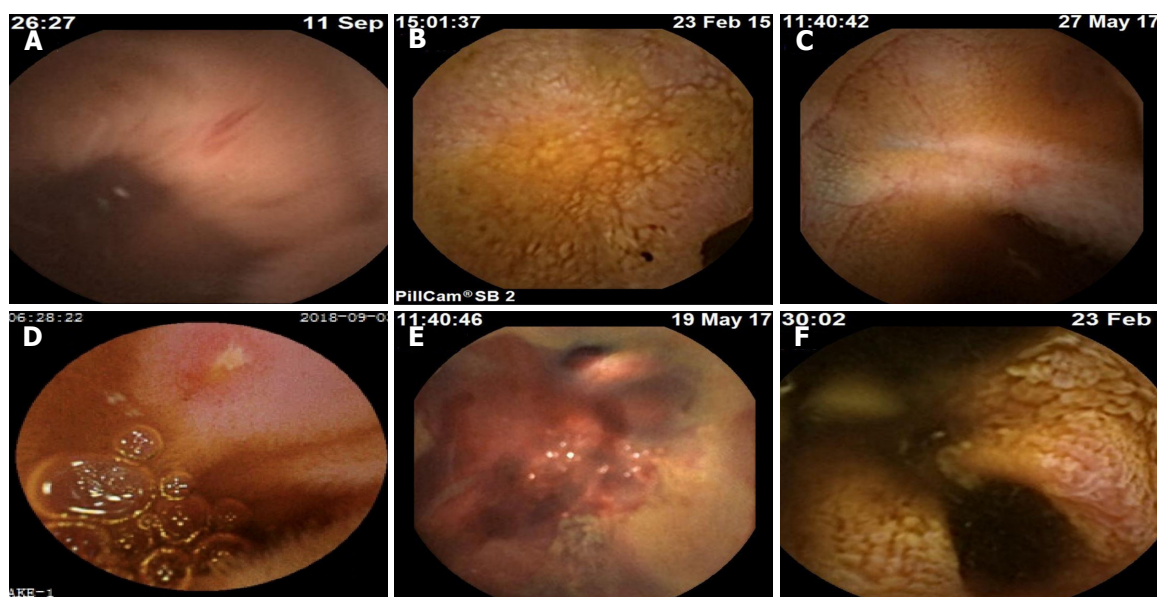


图 1 NSAIDs相关小肠损伤的胶囊内镜图片. A: 空肠黏膜片状发红; B: 空肠肠黏膜明显粗糙伴糜烂; C: 回肠黏膜充血水肿, 表面糜烂; D: 回肠黏膜小溃疡; E: 回肠黏膜出血; F: 回肠肠腔狭窄. NSAIDs: 非甾体类抗炎药.

3.3 穿孔和梗阻 NSAIDs引起的小肠穿孔相对罕见. 仅在使用高剂量吡罗昔酮治疗患者时有穿孔相关的病例报道^[21,22]. 此外, 研究显示^[21], NSAIDs引起的慢性溃疡会导致肠道纤维化和隔膜样狭窄, 有17%的NSAIDs诱导的小肠溃疡患者会发生小肠梗阻. 这可能与药物剂量和持续时间有关^[22].

4 危险因素

危险因素评估对管理NSAIDs引起的小肠损伤是非常重要的, 与NSAIDs引起上消化道损伤相比, 对NSAIDs所致小肠损伤的危险因素的研究有限, 以下是对相关研究的归纳.

4.1 抑酸药 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)和H₂受体拮抗剂, 可明显减少NSAIDs导致的胃和十二指肠的溃疡和出血. 然而, 研究表明^[24-26], 这些药物对小肠没有保护作用, 甚至抑酸药会明显加重NSAIDs引起的小肠损伤和出血. 一项研究表明, 奥美拉唑有降低微生物多样性、操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)、菌群丰度指数(Chao1指数)和菌群多样性指数(Shannon指数)的趋势. 同样地, Wang等人^[27]的研究表明, PPI是低剂量阿司匹林引起的小肠损伤的独立危险因素. 此外, 有研究发现^[28], 雷贝拉唑会增加健康志愿者服用塞来昔布后小肠损伤的发生率. 这些结果提示, PPI可导致小肠微生物多样性丧失, 这可能是PPI加重NSAIDs所致小肠损伤的重要原因.

4.2 小肠细菌过度生长 小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是一种菌群失调, 表现为小

肠中细菌过多, 空肠中细菌大于10⁵个单位/毫升个菌落, 并出现症状或吸收不良^[29]. 十二指肠抽吸术(duodenal aspiration, DA)和乳果糖呼气试验(lactulose breath test, LBT)常用于诊断SIBO. 一项评估SIBO与小肠损伤之间关系的研究显示^[30], 通过LBT诊断, SIBO是NSAIDs和长期低剂量阿司匹林使用者发生严重小肠损伤的独立危险因素. 此外, 解剖异常^[31]、小肠动力障碍^[32]等都可能都会导致SIBO.

4.3 其他 研究发现, 联合使用非阿司匹林类NSAIDs比单独使用阿司匹林对小肠的粘膜损伤程度更重^[33]. 一项临床研究调查显示^[34], 在服用消炎痛后, 男性的肠道通透性高于女性, 且微生物多样性低于女性. 这些变化在停药后可恢复正常. 在NSAIDs引起的小肠损伤中, 老年人群中的发病率更高^[35], 并且随着年龄的增长, 每年可增加4%的发病风险^[36]. 此外, 心理应激会引起肠道微生物群和通透性的变化, 从而加剧NSAIDs引起的小肠损伤^[37]. 另外, 食用含乳化剂聚山梨酯-80(polysorbate 80, p80)的食品可导致回肠菌群失调, 增强了NSAIDs诱导的小肠损伤^[38]. 这些针对危险因素的研究只涉及少数患者, 因此, 还需要进行大规模的临床研究来进一步证实.

5 NSAIDs相关小肠损伤机制

与NSAIDs引起上消化道损伤的机制不同, NSAIDs相关小肠损伤的发病机制尚未明确. 目前, 普遍认为NSAIDs诱导的肠病是一个多因素、多步骤协同导致的病理损伤.

5.1 环氧合酶抑制与局部损伤效应 在小肠中, 环氧合酶1(cyclo-oxygenase-1, COX-1)负责黏膜前列腺素的合

成, 前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)是小肠中主要的前列腺素, 负责粘液和碳酸氢盐的合成和分泌, 以及调节黏膜血流和上皮细胞增殖, 而NSAIDs可抑制环氧化酶的活性. 最初, NSAIDs相关肠病的发病机制认为只与COX-1受到抑制有关. 然而, Hotz-Behofsits等人^[39]证明了选择性COX-1抑制不会导致小肠损伤, 联合抑制COX-1和环氧合酶2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)或抑制COX-2会导致肠局部损伤, 这表明, NSAIDs肠病可以在没有COX-1抑制的情况下发生, COX-1介导产生的PGE2不足以保护NSAIDs引起的局部肠损伤.

NSAIDs可以抑制肠内前列腺素的合成, 但缺乏前列腺素并不一定会导致小肠损伤^[40]. NSAIDs局部损伤作用是通过非环氧酶依赖途径, 是药物在肠腔内与黏膜接触的结果^[41,42], 主要涉及NSAIDs对肠上皮细胞内线粒体的影响. 在实验中发现^[43], NSAIDs可以解除离体大鼠肝线粒体的氧化磷酸化, 并抑制了偶联线粒体的呼吸作用. NSAIDs的解偶联活性作用主要是由于线粒体膜上转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放, PTP是由连接线粒体膜内外的蛋白质组成^[44,46]. mPTP的开放与线粒体功能障碍有关^[47]. mPTP的开放可以诱导细胞色素c从线粒体基质释放到细胞质中, 从而导致细胞死亡. 因此, 线粒体损伤可能引起黏膜屏障功能紊乱和小肠通透性升高, 并且在NSAIDs引起的小肠损伤的早期过程中起着重要的作用^[42].

5.2 胆汁因素 胆汁在小肠损伤的发病机制中起着重要作用. 熊去氧胆酸加重了吲哚美辛引起的大鼠肠道炎症, 在一项肠道鼠肠上皮细胞(intestinal epithelial cell-6, IEC-6)的体外研究中, 胆汁和吲哚美辛的联合使用增加了细胞膜的通透性, 并且比单独使用这些药物细胞毒性更强. 另一项研究发现, 给大鼠服用NSAIDs会增加胆汁中次级胆汁酸的浓度^[48], 次级胆汁酸对肠上皮细胞毒性比初级胆汁酸更强. 初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化依赖于肠道细菌酶, 因此, NSAIDs可能通过改变了肠道微生物从而改变胆汁的细胞毒性. 虽然胆汁酸损伤小肠的确切机制尚不清楚, 但某些胆汁酸, 如牛磺脱氧胆酸和脱氧胆酸, 已被证实在IEC-6细胞中能诱导促炎因子IL-8的产生, 并激活NF- κ B信号通路^[49,50]. 另外, 有研究显示, 鹅去氧胆酸等胆汁酸可以打开PTP通道而引起肠上皮细胞死亡^[51].

胆汁介导的小肠损伤可能有两种机制. 首先, 包括胆汁酸在内的胆汁成分是NSAIDs所致肠病发病的主要侵袭性因素. 其次, 肠-肝循环在小肠损伤的发病机制中起着至关重要的作用. 许多NSAIDs具有羧酸结构, 在肝脏中与酰基葡萄糖醛酸结合后分泌到胆汁中. 这些偶联物经小肠管腔中的细菌 β -葡萄糖醛酸酶酶解后被重新

吸收. 这种肠-肝循环可导致肠粘膜长期和反复暴露于NSAIDs, 导致肠道损伤. 未经过肠-肝循环的NSAIDs则没有引起明显的小肠溃疡^[52,53].

5.3 肠道细菌因素 肠道细菌在NSAIDs引起的小肠溃疡中起着至关重要的作用. Robert等人^[54]报道, 用吲哚美辛治疗的无菌大鼠未出现肠溃疡, 而暴露于大肠杆菌的无菌大鼠, 大肠杆菌对小肠产生了严重的损伤. 研究发现^[55,56], 在NSAIDs引起小肠损伤的发生过程中, 革兰氏阴性细菌数量增加. 而在给予氨苄青霉素后, 能显著抑制NSAIDs诱导的小肠损伤^[57]. 尽管肠道细菌侵入粘膜的机制目前尚不清楚, 但研究表明^[58-60], 在吲哚美辛治疗后, 粘液分泌的减少可能是导致损伤的原因之一. 粘液在抵抗肠道病原体和刺激物中起着重要的作用, 粘液分泌的减少可能会削弱肠道屏障, 导致细菌入侵. 一项研究发现^[60], 氯索洛芬降低了小肠MUC2mRNA的表达, MUC2是一种重要的粘蛋白, 在分泌型粘蛋白的二聚化过程中起主要作用, 这是胃肠道粘液形成的关键步骤^[61]. 综上, 肠道细菌损伤肠粘膜是通过多种因素实现的, 包括肠道运动亢进和诱导型一氧化氮合酶/一氧化氮的上调^[40].

5.4 肠道内先天免疫的激活 肠道内先天免疫的激活, 主要是通过肠道细菌和其他因素触发了炎症级联反应.

Toll样受体(toll-like receptors, TLR)家族在针对微生物病原体的先天免疫应答以及随后的适应性免疫应答中起着至关重要的作用. TLR能识别微生物病原体的特定分子模式-病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). 这些外源性配体与TLR结合激活下游信号通路, 包括核因子 κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和I型干扰素(IFN-I)通路, 诱导促炎细胞因子和趋化因子产生, 加重肠道损伤. TLR除了识别PAMPs之外, 也能够识别内源性配体-危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs). 高迁移率族蛋白盒-1(high mobility group box-1 protein, HMGB-1), 从损伤的上皮细胞释放, 通过TLR2和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)以及TLR4发挥促炎作用^[62]. 有研究发现^[63], 在NSAIDs诱导的肠病中, 重组HMGB-1也可以通过激活NF- κ B和MAPK通路加重肠道损伤.

NSAIDs引发的炎症信号还能够激活NLR家族[样受体家族3(NOD-like receptors, NLRP3)]的炎症体^[64], NLRP3可以识别细胞内外产生的应激源信号, 触发炎症小体的组装, 导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)原的激活^[65]. Caspase-1被激活后, 可以促进白介素-1 β 前体(Pro-IL-1 β)和白介素-18前体(Pro-IL-18)的加工, 使它们变成活性形式. 白介素-1 β (IL-1 β)可以加重NSAIDs引起的肠道

表 1 NSAIDs相关小肠损伤的干预治疗

黏膜保护剂	益生菌	抗生素	新型组胺H2受体拮抗剂	营养干预	其他
米索前列醇	干酪乳杆菌	甲硝唑	拉夫替丁	谷氨酰胺	TLR2激动剂
瑞巴派特	加氏乳杆菌	利福昔明		芦荟	云母
替普瑞酮	短双歧杆菌 <i>Bif195</i>			牛初乳	柚皮苷
	干酪乳杆菌菌株 <i>Shirota</i>			重组人乳铁蛋白	
	青春型双歧杆菌			鸡蛋	
	干酪乳杆菌 <i>CRL431</i>			太平洋鳕鱼	
	副干酪乳杆菌 <i>CNCM I-1518</i>			木瓜	
	植物乳杆菌 <i>TIFN101</i> 和 <i>WCFS1</i>				
	双歧杆菌 <i>BB536</i>				

NSAIDs: 非甾体类抗炎药.

损伤. 此外, 研究发现^[64], NLRP3和caspase-1基因缺陷型小鼠的小肠损伤严重程度减轻, 同时成熟的IL-1 β 的合成水平降低, 提示NLRP3衍生的IL-1 β 介导了炎症级联反应和损伤.

6 防治

6.1 保守治疗 对于NSAIDs引起的复杂肠病, 一项回顾性研究显示, 停用NSAIDs后, 71%的患者, 在随访15.9个月后, 经内窥镜检查, 仅有4.3%出现并发症^[8]. 故可先行保守治疗, 如出现并发症, 采用药物治疗干预.

6.2 药物治疗 预防NSAIDs相关肠病最有效的方法是停用NSAIDs, 然而, 某些心血管疾病患者, 禁止停用NSAIDs. 因此, 通过药物防治是安全使用NSAIDs的主要措施(表1).

6.2.1 黏膜保护剂: 米索前列醇: 前列腺素(prostaglandinum, PG)在黏膜保护中起着重要作用. 在多项研究中, 合成的PG类似物米索前列醇可以降低NSAIDs引起的肠道通透性增加^[35,66]. 尽管米索前列醇对NSAIDs引起的肠病有治疗效果, 但它也会引起许多胃肠道不良反应, 如恶心、消化不良、腹痛和腹泻^[12]. 这些副作用可能限制其在临床上的应用.

瑞巴派特: 瑞巴派特是一种黏膜保护药物, 已在临床上用于治疗胃炎和消化性溃疡^[67]. 临床证据表明^[68], 瑞巴派特对NSAIDs引起的小肠损伤有保护作用. 瑞巴派特不仅可以通过上调COX-2的表达和 β -catenin的合成来改善小肠的屏障结构^[69], 还可以增加小肠粘液分泌从而减轻NSAIDs对小肠的损伤^[70]. 此外, 有研究显示^[71,72], 瑞巴派特可以通过调节肠道菌群, 抑制吲哚美辛诱导的小肠损伤. 因此, 在临床上, 瑞巴派特可能有助于减轻服用NSAIDs的患者的小肠损伤.

替普瑞酮: 替普瑞酮是一种副作用较小的黏膜保护剂, 在亚洲地区广泛用于治疗胃炎和胃溃疡. 已有报道^[73,74], 替

普瑞酮不仅对NSAIDs引起的胃粘膜损伤有保护作用, 而且对小肠粘膜损伤也有保护作用. 有研究发现^[75], 替普瑞酮可以通过减轻黏膜的自由基损伤以及促进小肠中血管内皮生长因子的合成, 改善阿司匹林导致的小肠黏膜损伤.

6.2.2 益生菌: 益生菌对NSAIDs诱导的肠病的防治十分重要. 研究显示^[76,77], 干酪乳杆菌和加氏乳杆菌对长期低剂量阿司匹林使用者的肠病有显著的保护作用. 口服短双歧杆菌*Bif195*可降低健康志愿者使用阿司匹林所引起的小肠肠病的风险^[78]. 但这些益生菌的保护机制尚不清楚. NSAIDs联合PPI的使用促进了阿克曼菌的生长并抑制了双歧杆菌的生长, 引起小肠中的杯状细胞数量减少, 使粘液层变薄, 引起小肠损伤, 而双歧杆菌*G9-1*可以通过减轻这种损伤来保护小肠^[79]. 除了对肠道细菌的直接作用外, 益生菌代谢物的抗炎特性也有助于抑制NSAIDs诱导的小肠损伤. 研究发现^[80], 这与干酪乳杆菌菌株*Shirota*(LcS)产生的乳酸阻止了脂多糖触发巨噬细胞中NF- κ B和MAPK的激活有关. 青春型双歧杆菌, 因其有分泌高水平乳酸的能力, 在治疗萘普生引起的小肠溃疡和出血中非常有效^[81]. 另外, 在吲哚美辛相关肠病中, 益生菌(干酪乳杆菌*CRL431*、副干酪乳杆菌*CNCM I-1518*)通过增强抗菌活性和增加潘氏细胞数量, 增强了肠道屏障功能, 同时, 促进了调节性T细胞分泌IL-10, 抑制肠道炎症, 避免了NSAIDs诱导的小肠损伤^[82]. 另有研究显示^[83], 口服植物乳杆菌*TIFN101*和*WCFS1*可以下调小肠的抗原呈递途径, 防止了由NSAIDs引起的小肠的免疫应激. 此外, 双氯芬酸诱导大鼠肠道损伤时, 联合使用乳铁蛋白与双歧杆菌*BB536*可以降低肠道损伤, 并恢复髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和血红蛋白水平, 这些可能是通过调节TLR-2/4/NF- κ B途径而实现的^[84]. 因此, 益生菌是治疗小肠损伤的一种很有前途的方法.

6.2.3 抗生素: 甲硝唑与NSAIDs联合使用可有效减轻NSAIDs所致肠病^[85]. 甲硝唑减轻了NSAIDs引起的小肠

道炎症和失血,但不影响肠道渗透性.甲硝唑的保护作用不是通过抑制肠道内细菌,而是通过抑制肠上皮细胞线粒体中的氧化磷酸化来实现的^[12].利福昔明也可以用于治疗NSAIDs相关小肠损伤,其不仅可以直接抗菌,还可以减少细菌毒力,减少细菌对上皮细胞的黏附力、调节肠道免疫信号^[86].有研究显示^[87],利福昔明可以抑制吲哚美辛引起的大鼠小肠中MPO的活性升高和TNF- α 的表达,并调节肠道菌群.此外,研究发现^[88],利福昔明对健康志愿者服用两周双氯芬酸后引起的肠道损伤具有预防保护作用.

6.2.4 新型组胺H2受体拮抗剂:拉夫替丁作为一种新型组胺H2受体拮抗药,不仅能持久地抑制胃酸分泌,还能通过激活辣椒素敏感传入神经(capsaicin-sensitive afferent neurons, CSAN),促进降钙素基因相关肽和生长抑素释放,增加胃黏膜血流量,促进黏膜上皮再生,增强消化道黏膜屏障^[89,90].有研究发现^[60],拉夫替丁可以通过介导CSN,增加小肠Muc2的表达和黏液的分泌,抑制细菌入侵和诱导型一氧化氮合酶表达,从而保护NSAIDs对小肠的损害.拉夫替丁既能抑制胃酸分泌保护胃黏膜,又可通过激活CSN保护小肠黏膜,有望成为理想的“NSAIDs伴侣”,但仍需进一步的临床研究验证^[91].

6.2.5 营养干预:营养治疗与药物治疗相比,药理风险相对较低.谷氨酰胺是一种非必需氨基酸,作为肠黏膜细胞的能量来源,据报道^[92],短期服用NSAIDs后,谷氨酰胺可有效预防肠黏膜通透性增高.加工过的芦荟凝胶(processed Aloe vera gel, PAG)在临床上有很多益处,如促进伤口愈合、抗癌、抗氧化、抗菌作用.研究发现^[93],PAG可以通过ERK依赖途径,调节小肠细胞中粘蛋白的表达,从而减轻NSAIDs所致小肠溃疡.牛初乳中含有大量的生长因子,如胰岛素样生长因子、各种免疫球蛋白和抗菌肽.食用牛初乳可有效减少短期使用NSAIDs引起的肠道损伤和细菌移位^[94,95].此外,重组人乳铁蛋白具有杀菌、抗炎和抗氧化作用,可减轻NSAIDs诱导的小肠通透性增加^[94,96].通过细胞实验和动物实验发现^[97],鸡蛋可以促进细胞增殖,减轻NSAIDs引起的小鼠小肠绒毛损伤.太平洋鳕鱼分解物可以减少NSAIDs引起的小鼠小肠细胞凋亡^[98].木瓜提取物通过调节肠道组织内质网应激来预防NSAIDs对小鼠小肠黏膜的损伤^[99].

6.2.6 其他药物:TLR2激动剂可以通过抑制TLR4信号传导,减轻吲哚美辛诱导的回肠炎^[100].云母可以通过ERK信号通路抑制NSAIDs引起的小肠损伤^[101].柚皮苷可以促进生长素释放肽的分泌和GSH-R的表达,并抑制TNF- α 的释放,从而修复肠黏膜^[102],这些药物将

有望成为防治NSAIDs相关肠病的新方法.

7 展望

NSAIDs所致的小肠损伤已成为临床上的一个重要问题.其具体损伤机制尚未明确,虽然目前发现一些药物可以对NSAIDs相关小肠损伤起保护作用,但还没有确切的临床试验支持.因此,仍需要对服用NSAIDs的患者进行长期研究,加强对NSAIDs相关小肠损伤的防治.

8 参考文献

- Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 43-50 [PMID: 23723142 DOI: 10.1002/pds.3463]
- Bertrand KA, Bethea TN, Gerlovin H, Coogan PF, Barber L, Rosenberg L, Palmer JR. Aspirin use and risk of breast cancer in African American women. *Breast Cancer Res* 2020; 22: 96 [PMID: 32887656 DOI: 10.1186/s13058-020-01335-1]
- Zhao M, Wang Y, Du C, Liu Y, Zhang N, Luo F. Aspirin and metformin exhibit antitumor activity in murine breast cancer. *Oncol Rep* 2018; 39: 1414-1422 [PMID: 29328467 DOI: 10.3892/or.2018.6190]
- Albandar HJ, Markert R, Agrawal S. The relationship between aspirin use and mortality in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9: 1133-1137 [PMID: 30603132 DOI: 10.21037/jgo.2018.08.13]
- Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T, Higuchi K, Fujimoto K, Cheong PK, Lee V, Kinoshita Y, Naito Y, Watanabe T, Ching JY, Lam K, Lo A, Chan H, Lui R, Tang RS, Sakata Y, Tse YK, Takeuchi T, Handa O, Nebiki H, Wu JC, Abe T, Mishihiro T, Ng SC, Arakawa T. Similar Efficacy of Proton-Pump Inhibitors vs H2-Receptor Antagonists in Reducing Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding or Ulcers in High-Risk Users of Low-Dose Aspirin. *Gastroenterology* 2017; 152: 105-110.e1 [PMID: 27641510 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.006]
- May A. Double-Balloon Enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27: 113-122 [PMID: 27908511 DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.006]
- Xu N, Yu Z, Cao X, Wang Z, Yan M. Characteristics of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)-Induced Small Bowel Injury Identified by Single-Balloon Endoscopy or Capsule Endoscopy. *Med Sci Monit* 2017; 23: 5237-5245 [PMID: 29097649 DOI: 10.12659/msm.907326]
- Shim KN, Song EM, Jeon YT, Kim JO, Jeon SR, Chang DK, Song HJ, Lim YJ, Kim JS, Ye BD, Park CH, Jeon SW, Cheon JH, Lee KJ, Kim JH, Jang BI, Moon JS, Chun HJ, Choi MG; Korean Gut Image Study Group. Long-Term Outcomes of NSAID-Induced Small Intestinal Injury Assessed by Capsule Endoscopy in Korea: A Nationwide Multicenter Retrospective Study. *Gut Liver* 2015; 9: 727-733 [PMID: 25473079 DOI: 10.5009/gnl14134]
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1633-1641 [PMID: 19574968 DOI: 10.1038/ajg.2009.164]
- Kamil R, Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Lactobacillus rhamnosus GG exacerbates intestinal ulceration in a model of indomethacin-induced enteropathy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1247-1252 [PMID: 17357841 DOI: 10.1007/s10620-006-9443-3]
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG; Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole,

- and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-141 [PMID: 15704047 DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00619-6]
- 12 Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 134-141 [PMID: 17268241 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328020045a]
 - 13 Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 64-71 [PMID: 19148796 DOI: 10.1007/s00535-008-2248-8]
 - 14 Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4647-4653 [PMID: 22180706 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4647]
 - 15 Schiller LR. Lower gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 397-398 [PMID: 12959720 DOI: 10.1007/s11894-003-0052-4]
 - 16 Aabakken L, Osnes M. 51Cr-ethylenediaminetetraacetic acid absorption test. Effects of naproxen, a non-steroidal, antiinflammatory drug. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 917-924 [PMID: 2120769 DOI: 10.3109/00365529008997613]
 - 17 Davies NM. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? *J Pharm Pharm Sci* 1999; 2: 5-14 [PMID: 10951657]
 - 18 Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, Bjarnason I. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999; 45: 362-366 [PMID: 10446103 DOI: 10.1136/gut.45.3.362]
 - 19 Brito HP, Ribeiro IB, de Moura DTH, Bernardo WM, Chaves DM, Kuga R, Maahs ED, Ishida RK, de Moura ETH, de Moura EGH. Video capsule endoscopy vs double-balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10: 400-421 [PMID: 30631404 DOI: 10.4253/wjge.v10.i12.400]
 - 20 Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-1178 [PMID: 15887101 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.020]
 - 21 Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006; 82: 186-191 [PMID: 16517800 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586]
 - 22 Thiéfin G, Beaugier L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 286-294 [PMID: 16038840 DOI: 10.1016/j.jbspin.2004.10.004]
 - 23 Shimada S, Watanabe T, Nadatani Y, Otani K, Taira K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Fujiwara Y. Clinical factors associated with positive capsule endoscopy findings in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a single-center study. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1219-1223 [PMID: 28691597 DOI: 10.1080/00365521.2017.1349174]
 - 24 Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One* 2012; 7: e35196 [PMID: 22496907 DOI: 10.1371/journal.pone.0035196]
 - 25 Nadatani Y, Watanabe T, Suda W, Nakata A, Matsumoto Y, Kosaka S, Higashimori A, Otani K, Hosomi S, Tanaka F, Nagami Y, Kamata N, Taira K, Yamagami H, Tanigawa T, Hattori M, Fujiwara Y. Gastric acid inhibitor aggravates indomethacin-induced small intestinal injury via reducing *Lactobacillus johnsonii*. *Sci Rep* 2019; 9: 17490 [PMID: 31767915 DOI: 10.1038/s41598-019-53559-7]
 - 26 Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322, 1322.e1-1322.e5 [PMID: 21745447 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075]
 - 27 Wang LJ, Xue T, Wu YQ, Zhao JY, Wang TN, Li JT, Fu CL, Ma JJ, Zhang LP, Shao YX, Yang YC, Zhou ZX, Ma HF. [Effect of acupuncture on intestinal flora in rats with stress gastric ulcer]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2020; 40: 526-532 [PMID: 32394661 DOI: 10.13703/j.0255-2930.20191121-0002]
 - 28 Washio E, Esaki M, Maehata Y, Miyazaki M, Kobayashi H, Ishikawa H, Kitazono T, Matsumoto T. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 809-815.e1 [PMID: 26538205 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022]
 - 29 DONALDSON RM Jr. NORMAL BACTERIAL POPULATIONS OF THE INTESTINE AND THEIR RELATION TO INTESTINAL FUNCTION. *N Engl J Med* 1964; 270: 938-45 CONTD [PMID: 14114115 DOI: 10.1056/NEJM196404302701806]
 - 30 Muraki M, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Sogawa M, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 267-273 [PMID: 24417613 DOI: 10.3109/00365521.2014.880182]
 - 31 Alcaraz F, Frey S, Iannelli A. Surgical Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2020; 30: 4677-4678 [PMID: 32594468 DOI: 10.1007/s11695-020-04809-5]
 - 32 Chander Roland B, Mullin GE, Passi M, Zheng X, Salem A, Yolken R, Pasricha PJ. A Prospective Evaluation of Ileocecal Valve Dysfunction and Intestinal Motility Derangements in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3525-3535 [PMID: 28871499 DOI: 10.1007/s10620-017-4726-4]
 - 33 Ishihara M, Ohmiya N, Nakamura M, Funasaka K, Miyahara R, Ohno E, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto H. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 538-547 [PMID: 25041257 DOI: 10.1111/apt.12858]
 - 34 Edogawa S, Peters SA, Jenkins GD, Gurunathan SV, Sundt WJ, Johnson S, Lennon RJ, Dyer RB, Camilleri M, Kashyap PC, Farrugia G, Chen J, Singh RJ, Grover M. Sex differences in NSAID-induced perturbation of human intestinal barrier function and microbiota. *FASEB J* 2018; fj201800560R [PMID: 29897814 DOI: 10.1096/fj.201800560R]
 - 35 Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1339-1346 [PMID: 19243767 DOI: 10.1016/j.gje.2008.08.017]
 - 36 Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 121-132 [PMID: 20227026 DOI: 10.1016/j.bpg.2009.11.005]
 - 37 Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Tajiri H, Hokari R. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol* 2017; 52: 61-71 [PMID: 27075753 DOI: 10.1007/s00535-016-1205-1]
 - 38 Furuhashi H, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Wada A, Horiuchi K, Hanawa Y, Mizoguchi A, Nishii S, Inaba K, Sugihara N, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Miura S, Hokari R. Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin-induced lesions via dysbiosis.

- J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 110-117 [PMID: 31359491 DOI: 10.1111/jgh.14808]
- 39 Hotz-Behofsits CM, Walley MJ, Simpson R, Bjarnason IT. COX-1, COX-2 and the topical effect in NSAID-induced enteropathy. *Inflammopharmacology* 2003; 11: 363-370 [PMID: 15035790 DOI: 10.1163/156856003322699546]
- 40 Takeuchi K, Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage-roles of various pathogenic factors. *Digestion* 2015; 91: 218-232 [PMID: 25791157 DOI: 10.1159/000374106]
- 41 Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology* 2018; 154: 500-514 [PMID: 29221664 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049]
- 42 Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, Otani K, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Mitochondrial disorders in NSAIDs-induced small bowel injury. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 117-121 [PMID: 21373263 DOI: 10.3164/jcbn.10-73]
- 43 Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, Sigthorsson G, Jacob M, Price AB, Macpherson A, Mahmood T, Scott D, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut* 1997; 41: 344-353 [PMID: 9378390 DOI: 10.1136/gut.41.3.344]
- 44 Al-Nasser IA. Salicylate-induced kidney mitochondrial permeability transition is prevented by cyclosporin A. *Toxicol Lett* 1999; 105: 1-8 [PMID: 10092050 DOI: 10.1016/S0378-4274(98)00373-7]
- 45 Singh BK, Tripathi M, Pandey PK, Kakkar P. Nimesulide aggravates redox imbalance and calcium dependent mitochondrial permeability transition leading to dysfunction in vitro. *Toxicology* 2010; 275: 1-9 [PMID: 20457212 DOI: 10.1016/j.tox.2010.05.001]
- 46 Oh KW, Qian T, Brenner DA, Lemasters JJ. Salicylate enhances necrosis and apoptosis mediated by the mitochondrial permeability transition. *Toxicol Sci* 2003; 73: 44-52 [PMID: 12700412 DOI: 10.1093/toxsci/kgf045]
- 47 Scatena R, Bottoni P, Botta G, Martorana GE, Giardina B. The role of mitochondria in pharmacotoxicology: a reevaluation of an old, newly emerging topic. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C12-C21 [PMID: 17475665 DOI: 10.1152/ajpcell.00314.2006]
- 48 Yamada T, Hoshino M, Hayakawa T, Kamiya Y, Ohhara H, Mizuno K, Yamada H, Nakazawa T, Inagaki T, Uchida A, Miyaji M, Takeuchi T. Bile secretion in rats with indomethacin-induced intestinal inflammation. *Am J Physiol* 1996; 270: G804-G812 [PMID: 8967492 DOI: 10.1152/ajpgi.1996.270.5.G804]
- 49 Strauch ED, Bass BL, Rao JN, Vann JA, Wang JY. NF-kappaB regulates intestinal epithelial cell and bile salt-induced migration after injury. *Ann Surg* 2003; 237: 494-501 [PMID: 12677145 DOI: 10.1097/01.SLA.0000060459.03270.E7]
- 50 Mühlbauer M, Allard B, Bosserhoff AK, Kiessling S, Herfarth H, Rogler G, Schölmerich J, Jobin C, Hellerbrand C. Differential effects of deoxycholic acid and taurodeoxycholic acid on NF-kappa B signal transduction and IL-8 gene expression in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G1000-G1008 [PMID: 14726307 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2003]
- 51 Rolo AP, Oliveira PJ, Moreno AJ, Palmeira CM. Chenodeoxycholate is a potent inducer of the permeability transition pore in rat liver mitochondria. *Biosci Rep* 2001; 21: 73-80 [PMID: 11508696 DOI: 10.1023/a:1010438202519]
- 52 Mayo SA, Song YK, Cruz MR, Phan TM, Singh KV, Garsin DA, Murray BE, Dial EJ, Lichtenberger LM. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci. *Physiol Rep* 2016; 4 [PMID: 27033447 DOI: 10.14814/phy2.12725]
- 53 Yarushkina NI, Filaretova LP. Effects of stress preconditioning on vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in rats. *J Physiol Pharmacol* 2019; 70 [PMID: 32084648 DOI: 10.26402/jpp.2019.6.06]
- 54 Robert A, Asano T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins* 1977; 14: 333-341 [PMID: 331401 DOI: 10.1016/0090-6980(77)90178-2]
- 55 Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* 1997; 112: 109-117 [PMID: 8978349 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70225-7]
- 56 Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest* 2004; 51: 43-51 [PMID: 15000255 DOI: 10.2152/jmi.51.43]
- 57 Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res* 1999; 40: 517-524 [PMID: 10660951 DOI: 10.1006/phrs.1999.0550]
- 58 Kunikata T, Tanaka A, Miyazawa T, Kato S, Takeuchi K. 16, 16-Dimethyl prostaglandin E2 inhibits indomethacin-induced small intestinal lesions through EP3 and EP4 receptors. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 894-904 [PMID: 11991626 DOI: 10.1023/a:1014725024519]
- 59 Kamei K, Kubo Y, Kato N, Hatazawa R, Amagase K, Takeuchi K. Prophylactic effect of irsogladine maleate against indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2657-2666 [PMID: 18306037 DOI: 10.1007/s10620-008-0199-9]
- 60 Amagase K, Ochi A, Sugihara T, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist, against loxoprofen-induced small intestinal lesions in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S111-S118 [PMID: 20586851 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06223.x]
- 61 Takeuchi K, Yokota A, Tanaka A, Takahira Y. Factors involved in upregulation of inducible nitric oxide synthase in rat small intestine following administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1250-1259 [PMID: 16944022 DOI: 10.1007/s10620-006-8045-4]
- 62 Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, Balasubramaniam VRMT, Othman I, Shaikh MF. Enlightening the role of high mobility group box 1 (HMGB1) in inflammation: Updates on receptor signalling. *Eur J Pharmacol* 2019; 858: 172487 [PMID: 31229535 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172487]
- 63 Nadatani Y, Watanabe T, Tanigawa T, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. High mobility group box 1 promotes small intestinal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs through Toll-like receptor 4. *Am J Pathol* 2012; 181: 98-110 [PMID: 22634181 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.03.039]
- 64 Higashimori A, Watanabe T, Nadatani Y, Takeda S, Otani K, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its role in NSAID-induced enteropathy. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 659-668 [PMID: 26349656 DOI: 10.1038/mi.2015.89]
- 65 Yu HB, Finlay BB. The caspase-1 inflammasome: a pilot of innate immune responses. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 198-208 [PMID: 18779046 DOI: 10.1016/j.chom.2008.08.007]
- 66 Fujimori S, Takahashi Y, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury: recent preliminary studies using capsule endoscopy. *Digestion* 2010; 82: 167-172 [PMID: 20588029 DOI: 10.1159/000308361]
- 67 Kim JH, Park SH, Cho CS, Lee ST, Yoo WH, Kim SK, Kang YM, Rew JS, Park YW, Lee SK, Lee YC, Park W, Lee DH. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver* 2014; 8: 371-379 [PMID: 25071901 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.4.371]
- 68 Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba

- M, Naito Y, Higuchi K, Fujimoto K, Yoshikawa T, Arakawa T. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One* 2015; 10: e0122330 [PMID: 25874951 DOI: 10.1371/journal.pone.0122330]
- 69 Lai Y, Zhong W, Yu T, Xia ZS, Li JY, Ouyang H, Shan TD, Yang HS, Chen QK. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS One* 2015; 10: e0132031 [PMID: 26135128 DOI: 10.1371/journal.pone.0132031]
- 70 Suyama Y, Handa O, Naito Y, Takayama S, Mukai R, Ushiroda C, Majima A, Yasuda-Onozawa Y, Higashimura Y, Fukui A, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Itoh Y. Mucus reduction promotes acetyl salicylic acid-induced small intestinal mucosal injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 498: 228-233 [PMID: 29501492 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.202]
- 71 Kurata S, Nakashima T, Osaki T, Uematsu N, Shibamori M, Sakurai K, Kamiya S. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 56: 20-27 [PMID: 25834302 DOI: 10.3164/jcbn.14-67]
- 72 Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, Nadatani Y, Ohkawa F, Sogawa M, Yamagami H, Shiba M, Watanabe K, Tomimaga K, Fujiwara Y, Takeuchi K, Arakawa T. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol* 2013; 704: 64-69 [PMID: 23428631 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010]
- 73 Umegaki E, Kuramoto T, Kojima Y, Nouda S, Ishida K, Takeuchi T, Inoue T, Tokioka S, Higuchi K. Geranylgeranylacetone, a gastromucoprotective drug, protects against NSAID-induced esophageal, gastroduodenal and small intestinal mucosal injury in healthy subjects: A prospective randomized study involving a comparison with famotidine. *Intern Med* 2014; 53: 283-290 [PMID: 24531083 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1572]
- 74 Xiong L, Huang X, Li L, Yang X, Liang L, Zhan Z, Ye Y, Chen M. Geranylgeranylacetone protects against small-intestinal injuries induced by diclofenac in patients with rheumatic diseases: a prospective randomized study. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 280-284 [PMID: 25660821 DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.005]
- 75 伍双蝶, 王启仪, 沙卫红. 阿司匹林和氯吡格雷所致大鼠小肠黏膜的损伤及替普瑞酮的保护作用. *中华内科杂志* 2019; 2019: 382-384 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.05.010]
- 76 Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, Tsuda S, Imai J, Hideki O, Matsushima M, Mine T, Tamura A, Ohtsu T, Asami Y, Takagi A. Yogurt Containing *Lactobacillus gasseri* Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion* 2017; 95: 49-54 [PMID: 28052291 DOI: 10.1159/000452361]
- 77 Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011; 46: 894-905 [PMID: 21556830 DOI: 10.1007/s00535-011-0410-1]
- 78 Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, Lucey M, Elsafti G, Barry L, Westphal V, Wellejus A, Lukjancenko O, Eklund AC, Nielsen HB, Baker A, Damholt A, van Hylckama Vlieg JET, Shanahan F, Buckley M. *Bifidobacterium breve* Bif195 Protects Against Small-Intestinal Damage Caused by Acetylsalicylic Acid in Healthy Volunteers. *Gastroenterology* 2019; 157: 637-646.e4 [PMID: 31095949 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.008]
- 79 Yoshihara T, Oikawa Y, Kato T, Kessoku T, Kobayashi T, Kato S, Misawa N, Ashikari K, Fuyuki A, Ohkubo H, Higurashi T, Tateishi Y, Tanaka Y, Nakajima S, Ohno H, Wada K, Nakajima A. The protective effect of *Bifidobacterium bifidum* G9-1 against mucus degradation by *Akkermansia muciniphila* following small intestine injury caused by a proton pump inhibitor and aspirin. *Gut Microbes* 2020; 11: 1385-1404 [PMID: 32515658 DOI: 10.1080/19490976.2020.1758290]
- 80 Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, Yamagami H, Okazaki H, Watanabe K, Tomimaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Higuchi K, Takeuchi K, Arakawa T. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G506-G513 [PMID: 19589943 DOI: 10.1152/ajpgi.90553.2008]
- 81 Syer SD, McKnight W, Aucouturier A, Martin R, Langella P, Wallace JL. Su1724 *Bifidobacteria* Exert a Protective Effect Against NSAID-Induced Enteropathy That is Dependent on Lactate Production. *Gastroenterology* 2012; 142
- 82 Monteros MJM, Galdeano CM, Balcells MF, Weill R, De Paula JA, Perdígón G, Cazorla SI. Probiotic lactobacilli as a promising strategy to ameliorate disorders associated with intestinal inflammation induced by a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Sci Rep* 2021; 11: 571 [PMID: 33436961 DOI: 10.1038/s41598-020-80482-z]
- 83 de Vos P, Mujagic Z, de Haan BJ, Siezen RJ, Bron PA, Meijerink M, Wells JM, Masclee AAM, Boekschoten MV, Faas MM, Troost FJ. *Lactobacillus plantarum* Strains Can Enhance Human Mucosal and Systemic Immunity and Prevent Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Induced Reduction in T Regulatory Cells. *Front Immunol* 2017; 8: 1000 [PMID: 28878772 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01000]
- 84 Fornai M, Pellegrini C, Benvenuti L, Tirotta E, Gentile D, Natale G, Ryskalin L, Colucci R, Piccoli E, Ghelardi E, Blandizzi C, Antonioli L. Protective effects of the combination *Bifidobacterium longum* plus lactoferrin against NSAID-induced enteropathy. *Nutrition* 2020; 70: 110583 [PMID: 31739175 DOI: 10.1016/j.nut.2019.110583]
- 85 Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, Tokioka S, Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44: 879-888 [PMID: 19568687 DOI: 10.1007/s00535-009-0102-2]
- 86 刘响, 曹海龙, 姜葵, 王邦茂. 利福昔明防治肠道疾病的作用机制及疗效的研究进展. *国际消化病杂志* 2016; 36: 277-279+294 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.05.005]
- 87 Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirotta E, Natale G, Bartalucci A, Flaibani M, Renzulli C, Ghelardi E, Blandizzi C, Scarpignato C. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacol Res* 2016; 104: 186-196 [PMID: 26747402 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.031]
- 88 Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzner P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology* 2017; 152: 980-982.e3 [PMID: 28007576 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.007]
- 89 Ichikawa T, Ota H, Sugiyama A, Maruta F, Ikezawa T, Hotta K, Ishihara K. Effects of a novel histamine H2-receptor antagonist, lafutidine, on the mucus barrier of human gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1800-1805 [PMID: 17914953 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04721.x]
- 90 Sugiyama T, Hatanaka Y, Iwatani Y, Jin X, Kawasaki H. Lafutidine facilitates calcitonin gene-related peptide (CGRP) nerve-mediated vasodilation via vanilloid-1 receptors in rat mesenteric resistance arteries. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 505-511 [PMID: 18344609 DOI: 10.1254/jphs.fp0072259]

91 朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂. PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1334-1339 [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i22.1334]

92 Basivireddy J, Jacob M, Balasubramanian KA. Oral glutamine attenuates indomethacin-induced small intestinal damage. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 281-289 [PMID: 15128285 DOI: 10.1042/CS20030390]

93 Kim MW, Kang JH, Shin E, Shim KS, Kim MJ, Lee CK, Yoon YS, Oh SH. Processed Aloe vera gel attenuates non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small intestinal injury by enhancing mucin expression. *Food Funct* 2019; 10: 6088-6097 [PMID: 31490512 DOI: 10.1039/c9fo01307e]

94 Cairangzhuoma, Yamamoto M, Muranishi H, Inagaki M, Uchida K, Yamashita K, Saito S, Yabe T, Kanamaru Y. Skimmed, sterilized, and concentrated bovine late colostrum promotes both prevention and recovery from intestinal tissue damage in mice. *J Dairy Sci* 2013; 96: 1347-1355 [PMID: 23295115 DOI: 10.3168/jds.2012-5701]

95 张烁, 吕宾, 晁冠群, 陈方明, 陈敏艳, 陈汉卿. 牛乳制品对非甾体消炎药所致小肠黏膜机械屏障损伤的影响. *中华内科杂志* 2011; 50: 771-775 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.09.024]

96 Troost FJ, Saris WH, Brummer RJ. Recombinant human lactoferrin ingestion attenuates indomethacin-induced enteropathy in vivo in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1579-1585 [PMID: 14647223 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601727]

97 Playford RJ, Garbowsky M, Marchbank T. Pasteurized Chicken Egg Powder Stimulates Proliferation and Migration of AGS, RIE1, and Caco-2 Cells and Reduces NSAID-Induced Injury in Mice and Colitis in Rats. *J Nutr* 2020; 150: 1434-1442 [PMID: 32286629 DOI: 10.1093/jn/nxaa083]

98 Marchbank T, Elia G, Playford RJ. Intestinal protective effect of a commercial fish protein hydrolysate preparation. *Regul Pept* 2009; 155: 105-109 [PMID: 19323982 DOI: 10.1016/j.regpep.2009.02.003]

99 郭冲, 黄可可, 曾俊豪, 康佳敏, 邓昊, 魏承亮, 赵宗尧, 刘朝奇. 木瓜提取物预防非甾体抗炎药诱导的小鼠肠黏膜损伤. *现代食品科技* 2019; 35: 45-51 [DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.11.007]

100 Narimatsu K, Higashiyama M, Kurihara C, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Toll-like receptor (TLR) 2 agonists ameliorate indomethacin-induced murine ileitis by suppressing the TLR4 signaling. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1610-1617 [PMID: 25867219 DOI: 10.1111/jgh.12980]

101 Zhang S, He Y, Shi Z, Jiang J, He B, Xu S, Fang Z. Small Intestine Protection of Mica Against Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs-Injury Through ERK1/2 Signal Pathway in Rats. *Front Pharmacol* 2019; 10: 871 [PMID: 31427976 DOI: 10.3389/fphar.2019.00871]

102 Chao G, Dai J, Zhang S. Protective effect of naringin on small intestine injury in NSAIDs related enteropathy by regulating ghrelin/GHS-R signaling pathway. *Life Sci* 2021; 266: 118909 [PMID: 33333047 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118909]

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、胃肠及十二指肠肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、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士提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用

朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛

李汛, 严俊, 朱兴旺, 兰州大学第一临床医学院 甘肃省兰州市 730000

李汛, 严俊, 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室 甘肃省兰州市 730000

李汛, 严俊, 兰州大学医学院肿瘤防治中心 甘肃省兰州市 730000

李汛, 严俊, 甘肃省肝胆胰外科研究所 甘肃省兰州市 730000

李汛, 严俊, 何英丽, 兰州大学第一医院普外科, 甘肃省兰州市 730000

刘刚, 兰州大学信息科学与工程学院 甘肃省兰州市 730000

朱兴旺, 在读硕士研究生, 主要研究普通外科学方向。

基金项目: 甘肃省省级重点人才项目, 甘组通字[2020]9号; 甘肃省省级引导科技创新发展专项资金竞争性项目, 甘财科[2018]32号。

作者贡献分布: 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由朱兴旺查阅文献及撰写; 李汛、严俊、何英丽、刘刚对研究设计、文章的框架构思与写作进行指导及修改。

通讯作者: 李汛, 主任医师, 教授, 博士生导师, 730000, 兰州市城关区东岗西路1号, 兰州大学第一医院普外科. lxdr21@126.com

收稿日期: 2021-06-18

修回日期: 2021-07-10

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps

Xing-Wang Zhu, Jun Yan, Ying-Li He, Gang Liu, Xun Li

Xun Li, Jun Yan, Xing-Wang Zhu, The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xun Li, Jun Yan, Gansu Province Key Laboratory of Biological Therapy and Regenerative Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xun Li, Jun Yan, Cancer Prevention and Treatment Center of Lanzhou University School of Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xun Li, Jun Yan, Gansu Provincial Institute of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xun Li, Jun Yan, Ying-Li He, Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Gang Liu, Lanzhou University School of Information Science & Engineering, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Important Talent Project of Gansu Province, No. 9 Tongzi [2020] of GanGroup; Gansu Provincial Special Fund Competitive Project for Leading Science and Technology Innovation Development, Gancaike [2018] No. 32.

Corresponding author: Xun Li, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, No.1 Dong Gang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. lxdr21@126.com

Received: 2021-06-18

Revised: 2021-07-10

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

Colorectal cancer is a cancer type that is most suitable for screening since subjects at risk of this malignancy can clearly benefit from colonoscopy screening. In 2017, there were about 431951 new cases of colorectal cancer in China, with an increase of 203.5% in 28 years. Early detection and early removal of adenomatous polyps and other precancerous lesions during colonoscopy can prevent the occurrence of colorectal cancer. However, various factors lead to missed diagnosis of polyps during colonoscopy, which increases the risk of colorectal cancer. In recent years, with the rapid development of artificial intelligence technology in the medical field, colonoscopy assisted by artificial intelligence

can increase the detection rate of polyps and improve the quality of colonoscopy. This paper mainly reviews the quality control, bowel preparation, diagnosis and classification of colorectal polyps, and the future opportunities and challenges faced by convolutional neural network based artificial intelligence technology in the field of colonoscopy, hoping to provide some reference for clinical work.

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

Key Words: Artificial intelligence; Deep learning; Colonoscopy; Colorectal polyps; Adenoma detection rate

Citation: Zhu XW, Yan J, He YL, Liu G, Li X. Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(20): 1201-1206
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1201.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1201>

摘要

结直肠癌是明确可以从结肠镜筛查中获益且最宜开展筛查的癌症, 2017年中国结直肠癌新发病例约431951例, 发病人数在28年间增长了203.5%。在结肠镜检查中对腺瘤性息肉等癌前病变早发现、早切除, 可预防结直肠癌的发生, 然而各种因素导致结肠镜检查过程中息肉的漏诊, 使结直肠癌发生的风险增加。近年来随着人工智能技术(artificial intelligence, AI)在医学领域的应用, AI辅助结肠镜检查能增加息肉的检出率(adenoma detection rate, ADR), 提高结肠镜检查的质量。本文主要就以卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)为架构的AI辅助系统在结肠镜检查中的质量控制(automatic quality control system, AQCS)、肠道准备、结直肠息肉的诊断与分型以及AI在结肠镜领域未来面对的机遇与挑战等方面进行综述, 希望能给临床工作提供一些参考。

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

关键词: 人工智能; 深度学习; 结肠镜检查; 结直肠息肉; 腺瘤检出率

核心提要: 结肠镜检查过程中由于多种因素的影响, 导致腺瘤检出率下降, 但随着人工智能技术(artificial intelligence, AI)的发展与成熟, 深度学习技术(deep learning, DL)辅助下的结肠镜检查在临床进一步的应用, 能提高息肉的检出率(adenoma detection rate, ADR), 降低结直肠癌发生的风险, 为内镜医师在结肠镜检查过程中提供了可靠的参考。

文献来源: 朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛. 基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(20): 1201-1206

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1201.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1201>

0 引言

结直肠癌是临床最常见的恶性肿瘤之一, 我国每年结直肠癌新发和死亡人数在全世界同期新发和死亡人数中所占比例逐年增长, 结直肠癌也是明确可以从结肠镜筛查中获益且最宜开展筛查的癌症, 据统计2017年中国结直肠癌新发病例约431951例, 发病人数在28年间增长了203.5%^[1,2]。结肠镜检查能可视化、有效的检测出各种息肉包括: 增生性息肉、腺瘤性息肉、肿瘤性息肉等, 内镜下对腺瘤性息肉等癌前病变早发现, 早切除, 可防止结直肠癌的发生, 显著降低结直肠癌的死亡率^[3]。

息肉的检出率(adenoma detection rate, ADR)是与结肠镜检查质量相关性最重要的指标, ADR每增加1%, 相应间期结直肠癌发生率降低3%^[4]。内镜下结直肠息肉的识别与分类取决于内镜医师的经验, 然而即使是经验丰富的内镜医师, 长时间的结肠镜检查也会导致分析和诊断能力下降^[5]。随着人工智能技术(artificial intelligence, AI)的飞速发展, AI技术逐渐应用于临床, 特别是在肠道检查中的应用, 如: 质量控制(automatic quality control system, AQCS)、结直肠息肉的识别、光学诊断等方面, 可提高ADR并预测息肉的病理类型, 给临床诊断提供可靠的参考和指导。本文现就AI技术在肠道检查中的应用的的相关研究进行综述, 希望未来给临床工作带来一些帮助。

1 基于DL的人工智能技术

AI术已经日渐成熟, 其中深度学习技术(deep learning, DL)更是人工智能的一个重要分支, 应用于医疗、交通等多个领域, 给人们的生活、工作、医疗带来了全新的改变。DL技术通过学习大量样本数据的内在规律和表现方式, 可以对文字, 图像和声音等数据进行智能分析处理, 从而能够识别文字、图像和声音等数据^[6]。这一特性决定了DL技术在临床医学领域中具有应用价值, 因为医学数据通常包含不容易处理的非结构化的文本, 例如图像和视频等^[7]。通过用计算机模仿人脑学习的过程, 经过学习训练后, 即可对这些非结构化的信息进行处理。

通常将包含卷积计算且具备深度结构特征的前馈神经网络称为卷积神经网络(convolutional neural network, CNN), 它也是深度学习的代表算法之一, 几乎所有的CNN的培训系统都包括: (1)卷积层; (2)全连接层; (3)池化层; (4)输出层^[8,9]。CNN包含若干个卷积层和池化层, 卷积层和池化层交替连接, 卷积层中输出端的每个神经元与其输入端进行局部连接, 并通过对应的连接权值与局部输入进行加权求和再加上偏置值, 得到该神经元输入值, 该过程等同于卷积的过程, CNN也由此而得名^[10]。CNN是许多深度学习算法的基础, 如V-GG-VD、

CNN-F、CNN-M、CNN-S、Alex Net、Google Net都是在CNN的基础上形成的,它们在数据的处理与分析上有不同的特点^[11]。CNN能像人的大脑一样,处于不断学习的状态,还能对目标图像进行自动识别、检测,并对目标图像进行快速且准确的分析,可提高疾病的诊断率。由于该系统具备检测速度快且检出率高的特点,可应用于大样本量的筛查工作,为结直肠癌筛查节省时间和成本。

AI技术为医疗行业的发展提供了新的思路,尤其当DL技术日渐成熟更是促进了其在医学领域的大规模应用,如影像检查、病理检查等领域,尤其在内镜检查中能较早发现癌前病变,可显著降低胃肠道肿瘤的发生率和死亡率。

2 DL技术与结直肠息肉的性质鉴别

2.1 结直肠息肉的分类 结直肠息肉根据其病理特征可分为炎性息肉、增生性息肉、腺瘤性息肉、肿瘤性息肉,其中腺瘤性息肉是结直肠息肉中最常见的类型,同时也是结直肠癌的癌前病变,在结肠镜检查时能早期发现并内镜下切除腺瘤性息肉,可降低结直肠癌发生的风险^[12]。定期的结肠镜检查与结直肠息肉切除能预防70%-90%的结直肠癌的发生。研究调查显示,结肠镜检查可降低结直肠癌死亡率约60%,降低晚期结直肠癌发生率约70%^[13]。然而由于肠道准备、光线等各种因素的影响,腺瘤性息肉的漏诊率仍是较高的,对大于50岁的人群进行筛查时,约22-28%的增生性息肉与20-24%的腺瘤性息肉在肉被遗漏,而结直肠癌的漏诊率约为5%^[14,15]。随着计算机技术的发展,结肠镜检查与AI技术相融合,能提高ADR,降低结直肠癌的漏诊率及死亡率。

2.2 DL技术在结直肠息肉性质的鉴别中的应用 腺瘤性息肉是结直肠癌的癌前病变,但是由于内镜医师的技术水平、视野盲区、检查过程中术者注意力分散等因素^[16],并且不同类型息肉在外观上很难区分,需要对细微结构进行观察,因此在结肠镜检查过程中AI技术的辅助对息肉检测及分类是有指导意义的。

2.2.1 DL技术在结直肠息肉检测中的应用: 有临床研究指出, AI辅助的结肠镜检查对结直肠息肉有着较高检出率和特异性。Urban等^[17]在2000多名结肠镜检查的患者中收集的8641张手工标记的肠镜图像建立的CNN系统,用20个结肠镜视频对该系统进行测试,其准确率为96.4%,接受者操作特性曲线下面积(area under curve, AUC)值为0.991,假阳性率为7%。Wang等^[18]利用AI辅助技术对1058名患者的结肠镜检查视频进行检测,发现使用AI技术可提高ADR约29.1%,大多是因为检测出更多小的腺瘤性息肉,而较大的腺瘤性息肉没有统计学意义,另外增生

性息肉的检出率也有所提高,他们认为在肠道准备良好的情况下, AI较人工组腺瘤和息肉的检出率高。多项临床研究通过建立了不同的AI辅助检测训练模型,在测试中发现AI辅助系统相较于内镜医师有着较高的灵敏度,尤其对小的、扁平的息肉的检出率有所提高,并且有着不错的准确率^[19-22]。

2.2.2 DL技术在预测结直肠息肉病理分类中的应用: AI技术可辅助息肉的光学诊断,但仍未有确切的评价标准,特别是对于经验缺乏的内镜医师。NBI模式可以评价息肉黏膜的微结构,不同类型大肠粘膜表面的腺管开口称为pit,腺管的开口随着周围黏膜形态的变化而产生各种各样形态学的变化,通过识别不同pit形态对于大肠粘膜病变鉴别有重要意义,特别是对于肿瘤性病变^[23,24]。Lee等^[25]建立了名为YOLOv2的息肉自动检测系统,对其进行检测,检测敏感度为96.7%和90.2%,准确性为93.4%,其中管状腺瘤的检出率为97.6%,增生性息肉的检出率为95.8%,锯齿状息肉的检出率为93.9%,癌的检出率为100%。Song等^[26]利用DL技术在NBI模式下对结直肠息肉进行分类,发现AI预测与病理诊断有着较高的一致性, AI对息肉的病理诊断有着预测价值,尤其是对腺瘤性息肉及癌有着较为准确的预测。侧向发育性肿瘤(LSTs)和无蒂锯齿状腺瘤/息肉(SSA/Ps)有着较高的恶性转化风险,但由于其形态平坦、表面光滑、界不清或与背景难以区分更容易被漏诊^[27]。Zhou的团队^[28]建立的CNN系统对145张侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumors, LSTs)图像和82个无蒂锯齿状腺瘤/息肉(sessile serrated adenomas/polyps, SSA/Ps)视频进行检测,系统对病灶有较高的检出率且准确率较高。该研究表明AI检测系统对LSTs和SSA/Ps的检测有着较高的灵敏度。另外还有多个研究团队,在不同的内镜中心对DL技术在结直肠息肉的病理预测中的应用进行了验证,都得出相同的结论, DL技术辅助下的息肉光学诊断与病理有着较高的一致性,且较内镜医师诊断所需要的时间更短^[29-32]。这一技术在临床的广泛应用可减少不必要的息肉切除,尤其是对不需要处理的增生性息肉,减少了不必要手术切除及患者的就诊费用。

理想情况下, AI辅助检测系统具有媲美内镜专家的能力,在结肠镜检查过程中能够处理检查中的每一个画面,能够对检测目标识别并对息肉进行光学诊断。未来息肉检测与分类技术更好的融合,将扩展AI辅助检测系统在消化内镜领域的应用,提高消化系统疾病诊断的准确性和特异性。同时AI技术的在结肠镜领域的应用也伴随着伦理和安全问题的出现,这些都是未来我们要面临的潜在问题。

3 DL技术与肠镜检查

3.1 DL技术在肠道准备中的应用 肠道准备是影响肠道检查的重要因素之一, 充分的肠道准备, 有利于更好的观察肠道黏膜。有临床研究指出, 不充分的肠道准备可导致腺瘤的漏诊率为35%-42%, 然而据统计10-25%的结肠镜检查仍然存在肠道准备不充分的情况^[33,34]。肠道准备质量的不足, 可能会漏诊小的息肉, 还可能在短时间内重复进行结肠镜检查, 不仅消耗时间还会增加重复检查的风险, 并且内镜医师对肠道准备的评估是具有主观差异性的, 因此研究一种AI技术来评估肠道准备情况, 是稳定且可靠的方法^[35]。Millien等^[36]对5篇文章中共计4311个案例进行分析, 在AI辅助下的息肉检出率(polyp detection rate, PDR)和ADR均有所增加(OR = 1.91和1.75), 并且在良好的肠道准备下内镜医师组的PDR和ADR也较前增长。该研究表明即使在没有AI的帮助下, 息肉的检出率是可以提高肠道准备的质量来增加的。Zhou等^[37]基于AI技术, 开发了ENDOANGEL系统, 该系统能在肠镜检查过程中持续、可靠地评估肠道准备质量评分, 指出DL评估肠道准备情况的准确率高达91.8%, 在20个结肠镜视频测试中其准确率为83.3%, 但肠道内的气泡对AI评估肠道准备质量是有明显干扰的。未来AI技术在结肠镜检查的各个环节中能发挥更大的作用, 而肠道准备的评估只是其中的一个方面。

3.2 DL技术在肠镜检查的自动质量控制系统AQCS中的应用 肠镜检查的质量控制可以减少内镜医师技术上的差异, 从而提高肠镜检查的质量, 它包括: 退镜时间、退镜的稳定性、肠道准备质量的评估及结肠息肉的检测, 充分的检查时间, 充分的肠道准备, 以及对肠道中所有屈曲和皱褶仔细检查都可以提高腺瘤的检出率。Su等^[38]基于CNN模型建立的AQCS系统, 与对照组相比, AQCS腺瘤检出率(0.289 vs 0.165), 息肉检出率(0.383 vs 0.254)。此外, AQCS组的退镜时间(7.03 min vs 5.68 min)和肠道充分准备率(87.34% vs 80.63%)均优于对照组。这项研究表明AQCS提供了一种低成本的, 高效实用的检测系统, 可增加息肉和腺瘤的检出率, 提高结肠镜检查的质量。

近10年来AI技术应用于肠道检查的各个环节, 辅助内镜医师进行检查诊断, 提高肠道息肉的检出率, 减少内镜医师大量的读图时间, 增加工作效率。多项临床研究中指出AI技术在肠道疾病的检测与诊断中有着重要价值。

4 DL技术在临床应用中面临的伦理问题

DL技术已经广泛应用于医疗领域, 同时也引发了一系列的伦理问题。一套成熟的CNN需要大量的医疗数据进行

训练, 但在数据处理、数据共享的时候往往会出现数据泄露的问题, 使患者的利益受到损害^[39]。现今, 我国的AI技术的发展正处于起步阶段, 相应的规范准则还不完善, 缺乏安全性, AI辅助系统在医疗活动中可能影响医生的对疾病的判断, 有些成熟的AI系统, 甚至可以独立诊断, 当造成严重的后果时, 导致医疗责任的主体难以界定, 未来医疗责任的问题将会更加突出。AI技术相较于人类有着学习能力强、高效准确且不需要休息等优势, 已经对一些医技工作进行取代, 未来医生的地位受到挑战^[40]。但是医疗活动毕竟是一场人文活动, 面对不能交流的机器, 患者没有得到足够的人文关怀, 难免会产生不信赖和抵触情绪, 从这点能看出AI是无法完全取代临床医生的, 但这样的同时也对临床医师有了更高的要求。

5 展望

AI辅助的自动检测系统在结肠镜领域取得了巨大进展, 未来这项技术可能会克服在传统结肠镜检查过程中因操作技术的差异和人为因素所带来的局限性, 但目前大多数关于结肠镜自动检测的研究都是小规模、非临床的研究, 这项技术真正投入临床使用仍有许多的短板, 如: (1)要求该系统在检查中必须具有高的灵敏度、特异性及可靠性; (2)在回盲部及升结肠及降结肠等部位由于操作的稳定性较差、视野的盲区, AI系统在此处的ADR较低; (3)在试验设计中无法盲化内镜医师, 内镜医师在已知环境下可能会更加仔细地进行结肠镜检查, 从而影响检出率; (4)由于操作过程中内镜医师自身原因影响ADR等。未来随着实验设计的完善、AI技术的成熟, 这些问题将会一一解决。

AI技术的发展给医疗领域带来了变革, 它不仅能增加结肠镜检查中ADR, 降低结直肠癌发生的风险, 还可以用作内镜教学, 减少内镜医师的培养成本及时间。这项技术在临床上的应用更是适用于我国发展不平衡的医疗资源, 它的普及意味着越来越多的人能够得到高质量的医疗服务。

6 参考文献

- 1 GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 913-933 [PMID: 31648977 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30345-0]
- 2 楚艳, 陈凤媛. 结直肠癌一级预防的研究进展. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1377-1384 [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i23.1377]
- 3 Coe SG, Wallace MB. Assessment of adenoma detection rate benchmarks in women versus men. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 631-635 [PMID: 23375528 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.001]
- 4 Corley DA, Levin TR, Doubeni CA. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 2541 [PMID: 24963577 DOI: 10.1056/NEJMc1405329]

- 5 Ahn SB, Han DS, Bae JH, Byun TJ, Kim JP, Eun CS. The Miss Rate for Colorectal Adenoma Determined by Quality-Adjusted, Back-to-Back Colonoscopies. *Gut Liver* 2012; 6: 64-70 [PMID: 22375173 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.1.64]
- 6 Fayek HM, Lech M, Cavedon L. Evaluating deep learning architectures for Speech Emotion Recognition. *Neural Netw* 2017; 92: 60-68 [PMID: 28396068 DOI: 10.1016/j.neunet.2017.02.013]
- 7 Alagappan M, Brown JRG, Mori Y, Berzin TM. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: The future is almost here. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10: 239-249 [PMID: 30364792 DOI: 10.4253/wjge.v10.i10.239]
- 8 Szegedy C, Liu W, Jia Y, Sermanet P, Reed S, Anguelov D, Erhan D, Vanhoucke V, Rabinovich A. Going deeper with convolutions 2015. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* 2015; pp1-9 [DOI: 10.1109/CVPR.2015.7298594]
- 9 He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition 2016. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, Las Vegas* 2016; 770-778 [DOI: 10.1109/CVPR.2016.90]
- 10 Lecun Y, Bottou L, Bengio Y, Haffner P. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE* 1998; 86: 2278-2324 [DOI: 10.1109/5.726791]
- 11 Patel K, Li K, Tao K, Wang Q, Bansal A, Rastogi A, Wang G. A comparative study on polyp classification using convolutional neural networks. *PLoS One* 2020; 15: e0236452 [PMID: 32730279 DOI: 10.1371/journal.pone.0236452]
- 12 Von Renteln D, Bouin M, Barkun AN. Current standards and new developments of colorectal polyp management and resection techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 835-842 [PMID: 28319429 DOI: 10.1080/17474124.2017.1309279]
- 13 Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 1298-1306 [PMID: 24693890 DOI: 10.1056/NEJMoa1309086]
- 14 Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, Kamineni A, Buist DS, Ash AS, Rutter CM, Doria-Rose VP, Corley DA, Greenlee RT, Chubak J, Williams A, Kroll-Desrosiers AR, Johnson E, Webster J, Richert-Boe K, Levin TR, Fletcher RH, Weiss NS. Screening colonoscopy and risk for incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 312-320 [PMID: 23460054 DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00003]
- 15 Leufkens AM, van Oijen MG, Vleggaar FP, Siersema PD. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy* 2012; 44: 470-475 [PMID: 22441756 DOI: 10.1055/s-0031-1291666]
- 16 Than M, Witherspoon J, Shami J, Patil P, Saklani A. Diagnostic miss rate for colorectal cancer: an audit. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 94-98 [PMID: 25609386]
- 17 Urban G, Tripathi P, Alkayali T, Mittal M, Jalali F, Karnes W, Baldi P. Deep Learning Localizes and Identifies Polyps in Real Time With 96% Accuracy in Screening Colonoscopy. *Gastroenterology* 2018; 155: 1069-1078.e8 [PMID: 29928897 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.037]
- 18 Wang P, Xiao X, Glissen Brown JR, Berzin TM, Tu M, Xiong F, Hu X, Liu P, Song Y, Zhang D, Yang X, Li L, He J, Yi X, Liu J, Liu X. Development and validation of a deep-learning algorithm for the detection of polyps during colonoscopy. *Nat Biomed Eng* 2018; 2: 741-748 [PMID: 31015647 DOI: 10.1038/s41551-018-0301-3]
- 19 Zhang R, Zheng Y, Mak TW, Yu R, Wong SH, Lau JY, Poon CC. Automatic Detection and Classification of Colorectal Polyps by Transferring Low-Level CNN Features From Nonmedical Domain. *IEEE J Biomed Health Inform* 2017; 21: 41-47 [PMID: 28114040 DOI: 10.1109/JBHI.2016.2635662]
- 20 Misawa M, Kudo SE, Mori Y, Cho T, Kataoka S, Yamauchi A, Ogawa Y, Maeda Y, Takeda K, Ichimasa K, Nakamura H, Yagawa Y, Toyoshima N, Ogata N, Kudo T, Hisayuki T, Hayashi T, Wakamura K, Baba T, Ishida F, Itoh H, Roth H, Oda M, Mori K. Artificial Intelligence-Assisted Polyp Detection for Colonoscopy: Initial Experience. *Gastroenterology* 2018; 154: 2027-2029.e3 [PMID: 29653147 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.003]
- 21 Li J, Lu J, Yan J, Tan Y, Liu D. Artificial intelligence can increase the detection rate of colorectal polyps and adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: 1041-1048 [PMID: 32804846 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001906]
- 22 Azer SA. Challenges Facing the Detection of Colonic Polyps: What Can Deep Learning Do? *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 [PMID: 31409050 DOI: 10.3390/medicina55080473]
- 23 Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, Igarashi Y, Saito Y. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 914-923 [PMID: 31428416 DOI: 10.1177/2050640619845987]
- 24 Rogart JN, Siddiqui UD, Jamidar PA, Aslanian HR. Fellow involvement may increase adenoma detection rates during colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2841-2846 [PMID: 18759826 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02085.x]
- 25 Lee JY, Jeong J, Song EM, Ha C, Lee HJ, Koo JE, Yang DH, Kim N, Byeon JS. Real-time detection of colon polyps during colonoscopy using deep learning: systematic validation with four independent datasets. *Sci Rep* 2020; 10: 8379 [PMID: 32433506 DOI: 10.1038/s41598-020-65387-1]
- 26 Song EM, Park B, Ha CA, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Ye BD, Myung SJ, Yang SK, Kim N, Byeon JS. Endoscopic diagnosis and treatment planning for colorectal polyps using a deep-learning model. *Sci Rep* 2020; 10: 30 [PMID: 31913337 DOI: 10.1038/s41598-019-56697-0]
- 27 Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, Liu P, Li L, Song Y, Zhang D, Li Y, Xu G, Tu M, Liu X. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019; 68: 1813-1819 [PMID: 30814121 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317500]
- 28 Zhou G, Xiao X, Tu M, Liu P, Yang D, Liu X, Zhang R, Li L, Lei S, Wang H, Song Y, Wang P. Computer aided detection for laterally spreading tumors and sessile serrated adenomas during colonoscopy. *PLoS One* 2020; 15: e0231880 [PMID: 32315365 DOI: 10.1371/journal.pone.0231880]
- 29 Wang P, Liu X, Berzin TM, Glissen Brown JR, Liu P, Zhou C, Lei L, Li L, Guo Z, Lei S, Xiong F, Wang H, Song Y, Pan Y, Zhou G. Effect of a deep-learning computer-aided detection system on adenoma detection during colonoscopy (CADE-DB trial): a double-blind randomised study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 343-351 [PMID: 31981517 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30411-X]
- 30 Mori Y, Kudo SE, Misawa M, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Ohtsuka K, Urushibara F, Kataoka S, Ogawa Y, Maeda Y, Takeda K, Nakamura H, Ichimasa K, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Ishida F, Inoue H, Itoh H, Oda M, Mori K. Real-Time Use of Artificial Intelligence in Identification of Diminutive Polyps During Colonoscopy: A Prospective Study. *Ann Intern Med* 2018; 169: 357-366 [PMID: 30105375 DOI: 10.7326/M18-0249]
- 31 Chen PJ, Lin MC, Lai MJ, Lin JC, Lu HH, Tseng VS. Accurate Classification of Diminutive Colorectal Polyps Using Computer-Aided Analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 568-575 [PMID: 29042219 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.010]
- 32 Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, Sanomura Y, Hirakawa T, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Chayama K. Computer-aided diagnosis of colorectal polyp histology by using a real-time image recognition system and narrow-band imaging magnifying colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 643-649

[PMID: 26264431 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.004]

33 Heron V, Martel M, Bessisow T, Chen YI, Désilets E, Dube C, Lu Y, Menard C, McNabb-Baltar J, Parmar R, Rostom A, Barkun AN. Comparison of the Boston Bowel Preparation Scale with an Auditable Application of the US Multi-Society Task Force Guidelines. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019; 2: 57-62 [PMID: 31294366 DOI: 10.1093/jcag/gwy027]

34 Lebowhl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1207-1214 [PMID: 21481857 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.051]

35 Kastenber D, Bertiger G, Brogadir S. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2833-2843 [PMID: 30018478 DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2833]

36 Millien VO, Mansour NM. Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22: 28 [PMID: 32377915 DOI: 10.1007/s11894-020-00764-4]

37 Zhou J, Wu L, Wan X, Shen L, Liu J, Zhang J, Jiang X, Wang Z, Yu S, Kang J, Li M, Hu S, Hu X, Gong D, Chen D, Yao L, Zhu Y, Yu H. A novel artificial intelligence system for the assessment of bowel preparation (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 428-435.e2 [PMID: 31783029 DOI: 10.1016/j.gie.2019.11.026]

38 Su JR, Li Z, Shao XJ, Ji CR, Ji R, Zhou RC, Li GC, Liu GQ, He YS, Zuo XL, Li YQ. Impact of a real-time automatic quality control system on colorectal polyp and adenoma detection: a prospective randomized controlled study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 415-424.e4 [PMID: 31454493 DOI: 10.1016/j.gie.2019.08.026]

39 Morley J, Machado CCV, Burr C, Cowls J, Joshi I, Taddeo M, Floridi L. The ethics of AI in health care: A mapping review. *Soc Sci Med* 2020; 260: 113172 [PMID: 32702587 DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113172]

40 刘伶俐, 王端, 王力钢. 医疗人工智能应用中的伦理问题及应对. *医学与哲学* 2020; 41: 28-32

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》参考文献要求

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



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:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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》编辑部主任王金磊, 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: j.l.wang@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分之二的精密度. 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



世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021年11月8日 第29卷 第21期 (Volume 29 Number 21)



21 / 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

- 1207 肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展
祝文君, 胡湛斐, 袁周

临床研究

- 1215 热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值
阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦
- 1222 吗啉美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用
吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波
- 1230 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾
王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红

文献综述

- 1237 circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展
林纯洁, 朱南星, 吴灵飞
- 1248 伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展
许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺
- 1254 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展
曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸

临床实践

- 1261 含 ω -3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响
董晶, 王志宇, 裘奇松

消 息

- 1214 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1229 《世界华人消化杂志》正文要求
1236 《世界华人消化杂志》栏目设置
1260 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1268 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

梁颖, 副教授, 蚌埠医学院药学院. 1984年9月-1988年7月吉林化工学院化工系, 1992年4月-1999年3月长春市石油化工研究所从事胶粘剂研制工作, 1999年4月-2006年3月留学日本, 2002年3月获日本岐阜大学应用化学硕士学位, 同年考入名古屋工业大学, 开始立体规则性高分子设计合成研究. 2006年归国, 2007年4月进入蚌埠医学院药学院, 开始药物化学教学工作. 自2010年始, 开始疏水化多糖设计合成、载药与生物学活性的研究, 申请十余项现已授权4项国家发明专利. 所合成的疏水化多糖载体无毒且具有可生物降解性, 载药性释药性良好, 均可量产. 现担任《世界华人消化杂志》编委.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 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 李香; 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 2021-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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>

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.

EDITORIAL

- 1207 Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer
Zhu WJ, Hu ZF, Yuan Z

CLINICAL RESEARCH

- 1215 Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma
Yan CY, Fu JZ, Liu GS, Li J, Sun CX
- 1222 Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis
Wu ZX, Wang GL, Qiu P, Gong M, Li X, Wen JB
- 1230 Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review
Wang MM, Wang YD, Li L, Wu J, Wei N, Wang CH, Guo CM, Su H, Liu H

REVIEW

- 1237 Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms
Lin JC, Zhu NX, Wu LF
- 1248 Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances
Xu WT, Xu XB, Ren TS, Qi XS
- 1254 Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease
Cao JL, Yan JB, Wu JT, Chen ZY

CLINICAL PRACTICE

- 1261 Effect of ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries
Dong J, Wang ZY, Qiu QS

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying Liang, Associate Professor, School of Pharmacy, Bengbu Medical College, No. 2600 Donghai Road, Bengbu 233030, Anhui Province, China. liangyingasdf@aliyun.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
 Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
 Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 8, 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
 Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: wjcd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
 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>

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.

肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展

祝文君, 胡湛斐, 袁周

祝文君, 胡湛斐, 卡替(上海)细胞生物技术有限公司 上海市 200433

袁周, 上海交通大学附属第六人民医院 上海市 200233

祝文君, 博士后, 主要从事肿瘤免疫治疗临床研究.

作者贡献分布: 本文由袁周指导, 祝文君写作, 胡湛斐协助完成.

通讯作者: 袁周, 主任医师, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院. zhouyuan851@163.com

收稿日期: 2021-07-05

修回日期: 2021-07-30

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-08

Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer

Wen-Jun Zhu, Zhan-Fei Hu, Zhou Yuan

Wen-Jun Zhu, Zhan-Fei Hu, CAR-T (Shanghai) Cell Biotechnology Co., Ltd, Shanghai 200433, China

Zhou Yuan, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Zhou Yuan, Chief Physician, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, No. 600 Yishan Road, Xuhui District, Shanghai 200233, China. zhouyuan851@163.com

Received: 2021-07-05

Revised: 2021-07-30

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-08

Abstract

The 5-year survival rate of pancreatic cancer is less than 5%, and the only available treatments, surgery, chemotherapy, and chemoradiation, have shown limited effectiveness. Therefore, alternative treatment strategies are urgently needed. In recent years, tumor infiltrating lymphocyte (TIL)

therapy has shown promising successes in the treatment of some types of solid tumors because of its diverse TCR clonality, superior tumor-homing ability, and low off-target toxicity. The significant association between a high TIL density in pancreatic cancer tissue and a good clinical outcome and success of pancreatic cancer-specific TIL expansion *ex vivo* potentiates the rationality of the TIL therapy in pancreatic cancer. However, there are still many challenges ahead, such as neoantigen screening, rapid cell expansion, and low cytotoxicity. This article reviews the recent advances and limitations of TIL therapy in pancreatic cancer and discusses its future directions.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Tumor infiltrates lymphocytes; Prognosis evaluation; Cell therapy; Tumor microenvironment; Immunotherapy

Citation: Zhu WJ, Hu ZF, Yuan Z. Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1207-1214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1207.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1207>

摘要

胰腺癌五年生存率低于5%, 现有的治疗手段治疗效果有限, 针对胰腺癌的治疗仍面临巨大挑战. 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)是肿瘤微环境的重要组成部分, 起到主导肿瘤微环境局部免疫反应的作用, 是许多癌症的有利预后因素. TIL能够特异性地识别肿瘤细胞, 通过细胞免疫对这些肿瘤细胞进行杀伤. TIL疗法已经被证明在黑色素瘤、宫颈癌、乳腺癌等实体瘤中具有良好的治疗效果, 但是应用TIL治疗胰腺癌仍然存在一些难点, 包括新生抗原的筛选、TIL快速扩增、导向到肿瘤部位及细胞衰竭. 本文将就近年来人们对TIL在胰腺癌中的研究进

行概述, 挖掘TIL在胰腺癌治疗中的潜在应用价值.

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

关键词: 胰腺癌; 肿瘤浸润淋巴细胞; 预后评价; 细胞治疗; 肿瘤微环境; 免疫治疗

核心提要: 胰腺癌肿瘤微环境的特异性, 即所谓的冷肿瘤, 是影响免疫治疗主要因素, 由冷转热, 结合肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法等免疫疗法可能会显著改善胰腺癌治疗现状.

文献来源: 祝文君, 胡慧斐, 袁周. 肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1207-1214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1207.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1207>

0 引言

胰腺癌是常见的消化道恶性肿瘤之一. 据中国国家癌症中心统计^[1], 预估全国2015年胰腺癌发病率为6.92人/10万人, 位居人类实体肿瘤第十位; 死亡率6.16人/10万人, 位居人类实体肿瘤第六位. 而根据美国癌症研究协会的调查, 2020年美国胰腺癌死亡率高居肿瘤相关死亡的第四位, 胰腺癌的防控形势非常严峻.

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是胰腺癌的最常见组织学类型, 是最具侵袭性的消化道恶性肿瘤, 预后极差, 中位生存期仅6个月, 5年生存率9%^[2]. 手术是唯一可能根治胰腺癌的方法. 但由于缺乏有效的早期诊断方法及肿瘤的高侵袭性, 80%-85%的PDAC患者在发现时已处于晚期, 仅有约20%的患者在确诊后适宜接受根治性切除术治疗, 这部分患者5年生存率也只有20%^[3]. 尽管近年来有关胰腺癌的治疗取得一定的进步, 但其预后没有得到明显改善.

正常情况下, 免疫系统可以识别并清除肿瘤细胞, 但为了生存和生长, 肿瘤细胞能够采用不同策略, 使人体的免疫系统受到抑制, 不能正常的杀伤肿瘤细胞, 从而在抗肿瘤免疫应答的各阶段得以幸存. 近年来, 人们利用各种手段重新激活或者增强机体的肿瘤免疫, 如免疫检查点抑制剂(checkpoint inhibitors, ICIs)和细胞治疗等, 获得了较好的疗效, 显著改善了癌症患者的生存状况.

免疫治疗在部分肿瘤治疗中有一定突破, 但单一使用一种免疫治疗, 并不能显著改善胰腺癌患者的生存情况. 本文将结合胰腺癌微环境的特点以及免疫治疗进展, 对肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)在胰腺癌中研究进展进行概述, 为胰腺癌的治疗提供新的思路.

1 胰腺癌肿瘤微环境与预后

一些致癌因素导致基因突变或者部分蛋白异常表达, 会导致细胞发生癌变. 在肿瘤的发展过程中, 癌细胞被免疫系统识别后, 第一阶段, 也就是细胞癌变早期, 癌细胞被免疫细胞识别清除; 下一阶段, 当致癌因素持续存在刺激的情况下, 癌变细胞类型和数量增多, 癌症和免疫力达到动态平衡; 最后阶段, 肿瘤细胞释放一些免疫抑制因子, 诱导机体免疫失活, 形成免疫逃逸, 肿瘤得以在体内生长, 肿瘤的微环境就此产生. 机体与肿瘤双方博弈的主要阵地就是肿瘤微环境^[4].

胰腺癌肿瘤微环境的特征是广泛致密的增生间质, 包括细胞外基质成分和异种细胞群, 其中含有多种类型的免疫细胞, 但这些免疫细胞多处于数量与功能的失衡状态, 通常表现为具有抗肿瘤作用的CD4⁺、CD8⁺效应性T细胞、NK细胞和DC细胞数量减少, 并呈现无功能的或不成熟的表型和状态, 而具有免疫抑制作用的Tregs、髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSC)及肿瘤相关的巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)功能活跃且大量存在^[5-9]. 研究表明^[10-12], 肿瘤相关的成纤维细胞、间充质基质细胞以及MDSC对肿瘤的浸润、增殖、转移等都具有促进作用. 此外, 微环境中的免疫抑制分子粘着斑激酶(FAK)、透明质酸和吲哚胺2, 3-双加氧酶(IDO)等^[13-15]也对机体的免疫起负调控作用. 肿瘤微环境中的Treg细胞通过分泌抑制性细胞因子介导了效应T细胞对胰腺癌肿瘤相关抗原产生免疫耐受, 严重影响CD8⁺ CTL的功能, 从而使肿瘤细胞逃避免疫监视^[13-17]. 冷肿瘤(如胶质母细胞瘤)中的肿瘤微环境(TME)含有较多抑制性免疫细胞以及丰富的癌相关成纤维细胞(CAFs)和细胞外基质(ECM), 细胞毒性T细胞很少浸润^[18]. 相反, “热肿瘤”(如黑色素瘤和非小细胞肺癌)TME中有较多T细胞浸润, 对ICIs较为敏感^[9]. PDAC被认为是冷肿瘤, 对包括免疫检查点抑制剂在内的免疫疗法不敏感^[20,21].

肿瘤微环境不仅与胰腺癌细胞诱导的免疫抑制有关, 而且可能与疾病的严重程度密切相关. 有研究表明^[22], 肿瘤微环境中Treg细胞的数量与胰腺癌肿瘤进展及不良的预后效果成正相关. 另外, 肿瘤微环境中的肥大细胞通过促进血管生成、癌细胞增殖和侵袭影响肿瘤生长^[23]. 结直肠癌、肝细胞癌、结直肠癌肝转移患者中, 肿瘤组织肥大细胞浸润预测长期预后较差^[24-26].

TIL是存在于肿瘤实质与间质内的免疫细胞, 是机体免疫系统对肿瘤局部免疫应答的直接反应, 也是肿瘤微环境的重要组成部分, 在肿瘤免疫机制中起免疫应答和调控作用, 其主要包括CD3⁺T淋巴细胞(75%的TILs)、CD20⁺B淋巴细胞(<20%的TILs)、单核细胞(<10%的

表 1 TIL疗法优势对比

	TIL疗法	TCR-T疗法	CAR-T疗法
特点	多个肿瘤抗原靶点	单个肿瘤抗原靶点	单个肿瘤抗原靶点
疗效	多种实体瘤中有效 ^[34]	少数实体瘤应用	暂无实体瘤成功案例
副作用	极少发现副作用	脱靶效应	细胞因子释放综合征

TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞疗法; TCR-T: T细胞受体嵌合型T细胞; CAR-T: 嵌合抗原受体T细胞。

TILs)和NK细胞(<5%的TILs)等。TIL中的T淋巴细胞介导的获得性免疫是有效且持续的抗肿瘤反应的关键性基础。TIL可用于对PDAC的预后评价^[27-30], 研究表明在PDAC患者中TIL的高水平浸润与更好的预后相关, TIL可能通过分泌TNF- α 抑制PDAC的生长^[31]。肿瘤组织T细胞中IL-22的高表达, 与肿瘤分期和不良预后显著相关^[32]。有研究发现, 胰腺癌组织TIL分泌的膜结合或分泌蛋白semaphorin-4D参与抗肿瘤免疫调节^[33]。

理论上, PDAC细胞周围的T细胞密度越高, T细胞发挥的功能越强。PDAC微环境中CTL的高度浸润才能有效攻击肿瘤细胞。肿瘤微环境中其它免疫细胞如肥大细胞、Treg等对胰腺癌患者预后评价都有一定的意义。肿瘤微环境中免疫状态可帮助评估PDAC患者术后的预后情况。同时, 有针对性的选择治疗方法, 才能更有效地攻克胰腺癌治疗难题。

2 TIL疗法与应用于胰腺癌治疗的可能性

TIL是存在于肿瘤组织、肿瘤引流淋巴结、癌性胸腹水中的一群高度异质性细胞, 相比于外周血淋巴细胞, TIL细胞中含有较高比例的活化的肿瘤特异性T淋巴细胞, 这一类淋巴细胞经过体外分离、扩增、活化后, 对肿瘤细胞的杀伤活性提高。

TIL细胞治疗癌症的机理是这些T细胞实际上已经浸润在组织内部, 可以识别肿瘤多抗原靶点, 并识别并杀死癌细胞。与嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)和T细胞受体嵌合型T细胞免疫疗法(chimeric T cell receptor T-cell immunotherapy, TCR-T)相比, TIL疗法存在着一系列优势: (1)TIL疗法由靶向癌细胞中多种抗原的T细胞组成, 因此可以通过多个靶点激发对癌细胞的细胞毒性反应, 而CAR-T和TCR-T细胞疗法通常只能靶向一个抗原, 这让癌细胞可能更容易对它们产生抗性, 这跟肿瘤的异质性有关, TIL可以杀死更多群体的肿瘤细胞; (2)CAR-T疗法在治疗实体瘤方面进展有限, 而TIL疗法已经在多种癌症类型中产生了可喜的疗效^[34]; (3)TIL疗法使用的细胞是迁移到肿瘤中的天然TIL细胞, 一般不进行基因改造, 目前还未观察到在其它细胞治疗中常见的脱靶效应和细胞因子释放综合征等毒副作用, 如表1所示。

用, 如表1所示。

TIL疗法的应用史可以追溯至上世纪80年代, 1986年由Rosenberg等^[35]首次尝试用TIL细胞治疗癌症。1988年研究表明^[36], 从黑色素瘤患者的肿瘤组织中分离的TIL, 经过离体培养扩增后回输至患者体内, 有效缓解了患者的病情恶化。Rosenberg在2002年报道化疗联合TIL治疗13例黑色素瘤患者, 其中10例表现出不同程度的缓解^[37]; 从1994年到2008年间, Rosenberg研究组结合化疗和过继性T细胞疗法, 将黑色素瘤的客观缓解率(objective response rate, ORR)从34%提高到72%^[38]。2013年报道CD4+/CD8+混合TIL群体自体输注疗效优于CD8+富集TIL群体^[39]。随着二代测序技术的发展, Rosenberg将外显子深度测序技术与TIL技术相结合, 开发出更为个体化的TIL精准医疗手段^[40-43]。2014年报道一名携带ERBB2IP突变的黑色素瘤患者经特异性CD4+ TH1 TIL输注后, 病情缓解, 实现一年半的带瘤生存, 经第二次95%CD4+ TH1 TIL输注, 病情再度缓解, 并且在其后6个月随访期内肿瘤持续性缩小^[44]。2019年ASCO公布的INNOVA TIL-04宫颈癌临床II期研究数据^[45], 27名复发、转移或持续性宫颈癌患者, 平均年龄45岁, 之前平均接受2.4种治疗方案, 平均注射TIL细胞量: 2.8×10^{10} 个, 中位随访时间7.4个月, 没有发现任何严重副作用, 而且客观缓解率达到44%, TIL疗法已获FDA“突破性疗法”认定(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03108495), 表明TIL疗法应用于实体瘤以正在成为可能。

近年来TIL治疗的出色表现得益于技术的进步: (1)输注前清淋处理, 杀死抑制性免疫细胞并给输注的TIL提供空间; (2)输注幼稚细胞(Young TIL), 新工艺快速扩增技术(rapid expand protocol, REP)能在14天内将从肿瘤组织分离的TIL迅速扩增数千倍, 细胞产品中含更多的TCM, 其对肿瘤的杀伤作用优于长时间培养制备的细胞产品, 后者含有更多的疗效差一些的TEM; (3)TIL输注后同时大剂量用IL-2维持TIL体内增殖。

近年来, 单一使用树突状细胞疫苗、溶瘤病毒和免疫抑制剂等免疫治疗PDAC一直没有突破性进展。导致胰腺癌失败的原因有很多, 免疫抑制性肿瘤微环境(TME)是关键因素, 其特征是效应T细胞浸润差^[46-48], 以及较低的肿瘤突变负荷^[49,50]。近期研究显示^[51-53], 部分肿瘤患者表现出

表 2 TIL疗法治疗胰腺癌难点以及可能解决方案

TIL疗法治疗胰腺癌难点	可能解决方案
精准度相对较低	(1)TIL测序, 筛选肿瘤特异性T细胞受体(TCR), 装配到TIL细胞上; (2)肿瘤新抗原筛选, 使用新抗原特异性TIL治疗. (需要进一步完善工艺, 缩短制备时间).
免疫抑制微环境	(1)与免疫检查点抑制剂联用; (2)转基因的方法使TIL细胞, 同时表达免疫检查点抗体, 以降低免疫检查点抑制剂使用的副作用.
TIL中存在较多的耗竭T细胞以及大量不发挥肿瘤杀伤作用的T细胞	结合最新关于TIL表面标志物的研究, 进一步筛选功能性的TIL, 去除旁观者效应, 如CD39等.
临床级TIL细胞生产难度大	以较小的肿瘤组织提取足够的TIL, 并将其在体外快速扩增到临床数量级, 需要工艺的优化, 如增加细胞因子、与滋养层细胞共培养等等.
如何进一步增加TIL的归巢特性	(1)联合其他肿瘤治疗方法, 如抗血管生成靶向药、清淋或者局部放疗; (2)TIL基因转导表达趋化因子或者特异性TCR等.

TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞疗法; TCR: T细胞受体.

效应T细胞高水平浸润, 这部分患者拥有更长的总生存期, 提示个体化治疗胰腺癌可能改善患者的生存状况. 通过将TME从“冷”变为“热”来突破PDAC中的免疫屏障, 可能与其他疗法联用增强疗效. 研究表明溶瘤病毒疗法可使TME由冷变热^[54], 增加T细胞的浸润, 增强ICIs对晚期黑色素瘤患者的抗肿瘤作用^[55]. 此外, 溶瘤病毒疗法诱导产生包括肿瘤抗原在内的肿瘤裂解物可以触发机体的先天性和获得性免疫反应^[56]. 这种使胰腺癌由冷变热方法的出现, 为广泛利用TIL疗法治疗胰腺癌提供了契机.

机体具有抗癌活性的T淋巴细胞是使用过继细胞治疗的先决条件. TIL在胰腺癌治疗方面的研究还比较少. 2016年Meng^[57]报道了从PDAC患者提取TIL的方法. 作者通过添加培养基中添加细胞因子(IL-2、IL-15、IL-21)来扩增TIL, 培养10天后, 补充CD3抗体(OKT3)和辐照过的PBMC, 17例胰腺癌来源的肿瘤组织块, 均可获得含大量CD8+T细胞的TIL, 并通过筛选可以得到高表达IFN γ 的TIL. 这些都说明了TIL疗法在胰腺癌治疗中具有巨大潜力.

3 TIL疗法在胰腺癌中的难点与发展趋势

TIL疗法由于其在治疗实体瘤的优势, 特别是在黑色素瘤、宫颈癌等肿瘤方面的突出效果, 应用其治疗胰腺癌是一个很好发展方向. TIL细胞因其浸润在肿瘤组织内部, 在空间上与各种异质性肿瘤细胞接触, 随着基因重排, 表达丰富的TCR可以识别来自肿瘤细胞表面和内部的抗原, 应对多个肿瘤细胞群体, 这可能是人们利用TIL治疗实体瘤获得突破的原因之一, 但在胰腺癌的治疗中也存在一定的难点, 如表2所示. 通过对TIL细胞表面TCR进行测序可以分析, 并进行亲和力检测, 基因改造后筛选出亲和力更强的TCR, 通过转基因的方法装配到T细胞的表面可以更精准的靶向并识别胰腺癌, 或者直接筛选相应的TIL细胞群体, 也可能是TIL疗法应用的方

向. Lu等人^[58]从TIL获得的肿瘤特异性T淋巴细胞获得其T淋巴细胞受体(TCR)的遗传信息, 通过基因治疗将患者外周血中的T淋巴细胞转化, 也有可能改善肿瘤的治疗精准度和细胞制备时间. 另外, 使用胰腺癌肿瘤新生抗原(neoantigen)刺激TIL可以获得精准靶向更多细胞群体T细胞, 增强TIL对肿瘤杀伤的精准性. Tran等^[44]通过这种方法已经临床治愈了一位肝肺转移的胆管癌患者. 不过, 当前基因测序所使用的肿瘤样本, 通常只是肿块中的一小部分, 无法代表整个肿瘤的基因突变状况, 这为肿瘤新抗原的选择增加了新的变量. 同时肿瘤新生抗原预测准确性较低, 难以实现较高的产品性价比. 还有就是开发和生产周期过长, 目前肿瘤新抗原药物开发、生产的时间在18周左右, 肿瘤患者愿不愿意等待以及能不能够等待这么长时间将是肿瘤新抗原药物应用的一大障碍. 除此之外, 通过筛选, 对大量同种癌症患者肿瘤组织进行高通量测序, 分析肿瘤相关抗原和新生抗原, 形成肿瘤抗原库, 最后用抗原库的抗原刺激体外培养的TIL治疗胰腺癌, 可能没有前一种精准, 但也很有可能会进一步提高效果, 这种方法仅仅是开始, 还没有临床数据. 因而, 目前临床上主要是采用已经比较成熟的针对多克隆TCR、未筛选(unselected)、幼稚细胞(young TIL)产品. 随着测序技术以及新抗原预测模型的进步, 将来也许可以改善当前的困境.

虽然TIL出现在肿瘤的微环境中, 却不意味着癌细胞就可以被消灭, 具有免疫抑制作用的肿瘤微环境限制了它们的数量和活性, 削弱了有效攻击癌细胞的能力, 此外, TEM中还存在旁观T细胞. 假定扩增的TIL都具有杀伤活力, 回输后在外周血能证明起活性, 但TME会诱导其失活导致效果降低, 联合PD-1或者anti-PD1-TIL可能是更具有前景的一种策略.

体内数百种类型的T细胞, 并不是每个都能成为好的癌症战士. 目前的方法从胰腺癌肿瘤细胞中分离培养

的TIL可能是耗竭的T细胞^[59], 如果培养这些细胞后回输效果可能不理想, 所以也需要筛选并恢复T细胞的活性. TILs是高度异质性的细胞群, 不同患者和不同肿瘤之间均有较大差异. 研究表明^[60], 表达CD39+的TIL细胞具有抗癌能力, 但其免疫活性受到肿瘤抑制, CD39+的TIL更多意义上是个旁观者. CD39有可能成为鉴别肿瘤特异性TIL、评估患者对基于TIL的免疫疗法敏感性的有效标志物, 或者作为筛选TIL的标志物, 成为多种免疫治疗方法的有效辅助手段.

当前限制TILs广泛应用的另一个主要问题是如何高效提取培养肿瘤微环境内的TILs细胞并使其扩增到临床治疗的数量级. 过去TIL的扩增大多需要较长的时间, 一些病程进展较快的患者根本无法使用TIL进行治疗. 较少的特异性TIL还不足以消除肿瘤. 因此, 需要扩大特异性TIL的数量, 以提高TIL治疗的疗效. Jin等人^[61]提出了利用G-REX培养瓶对TIL进行原代培养和快速扩增的方法, 大大促进了TIL的生产, 用IL-2与4-1BB抗体和CD3抗体联合培养TIL可显著提高培养效率, 这种方法目前用于高分化浆液性卵巢癌. Poch等^[62]通过添加4-1BB抗体, 优化原发性膀胱肿瘤中TIL的扩增, 为膀胱癌的治疗奠定了基础. 另外, Tavera等人^[63]提出了一种基于CD137/4-1BB和白细胞介素-2刺激的TIL扩增新方法, 可以优先大量扩增CD8-TIL, 在这种方法中, TIL的扩增率迅速增加, 黑色素瘤中TIL的扩增时间不到三周.

TIL必须到达肿瘤部位才能发挥作用, 如何使T细胞归巢肿瘤, 也是提高TIL治疗胰腺癌的重大命题. 在过继性细胞治疗中, 回输的T细胞中仅有1%-2%真正浸润到肿瘤组织中. 活化的T细胞不能有效靶向穿透到肿瘤实质, 成为限制过继性细胞治疗发挥有效抗肿瘤作用的关键因素. 抗血管生成靶向药可以通过改善肿瘤血供而将胰腺癌TEM抑制状态恢复至正常状态, 并可能增加T细胞归巢数量, 因此, TIL联合抗血管生成靶向药可能会是一个比较好的方向. 放疗和清淋预处理可以创造有利于T细胞归巢的肿瘤局部微环境^[34]. 趋化因子的不匹配、血管异常、内皮细胞无能、肿瘤局部抑制微环境等是阻碍T细胞高效归巢的主要因素. 为了进一步提高TIL杀伤肿瘤细胞的能力, 科学家们做了相关研究. 目前, 在黑色素瘤中有许多方法可以提高TIL到达肿瘤部位的效率, 相关实验证明, TIL中内源性CXCR1-TIL细胞迁移至黑色素瘤的数量较多, 这种方法有望扩展到其他肿瘤^[64].

4 展望

随着免疫治疗技术的发展, 特别是免疫检查点抑制剂以及DC疫苗, 溶瘤病毒等在胰腺癌治疗方面的研究, 胰腺癌的治疗也有了一定进步, 但是复发率和转移率居高不下,

难以显著改善患者的存活率.

治疗的主要难点是改善胰腺癌的肿瘤微环境, 增强肿瘤杀伤的能力. TIL因其特点有望改善胰腺癌治疗现状. 应用TIL治疗胰腺癌, 则需要筛选有效的TIL细胞, 改善TIL培养工艺, 提高TIL归巢到肿瘤组织的能力. TIL中有大量的旁观者细胞^[65], 虽然浸润在肿瘤组织内部, 但是不发挥抗肿瘤活性. 因此, 改善TIL细胞的活性与精准度也是治疗胰腺癌必要的过程. 改变胰腺癌肿瘤微环境的免疫抑制特性, 转化冷肿瘤为热肿瘤(免疫检查点PARP抑制剂以及溶瘤病毒改善肿瘤微环境), 使之对免疫治疗更加敏感, 然后联合TIL疗法进行治疗, 有可能达到治愈胰腺癌的目的.

5 参考文献

- 1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀琪, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中国肿瘤杂志 2019; 41 [DOI: 10.19-2810.3760/cma.jissn.0253-3766.2019.01.005]
- 2 Teague A, Lim KH, Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 68-84 [PMID: 25755680 DOI: 10.1177/1758834014564775]
- 3 Dimastromatteo J, Houghton JL, Lewis JS, Kelly KA. Challenges of Pancreatic Cancer. *Cancer J* 2015; 21: 188-193 [PMID: 26049698 DOI: 10.1097/ppo.000000000000109]
- 4 Mittal K, Ebos J, Rini B. Angiogenesis and the tumor microenvironment: vascular endothelial growth factor and beyond. *Semin Oncol* 2014; 41: 235-251 [PMID: 24787295 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.02.007]
- 5 Amedei A, Nicolai E, Benaglio M, Della Bella C, Cianchi F, Bechi P, Taddei A, Bencini L, Farsi M, Cappello P, Prisco D, Novelli F, D'Elia MM. Ex vivo analysis of pancreatic cancer-infiltrating T lymphocytes reveals that ENO-specific Tregs accumulate in tumor tissue and inhibit Th1/Th17 effector cell functions. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 1249-1260 [PMID: 23640603 DOI: 10.1007/s00262-013-1429-3]
- 6 Bazhin AV, Shevchenko I, Umansky V, Werner J, Karakhanova S. Two immune faces of pancreatic adenocarcinoma: possible implication for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 59-65 [PMID: 24129765 DOI: 10.1007/s00262-013-1485-8]
- 7 Morrison AH, Byrne KT, Vonderheide RH. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends Cancer* 2018; 4: 418-428 [PMID: 29860986 DOI: 10.1016/j.trecan.2018.04.001]
- 8 Ren B, Cui M, Yang G, Wang H, Feng M, You L, Zhao Y. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 108 [PMID: 30060755 DOI: 10.1186/s12943-018-0858-1]
- 9 Stromnes IM, Brockenbrough JS, Izeradjene K, Carlson MA, Cuevas C, Simmons RM, Greenberg PD, Hingorani SR. Targeted depletion of an MDSC subset unmasks pancreatic ductal adenocarcinoma to adaptive immunity. *Gut* 2014; 63: 1769-1781 [PMID: 24555999 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306271]
- 10 Poggi A, Varesano S, Zocchi MR. How to Hit Mesenchymal Stromal Cells and Make the Tumor Microenvironment Immunostimulant Rather Than Immunosuppressive. *Front Immunol* 2018; 9: 262 [PMID: 29515580 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00262]
- 11 Sun Y, Wang R, Qiao M, Xu Y, Guan W, Wang L. Cancer associated fibroblasts tailored tumor microenvironment of the therapy resistance in gastrointestinal cancers. *J Cell Physiol* 2018; 233: 6359-6369 [PMID: 29334123 DOI: 10.1002/jcp.26433]
- 12 Yin Z, Li C, Wang J, Xue L. Myeloid-derived suppressor cells: Roles in the tumor microenvironment and tumor radiotherapy.

- Int J Cancer* 2019; 144: 933-946 [PMID: 29992569 DOI: 10.1002/ijc.31744]
- 13 Jiang H, Hegde S, Knolhoff BL, Zhu Y, Herndon JM, Meyer MA, Nywening TM, Hawkins WG, Shapiro IM, Weaver DT, Pachter JA, Wang-Gillam A, DeNardo DG. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat Med* 2016; 22: 851-860 [PMID: 27376576 DOI: 10.1038/nm.4123]
 - 14 Provenzano PP, Hingorani SR. Hyaluronan, fluid pressure, and stromal resistance in pancreas cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 1-8 [PMID: 23299539 DOI: 10.1038/bjc.2012.569]
 - 15 Witkiewicz A, Williams TK, Cozzitorto J, Durkan B, Showalter SL, Yeo CJ, Brody JR. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma recruits regulatory T cells to avoid immune detection. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 849-54; discussion 854-6 [PMID: 18471709 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.014]
 - 16 Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Takahara A, Komita H, Nagasaki E, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Regulation of tumor immunity by tumor/dendritic cell fusions. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010: 516768 [PMID: 21048993 DOI: 10.1155/2010/516768]
 - 17 Koido S, Homma S, Takahara A, Namiki Y, Tsukinaga S, Mitobe J, Odahara S, Yukawa T, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Satoh K, Ito M, Komita H, Arakawa H, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Current immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 267539 [PMID: 21922022 DOI: 10.1155/2011/267539]
 - 18 Balachandran VP, Beatty GL, Dougan SK. Broadening the Impact of Immunotherapy to Pancreatic Cancer: Challenges and Opportunities. *Gastroenterology* 2019; 156: 2056-2072 [PMID: 30660727 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.038]
 - 19 Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, Chen L, Pardoll DM, Topalian SL, Anders RA. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5064-5074 [PMID: 24714771 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271]
 - 20 Gajewski TF. The Next Hurdle in Cancer Immunotherapy: Overcoming the Non-T-Cell-Inflamed Tumor Microenvironment. *Semin Oncol* 2015; 42: 663-671 [PMID: 26320069 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.011]
 - 21 Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015; 75: 2139-2145 [PMID: 25977340 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255]
 - 22 Yamamoto T, Yanagimoto H, Satoi S, Toyokawa H, Hirooka S, Yamaki S, Yui R, Yamao J, Kim S, Kwon AH. Circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41: 409-415 [PMID: 22158072 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182373a66]
 - 23 Zhan HX, Zhou B, Cheng YG, Xu JW, Wang L, Zhang GY, Hu SY. Crosstalk between stromal cells and cancer cells in pancreatic cancer: New insights into stromal biology. *Cancer Lett* 2017; 392: 83-93 [PMID: 28189533 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.01.041]
 - 24 Hu G, Wang S, Cheng P. Tumor-infiltrating tryptase⁺ mast cells predict unfavorable clinical outcome in solid tumors. *Int J Cancer* 2018; 142: 813-821 [PMID: 29023696 DOI: 10.1002/ijc.31099]
 - 25 Strouch MJ, Cheon EC, Salabat MR, Krantz SB, Gounaris E, Melstrom LG, Dangi-Garimella S, Wang E, Munshi HG, Khazaie K, Bentrem DJ. Crosstalk between mast cells and pancreatic cancer cells contributes to pancreatic tumor progression. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2257-2265 [PMID: 20371681 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1230]
 - 26 Suzuki S, Ichikawa Y, Nakagawa K, Kumamoto T, Mori R, Matsuyama R, Takeda K, Ota M, Tanaka K, Tamura T, Endo I. High infiltration of mast cells positive to tryptase predicts worse outcome following resection of colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 2015; 15: 840 [PMID: 26530140 DOI: 10.1186/s12885-015-1863-z]
 - 27 Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, Murakami S, Kawarada Y, Oshikiri T, Kato K, Kurokawa T, Suzuoki M, Nakakubo Y, Hiraoka K, Itoh T, Morikawa T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H. CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 28: e26-e31 [PMID: 14707745 DOI: 10.1097/00006676-200401000-00023]
 - 28 Miksch RC, Schoenberg MB, Weniger M, Bösch F, Ormanns S, Mayer B, Werner J, Bazhin AV, D'Haese JG. Prognostic Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Neutrophils on Survival of Patients with Upfront Resection of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 30609853 DOI: 10.3390/cancers11010039]
 - 29 Orhan A, Vogelsang RP, Andersen MB, Madsen MT, Hölmich ER, Raskov H, Gögenur I. The prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2020; 132: 71-84 [PMID: 32334338 DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.013]
 - 30 Hall M, Liu H, Malafa M, Centeno B, Hodul PJ, Pimiento J, Pilon-Thomas S, Sarnaik AA. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) from human pancreatic tumors. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 61 [PMID: 27777771 DOI: 10.1186/s40425-016-0164-7]
 - 31 Masugi Y, Abe T, Ueno A, Fujii-Nishimura Y, Ojima H, Endo Y, Fujita Y, Kitago M, Shinoda M, Kitagawa Y, Sakamoto M. Characterization of spatial distribution of tumor-infiltrating CD8⁺ T cells refines their prognostic utility for pancreatic cancer survival. *Mod Pathol* 2019; 32: 1495-1507 [PMID: 31186528 DOI: 10.1038/s41379-019-0291-z]
 - 32 Niccolai E, Taddei A, Ricci F, Rolla S, D'Elios MM, Benaglio M, Bechi P, Bencini L, Ringressi MN, Pini A, Castiglione F, Giordano D, Satolli MA, Coratti A, Cianchi F, Bani D, Prisco D, Novelli F, Amedei A. Intra-tumoral IFN- γ -producing Th22 cells correlate with TNM staging and the worst outcomes in pancreatic cancer. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 247-258 [PMID: 26590104 DOI: 10.1042/CS20150437]
 - 33 Kato S, Kubota K, Shimamura T, Shinohara Y, Kobayashi N, Watanabe S, Yoneda M, Inamori M, Nakamura F, Ishiguro H, Nakaigawa N, Nagashima Y, Taguri M, Kubota Y, Goshima Y, Morita S, Endo I, Maeda S, Nakajima A, Nakagama H. Semaphorin 4D, a lymphocyte semaphorin, enhances tumor cell motility through binding its receptor, plexinB1, in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 2029-2037 [PMID: 21812859 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02053.x]
 - 34 Geukes Foppen MH, Donia M, Svane IM, Haanen JB. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. *Mol Oncol* 2015; 9: 1918-1935 [PMID: 26578452 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.10.018]
 - 35 Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 233: 1318-1321 [PMID: 3489291 DOI: 10.1126/science.3489291]
 - 36 Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, Simon P, Lotze MT, Yang JC, Seipp CA. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988; 319: 1676-1680 [PMID: 3264384 DOI: 10.1056/NEJM198812223192527]
 - 37 Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Sherry R, Restifo NP, Hubicki AM, Robinson MR, Raffeld M, Duray P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, Mavroukakis SA, White DE, Rosenberg SA. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002; 298: 850-854 [PMID: 12242449 DOI: 10.1126/science.1076514]

- 38 Rosenberg SA, Dudley ME, Restifo NP. Cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2008; 359: 1072 [PMID: 18768956 DOI: 10.1056/NEJMc081511]
- 39 Kerkar SP, Goldszmid RS, Muranski P, Chinnasamy D, Yu Z, Reger RN, Leonardi AJ, Morgan RA, Wang E, Marincola FM, Trinchieri G, Rosenberg SA, Restifo NP. IL-12 triggers a programmatic change in dysfunctional myeloid-derived cells within mouse tumors. *The Journal of clinical investigation* 2011; 121: 4746-4757 [PMID: 22056381 DOI: 10.1172/JCI82414]
- 40 Cohen CJ, Gartner JJ, Horovitz-Fried M, Shamalov K, Trebska-McGowan K, Bliskovsky VV, Parkhurst MR, Ankri C, Prickett TD, Crystal JS, Li YF, El-Gamil M, Rosenberg SA, Robbins PF. Isolation of neoantigen-specific T cells from tumor and peripheral lymphocytes. *J Clin Invest* 2015; 125: 3981-3991 [PMID: 26389673 DOI: 10.1172/JCI82416]
- 41 Feldman SA, Assadipour Y, Kriley I, Goff SL, Rosenberg SA. Adoptive Cell Therapy—Tumor-Infiltrating Lymphocytes, T-Cell Receptors, and Chimeric Antigen Receptors. *Semin Oncol* 2015; 42: 626-639 [PMID: 26320066 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.005]
- 42 Parkhurst M, Gros A, Pasetto A, Prickett T, Crystal JS, Robbins P, Rosenberg SA. Isolation of T-Cell Receptors Specifically Reactive with Mutated Tumor-Associated Antigens from Tumor-Infiltrating Lymphocytes Based on CD137 Expression. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2491-2505 [PMID: 27827318 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2680]
- 43 Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, Li YF, Gross C, Gartner J, Lin JC, Teer JK, Cliften P, Tycksen E, Samuels Y, Rosenberg SA. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med* 2013; 19: 747-752 [PMID: 23644516 DOI: 10.1038/nm.3161]
- 44 Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, Wunderlich JR, Somerville RP, Hogan K, Hinrichs CS, Parkhurst MR, Yang JC, Rosenberg SA. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4⁺ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344: 641-645 [PMID: 24812403 DOI: 10.1126/science.1251102]
- 45 Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, Artz AS, Edwards RP, Wenham RM, Slomovitz BM, Walther A, Thomas SS, Chesney JA, Morris R, Matsuo K, Gaillard S, Rose PG, Donas JG, Tromp JM, Tavakkoli F, Li H, Fardis M& Monk BJ. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 2538-2538 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2538]
- 46 Johnson BA 3rd, Yarchoan M, Lee V, Laheru DA, Jaffee EM. Strategies for Increasing Pancreatic Tumor Immunogenicity. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1656-1669 [PMID: 28373364 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2318]
- 47 Stromnes IM, Hulbert A, Pierce RH, Greenberg PD, Hingorani SR. T-cell Localization, Activation, and Clonal Expansion in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 978-991 [PMID: 29066497 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0322]
- 48 Vonderheide RH, Bayne LJ. Inflammatory networks and immune surveillance of pancreatic carcinoma. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 200-205 [PMID: 23422836 DOI: 10.1016/j.coi.2013.01.006]
- 49 Balli D, Rech AJ, Stanger BZ, Vonderheide RH. Immune Cytolytic Activity Stratifies Molecular Subsets of Human Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3129-3138 [PMID: 28007776 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2128]
- 50 Dreyer SB, Chang DK, Bailey P, Biankin AV. Pancreatic Cancer Genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1638-1646 [PMID: 28373362 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2411]
- 51 Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, Herbst B, Askan G, Bhanot U, Senbabaoglu Y, Wells DK, Cary CIO, Grbovic-Huezo O, Attiyeh M, Medina B, Zhang J, Loo J, Saglimbeni J, Abu-Akeel M, Zappasodi R, Riaz N, Smoragiewicz M, Kelley ZL, Basturk O; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; Garvan Institute of Medical Research; Prince of Wales Hospital; Royal North Shore Hospital; University of Glasgow; St Vincent's Hospital; QIMR Berghofer Medical Research Institute; University of Melbourne, Centre for Cancer Research; University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience; Bankstown Hospital; Liverpool Hospital; Royal Prince Alfred Hospital, Chris O'Brien Lifehouse; Westmead Hospital; Fremantle Hospital; St John of God Healthcare; Royal Adelaide Hospital; Flinders Medical Centre; Envoi Pathology; Princess Alexandra Hospital; Austin Hospital; Johns Hopkins Medical Institutes; ARC-Net Centre for Applied Research on Cancer, Gönen M, Levine AJ, Allen PJ, Fearon DT, Merad M, Gnjatc S, Iacobuzio-Donahue CA, Wolchok JD, DeMatteo RP, Chan TA, Greenbaum BD, Merghoub T, Leach SD. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551: 512-516 [PMID: 29132146 DOI: 10.1038/nature24462]
- 52 Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541: 321-330 [PMID: 28102259 DOI: 10.1038/nature21349]
- 53 Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K, Iwasaki M, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 914-923 [PMID: 23385730 DOI: 10.1038/bjc.2013.32]
- 54 Dyer A, Baugh R, Chia SL, Frost S, Iris, Jacobus EJ, Khaliq H, Pokrovska TD, Scott EM, Taverner WK, Seymour LW, Lei J. Turning cold tumours hot: oncolytic virotherapy gets up close and personal with other therapeutics at the 11th Oncolytic Virus Conference. *Cancer Gene Ther* 2019; 26: 59-73 [PMID: 30177818 DOI: 10.1038/s41417-018-0042-1]
- 55 Ribas A, Dummer R, Puzanov I, VanderWalde A, Andtbacka RHI, Michielin O, Olszanski AJ, Malvey J, Cebon J, Fernandez E, Kirkwood JM, Gajewski TF, Chen L, Gorski KS, Anderson AA, Diede SJ, Lassman ME, Gansert J, Hodi FS, Long GV. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell* 2017; 170: 1109-1119. e10 [PMID: 28886381 DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.027]
- 56 Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, Harper J, Soria JC. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 689-706 [PMID: 31292532 DOI: 10.1038/s41573-019-0029-0]
- 57 Meng Q, Liu Z, Rangelova E, Poirer T, Ambati A, Rane L, Xie S, Verbeke C, Dodoo E, Del Chiaro M, Löhr M, Segersvärd R, Maeurer MJ. Expansion of Tumor-reactive T Cells From Patients With Pancreatic Cancer. *J Immunother* 2016; 39: 81-89 [PMID: 26849077 DOI: 10.1097/CJI.0000000000000111]
- 58 Lu YC, Zheng Z, Robbins PF, Tran E, Prickett TD, Gartner JJ, Li YF, Ray S, Franco Z, Bliskovsky V, Fitzgerald PC, Rosenberg SA. An Efficient Single-Cell RNA-Seq Approach to Identify Neoantigen-Specific T Cell Receptors. *Mol Ther* 2018; 26: 379-389 [PMID: 29174843 DOI: 10.1016/j.jymth.2017.10.018]
- 59 Saka D, Gökalp M, Piyade B, Cevik NC, Arik Sever E, Unutmaz D, Ceyhan GO, Demir IE, Asimgil H. Mechanisms of T-Cell Exhaustion in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32823814 DOI: 10.3390/cancers12082274]
- 60 Kortekaas KE, Santegoets SJ, Sturm G, Ehsan I, van Egmond SL, Finotello F, Trajanoski Z, Welters MJP, van Poelgeest MIE, van der Burg SH. CD39 Identifies the CD4⁺ Tumor-Specific T-cell Population in Human Cancer. *Cancer Immunol Res* 2020; 8: 1311-1321 [PMID: 32759363 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0270]
- 61 Jin J, Sabatino M, Somerville R, Wilson JR, Dudley ME, Stronck DF, Rosenberg SA. Simplified method of the growth of human tumor infiltrating lymphocytes in gas-permeable flasks to numbers needed for patient treatment. *J Immunother* 2012; 35: 283-

- 292 [PMID: 22421946 DOI: 10.1097/CJL0b013e31824e801f]
- 62 Poch M, Hall M, Joerger A, Kodumudi K, Beatty M, Innamarato PP, Bunch BL, Fishman MN, Zhang J, Sexton WJ, Pow-Sang JM, Gilbert SM, Spiess PE, Dhillon J, Kelley L, Mullinax J, Sarnaik AA, Pilon-Thomas S. Expansion of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) from bladder cancer. *Oncoimmunology* 2018; 7: e1476816 [PMID: 30228944 DOI: 10.1080/2162402X.2018.1476816]
- 63 Tavera RJ, Forget MA, Kim YU, Sakellariou-Thompson D, Creasy CA, Bhatta A, Fulbright OJ, Ramachandran R, Thorsen ST, Flores E, Wahl A, Gonzalez AM, Toth C, Wardell S, Mansaray R, Radvanyi LG, Gombos DS, Patel SP, Hwu P, Amaria RN, Bernatchez C, Haymaker C. Utilizing T-cell Activation Signals 1, 2, and 3 for Tumor-infiltrating Lymphocytes (TIL) Expansion: The Advantage Over the Sole Use of Interleukin-2 in Cutaneous and Uveal Melanoma. *J Immunother* 2018; 41: 399-405 [PMID: 29757889 DOI: 10.1097/CJL000000000000230]
- 64 Sapoznik S, Ortenberg R, Galore-Haskel G, Kozlovski S, Levy D, Avivi C, Barshack I, Cohen CJ, Besser MJ, Schachter J, Markel G. CXCR1 as a novel target for directing reactive T cells toward melanoma: implications for adoptive cell transfer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 1833-1847 [PMID: 22441657 DOI: 10.1007/s00262-012-1245-1]
- 65 Simoni Y, Becht E, Fehlings M, Loh CY, Koo SL, Teng KWW, Yeong JPS, Nahar R, Zhang T, Kared H, Duan K, Ang N, Poidinger M, Lee YY, Larbi A, Khng AJ, Tan E, Fu C, Mathew R, Teo M, Lim WT, Toh CK, Ong BH, Koh T, Hillmer AM, Takano A, Lim TKH, Tan EH, Zhai W, Tan DSW, Tan IB, Newell EW. Bystander CD8⁺ T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates. *Nature* 2018; 557: 575-579 [PMID: 29769722 DOI: 10.1038/s41586-018-0130-2]

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 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 孙晨曦, 陕西省人民医院消化内一科 陕西省西安市 710000

李江, 陕西省人民医院肿瘤外科 陕西省西安市 710000

付佐君, 临床医学硕士在读, 研究方向为血清标志物对于肝癌早期诊断。

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目, No.2012JZ4003.

作者贡献分布: 付佐君、刘贵生对此文所作贡献两均等; 此课题由阎春英、付佐君、刘贵生设计; 研究过程由付佐君、孙晨曦、李江操作完成; 研究用新试剂及分析工具由李江提供; 数据分析由阎春英、付佐君完成; 本论文写作由阎春英、付佐君完成。

通讯作者: 刘贵生, 医学博士, 主任医师, 710000, 陕西省西安市碑林区含光北路74号, 陕西省人民医院消化内一科. liuguish@126.com

收稿日期: 2020-12-29

修回日期: 2021-01-29

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-08

Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma

Chun-Ying Yan, Zuo-Jun Fu, Gui-Sheng Liu, Jiang Li, Chen-Xi Sun

Chun-Ying Yan, Zuo-Jun Fu, Gui-Sheng Liu, Chen-Xi Sun, First Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Jiang Li, Department of Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Supported by: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program Project, No. 2012JZ4003.

Corresponding author: Gui-Sheng Liu, Doctor of Medicine, Chief Physician, First Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, No. 74 Hanguang North Road, Beilin District, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China. liuguish@126.com

Received: 2020-12-29

Revised: 2021-01-29

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-08

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer in the world, and early diagnosis mainly relies on serological examination. With the deepening of molecular research of heat shock protein 90 (HSP90) in hepatocellular carcinoma, this study innovatively explored the value of HSP90 combined with alpha-fetoprotein (AFP) in early diagnosis of HCC.

AIM

To evaluate the diagnostic value of HSP90 combined with AFP in HCC.

METHODS

A total of 383 subjects, including patients with primary liver cancer, those with posthepatic cirrhosis (types B and C), and healthy subjects, were selected from August 2017 to July 2020. The serum concentration of AFP was measured by electrochemical method, the serum concentration of HSP90 was measured by ELLISA, and the results were processed and analyzed using statistical software.

RESULTS

When AFP or HSP90 alone was used for the diagnosis of HCC, the sensitivity of HSP90 was higher than that of AFP, while the specificity of AFP was higher than that of HSP90. The sensitivity and specificity of AFP combined with HSP90 in the diagnosis of HCC were 87.8% and 91.2%, respectively.

CONCLUSION

AFP combined with HSP90 can significantly improve the diagnostic value of either of them alone in HCC.

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

Key Words: HSP 90; AFP; Diagnosis of liver cancer; Hepatocellular carcinoma

Citation: Yan CY, Fu JZ, Liu GS, Li J, Sun CX. Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1215-1221
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1215.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1215>

摘要

背景

肝细胞癌是全球第六大常见癌症, 早期诊断主要依靠血清学检查, 随着热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)对于肝细胞癌分子研究的深入, 本研究创新性采用HSP90联合甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的方法, 探究联合诊断对于肝细胞癌的诊断价值。

目的

评估HSP90联合甲胎蛋白AFP在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊断价值。

方法

选取2017-08/2020-07原发性肝癌、病毒性肝炎后肝硬化(乙型、丙型)、健康体检者共383位, 采用电化学法检测AFP血清浓度, ELLISA法检测HSP90血清浓度, 并使用统计学软件对结果进行处理及分析。

结果

单独分析AFP及HSP90对HCC的诊断价值, 敏感度HSP90>AFP, 特异度AFP>HSP90, AFP联合HSP90的灵敏度和特异度达到87.8%和91.2%。

结论

AFP联合HSP90建立新型HCC诊断模型能显著提高HCC诊断价值。

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

关键词: HSP90; AFP; 肝癌诊断; 肝细胞癌

核心提要: 热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)作为新型肝细胞癌血清诊断血清诊断标志物, 在肿瘤细胞信号转导中起重要作用, 对肝细胞癌的诊断具有重要意义, 通过构建诊断模型, 证明HSP90联合甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)可提高肝细胞癌诊断率, 提升诊断价值。

文献来源: 阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦. 热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(21):

1215-1221

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1215.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1215>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六大常见癌症, 被认为是男性癌症诱导死亡的第二大原因, 女性第六大原因^[1]. 在中国, 每年有78000余人死于肝细胞癌^[2]. 目前, HCC患者的治疗选择有限, 只有10%-20%的病例可以通过手术治愈, 并且术后复发率较高. 对于肝癌患者来说, 敏感、准确和及时的诊断是解决这一令人头疼的难题的关键^[3]. 因此, HCC早期诊断成为HCC预后的最重要一步^[4]. 开发具有更好诊断性能的HCC血清标志物成为肝细胞癌提高诊断准确率的重要方式^[5]. 近年来, 热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)已成为肿瘤研究的热点, 它在调节肿瘤细胞信号转导中起关键作用, 是一种进化上高度保守的细胞内分子伴侣^[6]. 由HSP90 α 、HSP90 β 、葡萄糖调节蛋白94(glucose-regulated protein 94, Grp94)和肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(tumor necrosis factor receptor-related protein1, TRAP1)四个成员组成^[7]. 此篇研究旨在比较甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)与HSP90在诊断肝癌方面的利弊, 设计临床试验评估血清HSP90对HCC的诊断准确性, 或联合AFP提高HCC诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取2017-08/2020-07于陕西省人民医院的住院患者及体检中心健康者, 共348例患者, 其中肝细胞癌患者191位, 肝硬化患者157位, 健康对照者35位(健康体检者HBV HCV均阴性). 纳入实验患者及健康对照组均已签署知情同意书, 并通过伦理审批. 纳入标准: 肝病诊断标准符合2000年中华医学会传染病与寄生虫学分会, 肝病学会联合修订的“病毒性肝炎防治方案”中病毒性肝炎诊断标准. 肝硬化诊断符合《2019版中华医学会肝病学会: 肝硬化诊治指南》^[8], 肝细胞癌诊断包括影像学及血清学及病理学诊断标准, 分期依照《原发性肝癌诊疗规范》^[9]. 健康对照肝功能正常, 排除肝炎, 肝硬化, 并排除胃肠道肿瘤, 胆胰, 生殖系统及其他系统恶性肿瘤患者。

1.2 方法 空腹采集外周血2 mL, 无溶血、脂血, 2000 r/min离心8 min, 分离血清, -20 °C保存, 采用微粒子酶联免疫法测定血清AFP, (AB-BOTT AXSYM全自动免疫分析仪). 采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清HSP90. AFP>7 ng/mL, Hsp90>90 ng/mL为阳性表达. 灵敏度 = 真阳性例数/HCC患者总数 \times 100%; 特异性 = 真阴性例数/HCC患者总数 \times 100%;

表 1 纳入研究人群的基线特征及统计结果

	病例组(n = 191)	对照组(n = 192)	P值
年龄(岁)	57.96 ± 0.27	54.92 ± 0.26	< 0.0001
性别, n(%)			< 0.0001
男性	145(75.9)	140(72.9)	
女性	46(24.0)	52(27.0)	
婚姻状况, n(%)			0.594
未婚	10(5.00)	21(10.93)	
已婚	149(78.01)	134(69.79)	
离异	11(5.75)	19(9.89)	
丧偶	21(10.99)	18(9.37)	
居住地, n(%)			< 0.0001
城市	71(37.1)	64(75.6)	
乡镇	42(2)	21(1)	
农村	78(40.8)	107(24.3)	
病毒感染, n(%)			0.05
乙型肝炎病毒	107(56.0)	125(65.1)	
丙型肝炎病毒	24(9.42)	32(16.6)	
其他	60(31.4)	35(18.2)	
BMI(kg/m ²)	23.6 ± 0.10	23.91 ± 0.17	0.107

BMI: 体质质量指数.

准确性 = (真阳性例数+真阴性例数)/HCC患者总数 × 100%.

统计学处理 数据处理及分析基于SPSS 22.0软件, 均数比较采用方差分析. 建立接受者操作特性曲线, 进行计算血清AFP及血清HSP90诊断肝细胞癌敏感性及特异性, 评估血清标志物诊断价值. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般临床资料比较 纳入病例组及对照组共383例, 其中病例组191例, 对照组192例. 应用SPSS Statistics 21对实验各组样本的一般临床资料进行统计学分析, 纳入人群的基线特征及各血清标志物比较(表1, 表2), 计算AFP和HSP90对于肝细胞癌诊断价值(表3).

2.2 亚组分析 本研究纳入383名受试者, 分成以下亚组: (1)肝硬化早期组(Child-Pugh A级): 纳入患者44例; (2)肝硬化中期组(Child-Pugh B级): 纳入患者53例; (3)肝硬化晚期组(Child-Pugh C级): 纳入患者60例; (4)肝细胞癌早期组(BCLC 0-A期): 纳入患者140例; (5)肝细胞癌中期组(BCLC B期): 纳入患者51例; (6)对照组: 35名健康志愿者. 图1显示, HSP90和AFP在肝硬化组与肝细胞癌组中浓度变化趋势, 肝硬化晚期组与肝细胞癌早期组及肝细胞癌中期组浓度变化显著, 相比于血清AFP, 血清HSP90浓度随着疾病的进展过程中变化更加线性, 更加符合早期诊

断的要求.

2.3 以AFP、HSP90及性别作为联合诊断指标可提高肝细胞癌诊断准确率 利用ROC曲线分析各组间中血清AFP、HSP90水平变化及年龄和性别变化(图2). 其中AFP的截断值(约登指数最大值)为0.429, 对应灵敏度为61.5%, 特异度为86.2%; HSP90的截断值(约登指数最大值)为0.531, 对应灵敏度为82.5%, 特异度为70.4%.

HCC诊断模型的构建: 以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP、HSP90、性别、年龄、肝功水平测定结果为自变量, 建立Logistic回归模型. 获得HCC诊断概率预测模型 $HCC(P) = -4.555 + 0.884 \times \text{性别}(\text{男} = 1, \text{女} = 0) + 0.157 \times \text{AFP} + 0.25 \times \text{HSP90}$; 该模型经过似然比检验, 此回归模型具有统计学意义($P < 0.01$), 以预测变量PRE为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做AFP, HSP90和性别三者联合的ROC曲线分析(图3).

3 讨论

肝细胞肝癌最佳的手术时机是早期肝癌, 但早期多无明显的症状、体征, 发现时多数已为中晚期, 总体5年生存率 $< 5\%$ ^[10]. AFP作为目前临床上诊断肝细胞癌应用最广泛的肿瘤标志物其敏感性及其特异性均不令人满意. 肝硬化结节, 脂肪浸润, 不典型肝脏炎性病灶及罕见的肝脏良性病变等均可发生AFP升高^[11]. 目前, AFP作为应用最广泛的HCC血清标志物, 主要有两个目的, 一是评测

表 2 病例组与对照组生化检验及血清标志物比较

生化指标	肝癌患者(n = 191)	非肝癌患者(n = 192)	t	95%CI		P值
				下限	上限	
TBA(umol/L)	3.95 ± 5.46	3.33 ± 2.55	-4.13	0.33	0.92	0
ALT(IU/L)	75.49 ± 24.60	41.15 ± 17.90	-4.29	2.27	6.1	0
AST(IU/L)	64.55 ± 0.75	51.08 ± 0.23	1	-0.53	1.57	0
TBIL(μmol/L)	101.75 ± 16.16	85.62 ± 20.17	8	1.42	2.33	0.001
DBIL(μmol/L)	75.14 ± 11.39	57.232 ± 10.06	0.1	-0.81	0.73	0
ALP(IU/L)	81.68 ± 0.75	75.06 ± 0.71	6.39	-8.65	-4.59	0.22
γ-GT(IU/L)	66.61 ± 0.82	51.63 ± 0.98	5.49	4.51	9.52	0
GLU(mmol/L)	5.870 ± 0.07	5.28 ± 0.03	8.17	-0.73	-0.45	0
UA(μmol/L)	266.90 ± 2.18	294.10 ± 2.23	8.74	21.1	33.32	0.37
TC(mmol/L)	4.26 ± 0.58	4.58 ± 0.12	0.98	-106.8	35.42	0
TG(mmol/L)	1.43 ± 0.03	1.71 ± 0.03	6.72	0.2	0.36	0.49
HDL(mmol/L)	1.18 ± 0.01	1.26 ± 0.06	1.33	-0.04	0.21	0
LDL(mmol/L)	2.63 ± 0.03	2.67 ± 0.02	1.05	-0.03	0.1	0
HSP90(ng/mL)	230.5 ± 2.21	78.54 ± 1.57	5.99	-13.06	2.18	0
AFP(ng/mL)	150.10 ± 20.21	5.37 ± 2.179	0.94	-240.2	84.36	0

TBA: 总胆汁酸; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; γ-GT: γ-谷氨酰转氨酶; GLU: 葡萄糖; UA: 尿酸; TC: 血清总胆固醇; TG: 血清高甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白.

表 3 AFP和HSP90对于肝细胞癌诊断价值

标志物	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确度	曲线下面积	95%CI
AFP	61.5%	86.2%	60.5%	78.6%	75.4%	0.759	0.68-0.83
HSP90	82.5%	70.4%	53.4%	55.7%	79.1%	0.799	0.70-0.86
AFP+HSP90	83.2%	91.2%	75.1%	67.2%	85.1%	0.901	0.86-0.93

AFP: 甲胎蛋白; HSP90: 热休克蛋白90.

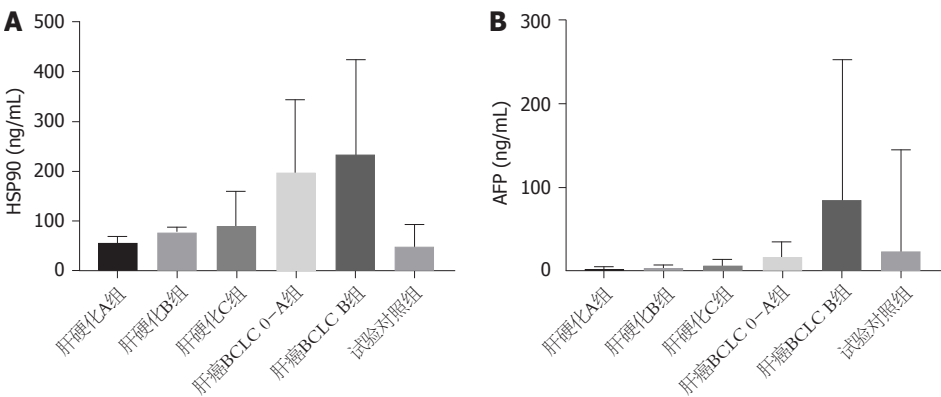


图 1 疾病由肝硬化发展为肝细胞癌的变化过程中血清AFP及血清HSP90的浓度变化情况. A: HSP90在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化; B: AFP在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化. 肝硬化组(A B C): 肝硬化Child-Pugh分期; HCC(BCLC 0-A B): 肝细胞癌巴塞罗那分期. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 肝细胞癌.

HCC发生的风险, 二是检测发现亚临床肝癌^[12]. 对这种风险的准确评估, 将HCC高危患者与低危患者区分开来, 可以有效地降低代偿期肝硬化患者HCC发生风险评估

的成本效益^[13]. 然而, HCC患者血清AFP水平与地区、种族、ALT及病毒感染等因素有关, AFP不同诊断临界值其敏感性和特异性差别很大, 并且认为对于肝硬化患者

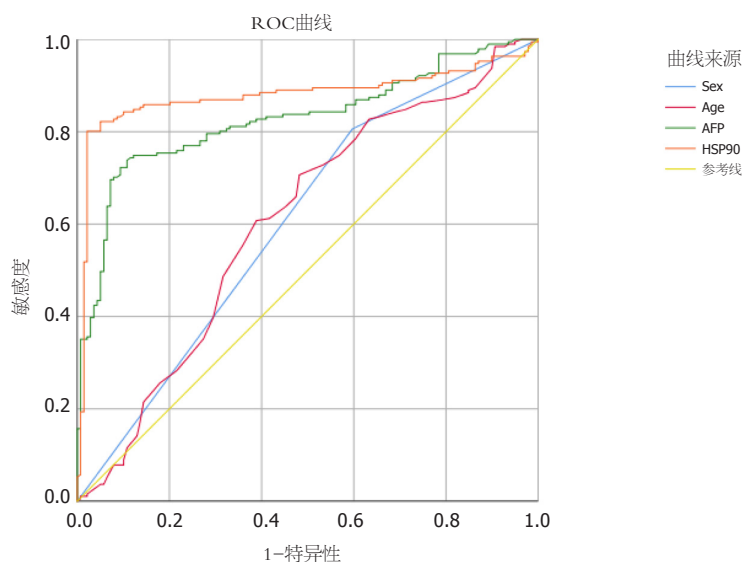


图 2 纳入实验人群中HSP90、AFP及性别、年龄对于肝细胞癌诊断的ROC曲线图. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白.

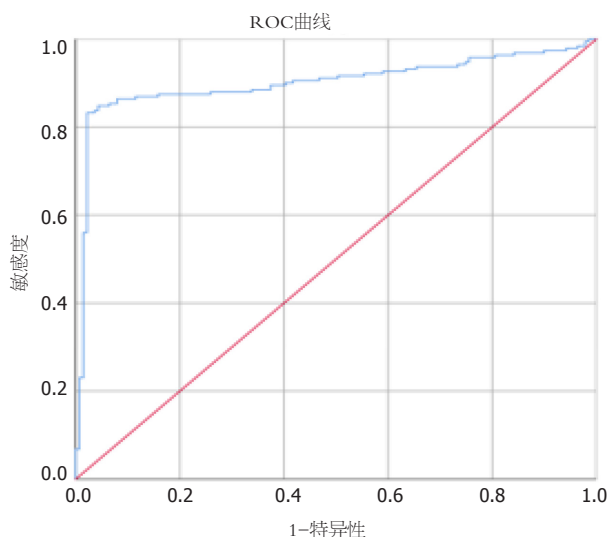


图 3 新型诊断模型以性别、AFP、HSP90作为联合诊断的ROC曲线图. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白.

发生HCC, AFP的诊断及筛查价值很差^[14].

近年来, 随着肿瘤基因组学和蛋白质组学的发展, 肝细胞癌诊断标志物的研究越来越多, 目前广泛研究新型肝细胞癌标志物包括甲胎蛋白异质体(culinaris agglutinin A-reactive fraction of AFP, AFP-L3), 高尔基体蛋白73(protein 73, GP73), 脱- γ -羧基-凝血酶原(des- γ -carboxy-prothrombin, DCP), 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等. 然而上述血清标志物在研究中均发现存在敏感性不足的问题, 尚不能替代甲胎蛋白成为肝癌血清学诊断的指标. 研究证明, 与常用的肿瘤生物标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen21-1, CYFRA21-1)(肺癌)及AFP(肝癌)等相比, HSP90是一种更准确的诊断

生物标志物^[15]. Sun等^[16]使用差异蛋白质组学及酶联免疫吸附法分析证实HSP90对肝细胞癌的早期诊断和预后有一定意义. Fu等^[17]在一项大样本、多中心临床试验中, 发现HSP90诊断HCC的灵敏度可达92.7%, 特异度为91.3%, 提示HSP90在诊断AFP阴性的HCC中有较高价值.

肝癌的特点是男性发病率高于女性. 肝癌的男女发病率在2:1到4:1之间变化. 性别是肝癌的一个危险因素^[18]. 本研究发现性别与HCC发生的相关性较年龄更为显著. 因此, 在血清学评估患者肝细胞癌发生率时, 应当将性别纳入评估范围, 这样较单一使用AFP数值评估具有更高的可信度. 先前研究证明肝硬化患者和肝癌患者的AFP明显高于健康对照组. 此外, HCC患者的AFP明显高于非HCC患者^[19]. 然而, 本研究发现, AFP的假阴性

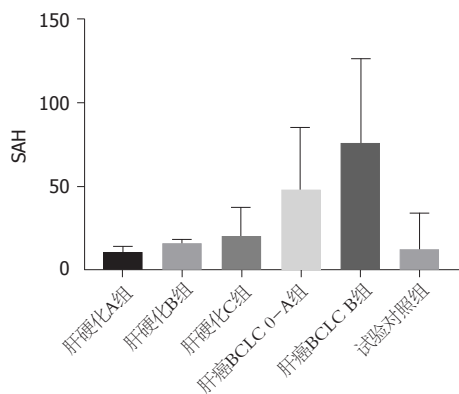


图 4 SAH(Sex, AFP, HSP90)联合诊断在肝硬化组(A B C)、肝癌早中期(HCC BCLC 0-A B)及健康体检对照组中浓度水平变化. 肝硬化组(A B C): 肝硬化Child-Pugh分期; HCC(BCLC 0-A B): 肝细胞癌巴塞罗那分期. HSP90: 热休克蛋白90; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 肝细胞癌.

率较高, 纳入肝细胞癌早期组(BCLC 0-A期)140位患者中111位患者AFP阴性(cut-off值为7 ng/mL); 肝细胞癌中期组(BCLC B期)51位患者中6位患者AFP阴性(cut-off值为7 ng/mL). 同时, HSP90作为新型肝细胞癌血清学标志物, 本研究中, 其对于HCC的敏感度为82.5%, 特异度为70.4%, 准确率为79.1%, 相对于AFP有着独特的优势, 但特异度较AFP稍低. 本文旨在通过建立诊断模型, 联合AFP、HSP90和性别指标, 最大程度提高HCC诊断准确率, 运用新的截断值量化患者罹患HCC风险.

本研究通过回顾性收集来自陕西省人民医院的肝硬化及肝细胞癌患者HSP90和AFP数值, 通过分组比较肝硬化早、中、晚期及肝细胞癌早期和中期组中HSP90和AFP浓度差别, 可得出HSP90和AFP对于肝细胞癌早期诊断都有一定的价值, 从两种标志物联合提高诊断价值为切入点, 应用逐步回归方法筛选诊断效能较高的联合检测模型, 纳入该预测模型的指标是AFP、HSP90、性别、年龄, 被剔除的模型是年龄、ALT、AST. 将新型HCC诊断模型命名为SAH(Sex, AFP and HSP90).

如图3, 图4, SAH作为HCC单独诊断的ROC曲线, 其AUC为0.901, 截断值(约登指数最大值)为0.614, 对应灵敏度为87.8%, 特异度为76.8%; 相较于AFP或HSP90, SAH联合诊断不仅提高了诊断灵敏度, 同时也有较高的特异度, 亚组分析中随着SAH数值变化较AFP或HSP90单一数值变化更有阶段性并更显著. 因此对于肝细胞癌的早期诊断具有临床意义.

随着HCC的早期诊断技术的发展, AFP呈阴性或低浓度的病例不断增多, 为了提高HCC的诊断价值, 联合其他肿瘤标志物诊断成为提高HCC诊断价值成为目前可行的方法^[20]. 本研究证明AFP对于肝细胞癌早期诊断的准确率较低, 假阴性率较高, 通过回归分析建立诊断HCC模型证明HSP90可提高AFP阴性的肝细胞癌早期诊

断价值, 对于HCC的早期诊断具有重要意义.

4 结论

本研究表明, 与肝硬化及健康对照组患者相比, 肝细胞癌患者的HSP90水平显著升高. 与AFP相比, HSP90对于肝细胞癌的诊断灵敏度更高. 应用回归获得的预测模型诊断HCC时, 敏感性显著提高. 故此, AFP, HSP90联合检测效果优于AFP单独检测, 能够提高肝癌早期诊断率.

本次研究存在一些局限性, 例如数据来源于单中心, 样本量较小, 没有考虑地域及人种差异. 因此, 需要更深入、更严格的设计、大样本量、不同病因和多个协作中心的研究.

文章亮点

实验背景

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对于肝细胞癌诊断的准确率逐年降低, 新型肝细胞癌诊断标志物研究深入, 新老血清标志物的联合诊断成为提高诊断价值的重要方法.

实验动机

热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)与AFP联合诊断提高肝细胞癌诊断率.

实验目标

通过构建诊断模型, 得出联合诊断可提高诊断敏感性和特异性.

实验方法

利用SPSS构建肝细胞癌新型诊断模型, 得出诊断公式以证明联合诊断可提高诊断价值.

实验结果

AFP联合HSP90的肝细胞癌诊断灵敏度和特异度较二者单一诊断有了显著提升.

实验结论

新型诊断模型利用联合诊断公式有效提高了肝细胞癌诊断敏感性和特异性, 对提高肝细胞癌诊断价值有更重要意义.

展望前景

本研究构建的新型肝细胞癌诊断模型可较少增加诊断成本的同时, 极大提高诊断准确率, 未来可通过多中心研究归纳统计结果, 对结果的危险程度分级, 对肝细胞癌的极早期诊断做出贡献.

5 参考文献

- 1 Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491.e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065.]
- 2 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262.]
- 3 Trevisani F, Garuti F, Neri A. Alpha-fetoprotein for Diagnosis, Prognosis, and Transplant Selection. *Semin Liver Dis* 2019; 39: 163-177 [PMID: 30849784 DOI: 10.1055/s-0039-1677768.]
- 4 Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis N, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Sakellariou S, Kykalos S, Tsourouflis G, Garmpi A, Delladetsima I, Kontzoglou K, Kouraklis G. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5282-5294 [PMID: 28839428 DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5282]
- 5 Ocker M. Biomarkers for hepatocellular carcinoma: What's new on the horizon? *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3974-3979 [PMID: 30254402 DOI: 10.3748/wjg.v24.i35.3974]
- 6 Li W, Tsen F, Sahu D, Bhatia A, Chen M, Multhoff G, Woodley DT. Extracellular Hsp90 (eHsp90) as the actual target in clinical trials: intentionally or unintentionally. *Int Rev Cell Mol Biol* 2013; 303: 203-235 [PMID: 23445811 DOI: 10.1016/B978-0-12-407697-6.00005-2]
- 7 Streicher JM. The Role of Heat Shock Proteins in Regulating Receptor Signal Transduction. *Mol Pharmacol* 2019; 95: 468-474 [PMID: 30670482 DOI: 10.1124/mol.118.114652.]
- 8 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 徐京杭, 韩莹, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化诊治指南. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2408-2425
- 9 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2019年版). 中国临床医学 2020; 27: 140-160
- 10 Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-616 [PMID: 19231618 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60381-0]
- 11 Worland T, Harrison B, Delmenico L, Dowling D. Hepatocellular Carcinoma Screening Utilising Serum Alpha-Fetoprotein Measurement and Abdominal Ultrasound Is More Effective than Ultrasound Alone in Patients with Non-viral Cirrhosis. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49: 476-480 [PMID: 28920172 DOI: 10.1007/s12029-017-0006-y]
- 12 Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, Pol S, Larrey D, De Lédighen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Riachi G, Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M, Mathurin P, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Attali P, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Thabut D, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Nguyen-Khac E, Bernard-Chabert B, Zucman D, Di Martino V, Sutton A, Letouzé E, Imbeaud S, Zucman-Rossi J, Audureau E, Roudot-Thoraval F, Nahon P; ANRS CO12 CirVir Group. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. *Gastroenterology* 2018; 155: 431-442.e10 [PMID: 29729258 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.027.]
- 13 Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, Kariyama K, Morita M, Nouse K, Toyoda H, Tada T, Ochi M, Murakami T, Izumoto H, Ueki H, Kitahata S, Aibiki T, Okudaira T, Yamago H, Iwasaki R, Tomida H, Miyamoto Y, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Kishida M, Ninomiya T, Michitaka K. Proposed a simple score for recommendation of scheduled ultrasonography surveillance for hepatocellular carcinoma after Direct Acting Antivirals: multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 436-441 [PMID: 29996177 DOI: 10.1111/jgh.14378.]
- 14 安松林, 肖汀, 冯林, 郭宏林, 荣维洪, 王黎明, 吴凡, 冯莉, 吴健雄. 甲胎蛋白阴性与甲胎蛋白阳性肝细胞癌基因表达谱差异研究. 中华普通外科杂志 2016; 31: 411-414
- 15 Wang X, Song X, Zhuo W, Fu Y, Shi H, Liang Y, Tong M, Chang G, Luo Y. The regulatory mechanism of Hsp90alpha secretion and its function in tumor malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 21288-21293 [PMID: 19965370 DOI: 10.1073/pnas.0908151106.]
- 16 Sun Y, Zang Z, Xu X, Zhang Z, Zhong L, Zan W, Zhao Y, Sun L. Differential proteomics identification of HSP90 as potential serum biomarker in hepatocellular carcinoma by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1423-1433 [PMID: 20480028 DOI: 10.3390/ijms11041423]
- 17 Fu Y, Xu X, Huang D, Cui D, Liu L, Liu J, He Z, Liu J, Zheng S, Luo Y. Plasma Heat Shock Protein 90alpha as a Biomarker for the Diagnosis of Liver Cancer: An Official, Large-scale, and Multicenter Clinical Trial. *EBioMedicine* 2017; 24: 56-63 [PMID: 28939487 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.007.]
- 18 Rich NE, Murphy CC, Yopp AC, Tiro J, Marrero JA, Singal AG. Sex disparities in presentation and prognosis of 1110 patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 701-709 [PMID: 32598091 DOI: 10.1111/apt.15917.]
- 19 李鹏, 翟云, 刘晖, 吕福东, 李宁, 丁惠国. 血清AFP、GPC3、VEGF、IGF-II 单独及联合检测对原发性肝细胞癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2702-2706
- 20 Kim KA, Lee JS, Jung ES, Kim JY, Bae WK, Kim NH, Moon YS. [Usefulness of serum alpha-fetoprotein (AFP) as a marker for hepatocellular carcinoma (HCC) in hepatitis C virus related cirrhosis: analysis of the factors influencing AFP elevation without HCC development]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 321-326 [PMID: 17132920]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



吲哚美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用

吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波

吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科 江西省萍乡市 337000

吴灶璇, 研究方向为急性胰腺炎的防治。

作者贡献分布: 此课题由王桂良副主任医师设计; 病例收集由邱萍、龚敏、李兴、文剑波完成; 研究过程及文章初稿写作由吴灶璇完成; 文章修订由王桂良副主任医师完成。

通讯作者: 王桂良, 博士, 副主任医师, 337000, 江西省萍乡市安源区武功山中大道萍乡市人民医院, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科。guiliangwang@126.com

收稿日期: 2021-03-29

修回日期: 2021-04-25

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-08

Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis

Zao-Xuan Wu, Gui-Liang Wang, Ping Qiu, Min Gong, Xing Li, Jian-Bo Wen

Zao-Xuan Wu, Gui-Liang Wang, Ping Qiu, Min Gong, Xing Li, Jian-Bo Wen, Department of Gastroenterology, Southern Medical University Affiliated Pingxiang Hospital, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Gui-Liang Wang, PhD, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Southern Medical University Affiliated Pingxiang Hospital, No. 8 Wugong Shanzhong Dadao, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. guiliangwang@126.com

Received: 2021-03-29

Revised: 2021-04-25

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-08

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a widely used minimally invasive technique for the diagnosis and treatment of biliary and pancreatic disorders. However, some patients may suffer post-ERCP pancreatitis (PEP). Somatostatin and indomethacin are the classical drugs for the prevention of PEP. There is still controversy over the use of somatostatin and indomethacin, alone or in combination, in this context.

AIM

To investigate the selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for PEP.

METHODS

A prospective analysis was performed on 729 patients at high risk for PEP at our hospital from January 2017 to December 2020. They were randomly divided into four groups according to factorial design: Placebo group, indomethacin group, somatostatin group, and indomethacin + somatostatin group. Hyperamylasemia, PEP, visual analogue scale (VAS) score, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and IL-8 concentrations, and the incidence of side effects were compared among the four groups.

RESULTS

Compared with the placebo group, the incidence of PEP, hospitalization cost, and length of hospital stay showed no significant difference, but the incidence of hyperamylasemia, VAS score within 6 h after operation, and the TNF- α , IL-6 and IL-8 concentrations significantly decreased in the indomethacin group. Compared with the placebo group or indomethacin group, hospitalization cost, hospitalization time, the incidence of hyperamylasemia, the incidence of

PEP, VAS score at 6 h, 12 h, and 24 h after operation, and the TNF- α , IL-6, and IL-8 concentrations after operation significantly decreased in the somatostatin group. Compared with the indomethacin + somatostatin group, the cost of hospitalization, length of hospitalization, incidence of hyperamylase blood, incidence of PEP, VAS score at 6 h, 12 h and 24 h after operation, and the TNF- α , IL-6 and IL-8 concentrations after operation significantly decreased in the indomethacin + somatostatin group. Compared with the somatostatin group, the incidence of PEP, hospitalization cost, and length of hospital stay in the indomethacin + somatostatin group showed no significant difference, but the incidence of hyperamylasemia, VAS score, and TNF- α , IL-6, and IL-8 concentrations within 6 h after operation significantly decreased. The VAS and TNF- α , IL-6, and IL-8 concentrations at 12 h to 24 h after operation showed no statistically significant differences.

CONCLUSION

For patients at high risk for PEP, indomethacin can reduce the incidence of postoperative hyperamylasemia and improve the quality of life of patients in a short period of time. It is suitable for patients undergoing simple, short-duration ERCP procedure with expected mild postoperative abdominal pain. Somatostatin can reduce the incidence of postoperative hyperamylasemia, improve the patients' quality of life and the incidence of PEP over a long period of time, and reduce the cost of hospitalization. It is suitable for patients with complicated, long-duration ERCP operation with expected severe postoperative abdominal pain. The combination of indomethacin and somatostatin has a synergistic effect in reducing the incidence of hyperamylasemia and improving patients' quality of life within 6 h after operation, and it is suitable for patients with more complicated, longer-duration ERCP operation with expected severe and longer postoperative abdominal pain.

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

Key Words: ERCP; Indomethacin; Somatostatin; Pancreatitis

Citation: Wu ZX, Wang GL, Qiu P, Gong M, Li X, Wen JB. Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1222-1229

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1222.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1222>

摘要

背景

内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术是一项广泛且重要的诊治胆道及其胰腺微创技术,但部分患者会在术后出现胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)。生长抑素和吲哚

美辛预防PEP的经典药物,学者们对生长抑素、吲哚美辛单用或联用仍存在争议。

目的

探讨吲哚美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者PEP的预防作用。

方法

前瞻性分析2017-01/2020-12我院行高风险ERCP治疗的患者729例,按析因设计随机分为4组:空白组;吲哚美辛组;生长抑素组;吲哚美辛+生长抑素组。分析4组ERCP术后高淀粉酶血症、PEP、术后6 h、12 h、24 h VAS疼痛评分、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)、IL-8浓度和副反应发生率。

结果

与空白对照组比较,吲哚美辛组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义,高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低。与空白对照组和吲哚美辛组比较,生长抑素组住院成本、住院时间、高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后6 h、12 h、24 h各时间点VAS疼痛评分及术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低。与吲哚美辛组比较,吲哚美辛+生长抑素组住院成本、住院时间、高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后6 h、12 h、24 h时间点VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低。与生长抑素组比较,吲哚美辛+生长抑素组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义,但高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低,而术后12 h至24 h VAS、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度比较差异无统计学意义。

结论

对于高风险ERCP患者,吲哚美辛能降低术后高淀粉酶血症发生率,改善短时间内的患者生活质量,适合于ERCP操作过程较简单、时间较短、预计术后腹痛程度较轻、时间较短的患者。生长抑素能降低术后高淀粉酶血症发生率,改善较长时间内的患者生活质量和PEP发生率,降低住院成本,适合于ERCP操作过程较复杂、时间较长、预计术后腹痛程度较重、时间较长的患者。二者联用在术后6 h内对于降低高淀粉酶血症发生率、改善患者生活质量具有交互作用,适合于ERCP操作过程更复杂、操作时间更长、预计术后腹痛程度更重的患者。

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

关键词: 内镜逆行性胰胆管造影; 吲哚美辛; 生长抑素; 术后胰腺炎

核心提要: 探讨吡哌美辛、生长抑素单用或联用对高风险内镜逆行性胰胆管造影患者术后胰腺炎的预防作用。729例患者分为空白组、吡哌美辛组、生长抑素组、吡哌美辛+生长抑素组。分析4组术后高淀粉酶血症、术后胰腺炎、术后VAS疼痛评分、TNF- α 、IL-6、IL-8浓度和副反应发生率。吡哌美辛组6 h内VAS疼痛评分、各炎症因子浓度均显著性降低。生长抑素组高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后VAS疼痛评分及术后各炎症因子浓度均显著性降低。二者联用在术后6 h内效果增加。

文献来源: 吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波. 吡哌美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应证及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1222-1229

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1222.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1222>

0 引言

内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术是一项广泛应用的、重要的微创技术, 可有效诊治胆总管结石、胰腺癌、胆管狭窄、胆管肿瘤等胆胰疾病, 其主要并发症有十二指肠出血或穿孔、术后胰腺炎(Post-ERCP pancreatitis, PEP)、高淀粉酶血症、胆道感染、脓毒血症等, 其中PEP较为常见^[1]。大部分学者认为对于低风险PEP患者不需给予药物预防, 对于高风险PEP患者, 需要给予药物预防。对于PEP的药物预防, 主要是两大类药物: 蛋白酶抑制剂(生长抑素、乌司他丁、奥曲肽、加贝酯和奈莫司他等)^[2]; 非甾体类抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)(吡哌美辛、双氯芬酸和布洛芬等)^[3]。生长抑素和吡哌美辛分别是这两类药物的最典型、应用最广的药物^[4]。学者们对生长抑素和吡哌美辛预防PEP的效果仍存在争议, 二者是否能联用, 尚无相关研究。本研究采用析因设计, 应用随机对照研究方法, 将吡哌美辛和生长抑素单用或联用分析对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用及生活质量的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 对象: 前瞻性分析2017-01/2020-12我院行高风险ERCP治疗的患者, 包括胆总管结石、恶性胆道狭窄、良性胆道狭窄、慢性胰腺炎、SOD以及不明原因等, 患者在术前无感染征象, 未使用抗生素, 肿瘤患者未给予化疗药物。高风险组诊断标准: (1)困难插管(插管时间大于15 min或 ≥ 10 次插管未成功); (2)导丝反复进入胰管(≥ 3 次); (3)导丝胰管占据法, 辅助胆管插管; (4)经胰管括约肌切开者; (5)胆管巨大结石(≥ 2 cm), 需碎石后进一步取石者; (6)造影剂导致胰管显影者; (7)括约肌

功能障碍者; (8)行内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)者^[5]。本研究经南方医科大学附属萍乡医院伦理委员会批准, 所有患者及其家属均签署知情同意书。对研究对象盲, 根据随机数字表法将患者随机分为4组: 空白对照组; 吡哌美辛组; 生长抑素组; 吡哌美辛+生长抑素组。排除标准: (1)既往曾行EST患者; (2)术前2 wk发生过急性胰腺炎者; (3)术前血清淀粉酶异常或影像学检查提示胰腺异常者; (4)术前有感染征象患者。采用定性反应资料的样本估计法估计样本量, 计算公式为: $n = \pi_0(1-\pi_0)[(\mu_\alpha + \mu_\beta)/\delta]^2$ 。

式中 π_0 为已知的总体率, $\delta = \pi_1 - \pi_0$, 其中 π 为预期试验结果的总体率。4组患者年龄、性别比例、病因构成比例无统计学差异(见表1)。

1.2 方法 采取2 \times 2析因设计, A因素(吡哌美辛)和B因素(生长抑素)各有两个水平: 用(+)和不用(-), 共4组: 空白组; 吡哌美辛组; 生长抑素组; 吡哌美辛+生长抑素组。空白组: 给予补液、抗生素预防感染、质子泵抑制剂抑酸等普通治疗; 吡哌美辛组: 普通治疗的基础上, ERCP术前30 min给予吡哌美辛(北京双吉医药有限公司) 0.1 g塞肛; 生长抑素组: 普通治疗的基础上, ERCP术前6 h给予生长抑素(武汉华龙生物制药有限公司, 批号H20059187) 0.25 mg静脉推注, 术后继续给予生长抑素0.25 mg/h持续泵入12 h; 吡哌美辛+生长抑素组: 普通治疗的基础上, ERCP术前6 h给予生长抑素(武汉华龙生物制药有限公司, 批号H20059187) 0.25 mg静脉推注, 术前30 min予吡哌美辛0.1 g塞肛, 术后继续给予生长抑素0.25 mg/h持续泵入12 h。

高淀粉酶血症和PEP的诊断标准: (1)高淀粉酶血症诊断标准: 血淀粉酶增高 \geq 正常3倍, 临床无腹痛症状; (2)PEP诊断标准: ERCP术后血淀粉酶 \geq 正常测定值3倍, 并伴有持续腹痛者、白细胞计数升高且CT检查见胰腺肿胀和周围渗出甚至胰腺组织液化、坏死等变化^[6]。

观察指标: 分别统计4组的住院成本、住院时间。采用VAS评分^[7]对患者术后6、12、24 h腹胀、腹痛程度进行评价。采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司BS-480全自动生化分析仪分析术前、术后6 h血淀粉酶浓度。采用酶联免疫吸附法(ELISA)(酶标仪为美国Bio-Rad公司产品)测定术前、术后6 h以及术后24 h血清中TNF- α 、IL-6、IL-8(试剂盒为美国R&D公司产品)浓度。

观察不良反应和并发症的发生率: 生长抑素不良反应主要表现为恶心、呕吐, 吡哌美辛的主要副作用是冷汗、虚脱。计算不良反应和并发症的发生率。

统计学处理 使用SPSS 19.0统计软件进行统计分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 正态分布且方差齐的计量资料采用2 \times 2析因设计多因素方差分析, 组间两两比较采用LSD法, 交互效应图表示是否有交互作用。

表 1 4组患者基本资料比较

组别	男/女	病因					
		胆总管结石	恶性胆道狭窄	良性胆道狭窄	慢性胰腺炎	SOD	不明原因
空白对照	66/58	52	22	12	12	14	12
吡哌美辛	114/98	98	35	24	23	16	16
生长抑素	98/85	74	32	26	27	14	10
联合	112/98	96	33	27	25	11	18
χ^2		1.637					
<i>P</i>		0.651					

偏态分布、正态分布但方差不齐的计量资料和等级资料采用非参数检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者住院成本、住院时间、高淀粉酶血症和PEP发生率比较 4组住院成本比较, 吡哌美辛组与空白对照组差异无统计学意义, 吡哌美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义; 4组住院时间比较, 吡哌美辛组与空白对照组差异无统计学意义, 吡哌美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义; 4组高淀粉酶血症发生率比较, 吡哌美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义; 吡哌美辛+生长抑素组或生长抑素组较吡哌美辛组降低, 差异有统计学意义; 吡哌美辛+生长抑素组较生长抑素组降低, 差异有统计学意义; 4组PEP发生率比较, 吡哌美辛组与空白对照组差异无统计学意义, 吡哌美辛+生长抑素组或生长抑素组较空白对照组降低, 差异有统计学意义, 吡哌美辛+生长抑素组或生长抑素组较吡哌美辛组降低, 差异有统计学意义, 吡哌美辛+生长抑素组与生长抑素组差异无统计学意义(结果见表2)。

2.2 4组患者VAS疼痛评分比较 组内分析, 4组炎症因子比较, 4组ERCP术后VAS均较术前均显著升高, 4组术后6 h、12 h、24 h VAS均依次降低。组间分析, 吡哌美辛组、生长抑素组、吡哌美辛组+生长抑素组均较空白对照组同时间点VAS均显著性降低, 生长抑素组或吡哌美辛组+生长抑素组均较吡哌美辛组同时时间点的VAS均显著性降低, 吡哌美辛组+生长抑素组较生长抑素组的术后6 h VAS显著性降低, 而吡哌美辛组+生长抑素组与生长抑素组的术后12 h至24 h VAS浓度比较差异无统计学意义(结果见表3)。

2.3 4组患者炎症因子比较 组内分析, 4组炎症因子比较, 4组ERCP术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均较术前均显

著升高, 4组术后6 h、12 h、24 h TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均依次降低。组间分析, 吡哌美辛组、生长抑素组、吡哌美辛组+生长抑素组均较空白对照组同时时间点的TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 生长抑素组或吡哌美辛组+生长抑素组均较吡哌美辛组同时时间点的TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 吡哌美辛组+生长抑素组较生长抑素组的术后6 h TNF- α 、IL-6和IL-8浓度显著性降低, 而吡哌美辛组+生长抑素组与生长抑素组的术后12 h至24 h TNF- α 、IL-6和IL-8浓度比较差异无统计学意义(结果见表4)。

2.4 4组副反应发生率比较 4组副反应发生率比较, 吡哌美辛+生长抑素组或生长抑素组或吡哌美辛组较空白对照组升高, 差异有统计学意义; 吡哌美辛组与生长抑素组差异无统计学意义; 吡哌美辛+生长抑素组较吡哌美辛或生长抑素组升高, 差异有统计学意义(结果见表5)。

3 讨论

随着人们生活水平提高, 饮食结构也发生了很大改变, 高盐、高脂、烟、酒等的消费增加, 导致胆道和胰腺疾病增加, ERCP术是诊断和治疗胆道和胰腺疾病的有效技术, 但是有少数患者发生术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎^[8]。ERCP术后胰腺炎发生的原因有: (1)电切刀切开十二指肠乳头肌时产生热损伤; (2)导管进入胆总管损伤乳头及胰管括约肌; (3)电凝止血导致热灼伤; (4)球囊扩张胆总管导致胆总管水肿、损伤; (5)碎石器碎石导致胆管水肿、损伤; (6)残留结石导致梗阻; (7)导丝或造影剂进入胰管; (8)上消化道细菌随导管或导丝进入胆管或胰管^[9]。上述因素损伤后引发级联反应, 蛋白水解酶、淀粉酶、脂肪酶释放, 导致胰腺自身消化、腺泡分泌, 炎症因子释放, 进一步导致急性胰腺炎^[10]。

近年来, 国内外大量学者对吡哌美辛预防PEP做了大量研究, 但是争议很大, 虽然有一些高质量的文献证明吡哌美辛预防PEP有效^[11,12], 但是也有很多高质量的文献证明无效^[13,14]。生长抑素能预防PEP的观点已基本被全

表 2 4组患者住院成本、住院时间、高淀粉酶血症及术后胰腺炎发生率比较

组别	例数	住院成本(万元)	ERCP后住院时间	高淀粉酶血症(n, %)	PEP (n, %)
空白对照	124	1.75 ± 0.17	10.7 ± 1.4	60 (48.4)	24 (19.3)
吗啡美辛	212	1.72 ± 0.16 ^a	10.7 ± 1.4 ^a	63 (29.7) ^a	38 (17.9) ^a
生长抑素	183	1.18 ± 0.13 ^{ab}	4.5 ± 0.8 ^{ab}	19 (10.4) ^{ab}	11 (6.0) ^{ab}
联合	210	1.17 ± 0.12 ^{abc}	4.4 ± 0.8 ^{abc}	10 (4.7) ^{abc}	11 (5.2) ^{abc}
χ^2/F		553.017	559.119	112.005	29.572
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与空白对照比较, ^a*P*<0.05; 与吗啡美辛组比较, ^b*P*<0.05; 与生长抑素组比较, ^c*P*<0.05. ERCP: 内镜逆行性胰胆管造影; PEP: 术后胰腺炎.

表 3 4组患者VAS疼痛评分比较

组别	VAS疼痛评分		
	6 h	12 h	24 h
空白对照	8.09 ± 0.82	4.69 ± 0.52	2.98 ± 0.63
吗啡美辛	5.97 ± 0.67 ^a	4.67 ± 0.60 ^a	2.98 ± 0.68 ^a
生长抑素	4.79 ± 0.72 ^{ab}	2.98 ± 0.64 ^{ab}	2.00 ± 0.59 ^{ab}
联合	3.01 ± 0.72 ^{abc}	2.93 ± 0.65 ^{ab}	1.97 ± 0.68 ^{ab}
χ^2/F	553.27 (χ^2)	504.945 (χ^2)	149.262 (<i>F</i>)
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

与空白对照比较, ^a*P*<0.05; 与吗啡美辛组比较, ^b*P*<0.05; 与生长抑素组比较, ^c*P*<0.05.

表 4 4组患者4组炎症因子比较(pg/mL)

组别	时间点	TNF- α	IL-6	IL-8
空白对照	术前	44.3 ± 5.7	19.2 ± 3.9	18.3 ± 3.2
	术后6 h	485.9 ± 38.3 ^a	372.8 ± 27.9 ^a	423.2 ± 35.3 ^a
	术后12 h	408.2 ± 38.9 ^{ab}	322.4 ± 26.9 ^{ab}	348.3 ± 33.2 ^{ab}
	术后24 h	389.3 ± 18.9 ^{abc}	316.3 ± 26.4 ^{abc}	323.2 ± 26.2 ^{abc}
吗啡美辛	术前	42.9 ± 4.8	23.3 ± 3.7	19.6 ± 2.9
	术后6 h	427.2 ± 34.1 ^{a^d}	352.9 ± 33.2 ^{ad}	382.3 ± 32.1 ^{ad}
	术后12 h	282.2 ± 21.8 ^{abd}	245.7 ± 22.1 ^{abd}	254.1 ± 23.2 ^{abd}
	术后24 h	259.3 ± 20.3 ^{abcd}	223.1 ± 19.2 ^{abcd}	231.9 ± 22.1 ^{abcd}
生长抑素	术前	43.9 ± 4.8	22.4 ± 4.6	20.4 ± 3.9
	术后6 h	418.5 ± 44.2 ^{a^de}	336.9 ± 32.6 ^{ade}	214.5 ± 12.5 ^{ade}
	术后12 h	206.8 ± 25.2 ^{abde}	145.2 ± 23.6 ^{abde}	106.6 ± 7.7 ^{abde}
	术后24 h	85.3 ± 8.6 ^{abcde}	63.9 ± 15.7 ^{abcde}	40.3 ± 6.3 ^{abcde}
联合	术前	32.1 ± 3.4	25.3 ± 4.1	22.4 ± 3.5
	术后6 h	352.2 ± 40.1 ^{a^def}	275.7 ± 32.6 ^{def}	174.6 ± 10.5 ^{def}
	术后12 h	199.2 ± 16.3 ^{abde}	143.3 ± 15.3 ^{abde}	102.1 ± 5.2 ^{abde}
	术后24 h	83.9 ± 7.2 ^{abcde}	61.3 ± 5.2 ^{abcde}	39.3 ± 4.2 ^{abcde}

组内分析, 与术前比较, ^a*P*<0.05; 组内分析, 与术后6 h比较, ^b*P*<0.05; 组内分析, 与术后12 h比较, ^c*P*<0.05; 组间分析, 与空白对照组同时间点比较, ^a*P*<0.05; 组间分析, 与吗啡美辛组同时间点比较, ^a*P*<0.05; 组间分析, 与生长抑素组同时间点比较, ^a*P*<0.05.

表 5 4组患者副反应发生率比较(n, %)

组别	例数	副反应		
		眩晕	恶心呕吐	脸红
空白对照	124	0	0	0
吗啉美辛	212	6(2.83) ^a	8(3.77) ^a	12(5.66) ^a
生长抑素	183	7(3.83) ^{ab}	9(4.92) ^{ab}	0 ^{ab}
联合	210	16(7.62) ^{abc}	20(9.52) ^{abc}	15(7.14) ^{abc}
χ^2		13.168	16.010	24.048
<i>P</i>		0.004	0.001	<0.001

与空白对照比较, ^a*P*<0.05; 与吗啉美辛组比较, ^b*P*<0.05; 与生长抑素组比较, ^c*P*<0.05.

球学者认可并写进指南.

目前国外尚无联合应用生长抑素和吗啉美辛预防性治疗PEP的研究, 国内有少数学者研究了联合用药的疗效. 2018年蒋鹏等研究了生长抑素联合吗啉美辛预防性治疗PEP的效果及对血清淀粉酶水平的影响, 证实生长抑素联合吗啉美辛能够有效预防PEP、改善患者临床症状、疗效优于单独给予吗啉美辛治疗^[15]. 2019年黎涛研究了吗啉美辛联合生长抑素对PEP的预防作用及对血清淀粉酶的影响, 证实吗啉美辛联合生长抑素能有效降低PEP的发生率、降低血清淀粉酶水平且优于单用生长抑素^[16], 但此类研究有很多不足之处: (1)样本量不多; (2)设计存在缺陷, 未采用析因设计, 不能判断是单独作用还是联合作用; (3)统计方法使用不当; (4)发表的期刊档次不高, 没有核心期刊支持. 因此所得出的结论尚需进一步验证.

本研究采用析因设计, 根据ERCP术前和术后用药方案, 将患者分为空白组, 吗啉美辛组, 生长抑素组和吗啉美辛+生长抑素组, 结果发现, 与空白对照组比较, 吗啉美辛组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义, 高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 说明吗啉美辛不能降低PEP发生率, 不能降低住院成本和住院时间, 但能降低高淀粉酶血症发生率, 降低术后6 h内腹痛, 其作用机制考虑吗啉美辛能通过抑制前列腺素合成, 抑制白细胞聚集, 减少缓激肽形成, 抑制血小板凝集等发挥消炎作用, 但半衰期只有4.5 h^[17], 所以吗啉美辛组在ERCP术后6 h内VAS疼痛评分及炎症因子降低, 但6 h后未能进一步降低. 与空白对照组和吗啉美辛组比较, 生长抑素组住院成本、住院时间、高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后6 h、12 h、24 h各时间点VAS疼痛评分浓度及术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 说明生长抑素能降低高淀粉酶血症发生率, 降低术后腹痛、降低属于炎症因子, 改善生活质量, 减

少住院时间从而减少住院时间, 其作用效果较吗啉美辛好, 作用时间较吗啉美辛长. 与吗啉美辛组比较, 吗啉美辛+生长抑素组住院成本、住院时间、高淀粉酶血症发生率、PEP发生率、术后6 h、12 h、24 h时间点VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低; 与生长抑素组比较, 吗啉美辛+生长抑素组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义, 但高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低, 而术后12 h至24 h VAS、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度比较差异无统计学意义. 说明吗啉美辛和生长抑素在降低术后6 h腹痛, 降低炎症因子等方面, 能其协同作用. PEP的发生机制非常复杂, 涉及到转录因子(如NF- κ B)调控促炎细胞分泌黏附因子、凋亡相关基因的表达、Caspase的活化、细胞因子参与炎症活动、激活白细胞黏附分子参与细胞免疫反应、Ca²⁺胰酶颗粒的释放、P38丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活等^[18], 而吗啉美辛起的作用比较单一, 半衰期短, 不能对PEP的发病环节起到有效阻断作用, 所以吗啉美辛能降低ERCP术后高淀粉酶血症发生率, 但不能降低PEP发生率. 生长抑素能抑制Oddi括约肌收缩, 抑制Toll受体和NF- κ B的活性, 抑制炎症因子释放, 促进血管收缩, 抑制迷走神经兴奋从而减少胰酶和胰液的分泌预防胰腺炎的发生^[19,20]. 本研究采用术前6 h静脉注射一次生长抑素, 术后持续泵入的方案, 由于术前应用生长抑素能舒张oddi括约肌, 减轻了ERCP的插管难度, 缩短了插管时间, 也减少了插管造成的乳头水肿, 保持了ERCP术后胰管流出道通畅的作用, 术后能促进胆汁和胰液排出, 从而降低了胰管内和胰腺实质内的压力, 亦缩短了胰腺组织与活性酶的接触, 减少了胰腺损伤, 从而减少了ERCP术后疼痛和PEP的发生. 由于吗啉美辛半衰期短, 生长抑素与吗啉美辛联用后在6 h内对降低术后VAS疼痛评分、炎症因子和高淀粉酶血症和PEP能起交互作用, 但6 h后无交互作用. 吗啉美辛和生长抑素的单用组和联用

组副作用发生率较空白对照组高, 但发生率均较低, 且症状轻微, 患者耐受良好, 说明2种药物安全性均较好。

4 结论

综上所述, 高风险ERCP患者, 吡哌美辛能降低术后高淀粉酶血症发生率, 改善短时间内的患者生活质量, 但不能降低PEP发生率, 适合于ERCP操作过程较简单、时间较短、预计术后腹痛程度较轻、时间较短的患者。生长抑素能降低术后高淀粉酶血症发生率, 改善较长时间内的患者生活质量和PEP发生率, 降低住院成本, 适合于ERCP操作过程较复杂、时间较长、预计术后腹痛程度较重、时间较长的患者。二者联用在术后6 h内对于降低高淀粉酶血症发生率、改善患者生活质量具有交互作用, 而6 h后无交互作用, 适合于ERCP操作过程更复杂、操作时间更长、预计术后腹痛程度更重、时间更长的患者。

文章亮点

实验背景

内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术是一项广泛且重要的诊治胆道及其胰腺微创技术, 但部分患者会在术后出现胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)。生长抑素和吡哌美辛预防PEP的经典药物, 学者们对生长抑素、吡哌美辛单用或联用仍存在争议。

实验动机

探讨吡哌美辛、生长抑素单用或联用对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防、住院时间、患者生活质量、炎症因子表达的影响。

实验目标

探讨吡哌美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用。

实验方法

按析因设计随机分为4组: 空白组; 吡哌美辛组; 生长抑素组; 吡哌美辛+生长抑素组。分析4组ERCP术后高淀粉酶血症、PEP、术后6 h、12 h、24 h VAS疼痛评分、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6 (IL-6)、IL-8浓度和副反应发生率。

实验结果

与空白对照组比较, 吡哌美辛组PEP发生率、住院成本和住院时间差异无统计学意义, 高淀粉酶血症发生率和

术后6 h内VAS疼痛评分显著性降低、术后TNF- α 、IL-6和IL-8浓度均显著性降低。吡哌美辛+生长抑素组高淀粉酶血症发生率和术后6 h内VAS疼痛评分、TNF- α 、IL-6和IL-8浓度降低最明显。

实验结论

对于高风险ERCP患者, 吡哌美辛能降低术后高淀粉酶血症发生率, 改善短时间内的患者生活质量, 二者联用在术后6 h内对于降低高淀粉酶血症发生率、改善患者生活质量具有交互作用。

展望前景

本研究发现, 对于高风险ERCP患者, 吡哌美辛和生长抑素二者联用在术后6 h内对于降低高淀粉酶血症发生率、改善患者生活质量具有交互作用, 得出了一定的结论, 但后期仍需大样本前瞻性随机对照研究证明结论的稳定性。

5 参考文献

- 1 Debnath CR, Ahmed N, Debnath MR, Amin MR, Akther T, Tarafder AJ, Ahmed SM, Zaman S, Debnath CJ. Study on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Mymensingh Med J* 2019; 28: 317-321 [PMID: 31086145]
- 2 Zhang H, Cho J, Buxbaum J. Update on the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 428-440 [PMID: 30334143 DOI: 10.1007/s11938-018-0194-y]
- 3 Sajid MS, Khawaja AH, Sayegh M, Singh KK, Philipose Z. Systematic review and meta-analysis on the prophylactic role of non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1341-1349 [PMID: 26722616 DOI: 10.4253/wjge.v7.i19.1341]
- 4 Qin X, Lei WS, Xing ZX, Shi F. Prophylactic effect of somatostatin in preventing Post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 372-378 [PMID: 26655132 DOI: 10.4103/1319-3767.167187]
- 5 Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, Marek T, Baron TH, Hassan C, Testoni PA, Kapral C; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799-815 [PMID: 25148137 DOI: 10.1055/s-0034-1377875]
- 6 Petrov MS. Revising the Atlanta classification of acute pancreatitis: festina lente. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1474-1475 [PMID: 20585993 DOI: 10.1007/s11605-010-1269-9]
- 7 郝双林, 田宝斌, 王玲, 高文华. VAS测痛法的临床初步评估. *中国医学科学院学报* 1994; 16: 397-399
- 8 Elmunzer BJ. Preventing Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 725-736 [PMID: 26431600 DOI: 10.1016/j.giec.2015.06.006]
- 9 Thiruvengadam NR, Kochman ML. Emerging Therapies to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22: 59 [PMID: 33188441 DOI: 10.1007/s11894-020-00796-w]
- 10 Okuno M, Shiroko J, Taguchi D, Yamaguchi K, Takada J, Imai S, Sato H, Thanabashi S. The Effectiveness of the Rectal Administration of Low-dose Diclofenac for the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis.

- Intern Med* 2018; 57: 2289-2294 [PMID: 29607957 DOI: 10.2169/internalmedicine.0554-17]
- 11 Okuno M, Shiroko J, Taguchi D, Yamaguchi K, Takada J, Imai S, Sato H, Thanabashi S. The Effectiveness of the Rectal Administration of Low-dose Diclofenac for the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Intern Med* 2018; 57: 2289-2294 [PMID: 29607957 DOI: 10.2169/internalmedicine.0554-17]
- 12 Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, Wang B, Nie Z, Lei T, Li X, Zhou W, Zhang L, Wang Q, Li M, Zhou Y, Liu Q, Sun H, Wang Z, Liang S, Guo X, Tao Q, Wu K, Pan Y, Guo X, Fan D. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2293-2301 [PMID: 27133971 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30310-5]
- 13 Del Olmo Martínez L, Velayos Jiménez B, Almaraz Gómez A. Rectal diclofenac does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive high-risk and low-risk patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 505-509 [PMID: 29667415 DOI: 10.17235/reed.2018.5259/2017]
- 14 Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, Levy LC, Rockacy MJ, Hyder SM, Lacy BE, Bensen SP, Parr DD, Gardner TB. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology* 2016; 150: 911-7; quiz e19 [PMID: 26775631 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.040]
- 15 蒋鹏, 苏树英, 费凛, 许卓明, 蔡云峰. 吲哚美辛联合生长抑素预防ERCP术后胰腺炎. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 217-220 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.04.006]
- 16 黎涛, 赵平, 汤国彬, 王彩桦, 周丽梅. 吲哚美辛联合生长抑素对ERCP术后胰腺炎的预防作用. *现代生物医学进展* 2019; 19: 1533-1536 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.030]
- 17 Kwasigroch B, Escribano E, Morán MDC, Queralt J, Busquets MA, Estelrich J. Oil-in-water nanoemulsions are suitable for carrying hydrophobic compounds: Indomethacin as a model of anti-inflammatory drug. *Int J Pharm* 2016; 515: 749-756 [PMID: 27825866 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.016]
- 18 刘皋林, 金进. 新编治疗药理学. 人民卫生出版社, 2007; 第1版: 646-647
- 19 Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, Nie ZG, Han ST, Bie P, Tian DA, Ji M, Li ZS. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2015; 47: 415-420 [PMID: 25590178 DOI: 10.1055/s-0034-1391227]
- 20 Zhao LN, Yu T, Li CQ, Lai Y, Chen QK. Somatostatin administration prior to ERCP is effective in reducing the risk of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients. *Exp Ther Med* 2014; 8: 509-514 [PMID: 25009610 DOI: 10.3892/etm.2014.1733]

科学编辑: 刘继红 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》正文要求

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

自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾

王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红

王苗苗, 王亚丹, 李莉, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红, 首都医科大学
附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

吴静, 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 北京市 100050

王苗苗, 研究方向为消化道早癌探究.

基金项目: 消化道癌前疾病及早癌注册登记研究数据质控与质量监察,
No.XXZ0105.

作者贡献分布: 吴静进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析,
对文章整体负责, 监督管理; 王沧海、宿慧、刘红进行论文的修改; 李
莉、魏南、王沧海、郭春梅进行数据收集, 数据整理, 统计学处理, 王苗
苗、王亚丹结果分析与解释, 撰写论文, 英文修订, 负责文章的质量控制
及审校.

通讯作者: 吴静, 教授, 主任医师, 100000, 北京市西城区永安路95号, 首
都医科大学附属北京友谊医院消化内科. wujing64@hotmail.com

收稿日期: 2021-07-09

修回日期: 2021-08-26

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-11-08

Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review

Miao-Miao Wang, Ya-Dan Wang, Li Li, Jing Wu, Nan Wei, Cang-
Hai Wang, Chun-Mei Guo, Hui Su, Hong Liu

Miao-Miao Wang, Ya-Dan Wang, Li Li, Nan Wei, Cang-
Hai Wang, Chun-Mei Guo, Hui Su, Hong Liu, Department
of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical
University, Beijing 100038, China

Jing Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Friendship
Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050,
China

Supported by: Quality Control and Quality Monitoring of Study
Data of Precancerous Diseases and Early Cancer Registry of Digestive
Tract, No. XXZ0105.

Corresponding author: Jing Wu, Professor, Chief Physician,
100050, Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital

Affiliated to Capital Medical University, No. 95 Yong'an Road,
Xicheng District, Beijing 100050, China. wujing64@hotmail.com

Received: 2021-07-09

Revised: 2021-08-26

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-11-08

Abstract BACKGROUND

Autoimmune pancreatitis (AIP) is an immune-mediated
disease characterized by pancreatic enlargement, lympho-
plasmic cell infiltration, and storiform fibrosis. The patho-
genesis is not clear, the epidemiological data in China is still
limited, the clinical manifestations are mostly non-specific,
and the onset is insidious. Therefore, summarizing the clinical
characteristics and prognosis of the disease can guide its
diagnosis and treatment in the future.

AIM

To analyze the clinical manifestation, serology, imaging
features, diagnostic methods, and therapy of autoimmune
pancreatitis (AIP).

METHODS

A retrospective study was conducted on 19 patients with
AIP, who visited the Beijing Shijitan Hospital of Capital
Medical University from January 2011 to May 2020. AIP
was diagnosed according to the international consensus
diagnostic criteria (ICDC) established at the 2010 Congress
of the International Association of Pancreatology.

RESULTS

The sex ratio (male-to-female) was 16:3. The mean age was
71.0 ± 10.7 years. All of the cases met the diagnostic criteria
for AIP type 1. The common symptoms in patients with
AIP were obstructive jaundice, hyperglycemia, weight loss,
anorexia, fatigue, and abdominal distension. Complications
mostly involved the bile duct, lymph nodes, and thyroid

gland. IgG4 was increased in 16 patients, all higher than twice normal upper limit; bilirubin was increased in 11 patients; CA199 was increased significantly in 11 patients, but decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). Ultrasound can be used as a screening examination for AIP. CT and MRI were the most importantly used imaging modalities in AIP, and the typical signs were diffuse or local enlargement of the pancreas. EUS also had clinical diagnostic value. The majority of the patients (16/19) received glucocorticoid therapy, six of which were treated with immunosuppressive agents. Two cases were untreated. One case was misdiagnosed and underwent surgery. Most of the patients (14/16) who were treated with steroid had alleviated clinical symptoms and radiological signs, of whom one relapsed, and one died from unknown cause. There was no significant change in the two untreated patients during the follow-up period. One case died after surgery.

CONCLUSION

AIP is a rare clinical disease, and its clinical manifestations and serological indicators are not specific.

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

Key Words: Autoimmune pancreatitis; AIP; IgG4

Citation: Wang MM, Wang YD, Li L, Wu J, Wei N, Wang CH, Guo CM, Su H, Liu H. Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1230-1236

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1230.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1230>

摘要 背景

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是由免疫介导的,以影像学胰腺肿大、组织学淋巴浆细胞浸润伴席纹状纤维化为特征性表现的疾病,发病机制尚不明确,我国的流行病学资料尚不完善,临床表现多无特异性,起病隐匿。因此,总结该病的临床特点及预后情况可对今后的诊治起指导作用。

目的

旨在总结AIP的临床特征,提高临床医师对该病的认识。

方法

收集了2011-01/2020-05期间在首都医科大学附属北京世纪坛医院确诊为AIP的患者,共19例,对其进行回顾性分析。

结果

(1)一般情况: 19例患者中男女比例为16:3, 平均年龄

为(71.0±10.7)岁,均符合1型AIP诊断标准;(2)临床表现: 常见的临床症状是梗阻性黄疸,体重下降,血糖升高,纳差乏力,腹胀,合并症最常见为硬化性胆管炎及淋巴结肿大;(3)血清学: 16例IgG4升高,且均大于2倍正常上限; 11例CA199升高,治疗后CA199下降明显,有统计学意义($P < 0.05$), 11例胆红素系列升高;(4)影像学表现: 腹部超声可作为AIP的初筛检查, CT/MRI是重要的影像学方法,典型征象为胰腺弥漫性或局部肿大, EUS典型征象为胰腺弥漫性回声减低,呈网格样改变,周围可见低/无回声带;(5)治疗: 16例患者接受糖皮质激素治疗, 2例未经治疗, 1例误诊行外科手术;(6)预后: 14例好转, 1例复发, 2例死亡, 2例未经治疗患者,随访至目前病情无变化。

结论

AIP在临床上属罕见病,且临床表现、血清学指标等均不具有特异性,因而诊断需结合影像学、糖皮质激素诊断性治疗及随访情况等反复验证。

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

关键词: 自身免疫性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎; IgG4

核心提要: 收集了2011-01/2020-05在首都医科大学附属北京世纪坛医院确诊为自身免疫性胰腺炎患者的临床资料,总结其临床特征。

文献来源: 王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红. 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾. *世界华人消化杂志* 2021; 29(21): 1230-1236

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1230.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1230>

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是由免疫介导的,以影像学胰腺肿大、组织学淋巴浆细胞浸润伴席纹状纤维化为特征性表现的疾病,分为两型,亚洲患者多为1型AIP,其作为第一个发现、也是最常见的IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD),以梗阻性黄疸、胰腺肿大、胰管不规则狭窄、淋巴浆细胞浸润并纤维化、伴或不伴胰腺外器官受累为特征,对激素治疗敏感的一种特殊类型的慢性胰腺炎。胰腺外组织器官受累常见于胆管、淋巴结、涎腺、甲状腺等。有时仅表现为单一器官的受累,有时可同时或先后出现两个或多个器官的受累表现。本文分析首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的AIP病人资料并总结诊治经验,以期进一步提高对AIP的诊治水平。

表 1 自身免疫性胰腺炎患者临床特点

临床特点	例数(%)
主要症状	
梗阻性黄疸	(11/19) 57.89%
皮肤瘙痒	(3/19) 15.79%
体重下降	(11/19) 57.89%
纳差、乏力	(5/19) 26.32%
轻微腹痛	(3/19) 15.79%
腹胀	(5/19) 26.32%
血糖控制不佳	(6/19) 31.58%
新诊断糖尿病	(6/19) 31.58%
多关节肿痛	(1/19) 5.26%
发现淀粉酶升高	(1/19) 5.26%
合并症	
硬化性胆管炎	(12/19) 63.16%
胃底静脉曲张	(2/19) 10.53%
淋巴结肿大	(9/19) 40.91%
类风湿关节炎	(2/19) 10.53%
自身免疫性甲状腺炎	(1/19) 5.26%

表 2 自身免疫性胰腺炎患者血清学指标分析

化验检查	例数(%)
CA199升高(U/mL)	(11/19) 57.89%
球蛋白升高(g/L)	(15/19) 78.95%
IgG升高(g/L)	(7/19) 36.84%
IgG4升高(mg/dL)	(15/19) 78.95%
血沉升高(mm/h)	(9/19) 47.37%
CRP升高(mg/L)	(9/19) 47.37%
ALP升高(U/L)	(10/19) 52.63%
GGT升高(U/L)	(14/19) 73.68%
ALT升高(U/L)	(12/19) 63.16%
AST升高(U/L)	(12/19) 63.16%
DBIL/TBIL(>50%)	(11/19) 57.89%
淀粉酶升高(U/L)	(8/19) 42.11%
ANA阳性	(9/19) 47.37%
RF阳性	(3/19) 15.79%

表 3 CAI99治疗前后的变化($P = 0.03$)

组别	mean \pm SD (U/mL)
治疗前	708.4264 \pm 1431.48
治疗后	21.92 \pm 9.92

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 2011-01/2020-05在首都医科大学附属北京世纪坛医院就诊的19例AIP患者的临床资料, 对其进行回顾性分析. 对于因AIP反复发作在我院多次住院治

疗的患者, 本研究仅纳入首次就诊资料进行分析. 所有AIP患者均符合2010年国际胰腺学会发布的国际诊断标准(international consensus diagnostic criteria, ICDC)^[1], 并按照ICDC标准进行分型诊断, 19例均为1型AIP患者.

1.1.2 诊断标准: 2010年国际胰腺学会发布ICDC标

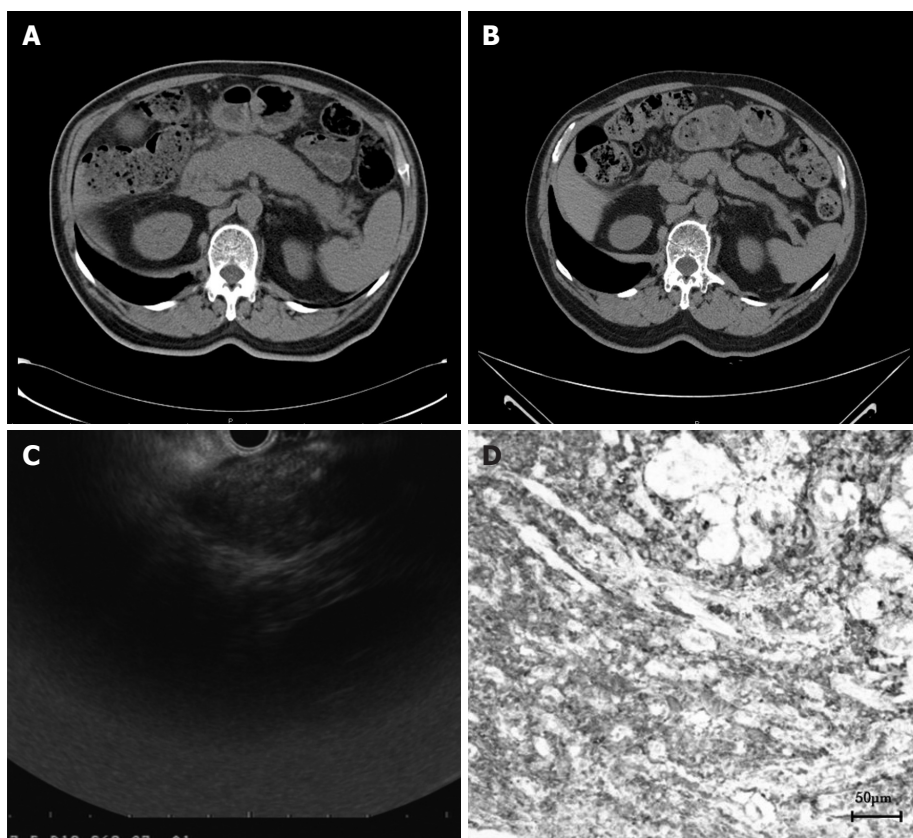


图1 腹部超声表现. A: 为治疗前腹部CT可见一线弥漫性肿胀; B: 为同一患者治疗后复查CT提示胰腺大小恢复正常; C: 为同一患者治疗前电子超声内镜影像, 可见胰腺弥漫性肿胀, 周围可见包膜; D: 为同一患者病理图片, IgG4染色呈阳性.

准, 从6个方面进行描述, 分别是: 胰腺实质影像学(parenchymal imaging, P)、胰管影像学(ductal imaging, D)、血清学(serology, S)、胰外器官受累(other organ involvement, OOI)、组织学(histology of the pancreas, H)以及对激素治疗的反应(response to steroid, R). ICDC标准将AIP分为两型: 1型AIP为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP), 2型AIP为特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct-centric chronic pancreatitis, IDCP).

1.2 方法 收集了2011-01/2020-05期间在首都医科大学附属北京世纪坛医院确诊为AIP的患者, 共19例, 对其进行回顾性分析.

统计学处理 应用Excel 2016整理临床资料, 并建立数据库, 应用SPSS 24.0统计软件包进行统计学分析.

2 结果

2.1 一般情况 共纳入符合条件的19例AIP患者, 均符合1型AIP诊断. 患者中男女比例为16:3, 平均年龄为(71.0±10.7)岁, 其中17例AIP患者年龄均在60岁以上.

2.2 临床特点 (1)临床表现: 11/19 (57.89%)例以梗阻性黄疸起病, 其余常见症状依次为: 体重下降、纳差乏力、腹胀、血糖控制欠佳等, 其中6例以新诊断糖尿病为首

发表现、6例以血糖控制欠佳就诊于内分泌科. 1例以多关节肿痛就诊于风湿免疫科(表1); (2)合并症: 15/19例患者合并硬化性胆管炎, 9/19例伴全身多处淋巴结肿大(累及部位: 腮腺、颌下腺、颈部、纵膈、肝门、腹膜后、直肠周围); 2/19例合并胃底静脉曲张; 2/19例类风湿关节炎; 1/19例合并自身免疫性甲状腺炎(表1).

2.3 血清学的变化 (1)共17例检测了血清IgG4, 其中16例IgG4升高, 平均水平为 $7.80 \pm 11.57 \text{g/L}$ (3.03-46.3g/L); 15/19例球蛋白升高; 7/19例IgG升高; 9/19例CRP、ESR升高; GGT、ALT、AST、ALP、胆红素系列、淀粉酶升高常见, 可伴有ANA、RF阳性(表2); (2)CA199: 11/19例(57.89%)患者CA199升高, 平均值为 708.43U/mL (59.69-4906.06 U/mL). 激素治疗后CA199均降至正常范围内($<37 \text{U/mL}$). 患者治疗后CA199下降明显, 有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.4 影像学特点 (1)腹部超声表现: 9例行腹部超声, 6例提示胰腺弥漫性或局灶性肿大, 伴有回声减低; 2例提示胰管扩张; 5例提示胆管扩张; (2)CT/MRI: 18例有完善的CT/MRI资料, 其中胰腺的典型表现包括胰腺弥漫肿大8例(42.11%)(图1), 胰腺局部肿大4例(21.05%), 胰腺体积缩小1例(5.26%), 胰管扩张3例(15.79%), 胰腺周围包鞘影1例(5.26%). 其他表现包括胆总管狭窄伴肝内外胆管不

同程度扩张12例(63.15%); (3)EUS: 7例行EUS检查, 5例(71.43%)表现为胰腺弥漫性回声减低, 呈网格样改变, 周围可见低/无回声带, 其中1例伴有胆总管管壁增厚, 1例显示胰尾部胰管扩张, 1例未见异常; (4)PET/CT: 3例行PET/CT检查. 其中1例提示胰腺高代谢肿块, 倾向炎症. 2例代谢未见异常.

2.5 病理学表现 共4/19例有病理学证据. 3例为内镜下十二指肠乳头活检组织病理, 提示淋巴细胞及浆细胞浸润, IgG4(+)浆细胞>40个/HPF, 1例为胰十二指肠切除术后病理, 胰腺符合淋巴浆细胞硬化性胰腺炎, IgG4(+)浆细胞>50个/HPF, 胆总管内见大量淋巴细胞、浆细胞浸润并纤维组织增生, 血管壁可见淋巴细胞浸润, 符合硬化性胆管炎.

2.6 治疗 16/19 (84.21%)例患者接受糖皮质激素治疗, 其中6例联合免疫抑制剂治疗(包括雷公藤、环磷酰胺), 3例联合熊去氧胆酸; 2例仅表现血糖控制不佳未经激素治疗; 1例误诊为胰腺癌行外科手术(胰十二指肠切除术).

2.7 预后 14/16例经糖皮质激素治疗后临床症状及影像学表现明显改善, CA199均降至正常范围内(<37 U/mL), 1/16例复发, 加用免疫抑制剂后好转, 1/16例不明原因死亡. 2例未经激素治疗患者, 随访至目前病情无明显变化. 1例行外科手术治疗患者因消化道出血死亡.

3 讨论

AIP是由免疫介导的, 以影像学胰腺肿大、组织学淋巴浆细胞浸润伴席纹状纤维化为特征性表现的疾病^[2], 分为两型, 1型AIP以IgG4水平升高及病理学IgG4(+)细胞浸润为特点称LPSP, 2型则缺乏IgG4(+)细胞浸润, 特征是胰管和腺泡上皮内中性粒细胞浸润导致管腔破坏和闭塞, 称IDCP. 本研究中病例均符合1型AIP诊断标准, 故本文就1型AIP讨论. 1型AIP可伴有其他组织器官受累, 例如胆管、腹膜后、淋巴结、涎腺、甲状腺、肺、肾脏等, 统称IgG4-RD, 治疗以糖皮质激素及免疫抑制剂为主.

AIP在日本报道的总患病率大约在0.46‰, 男女比例为3.2:1, 平均年龄为(66.3±11.5)岁^[3], 1型AIP多见于亚洲人群, 2型AIP则以美洲及欧洲人群多见, 亚洲人群罕见. 我国的流行病学资料尚不完善, 本研究中AIP患者以老年男性为主的情况与日本报道相符, 且均为1型AIP, 也与亚洲多为1型AIP相符, 但男女病例与报道的差异考虑为纳入样本量较少所致.

AIP的发病机制为多因素参与, 目前尚不完全清楚. 遗传学及自身免疫机制被认为起主导作用, 感染、过敏等因素参与其中. 研究发现单倍体基因HLA DRB1*0405-DQB1*04 01^[4]、多倍体基因CTLA4+6230和单倍体基因

-318C/+ 49A/CT60G^[5]等可能在AIP的发病过程中发挥作用, 具体机制尚需进一步阐明. 免疫机制包括细胞免疫和体液免疫两方面. 细胞免疫中Th1细胞、Th2细胞和Tregs细胞的作用至关重要, 其分泌的细胞因子如IL-2、IL-4、IL-5、IL-10等可介导细胞毒性作用, 增加嗜酸性粒细胞并提高血清IgE水平, 其中IL-10被认为是促进IgG4产生的关键细胞因子^[6,7]. 病理中浆细胞及IgG、IgG4的大量沉积, 以及IgG4和C3组成的免疫复合物沉积^[8], 均说明体液免疫在发病机制中可能发挥作用, 目前发现Bregs细胞及补体、球蛋白、细胞因子等参与疾病过程. 由于IgG4不能交联抗原形成免疫复合物, 从而诱导自身抗体的产生, 如乳铁蛋白抗体、抗胰蛋白酶原自身抗体以及抗碳酸酐酶抗体, 起到破坏组织的作用.

AIP患者的临床表现多无特异性, 起病隐匿, 常见症状包括梗阻性黄疸、体重下降、乏力、腹痛、新发糖尿病及血糖控制不佳等, 常见体征主要有皮肤巩膜的黄染, 浅表淋巴结肿大、上腹部轻压痛等. 首诊科室以消化内科为主, 其次为内分泌科及排普外科. 据报道1型AIP的最常见临床临床表现即为无痛性黄疸, 其出现与胆管受累导致的胆总管狭窄相关^[9], 该症状易被疑诊为壶腹周围肿瘤.

实验室检查及治疗后指标的随访对1型AIP的诊断具有临床意义. 本研究中84.21%患者血清IgG4水平显著升高, 且均大于2倍正常上限, 可作为1型AIP的诊断依据之一, 但并非特异性指标, 其在胰腺癌中也可出现表达升高, 但一般处于低水平升高, 通常不超过2倍正常上限^[10]. 本研究中57.89%的患者伴有CA199升高, 该标志物常用于胰腺癌的筛查, 但不具有特异性, 研究表明CA199的升高也可见于胆道良性梗阻^[11], 故CA199升高用于鉴别肿瘤和AIP并不合理, 本研究认为CA199经治疗后如降至正常, 则更支持AIP的诊断, 但也需要综合其他临床资料.

AIP的典型影像学表现为胰腺呈“腊肠样”弥漫性肿大, 边缘锯齿状结构消失, 胰周可见薄膜状低密度影, 称“胶囊征”. 腹部超声可作为初筛检查, 但由于肠气影响对胰腺的观察欠佳, 故诊断价值较小, AIP的典型超声表现为胰腺局部或弥漫性肿大, 且病变部位呈低回声. 腹部CT/MRI对AIP的诊断价值较大, 以胰腺实质局灶性或弥漫性肿大, 边缘锯齿状结构消失, 典型者呈“腊肠样”改变, 胰周可见薄膜样结构, 同时可显示其他脏器受累的情况, 例如胆管壁增厚, 胆管狭窄且多为远端胆总管狭窄, 呈“鼠尾征”, 以及腹膜后淋巴结肿大等^[12]. EUS对AIP具较大诊断价值, 但属有创性操作, 故应用具有局限性, AIP典型的EUS征象为胰腺局限或弥漫性肿大, 伴回声减低, 其内可见网格样高回声, 胰腺周边呈低回声改变, 如能行EUS-FNA, 取得病理诊断依据则更具

价值, 但值得一提的是EUS-FNA也有误诊可能, 还需结合患者病情动态观察。

根据ICDC标准, 1型AIP的诊断需综合6个方面, 分别是胰腺实质影像学、胰管影像学、血清学、胰外器官受累、组织学以及对糖皮质激素治疗的反应。1型AIP与胰腺癌的鉴别在临床中最为棘手, 获得组织病理诊断较为困难时需综合其他临床特征, 甚至通过随访进行鉴别。糖皮质激素诊断性治疗的适应症为: (1)1型AIP患者; (2)组织穿刺活检结果及肿瘤标志物均为阴性; (3)排除胰腺癌; (4)具有以上2项或2项以上AIP其他证据; 糖皮质激素诊断性治疗时间不得长于2 wk。但即使对糖皮质激素治疗有反应也不能完全排除胰腺癌诊断, 部分胰腺癌患者经糖皮质激素治疗后临床表现及影像学表现也可改善, 故还需临床中密切随访。如应用糖皮质激素2 wk无明显改善, 需考虑手术探查获得病理证据, 以避免误诊^[13]。

1型AIP的规范治疗是糖皮质激素治疗^[14]。治疗的适应症是临床表现为梗阻性黄疸、腹痛以及胰腺外受累的患者。治疗过程可划分为诱导缓解、逐渐减量、维持治疗以及停药四个时期。推荐的起始剂量为口服泼尼松龙0.6 mg/(kg·d), 持续2-4 wk诱导缓解。在临床症状、实验室检查, 以及影像学改善的前提下, 每1-2 wk减量5 mg, 并在之后的2-3 mo内逐渐减量至维持剂量(2.5-5 mg/d)。激素的维持治疗在预防AIP复发是非常有用的, 推荐维持的最小剂量为5 mg/d, 本研究中1例复发患者为激素维持治疗期间复发。故维持治疗的剂量以及停药的时间需个体化进行。若出现激素依赖和激素治疗无效、复发以及合并其他自身免疫病等情况, 可考虑加用免疫抑制剂, 如6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等。合并硬化性胆管炎者可加用熊去氧胆酸治疗。

对1型AIP的患者需长期随访, 包括临床症状、影像学变化, 以及应用糖皮质激素及免疫抑制剂的不良反应, 血清学水平变化不能用于评价疗效。1型AIP的复发率较高, 约为初次治疗患者的20%-50%, 复发后建议原初始剂量或高于原初始剂量的糖皮质激素进行治疗, 可联用或换用免疫抑制剂及生物制剂^[15]。有少数1型AIP进展或合并胰腺癌的病例报道, 需在随访中警惕疾病变化。

4 结论

本研究的目的在于总结1型AIP的疾病特点, 增强临床医师诊治能力。1型AIP在临床上属罕见病, 且临床表现、血清学指标等均不具有特异性, 因而诊断较为困难, 需结合影像学、糖皮质激素诊断性治疗及随访情况等反复验证, 从而达到明确诊断, 避免误诊和不必要手术的目的。

文章亮点

实验背景

1型自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)属罕见病, 其临床表现、血清学指标等均不具有特异性, 因而诊断较为困难。总结该病的临床特点及预后情况对今后的诊治起到指导作用。

实验动机

旨在总结AIP的临床特征, 提高临床医师对该病的认识。

实验目标

总结AIP的临床特征。

实验方法

回顾性分析2011-01/2020-05在首都医科大学附属北京世纪坛医院就诊的19例AIP患者的临床资料。

实验结果

AIP的诊断需结合影像学、糖皮质激素诊断性治疗及随访情况等反复验证, 从而达到明确诊断。

实验结论

AIP的诊断仍较困难, 需反复验证, 以明确诊断, 从而避免误诊和不必要手术。

展望前景

结合患者临床特征、影像学、糖皮质激素诊断性治疗等可避免AIP的误诊和不必要的手术, 临床尚期待更具敏感性及特异性的诊断方法。

5 参考文献

- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Lühr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568 [PMID: 7628283 DOI: 10.1007/BF02285209]
- Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015; 44: 535-539 [PMID: 25815647 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000325]
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*

- 2002;122:1264-1269 [PMID: 11984513 DOI: 10.1053/gast.2002.33022]
- 5 Chang MC, Chang YT, Tien YW, Liang PC, Jan IS, Wei SC, Wong JM. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 2007; 53: 1700-1705 [PMID: 17712006 DOI: 10.1373/clinchem.2007.085951]
- 6 Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 133-140 [PMID: 18376303 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181577553]
- 7 Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998; 160: 3555-3561 [PMID: 9531318]
- 8 Detlefsen S, Bräsen JH, Zamboni G, Capelli P, Klöppel G. Deposition of complement C3c, immunoglobulin (Ig)G4 and IgG at the basement membrane of pancreatic ducts and acini in autoimmune pancreatitis. *Histopathology* 2010; 57: 825-835 [PMID: 21166697 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03717.x]
- 9 Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-625 [PMID: 16932997 DOI: 10.1007/s00535-006-1862-6]
- 10 Ngwa T, Law R, Hart P, Smyrk TC, Chari ST. Serum IgG4 elevation in pancreatic cancer: diagnostic and prognostic significance and association with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 557-560 [PMID: 25785724 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000297]
- 11 居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌. 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预后价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2475-2479 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i27.2475]
- 12 Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 1359-1370 [PMID: 31650376 DOI: 10.1007/s00261-019-02275-x]
- 13 Xiang P, Zhang X, Wang C, Lang Y, Xu L, Huang L, Shen J, Feng ST. Pancreatic tumor in type 1 autoimmune pancreatitis: a diagnostic challenge. *BMC Cancer* 2019; 19: 814 [PMID: 31419961 DOI: 10.1186/s12885-019-6027-0]
- 14 Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 961-970 [PMID: 24639058 DOI: 10.1007/s00535-014-0945-z]
- 15 《中华胰腺病杂志》编委会. 我国自身免疫性胰腺炎诊治指南(草案2012, 上海). *中华胰腺病杂志* 2013; 13: 43-45 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.01.015]

科学编辑: 刘继红 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.

circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展

林洁纯, 朱南星, 吴灵飞

林洁纯, 朱南星, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

林洁纯, 主要从事消化系肿瘤的临床及基础研究。

作者贡献分布: 本文综述由林洁纯与朱南星共同完成; 吴灵飞审校。

基金项目: 2021年广东省自然科学基金项目“m6A修饰介导的circ006168上调促进食管鳞癌顺铂耐药的机制研究”, No.2021A1515012127。

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科。1808435253@qq.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-08-28

接受日期: 2021-09-14

在线出版日期: 2021-11-08

Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms

Jie-Chun Lin, Nan-Xing Zhu, Ling-Fei Wu

Jie-Chun Lin, Nan-Xing Zhu, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong in 2021, No. 2021A1515012127.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 69 Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-08-28

Accepted: 2021-09-14

Published online: 2021-11-08

Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a novel class of noncoding RNA molecules with a unique closed continuous loop

structure. CircRNAs are abundant in eukaryotic cells, have unique stability and tissue specificity, and can play a biological regulatory role at various levels, such as transcriptional and posttranscriptional levels. Accumulating evidence indicates that circRNAs play critical roles in tumor genesis, development, and chemotherapy. Chemotherapy is a primary type of intervention for most cancers, but its therapeutic efficacy is usually retarded by intrinsic and acquired resistance. CircRNAs regulate tumor chemoresistance through various molecular mechanisms, such as affecting apoptosis, promoting drug transportation, promoting DNA repair, promoting epithelial-mesenchymal transformation, regulating the characteristics of tumor stem cells, and affecting autophagy. This review summarizes the recent progress and mechanisms of circRNAs in cancer cell resistance to chemotherapy.

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

Key Words: Circular RNAs; Competing endogenous RNA; Chemoresistance; Digestive system neoplasms

Citation: Lin JC, Zhu NX, Wu LF. Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1237-1247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1237.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1237>

摘要

环状RNA (circRNAs)是一类具有独立闭合环状结构的新型非编码RNA。circRNAs在真核细胞中含量丰富, 具有独特的稳定性和组织特异性, 可以在转录和转录后水平上发挥生物调节作用。越来越多的证据表明, circRNAs在肿瘤的发生、发展以及化疗耐药中起着至关重要的作用。化疗是大多数消化系肿瘤的主要治疗手段, 它们的治疗效果常受到固有和获得性耐药的影响。circRNAs主要通过影响细胞凋亡、促进药物转运、促进DNA修复、促进上皮-间充质转化、调控肿

瘤干细胞特性、影响自噬等多种机制调控肿瘤化疗耐药。本文综述了circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的最新研究进展及其机制,并探讨了其潜在的临床应用前景。

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

关键词: 环状RNAs; 竞争性内源RNA; 化疗耐药; 消化系肿瘤

核心提要: 本文就环状RNAs (circular RNAs, circRNAs)在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展作一综述。circRNAs通过一系列复杂的机制参与多种消化系肿瘤化疗耐药的调控,有可能成为肿瘤防治的新型靶标。

文献来源: 林洁纯, 朱南星, 吴灵飞. circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1237-1247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1237.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1237>

0 引言

肿瘤耐药的机制涉及多方面,肿瘤生长、免疫系统特性和肿瘤微环境等不同特征决定了肿瘤的生物学行为。这些特征是由复杂的潜在分子调控机制驱动的。识别这些过程中的关键分子可以帮助我们了解耐药的发生,这些分子在预测和逆转肿瘤耐药过程中发挥着重要作用。近年,环状RNAs (circular RNAs, circRNAs)在肿瘤化疗耐药中的作用受到广泛关注。有证据表明, circRNAs参与了细胞多种生命活动,并与肿瘤的发生进展以及化疗耐药密切相关,本文结合国内外最新报道,对circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的作用作一综述。

1 circRNAs简介

circRNAs是在40多年前被首次发现的一类内源性非编码RNA (non-coding RNAs, ncRNAs),与普通线性lncRNA不同,它是由真核生物中数千种基因的前体mRNA反向剪接衍生出来的共价闭合结构,缺少5'帽端和3' Poly A尾端^[1,2]。由于可抵抗RNA外切酶介导的降解,因而比mRNAs更稳定^[3]。尽管真核生物中含有丰富的circRNAs,科学家们最初认为它们没有任何功能^[4]。随着高通量RNA测序技术的发展和生物信息学技术的进步, circRNAs已经被证实多种疾病中异常表达,并与疾病的不良预后密切相关,如心血管疾病^[5]、神经系统疾病^[6]、内分泌系统^[6]、衰老^[7]以及癌症^[8]等。大多数circRNAs是由外显子环化而成,也有部分circRNAs是由内含子环化形成套索结构。虽然环状RNA被广泛

表达,但其表达模式表现出组织特异性和细胞类型特异性。Chen等^[9]将circRNAs分为三个亚型:只包含外显子序列的全外显子型EcircRNAs (exonic circRNAs)^[10]、仅包含内含子序列的ciRNAs (intronic circRNAs)^[11]以及既包含外显子又有内含子序列的EIciRNAs (exon-intron circRNAs)^[12]。其中, EcircRNAs数量最多。研究表明,环状RNA可通过miRNA浸润、蛋白质相互作用、转录调控或在某些情况下进行自我翻译等方式发挥生物学功能,具体如下:第一,作为microRNAs (miRNAs)分子海绵。miRNAs是一类通过与mRNAs的3'端非翻译区靶点特异性结合负向调节mRNAs翻译的ncRNAs。研究报道,多数circRNAs含有miRNAs反应元件,这些元件通过海绵样吸附miRNAs的作用,从而调控miRNAs下游靶基因的表达^[13]。第二,通过RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)发挥作用。circRNAs可与某些RNA结合蛋白结合,影响RNA的成熟、运输、定位和翻译,从而调控相关蛋白表达及功能^[14]。第三,调节基因转录。一些circRNAs可通过与RNA聚合酶II复合体结合并翻译相关蛋白来调节基因转录^[15]。如circRNAs可通过与启动子结合以调节mRNAs的表达^[16]。第四,翻译蛋白质。由于circRNAs缺乏帽依赖性翻译的必需元件,如3'端的多聚腺苷尾和5'端的帽子结构,以前认为它不具备翻译功能^[17]。然而,新近研究证实, circZNF609包含从起始密码子开始的开放阅读框,和线性转录本相似,它以框内的终止密码子结束形成一个循环,通过依赖剪切的方式而不需要依赖帽结构即可翻译成特定的蛋白质^[18]。越来越多的研究证明circRNAs通过上述机制参与了消化系肿瘤的化疗耐药,并可作为肿瘤诊断的生物靶标及潜在治疗靶点^[19,20]。在这篇综述中,我们重点讨论circRNAs在消化系肿瘤中的作用及其与耐药相关的机制(图1,表1)。

2 circRNAs在肿瘤化疗耐药中的作用机制

2.1 影响细胞凋亡 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,在基因水平上受到调控,并以有序且有效的方式清除受损细胞,这种死亡过程与肿瘤细胞无限增殖、疾病进展及化疗耐药密切相关^[21]。研究表明,许多circRNAs通过调节凋亡相关基因来抑制癌细胞凋亡,从而促进化疗耐药。例如, circRNA-SORE可竞争性结合miR-103a-2-5p和miR-660-3p,激活Wnt/ β -catenin通路,抑制肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞凋亡,从而促进HCC细胞对索拉非尼的耐药^[22]。

2.2 促进药物转运 ABC转运蛋白家族由48个基因组成,分为7个亚家族:从ABCA到ABCG。这些基因可编码膜蛋白,在外源物质、代谢物和信号分子通过细胞膜的转运途径中发挥重要作用^[23]。越来越多研究表明, circRNAs

表 1 CircRNAs在消化系统肿瘤化疗耐药中的作用机制

耐药相关机制	肿瘤	circRNAs	化疗药物	参考文献
影响细胞凋亡	肝癌	circRNA-SORE、circFN1、circFOXM1	索拉非尼	[22,41-43]
		circ_0031242、circRNA_101505	铂类	[46,48]
		circVAPA、circDONSON、circCCDC66、circFN1、hsa_circ_0081143、circPVT1、circ_0001546	铂类	[56-62,68]
	胃癌	circRACGAP1	阿帕替尼	[34]
		circMTHFD2	培美曲塞	[70]
		circHECTD1	Diosbulbin-B	[71]
		circ_0032833、circDDX17	5-氟尿嘧啶	[77,78]
	结直肠癌	circ_0032833、hsa_circ_0079662、circ_0071589	铂类	[77,80,81]
		circCSPP1	阿霉素	[82]
	食管癌	circ_0006168	紫杉醇	[87]
circPSMC3		吉非替尼	[88]	
circFBXO11		奥沙利铂	[25]	
促进药物转运	肝癌	circFoxo3	阿霉素	[50]
		circPTGR1	5-氟尿嘧啶	[51]
	胃癌	circMTHFD2	培美曲塞	[70]
		circ_0007031	5-氟尿嘧啶	[75]
		hsa_circ_0005963	铂类	[24]
促进DNA修复	胃癌	circAKT3	铂类	[27]
	肝癌	circFoxo3、circ_0003998	阿霉素	[50,52]
促进上皮-间充质转化(EMT)	胃癌	circPVT1	紫杉醇	[29]
	结直肠癌	circDDX17	5-氟尿嘧啶	[78]
	胰腺癌	circHIPK3	吉西他滨	[91]
	胃癌	circFAM73A	铂类	[32]
调控肿瘤干细胞特性(CSCs)	结直肠癌	circ_001680	伊立替康	[83]
	肝癌	circARNT2	铂类	[45]
	影响自噬	胃癌	circPVT1、circ_0032821、circCUL2、circMCTP2	铂类
胃癌		circRACGAP1	阿帕替尼	[34]

可以靶向作用ABC转运蛋白,通过增强ABC转运蛋白的功能或者直接上调ABC转运家族蛋白表达,促进药物从细胞内排泄,降低药物的有效浓度而诱导耐药。例如,Wang等^[24]研究发现hsa_circ_0005963通过miR-122/PKM2轴促进结直肠癌(colorectal cancer, CRC)糖酵解和ATP的合成,促进ABC转运蛋白对奥沙利铂的排泄,从而减轻奥沙利铂对肿瘤的毒性作用。另外, circFBXO11可通过海绵样吸附miR-605上调靶基因FOXO3的表达,而FOXO3作为转录因子可促进ABC1的转录水平,促进药物排泄,进而诱导HCC的奥沙利铂耐药性^[25]。

2.3 促进DNA修复 DNA修复是细胞识别并纠正化疗和其他因素引起DNA损伤的生物学事件。其主要机制包括碱基切除修复、核苷酸切除修复、错配修复、同源重组修复、非同源末端连接和链间交联修复,它们可导致对DNA靶向化疗药物的耐药性^[26]。目前人们已经发现了多种由circRNAs介导的DNA损伤修复机制诱导的耐药性。例如,在胃癌(gastric cancer, GC)中, circAKT3通过

miR-198/PIK3R1轴促进DNA损伤修复,从而诱导GC细胞对顺铂耐药^[27]。

2.4 促进上皮-间充质转化 促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在特定的生理或病理情况下,失去上皮特性,获得间充质特征的生理学现象。它不仅在发育和伤口愈合中起关键作用,并且参与了多种肿瘤的恶性演进过程,包括肿瘤的侵袭迁移、抗凋亡和耐药^[28]。研究表明,某些circRNAs可通过调节EMT导致耐药。例如,在紫杉醇耐药的GC细胞中,高表达的circPVT1通过海绵样吸附miR-124-3p上调ZEB1的表达,进而促进EMT,诱导其对紫杉醇耐药^[29]。

2.5 调控肿瘤干细胞特性 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一组具有自我更新及较高致瘤能力的细胞,在化疗耐药方面发挥重要作用^[30]。化疗后,残留的丰富的CSCs可以促进肿瘤复发、再生长和转移,并诱导耐药^[31]。例如, circFAM73A通过调节miR-490-3p/HMGA2通路,同时作为RNA结合蛋白与hNRNP结合,增强hNRNP与 β -catenin

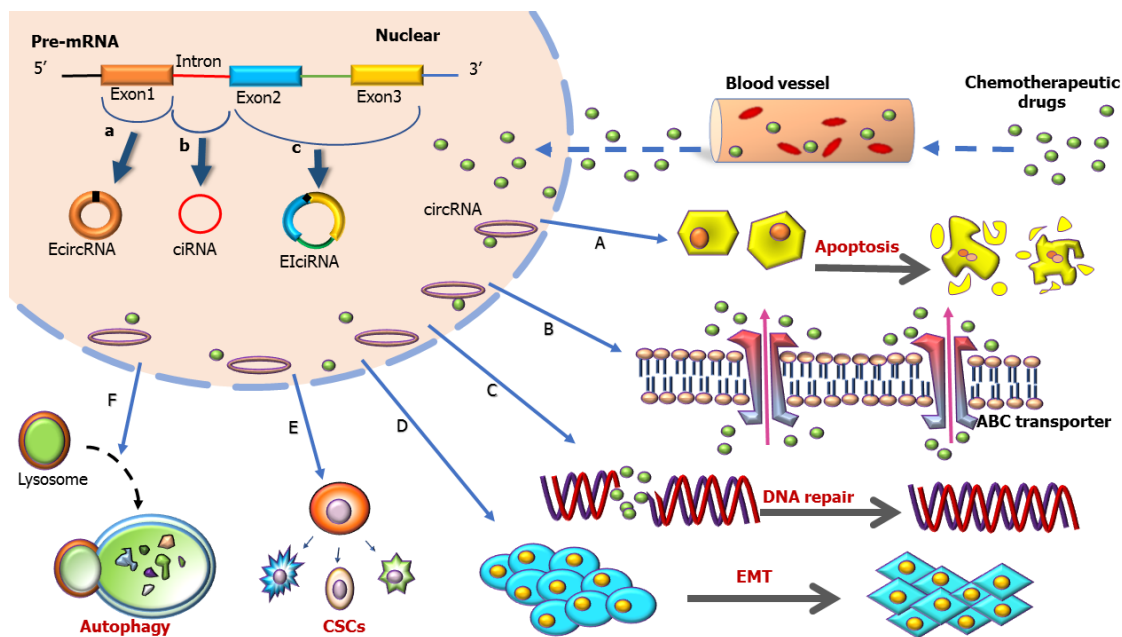


图 1 circRNAs的分类及其在肿瘤化疗耐药中的作用机制. circRNAs一般分为三种类型: (a) EcircRNAs: 这类circRNAs是由没有侧翼内含子的外显子环化形成, 是最常见的circRNAs形成方式; (b) ciRNAs: 这类circRNAs由内含子环化形成, 由一个或多个内含子组成, 主要在细胞核内表达; (c) EliciRNAs: 这类circRNAs由外显子和内含子组成, 主要在细胞核中表达. circRNAs在肿瘤化疗耐药中的作用机制主要包括以下六种: (A) 调节凋亡相关基因: circRNAs可上调抗凋亡基因或下调凋亡基因, 使癌细胞不受约束无限增殖, 产生耐药; (B) 促进药物转运: 靶向ABC转运蛋白, 促进药物排泄, 减轻化疗药物毒性作用; (C) 促进DNA修复: circRNAs通过修复受损的DNA, 对抗破坏DNA结构的化疗药物; (D) 促进EMT: 使肿瘤细胞具有更强的迁移和侵袭能力, 从而对化疗药物不敏感; (E) 调控肿瘤干细胞特性: 保护肿瘤细胞免受化疗药物的毒性; (F) 影响自噬: circRNAs通过激活细胞自噬通路, 保护细胞生长, 对抗化疗药物.

之间的相互作用, 增强β-catenin的稳定性, 进而促进GC干细胞样特性, 诱导GC细胞对顺铂耐药^[32].

2.6 影响自噬 自噬是细胞消化有害成分的过程, 在这个过程中, 胞质内容物通过自噬体被运送到溶酶体进行降解, 导致细胞成分的更新, 并满足细胞的能量需求, 维持内环境的稳定. 自噬是一把双刃剑, 它既可抑制疾病发展, 也可保护细胞, 促进肿瘤生长^[33]. 越来越多的研究表明, 自噬可能通过保护癌细胞而在化疗耐药中起重要作用. 例如, circRACGAP1通过调节miR-3657/ATG7信号通路, 诱导GC细胞自噬, 介导GC细胞对阿帕替尼耐药^[34].

3 circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的作用(表2)

3.1 HCC 肝细胞癌是原发性HCC中最常见的肿瘤类型, 其发病率在全球范围内呈上升趋势. 根据2020年癌症统计数据, HCC是全球第七大最常见的癌症和第三大癌症相关死亡原因^[35]. HCC主要与慢性肝病和肝硬化有关, 目前主要治疗方法有手术切除、肝移植、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)及联合化疗^[36,37]. 由于大多数患者确诊时已处于晚期阶段而失去手术机会, 化疗是控制HCC发展和延长患者生命最主要的方法. 然而, 化疗耐药仍然是HCC患者治疗的主要障碍^[38]. 因此, 迫切需要寻找新的治疗靶点以及增强化疗

药物敏感性的方法.

3.1.1 索拉非尼: 作为FDA批准的第一种分子靶向药物, 索拉非尼可将HCC患者总生存期平均延长3 mo^[39]. 然而, 许多HCC患者在应用索拉非尼治疗6 mo后开始对索拉非尼耐药^[40].

研究报道, circRNAs可促进HCC细胞索拉非尼耐药性. Xu等^[41]通过微阵列分析发现一种新型circRNA在索拉非尼耐药的HCC细胞中显著上调, 并在促进HCC索拉非尼耐药中发挥关键作用, 该circRNA被命名为circRNA-SORE. 进一步研究表明, circRNA-SORE在细胞质中通过与致癌蛋白YBX1结合并阻止其核移位, 从而阻断E3泛素连接酶PRP19介导的YBX1降解, 进而上调了YBX1及其下游靶基因AKT、Raf1、ERK、c-Myc和TGF-β1的表达, 抑制HCC细胞凋亡, 诱导HCC细胞耐药. 同时, 作者还证明circRNA-SORE由外泌体转运, 使得索拉非尼耐药可在HCC细胞间进行传递. 有趣的是, 作者在另一篇文章中报道, circRNA-SORE还可作为分子诱饵吸附miR-103a-2-5p和miR-660-3p进而激活Wnt/β-catenin信号通路, 抑制HCC细胞凋亡, 促进肿瘤细胞对索拉非尼的耐药. 并且, m6A甲基化在上调索拉非尼耐药细胞中的circRNA-SORE水平中发挥了重要作用^[22]. Yang等^[42]利用circRNA微阵列技术发现circFN1在耐药HCC组织中上调, 实验结果表明circFN1通过竞争性结合miR-1205上调E2F1表

表 2 与消化系肿瘤化疗耐药相关的circRNAs

癌症	circRNA	表达	促进/抑制耐药	机制	细胞系	化疗药物	参考文献	
肝癌	circRNA-SORE	↑	促进	YBX1	HepG2、LM3和SKHep1	索拉非尼	[41]	
	circRNA-SORE	↑	促进	miR-103a-2-5p和miR-660-3p/Wnt/β-catenin	HepG2、LM3和SKHep1	索拉非尼	[22]	
	circFN1	↑	促进	miR-1205/E2F1	Huh7和HepG2	索拉非尼	[42]	
	circFOXM1	↑	促进	miR-1324/MECP2	HepG2 和 Huh7	索拉非尼	[43]	
	circARNT2	↑	促进	miR-155-5p/PDK1	Hep3B和Huh7	顺铂	[45]	
	circ_0031242	↑	促进	miR-924/POU3F2	HuH7和SNU387	顺铂	[46]	
	circRNA_102272	↑	促进	MiR-326/RUNX2	HepG2和HuH7	顺铂	[47]	
	circFBXO11	↑	促进	miR-605/FOXO3/ABCB1	HepG2	奥沙利铂	[25]	
	circRNA_101505	↓	抑制	miR-103/NOR1	Hep3B和Huh7	顺铂	[48]	
	circ_0003418	↓	抑制	Wnt/β-Catenin	Hep3B和Huh7	顺铂	[49]	
	circFoxo3	↑	促进	miR-199a-5p/ABCC1	SKHEP-1和HepG2	阿霉素	[50]	
	circular PTGR1	↑	促进	miR-129-5p/ABCC1	Hep3B和Huh7	5-氟尿嘧啶	[51]	
	circ_0003998	↑	促进	miR-218-5p/EIF5A2	Huh7和HCCLM3	阿霉素	[52]	
	circVAPA	↑	促进	miR-125b-5p/STAT3	SGC7901和HGC27	顺铂	[56]	
	circAKT3	↑	促进	miR-198/PIK3R1	SGC7901	顺铂	[27]	
	circFAM73A	↑	促进	miR-490-3p/HMGA2	BGC823和SGC7901	顺铂	[32]	
	circDONSON	↑	促进	miR-802/BMI1	AGS和HGC-27	顺铂	[57]	
	circCCDC66	↑	促进	miR-618/BCL2	BGC823和SGC7901	顺铂	[58]	
	胃癌	circFN1	↑	促进	miR-182-5p	SGC7901	顺铂	[59]
		hsa_circ_0081143	↑	促进	miR-646/CDK6	SGC7901和MGC803	顺铂	[60]
circ-PVT1		↑	促进	miR-30a-5p/YAP1	HGC-27和AGS	顺铂	[61]	
circPVT1		↑	促进	miR-152-3p/HDGF/PI3K/AKT	AGS和HGC-27	顺铂	[62]	
circ_0026359		↑	促进	miR-1200/POLD4	SGC-7901和MKN-45	顺铂	[63]	
circ_0032821		↑	促进	miR-515-5p/SOX9	HGC-27和AGS	奥沙利铂	[64]	
hsa_circ_0000144		↑	促进	miR-502-5p/ADAM9	AGS和MKN45	奥沙利铂	[65]	
circCUL2		↓	抑制	miR-142-3p/ROCK2	AGS和SGC-7901	顺铂	[66]	
circMCTP2		↓	抑制	miR-99a-5p/MTMR3	BGC823和SGC7901	顺铂	[67]	
hsa_circ_0001546		↓	抑制	miR-421/ATM/Chk2/p53	HGC-27	奥沙利铂	[68]	
circRACGAP1		↑	促进	miR-3657/ATG7	BGC-823和HGC-27	阿帕替尼	[34]	
circ-PVT1		↑	促进	miR-124-3p/ZEB1	MGC-803和AGS	紫杉醇	[29]	
circNRIP1		↑	促进	miR-138-5p/HIF-1α	SGC-7901和BGC-823	5-氟尿嘧啶	[69]	
circMTHFD2		↑	促进	miR-124/FDZ5/MDR-1	MGC-803	培美曲塞	[70]	
circHECTD1		↑	促进	miR-137/PBX3	AGS和HGC-27	Diosbulbin-B	[71]	
circ_0007031		↑	促进	miR-133b/ABCC5	HCT116和SW480	5-氟尿嘧啶	[75]	
circ-PRKDC		↑	促进	miR-375/FOXM1/Wnt/β-catenin	SW620和SW480	5-氟尿嘧啶	[76]	
结肠癌		circ_0032833	↑	促进	miR-125-5p/MSI1	HCT116	5-氟尿嘧啶和奥沙利铂	[77]
	circDDX17	↓	抑制	miR-31-5p/KANK1	HCT116和SW480	5-氟尿嘧啶	[78]	
	hsa_circ_0005963	↑	促进	miR-122/PKM2	HCT116和SW480	奥沙利铂	[24]	
	circ-CCDC66	↑	促进	--	HCT116和HT-2	奥沙利铂	[79]	
	hsa_circ_0079662	↑	促进	miR-324-5p/TNF-α	HCT116	奥沙利铂	[80]	
	circ_0071589	↑	促进	MiR-526b-3p/KLF12	HCT116和LOVO	顺铂	[81]	
	circCSPP1	↑	促进	miR-944/FZD7	LoVo和HCT116	阿霉素	[82]	
	hsa_circ_001680	↑	促进	miR-340/BMI1	SW480和HCT116	伊立替康	[83]	
食管癌	circ_0006168	↑	促进	miR-194-5p/JMJD1C	ECA109和KYSE150	紫杉醇	[87]	
	circPSMC3	↓	抑制	miR-10a-5p/PTEN	TE1和KYSE450	吉非替尼	[88]	
胰腺癌	circHIPK3	↑	促进	miR-330-5p/RASSF1	PANC-1和SW-1990	吉西他滨	[91]	

达, 抑制索拉非尼诱导的HCC细胞凋亡, 介导HCC细胞对索拉非尼耐药. Weng等^[43]研究发现circFOXMI在索拉非尼耐药HCC细胞中上调, 其机制是circFOXMI充当miR-1324分子海绵, 减弱miR-1324对下游靶基因MECP2的抑制, 从而降低了索拉非尼对HCC细胞的毒性作用, 诱导HCC对索拉非尼耐药.

3.1.2 铂类: 顺铂是第一代铂类化疗药物, 它通过在DNA双链之间形成交联来抑制DNA复制和转录, 具有广谱的抗肿瘤活性. 顺铂是治疗晚期HCC最常用的化疗药物之一. 然而, 对顺铂的耐药亦是HCC患者获得满意疗效的主要障碍^[44].

circRNAs参与了HCC组织及细胞对顺铂耐药的调控. Li等^[45]研究发现, circARNT2在顺铂耐药的HCC细胞中表达上调, 体内外实验证明, circARNT2可通过ceRNA机制竞争性结合miRNA-155-5p, 从而上调PDK1的表达, 随后抑制HCC细胞自噬, 促进其生长并诱导HCC细胞对顺铂耐药. Fan等^[46]报道, circ_0031242通过与miR-924竞争性结合上调POU3F2表达, 从而促进了HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 抑制了细胞的凋亡, 产生对顺铂耐药. Guan等^[47]报道, circRNA_102272可通过ceRNA机制海绵样吸附miR-326导致RUNX2表达增加, 从而促进HCC细胞增殖和顺铂耐药. Li等^[25]报道, circFBXO11在肝细胞癌组织中显著上调, 并且与预后不良呈正相关. circFBXO11通过竞争性结合miR-605而上调靶基因FOXO3表达, 促进ABC1转录, 在HCC对奥沙利铂耐药中发挥重要的作用.

另外, 某些circRNAs也可在顺铂耐药的HCC组织及细胞中表达下调并增强顺铂化疗敏感性. Luo等^[48]研究报道, circRNA_101505在顺铂耐药的HCC组织和细胞系中表达降低, 过表达circRNA_101505可通过海绵样吸附miR-103导致NOR1上调, 促进HCC细胞凋亡, 增强HCC细胞对顺铂的敏感性. Chen等^[49]研究亦发现, circ_0003418在顺铂耐药的HCC组织和细胞系中表达下调, 敲低circ_0003418可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路, 促进HCC细胞对顺铂耐药.

3.1.3 其他化疗药物: 阿霉素和5-氟尿嘧啶(5-FU)广泛应用于HCC患者的联合化疗. 研究报道, circFoxo3在阿霉素耐药HCC组织、HCC细胞系及转移组织中的表达均高于未转移组织. 一方面, circFoxo3可通过海绵样吸附miR-199a-5p, 上调ABCC1的表达; 另一方面, 它可促进N-cadherin和Vimentin的表达, 抑制E-cadherin的表达, 促进EMT进而促进HCC细胞的转移及其产生阿霉素耐药^[50]. 另外, circPTGR1在HCC组织中表达上调, 它可海绵样吸附miR-129-5p上调ABCC1水平, 加速5-FU从胞内排泄^[51]. Li等^[52]报道, circ_0003998亦通过ceRNA机制竞争性结合miR-218-

5p, 上调EIF5A2的水平, 促进MMP9, Vimentin和N-cadherin的表达, 抑制E-cadherin进而促进EMT, 介导HCC对阿霉素的耐药.

3.2 GC GC是人类最常见的恶性肿瘤之一, 2020年它是全球第五大新发癌症, 也是全球第四大癌症相关死亡原因^[35]. 化疗是治疗晚期GC的首选策略, 顺铂、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶通常作为一线治疗用药^[53-55], 紫杉醇、培美曲塞、阿帕替尼、Diosbulbin-B(DB)亦用于GC的化疗. 与大多数肿瘤一样, GC在发生发展中亦表现出恶性增殖、凋亡抵制、侵袭增强以及化疗耐药, 化疗耐药的出現限制了患者的总体临床疗效. 新近, circRNAs在GC中的作用受到广泛关注.

3.2.1 铂类: 以铂类化疗药为基础的化疗是临床GC的主要治疗方法, 研究表明circRNAs在调节GC的化疗耐药中发挥截然不同的作用.

一方面, circRNA可以增强GC对铂类化疗药物耐药. Deng等^[56]发现, circVAPA在顺铂耐药的GC组织中明显上调, 其机制与circVAPA竞争性结合miR-125b-5p上调STAT3表达, 抑制GC细胞凋亡而介导GC细胞对顺铂耐药有关. Huang等^[27]通过微阵列分析发现, circAKT3在顺铂耐药的GC组织和细胞中的表达均显著上调, circAKT3通过海绵样吸附miR-198上调PIK3R1表达, 通过促进DNA损伤修复而产生耐药. Xia等^[32]在顺铂耐药的GC组织及细胞中还发现了高表达的circFAM73A. 一方面, 它可通过充当miR-490-3p的分子海绵, 上调HMGA2的表达; 另一方面, 它又可作为RNA结合蛋白, 与hNRNPK结合, 增强hNRNPK与 β -catenin之间的相互作用, 并增强 β -catenin的稳定性, 进而促进GC干细胞样特性, 产生对顺铂耐药. 另一项研究显示, circDONSON通过ceRNA机制竞争性结合miR-802, 上调BMI1的表达, 抑制Caspase-3和Caspase-9的裂解, 抑制细胞凋亡, 从而增强了GC细胞对顺铂耐药^[57]. 新近, Zhang等^[58]报道, circCCDC66在顺铂耐药的GC细胞中表达上调, 其机制与调节miR-618/BCL2信号通路抑制GC细胞凋亡有关. Huang等^[59]研究报道, circFN1通过吸附miR-182-5p抑制GC细胞凋亡, 产生对顺铂的耐药性. 作为circRNA参与GC顺铂耐药的另一个例子, Xue等^[60]研究发现, hsa_circ_0081143通过miR-646/CDK6信号通路抑制GC细胞凋亡, 参与了GC细胞对顺铂耐药. Yao等^[61]研究发现, 在顺铂耐药的GC细胞中circPVT1表达上调, 它通过充当miR-30a-5p的分子海绵, 上调YAP1表达及LC3-II / I 比值并下调p62表达水平, 诱导GC细胞自噬, 抑制GC细胞凋亡, 从而促进GC细胞对顺铂耐药. 在另一项研究中也报道了在顺铂耐药的GC细胞中circPVT1表达上调, 它则通过竞争性结合miR-152-3p上调HDGF的表达, 并激活PI3K/AKT通路, 抑制

GC细胞凋亡, 并产生化疗耐药^[62]. Zhang等^[63]研究发现, circ_0026359在顺铂耐药的GC细胞中高表达, 它通过调节miR-1200/POLD4信号通路, 抑制caspase-3/7信号通路介导的细胞凋亡, 从而产生顺铂耐药. Zhong等^[64]研究发现, circ_0032821可作为miR-515-5p的分子海绵, 上调SOX9的表达, 并通过外泌体分泌传播, 介导GC细胞对奥沙利铂的耐药. 另外, 在奥沙利铂耐药的GC组织和细胞中hsa_circ_0000144表达上调, 进一步研究表明, 它通过miR-502-5p/ADAM9轴诱导GC细胞对奥沙利铂的耐药性^[65].

另一方面, circRNA还可提高GC对铂类化疗药的敏感性. Peng等^[66]研究发现, 在顺铂耐药的GC细胞系中circCUL2表达下调, 过表达circCUL2可通过ceRNA机制竞争性结合miR-142-3p, 上调ROCK2和P62的表达, 抑制自噬活性标志物LC3和Beclin1的表达, 从而抑制GC细胞自噬, 增强了顺铂的化疗敏感性. 另外, Sun等^[67]发现, 与顺铂敏感的GC细胞相比, 顺铂耐药的GC细胞circMCTP2的表达明显下调, 过表达circMCTP2可通过海绵样吸附miR-99a-5p上调MTMR3和P62的表达, 并下调LC3和Beclin1的表达, 通过抑制自噬而增强GC细胞对顺铂的敏感性. 另一研究发现, circ_0001546在奥沙利铂耐药的GC组织和细胞系中表达下调, 过表达circ_0001546可通过活化miR-421/ATM/Chk2/p53信号通路, 诱导GC细胞凋亡, 增强GC细胞对奥沙利铂的敏感性^[68].

3.2.2 其他化疗药物: circRACGAP1在阿帕替尼处理的GC细胞中表达上调, 它作为miR-3657的海绵上调ATG7的表达, 诱导GC细胞自噬并抑制细胞凋亡, 介导GC细胞对阿帕替尼的耐药性^[34]. Liu等^[29]研究表明, circPVT1在紫杉醇耐药的GC组织和细胞中表达上调, 它通过海绵样吸附miR-124-3p上调ZEB1的表达, 而ZEB1是E-cadherin的关键转录抑制剂, 可加速EMT, 进而诱导其对紫杉醇耐药. 另外, Xu等^[69]研究报道, 在GC细胞中, 低氧可诱导circNRIP1表达上调, 它可通过竞争性结合miR-138-5p, 上调HIF-1 α 的表达, 促进糖酵解, 导致癌细胞在低氧条件下存活, 诱导缺氧条件下GC细胞对5-FU的耐药性. 另外, circMTHFD2是一种在培美曲塞耐药的GC细胞中表达上调的circRNA, 它通过与miR-124竞争性结合, 上调TS和ABCC11的表达, 下调RCF的表达, 促进毒物排泄并抑制GC细胞凋亡, 从而介导GC细胞对培美曲塞的耐药^[70]. Lu等^[71]研究报道, hsa_circ_0031452(也称circHECTD1)在GC组织及细胞中表达上调, circHECTD1作为miR-137的分子海绵上调PBX3的表达, 抑制GC细胞凋亡, 从而产生对Diosbulbin-B的耐药.

3.3 CRC 在全球范围内, CRC是第三大最常见的恶性肿瘤, 2020年新增病例超过180万例, 死亡人数近91万人^[35].

针对CRC的基本疗法包括手术、放疗和化疗.

3.3.1 5-氟尿嘧啶: 5-氟尿嘧啶(5-FU)是一种有效的抗肿瘤药物, 已被广泛应用于CRC的化疗, 以5-FU为基础的联合治疗极大地提高了CRC的生存率^[72]. 然而, 对5-FU的耐药性已经严重限制了5-FU对CRC患者的疗效^[73,74].

He等^[75]研究表明, circ_0007031通过ceRNA机制靶向作用miR-133b/ABCC5轴, 促进CRC细胞的恶性行为, 诱导了CRC细胞对5-FU的耐药性. circ-PRKDC通过海绵样吸附miR-375上调FOXO1表达, 激活Wnt/ β -catenin通路, 促进了CRC细胞的集落形成及侵袭行为, 促进CRC细胞对5-FU耐药^[76]. Li等^[77]研究报道, circ_0032833在5-氟尿嘧啶和奥沙利铂耐药的CRC组织及细胞中表达明显上调. 它通过竞争性结合miR-125-5p上调MSI1的表达, 抑制CRC细胞凋亡并促进其转移, 介导癌细胞对5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的耐药.

有趣的是, 也有学者发现, 一些circRNAs在CRC组织和细胞中可增强化疗药物敏感性. Ren等^[78]研究表明, circDDX17在CRC组织和细胞中表达下调, 而过表达circDDX17可增强肿瘤细胞对5-FU的敏感性并抑制CRC进展. 其机制与circDDX17吸附miR-31-5p上调KANK1表达, 诱导癌细胞凋亡, 抑制细胞侵袭和EMT, 从而提高CRC对5-FU的敏感性有关.

3.3.2 铂类: Wang等^[24]研究发现, hsa_circ_0005963(也称ciRS-122)在奥沙利铂耐药CRC组织及细胞中表达上调, 并与化疗耐药呈正相关. 体内外研究表明, 奥沙利铂耐药细胞中的外泌体可将ciRS-122运送到奥沙利铂敏感细胞, 通过海绵样吸附miR-122, 上调PKM2的表达, 从而促进糖酵解和ATP合成, 促进ABC转运家族蛋白对奥沙利铂的排泄, 从而诱导CRC对奥沙利铂产生耐药. 另外, 有学者报道奥沙利铂通过诱导PI3KK介导的底物结合结构域附近的磷酸化导致DHX9功能低下, 进而促进circCCDC66表达, 产生化疗耐药^[79]. Lai等^[80]研究报道, hsa_circ_0079662通过ceRNA机制与miR-324-5p竞争性结合, 上调HOXA9的表达, 通过TNF- α 途径抑制CRC细胞凋亡, 诱导CRC细胞对奥沙利铂的耐药性. Zhang等^[81]研究报道, circ_0071589在顺铂耐药的CRC组织和细胞系中表达上调, circ_0071589敲低可抑制CRC对顺铂的耐药性、增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡, 进一步研究表明, circ_0071589可通过竞争性结合miR-526b-3p, 上调KLF12的表达, 抑制细胞凋亡, 进而诱导CRC对顺铂的耐药性.

3.3.3 其他化疗药物: Xi等^[82]报道, 在阿霉素耐药的CRC组织和细胞中, circCSPP1的表达上调, 它通过ceRNA机制竞争性结合miR-944, 靶向FZD7的3'非翻译区(UTR)降低FZD7表达水平, 促进CRC细胞的增殖、迁移、侵袭并

抑制细胞凋亡, 促进CRC细胞对阿霉素耐药. 在另一篇研究中, circ_001680在CRC组织中的表达高于其配对的癌旁正常组织, 机制上, circ_001680通过靶向miR-340来上调BMI 1的表达, 促进CRC干细胞特性, 并诱导CRC对伊立替康耐药^[83].

3.4 食管癌 食管癌(esophageal cancer, EC)是世界范围内常见的恶性肿瘤, 发病率居第9位, 死亡率居第6位^[35]. 食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是EC中最常见的组织学类型, 并且近一半的病例发生在中国^[84]. 尽管手术治疗、放疗、化疗和靶向治疗都对治疗做出了重大贡献, 但EC患者的5年生存率仍然很低, 因为患者往往被诊断为晚期^[85]. 化疗耐药是导致ESCC患者预后不良的重要因素之一^[86].

Qu等^[87]研究报道, circ_0006168在EC组织、细胞和紫杉醇耐药细胞中表达上调, circ_0006168通过与miR-194-5p竞争性结合上调JMJD1C表达, 进而促进EC细胞增殖并抑制其凋亡, 介导其对紫杉醇的耐药. 另一篇研究报道, 在吉非替尼耐药的食管鳞癌组织和细胞中, circPSMC3表达下调, 过表达circPSMC3可通过ceRNA机制竞争性结合miR-10a-5p上调PTEN表达, 促进EC细胞凋亡, 从而增强EC对吉非替尼的敏感性^[88].

3.5 胰腺癌 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度高、预后差的消化系统恶性肿瘤. 2020年PC的发病率为2.6%, 死亡率为4.7%^[35]. 由于早期症状不明显, 80%的PC患者是在疾病晚期发现的. 目前, 吉西他滨化疗是临床上重要的治疗方法^[89,90]. 然而, 由于获得性耐药, PC患者预后较差.

Liu等^[91]研究报道, circHIPK3在吉西他滨耐药的PC组织及细胞中表达上调, 它通过海绵样吸附miR-330-5p上调RASSF1表达, 促进PC细胞增殖、迁移、侵袭和EMT, 并抑制细胞凋亡, 进而诱发PC细胞对吉西他滨的耐药.

4 小结与展望

总之, 作为近年来非编码RNA家族中的一个新研究热点, circRNAs在消化系肿瘤中化疗耐药的作用已得到越来越多研究的证实. circRNAs具有组织和细胞类型特异性, 也具有癌症和药物反应特异性, 导致circRNAs的表达和相关的调控机制不同. 一方面, 环状RNA可能通过调节其表达作为直接治疗靶点, 一些主要的致癌环状RNA在多种肿瘤中异常表达, 并与多药耐药相关, 其独特的反向剪切连接是一个潜在的特异性治疗靶点, 精确调控这些致癌环状RNA可能对恶性肿瘤发挥治疗作用. 另一方面, 由于circRNAs具有高丰度和高稳定性以及对miRNA具有多重结合位点, 环状RNA还是潜在的治疗海绵载

体. 此外, 在外周血、尿液和唾液中分泌的circRNAs更容易被临床检测到, 因此, 需要对体液中存在的circRNAs进行更多的研究, 以开发用于多种肿瘤筛查和预后监测的circRNAs检测试剂盒, 以促进circRNAs在肿瘤诊断、预后和治疗中应用. 虽然目前尚无circRNAs用于抗癌治疗的文献报道, 相信在未来, 随着circRNAs被充分证明参与了抗癌耐药的调控以及在预后监测中的价值, 针对circRNAs的干预措施有望在克服肿瘤化疗耐药中探索一条新途径.

5 参考文献

- 1 Auferio S, van den Hoogenhof MMG, Reckman YJ, Beqqali A, van der Made I, Kluijn J, Khan MAF, Pinto YM, Creemers EE. Cardiac circRNAs arise mainly from constitutive exons rather than alternatively spliced exons. *RNA* 2018; 24: 815-827 [PMID: 29567830 DOI: 10.1261/rna.064394.117]
- 2 Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269 DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852]
- 3 Li D, Yang Y, Li ZQ, Li LC, Zhu XH. Circular RNAs: from biogenesis and function to diseases. *Chin Med J (Engl)* 2019; 132: 2457-2464 [PMID: 31651510 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000465]
- 4 Capel B, Swain A, Nicolis S, Hacker A, Walter M, Koopman P, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell* 1993; 73: 1019-1030 [PMID: 7684656 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90279-y]
- 5 Zhang L, Han B, Liu H, Wang J, Feng X, Sun W, Cai D, Jia H, Jiang D. Circular RNA circACSL1 aggravated myocardial inflammation and myocardial injury by sponging miR-8055 and regulating MAPK14 expression. *Cell Death Dis* 2021; 12: 487 [PMID: 33986259 DOI: 10.1038/s41419-021-03777-7]
- 6 Ma N, Pan J, Wen Y, Wu Q, Yu B, Chen X, Wan J, Zhang W. circTulp4 functions in Alzheimer's disease pathogenesis by regulating its parental gene, Tulp4. *Mol Ther* 2021; 29: 2167-2181 [PMID: 33578037 DOI: 10.1016/j.jymthe.2021.02.008]
- 7 Kim E, Kim YK, Lee SV. Emerging functions of circular RNA in aging. *Trends Genet* 2021; 37: 819-829 [PMID: 34016449 DOI: 10.1016/j.tig.2021.04.014]
- 8 Wang J, Zhang Y, Song H, Yin H, Jiang T, Xu Y, Liu L, Wang H, Gao H, Wang R, Song J. The circular RNA circSPARC enhances the migration and proliferation of colorectal cancer by regulating the JAK/STAT pathway. *Mol Cancer* 2021; 20: 81 [PMID: 34074294 DOI: 10.1186/s12943-021-01375-x]
- 9 Liao KM, Chao TB, Tian YF, Lin CY, Lee SW, Chuang HY, Chan TC, Chen TJ, Hsing CH, Sheu MJ, Li CF. Overexpression of the PSAT1 Gene in Nasopharyngeal Carcinoma Is an Indicator of Poor Prognosis. *J Cancer* 2016; 7: 1088-1094 [PMID: 27326252 DOI: 10.7150/jca.15258]
- 10 Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, Lu X, Chen LL, Yang L. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell* 2014; 159: 134-147 [PMID: 25242744 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.001]
- 11 Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]
- 12 Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the

- nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]
- 13 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
 - 14 Wawrzyniak O, Zarębska Z, Kuczyński K, Gotz-Więckowska A, Rolle K. Protein-Related Circular RNAs in Human Pathologies. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32781555 DOI: 10.3390/cells9081841]
 - 15 Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]
 - 16 Chen N, Zhao G, Yan X, Lv Z, Yin H, Zhang S, Song W, Li X, Li L, Du Z, Jia L, Zhou L, Li W, Hoffman AR, Hu JF, Cui J. A novel FLI1 exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1. *Genome Biol* 2018; 19: 218 [PMID: 30537986 DOI: 10.1186/s13059-018-1594-y]
 - 17 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, Ashwal-Fluss R, Stottmeister C, Ruhe L, Hanan M, Wylar E, Perez-Hernandez D, Ramberger E, Sheniz S, Samson S, Dittmar G, Landthaler M, Chekulaeva M, Rajewsky N, Kadener S. Translation of CircRNAs. *Mol Cell* 2017; 66: 9-21.e7 [PMID: 28344080 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021]
 - 18 Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, Morlando M, Briganti F, Sthandier O, Fatica A, Santini T, Andronache A, Wade M, Laneve P, Rajewsky N, Bozzoni I. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis. *Mol Cell* 2017; 66: 22-37.e9 [PMID: 28344082 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017]
 - 19 Tao X, Shao Y, Yan J, Yang L, Ye Q, Wang Q, Lu R, Guo J. Biological roles and potential clinical values of circular RNAs in gastrointestinal malignancies. *Cancer Biol Med* 2021 [PMID: 33710802 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0348]
 - 20 Li J, Xu Q, Huang ZJ, Mao N, Lin ZT, Cheng L, Sun B, Wang G. CircRNAs: a new target for the diagnosis and treatment of digestive system neoplasms. *Cell Death Dis* 2021; 12: 205 [PMID: 33627631 DOI: 10.1038/s41419-021-03495-0]
 - 21 Li K, van Delft MF, Dewson G. Too much death can kill you: inhibiting intrinsic apoptosis to treat disease. *EMBO J* 2021; 40: e107341 [PMID: 34037273 DOI: 10.15252/embj.2020107341]
 - 22 Xu J, Wan Z, Tang M, Lin Z, Jiang S, Ji L, Gorshkov K, Mao Q, Xia S, Cen D, Zheng J, Liang X, Cai X. N⁶-methyladenosine-modified CircRNA-SORE sustains sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by regulating β -catenin signaling. *Mol Cancer* 2020; 19: 163 [PMID: 33222692 DOI: 10.1186/s12943-020-01281-8]
 - 23 Nobili S, Lapucci A, Landini I, Coronello M, Roviello G, Mini E. Role of ATP-binding cassette transporters in cancer initiation and progression. *Semin Cancer Biol* 2020; 60: 72-95 [PMID: 31412294 DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.006]
 - 24 Wang X, Zhang H, Yang H, Bai M, Ning T, Deng T, Liu R, Fan Q, Zhu K, Li J, Zhan Y, Ying G, Ba Y. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2020; 14: 539-555 [PMID: 31901148 DOI: 10.1002/1878-0261.12629]
 - 25 Li J, Qin X, Wu R, Wan L, Zhang L, Liu R. Circular RNA circFBXO11 modulates hepatocellular carcinoma progress and oxaliplatin resistance through miR-605/FOXO3/ABC1 axis. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 5152-5161 [PMID: 32222024 DOI: 10.1111/jcmm.15162]
 - 26 Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea AD. Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. *Trends Cell Biol* 2016; 26: 52-64 [PMID: 26437586 DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009]
 - 27 Huang X, Li Z, Zhang Q, Wang W, Li B, Wang L, Xu Z, Zeng A, Zhang X, Zhang X, He Z, Li Q, Sun G, Wang S, Li Q, Wang L, Zhang L, Xu H, Xu Z. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression. *Mol Cancer* 2019; 18: 71 [PMID: 30927924 DOI: 10.1186/s12943-019-0969-3]
 - 28 Bakir B, Chiarella AM, Pitarresi JR, Rustgi AK. EMT, MET, Plasticity, and Tumor Metastasis. *Trends Cell Biol* 2020; 30: 764-776 [PMID: 32800658 DOI: 10.1016/j.tcb.2020.07.003]
 - 29 Liu YY, Zhang LY, Du WZ. Circular RNA circ-PVT1 contributes to paclitaxel resistance of gastric cancer cells through the regulation of ZEB1 expression by sponging miR-124-3p. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 31793989 DOI: 10.1042/BSR20190345]
 - 30 Bayik D, Lathia JD. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 526-536 [PMID: 34103704 DOI: 10.1038/s41568-021-00366-w]
 - 31 Jing N, Gao WQ, Fang YX. Regulation of Formation, Stemness and Therapeutic Resistance of Cancer Stem Cells. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 641498 [PMID: 33898430 DOI: 10.3389/fcell.2021.641498]
 - 32 Xia Y, Lv J, Jiang T, Li B, Li Y, He Z, Xuan Z, Sun G, Wang S, Li Z, Wang W, Wang L, Xu Z. CircFAM73A promotes the cancer stem cell-like properties of gastric cancer through the miR-490-3p/HMGA2 positive feedback loop and HNRNP-mediated β -catenin stabilization. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 103 [PMID: 33731207 DOI: 10.1186/s13046-021-01896-9]
 - 33 Chmurska A, Matczak K, Marczak A. Two Faces of Autophagy in the Struggle against Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33804163 DOI: 10.3390/ijms22062981]
 - 34 Ma L, Wang Z, Xie M, Quan Y, Zhu W, Yang F, Zhao C, Fan Y, Fang N, Jiang H, Wang Q, Wang S, Zhou J, Chen X, Shu Y. Silencing of circRACGAP1 sensitizes gastric cancer cells to apatinib via modulating autophagy by targeting miR-3657 and ATG7. *Cell Death Dis* 2020; 11: 169 [PMID: 32139670 DOI: 10.1038/s41419-020-2352-0]
 - 35 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
 - 36 Chan AWH, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Cucchetti A, Shi K, Tada T, Chong CCN, Xiang BD, Li LQ, Lai PBS, Mazzaferro V, García-Fiñana M, Kudo M, Kumada T, Roayaie S, Johnson PJ. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Hepatol* 2018; 69: 1284-1293 [PMID: 30236834 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.027]
 - 37 Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 589-604 [PMID: 31439937 DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y]
 - 38 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124 DOI: 10.1056/NEJMra1001683]
 - 39 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
 - 40 Chen J, Jin R, Zhao J, Liu J, Ying H, Yan H, Zhou S, Liang Y, Huang D, Liang X, Yu H, Lin H, Cai X. Potential molecular, cellular and microenvironmental mechanism of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 367: 1-11 [PMID: 26170167 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.019]
 - 41 Xu J, Ji L, Liang Y, Wan Z, Zheng W, Song X, Gorshkov K, Sun Q, Lin H, Zheng X, Chen J, Jin RA, Liang X, Cai X. CircRNA-SORE mediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by stabilizing YBX1. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 298 [PMID: 33361760 DOI: 10.1038/s41392-020-00375-5]

- 42 Yang C, Dong Z, Hong H, Dai B, Song F, Geng L, Lu J, Yang J, Sui C, Xu M. circFN1 Mediates Sorafenib Resistance of Hepatocellular Carcinoma Cells by Sponging miR-1205 and Regulating E2F1 Expression. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 22: 421-433 [PMID: 33230446 DOI: 10.1016/j.omtn.2020.08.039]
- 43 Weng H, Zeng L, Cao L, Chen T, Li Y, Xu Y, Peng Y, Ye Y. circFOXM1 contributes to sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma cells by regulating MECP2 via miR-1324. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021; 23: 811-820 [PMID: 33614231 DOI: 10.1016/j.omtn.2020.12.019]
- 44 Kalyan A, Nimeiri H, Kulik L. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: current and promising. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 421-432 [PMID: 25921671 DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.009]
- 45 Li Y, Zhang Y, Zhang S, Huang D, Li B, Liang G, Wu Y, Jiang Q, Li L, Lin C, Wei Z, Meng L. circRNA circARNT2 Suppressed the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma Cells to Cisplatin by Targeting the miR-155-5p/PDK1 Axis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021; 23: 244-254 [PMID: 33425483 DOI: 10.1016/j.omtn.2020.08.037]
- 46 Fan W, Chen L, Wu X, Zhang T. Circ_0031242 Silencing Mitigates the Progression and Drug Resistance in DDP-Resistant Hepatoma Cells by the miR-924/POU3F2 Axis. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 743-755 [PMID: 33531841 DOI: 10.2147/CMAR.S272851]
- 47 Guan Y, Zhang Y, Hao L, Nie Z. CircRNA_102272 Promotes Cisplatin-Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Decreasing MiR-326 Targeting of RUNX2. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 12527-12534 [PMID: 33324096 DOI: 10.2147/CMAR.S258230]
- 48 Luo Y, Fu Y, Huang R, Gao M, Liu F, Gui R, Nie X. CircRNA_101505 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to cisplatin by sponging miR-103 and promotes oxidored-nitro domain-containing protein 1 expression. *Cell Death Discov* 2019; 5: 121 [PMID: 31372241 DOI: 10.1038/s41420-019-0202-6]
- 49 Chen H, Liu S, Li M, Huang P, Li X. circ_0003418 Inhibits Tumorigenesis And Cisplatin Chemoresistance Through Wnt/ β -Catenin Pathway In Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 9539-9549 [PMID: 31807029 DOI: 10.2147/OTT.S229507]
- 50 Huang W, Huang F, Feng C. CircFoxo3 Promotes Adriamycin Resistance Through Regulation of miR-199a-5p/ATP Binding Cassette Subfamily C Member 1 Axis in Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 5113-5122 [PMID: 32606732 DOI: 10.2147/OTT.S243571]
- 51 Li X, Zhang T. Circular RNA PIGR1 regulates 5-FU resistance and development of hepatocellular carcinoma cells by modulating miR-129-5p/ABCC1 axis. *Cell Biol Int* 2021 [PMID: 34003528 DOI: 10.1002/cbin.11635]
- 52 Li X, He J, Ren X, Zhao H, Zhao H. Circ_0003998 enhances doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma by regulating miR-218-5p/EIF5A2 pathway. *Diagn Pathol* 2020; 15: 141 [PMID: 33308276 DOI: 10.1186/s13000-020-01056-1]
- 53 Ham IH, Oh HJ, Jin H, Bae CA, Jeon SM, Choi KS, Son SY, Han SU, Brekken RA, Lee D, Hur H. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 68 [PMID: 30927911 DOI: 10.1186/s12943-019-0972-8]
- 54 Zhai J, Shen J, Xie G, Wu J, He M, Gao L, Zhang Y, Yao X, Shen L. Cancer-associated fibroblasts-derived IL-8 mediates resistance to cisplatin in human gastric cancer. *Cancer Lett* 2019; 454: 37-43 [PMID: 30978440 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.04.002]
- 55 Zheng P, Chen L, Yuan X, Luo Q, Liu Y, Xie G, Ma Y, Shen L. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 53 [PMID: 28407783 DOI: 10.1186/s13046-017-0528-y]
- 56 Deng P, Sun M, Zhao WY, Hou B, Li K, Zhang T, Gu F. Circular RNA circVAPA promotes chemotherapy drug resistance in gastric cancer progression by regulating miR-125b-5p/STAT3 axis. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 487-500 [PMID: 33642823 DOI: 10.3748/wjg.v27.i6.487]
- 57 Liu Y, Xu J, Jiang M, Ni L, Ling Y. CircRNA DONSON contributes to cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating miR-802/BMI1 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 261 [PMID: 32581651 DOI: 10.1186/s12935-020-01358-w]
- 58 Zhang Q, Miao Y, Fu Q, Hu H, Chen H, Zeng A, Jin Y, Jiang Y, Qian L, Wu L, Xu L, Wang G, Qiu L, Huang X, Xia Y. CircRNACCDC66 regulates cisplatin resistance in gastric cancer via the miR-618/BCL2 axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 713-720 [PMID: 32253030 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.156]
- 59 Huang XX, Zhang Q, Hu H, Jin Y, Zeng AL, Xia YB, Xu L. A novel circular RNA circFN1 enhances cisplatin resistance in gastric cancer via sponging miR-182-5p. *J Cell Biochem* 2020 [PMID: 31898357 DOI: 10.1002/jcb.29641]
- 60 Xue M, Li G, Fang X, Wang L, Jin Y, Zhou Q. hsa_circ_0081143 promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-646/CDK6 pathway. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 25 [PMID: 30733646 DOI: 10.1186/s12935-019-0737-x]
- 61 Yao W, Guo P, Mu Q, Wang Y. Exosome-Derived Circ-PVT1 Contributes to Cisplatin Resistance by Regulating Autophagy, Invasion, and Apoptosis Via miR-30a-5p/YAP1 Axis in Gastric Cancer Cells. *Cancer Biother Radiopharm* 2021; 36: 347-359 [PMID: 32799541 DOI: 10.1089/cbr.2020.3578]
- 62 Wang X, Zhang Y, Li W, Liu X. Knockdown of cir_RNA PVT1 Elevates Gastric Cancer Cisplatin Sensitivity via Sponging miR-152-3p. *J Surg Res* 2021; 261: 185-195 [PMID: 33444948 DOI: 10.1016/j.jss.2020.12.013]
- 63 Zhang Z, Yu X, Zhou B, Zhang J, Chang J. Circular RNA circ_0026359 Enhances Cisplatin Resistance in Gastric Cancer via Targeting miR-1200/POLD4 Pathway. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 5103272 [PMID: 32855967 DOI: 10.1155/2020/5103272]
- 64 Zhong Y, Wang D, Ding Y, Tian G, Jiang B. Circular RNA circ_0032821 contributes to oxaliplatin (OXA) resistance of gastric cancer cells by regulating SOX9 via miR-515-5p. *Biotechnol Lett* 2021; 43: 339-351 [PMID: 33123829 DOI: 10.1007/s10529-020-03036-3]
- 65 Gao H, Xu J, Qiao F, Xue L. Depletion of hsa_circ_0000144 Suppresses Oxaliplatin Resistance of Gastric Cancer Cells by Regulating miR-502-5p/ADAM9 Axis. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 2773-2787 [PMID: 33907420 DOI: 10.2147/OTT.S281238]
- 66 Peng L, Sang H, Wei S, Li Y, Jin D, Zhu X, Li X, Dang Y, Zhang G. circCUL2 regulates gastric cancer autophagy transformation and cisplatin resistance by modulating autophagy activation via miR-142-3p/ROCK2. *Mol Cancer* 2020; 19: 156 [PMID: 33153478 DOI: 10.1186/s12943-020-01270-x]
- 67 Sun G, Li Z, He Z, Wang W, Wang S, Zhang X, Cao J, Xu P, Wang H, Huang X, Xia Y, Lv J, Xuan Z, Jiang T, Fang L, Yang J, Zhang D, Xu H, Xu Z. Circular RNA MCTP2 inhibits cisplatin resistance in gastric cancer by miR-99a-5p-mediated induction of MIMR3 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 246 [PMID: 33198772 DOI: 10.1186/s13046-020-01758-w]
- 68 Wu Q, Wang H, Liu L, Zhu K, Yu W, Guo J. Hsa_circ_0001546 acts as a miRNA-421 sponge to inhibit the chemoresistance of gastric cancer cells via ATM/Chk2/p53-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 521: 303-309 [PMID: 31668372 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.117]
- 69 Xu G, Li M, Wu J, Qin C, Tao Y, He H. Circular RNA circNRIP1 Sponges microRNA-138-5p to Maintain Hypoxia-Induced Resistance to 5-Fluorouracil Through HIF-1 α -Dependent Glucose Metabolism in Gastric Carcinoma. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 2789-2802 [PMID: 32425596 DOI: 10.2147/CMAR.S246272]
- 70 Xu QY, Xie MJ, Huang J, Wang ZW. Effect of circ MTHFD2 on resistance to pemetrexed in gastric cancer through regulating

- expression of miR-124. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 10290-10299 [PMID: 31841184 DOI: 10.26355/eurev_201912_19667]
- 71 Lu Y, Li L, Li L, Wu G, Liu G. Circular RNA circHECTD1 prevents Diosbulbin-B-sensitivity via miR-137/PBX3 axis in gastric cancer. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 264 [PMID: 34001137 DOI: 10.1186/s12935-021-01957-1]
- 72 Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll HJ, Tveit KM, Gibson F. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 1-10 [PMID: 25579803 DOI: 10.1016/j.clcc.2014.11.002]
- 73 Zheng GL, Liu YL, Yan ZX, Xie XY, Xiang Z, Yin L, Wang QQ, Chong DC, Xue GL, Xu LL, Zhou K, Wang Q. Elevated LOXL2 expression by LINC01347/miR-328-5p axis contributes to 5-FU chemotherapy resistance of colorectal cancer. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 1572-1585 [PMID: 33948374]
- 74 Sui Q, Peng J, Han K, Lin J, Zhang R, Ou Q, Qin J, Deng Y, Zhou W, Kong L, Tang J, Xiao B, Li Y, Yu L, Fang Y, Ding PR, Pan Z. Voltage-gated sodium channel Na_v1.5 promotes tumor progression and enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2021; 500: 119-131 [PMID: 33338532 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.017]
- 75 He X, Ma J, Zhang M, Cui J, Yang H. Circ_0007031 enhances tumor progression and promotes 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer through regulating miR-133b/ABCC5 axis. *Cancer Biomark* 2020; 29: 531-542 [PMID: 32865180 DOI: 10.3233/CBM-200023]
- 76 Chen H, Pei L, Xie P, Guo G. Circ-PRKDC Contributes to 5-Fluorouracil Resistance of Colorectal Cancer Cells by Regulating miR-375/FOXM1 Axis and Wnt/ β -Catenin Pathway. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 5939-5953 [PMID: 32606803 DOI: 10.2147/OTT.S253468]
- 77 Li S, Zheng S. Down-Regulation of Circ_0032833 Sensitizes Colorectal Cancer to 5-Fluorouracil and Oxaliplatin Partly Depending on the Regulation of miR-125-5p and MSI1. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 11257-11269 [PMID: 33177876 DOI: 10.2147/CMAR.S270123]
- 78 Ren TJ, Liu C, Hou JF, Shan FX. CircDDX17 reduces 5-fluorouracil resistance and hinders tumorigenesis in colorectal cancer by regulating miR-31-5p/KANK1 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 1743-1754 [PMID: 32141542 DOI: 10.26355/eurev_202002_20351]
- 79 Lin YC, Yu YS, Lin HH, Hsiao KY. Oxaliplatin-Induced DHX9 Phosphorylation Promotes Oncogenic Circular RNA CCDC66 Expression and Development of Chemoresistance. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32187976 DOI: 10.3390/cancers12030697]
- 80 Lai M, Liu G, Li R, Bai H, Zhao J, Xiao P, Mei J. Hsa_circ_0079662 induces the resistance mechanism of the chemotherapy drug oxaliplatin through the TNF- α pathway in human colon cancer. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 5021-5027 [PMID: 32243061 DOI: 10.1111/jcmm.15122]
- 81 Zhang W, Wang Z, Cai G, Huang P. Downregulation of Circ_0071589 Suppresses Cisplatin Resistance in Colorectal Cancer by Regulating the MiR-526b-3p/KLF12 Axis. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 2717-2731 [PMID: 33790646 DOI: 10.2147/CMAR.S294880]
- 82 Xi L, Liu Q, Zhang W, Luo L, Song J, Liu R, Wei S, Wang Y. Circular RNA circCSPP1 knockdown attenuates doxorubicin resistance and suppresses tumor progression of colorectal cancer via miR-944/FZD7 axis. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 153 [PMID: 33663510 DOI: 10.1186/s12935-021-01855-6]
- 83 Jian X, He H, Zhu J, Zhang Q, Zheng Z, Liang X, Chen L, Yang M, Peng K, Zhang Z, Liu T, Ye Y, Jiao H, Wang S, Zhou W, Ding Y, Li T. Hsa_circ_001680 affects the proliferation and migration of CRC and mediates its chemoresistance by regulating BMI1 through miR-340. *Mol Cancer* 2020; 19: 20 [PMID: 32005118 DOI: 10.1186/s12943-020-1134-8]
- 84 Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; 64: 381-387 [PMID: 25320104 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308124]
- 85 Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 360-373 [PMID: 28823862 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.023]
- 86 Feng W, Xiaoyan X, Xuan Y, Xiangke L, Zichang Y, Ran Z, Liuxing W, Qingxia F. Silencing stathmin-modulating efficiency of chemotherapy for esophageal squamous cell cancer with paclitaxel. *Cancer Gene Ther* 2015; 22: 115-121 [PMID: 25572118 DOI: 10.1038/cgt.2014.74]
- 87 Qu F, Wang L, Wang C, Yu L, Zhao K, Zhong H. Circular RNA circ_0006168 enhances Taxol resistance in esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-194-5p/JMJD1C axis. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 273 [PMID: 34022910 DOI: 10.1186/s12935-021-01984-y]
- 88 Zhu H, Du F, Cao C. Restoration of circPSMC3 sensitizes gefitinib-resistant esophageal squamous cell carcinoma cells to gefitinib by regulating miR-10a-5p/PTEN axis. *Cell Biol Int* 2021; 45: 107-116 [PMID: 32997362 DOI: 10.1002/cbin.11473]
- 89 Oneda E, Zaniboni A. Are We Sure that Adjuvant Chemotherapy is the Best Approach for Resectable Pancreatic Cancer? Are We in the Era of Neoadjuvant Treatment? A Review of Current Literature. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31717439 DOI: 10.3390/jcm8111922]
- 90 Lin KI, Yang JL, Lin YC, Chou CY, Chen JH, Hung CC. Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Chemotherapy and Target Therapy in the First-Line Setting of Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31703359 DOI: 10.3390/cancers11111746]
- 91 Liu Y, Xia L, Dong L, Wang J, Xiao Q, Yu X, Zhu H. CircHIPK3 Promotes Gemcitabine (GEM) Resistance in Pancreatic Cancer Cells by Sponging miR-330-5p and Targets RASSF1. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 921-929 [PMID: 32104074 DOI: 10.2147/CMAR.S239326]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展

许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺

许文涛, 许向波, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

许文涛, 许向波, 祁兴顺, 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

任天舒, 北部战区总医院药剂科 辽宁省沈阳市 110840

许文涛, 研究方向为消化疾病的药物治疗。

作者贡献分布: 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由许文涛查阅文献及撰写; 许向波校正文章书写及格式; 任天舒, 祁兴顺撰写及审校。

通讯作者: 祁兴顺, 博士, 博士后, 副主任, 副主任医师, 110840, 中国辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2021-06-24

修回日期: 2021-07-12

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-11-08

Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Tian-Shu Ren, Xing-Shun Qi

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi, Postgraduate College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Tian-Shu Ren, Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, M.D., Deputy Director, Vice-Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2021-06-24

Revised: 2021-07-12

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-11-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is a common gastrointestinal disease that can be effectively treated by drugs alone. Proton pump inhibitors are the currently mainstay drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease, but are insufficiently effective. Vonoprazan, which is a new type of drug that inhibits gastric acid secretion, has been employed for the management of gastroesophageal reflux disease. In this article, we comprehensively review the current evidence regarding clinical efficacy and safety of vonoprazan for the treatment of gastroesophageal reflux disease to guide the clinical decision.

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

Key Words: Vonoprazan; Proton pump inhibitors; Gastroesophageal reflux disease

Citation: Xu WT, Xu XB, Ren TS, Qi XS. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1248-1253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1248>

摘要

胃食管反流病是常见的消化道疾病, 药物是主要的治疗手段。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的经典药物, 但并未完全满足临床需求。伏诺拉生(vonoprazan)是一种新型抑制胃酸分泌药物, 可用于治疗GERD。本文旨在全面回顾有关伏诺拉生治疗GERD的临床疗效和安全性证据, 以指导临床实践。

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

关键词: 伏诺拉生; 质子泵抑制剂; 胃食管反流病

核心提要: 伏诺拉生(vonoprazan)是一种新型抑酸药, 具有迅速、强大、持久的抑制胃酸分泌效果, 其治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的效果可能优于质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs).

文献来源: 许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺. 伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1248-1253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1248>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流至食管继而引起相应的食管症状和/或并发症的一种慢性疾病^[1]. 全球范围内, 总体患病率约为14%; 在东亚, 患病率从4.6%到13.8%不等^[2]. GERD病因复杂, 临床表现多种多样, 典型表现为烧心和反流, 症状长期反复发作, 严重影响患者生活质量. 药物治疗是GERD的主要治疗方式. 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是治疗GERD的经典药物, 可有效缓解GERD患者的症状并逆转部分并发症, 但它们也有一些不足, 如胃酸抑制不完全、依从性欠佳、起效缓慢、受CYP2C19基因多态性影响等^[3]. 这些导致其在临床上治疗GERD的效果受限, 未能完全满足临床需求. 据报道, 大约三分之二有症状的GERD患者首次服用PPIs后, 反流症状控制欠佳, 近一半患者服药3 d后仍有症状^[4]. 大约三分之一GERD患者对PPIs的治疗不满意^[5]. 因此, GERD患者需要更有效的抑制胃酸分泌药物.

伏诺拉生(vonoprazan)作为一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂, 于2015-02首先在日本获批上市, 适应症为酸相关性疾病. 2019-12, 伏诺拉生在我国正式获批上市, 用于治疗反流性食管炎(reflux esophagitis, RE). 伏诺拉生具有强效、持久的抑酸能力, 为GERD的治疗提供了新的选择. 我国最新专家共识意见推荐伏诺拉生作为治疗GERD的首选药物之一, 与PPIs具有同样的推荐级别(推荐级别: A+, 证据等级: 中等质量)^[6]. 本文旨在概述伏诺拉生相比于PPIs抑制胃酸分泌的特点和效果, 并回顾伏诺拉生在治疗GERD中的临床疗效和安全性的证据.

1 伏诺拉生与PPIs抑酸特点和效果的比较

伏诺拉生与PPIs均作用于壁细胞分泌胃酸终末步骤中的关键酶H⁺/K⁺-ATP酶(质子泵), 阻碍其进行H⁺与K⁺交换, 从而抑制胃酸分泌. 然而, 相比于PPIs, 伏诺拉生能更

快、更持久、更有效的抑制胃酸分泌. 这可能归于二者之间的特征差异(表1).

PPIs是弱碱性前体药物, pKa值在4.0左右, 口服后在小肠吸收入血, 通过血液循环进入胃壁细胞, 聚集在具有强酸性的分泌小管中, 在这种酸性环境下, PPIs发生质子化, 转化为具有活性的次磺酰胺类化合物, 然后与处于激活状态的质子泵上的半胱氨酸残基上的巯基以二硫键形式不可逆结合, 使质子泵失活, 从而抑制胃酸分泌^[7]. 在胃酸环境下, PPIs可转化为不稳定的次磺酰胺类化合物, 并很快被降解, 故需制备成肠溶制剂. 相比之下, 伏诺拉生pKa值为9.3, 口服后可快速溶解到达小肠并吸收入血, 以更高的浓度富集在胃壁细胞的分泌小管中并迅速质子化, 直接通过离子形式与钾离子竞争H⁺/K⁺-ATP酶上的结合位点, 从而抑制胃酸分泌, 且在胃酸环境下较稳定, 无需制备成肠溶制剂^[3,8].

PPIs血浆消除半衰期很短, 约为90 min, 且只能抑制激活状态下的质子泵. 然而, 受到刺激时静息泵转化成的激活泵以及新合成的质子泵将重新恢复酸分泌功能. 因此, 为达到抑酸平衡, 需重复给药, 3-5 d后才可达到稳定的抑制酸分泌效果^[9]. 此外, 质子泵的半衰期约为50 h, 大约20%的质子泵在24 h内重新合成, 且在夜间新合成的质子泵更多, 随着PPIs血药浓度的下降, 新合成的质子泵不能完全被抑制, 所以容易导致夜间酸突破^[9,10]. PPIs需要酸活化, 常被推荐于餐前30-60 min服用, 以便使更多激活状态下的质子泵暴露在高浓度PPIs中, 从而达到更佳的抑酸效果, 但这会导致患者依从性欠佳^[9]. 然而, 伏诺拉生的血浆消除半衰期为5.7-8.8 h, 口服2 h后可迅速达到血药浓度峰值, 无需酸活化, 起效迅速, 不受餐食影响, 可同时抑制胃壁细胞内激活和静息状态的质子泵, 首剂就可达到最大的抑酸效果并维持稳定^[3,11,12]. 尽管伏诺拉生与质子泵的结合是可逆的, 但其与质子泵解离缓慢, 能够长期停留在分泌小管中, 且血浆消除半衰期长, 所以, 伏诺拉生能够持续阻断新合成的H⁺/K⁺-ATP酶, 进而产生持久的抑酸作用^[13,14]. 此外, 大多数PPIs主要经具有基因多态性的肝微粒体酶CYP2C19代谢, 在快代谢型的患者中, PPIs可能降低抑制胃酸分泌效果, 从而影响临床疗效^[15]. 伏诺拉生主要通过肝微粒体酶CYP3A4代谢, 不受CYP2C19基因多态性的影响^[16].

伏诺拉生比PPIs抑制酸能力更强, 在临床试验中也得到了证明. 一项日本的II期交叉临床研究分别比较了伏诺拉生20 mg与艾司奥美拉唑20 mg、雷贝拉唑10 mg在健康人群中的抑酸效果^[12]. 结果表明, 伏诺拉生组的抑酸能力强于兰索拉唑组和雷贝拉唑组. 服药第1 d, 伏诺拉生组胃内pH平均值为5.2-5.8, 艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组胃内pH平均值分别为3.0和3.3; 伏诺拉生组

表 1 伏诺拉生与PPIs的药学差异与治疗胃食管反流病的方案汇总

	伏诺拉生	PPIs
吸收分布	pKa值为9.3, 分泌小管中的浓度是血液中浓度的一亿倍	pKa值范围为3.8-5.0, 分泌小管中浓度是血液中浓度的一千倍
酸稳定性	胃酸环境下稳定, 无需做成肠溶制剂	容易被胃酸破坏, 需做成肠溶制剂
前体药物	否, 无需酸活化	是, 需要酸活化
作用机制	直接地、可逆性地通过离子键与钾离子竞争质子泵上的结合位点	经转化后, 具有活性的次磺酰胺类化合物通过二硫键与质子泵不可逆性共价结合
结合的质子泵	激活泵; 静息泵	激活泵
半衰期	5.7-8.8 h	1-2 h
基因多态性	主要通过肝微粒体酶CYP3A4代谢, 不受CYP2C19基因多态性的影响	受CYP2C19基因多态性的影响
治疗及预防剂量	标准口服治疗剂量: 20 mg, 每日一次 预防复发维持治疗: 10 mg, 每日一次	标准口服治疗剂量: 奥美拉唑 20 mg; 兰索拉唑 30 mg; 雷贝拉唑 10 mg; 艾司奥美拉唑 40 mg; 泮托拉唑 40 mg, 每日一次 预防复发维持治疗: 标准剂量减半, 每日一次
推荐服药时间	任何时间都可以, 不受餐食影响	推荐餐前30-60 min服用
起效时间	首剂迅速到达最大的抑酸效果, 作用稳定	达到稳定的抑酸效果需要3-5 d
指南推荐	治疗GERD首选治疗药物, 疗程为4-8 wk	治疗GERD首选治疗药物, 疗程为4-8 wk

PPIs: 质子泵抑制剂; GERD: 胃食管反流病.

7 d内的24 h胃内pH≥4的持续时间占比(pH≥4 Holding Time Ratio; pH 4 HTR)大于0.8, 而艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组pH 4 HTR分别为0.370和0.393; 另外, 伏诺拉生组第1 d和第7 d胃内pH值曲线大部分重合, 艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组胃内pH值曲线分离, 表明伏诺拉生首剂全效, 第1 d即可达到最大的抑酸效果, 且保持稳定, 而PPIs第1 d未能达到最大的抑酸效果, 起效缓慢. 总的来说, 伏诺拉生能快速、强效、持久抑制酸分泌, 优于标准剂量PPIs.

2 伏诺拉生在治疗胃食管反流病中的临床效果

2.1 伏诺拉生治疗反流性食管炎的临床效果 反流相关症状严重影响RE患者生活质量. 国内外指南一致推荐, 促进食管黏膜愈合、尽早缓解症状是治疗RE的首要目标^[17]. 目前, 多项研究比较了伏诺拉生与PPIs治疗RE的疗效. 对于RE患者, 伏诺拉生在症状缓解和黏膜愈合率方面均不劣于兰索拉唑; 对于重度(洛杉矶分级C和D级; LA C/D级) RE患者, 伏诺拉生的优势更加显著. 此外, 伏诺拉生可有效降低RE患者复发率, 并对PPIs难治性RE也显示出了良好的疗效. 目前, 伏诺拉生初始治疗RE的推荐剂量为20 mg, 每日一次, 疗程为4 wk, 效果欠佳者可延长至6-8 wk, 维持治疗的剂量可减半, 对于难治性RE的治疗剂量可酌情加倍. 研究表明^[14], 每日一次口服伏诺拉生10-40 mg是安全的, 且有良好的抑酸效果.

2.1.1 食管黏膜愈合: 一项前瞻性、单中心、随机对照试验验证了经伏诺拉生治疗的RE患者具有较高的黏膜愈合率^[18]; 研究显示, 每日一次伏诺拉生治疗4 wk后, 10

mg和20 mg组的黏膜愈合率分别为94.4%和94.6%; 根据基线LA分级进一步分析, 20 mg组LA A/B级和C/D级的黏膜愈合率分别为92.9%和100%, 10 mg组分别为96%和85.7%. 此外, 三项多中心、双盲、随机对照研究比较了伏诺拉生与兰索拉唑治疗RE患者黏膜愈合的优劣性^[19-21](表2). 结果显示, 伏诺拉生治疗2、4、8 wk时的黏膜愈合率均高于兰索拉唑; 每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后的黏膜愈合率大于85%, 8 wk时的黏膜愈合率大于92%; 伏诺拉生组LA C/D级以及CYP2C19快代谢型患者的黏膜愈合率显著高于兰索拉唑组.

2.1.2 症状缓解: 目前, 仅一项随机对照研究比较了伏诺拉生20 mg与兰索拉唑30 mg缓解RE患者烧心症状的效果^[22]; 结果显示, 无论日间还是夜间, 伏诺拉生在缓解RE症状方面都显著优于兰索拉唑; 接受伏诺拉生和兰索拉唑的患者第1 d烧心症状完全缓解率分别为31.3%和12.5%, 第1 d夜间症状完全缓解率分别为33.3%和9.1%.

2.1.3 维持治疗防止食管黏膜复发: 对于经初始治疗后食管黏膜已经愈合的RE患者, 使用伏诺拉生维持治疗能有效防止复发, 且与兰索拉唑相比, 有着更低的复发率. 两项临床试验研究了伏诺拉生维持治疗RE患者的效果. 其中, 一项研究将经内镜证实黏膜已经愈合的RE患者随机分成两组, 分别接受每日一次伏诺拉生10 mg(*n* = 149)或20 mg (*n* = 145) 为期52 wk的维持治疗, 评估RE患者维持治疗24 wk和52 wk后的食管黏膜复发率. 结果显示, 24 wk后10 mg和20 mg组的黏膜复发率分别为6.0%和4.1%; 52 wk后的黏膜复发率分别为9.4%和9.0%^[20]. 另一项临床研究比较了伏诺拉生10 mg、20 mg与兰索拉唑

表 2 伏诺拉生与兰索拉唑治疗反流性食管炎患者的黏膜愈合效果比较-随机对照临床试验总结

	Ashida ^[19]	Ashida ^[20]	Xiao ^[21]
国家	日本	日本	中国
发表年份	2015	2016	2020
研究设计	多中心、双盲、随机对照试验	多中心、双盲、随机对照试验	多中心、双盲、随机对照试验
纳入人数	294	404	468
伏诺拉生剂量及频次	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 154)	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 205)	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 238)
兰索拉唑剂量及频次	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 140)	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 199)	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 230)
患者在2、4、8wk的总体黏膜愈合率	伏诺拉生: 93.8%、94.4%、96.6% 兰索拉唑: 88.6%、93.2%、95.5%	伏诺拉生: 90.7%、96.6%、99.0% 兰索拉唑: 81.9%、92.5%、95.5%	伏诺拉生: 75.0%、85.3%、92.4% 兰索拉唑: 67.8%、83.5%、91.3%
LAO患者2、4、8wk的黏膜愈合率	伏诺拉生: 96.0%、100.0%、100.0% 兰索拉唑: 82.6%、87.0%、93.5%	伏诺拉生: 88.0%、96.0%、98.7% 兰索拉唑: 63.9%、80.6%、87.5%	伏诺拉生: 62.2%、73.3%、84.0% 兰索拉唑: 51.5%、67.2%、80.6%

15 mg维持治疗12 wk及24 wk RE患者的黏膜复发率; 结果显示, 伏诺拉生10 mg组12 wk及24 wk维持治疗的复发率分别为2.5%和5.1%, 显著低于兰索拉唑组的12.2%和16.8% ($P < 0.0001$); 伏诺拉生20 mg组12 wk及24 wk维持治疗的复发率分别为1.0%和2.0%, 显著低于兰索拉唑组的12.6%和16.8% ($P < 0.0001$)^[23]。

2.1.4 PPIs难治性RE: 伏诺拉生对于PPIs难治性RE患者也有一定疗效。一项随机、双盲、多中心研究评估了伏诺拉生20 mg和40 mg在PPIs难治性RE患者中的疗效^[24]; 结果表明, 伏诺拉生在24 h内可有效抑制胃酸分泌, 显著升高胃内pH 4 HTR, 使黏膜愈合率大于60.0%; 每日一次伏诺拉生20 mg或40 mg治疗2 wk后, 胃内24 h pH 4 HTR由基线的73.21%和69.97%分别提高到96.46%和100%; 治疗8 wk后, 黏膜愈合率达到75%。另外, 一项前瞻性研究显示^[25], PPIs难治性RE患者经每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后, 总体黏膜愈合率达87.5%; LAA级、B级、C级及D级的患者黏膜愈合率分别为100.0%、85.7%、90.9%及66.7%; GERD症状频率量表(FSSG)评分经伏诺拉生治疗后显著降低, 第1 d、第2 d、第3-5 d和第6-28 d时的FSSG评分由基线的中位值8分别降至3、2、1和0。

2.2 伏诺拉生在治疗非糜烂性食管炎的临床效果 大约50%的非糜烂性食管炎(nonerosive reflux disease, NERD)患者对PPIs的疗效不满意^[26]。目前的临床研究结果显示, 伏诺拉生可改善NERD患者的症状, 但仍未达到理想效果。

目前, 尚无临床试验直接比较伏诺拉生与PPIs在NERD治疗中的疗效。两项临床试验比较了伏诺拉生与安慰剂治疗NERD的效果。其中, 一项研究结果显示, 伏诺拉生10 mg和20 mg的无烧心天数比例与安慰剂相当, 平均烧心严重程度低于安慰剂^[27]。另一项研究结果显示, 尽管伏诺拉生10 mg比安慰剂有着更高的烧心累计改善率, 但无烧心天数比例并不优于安慰剂^[28]。此外, 两项回顾性研究证明了伏诺拉生可改善和缓解NERD患者的症状。一项研究发现, 每日一次伏诺拉生10 mg治疗4 wk后,

NERD患者的症状改善率和完全缓解率分别为83%和47%^[29]。另一项研究显示, 每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后, NERD患者烧心症状改善率和完全缓解率分别为66.7%和60.4%^[30]。

2.3 伏诺拉生按需治疗胃食管反流病 对于轻度RE患者(LA A/B级)以及NERD患者可采取按需治疗。一项前瞻性研究评估了伏诺拉生20 mg按需治疗轻度RE患者的疗效, 纳入了29例使用PPIs维持治疗至少1年的LA A/B级RE患者, 换用伏诺拉生按需治疗, 86.2% (25/29)的患者症状保持缓解。然而, 与PPIs维持治疗相比, 症状评分、患者治疗满意度均无显著差异^[31]。另一项前瞻性研究显示^[32], NERD患者使用标准剂量PPIs规律治疗至少1年后, 换用每日一次伏诺拉生20 mg按需治疗8 wk后, 患者的症状评分和满意度与使用PPIs时相当。

3 伏诺拉生治疗胃食管反流病的安全性

多项临床试验评估了伏诺拉生治疗GERD的短期(<52 wk)安全性; 结果均显示, 伏诺拉生耐受性良好, 与兰索拉唑的不良事件特征相似, 且严重不良反应事件发生率。伏诺拉生治疗期间发生的不良反应事件多数为轻度, 包括腹泻、便秘、鼻咽炎、上呼吸道感染、湿疹、高胃泌素血症、肝功能异常等^[19-21,23,27,28]。目前, 尚无伏诺拉生治疗GERD时引起艰难梭菌感染、骨质疏松、维生素B12缺乏、低镁血症的相关报道。一项纳入6项随机对照试验的荟萃分析对比了伏诺拉生与PPIs治疗GERD的安全性; 结果显示, 伏诺拉生和PPIs的安全性结果相似($RR = 1.08$; 95%CI: 0.96-1.22; $P = 0.20$)^[33]。

目前, 伏诺拉生的长期安全性研究正在进行中。一项研究评估了10 mg或20 mg伏诺拉生与15 mg或30 mg兰索拉唑对RE维持治疗5年的安全性^[34]; 中期结果显示^[15], 2年内两组的平均血清胃泌素水平都较基线水平有所升高, 伏诺拉生组(*n* = 115)的平均血清胃泌素水平由基线时的680 pg/mL升高到903 pg/mL, 兰索拉唑组(*n* = 60)由307

pg/mL升高到378 pg/mL; 伏诺拉生组的血清胃蛋白酶原 I 和 II 水平始终高于兰索拉唑组, 胃蛋白酶原 I / II 的比率相似; 根据组织学分析, 两组均有少数患者出现壁细胞、胃小凹和G细胞增生, 伏诺拉生组的增生比例始终大于兰索拉唑组. 与PPIs相似, 伏诺拉生导致胃泌素水平、胃蛋白酶原水平升高可能是其抑制酸分泌作用的生理反应所致. 伏诺拉生的安全性证据仍在收集, 有待更全面的数据公布.

4 总结

伏诺拉生因其特殊的药理学特性, 显示出了迅速、强大、持久的抑酸特点, 治疗GERD的效果不劣于PPIs, 且安全性良好, 为GERD患者抑酸治疗提供了新选择. 重度RE患者和PPIs难治性RE患者可能获益更多, 但需更多的高质量数据进一步验证.

5 参考文献

- 1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1055/s-2007-963633]
- 2 Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 5814 [PMID: 32242117 DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1]
- 3 Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2016; 168: 12-22 [PMID: 27514776 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.08.001]
- 4 Hunt RH, Scarpignato C. Potassium-Competitive Acid Blockers (P-CABs): Are They Finally Ready for Prime Time in Acid-Related Disease? *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e119 [PMID: 26513137 DOI: 10.1038/ctg.2015.39]
- 5 Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3415-3422 [PMID: 20397047 DOI: 10.1007/s10620-010-1209-2]
- 6 陈旻湖. 2020年中国胃食管反流病专家共识(2020). *中华消化杂志* 2020; 40: 649-663 [DOI: 10.3760/cma.j.cn331367-20200918.00558]
- 7 Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2006; 24: 11-46 [PMID: 16699262 DOI: 10.1159/000091298]
- 8 Otake K, Sakurai Y, Nishida H, Fukui H, Tagawa Y, Yamasaki H, Karashima M, Otsuka K, Inatomi N. Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate (TAK-438). *Adv Ther* 2016; 33: 1140-1157 [PMID: 27287852 DOI: 10.1007/s12325-016-0345-2]
- 9 Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]
- 10 Savarino E, Martinucci I, Furnari M, Romana C, Pellegatta G, Moscatelli A, Bodini G, Marabotto E, Savarino V, de Bortoli N, Blandizzi C. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 1333-1341 [PMID: 27428571 DOI: 10.1080/17425255.2016.1214714]
- 11 Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux

- disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756283X17745776 [PMID: 29383028 DOI: 10.1177/1756283X17745776]
- 12 Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Araki T, Shiramoto M. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 719-730 [PMID: 26193978 DOI: 10.1111/apt.13325]
- 13 Shin JM, Inatomi N, Munson K, Strugatsky D, Tokhtaeva E, Vagin O, Sachs G. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H,K-ATPase, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 412-420 [PMID: 21828261 DOI: 10.1124/jpet.111.185314]
- 14 Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, Yoneyama T, Ashida K, Ogama Y, Warrington S. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 636-648 [PMID: 25707624 DOI: 10.1111/apt.13121]
- 15 Abdel-Aziz Y, Metz DC, Howden CW. Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 794-809 [PMID: 33592125 DOI: 10.1111/apt.16295]
- 16 Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, Hibberd M, Jenkins R, Okamoto H, Yoneyama T, Jenkins H, Ashida K, Irie S, Täubel J. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising TAK-438 (Vonoprazan) Doses in Healthy Male Japanese/non-Japanese Subjects. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e94 [PMID: 26111126 DOI: 10.1038/ctg.2015.18]
- 17 Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A, Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair A; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 467-478 [PMID: 28591069 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000854]
- 18 Okanobu H, Kohno T, Mouri R, Hatsushika Y, Yamashita Y, Miyaki E, Fukuhara T, Okazaki A, Sakano A, Urabe A, Takaki S, Mori N, Tsuji K, Ochi H, Furukawa Y. Efficacy of vonoprazan 10 mg compared with 20 mg for the initial treatment in patients with erosive esophagitis: a randomized pilot study. *Esophagus* 2021; 18: 669-675 [PMID: 33221955 DOI: 10.1007/s10388-020-00798-7]
- 19 Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K, Chiba T. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 685-695 [PMID: 26201312 DOI: 10.1111/apt.13331]
- 20 Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 240-251 [PMID: 26559637 DOI: 10.1111/apt.13461]
- 21 Xiao Y, Zhang S, Dai N, Fei G, Goh KL, Chun HJ, Sheu BS, Chong CF, Funao N, Zhou W, Chen M. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut* 2020; 69: 224-230 [PMID: 31409606 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318365]
- 22 Oshima T, Arai E, Taki M, Kondo T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 140-146

- [PMID: 30589965 DOI: 10.1111/apt.15062]
- 23 Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Umegaki E. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1550-1561 [PMID: 29662293 DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1550]
 - 24 Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Ashida K. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 439-451 [PMID: 28567114 DOI: 10.1177/1756283x17705329]
 - 25 Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hanada Y, Hoshikawa Y, Kawagoe T, Sano H, Hoshihara Y, Nomura T, Iwakiri K. Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. *Digestion* 2017; 95: 156-161 [PMID: 28190016 DOI: 10.1159/000456072]
 - 26 Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309 [PMID: 19136523 DOI: 10.1136/gut.2007.145581]
 - 27 Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, Kudou K, Nishimura A, Miyagi T, Iwakiri K, Umegaki E, Ashida K. Evaluation of the Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2016; 81-82: 1-7 [PMID: 28119763 DOI: 10.1016/j.curtheres.2016.12.001]
 - 28 Kinoshita Y, Sakurai Y, Takabayashi N, Kudou K, Araki T, Miyagi T, Iwakiri K, Ashida K. Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients With Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00101 [PMID: 31770139 DOI: 10.14309/ctg.000000000000101]
 - 29 Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, Sakamoto H, Miura Y, Lefor AK, Yamamoto H. Vonoprazan treatment improves gastrointestinal symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33: 616-622 [PMID: 29132551 DOI: 10.1016/j.kjms.2017.07.004]
 - 30 Gotoh Y, Ishibashi E, Honda S, Nakaya T, Noguchi C, Kagawa K, Murakami K. Efficacy of vonoprazan for initial and maintenance therapy in reflux esophagitis, nonerosive esophagitis, and proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19520 [PMID: 32176102 DOI: 10.1097/md.00000000000019520]
 - 31 Umezawa M, Kawami N, Hoshino S, Hoshikawa Y, Koizumi E, Takenouchi N, Hanada Y, Kaise M, Iwakiri K. Efficacy of On-Demand Therapy Using 20-mg Vonoprazan for Mild Reflux Esophagitis. *Digestion* 2018; 97: 309-315 [PMID: 29514137 DOI: 10.1159/000485795]
 - 32 Hoshikawa Y, Kawami N, Hoshino S, Tanabe T, Umezawa M, Kaise M, Iwakiri K. Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for non-erosive reflux disease. *Esophagus* 2019; 16: 201-206 [PMID: 30600486 DOI: 10.1007/s10388-018-00654-9]
 - 33 Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, Lu Q, Kou F, Jiang H, Li J. Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 19-28 [PMID: 32095968 DOI: 10.1007/s10620-020-06141-5]
 - 34 Uemura N, Kinoshita Y, Haruma K, Yao T, Kushima R, Kanoo T. Rationale and design of the VISION study: a randomized, open-label study to evaluate the long-term safety of vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive esophagitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 51-56 [PMID: 29416369 DOI: 10.2147/ceg.S144149]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸, 浙江中医药大学附属第一医院 浙江省杭州市 310006

曹婕露, 硕士研究生在读, 主要从事消化系统疾病研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573761和No. 81976310.

作者贡献分布: 本综述由曹婕露、严峻彬和吴锦婷完成; 陈芝芸审核.

通讯作者: 陈芝芸, 研究员, 310018, 浙江省杭州市经济技术开发区9号大街9号, 浙江中医药大学附属第一医院第二中心实验室. zhiych123@163.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-07-29

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-11-08

Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease

Jie-Lu Cao, Jun-Bin Yan, Jin-Ting Wu, Zhi-Yun Chen

Jie-Lu Cao, Jun-Bin Yan, Jin-Ting Wu, Zhi-Yun Chen, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Command, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573761 and No. 81976310.

Corresponding author: Zhi-Yun Chen, Researcher, The Second Central Laboratory of the First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medicine University, No. 9 Ninth Street, Economic and Technological Development Zone, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China. zhiych123@163.com

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-07-29

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-11-08

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a growing health problem associated with metabolic syndrome.

Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) are highly specialized endothelial cells located between the blood and other liver cell types. They are composed of window pores, have high endocytosis, and play an important role in maintaining the overall liver homeostasis. Under pathological conditions, LSECs may be the key event of a variety of chronic liver diseases. In this review, we introduce the unique physiological structure and function of LSECs, summarize the main changes of LSECs in NAFLD (including sinohepatic capillarization, angiogenesis, vasoconstriction, proinflammatory effect, and fibrosis) and their pathogenesis, and discuss the influence of LSECs on the progression of NAFLD, with an aim to demonstrate the potential efficacy of LSECs targeted therapy for NAFLD.

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

Key Words: Liver sinusoidal endothelial cells; Nonalcoholic fatty liver disease

Citation: Cao JL, Yan JB, Wu JT, Chen ZY. Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1254-1260

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1254.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1254>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一个与代谢综合征相关的日益扩大的健康问题。肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)是位于血液与其他肝细胞类型之间高度专业化的内皮细胞,由窗孔组成,具有高内吞能力,并在维持肝脏整体稳态中发挥重要作用。病理条件下LSECs可能是多种慢性肝病的关键事件。本篇综述介绍了LSECs的独特生理结构和功能,重点总结了NAFLD中LSECs的主要变化(包括肝窦毛细血管化、血管生成、血管收缩、促炎和促纤维化)及其发生机制,还

涉及LSECs对NAFLD进展的影响,旨在说明LSECs靶向治疗对NAFLD具有潜在疗效。

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

关键词: 肝窦内皮细胞; 非酒精性脂肪性肝病

核心提要: 在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中,肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)最早最显著的形态学改变为毛细血管化。而与血管生成、炎症、纤维化相关的分子事件也出现于早期脂肪变性阶段。LSECs的结构功能改变又能导致NAFLD的进展与恶化。

文献来源: 曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸. 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1254-1260

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1254.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1254>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)和遗传易感性密切相关的,由代谢应激诱导的疾病,主要包括非酒精性肝脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)^[1]。约22%的NASH患者会进展至晚期纤维化^[2]。虽然生活方式的改变可以控制风险因素,但目前还没有可用于治疗NAFLD的特效药物疗法。

近年来NAFLD的发病机制已得到广泛研究,“多重打击”假说认为多种损伤共同作用于遗传易感性受试者可诱发NAFLD,其中首要的“打击”因素为肝细胞的胰岛素抵抗和脂肪毒性^[3]。有研究表明除了骨骼肌、脂肪组织和肝细胞外,膳食脂肪可诱导肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)的胰岛素抵抗^[4]。同时,氧化应激、脂肪毒性和肠道细菌内毒素等“打击”因素也能加重LSECs损害、促进NAFLD病理变化^[5]。因此,LSECs可能为NAFLD的发病机制中的一个重要环节。

肝脏由实质细胞和非实质细胞构成,在非实质细胞中,内皮细胞(endothelial cells, ECs)所占比例最大。小鼠肝脏中ECs约占所有标记细胞的22%,仅次于肝细胞^[6]。大多数ECs沿肝窦非连续性排列,这一部分被为LSECs。LSECs是肝星形细胞和肝细胞之间、肝脏脂肪组织与肠道血液之间高度专业化的内皮细胞^[7],生理状态下是维持肝脏稳态的守门人,而病理条件下在慢性肝病的发生

和发展中起关键作用^[8]。本篇综述简要介绍了稳态条件下LSECs独特的生理结构和生理功能,讨论了NAFLD进展的主要阶段中LSECs的病理变化(包括毛细血管化、血管生成、血管收缩、促炎和促纤维化)及其影响因素,还涉及以上结构功能改变如何推动疾病的恶化,总结了相关的信号通路,提出了LSECs靶向治疗的可行性。

1 LSECs的生理结构和功能

LSECs在结构上具有多方面的独特性,LSECs形成肝窦壁,通过特殊的细胞间连接紧密连结,内含大量跨膜的直径约为50-150 nm的窗孔^[9]。窗孔在其生命周期内能不断改变其位置和直径,甚至通过开合来调控细胞内外物质和信息的交换^[10]。肌动蛋白、纤连蛋白、肌球蛋白和钙调蛋白组成LSECs的细胞骨架,在窗孔的动态改变中起着重要作用。细胞松弛素B、细胞松弛素D可促进肌动蛋白解聚^[9,11]。LSECs表面覆盖着多种清除受体,以识别内部和外部危险相关的分子,细胞质中含有具有摄取功能的囊泡和细胞器,运输和降解内吞的物质。

这种独特的结构使得LSECs具有高渗透性和强内吞能力,在正常肝脏中,LSECs可以充当血浆蛋白、脂蛋白、代谢物、小乳糜微粒残余物、病毒颗粒和其他直径小于窗孔的纳米颗粒的选择性屏障^[12]。LSECs通过选择性渗透、内吞这两种方式调节脂质转移^[13],在血液与肝实质的脂质交换、乃至全身脂质体内平衡中起着至关重要的作用。LSECs还是控制白细胞进入肝实质的屏障,发挥抗炎的作用^[14]。

LSECs通过旁分泌作用协调肝再生和抑制炎症、纤维化。在部分肝切除的小鼠中,LSECs通过释放血管分泌因子Wnt2和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)诱导肝血管新生,从而促进肝细胞增殖与肝再生^[15]。LSECs能维持肝脏稳态,保持肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)和库普弗细胞(kupffer cells, KCs)的静止状态^[16]。此外,LSECs的旁分泌作用也体现在释放包含特定信号分子的“微囊泡”和外泌体,目前对这两种结构的认识尚在初始阶段,已有研究证明成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)信号对“信号囊泡”的释放具有重要意义^[17]。

LSECs也是一种重要的机械传感器^[18],能够响应增加的血流剪应力产生血管扩张剂,以减轻血压的增加,此过程由内皮特异性转录因子KLF2介导^[19]。最近还发现血管灌注和血管壁的机械拉伸会激活LSECs中的β1整合素和血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)信号轴,诱导HGF表达,触发肝细胞的增殖^[20]。

2 LSECs参与NAFLD的发生发展

在稳态条件下, LSECs表现出强内吞能力、抗炎和抗纤维化的表型, 它们还调节血管生成和再生, 并且根据环境机械力的变化调节血管舒张^[8]. 一些研究表明, 在NAFLD早期阶段, LSECs具有很强的适应性, 能发挥一定的抗炎作用. Kus等^[21]发现, 在高脂饮食诱导的NAFLD小鼠模型中, LSECs的窗孔直径增加, 但数量得以保留; 抗炎性前列腺素的激活释放、炎症负调节因子MCP1基因过度表达可能抵消炎症的发生, 连同LSECs对生物能增减的适应性, 可能会在减缓NAFLD进程, 但不排除在细胞分离过程中窗孔数目改变的可能性. 短时间(16 h)暴露于游离脂肪酸的人类和小鼠LSECs, 通过MAPK依赖途径下调参与单核细胞和巨噬细胞招募的促炎趋化因子^[22]. 尽管如此, 更多的研究表明, 在遭受持续性肝损伤后, LSECs会迅速改变其结构和功能, 从而损害肝脏的再生反应.

2.1 肝窦毛细血管化 在损伤刺激下, LSECs最早最显著的形态学改变被认为是肝窦毛细血管化, 其特征是窗孔的缺失并伴随基底膜基质在LSECs的管腔表面异常沉积^[21]. Miyao等^[23]证明毛细血管化可能普遍发生于肝单纯脂肪变性到NASH早期阶段的过程中, 并逐渐恶化至NASH晚期. 毛细血管化的影响因素尚未完全确定, 可能与饮食中能量多少^[24]和营养物质的分布^[25]有关. 后者影响体内肠道菌群和游离脂肪酸的变化, 与LSECs开窗的孔隙率之间存在联系^[25]. 由细胞外基质和间质胶原在Disse空间中沉积而形成的基底膜也有助于窗孔的丢失和关闭, 从而阻碍了新陈代谢的交换并加重了肝细胞缺氧, 这是HSCs激活和纤维化的有力触发^[16].

毛细血管化的确切机制尚未完全阐明, 但已确定了几种途径. HSCs和肝细胞分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过NO依赖和非依赖机制维持LSECs开窗^[26], 这是可能最为人知的机制. 参与调控毛细血管化的信号通路还包括Notch信号通路^[27]、Hedgehog (Hh)信号通路^[28-30], 前者通过调节eNOS/sGC和DLL4过表达等促进毛细血管化, 后者通过调节肝X受体和BMP9等参与毛细血管化^[16].

另一方面, 毛细血管化的LSECs显示出其内吞能力的显著下降, 影响肝脏对各种脂蛋白的摄取^[28], 导致高脂蛋白血症并加重肝脏脂肪变性^[31]. 质膜囊泡相关蛋白是内皮窗孔形成所需的内皮特异性整合膜糖蛋白, 其减少能导致LSECs通透性的降低, 缺乏质膜囊泡相关蛋白的小鼠中LSECs窗孔数目的显著减少, 从而引发广泛的肝脂肪变性^[31]. 毛细血管化的LSECs不仅改变其结构, 而且改变其自分泌和旁分泌活性, 打破其产生血管扩张剂和血管收缩剂的平衡, 使之向血管收缩剂的方向转移,

降低NO的生成及其生物利用度^[32].

2.2 内皮功能障碍 内皮功能障碍是所有血管床都存在的一种病理状态, 最初被定义为血管对特定刺激的舒张功能受损^[33]. 在肝损伤过程中, LSECs产生的血管扩张剂(如NO、环氧合酶等)减少、血管收缩剂(如内皮素1、血栓素A2等)增加^[16]. 由于NO可能是调节肝脏血管张力的最重要的血管扩张剂, 因此LSECs内皮功能障碍主要表现为内皮一氧化氮合酶(endothelial NO synthase, eNOS)活性降低^[34], 继而发生与血管阻力增加相关的脂肪变性. Francque等^[35]报告了大鼠模型中患有严重NAFLD的大鼠门静脉压力显著升高, 而门静脉压力的增加与严重脂肪变性的发展相一致. 而在肝硬化的情况下, 除了eNOS活性降低以外, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的增加能促使超氧化物与NO反应, 形成一种强有力的促纤维化剂-过氧亚硝酸盐, 进一步降低NO的利用率^[36].

内皮功能障碍发生在NAFLD脂肪变性的早期阶段, 并在晚期肝硬化中持续存在^[34,37,38]. 研究人员观察到喂养高脂饮食6 kw的小鼠肝脏显示出与炎症或纤维化无关的肝血管阻力增加、NO活性降低和氧化应激增加, 这些变化是在没有炎症和纤维化的情况下出现的^[38]. 肝硬化的大鼠肝脏表现出内皮功能障碍, 表现为对乙酰胆碱的舒张度明显低于对照组肝脏^[39].

LSECs功能的破坏可能在肝脏病理生理中起着重要作用. 在NAFLD中, 内皮功能障碍能导致肝脂肪变性和肝纤维化. 实验证明NO缺失导致肝脏大量脂肪沉积^[40]、促进HSCs向促纤维化表型的激活^[41]. 其机理可能与NO通过亚硝基化调节蛋白质功能和信号传导, 抑制脂肪酸生成和脂肪酸有效 β 氧化等有关^[42]. NO的减少也可能在肝纤维化进程中发挥作用, NO已被证明可以维持HSCs的静止状态, 减少HSCs暴露于NO的时间可促进其激活^[41]. 向共培养的LSECs和HSCs中加入eNOS抑制剂L-NAME也能抑制LSECs维持HSCs静止的能力^[43].

在药物的治疗上, 一种肝选择性NO供体, V-PYRRO/NO能改善NAFLD小鼠模型的肝脂肪变性和餐后葡萄糖耐量^[44]. 他汀类药物降低门静脉压力的有益效果已经在肝硬化患者中得到证实^[45], 其潜在分子机制可能与上调肝内皮KLF2衍生的转录程序提供血管保护有关, 如诱导eNOS和血栓调节素生成.

2.3 血管生成 血管生成, 是指从先前存在的血管床形成新生血管的过程^[46], 毛细血管化与慢性炎症一起促进血管生成, 窗孔的丧失致使缺氧的出现, 诱导缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF)积累, 从而刺激周围细胞产生血管生成因子, 启动新血管形成^[46-48]. 在对氧化应激的反应中, LSECs本身也可以通过直接分泌VEGF、

TNF- α 、血管生成素2(angiotensin-2, Ang-2)和各种类型的Wnt配体及Frizzled(Fz)家族受体来促进血管生成^[16]。

与血管生成相关的分子事件始于简单脂肪变性,但实质性的血管生成开始于在NASH阶段^[7]。肝脏单纯脂肪变性患者和经活检证实的NASH患者的血清Ang-2水平高于健康人^[49]。在NASH动物模型中,不仅VEGF和CD105的表达增加,还能观察到肝脏正常血管系统被破坏^[50]。

血管生成的触发因素包括脂质堆积、脂肪毒性、炎症、组织缺氧等^[50]。血管生成是多种促血管生成介质和效应细胞相互作用的结果,涉及许多信号通路,例如VEGF和VEGF受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), Ang2和Tie2受体等。VEGF可刺激内皮细胞增殖并诱导升高微血管通透性,从肝脂肪变性到NASH的过渡过程中VEGF水平上升,而抗血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)治疗可阻断VEGF,改善肝脏血管系统^[50]。而贝伐单抗是一种适合作为血管生成直接抑制剂的治疗候选药物,其抗血管生成的功效归因于其结合VEGF-A的能力^[51]。血管生成素(主要是ANG1和ANG2)通过Tie受体传导信号来调节正常的血管生成,在炎症介质的环境中,ANG2成为主要的血管生成信号,抑制Tie2发出维持血管稳态的ANG1信号,促进新生血管生成,形成异常的血管系统^[52]。在药物治疗上,使用L1-10能抑制ANG2信号通路,从而降低血管密度,使微血管网络部分正常化^[49]。

2.4 促炎功能 虽然在NAFLD的初始阶段LSECs发挥了抗炎作用,但随着NAFLD的发展,LSECs逐渐获得促炎表型和促炎功能。在有损伤刺激的情况下,LSECs分泌大量的细胞因子和趋化因子(如TNF- α , IL-6, IL-1和CCL2)激活KCs^[16]。KCs在肝窦毛细血管化后被激活,进而推动慢性肝损伤的发展^[21]。在简单脂肪变性阶段,就能发现参与KCs激活的炎症细胞因子、趋化因子(如TNF- α 、IL-6和MCP-1)上调^[21]。损伤的肝细胞和炎症细胞释放炎症介质,能够进一步激活LSECs炎症介质,使炎症反应持续^[53]。LSECs逐渐失去其生理屏障能力,上调细胞粘附分子ICAM-1、VCAM-1和VAP-1,招募白细胞,导致循环白细胞进入肝实质。经过以上过程,LSECs从耐受性介质转化为强大的免疫刺激剂,成为肝内炎症的重要组成部分^[16]。

在减轻肝脏炎症的治疗上,研究发现使用抗VLA-4抗体抑制VCAM-1配体VLA-4对单核细胞的作用,可抑制单核细胞在肥胖小鼠的LSECs间的粘附和跨内皮迁移^[54]。

2.5 促纤维化功能 肝纤维化是肝实质中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积的结果,由肝细胞损伤和炎症引起和HSCs激活介导。如前所述,LSECs毛细

血管化、内皮功能障碍会促进纤维化的发展。质膜囊泡相关蛋白缺失的小鼠显示出LSECs窗孔数量的明显减少,接着会自发发展为窦周肝纤维化^[31]。将LSECs和HSCs共同培养的实验证明健康的LSECs具有保持HSCs静止的能力,而在培养环境中加入eNOS抑制剂可阻断该能力^[41]。血管生成也与纤维化联系密切。敲除血管生成抑制剂脯氨酰羟化酶-2(prolyl hydroxylase-2, PHD2)基因可导致肝纤维化^[55]。另一方面,阻断血管生成对纤维化消退的作用尚存在争议。替米沙坦等血管紧张素II 1型受体阻滞剂(angiotensin II type 1 receptor blockers, ARBs)已被证明可通过抑制血管生成减轻NASH中的肝纤维化^[56]。在体内对整合素 $\text{Av}\beta 3$ 的特异性抑制可减少血管生成,却会使肝纤维化恶化。因此血管生成和肝纤维化之间的关系还需要进一步探讨。

肝损伤后,LSECs获得亲纤维化表型,直接分泌ECM参与纤维化,分泌促纤维化分子间接调节肝微环境。它们的直接作用是在持续损伤后响应TGF- $\beta 1$ 而合成层粘连蛋白和胶原蛋白^[57]。内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT),即内皮细胞转化为肌成纤维细胞并促进细胞外基质沉积,可能是NASH纤维化的一个研究领域。已有研究描述了酒精或丙型肝炎病毒相关肝硬化患者以及四氯化碳治疗的小鼠的内皮细胞向间充质转化^[58],但对NAFLD中这方面的研究尚有空缺,值得进一步探索。

LSECs主要通过改变血管扩张剂/血管收缩分子的平衡来调节HSCs的活化。在肝脏简单脂肪变性阶段,参与HSCs激活和影响纤维化的因子(如 α SMA, TIMP1, IL-1 β)以及VEGFR-2的mRNA表达增加^[21]。在NASH中LSECs过表达的VAP1也直接参与HSCs的活化^[59]。在喂食蛋氨酸和胆碱缺乏饮食或高脂肪饮食的小鼠中,抑制VAP1可减轻肝纤维化^[59]。外泌体是将特定内容物递送至靶细胞来促进细胞间通讯的细胞外囊泡。研究表明,来自功能失调的LSECs的外泌体调节HSCs的激活和迁移,有利于纤维生成^[60]。需要进一步的研究来真正理解外泌体和其在纤维化过程中的作用。

3 结论

生理状态下,LSECs是维持肝脏稳态的守门人,富有可开合的窗孔为其独特的结构特征,在功能上LSECs主要表现为强内吞作用和促血管舒张、抗炎和抗纤维化作用,并能通过旁分泌作用协调肝再生。在NAFLD中,LSECs会迅速对损伤做出反应,最早最显著的形态学改变为毛细血管瘤化。内皮功能障碍发生于脂肪变性的早期阶段,并在晚期肝硬化持续存在。在NASH阶段,LSECs有助于肝血管生成、炎症、纤维化,事实上,与以上现象相关

的分子事件也出现于早期脂肪变性阶段. 这些现象又相互关联, 如血管生成与纤维化关系密切, 但具体机制还需要进一步探讨. 反过来LSECs的病理变化又能推动NAFLD的进展与恶化. 目前已有多种治疗策略针对治疗功能失调的LSECs, 比如通过抑制Notch或Hh恢复开窗, 通过抗ANG-2、中和VEGF-A或抗VEGFR2抑制血管生成, 通过阻断VLA-4恢复抗炎能力等, 需要进一步明确LSECs功能变化的机制, 为LSECs成为治疗NAFLD新靶点提供依据, 并为肝脏疾病的临床诊断和治疗提供新的方向.

4 参考文献

- 1 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). 实用肝脏病杂志 2018; 21: 177-186 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]
- 2 Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, Shiffman ML, Aguilar Schall R, Jia C, McColgan B, Djedjos CS, McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Younossi Z, Muir AJ, Afdhal NH, Bosch J, Goodman Z. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology* 2019; 70: 1913-1927 [PMID: 30993748 DOI: 10.1002/hep.30664]
- 3 Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]
- 4 Pasarín M, Abroades JG, Rodríguez-Vilarrupla A, La Mura V, García-Pagán JC, Bosch J. Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD. *J Hepatol* 2011; 55: 1095-1102 [PMID: 21356259 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.053]
- 5 Maslak E, Gregorius A, Chlopicki S. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 689-694 [PMID: 26321269 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
- 6 Baratta JL, Ngo A, Lopez B, Kasabwalla N, Longmuir KJ, Robertson RT. Cellular organization of normal mouse liver: a histological, quantitative immunocytochemical, and fine structural analysis. *Histochem Cell Biol* 2009; 131: 713-726 [PMID: 19255771 DOI: 10.1007/s00418-009-0577-1]
- 7 Hammoutene A, Rautou PE. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 1278-1291 [PMID: 30797053 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.012]
- 8 Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol* 2017; 66: 212-227 [PMID: 27423426 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.009]
- 9 Zapotoczny B, Szafranska K, Kus E, Braet F, Wisse E, Chlopicki S, Szymonski M. Tracking Fenestrae Dynamics in Live Murine Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Hepatology* 2019; 69: 876-888 [PMID: 30137644 DOI: 10.1002/hep.30232]
- 10 Sun X, Harris EN. New aspects of hepatic endothelial cells in physiology and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020; 318: C1200-C1213 [PMID: 32374676 DOI: 10.1152/ajpcell.00062.2020]
- 11 Di Martino J, Mascalchi P, Legros P, Lacomme S, Gontier E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Moreau V, Saltel F. Actin Depolymerization in Dedifferentiated Liver Sinusoidal Endothelial Cells Promotes Fenestrae Re-Formation. *Hepatol Commun* 2019; 3: 213-219 [PMID: 30766959 DOI: 10.1002/hep4.1301]
- 12 Géraud C, Evdokimov K, Straub BK, Peitsch WK, Demory A, Dörflinger Y, Schledzewski K, Schmieder A, Schemmer P, Augustin HG, Schirmacher P, Goerdts S. Unique cell type-specific junctional complexes in vascular endothelium of human and rat liver sinusoids. *PLoS One* 2012; 7: e34206 [PMID: 22509281 DOI: 10.1371/journal.pone.0034206]
- 13 Van Berkel TJ, De Rijke YB, Kruijff JK. Different fate in vivo of oxidatively modified low density lipoprotein and acetylated low density lipoprotein in rats. Recognition by various scavenger receptors on Kupffer and endothelial liver cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 2282-2289 [PMID: 1989982]
- 14 Carambia A, Freund B, Schwinge D, Heine M, Laschtowitz A, Huber S, Wraith DC, Korn T, Schramm C, Lohse AW, Heeren J, Herkel J. TGF- β -dependent induction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs by liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 2014; 61: 594-599 [PMID: 24798620 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.027]
- 15 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, Mittal V, Kobayashi H, Shido K, Lyden D, Sato TN, Rabbany SY, Rafii S. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature* 2010; 468: 310-315 [PMID: 21068842 DOI: 10.1038/nature09493]
- 16 Lafoz E, Ruat M, Anton A, Oncins A, Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32290100 DOI: 10.3390/cells9040929]
- 17 Zou L, Cao S, Kang N, Huebert RC, Shah VH. Fibronectin induces endothelial cell migration through β 1 integrin and Src-dependent phosphorylation of fibroblast growth factor receptor-1 at tyrosines 653/654 and 766. *J Biol Chem* 2012; 287: 7190-7202 [PMID: 22247553 DOI: 10.1074/jbc.M111.304972]
- 18 Rabbany SY, Rafii S. Blood flow forces liver growth. *Nature* 2018; 562: 42-43 [PMID: 30275551 DOI: 10.1038/d41586-018-06741-2]
- 19 Gracia-Sancho J, Russo L, García-Calderó H, García-Pagán JC, García-Cardena G, Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. *Gut* 2011; 60: 517-524 [PMID: 21112949 DOI: 10.1136/gut.2010.220913]
- 20 Lorenz L, Axnick J, Buschmann T, Henning C, Urner S, Fang S, Nurmi H, Eichhorst N, Holtmeier R, Bódis K, Hwang JH, Müssig K, Eberhard D, Stypmann J, Kuss O, Roden M, Alitalo K, Häussinger D, Lammert E. Mechanosensing by β 1 integrin induces angiocrine signals for liver growth and survival. *Nature* 2018; 562: 128-132 [PMID: 30258227 DOI: 10.1038/s41586-018-0522-3]
- 21 Kus E, Kaczara P, Czyzyska-Cichon I, Szafranska K, Zapotoczny B, Kij A, Sowinska A, Kotlinowski J, Mateuszuk L, Czarnowska E, Szymonski M, Chlopicki S. LSEC Fenestrae Are Preserved Despite Pro-inflammatory Phenotype of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Mice on High Fat Diet. *Front Physiol* 2019; 10: 6 [PMID: 30809151 DOI: 10.3389/fphys.2019.00006]
- 22 McMahan RH, Porsche CE, Edwards MG, Rosen HR. Free Fatty Acids Differentially Downregulate Chemokines in Liver Sinusoidal Endothelial Cells: Insights into Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0159217 [PMID: 27454769 DOI: 10.1371/journal.pone.0159217]
- 23 Miyao M, Kotani H, Ishida T, Kawai C, Manabe S, Abiru H, Tamaki K. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab Invest* 2015; 95: 1130-1144 [PMID: 26214582 DOI: 10.1038/labinvest.2015.95]
- 24 O'Reilly JN, Cogger VC, Fraser R, Le Couteur DG. The effect of feeding and fasting on fenestrations in the liver sinusoidal endothelial cell. *Pathology* 2010; 42: 255-258 [PMID: 20350219 DOI: 10.3109/00313021003636469]
- 25 Cogger VC, Mohamad M, Solon-Biet SM, Senior AM, Warren A, O'Reilly JN, Tung BT, Svistounov D, McMahan AC, Fraser R, Raubenheimer D, Holmes AJ, Simpson SJ, Le Couteur DG. Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1064-H1070

- [PMID: 26921440 DOI: 10.1152/ajpheart.00949.2015]
- 26 Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, Atkinson RD, Kanel GC, Gaarde WA, Deleve LD. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2012; 142: 918-927.e6 [PMID: 22178212 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.017]
 - 27 Chen L, Gu T, Li B, Li F, Ma Z, Zhang Q, Cai X, Lu L. Delta-like ligand 4/DLL4 regulates the capillarization of liver sinusoidal endothelial cell and liver fibrogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866: 1663-1675 [PMID: 31233801 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.011]
 - 28 Desroches-Castan A, Tillet E, Ricard N, Ouarné M, Mallet C, Belmudes L, Couté Y, Boillot O, Scoazec JY, Bailly S, Feige JJ. Bone Morphogenetic Protein 9 Is a Paracrine Factor Controlling Liver Sinusoidal Endothelial Cell Fenestration and Protecting Against Hepatic Fibrosis. *Hepatology* 2019; 70: 1392-1408 [PMID: 30964206 DOI: 10.1002/hep.30655]
 - 29 Matz-Soja M, Gebhardt R. The many faces of Hedgehog signalling in the liver: recent progress reveals striking cellular diversity and the importance of microenvironments. *J Hepatol* 2014; 61: 1449-1450 [PMID: 25152210 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.041]
 - 30 Xing Y, Zhao T, Gao X, Wu Y. Liver X receptor α is essential for the capillarization of liver sinusoidal endothelial cells in liver injury. *Sci Rep* 2016; 6: 21309 [PMID: 26887957 DOI: 10.1038/srep21309]
 - 31 Herrnberger L, Hennig R, Kremer W, Hellerbrand C, Goepferich A, Kalbitzer HR, Tamm ER. Formation of fenestrae in murine liver sinusoids depends on plasmalemma vesicle-associated protein and is required for lipoprotein passage. *PLoS One* 2014; 9: e115005 [PMID: 25541982 DOI: 10.1371/journal.pone.0115005]
 - 32 Rosado E, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Monclús M, Bosch J, García-Pagán JC. Interaction between NO and COX pathways modulating hepatic endothelial cells from control and cirrhotic rats. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 2461-2470 [PMID: 22436078 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01563.x]
 - 33 Sacerdoti D, Pesce P, Di Pascoli M, Brocco S, Cecchetto L, Bolognesi M. Arachidonic acid metabolites and endothelial dysfunction of portal hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 120: 80-90 [PMID: 26072731 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2015.05.008]
 - 34 García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 458-461 [PMID: 22504334 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.007]
 - 35 Francque S, Wamutu S, Chatterjee S, Van Marck E, Herman A, Ramon A, Jung A, Vermeulen W, De Winter B, Pelckmans P, Michielsen P. Non-alcoholic steatohepatitis induces non-fibrosis-related portal hypertension associated with splanchnic vasodilation and signs of a hyperdynamic circulation in vitro and in vivo in a rat model. *Liver Int* 2010; 30: 365-375 [PMID: 19840249 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02136.x]
 - 36 Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Fernández M, Bosch J, García-Pagán JC. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology* 2008; 47: 1248-1256 [PMID: 18273863 DOI: 10.1002/hep.22166]
 - 37 Pasarín M, La Mura V, Gracia-Sancho J, García-Calderó H, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Pagán JC, Bosch J, Abraldes JG. Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a model of NAFLD. *PLoS One* 2012; 7: e32785 [PMID: 22509248 DOI: 10.1371/journal.pone.0032785]
 - 38 Gonzalez-Paredes FJ, Hernández Mesa G, Morales Arraez D, Marcelino Reyes R, Abrante B, Diaz-Flores F, Salido E, Quintero E, Hernández-Guerra M. Contribution of Cyclooxygenase End Products and Oxidative Stress to Intrahepatic Endothelial Dysfunction in Early Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0156650 [PMID: 27227672 DOI: 10.1371/journal.pone.0156650]
 - 39 Graupera M, García-Pagán JC, Parés M, Abraldes JG, Roselló J, Bosch J, Rodés J. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2003; 39: 515-521 [PMID: 12971960 DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00347-7]
 - 40 Schild L, Dombrowski F, Lendeckel U, Schulz C, Gardemann A, Keilhoff G. Impairment of endothelial nitric oxide synthase causes abnormal fat and glycogen deposition in liver. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 180-187 [PMID: 18206129 DOI: 10.1016/j.bbadis.2007.12.007]
 - 41 Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology* 2008; 48: 920-930 [PMID: 18613151 DOI: 10.1002/hep.22351]
 - 42 Doulias PT, Tenopoulou M, Greene JL, Raju K, Ischiropoulos H. Nitric oxide regulates mitochondrial fatty acid metabolism through reversible protein S-nitrosylation. *Sci Signal* 2013; 6: rs1 [PMID: 23281369 DOI: 10.1126/scisignal.2003252]
 - 43 Marrone G, Russo L, Rosado E, Hide D, García-Cardena G, García-Pagán JC, Bosch J, Gracia-Sancho J. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *J Hepatol* 2013; 58: 98-103 [PMID: 22989565 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.026]
 - 44 Maslak E, Zabielski P, Kochan K, Kus K, Jaształ A, Sitek B, Proniewski B, Wojcik T, Gula K, Kij A, Walczak M, Baranska M, Chabowski A, Holland RJ, Saavedra JE, Keefer LK, Chlopicki S. The liver-selective NO donor, V-PYRRO/NO, protects against liver steatosis and improves postprandial glucose tolerance in mice fed high fat diet. *Biochem Pharmacol* 2015; 93: 389-400 [PMID: 25534988 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.12.004]
 - 45 Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651-1658 [PMID: 19208350 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.043]
 - 46 Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473: 298-307 [PMID: 21593862 DOI: 10.1038/nature10144]
 - 47 Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int* 2011; 31: 146-162 [PMID: 21073649 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x]
 - 48 Ehling J, Bartneck M, Wei X, Gremse F, Fech V, Möckel D, Baeck C, Hittatiya K, Eulberg D, Luedde T, Kiessling F, Trautwein C, Lammers T, Tacke F. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis. *Gut* 2014; 63: 1960-1971 [PMID: 24561613 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306294]
 - 49 Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A, Raevens S, Van Campenhout S, Vandierendonck A, Neyt S, Vandeghinste B, Vanhove C, Debbaut C, Verhelst X, Van Dorpe J, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Lapauw B, Van Vlierberghe H, Geerts A, Devisscher L. Angiopoietin-2 Promotes Pathological Angiogenesis and Is a Therapeutic Target in Murine Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; 69: 1087-1104 [PMID: 30259536 DOI: 10.1002/hep.30294]
 - 50 Coulon S, Legry V, Heindryckx F, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Olievier K, Libbrecht L, Carmeliet P, Jonckx B, Stassen JM, Van Vlierberghe H, Leclercq I, Colle I, Geerts A. Role of vascular endothelial growth factor in the pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis in two rodent models. *Hepatology* 2013; 57: 1793-1805 [PMID: 23299577 DOI: 10.1002/hep.26219]
 - 51 Huang Y, Feng H, Kan T, Huang B, Zhang M, Li Y, Shi C, Wu M, Luo Y, Yang J, Xu F. Bevacizumab attenuates hepatic fibrosis in rats by inhibiting activation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2013; 8: e73492 [PMID: 24023685 DOI: 10.1371/journal.pone.0073492]

- 52 Korhonen EA, Lampinen A, Giri H, Anisimov A, Kim M, Allen B, Fang S, D'Amico G, Sipilä TJ, Lohela M, Strandin T, Vaheri A, Ylä-Herttua S, Koh GY, McDonald DM, Alitalo K, Saharinen P. Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J Clin Invest* 2016; 126: 3495-3510 [PMID: 27548530 DOI: 10.1172/jci84923]
- 53 Ford AJ, Jain G, Rajagopalan P. Designing a fibrotic microenvironment to investigate changes in human liver sinusoidal endothelial cell function. *Acta Biomater* 2015; 24: 220-227 [PMID: 26117313 DOI: 10.1016/j.actbio.2015.06.028]
- 54 Miyachi Y, Tsuchiya K, Komiya C, Shiba K, Shimazu N, Yamaguchi S, Deushi M, Osaka M, Inoue K, Sato Y, Matsumoto S, Kikuta J, Wake K, Yoshida M, Ishii M, Ogawa Y. Roles for Cell-Cell Adhesion and Contact in Obesity-Induced Hepatic Myeloid Cell Accumulation and Glucose Intolerance. *Cell Rep* 2017; 18: 2766-2779 [PMID: 28297678 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.039]
- 55 Zhou LY, Zeng H, Wang S, Chen JX. Regulatory Role of Endothelial PHD2 in the Hepatic Steatosis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 1003-1011 [PMID: 30036883 DOI: 10.1159/000491968]
- 56 Tamaki Y, Nakade Y, Yamauchi T, Makino Y, Yokohama S, Okada M, Aso K, Kanamori H, Ohashi T, Sato K, Nakao H, Haneda M, Yoneda M. Angiotensin II type 1 receptor antagonist prevents hepatic carcinoma in rats with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 491-503 [PMID: 22886508 DOI: 10.1007/s00535-012-0651-7]
- 57 Neubauer K, Krüger M, Quondamatteo F, Knittel T, Saile B, Ramadori G. Transforming growth factor-beta1 stimulates the synthesis of basement membrane proteins laminin, collagen type IV and entactin in rat liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 1999; 31: 692-702 [PMID: 10551394 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80350-X]
- 58 Ribera J, Pauta M, Melgar-Lesmes P, Córdoba B, Bosch A, Calvo M, Rodrigo-Torres D, Sancho-Bru P, Mira A, Jiménez W, Morales-Ruiz M. A small population of liver endothelial cells undergoes endothelial-to-mesenchymal transition in response to chronic liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 313: G492-G504 [PMID: 28798084 DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2016]
- 59 Weston CJ, Shepherd EL, Claridge LC, Rantakari P, Curbishley SM, Tomlinson JW, Hubscher SG, Reynolds GM, Aalto K, Anstee QM, Jalkanen S, Salmi M, Smith DJ, Day CP, Adams DH. Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2015; 125: 501-520 [PMID: 25562318 DOI: 10.1172/jci73722]
- 60 Wang R, Ding Q, Yaqoob U, de Assuncao TM, Verma VK, Hirsova P, Cao S, Mukhopadhyay D, Huebert RC, Shah VH. Exosome Adherence and Internalization by Hepatic Stellate Cells Triggers Sphingosine 1-Phosphate-dependent Migration. *J Biol Chem* 2015; 290: 30684-30696 [PMID: 26534962 DOI: 10.1074/jbc.M115.671735]

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、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、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者提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

含 ω -3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响

董晶, 王志宇, 裘奇松

董晶, 王志宇, 裘奇松, 浙江省宁波市第一医院急诊内科 浙江省宁波市 315010

董晶, 主治医师, 主要从事危急重症研究。

作者贡献分布: 董晶负责文章立题设计, 文章撰写; 裘奇松负责资料收集; 王志宇负责文章润色。

通讯作者: 董晶, 主治医师, 315010, 浙江省宁波市柳汀街59号, 宁波市第一医院. yi88476371@163.com

收稿日期: 2021-04-14

修回日期: 2021-05-20

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-11-08

Effect of ω -3PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries

Jing Dong, Zhi-Yu Wang, Qi-Song Qiu

Jing Dong, Zhi-Yu Wang, Qi-Song Qiu, Department of Emergency Medicine, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jing Dong, Attending Physician, Ningbo First Hospital, No. 59 Liuting Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. yi88476371@163.com

Received: 2021-04-14

Revised: 2021-05-20

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-11-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with severe multiple injuries are in a high metabolic state and are prone to malnutrition. Early enteral nutrition

is particularly important. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA) can provide energy for the body, possibly by regulating the immune status, energy metabolism, and blood sugar levels of patients with severe multiple injuries to improve the clinical outcome.

AIM

To investigate the effect of ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuations, immune status, and clinical outcomes in patients with severe multiple injuries.

METHODS

Eighty-two patients with severe multiple injuries treated at our hospital from February 2019 to February 2021 were randomly and equally divided into a study group and a control group. The control group was given conventional early enteral nutrition and the study group was given ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition for 7 d. Serum nutritional indexes [prealbumin (PA), albumin (ALB), and total protein (TP)] and inflammatory indexes [C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), and tumor necrosis factor (TNF- α)], immune indexes [immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin A (IGA), immunoglobulin G (IgG), CD4⁺/CD8⁺], fasting blood glucose (FPG), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), and energy and protein intake were compared between the two groups 5 and 7 d after treatment, and clinical outcomes were recorded.

RESULTS

Serum levels of PA, ALB, and TP in the study group were significantly higher than those in the control group after 5 and 7 d of treatment ($P < 0.05$). Serum CRP, WBC, and TNF- α levels of the study group were significantly lower than those of the control group after 5 and 7 d of treatment, and serum IgM, IgA, IgG, and CD4⁺/CD8⁺ levels were

significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The FPG and MAGE levels of the study group were significantly lower than those of the control group after 5 and 7 d of treatment, and the energy and protein intakes were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of MOF and SIRS in the study group were lower than those in the control group, and the total hospital stay was shorter than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition can reduce the inflammatory response, increase energy and protein intake, improve the immune status and nutritional status, reduce blood glucose fluctuations, decrease the incidence of MOF and SIRS, and accelerate the recovery process in patients with severe multiple injuries.

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

Key Words: Multiple injuries; ω -3 polyunsaturated fatty acids; Early enteral nutrition; Energy intake; Blood glucose fluctuations; Immune status; Clinical outcome

Citation: Dong J, Wang ZY, Qiu QS. Effect of ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1261-1268
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1261.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1261>

摘要

背景

严重多发伤患者处于高代谢状态, 易发生营养不良, 予以早期肠内营养尤为重要, ω -3多不饱和脂肪酸可为机体提供能量, 可能通过调节严重多发伤患者免疫状态、能量代谢、血糖水平等, 改善临床结局。

目的

探讨含 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3PUFA)早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的干预效果。

方法

选取2019-02/2021-02我院严重多发伤患者82例, 以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组, 各41例。对照组给予早期肠内营养, 研究组给予含 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA)早期肠内营养, 均治疗7 d。对比两组治疗前、治疗5 d、7 d后血清营养指标[前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)]、炎症反应指标[C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]、

免疫指标[免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、CD4⁺/CD8⁺]、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)与治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量, 统计临床结局情况。

结果

研究组治疗5 d、7 d后血清PA、ALB、TP水平均高于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗5 d、7 d后血清CRP、WBC、TNF- α 水平均低于对照组, 血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗5 d、7 d后FPG、MAGE水平均低于对照组, 能量、蛋白质摄入量均高于对照组($P < 0.05$); 研究组MOF发生率、SIRS发生率较对照组低, 总住院时间较对照组短($P < 0.05$)。

结论

含 ω -3PUFA早期肠内营养可减轻严重多发伤患者炎症反应, 提高能量、蛋白质摄入量, 进一步改善其免疫状态、营养状况, 减少血糖波动, 降低MOF、SIRS发生率, 加快患者康复进程。

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

关键词: 多发伤; ω -3多不饱和脂肪酸; 早期肠内营养; 能量摄入; 血糖波动; 免疫状态; 临床结局

核心提要: 含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 可加快严重多发伤患者康复进程, 调节机体免疫状态、营养状况, 促使血糖平稳, 改善临床结局。

文献来源: 董晶, 王志宇, 裴奇松. 含 ω -3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(21): 1261-1268

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1261.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1261>

0 引言

多发伤指在相同的机械损伤因素下, 导致两个及以上解剖部位或身体器官发生创伤^[1,2]。严重多发伤患者受创伤等应激影响, 机体在应激状态下处于高代谢状态, 能量大量消耗, 蛋白分解增加, 易导致营养不良, 因此, 加强营养支持已成为严重多发伤患者一项重要治疗措施^[3]。临床上已认识到早期肠内营养在危重患者救治过程中具有重要作用, 对防治肝肠功能衰竭、肠源性感染等不良并发症, 以及改善全身状况具有积极意义^[4]。 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA)为人体必需脂肪酸, 可为机体氧化代谢提供能量, 还具有降

低机体过度应激反应、调控炎症介质释放等作用, 但予以严重多发伤患者含有 ω -3PUFA的早期肠内营养, 能否进一步改善其免疫状态、能量代谢、血糖水平以及临床结局, 目前研究报道较少^[5,6]. 本研究采用随机对照临床研究, 探究含 ω -3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、免疫状态、临床结局等的影响, 旨在为严重多发伤患者营养治疗方案的制定提供参考. 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-02/2021-02我院严重多发伤患者82例, 以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组, 各41例. 两组患者年龄、体质量、性别、急性生理学与健康状况评分系统II (acute physiology and chronic health evaluation scoringsystem, APACHE II)评分、损伤严重程度 (injury severity score, ISS)评分及致伤原因均均衡可比($P > 0.05$), 表1.

纳入标准: 至少有两个解剖部位或脏器损伤, ISS评分 ≥ 16 分; 具有鼻饲管喂养指征; 入院后24-48 h行肠内营养治疗; 意识清楚; 知情本研究并签署同意书.

排除标准: 精神障碍性疾病; 鼻咽部疾病病史; 消化道疾病史; 对肠内营养液不适应; 伴有先天性或获得性免疫缺陷性疾病; 伴有肝硬化、活动性肝炎等严重肝脏疾患; 6 mo内曾使用过损伤或加强免疫功能药物者, 或曾补充 ω -3脂肪酸制剂; 处于妊娠或哺乳期; 糖尿病史; 入院7 d内死亡或入院7 d内恢复口服饮食.

1.2 方法 两组均根据病情予以纠正水电解质紊乱、抗感染、抗休克等对症干预措施.

应激早期(多数在1周内)20-25 kcal/(kg·d); 2-3 wk 25-30 kcal/(kg·d); > 3 wk 30-35 kcal/(kg·d). 根据患者体质量给予基本热能需要量, 研究组给予含 ω -3PUFA早期肠内营养, 配置肠内免疫营养制剂[5.4 kJ/mL, 渗透压390 mmol/L, 含蛋白质29.3 g(18%)、碳水化合物52.0 g(32%)、脂肪36.0 g(50%), 其中脂肪内含 ω -3PUFA(华瑞制药有限公司, 国药准字: J20150040)1.5 g]. 对照组给予早期肠内营养, 配置肠内免疫营养制剂[5.4 kJ/mL, 渗透压390 mmol/L, 含蛋白质29.3 g(18%)、碳水化合物52.0 g(32%)、脂肪36.0 g(50%)]除未含 ω -3PUFA外, 其他营养成分与研究组基本类似, 未添他其他品种脂肪酸. 均由本院营养科参照相关EN指南推荐的多发伤患者肠内营养能量供给原则制备, 伤后24-48 h内留置鼻胃管, 采用营养泵经胃管持续泵入, 根据患者耐受情况逐步加量. 两组均治疗7 d.

1.3 观察指标 分别于治疗前、治疗5 d、7 d后评估患者血清营养指标、炎症反应指标、免疫指标、空腹血

糖(fasting blood glucose, FPG)、日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glyceimic excursions, MAGE)以及能量、蛋白质摄入量, 统计临床结局情况.

1.3.1 血清营养指标: 采集患者5 mL空腹静脉血2份, 1份以3500 r/min转速离心10 min, 取血清, 保存于-80 °C冰箱, 待检. 采用日本BECKMANCOULTERAU 640型号的全自动生化仪测定血清前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)水平.

1.3.2 炎症反应指标: 取血清标本, 采用酶联反应吸附测定法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平, 试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司; 取全血标本, 采用免疫透射比浊法检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 试剂盒购自上海西格生物科技有限公司, 采用XT-4000i新型多功能全自动血细胞分析仪测定白细胞计数(white blood cell, WBC)水平.

1.3.3 免疫指标: 采用免疫比浊法检测免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)水平, 试剂盒均由上海恒斐生物科技有限公司提供, 采用流式细胞仪(FACS Calibur, 美国BD公司)测定CD4⁺/CD8⁺水平.

1.3.4 血糖水平: 采用血糖检测仪和试纸每2 h测1次指尖血糖, 记录日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glyceimic excursions, MAGE)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG), 因治疗需要而额外测定的血糖值不纳入MAGE计算.

1.3.5 能量、蛋白质摄入量及临床结局: 统计记录患者三大营养素中能量、蛋白质摄入量, 患者ICU治疗时间、总住院时间、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)发生情况, 以及入院28 d内病死例数.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验, 计量资料以mean \pm SD描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 不同时间、组间交互作用下指标采用重复测量方差 F 分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清营养指标水平 整体分析显示, 两组血清PA、ALB、TP水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组血清PA、ALB、TP水平提高幅度更大. 进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前血清PA、ALB、TP水平比较, 差异无统计学意义, 研究

表 1 一般资料

组别	例数	年龄(岁)	体质量(kg)	性别男/女例	APACHE II评分(分)	ISS评分(分)	致伤原因				
							高处坠伤	交通事故	刀刺伤	挤压伤	其他
研究组	41	19-74 (46.89 ± 10.13)	45-85 (65.29 ± 7.15)	23/18	15-25 (20.45 ± 2.06)	17-30 (23.28 ± 3.09)	10 (24.39)	12 (29.27)	5 (12.20)	7 (17.07)	7 (17.07)
对照组	41	20-76 (45.33 ± 11.07)	46-83 (66.32 ± 6.86)	19/22	16-27 (21.26 ± 1.85)	16-31 (22.54 ± 3.25)	9 (21.95)	14 (34.15)	6 (14.63)	8 (19.61)	4 (9.76)
$t/\chi^2/u$		0.666	0.666	0.781	1.873	1.057			0.285		
P		0.508	0.508	0.377	0.065	0.294			0.776		

APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; ISS: 损伤严重程度.

表 2 两组治疗前后血清营养指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	PA(mg/L)			ALB(g/L)			TP(g/L)		
		治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	119.38 ± 10.63	134.25 ± 13.72 ^{ab}	150.48 ± 17.50 ^{ab}	28.26 ± 3.17	37.57 ± 4.04 ^{ab}	39.16 ± 4.52 ^{ab}	49.53 ± 5.18	62.16 ± 6.27 ^{ab}	65.69 ± 7.14 ^{ab}
对照组	41	116.72 ± 12.04	124.06 ± 14.27 ^b	128.02 ± 15.84 ^b	29.14 ± 2.75	33.08 ± 3.52 ^b	35.24 ± 3.96 ^b	50.64 ± 4.32	55.79 ± 5.38 ^b	59.17 ± 6.52 ^b
F 组间, P 组间		$F = 8.322, P = 0.014$			$F = 7.588, P = 0.021$			$F = 6.897, P = 0.041$		
F 时间, P 时间		$F = 11.034, P < 0.001$			$F = 12.984, P < 0.001$			$F = 8.065, P = 0.025$		
F 交互, P 交互		$F = 7.458, P = 0.019$			$F = 8.159, P = 0.017$			$F = 6.541, P = 0.046$		

与同时间点对对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; PA: 前白蛋白; ALB: 白蛋白; TP: 总蛋白.

表 3 两组治疗前后血清炎症反应指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	CRP(mg/L)			WBC($\times 10^9/L$)			TNF- α (pg/mL)		
		治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	47.06 ± 9.85	16.85 ± 5.03 ^{ab}	10.14 ± 3.16 ^{ab}	15.38 ± 2.74	6.79 ± 1.46 ^{ab}	6.27 ± 1.02 ^{ab}	12.04 ± 2.83	6.93 ± 1.58 ^{ab}	5.89 ± 1.25 ^{ab}
对照组	41	45.74 ± 11.79	29.86 ± 6.95 ^b	16.05 ± 4.08 ^b	14.60 ± 3.28	9.12 ± 2.25 ^b	7.43 ± 1.38 ^b	11.39 ± 3.46	8.65 ± 2.06 ^b	7.25 ± 1.61 ^b
F 组间, P 组间		$F = 10.156, P < 0.001$			$F = 6.598, P = 0.040$			$F = 10.597, P < 0.001$		
F 时间, P 时间		$F = 13.795, P < 0.001$			$F = 8.603, P = 0.011$			$F = 13.798, P < 0.001$		
F 交互, P 交互		$F = 11.321, P < 0.001$			$F = 7.020, P = 0.032$			$F = 11.025, P < 0.001$		

与同时间点对对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; CRP: C反应蛋白; WBC: 白细胞计数; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均较本组治疗前提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表2.

2.2 炎症反应指标水平 整体分析显示, 两组血清CRP、WBC、TNF- α 水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组血清CRP、WBC、TNF- α 水平降低幅度更大. 进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前血清CRP、WBC、TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义, 研究组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平

均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表3.

2.3 血清免疫指标水平 整体分析显示, 两组血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平提高幅度更大. 进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平比较, 差异无统计学意义, 研究组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均高于对照组, 差异有统计

表 4 两组治疗前后血清免疫指标水平比较(mean \pm SD)

组别	例数	IgM(g/L)			IgA(g/L)			IgG(g/L)			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
		治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	0.76 \pm 0.28	1.32 \pm 0.36 ^{ab}	1.57 \pm 0.39 ^{ab}	1.36 \pm 0.26	1.81 \pm 0.35 ^{ab}	1.98 \pm 0.40 ^{ab}	7.96 \pm 0.83	9.63 \pm 1.12 ^{ab}	10.05 \pm 1.29 ^{ab}	1.16 \pm 0.32	1.68 \pm 0.37 ^{ab}	1.79 \pm 0.41 ^{ab}
对照组	41	0.80 \pm 0.25	1.04 \pm 0.30 ^b	1.26 \pm 0.34 ^b	1.43 \pm 0.23	1.59 \pm 0.29 ^b	1.71 \pm 0.37 ^b	8.24 \pm 0.76	8.86 \pm 0.93 ^b	9.47 \pm 1.06 ^b	1.27 \pm 0.28	1.45 \pm 0.32 ^b	1.58 \pm 0.37 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		$F = 7.025, P = 0.033$			$F = 10.485, P < 0.001$			$F = 6.598, P = 0.040$			$F = 7.102, P = 0.028$		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		$F = 7.952, P = 0.020$			$F = 12.163, P < 0.001$			$F = 7.154, P = 0.030$			$F = 7.952, P = 0.020$		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		$F = 6.987, P = 0.039$			$F = 10.966, P < 0.001$			$F = 6.320, P = 0.048$			$F = 7.511, P = 0.022$		

与同时间点对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G.

表 5 两组治疗前后FPG、MAGE水平比较(mean \pm SD, mmol/L)

组别	例数	FPG			MAGE		
		治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	9.75 \pm 2.38	6.24 \pm 0.97 ^{ab}	5.39 \pm 0.72 ^{ab}	4.49 \pm 1.16	2.73 \pm 0.81 ^{ab}	2.29 \pm 0.64 ^{ab}
对照组	41	9.06 \pm 2.69	6.93 \pm 1.15 ^b	6.18 \pm 0.84 ^b	4.18 \pm 1.27	3.69 \pm 1.03 ^b	3.17 \pm 0.86 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		$F = 11.518, P < 0.001$			$F = 13.021, P < 0.001$		
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间		$F = 14.895, P < 0.001$			$F = 15.987, P < 0.001$		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		$F = 12.037, P < 0.001$			$F = 12.644, P < 0.001$		

与同时间点对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; FPG: 空腹血糖; MAGE: 日内平均血糖波动幅度.

表 6 两组治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量比较(mean \pm SD)

组别	例数	能量摄入量(kJ)		蛋白质摄入量(g)	
		治疗5 d后	治疗7 d后	治疗5 d后	治疗7 d后
研究组	41	4675.64 \pm 615.49	5518.72 \pm 697.46	35.94 \pm 6.39	41.59 \pm 7.83
对照组	41	3161.53 \pm 576.42	3927.29 \pm 739.18	30.57 \pm 5.75	36.04 \pm 6.97
<i>t</i>		11.497	10.027	4.000	3.390
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001

学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗5 d、7 d后上述血清指标水平均较本组治疗前提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表4、图1.

2.4 FPG、MAGE 整体分析显示, 两组FPG、MAGE水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组FPG、MAGE水平降低幅度更大. 进一步两两比较, 组间比较, 两组治疗前FPG、MAGE水平比较, 差异无统计学意义, 研究组治疗5 d、7 d后FPG、MAGE水平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗5 d、7 d后上述指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表5.

2.5 治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量 研究组治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表6.

2.6 临床结局情况 两组病死率、ICU治疗时间相比, 差异无统计学意义; 研究组MOF发生率、SIRS发生率较对照组低, 总住院时间较对照组短, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表7.

3 讨论

据统计, 近年来因建筑、交通、意外伤害等造成的多发伤患者逐年增加, 创伤死亡位于我国死亡原因第5位, 在西方发达国家, 多发伤已成为<40岁青壮年死亡首位原因^[7,8]. 报道显示, 严重多发伤患者若未得到及时正规治疗和营养支持, 病死率将有所增加^[9,10]. 因此, 加强严重多发伤治疗护理, 尤其营养支持尤为重要.

营养支持指予以营养制剂(肠内或肠外途径)保证营养供给, 通过补充多种维生素和蛋白质, 阻挡病原微生

表 7 两组临床结局情况比较

组别	例数	病死率(%)	MOF发生率(%)	SIRS发生率(%)	ICU治疗时间(d)	总住院时间(d)
研究组	41	3(7.32)	4(9.76)	7(17.07)	5.08 ± 1.59	34.32 ± 8.27
对照组	41	5(12.20)	12(29.27)	15(36.59)	5.52 ± 1.83	41.15 ± 9.74
t/χ^2		0.139	4.970	3.976	1.462	3.423
<i>P</i>		0.710	0.026	0.046	0.249	0.001

MOF: 多器官衰竭; SIRS: 全身炎症反应综合征; ICU: 重症监护室.

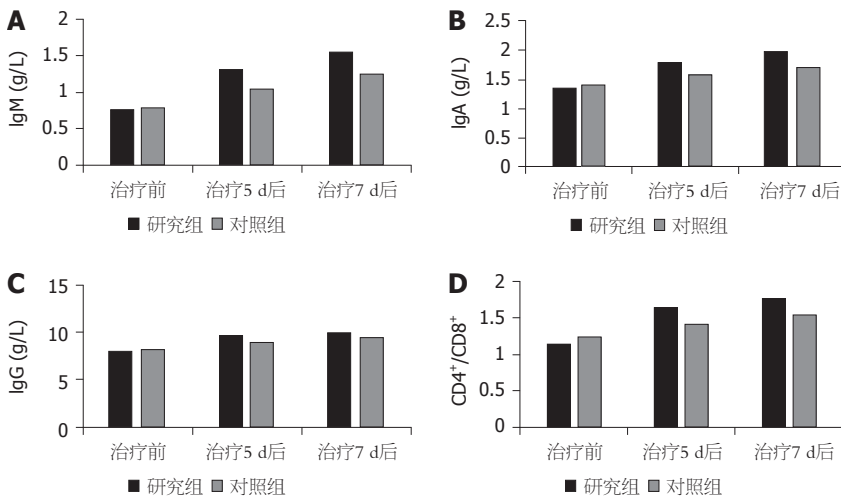


图 1 两组治疗前后血清免疫指标水平比较. A: 两组治疗前后血清IgM水平比较; B: 两组治疗前后血清IgA水平比较; C: 两组治疗前后血清IgG水平比较; D: 两组治疗前后血清CD4⁺/CD8⁺水平比较. IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G.

物及代谢产物侵犯, 增强机体防御能力, 进而促进疾病转归^[11]. 既往研究表明, 伤后24-48 h内早期营养支持, 不但可提供机体所需能量, 还可改善胃肠道血液循环, 保护其胃肠道黏膜屏障功能完整性, 预防胃肠道内菌群失调及应激性溃疡发生^[12]. 尽管早期肠内营养有诸多优点, 但严重多发伤患者在创伤应激状态下, 机体组织对能量、营养等需要量明显增加, 若未及时补充, 可能影响机体恢复及预后^[13]. 基于此, 本研究尝试将含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 数据显示, MOF发生率、SIRS发生率显著降低, 总住院时间有所缩短, 可见, 在常规早期肠内营养基础上, 添加含 ω -3PUFA可加快严重多发伤患者康复进程, 改善临床结局. 有研究指出^[14], 多发伤患者早期营养的供给量同目标能量越接近, 全身感染等并发症发生率越低, 有助于减少病死率, 改善预后. 本研究结果显示, 研究组治疗5 d、7 d后能量、蛋白质摄入量, 以及血清营养指标PA、ALB、TP水平平均高于对照组($P < 0.05$), 说明含 ω -3PUFA早期肠内营养可为严重多发伤患者提供更多营养及能量, 有益于患者康复. 原因在于, ω -3PUFA是一种长链脂肪酸, 主要包括 α -亚麻酸、二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸, 是肠黏膜细胞、肾小管细胞、淋巴细胞等快速生长细胞的能量底

物, 在早期肠内营养基础上补充 ω -3PUFA, 能够促进机体组织蛋白质合成, 提高能量、蛋白质摄入量, 进而改善患者营养状态^[15,16].

大量研究证实^[17,18], 严重创伤后, 机体处于应激状态, 一方面表现为过度的炎症反应状态, 另一方面表现为抗感染免疫防御能力低下, 易发生细菌感染. 因此, 对严重多发伤患者进行早期治疗过程中, 抑制过度炎症反应以及调节机体免疫状态尤为重要. 由本研究数据可知, 研究组治疗5 d、7 d后血清CRP、WBC、TNF- α 水平较对照组低, ω -3PUFA属于人体必需氨基酸, 所含二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸具有免疫营养, 甚至抑制肿瘤细胞增殖作用. 有文献表明^[19], ω -3PUFA可减少来源于 ω -6多不饱和脂肪酸介导的促炎活性高的炎症介质释放, 减少创伤后炎症因子合成, 有效减轻创伤后机体炎症反应, 同本研究结果一致. 本研究还对不同治疗方案患者免疫指标进行对比, 发现采用含 ω -3PUFA早期肠内营养治疗者血清IgM、IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺水平得到显著提升, 可能与上述治疗方案可减轻炎症因子毒性作用有关, 可降低肠黏膜上皮细胞水肿、坏死损伤程度, 早期恢复正常肠道通透性, 促进受损的肠黏膜屏障功能修复, 进而增强机体免疫功能, 预防肠源性感染等并发症发生. 既

往研究显示^[20], 严重创伤早期主要是过强的神经-内分泌反应和应激激素产生, 机体持续处于高代谢状态, 极易发生血糖波动和高血糖, 治疗重点为及时中断造成持续损害的相关因素, 设法控制过强的应激反应, 以减少血糖波动造成的不良危害. 本研究将含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 可减轻创伤后应激性炎症反应, 降低治疗后FPG、MAGE水平, 抑制炎症反应可改变应激性高血糖造成的糖代谢障碍, 但具体作用机制较为复杂, 尚需大样本量的前瞻性研究来进一步验证.

4 结论

综上, 含 ω -3PUFA早期肠内营养可抑制严重多发伤患者全身性炎症反应程度, 保护机体免受过度炎症反应损伤, 有效控制血糖水平波动, 调节机体免疫状态, 增加能量、蛋白质摄入量, 改善机体营养状况, 降低病情恶化风险, 促进患者恢复健康. 本研究结果初步表明 ω -3PUFA补充对严重多发伤患者的应用价值, 但本研究受试者人数偏少, 还有待进一步扩大人群及干预时间进行深入验证.

文章亮点

实验背景

严重多发伤患者具有较高病死率, 在西方发达国家, 多发伤已成为<40岁青壮年死亡首位原因, 加强严重多发伤患者疾病管理, 对改善患者临床结局具有重要意义.

实验动机

本研究将含 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA)早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 拟减轻机体炎症损伤, 改善机体营养状况, 以避免病情进一步恶化, 造成不良临床结局.

实验目标

本研究主要目标是调节严重多发伤患者机体营养状况、免疫情况, 促进严重多发伤患者恢复健康, 将含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者, 通过增加能量、蛋白质摄入量, 对患者免疫及营养状况进行有效调节, 有助于患者恢复健康, 对降低严重多发伤患者不良临床结局具有重要意义.

实验方法

本研究为达到目标 = 以随机数字表法按1:1比例分为研究组、对照组, 开展临床试验.

实验结果

本研究将含 ω -3PUFA早期肠内营养应用于严重多发伤患者达到实验目标, 减轻机体炎症反应损伤, 有效控制血糖水平波动, 调节机体免疫状态, 改善机体营养状况, 促进患者恢复健康.

实验结论

本研究尝试对严重多发伤患者进行含 ω -3PUFA早期肠内营养治疗, 发现可减少血糖水平波动, 增加机体能量、蛋白质摄入量, 对机体免疫状态、营养状况均具有良好改善, 可加快患者康复进程, 对改善临床结局具有指导意义.

展望前景

本研究受试者人数偏少, 还有待进一步扩大人群及干预时间进行深入验证, 对减轻创伤后应激性炎症反应具体作用机制尚未能进行明确阐述, 将在未来研究中进一步深入探讨.

5 参考文献

- 1 Fitschen-Oestern S, Lippross S, Lefering R, Besch L, Klüter T, Schenzer-Hoffmann E, Seekamp A, TraumaRegister Dgu. Missed foot fractures in multiple trauma patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 121 [PMID: 30909889 DOI: 10.1186/s12891-019-2501-8]
- 2 都定元, 王建柏. 中国创伤外科发展现状与展望. *创伤外科杂志* 2018; 20: 161-165 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2018.03.001]
- 3 李雪, 梁伍今, 殷宝月. 间歇与持续输注法在多发伤患者中营养改善效果分析. *长春中医药大学学报* 2020; 36: 1314-1316 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.06.063]
- 4 赵世君, 王宝军, 李月春, 耿尚勇, 赵新惠, 王伟, 解利红, 王雨微, 薛慧, 李艳. 早期肠内营养支持对重症脑血管病患者营养指标的影响. *中华临床营养杂志* 2020; 28: 232-237 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20200716-00175]
- 5 Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RAC, Rosenthal MD, Heller AR, Muscaritoli M. ω -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44: 44-57 [PMID: 31250474 DOI: 10.1002/jpen.1672]
- 6 刘玉猛, 张新胜, 刘钊, 陶扬, 刘鹿, 徐庆, 张永, 刘英华. 含 ω -3多不饱和脂肪酸的肠内营养对胃癌患者营养状况及生活质量的影响. *中华临床营养杂志* 2020; 28: 151-157 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20200609-00145]
- 7 Ahmed N, Mathew RO, Kuo YH, Md AA. Risk of severe acute kidney injury in multiple trauma patients: Risk estimation based on a national trauma dataset. *Injury* 2020; 51: 45-50 [PMID: 31757466 DOI: 10.1016/j.injury.2019.11.008]
- 8 支少敏, 郝剑, 房国祥, 龚晓亮, 刘力华, 闫江. 多发伤急救患者生存状况分析. *贵州医药* 2019; 43: 1242-1244 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.08.019]
- 9 史科佳, 叶森, 史丹宁, 汪正权, 李子龙. 谷氨酰胺颗粒复合肠内营养对严重多发伤患者免疫功能及预后的影响. *浙江临床医学* 2018; 20: 64-65
- 10 邵迪群, 严峰, 杨建兵. 早期肠内营养支持对严重多发伤患者营

- 养状况影响的临床观察. 中国现代医生 2017; 55: 15-18
- 11 朱明炜, 崔红元, 曹伟新, 董碧蓉, 韦军民. 新型冠状病毒肺炎老年患者的医学营养支持专家意见. 中华临床营养杂志 2020; 28: 129-134 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20200403-00083]
- 12 Zhang H, Wang Y, Sun S, Huang X, Tu G, Wang J, Lin Y, Xia H, Yuan Y, Yao S. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in patients with gastrointestinal bleeding: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14864 [PMID: 30882688 DOI: 10.1097/MD.00000000000014864]
- 13 王丽娟, 赵兰菊, 杨小娟, 马希刚. 比较IC法和HB法对多发伤患者能量消耗的差异及其影响因素研究. 中华急诊医学杂志 2020; 29: 573-577 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020022.013]
- 14 王丽娟, 朱金源, 赵兰菊, 马国荣, 马希刚. 能量代谢值在多发伤机械通气患者预后中的预测作用. 中华急诊医学杂志 2020; 29: 670-674 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.05.012]
- 15 刘金霞, 陈祥荣, 黄天造, 董碧丽, 蔡玉新, 胡伟鹏. 含 ω -3多不饱和脂肪酸肠内免疫营养支持对重型颅脑损伤机械通气患者呼吸机相关性肺炎的影响. 中华临床营养杂志 2018; 26: 267-271 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.05.002]
- 16 胡抢, 孙元水, 王峰勇, 唐智亮. ω -3不饱和脂肪酸肠内营养与普通肠内营养对胃癌术后患者免疫功能的影响. 中华临床营养杂志 2017; 25: 189-190 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2017.03.011]
- 17 刘涵, 陈翔宇, 黄崧, 张元松, 邓文君, 刘明华. 乌司他丁对严重多发伤患者早期炎症及T淋巴细胞免疫反应的影响及其临床价值. 第三军医大学学报 2019; 41: 1666-1671 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201906077]
- 18 Stortz JA, Hawkins RB, Holden DC, Raymond SL, Wang Z, Brakenridge SC, Cuschieri J, Moore FA, Maier RV, Moldawer LL. Cell-free nuclear, but not mitochondrial, DNA concentrations correlate with the early host inflammatory response after severe trauma. *Sci Rep* 2019; 9: 13648 [DOI: 10.1038/s41598-019-50044-z]
- 19 陈祥荣, 王翠娥, 谢宝缘, 朱蓉蓉, 刘金霞, 黄天造, 胡伟鹏. 含 ω -3多不饱和脂肪酸肠内免疫营养支持对重型颅脑损伤患者伤后炎症反应和肠黏膜屏障功能的影响. 中华临床营养杂志 2018; 26: 17-21 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.01.003]
- 20 伍羿, 王德宇, 赵祥庚. 急诊多发伤患者血糖变化与院内死亡率的关系研究. 中国全科医学 2019; 22: 3623-3626 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.081]

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》参考文献要求

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



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:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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》编辑部主任王金磊, 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: j.l.wang@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*M*_r 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. *M*_r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分之二的精密度. 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 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用 $P<0.05$ 和 $P<0.01$; 第3套为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、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

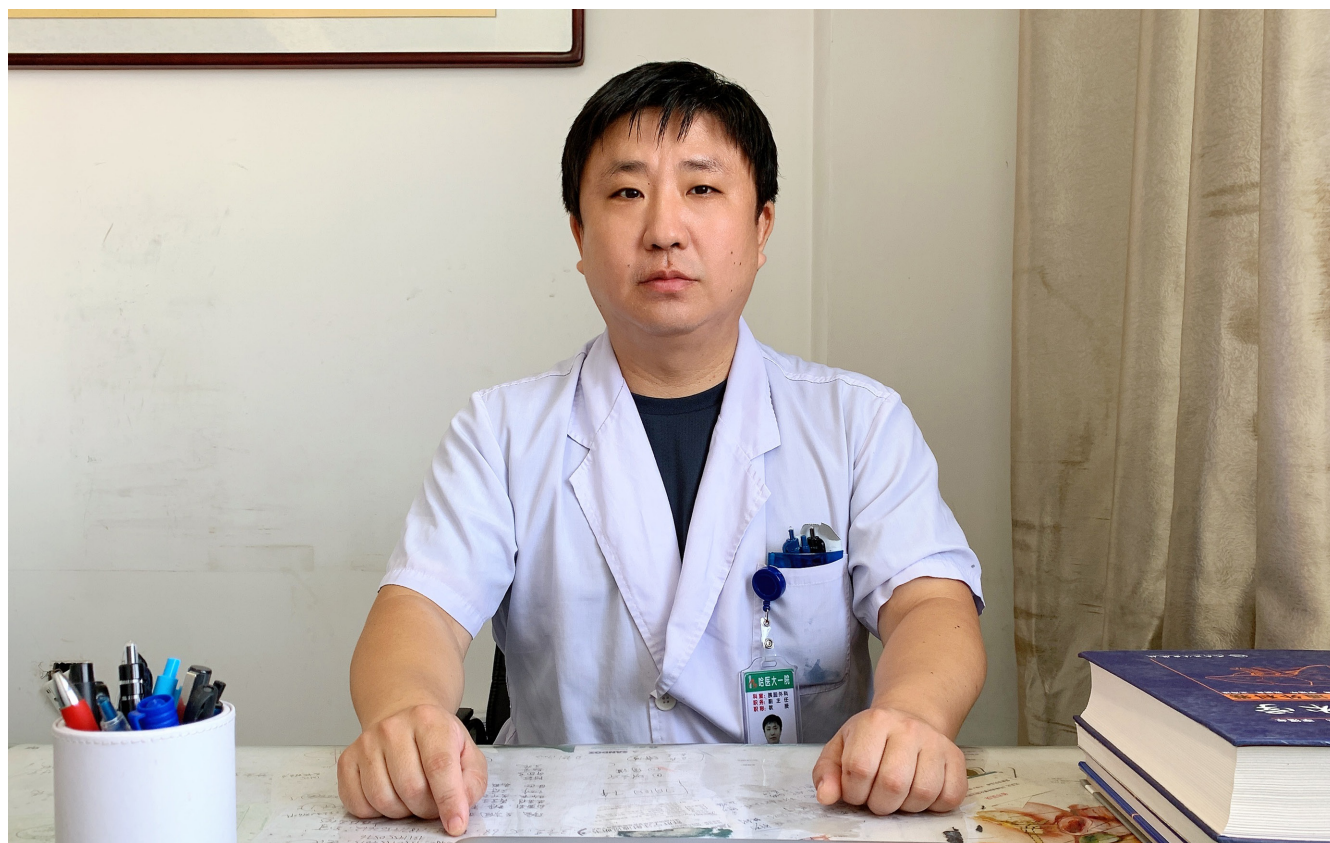


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021年11月28日 第29卷 第22期 (Volume 29 Number 22)



22 / 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

- 1269 肠道菌群与胰腺炎: 现状及未来
温华, 李茜, 路宁, 苏媛媛, 马培晗, 张明鑫

基础研究

- 1276 circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响
张惠忠, 张晓东, 黄建新

临床研究

- 1286 80岁及以上高龄患者原始乳头治疗性内镜逆行胰胆管造影术的临床分析
倪志, 张荣春, 潘阳林
- 1292 乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的荟萃分析
谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智

文献综述

- 1298 减肥手术对反流性食管炎影响的研究进展
魏金平, 崔宏力
- 1304 结肠镜腺瘤检出率的近期研究进展
朱晓佳, 杨力
- 1311 生物制剂时代炎症性肠病的外科治疗
刘威, 周伟

临床实践

- 1316 叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响
冯小华, 沈胜娟, 金根娟

消息

- 1275 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1285 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1303 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1310 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1322 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王刚, 主任医师、教授、博士生导师, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科病房副主任。现任《中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会青委会》副主任委员、《黑龙江省医学会胰腺外科分会青委会》副主任委员等30余项学术兼职。现已发表学术论文145篇, 第一作者及通讯作者92篇, 其中SCI收录文章36篇, 第一及通讯作者25篇, 单篇最高影响因子8.71, 单篇最高他引次数181次。作为项目负责人, 主持国家自然科学基金4项、中国博士后基金1项、中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会“晨星计划”基金1项。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 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 马玉洁; 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 2021-11-28

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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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>

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 22 November 28, 2021

EDITORIAL

1269 Intestinal flora and pancreatitis: Present and future

*Wen H, Li Q, Lu N, Su YY, Ma PH, Zhang MX***BASIC RESEARCH**

1276 Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p

*Zhang HZ, Zhang XD, Huang JX***CLINICAL RESEARCH**

1286 Safety and efficacy of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients with a native papilla

Ni Z, Zhang RC, Pan YL

1292 Meta-analysis of lactated Ringer's solution and normal saline for management of acute pancreatitis

*Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ***REVIEW**

1298 Progress in understanding of influence of bariatric surgery on reflux esophagitis

Wei JP, Cui HL

1304 Progress in understanding of factors related to colonoscopic adenoma detection rate

Zhu XJ, Yang L

1311 Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologics

*Liu W, Zhou W***CLINICAL PRACTICE**

1316 Effect of narrative nursing model on self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes

Feng XH, Shen SJ, Jin GJ

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Wang, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. wjglu79@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yu-Jie Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 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
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wjgd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
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>

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.

肠道菌群与胰腺炎: 现状及未来

温华, 李茜, 路宁, 苏媛媛, 马培晗, 张明鑫

温华, 苏媛媛, 西安医学院 陕西省西安市 710000

温华, 李茜, 路宁, 苏媛媛, 张明鑫, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

马培晗, 张明鑫, 陕西中医药大学第二临床医学院 陕西省咸阳市 712046

温华, 主要从事肠道菌群与消化道疾病的研究.

基金项目: 陕西省教育厅专项项目, No.19JK0765; 陕西省自然科学基金基础研究计划一般项目(面上), No.2018JM7090.

作者贡献分布: 温华、李茜、路宁、苏媛媛及马培晗主要负责文献的收集与初稿的撰写; 温华及李茜负责文献的系统分析; 温华与路宁负责文章图表的制作; 张明鑫负责文稿的审核.

通讯作者: 张明鑫, 副主任医师, 博士, 710077, 西安市莲湖区丰镐西路48号, 西安医学院第一附属医院消化内科. zmx3115@163.com

收稿日期: 2021-07-30

修回日期: 2021-08-28

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-11-28

Intestinal flora and pancreatitis: Present and future

Hua Wen, Qian Li, Ning Lu, Yuan-Yuan Su, Pei-Han Ma, Ming-Xin Zhang

Hua Wen, Yuan-Yuan Su, Xi'an Medical University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Hua Wen, Qian Li, Ning Lu, Yuan-Yuan Su, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Pei-Han Ma, Ming-Xin Zhang, The Second Clinical Medical College, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China

Supported by: Special Project of Education Department of Shaanxi Province, No. 19JK0765; Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province, No. 2018JM7090.

Corresponding author: Ming-Xin Zhang, Associate Chief

Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48 Fenghao West Road, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2021-07-30

Revised: 2021-08-28

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-11-28

Abstract

The role of intestinal flora in human health and diseases has attracted more and more attention. At present, there have been some reports on the relationship between intestinal flora and pancreatitis. These reports reveal that intestinal flora plays some important roles in the occurrence and development of pancreatitis. The specific mechanisms of action are unclear, but there is a preliminary consensus that intestinal microbiome dysregulation promotes inflammatory changes in the pancreas. This paper summarizes the correlation between intestinal flora and pancreatitis, in order to provide some references and ideas for further research.

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

Key Words: Gut microbiota; Acute pancreatitis; Chronic pancreatitis; Autoimmune pancreatitis

Citation: Wen H, Li Q, Lu N, Su YY, Ma PH, Zhang MX. Intestinal flora and pancreatitis: Present and future. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1269-1275

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1269.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1269>

摘要

肠道菌群在人类健康和疾病中的作用逐渐被人们重视. 目前已有一些关于肠道菌群与胰腺炎关系的研究报道, 这些报道揭示了肠道菌群在胰腺炎发生发展过程中发挥着某些重要作用. 目前还不清楚这些具体作

用机制, 但肠道菌群失调被认为促进胰腺炎症变化的假说已经有了初步的共识. 本文概述了肠道菌群与胰腺炎的相关性, 旨在为今后的进一步研究提供某些参考和思路.

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

关键词: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎

核心提要: 肠道的微生物丰富, 物种多样性高, 肠道菌群与疾病密不可分. 菌群与胰腺炎也不例外, 它们之间存在着一个生物交互系统, 即菌群-肠道-胰腺轴. 肠道细菌通过“肠漏”、影响胰腺外分泌、分子交叉或模拟等机制来促进胰腺炎症的发生. 益生菌及其相关微生物制剂的使用可以改善胰腺炎症程度及减轻症状.

文献来源: 温华, 李茜, 路宁, 苏媛媛, 马培晗, 张明鑫. 肠道菌群与胰腺炎: 现状及未来. 世界华人消化杂志 2021; 29(22): 1269-1275

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1269.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1269>

0 引言

健康人肠道菌群的特点是微生物丰富, 物种多样性高. 有人把肠道菌群称作“第二基因组”. 据报道人类肠道菌群包含 10^{13} - 10^{14} 个微生物, 以及超过 5×10^6 个决定了肠道菌群的基因^[1,2]. 在这种微环境中, 细菌为优势菌, 分为有害菌、中性菌及有益菌. 其中厚壁菌门和拟杆菌门是主要的细菌门, 占微生物总数的85%-90%, 而放线菌门和变形菌门数量较少, 最多占10%^[3](表1). 一般情况下, 中性菌及有益菌种类比有害细菌种类多. 但是, 当肠道微生态被打乱时, 有害细菌就会增多, 一些菌群生理功能就会相应丧失^[4,5]. 在这种不良环境中, 肠细胞之间的紧密连接减少, 导致粘膜屏障完整性的功能受损; 这种被称为“肠漏”的变化有时会导致细菌移位(图1), 并在胃肠道和全身性疾病的发展中起着关键作用^[6]. 近年来, 人们逐渐意识到肠道菌群在人类健康和疾病中起着重要的作用, 如炎症性肠病、肠易激综合征、阿尔茨海默病和糖尿病等疾病均跟肠道菌群有关^[1-10]. 同理, 肠道菌群对胰腺炎也有着重要的作用及影响^[11], 研究者们相信肠道菌群与胰腺之间存在着一个生物交互系统, 即“菌群-肠道-胰腺轴”^[12]. 本文就肠道菌群与胰腺炎的相互影响, 做了相关论述, 希望能为这方面的研究者提供一些借鉴和思考.

1 肠道菌群与急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是腺泡内胰蛋白酶原

和其他蛋白水解酶过早激活的结果, 导致胰腺腺泡损伤、炎症介质上调、细胞因子释放、全身炎症反应和微循环损伤^[13], 多跟暴饮暴食、胆石症、酒精、高脂血症、高钙血症及家族遗传史等这些因素有关. 多项研究表明肠道菌群跟AP也密切相关.

1.1 肠道菌群与AP密切相关 Zhang等^[14]研究显示AP患者的样本含有更多的拟杆菌和变形杆菌, 而厚壁菌和放线菌较少(表1). 既往研究也发现AP患者肠球菌、肠杆菌等潜在致病菌含量显著高于非感染组, 而双歧杆菌等益生菌含量显著低于非感染组; 由此可见, 肠道菌群失衡可能是导致AP易位感染的重要原因. 尽管细菌可能不是胰腺炎的诱因, 但炎症环境可能使这些微生物进入胰腺, 并使局部和全身炎症状况恶化. 有研究表明AP患者的淋巴结样本、浆膜标本、血液标本中可以培养出细菌, 这些细菌大多来自下消化道, 其中最常见的微生物是大肠杆菌(54%)^[15].

AP改变肠道菌群的机制可能是炎症导致肠屏障功能受损^[16](图1), 从而增加了肠道的通透性. 这可能是通过降低claudin 2/4的表达改变肠道的紧密连接来实现的^[17]. 器官衰竭和更大程度坏死的AP患者中具有较多的致病菌群^[18,19]. Tsiotos等^[20,21]研究也显示约30%胰腺坏死的无菌病例, 最终会被感染致病菌群, 而且具有更高的致死率(20%-30%). 这些研究都为“肠漏”机制提供了证据.

1.2 胰腺分泌抗菌肽可以抑制肠道菌群 抗微生物肽(CRAMP)是一种通过细菌膜具有抗微生物活性的蛋白质^[22,23]. 这种胰腺分泌的抗菌肽可以抑制肠道菌群(图1)^[24,25]. Orail是胰腺抗菌肽胞吐所需的 Ca^{2+} 通道, 在AP发展过程中, 由于胰腺腺泡损伤或者Orail通道的破坏导致胰腺分泌抗菌肽减少, 可能使肠道菌群失调, 有害菌群大量繁殖. 而有害菌群的增多又可能通过“肠漏”及炎症等机制反过来加重胰腺炎.

1.3 改变AP相关肠道菌群, 有望改善疾病预后 日本相关指南认为急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)及胰腺坏死应早期使用抗菌药物. 其依据来自一项临床研究, 该研究结果显示预防用药组显著降低了死亡率及胰腺感染性坏死发生率^[26]. 有研究认为乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌可能有助于维持肠道屏障功能, 限制致病菌群的生长^[27,28]. 也有研究发现高负荷益生菌混合物可能对治疗有害^[29]. 由于目前益生菌对SAP患者的影响存在较大争议, 故还需要进一步的研究予以证明.

2 肠道菌群与慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种以胰腺腺泡、导管和胰岛细胞持续性破坏及进行性纤维化为主要特征的慢性炎症性疾病, 因为胰腺结构的破坏从而导致外分泌和内分泌功能受损^[30,31]. 临床表现主要有腹痛、胰

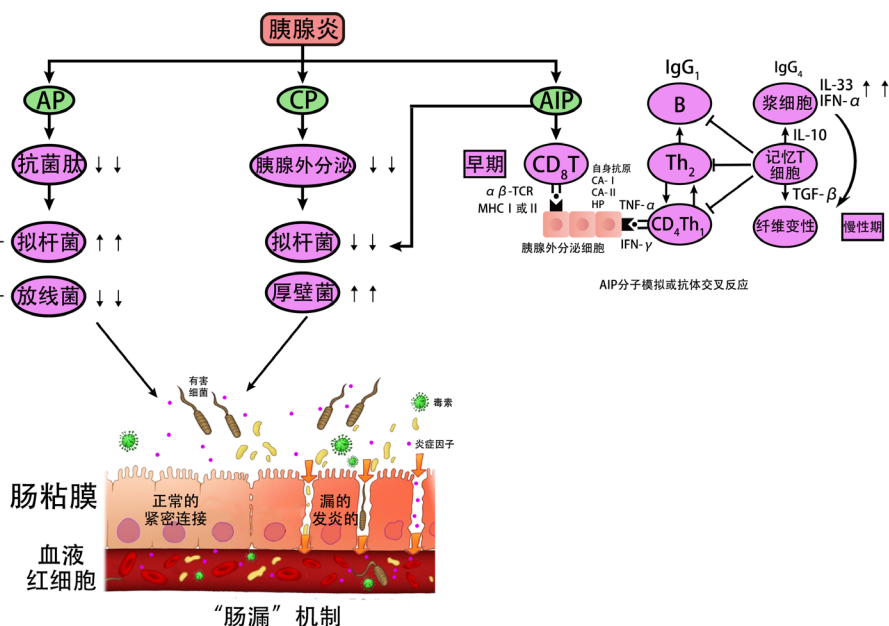


图1 肠道菌群与胰腺炎的相关机制. AP使胰腺腺泡损伤或者Orai1通道的破坏导致胰腺分泌抗菌肽减少,从而使肠道变形菌和拟杆菌增加,厚壁菌和放线菌减少,有害菌的增多又可能导致肠道屏障受损从而形成“肠漏”.CP和AIP主要通过影响胰腺外分泌功能,从而改变肠道菌群的种类和数量,在有害菌和炎症的刺激下使肠道屏障受损形成“肠漏”.在AIP早期,对自身抗原或分子拟态(*H. pylori*)的初始反应是通过减少CD₈T细胞,诱导产生IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子,补体系统的经典通路可能被IgG免疫复合物激活,从而通过浆细胞样树突状细胞产生IFN- α 和IL-33,最终介导慢性纤维炎症反应.AP:急性胰腺炎;CP:慢性胰腺炎;AIP:自身免疫性胰腺炎;*H. pylori*:幽门螺杆菌.

腺外分泌功能不全和高血糖等,严重影响生活质量^[32],同时CP患者也表现出与病原菌生长相关的生物失调^[33].

2.1 肠道菌群与CP的相互作用 和AP一样,肠道菌群与CP也存在着相互影响.有研究指出CP患者肠道菌群中拟杆菌的相对丰度显著增加,厚壁菌的相对丰度降低^[34].CP通过影响胰腺外分泌功能,从而可以改变肠道菌群的种类和数量^[35].肠道菌群的改变可以使肠道屏障功能受损及通透性增加,进而促使肠道菌群移位至胰腺,进一步加重CP^[36-38](图1).目前肠道菌群具体通过什么途径进入胰腺还不清楚,需要进一步的研究.

2.2 胰酶替代疗法可以改善CP患者的肠道菌群 胰酶替代疗法(pancreatic enzyme replacement therapy, PERT)是胰腺外分泌不足(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)治疗的基石.通常认为粪便排泄异常,脂肪泻和体重减轻的患者是PERT的适用人群,PERT可以帮助CP患者脂肪吸收,改善患者的营养状况^[39].一些研究认为PERT可以直接改变肠道菌群,但具体机制目前仍不清楚.有研究发现用PERT治疗的小鼠中有相对丰富的阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)和罗伊拉杆菌(*Latobacillus reuteri*).特别是阿克曼菌,在PERT组中发现高达58倍,它可以通过促进粘液厚度和紧密连接蛋白表达来增强肠屏障功能,从而减少“肠漏”^[40,41].综上,PERT可能有助于改善肠道菌群,从而缓解CP患者症状.

2.3 微生物制剂可能改善CP患者的临床症状 Dos

Santos等^[42]发现使用由干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和果寡糖组成的合生元能改变CP患者的肠道微环境,从而改善CP患者的临床和实验室结果.Dylag等^[43]也认为益生元可以使双歧杆菌增多,致病菌减少,从而维持肠道微生态^[44].这提示微生物制剂可能是一种治疗选择,但其临床相关性还需要更多的研究支持.

3 肠道菌群与自身免疫性胰腺炎

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种特殊类型的胰腺炎,常以梗阻性黄疸或腹痛为主要症状,且伴有胰腺组织淋巴浆细胞浸润及纤维化,治疗上对类固醇激素敏感^[45,46].它有两种不同的表型,分为1型和2型.目前,1型AIP被认为是系统性免疫球蛋白G4相关疾病(IgG4-RD)的胰腺表现^[47],它与血清IgG4浓度升高、淋巴浆细胞浸润和胰腺静脉炎有关.与1型AIP不同,2型AIP只影响胰腺,血清IgG4浓度正常,组织学上表现为中性粒细胞炎症^[48].有研究指出AIP和CP的肠道菌群在门类水平上无明显差异,但是卵形拟杆菌、芦苇链球菌、戈登链球菌、乳酸发酵梭菌、拉瓦尔梭菌在CP患者中较AIP患者更常见^[49](表1).

3.1 肠道菌群可能与AIP相关 近期有人研究了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与AIP之间的可能联系^[50-53].Guarneri等^[53]提出*H. pylori*感染可能通过分子模拟

表 1 胰腺炎患者肠道菌群的变化

疾病谱	菌群变化	参考文献
健康者	厚壁菌门和拟杆菌门占85%–90%，放线菌门和变形菌门占10%.	[3]
急性胰腺炎患者	拟杆菌门和变形菌门的相对丰度显著增加，厚壁菌门和变形菌门的相对丰度显著降低.	[14]
慢性胰腺炎患者	拟杆菌门的相对丰度显著增加，厚壁菌门的相对丰度降低.	[34]
自身免疫性胰腺炎患者	在门水平上，自身免疫性胰腺炎和慢性胰腺炎患者之间没有差异. 然而，有些菌种比如卵形拟杆菌、产芽链球菌、戈登链球菌、乳酸发酵梭菌、拉瓦尔梭菌在慢性胰腺炎患者中更常见.	[5]

表 2 肠道菌群与胰腺炎关系的研究

参考文献	研究类型	方法	疾病	结果	结论
[27]	前瞻性随机对照试验	45例AP患者: 22例植物乳杆菌299(LP299)活菌, 23例热杀灭LP299; 各治疗1周	AP	治疗组感染性胰腺坏死1/22例, 对照组7/23例($P = 0.023$)	补充活LP299可以减少手术治疗和胰腺相关脓毒症的次数
[28]	前瞻性随机对照试验	74例AP患者中, 36例给予植物乳杆菌肠内喂养, 38例给予肠外营养	AP	肠内营养组38.9%的患者被多种微生物定植, 肠外营养组73.7% ($P < 0.01$); 肠内营养组30.6%的患者被潜在致病菌定植, 肠外营养组为50% ($P < 0.05$)	经肠内喂养可降低疾病严重程度, 并有较好的临床效果
[40]	前瞻性随机对照试验	对照组给予自来水. 胰酶处理组用胰淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶的混合物处理	CP	经胰酶处理的小鼠的细菌组成与对照组有显著差异. AKK菌是肠道中的一种关键的有益细菌, 在胰酶处理的样本中显示出更高的相对丰度	PERT诱导有益细菌的定植, 从而有助于减少PEI相关症状, 并改善营养状态
[42]	前瞻性随机对照试验	60例慢性胰腺炎患者: 干预组给予联合用药, 对照组给予麦芽糊精12g/d	CP	治疗组大便次数明显减少: 治疗前平均每天次数: 2.33 ($P < 0.153$); 治疗2月: 1.47 ($P = 0.002$); 治疗3月: 1.37 ($P = 0.012$); 对照组大便次数无变化 ($P = 0.157$)	益生元改善了CP患者的临床和实验室结果, 这提示合生剂可能是一种治疗选择
[50]	前瞻性随机对照试验	从20例自身免疫性胰腺炎患者中筛选免疫球蛋白混合肽库. 从患者血清标本中检测肽特异性抗体	AIP	18/20例血清标本识别出肽AIP1–7). 该肽与幽门螺杆菌PBP的氨基酸序列和胰腺腺泡细胞中高表达的泛素–蛋白连接酶E3组分n–识别蛋白2(UBR2)同源	在大多数自身免疫性胰腺炎患者中检测出特异性抗体
[57]	前瞻性随机对照试验	我们研究了反复给药100 g聚肌苷–胞苷酸[poly (I:C)]对MRL/MpJ小鼠实验性AIP诱导的肠道菌群先天免疫的作用	AIP	广泛使用抗生素的肠道灭菌可以抑制产生IFN- α 和IL-33的pDCs的胰腺积累, 从而抑制AIP的发展	肠道失调通过激活产生IFN- α 和IL-33的pDCs增加小鼠对实验性AIP的敏感性

AP: 急性胰腺炎; CP: 慢性胰腺炎; AIP: 自身免疫性胰腺炎.

或抗体交叉反应在遗传个体中引发AIP(图1). Frulloni等^[50]研究表明*H. pylori*的 α -碳酸酐酶(α -CA)与人类的 α -碳酸酐酶-II (α -CA-II)以及*H. pylori*的纤溶酶原结合蛋白(PBP)与胰腺腺泡上皮细胞的泛素蛋白连接酶E3-n识别蛋白2存在一定同源性, 同区段含有DRB1*0405的结合序, 大多数AIP患者也表现出IgG反应活性. 同时, 95%的AIP患者血清抗体PBP阳性, 这提示*H. pylori*与胰腺自身蛋白的分子拟态可能是AIP发病的刺激因子. 所以, *H. pylori*感

染易感人群后可能会通过分子模拟诱发异常的免疫应答, 造成严重的组织损伤, 导致AIP发病.

3.2 肠道菌群的先天免疫反应参与了AIP的发展 先天免疫激活有助于AIP和IG4相关性疾病(IG4-RD)的发生发展^[54-56]. IG4-RD的特点是浆细胞样树突状细胞(pDCs)产生IFN- α 和IL-33, 从而介导慢性纤维炎症反应. 有研究发现肠道菌群失调可以通过激活pDCs, 从而增加对AIP的敏感性; 另外, 使用广谱抗生素可以抑制胰腺产

生IFN- α 和IL-33介导的血小板聚集, 从而抑制AIP的发展^[57].

4 未来展望

近年来已有一些关于肠道菌群与胰腺炎关系的研究报道(表2). 肠道有益菌群可以通过维持肠道完整性和调节肠道屏障通透性可以抵御病原微生物, 所以理论上菌群的调节可能有助于胰腺炎和相关并发症的治疗. 但目前SAP患者是否应该使用益生菌治疗尚未达成共识. 益生菌可能对于改善SAP的肠黏膜屏障有一定作用, 但尚需进一步临床评价^[58]. 另外, 不同菌株的表现也不尽相同, 因为不同的细菌有不同的粘附位点和不同的免疫效果^[59,60]. 因此, 益生菌的种类可能导致临床结果的差异. 比如Cui等^[61]发现类似于双歧杆菌的益生菌可以显著改善感染程度及减轻症状. 而Gou等^[62]认为益生菌对预测SAP患者的临床结局既无益处也无副作用; 他们的研究还发现在益生菌的类型、剂量和治疗时间方面存在显著的异质性, 这可能导致了临床结局的异质性.

目前在不同研究中使用的益生菌类型和治疗策略还有较大差异, 所以在进行临床试验之前, 应考虑益生菌及其制剂的适当剂量和治疗时间. 另外, 考虑到一些益生菌的风险, 进一步的临床试验应该仔细设计, 以避免任何潜在的有害影响. 同时, 对胰腺炎相关菌群检测技术的选择及升级也很重要, 菌群检测常见的方法有细菌培养、聚合酶链式反应技术(PCR)、基于PCR基础上的16SrRNA技术、荧光原位杂交、基因芯片、宏基因组测序以及单一菌株或者人体完整菌群的移植、用免疫系统确认致病原因、用机器学习等高级算法整合多组学数据等, 有时候选择合适的检测技术及方法, 往往能达到事半功倍的效果. 当然, 菌群特异性改变的分析还可以利用易于收集的样本, 如根据血液、唾液和粪便等来开发出用于相应检测的新工具.

5 参考文献

- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330-339 [PMID: 26338727 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990]
- Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016; 535: 65-74 [PMID: 27383981 DOI: 10.1038/nature18847]
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019; 7 [PMID: 30634578 DOI: 10.3390/microorganisms7010014]
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7493-7519 [PMID: 25849657 DOI: 10.3390/ijms16047493]
- Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiota

- in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol* 2016; 7: 1081 [PMID: 27462309 DOI: 10.3389/fmicb.2016.01081]
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68: 1516-1526 [PMID: 31076401 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427]
- Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghpour A, Esmaeili Taba SM, Salami M. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Front Neurol* 2018; 9: 662 [PMID: 30158897 DOI: 10.3389/fneur.2018.00662]
- Fischer M. Recent Research on Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2019; 15: 44-47 [PMID: 30899209]
- Wang Z, Xu CM, Liu YX, Wang XQ, Zhang L, Li M, Zhu SW, Xie ZJ, Wang PH, Duan LP, Zhu HQ. Characteristic dysbiosis of gut microbiota of Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by an insight into the pan-microbiome. *Chin Med J (Engl)* 2019; 132: 889-904 [PMID: 30958430 DOI: 10.1097/CM9.000000000000192]
- Zhang B, Yue R, Chen Y, Yang M, Huang X, Shui J, Peng Y, Chin J. Gut Microbiota, a Potential New Target for Chinese Herbal Medicines in Treating Diabetes Mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 2634898 [PMID: 30906411 DOI: 10.1155/2019/2634898]
- Pagliari D, Saviano A, Newton EE, Serricchio ML, Dal Lago AA, Gasbarrini A, Cianci R. Gut Microbiota-Immune System Crosstalk and Pancreatic Disorders. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 7946431 [PMID: 29563853 DOI: 10.1155/2018/7946431]
- Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64 [PMID: 31811279 DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7]
- Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1180-1193 [PMID: 23622127 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.043]
- Zhang XM, Zhang ZY, Zhang CH, Wu J, Wang YX, Zhang GX. Intestinal Microbial Community Differs between Acute Pancreatitis Patients and Healthy Volunteers. *Biomed Environ Sci* 2018; 31: 81-86 [PMID: 29409589 DOI: 10.3967/bes2018.010]
- O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29-35 [PMID: 9505882 DOI: 10.1136/gut.42.1.29]
- Llorente C, Jepsen P, Inamine T, Wang L, Bluemel S, Wang HJ, Loomba R, Bajaj JS, Schubert ML, Sikaroodi M, Gillevet PM, Xu J, Kisseleva T, Ho SB, DePew J, Du X, Sørensen HT, Vilstrup H, Nelson KE, Brenner DA, Fouts DE, Schnabl B. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal Enterococcus. *Nat Commun* 2017; 8: 837 [PMID: 29038503 DOI: 10.1038/s41467-017-00796-x]
- Sonika U, Goswami P, Thakur B, Yadav R, Das P, Ahuja V, Saraya A. Mechanism of Increased Intestinal Permeability in Acute Pancreatitis: Alteration in Tight Junction Proteins. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 461-466 [PMID: 27466164 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000612]
- Büchler MW, Gloor B, Mülller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232: 619-626 [PMID: 11066131 DOI: 10.1097/00000658-200011000-00001]
- Isemann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004 [PMID: 15057739 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.050]
- Tsiotos GG, Luque-de León E, Söreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, Sarr MG. Management of necrotizing

- pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg* 1998; 175: 91-98 [PMID: 9515522 DOI: 10.1016/s0002-9610(97)00277-8]
- 21 Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, Son A, Zeng M, Swaim W, Eckhaus M, Hoffman V, Cui Y, Xiao B, Worley PF, Muallem S. Orai1-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity. *Cell Metab* 2017; 25: 635-646 [PMID: 28273482 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.02.007]
 - 22 Gallo RL, Kim KJ, Bernfield M, Kozak CA, Zanetti M, Merluzzi L, Gennaro R. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J Biol Chem* 1997; 272: 13088-13093 [PMID: 9148921 DOI: 10.1074/jbc.272.20.13088]
 - 23 Kościuczuk EM, Lisowski P, Jarczak J, Strzałkowska N, Józwiak A, Horbańczyk J, Krzyżewski J, Zwierzchowski L, Bagnicka E. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 10957-10970 [PMID: 23065264 DOI: 10.1007/s11033-012-1997-x]
 - 24 Bradley EL 3rd. A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 215-222 [PMID: 8356492]
 - 25 Haruta I, Yanagisawa N, Kawamura S, Furukawa T, Shimizu K, Kato H, Kobayashi M, Shiratori K, Yagi J. A mouse model of autoimmune pancreatitis with salivary gland involvement triggered by innate immunity via persistent exposure to avirulent bacteria. *Lab Invest* 2010; 90: 1757-1769 [PMID: 20733561 DOI: 10.1038/labinvest.2010.153]
 - 26 Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takemura YC. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 316-321 [PMID: 25678060 DOI: 10.1002/jhbp.221]
 - 27 Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-1107 [PMID: 12190674 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.22511.x]
 - 28 Qin HL, Zheng JJ, Tong DN, Chen WX, Fan XB, Hang XM, Jiang YQ. Effect of Lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 923-930 [PMID: 17579653 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602792]
 - 29 Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 147-150 [PMID: 22248590 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834fcea8]
 - 30 Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 499-512 [PMID: 32798493 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0]
 - 31 Patel V, Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis. *Med Clin North Am* 2019; 103: 153-162 [PMID: 30466672 DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.012]
 - 32 Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 345-354 [PMID: 25360312 DOI: 10.1177/2050640614548208]
 - 33 Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573 [PMID: 17466744 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001]
 - 34 Han MM, Zhu XY, Peng YF, Lin H, Liu DC, Li L. The alterations of gut microbiota in mice with chronic pancreatitis. *Ann Transl Med* 2019; 7: 464 [PMID: 31700900 DOI: 10.21037/atm.2019.08.18]
 - 35 Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV, Reddy DN, Subramanyam C, Sasikala M, Talukdar R. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep* 2017; 7: 43640 [PMID: 28255158 DOI: 10.1038/srep43640]
 - 36 Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]
 - 37 Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol* 2013; 11: 61 [PMID: 23692866 DOI: 10.1186/1741-7007-11-61]
 - 38 Martín R, Miquel S, Chain F, Natividad JM, Jury J, Lu J, Sokol H, Theodorou V, Bercik P, Verdu EF, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Faecalibacterium prausnitzii prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model. *BMC Microbiol* 2015; 15: 67 [PMID: 25888448 DOI: doi:10.1186/s12866-015-0400-1]
 - 39 Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 2: 12-16 [PMID: 21323992 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x]
 - 40 Nishiyama H, Nagai T, Kudo M, Okazaki Y, Azuma Y, Watanabe T, Goto S, Ogata H, Sakurai T. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 273-279 [PMID: 29106956 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.130]
 - 41 Grander C, Adolph TE, Wieser V, Lowe P, Wrzosek L, Gyongyosi B, Ward DV, Grabherr F, Gerner RR, Pfister A, Enrich B, Ciocan D, Macheiner S, Mayr L, Drach M, Moser P, Moschen AR, Perlemuter G, Szabo G, Cassard AM, Tilg H. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 2018; 67: 891-901 [PMID: 28550049 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313432]
 - 42 Dos Santos PQ, Guedes JC, de Jesus RP, Santos RRD, Fiaconne RL. Effects of using symbiotics in the clinical nutritional evolution of patients with chronic pancreatitis: Study prospective, randomized, controlled, double blind. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 18: 9-15 [PMID: 29132740 DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.01.005]
 - 43 Dylag K, Hubalewska-Mazgaj M, Surmiak M, Szmyd J, Brzozowski T. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1149-1155 [PMID: 23755726 DOI: 10.2174/13816128113199990422]
 - 44 Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395 [PMID: 2050373 DOI: 10.1016/0046-8177(91)90087-6]
 - 45 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568 [PMID: 7628283 DOI: 10.1007/BF02285209]
 - 46 Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 39-51 [PMID: 25770706 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.010]
 - 47 Sureka B, Rastogi A. Autoimmune Pancreatitis. *Pol J Radiol* 2017; 82: 233-239 [PMID: 28507644 DOI: 10.12659/PJR.900899]
 - 48 Hamada S, Masamune A, Nabeshima T, Shimosegawa T. Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2018; 244: 113-117 [PMID: 29434076 DOI: 10.1620/tjem.244.113]
 - 49 Raderer M, Wrba F, Kornek G, Maca T, Koller DY, Weinlaender G, Hejna M, Scheithauer W. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998; 55: 16-19 [PMID: 9428370 DOI: 10.1159/00011830]

- 50 Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, Benini L, Vantini I, Corrocher R, Puccetti A. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135-2142 [PMID: 19940298 DOI: 10.1056/NEJMoa0903068]
- 51 Khan J, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Sand J, Nordback I. Helicobacter pylori in alcohol induced acute pancreatitis. *Scand J Surg* 2009; 98: 221-224 [PMID: 20218418 DOI: 10.1177/145749690909800405]
- 52 Risch HA, Lu L, Kidd MS, Wang J, Zhang W, Ni Q, Gao YT, Yu H. Helicobacter pylori seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 172-178 [PMID: 24234587 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0447]
- 53 Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741-744 [PMID: 16202223 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00506.x]
- 54 Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T. Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- α Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *J Immunol* 2015; 195: 3033-3044 [PMID: 26297761 DOI: 10.4049/jimmunol.1500971]
- 55 Watanabe T, Yamashita K, Arai Y, Minaga K, Kamata K, Nagai T, Komeda Y, Takenaka M, Hagiwara S, Ida H, Sakurai T, Nishida N, Strober W, Kudo M. Chronic Fibro-Inflammatory Responses in Autoimmune Pancreatitis Depend on IFN- α and IL-33 Produced by Plasmacytoid Dendritic Cells. *J Immunol* 2017; 198: 3886-3896 [PMID: 28373582 DOI: 10.4049/jimmunol.1700060]
- 56 Kamata K, Watanabe T, Minaga K, Strober W, Kudo M. Autoimmune Pancreatitis Mouse Model. *Curr Protoc Immunol* 2018; 120: 15.31.1-15.31.8 [PMID: 29512140 DOI: 10.1002/cpim.41]
- 57 Kamata K, Watanabe T, Minaga K, Hara A, Yoshikawa T, Okamoto A, Yamao K, Takenaka M, Park AM, Kudo M. Intestinal dysbiosis mediates experimental autoimmune pancreatitis via activation of plasmacytoid dendritic cells. *Int Immunol* 2019; 31: 795-809 [PMID: 31287532 DOI: 10.1093/intimm/dxz050]
- 58 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编委会, 《中华消化杂志》编委会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年, 沈阳). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2706-2711 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.013]
- 59 Meijerink M, van Hemert S, Taverne N, Wels M, de Vos P, Bron PA, Savelkoul HF, van Bilsen J, Kleerebezem M, Wells JM. Identification of genetic loci in Lactobacillus plantarum that modulate the immune response of dendritic cells using comparative genome hybridization. *PLoS One* 2010; 5: e10632 [PMID: 20498715 DOI: 10.1371/journal.pone.0010632]
- 60 Macho Fernandez E, Valenti V, Rockel C, Hermann C, Pot B, Boneca IG, Grangette C. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan-derived muropeptide. *Gut* 2011; 60: 1050-1059 [PMID: 21471573 DOI: 10.1136/gut.2010.232918]
- 61 Cui LH, Wang XH, Peng LH, Yu L, Yang YS. [The effects of early enteral nutrition with addition of probiotics on the prognosis of patients suffering from severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25: 224-228 [PMID: 23660099 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.011]
- 62 Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: R57 [PMID: 24684832 DOI: 10.1186/cc13809]

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》参考文献要求

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

circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响

张惠忠, 张晓东, 黄建新

张惠忠, 张晓东, 黄建新, 金华广福肿瘤医院肝胆胰胃外科 浙江省金华市 321111

张惠忠, 主治医师, 研究方向为肝胆胰胃外科

作者贡献分布: 课题由张惠忠设计; 研究过程及文章初稿写作由张晓东、黄建新完成; 文章修订由张惠忠完成。

通讯作者: 张惠忠, 本科, 主治医师, 321111, 浙江金华环城北路1296号, 金华广福肿瘤医院肝胆胰胃外科. drzhanghuizhong@163.com

收稿日期: 2021-09-09

修回日期: 2021-08-25

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-11-28

Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p

Hui-Zhong Zhang, Xiao-Dong Zhang, Jian-Xin Huang

Hui-Zhong Zhang, Xiao-Dong Zhang, Jian-Xin Huang, Department of Hepatobiliary and Pancreatogastric Surgery, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, Jinhua 321111, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hui-Zhong Zhang, Bachelor, Attending Doctor, Department of Hepatobiliary and Pancreatogastric Surgery, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, No. 1296 Huancheng North Road, Jinhua 321111, Zhejiang Province, China. drzhanghuizhong@163.com

Received: 2021-09-09

Revised: 2021-08-25

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

Circ_0000212 is a newly discovered non-coding RNA whose high expression promotes the progression of colorectal

cancer. However, the expression patterns and roles of circ_0000212 in liver cancer remain unknown.

AIM

To investigate the effect of circ_0000212 targeting miR-139-5p on cell proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity in liver cancer.

METHODS

RT-qPCR was applied to detect the expression of circ_0000212 and miR-139-5p in liver cancer tissues and adjacent tissues. Pearson correlation analysis was performed to determine the relationship between circ_0000212 and miR-139-5p expression in liver cancer tissues. Dual luciferase reporter assay was used to verify the targeting relationship between circ_0000212 and miR-139-5p. Liver cancer HCC9204 cells were divided into a control group, circ_0000212 interference group, circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group, paclitaxel group, paclitaxel + circ_0000212 interference group, and paclitaxel + circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group. The rate of inhibited HCC9204 cells was detected using CCK-8 method; the number of clones formed by HCC9204 cells was calculated using colony formation assay; the apoptotic rate of HCC9204 cells was evaluated by flow cytometry; and the migration and invasion of HCC9204 cells were detected by Transwell assay.

RESULTS

Compared with adjacent tissue, the expression level of circ_0000212 in liver cancer tissue was significantly increased ($P < 0.05$), while the expression level of miR-139-5p was significantly decreased ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the expression of circ_0000212 and miR-139-5p in liver cancer tissues. Circ_0000212 directly interacted with miR-139-5p. Compared with the control group, circ_0000212 expression in HCC9204 cells in the paclitaxel group was significantly reduced ($P < 0.05$), while

miR-139-5p expression was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the interference circ_0000212 group and paclitaxel group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the circ_0000212 interference group, the numbers of clone formed and migrating and invading HCC9204 cells in the interference circ_0000212+miR-139-5p inhibitor group were significantly increased ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the paclitaxel group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the paclitaxel + circ_0000212 interference group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the paclitaxel + circ_0000212 interference group, the numbers of clones formed and migrating and invading HCC9204 cells in the paclitaxel + circ_0000212 interference + miR-139-5p inhibitor group were significantly increased ($P < 0.05$), and the inhibition rate and apoptosis rate were significantly reduced ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Interfering with circ_0000212 can inhibit cell proliferation, migration, and invasion, induce cell apoptosis, and increase its sensitivity to paclitaxel in liver cancer cells by targeting and up-regulating miR-139-5p.

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

Key Words: circ_0000212; miR-139-5p; Liver cancer; Cell proliferation; Apoptosis; migration; Invasion; Paclitaxel sensitivity

Citation: Zhang HZ, Zhang XD, Huang JX. Circ_0000212 affects proliferation, migration, invasion, apoptosis, and paclitaxel sensitivity of liver cancer cells by targeting miR-139-5p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1276-1285

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1276.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1276>

摘要

背景

circ_0000212是一种新发现的非编码RNA, 其高表达可促进结直肠癌进展。然而, circ_0000212在肝癌中的表达模式和作用仍然未知。

目的

探讨circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响。

方法

RT-qPCR检测circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织、癌旁组织中的表达。Pearson相关分析确定肝癌组

织中circ_0000212和miR-139-5p表达的关系。双荧光素酶报告实验验证circ_0000212和miR-139-5p靶向关系。将肝癌细胞HCC9204分为对照组、干扰circ_0000212组、干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组、紫杉醇组、紫杉醇+干扰circ_0000212组、紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组。CCK-8法检测HCC9204细胞抑制率; 集落形成实验检测HCC9204细胞集落形成数; 流式细胞术检测HCC9204细胞凋亡率; Transwell实验检测HCC9204细胞迁移和侵袭数。

结果

与癌旁组织比较, 肝癌组织中circ_0000212表达水平显著升高($P < 0.05$), miR-139-5p表达水平显著降低($P < 0.05$)。肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达呈负相关关系。circ_0000212和miR-139-5p存在直接相互作用。与对照组比较, 紫杉醇组HCC9204细胞circ_0000212表达水平显著降低($P < 0.05$), miR-139-5p表达水平显著升高($P < 0.05$)。与对照组比较, 干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著升高($P < 0.05$)。与干扰circ_0000212组比较, 干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著升高($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著降低($P < 0.05$)。与紫杉醇组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著升高($P < 0.05$)。与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p抑制物组HCC9204细胞克隆形成数、迁移数、侵袭数显著升高($P < 0.05$), 抑制率、凋亡率显著降低($P < 0.05$)。

结论

干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。

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

关键词: circ_0000212; miR-139-5p; 肝癌; 细胞增殖; 凋亡; 迁移; 侵袭; 紫杉醇敏感性

核心提要: 肝癌组织中circ_0000212表达上调, miR-139-5p表达下调。circ_0000212可靶向负调控miR-139-5p表达。干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

文献来源: 张惠忠, 张晓东, 黄建新. circ_0000212靶向miR-139-5p对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响. *世界华人消化杂志*

0 引言

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 具有恶性程度高、预后差等特点, 严重危害人们的生命健康. 手术切除、经导管动脉化疗栓塞、靶向药物治疗的应用虽然延长了肝癌患者的生存时间, 但由于肝血供丰富, 术后复发和转移仍是肝癌患者死亡的主要原因^[1]. 紫杉醇是治疗肝癌的常用化疗药物, 然而在连续治疗后肝癌细胞通常对紫杉醇脱敏, 这严重限制其临床疗效^[2]. 阐明肝癌进展、紫杉醇耐药的分子机制, 对开发新的肝癌治疗策略至关重要. 环状RNA (circRNA)是起源于外显子、内含子或基因间区域的闭环结构RNA分子, 其可能通过与特定微小RNA (miRNA)结合而扮演竞争性内源RNA (ceRNAs)角色, 从而调控下游基因表达, 参与癌细胞增殖、转移、耐药等一系列生物学过程^[3,4]. 研究报道circ_0000212在结直肠癌组织中表达增加, circ_0000212通过靶向miR-491和调节叉头框蛋白4(FOXP4)表达来促进结直肠癌细胞增殖^[5]. 生物信息学分析发现miR-139-5p是circ_0000212的潜在靶点. miR-139-5p低表达报道与肝癌患者预后差相关, 上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞的糖酵解代谢、增殖和转移^[6]. 然而, circ_0000212是否靶向miR-139-5p参与癌症进展仍有待研究. 本研究从细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡和紫杉醇耐药角度探讨circ_0000212和miR-139-5p在肝癌进展中的作用, 旨在为抑制肝癌进展、克服紫杉醇耐药提供可用靶点.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 肝癌组织和对应癌旁组织(正常组织)取自2018-05/2019-05在我院接受手术治疗的41例肝癌患者. 男性37例, 女性4例, 年龄在48-73岁之间, 中位年龄57岁. 切除后将组织快速冷冻, 然后在-80 °C下保存.

1.1.2 细胞和试剂: 人肝癌细胞HCC9204购自美国ATCC; Trizol试剂盒、逆转录试剂盒购自美国Thermo fisher公司; SYBR Green mix试剂盒购自大连Takara公司; DMEM培养基、青链霉素混合液、胎牛血清购自武汉普诺赛生物公司; 紫杉醇(纯度99.9%)购自上海研生生化试剂有限公司; 细胞计数试剂盒(CCK-8)、si-circ_0000212、miR-139-5p inhibitor购自上海生工生物工程公司; 膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶(Annexin V-FITC/PI)细胞凋亡检测试剂盒购自南京诺维赞生物公司; Transwell小室购自美国Corning公司; 山羊抗兔IgG二抗

(ab205718)、兔cleaved-caspase3多克隆抗体(ab2302)兔磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体(ab245355)购自美国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 RT-qPCR检测肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达: 用Trizol试剂盒从组织中提取总RNA, 根据逆转录试剂盒说明书合成cDNA, 采用SYBR Green mix试剂盒进行RT-qPCR. 反应条件为94 °C 2 min; 然后94 °C 15 s和60 °C 1 min, 循环40次. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算circ_0000212和miR-139-5p表达水平. circ_0000212上游引物5'-GTT TGG GAG GCT TCT TGG TAA T-3', circ_0000212下游引物5'-AAA GCC AGT TTC CTC CAA GC-3'; GAPDH上游引物5'-CAC CCA CTC CTC CAC CTT TG-3', GAPDH下游引物5'-CCA CCA CCC TGT TGC TGT AG-3'; miR-139-5p上游引物5'-TCT ACA GTG CAC GTG TCT CCA G-3', miR-139-5p下游引物5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'; U6上游引物5'-TGC GGG TGC TCG CTT CGG CAG C-3', U6下游引物5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'.

1.2.2 细胞培养: HCC-9204细胞接种到1%青链霉素双抗+10%胎牛血清+89%DMEM培养基的培养皿, 置于37 °C、CO₂体积分数为5%的培养箱孵育. 当细胞融合度达到80%时, 胰蛋白酶消化细胞, 1:2-1:3传代.

1.2.3 紫杉醇浓度筛选: 将对数期HCC-9204细胞按照 5×10^3 个/孔接种于96孔板, 分别用含1-40 nmol/L紫杉醇的培养液孵育细胞48 h, 向各孔内添加10 μ L CCK-8试剂, 在37 °C下继续孵育2 h. 酶标仪检测450 nm处各孔的光密度(OD)值. 存活率(%) = 实验A/对照A \times 100%. 选择12 nmol/L紫杉醇进行实验.

1.2.4 实验分组: 将对数期HCC-9204细胞按照 2×10^4 个/孔接种于96孔板, 用Lipofectamine 2000分别将si-circ_0000212、si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor分别转染融合度为50%HCC-9204细胞, 培养48 h后收集细胞. 实验分组: 未做任何处理的HCC-9204细胞记为对照组; 转染si-circ_0000212、转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor的细胞分别记为干扰circ_0000212组、干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; 用含12 nmol/L紫杉醇培养液孵育HCC-9204细胞, 记为紫杉醇组; 用含12 nmol/L紫杉醇培养液孵育转染si-circ_0000212、转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor的细胞, 分别记为紫杉醇+干扰circ_0000212组、紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

1.2.5 双荧光素酶报告基因实验: 含有野生型(WT)circ_0000212序列的荧光素酶报告载体WT-circ_0000212, 或者含有突变型(MUT)circ_0000212序列的荧光素酶报告载体MUT-circ_0000212由上海生工公司提供. 将WT-

circ_0000212分别与miR-NC或miR-139-5p mimic共转染到HCC9204细胞中;同时,将MUT-circ_0000212分别与miR-NC或miR-139-5p mimic共转染到HCC9204细胞中。培养48 h后,收集细胞并使用双荧光素酶检测试剂盒测定相对荧光素酶活性。

1.2.6 CCK-8和集落形成实验检测细胞增殖: CCK-8法:将未转染细胞、转染si-circ_0000212细胞或转染si-circ_0000212+miR-139-5p inhibitor细胞按照 5×10^3 个/孔接种于96孔板,根据1.2.4实验分组分别给予紫杉醇(12 nmol/L)或不加药物的含血清培养基孵育细胞48 h。向各孔内添加10 μ L CCK-8试剂,在37 $^{\circ}$ C下继续孵育2 h。酶标仪检测450 nm处各孔的OD值。抑制率(%) = (1-实验OD/对照OD) \times 100%

集落形成实验:将各组HCC9204细胞按照 5×10^2 个/孔接种于6孔板,每2-3 d更换一次培养液,培养约2 w直到HCC9204细胞形成集落,用甲醇固定细胞集落,用0.1%结晶紫染色。在显微镜下计数大于50个细胞的集落数。

1.2.7 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭:每组取 1×10^4 个HCC9204细胞重悬在200 μ L无血清培养基中,并接种在包被matrigel涂层的Transwell上室。同时,向24孔板下室加入600 μ L含10%胎牛血清的培养基。培养48 h后,棉签擦去未侵袭细胞,用4%聚甲醇固定膜下表面附着细胞,然后用0.1%结晶紫染色。显微镜下随机选择5个视野拍照并计数,以平均值表示HCC9204细胞侵袭数量。迁移测定时选择未包被matrigel涂层的Transwell上室,其余步骤同侵袭实验一致。

1.2.8 流式细胞仪检测细胞凋亡:收集各组HCC9204细胞,2000 rpm离心5 min, PBS洗涤3次。用500 μ L的1 \times 结合缓冲液重悬细胞,分别加入5 μ L annexin V/FITC和碘化丙啶(PI)。暗室孵育15 min后,使用流式细胞仪分析HCC9204细胞的凋亡情况。annexin V或PI染色的细胞计数为凋亡细胞。

1.2.9 Western blot检测Cleaved-caspase3蛋白表达:使用RIPA缓冲液裂解各组细胞,取约40 μ g的提取蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,并湿法转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜。用5%牛血清白蛋白阻断PVDF膜,并与抗Cleaved-caspase3的一抗溶液4 $^{\circ}$ C孵育12 h。随后将PVDF至于辣根过氧化物酶偶联的二抗中室温孵育1 h。将PVDF膜置于塑料薄膜上,滴加化学发光试剂进行显色反应。以Image J软件测得的Cleaved-caspase 3和GAPDH条带灰度值的比值表示蛋白表达水平。

统计学处理 每组设置3个复孔,实验独立重复3次,所有数据均以均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示,采用SPSS 22.0进行统计学分析。两组间差异采用独立样本

*t*检验,多组间差异采用单因素方差分析和SNK-*q*检验。Pearson相关分析确定circ_0000212和miR-139-5p表达在肝癌组织中的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织中表达的分析 与癌旁组织比较,肝癌组织中circ_0000212表达水平显著升高($P < 0.05$),miR-139-5p表达水平显著降低($P < 0.05$),见图1A和图1B。肝癌组织中circ_0000212和miR-139-5p表达水平呈负相关关系($r = -0.9928$),见图1C。

2.2 紫杉醇对HCC9204中circ_0000212和miR-139-5p表达的影响 用不同浓度的紫杉醇处理HCC9204细胞48 h,随着紫杉醇浓度的增加HCC9204细胞存活率逐渐降低,紫杉醇对HCC9204细胞的IC50值为11.89 nmol/L。见图2。用12 nmol/L的紫杉醇孵育HCC9204细胞,与对照组比较,紫杉醇组HCC9204细胞circ_0000212表达水平显著降低($P < 0.05$),miR-139-5p表达水平显著升高($P < 0.05$),见图3。

2.3 circ_0000212和miR-139-5p靶向关系 Circular RNA interactome预测结果见图4A, circ_0000212和miR-139-5p存在互补的核苷酸序列。miR-139-5p mimics和WT-circ_0000212共转染组HCC9204细胞的相对荧光素酶活性与miR-NC和WT-circ_0000212共转染组比较显著降低($P < 0.05$);miR-139-5p mimics和MUT-circ_0000212共转染组HCC9204细胞的相对荧光素酶活性与miR-NC和MUT-circ_0000212共转染组比较差异无统计学意义,见图4B。干扰circ_0000212组HCC9204细胞miR-139-5p表达水平与对照组比较显著升高($P < 0.05$),见图4C。

2.4 观察转染后紫杉醇对HCC9204增殖的影响 与对照组比较,干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞抑制率显著升高($P < 0.05$),克隆形成数显著减少($P < 0.05$);与干扰circ_0000212组比较,干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞抑制率显著降低($P < 0.05$),克隆形成数显著增加($P < 0.05$);与紫杉醇组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞抑制率显著升高($P < 0.05$),克隆形成数显著减少($P < 0.05$);与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞抑制率显著降低($P < 0.05$),克隆形成数显著增加($P < 0.05$),见图5和表1。

2.5 观察转染后紫杉醇对HCC9204迁移侵袭的影响 与对照组比较,干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著减少($P < 0.05$);与干扰circ_0000212组比较,干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著增加($P < 0.05$);与紫杉醇组比较,紫杉醇+干扰circ_0000212

表 1 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204增殖的检测(mean ± SD, n = 9)

分组	抑制率/%	克隆形成数/个
对照组	0.00 ± 0.00	111.33 ± 5.77
干扰circ_0000212组	43.77 ± 1.96 ^a	74.11 ± 3.00 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	16.78 ± 1.10 ^b	93.67 ± 3.06 ^b
紫杉醇	53.62 ± 4.31 ^a	61.33 ± 3.89 ^a
紫杉醇+干扰circ_0000212组	81.07 ± 6.30 ^c	32.22 ± 1.81 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	67.36 ± 3.37 ^d	48.44 ± 3.37 ^d
F	678.042	564.059
P	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a*P*<0.05; 与干扰circ_0000212组相比, ^b*P*<0.05; 与紫杉醇组相比, ^c*P*<0.05; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d*P*<0.05.

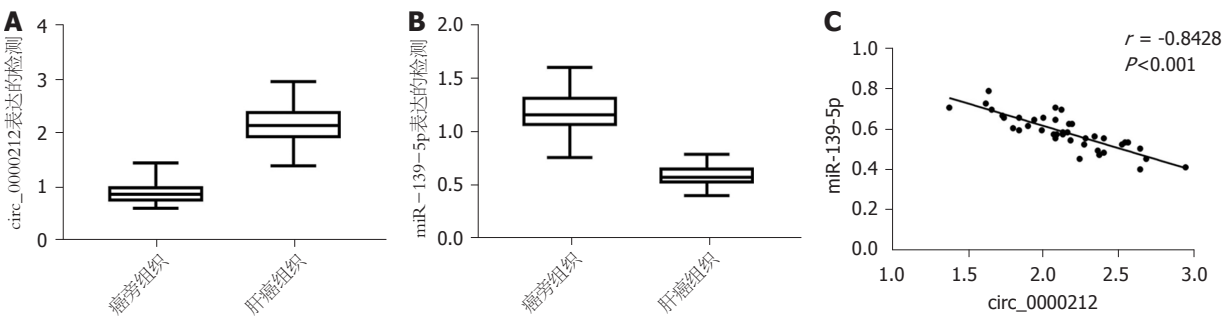


图 1 circ_0000212和miR-139-5p表达的检测及相关性分析. A: 肝癌组织中circ_0000212高表达; B: 肝癌组织中miR-139-5p低表达; C: circ_0000212和miR-139-5p负相关.

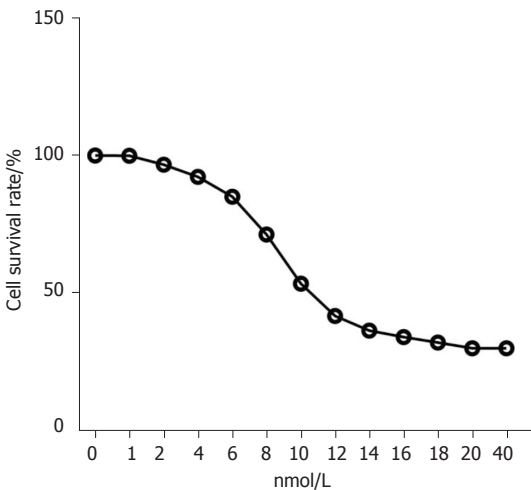


图 2 不同浓度紫杉醇对HCC9204细胞存活率的检测. IC50 = 11.89 nmol/L.

组HCC9204细胞迁移数、侵袭数显著减少(*P*<0.05); 与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞迁移数和侵袭数显著增加(*P*<0.05), 见图6、图7和表2.

2.6 观察转染后紫杉醇对各组HCC9204凋亡的影响 与对照组比较, 干扰circ_0000212组、紫杉醇组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著升高(*P*<0.05);

与干扰circ_0000212组比较, 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著降低(*P*<0.05); 与紫杉醇组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212组HCC9204细胞抑凋亡率、Cleaved-caspase3蛋白表达显著升高(*P*<0.05); 与紫杉醇+干扰circ_0000212组比较, 紫杉醇+干扰circ_0000212 +miR-139-5p inhibitor组HCC9204细胞凋亡率、Cleaved-

表 2 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204迁移侵袭的检测(mean ± SD, n = 9)

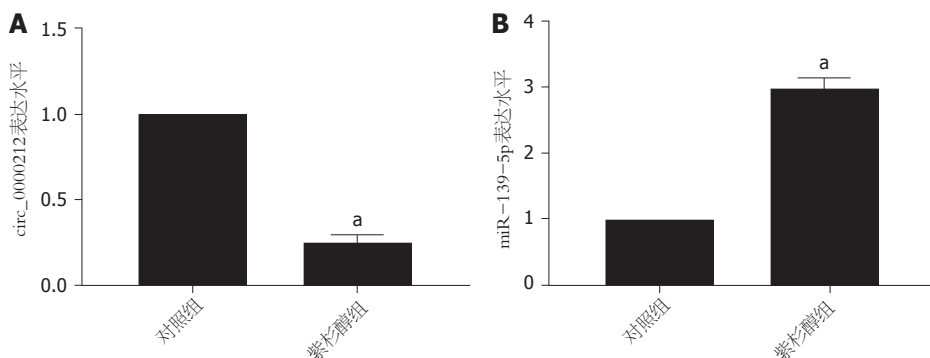
分组	细胞数/个	
	迁移	侵袭
对照	174.56 ± 9.81	155.67 ± 7.33
干扰circ_0000212组	94.44 ± 4.57 ^a	80.89 ± 4.65 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	149.33 ± 4.97 ^b	134.44 ± 7.57 ^b
紫杉醇	82.11 ± 7.00 ^a	72.89 ± 3.78 ^a
紫杉醇+干扰circ_0000212组	43.89 ± 2.56 ^c	33.89 ± 1.66 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	64.67 ± 1.63 ^d	54.56 ± 2.41 ^d
F	687.128	767.957
P	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与干扰circ_0000212组相比, ^b $P < 0.05$; 与紫杉醇组相比, ^c $P < 0.05$; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d $P < 0.05$.

表 3 转染后各组加入紫杉醇对HCC9204凋亡的检测(mean ± SD, n = 9)

分组	凋亡率/%	Cleaved-caspase3
对照组	8.06 ± 0.70	0.19 ± 0.02
干扰circ_0000212组	19.08 ± 0.9 ^a	0.47 ± 0.04 ^a
干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	14.12 ± 0.79 ^b	0.26 ± 0.03 ^b
紫杉醇	23.55 ± 1.55	0.55 ± 0.03
紫杉醇+干扰circ_0000212组	34.63 ± 1.67 ^c	0.86 ± 0.06 ^c
紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组	26.39 ± 1.37 ^d	0.66 ± 0.04 ^d
F	528.195	
P	<0.001	<0.001

与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与干扰circ_0000212组相比, ^b $P < 0.05$; 与紫杉醇组相比, ^c $P < 0.05$; 与紫杉醇+干扰circ_0000212组相比, ^d $P < 0.05$.

图 3 紫杉醇对circ_0000212和miR-139-5p表达的检测. 与对照组相比, ^a $P < 0.05$.

caspase3蛋白表达显著降低($P < 0.05$), 见图8、图9和表3.

3 讨论

circRNA已被报道参与肝癌进展的各个方面, 例如circ_100395表达水平与肝癌肿瘤分化、微血管浸润和门静脉肿瘤血栓形成有关, 上调circ_100395表达可诱导肝癌细胞凋亡, 抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 降低迁移和侵袭能力^[7]. circ_0091570低

表达能够促进肝癌细胞周期转换, 促进细胞增殖能力, 促进体内肿瘤生长^[8]. circ_0003418通过Wnt/ β 连环蛋白(β -catenin)通路抑制肝癌肿瘤发生和顺铂化疗耐药^[9]. circRNA杆状病毒IAP重复序列蛋白6基因(circ-BIRC6)低表达介导紫杉醇对肝癌肿瘤发生的抑制作用^[10]. 本研究发现circ_0000212在肝癌组织中的表达显著升高, 提示circ_0000212可能参与肝癌进展. 体外功能分析表明, 干扰circ_0000212可抑制肝癌HCC9204细胞增殖、迁移和

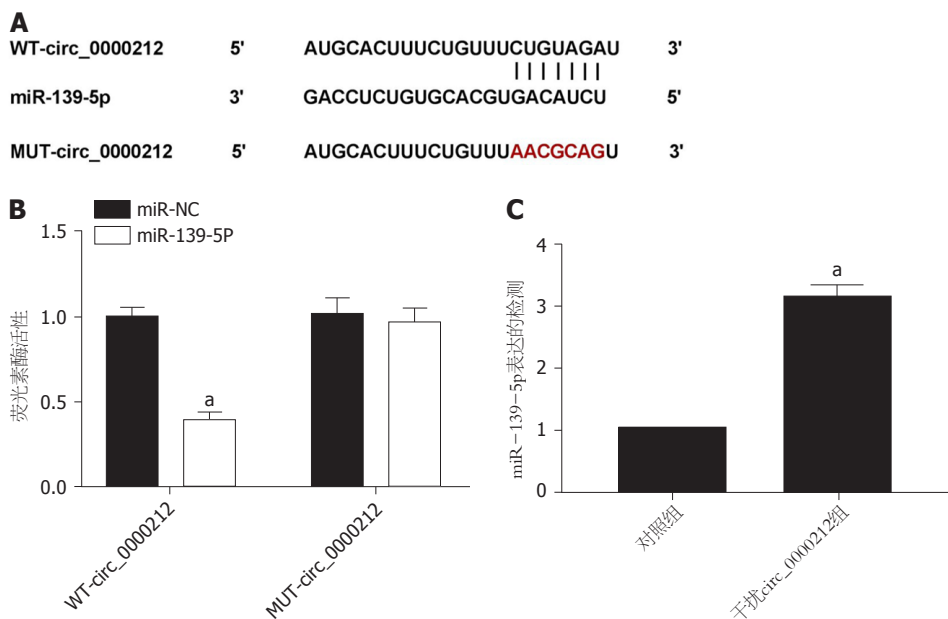


图 4 circ_0000212靶向调控miR-139-5p. A: circ_0000212和miR-139-5p的互补序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: circ_0000212调控miR-139-5p的表达.

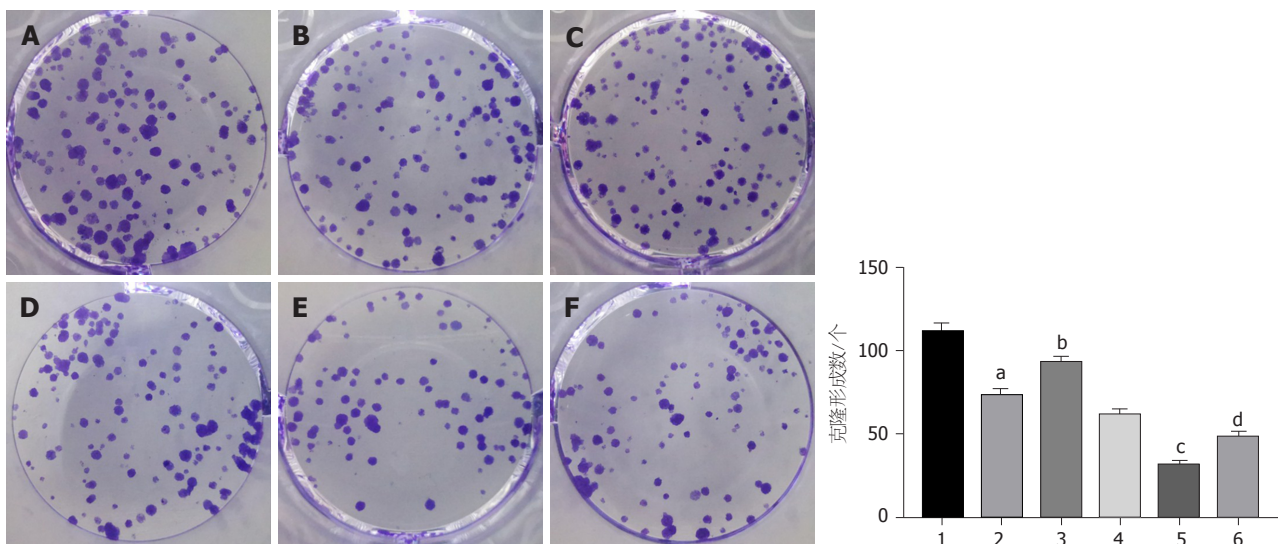


图 5 HCC9204克隆形成数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

侵袭能力, 上调Cleaved-caspase3蛋白表达, 诱导细胞凋亡, 表明circ_0000212在肝癌中发挥致癌作用. Wang等^[11]报道circ_0000212可促进宫颈癌细胞的增殖和侵袭能力, 抑制细胞凋亡, 在宫颈癌中起促肿瘤作用, 这与本研究发现类似. 紫杉醇处理可抑制HCC9204细胞增殖、迁移和侵袭能力, 上调Cleaved-caspase3蛋白表达, 诱导细胞凋亡, 下调circ_0000212表达水平, 且干扰circ_0000212表达显著增强紫杉醇对HCC9204细胞的抗增殖、抗迁移、抗侵袭和促凋亡作用, 这提示干扰circ_0000212表达可提高HCC9204细胞对紫杉醇的敏感性. 以上研究表明, 干扰

circ_0000212表达可能是抑制肝癌进展、紫杉醇化疗增敏的重要靶点.

目前研究显示circ_0000212在癌症进展中的作用均与调控miRNA表达有关^[5,11]. miR-139-5p为子宫内膜癌^[12]、乳腺癌^[13]等多种肿瘤的抑制因子, 研究报道miR-139-5p低表达与非小细胞肺癌临床分期、病理分型、肿瘤大小、淋巴结转移相关^[14]. 过表达miR-139-5p可抑制结肠癌细胞体外增殖、迁移和侵袭能力, 使肿瘤对化疗敏感, 抑制肿瘤体内生长和转移^[15]. 在肝癌中miR-139-5p对癌细胞活力、侵袭均有抑制作用, 并抑制肝癌

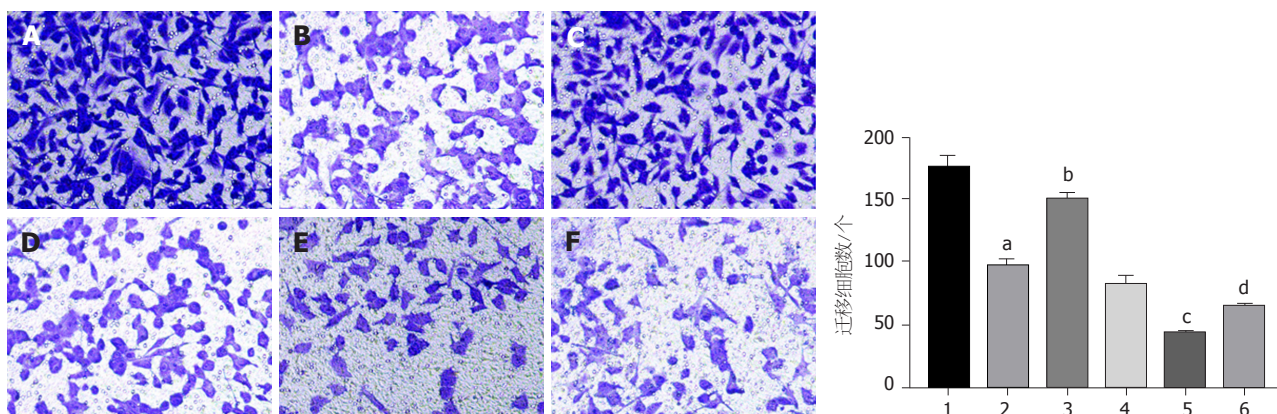


图 6 HCC9204迁移细胞数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

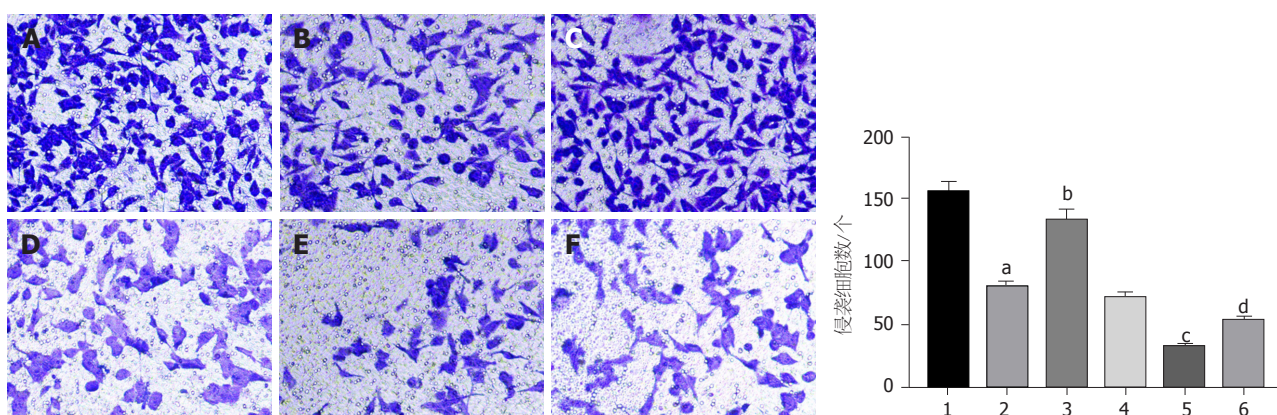


图 7 HCC9204侵袭细胞数的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

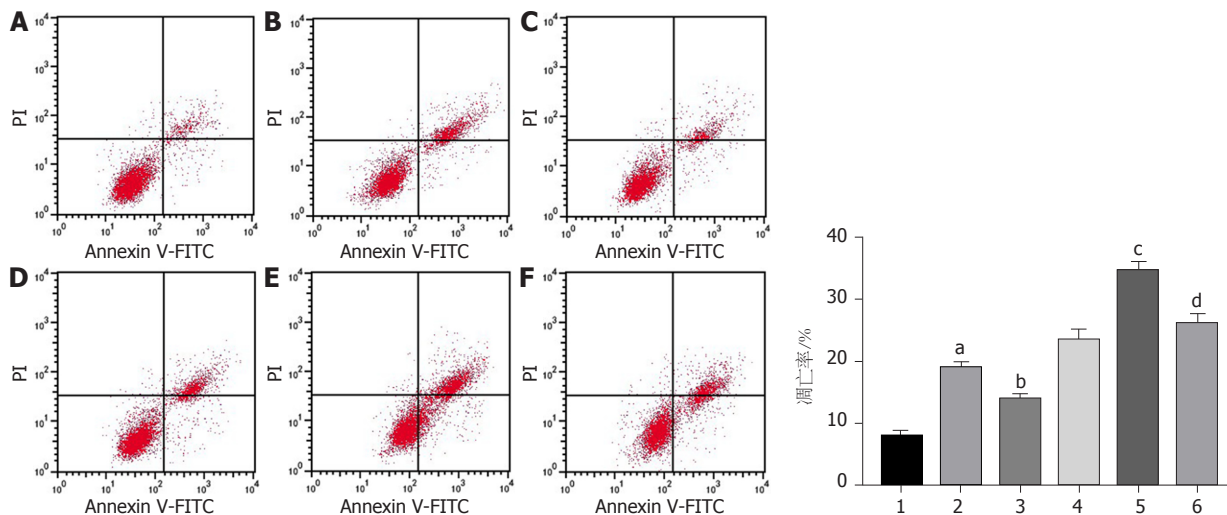


图 8 HCC9204凋亡率的检测. A: 对照组; B: 干扰circ_0000212组; C: 干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组; D: 紫杉醇; E: 紫杉醇+干扰circ_0000212组; F: 紫杉醇+干扰circ_0000212+miR-139-5p inhibitor组.

EMT和转移^[16,17]. 本研究发现miR-139-5p在肝癌组织表达下调, 且肝癌组织中miR-139-5p和circ_0000212表达呈负相关关系. 此外, 紫杉醇处理显著上调miR-139-5p

表达水平. 双荧光素酶报告基因检测证实miR-139-5p是circ_0000212的特异性靶点, 这提示circ_0000212可能靶向miR-139-5p调控肝癌进展和紫杉醇敏感性. 深入研究

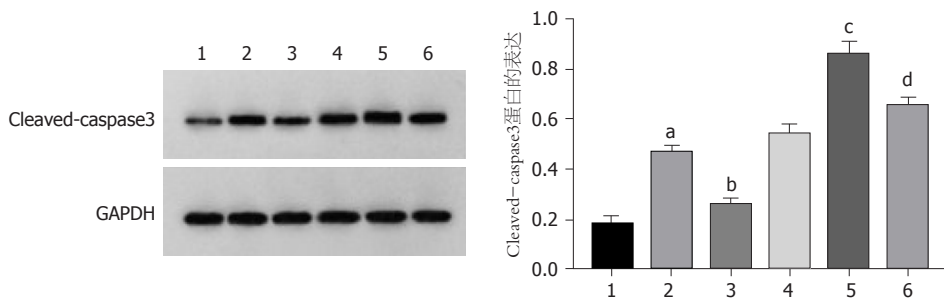


图 9 Cleaved-caspase3蛋白表达的检测。

发现, 抑制miR-139-5p表达显著减弱干扰circ_0000212表达对HCC9204细胞恶性生物行为的抑制作用, 且减弱干扰circ_0000212表达联合紫杉醇处理对HCC9204细胞恶性生物行为的抑制作用, 这进一步证实circ_0000212靶向miR-139-5p调控肝癌进展和紫杉醇敏感性。

4 结论

综上所述, circ_0000212在肝癌组织中表达增加, 干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p表达诱导肝癌细胞凋亡, 抑制其增殖、迁移和侵袭能力, 并提高其对紫杉醇的敏感性。这些发现表明, circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

文章亮点

实验背景

手术切除、经导管动脉化疗栓塞、靶向药物治疗的应用虽然延长了肝癌患者的生存时间, 但由于肝血供丰富, 术后复发和转移仍是肝癌患者死亡的主要原因。紫杉醇是治疗肝癌的常用化疗药物, 然而在连续治疗后肝癌细胞通常对紫杉醇脱敏, 这严重限制其临床疗效。circRNA作为非编码RNA, 其可吸附miRNA参与癌细胞增殖、转移、耐药等一系列生物学过程。因此, 亟需寻找新型circRNA作为肝癌的治疗靶点。

实验动机

circ_0000212在结直肠癌中表达升高, 并可作为癌基因参与结直肠癌进展, 但circ_0000212在肝癌中的表达方式和作用尚不清楚。靶基因预测显示miR-139-5p与circ_0000212存在结合位点, miR-139-5p在肝癌中表达降低, 上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞的糖酵解代谢、增殖和转移, 因此本研究主要探索circ_0000212靶向miR-139-5p在肝癌进展中的作用。

实验目标

验证circ_0000212在肝癌进展中发挥致癌作用, circ_0000212通过靶向调控miR-139-5p从而调控肝癌细

胞恶性行为和紫杉醇敏感性。

实验方法

采用RT-qPCR检测circ_0000212和miR-139-5p在肝癌组织、癌旁组织中的表达。双荧光素酶报告实验验证circ_0000212和miR-139-5p靶向关系。CCK-8法检测细胞增殖抑制率; 集落形成实验检测细胞集落形成能力; 流式细胞术检测细胞凋亡率; Transwell实验检测细胞迁移和侵袭数。

实验结果

肝癌组织中circ_0000212表达上调, miR-139-5p表达下调。circ_0000212可靶向负调控miR-139-5p表达。干扰circ_0000212可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。circ_0000212靶向负调控miR-139-5p表达。抑制miR-139-5p表达显著减弱干扰circ_0000212表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡以及紫杉醇敏感性的影响。

实验结论

干扰circ_0000212通过靶向上调miR-139-5p可抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 诱导细胞凋亡, 并提高其对紫杉醇的敏感性。

展望前景

circ_0000212和miR-139-5p可能是紫杉醇化疗增敏、抑制肝癌进展的潜在靶点。

5 参考文献

- 1 Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Oncology* 2017; 93 Suppl 1: 135-146 [PMID: 29258077 DOI: 10.1159/000481244]
- 2 Zhou L, Ding L, Liu J, Zhang Y, Luo X, Zhao L, Ren J. Four-and-a-half LIM protein 1 promotes paclitaxel resistance in hepatic carcinoma cells through the regulation of caspase-3 activation. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S767-S773 [PMID: 30249901 DOI: 10.4103/0973-1482.187304]
- 3 Sang Y, Chen B, Song X, Li Y, Liang Y, Han D, Zhang N, Zhang H, Liu Y, Chen T, Li C, Wang L, Zhao W, Yang Q. circRNA_0025202 Regulates Tamoxifen Sensitivity and Tumor Progression via Regulating the miR-182-5p/FOXO3a Axis in Breast Cancer.

- Mol Ther* 2019; 27: 1638-1652 [PMID: 31153828 DOI: 10.1016/j.ymt.2019.05.011]
- 4 Wang L, Wang P, Su X, Zhao B. Circ_0001658 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells via regulating miR-382-5p/YB-1 axis. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 77-86 [PMID: 31758574 DOI: 10.1002/cbf.3452]
 - 5 Wu H, Tao Y, Zhang W, Wang G, Zhang Q. circ_0000212 promotes cell proliferation of colorectal cancer by sponging miR-491 and modulating FOXp4 expression. *Mol Med Rep* 2021; 23 [PMID: 33649850 DOI: 10.3892/mmr.2021.11939]
 - 6 Hua S, Lei L, Deng L, Weng X, Liu C, Qi X, Wang S, Zhang D, Zou X, Cao C, Liu L, Wu D. miR-139-5p inhibits aerobic glycolysis, cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma via a reciprocal regulatory interaction with ETS1. *Oncogene* 2018; 37: 1624-1636 [PMID: 29335523 DOI: 10.1038/s41388-017-0057-3]
 - 7 Chen Q, Chen Z, Cao S, Guo B, Chen Y, Feng Z, Wang J, Guo G, Chen X, Huang X. Role of CircRNAs_100395 in Proliferation and Metastases of Liver Cancer. *Med Sci Monit* 2019; 25: 6181-6192 [PMID: 31421050 DOI: 10.12659/MSM.915963]
 - 8 Wang YG, Wang T, Ding M, Xiang SH, Shi M, Zhai B. hsa_circ_0091570 acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging hsa-miR-1307. *Cancer Lett* 2019; 460: 128-138 [PMID: 31207319 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.06.007]
 - 9 Chen H, Liu S, Li M, Huang P, Li X. circ_0003418 Inhibits Tumorigenesis And Cisplatin Chemoresistance Through Wnt/ β -Catenin Pathway In Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 9539-9549 [PMID: 31807029 DOI: 10.2147/OTT.S229507]
 - 10 Liu Y, Guo J, Shen K, Wang R, Chen C, Liao Z, Zhou J. Paclitaxel Suppresses Hepatocellular Carcinoma Tumorigenesis Through Regulating Circ-BIRC6/miR-877-5p/YWHAZ Axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 9377-9388 [PMID: 33061425 DOI: 10.2147/OTT.S261700]
 - 11 Wang Y, Miao C, Gao X. TCEB3 is Regulated by Circ-0000212/miR-140-3p Axis to Promote the Progression of Cervical Cancer. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 2853-2865 [PMID: 33953570 DOI: 10.2147/OTT.S278710]
 - 12 Liu J, Li C, Jiang Y, Wan Y, Zhou S, Cheng W. Tumor-suppressor role of miR-139-5p in endometrial cancer. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 51 [PMID: 29618950 DOI: 10.1186/s12935-018-0545-8]
 - 13 Gu SQ, Luo JH, Yao WX. The regulation of miR-139-5p on the biological characteristics of breast cancer cells by targeting COL11A1. *Math Biosci Eng* 2019; 17: 1428-1441 [PMID: 32233587 DOI: 10.3934/mbe.2020073]
 - 14 Yong-Hao Y, Xian-Guo W, Ming X, Jin-Ping Z. Expression and clinical significance of miR-139-5p in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res* 2019; 47: 867-874 [PMID: 30614351 DOI: 10.1177/0300060518815379]
 - 15 Du F, Cao T, Xie H, Li T, Sun L, Liu H, Guo H, Wang X, Liu Q, Kim T, Franklin JL, Graves-Deal R, Han W, Tian Z, Ge M, Nie Y, Fan D, Coffey RJ, Lu Y, Zhao X. KRAS Mutation-Responsive miR-139-5p inhibits Colorectal Cancer Progression and is repressed by Wnt Signaling. *Theranostics* 2020; 10: 7335-7350 [PMID: 32641995 DOI: 10.7150/thno.45971]
 - 16 Qiu G, Lin Y, Zhang H, Wu D. miR-139-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting ZEB1 and ZEB2. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 315-321 [PMID: 26022123 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.062]
 - 17 Li P, Xiao Z, Luo J, Zhang Y, Lin L. MiR-139-5p, miR-940 and miR-193a-5p inhibit the growth of hepatocellular carcinoma by targeting SPOCK1. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 2475-2488 [PMID: 30710422 DOI: 10.1111/jcmm.14121]

科学编辑: 刘继红 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。

80岁及以上高龄患者原始乳头治疗性内镜逆行胰胆管造影术的临床分析

倪志, 张荣春, 潘阳林

倪志, 张荣春, 福建医科大学附属厦门弘爱医院消化内科 福建省厦门市 361009

潘阳林, 空军军医大学附属西京医院消化内科 陕西省西安市 710032

倪志, 副主任医师, 主要从事肝胆胰疾病内镜治疗与临床的研究。

作者贡献分布: 病例收集、数据分析和文章起草由倪志完成; 病例选择、临床资料整理倪志与张荣春完成; 课题设计、病例收集、文章修改和审阅由潘阳林完成。

通讯作者: 倪志, 副主任医师, 361009, 福建省厦门市湖里区仙岳路3777号, 福建医科大学附属厦门弘爱医院消化内科. hknizhi@163.com

收稿日期: 2021-07-23

修回日期: 2021-08-29

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-11-28

Safety and efficacy of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients with a native papilla

Zhi Ni, Rong-Chun Zhang, Yang-Lin Pan

Zhi Ni, Rong-Chun Zhang, Department of Gastroenterology, Xiamen Humanity Hospital, Fujian Medical University, Xiamen 361009, Fujian Province, China

Yang-Lin Pan, Department of Gastroenterology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, The Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shanxi Province, China

Corresponding author: Zhi Ni, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiamen Humanity Hospital, Fujian Medical University, No. 3777 Xianyue Road, Huli District, Xiamen 361009, Fujian Province, China. hknizhi@163.com

Received: 2021-07-23

Revised: 2021-08-29

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

The diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases in elderly patients are a challenge for clinicians, while population ageing is becoming a prominent social issue. However, there are few clinical studies on therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients.

AIM

To evaluate the safety, efficacy, clinical characteristics, and influencing factors related to therapeutic ERCP in patients aged above 80 years.

METHODS

Data of 446 elderly patients (aged above 80 years) with a native papilla who underwent therapeutic ERCP from July 2011 to December 2020 were retrospectively analyzed. Their clinical characteristics, procedures of ERCP, and complications after ERCP were evaluated.

RESULTS

Mean age of included patients was (83.2 ± 3.3) years old. Significant comorbidities were found in 308 cases. One hundred and twenty-four cases had biliary, pancreatic, or papillary carcinomas. There was no significant difference in post-ERCP complications with regard to comorbidities or timing of ERCP. Overall complications were comparable between patients undergoing difficult and non-difficult cannulation. The incidence of complications in the malignant disease group was higher than that in the benign disease group (15.32% vs 7.86%, $P < 0.05$). The rate of biliary infection was higher in patients with malignant diseases than in those with benign diseases (6.45% vs 1.57%, $P < 0.01$). However, the rate of bleeding was higher in patients undergoing urgent ERCP than in those undergoing selective

operation (8.33% vs 1.52%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The current study showed that therapeutic ERCP for patients aged 80 years or above is safe and effective. To avoid post-ERCP complications in elderly patients with high risk, detailed peri-ERCP evaluation may be necessary.

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

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Elderly; 80 and over; Biliary pancreatic diseases; Complications

Citation: Ni Z, Zhang RC, Pan YL. Safety and efficacy of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients with a native papilla. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1286-1291

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1286.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1286>

摘要

背景

人口老龄化日益成为一个突出的社会问题, 而高龄患者的胆胰疾病的诊疗方式的合理选择是临床医师经常面临的挑战; 而治疗性内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)对高龄患者的疗效及安全性的临床研究尚不多。

目的

探讨首次治疗性ERCP对80岁以上高龄患者的疗效、安全性、临床特征及影响因素。

方法

回顾性分析2011-07/2020-12期间446例80岁及以上原始乳头ERCP手术患者资料, 对其临床特征、ERCP操作情况及术后并发症进行统计分析。

结果

患者平均年龄(83.2±3.3)岁; 308例(69.06%)伴有心肺等重要脏器合并症; 124例为胆胰及壶腹部恶性疾病(27.80%)。手术成功率98.43%(439/446), 术后并发症发生率9.95%(44/442), 手术死亡率0.67%(3/446)。恶性疾病组并发症发生率明显高于良性疾病组, 差异具有统计学意义, $P < 0.05$; 对于ERCP常见并发症[术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)、出血及胆道感染]统计分析, 发现恶性疾病组ERCP术后胆道感染发生率显著高于良性疾病组, 差异具有统计学意义, $P < 0.01$; 急诊ERCP术后出血的发生率明显高于择期手术(8.33% vs 1.52%, $P < 0.05$), 差异具有统计学意义。

结论

高龄患者首次行治疗性ERCP是安全有效的; 但应加

强患者的围手术期管理, 注意防范高危患者的相关术后并发症。

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

关键词: 内镜逆行胰胆管造影术; 高龄; 80以上; 胆胰疾病; 并发症

核心提要: 人口老龄化是目前面临的一个日益突出的社会问题, 而高龄患者的胆胰疾病的诊疗方式的合理选择是临床医师经常面临的挑战; 本研究发现治疗性内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)对于高龄患者是安全有效的治疗手段, 但仍需加强围手术期管理。

文献来源: 倪志, 张荣春, 潘阳林. 80岁及以上高龄患者原始乳头治疗性内镜逆行胰胆管造影术的临床分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(22): 1286-1291

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1286.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1286>

0 引言

近年来随着我国经济的发展及医疗卫生服务水平的不断提升, 人口老龄化的问题逐渐凸显; 对于超过80岁的高龄人群的胆胰疾病的诊疗过程中的矛盾也日益凸出。罹患胆胰疾病高龄群体多伴有其他系统疾病, 往往麻醉风险高, 难以耐受传统的外科手术。治疗性内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)因其治疗方法成熟、微创, 而逐渐成为高龄人群胆胰疾病治疗的主要方法, 但对其安全性的问题仍有争议^[1-4]。我们回顾性分析近9年446例80岁以上高龄患者首次治疗性ERCP相关数据, 进一步探讨对于高龄人群治疗性ERCP疗效、安全性、临床特征及影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料 作者医院2011-07/2020-12既往未行ERCP术, 年龄≥80岁患者446例, 其中男257例, 女189例, 年龄80-96岁, 平均(83.2±3.3)岁。术前均行B超、CT和(或)MRI检查, 拟诊为胆总管结石290例(65.02%)、肝内外胆管扩张139例(31.17%)、慢性胰腺炎9例(2.02%), 其余8例为腹痛伴肝酶学改变(1.79%)。本组48例(10.8%)行急诊ERCP治疗, 其余均为择期治疗。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前详细交待病情、告知手术获益及风险, 并签署知情同意书。术前均需完善B超、CT和(或)MRI等影像学检查; 术前均常规完善血常规、凝血功

能、肝肾功能、心电图等检查, 排除手术禁忌; 对有心脏病肾等重要脏器有合并疾病患者, 予积极治疗相关合并症, 以达到可耐受ERCP诊疗条件. 术前常规肌注盐酸哌替啶50 mg, 山莨菪碱3-10 mg, 地西洋3-10 mg.

1.2.2 ERCP操作: 按ERCP常规先行胆道或胰管造影, 再根据ERCP造影结果结合病史资料决定相应内镜手术方法. 胆管结石予以取石、碎石及胆道清理, 并可置入鼻胆管引流; 对于各种原因导致结石难以取出者予以胆道塑料支架置入. 对于恶性胆道梗阻予以置入胆道塑料或金属支架, 对于肿瘤累及十二指肠造成肠道狭窄、梗阻者, 同时置入肠道支架. 对于良性胆道狭窄予以置入胆道塑料、覆膜金属支架或鼻胆管, 必要时可对胆道狭窄部位予以术中扩张治疗. 对于慢性胰腺炎可予以置入胰管塑料支架, 必要时清理胰管结石. 术中出现心肺并发症时立即给予处理, 若出现可能危及患者生命的情况时立即终止ERCP.

1.2.3 术后处理: 术后常规禁食水12 h, 术后密切观察腹部体征, 动态监测血常规、血淀粉酶、脂肪酶及肝功能等指标, 如病情需要可预防性使用头孢类抗生素, 并根据胆汁细菌培养及药敏结果及时调整抗生素的用法及用量. 若出现相关并发症立即予以相应处理.

统计学处理 统计分析使用SPSS 22.0软件, 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验或F检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床特点 本组446例中伴有其它重要脏器疾病的共308例(69.06%), 其中合并2种及以上疾病者71例(15.92%). 其中心血管疾病213例(47.76%), 脑血管疾病41例(9.19%), 糖尿病56例(12.56%), 呼吸功能不全38例(8.52%), 肾功能不全24例(5.38%), 肝硬化5例(1.12%), 其它部位恶性肿瘤7例(1.57%). 另有消化道重建16例(3.59%). 结合患者病史、实验室检验及影像学检查和ERCP术中所见, 患者术后病例诊断分布如下: 胆总管结石297例(66.59%), 胆胰及壶腹部恶性肿瘤124例(27.80%), 胆胰及壶腹部良性疾病25例(5.60%). 胆总管结石病例中96例合并急性胆管炎, 其中17例为化脓性胆管炎; 46例合并胆源性胰腺炎. 胆胰及壶腹部恶性肿瘤包括胰腺癌49例, 胆管癌46例, 胆囊癌7例, 壶腹癌11例, 十二指肠恶性肿瘤10例, 胰腺导管内乳头状黏液腺瘤(IPMN)1例. 胆胰及壶腹部良性疾病包括胆管炎性狭窄14例, 慢性胰腺炎9例, Mirizzi综合征1例, Oddi括约肌功能障碍1例.

2.2 ERCP操作数据 本组446例患者均尝试ERCP手术, 7例未完成ERCP手术, 手术成功率(98.43%); 其中困难插管95例(95/442 21.49%), 困难插管者中67例(67/95

70.53%)通过乳头预切开, 26例(26/95 27.37%)通过双导丝法插管成功, 42例(42/95 44.21%)置入胰管支架预防PEP; 7例未完成者包括3例Roux-en-Y术后无法接近乳头, 2例十二指肠恶性肿瘤致肠腔狭窄置入肠道支架后插管失败, 1例憩室内乳头插管失败, 1例术中生命体征不稳定终止操作. 消化道重建的病例手术成功13例(13/16, 81.25%).

2.3 并发症 本组术后并发症共44例(9.95%), 其中术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)16例(3.61%), 胆管炎13例(2.94%), 消化道出血10例(2.26%), 急性左心衰合并肾功能不全1例, 急性左心衰1例, 肺部感染1例, 肠梗阻1例, 肾功能不全1例, 本组病例未发现穿孔等其它并发症. 其中3例胆胰及壶腹部恶性肿瘤患者术后分别因出现急性左心衰合并肾功能不全、急性左心衰、肺部感染, 抢救无效死亡; 死亡率为(0.67%).

将本组病例按良恶性肿瘤、有无合并症、是否为困难插管及是否为急诊手术进行分层分析(表1), 发现恶性肿瘤组并发症发生率明显高于良性疾病组, 差异具有统计学意义, $P<0.05$; 而其他亚组间并发症发生率无显著性差异. 对于良恶性肿瘤、有无合并症、是否为困难插管各亚组所发生的ERCP常见并发症(PEP、出血及胆道感染)统计分析(表2-4), 发现恶性肿瘤组ERCP术后胆道感染发生率显著高于良性疾病组, 差异具有统计学意义, $P<0.01$; 而其他亚组间各并发症发生率无显著性差异. 急诊ERCP术后出血的发生率明显高于择期手术(8.33% vs 1.52%, $P<0.05$), 差异具有统计学意义, $P<0.05$.

3 讨论

随着社会的发展, 人口逐步老龄化已成为目前社会的发展趋势; 而胆胰疾病随着年龄增长发.

病率逐渐升高^[5]. 但对于高龄患者的胆胰疾病诊疗, 往往因其合并有其他脏器疾病或身体各器官储备功能下降而难以耐受麻醉及外科手术; 而ERCP作为胆胰疾病常用的诊疗手段, 广泛的应用于临床, 其有效性及安全性是肯定的; 治疗性ERCP术因微创、有效、操作时间短、术后恢复快等优点对于此类患者的治疗具有明显优势, 这意味着高龄者对于ERCP的需求愈来愈大^[4,6]. ERCP虽有上述优势, 但对于治疗性ERCP术后诸如PEP、出血、胆道感染等并发症风险亦不能忽视, 近期我国ERCP术后并发症总体发生率为5.60%-7.92%^[7,8], 手术相关死亡率为0.26%^[8].

高龄患者常有如下特点: (1)合并其它重要脏器疾病发生率高, 本组病例中有69.06%的病例合并有其它重要脏器疾病; (2)胆胰系统疾病中恶性梗阻性疾病发生率高, 本组病例中此类病人占27.80%; (3)患者耐受力较

表 1 患者术后并发症情况亚组分析, $n(\%)$

	不同亚组							
	良性疾病	恶性疾病	有合并症	无合并症	常规插管	困难插管	择期手术	急诊手术
并发症例数(%)	25(7.86)	19(15.32)	29(9.51)	15(10.95)	34(9.80)	10(10.53)	39(9.90)	5(10.42)
P 值	0.021		0.834		0.888		0.910	

表 2 良恶性疾病ERCP术后常见并发症比较, $n(\%)$

	PEP	出血	胆道感染
良性疾病	13(4.09)	7(2.20)	5(1.57)
恶性疾病	3(2.42)	3(2.42)	8(6.45)
P 值	0.399	0.890	0.006

PEP: 术后胰腺炎; ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

表 3 有无合并症ERCP术后常见并发症比较, $n(\%)$

	PEP	出血	胆道感染
有合并症	10(3.28)	7(2.30)	8(2.62)
无合并症	6(4.38)	3(2.19)	5(3.65)
P 值	0.567	0.945	0.555

PEP: 术后胰腺炎; ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

表 4 常规插管与困难插管ERCP术后常见并发症比较, $n(\%)$

	PEP	出血	胆道感染
常规插管	11(3.17)	8(2.31)	10(2.88)
困难插管	5(5.26)	2(2.11)	3(3.16)
P 值	0.333	0.907	0.887

PEP: 术后胰腺炎; ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

差, 潜在术后并发症发生几率相对较高, 本组病例中术后并发症发生率为9.95%, 死亡率0.67%, 略高于我国一般人群水平, 但对比于国内外高龄患者相关研究, 此类患者行ERCP术后并发症发生率在2.5%-13.0%之间, 且超过80岁的高龄患者ERCP术后死亡相关风险为一般人群的2倍, 本研究结果与之相近^[2,9-11]; (4)ERCP术后并发症与一般人群比较PEP发生率较低, 而出血及胆管炎发生率较高^[8,11,12], 本研究结果PEP 3.61%, 胆管炎2.94%, 出血2.26%, 与上述特点相符。

本组研究中发现伴或不伴其他重要脏器合并症患者的术后并发症发生率无显著差异(9.42% vs 10.87%), 提示是否有其他重要脏器的合并症并不是治疗性ERCP的绝对禁忌症, 这与多项研究结果一致^[2,13]; 术前充分评

估并积极管理合并疾患, 合理设计手术并减少操作时间可以使此类病人获益。

本组研究中胆胰及壶腹部恶性疾病患者的术后并发症率15.32%, 明显高于其它良性疾病的7.86% ($P<0.05$), 尤其是胆管炎的发生率显著升高($P<0.01$); 高龄、引流不充分及因梗阻解除后胆肠反流等因素会导致胆管炎的发生率会增高^[11,13-15]; 另外, 此类患者尤其是壶腹部肿瘤的患者ERCP手术操作难度大、插管时间相对较长, 且患者多为晚期肿瘤耐受较差, 会明显增加其他相关手术并发症发生几率^[16]; 对于此类患者术前应严格进行评估, 合理选择病人, 加强ERCP围手术时期全程管理。

本研究发现急诊ERCP与择期ERCP患者的术后并发

症发生率无显著差异(10.42% vs 9.90%), 这提示高龄不是急诊ERCP的禁忌症, 这与多项研究结果是一致的^[12]; 然而急诊ERCP出血的并发症显著高于择期手术者(8.33% vs 1.52%, $P < 0.05$), 分析原因急诊ERCP的病例多为急性胆管炎或伴有结石嵌顿, 急诊ERCP多以胆道引流减压为主要目的, 手术损伤性操作相对较少, 这可能导致整体术后并发症与择期ERCP无显著差异; 然而此类病例多因胆管炎、梗阻性黄疸导致凝血功能障碍, 且部分患者因其他合并症服用抗血小板或抗凝药物, 上述因素均会增加ERCP术后出血并发症的风险, 这与多项国内外报道相似^[12,17,18].

本研究还发现常规插管与困难插管的术后并发症发生率无显著差异(9.80% vs 10.53%), 常规插管与困难插管的术后PEP发生率亦无显著差异(3.17% vs 5.26%); 这组数据与一般人群相关研究存在差异^[8,18], 一般认为ERCP困难插管会导致术后并发症增加, 尤其是PEP独立危险因素; 本组病例中困难插管的PEP发生率较常规插管高, 但两者无统计学差异, 可能与高龄人群胰腺外分泌功能减退相关^[12], 另外本组困难插管中有42例置入胰管支架, 这也提示对于高龄困难插管的病人胰管支架的置入具有明显预防PEP的作用^[19,20].

另外, 本组对于有消化道重建的患者手术成功率为81.25%, 但成功率略低于常规操作, 其中有3例因无法到达乳头而操作失败, 均为Roux-en-Y术后患者. 提示对于Roux-en-Y术后者应加强术前评估, 部分患者因输入襻过长, 常规内镜无法到达乳头, 而小肠镜辅助的ERCP操作时间可能较长, 高龄患者可能难以耐受, 可选用其他治疗手段.

基于上述特点对于高龄患者行治疗性ERCP的诊疗过程我们有如下体会: (1)充分的知情同意; (2)积极管理其他合并症; (3)尽量简化不必要操作, 缩短手术时间; (4)对于困难插管者, 应尽量置入胰管支架预防PEP; (5)急诊手术者应注意出血风险; (6)严格围手术期管理, 对于并发症应防控并举.

4 结论

综上所述, 治疗性ERCP对于高龄患者是安全有效的治疗手段, 但此类患者需认真做好术前评估, 注意加强围手术期管理, 针对并发症应加强预防, 重在及时发现、早期干预.

文章亮点

实验背景

人口老龄化是目前面临的一个日益突出的社会问题, 而高龄患者的胆胰疾病的诊疗方式的合理选择是临床

医师经常面临的挑战; 治疗性内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)因其微创、方法成熟、可重复性好而广泛地应用于临床胆胰系统疾病的诊疗中.

实验动机

截至目前, 对于治疗性ERCP在高龄患者中的应用的大样本临床研究不多; 本研究希望通过一组大样本临床病例, 回顾性分析高龄患者首次治疗性ERCP的相关临床资料, 探讨治疗性ERCP在高龄患者中的应用情况.

实验目标

对于446例80岁以上高龄患者首次治疗性ERCP进行回顾性分析, 以期为高龄患者的胆胰疾病的ERCP诊疗的疗效、安全性提供更多临床依据.

实验方法

回顾性分析2011-07/2020-12期间446例80岁及以上原始乳头ERCP手术患者资料, 对其临床特征、ERCP操作情况及术后并发症进行统计分析.

实验结果

本研究发现高龄患者首次治疗性ERCP恶性疾病组并发症发生率明显高于良性疾病组, 尤以胆道感染为著; 急诊ERCP术后出血的发生率明显高于择期手术.

实验结论

治疗性ERCP对于高龄患者是安全有效的治疗手段, 在临床工作中可参考本研究结果早期辨识高龄患者行治疗性ERCP的相对高危人群, 以利于围手术期对相关危险因素综合管理, 尽可能降低ERCP相关并发症的发生率.

展望前景

本研究系回顾性研究, 未来仍需开展相关前瞻性研究, 为胆胰系统疾病的高龄患者提供个体化诊疗方案, 以期提高ERCP的安全性、减少相关并发症、避免不必要的ERCP手术, 使患者获益.

5 参考文献

- 1 Ukkonen M, Siiki A, Antila A, Tyrvaenen T, Sand J, Laukkarinen J. Safety and Efficacy of Acute Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Elderly. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3302-3308 [PMID: 27565508 DOI: 10.1007/s10620-016-4283-2]
- 2 Galeazzi M, Mazzola P, Valcarcel B, Bellelli G, Dinelli M, Pasinetti GM, Annoni G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: results of a retrospective study and a geriatricians' point of view. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 38 [PMID: 29540171 DOI: 10.1186/s12876-018-0764-4]
- 3 张迎春, 麻树人, 杨卓, 高飞, 张宁, 赵志峰, 高峰, 赵云峰, 宫

- 照杰. 1158例高龄胰胆疾病患者临床特征及内镜诊疗效果分析. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 143-147 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.03.007]
- 4 Holt BA. Increased severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications in the elderly: an issue to be addressed. *Dig Endosc* 2014; 26: 534-535 [PMID: 25040209 DOI: 10.1111/den.12298]
 - 5 Lukens FJ, Howell DA, Upender S, Sheth SG, Jafri SM. ERCP in the very elderly: outcomes among patients older than eighty. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 847-851 [PMID: 19337836 DOI: 10.1007/s10620-009-0784-6]
 - 6 Mazzola P, Rimoldi SM, Rossi P, Noale M, Rea F, Facchini C, Maggi S, Corrao G, Annoni G. Aging in Italy: The Need for New Welfare Strategies in an Old Country. *Gerontologist* 2016; 56: 383-390 [PMID: 26553737 DOI: 10.1093/geront/gnv152]
 - 7 Hu LH, Xin L, Liao Z, Pan J, Qian W, Wang LW, Li ZS; Endoscopy Audit of the Chinese Society of Digestive Endoscopy. ERCP development in the largest developing country: a national survey from China in 2013. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 659-666 [PMID: 26996289 DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1328]
 - 8 中华医学会消化内镜分会ERCP学组. ERCP诊治指南(2010版). *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 113-117 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.03.001]
 - 9 Tohda G, Ohtani M, Dochin M. Efficacy and safety of emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis in the elderly. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8382-8388 [PMID: 27729744 DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8382]
 - 10 ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, Fanelli RD, Fisher DA, Fukami N, Hwang JH, Ikenberry SO, Jue TL, Khan KM, Krinsky ML, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RN, Shergill AK, Dominitz JA. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 467-473 [PMID: 22341094 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.010]
 - 11 Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 472-491 [PMID: 30943551 DOI: 10.1055/a-0862-0346]
 - 12 Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Zavos C, Beltsis A, Tzovaras G. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients 90 years of age and older. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 417-423 [PMID: 16500389 DOI: 10.1016/j.gie.2005.09.051]
 - 13 Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, Paspatis G, Radaelli F, Lakhtakia S, Veitch AM, van Hooft JE. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020; 52: 127-149 [PMID: 31863440 DOI: 10.1055/a-1075-4080]
 - 14 Chen M, Wang L, Wang Y, Wei W, Yao YL, Ling TS, Shen YH, Zou XP. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 55-58 [PMID: 29428105 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.002]
 - 15 柴慈曼, 宋国栋, 范绪. 经PTCD与ERCP途径胆道金属支架置入治疗恶性胆道梗阻对比研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1027-1034 [DOI: 10.11569/wcj.v27.i16.1027]
 - 16 张荣春, 秦斌, 张林慧, 王向平, 黄蕊, 潘阳林, 郭学刚. 80岁以上高龄患者治疗性ERCP的临床分析. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 21-23 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.01.006]
 - 17 梅永, 贾继虎, 曾鹏飞, 王俊, 王国兴, 杜超, 刘凯, 李文平, 冯春林, 冷凯, 陈炜. 治疗性内镜逆行胰胆管造影术后十二指肠乳头出血的客观危险因素分析. *中国内镜杂志* 2017; 23: 6-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.002]
 - 18 Oh HC, El Hajj II, Easler JJ, Watkins J, Fogel EL, McHenry L, Lehman GA, Choi JS, Kang H, Sherman S. Post-ERCP Bleeding in the Era of Multiple Antiplatelet Agents. *Gut Liver* 2018; 12: 214-218 [PMID: 29212315 DOI: 10.5009/gnl17204]
 - 19 Phillip V, Pukitis A, Epstein A, Hapfelmeier A, Haf D, Schwab M, Demir IE, Rosendahl J, Hoffmeister A, Schmid RM, Weber A, Algül H. Pancreatic stenting to prevent post-ERCP pancreatitis: a randomized multicenter trial. *Endosc Int Open* 2019; 7: E860-E868 [PMID: 31281872 DOI: 10.1055/a-0886-6384]
 - 20 Shou-Xin Y, Shuai H, Fan-Guo K, Xing-Yuan D, Jia-Guo H, Tao P, Lin Q, Yan-Sheng S, Ting-Ting Y, Jing Z, Fang L, Hao-Liang Q, Man L. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic stents in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e22672 [PMID: 33080710 DOI: 10.1097/MD.00000000000022672]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的荟萃分析

谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智

谷优优, 王肃, 天津市第五中心医院内分泌科 天津市 300450

王珏磊, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

陈宗南, 天津市第五中心医院普外科 天津市 300450

刘晓智, 天津市第五中心医院中心实验室; 天津市早产儿器官发育表观遗传重点实验室 天津市 300450

谷优优, 硕士, 主要从事胰腺内分泌及外分泌疾病诊治方面的研究。

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目, No. 19JCZDJC35200; 国家自然科学基金资助项目, No. 81471175.

作者贡献分布: 此课题由谷优优与王珏磊设计; 文献检索由谷优优、王珏磊、陈宗南完成; 研究过程由谷优优、王珏磊、陈宗南、王肃、刘晓智完成; 数据分析由陈宗南、刘晓智完成; 本论文写作由谷优优完成。

通讯作者: 王肃, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院内分泌科. wsrealm@126.com

收稿日期: 2021-07-23

修回日期: 2021-08-24

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-28

Meta-analysis of lactated Ringer's solution and normal saline for management of acute pancreatitis

You-You Gu, Jue-Lei Wang, Zong-Nan Chen, Su Wang, Xiao-Zhi Liu

You-You Gu, Su Wang, Department of Endocrinology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Jue-Lei Wang, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Zong-Nan Chen, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Xiao-Zhi Liu, Department of Central Laboratory, The Fifth Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Organ Development Epigenetics for Premature Infants, Tianjin 300450, China

Supported by: Tianjin Natural Science Foundation, No. 19JCZDJC35200;

National Natural Science Foundation of China, No. 81471175.

Corresponding author: Su Wang, Chief Physician, Department of endocrinology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Street, Binhai New District, Tianjin 300450, China. wsrealm@126.com

Received: 2021-07-23

Revised: 2021-08-24

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

Fluid resuscitation is one of the most important measures in the treatment of acute pancreatitis, and normal saline and lactated Ringer's solution are commonly used in clinic. Normal saline is cheap and easy to store, and has wide application. Lactated Ringer's solution is more like extracellular fluid, which can effectively replenish the body's water and electrolytes, reduce body damage, and reduce kidney replacement therapy. In recent years, a number of studies have found that the advantages of using lactated Ringer's solution or normal saline for fluid resuscitation are still controversial.

AIM

To compare the therapeutic efficacy of lactated Ringer's solution and normal saline for the management of acute pancreatitis.

METHODS

The databases of Weipu, CNKI, Wanfang, Web of Science, and PubMed were searched by computer, and the search time was up to December 2020. After data extraction, RevMan 5.4 software was used for statistical analyses.

RESULTS

A total of five studies were included, including 162 cases who used lactated Ringer's solution and 189 cases who

used normal saline. Meta-analysis showed that compared with the normal saline group, the lactated Ringer's solution group had a lower ICU admission rate (odds ratio [OR] = 0.33, 95% confidence interval [CI]: 0.13-0.81, $P = 0.02$); however, there was no significant difference in length of stay (mean difference [MD] = -0.59, 95% CI: -1.26-0.08, $P = 0.08$), mortality (OR = 1.39, 95% CI: 0.44-4.40, $P = 0.57$), systemic inflammatory response syndrome at 24 h (OR = 0.73, 95% CI: 0.41-2.33, $P = 0.28$), or pancreatic necrosis (OR = 0.71, 95% CI: 0.35-1.45, $P = 0.35$) between the two groups.

CONCLUSION

Liquid resuscitation with lactated Ringer's solution can reduce ICU admission rate for patients with acute pancreatitis compared with normal saline. However, there are no significant differences in length of stay, mortality, systemic inflammatory response syndrome at 24 h, or pancreatic necrosis after treatment with lactated Ringer's solution compared with normal saline.

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

Key Words: Lactated Ringer's solution; Normal saline; Acute pancreatitis

Citation: Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ. Meta-analysis of lactated Ringer's solution and normal saline for management of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1292-1297

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1292.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1292>

摘要

背景

液体复苏是急性胰腺炎治疗的最重要的措施之一, 生理盐水及乳酸钠林格液是临床常用晶体液。生理盐水价格便宜、易储藏, 且应用经验丰富。乳酸钠林格液化学成分更接近于细胞外液, 能有效补充机体的水份和电解质, 减轻机体损伤, 并可以减少肾脏替代治疗。近年来有多项研究结果发现, 应用乳酸钠林格液或生理盐水进行液体复苏的优越性尚存在一定争议。

目的

比较乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的疗效。

方法

计算机检索维普、中国知网、万方、Web of Science、PubMed数据库, 检索时限截止至2020-12。进行资料提取后, 采用RevMan 5.4软件进行统计分析。

结果

最终共纳入文献5篇, 包括乳酸钠林格液组162例, 生

理盐水组189例。分析结果显示, 乳酸钠林格液组的ICU住院率显著小于生理盐水组(OR = 0.33, 95%CI: 0.13-0.81, $P = 0.02$); 而在住院天数(MD = -0.59, 95%CI: -1.26-0.08, $P = 0.08$)、死亡率(OR = 1.39, 95%CI: 0.44-4.40, $P = 0.57$)、24 h内出现全身炎症反应综合症(OR = 0.73, 95%CI: 0.41-2.33, $P = 0.28$)及胰腺坏死(OR = 0.71, 95%CI: 0.35-1.45, $P = 0.35$)方面, 两组无统计学差异。

结论

与生理盐水相比, 在急性胰腺炎时应用乳酸钠林格液进行液体复苏可减少ICU住院率; 但乳酸钠林格液治疗急性胰腺炎在住院天数、死亡率、24小时内出现全身炎症反应综合症及胰腺坏死方面与生理盐水无明显差别。

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

关键词: 乳酸钠林格液; 生理盐水; 急性胰腺炎

核心提要: 液体复苏是急性胰腺炎治疗的最重要的措施之一, 本荟萃分析结果表明, 乳酸钠林格液和生理盐水对急性胰腺炎患者进行液体复苏时, 乳酸钠林格液可降低ICU住院率, 应考虑乳酸钠林格液作为一线复苏治疗。

文献来源: 谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智. 乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(22): 1292-1297

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1292.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1292>

0 引言

急性胰腺炎是多种病因导致胰腺组织自身消化所致的胰腺水肿、出血及坏死等炎性损伤^[1]。多数患者病情较轻, 少数患者可伴有多器官功能障碍及胰腺局部并发症, 死亡率高^[2]。急性胰腺炎(任何严重程度)和重症急性胰腺炎的死亡率分别为3.8%和16.3%^[3]。液体复苏是急性胰腺炎治疗的最重要的措施之一, 尤其是在发病的最初几个小时内, 可降低死亡率和胰腺并发症的发生率^[4]。生理盐水及乳酸钠林格液是临床常用晶体液, 前者使用价格便宜、易储藏, 且经验丰富, 可帮助患者加快病情稳定, 改善组织灌注不足现象^[5]。乳酸钠林格液化学成分更接近于细胞外液, 能有效补充机体的水份和电解质, 减轻机体损伤, 并可以减少肾脏替代治疗^[5,6]。近年来有多项研究结果发现, 应用乳酸钠林格液或生理盐水进行液体复苏的优越性尚存在一定争议^[5,6]。鉴于此, 本研究通过荟萃分析评价乳酸钠林格液和生理盐水对急性胰腺炎的疗效, 以期临床实践提供科学依据。

表 1 纳入研究的基本资料

纳入研究	研究类型	例数			年龄(SD)		男性n (%)		液体复苏方法	BISAP>2, n (%)	
		总例数	LR组	NS组	LR组	NS组	LR组	NS组		LR组	NS组
Wu ^[7] , 2011	RCT	40	19	21	53.3 (9.5)	52 (5.8)	8 (42.1%)	14 (66.7%)	20 mL/kg单次剂量, 3 mL/kg/h连续	NR	NR
Lipinski ^[8] , 2015	回顾性	103	40	63	49.2 (18.0)	52.5 (17.6)	30 (75%)	38 (60.3%)	1000 mL/24 h	8 (20%)	8 (12.7%)
De-Madaria ^[9] , 2018	RCT	40	19	21	63.8 (19.1)	61.4 (15.5)	8 (42.1%)	11 (52.4%)	10 mL/kg单次剂量, 1 mL/kg/h连续	NR	NR
Choosakul ^[10] , 2018	RCT	47	23	24	54.8 (20.4)	48.3 (13.6)	12 (52.2%)	17 (70.8%)	20 mL/kg单次剂量, 3 mL/kg/h连续	6 (26.1%)	9 (37.5%)
Lee ^[11] , 2021	RCT	121	61	60	42.3 (14.0)	43.5 (14.2)	30 (49.2%)	33 (55%)	10 mL/kg单次剂量, 3 mL/kg/h连续	NR	NR

BISAP: 急性胰腺炎严重程度的床边指数, 包括: BUN > 25 mg/dL, 意识障碍, 全身炎症反应综合征, 年龄>60岁, 胸腔积液5项进行评分; BISAP>2表示急性胰腺炎严重程度的床边指数评分大于2分; RCT: 随机对照研究; LR: 乳酸钠林格液; NS: 生理盐水。

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: 计算机检索维普、中国知网、万方、Web of Science、PubMed数据库, 检索时限截止至2020-12。中文检索词包括乳酸钠林格液、生理盐水、急性胰腺炎。英文检索词包括Lactated Ringer's、Ringer's Lactate、Lactated Ringer、Normal saline、0.9% Saline、Acute pancreatitis。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 18岁及以上的急性胰腺炎患者; 观察组为乳酸钠林格液, 对照组为生理盐水; 研究结果中至少包括其中一项: 住院天数、ICU住院率、死亡率、24 h内出现全身炎症反应综合征、胰腺坏死; 公开发表的中英文文献。排除标准: 病例报告; 重复发表; 没有可用的数据报告。

1.2.2 文献资料的提取: 由两名文献搜集人员对纳入文献资料进行提取, 对意见不一致的文献资料, 通过第三方协商裁定。

1.2.3 研究的质量评价: 随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)采用Cochrane偏倚风险评价工具、回顾性队列研究采用纽卡斯尔-渥太华评分量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对研究质量及偏倚风险进行评价。

统计学处理 采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。计量资料采用均数差(MD)及95%CI为效应分析统计量, 计数资料采用相对危险度(OR)及95%CI为效应分析统计量。通过I²统计量评价各研究间的异质性, 当I²<50%, P>0.1时说明异质性较小或者没有异质性, 采用固定效应模型合并分析。若I²≥50%, P<0.1, 说明存在异质性, 则选用随机效应模型合并分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 通过计算机检索共获得文献81篇, 认真阅读题目、摘要, 筛选出全文25篇。阅读全文后, 最终共纳入文献5篇^[7-11], 均为英文文献。经Cochrane偏倚风险评价工具进行研究质量的评价后, 4项^[7,9-11]RCT中有1项^[7]为高偏倚风险, 其余3项^[9-11]为低偏倚风险; 经NOS进行研究质量的评价后, 1篇^[8]回顾性队列研究评分为7分。共纳入351例患者, 包括乳酸钠林格液组162例, 生理盐水组189例。各个纳入研究的基本特征见表1。

2.2 乳酸钠林格液与生理盐水治疗急性胰腺炎疗效比较(表2)

2.2.1 住院天数: 4项研究^[7,9-11]对急性胰腺炎住院天数进行了描述, 分析结果显示, 两组患者住院天数差异无统计学意义(MD = -0.59, 95%CI: -1.26-0.08, P = 0.08), 即乳酸钠林格液组、生理盐水组患者住院天数无差别, 见图1。

2.2.2 ICU住院率: 3个研究^[7,9,11]比较了急性胰腺炎的ICU住院率。分析结果表明两组间差异有统计学意义(OR = 0.33, 95%CI: 0.13-0.81, P = 0.02), 即乳酸钠林格液组的ICU住院率显著小于生理盐水组, 见图2。

2.2.3 死亡率: 5篇研究^[7-11]比较了急性胰腺炎的死亡率。分析结果发现, 两组的死亡率的差异无统计学意义(OR = 1.39, 95%CI: 0.44-4.40, P = 0.57), 即乳酸钠林格液组、生理盐水组患者死亡率无差别, 见图3。

2.2.4 24 h内出现全身炎症反应综合征: 4项研究^[7,9-11]对24 h内出现全身炎症反应综合征进行了比较。分析结果显示, 两组间差别无统计学意义(OR = 0.73, 95%CI: 0.41-2.33, P = 0.28), 即乳酸钠林格液组、生理盐水组患者在24 h内出现全身炎症反应综合征的概率无差别, 见图4。

表 2 纳入研究的结果分析

纳入研究	住院时间, 天(SD)		ICU住院率, <i>n</i> (%)		死亡率, <i>n</i> (%)		24 h SIRS, <i>n</i> (%)		胰腺坏死, <i>n</i> (%)	
	LR组	NS组	LR组	NS组	LR组	NS组	LR组	NS组	LR组	NS组
Wu ^[7] , 2011	4.8 (0.8)	6 (0.9)	1 (4.3%)	3 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	4 (19%)	0 (0%)	1 (4.8%)
Lipinski ^[8] , 2015	NR	NR	NR	NR	5(12.5%)	3(4.7%)	NR	NR	10 (25%)	12 (19%)
De-Madaria ^[9] , 2018	9.2 (2.1)	9.8 (3.2)	0 (0%)	1 (4.8%)	0 (0%)	1 (4.8%)	4 (21.1%)	4 (19%)	4 (40%)	10 (71.4%)
Choosakul ^[10] , 2018	6.3 (1.5)	6(1.4)	NR	NR	0 (0%)	1 (4.2%)	2 (8.7%)	9 (37.5%)	0 (0%)	2 (8.3%)
Lee ^[11] , 2021	3.7 (1.1)	4.9 (1.3)	6 (9.8%)	15 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (37.5%)	19 (32.2%)	NR	NR

LR: 乳酸钠林格液; NS: 生理盐水; 24 h SIRS: 24 h内出现全身炎症反应综合征; NR:未记录; ICU: 重症监护室。

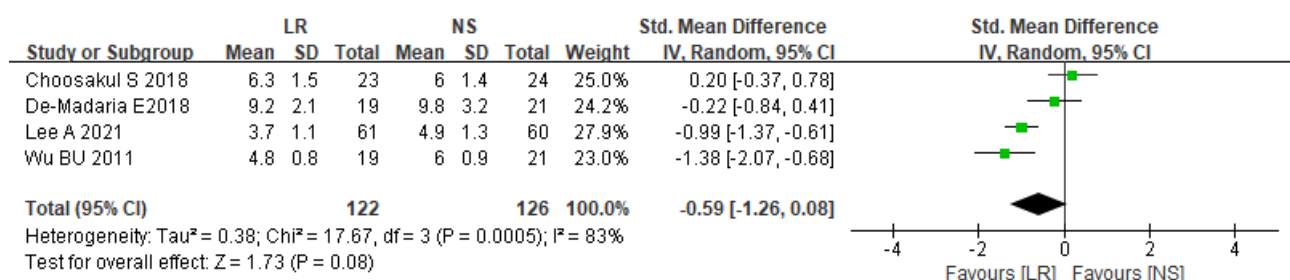


图 1 乳酸钠林格液组和生理盐水组住院天数的Meta分析。

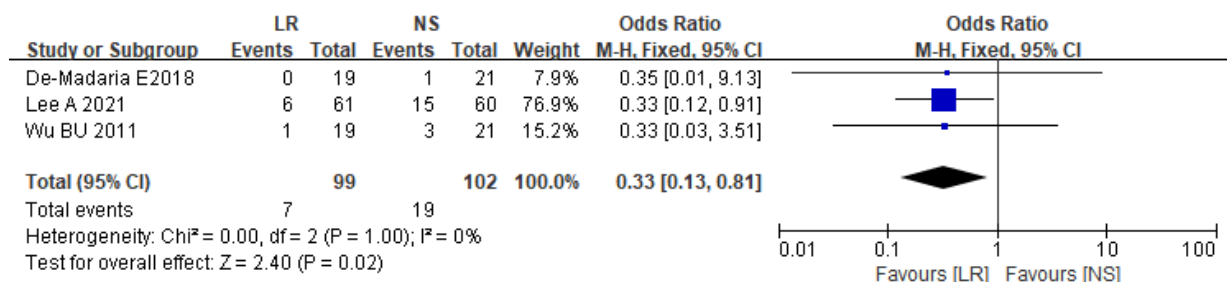


图 2 乳酸钠林格液组和生理盐水组 ICU住院率的Meta分析。

2.2.5 胰腺坏死: 4个研究^[7-10]评估了胰腺坏死情况, 结果发现两组差别无统计学意义(OR = 0.71, 95%CI: 0.35-1.45, $P = 0.35$), 即乳酸钠林格液组与生理盐水组发生胰腺坏死的概率无差别, 见图5。

3 讨论

本荟萃分析结果表明, 乳酸钠林格液和生理盐水对急性胰腺炎患者进行液体复苏时, 乳酸钠林格液可降低ICU住院率(OR = 0.33, 95%CI: 0.13-0.81, $P = 0.02$)。然而两组患者在住院天数、死亡率、24 h内出现全身炎症反应综合征及胰腺坏死方面差别并没有统计学意义($P > 0.05$)。

急性胰腺炎液体治疗的专家共识提出急性胰腺炎的液体复苏一旦确诊即应开始, 时间越早越好, 早期24 h内液体复苏对改善病情进展及预后尤其重要^[12]。液体复苏可维持机体正常血容量, 为机体提供日常基础液体需

求, 对细胞内液体流失进行补偿, 纠正机体代谢紊乱, 从而改善微循环、预防胰腺坏死^[13]。生理盐水使用方便、价格低廉, 是临床上进行液体复苏最常用晶体溶液, 但其离子组成成分与人体血浆相似性较低, 生理盐水中氯离子浓度高于血浆50%, 钠离子的渗透压及浓度均略高于血浆, 长时间大量使用可能会出现高氯血症, 并且加重代谢性酸中毒^[14]。

乳酸钠林格液是一种含有乳酸盐、不含重碳酸盐的等渗电解质溶液, 其电解质浓度、酸碱度、渗透压都接近于细胞外液, 可纠正电解质紊乱、保持细胞内外渗透压平衡、快速提高机体有效血容量^[15]。乳酸钠进入人体后的终末产物为碳酸氢钠, 当机体出现高钾血症并伴酸中毒时, 其可纠正酸中毒状态, 并促使钾离子进入细胞内^[16,17]。目前亚太胰腺病学学会及美国消化病协会均推荐乳酸钠林格液作为急性胰腺炎液体治疗的首选^[4]。De-

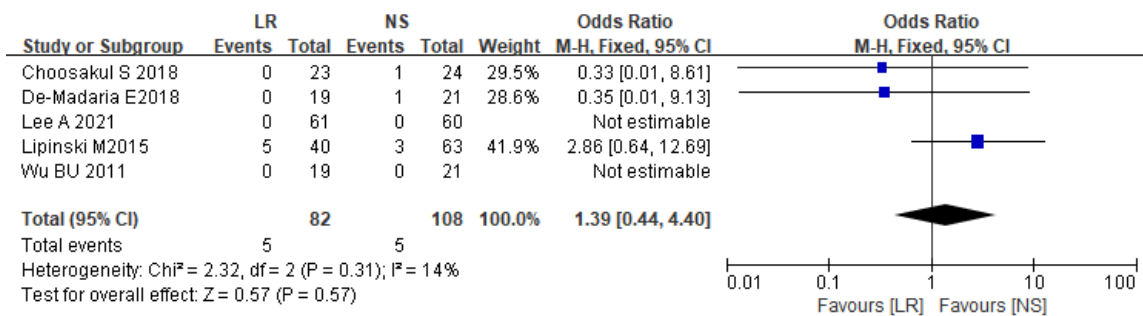


图 3 乳酸钠林格液组和生理盐水组死亡率的Meta分析.

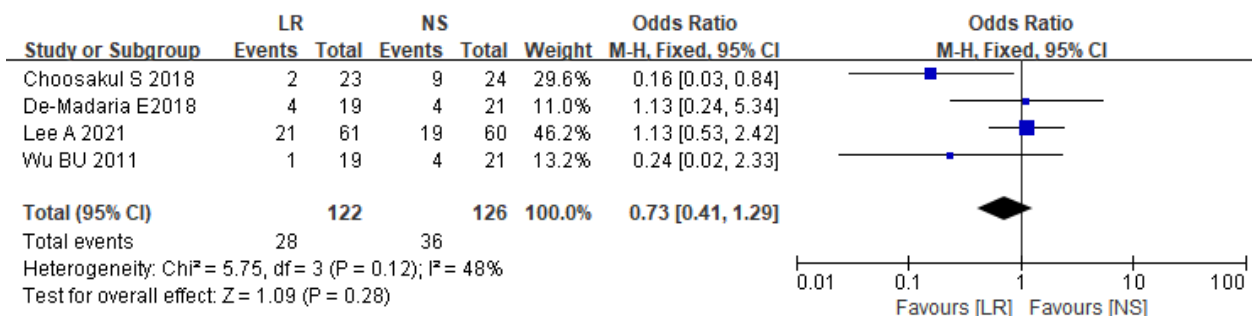


图 4 乳酸钠林格液组和生理盐水组24 h内出现全身炎症反应综合症的Meta分析.

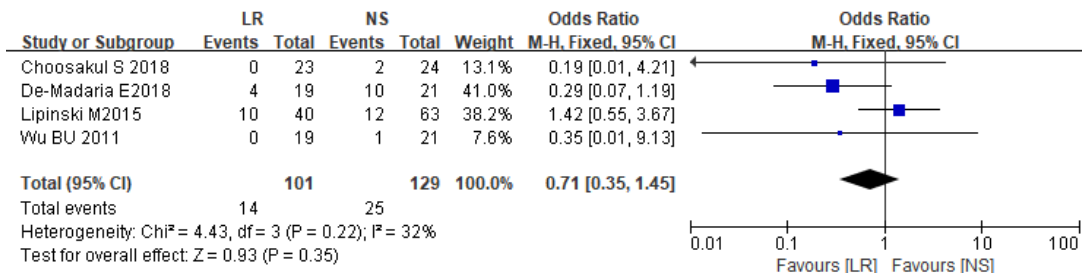


图 5 乳酸钠林格液组和生理盐水组胰腺坏死的Meta分析.

Madaria等^[9]研究证实, 乳酸钠林格液可减轻急性胰腺炎患者的炎症反应, 具有抗炎作用.

本研究存在局限性, 比如纳入研究数量较少; 纳入的五项研究中, 其中有三项研究未描述急性胰腺炎的严重程度; 由于条件所限, 未能对患者年龄、种族、性别、急性胰腺炎的病因及严重程度等亚组进行进一步详细分析以获得更多有价值的信息; 可能存在其他未知的潜在混杂因素, 增加选择偏倚风险等.

4 结论

综上所述, 对于急性胰腺炎患者, 予乳酸钠林格液进行液体复苏可减少ICU住院率. 但乳酸钠林格液治疗急性胰腺炎在住院天数、死亡率、24 h内出现全身炎症反应综合症及胰腺坏死方面与生理盐水无明显差别. 以上结论受纳入研究的样本量及方法学质量限制, 有待日后纳

入更多长期随访且设计严格的大样本随机对照试验加以验证.

文章亮点

实验背景

近年多项研究结果发现, 应用乳酸钠林格液或生理盐水对急性胰腺炎患者进行液体复苏的优越性尚存在一定争议.

实验动机

本研究通过荟萃分析评价乳酸钠林格液和生理盐水对急性胰腺炎的疗效, 以期为临床实践提供科学依据.

实验目标

比较乳酸钠林格液和生理盐水治疗急性胰腺炎的疗效.

实验方法

计算机检索维普、中国知网、万方、Web of Science、PubMed数据库。进行资料提取后, 采用RevMan 5.4软件进行统计分析。

实验结果

乳酸钠林格液组的ICU住院率显著小于生理盐水组。但在死亡率、24 h内出现全身炎症反应综合症及胰腺坏死方面, 乳酸钠林格液组和生理盐水组无明显差别。

实验结论

与生理盐水相比, 应用乳酸钠林格液对急性胰腺炎患者进行液体复苏可减少ICU住院率, 应考虑乳酸钠林格液作为一线复苏治疗。

展望前景

本研究受纳入文献的样本量及方法学质量限制, 有待日后纳入更多设计严格的大样本随机对照试验进一步补充研究。

5 参考文献

- 1 高强, 熊辉, 汪波. 急性胰腺炎的液体复苏. 中国急救医学 2019; 39: 1003-1006 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.10.017]
- 2 曾岚珍, 黄才斌, 林中琪. 重症急性胰腺炎的液体复苏. 赣南医学院学报 2019; 39: 738-743 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2019.07.023]
- 3 刘爱茹, 胡端敏. 重症急性胰腺炎早期液体复苏. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1947-1952 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i33.1947]
- 4 宋英晓, 朱惠云, 刘爱茹, 曾彦博, 杜奕奇. 液体复苏在急性胰腺炎治疗中的研究进展. 中华胰腺病杂志 2018; 18: 350-353 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.05.016]
- 5 彭杨, 秦花, 覃岭, 吕亚萍. 不同液体复苏方法治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. 实用临床护理学电子杂志 2019; 4: 73
- 6 吴冠祺, 袁满涓, 霍保善. 乳酸钠林格液和生理盐水对脓毒性休克患者的临床疗效观察. 中国实用医药 2020; 15: 126-128 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.23.055]
- 7 Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith

- B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 710-717.e1 [PMID: 21645639 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026]
- 8 Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9367-9372 [PMID: 26309362 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9367]
- 9 de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I, Miralles-Maciá C, Acevedo-Piedra NG, Roger-Ibáñez M, Sánchez-Marin C, Osuna-Ligero R, Gracia Á, Llorens P, Zapater P, Singh VK, Moreu-Martín R, Closa D. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 63-72 [PMID: 29435315 DOI: 10.1177/2050640617707864]
- 10 Choosakul S, Harinwan K, Chirapongsathorn S, Opuchar K, Sanpajit T, Piyanirun W, Puttapitakpong C. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreatol* 2018; 18: 507-512 [PMID: 29754857 DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.016]
- 11 Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J; NS-LR Study Group. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 955-957.e4 [PMID: 33159924 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.044]
- 12 徐贺, 尚东. 急性胰腺炎液体治疗的争议与共识. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 282-284 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2015.04.019]
- 13 周洁, 杨耀鹏. 大容量液体复苏降低重症急性胰腺炎死亡风险. 临床荟萃 2019; 34: 140-143 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2019.02.010]
- 14 毛小强, 楼炳恒, 吴德军. 乳酸林格氏液与生理盐水对脓毒性休克患者临床疗效的比较. 中国医学科学院学报 2018; 40: 349-355 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2018.03.009]
- 15 孙翰, 柏小寅, 吴东. 急性胰腺炎早期干预的时效性. 协和医学杂志 2019; 10: 514-517 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.05.015]
- 16 黄泽辉, 林震群, 周文博, 施宗明, 张毅娜, 张婷婷, 苏玲玲, 王珊珊, 黄国榕, 陈焘. 早期两路补液联合大黄芒硝散治疗急性胰腺炎临床观察及作用机制. 中国中医药现代远程教育 2020; 18: 132-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2020.17.052]
- 17 刘蓉安, 黄晓波. 急性胰腺炎的早期病理生理改变与液体复苏的意义. 实用医院临床杂志 2018; 15: 249-252 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.03.079]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



减肥手术对反流性食管炎影响的研究进展

魏金平, 崔宏力

魏金平, 崔宏力, 清华大学附属垂杨柳医院普外科 北京市 100022

魏金平, 主治医师, 主要从事普外科胃肠道病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 魏金平负责撰写文章初稿; 崔宏力负责文章校正修改.

通讯作者: 崔宏力, 主任医师, 100022, 北京市朝阳区垂杨柳南街2号, 清华大学附属垂杨柳医院普外科. cuihongli2075697@sina.com

收稿日期: 2021-07-14

修回日期: 2021-08-27

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-11-28

Progress in understanding of influence of bariatric surgery on reflux esophagitis

Jin-Ping Wei, Hong-Li Cui

Jin-Ping Wei, Hong-Li Cui, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100022, China

Corresponding author: Hong-Li Cui, Chief Physician, Department of General Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, No. 2 Chuiyangliu South Street, Chaoyang District, Beijing 100022, China. cuihongli2075697@sina.com

Received: 2021-07-14

Revised: 2021-08-27

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-11-28

Abstract

In today's society, as the number of obese people increases year by year, the incidence of gastroesophageal reflux disease (GERD) continues to rise. Although bariatric surgery has brought good news to these patients who are unable to lose weight on their own, it is still unclear whether it is effective in relieving GERD, or even inducing or aggravating GERD. In this article, we will review and provide evidence

of the effect of bariatric surgery on GERD.

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

Key Words: Bariatric surgery; Gastroesophageal reflux disease; Laparoscopic sleeve gastrectomy; Roux-en-Y gastric bypass surgery; Internal gastric balloon surgery

Citation: Wei JP, Cui HL. Progress in understanding of influence of bariatric surgery on reflux esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1298-1303

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1298.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1298>

摘要

当今社会, 随着肥胖人群逐年增加, 这使得胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病率不断提升. 虽然减肥手术给这些依靠自身力量无法完成减重的患者带来了福音, 但它是否对缓解GERD有效, 甚至诱发或加重GERD目前尚无定论. 而在这篇文章中, 我们将回顾并提供减肥手术对GERD影响的证据.

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

关键词: 减肥手术; 胃食管反流病; 腹腔镜袖状胃切除; Roux-en-Y胃旁路手术; 内置胃球囊术

核心提要: 随着肥胖人群逐年增加, 这使得胃食管反流病的发病率不断提升. 虽然减肥手术给肥胖患者带来了福音, 但它是否对缓解胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)有效, 甚至诱发或加重GERD目前尚无定论. 而在这篇文章中, 重新回顾近几年文献中讨论的减肥手术对GERD的影响, 总结出腹腔镜下袖状胃切除(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)术后患者新生

GERD和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)发生率最高, 而诸如Roux-en-Y胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass surgery, RYGB)和腹腔镜可调节胃束带(laparoscopic adjustable gastric band, LAGB)术后发生GERD及BE的报道则明显降低。

文献来源: 魏金平, 崔宏力. 减肥手术对反流性食管炎影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(22): 1298-1303

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1298.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1298>

0 引言

据美国疾病控制中心(Centers for Disease Control, CDC)统计, 近9330万(39.8%)美国成年人符合肥胖标准, 这使其成为主要的公共卫生问题之一^[1]。肥胖是一种慢性医学疾病, 与多种疾病相关, 包括心脏病, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 2型糖尿病, 高血压和胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)等^[2]。肥胖及其相关合并症的综合治疗费用每年高达2千多亿美元。因此, 肥胖症治疗是许多国家的当务之急^[3]。

就目前为止, 人类已经发明了各种各样的外科手术和腔内手术来治疗肥胖症及其代谢性并发症。全世界范围内最常见的减肥手术是腹腔镜下袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG), 其次是Roux-en-Y胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass surgery, RYGB)^[4]。最近, 内窥镜减肥疗法由于其微创性质和临床上显著的减肥效果而变得流行。外科手术和内窥镜减肥疗法以非体重依赖的方式影响肥胖相关的代谢合并症。例如, RYGB后糖尿病的改善与体重减轻无关。但是, 尽管体重增加与GERD之间存在线性关系, 但减肥手术与GERD之间的关系要复杂得多, 最近的研究表明, 减肥手术(例如LSG和垂直胃束带)可能与先前无症状的GERD患者的GERD复发有关^[5,6], 而RYGB已成为患有GERD肥胖患者的首选手术方式^[7]。内窥镜减肥疗法和GERD之间的关系尚未明确阐明, 一项回顾性研究表明^[8], 与LSG相比, 内窥镜套管胃成形术(endoscopic sleeve gastropasty, ESG)与新发GERD的风险较低。这篇综述的目的是重新回顾近几年文献中讨论的减肥手术对GERD的影响。

1 胃食管反流病

GERD是一种已知的肥胖相关合并症^[9]。肥胖患者中导致GERD的病理生理学表现为食管裂孔疝, 弱食管下括约肌, 胃食管连接压力梯度改变或短暂的食管下括约肌松弛。患者通常有胃灼热, 反流, 吞咽困难以及咳嗽、胸痛等症状。在美国, 大约20%的人口存在这种情况^[10]。长期的GERD可能导致Barrett食管(Barrett's esophagus, BE), 这是远端食管的癌前病变, 正常的鳞状上皮细胞发生化生,

变成柱状上皮, 增加了患食管腺癌的风险^[11]。GERD的一线治疗方案是改变生活方式, 其次是药物治疗, 然后可能升级为腔内治疗, 最后进行手术。有多种外科治疗方法可用于GERD的治疗, 例如Nissen胃底折叠术和电磁括约肌增强术。而侵入性较小的内窥镜疗法也有一定效果, 例如经口无切口胃底折叠术和抗反流粘膜切除术。由于GERD对生活质量的严重影响以及其增加癌症患病风险, 减肥手术相关文献中越来越多地讨论了GERD。了解不同类型的减肥疗法和GERD之间的关系已变得至关重要, 它会影响患者的手术方案选择、患者的治疗以及术后的随访。

2 外科减肥手术

对于许多无法通过改变饮食习惯和生活方式, 并且药物治疗不理想的肥胖患者, 减肥手术是一种较好的选择。它已被证实是在肥胖人群中实现显著且可持续减肥最有效的方法^[12]。根据美国代谢和减肥手术协会的统计, 2017年美国进行的代谢和减肥手术总人数为228000, 其中LSG是目前最常用的减肥手术方式, 其次是RYGB和腹腔镜可调节胃束带(laparoscopic adjustable gastric band, LAGB)。然而, 减肥手术有其较为明显的缺点, 例如胃肠道不可逆的重塑, 围手术期及术后并发症的发生, 包括重要的维生素和矿物质吸收不良等。

2.1 LSG 最初, LSG是十二指肠分流术中胆胰分流的限制性部分。微创方法结合显著的减肥效果, 促使LSG成为主要的减肥手术之一。手术主要包括沿His角和距幽门3-6 cm之间的胃大弯连线切除大部分胃。这样, 在不影响幽门功能的情况下, 将胃体和胃底的80%切除。多年来, 有关LSG术后GERD发生率的文献报道较少, 而且相互矛盾。一些研究报道了LSG后GERD得到改善^[13,14], 而另一些研究则认为LSG术后GERD恶化甚至从头发展^[15-17]。

Yeung等^[18]最近在《外科年鉴》上发表了较为系统的Meta分析。作者旨在评估LSG术后GERD, 食管炎和BE的发病率。该文章分析了2000年至2018年之间的46项研究, 包括了10718例接受LSG的患者。就食管反流的变化而言, 来自35项研究的汇总数据发现, 在进行LSG术后, 出现反流症状患者增加了19%。此外, 来自30项研究的汇总数据显示, 在进行LSG术后, GERD的复发率为23%, 而20项长期研究(9-24个月)结果表明GERD的发生率为20%。其他结果还包括: BE发生率为6%, 食管裂孔疝为41%, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的使用率为38%, 以及由于严重反流而加做RYGB手术的发生率为4%。

欧洲最近的一项多中心研究^[19], 包括对90例5年前进行了LSG的患者, 通过上消化道内窥镜进行了食道

表 1 LSG与RYGB术后并发症

术式	LSG(n = 339)	RYGB(n = 295)
术后死亡人数	7	1
胃肠痿	5	1
贫血	12	14
GERD	32	5
倾倒综合征	0	8
减重不明显(%EWL<50%)	45	19
复胖	48	25

LSG: 腹腔镜下袖状胃切除; RYGB: Roux-en-Y胃旁路手术; GERD: 胃食管反流病; EWL: 额外体重减轻。

评估。手术前患者均没有发现BE的证据。平均随访时间为(78±15)个月, 研究显示, 在90名患者中, 有17名患有BE, 相当于术后5年或更长时间的患病率为18.8%。而患者GERD患病率从手术前的21%显著增加到随访时的76%。其中12例患者为轻度GERD, 56例患者为中、重度GERD。

2.2 Roux-en-Y胃旁路手术 Roux-en-Y胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)是经典的抗反流减重手术方式, 它具有明显抗反流效果及良好的减重效果。但由于其复杂程度的差异, 以及维生素、矿物质吸收困难等并发症, 自2014年以来, RYGB的数量有所减少, 并在全世界范围内被LSG所取代。根据2016年肥胖外科国际联盟的调查, 在美国, RYGB占有所有减肥手术的20%^[4]。最近有多项研究通过内窥镜检查, pH值测定和随访问卷记录了RYGB术后GERD症状的缓解^[20-22]。2014年对肥胖结果纵向数据库的研究发现, RYGB术后GERD发生情况优于LAGB和LSG^[23]。在2016年发布的一项1107例患者的7年临床研究中也证实了这一结果^[24], 同时, 文中也对RYGB与LSG术后其他并发症进行了比较(表1)。

Madalosso等^[25]人对GERD与RYGB之间的关系进行了更为客观的研究。53名接受RYGB治疗的患者在以下三个时间点接受了GERD的客观评估: 手术前(E1), 手术后6个月(E2)和手术后30个月或更长时间(E3)。作者应用了标准化GERD评估方案, 包括使用《蒙特利尔共识》, 上消化道内窥镜检查, 24小时门诊食管pH值测定和钡餐研究的临床评估。评估前7天停用所有抗反流药物。研究结果显示, 术后返流症状显著减少, 术后6个月从58%降至15%, 再到(39±7)个月降至9%。在瑞典进行了一项全国性队列研究^[26], 研究对象是接受RYGB手术且术前已有反流症状的成年人。该研究的中位随访时间为4.6年, 纳入了2454名患者。结果显示, 在RYGB后的第一年, 症状的发生或复发患者为55.8%, 第二年后降至48.8%, 作者报告在术后10年内患病率约为50%。

最近, Adil等^[27]人再次进行了系统的综述分析, 评估RYGB对Barrett食管的影响。八项研究包括117例术前伴有BE患者。RYGB后1年以上的内镜检查显示BE明显消退, 而组织学显示的结果为54.7%的患者BE出现好转, 但有1.7%的患者显示进展。RYGB与Barrett食管术后消退密切相关。

2.3 LAGB LAGB是一种经腹腔镜在胃底周围安装可调式绑带, 将胃分为一个小的近端小袋和一个连接到小肠的较大的远端小袋^[28]。使用盐水注射逐渐填充束带, 从而限制进入胃的食物量。自成立以来, 关于LAGB对GERD的影响一直存在相互矛盾的数据。

De Jong等^[29]的系统性回顾综述中, 包括了20项针对3307例接受LAGB的患者的研究。它发现该方法具有抗反流特性, 并降低了短期(6个月)GERD发生率。术后反流症状的患病率从33.3%下降到7.7%, 药物使用率从27.5%下降到9.5%。此外, 术后食管炎的患病率也从33.3%下降到27.5%。同样, 病理性反流的发生率从术前的55.8%降低到术后的29.4%。作者还假设, 术后体重减轻可在短期内缓解GERD症状。然而, 在较长的随访期内, 一部分患者发生了新发的食管炎(29.4%)和反流症状(15%)。Woodman及其同事^[30]对122名LAGB患者进行了2年的随访, 发现使用肥胖和体重减轻生活质量仪器可解决80%的患者GERD症状。而其余的参与者中, 有11%的患者描述了症状的改善, 而7%的患者则没有变化, 只有2%的患者表示症状恶化。

为了了解LAGB的远期效果, Burton等^[31]人进行了前瞻性研究, 在第一时间点[T1, LAGB后(3.3±1.2)年]和第二时间点[T2, LAGB后(8.3±1.2)年]比较了160名LAGB术后患者相关情况。患者报告的与GERD相关的结论显示, 反流评分(0到72)在T1时维持在6.0(2.3-11)的较低水平, 而在T2时则保持在7.0(3-17)的较低水平, 0代表无反流, 而72代表最大回流。并且, 在两个时间点之间反流的发生率保持较为稳定。

但由于胃束带手术的普及程度下降, 最近三年未像其他手术一样对LAGB和GERD之间的关系进行过严格的研究。

3 内窥镜减肥疗法

3.1 内置胃球囊术 在很大程度上, 内置胃球囊术(intra gastric balloon, IGB)被认为是诱导肥胖患者体重减轻的安全有效方法^[32]。它的设计者Nieben在1982年提出了一个理论, 即一个临时的气球将占据胃中一定空间并增加饱腹感, 从而导致食物摄入减少。自理论提出以来, 其诱导减肥的确切机制仍在争论中, 胃底延迟排空及舒张反应性胃机械感受器的激活被认为是可能的机制^[33,34]。

众多研究中, IGB对GERD的影响是相互矛盾的。一项Meta分析研究中, 在接受全程IGB治疗的患者中, 有14.3%的患者发生了GERD^[35]。Mathus-Vliegen等人^[36]的另一项研究结果显示, 接受IGB患者术前和术后食管pH值测定结果存在的显著差异($P = 0.015$)。Farina等人^[37]报道, 有8/30的患者经胃内球囊治疗后出现胃灼热症状。然而, 其他研究并未将GERD报告为IGB的并发症^[38,39]。最近的Meta分析显示, 与气体填充的IGB相比, 液体填充的IGB患者术后总重量减少(total body weight loss, TBWL)更高^[40]。但是, 液体填充IGB具有更高的不耐受率和早清除率。

据认为, 由于球囊引起的胃扩张导致下食管括约肌压力降低会促进反流。然而, 下食管括约肌压力与GERD之间的相关性尚未得到证实, 病因仍有争议^[33]。

3.2 ESG 作为LSG的替代方法, ESG术将胃的前壁和后壁缝合在一起, 形成类似于LSG的管状结构^[41]。但与LSG不同, 在此过程中没有切除任何组织, 并且保留了胃底, 改变了胃动力, 导致饱腹感^[42]。最近发表的系统回顾性分析, 包括2016年至2019年之间8项原始研究的1772名患者数据。结果显示, 6个月平均TBWL为15.1%, 体重指数(body mass index, BMI)平均下降5.65 kg/m², 额外体重减轻(excess weight loss, EWL)为57.7%。ESG术后1年内体重持续减轻, 18个月和24个月的TBWL分别为16.5%和17.2%。有趣的是, 所有纳入的ESG研究均未将GERD列为严重不良事件, 其报告的不良事件包括术后因疼痛或恶心需住院治疗($n = 18, 1.08\%$), 上消化道出血($n = 9, 0.56\%$), 胃漏($n = 8, 0.48\%$), 肺栓塞($n = 1, 0.06\%$)和气腹($n = 1, 0.06\%$)。此外, Fayad等人^[8]发表了一项病例匹配研究。文中对ESG和LSG进行了比较。在54例ESG患者和83例LSG患者中, 术前评估两组患者GERD患病率相似(ESG组为16.7%, LSG组为25.3%, $P = 0.27$)。术后ESG组GERD的发生率显著降低, 为1.9%, 而LSG组为14.5%。

4 结论与展望

综上所述, LSG术后患者新生GERD和BE发生率最高, 而

诸如RYGB和LAGB术后发生GERD及BE的报道则明显降低。IGB术后与GERD的增加可能有关, 而没有足够的证据将ESG与GERD相关联。GERD可以通过一些减肥手术来治疗, 但由于解剖结构的改变, 它有时会从头发展。根据目前研究结果, 外科减肥手术与内窥镜减肥疗法各有各的优势, 但两者比较孰优孰劣尚无明确定论。就减肥手术对GERD影响而言, RYGB和LAGB手术无疑有较大的优势。准备进行减肥手术的患者可从术前内镜检查中受益, 以选择更合适的治疗方法。

肥胖对GERD及其并发症(包括食管腺癌)构成重大风险。减肥手术是实现肥胖患者减肥和合并症的有效手段, 但通常都得以胃食管反流和食管动力障碍做为代价。而RYGB和LAGB除了带给肥胖患者显著且可持续的体重减轻外, 也已被证明是解决GERD的最合适的减肥疗法。由于LSG与反流发生率的增加密切相关, 考虑到它在全世界范围内的普及, 打算接受LSG的患者, 尤其是有反流症状的患者, 可能会从术前上消化道内镜检查和食道pH测量中受益, 以排除该手术的禁忌症。

5 参考文献

- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017; 1-8 [PMID: 29155689]
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22 Suppl 2: S5-39 [PMID: 24961825 DOI: 10.1002/oby.20821]
- 郭梦舟, 孟立娜. 难治性胃食管反流病: 现状与进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2921-2928 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2921]
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, Buchwald H, Scopinaro N. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg* 2018; 28: 3783-3794 [PMID: 30121858 DOI: 10.1007/s11695-018-3450-2]
- Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology* 2007; 132: 2253-2271 [PMID: 17498516 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.057]
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737 [PMID: 15479938 DOI: 10.1001/jama.292.14.1724]
- Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD; SAGES Guidelines Committee. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010; 24: 2647-2669 [PMID: 20725747 DOI: 10.1007/s00464-010-1267-8]
- Fayad L, Adam A, Schweitzer M, Cheskin LJ, Ajayi T, Dunlap M, Badurdeen DS, Hill C, Paranjani N, Lalezari S, Kallou AN, Khashab MA, Kumbhari V. Endoscopic sleeve gastropasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-matched study.

- Gastrointest Endosc* 2019; 89: 782-788 [PMID: 30148991 DOI: 10.1016/j.gie.2018.08.03]
- 9 朱乾坤, 任海洋, 李小东, 翟博. 合并肥胖的胃食管反流病外科策略选择. *世界华人消化杂志* 2020; 28: 43-49 [DOI: 10.11569/wcj.d.v28.i2.43]
 - 10 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
 - 11 Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyrtzopoulos G, de Caestecker J; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]
 - 12 Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugeran HJ, Livingston EH, Nguyen NT, Li Z, Mojica WA, Hiltun L, Rhodes S, Morton SC, Shekelle PG. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 547-559 [PMID: 15809466 DOI: 10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00013]
 - 13 Rebecchi F, Allaix ME, Giaccone C, Uglione E, Scozzari G, Morino M. Gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy: a physiopathologic evaluation. *Ann Surg* 2014; 260: 909-14; discussion 914-5 [PMID: 25379861 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000967]
 - 14 Berry MA, Urrutia L, Lamoza P, Molina A, Luna E, Parra F, Domínguez MJ, Alonso R. Sleeve Gastrectomy Outcomes in Patients with BMI Between 30 and 35-3 Years of Follow-Up. *Obes Surg* 2018; 28: 649-655 [PMID: 28975492 DOI: 10.1007/s11695-017-2897-x]
 - 15 Chang DM, Lee WJ, Chen JC, Ser KH, Tsai PL, Lee YC. Thirteen-Year Experience of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Surgical Risk, Weight Loss, and Revision Procedures. *Obes Surg* 2018; 28: 2991-2997 [PMID: 29931481 DOI: 10.1007/s11695-018-3344-3]
 - 16 Genco A, Soricelli E, Casella G, Maselli R, Castagneto-Gissey L, Di Lorenzo N, Basso N. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: a possible, underestimated long-term complication. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 568-574 [PMID: 28089434 DOI: 10.1016/j.soard.2016.11.029]
 - 17 Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 510-515 [PMID: 21130052 DOI: 10.1016/j.soard.2010.09.011]
 - 18 Yeung KTD, Penney N, Ashrafian L, Darzi A, Ashrafian H. Does Sleeve Gastrectomy Expose the Distal Esophagus to Severe Reflux?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2020; 271: 257-265 [PMID: 30921053 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003275]
 - 19 Sebastianelli L, Benois M, Vanbiervliet G, Bailly L, Robert M, Turrin N, Gizard E, Foletto M, Bisello M, Albanese A, Santonicola A, Iovino P, Piche T, Angrisani L, Turchi L, Schiavo L, Iannelli A. Systematic Endoscopy 5 Years After Sleeve Gastrectomy Results in a High Rate of Barrett's Esophagus: Results of a Multicenter Study. *Obes Surg* 2019; 29: 1462-1469 [PMID: 30666544 DOI: 10.1007/s11695-019-03704-y]
 - 20 Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, Rakitt T, Kingston A, Luketich J, Schauer P. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2002; 16: 1027-1031 [PMID: 11984683 DOI: 10.1007/s00464-001-8313-5]
 - 21 Perry Y, Courcoulas AP, Fernando HC, Buenaventura PO, McCaughan JS, Luketich JD. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for recalcitrant gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *JSLs* 2004; 8: 19-23 [PMID: 14974657]
 - 22 Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esophagus* 2007; 20: 130-134 [PMID: 17439596 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00658.x]
 - 23 Pallati PK, Shaligram A, Shostrom VK, Oleynikov D, McBride CL, Goede MR. Improvement in gastroesophageal reflux disease symptoms after various bariatric procedures: review of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 502-507 [PMID: 24238733 DOI: 10.1016/j.soard.2013.07.018]
 - 24 Jammu GS, Sharma R. A 7-Year Clinical Audit of 1107 Cases Comparing Sleeve Gastrectomy, Roux-En-Y Gastric Bypass, and Mini-Gastric Bypass, to Determine an Effective and Safe Bariatric and Metabolic Procedure. *Obes Surg* 2016; 26: 926-932 [PMID: 26337694 DOI: 10.1007/s11695-015-1869-2]
 - 25 Madalosso CA, Gurski RR, Callegari-Jacques SM, Navarini D, Mazzini G, Pereira Mda S. The Impact of Gastric Bypass on Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Ann Surg* 2016; 263: 110-116 [PMID: 25607766 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001139]
 - 26 Holmberg D, Santoni G, Xie S, Lagergren J. Gastric bypass surgery in the treatment of gastro-oesophageal reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 159-166 [PMID: 31165515 DOI: 10.1111/apt.15274]
 - 27 Adil MT, Al-Taani O, Rashid F, Munasinghe A, Jain V, Whitelaw D, Jambulingam P, Mahawar K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Barrett's Esophagus. *Obes Surg* 2019; 29: 3712-3721 [PMID: 31309524 DOI: 10.1007/s11695]
 - 28 Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Changing trends in bariatric surgery. *Scand J Surg* 2015; 104: 18-23 [PMID: 25269945 DOI: 10.1177/1457496914552344]
 - 29 de Jong JR, Besselink MG, van Ramshorst B, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of adjustable gastric banding on gastroesophageal reflux and esophageal motility: a systematic review. *Obes Rev* 2010; 11: 297-305 [PMID: 19563457 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00622.x]
 - 30 Woodman G, Cywes R, Billy H, Montgomery K, Cornell C, Okerson T; APEX Study Group. Effect of adjustable gastric banding on changes in gastroesophageal reflux disease (GERD) and quality of life. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 581-589 [PMID: 22356120 DOI: 10.1185/03007995.2012.666962]
 - 31 Burton PR, Ooi GJ, Laurie C, Anderson M, Parker K, Paul E, Hebbard G, O'Brien PE, Brown WA. Changes in Outcomes, Satiety and Adverse Upper Gastrointestinal Symptoms Following Laparoscopic Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg* 2017; 27: 1240-1249 [PMID: 27822766 DOI: 10.1007/s11695-016-2434-3]
 - 32 Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intra-gastric balloon for treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 19-27 [PMID: 15672051 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02406-x]
 - 33 Gómez V, Woodman G, Abu Dayyeh BK. Delayed gastric emptying as a proposed mechanism of action during intra-gastric balloon therapy: Results of a prospective study. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24: 1849-1853 [PMID: 27465076 DOI: 10.1002/oby.21555]
 - 34 Mion F, Napoléon B, Roman S, Malvoisin E, Trepo F, Pujol B, Lefort C, Bory RM. Effects of intra-gastric balloon on gastric emptying and plasma ghrelin levels in non-morbid obese patients. *Obes Surg* 2005; 15: 510-516 [PMID: 15946431 DOI: 10.1381/0960892053723411]
 - 35 Yorke E, Switzer NJ, Reso A, Shi X, de Gara C, Birch D, Gill R, Karmali S. Intra-gastric Balloon for Management of Severe Obesity: a Systematic Review. *Obes Surg* 2016; 26: 2248-2254 [PMID: 27444806 DOI: 10.1007/s11695-016-2307-9]
 - 36 Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1246-

- 1252 [PMID: 12465720 DOI: 10.1080/00365520276]
- 37 Farina MG, Baratta R, Nigro A, Vinciguerra F, Puglisi C, Schembri R, Virgilio C, Vigneri R, Frittitta L. Intra-gastric balloon in association with lifestyle and/or pharmacotherapy in the long-term management of obesity. *Obes Surg* 2012; 22: 565-571 [PMID: 21901285 DOI: 10.1007/s11695-011-0514-y]
- 38 Hirsch DP, Mathus-Vliegen EM, Dagli U, Tytgat GN, Boeckstaens GE. Effect of prolonged gastric distention on lower esophageal sphincter function and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1696-1704 [PMID: 12907321 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07588.x]
- 39 Świdnicka-Siergiejko AK, Wróblewski E, Hady HR, Łuba M, Dadan J, Dąbrowski A. Esophageal pH and impedance reflux parameters in relation to body mass index, obesity-related hormones, and bariatric procedures. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 594-603 [PMID: 30238932 DOI: 10.20452/pamw.4334]
- 40 Bazerbachi F, Haffar S, Sawas T, Vargas EJ, Kaur RJ, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Abu Dayyeh BK. Fluid-Filled Versus Gas-Filled Intra-gastric Balloons as Obesity Interventions: a Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Obes Surg* 2018; 28: 2617-2625 [PMID: 29663250 DOI: 10.1007/s11695-018-3227-7]
- 41 Majumder S, Birk J. A review of the current status of endoluminal therapy as a primary approach to obesity management. *Surg Endosc* 2013; 27: 2305-2311 [PMID: 23344508 DOI: 10.1007/s00464-012-2765-7]
- 42 Gys B, Plaeke P, Lamme B, Lafullarde T, Komen N, Beunis A, Hubens G. Endoscopic Gastric Plication for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis of Published Data over Time. *Obes Surg* 2019; 29: 3021-3029 [PMID: 31230201 DOI: 10.1007/s11695-019-04010-3]

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 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

结肠镜腺瘤检出率的近期研究进展

朱晓佳, 杨力

朱晓佳, 杨力, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科 江西省景德镇 333000

朱晓佳, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

基金项目: 江西省卫健委科技计划项目, No. 20197262; 江西省景德镇市科技计划项目, No. 20202SFZC001.

作者贡献分布: 本文综述由朱晓佳完成; 杨力审核.

通讯作者: 杨力, 本科, 主任医师, 333000, 江西省景德镇市珠山区东郊新厂陶阳路76号, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科.
yanglijdz@sina.com

收稿日期: 2021-07-09

修回日期: 2021-07-27

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-11-28

Progress in understanding of factors related to colonoscopic adenoma detection rate

Xiao-Jia Zhu, Li Yang

Xiao-Jia Zhu, Li Yang, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi Provincial Health Commission Science and Technology Project, No. 20197262; Science and Technology Project of Jingdezhen City, Jiangxi Province, No. 20202SFZC001.

Corresponding author: Li Yang, Bachelor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, No. 76 Taoyang Road, Dongjiao Xinchang, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China.
yanglijdz@sina.com

Received: 2021-07-09

Revised: 2021-07-27

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-11-28

Abstract

Adenoma detection rate (ADR) is the proportion of average-risk patients undergoing screening colonoscopy in whom an adenoma is found, and it is an important quality indicator of colonoscopy. ADR is closely related to the risk of interval colorectal cancer. A deeply study of ADR is essential for endoscopists. In this paper, we review the progress in the understanding of factors related to ADR before, during, and after colonoscopy, as well as several issues worthy of attention.

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

Key Words: Adenoma detection rate; Colonoscopic; Colorectal cancer

Citation: Zhu XJ, Yang L. Progress in understanding of factors related to colonoscopic adenoma detection rate. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1304-1310

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1304.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1304>

摘要

腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是指接受结肠镜筛查的一般风险人群中腺瘤检出的比例, ADR是结肠镜检查重要的质量指标. ADR与间期结直肠癌发生风险密切相关, 深入认识ADR对于内镜医师而言至关重要. 本文现就结肠镜检查前、结肠镜检查中与结肠镜检查后与ADR相关因素的研究进展, 以及值得关注的几个问题, 结合近年来国外文献进行了综述.

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

关键词: 腺瘤检出率; 结肠镜; 结直肠癌

核心提要: 腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是结肠镜检查重要的质量指标. 大样本研究结果表明ADR与间期结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生风险密切相关, ADR<20%的内镜医师其间期CRC发生率较ADR>20%者高10倍. ADR每增加1%, 间期CRC发生风险可降低3%, 致死性间期CRC降低5%. 积极提高内镜医师自身的ADR有助于降低间期CRC及其相关死亡风险.

文献来源: 朱晓佳, 杨力. 结肠镜腺瘤检出率的近期研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(22): 1304-1310

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1304.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1304>

0 引言

腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是指接受结肠镜筛查的一般风险人群中腺瘤检出的比例, ADR是结肠镜检查重要的质量指标^[1]. 大样本研究结果表明ADR与间期结直肠癌(colorectal cancer: CRC; 即筛查未发现而在下一次筛查或监测之前发现的CRC)发生风险密切相关, ADR<20%的内镜医师其间期CRC发生率较ADR>20%者高10倍^[2]. ADR每增加1%, 间期CRC发生风险可降低3%, 致死性间期CRC降低5%^[3]. 2015年美国胃肠病协会(American Gastroenterological Association, ACG)与美国胃肠内镜学会(American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)联合工作组推荐行结肠镜筛查的≥50岁人群总体ADR≥25%, 其中男性≥30%、女性≥20%^[4]. 积极提高内镜医师自身的ADR有助于降低间期CRC及其相关死亡风险^[5]. 因此, 深入认识ADR对于内镜医师而言至关重要, 本文现就其近期研究进展加以综述如下.

1 结肠镜检查前与ADR相关的因素

1.1 肠道准备 分次剂量(检查前1 d+检查当天各服用1/2剂量)方案是目前推荐使用的结肠镜肠道准备方法^[4]. 3项荟萃分析评估了分次剂量肠道准备对ADR的影响, 结果发现与检查前1 d肠道准备比较, 分次剂量的肠道清洁度明显更优^[6], ADR亦增加^[7], 与检查当天肠道准备比较, 两者肠道清洁度相似^[8], ADR也无统计学差异^[7,8]. 加用消泡剂西甲硅油有助于进一步改善肠道准备质量, 特别是对于基线ADR低(<25%)的内镜医师更利于改善其ADR^[9].

充分的肠道准备为内镜医师提供了良好的检查视野, ADR也明显优于不充分准备者^[4]. Guo等^[10]的研究在充分肠道准备基础上进一步提高其质量, 发现随波士顿肠道准备评分(boston bowel preparation scale, BBPS)增加, ADR亦随之增加(BBPS 6分, 21.8%; BBPS 7分,

27.8%; BBPS 8分, 28.2%; BBPS 9分, 32.6%), 肠段(右半结肠, 横结肠, 左半结肠) BBPS 3分者ADR最高. 然而, Calderwood等^[11]的研究却发现随BBPS增加, ADR呈现下降趋势(BBPS 6分, 40.4%; BBPS 7分, 40.6%; BBPS 8分, 38.8%; BBPS 9分, 34.3%), 各肠段BBPS 2分者较3分的ADR高. 随后Choi等^[12]的研究同样发现肠道准备良好(BBPS = 6, 7)组的ADR明显高于肠道准备优秀(BBPS = 8, 9)组, 认为进一步提高肠道准备质量对于ADR可能没有帮助. 分析其原因, 考虑可能是优质的肠道准备易于麻痹分散内镜医师的注意力, 盲目地增加其自信心^[11], 而肠道粪便残渣和/或粘液的存在有助于突显息肉, 增加内镜医师的关注以及冲洗和吸引次数, 延长了内镜检查时间, 从而增加ADR^[12]; 其次, 应注意到的是, 肠道准备评分仍然存在一定的主观性, 相同的肠道条件下不同的内镜医师可能会分别给出2分或3分, 从而出现评分上的差异^[11,12].

1.2 内镜时间安排 近期一项系统评价及荟萃分析评估了上午或下午结肠镜检查对ADR的影响, 总体分析显示结肠镜检查时间安排并不影响ADR, 但亚组分析发现内镜医师全天工作会导致下午的ADR明显降低^[13]. 另一项荟萃分析亦发现上午或下午结肠镜检查的ADR无统计学差异, 但亚组分析并未发现内镜医师全天工作或仅半天工作对下午的ADR会产生明显影响^[14]. Lee等^[15]的一项基于社区的大样本研究也显示内镜医师疲劳不影响ADR. 然而, 来自社区的研究结果并不一定完全适用于高强度的内镜中心工作^[16], 由于每个内镜医师的耐力各不相同, 有些内镜医师可能更容易受到疲劳的影响^[13]. 因此, 内镜医师应注意保持清晰的意识, 积极监测自身疲劳, 从而避免影响结肠镜检查质量^[16].

1.3 内镜医师特征与性格 一项来自美国克利夫兰医学中心的大样本回顾性研究, 在调整了已知与ADR相关的临床、患者和结肠镜检查变量之后, 通过多层次混合效应逻辑回归分析显示ADR与内镜医师的特征(专业、性别、就读的医学院所在地、培训结束后时间、每年结肠镜检查例数、所在医院以及结肠镜检查时存在学员)之间并无明显相关性, 认为上述特征并不影响腺瘤的检出^[17]. Ezaz等^[18]在统计美国多家医院117名内镜医师的ADR后对他们进行了问卷调查, 以评估ADR与内镜医师性格及经济之间的关系, 结果发现ADR与经济奖励、对医疗事故的担心、以及对ADR作为质量指标的了解之间无明显相关性, 但ADR与内镜医师自我报告更具强迫性或更细致明显相关. 另一项来自韩国的多中心研究, 采用明尼苏达多相人格调查表(minnesota multiphasic personality inventory, MMPI-2)评估了20名内镜医师性格与ADR之间的关系, 结果发现两组内镜医师(ADR≥45% vs

<45% 各有10名)比较, MMPI-2临床评分(如疑病和精神病)、内容量表(如强迫性和A型性格)以及补充量表(如支配地位和社会责任)无明显差异, 在调整患者因素之后, 逻辑回归分析显示ADR与MMPI-2评估的自我力量显著相关, 认为自我力量强的内镜医师受各种环境因素的影响较小, 可以更细致的在退镜过程中去观察^[19]. 目前有关内镜医师性格与ADR的相关资料尚少, 在结肠镜筛查过程中是否应考虑到这一因素, 还有待于进一步的研究证实.

2 结肠镜检查中与ADR相关的因素

2.1 镇静药物 镇静药物辅助的结肠镜检查对ADR的影响文献报道不一, 两项回顾性研究报道镇静药物辅助结肠镜检查较清醒状态明显提高患者的ADR, 多因素分析显示镇静药物辅助结肠镜检查与ADR独立相关^[20,21], 但另一项大样本的回顾性研究却显示使用镇静药物并不增加患者的ADR (13.0% vs 12.44%, $P = 0.337$)^[22]. 近期一项纳入11项研究共计177016例患者的系统评价及荟萃分析, 比较了深度镇静(丙泊酚)与中度镇静(阿片类/苯二氮卓类药物)对ADR的影响, 结果发现丙泊酚并不优于阿片类/苯二氮卓类药物, 两者ADR相似, 建议临床应根据患者的风险, 个体化选择镇静药物^[23].

2.2 插镜 盲肠插镜时间是结肠镜检查的能力指标^[1]. Hsieh等^[24]汇总4项有关盲肠插镜时间与ADR的研究, 结果发现盲肠插镜时间延长并未对ADR产生不利影响. 水交换结肠镜检查是有别于常规注气的一种新的进镜技术, 一项纳入17项RCT的荟萃分析显示, 与水浸泡、注入空气、注入CO₂比较, 水交换检查方法尽管插镜时间有所延长, 但显著增加总体ADR以及右半结肠ADR, 并明显改善肠道清洁度^[25]. 另一项荟萃分析在调整患者年龄、性别以及退镜时间之后, 同样发现水交换检查方法可以最大程度改善ADR^[26]. 在插镜过程中是否需要仔细观察及息肉切除, 对此近期一项包括7项RCT的系统评价及荟萃分析显示, 与仅在退镜时仔细检查以及息肉切除比较, 在插镜时附加仔细观察及息肉切除尽管缩短了总体操作时间, 但并不改善ADR^[27].

2.3 变换体位 结肠镜退镜过程中患者常位于左侧卧位或仰卧位, 适时变换体位有利于肠腔扩张, 从而更好的观察肠道黏膜^[4]. 近期一项包括5项RCT的荟萃分析, 评估了退镜时动态变换体位(左侧卧位观察右半结肠, 仰卧位观察横结肠, 右侧卧位观察左半结肠)的效果, 结果显示与静态体位比较, 动态变换体位明显增加总体ADR, 特别是在横结肠段, 而退镜时间没有明显延长^[28]. 另一项荟萃分析同样发现与静态左侧卧位比较, 退镜时动态

变换体位显著增加ADR, 退镜时间两组并无统计学差异 (12.43 min vs 11.46 min, $P = 0.27$), 提示根据所检查肠段的不同, 动态变换体位有利于腺瘤的检出^[29]. 但是, 对于体重偏大者, 特别是镇静患者多次变换体位往往较为困难, 这也是其不足之处.

2.4 二次检查 目前常规结肠镜检查仍有可能漏诊结肠腺瘤, 特别是位于右半结肠的腺瘤^[1]. Kushnir等^[30]的一项多中心平行随机对照研究, 比较了结肠镜二次检查(第一次插镜到盲肠后退镜观察至肝曲, 然后再次插镜到盲肠第二次退镜观察)对右半结肠ADR的影响, 结果发现前视下二次退镜检查与倒镜下二次退镜检查的ADR相似, 两者与常规的一次退镜检查比较, 均可增加右半结肠ADR. Desai等^[31]系统评价了结肠镜二次检查, 结果发现与一次退镜检查比较, 前视或倒镜二次退镜检查均可明显提高右半结肠的ADR, 前视下二次退镜检查可增加10%的右半结肠ADR, 倒镜下二次退镜检查可增加6%的右半结肠ADR. 考虑到有10%的内镜医师倒镜仍然会有所困难^[30], 前视下二次退镜检查简单方便, 值得内镜医师在结肠镜检查时常规应用.

2.5 内镜与染色 近期一项包括6项RCT共计4594例患者的荟萃分析显示高清白光结肠镜的ADR显著高于普通白光内镜(40% vs 35%, $P = 0.001$)^[32]. 染色亦有助于提高ADR^[33]. Kim等^[34]的一项多中心随机对照研究比较了退镜过程中喷洒靛胭脂对ADR的影响, 结果显示与常规结肠镜检查比较, 染色内镜明显改善ADR (54.4% vs 44.9%, $P < 0.001$), 但染色内镜的退镜时间亦长于常规内镜(11.2 min vs 9.2 min, $P < 0.001$). 既往的研究显示应用窄带成像(NBI)、智能分光(FICE)或智能光学染色(i-scan)技术并不改善ADR^[33], 然而, 随着内镜设备以及电子染色技术的不断更新及应用, 近期Atkinson等^[35]纳入11项RCT进行荟萃分析, 结果发现总体而言NBI较高清白光明显增加ADR (45.2% vs 42.3%, $P = 0.04$), 在肠道准备优良时效果最好, 亚组分析显示二代NBI改善ADR, 而一代NBI则否. Shinozaki等^[36]的荟萃分析显示联动成像(LCI)较白光显著提高ADR. Kidambi等^[37]的一项大样本RCT研究同样发现i-scan较高清白光明显增加ADR (47.2% vs 37.7%, $P = 0.01$). 现今已有几种安装在结肠镜头端的黏膜暴露装置用于临床, 多项荟萃分析显示透明帽、EndoRings并不改善ADR^[26,33,38], 而Endocuff则有助于提高ADR^[26]. 近年来, 基于深度学习的计算机辅助检查(computer-aided detection, CADe)亦被应用于结肠镜检查当中, Hassan等^[39]纳入5项RCT共计4354例患者的荟萃分析显示, CADe较对照组显著提高总体ADR (36.6% vs 25.2%, $P < 0.01$).

2.6 退镜时间 退镜时间是指结肠镜自盲肠开始退镜直至退出肛门所花费的时间, 并除外切除息肉所花费的时间^[1]. 推荐的退镜时间应 ≥ 6 min^[4]. 一项来自韩国的前瞻性研究通过多因素分析发现, 右半结肠退镜时间 ≥ 2 min、近端结肠退镜时间 ≥ 4 min、左半结肠退镜时间 ≥ 3 min与ADR显著相关^[40]. 但另一项随机研究却显示与常规的自由退镜时间(≥ 6 min)比较, 固定的退镜时间(盲肠、升结肠 ≥ 2 min, 横结肠 ≥ 1 min, 左半结肠 ≥ 3 min)并未改善ADR (39.8% vs 42.1%, $P = 0.43$), 认为重要的是保持足够的退镜时间以利于仔细检查^[41]. 近期一项来自国内的多中心随机对照研究也证实, 进一步延长退镜时间至9 min较6 min显著增加ADR (36.6% vs 27.1%, $P = 0.001$)^[42].

3 结肠镜检查后与ADR相关的因素

3.1 反馈信息 一项研究对美国117名内镜医师进行了问卷调查, 发现大多数内镜医师(67.5%)并未接受到自身ADR信息的反馈, 而接受反馈的医师其ADR趋向高于未接受者(31.5% vs 28.4%, $P = 0.08$)^[18]. Bishay等^[43]的一项涉及154名内镜医师的荟萃分析, 评估了反馈结肠镜质量控制指标(ADR、盲肠插管率与退镜时间)对内镜医师的ADR影响, 结果发现总体ADR由反馈前的30.5%明显增加至反馈后的36.0%. Boregowda等^[44]涉及超过217名内镜医师的系统评价及荟萃分析, 同样发现与接受反馈之前比较, 主动或被动接受任何形式的质量反馈均可显著提高内镜医师的ADR (36.18% vs 26.75%, $P < 0.001$).

3.2 教育培训 内镜医师个体的ADR是间期CRC独立的预测因素^[2,3]. 研究表明通过培训可提高内镜医师的ADR, 降低间期CRC的发生风险^[5]. Lim等^[45]包括3项研究的系统评价及荟萃分析显示, 针对性的培训干预措施趋向于增加ADR. 另一项纳入8项研究的荟萃分析评估了教育干预对于ADR的影响, 结果发现总体ADR从教育之前的26.5%增加至教育干预之后的35.4%, 近端结肠ADR从之前的9.3%增加至教育干预之后的13.1%, 认为教育干预是提高结肠镜检查质量重要的改进措施^[46]. 近期美国ACG亦推荐ADR低于25%的内镜医师应接受继续教育^[1].

4 值得关注的几个问题

ADR是用于结肠镜筛查的质量指标^[4], 2017年欧洲胃肠内镜学会的质量改进计划指出ADR($\geq 25\%$)不仅仅局限于筛查结肠镜, 亦适用于所有的结肠镜检查^[47]. 两项来自美国的大样本研究发现, 监测结肠镜的ADR高于筛查结肠镜, 而筛查结肠镜的ADR又高于诊断性结肠镜, 总

体ADR (包括筛查、监测和诊断性结肠镜)与基于筛查结肠镜的ADR平均绝对差异仅为2.6%, 显示总体ADR同样可以有效地评估结肠镜质量, 并可增加用于检测ADR的患者例数^[48,49]. 2021年美国结肠直肠癌筛查指南亦指出, 当筛查结肠镜检查例数较少时, 可合并监测和诊断性结肠镜检查^[1]. 值得注意的是, 当前的ADR仅指常规腺瘤, 并不包括无蒂锯齿状病变(sessile serrated lesions, SSL), 后者与常规腺瘤属于不同的类别, 不计入ADR当中^[1,4]. 目前推荐的ADR $\geq 25\%$ 是指大于50岁的筛查人群^[4,47], 一项来自亚洲的大样本多中心研究评估了小于50岁(30-49岁)筛查人群的腺瘤检出情况, 结果发现ADR最佳的目标值与大于50岁的人群不同, 小于50岁筛查人群建议其ADR目标值 $\geq 20\%$ ^[50]. 尽管ADR有着诸多优点, 但也有其不足之处^[51,52]; (1)有可能导致“一劳永逸”的实践模式; 由于ADR与腺瘤数量无关, 使得内镜医师可能仅满足于发现1个腺瘤, 而忽略对其它可能存在的腺瘤进行检测; (2)ADR不能区分进展期或非进展期腺瘤, 而前者有更高的CRC发生风险, 且两者的随访监测策略也有所不同; (3)对于关注重点不是息肉检出的患者(如炎症性肠病), ADR价值有限; (4)ADR并不能反映内镜医师的腺瘤切除能力, 而完整的切除所检测到的腺瘤可能较腺瘤检出本身更为重要. 近年来, 有学者提出SSL检出率与进展期腺瘤检出率作为结肠镜质量指标, 但目前尚无这两者与间期CRC相关的文献报道, 仍需进一步的资料研究证实^[1].

5 结论

总之, 内镜医师的ADR与结肠镜检查术前、术中以及术后多种因素密切相关, 深入认识并积极改进对于提高内镜医师的ADR, 降低间期CRC发生风险十分重要. 然而, 目前尚不清楚ADR是否存在最大获益的上限值, 在此之上获益将不再增加, 对此仍然需要将来的研究进一步深入探讨.

6 参考文献

- 1 Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 458-479 [PMID: 33657038 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001122]
- 2 Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795-1803 [PMID: 20463339 DOI: 10.1056/NEJMoa0907667]
- 3 Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 1298-1306 [PMID: 24693890 DOI: 10.1056/NEJMoa1309086]

- 4 Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31-53 [PMID: 25480100 DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.058]
- 5 Kaminski MF, Wieszczy P, Rupinski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Kraszewska E, Kobiela J, Franczyk R, Rupinska M, Kocot B, Chaber-Ciopinska A, Pachlewski J, Polkowski M, Regula J. Increased Rate of Adenoma Detection Associates With Reduced Risk of Colorectal Cancer and Death. *Gastroenterology* 2017; 153: 98-105 [PMID: 28428142 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.006]
- 6 Martel M, Barkun AN, Menard C, Restellini S, Kherad O, Vanasse A. Split-Dose Preparations Are Superior to Day-Before Bowel Cleansing Regimens: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 149: 79-88 [PMID: 25863216 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.004]
- 7 Zawaly K, Rumbolt C, Abou-Setta AM, Neilson C, Rabbani R, Zarychanski R, Singh H. The Efficacy of Split-Dose Bowel Preparations for Polyp Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 884-892 [PMID: 30865011 DOI: 10.14309/ajg.000000000000155]
- 8 Cheng YL, Huang KW, Liao WC, Luo JC, Lan KH, Su CW, Wang YJ, Hou MC. Same-day Versus Split-dose Bowel Preparation Before Colonoscopy: A Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 392-400 [PMID: 28727630 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000860]
- 9 Yeh JH, Hsu MH, Tseng CM, Chen TH, Huang RY, Lee CT, Lin CW, Wang WL. The benefit of adding oral simethicone in bowel preparation regimen for the detection of colon adenoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 830-836 [PMID: 30311262 DOI: 10.1111/jgh.14508]
- 10 Guo R, Wang YJ, Liu M, Ge J, Zhang LY, Ma L, Huang WY, Zhai HH. The effect of quality of segmental bowel preparation on adenoma detection rate. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 119 [PMID: 31286888 DOI: 10.1186/s12876-019-1019-8]
- 11 Calderwood AH, Thompson KD, Schroy PC 3rd, Lieberman DA, Jacobson BC. Good is better than excellent: bowel preparation quality and adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 691-699.e1 [PMID: 25708756 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.032]
- 12 Choi JM, Seo JY, Lee J, Han YM, Jin EH, Bae JH, Lim JH. Longer Withdrawal Time Is More Important than Excellent Bowel Preparation in Colonoscopy of Adequate Bowel Preparation. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 1168-1174 [PMID: 32419115 DOI: 10.1007/s10620-020-06321-3]
- 13 Wu J, Zhao SB, Wang SL, Fang J, Xia T, Su XJ, Xu C, Li ZS, Bai Y. Comparison of efficacy of colonoscopy between the morning and afternoon: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 661-667 [PMID: 29776746 DOI: 10.1016/j.dld.2018.03.035]
- 14 Barakat M, Panchal A, Abdelfatah MM, Elhanafi S, Carr-Locke DL, Othman MO. Morning versus afternoon adenoma detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 467-474 [PMID: 31834052 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001596]
- 15 Lee A, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Doubeni CA, Zauber AG, Quinn VP, Levin TR, Corley DA. Endoscopist fatigue estimates and colonoscopic adenoma detection in a large community-based setting. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 601-610.e2 [PMID: 27702568 DOI: 10.1016/j.gie.2016.09.033]
- 16 Almarino CV, Spiegel BM. Does endoscopist fatigue impact adenoma detection rate? A review of the evidence to date. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 611-613 [PMID: 28215770 DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.024]
- 17 Sarvepalli S, Garber A, Rothberg MB, Mankaney G, McMichael J, Morris-Stiff G, Vargo JJ, Rizk MK, Burke CA. Association of Adenoma and Proximal Sessile Serrated Polyp Detection Rates With Endoscopist Characteristics. *JAMA Surg* 2019; 154: 627-635 [PMID: 30994911 DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0564]
- 18 Ezaz G, Leffler DA, Beach S, Schoen RE, Crockett SD, Gourevitch RA, Rose S, Morris M, Carrell DS, Greer JB, Mehrotra A. Association Between Endoscopist Personality and Rate of Adenoma Detection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1571-1579.e7 [PMID: 30326300 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.019]
- 19 Jung Y, Cha JM, Lee NH, Joo YE, Lee YJ, Kim HG, Jeon SR, Shin JE, Yang HJ, Lee J, Kim KO, Kim JW, Na SY, Boo SJ, Kim JH, Han MJ, Hwangbo Y, Huh KC. Impact of Endoscopists' Personality Traits on Adenoma and Polyp Detection Rates in Colonoscopy: A KASID Multicenter Study. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2302-2310 [PMID: 32157497 DOI: 10.1007/s10620-020-06158-w]
- 20 Khan F, Hur C, Leibold B, Krigel A. Unsedated Colonoscopy: Impact on Quality Indicators. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 3116-3122 [PMID: 32696236 DOI: 10.1007/s10620-020-06491-0]
- 21 Zhang Q, Dong Z, Jiang Y, Zhan T, Wang J, Xu S. The Impact of Sedation on Adenoma Detection Rate and Cecal Intubation Rate in Colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2020; 2020: 3089094 [PMID: 33381166 DOI: 10.1155/2020/3089094]
- 22 Zhao S, Deng XL, Wang L, Ye JW, Liu ZY, Huang B, Kan Y, Liu BH, Zhang AP, Li CX, Li F, Tong WD. The impact of sedation on quality metrics of colonoscopy: a single-center experience of 48,838 procedures. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 1155-1161 [PMID: 32300884 DOI: 10.1007/s00384-020-03586-y]
- 23 Aziz M, Weissman S, Fatima R, Khan Z, Mohan BP, Mehta TI, Lee-Smith W, Hassan A, Sciarra M, Nawras A, Adler DG. Impact of propofol sedation versus opioid/benzodiazepine sedation on colonoscopy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E701-E707 [PMID: 32490152 DOI: 10.1055/a-1135-8681]
- 24 Hsieh YH, Koo M. Cecal Insertion Time and the ADR: Patience Is Good for Patients. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2823-2825 [PMID: 29948564 DOI: 10.1007/s10620-018-5166-5]
- 25 Fuccio L, Frazzoni L, Hassan C, La Marca M, Paci V, Smania V, De Bortoli N, Bazzoli F, Repici A, Rex D, Cadoni S. Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 589-597.e11 [PMID: 29981753 DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.028]
- 26 Shao PP, Bui A, Romero T, Jia H, Leung FW. Adenoma and Advanced Adenoma Detection Rates of Water Exchange, Endocuff, and Cap Colonoscopy: A Network Meta-Analysis with Pooled Data of Randomized Controlled Trials. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 1175-1188 [PMID: 32451757 DOI: 10.1007/s10620-020-06324-0]
- 27 Chandan S, Mohan BP, Khan SR, Bhogal N, Ramai D, Bilal M, Aziz M, Shah AR, Mashiana HS, Jha LK, Bhat I, Singh S, Adler DG. Adenoma and polyp detection rates during insertion versus withdrawal phase of colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 68-76.e2 [PMID: 32540312 DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.015]
- 28 Li P, Ma B, Gong S, Zhang X, Li W. Effect of dynamic position changes during colonoscopy withdrawal: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2021; 35: 1171-1181 [PMID: 32128607 DOI: 10.1007/s00464-020-07483-x]
- 29 Nutalapati V, Desai M, Thoguluva-Chandrasekar VS, Olyae M, Rastogi A. Effect of dynamic position changes on adenoma detection rate during colonoscopy withdrawal:

- systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1842-E1849 [PMID: 33269319 DOI: 10.1055/a-1265-6634]
- 30 Kushnir VM, Oh YS, Hollander T, Chen CH, Sayuk GS, Davidson N, Mullady D, Murad FM, Sharabash NM, Ruettggers E, Dassopoulos T, Easler JJ, Gyawali CP, Edmundowicz SA, Early DS. Impact of retroflexion vs. second forward view examination of the right colon on adenoma detection: a comparison study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 415-422 [PMID: 25732415 DOI: 10.1038/ajg.2015.21]
- 31 Desai M, Bilal M, Hamade N, Gorrepati VS, Thoguluva Chandrasekar V, Jegadeesan R, Gupta N, Bhandari P, Repici A, Hassan C, Sharma P. Increasing adenoma detection rates in the right side of the colon comparing retroflexion with a second forward view: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 453-459.e3 [PMID: 30222971 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.006]
- 32 Tziatzios G, Gkolafakis P, Lazaridis LD, Facciorusso A, Antonelli G, Hassan C, Repici A, Sharma P, Rex DK, Triantafyllou K. High-definition colonoscopy for improving adenoma detection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1027-1036.e9 [PMID: 31954133 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.052]
- 33 Omata F, Ohde S, Deshpande GA, Kobayashi D, Masuda K, Fukui T. Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 222-237 [PMID: 24328858 DOI: 10.3109/00365521.2013.863964]
- 34 Kim SY, Park HJ, Kim HS, Park DI, Cha JM, Park SJ, Choi H, Shin JE, Eun CS, Kim JO, Kim HG, Kim SE, Park CH, Kim TL, Hong SN. Cap-Assisted Chromoendoscopy Using a Mounted Cap Versus Standard Colonoscopy for Adenoma Detection. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 465-472 [PMID: 31972618 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000510]
- 35 Atkinson NSS, Ket S, Bassett P, Aponte D, De Aguiar S, Gupta N, Horimatsu T, Ikematsu H, Inoue T, Kaltenbach T, Leung WK, Matsuda T, Paggi S, Radaelli F, Rastogi A, Rex DK, Sabbagh LC, Saito Y, Sano Y, Saracco GM, Saunders BP, Senore C, Soetikno R, Vemulapalli KC, Jairath V, East JE. Narrow-Band Imaging for Detection of Neoplasia at Colonoscopy: A Meta-analysis of Data From Individual Patients in Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology* 2019; 157: 462-471 [PMID: 30998991 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.014]
- 36 Shinozaki S, Kobayashi Y, Hayashi Y, Sakamoto H, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. Colon polyp detection using linked color imaging compared to white light imaging: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2020; 32: 874-881 [PMID: 31869487 DOI: 10.1111/den.13613]
- 37 Kidambi TD, Terdiman JP, El-Nachef N, Singh A, Kattah MG, Lee JK. Effect of I-scan Electronic Chromoendoscopy on Detection of Adenomas During Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 701-708.e1 [PMID: 29935326 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.024]
- 38 Facciorusso A, Mohan BP, Crinò SF, Muscatiello N. Impact of EndoRings on colon adenoma detection rate: A meta-analysis of randomized trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 337-343 [PMID: 33140884 DOI: 10.1111/jgh.15321]
- 39 Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, Jovani M, Chandrasekar VT, Antonelli G, Yu H, Areia M, Dinis-Ribeiro M, Bhandari P, Sharma P, Rex DK, Rösch T, Wallace M, Repici A. Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 77-85.e6 [PMID: 32598963 DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.059]
- 40 Jung Y, Joo YE, Kim HG, Jeon SR, Cha JM, Yang HJ, Kim JW, Lee J, Kim KO, Song HK, Hwangbo Y, Shin JE. Relationship between the endoscopic withdrawal time and adenoma/polyp detection rate in individual colonic segments: a KASID multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 523-530 [PMID: 30267654 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.016]
- 41 Coghlan E, Laferrere L, Zenon E, Marini JM, Rainero G, San Roman A, Posadas Martinez ML, Nadales A. Timed screening colonoscopy: a randomized trial of two colonoscopic withdrawal techniques. *Surg Endosc* 2020; 34: 1200-1205 [PMID: 31144121 DOI: 10.1007/s00464-019-06873-0]
- 42 Zhao S, Yang X, Wang S, Meng Q, Wang R, Bo L, Chang X, Pan P, Xia T, Yang F, Yao J, Zheng J, Sheng J, Zhao X, Tang S, Wang Y, Wang Y, Gong A, Chen W, Shen J, Zhu X, Wang S, Yan C, Yang Y, Zhu Y, Ma RJ, Wang R, Ma Y, Li Z, Bai Y. Impact of 9-Minute Withdrawal Time on the Adenoma Detection Rate: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 33220526 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.11.019]
- 43 Bishay K, Causada-Calo N, Scaffidi MA, Walsh CM, Anderson JT, Rostom A, Dube C, Keswani RN, Heitman SJ, Hilsden RJ, Shorr R, Grover SC, Forbes N. Associations between endoscopist feedback and improvements in colonoscopy quality indicators: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 1030-1040.e9 [PMID: 32330506 DOI: 10.1016/j.gie.2020.03.3865]
- 44 Boregowda U, Desai M, Nutalapati V, Paleti S, Olyae M, Rastogi A. Impact of feedback on adenoma detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 214-223 [PMID: 33654362 DOI: 10.20524/aog.2021.0591]
- 45 Lim S, Hammond S, Park J, Hochman D, Lê ML, Rabbani R, Abou-Setta A, Zarychanski R. Training interventions to improve adenoma detection rates during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2020; 34: 3870-3882 [PMID: 31595401 DOI: 10.1007/s00464-019-07153-7]
- 46 Causada-Calo NS, Gonzalez-Moreno EI, Bishay K, Shorr R, Dube C, Heitman SJ, Hilsden RJ, Rostom A, Walsh C, Anderson JT, Keswani RN, Scaffidi MA, Grover SC, Forbes N. Educational interventions are associated with improvements in colonoscopy quality indicators: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1321-E1331 [PMID: 33015334 DOI: 10.1055/a-1221-4922]
- 47 Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M, Anderson J, Roesch T, Hultcranz R, Racz I, Kuipers EJ, Garborg K, East JE, Rupinski M, Seip B, Bennett C, Senore C, Minozzi S, Bisschops R, Domagk D, Valori R, Spada C, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2017; 49: 378-397 [PMID: 28268235 DOI: 10.1055/s-0043-103411]
- 48 Kahi CJ, Vemulapalli KC, Johnson CS, Rex DK. Improving measurement of the adenoma detection rate and adenoma per colonoscopy quality metric: the Indiana University experience. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 448-454 [PMID: 24246797 DOI: 10.1016/j.gie.2013.10.013]
- 49 Rex DK, Ponugoti PL. Calculating the adenoma detection rate in screening colonoscopies only: Is it necessary? Can it be gamed? *Endoscopy* 2017; 49: 1069-1074 [PMID: 28753699 DOI: 10.1055/s-0043-113445]
- 50 Yoon JY, Cha JM, Shin JE, Kim KO, Yang HJ, Kim HG, Cho YS, Boo SJ, Lee J, Jung Y, Lee HJ, Koo HS, Joo YE; Intestinal Cancer Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). An Adjusted Level of Adenoma Detection Rate is Necessary for Adults Below 50 Years Old. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 703-708 [PMID: 28787362 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000901]
- 51 May FP, Shaikat A. State of the Science on Quality Indicators for Colonoscopy and How to Achieve Them. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1183-1190 [PMID: 32759620 DOI: 10.14309/



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、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

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

生物制剂时代炎症性肠病的外科治疗

刘威, 周伟

刘威, 周伟, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科/炎症性肠病中心 浙江省杭州市 310016

刘威, 研究方向为胃肠道肿瘤及炎症性肠病的外科治疗.

作者贡献分布: 本文综述由刘威完成; 周伟审校.

通讯作者: 周伟, 主任医师, 310016, 浙江省杭州市江干区庆春东路3号, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科. zhouweisrrs@zju.edu.cn

收稿日期: 2021-07-14

修回日期: 2021-07-31

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-11-28

Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologics

Wei Liu, Wei Zhou

Wei Liu, Wei Zhou, Department of General Surgery, IBD Center, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei Zhou, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, No. 3 East Qingchun Road, Jianggan District, Hangzhou 310016, Zhejiang Province, China. zhouweisrrs@zju.edu.cn

Received: 2021-07-14

Revised: 2021-07-31

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-11-28

Abstract

Therapy for inflammatory bowel diseases (IBD) has changed dramatically in recent years with the wide use of biologics. Despite these advances in medical therapy, surgery still plays an indispensable role in the management of IBD. And with more and more patients receiving biologics, surgeons also need to adapt to the impact of biologics on the disease. The purpose of this article is to review the role of surgery in

the treatment of IBD in the era of biologics and the impact of these medications on perioperative outcomes.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biologics; Surgery

Citation: Liu W, Zhou W. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologics. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1311-1315

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1311.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1311>

摘要

随着生物制剂的广泛应用, 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的治疗发生了巨大的变化. 外科手术在治疗中仍然起到了必不可少的作用. 且随着越来越多的患者接受生物制剂治疗, 外科手术也需适应生物制剂时代对疾病产生的影响. 本文旨在综述生物制剂时代外科治疗在IBD治疗中的作用, 以及这些药物对围手术期的影响.

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

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 手术

核心提要: 手术是炎症性肠病治疗中不可或缺的治疗措施. 本文根据炎症性肠病生物制剂及手术治疗的现状及相关文献, 较为详实的总结了生物制剂时代对手术率及围手术期所产生的影响, 以期临床决策提供借鉴.

文献来源: 刘威, 周伟. 生物制剂时代炎症性肠病的外科治疗. *世界华人消化杂志* 2021; 29(22): 1311-1315

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1311.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i22.1311>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一种慢性非特异性肠道疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 其主要治疗方式为药物治疗, 自从1991年第一种生物制剂抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α)制剂英夫利西单抗(IFX)用于治疗CD以来, 生物制剂应被广泛应用于临床. 目前临床所应用的生物制剂主要有三类: 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体(包括英夫利昔单抗、阿达木单抗及其类似物)、抗白介素(IL)-12/23抗体(乌司奴单抗)、新型整合素拮抗剂(维得利珠单抗)三类. 尽管IBD的治疗已经进入生物制剂时代, 外科手术仍然是IBD治疗中不可或缺的一环. 且随着越来越多的患者接受生物制剂治疗, 外科手术也需适应生物制剂时代对疾病产生的影响.

1 克罗恩病

1.1 生物制剂与手术率及适应证 尽管CD的药物治疗一直进步, 仍有60%-80%的CD患者将要接受手术治疗. 一项荟萃分析显示, CD患者在诊断后的1、5和10年的手术风险分别为14%、28%和39%^[1]. 这个比例随着生物制剂的使用, 呈现下降趋势. 研究显示接受英夫利昔单抗或阿达木单抗治疗的患者在1年和5年的手术率分别为6.2%和24.9%^[2]. 随机对照研究也证实相比于安慰剂, 生物制剂可明显降低CD患者的手术率^[3]. 最近一篇分析了2015年至2020年间接受生物制剂治疗的CD患者的研究表明, 与未接受生物制剂治疗的CD患者(12.1%)相比, 接受生物制剂治疗的CD患者的肠切除率(9.3%)显著降低^[4].

随着越来越多的患者使用生物制剂治疗, 整个CD患者人群手术比例是否下降则存在争议. 一项回顾性研究显示, 在生物治疗开始后的几年中, CD患者的1年和5年手术率分别为10%-20%和20%-35%^[5,6], 与之前相仿. 而在另一项回顾了21273例CD患者的研究中发现, 腹部手术生率从1990-1995年的54%下降到1996-2000年的40%($P<0.001$), 从2002-2008年的19%下降到2009-2014年的17%($P<0.001$). 而5年的再次手术率从1990-1995年的18.9%下降到1996-2000年的16.0%($P=0.009$), 2000年以后, 手术率没有再出现明显下降^[7]. 研究认为: 随着生物制剂的使用, CD患者5年的初次手术率有下降, 但是再次手术率维持稳定. Sanjay的研究显示, 随着生物制剂的上市, CD的手术率并没有明显的降低, 反而医疗费用增加3倍, 这或许跟生物制剂的使用不当有关^[8]. 而加拿大的最新一项研究显示从1996年到2013年, 每年生物制剂使用增加率为36.2%, 每年的手术减少率为8.4%. 虽然生物制剂的使用起到了重要作用, 但是手术率减少是吸烟率降低, 早诊断早治疗, 患者教育程度提高综合因素的结果^[9]. 由

此可见虽然生物制剂广泛应用, 手术仍然在治疗中占据重要的价值及地位.

随着生物制剂的使用, CD外科手术的指征(穿透、狭窄或耐药等)变化不明显, 但急诊手术较之前减少明显, 造口率较前下降. 手术部位方面, 小肠手术及右半结肠手术率大致不变, 而左半结肠及直肠手术较前减少^[10-12].

1.2 生物制剂与术后并发症 相较于其他腹部手术, CD患者围手术期并发症的发生率明显升高. 并发症的危险因素包括低蛋白血症, 腹腔脓肿, 术前使用激素等. 而术前使用生物制剂对手术安全性的影响存在一定争议. 一些荟萃分析及随机对照试验取得了相反的结果, 这可能跟不同的人群, 缺乏精确定义的术前生物使用时间有关. 一部分研究显示术前接受生物治疗的患者围手术期并发症的风险增加, 尤其是感染性并发症^[13,14]. 而更多的研究显示术前生物制剂不会增加术后并发症的发生风险. 至于不同生物制剂对手术影响, 目前的研究指出不同的生物制剂对于术后并发症的发生并无明显差异. ECCO指南提出: 术前抗肿瘤坏死因子制剂、维得利珠单抗或乌司奴单抗不会增加CD患者腹部手术后并发症的风险, 术前无需停止相关药物的使用^[15]. 国内指南给出了相似的建议: 对于迫切需要手术的患者, 不能因为没有停用生物制剂或者停用时间不足而推迟手术, 但应重视术前预康复^[16].

生物制剂血清浓度可用于检测药物反应性及预测治疗结果. 对于术前是否需要检测生物制剂药物浓度目前没有共识. 一项研究发现术前血清中能否检测到生物制剂对术后并发症的发生没有差异, 且并发症与血清药物浓度无关^[17]. 而另一项研究则发现在可检测到生物制剂浓度的患者中, 并发症风险随着血清药物浓度的升高而增加^[18]. 本中心对于术前使用生物制剂的患者不强制定止使用生物制剂及不常规检测生物制剂药物浓度. 如果情况允许, 可在使用生物制剂2-3 wk后手术, 这样一方面有利于药物洗脱, 另一方面可保证术后及时衔接下一周期生物制剂使用, 避免重新诱导过程.

1.3 术后生物制剂使用 CD术后复发概率较高, 90%的患者在1年内会有复发的迹象, 生物制剂是目前预防术后复发最有效的药物. 而关于术后何时开始生物治疗的研究有限. Lightner研究显示术后使用生物制剂并不会增加90 d内并发症及不良的发生率^[19]. 随机对照研究也显示在术后启动早期治疗时, 生物制剂对比安慰剂及硫唑嘌呤, 不良事件风险没有明显增加^[20]. 基于此美国胃肠病协会指南建议在手术后8 wk内进行生物制剂预防是安全的, 部分复发风险高的患者可以在4 wk内开始治疗^[21].

1.4 肛周手术与生物制剂 20%-40%的CD患者会出现肛周病变, 其中以肛瘘、肛周脓肿及肛管狭窄为主要特征.

其中约20%合并肛周疾病的患者需要接受手术治疗. 在生物制剂应用之前, CD肛周疾病治疗措施主要包括手术引流、抗生素和免疫抑制剂. 研究显示生物制剂治疗后瘘管闭合率及维持缓解率明显优于免疫抑制剂或安慰剂^[22]. 且随着生物制剂的使用, 肛周疾病所导致的直肠切除及造口率较前降低明显^[23]. 指南建议使用IFX作为复杂性肛瘘的一线治疗药物, 可减少肛瘘瘘管的数量, 促进并维持瘘管愈合^[24]. 联合手术引流、非切割挂线和生物制剂可能是生物制剂时代CD合并肛瘘最好的治疗方法^[25].

2 溃疡性结肠炎

2.1 生物制剂与手术率及适应证 溃疡性结肠炎目前以内科治疗为主, 但仍有10%-30%的患者最终需要手术治疗. 全结肠切除回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)目前是UC患者手术治疗的标准手术方式. UC的手术指征主要包括内科治疗无效的急重症UC, 出现严重并发症(如中毒性巨结肠, 大出血, 穿孔等), 慢性难治性UC及癌变等. 随着生物制剂的使用, 手术指征中急诊手术比例较前降低, 而异型增生及癌变的手术比例较之前增加^[26]. 对于生物制剂对于UC患者手术率的影响, 研究结果证实使用生物制剂的患者手术率低于未接受生物制剂的患者(7.3% vs 11.0%)^[4]. 一项随机对照研究显示中重度活动性UC患者在54 wk的随访中, 英夫利昔单抗治疗组结肠切除率为较安慰剂组降低明显(10% vs 17%)^[27]. 而对于长期手术率的影响, 研究提示行英夫利昔单抗挽救治疗的激素难治性UC患者在3 mo时结肠切除率为29%, 1年及5年的结肠切除率分别为36%及47%^[28]. 慢性UC接受生物制剂治疗的患者, 在随访近3年时结肠切除率为27%^[29]. 一项基于人群的研究比较了生物制剂引入前后的结肠切除率, 对比1992-1997年、1998-2005年和2006-2010年的UC患者, 检查早期(诊断后<90 d)和晚期(诊断后>90 d)结肠切除率. 早期结肠切除率从1992-1997年的1.5%下降到1998-2005年和2006-2010年的0.5%及0.3%; 晚期结肠切除率分别为4.0%、5.2%和3.6%; 后两组的生物制剂使用率分别为4.4%和10.6%^[30], 显示随着生物制剂的使用, 早期手术率降低, 而晚期手术率变化不明显. 这些研究结果提示: 生物制剂可以降低重症结肠炎患者的结肠切除风险, 尤其是早期手术风险; 在最初对生物治疗无反应的人中, 结肠切除术的比率明显较高, 且绝大多数结肠切除发生在开始治疗后的前2年. 另一个需要注意的问题是, 生物制剂的使用使急诊手术减少, 延迟了部分患者手术时间^[31]. 但是延迟手术可能会增加术后并发症及死亡率^[32], 所以内外科医师应该针对不同的患者做出个体化的评估和决策, 在内外科

科转换治疗中把握平衡.

2.2 生物制剂与手术并发症及手术方式 生物制剂对于UC患者围手术期并发症的影响一直存在争议. 一些研究显示术前使用IFX的患者围手术期早期并发症, 尤其是感染性并发症及吻合口漏的风险增高^[33,34]. 一项超过7000人的研究显示2005年之后UC手术的患者较之前手术的患者并发症发生率及死亡率更高, 住院时间更长^[34]. 另外一些研究则显示了相反的研究结果, 提示术前使用生物制剂并不会增加围手术期并发症的发生率^[35,36]. 基于以上尚有争议的结果, UC外科指南指出对于术前使用IFX的患者, 不建议一期行全结肠切除+储袋成型手术^[37].

Gu的研究显示在接受二期手术的患者中, 术前使用生物制剂患者1年内盆腔感染的发生率为32%, 不使用生物制剂的患者为16%; 而这种差异在一期行次全结肠切除的患者中不明显^[33]. 基于这种情况, 改良二期手术在UC手术中应用越来越多, 即一期行结肠次全切除控制症状, 二期行储袋成型肛管吻合. 一些研究结果也证实, 相比于传统二期手术, 改良二期手术后吻合口漏的发生率明显降低^[38]. 除了IPAA外, 回肠直肠吻合在经过严格的选择后也是可以选择的手术方式. 回直吻合减少了术后并发症的发生风险, 对生育功能影响较小, 但是需要警惕直肠癌变风险及关注大便次数的控制^[39].

3 结论

生物制剂的使用改变了IBD的治疗方式及管理策略, 然而并没有实质性地降低手术在IBD治疗中的作用. 而使用生物制剂患者的增多对外科医生提出了更多的挑战, 手术时机的选择, 围手术期管理及手术方案的制定都会影响患者的预后. 针对不同的患者, 选择合适的手术时机, 制定合适的手术决策将会给患者带来更大的获益.

4 参考文献

- 1 Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyjn J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013; 145: 996-1006 [PMID: 23896172 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.041]
- 2 Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filippi J, Reenaers C, Antunes O, Filipe V, Louis E, Hébuterne X, Roblin X. Anti-TNF Monotherapy for Crohn's Disease: a 13-year Multicentre Experience. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 516-524 [PMID: 26802084 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw008]
- 3 Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, Loftus EV Jr, Lomax KG, Yu AP, Wu EQ, Chao J, Mulani P. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-1499 [PMID: 18848553 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.069]
- 4 Khoudari G, Mansoor E, Click B, Alkhayyat M, Saleh MA, Sinh

- P, Katz J, Cooper GS, Regueiro M. Rates of Intestinal Resection and Colectomy in Inflammatory Bowel Disease Patients After Initiation of Biologics: A Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 33065311 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.008]
- 5 Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011; 60: 1178-1181 [PMID: 21610273 DOI: 10.1136/gut.2010.234617]
- 6 Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moum B; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012; 61: 622-629 [PMID: 22267595 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301397]
- 7 Kalman TD, Everhov ÅH, Nordenvall C, Sachs MC, Halfvarson J, Ekblom A, Ludvigsson JF, Myrelid P, Olén O. Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease: nationwide cohort study, 1990-2014. *Br J Surg* 2020; 107: 1529-1538 [PMID: 32452553 DOI: 10.1002/bjs.11659]
- 8 Murthy SK, Begum J, Benchimol EI, Bernstein CN, Kaplan GG, McCurdy JD, Singh H, Targownik L, Taljaard M. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study. *Gut* 2020; 69: 274-282 [PMID: 31196874 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318440]
- 9 Dittrich AE, Sutton RT, Haynes K, Wang H, Fedorak RN, Kroeker KI. Incidence Rates for Surgery in Crohn's Disease Have Decreased: A Population-based Time-trend Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1909-1916 [PMID: 31895949 DOI: 10.1093/ibd/izz315]
- 10 Jones DW, Finlayson SR. Trends in surgery for Crohn's disease in the era of infliximab. *Ann Surg* 2010; 252: 307-312 [PMID: 20585239 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e61df5]
- 11 Ma C, Almutairdi A, Tanyingoh D, Seow CH, Novak KL, Lu C, Panaccione R, Kaplan GG, Kotze PG. Reduction in surgical stoma rates in Crohn's disease: a population-based time trend analysis. *Colorectal Dis* 2019; 21: 1279-1287 [PMID: 31206974 DOI: 10.1111/codi.14731]
- 12 Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 830-835 [PMID: 19798731 DOI: 10.1002/ibd.21118]
- 13 Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ, Xu Z, Boodry CI, Swanger AA, Monson JRT, Fleming FJ. Postoperative Mortality After Nonelective Surgery for Inflammatory Bowel Disease Patients in the Era of Biologics. *Ann Surg* 2019; 269: 686-691 [PMID: 29232213 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002628]
- 14 Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, Lefevre JH, Denost Q, Germain A, Cotte E, Beyer-Berjot L, Munoz-Bongrand N, Desfourneaux V, Rahili A, Duffas JP, Pautrat K, Denet C, Bridoux V, Meurette G, Faucheron JL, Loriau J, Guillon F, Vicaut E, Benoist S, Panis Y; GETAID chirurgie group. Anti-TNF Therapy Is Associated With an Increased Risk of Postoperative Morbidity After Surgery for Ileocolonic Crohn Disease: Results of a Prospective Nationwide Cohort. *Ann Surg* 2018; 267: 221-228 [PMID: 29300710 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002017]
- 15 Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, Doherty G, El-Hussuna A, Ellul P, Fiorino G, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gisbert JP, Gomollon F, González Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Kucharzik T, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Stassen L, Torres J, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Zmora O. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 155-168 [PMID: 31742338 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz187]
- 16 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病外科治疗专家共识. *中华炎症性肠病杂志* 2020; 4: 180-199
- 17 Fumery M, Seksik P, Auzolle C, Munoz-Bongrand N, Gornet JM, Boschetti G, Cotte E, Buisson A, Dubois A, Pariente B, Zerbib P, Chafai N, Stefanescu C, Panis Y, Marteau P, Pautrat K, Sabbagh C, Filippi J, Chevrier M, Houze P, Jouven X, Treton X, Allez M; REMIND study group investigators. Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 337-345 [PMID: 27958285 DOI: 10.1038/ajg.2016.541]
- 18 Lau C, Dubinsky M, Melmed G, Vasiliauskas E, Berel D, McGovern D, Ippoliti A, Shih D, Targan S, Fleshner P. The impact of preoperative serum anti-TNF α therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. *Ann Surg* 2015; 261: 487-496 [PMID: 24950263 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000757]
- 19 Lightner AL, Grass F, Alsughayer AM, Harmsen WS, Petersen M, Loftus EV Jr. Are Biologics Safe in the Immediate Postoperative Period? A Single-Center Evaluation of Consecutive Crohn's Surgical Patients. *Dis Colon Rectum* 2020; 63: 934-943 [PMID: 32149787 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001649]
- 20 López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, Taxonera C, Vega Ruiz V, Marín-Jiménez I, Guardiola J, Castro L, Esteve M, Iglesias E, Ceballos D, Martínez-Montiel P, Gisbert JP, Mínguez M, Echarri A, Calvet X, Barrio J, Hinojosa J, Martín-Arranz MD, Márquez-Mosquera L, Bermejo F, Rimola J, Pons V, Nos P; Spanish GETECCU group [APPRECIATE study]. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1293-1301 [PMID: 28402454 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx051]
- 21 Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, Falck-Ytter Y, Singh S, Sultan S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology* 2017; 152: 271-275 [PMID: 27840074 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.038]
- 22 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405 [PMID: 10228190 DOI: 10.1056/NEJM199905063401804]
- 23 Chhaya V, Saxena S, Cecil E, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, Pollok RC. Emerging trends and risk factors for perianal surgery in Crohn's disease: a 20-year national population-based cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 890-895 [PMID: 27128719 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000651]
- 24 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22 [PMID: 31711158 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180]
- 25 Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RK, Hart AL. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 741-749 [PMID: 25115149 DOI: 10.1111/apt.12906]
- 26 Wong DJ, Roth EM, Feuerstein JD, Poylin VY. Surgery in the age of biologics. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7: 77-90 [PMID:

- 30976420 DOI: 10.1093/gastro/goz004]
- 27 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-60; quiz 1520 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
- 28 Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, Benoni C, Almer S, Friis-Liby I, Hertvig E, Olsson M, Karlén P, Eriksson A, Midhagen G, Carlson M, Lapidus A, Halfvarson J, Tysk C; Swedish Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (SOIBD). Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 377-387 [PMID: 23799948 DOI: 10.1111/apt.12387]
- 29 Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, Bouhnik Y, Dupas JL, Modigliani R, Taillard F, Lemann M. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 175-181 [PMID: 12869077 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01686.x]
- 30 Jeuring SF, Bours PH, Zeegers MP, Ambergen TW, van den Heuvel TR, Romberg-Camps MJ, van Bodegraven AA, Oostenbrug LE, Breukink SO, Stassen LP, Hameeteman WH, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDSL Cohort. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 837-845 [PMID: 26188352 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv129]
- 31 Ferrari L, Krane MK, Fichera A. Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 363-370 [PMID: 27231514 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.363]
- 32 Leeds IL, Sundel MH, Gabre-Kidan A, Safar B, Truta B, Efron JE, Fang SH. Outcomes for Ulcerative Colitis With Delayed Emergency Colectomy Are Worse When Controlling for Preoperative Risk Factors. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 600-607 [PMID: 30451754 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001276]
- 33 Gu J, Remzi FH, Shen B, Vogel JD, Kiran RP. Operative strategy modifies risk of pouch-related outcomes in patients with ulcerative colitis on preoperative anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1243-1252 [PMID: 24104999 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a0e702]
- 34 Abelson JS, Michelassi F, Mao J, Sedrakyan A, Yeo H. Higher Surgical Morbidity for Ulcerative Colitis Patients in the Era of Biologics. *Ann Surg* 2018; 268: 311-317 [PMID: 28448381 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002275]
- 35 Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, Declerck S, Noman M, Van Assche G, Hoffman I, Rutgeerts P, Penninckx F. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1062-1070 [PMID: 19161179 DOI: 10.1002/ibd.20863]
- 36 Gainsbury ML, Chu DI, Howard LA, Coukos JA, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM. Preoperative infliximab is not associated with an increased risk of short-term postoperative complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 397-403 [PMID: 21246415 DOI: 10.1007/s11605-010-1385-6]
- 37 Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, Marteau P, Zmora O, Kotze PG, Espin-Basany E, Turet E, Sica G, Panis Y, Faerden AE, Biancone L, Angriman I, Serclova Z, de Buck van Overstraeten A, Gionchetti P, Stassen L, Warusavitarne J, Adamina M, Dignass A, Eliakim R, Magro F, D'Hoore A; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 4-25 [PMID: 25304060 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.012]
- 38 Zittan E, Wong-Chong N, Ma GW, McLeod RS, Silverberg MS, Cohen Z. Modified Two-stage Ileal Pouch-Anal Anastomosis Results in Lower Rate of Anastomotic Leak Compared with Traditional Two-stage Surgery for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 766-772 [PMID: 26951468 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw069]
- 39 da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2010; 97: 65-69 [PMID: 20013930 DOI: 10.1002/bjs.6809]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

冯小华, 沈胜娟, 金根娟

冯小华, 沈胜娟, 金根娟, 杭州市余杭区第二人民医院心内科 浙江省杭州市 311121

沈胜娟, 余杭区第二人民医院十病区 浙江省杭州市 311121

金根娟, 浙江萧山医院内分泌科 浙江省杭州市 311200

冯小华, 副主任护师, 研究方向为老年慢性心衰患者康复护理。

作者贡献分布: 冯小华、沈胜娟对此文所作贡献两均等; 此课题由冯小华、沈胜娟及金根娟设计; 研究过程由冯小华、沈胜娟、金根娟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由金根娟提供; 数据分析由冯小华、沈胜娟完成; 本论文写作由冯小华、沈胜娟完成。

通讯作者: 冯小华, 副主任护师, 311121, 杭州市余杭区安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院心内科. huashai377913@163.com

收稿日期: 2021-04-30

修回日期: 2021-06-23

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-11-28

Effect of narrative nursing model on self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes

Xiao-Hua Feng, Sheng-Juan Shen, Gen-Juan Jin

Xiao-Hua Feng, Department of Cardiology, Second People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Sheng-Juan Shen, Tenth Ward, Second People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Gen-Juan Jin, Department of Endocrinology, Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Hua Feng, Deputy Chief Nurse, Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou, No. 80 Anle Road, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. huashai377913@163.com

Received: 2021-04-30

Revised: 2021-06-23

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-11-28

Abstract

BACKGROUND

Pancreatic inflammation can cause the destruction and reduction of pancreatic islet β cells in patients, elicit stress-induced hyperglycemia, and induce complications such as diabetes, which not only prolongs the course of the disease, but also reduces the patient's quality of life. Therefore, strengthening nursing interventions during treatment to improve the quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes is of great significance.

AIM

To evaluate the impact of narrative nursing mode on the self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes.

METHODS

This study is a single-center, prospective, randomized controlled study. Forty-eight patients with advanced pancreatitis and diabetes who were admitted to our hospital from March 2019 to February 2021 were included in the study. The patients were numbered in sequence according to the time of admission. The digital table method was used to divide the patients randomly into a control group and an experimental group, each with 24 cases. Both groups received routine nursing, and the experimental group received a narrative nursing model on this basis. The two groups were compared for disease recovery, intestinal dysfunction, blood sugar control, healthy behavior ability, healthy lifestyle, mental flexibility, self-management ability, quality of life, and complications.

RESULTS

In the experimental group, urinary amylase returned to normal, abdominal pain and bloating subsided, body temperature returned to normal, and the time to the first defecation and hospitalization were shorter compared with the control group ($P < 0.05$). After nursing care, intestinal dysfunction and diabetes quality of life specific scale scores, fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, and glycosylated hemoglobin levels were significantly lower, and Self-rating Health Behavior Ability Scale, Health Promotion Lifestyle Scale II, and Psychological Resilience Scale scores were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of complications in the experimental group was slightly lower than that in the control group (8.33% vs 16.67%), but the difference was not statistically significant ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The implementation of narrative care mode for patients with advanced pancreatitis and diabetes has a significant effect, which helps to improve self-management ability and healthy behavior ability, relieve clinical symptoms and signs, control blood sugar level, improve health, and promote lifestyle and quality of life.

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

Key Words: Advanced pancreatitis; Diabetes; Narrative nursing model; Self-management ability; Quality of life

Citation: Feng XH, Shen SJ, Jin GJ. Effect of narrative nursing model on self-management ability and quality of life of patients with advanced pancreatitis and diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(22): 1316-1322

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1316.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1316>

摘要

背景

胰腺炎会造成患者胰岛β细胞破坏、减少,产生应激性高血糖情况,诱发糖尿病等并发症,不仅延长病程,且会降低患者生活质量。因此,在治疗同时加强护理干预在提升进展期胰腺炎并发糖尿病患者生活质量具有重要意义。

目的

评价叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响。

方法

本研究为单中心、前瞻性、随机对照研究,将2019-03/2021-02就诊的48例进展期胰腺炎并发糖尿病患者纳入研究,按照患者入院时间统一依次编号,根据随机数字表法分为对照组、试验组,各24例。两组均接

受常规护理,试验组在此基础上开展叙事护理模式,对比两组疾病恢复情况、肠功能障碍及血糖控制情况、健康行为能力、健康生活方式、心理弹性、自我管理能力和生活质量、并发症。

结果

试验组尿淀粉酶恢复正常、腹痛腹胀消退、体温恢复正常、首次排便及住院所用时间均短于对照组($P < 0.05$);试验组护理后肠功能障碍评分、糖尿病生存质量特异性量表评分(diabetes quality of life specific scale, DSQL)及空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(blood glucose 2 h after meal, 2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平均比对照组低,健康行为能力自评量表(self-rated abilities health practices scale, SRAHP)、健康促进生活方式量表 II (health promoting lifestyle profile- II, HPLP- II)、心理韧性量表(mental resilience scale, RS)-14评分均比对照组高($P < 0.05$);试验组并发症发生率略低于对照组(8.33% vs 16.67%),但差异无统计学意义($P < 0.05$)。

结论

针对进展期胰腺炎并发糖尿病患者实施叙事护理模式的效果显著,有助于提升自我管理能力和健康行为能力,缓解临床症状体征,控制血糖水平,改善健康,促进生活方式及生活质量。

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

关键词: 进展期胰腺炎; 糖尿病; 叙事护理模式; 自我管理能力和生活质量

核心提要: 本研究发现叙事护理模式可有效改善进展期胰腺炎并发糖尿病患者的临床症状,提高生活质量,具有临床推广意义。

文献来源: 冯小华, 沈胜娟, 金根娟. 叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(22): 1316-1322

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i22/1316.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i22.1316>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引发的慢性迁延性炎症性疾病,以胰腺组织形态及功能不可逆性改变为主要特点,会导致胰腺组织及周期脏器充血、水肿、炎性渗出、出血或坏死^[1,2]。根据形态学改变、临床表现及胰腺内外分泌功能受损情况,可将慢性胰腺炎分为早期、进展期、并发症期及终末期^[3]。研究发现^[4],胰腺炎会造成患者胰岛β细胞

破坏、减少,产生应激性高血糖情况,诱发糖尿病等并发症,不仅延长病程,且会降低患者生活质量。因此,在治疗同时加强护理干预在提升进展期胰腺炎并发糖尿病患者生活质量、自护能力中尤为重要。哥伦比亚大学Charon教授^[5]于2001年首次提出“叙事医学”一词,随后国内研究学者将叙事医学与护理专业特色相结合提出,叙事护理是由护理人员吸收、倾听患者故事,深入了解患者生活状态及疾病体检,关注患者身-心-社会-精神,通过“外化、解构、改写、外部见证人、治疗文件”5个叙事技巧鼓励患者说出内心想法,以帮助患者实现生活、疾病故事意义重构及树立健康信念,进而提升心理弹性、减轻疾病痛苦^[6]。为进一步探讨叙事护理模式在慢性病患者中的可行性,本研究就叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响进行分析。现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料

将2019-03/2021-02就诊的48例进展期胰腺炎并发糖尿病患者纳入研究,纳入标准:符合《慢性胰腺炎诊治指南(2018)》^[7]、《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[8]中相关诊断标准;意识清楚,无神经系统疾病;急慢性状况评分(acute and chronic condition score, APACHE II)≥8分;糖耐量异常发生在CP发病后;自愿签署知情同意书。排除标准:需手术治疗;住院前已出现感染性休克;伴有交流障碍、认知功能障碍、精神性疾病;既往有胰腺外科手术切除、胰腺外伤、胰腺肿瘤、胰腺先天畸形等疾病;合并严重重要脏器疾病或严重的躯体疾病;凝血功能障碍;传染性疾病、恶性肿瘤;妊娠期及哺乳期。按照患者入院时间统一依次编号,根据随机数字表法分为对照组、试验组。对照组24例,男15例,女9例;年龄39-64岁,平均(50.18±4.29)岁;病程15-29 mo,平均(21.29±5.02) mo; APACHE II 9-18分,平均(14.09±2.43)分;文化程度:初中及以下10例,高中或中专26例,大学及以上12例。试验组24例,男14例,女10例;年龄35-65岁,平均(51.03±3.85)岁;病程13-30 mo,平均(20.09±4.16) mo; APACHE II 9-19分,平均(13.35±3.02)分;文化程度:初中及以下8例,高中或中专25例,大学及以上15例。两组一般资料差异无统计学意义,可对比。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的相关要求。

1.2 方法

1.2.1 对照组:常规护理:

维持水电解质平衡及补液等抗休克治疗;常规禁食、胃肠减压、质子泵抑制剂等抑制胰腺分泌治疗;抗感染、解痉镇痛;评估病因及症状,密切观察患者病情变化,动态监测血糖水平;根据病情特点制定合理的运动计划、口腔护理、饮食计

划,遵医嘱用药;根据患者文化程度、接受能力及学习需求的不同,制定相应的健康宣教目标及方法;经常与患者交流,提供科学手册,帮助患者克服心理问题。

1.2.2 试验组:在常规护理基础上开展叙事护理模式:

(1)建立叙事护理小组。由1名护士长、1名副主任医生、2名主管护师、1名心理医生及3名护师构成护理小组,由护士长担任组长,带领组员阅读《护士人文修养与沟通技能》,并展开关于叙事护理的理论知识、实践操作等方面的培训。培训完成后,进行理论技能双向考核,合格方可上岗;(2)叙事护理时间及形式。采用一对一个体访谈方式对患者进行叙事护理干预,每周3次,每次20-30 min,连续干预4 wk;(3)叙事护理具体内容。①建立关系(第1周)。为患者营造良好、舒适的访谈环境,缓解其紧张、担忧等不良心理状态,减轻身心压力,建立良好的信任关系;掌握患者病情、家庭情况等个体化资料,鼓励患者以讲故事方式诉说内心真实想法,如:患病后心理感受、对疾病治疗效果的期望等,并给予患者充分的支持与尊重。②问题外化与解构(第2周)。以共情的态度聆听患者患病经过及患病后生活状态,从不同观点及视角引发支线故事,通过多元化的叙述方式,对患者事件、实践等问题进行解构。将患者问题重新命名,如命名为“胰腺炎君”、“糖尿病君”、“麻烦”等,帮助患者从旁观者的角度分析问题,如“胰腺炎合并糖尿病如何对您进攻?您如何回击?”等,帮助患者探索“麻烦”的发展过程、来源及对自身、家庭的影响,增强患者对疾病的掌控感、确定感及面对问题的勇气。③改写(第3周)。探索患者经历过的其他成功事件,把事件中的积极意义、自我认同迁移至因目前疾病所带来的困境中,产生出新的动作计划,描绘意义蓝图、行动蓝图,扩展患者生活视野及增大心理空间。如:“当独自承受疾病困扰时,是如何建立健康信念的?坚强及力量的来源是什么?”等。④外部见证人(第4周)。选择患者家属、朋友或同事等作为外部见证人,通过“触动、共鸣、表达、好奇、意向”等陪伴、见证患者整个过程,外部见证人给予患者信心与鼓励,让患者的改变真实化、具体化,使其感到自身价值感与存在感。⑤治疗文件(第4周)。根据患者性格特点、情感需求、记忆力等不同,采用工艺品、视频、信件、证书、图片等不同形式的治疗文件详细记录患者治疗期间的心路历程,帮助患者建立健康信念及正确的人生观。

1.3 观察指标

(1)疾病恢复情况。记录患者尿淀粉酶恢复正常、腹痛腹胀消退、体温恢复正常、首次排便及住院所用时间;(2)肠功能障碍及血糖控制情况。肠道功能障碍评分:0分:排便正常,肠鸣音无减弱;1分:无自

表 1 两组疾病恢复指标对比($n = 24$, mean \pm SD, d)

分组	尿淀粉酶恢复正常	腹痛腹胀消退	体温恢复正常	首次排便	住院时间
对照组	6.34 \pm 2.01	5.31 \pm 1.72	5.29 \pm 1.34	4.13 \pm 1.19	10.94 \pm 2.75
试验组	5.13 \pm 1.49	4.35 \pm 1.15	4.07 \pm 0.97	3.02 \pm 0.76	8.03 \pm 2.16
<i>t</i> 值	3.351	3.215	5.110	5.446	5.765
<i>P</i> 值	0.001	0.002	0.000	0.000	0.000

主排便,且肠鸣音减弱或消失;2分:口服泻药后仍无法自主排便,肠鸣音减弱或消失;3分:灌肠后仍无法自主排便,肠鸣音减弱或消失;4分:使用各种通便方式均无法自主排便,肠鸣音减弱或消失.血糖控制情况:采集3 mL空腹静脉血,离心10 min(离心率3000 r/min,半径为6 cm),分离血清,使用葡萄糖己糖激酶法测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血葡萄糖(blood glucose 2 hours after meal, 2hPG)水平,乳胶凝集法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平(评估时间为护理前、护理后1个月);(3)健康行为能力、健康生活方式、心理弹性.健康行为能力自评量表(self-rated abilities health practices scale, SRAHP)涉及4个维度(28个条目),即心理安适、营养、健康责任、运动,每条目0-4分,总分值0-112分,健康行为能力与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.95^[9];健康促进生活方式量表II(health promotion lifestyle scale II, HPLP II)量表涉及6个维度(52个条目),即运动和锻炼、健康责任、自我实现、营养、人际间支持、压力面对,每条目1-4分,总分值52-208分,健康促进行为水平与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.93;心理韧性量表(mental resilience scale, RS)-14量表涉及2个维度(14个条目),即对自我和生活的接纳、个人能力,各条目1-7分,总分值7-98分,心理弹性水平与分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.91;(4)自我管理能力和生活质量.ESCA量表涉及4个维度(43个条目),即自护动机、自护知识、自我概念、自护技能,每条目0-4分,分值43-172分,自我管理能力和分值呈正相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.90^[10];糖尿病生存质量特异性量表评分(diabetes quality of life specific scale, DSQL)涉及4个维度(24个条目),即生理、心理、治疗、社会关系,每条目0-4分,分值0-24分,生活质量与分值呈负相关,该问卷的Cronbach's α 系数为0.89(各量表评估时间为护理前、护理后1个月);(5)并发症.包括低血糖、腹膜炎、酮症酸中毒、胰腺脓肿.

统计学处理 采用SPSS 24.0统计分析软件,以mean \pm SD来表示计量资料,组间、组内比较分别采用独立样本*t*、配对样本*t*检验;计数资料用率来表示,并用 χ^2

检验,当 $P < 0.05$ 时,差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 疾病恢复情况 试验组尿淀粉酶恢复正常、腹痛腹胀消退、体温恢复正常、首次排便及住院所用时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表1.

2.2 肠功能障碍及血糖控制情况 试验组护理前肠功能障碍评分及FBG、2hPG、HbA1c水平相对对照组,差异无统计学意义;试验组护理后肠功能障碍评分及FBG、2hPG、HbA1c水平均比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),表2.

2.3 健康行为能力、健康生活方式、心理弹性 试验组护理前SRAHP、HPLP-II、RS-14评分相对对照组,差异无统计学意义;试验组护理后SRAHP、HPLP-II、RS-14评分均比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),表3.

2.4 自我管理能力和生活质量 试验组护理前ESCA、DSQL评分相对对照组,差异无统计学意义;试验组护理后ESCA评分比对照组高,DSQL评分比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),表4.

2.5 并发症 试验组并发症发生率略低于对照组(8.33% vs 16.67%),但差异无统计学意义($P < 0.05$),表5.

3 讨论

进展期胰腺炎患者除了多食、多尿、多饮等症状外,还常伴有不同程度的情志活动异常及心理改变,故在常规处理基础上需消除或纠正外界环境带来的不良心理因素刺激,加强患者心理干预、家庭及社会支持^[11].

叙事护理是一种以“生理-心理-社会”为理念的沟通疗法,护理人员通过回馈、倾听等行为与患者开展交流,重视患者在生理层面的感知及内在诉求,并站在患者角度分析问题,与其产生精神情感层面的共鸣^[12].叙事护理主要包括5个叙事技巧,其中外化通过探索患者问题发生的原因及影响因素,从而制定针对性的解决方案;解构逐一剖析患者问题,改写则属于一个探索过程,评价患者以往经历过的其他成功事件,把事件中的积极意义、自我认同迁移至因所处困境中,以此形成良好的自我认可;外部见证则是通过家属、朋友等陪伴、见证整个过程,

表 2 两组肠功能障碍及血糖控制情况对比($n = 24$, mean \pm SD)

分组	肠功能障碍评分(分)		FBG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	2.03 \pm 0.34	1.53 \pm 0.25	8.95 \pm 1.03	6.99 \pm 0.53	12.32 \pm 2.76	9.56 \pm 1.72	10.86 \pm 3.34	8.03 \pm 1.48
试验组	2.11 \pm 0.38	0.92 \pm 0.23	8.86 \pm 1.24	6.03 \pm 0.57	13.34 \pm 2.85	7.37 \pm 1.08	10.57 \pm 3.29	6.83 \pm 1.05
<i>t</i> 值	1.087	12.441	0.387	8.545	1.781	7.471	0.429	4.582
<i>P</i> 值	0.280	0.000	0.700	0.000	0.078	0.000	0.669	0.000

FBG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。

表 3 两组健康行为能力、健康生活方式、心理弹性对比($n = 24$, mean \pm SD, 分)

分组	SRAHP		HPLP-II		RS-14	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	72.31 \pm 6.02	80.16 \pm 8.19	125.63 \pm 11.09	149.62 \pm 15.17	53.03 \pm 7.25	68.26 \pm 6.09
试验组	73.64 \pm 7.15	89.92 \pm 8.11	123.97 \pm 10.86	158.86 \pm 14.92	53.98 \pm 8.02	72.37 \pm 8.11
<i>t</i> 值	0.986	5.867	0.741	3.009	0.609	2.808
<i>P</i> 值	0.327	0.000	0.461	0.003	0.544	0.006

SRAHP: 健康行为能力自评量表; HPLP-II: 健康促进生活方式量表 II; RS-14: 心理韧性量表。

表 4 两组自我管理能力及生活质量对比($n = 24$, mean \pm SD, 分)

分组	ESCA		DSQL	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	95.26 \pm 8.02	116.67 \pm 10.25	73.16 \pm 6.09	65.26 \pm 7.11
试验组	97.11 \pm 7.29	132.94 \pm 11.19	74.06 \pm 8.16	60.31 \pm 6.42
<i>t</i> 值	1.183	7.428	0.612	3.580
<i>P</i> 值	0.240	0.000	0.542	0.001

ESCA: 自我护理能力量表; DSQL: 糖尿病生存质量特异性量表评分。

使患者感受到存在价值; 治疗文件则是通过不同形式的沟通方式, 记录患者心路历程^[13,14]。Fioretti等^[15]在一项荟萃分析中提出, 基于叙事医学的护理措施可改善患者整体生活质量。梁首勤等^[16]研究表明, 叙事护理可纠正患者认知层面的错误, 使其从心理维度上获得支持。李玉梅等^[17]研究报道, 叙事护理可减轻晚期肺癌患者症状群困扰, 降低癌痛程度, 改善生活质量及睡眠质量, 满足患者心理健康及康复需求。可见叙事护理可改善患者心理状态及生活质量, 但目前临床尚未见关于叙事护理用于胰腺炎并发糖尿病患者中可行性的报道。

本研究结果发现, 试验组病情恢复指标用时比对照组短, 肠功能障碍评分、DSQL评分、血糖水平比对照组低, SRAHP、HPLP-II及RS-14评分比对照组高, 表明叙事护理用于进展期胰腺炎并发糖尿病患者中有助于加快病情缓解, 提升自我管理能力和健康行为能力, 降低血

糖水平, 改善健康促进生活方式及生活质量。丁丽麒等^[18]研究中, 叙事组健康信念、心理弹性状态评分、生活质量评分均优于常规组, 与研究结果相似, 再次证实叙事护理可降低患者因疾病及治疗而产生的不良情绪, 提升健康信念及心理弹性。分析原因在于叙事护理增强护理人员具备叙事能力及熟练的护理技巧, 充分体验、理解患者疾病遭遇, 构建医患情感-命运共同体, 建立医患间有效交流及良好关系, 进而帮助患者解决困难^[19]; 护理人员通过叙事技巧引导患者说出内心感受及想法, 耐心倾听患者故事, 并给予情感回应, 使患者产生被理解的满足感, 帮助患者正确反思自我、认识困境、重构自我生命价值, 进而形成健康生活方式, 改善健康行为能力; 此外, 充分挖掘患者潜力, 引导其想象美好的生活画面, 循序渐进的激发患者正向认同及积极力量, 以积极心态面对、正视疾病, 使其向良好的应对方式发展, 从而提高自我管

表 5 两组并发症对比[n = 24, 例(%)]

分组	低血糖	腹膜炎	酮症酸中毒	胰腺脓肿	总发生
对照组	2(6.25)	1(4.17)	1(1)	0(0)	4(16.67)
试验组	0	1(2.08)	0	1(2.08)	2(8.33)
χ^2 值					0.191
P值					0.663

理能力及心理弹性^[20]。

本研究结果显示, 试验组并发症发生率略低于对照组(8.33% vs 16.67%), 但差异无统计学意义, 考虑与本研究样本量小, 导致的数据存在偏倚有关。但临床观察显示, 叙事护理模式确实能够降低患者并发症发生率, 提高患者康复效果, 下一步将扩大病例数进一步验证。此外, 本研究仍存在一定不足, 如样本来源单一, 且样本量较少, 导致结果可能存在一定局限性, 故后期需展开大样本、多中心的前瞻性研究, 以深入分析叙事护理的可行性。

4 结论

综上所述, 针对进展期胰腺炎并发糖尿病患者实施叙事护理模式的效果显著, 有助于提升自我管理能力、健康行为能力, 缓解临床症状体征, 控制血糖水平, 改善健康促进生活方式及生活质量。

文章亮点

实验背景

胰腺炎症会造成患者胰岛 β 细胞破坏、减少, 产生应激性高血糖情况, 诱发糖尿病等并发症, 不仅延长病程, 且会降低患者生活质量, 而积极给予加强护理干预能够有效提升进展期胰腺炎并发糖尿病患者生活质量及自护能力。

实验动机

叙事护理能够帮助患者实现生活、疾病故事意义重构及树立健康信念, 进而提升心理弹性、减轻疾病痛苦, 本研究重在探讨叙事护理模式在慢性病患者中的可行性。

实验目标

评价叙事护理模式对进展期胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响。

实验方法

根据随机数字表法进展期胰腺炎并发糖尿病患者分为对照组、试验组, 各24例。两组均接受常规护理, 试验组

在此基础上开展叙事护理模式。对比两组疾病恢复情况、肠功能障碍及血糖控制情况、健康行为能力、健康生活方式、心理弹性、自我管理能力和生活质量、并发症。

实验结果

试验组尿淀粉酶恢复正常、腹痛腹胀消退、体温恢复正常、首次排便及住院所用时间、护理后肠功能障碍评分、糖尿病生存质量特异性量表评分(diabetes quality of life specific scale, DSQL)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(blood glucose 2 h after meal, 2hPG)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平均比对照组低, 健康行为能力自评量表(self-rated abilities health practices scale, SRAHP)、健康促进生活方式量表 II (health promoting lifestyle profile- II, HPLP- II)、心理韧性量表(mental resilience scale, RS)-14评分均比对照组高; 试验组并发症发生率略低于对照组(8.33% vs 16.67%), 但差异无统计学意义。

实验结论

叙事护理模式能够提高进展期胰腺炎并发糖尿病患者的护理效果, 有助于提升自我管理能力、健康行为能力, 缓解临床症状体征, 控制血糖水平, 改善健康, 促进生活方式及生活质量。

展望前景

叙事护理模式确实能够降低患者并发症发生率, 提高患者康复效果, 值得在慢性病患者中推广应用。

5 参考文献

- 邵茗, 罗和生. 合并与不合并2型糖尿病的急性胰腺炎患者临床特点比较及病情严重程度分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 81-83, 87 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.09.015]
- 韦慧芬, 唐国都, 梁志海, 覃蒙斌, 杨慧莹, 吴青, 唐永凤, 张琪月, 许梦桃. 不同年龄段人群发生急性胰腺炎的临床特点回顾分析. 世界华人消化杂志 2019; 27: 624-631 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i10.624]
- 吕农华, 祝荫, 何文华, 朱悦, 郑西. 2018年欧洲消化内镜学会急性坏死性胰腺炎内镜治疗多学科循证指南解读. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 160 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.03.002]
- 刘东梅. 综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26: 999-1004

[DOI: 10.11569/wcjd.v26.i16.999]

- 5 Charon R. Narrative medicine: form, function, and ethics. *Ann Intern Med* 2001; 134: 83-87 [PMID: 11187429 DOI: 10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00024]
- 6 马婉贞, 顾平, 石志宜, 戎明梅. 基于PubMed数据库的叙事护理研究热点分析. *护理研究* 2018; 32: 3018-3024
- 7 中国医师协会胰腺病专业委员会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018·广州). *中华胰腺病杂志* 2018; 18: 289-296 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.11.002]
- 8 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). *中国实用内科杂志* 2018; 38: 292-344
- 9 Chilton JM, Gosselin KP, Haas BK. Development of the Self-Rated Abilities for Health Practices-Adolescent Version: A Self-Efficacy Measure. *J Nurs Meas* 2018; 26: 134-141 [PMID: 29724284 DOI: 10.1891/1061-3749.26.1.134]
- 10 Guo L, Zauszniewski JA, Ding X, Zhang L, Gao H, Guo Q, Liu K. The Appraisal of Self-Care Agency Scale-Revised (ASAS-R): Reliability and Validity Among Older Chinese People. *West J Nurs Res* 2017; 39: 1459-1476 [PMID: 27703077 DOI: 10.1177/0193945916672821]
- 11 郭晓钟. 重症急性胰腺炎致全身炎症反应综合征的诊治策略. *中华消化杂志* 2019; 39: 289-291 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.001]
- 12 宋成成, 刘培培, 陈娟娟, 李莉, 戴明红, 夏艳, 夏潘. 叙事护理对缓解儿科重症监护室糖尿病酮症酸中毒患儿焦虑及抑郁的效果观察. *蚌埠医学院学报* 2018; 43: 127-129 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.036]
- 13 鲁敏敏, 张晓义. 叙事医学教育模式对中高危糖尿病足患者血压、血糖水平和足部知识掌握的影响. *西部中医药* 2019; 32: 128-131 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.02.038]
- 14 Yang N, Xiao H, Cao Y, Li S, Yan H, Wang Y. Does narrative medicine education improve nursing students' empathic abilities and academic achievement? A randomised controlled trial. *J Int Med Res* 2018; 46: 3306-3317 [PMID: 29976109 DOI: 10.1177/0300060518781476]
- 15 Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, Oliveri S, Masiero M, Pravettoni G. Research studies on patients' illness experience using the Narrative Medicine approach: a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6: e011220 [PMID: 27417197 DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011220]
- 16 梁首勤, 成巧梅, 贺春艳. 叙事护理对改善住院肝衰竭患者焦虑抑郁负面情绪的研究. *护士进修杂志* 2018; 33: 937-939 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2018.10.023]
- 17 李玉梅, 黄瑛, 薛智颖, 侯黎莉. 叙事护理对晚期肺癌患者心境与症状群管理的效果. *解放军护理杂志* 2018; 35: 28-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2018.21.007]
- 18 丁丽麒, 李玉梅. 叙事护理对肺癌免疫治疗患者心理弹性状况、健康信念及不良情绪的影响. *国际护理学杂志* 2021; 40: 247-250 [DOI: 10.3760/cma.j.cn221370-20190816-00074]
- 19 Fitzpatrick JJ. Teaching Through Storytelling: Narrative Nursing. *Nurs Educ Perspect* 2018; 39: 60 [PMID: 29461432 DOI: 10.1097/01.NEP.0000000000000298]
- 20 张宽新, 屈清荣, 石佩玉, 王碧轩. 叙事疗法对永久性肠造口患者病耻感影响的研究. *中华护理杂志* 2019; 54: 1125-1129 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2019.08.001]

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》正文要求

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



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:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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》编辑部主任王金磊, 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: j.l.wang@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*M_r* 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. *M_r*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密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 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.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任。

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时可采用惯用的自由词。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用^a $P < 0.05$ 或^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P < 0.05$ 和^d $P < 0.01$; 第3套为^e $P < 0.05$ 和^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测,“-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

- 4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。
- 4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

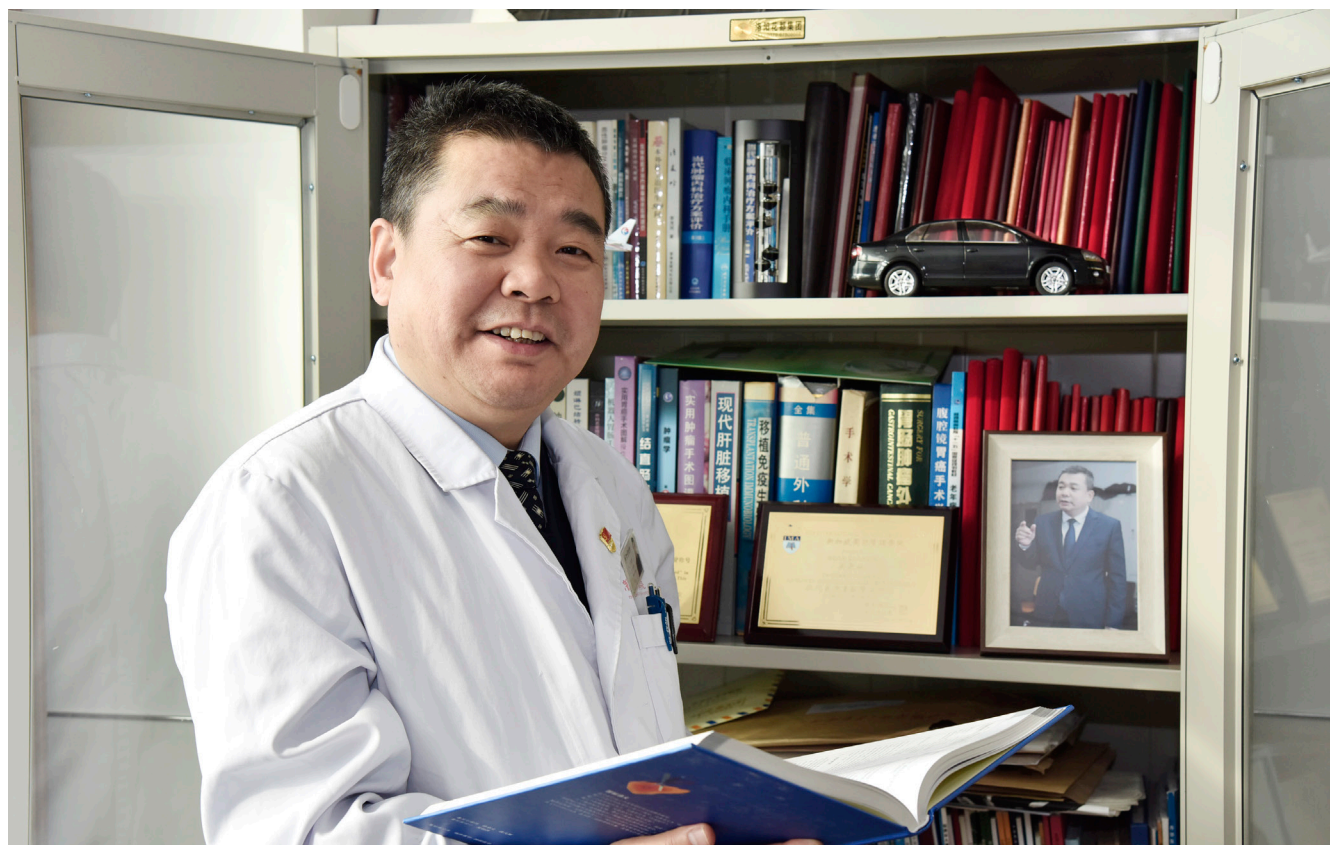


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021年12月8日 第29卷 第23期 (Volume 29 Number 23)



23 / 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

目 次

2021年12月8日 第29卷 第23期 (总第691期)

述评

- 1323 糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展
余冠华, 姜争

基础研究

- 1334 柚皮素对酒精性肝病模型大鼠的肝保护作用
喻秀峰, 周增丽, 卢旭东, 龙思琴

临床研究

- 1341 胰管支撑管内外引流对胰十二指肠术后胰瘘影响的Meta分析
贺宸宸, 吴明东, 王春晖

文献综述

- 1349 急性胰腺炎局部并发症微创治疗的研究进展
张营, 袁二燕, 彭氏, 丁少雪, 王志强
- 1355 肠道菌群与脂肪性肝病研究新进展
李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁
- 1362 Paneth cell与肠道健康
韩怡敏, 高晗, 华嵘暄, 梁宸, 郭玥昕, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东
- 1373 m6A修饰在结直肠肿瘤发生发展中的研究进展及潜在治疗价值
刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗

临床实践

- 1382 基于叙事疗法的心理护理在早期胃癌根治术患者中的应用分析
姜小黎, 胡艳艳

目次

- 消 息**
- 1348 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1354 《世界华人消化杂志》正文要求
1361 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1372 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

关泉林, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 现为兰州大学第一医院肿瘤外科主任. 中华医学会肿瘤分会委员, 甘肃省医学会肿瘤分会主任委员. 《中国肿瘤外科杂志》、《世界华人消化杂志》和《肿瘤营养与代谢电子杂志》编委. 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, 主持国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项项目-子课题等项目多项, 获甘肃省科技进步奖二等奖1项, 以第一或通讯作者发表学术论文100余篇, 其中SCI收录30篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 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 李香; 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 2021-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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>

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(Abtract 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 23 December 8, 2021

EDITORIAL

1323 Progress in understanding relationship between diabetes and colorectal cancer
Yu GH, Jiang Z

BASIC RESEARCH

1334 Hepatoprotective effect of naringenin in rats with alcoholic liver disease
Yu XF, Zhou ZL, Lu XD, Long SQ

CLINICAL RESEARCH

1341 Impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis
He CC, Wu MD, Wang CC

REVIEW

1349 Progress in research of minimally invasive therapy of local complications of acute pancreatitis
Zhang Y, Yuan EY, Peng M, Ding SX, Wang ZQ

1355 New progress in research of intestinal microbiota in fatty liver disease
Li Y, Hou JJ, Wang X, Su S, Wang YM, Zhang J

1362 Paneth cells and intestinal health
Han YM, Gao H, Hua RX, Liang C, Guo YX, Shang HW, Lu X, Xu JD

1373 Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors
Liu JY, Li B, Xu EQ, Zhong YS

CLINICAL PRACTICE

1382 Application of psychological nursing based on narrative therapy in patients with early gastric cancer undergoing radical operation
Jiang XL, Hu YY

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Quan-Lin Guan, Chief Physician, Professor, Department of Oncology Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, No. 1 Donggangxi Road, Chengguan Destrict, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
 Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
 Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 8, 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
 Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: wjgd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
 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>

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.

糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展

余冠华, 姜争

余冠华, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科 北京市 100021

姜争, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科 北京市 100021

余冠华, 研究生, 研究方向主要为糖尿病影响结直肠癌发生发展的病理生理学机制及糖尿病患者对于结直肠癌进行早期预防与诊治的治疗策略。

作者贡献分布: 本综述由余冠华完成, 姜争审核。

通讯作者: 姜争, 教授, 主任医师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科. jiangzheng@cicams.ac.cn

收稿日期: 2021-08-10

修回日期: 2021-09-10

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-08

Progress in understanding of relationship between diabetes and colorectal cancer

Guan-Hua Yu, Zheng Jiang

Guan-Hua Yu, Zheng Jiang, Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Zheng Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 17 Panjia Yuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. jiangzheng@cicams.ac.cn

Received: 2021-08-10

Revised: 2021-09-10

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-08

Abstract

Several epidemiological studies have suggested that diabetes is closely associated with an increased risk of colorectal cancer and diabetes could be regarded as an independent risk factor for colorectal cancer. Potential pathophysiological mechanisms connecting diabetes and colorectal cancer include hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin-like growth factor axis, chronic inflammation and oxidative stress, gastrointestinal motility disorder, and impaired immunological surveillance. Meanwhile, multiple studies have revealed that diabetes is negatively related to the prognosis of patients with colorectal cancer. This review mainly summarizes the current studies concerning the linkages between diabetes and colorectal cancer and the underlying pathophysiological mechanisms, so as to provide a theoretical basis for rational use of antidiabetic drugs and early diagnosis of diabetes-related colorectal cancer.

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

Key Words: Diabetes; Colorectal cancer; Correlations; Pathogenesis; Antidiabetic drugs

Citation: Yu GH, Jiang Z. Progress in understanding relationship between diabetes and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1323-1333

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1323.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1323>

摘要

目前国内外多项研究发现糖尿病和结直肠癌发生发展密切相关, 糖尿病可被视为结直肠癌发生的独立危险因素, 其中的病理生理学机制可能涉及到糖尿病患者高血糖、高胰岛素血症与胰岛素样生长因子轴、

慢性炎症与氧化应激、胃肠动力障碍以及免疫监视功能受损等。此外, 另有研究表明糖尿病对于结直肠癌患者预后也存在相关性。本文主要针对糖尿病及降糖药物与结直肠癌发生发展的相关性及其病理生理学机制的相关研究进行综述, 进而对糖尿病患者进行结直肠癌的早诊早治以及合理规范使用降糖药提供理论基础。

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

关键词: 糖尿病; 结直肠癌; 相关性; 发病机制; 降糖药

核心提要: 本文主要针对糖尿病对结直肠癌的发生发展的影响及其中的病理生理学机制进行综述, 并且本文还将常见的多种降糖药及针对高胰岛素血症和胰岛素样生长因子轴的靶向药物对于结直肠癌发病及预后的影响加以比较分析。

Citation: 余冠华, 姜争. 糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1323-1333

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1323.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1323>

0 引言

结直肠癌作为全球范围内发病率居第三、死亡率居第二的恶性肿瘤^[1], 是最常见的消化系统恶性肿瘤, 据估计至2035年全球结直肠癌患者人数将增加至250万人。随着经济发展和饮食结构改变, 中国结直肠癌的发病率和病死率近年来也逐步上升, 我国结直肠癌的发病率和病死率在全恶性肿瘤中居第三位和第五位, 新发病例和死亡病例分别达37.6万和19.1万人。糖尿病作为以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 与结直肠癌有共同的发病危险因素, 如肥胖、高脂及低纤维饮食、缺乏运动等^[2]。流行病学调查显示我国18岁及以上人群糖尿病患病率高达11.2%^[3], 同时根据WHO预测至2035年全球糖尿病人数也将增加至5.92亿人。结直肠癌和糖尿病作为两大严重威胁人类健康的疾病, 两者之间的相关性及内在的关联机制受到关注。国内外多项研究发现糖尿病和结直肠癌的发生发展具有密切相关性, 即糖尿病患者的结直肠癌发病风险升高, 糖尿病可视为结直肠癌的独立危险因素。两者潜在的发病机制可能包括高胰岛素血症、高血糖、慢性炎症与氧化应激等病理生理学改变, 上述病理生理改变和降糖药物治疗可能会参与结直肠癌的发生和发展过程, 从而增加糖尿病患者的结直肠癌发病风险并对其预后产生不良影响。本文将对糖尿病及降糖治疗对结直肠癌发病和预后的影响以及其中的病理生理学机制进行综述。

1 流行病学

1.1 糖尿病对结直肠癌发病的影响 国内外有多项流行病学研究均发现糖尿病与结直肠癌发生密切相关, 其中尤以两项大型的队列研究具有代表性。

一项来自China Kadoorie Biobank的队列研究调查了超过50万人来自十个省份的糖尿病患者中结直肠癌的发病情况^[4]。经过十年的随访, 研究结果发现糖尿病患者人群具有更高的结直肠癌发病率, 糖尿病患者相较健康人发生结直肠癌的危险比(hazard ratio, HR)为1.18, 95%可信区间(confidential interval, CI)为1.04-1.39。就肿瘤发生部位而言, 发生直肠癌和结直肠癌的风险相近。但是糖尿病和结直肠癌的相关性在男性患者中表现的更为明显。并且糖尿病和结直肠癌的相关性随着随访时间的增加而降低, 最终在随访患者诊断糖尿10年以后便不再具有相关性。对于这个现象可能的原因为随着糖尿病病程的延续, 患者因内源性胰岛素生成耗竭逐渐由高胰岛素血症转变为低胰岛素血症, 从而高胰岛素血症刺激细胞增殖的作用减弱^[5]。该队列研究还调查了未被确诊为糖尿病的人群, 并且研究结果发现随机血糖水平同样与结直肠癌发病风险呈正相关。一项Meta分析研究同样也得出更高水平的空腹血糖与结直肠癌发病率升高相关^[6]。

第二个大型队列研究共调查1217000名美国女性护士及51529名男性医生^[7]。经过26年随访, 研究结果发现男性糖尿病患者发生结直肠癌的危险比为1.42 (95%CI: 1.21-1.81), 而在女性中糖尿病与结直肠癌相关性并不显著(HR: 1.17; 95%CI: 0.98-1.39)。与第一个队列研究结果相似, 其中直肠癌和结肠癌发病风险相近。雌激素可能是导致男性和女性糖尿病患者结直肠癌发病风险上的差异, 因为雌激素可以增加外周组织对胰岛素的敏感性, 进而可以部分抵消高胰岛素血症的促癌作用。并且已有研究发现雌激素与结直肠癌发病风险呈负相关关系。

1.2 糖尿病对结直肠癌预后的影响 糖尿病不仅是结直肠癌发生的独立危险因素, 多项研究发现糖尿病对结直肠癌患者的预后亦有消极影响。研究表明罹患糖尿病与结直肠癌患者死亡率存在相关性, 即相较未合并糖尿病的结直肠癌患者而言, 合并糖尿病的结直肠癌患者术后长期全因死亡率明显增高^[8]。此外另有研究表明患有糖尿病的结直肠癌患者的总生存期(overall survival, OS)更短。相较未患糖尿病的结直肠癌患者, 罹患糖尿病的结直肠癌患者的无复发生存期大约减少5年。即使在患糖尿病的结直肠癌患者中, 糖化血红蛋白水平低于7.5%的患者的肿瘤特异性生存期也优于糖化血红蛋白水平高于7.5%的患者^[9]。但是糖尿病对总生存期的影响因不同的肿瘤部位而异: 合并糖尿病可能会降低近端结

肠癌患者的总生存期, 而对于远端结肠癌和直肠癌患者的总生存期不会产生显著影响^[10,11]. 鉴于近端及远端结肠癌和直肠癌在生物学特性和治疗方案存在差异, 那么糖尿病对不同部位肿瘤预后的影响也可能有所区别. 就无复发生存率而言, 有研究指出患糖尿病的结直肠癌患者的肿瘤复发率明显高于未合并糖尿病的结直肠癌患者, 并且肿瘤复发是大部分患糖尿病的结直肠癌患者死亡原因^[12].

综上所述, 虽然多数研究都表明合并糖尿病可能会对结直肠癌患者预后产生不良影响, 但目前关于糖尿病影响结直肠癌预后的部分研究结论仍存在分歧, 糖尿病与结直肠癌预后的相关性需要进一步研究. 此外, 肿瘤转移与结直肠癌患者预后密切相关, 其中淋巴结转移是结直肠癌主要的扩散途径, 而肝脏则是结直肠癌最为常见的远处转移靶器官, 结直肠癌发生淋巴结转移和肝转移将会严重影响患者预后. 一项纳入1624名患者的研究发现合并糖尿病的结直肠癌患者的淋巴结转移率明显高于单纯结直肠癌患者, 表明合并糖尿病将会显著增加结直肠癌淋巴结转移风险^[13]. 另有一项纳入852名结直肠癌患者的研究发现患糖尿病的结直肠癌患者更容易发生肝转移^[14], 其他研究也指出合并糖尿病会增加结直肠癌患者肝转移风险, 糖尿病可以被视为结直肠癌患者发生肝转移的独立危险因素^[13]. 患糖尿病的结直肠癌发生淋巴结转移和肝转移风险更高的原因可能由于糖尿病所致的高胰岛素血症、高血糖及慢性炎症等促癌因素促进肿瘤细胞增殖和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 同时上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达促进肿瘤新生血管的生成, 并且肝脏产生的胰岛素样生长因子水平升高使肝脏微环境改变, 最终共同促进肿瘤细胞的侵袭和转移. 糖尿病对结直肠癌预后产生不良影响的具体机制有待未来更多研究进行明确.

2 糖尿病促进结直肠癌发生发展的机制研究

2.1 高血糖

由于2型糖尿病患者普遍存在胰岛素抵抗, 因此高胰岛素血症和高血糖是糖尿病患者最为突出的病理生理学特征. 流行病学调查发现患者糖化血红蛋白水平的升高与其结直肠癌发病风险呈正相关, 即长期处于高血糖状态的糖尿病患者更易罹患结直肠癌^[15]. 高血糖增加结直肠癌发病风险的潜在发病机制可归纳为以下几种: 首先, 不同于正常组织细胞可以利用多种营养物质(如葡萄糖、氨基酸及脂肪酸)获取能量, 肿瘤细胞对于葡萄糖具有高亲和力, 而葡萄糖的糖酵解是肿瘤细胞获取能量的主要途径. 这种发生在肿瘤细胞中的代谢方式转变也被称为“Warburg效应”. 因此结直肠癌细

胞需要摄取血液循环中更多的葡萄糖来满足其旺盛的生长与增殖需要, 而糖尿病患者体内高血糖环境则可以为肿瘤细胞提供更加丰富的营养来源, 从而促进肿瘤细胞生长, 导致患者病情恶化. 然而这项理论在动物实验中却未能得到成功验证. 链霉素诱导的高血糖小鼠模型可以避免高胰岛素血症对实验结果的影响, 其动物实验证实单纯高血糖状态反而会抑制人类前列腺癌、胰腺癌及乳腺癌细胞的生长^[16], 但是目前尚无关于结直肠癌的链霉素诱导高血糖小鼠模型实验. 除此以外, 流行病学研究也表明1型糖尿病并不会增加结直肠癌发病风险. 这些实验可能说明当高胰岛素血症不存在时, 高血糖可能并不会促进肿瘤的发生和发展, 而高胰岛素血症可能在结直肠癌发生过程发挥更为重要的作用. 其次, 长期高血糖引起的代谢紊乱可能会导致慢性氧化应激发生和超氧化物(如活性氧)的蓄积, 从而对细胞DNA造成损伤进而造成基因突变并干扰其修复, 诱导癌变的发生. 高血糖可以导致促炎因子(如IL-1、IL-6、TNF- α)生成增多, 引发体内慢性炎症反应, 有利于形成肿瘤微环境^[17]. 除此以外, 长期高血糖可以使晚期糖化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体的表达水平^[18]升高, 而AGEs和RAGE的结合不仅会引起氧化应激, 还可以促进肿瘤细胞的生长及转移^[19]. 除AGEs的表达升高, 细胞外基质同样是糖化作用的靶组织. 糖化后的细胞外基质发生硬化, 有利于TNF- α 诱导EMT, 同时高血糖也能够通过缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1)/VEGF通路促进肿瘤新生血管的生长, 两者均可以促进肿瘤细胞转移^[20]. 除此以外, 肿瘤细胞通过旺盛的糖酵解将葡萄糖转化为乳酸排至细胞外基质形成酸性微环境, 进而诱导细胞外基质降解, 促进肿瘤细胞的侵袭及转移^[21]. 另有研究发现高血糖可以减弱抑癌基因p53的抗凋亡作用, 促进肿瘤细胞生长. 综上所述, 高血糖状态可能会促进肿瘤细胞的生长、增殖和转移.

2.2 高胰岛素血症与胰岛素样生长因子轴

由于胰岛素抵抗, 所以2型糖尿病患者体内普遍存在高胰岛素血症. 流行病学研究指出结直肠癌及腺瘤的发生与2型糖尿病呈正相关, 然而这种相关性在1型糖尿病和妊娠期糖尿病患者中并未发现^[22]. 因此, 高胰岛素血症和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)因子可能在糖尿病增加结直肠肿瘤患病风险中发挥作用. 胰岛素/胰岛素样生长因子家族主要包括三种配体(胰岛素、IGF-1、IGF-2)、三种受体(胰岛素受体、IGF-1受体及IGF-2受体)、IGF结合蛋白(insulin growth factor binding protein1-6, IGFBP1-6)、IGF结合蛋白酶以及胰岛素受体底物. 首先, 胰岛素作为公认的生长因子和有丝分裂促进因子, 可以促进细胞周期、抑制细胞凋亡. 研究表明胰岛素可以

通过剂量依赖的模式促进结肠癌上皮细胞的DNA合成及细胞周期^[23], 并且动物实验也发现注射胰岛素可以诱导结肠癌上皮细胞癌变^[24]. 胰岛素可以与胰岛素受体、IGF-1受体结合并激活两个与肿瘤发生密切相关的信号通路: PI3K/mTOR和MAPK信号通路. 这两个信号通路的激活可以促进细胞增殖和蛋白质合成、抑制细胞凋亡, 有利于结直肠癌的发生和进展. 此外, 高胰岛素血症还可以抑制与细胞自噬相关基因的表达水平, 降低自噬对细胞癌变的抑制作用^[25]. 同时, IGF-BPs可以与IGF-1竞争性结合从而抑制其活性, 而高胰岛素血症能够降低IGFBP1和IGFBP2的水平, 从而间接增加IGF-1的水平和生物活性^[26]. IGF-1在结构和功能上与胰岛素类似, 可以与IGF-1受体结合后激活下游磷酸酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路发挥促癌作用. 流行病学研究发现, 肢端肥大症的患者体内具有较高的IGF-1水平, 其患者更容易罹患结直肠腺瘤和结直肠癌^[27]. 此外, IGF-1水平及活性增高还可以视作肝癌等恶性肿瘤的易感因素. 当IGF-1与胰岛素受体或IGF-1受体结合后, 可以刺激细胞在有丝分裂过程中由G₁期向S期的转变, 同时延长细胞存活时间并抑制细胞凋亡^[28,29]. 另外, IGF-1还可以通过诱导VEGF表达以及调节E-cadherin-β-catenin复合物的功能, 从而促进结直肠肿瘤转移^[30]. 在人类结直肠癌细胞系中, 研究发现IGF-1受体mRNA的表达水平增加^[31], 而当IGF-1受体表达被抑制时, 人类结直肠癌细胞系的生长也随之受到抑制^[32].

因为循环中90%左右的IGF-1与IGFBP3结合, 所以IGF-2是体内循环中主要的胰岛素样生长因子, 其血浆浓度是IGF-1的3.5倍^[33]. 与IGF-1类似, IGF-2也可以与胰岛素受体和IGF-1受体结合并激活下游的肿瘤相关信号通路(如PI3K/mTOR和MAPK信号通路)^[34,35]. 因此IGF-2同样具有促进细胞增殖的作用, 是促进结肠癌上皮细胞癌变的驱动因子^[36,37]. 研究发现IGF-2是结直肠癌组织和腺瘤组织表达差异最明显的基因, 同时与正常肠道组织相比, 结直肠癌组织中IGF-2也是表达最为丰富的基因^[38]. 多项Meta分析表明体内高水平的IGF-1和IGF-2均与结直肠癌风险呈正相关^[39], 并且IGF-2的过表达与侵袭性更强的肠癌类型密切相关^[40]. 但IGF-2受体的功能却与IGF-1受体不同: IGF-2受体可以通过与IGF-2特异性结合的方式分解血液循环中的IGF-2. 在正常组织中, IGF-2的表达受限于基因印记, 而在结直肠癌肿瘤组织中, 这种基因印记的解除使得IGF-2 mRNA的表达得以升高^[41-43]. 因此, IGF-2基因印记的解除也被认为发生在结直肠癌发生及

进展的早期事件^[44].

2.3 肥胖和炎症反应 80%以上的2型糖尿病患者伴随肥胖, 糖尿病与肥胖联系紧密并且两者相互影响形成恶性循环: 肥胖诱导生成的炎症因子可以对分泌胰岛素的胰岛β细胞造成损伤, 而2型糖尿病导致的高血糖和高胰岛素血症又会促成肥胖^[45]. 肥胖有利于形成以氧化应激、促炎因子和脂肪因子水平升高为特点的肿瘤微环境^[46]. 脂肪组织可生成并分泌炎症因子、游离脂肪酸、促血管生成因子以及细胞外基质的多种成分, 这些物质在肿瘤微环境中可以刺激肿瘤的生长和转移. 因此, 肥胖及高血糖引发的炎症反应可能是结直肠癌潜在的发病因素^[47]. 由于肥胖患者脂肪组织过多堆积导致血管生成相对不足, 脂肪组织处于缺氧状态, 从而使巨噬细胞、T细胞和NK细胞浸润于脂肪组织中并分泌具有促癌作用的炎症因子: IL-1β, IL-6和TNF-α^[48]. TNF-α与其受体结合可激活FAS、MAPK及NF-κB等信号通路, 这些信号通路与细胞增殖和肿瘤的发生进展密切相关^[49]. IL-1β可以增加基质金属蛋白酶的表达, 促进肿瘤细胞的转移与增殖, 同时还可以使邻近组织也分泌VEGF, IL-6, TNF-α和TGF-β等其他有利于肿瘤进展的细胞因子^[50]. IL-6与其受体结合可以激活JAK1/STAT3信号通路, 该信号通路可以抑制细胞凋亡、促进细胞分裂^[51]. 有研究发现这些炎症因子还可以促进胰岛素抵抗, 进而与高胰岛素血症、高血糖共同促进肿瘤的发生发展^[52]. 除上述几种炎症因子以外, 瘦素和脂联素等脂肪因子也具有促癌作用. 瘦素与其受体结合可以激活JAK/STAT3, MAPK, PI3K/Akt等信号通路, 研究发现在胃肠道肿瘤中瘦素受体表达增加, 并且常与不良预后相关, 其他研究也发现瘦素的过表达可直接作为结直肠癌预后不良的指标^[53]. 脂联素不仅是一种抑炎因子, 而且还可以抑制瘦素相关的信号通路. 动物实验发现脂联素被敲除的小鼠炎症因子基因表达水平和新生肠道肿瘤数目均增多^[54]. 另外肥胖还可对肠道菌群造成不良影响. 具体表现为肥胖使肠道通透性增高, 肠道细菌产生的脂多糖进入腹腔, 从而形成有利于肿瘤发生的全身低度炎症反应^[55,56]. 高脂饮食的小鼠肠道内革兰氏染色阳性细菌数量显著增加, 而随之增加的肠道菌群产生代谢产物(如胆汁酸)则可以造成细胞DNA损伤, 有助于细胞癌变.

2.4 胃肠动力障碍 随着糖尿病病程的延长, 大多数2型糖尿病患者都会出现肠道自主神经病变等并发症, 使肠道自主神经传导速度明显下降, 导致患者胃肠动力发生障碍, 患者多表现为肠道内容物排空时间延长, 导致肠道上皮细胞与肠内容物中的致癌物质接触时间也随之延长. 同时研究也发现2型糖尿病患者肠内容物中胆汁酸浓度较正常人增高^[57-59], 进一步增加结直肠癌发病

风险. 除胆汁酸外, 肠内容物中还存在其他致癌因子(如 ammonium 及 fecapentaene-12) 可以促进肠粘膜上皮细胞发生癌变^[60]. 其中胆汁酸的代谢产物和胆石酸可以对肠道上皮细胞的正常结构和功能造成损伤^[61], 脱氧胆酸可以和EGFR结合并激活RAS-ERK1/2信号通路, 促进肠道细胞增殖^[62]. 除此以外, 胆汁酸还可以诱导活性氧的生成^[63], 同时激活Wnt- β -cadherin信号通路^[64]和PI3K信号通路, 并抑制P53的表达, 抑制细胞凋亡^[65].

2.5 免疫系统损害 正常机体通过免疫系统能够识别并且及时清除突变的肿瘤细胞, 以预防肿瘤的发生. 机体对肿瘤细胞的免疫应答主要包括细胞免疫和体液免疫, 其中以细胞免疫为主, 体液免疫的作用相对较弱, 两者相互协作共同杀伤肿瘤细胞. CD4⁺T细胞在细胞免疫中发挥重要作用, CD4⁺/CD8⁺比值可以用来反应机体的免疫状态, 其比值下降说明机体免疫功能收到损害, 从而使肿瘤细胞可能逃逸免疫监视从而导致结直肠癌的发生. 随着糖尿病的发展, 患者免疫系统也随之受到损害. 国外研究发现糖尿病患者CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺比值均下降^[66], 说明糖尿病可以造成机体抗肿瘤免疫系统紊乱, 使恶性肿瘤发生的可能性增加. 除此以外, 固有免疫细胞中的NK细胞也具有识别并杀伤肿瘤细胞的作用. 另有研究发现合并糖尿病的结直肠癌患者体内NK细胞的细胞活性下降, 其杀伤肿瘤细胞的能力也同样减弱^[67]. 高血糖还可以影响细胞内维生素C的代谢过程, 进而对机体的免疫功能产生损害. 因此糖尿病可能通过损害机体正常的抗肿瘤免疫系统来促进结直肠癌的发生发展.

3 降糖药物对结直肠癌的影响

3.1 二甲双胍 二甲双胍作为治疗2型糖尿病的一线口服降糖药, 被广泛用于2型糖尿病患者, 其主要的药理作用为通过增加外周组织对胰岛素的敏感性并且抑制肝糖原输出降低血糖. 二甲双胍作为胰岛素增敏剂, 有助于改善胰岛素抵抗, 进而降低高胰岛素血症、IGF及高血糖的促癌作用, 抑制结直肠癌的发生发展. 除此以外, 二甲双胍还可以通过激活AMPK及下调mTOR信号通路进而抑制肿瘤细胞的代谢及有丝分裂, 同时还可以抑制包括TNF- α 、IL-6、IL-8等炎症因子以及血管内皮生长因子的表达, 从而发挥促进肿瘤细胞凋亡、降低炎症反应和氧化应激水平、阻止肿瘤血管生长的抗癌作用. 并且二甲双胍还可以选择性杀伤肿瘤干细胞并增强免疫细胞对肿瘤细胞的细胞毒性作用^[68]. 一项纳入10861例2型糖尿病患者的Meta分析发现口服二甲双胍能够降低结直肠癌的发病风险^[69]. 另一项队列研究也表明糖尿病患者服用二甲双胍后结直肠癌的发病率降至

健康人群的结直肠癌发病水平^[70]. 一项临床试验发现合并糖尿病的结直肠癌患者接受二甲双胍联合FOLFOX6化疗方案治疗后疗效及5年生存率均明显优于仅接受FOLFOX6化疗方案的患者^[71]. 国外研究同样也发现罹患结直肠癌的糖尿病患者术后服用二甲双胍可以降低死亡率^[72], 并且其他研究也发现接受二甲双胍治疗的糖尿病合并结直肠癌患者总生存期优于未应用二甲双胍的结直肠癌患者^[73]. 综上所述, 二甲双胍不仅可以降低糖尿病患者发生结直肠癌的发病风险, 还可以改善合并糖尿病的结直肠癌患者预后, 可以考虑作为治疗糖尿病合并结直肠癌的一线降糖药.

3.2 胰岛素 2型糖尿病早期因存在胰岛素抵抗而使胰岛 β 细胞代偿性增加胰岛素分泌形成高胰岛素血症, 然而随着糖尿病病情进展 β 细胞分泌胰岛素的功能进行性下降直至内源性胰岛素生成耗竭, 此时患者必须应用外源性胰岛素来控制高血糖甚至维持生命. 如前所述, 胰岛素作为生长因子和有丝分裂促进因子, 可以促进细胞的生长和增殖、影响细胞周期并抑制细胞凋亡, 同时高胰岛素血症还会增加IGF的水平及活性, IGF可以通过上调VEGF表达刺激肿瘤血管生长进而促进肿瘤的侵袭和转移. 动物实验发现注射外源性胰岛素可以促进小鼠体内结直肠癌的生长^[74], 同时队列研究也表明人内C肽水平(胰岛素生成过程中的产物, 可准确反映体内胰岛素水平)升高与结直肠癌的发病风险增加密切相关^[75,76]. 因此长期使用外源性胰岛素会使2型糖尿病患者循环中胰岛素水平升高, 从而增加胰岛素诱发肿瘤的风险. 研究发现长期胰岛素治疗的2型糖尿病患者发生肠腺瘤的风险增大^[77]. 多项Meta分析^[78-80]及队列研究^[81,82]也表明相较未使用胰岛素的2型糖尿病患者, 长期进行胰岛素治疗的2型糖尿病患者结直肠癌发病风险也显著升高. 除此之外, 其他研究也指出胰岛素治疗还会对合并糖尿病的结直肠癌患者预后产生消极影响, 即使用外源性胰岛素治疗与合并糖尿病的结直肠癌患者淋巴结转移及更晚的术后病理分期呈正相关^[83]. 综上所述, 外源性胰岛素治疗可能与糖尿病患者发生结直肠癌密切相关, 而且还可能对合并糖尿病的结直肠癌患者预后造成消极影响.

3.3 噻唑烷二酮类降糖药 噻唑烷二酮是另一种重要的口服降糖药, 主要通过激活过氧化物酶增殖体活化受体 γ (peroxisome proliferators activated receptor γ , PPAR γ)使外周靶组织增加胰岛素敏感性来降低血糖, 并可以促进脂肪的重新分布, 其代表药为罗格列酮和吡格列酮. 噻唑烷二酮和二甲双胍同属胰岛素增敏剂, 可以改善患者胰岛素抵抗, 从而降低胰岛素和IGF的促癌作用. PPAR γ 在正常肠道上皮细胞及肠腺瘤和肠癌细胞中高表达^[84], 研究发现PPAR γ 激动剂具有诱导细胞凋亡及分化的抗癌活

性^[85], 可以抑制结肠细胞及结肠变性隐窝癌变^[84]. 但是关于噻唑烷二酮的临床试验尚未得出统一的结论. 一项纳入606583名2型糖尿病患者的病例对照实验发现使用罗格列酮治疗的糖尿病患者的结直肠癌发病风险低于从未使用过该药的其他患者, 但是罗格列酮的这种保护作用却并未在吡格列酮中体现^[85,86]. 另一项病例对照研究同样表明噻唑烷二酮类降糖药均可以降低糖尿病患者结直肠癌发病率^[84]. 一项Meta分析也表明使用噻唑烷二酮类降糖药的糖尿病患者罹患结直肠癌的风险有所降低^[87,88]. 然而仍有其他临床研究未能得出上述结论, 这些研究表明噻唑烷二酮治疗与糖尿病患者结直肠癌发病风险降低并不具备相关性^[89]. 因此, 关于噻唑烷二酮治疗与结直肠癌的相关性还需更多高质量的临床研究来进一步确定.

3.4 磺脲类及 α -葡萄糖苷酶抑制剂类降糖药 磺脲类降糖药属于促胰岛素分泌剂, 作用于胰岛 β 细胞膜上的三磷酸腺苷敏感的钾离子通道, 刺激 β 细胞分泌胰岛素. 目前关于磺脲类降糖药与结直肠癌发病率的研究有限, 并且研究结论尚不一致. 一项病例对照研究发现使用磺脲类降糖药后可以显著增加65岁以上糖尿病患者的结直肠癌发病风险, 但是对于65岁以下的糖尿病患者没有影响. 同时该研究还发现磺脲类中格列齐特会降低肠癌风险, 而如格列美脲等其他磺脲类降糖药均会增加肠癌发病风险^[90]. 除此以外, 一项Meta分析同样表明磺脲类降糖药物可能会增加糖尿病患者结直肠癌发病率^[91], 而另一项Meta分析则得出磺脲类药物与肠癌发生并无统计学关联^[92]. α -葡萄糖苷酶抑制剂是另外一种重要的降糖药, 主要通过抑制小肠对碳水化合物吸收, 降低餐后高血糖, 代表药物为阿卡波糖. 一项纳入1343484名糖尿病患者的队列研究发现服用阿卡波糖能够降低糖尿病患者肠癌发病率, 服用阿卡波糖对糖尿病患者起到保护作用^[93]. 有关磺脲类及 α -葡萄糖苷酶抑制剂类降糖药与结直肠癌发病风险的研究数量有限且结论存在分歧, 仍待更多相关研究.

4 讨论

糖尿病和结直肠癌存在共同的发病危险因素, 糖尿病与结直肠癌的发生发展密切相关. 高胰岛素血症和高血糖无疑是糖尿病患者罹患结直肠癌的最重要的病理生理学基础. 由于2型糖尿病患者存在胰岛素抵抗, 胰岛素的代偿性分泌增多可间接升高IGF水平及生物活性, 因此高胰岛素血症通过胰岛素样生长因子轴的促癌作用增加糖尿病患者罹患肠癌风险.

胰岛素、IGF-1、IGF-1受体、IGFBP是胰岛素样生长因子轴中最主要的成分.IGF-1作为公认的有丝分裂促

进因子, 通过与IGF-1受体结合后发挥刺激细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进细胞周期的作用, 并且可以诱导VEGF表达以促进肿瘤转移. 已有流行病学研究表明肢端肥大症患者体内IGF-1水平较正常人明显升高, 其罹患结直肠癌的风险也显著升高. 此外, 动物实验同样证明IGF-1具有促进肿瘤生长的作用. 而IGFBP3作为IGF-1最主要的结合蛋白, 能够通过循环中的IGF-1结合来降低其生物活性. 研究表明循环中IGFBP3水平越低、IGF-1水平越高, 罹患结直肠癌的风险也随之升高^[94,95]. 因此, 除却临床中常用的结直肠癌肿瘤标志物, 糖尿病患者血清中IGF-1水平和IGF-1与IGFBP3比值有望成为早期筛查结直肠癌、监测肠癌病情以及判断预后的重要指标.

在胰岛素样生长因子轴中, IGF-1受体与胰岛素、IGF-1等配体结合后发生磷酸化并且激活下游PI3K/mTOR、MAPK等与细胞增殖密切相关的信号通路, 进而有助于肿瘤发生和进展. 同时研究发现在结直肠癌组织中IGF-1受体表达明显高于正常组织, 并且IGF-1受体表达升高与更晚的肠癌分期及患者预后不良呈正相关^[96]. 因此, IGF-1受体可能是潜在的抗癌治疗靶点. IGF-1受体结构可分为胞外负责与配体结合的两条 α 链、两条跨膜的 β 链以及胞内可发生磷酸化的酪氨酸激酶, 故目前IGF-1受体靶向药分为抗IGF-1受体单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂和IGF配体抗体. 其中抗IGF-1受体抗体能够阻断IGF-1受体与其配体结合并且诱导IGF-1受体发生内化及降解, 而酪氨酸激酶抑制剂则是通过与IGF-1受体酪氨酸激酶结构域竞争性结合来抑制其发生磷酸化. MK-0646是一种抗IGF-1受体单克隆抗体, 其可以与IGF-1受体特异性结合而不会对胰岛素受体产生影响. 研究发现MK-0646可以诱导肠癌细胞凋亡, 抑制肠癌细胞在小鼠体内成瘤能力. 与对照组相比, 服用MK-0646后的小鼠皮下肿瘤的体积和质量均明显下降. 该研究同样表明小分子酪氨酸激酶抑制剂OSI-906不仅可以诱导肠癌细胞凋亡的同时还可以抑制肿瘤细胞增殖, 进而抑制小鼠皮下长癌组织的生长^[97]. 另有研究表明抗IGF-1受体单抗CP751, 871同样具有抗癌活性. CP751, 871单药治疗可以抑制Colo-205肠癌细胞系在小鼠体内的成瘤能力, 并且当CP751, 871与化疗药物5-氟尿嘧啶联合应用时亦可增强其抑制肠癌细胞生长的作用^[98]. 此外, 另一种胰岛素/IGF-1受体酪氨酸激酶抑制剂PQIP经动物实验证实也能够增强奥沙利铂、伊立替康以及5-氟尿嘧啶对HT-29、LS513、HCT116等肠癌细胞系的抑制作用^[99].

与上述几项临床前研究相比, IGF-1受体靶向药的临床研究的结果却不如意. 一项针对难治性转移性

结直肠癌患者的二期临床实验结果表明静脉注射抗IGF-1受体单抗CP-751, 871后患者并未得到生存获益, 参加实验的168名患者均未出现完全或者部分缓解^[100]. 另一项针对晚期结直肠癌患者的二期临床实验同样表明抗IGF-1受体单抗SCH717454并不能改善患者预后^[101]. 此外, 临床试验发现抗IGF-1受体单抗MK-0646^[102]及IMC-A12^[103]与表皮生长因子受体拮抗剂西妥昔单抗(Cetuximab)联合治疗并不会增强西妥昔单抗的抗癌活性, 对晚期肠癌患者预后亦无积极影响. 对于一线化疗方案失败的晚期肠癌患者应用抗IGF-1受体单抗AMG 479(ganitumab)联合四氢叶酸、伊立替康和5-氟尿嘧啶后也不会延长患者中位无进展生存期^[104]. 以上几项关于IGF-1受体靶向药的临床实验结果表明抗IGF-1受体单抗对于未加选择的结直肠癌患者并不会带来额外的生存收益, 同时IGF-1受体靶向药还可能会导致患者血糖升高, 这对于罹患结直肠癌的糖尿病患者的血糖管理也会造成不良影响^[105]. 尽管大多数涉及IGF-1受体靶向药的临床实验以失败告终, 但在这些临床研究中仍有少数患者在抗IGF-1受体单抗治疗获益, 目前如何对临床中这部分患者进行识别和区分仍是抗IGF-1受体单抗由临床前实验走向临床应用中亟待解决的问题.

除高胰岛素血症以外, 高血糖同样是增加糖尿病患者结直肠癌发病风险的重要因素. 日常血糖管理对于2型糖尿病患者十分重要, 处于早期2型糖尿病的患者可通过改变生活方式来使血糖得到控制, 然而随着疾病发展大部分患者需要在此基础上使用口服降糖药使血糖达到理想控制, 但是到疾病后期胰岛β细胞分泌胰岛素的功能逐渐降低时, 患者便需要外用胰岛素来控制血糖甚至维持生命. 如前所述, 多项研究发现胰岛素增敏剂二甲双胍在改善胰岛素抵抗控制血糖的同时具有多种抗癌作用, 口服二甲双胍可以降低糖尿病患者结直肠癌的发病风险, 并且能够对合并糖尿病的结直肠癌患者预后产生积极影响, 使患者获得生存收益. 因此, 二甲双胍可以考虑作为具有肠癌高危因素的糖尿病患者的一线降糖药. 噻唑烷二酮类药物也属于另一种胰岛素增敏剂, 目前关于噻唑烷二酮类降糖药对糖尿病患者结直肠癌发病风险的影响尚无统一结论. 部分临床研究结果表明噻唑烷二酮类降糖药(如罗格列酮)可以降低肠癌发病风险, 然而仍有部分临床试验并未发现噻唑烷二酮类降糖药的这种保护作用. 此外, 多项研究表明促胰岛素分泌剂磺脲类药物可能会增加肠癌发病风险, 而α-葡萄糖苷酶抑制剂则被认为有助于降低肠癌发病风险. 目前关于磺脲类降糖药和α-葡萄糖苷酶抑制剂对糖尿病患者罹患肠癌风险影响的临床研究较为有限, 尚待进一步探究. 除了上述口服降糖药, 对于晚期糖尿病患者外用胰

岛素是不可避免的治疗选择. 胰岛素本身作为生长因子, 具有促进细胞有丝分裂、抑制细胞凋亡的促癌作用, 动物实验和流行病学研究均证实高水平的胰岛素能够增加结直肠癌发病率, 促进肿瘤组织生长. 使用胰岛素控制血糖的糖尿病患者大多处于疾病后期, 由于长期高血糖造成机体免疫功能降低、诱发慢性炎症和氧化应激以及肠道自主神经损伤导致肠内容物中的致癌物质与肠黏膜接触时间延长, 这些患者本身罹患结直肠癌等恶性肿瘤的风险增大, 而外源性应用胰岛素治疗又加重了体内高胰岛素血症, 从而进一步促进结直肠癌的发生发展. 目前有研究发现长效胰岛素类似物甘精胰岛素和地特胰岛素的使用并不会引起糖尿病患者罹患结直肠癌的风险增加^[106, 107], 但是同时也有研究指出甘精胰岛素和地特胰岛素与人胰岛素对糖尿病患者发生肠癌风险的影响并无差别^[108]. 鉴于胰岛素治疗可以增加糖尿病患者患癌风险, 长效胰岛素类似物是否可以成为保护糖尿病患者的替代治疗选择尚需更多临床试验加以验证. 因此, 对于具有结直肠癌高危因素以及已经合并结直肠癌的糖尿病患者如何进行合理规范的血糖管理和降糖治疗仍是值得关注和研究的问题.

5 结论

综上所述, 糖尿病和结直肠癌存在密切相关性, 糖尿病可视为结直肠癌发生的独立危险因素. 糖尿病患者罹患结直肠癌风险增高的病理生理学机制可能与高血糖、高胰岛素血症及胰岛素样生长因子轴、慢性炎症与氧化应激、胃肠动力障碍以及免疫功能损害有关. 除此之外, 糖尿病还可能会促进结直肠癌转移, 对结直肠癌患者预后造成消极影响, 糖尿病损害结直肠癌患者预后的具体机制尚需进一步深入研究. 糖尿病患者作为结直肠癌的高危人群, 临床上亟待避免增加结直肠癌发病风险的降糖治疗规范, 并且建议对糖尿病患者进行肠镜检查、肿瘤标志物监测等早期筛查, 从而做到糖尿病人群结直肠癌的早诊早治.

6 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 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版). *中华内分泌代谢杂志* 2021; 37: 311-398 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142]
- 4 Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, Chen Y, Yang L, Bian Z, Bragg F, Millwood IY, Shen L, Zhou S, Liu J, Chen J, Li L, Holmes MV, Chen Z. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal

- cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72: 919-925 [PMID: 29970599 DOI: 10.1136/jech-2018-210651]
- 5 Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972-980 [PMID: 12096082 DOI: 10.1093/jnci/94.13.972]
 - 6 Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863-876 [PMID: 21938478 DOI: 10.1007/s10654-011-9617-y]
 - 7 Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, Ma W, Hu Y, Ogino S, Hu FB, Wen D, Chan AT, Giovannucci EL, Zhang X. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer* 2018; 119: 1436-1442 [PMID: 30401889 DOI: 10.1038/s41416-018-0314-4]
 - 8 Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1304-1319 [PMID: 24105007 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a479f9]
 - 9 Zanders MM, Vissers PA, Haak HR, van de Poll-Franse LV. Colorectal cancer, diabetes and survival: epidemiological insights. *Diabetes Metab* 2014; 40: 120-127 [PMID: 24507584 DOI: 10.1016/j.diabet.2013.12.007]
 - 10 Jeon JY, Jeong DH, Park MG, Lee JW, Chu SH, Park JH, Lee MK, Sato K, Ligibel JA, Meyerhardt JA, Kim NK. Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e55196 [PMID: 23405123 DOI: 10.1371/journal.pone.0055196]
 - 11 Huang YC, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, Chang SC, Lan YT, Wang HS, Liu CY, Yang YW, Teng HW. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 211-220 [PMID: 20387072 DOI: 10.1007/s00432-010-0879-7]
 - 12 Ottaiano A, Nappi A, Tafuto S, Nasti G, De Divitiis C, Romano C, Cassata A, Casaretti R, Silvestro L, Avallone A, Capuzzo M, Capozzi M, Maiolino P, Quagliarriello V, Scala S, Iaffaioli VR. Diabetes and Body Mass Index Are Associated with Neuropathy and Prognosis in Colon Cancer Patients Treated with Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Chemotherapy. *Oncology* 2016; 90: 36-42 [PMID: 26731722 DOI: 10.1159/000442527]
 - 13 林鑫, 郑艳, 崔同建. 结直肠癌合并2型糖尿病与淋巴结转移及肝转移的关系. *中国癌症防治杂志* 2016; 8: 18-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2016.01.05]
 - 14 滕家安, 秦俭, 梁远, 王仁生, 汤春园. 2型糖尿病与结直肠癌关系的临床研究. *中国肿瘤临床* 2010; 37: 152-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2010.03.009]
 - 15 Sun J, Jin T. Both Wnt and mTOR signaling pathways are involved in insulin-stimulated proto-oncogene expression in intestinal cells. *Cell Signal* 2008; 20: 219-229 [PMID: 17993259 DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.10.010]
 - 16 Coca C, Martin G, Rivera E, Davio C, Cricco G, Lemos B, Fitzsimons C, Gutierrez A, Levin E, Levin R, Croci M, Bergoc RM. An experimental model of diabetes and cancer in rats. *Eur J Cancer* 1998; 34: 889-894 [PMID: 9797703 DOI: 10.1016/s0959-8049(97)10077-6]
 - 17 Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, Zhang T, Jia C, Lu Z, Chen J. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; 345: 132-139 [PMID: 24334138 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.006]
 - 18 Rojas A, Morales MA. Advanced glycation and endothelial functions: a link towards vascular complications in diabetes. *Life Sci* 2004; 76: 715-730 [PMID: 15581904 DOI: 10.1016/j.lfs.2004.09.011]
 - 19 Rojas A, González J, Morales E, Pérez-Castro R, Romero J, Figueroa H. Diabetes and cancer: Looking at the multiligand/RAGE axis. *World J Diabetes* 2011; 2: 108-113 [PMID: 21860695 DOI: 10.4239/wjcd.v2.i7.108]
 - 20 Reid SE, Kay EJ, Neilson LJ, Henze AT, Serneels J, McGhee EJ, Dhayade S, Nixon C, Mackey JB, Santi A, Swaminathan K, Athineos D, Papalazarou V, Patella F, Román-Fernández Á, ElMaghloob Y, Hernandez-Fernaud JR, Adams RH, Ismail S, Bryant DM, Salmeron-Sanchez M, Machesky LM, Carlin LM, Blyth K, Mazzone M, Zanivan S. Tumor matrix stiffness promotes metastatic cancer cell interaction with the endothelium. *EMBO J* 2017; 36: 2373-2389 [PMID: 28694244 DOI: 10.15252/emboj.201694912]
 - 21 Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, Zänker KS. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer* 2011; 104: 345-352 [PMID: 21179032 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606050]
 - 22 Dawson SL. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer* 2004; 100: 149-155 [PMID: 14692035 DOI: 10.1002/cncr.20013]
 - 23 Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; 107: 28-36 [PMID: 16721800 DOI: 10.1002/cncr.21950]
 - 24 Tran TT, Naigamwalla D, Oprescu AI, Lam L, McKeown-Eyssen G, Bruce WR, Giacca A. Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. *Endocrinology* 2006; 147: 1830-1837 [PMID: 16410309 DOI: 10.1210/en.2005-1012]
 - 25 李瑞湘, 洪涛. 细胞自噬与2型糖尿病患者并发肿瘤的关系. *广东医学* 2016; 37: 462-464
 - 26 Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115: 86-96 [PMID: 19485704 DOI: 10.1080/13813450902878054]
 - 27 Jenkins PJ, Besser GM, Fairclough PD. Colorectal neoplasia in acromegaly. *Gut* 1999; 44: 585-587 [PMID: 10205184 DOI: 10.1136/gut.44.5.585]
 - 28 Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000; 183: 1-9 [PMID: 10699960 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-J]
 - 29 Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1472-1489 [PMID: 10995803 DOI: 10.1093/jnci/92.18.1472]
 - 30 Akagi Y, Liu W, Zebrowski B, Xie K, Ellis LM. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Res* 1998; 58: 4008-4014 [PMID: 9731515]
 - 31 Freier S, Weiss O, Eran M, Flyvbjerg A, Dahan R, Nephesh I, Safra T, Shiloni E, Raz I. Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. *Gut* 1999; 44: 704-708 [PMID: 10205209 DOI: 10.1136/gut.44.5.704]
 - 32 Lahm H, Amstad P, Wyniger J, Yilmaz A, Fischer JR, Schreyer M, Givel JC. Blockade of the insulin-like growth factor-I receptor inhibits growth of human colorectal cancer cells: evidence of a functional IGF-II-mediated autocrine loop. *Int J Cancer* 1994; 58: 452-459 [PMID: 8050827 DOI: 10.1002/ijc.2910580325]
 - 33 Marks AG, Carroll JM, Purnell JQ, Roberts CT Jr. Plasma distribution and signaling activities of IGF-II precursors. *Endocrinology* 2011; 152: 922-930 [PMID: 21285309 DOI: 10.1210/en.2010-0784]
 - 34 Belharazem D, Magdeburg J, Berton AK, Beissbarth L, Sauer C, Sticht C, Marx A, Hofheinz R, Post S, Kienle P, Ströbel P. Carcinoma of the colon and rectum with deregulation of insulin-like growth factor 2 signaling: clinical and molecular implications. *J Gastroenterol* 2016; 51: 971-984 [PMID: 26984550 DOI: 10.1007/s00535-016-1181-5]
 - 35 Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: R321-R339 [PMID: 24080445 DOI: 10.1530/ERC-13-0231]
 - 36 Zhong H, Fazanbaker C, Chen C, Breen S, Huang J, Yao X, Ren

- P, Yao Y, Herbst R, Hollingsworth RE. Overproduction of IGF-2 drives a subset of colorectal cancer cells, which specifically respond to an anti-IGF therapeutic antibody and combination therapies. *Oncogene* 2017; 36: 797-806 [PMID: 27399333 DOI: 10.1038/onc.2016.248]
- 37 Sanderson MP, Hofmann MH, Garin-Chesa P, Schweifer N, Wernitznig A, Fischer S, Jeschko A, Meyer R, Moll J, Pecina T, Arnhof H, Weyer-Czemilofsky U, Zahn SK, Adolf GR, Kraut N. The IGF1R/INSR Inhibitor BI 885578 Selectively Inhibits Growth of IGF2-Overexpressing Colorectal Cancer Tumors and Potentiates the Efficacy of Anti-VEGF Therapy. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2223-2233 [PMID: 28729397 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0336]
- 38 Zhang L, Zhou W, Velculescu VE, Kern SE, Hruban RH, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Gene expression profiles in normal and cancer cells. *Science* 1997; 276: 1268-1272 [PMID: 9157888 DOI: 10.1126/science.276.5316.1268]
- 39 Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y. Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 3583-3590 [PMID: 23269623 DOI: 10.1007/s11033-012-2432-z]
- 40 Takano Y, Shiota G, Kawasaki H. Analysis of genomic imprinting of insulin-like growth factor 2 in colorectal cancer. *Oncology* 2000; 59: 210-216 [PMID: 11053988 DOI: 10.1159/000012163]
- 41 Chao W, D'Amore PA. IGF2: epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 111-120 [PMID: 18308616 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.005]
- 42 Tian F, Tang Z, Song G, Pan Y, He B, Bao Q, Wang S. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypomethylation of the H19 differentially methylated region in the tumor tissue of colorectal cancer patients. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1536-1540 [PMID: 22427002 DOI: 10.3892/mmr.2012.833]
- 43 Puccini A, Berger MD, Naseem M, Tokunaga R, Battaglin F, Cao S, Hanna DL, McSkane M, Soni S, Zhang W, Lenz HJ. Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868: 439-448 [PMID: 28939182 DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.09.003]
- 44 Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, Hutcheon DF, Kafonek DR, Brandenburg S, Wu Y, He X, Powe NR, Feinberg AP. Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 2003; 299: 1753-1755 [PMID: 12637750 DOI: 10.1126/science.1080902]
- 45 Cucak H, Grunnet LG, Rosendahl A. Accumulation of M1-like macrophages in type 2 diabetic islets is followed by a systemic shift in macrophage polarization. *J Leukoc Biol* 2014; 95: 149-160 [PMID: 24009176 DOI: 10.1189/jlb.0213075]
- 46 Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 1175-1183 [PMID: 17476347 DOI: 10.1172/JCI31537]
- 47 van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2569-2578 [PMID: 19755644 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372]
- 48 Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003; 92: 18f-26f [PMID: 12957323 DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00612-x]
- 49 Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3831-3852 [PMID: 22632748 DOI: 10.2174/138161212802083707]
- 50 Lewis AM, Varghese S, Xu H, Alexander HR. Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment. *J Transl Med* 2006; 4: 48 [PMID: 17096856 DOI: 10.1186/1479-5876-4-48]
- 51 Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5: 461-478 [PMID: 23277002 DOI: 10.2741/e628]
- 52 Roca-Rodríguez MDM, López-Tinoco C, Fernández-Deudero Á, Murri M, García-Palacios MV, García-Valero MDA, Tinahones FJ, Aguilar-Diosdado M. Unfavorable cytokine and adhesion molecule profiles during and after pregnancy, in women with gestational diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64: 18-25 [PMID: 28440766 DOI: 10.1016/j.endinu.2016.10.003]
- 53 Li C, Quan J, Wei R, Zhao Z, Guan X, Liu Z, Zou S, Wang X, Jiang Z. Leptin Overexpression as a Poor Prognostic Factor for Colorectal Cancer. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 7532514 [PMID: 32596369 DOI: 10.1155/2020/7532514.]
- 54 Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1926-1932 [PMID: 23355630 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0930]
- 55 Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 2011; 3: 637-682 [PMID: 22254115 DOI: 10.3390/nu3060637]
- 56 Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabarian H, Adeyemi A, Bataller R, Lefkowitz JH, Bower M, Friedman R, Sartor RB, Rabadan R, Schwabe RF. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; 21: 504-516 [PMID: 22516259 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007]
- 57 Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, Nguyen H, Payne CM, Zaitlin B, Bernstein H. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol* 2011; 85: 863-871 [PMID: 21267546 DOI: 10.1007/s00204-011-0648-7]
- 58 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65 [PMID: 15652226 DOI: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001]
- 59 Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 111-128 [PMID: 29018272 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119]
- 60 Smith CJ, McKay GA, Fisher M. Diabetes, colorectal cancer and cyclooxygenase 2 inhibition. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 810-815 [PMID: 18373616 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01726.x]
- 61 Hofmann AF, Cravetto C, Molino G, Belforte G, Bona B. Simulation of the metabolism and enterohepatic circulation of endogenous deoxycholic acid in humans using a physiologic pharmacokinetic model for bile acid metabolism. *Gastroenterology* 1987; 93: 693-709 [PMID: 3623017 DOI: 10.1016/0016-5085(87)90430-6]
- 62 Lee HY, Crawley S, Hokari R, Kwon S, Kim YS. Bile acid regulates MUC2 transcription in colon cancer cells via positive EGFR/PKC/Ras/ERK/CREB, PI3K/Akt/IkappaB/NF-kappaB and p38/MSK1/CREB pathways and negative JNK/c-Jun/AP-1 pathway. *Int J Oncol* 2010; 36: 941-953 [PMID: 20198339 DOI: 10.3892/ijo_00000573]
- 63 Washo-Stultz D, Crowley-Weber CL, Dvorakova K, Bernstein C, Bernstein H, Kunke K, Waltmire CN, Garewal H, Payne CM. Role of mitochondrial complexes I and II, reactive oxygen species and arachidonic acid metabolism in deoxycholate-induced apoptosis. *Cancer Lett* 2002; 177: 129-144 [PMID: 11825660 DOI: 10.1016/s0304-3835(01)00786-8]
- 64 Pai R, Tarnawski AS, Tran T. Deoxycholic acid activates beta-catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 2156-2163 [PMID: 15004225 DOI: 10.1091/mbc.e03-12-0894]
- 65 Barrasa JI, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol In Vitro* 2013; 27: 964-977 [PMID: 23274766 DOI: 10.1016/j.tiv.2012.12.020]
- 66 Dworacki G, Urazayev O, Bekmukhambetov Y, Iskakova S, Frycz BA, Jagodziński PP, Dworacka M. Thymic emigration patterns in patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Immunology* 2015; 146: 456-469 [PMID: 26271466 DOI: 10.1111/imm.12522]
- 67 Piątkiewicz P, Milek T, Bernat-Karpińska M, Ohams M, Czech A, Ciostek P. The dysfunction of NK cells in patients with type 2

- diabetes and colon cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013; 61: 245-253 [PMID: 23456207 DOI: 10.1007/s00005-013-0222-5]
- 68 Kamarudin MNA, Sarker MMR, Zhou JR, Parhar I. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 491 [PMID: 31831021 DOI: 10.1186/s13046-019-1495-2]
- 69 Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, Kip KE. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 2323-2328 [PMID: 21949223 DOI: 10.2337/dc11-0512]
- 70 Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800000 individuals. *BMC Cancer* 2011; 11: 20 [PMID: 21241523 DOI: 10.1186/1471-2407-11-20]
- 71 刘霞, 向开敏. 二甲双胍联合Folfox6治疗结直肠癌合并2型糖尿病的临床疗效分析. *肿瘤药理学* 2013; 3: 361-364 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.089]
- 72 Lee JH, Kim TI, Jeon SM, Hong SP, Cheon JH, Kim WH. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2012; 131: 752-759 [PMID: 21913184 DOI: 10.1002/ijc.26421]
- 73 Baglia ML, Cui Y, Zheng T, Yang G, Li H, You M, Xu L, Murff H, Gao YT, Zheng W, Xiang YB, Shu XO. Diabetes Medication Use in Association with Survival among Patients of Breast, Colorectal, Lung, or Gastric Cancer. *Cancer Res Treat* 2019; 51: 538-546 [PMID: 29986576 DOI: 10.4143/crt.2017.591]
- 74 Tran TT, Medline A, Bruce WR. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 1013-1015 [PMID: 8959325]
- 75 Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM, Stampfer MJ. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 546-553 [PMID: 15069117 DOI: 10.1093/jnci/djh082]
- 76 Wei EK, Ma J, Pollak MN, Rifai N, Fuchs CS, Hankinson SE, Giovannucci E. A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 850-855 [PMID: 15824155 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0661]
- 77 Wong P, Weiner MG, Hwang WT, Yang YX. Insulin therapy and colorectal adenomas in patients with diabetes mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1833-1840 [PMID: 22879206 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0771]
- 78 Bu WJ, Song L, Zhao DY, Guo B, Liu J. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 301-309 [PMID: 25099257 DOI: 10.1111/bcp.12350]
- 79 Wang L, Cai S, Teng Z, Zhao X, Chen X, Bai X. Insulin therapy contributes to the increased risk of colorectal cancer in diabetes patients: a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2013; 8: 180 [PMID: 24175949 DOI: 10.1186/1746-1596-8-180]
- 80 Yin S, Bai H, Jing D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients: a systemic review and meta-analysis. *Diagn Pathol* 2014; 9: 91 [PMID: 24885616 DOI: 10.1186/1746-1596-9-91]
- 81 Chen CH, Lin CL, Hsu CY, Kao CH. Insulin enhances and metformin reduces risk of colorectal carcinoma in type-2 diabetes. *QJM* 2020; 113: 194-200 [PMID: 31593243 DOI: 10.1093/qjmed/hcz253]
- 82 Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1044-1050 [PMID: 15480982 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.011]
- 83 方阳, 周宏, 夏建福, 李日增, 杨大庆, 李霄阳, 黄河. 胰岛素对2型糖尿病并发结直肠癌肿瘤预后的影响. *中国现代医生* 2012; 50: 68-70
- 84 Chen SW, Tsan YT, Chen JD, Hsieh HI, Lee CH, Lin HH, Wang JD, Chen PC; Health Data Analysis in Taiwan Research Group. Use of thiazolidinediones and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes: a nationwide, population-based, case-control study. *Diabetes Care* 2013; 36: 369-375 [PMID: 23043163 DOI: 10.2337/dc11-2197]
- 85 Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Chan KA. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2012; 55: 1462-1472 [PMID: 22135104 DOI: 10.1002/hep.25509]
- 86 Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, Ehrlich SF, Habel LA. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-929 [PMID: 21447664 DOI: 10.2337/dc10-1067]
- 87 Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012; 38: 475-484 [PMID: 23041441 DOI: 10.1016/j.diabet.2012.06.003]
- 88 Liu Y, Jin PP, Sun XC, Hu TT. Thiazolidinediones and risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2018; 24: 75-81 [PMID: 29637913 DOI: 10.4103/sjg.SJG_295_17]
- 89 Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada MV, Kim L, Kim PJ, Owens RJ, Lang NP. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1476-1481 [PMID: 17442990 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.2777]
- 90 Shin CM, Kim N, Han K, Kim B, Jung JH, Oh TJ, Lee DH. Anti-diabetic medications and the risk for colorectal cancer: A population-based nested case-control study. *Cancer Epidemiol* 2020; 64: 101658 [PMID: 31887708 DOI: 10.1016/j.canep.2019.101658]
- 91 Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH, Limburg PJ. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 2258-2268 [PMID: 24042261 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0429]
- 92 Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, La Vecchia C, Mancia G, Corrao G. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012; 17: 813-822 [PMID: 22643536 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0462]
- 93 Tseng YH, Tsan YT, Chan WC, Sheu WH, Chen PC. Use of an α -Glucosidase Inhibitor and the Risk of Colorectal Cancer in Patients With Diabetes: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2015; 38: 2068-2074 [PMID: 26307605 DOI: 10.2337/dc15-0563]
- 94 Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Pollak MN. Serum insulin-like growth factor I and subsequent risk of colorectal cancer among Japanese-American men. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 424-431 [PMID: 12936897 DOI: 10.1093/aje/kwg176]
- 95 Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita BH, Vrieling A, Allen NE, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Borgquist S, Dumeaux V, Torhild Gram I, Lund E, Trichopoulou A, Makrygiannis G, Benetou V, Molina E, Donate Suárez I, Barricarte Gurrea A, Gonzalez CA, Tormo MJ, Altzibar JM, Olsen A, Tjønneland A, Grønbaek H, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Riboli E, Kaaks R. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2010; 126: 1702-1715 [PMID: 19810099 DOI: 10.1002/ijc.24927]
- 96 Weber MM, Fottner C, Liu SB, Jung MC, Engelhardt D, Baretton GB. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor

- in human colon carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 2086-2095 [PMID: 12412161 DOI: 10.1002/cncr.10945]
- 97 Leiphakpam PD, Agarwal E, Mathiesen M, Haferbier KL, Brattain MG, Chowdhury S. In vivo analysis of insulin-like growth factor type 1 receptor humanized monoclonal antibody MK-0646 and small molecule kinase inhibitor OSI-906 in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 87-94 [PMID: 24173770 DOI: 10.3892/or.2013.2819]
- 98 Cohen BD, Baker DA, Soderstrom C, Tkalcevic G, Rossi AM, Miller PE, Tengowski MW, Wang F, Gualberto A, Beebe JS, Moyer JD. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751, 871. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2063-2073 [PMID: 15756033 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1070]
- 99 Flanigan SA, Pitts TM, Eckhardt SG, Tentler JJ, Tan AC, Thorburn A, Leong S. The insulin-like growth factor I receptor/insulin receptor tyrosine kinase inhibitor PQIP exhibits enhanced antitumor effects in combination with chemotherapy against colorectal cancer models. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5436-5446 [PMID: 20943761 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2054]
- 100 Becerra CR, Salazar R, Garcia-Carbonero R, Thomas AL, Vázquez-Mazón FJ, Cassidy J, Maughan T, Castillo MG, Iveson T, Yin D, Green S, Bergsland EK. Figitumumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer previously treated with standard therapies: a nonrandomized, open-label, phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 695-702 [PMID: 24488322 DOI: 10.1007/s00280-014-2391-2]
- 101 Lin EH, Lenz HJ, Saleh MN, Mackenzie MJ, Knost JA, Pathiraja K, Langdon RB, Yao SL, Lu BD. A randomized, phase II study of the anti-insulin-like growth factor receptor type 1 (IGF-1R) monoclonal antibody robatumumab (SCH 717454) in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Med* 2014; 3: 988-997 [PMID: 24905030 DOI: 10.1002/cam4.263]
- 102 Scalfani F, Kim TY, Cunningham D, Kim TW, Tabernero J, Schmol HJ, Roh JK, Kim SY, Park YS, Guren TK, Hawkes E, Clarke SJ, Ferry D, Frödin JE, Ayers M, Nebozhyn M, Peckitt C, Loboda A, Mauro DJ, Watkins DJ. A Randomized Phase II/III Study of Dalotuzumab in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Chemorefractory, KRAS Wild-Type, Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv258 [PMID: 26405092 DOI: 10.1093/jnci/djv258]
- 103 Reidy DL, Vakiani E, Fakih MG, Saif MW, Hecht JR, Goodman-Davis N, Hollywood E, Shia J, Schwartz J, Chandrawansa K, Dontabhaktuni A, Youssoufian H, Solit DB, Saltz LB. Randomized, phase II study of the insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor IMC-A12, with or without cetuximab, in patients with cetuximab- or panitumumab-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4240-4246 [PMID: 20713879 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.4154]
- 104 Cohn AL, Tabernero J, Maurel J, Nowara E, Sastre J, Chuah BYS, Kopp MV, Sakaeva DD, Mitchell EP, Dubey S, Suzuki S, Hei YJ, Galimi F, McCaffery I, Pan Y, Loberg R, Cottrell S, Choo SP. A randomized, placebo-controlled phase 2 study of ganitumab or conatumumab in combination with FOLFIRI for second-line treatment of mutant KRAS metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1777-1785 [PMID: 23510984 DOI: 10.1093/annonc/mdt057]
- 105 King H, Aleksic T, Haluska P, Macaulay VM. Can we unlock the potential of IGF-1R inhibition in cancer therapy? *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 1096-1105 [PMID: 25123819 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.07.004]
- 106 Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care* 2016; 39: 486-494 [PMID: 26740633 DOI: 10.2337/dc15-1816]
- 107 Pradhan R, Yin H, Yu OHY, Azoulay L. The Use of Long-Acting Insulin Analogs and the Risk of Colorectal Cancer Among Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Drug Saf* 2020; 43: 103-110 [PMID: 31838652 DOI: 10.1007/s40264-019-00892-5]
- 108 But A, De Bruin ML, Bazelier MT, Hjellvik V, Andersen M, Auvinen A, Starup-Linde J, Schmidt MK, Furu K, de Vries F, Karlstad Ø, Ekström N, Haukka J. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 1691-1703 [PMID: 28573394 DOI: 10.1007/s00125-017-4312-5]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



柚皮素对酒精性肝病模型大鼠的肝保护作用

喻秀峰, 周增丽, 卢旭东, 龙思琴

喻秀峰, 浙江省中医药大学 浙江省杭州市 323000

喻秀峰, 卢旭东, 丽水市人民医院急诊医学科 浙江省丽水市 323000

周增丽, 丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

龙思琴, 丽水市人民医院肝病感染科 浙江省丽水市 323000

喻秀峰, 主治医师, 研究方向为急诊医学与消化相关的基础与临床方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由喻秀峰与龙思琴设计; 研究过程及文章初稿写作由喻秀峰与周增丽完成; 统计分析由卢旭东、周增丽与喻秀峰完成; 文章修订由龙思琴完成。

通讯作者: 喻秀峰, 本科, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院急诊医学科. yuxiufeng5944@126.com

收稿日期: 2021-08-17

修回日期: 2021-09-28

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-12-08

Hepatoprotective effect of naringenin in rats with alcoholic liver disease

Xiu-Feng Yu, Zeng-Li Zhou, Xu-Dong Lu, Si-Qin Long

Xiu-Feng Yu, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China

Xiu-Feng Yu, Xu-Dong Lu, Department of Emergency Medicine, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Zeng-Li Zhou, Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Si-Qin Long, Department of Infectious Diseases, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiu-Feng Yu, Bachelor, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Lishui People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yuxiufeng5944@126.com

Received: 2021-08-17

Revised: 2021-09-28

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-12-08

Abstract

BACKGROUND

Previous studies have shown that naringenin (Nar) can play a protective role in animal models with acute liver injury, but its role in alcoholic liver disease (ALD) remains unclear.

AIM

To explore the effect of Nar on ALD rats and the possible mechanism involved.

METHODS

Forty Sprague-Dawley rats were randomly divided into a control group, model group, low-dose Nar group, and high-dose Nar group, with 10 rats in each group. A rat model of ALD was generated by alcohol induction. Blood samples and liver tissues were collected at the end of the regimen. The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum were determined with an automatic biochemical analyzer. The morphology of the liver was observed by HE staining. Glutathione peroxidase (GPX) and superoxide dismutase (SOD) activities, malondialdehyde (MDA) content, and reactive oxygen species (ROS) production level in the liver were determined with commercial kits. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in liver tissues were detected by immunohistochemical staining. The expression levels of Nrf-2, HO-1, and p-NF- κ B P65 in liver tissues were detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the model group, the levels of AST and ALT in serum of rats in the low- and high-dose Nar groups were significantly decreased, the activities of SOD and GPx

and the expression levels of Nrf-2 and HO-1 in liver tissue were significantly increased, and MDA content, ROS level, and TNF- α , IL-6, and p-NF- κ B P65 expression levels were significantly decreased, especially in the high-dose group.

CONCLUSION

Nar can alleviate liver injury in ALD rats, and this effect may be related to the reduction of oxidative stress and inflammatory response in liver tissue.

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

Key Words: Naringenin; Alcoholic liver disease; Anti-oxidant; Anti-inflammatory

Citation: Yu XF, Zhou ZL, Lu XD, Long SQ. Hepatoprotective effect of naringenin in rats with alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1334-1340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1334.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1334>

摘要

背景

既往研究显示柚皮素(naringenin, Nar)可在急性肝损伤动物模型中发挥肝保护作用. 而Nar对酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)中的作用尚不清楚.

目的

探讨Nar对ALD模型大鼠的肝损伤的影响及作用机制.

方法

将40只SD大鼠随机分为对照组、模型组、低剂量Nar组和高剂量Nar组, 每组10只. 通过酒精诱导法建立大鼠ALD模型. 给药方案结束后, 收集大鼠血样和肝组织. 用全自动生化分析仪检测血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平; 用HE染色法观察肝脏组织形态学表现; 用试剂盒法检测肝组织中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)活性、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成水平; 用免疫组织化学方法检测肝组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的水平; 用Western blot检测肝组织中Nrf-2、HO-1和p-NF- κ B P65表达水平.

结果

与模型组比较, 不同剂量Nar组大鼠血清中AST和AST水平均明显降低, 肝组织中SOD和GPx活性以及Nrf-2和HO-1表达水平均明显升高, MDA含量、ROS生成

水平、TNF- α 、IL-6和p-NF- κ B P65的表达水平均明显降低, 其中高剂量组效果尤为明显.

结论

Nar能减轻ALD大鼠的肝损伤, 且这一作用可能与其降低肝组织中氧化应激和炎症反应相关.

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

关键词: 柚皮素; 酒精性肝病; 抗氧化; 抗炎

核心提要: 柚皮素可能通过增强肝组织中超氧化物歧化酶和肝组织中谷胱甘肽过氧化物酶的活性以及降低丙二醛、活性氧以及肝组织中肿瘤坏死因子- α 和白介素-6的水平来预防酒精诱发的肝损伤.

文献来源: 喻秀峰, 周增丽, 卢旭东, 龙思琴. 柚皮素对酒精性肝病模型大鼠的肝保护作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(23): 1334-1340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1334.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1334>

0 引言

酗酒已经成为当今世界普遍存在的严重社会问题, 近年来随着经济的发展和人们生活方式的改变, 我国酒精制品的消费规模大幅增加^[1]. 大量研究结果均证实, 肝脏是乙醇代谢和解毒的主要器官, 而长期过量摄入乙醇会引起肝损伤^[1,2]. 现今, 随着我国酗酒人数的不断增加, 酒精已经成为仅次于肝炎病毒的导致慢性肝病的第二大原因^[3]. 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的病程一般包括酒精性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 若无有效的干预措施, ALD甚至会发展成肝癌并最终导致患者死亡^[4].

柚皮素(naringenin, Nar)是一种具有抗炎和抗氧化作用的类黄酮天然化合物^[5]. 目前研究发现, Nar可在如对乙酰氨基酚^[6]、四氯化碳^[7]和高效氯氟氰菊酯^[8]等因素所致急性肝损伤动物模型中发挥肝保护作用. 而, Nar对ALD中是功效以及具体作用机制尚不清楚. 本研究应用ALD大鼠模型探讨Nar对ALD是否发挥肝保护作用以及机制.

1 材料与方法

1.1 材料 试剂与抗体: 柚皮素(Nar; 纯度>98%)购自南京春秋生物工程有限公司; 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛

(malondialdehyde, MDA)以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司; Bio-Rad蛋白测定盒购自美国Bio-Rad公司; 兔源肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)抗体购自美国Abcam公司; 生物素偶联山羊抗兔IgG和辣根过氧化物酶标记的链霉素亲和素复合物购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 兔源核因子(nuclear factor, NF)- κ B P65、兔源p-NF- κ B P65、兔源核因子红细胞2相关因子2 (nuclear factor erythroid derived 2-related factor 2, Nrf-2)和兔源血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)和兔源GAPDH抗体以及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG购自万类生物技术有限公司。

实验动物: 40只清洁级6-7周龄SD雄性大鼠(体重185-200 g)购于浙江维通利华实验动物技术有限公司(生产许可证号: SCXK(浙)2019-0001), 所有大鼠均饲养于维持室温22 °C-25 °C、湿度50%-65%和光照/黑暗12 h/12 h循环的动物房, 大鼠可自由饮水饮食。本研究的动物实验操作符合动物福利伦理要求, 且获得了丽水市人民医院动物伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立与分组处理: 大鼠经适应性饲养3 d后, 将其随机分为4组: 对照组, 模型组(Model组), 低剂量Nar组(Model+Nar-L组)和高剂量Nar组(Model+Nar-H组), 每组10只。结合文献^[9-11]的方法, 除对照组外, 所有大鼠用10%酒精(8 mL/kg/d, 分为早晚各1次)灌胃1 wk, 用15%酒精(8 mL/kg/d, 分为早晚各1次)灌胃1 wk, 用30%酒精(8 mL/kg/d, 分为早晚各1次)灌胃1 wk, 用56%酒精(8 mL/kg/d, 分为早晚各1次)灌胃7 wk, 对照组用等体积蒸馏水灌胃10 wk。其中, 结合文献^[7,8,12,13]的剂量, Model+Nar-L组与Model+Nar-H组在第4-10周分别灌胃给药25 mg/kg/d和100 mg/kg/d Nar。在第10周结束后, 所有大鼠用水合氯醛麻醉后, 收集血液样本和肝组织以进行进一步检测。

1.2.2 血清转氨酶水平检测: 根据试剂盒说明书的步骤, 取大鼠血清通过AU480全自动生化分析仪(Beckman Coulter, 美国)对血清中ALT和AST含量进行检测。

1.2.3 肝组织生化检测: 每只大鼠称取200 mg肝组织, 在1.8 mL预冷的生理盐水中匀浆, 1500×g离心5 min, 收集匀浆液。取匀浆液首先按照Bio-Rad蛋白测定盒方法检测匀浆液中蛋白浓度。然后, 再取匀浆液, 分别按照检测试剂盒说明书步骤, 检测匀浆液中GPx活性、SOD活性、MDA含量和ROS生成水平。最后, 将匀浆液中上述因子的含量按照蛋白浓度进行标准化处理。

1.2.4 组织病理学观察: 用4%的多聚甲醛固定肝组织, 然后按照常规流程进行石蜡包埋。将石蜡组织, 切为5

μ m厚的石蜡切片, 并在脱蜡至水后, 用HE染色, 在光学显微镜下观察肝组织形态学表现。

1.2.5 免疫组织化学染色: 取肝组织石蜡切片(5 μ m厚)依次经脱蜡、水化和3%双氧水封闭内源性过氧化氢酶后, 用山羊血清封闭切片20 min。然后, 将切片在4 °C条件下用TNF- α 和IL-6抗体(1:100稀释)孵育过夜, PBS洗切片3次, 用生物素偶联抗兔二抗(1:100稀释)室温孵育45 min, PBS洗切片3次, 用辣根过氧化物酶标记的链霉素亲和素复合物(1:200稀释)室温孵育30 min。PBS洗切片3次, 用DAB显色并用苏木精复染。显微镜下观察, 并使用Image-Pro plus系统对肝组织中TNF- α 和IL-6的表达进行统计分析。

1.2.6 Western blot: 取各组肝组织, 匀浆并提取蛋白后, 行Western blot检测肝组织中Nrf-2、HO-1和p-NF- κ B P65蛋白表达情况。Nrf-2、HO-1和NF- κ B P65抗体的稀释度为1:3000, p-NF- κ B P65抗体的稀释度为1:1000, 选用GAPDH作为内参, 以过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG为二抗(稀释度为1:1000)。用ECL发光底物显像后, 用Image-Pro plus系统对肝组织中Nrf-2、HO-1和p-NF- κ B P65蛋白的表达进行统计分析。

统计学处理 结果表示为均数 \pm 标准差(mean \pm SD), 多组数据间均数的两两比较采用单因素方差分析事后SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 时, 认为差异具有统计意义。

2 结果

2.1 Nar减轻ALD大鼠的肝损伤 如图1所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中ALT和AST活性显著升高($P < 0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠血清中ALT和AST活性均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 且高剂量组更显著($P < 0.001$)。这些结果说明, Nar能减轻ALD大鼠的肝损伤。

2.2 Nar改善ALD大鼠肝脏的组织形态表现 对照组大鼠的肝小叶结构清晰, 肝细胞排列规则, 无变性坏死及炎细胞浸润。模型组大鼠的肝小叶结构紊乱, 肝细胞体积增大且存在不同程度气球样变和脂肪变, 部分细胞坏死, 部分汇管区可见炎细胞浸润。不同剂量Nar组大鼠肝组织细胞气球样变、脂肪变范围以及变性坏死和炎细胞浸润程度相对模型组有明显改善, 且高剂量组效果更为明显(图2)。

2.3 Nar降低ALD大鼠肝组织的氧化应激水平 图3A和3B结果显示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中的抗氧化酶SOD和GPx活性均明显降低($P < 0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中SOD和GPx活性均明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 且高剂量组更显著($P < 0.001$)。此外, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中

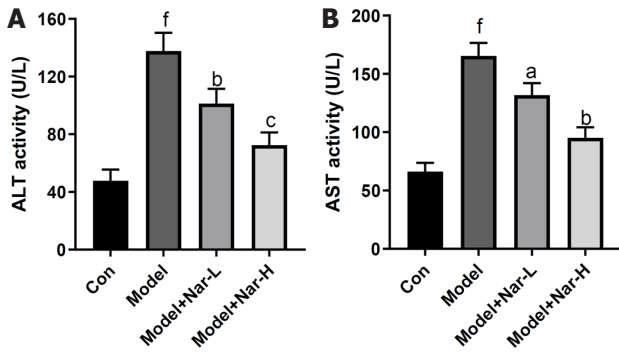


图 1 Nar对ALD大鼠血清中ALT和AST活性的影响. A: 各组大鼠血清ALT活性; B: 各组大鼠血清AST活性. Nar: 柚皮素; ALD: 酒精性肝病; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶. mean ± SD, n = 10, 与对照组相比, ^fP<0.001; 与模型组相比, ^bP<0.05, ^cP<0.01, ^aP<0.001.

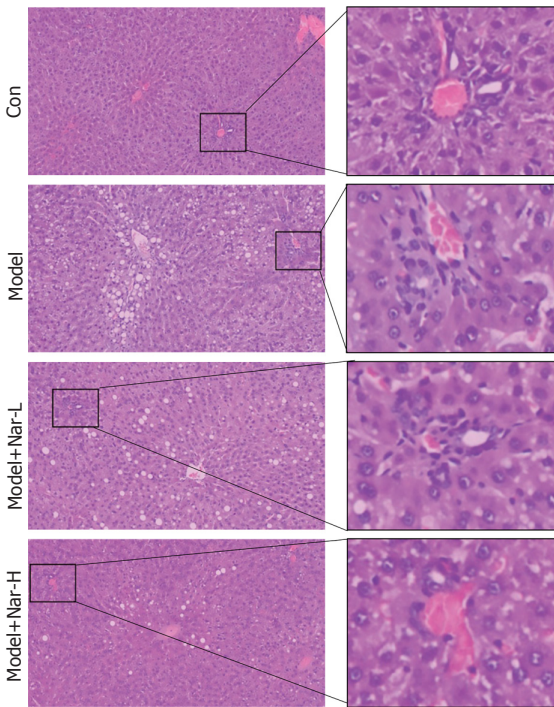


图 2 各组大鼠肝组织的代表性HE染色图(100 ×).

MDA含量明显升高($P<0.001$), 反映ALD大鼠体内脂质过氧化程度升高; 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中MDA含量明显降低($P<0.01$ 或 $P<0.001$), 其中高剂量组效果尤为明显($P<0.001$)(图3C). 对大鼠肝脏中ROS水平的检测显示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中ROS生成水平增加($P<0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中ROS生成水平明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 其中高剂量组效果尤为明显($P<0.01$)(图3D). 以上结果说明, Nar能降低ALD大鼠肝组织的氧化应激水平.

2.4 Nar对ALD大鼠肝组织中TNF- α 和IL-6表达的影响 免疫组织化学结果(图4)显示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中TNF- α 和IL-6水平明显升高($P<0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中TNF- α 和IL-6

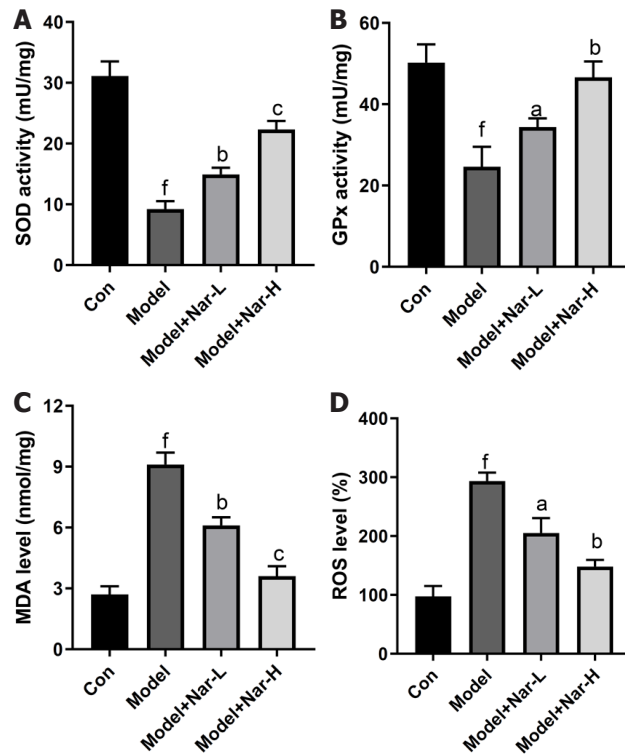


图 3 柚皮素(naringenin, Nar)对酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)大鼠肝脏中抗氧化酶、脂质过氧化以及活性氧生成水平的影响. A-D: 各组大鼠肝脏组织中SOD活性、GPx活性、MDA含量和ROS生成水平的统计结果. Nar: 柚皮素; ALD: 酒精性肝病; SOD: 超氧化物歧化酶; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; MDA: 丙二醛; ROS: 活性氧. mean ± SD, n = 10, 与对照组相比, ^fP<0.001; 与模型组相比, ^bP<0.05, ^cP<0.01, ^aP<0.001.

水平均明显降低($P<0.01$ 或 $P<0.001$), 且高剂量组更显著($P<0.001$). 以上结果说明, Nar能降低ALD大鼠肝组织的炎症反应.

2.5 Nar对ALD大鼠肝组织中Nrf-2/HO-1和NF- κ B信号活性的影响 Western blot结果(图5)显示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织中Nrf-2、HO-1和p-NF- κ B P65蛋白水平均明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.001$); 与模型组相比, 不同剂量Nar组大鼠肝组织中Nrf-2和HO-1蛋白水平均进一步

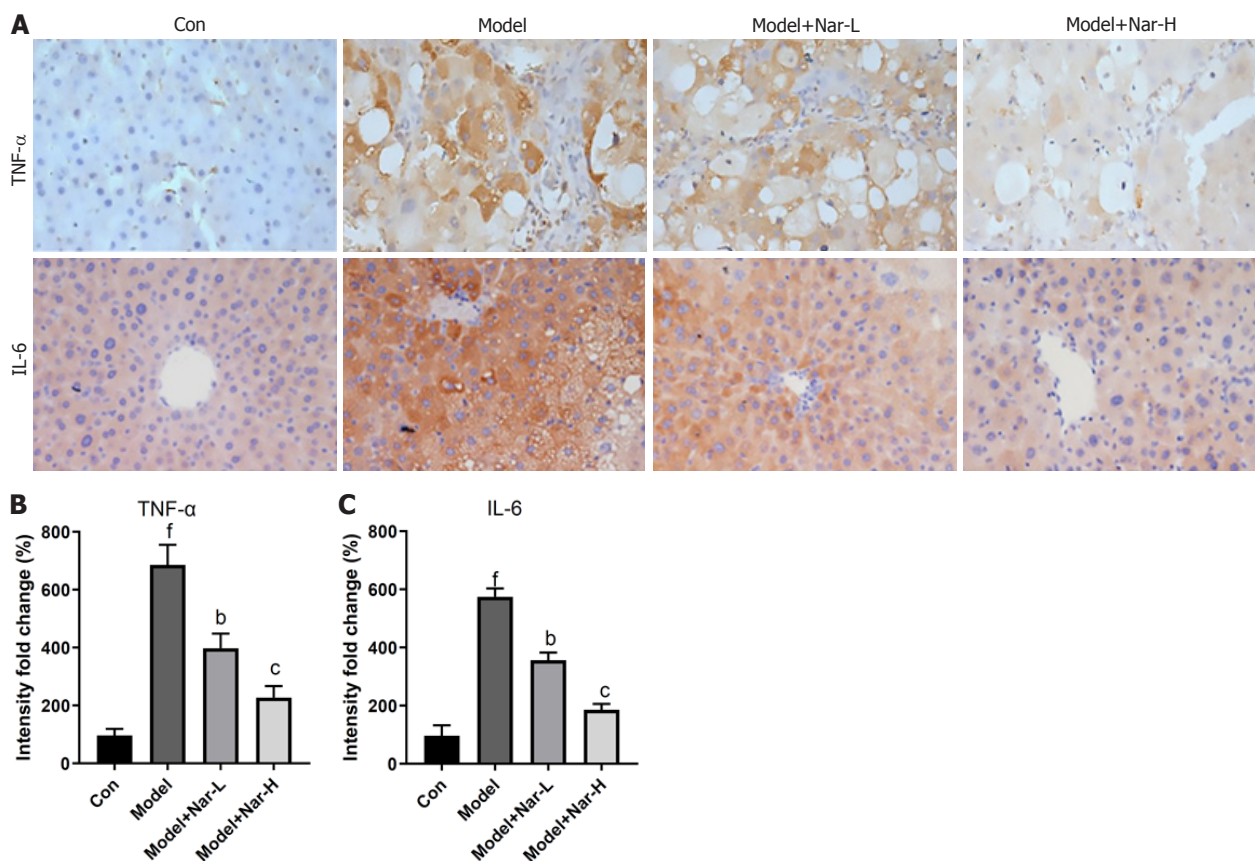


图 4 Nar对ALD大鼠肝组织中TNF- α 和IL-6表达的影响(200 \times)。A: 各组大鼠肝组织代表性的TNF- α 和IL-6免疫组织化学染色图; B和C: 各组大鼠肝组织中TNF- α (B)和IL-6(C)半定量分析的统计结果。Nar, 柚皮素; ALD: 酒精性肝病; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6。mean \pm SD, $n = 10$, 与对照组相比, $^fP < 0.001$; 与模型组相比, $^bP < 0.01$, $^cP < 0.001$ 。

升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 而p-NF- κ B P65蛋白水平则明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 且高剂量组更显著($P < 0.001$)。以上结果说明, Nar能增强ALD大鼠肝组织中Nrf-2/HO-1信号活性和减弱NF- κ B信号活性。

3 讨论

长期酗酒可导致肝损伤、肝纤维化形成, 并最终出现肝硬化甚至肝癌^[4]。由于ALD发生和发展的病理机制复杂, 造成目前大多用于治疗慢性肝损伤的西药对ALD未获得令人满意的治疗效果^[14]。从天然中药材中筛选具有低毒、肝保护、抗炎和抗氧化等生物活性的天然小分子化合物逐渐成为这类肝病治疗的新方向^[15,16]。Nar是一种具有抗炎和抗氧化作用的二氢黄酮类化合物^[5], 其已被发现在各种因素所致急性肝损伤动物模型中发挥肝保护作用^[6-8,13]。而, Nar对ALD中是功效以及具体作用机制尚不清楚。因此, 本研究通过酒精诱导法建立大鼠ALD模型, 并观察Nar对ALD作用及可能机制。

本研究首先通过检测Nar对ALD模型大鼠的肝功能和病理形态学的影响来评估其疗效。AST和ALT作为评估肝脏功能的关键生物学指标, 能够直接反应肝脏损害

的程度^[7]。病理形态学改变能直观体现到肝损伤情况。本研究结果显示, ALD模型大鼠的血清ALT和AST水平显著增加和肝脏组织形态学发生明显改变, 而Nar处理可以降低ALT和AST水平和改善肝脏组织形态学, 说明Nar是潜在的抗ALD的药物。

本研究进一步对Nar减轻酒精导致的肝损伤的机制进行探索。长期的氧化应激和炎症反应是影响肝损伤进展的主要驱动因素^[18,19]。Nrf-2信号是机体氧化/还原调控系统最主要的信号途径。当肝脏外界刺激时, Nrf-2被激活, 进一步增强Nrf-2活性可通过促进下游抗氧化基因如SOD和GPx表达, 对ROS诱导的肝氧化损伤起到关键的防御作用^[20,21]。SOD可通过催化自由基的歧化反应来防止自由基与膜脂和蛋白质间发生继发反应来减少对肝细胞的损伤^[18]; GPx则是一种重要的过氧化物分解代谢酶, 可以清除自由基并保护细胞膜和蛋白质免受自由基损害^[22]。本研究结果表明, Nar不仅能增强ALD大鼠肝组织中Nrf-2表达以及GPx和SOD的活性还能抑制MDA含量和ROS生成水平, 从而保护大鼠肝脏使其免受酒精引起的氧化应激损伤; 这与前人的研究结果(Nar可通过降低氧化应激水平来达到抑制对乙酰氨基酚、高效氯氟

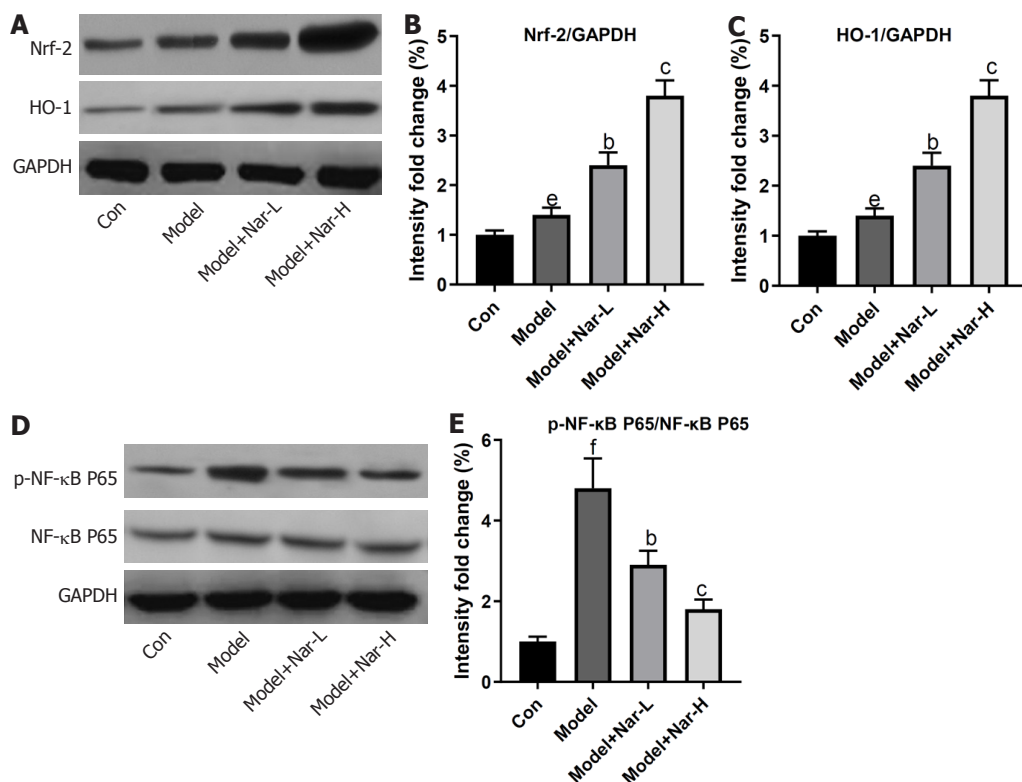


图 5 Nar对ALD大鼠肝组织中Nrf-2/HO-1和NF-κB信号活性的影响。A-C: Western blot检测各组大鼠肝组织中Nrf-2和HO-1的蛋白表达情况; D-E: Western blot检测各组大鼠肝组织中p-NF-κB P65的蛋白表达情况。Nar: 柚皮素; ALD: 酒精性肝病; 核因子红细胞2相关因子2: Nrf-2; HO-1: 血红素氧合酶1; NF-κB P65: 核因子-κB P65。mean ± SD, n = 5, 与对照组相比, ^eP<0.05, ^fP<0.001; 与模型组相比, ^bP<0.01, ^cP<0.001。

氰菊酯和阿霉素造成的肝损伤)相符合^[6,8,23]。此外, 长期饮酒能使肝组织对炎性反应敏感, 且高水平的促炎因子能加剧肝损伤。已有研究^[24,25]报道, 增强Nrf-2活性可进一步促进抗氧化剂HO-1的蛋白表达, 以维持氧化平衡的方式抑制NF-κB信号活性, 从而抑制肝脏中的炎性反应。我们的研究表明, Nar可促进酒精引起的肝组织中HO-1的蛋白表达以及降低p-NF-κB P65表达和促炎因子TNF-α和IL-6的水平; 提示, 在ALD大鼠肝组织中, Nar可能通过增强Nrf-2/HO-1信号活性并降低NF-κB活化来达到抗炎的效应。

4 结论

总之, 本研究结果表明, Nar可能通过抗氧化和抗炎的作用来预防酒精诱发的肝损伤。

文章亮点

实验背景

长期酗酒会引起酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD), ALD不仅能引起肝损伤还可能导致肝硬化和肝细胞癌。

实验动机

柚皮素(naringenin, Nar)已被证明其具有抗炎和抗氧化作用, 且还发现其具有肝保护作用。而Nar是否能抑制ALD以及其机制并不清楚。

实验目标

以ALD大鼠模型探讨Nar对ALD大鼠肝损伤的影响并分析其作用机制。

实验方法

用酒精诱导法建立ALD大鼠模型, 并给予Nar治疗。收集血样和肝组织, 并用生化法、组织学法和Western blot法检测Nar对肝损伤标记物谷丙转氨酶和谷草转氨酶、炎症因子肿瘤坏死因子-α和白介素-6、氧化应激相关标记物谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶、丙二醛和活性氧簇、以及Nrf-2/HO-1和NF-κB信号活性的影响。

实验结果

Nar可降低ALD大鼠的肝损伤、氧化应激水平以及炎症, 并能增强肝组织中Nrf-2/HO-1活性和减弱NF-κB活性。

实验结论

Nar能通过抗氧化和抗炎途径在ALD大鼠中发挥肝保护作用.

展望前景

Nar可能是潜在的用于ALD治疗的肝保护剂.

5 参考文献

- 1 Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 2223-2233 [PMID: 19560604 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7]
- 2 Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70: 151-171 [PMID: 30266282 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014]
- 3 Wang WJ, Xiao P, Xu HQ, Niu JQ, Gao YH. Growing burden of alcoholic liver disease in China: A review. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1445-1456 [PMID: 30948908 DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1445]
- 4 Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res* 2017; 38: 147-161 [PMID: 28988570]
- 5 Zeng W, Jin L, Zhang F, Zhang C, Liang W. Naringenin as a potential immunomodulator in therapeutics. *Pharmacol Res* 2018; 135: 122-126 [PMID: 30081177 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.002]
- 6 Lv Y, Zhang B, Xing G, Wang F, Hu Z. Protective effect of naringenin against acetaminophen-induced acute liver injury in metallothionein (MT)-null mice. *Food Funct* 2013; 4: 297-302 [PMID: 23142768 DOI: 10.1039/c2fo30213f]
- 7 Esmaeili MA, Alilou M. Naringenin attenuates CCl4 -induced hepatic inflammation by the activation of an Nrf2-mediated pathway in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 416-422 [PMID: 24684352 DOI: 10.1111/1440-1681.12230]
- 8 El-Saad AMA, Abdel-Wahab WM. Naringenin Attenuates Toxicity and Oxidative Stress Induced by Lambda-cyhalothrin in Liver of Male Rats. *Pak J Biol Sci* 2020; 23: 510-517 [PMID: 32363836 DOI: 10.3923/pjbs.2020.510.517]
- 9 伏建峰, 史清海, 岳新华, 张东辉. 改进的酒精灌胃法建立大鼠酒精性肝病模型. *解放军预防医学杂志* 2006; 24: 336-338 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5248.2006.05.007]
- 10 姜阳, 王朝辉, 李丽, 穆双双, 徐维茵, 杨秀璐. 合募配穴针对慢性酒精肝损伤大鼠模型的保护作用. *针灸临床杂志* 2019; 35: 58-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2019.05.015]
- 11 Huang H, Lin Z, Zeng Y, Lin X, Zhang Y. Probiotic and glutamine treatments attenuate alcoholic liver disease in a rat model. *Exp Ther Med* 2019; 18: 4733-4739 [PMID: 31777560 DOI: 10.3892/etm.2019.8123]
- 12 Wang J, Zhu H, Lin S, Wang K, Wang H, Liu Z. Protective effect of naringenin against cadmium-induced testicular toxicity in male SD rats. *J Inorg Biochem* 2021; 214: 111310 [PMID: 33221601 DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111310]
- 13 Ustuner D, Kolac UK, Ustuner MC, Tanrikut C, Ozdemir Koroglu Z, Burukoglu Donmez D, Ozen H, Ozden H. Naringenin Ameliorate Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damage Through Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and

- Autophagy in Rats. *J Med Food* 2020; 23: 1192-1200 [PMID: 32125927 DOI: 10.1089/jmf.2019.0265]
- 14 Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver* 2017; 11: 173-188 [PMID: 28274107 DOI: 10.5009/gnl16477]
- 15 Zhang HY, Wang HL, Zhong GY, Zhu JX. Molecular mechanism and research progress on pharmacology of traditional Chinese medicine in liver injury. *Pharm Biol* 2018; 56: 594-611 [PMID: 31070528 DOI: 10.1080/13880209.2018.1517185]
- 16 Ding L, Wo L, Du Z, Tang L, Song Z, Dou X. Danshen protects against early-stage alcoholic liver disease in mice via inducing PPAR α activation and subsequent 4-HNE degradation. *PLoS One* 2017; 12: e0186357 [PMID: 29020055 DOI: 10.1371/journal.pone.0186357]
- 17 Xiong X, Ren Y, Cui Y, Li R, Wang C, Zhang Y. Obeticholic acid protects mice against lipopolysaccharide-induced liver injury and inflammation. *Biomed Pharmacother* 2017; 96: 1292-1298 [PMID: 29174575 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.083]
- 18 Khan HA, Ahmad MZ, Khan JA, Arshad MI. Crosstalk of liver immune cells and cell death mechanisms in different murine models of liver injury and its clinical relevance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 245-256 [PMID: 28603092 DOI: 10.1016/s1499-3872(17)60014-6]
- 19 Kim HG, Huang M, Xin Y, Zhang Y, Zhang X, Wang G, Liu S, Wan J, Ahmadi AR, Sun Z, Liangpunsakul S, Xiong X, Dong XC. The epigenetic regulator SIRT6 protects the liver from alcohol-induced tissue injury by reducing oxidative stress in mice. *J Hepatol* 2019; 71: 960-969 [PMID: 31295533 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.019]
- 20 Li L, Liu Q, Fan L, Xiao W, Zhao L, Wang Y, Ye W, Lan F, Jia B, Feng H, Zhou C, Yue X, Xing G, Wang T. Protective effects of oxymatrine against arsenic trioxide-induced liver injury. *Oncotarget* 2017; 8: 12792-12799 [PMID: 27713174 DOI: 10.18632/oncotarget.12478]
- 21 Prasanna PL, Renu K, Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci* 2020; 250: 117599 [PMID: 32234491 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117599]
- 22 Rua RM, Ojeda ML, Nogales F, Rubio JM, Romero-Gómez M, Funuyet J, Murillo ML, Carreras O. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol. *Life Sci* 2014; 94: 158-163 [PMID: 24157457 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.10.008]
- 23 Wali AF, Rashid S, Rashid SM, Ansari MA, Khan MR, Haq N, Alhareth DY, Ahmad A, Rehman MU. Naringenin Regulates Doxorubicin-Induced Liver Dysfunction: Impact on Oxidative Stress and Inflammation. *Plants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32344607 DOI: 10.3390/plants9040550]
- 24 Ahmad A, Alkharfy KM, Bin Jardan YA, Shahid M, Ansari MA, Alqahtani S, Jan BL, Al-Jenoobi FI, Raish M. Sinapic acid mitigates methotrexate-induced hepatic injuries in rats through modulation of Nrf-2/HO-1 signaling. *Environ Toxicol* 2021; 36: 1261-1268 [PMID: 33720507 DOI: 10.1002/tox.23123]
- 25 Ali FEM, Saad Eldien HM, Mostafa NAM, Almaeen AH, Marzouk MRA, Eid KM, Ghoziz AHE, Ebrahiem AF, Hagag MG, Ghogar OM. The Impact of Royal Jelly against Hepatic Ischemia/Reperfusion-Induced Hepatocyte Damage in Rats: The Role of Cytoglobin, Nrf-2/HO-1/COX-4, and P38-MAPK/NF- κ B-p65/TNF- α Signaling Pathways. *Curr Mol Pharmacol* 2021; 14: 88-100 [PMID: 32410568 DOI: 10.2174/1874467213666200514223829]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



胰管支撑管内外引流对胰十二指肠术后胰瘘影响的Meta分析

贺宸宸, 吴明东, 王春晖

贺宸宸, 吴明东, 中国医科大学 辽宁省沈阳市 110000

王春晖, 中国人民解放军北部战区总医院肝胆外科 辽宁省沈阳市 110000

贺宸宸, 在读硕士, 主要从事肝胆胰脾肿瘤领域的研究.

作者贡献分布: 此课题由王春晖设计; 文献搜集、数据分析由贺宸宸、吴明东完成; 写作由贺宸宸、吴明东、王春晖完成.

通讯作者: 王春晖, 博士, 主任医师, 110000, 辽宁省沈阳市文化路83号, 中国人民解放军北部战区总医院肝胆外科. wangchh_2013@163.com

收稿日期: 2021-08-11

修回日期: 2021-09-06

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-12-08

Impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis

Chen-Chen He, Ming-Dong Wu, Chun-Hui Wang

Chen-Chen He, Ming-Dong Wu, China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Chun-Hui Wang, Department of Hepatological Surgery, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Corresponding author: Chun-Hui Wang, PhD, Chief Physician, Department of Hepatological Surgery, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. wangchh_2013@163.com

Received: 2021-08-11

Revised: 2021-09-06

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-12-08

Abstract

BACKGROUND

Based on the domestic and foreign research on the impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy (PD), we conducted a meta-analysis to provide doctors with evidence on its applications in clinical work.

AIM

To systematically evaluate the effect of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after PD.

METHODS

PubMed, Embase, Cochrane, CNKI, CBM, Wanfang, and VIP were searched for randomized controlled and retrospective studies on internal and external drainage after PD resection from 2016 to 2021. According to the inclusion and exclusion criteria, the literature was selected, the data were extracted, and the literature quality was evaluated. Rev Man 5.3 software was used for meta-analysis.

RESULTS

A total of four retrospective studies with 1213 patients were included. The results of meta-analysis showed that there was no significant difference in the improvement of clinically relevant pancreatic fistula after PD between internal and external drainage [odds ratio (OR) = 1.42, 95% confidence interval (CI): 0.84-2.40, $P = 0.19$]. Sensitivity analysis suggested that there was no heterogeneity among the studies ($P = 0.33$, $I^2 = 8.7%$). The difference was statistically significant after pooling the results using the fixed-effects model (OR = 1.83, 95% CI: 1.12-2.99, $P = 0.02$). External drainage can reduce the incidence of postoperative clinically related pancreatic fistula. Subgroup analysis showed that there was no difference in

the improvement of grade B (OR = 0.95, 95%CI: 0.64-1.40, $P = 0.78$) or grade C pancreatic fistula (OR = 1.58, 95%CI: 0.81-3.09, $P = 0.18$).

CONCLUSION

External drainage of the supporting duct can reduce the incidence of clinically relevant pancreatic fistula after surgery, but there is no difference in the improvement of grades B and C pancreatic fistula. Further research is required to verify our findings.

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

Key Words: Pancreaticoduodenectomy; Stent; Internal drainage; External drainage

Citation: He CC, Wu MD, Wang CC. Impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1341-1348

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1341.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1341>

摘要

背景

本研究结合国内外关于胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)胰管支撑管内外引流研究的基础上,对其术后胰瘘的发生率进行Meta分析,进而为从事胰腺手术的临床工作者术中内衬管方式的选择提供循证医学的支持。

目的

系统评价胰管支撑管内外引流对PD后胰瘘的影响。

方法

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方期刊论文数据库、维普期刊数据库,搜索2016年以后PD行内、外引流的随机对照及回顾性研究,对符合纳入标准的临床研究提取相关资料,随机对照研究采用Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评价,回顾性研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcast-Ottawa scale, NOS)进行质量评价,采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。

结果

共纳入4篇回顾性研究,合计1213例患者。Meta分析显示胰管内外引流对术后临床相关胰瘘的改善无差异[OR = 1.42, 95%CI(0.84, 2.40), $P = 0.19$],敏感性分析排除异质性较大的研究后,各研究之间可认为不存在异质性($P = 0.33, I^2 = 8.7%$),采用固定效应模型合并效应量后差异有统计学意义[OR = 1.83, 95%CI(1.12, 2.99), $P = 0.02$],外引流能降低术后临床相关胰瘘的发生率。

亚组分析显示,胰管支撑管内外引流对B级胰瘘[OR = 0.95, 95%CI(0.64, 1.40), $P = 0.78$]、C级胰瘘[OR = 1.58, 95%CI(0.81, 3.09), $P = 0.18$]的改善并无统计学差异。

结论

胰管支撑管外引流能降低术后临床相关胰瘘的发生率,但对B级和C级胰瘘的改善尚无统计学差异,需要进一步研究进行验证。

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

关键词: 胰十二指肠切除术; 支撑管; 内引流; 外引流

核心提要: 胰管支撑管作为改善胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)后胰瘘的一种方式,在临床工作中应用广泛。既往相关研究因纳入的研究采用胰瘘的标准不统一,这就使得研究结果不可信。本研究结合国内外最新的研究,对胰管支撑管方式的选择改善术后胰瘘的效果进行Meta分析,为从事胰腺手术的临床工作者术中内衬管方式的选择提供循证医学的支持。

文献来源: 贺宸宸, 吴明东, 王春晖. 胰管支撑管内外引流对胰十二指肠术后胰瘘影响的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(23): 1341-1348

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1341.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1341>

0 引言

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)做为治疗胰腺、胆管等相关疾病的手术方式,因涉及多个脏器,术后并发症较多且严重,是极具挑战性的腹部外科手术之一。胰瘘是PD术后最严重的并发症之一,随着近年来医疗技术水平的提升,术后胰瘘的死亡率虽下降,约为1%^[1],但发生率依然高达10%-35%^[2-4]。胰肠吻合中胰管支撑管的内、外引流作为预防术后胰瘘的两种方式一直颇受争议^[5-7]。近些年来虽国内外进行过相关的荟萃分析,但我们发现这些研究纳入的文献采用的标准并不统一^[8,9]。因此,有必要采用2016年国际胰瘘研究小组对胰瘘的定义进行研究^[10]。此次研究分析2016年后采用最新胰瘘标准发表的研究结果,探讨PD后内、外引流方式对术后胰瘘的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane、CNKI、CBM、万方期刊论文数据库、维普期刊数据库2016-2021年国内外已公开发表的文献。检索策略:中文检索词为“胰十二指肠切除术”、

表 1 纳入参考文献的一般特征及NOS评分

参考文献	年份	研究类型	分组	病例数	B级胰瘘	C级胰瘘	总分
[13]	2020	回顾性研究	内引流; 外引流	337; 45	55; 8	13; 0	7
[14]	2019	回顾性研究	内引流; 外引流	135; 103	30; 12	6; 3	7
[12]	2018	回顾性研究	内引流; 外引流	314; 181	53; 36	20; 8	8
[11]	2018	回顾性研究	内引流; 外引流	53; 45	7; 1	1; 1	8

NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表.

“Whipple手术”、“支撑管”、“引流”; 英文检索词为: “pancreaticoduodenectomy”、“Whipple”、“pancreatic resection”、“leakage”、“pancreatic fistula”、“POPF”、“drainage”、“stent”、“stents”、“stenting”.

纳入标准: (1)2016年至2021年公开发表并提供术后胰瘘详细原始数据的关于PD术后内外引流对胰瘘影响的文献; (2)胰瘘诊断标准采用2016年国际胰瘘研究小组对胰瘘的定义的文献; (3)研究类型包括随机对照实验和回顾性研究.

排除标准: (1)重复发表的研究; (2)研究只涉及无内衬管与内引流或外引流比较的文献; (3)综述、个案报道、动物实验的文献; (4)原始数据不完善的文献.

1.2 方法 各文献中行PD的患者, 按照胰管内衬管放置方式不同分为外引流组(将胰管内衬管经肠壁、腹壁引流出体外)和内引流组(将胰管内衬管留置于空肠内), 分析两组患者术后临床相关胰瘘、B级胰瘘级C级胰瘘发生率来比较主胰管内衬管内外引流的不同效果.

结局指标: PD术后临床相关胰瘘、B级胰瘘及C级胰瘘的发生情况.

1.3 文献评价及数据提取 由两名研究者按照检索策略独立筛选文献并进行交叉核对, 如有争议咨询第3位研究人员对文献进行评价. 随机对照研究质量评估采用Cochrane系统评价手册, 回顾性研究采用NOS评价文献质量, 主要从研究人群选择、可比性、暴露和结果评价3个方面评价文献偏倚风险. 提取的数据包括第一作者、发表年份、研究类型、病例数及不同引流方式的病例数.

统计学处理 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析, 对OR值及95%CI进行定量合并. 各研究间的异质性采用 χ^2 检验结合 I^2 进行判断, 显著性水平设定为 $P = 0.1$. 若 $P > 0.1$, $I^2 < 50%$ 表明各研究间存在同质性, 选择固定效应进行Meta分析; 若 $P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50%$ 表明各研究间存在异质性, 选择随机效应进行Meta分析. 逐一剔除文献, 对纳入进行敏感性分析以评估合并结果的稳定性. 漏斗图判断是否存在发表偏倚.

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到相关文献157篇, 去除重复文献后剩余105篇, 排除综述、个案报道、动物实验的文献后剩余81篇, 通过阅读摘要剔除与研究内容不符合的文献剩余12篇, 通过全文阅读排除结局指标不一致及数据不完善文献后最终纳入4篇回顾性研究^[11-14], 文献筛选流程见图1.

2.2 纳入文献的一般特征及质量评价 纳入的4篇文献均为回顾性研究, 共计1213例患者, 其中内引流患者839例, 外引流患者374例. 所有纳入文献均按照NOS标准进行评价, 一般特征及评分见表1.

2.3 Meta分析结果 临床相关胰瘘: 共纳入4项研究, 各研究间存在异质性($P = 0.11$, $I^2 = 50%$), 故采用随机效应模型合并效应量进行分析. Meta分析结果显示[OR: 1.42, 95%CI(0.84, 2.40), $P = 0.19$], 内引流与外引流相比术后胰瘘发生率较高, 但差异无统计学意义($P < 0.05$), 结果见图2.

胰瘘的亚组分析: 对于B级胰瘘共纳入4项研究, 各研究间存在异质性($P = 0.05$, $I^2 = 62%$), 故采用随机效应模型合并效应量分析. Meta分析结果显示[OR: 1.32, 95%CI(0.68, 2.57), $P = 0.42$], 外引流与内引流相比术后B级胰瘘率较低, 但差异无统计学意义($P < 0.05$), 结果见图3. C级胰瘘各研究之间不存在异质性($P = 0.90$, $I^2 = 0%$), 故采用固定效应模型合并效应量. Meta分析结果显示OR: 1.58, 95%CI(0.81, 3.09), $P = 0.18$, 内引流与外引流相比, 外引流术后C级胰瘘的发生率低于内引流组, 但差异无统计学意义($P < 0.05$), 结果见图4.

2.4 敏感性分析 通过对纳入的文献逐一剔除进行敏感性分析. B级胰瘘敏感性分析中, 任意删除本次研究中的文献, 发现陈兴宇^[14]的研究存在明显异质性, 剔除该研究后, 各研究之间可认为不存在异质性($P = 0.16$, $I^2 = 45%$), 采用固定效应模型合并效应量, Meta分析结果显示[OR: 0.95, 95%CI(0.64, 1.40), $P = 0.78$], 内引流与外引流相比, 术后B级胰瘘发生率较低, 但差异无统计学意义($P < 0.05$), 结果如图5. 对临床相关胰瘘的敏感性分析中, Zhang^[12]的研究存在明显异质性, 去除该研究后, 各

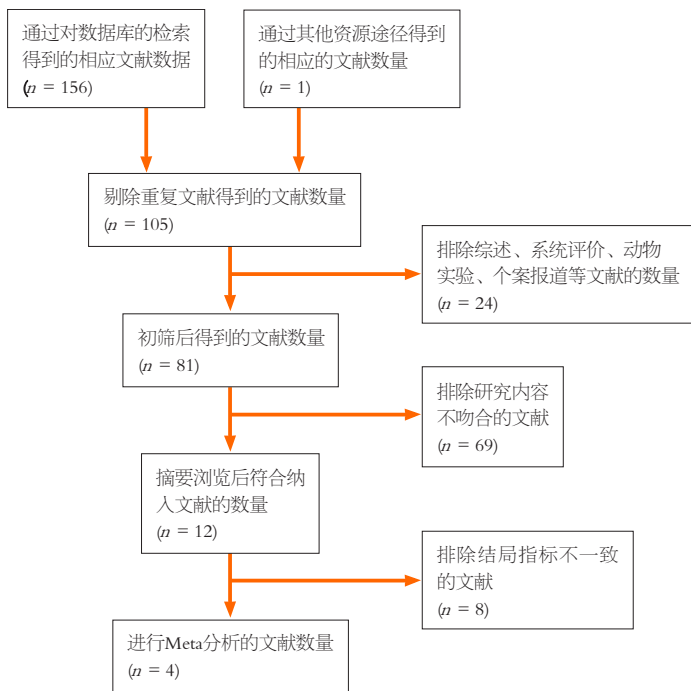


图 1 文献筛选流程及结果.

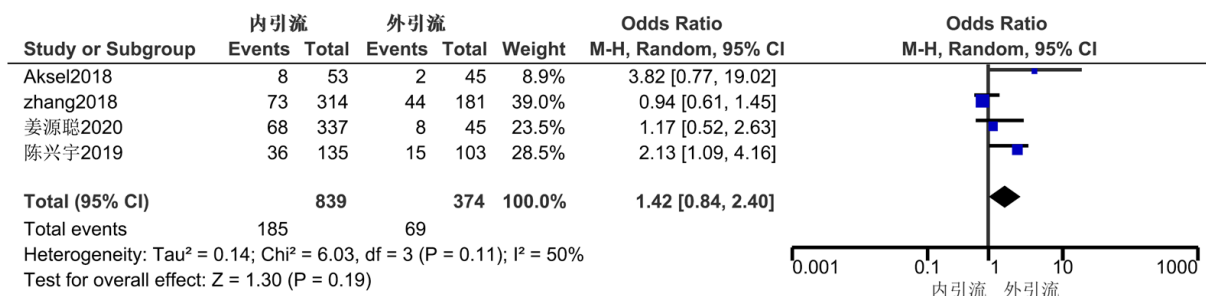


图 2 临床相关胰瘘的发生率比较.

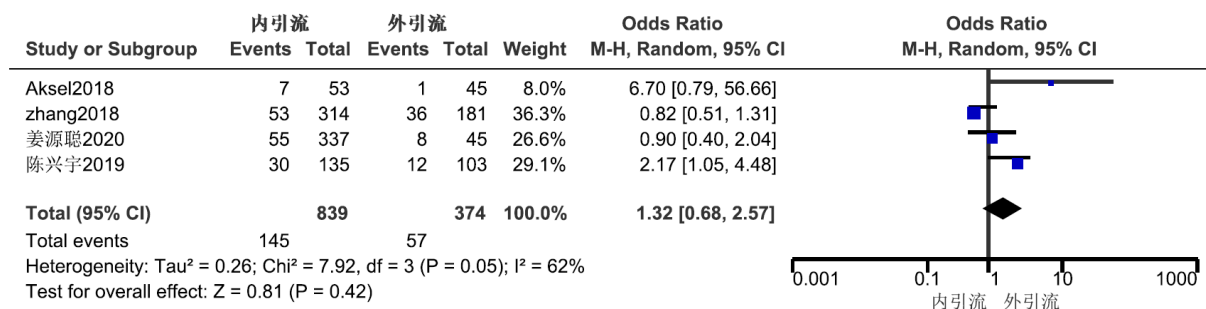


图 3 B级胰瘘发生率的比较.

研究之间可认为不存在异质性($P = 0.33, I^2 = 8.7\%$), 采用固定效应模型合并效应量, Meta分析结果显示OR: 1.83, 95%CI(1.12, 2.99), $P = 0.02$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 即内引流的胰瘘发生率比外引流增加了1.83倍, 结果见图6.

2.5 发表偏倚 采用漏斗图对纳入的4项研究的C级胰瘘

率进行分析, 结果显示漏斗图各效应点对称, Egger's回归分析结果显示($t = 0.34, P = 0.764$), 未检测出有统计学意义的发表偏倚, 结果见图7.

3 讨论

胰瘘是PD术后最严重并发症之一, 其众多危险因素中广

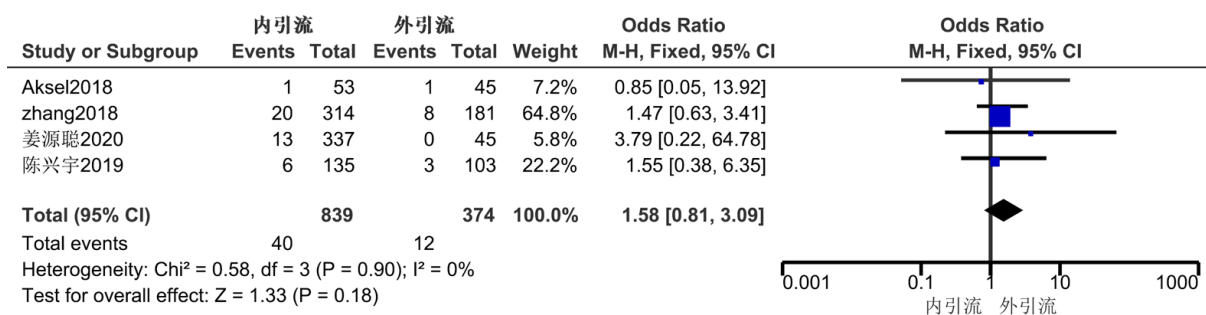


图 4 C级胰瘘发生率的比较.

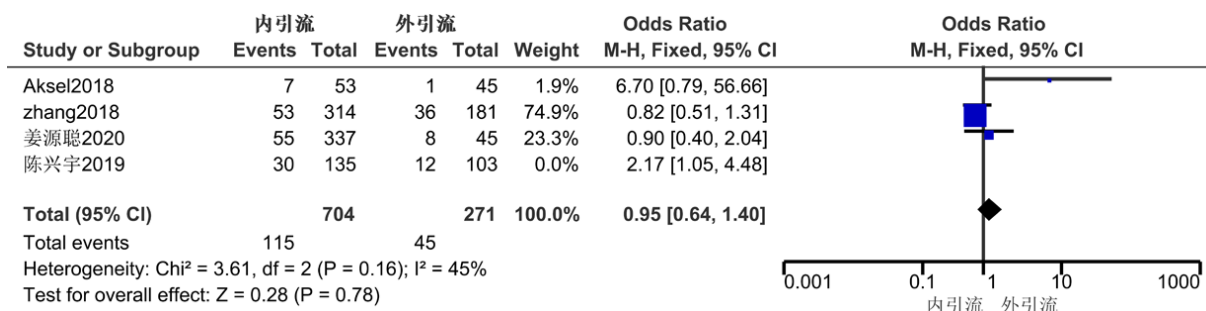


图 5 剔除陈兴宇的研究后临床相关胰瘘率的比较.

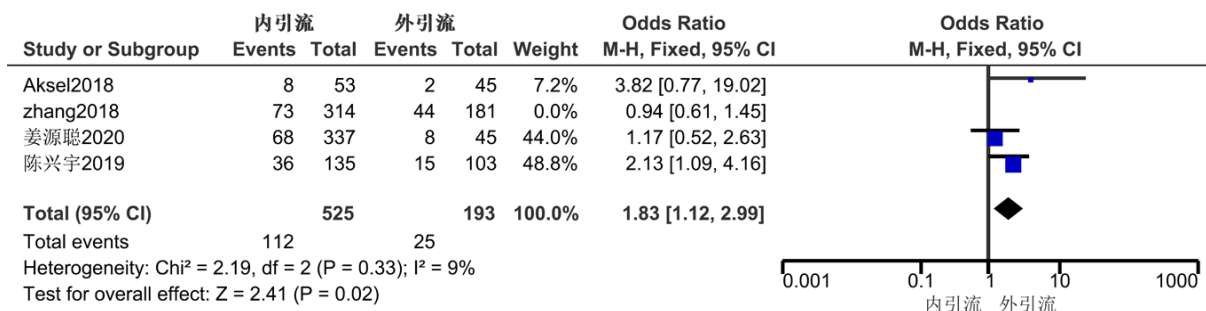


图 6 剔除Zhang的研究后临床相关胰瘘率的比较.

泛认同的是胰管直径小(≤ 3 mm)和胰腺质地柔软^[15,16]. 因此, 针对危险因素各种手术技巧被应用来预防胰瘘, 胰管内衬管就是其中之一.

内衬管的存在是否降低术后胰瘘一直存在争论, PD术中在主胰管内放置支撑管进行胰液的引流, 防止胰酶对胰肠吻合口的侵蚀, 从而促进吻合口的愈合, 降低术后胰瘘的发生^[17]. 2013年的一项随机对照试验的荟萃分析显示^[18], 与不放置内衬管相比, 胰肠吻合外引流可显著降低胰瘘的发生率[RR: 0.57, 95%CI(0.41, 0.80), $P = 0.001$]. 然而2018年的一项随机对照试验显示^[19], PD术中放置内衬管与不放置内衬管相比, 术后胰瘘的发生率无统计学意义($\chi^2 = 0.181, P = 0.67$). 内衬管的放与不放依然存在争议, 在临床工作中, 大多数医生倾向选择放置内衬管, 笔者单位也多采用放置内衬管已达到引流目的, 当然具体选择还需结合患者的状况和术者的经验.

最近的一项倾向评分匹配分析显示^[20], 外引流组发生临床相关胰瘘的患者多于内引流组(28.7% vs 12.9%, $P < 0.001$). 在胰腺软且无胰管扩张的高危组的亚组分析中, 外引流与临床相关胰瘘的发生风险显著增加(18.8% vs 35.4%, $P < 0.001$). 虽然内引流将胰液引流致肠腔内, 避免了消化液的丧失而导致的消化功能受损情况, 但术后胰瘘的发生尤其是在高危胰腺中并没有减少^[21].

与内引流相比, 外引流能更完全的将胰液从胰肠吻合口引流, 便于观察胰液的引流量, 防止胰酶的激活, 进而减少术后胰瘘的发生^[22-24]. 2011年Schulick^[25]对四项研究分析后发现, 有两项研究没有证明内引流在降低术后胰瘘中存在优势, 其中两项研究中发现外引流在降低术后胰瘘中可能存在优势, 尤其是在软胰腺和小胰管的高危患者中. 最新的一项研究也表明^[26], 在胰瘘风险评分大于4分的患者中, 外引流与内引流相比能显著降低临

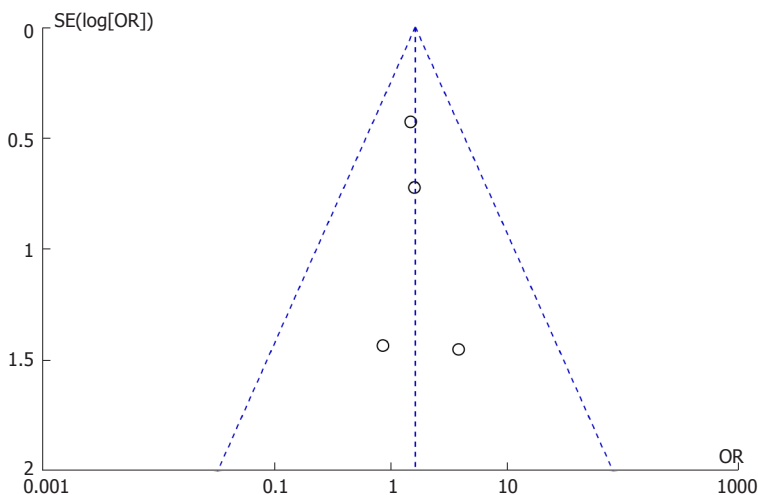


图 7 纳入文献的发表偏倚漏斗图。

床相关胰瘘的发生($P = 0.019$), 特别是C级胰瘘的发生($P = 0.039$). 然而也有些研究认为, 二者术后胰瘘发生率并无差异^[6,27]. 相对于内引流, 外引流可能更容易发现引流管不通畅等情况, 及时采取预防措施, 从而降低术后胰瘘的发生. 笔者单位曾采用过外引流方式, 术后胰瘘发生率相对较低, 但因例数过少而不具有可信性.

此次研究纳入4篇文献, 共1213名患者, 评估了PD术后胰瘘的发生率. 在对临床相关胰瘘的研究中, 各研究之间存在异质性, 采用随机效应模型合并效应量后, 差异无统计学意义. 敏感性分析显示一篇研究存在异质性, 剔除该研究后各研究间无异质性, 采用固定效应模型合并效应量后显示, 与内引流相比, 外引流降低临床相关胰瘘的发生率, 差异有统计学意义. 对B级胰瘘的研究中, 各研究存在异质性, 敏感性分析排除异质性较大的文献后可认为不存在异质性, 采用固定效应合并效应量后发现内引流与外引流相比, 术后B级胰瘘发生率较低, 但差异无统计学意义. 不过因纳入的研究较少且无随机对照研究, 因此研究结果需要更充分的证据进行验证.

该研究中存在一定的异质性, 首先, 胰肠吻合的手术技术略有差别并且胰肠吻合方式并非完全是导管对黏膜吻合, 这影响了分析的结果; 其次, 患者术后管理存在一定差异, 例如生长抑素的应用、补液的管理都会影响分析结果. 最后, 由于筛选文献采用的是2016年胰瘘的标准, 入选的研究全部为回顾性研究, 有些研究纳入的样本量较小, 检验效能较低, 需要后续纳入更多的随机对照研究进行分析.

4 结论

综上所述, PD胰管支撑管外引流能降低临床相关胰瘘的发生率. 虽内引流能降低B级胰瘘的发生率, 外引流能降低C级胰瘘的发生率, 但差异无统计学意义, 需要后续多

中心、随机对照试验进一步研究及验证.

文章亮点

实验背景

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)为腹部外科最具难度和挑战性的手术之一, 随着近年来医疗水平的提高, PD后死亡率逐渐下降, 但术后并发症尤其是胰瘘的发生率仍未有明显改善. 术后胰瘘可导致腹腔脓肿、出血等严重并发症, 为减少术后胰瘘的发生, 术中胰管支撑管的放置作为众多方式之一应用广泛. 胰管支撑管能引流胰液, 防止胰液对吻合口的腐蚀, 从而促进愈合, 但采用内引流还是外引流方式至今仍存在争议.

实验动机

目前已有相关研究对引流方式进行了分析, 但现有研究纳入的文献所采用的胰瘘标准并不统一, 这就使得研究结果不准确, 因此有必要采用最新的胰瘘标准重新进行分析.

实验目标

本研究结合国内外关于胰管支撑管内外引流相关研究, 对术后胰瘘的改善进行Meta分析, 为临床工作提供合理的参考意见及循证医学的依据.

实验方法

检索从2016-2021国内外有关PD胰管支撑管放置方式对术后胰瘘影响的相关文献. 主要数据库包括: 国内数据库: 中国知网、中国生物医学文献数据库、万方、维普, 国外数据库: PubMed、Embase、The Cochrane Library. 按照纳入排除标准筛选文献、文献质量评价、文献数据提取后, 运用Revman 5.3软件进行分析.

实验结果

本研究共检索出157篇文献, 经筛选后共纳入4篇文献, Meta分析表明: 临床相关胰瘘[OR: 1.83, 95%CI(1.12, 2.99), $P = 0.02$], 差异有统计学意义. B级胰瘘[OR: 0.95, 95%CI(0.64, 1.40), $P = 0.78$], C级胰瘘[OR: 1.58, 95%CI(0.81, 3.09), $P = 0.18$], 但差异无统计学意义.

实验结论

胰管支撑管外引流可降低术后临床相关胰瘘的发生率.

展望前景

需要更多的多中心、大样本的随机对照试验进行进一步研究和验证.

5 参考文献

- Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6858 [PMID: 28489778 DOI: 10.1097/md.0000000000006858]
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226: 248-57; discussion 257-60 [PMID: 9339931 DOI: 10.1097/0000658-199709000-00004]
- Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000; 232: 786-795 [PMID: 11088073 DOI: 10.1097/0000658-200012000-00007]
- Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10-15 [PMID: 16794383 DOI: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea]
- Wang G, Sun B, Jiang H, Li L, Ma Y, Wu L, Liu J, Li P, Wu X. [A prospective randomized controlled trial of pancreatic duct stent internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for the early curative effect after pancreaticoduodenectomy]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2014; 52: 333-337 [PMID: 25034738]
- Jang JY, Chang YR, Kim SW, Choi SH, Park SJ, Lee SE, Lim CS, Kang MJ, Lee H, Heo JS. Randomized multicentre trial comparing external and internal pancreatic stenting during pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2016; 103: 668-675 [PMID: 27040594 DOI: 10.1002/bjs.10160]
- Shin YC, Jang JY, Chang YR, Jung W, Kwon W, Kim H, Kim E, Kim SW. Comparison of long-term clinical outcomes of external and internal pancreatic stents in pancreaticoduodenectomy: randomized controlled study. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 51-59 [PMID: 30093143 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1795]
- Jiang Y, Chen Q, Wang Z, Shao Y, Hu C, Ding Y, Shen Z, Jin M, Yan S. The Prognostic Value of External vs Internal Pancreatic Duct Stents in CR-POPF after Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Invest Surg* 2021; 34: 738-746 [PMID: 32093527 DOI: 10.1080/08941939.2019.1691687]
- 余安, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放, 朱成林. 胰十二指肠切除术中应用胰管支撑管内外引流的Meta分析. *中华胰腺病杂志* 2017; 17: 48-52
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161: 584-591 [PMID: 28040257 DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014]
- Aksel B, Güven HE. Pancreatic fistula rates after internal and external stenting of the pancreaticojejunostomy anastomosis following pancreatoduodenectomy. *Acta Chir Belg* 2020; 120: 16-22 [PMID: 30424714 DOI: 10.1080/00015458.2018.1538283]
- Zhang GQ, Li XH, Ye XJ, Chen HB, Fu NT, Wu AT, Li Y. Internal Versus External Drainage With a Pancreatic Duct Stent For Pancreaticojejunostomy During Pancreaticoduodenectomy for Patients at High Risk for Pancreatic Fistula: A Comparative Study. *J Surg Res* 2018; 232: 247-256 [PMID: 30463725 DOI: 10.1016/j.jss.2018.06.033]
- 姜源聪. 胰管支撑管外引流在胰十二指肠切除术中的应用研究. 浙江大学, 2020
- 陈兴宇, 李辉, 周健, 朱东明, 张子祥, 李德春. 胰管支撑管与胰十二指肠切除术后胰瘘相关性分析. *中华普通外科杂志* 2019; 757-761
- Ansorge C, Strömmer L, André-Sandberg Å, Lundell L, Herrington MK, Segersvärd R. Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2012; 99: 1076-1082 [PMID: 22556164 DOI: 10.1002/bjs.8784]
- Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7797-7805 [PMID: 27678363 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7797]
- Motoi F, Egawa S, Rikiyama T, Katayose Y, Unno M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg* 2012; 99: 524-531 [PMID: 22497024 DOI: 10.1002/bjs.8654]
- Hong S, Wang H, Yang S, Yang K. External stent versus no stent for pancreaticojejunostomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1516-1525 [PMID: 23568149 DOI: 10.1007/s11605-013-2187-4]
- Bin X, Lian B, Jianping G, Bin T. Comparison of patient outcomes with and without stenting tube in pancreaticoduodenectomy. *J Int Med Res* 2018; 46: 403-410 [PMID: 28718685 DOI: 10.1177/0300060517717400]
- Kawai M, Yamaue H, Jang JY, Uesaka K, Unno M, Nakamura M, Fujii T, Satoi S, Choi SH, Sho M, Fukumoto T, Kim SC, Hong TH, Izumo W, Yoon DS, Amano R, Park SJ, Choi SB, Yu HC, Kim JS, Ahn YJ, Kim H, Ashida R, Hirono S, Heo JS, Song KB, Park JS, Yamamoto M, Shimokawa T, Kim SW. Propensity score-matched analysis of internal stent vs external stent for pancreaticojejunostomy during pancreaticoduodenectomy: Japanese-Korean cooperative project. *Pancreatol* 2020; 20: 984-991 [PMID: 32680728 DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.014]
- Bruns H, Kortendieck V, Raab HR, Antolovic D. Intraoperative Fluid Excess Is a Risk Factor for Pancreatic Fistula after Partial Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg* 2016; 2016: 1601340 [PMID: 27738384 DOI: 10.1155/2016/1601340]
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C, Wong J. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 246: 425-33; discussion 433-435 [PMID: 17717446 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181492c28]
- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Coleman J, Hodgkin MB, Sauter PK, Sonnenday CJ, Wolfgang CL, Marohn MR, Yeo CJ. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula

following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1280-90; discussion 1290 [PMID: 17114014 DOI: 10.1016/j.gassur.2006.07.020]

24 Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, Sastre B, Arnaud JP; Fédération de Recherche en Chirurgie (French). External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg* 2011; 253: 879-885 [PMID: 21368658 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821219af]

25 Schulick RD. Use of pancreatic duct stents after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 775-778 [PMID: 21915642 DOI: 10.1007/s00534-011-0430-5]

26 Jiang Y, Chen Q, Shao Y, Gao Z, Jin M, Gao B, Zhou B, Yan S. The prognostic value of external vs internal pancreatic duct stents after pancreaticoduodenectomy in patients with FRS≥4: a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2021; 21: 81 [PMID: 33579250 DOI: 10.1186/s12893-021-01074-w]

27 Tani M, Kawai M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Shimizu A, Yamaue H. A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2010; 199: 759-764 [PMID: 20074698 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.04.017]

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 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。

急性胰腺炎局部并发症微创治疗的研究进展

张 营, 袁二燕, 彭 民, 丁少雪, 王志强

张营, 袁二燕, 彭民, 王志强, 天津医科大学总医院重症医学科 天津市 300052

丁少雪, 天津医科大学总医院血液科 天津市 300052

张营, 医学硕士, 主要从事消化、呼吸等危重症疾病的临床研究。

基金项目: 天津市教委科研计划项目, No. 2019KJ199.

作者贡献分布: 本文由张营、袁二燕进行文献检索; 张营、彭民撰写; 王志强、丁少雪审核、校对完成。

通讯作者: 丁少雪, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院血液科. dingshaoxue@163.com

收稿日期: 2021-08-11

修回日期: 2021-08-31

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-08

Progress in research of minimally invasive therapy of local complications of acute pancreatitis

Ying Zhang, Er-Yan Yuan, Min Peng, Shao-Xue Ding, Zhi-Qiang Wang

Ying Zhang, Er-Yan Yuan, Min Peng, Zhi-Qiang Wang, Intensive Care Unit, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Shao-Xue Ding, Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: Scientific Research Project of Tianjin Education Commission, No. 2019KJ199.

Corresponding author: Shao-Xue Ding, Associate Chief Physician, Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. dingshaoxue@163.com

Received: 2021-08-11

Revised: 2021-08-31

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-08

Abstract

Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas that can be life-threatening. Patients with severe acute pancreatitis require further rescue treatment in the intensive care unit. In recent years, treatment of local complications of acute pancreatitis has undergone considerable changes, including multidisciplinary team mode and individualized treatment scheme, and traditional open surgery has been gradually replaced by minimally invasive treatment. This article summarizes the progress in research on minimally invasive therapy of the local complications of acute pancreatitis in recent years.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Local complications; Minimal invasive therapy

Citation: Zhang Y, Yuan EY, Peng M, Ding SX, Wang ZQ. Progress in research of minimally invasive therapy of local complications of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1349-1354

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1349>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种可危及生命的胰腺炎性疾病,重症急性胰腺炎患者需入重症监护病房进一步抢救治疗。近年来,其局部并发症治疗发生了相当大的变化,包括多学科综合救治模式,个体化治疗方案,传统开放性手术已逐步被微创治疗所取代。本文主要针对近几年急性胰腺炎局部并发症微创治疗相关研究进展进行综述。

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

关键词: 急性胰腺炎; 局部并发症; 微创治疗

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)治疗近几年已发生显著改变, 尤其是传统开放性手术已逐步被微创治疗所取代, 本文主要针对其局部并发症微创治疗相关研究进展进行综述, 以期对临床实际工作提供参考与理论支持。

文献来源: 张莹, 袁二燕, 彭民, 丁少雪, 王志强. 急性胰腺炎局部并发症微创治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1349-1354

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1349>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的, 可危及患者生命的胰腺炎性疾病, 组织学特征表现为胰腺腺泡细胞破坏. 该病具有局部及全身炎症反应特点, 拥有不同的临床过程. 大多数病人表现为轻度急性胰腺炎, 这是自限性过程, 多在病程1周内自行恢复^[1], 大约20%病人发展成中度或重症急性胰腺炎, 可伴有胰周组织坏死, 甚至发展成器官功能衰竭, 目前认为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)可早期出现多器官功能衰竭, 后期出现胰腺及胰周组织坏死, 且可合并感染、消化道瘘、血管并发症等, 一般有2个死亡高峰, 死亡率大约在30%^[2]. AP患者如果出现器官功能衰竭超过48 h, 病情危重, 需收入重症监护室(intensive care unit, ICU)进一步抢救治疗^[3]. 在过去十年里, AP治疗发生了相当大的变化, 包括多学科综合救治模式, 个体化治疗方案. 由于传统手术创伤大, 术后并发症及器官衰竭发生率较高, 目前传统开放性手术已逐步被微创治疗所取代, 伴随着重症监护水平的提高, 这些措施减少了该病局部并发症的发生及降低了疾病病死率. 本文主要针对近几年AP局部并发症微创治疗相关研究进展进行综述.

1 急性胰周液体积聚和胰腺假性囊肿

急性胰腺炎最常见的局部并发症是急性胰周液体积聚(acute peripancreatic fluid collection, APFC). 液体均匀分布在发病前4 wk增多, 随着时间推移, 这些积液会自行吸收. 胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)为积液持续存在时间超过4 wk, 且有清晰的囊壁包裹. AP患者中PPC发生率可达20%^[4], 间质水肿性胰腺炎患者, 在发病后的4-6 wk, APFC可自行消退, 很少需要干预治疗^[5]. 一项纳入490名患者的荟萃分析比较了经皮引流与内镜引流对于有症状的胰周液体体积聚治疗效果, 结果显示内镜引流应该是症状性胰周液体体积聚的首选治疗方式, 其具有更好的临床成功率、更少的再干预率及较短的住院时间^[6].

PPC的介入指征取决于下述症状的出现, 包括胃流出道梗阻或腹痛^[7]. 当前指南并没有指出PPC需要多大才有必要进行干预治疗. 然而, 超过6 cm的假性囊肿通常会产生产生症状. 从发病开始, 大约需要4-6 wk时间囊肿才能包裹完整. 为减少并发症的发生, PPC的引流最好时机是在囊肿包裹完整后进行. Zhao等^[8]一项纳入255名患者的荟萃分析结果显示: 对于PPC治疗, 外科手术与内镜治疗相比, 手术组治疗成功率高于内镜组, 但内镜组治疗时间更短, 住院费用更低, 推荐PPC行内镜下经腔壁引流术是首选治疗, 也可行经皮穿刺置管引流术或手术治疗. 由于EUS引导下内镜下透壁引流可以引流胃肠道无隆起的胰周液体体积聚, 指南推荐初始行内镜透壁引流时, EUS引导优先于传统的透壁引流^[9]. 如果PPC与主胰管相通, 可能需要联合经十二指肠乳头引流. 然而, Yang等^[10]一项多中心研究结果显示: 对于PPC采取内镜下经腔壁引流联合经十二指肠乳头引流没有减少疾病的复发及增加患者获益, 该治疗方法目前仍存在争议性.

2 急性坏死物积聚和包裹性坏死

坏死性胰腺炎在发病前4 wk的积液为急性坏死性积液. 急性坏死物积聚(acute necrotic collection, ANC)包含数量不等的液体和坏死性物质. 坏死可仅累及胰腺实质, 但常伴有胰周坏死. 大约50%的患者, 坏死是位于胰腺外, 而无胰腺实质坏死^[11,12]. 通常在4 wk后, 急性坏死物积聚成熟并被包裹, 成为包裹性坏死(walled-off necrosis, WON)^[13]. 大多数坏死性胰腺炎患者可以采取保守治疗. 对无菌性坏死性胰腺炎进行引流可导致医源性感染, 从而增加额外的干预及手术相关的风险. 只有一小部分有持续症状患者考虑进行干预治疗. 例如腹痛, 胃肠道梗阻, 黄疸或发病后至少4-8 wk坏死囊壁“发育不全”. 一般不需要过早干预, 因为大部分会随时间推移自愈^[14,15].

在AP晚期发生感染性坏死性胰腺炎(infected necrotizing pancreatitis, INP)更多见, 但约25%的患者可在病程第一周即发生感染^[6]. 胰周坏死组织继发感染大多需要侵入性干预. 将近一半的INP患者, 继发感染通过CT上坏死灶中的气体结构变得明显可明确诊断^[13], 在诊断不明情况下, 可能需要经腹细针穿刺获得坏死组织的革兰染色或培养阳性结果. 然而, 细针穿刺缺点是有25%假阴性率^[17], 因此目前相关指南并不推荐常规进行细针穿刺活检^[3,9]. 当前指南推荐发病后至少4 wk再考虑行手术干预治疗, 将经皮穿刺置管引流推迟数周以后等到坏死组织形成囊壁时再行穿刺引流^[15,17,18]. 坏死组织液化及局限的过程使干预措施更加安全, 从而降低穿刺并发症的风险. 但具体干预时间仍无统一标准. 然而, Trikudanathan等^[19]回顾性研究发现, 胰腺炎在发病4 wk

以内, 此时胰腺包裹性坏死尚未形成, 内镜干预治疗更多的用于感染及器官衰竭患者, 且可降低患者死亡率. Chantarojanasiri等^[20]研究发现, 在接受早期引流的患者中, 穿孔或出血等并发症没有明显增加. Rana等^[21]研究发现对于INP患者经皮穿刺引流联合内镜引流及内镜下坏死组织清除术是安全有效的. 此外对于复杂WON或多处WON引流效果不佳时, 也可以采用多通道穿刺引流技术, 通过使用多个塑料支架^[16]或多个内镜贴壁金属支架(LAMS)^[22]来最大限度提高引流能力.

无论外科手术还是内镜微创都可以采用升阶梯(step-up approach)分阶段治疗. 包括经皮超声引导下穿刺引流术(percutaneous catheter drainage, PCD)、内镜超声引导透壁引流术(endoscopic ultrasound-guided transmural drainage, EUS-TD)、视频辅助腹腔镜后清创术(video-assisted retroperitoneal debridement, VARD)及内镜下坏死组织清创术(direct endoscopic necrosectomy, DEN)等. 目前常采用的胰腺炎外科升阶梯治疗即首先经PCD治疗, 必要时再实施VARD为主的外科手术治疗. 消化内镜升阶梯治疗即首先EUS-TD, 必要时再行内镜下坏死组织清创术(DEN)治疗. van Santvoort等^[23]进行的一项多中心随机试验发现, 在INP患者, 采取升阶梯治疗与开腹手术相比, 升阶梯治疗可减少主要并发症发生, 并可降低患者死亡率, 其主要并发症包括新发的多器官衰竭或多系统并发症, 内脏器官穿孔、肠痿、出血等. 这一差异在随访期间持续存在, 在升阶梯治疗组中, 没有增加额外侵入操作的需求^[24]. 然而van Brunschot等^[25]研究发现在内镜升阶梯治疗与外科升阶梯治疗相比, 两者死亡率及主要发病率没有显著差异, 但内镜升阶梯治疗患者平均住院时间较短, 发生肠痿更少. 综上所述, 升阶梯治疗(尤其是内镜升阶梯治疗)已逐渐成为INP的首选治疗方法. 对于大范围INP来说, 微创手术无法一次性彻底清除坏死组织, 反复多次微创手术疗效不佳. 在大量积液延伸至结肠旁沟或盆腔的患者, 可考虑EUS-TD和经皮导管引流联合治疗^[26].

近年来, 内镜治疗WON及INP进展迅速. 内镜贴壁金属支架(lumen-apposing metal stents, LAMS)于2011年研发, 作为传统使用的塑料支架替代品. LAMS与塑料支架相比有更大的管腔直径, 从理论上讲, 较大的直径可以改善坏死组织的引流, LAMS便于行内镜下腔壁坏死组织切除术. Mussetto等^[27]研究显示, LAMS不仅可以作为胰腺坏死组织引流提供入口, 还可以用于肠道吻合及胆肠吻合的建立. 目前国内LAMS的临床应用经验仍较少. Bazerbach等^[28]研究显示, 对于WON的微创治疗, LAMS与塑料支架相比, 无论出血事件的发生, 支架阻塞、穿孔发生率LAMS均低于塑料支架, 但支架迁

移发生率要高于塑料支架. Bang等^[29]研究比较了内镜下LAMS和双猪尾塑料支架在感染和有症状的无菌WON患者中的疗效, 研究发现, 总手术次数的中位数、再入院次数和住院时间没有差别. 同时发现LAMS使用后3 wk如不移除, 相关不良事件发生率更高. 指南建议使用LAMS进行内镜下透壁引流应在4 wk内移除LAMS, 以最大限度地减少并发症的风险^[9]. Braden等^[30]研究发现, 随着EUS引导内镜支架置入可见度的提高, LAMS置入术可以在没有透视的情况下进行, 这使其作为危重病人的床旁干预措施. EUS引导内镜下透壁引流治疗WON, LAMS应用越来越广泛, 一项大型多中心研究结果显示: 与塑料支架相比, LAMS对于WON治疗具有更高的临床成功率, 更短的手术时间及更低的手术复发率^[31]. 美国一项大型多中心研究结果显示: 在放置LAMS时行DEN可减少WON的干预次数^[32].

3 胰管离断综合征

胰管离断综合征(disconnected pancreatic duct syndrome, DPDS)是指由任何原因导致的主胰管与消化道连接中断, 断端远侧胰腺分泌的胰液不能正常进入消化道, 在胰管断裂周围形成假性囊肿. 胰腺实质坏死经常导致胰管部分破裂或全部断开. 大约50%的急性坏死性胰腺炎患者会发生胰管破裂或断开^[33]. 胰管完整性可以通过MRCP来评估. 经内镜置入可跨越胰管断端的支架是目前比较有效的治疗手段. Arvanitakis等^[34]研究发现, 将跨腔支架留在原位可降低胰腺积液的复发. 指南推荐可长期留置双猪尾塑料支架进行液体引流, 这些支架可以无限期地留在原位, 以维持胃的内部引流^[9]对于胰管完全断裂的患者必要时可考虑行胰腺部分切除和胰管空肠吻合术.

4 血管并发症

近年来, SAP合并内脏静脉血栓发生率上升, Xu等^[35]研究发现, 其发病率可达16.6%, 其中门静脉、脾静脉和肠系膜静脉血栓发病率分别为6.2%, 11.2%和2.7%. 影像学检查发现在急性胰腺炎患者中约20%的患者有脾静脉血栓形成, 后期可出现门脉高压(胰源性), 导致胃底静脉曲张, 一旦破裂可引起消化道出血. 治疗上可以考虑行内镜下注射硬化剂、套扎或内镜下线圈联合氰基丙烯酸酯注射治疗, 也可考虑行脾切除术. 约4-10%病例出现腹腔出血或囊肿出血, 常因脾动脉、胃十二指肠动脉或胰腺周围血管受侵蚀, 胰腺假性动脉瘤破裂出血等引起, 血管造影可帮助及早发现出血部位, 因此动脉栓塞为主要治疗手段^[36,37]. 手术止血治疗多是在栓塞失败或造影未明确出血部位的情况下进行. Hines等^[38]研究结果提示

75%腹腔出血患者经导管动脉栓塞术或覆膜支架置入术治疗有效。

5 消化道并发症

SAP患者病程后期容易出现消化道瘘^[39], Jiang等^[40]研究显示其发病率在12.8%, 可累及胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠, 好发部位为十二指肠与结肠, 可能与富含胰酶消化液渗出, 肠道血管血栓形成导致肠管缺血坏死或感染侵蚀有关。此外, 手术干预也可导致消化道瘘。瘘管的处理方法受瘘管位置的影响。Kochhar等^[39]研究发现大部分上消化道瘘可随时间推移自然愈合, 结肠瘘常需积极干预, 且发生结肠瘘的患者死亡率更高。基本治疗原则为保持消化液引流通畅, 如经皮穿刺引流或持续负压冲洗, 结肠瘘腹腔污染严重, 常需要肠造瘘术治疗。SAP合并十二指肠瘘, 如果保守治疗感染仍不能控制, 腹腔镜下腹膜后清创术为有效治疗方法。

6 结论

综上所述, 急性胰腺炎局部并发症不仅导致患者的住院时间、医疗费用大大增加, 也导致该病的病死率明显上升。近年来随着AP治疗理念的转变, 对于AP局部并发症的治疗已由传统的开腹清创术转变为微创治疗为主的多学科综合救治模式, 但目前关于AP局部并发症的治疗尤其是微创治疗最佳时机仍存在争议, 关于内镜下支架的使用仍存在弊端, 仍需大样本临床试验来进一步研究改进。目前我国对于急性胰腺炎局部并发症的干预策略不同医疗中心之间仍存在差异性, 微创治疗技术和理念仍需进一步提高和普及。对于感染坏死性胰腺病变范围广及部位复杂时, 微创治疗可能需要多次, 多部位进行, 甚至需行外科开腹手术治疗, 避免错过最佳治疗时机, 从而使患者获得更大的临床获益。

7 参考文献

- 1 Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, Mortele KJ, Conwell DL, Banks PA. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1098-1103 [PMID: 21893128 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.026]
- 2 Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallory S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology* 2019; 156: 1994-2007.e3 [PMID: 30776347 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.269]
- 3 中华医学会急诊分会, 京津冀急诊急救联盟, 北京医学会急诊分会, 北京医师协会急救医师专科分会, 中国医药卫生文化协会急诊急救分会. 急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识. *中华急诊医学杂志* 2021; 30: 161-172
- 4 Cui ML, Kim KH, Kim HG, Han J, Kim H, Cho KB, Jung MK, Cho CM, Kim TN. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1055-1062 [PMID: 24326631 DOI: 10.1007/s10620-013-2967-4]
- 5 ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR,

- Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Faulx AL, Fonkalsrud L, Gurudu SR, Khashab MA, Kothari S, Lightdale JR, Pasha SF, Saltzman JR, Shaukat A, Wang A, Yang J, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 481-488 [PMID: 26796695 DOI: 10.1016/j.gie.2015.11.027]
- 6 Khan MA, Hammad T, Khan Z, Lee W, Gaidhane M, Tyberg A, Kahaleh M. Endoscopic versus percutaneous management for symptomatic pancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2018; 6: E474-E483 [PMID: 29607399 DOI: 10.1055/s-0044-102299]
- 7 Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 363-370 [PMID: 15758904 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02779-8]
- 8 Zhao X, Feng T, Ji W. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocyst. *Dig Endosc* 2016; 28: 83-91 [PMID: 26331472 DOI: 10.1111/den.12542]
- 9 Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, Besselink M, Deviere J, Oliveira Ferreira A, Gyökeres T, Hritz I, Hucl T, Milashka M, Papanikolaou IS, Poley JW, Seewald S, Vanbiervliet G, van Lienden K, van Santvoort H, Voermans R, Delhaye M, van Hooft J. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018; 50: 524-546 [PMID: 29631305 DOI: 10.1055/a-0588-5365]
- 10 Yang D, Amin S, Gonzalez S, Mullady D, Hasak S, Gaddam S, Edmundowicz SA, Gromski MA, DeWitt JM, El Zein M, Khashab MA, Wang AY, Gaspar JP, Uppal DS, Nagula S, Kapadia S, Buscaglia JM, Bucobo JC, Schlachterman A, Wagh MS, Draganov PV, Jung MK, Stevens T, Vargo JJ, Khara HS, Huseini M, Diehl DL, Keswani RN, Law R, Komanduri S, Yachinski PS, DaVee T, Prabhu A, Lapp RT, Kwon RS, Watson RR, Goodman AJ, Chhabra N, Wang WJ, Benias P, Carr-Locke DL, DiMaio CJ. Transpapillary drainage has no added benefit on treatment outcomes in patients undergoing EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 720-729 [PMID: 26548849 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.040]
- 11 Wang M, Wei A, Guo Q, Zhang Z, Lu H, Li A, Hu W. Clinical outcomes of combined necrotizing pancreatitis versus extrapancreatic necrosis alone. *Pancreatology* 2016; 16: 57-65 [PMID: 26626203 DOI: 10.1016/j.pan.2015.10.010]
- 12 Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, Boermeester MA, van Eijck C, Dejong K, van Goor H, Hofker S, Ahmed Ali U, Gooszen HG, Bollen TL; Dutch Pancreatitis Study Group. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotizing pancreatitis? *Gut* 2013; 62: 1475-1480 [PMID: 22773550 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302870]
- 13 van Grinsven J, van Brunschot S, van Baal MC, Besselink MG, Fockens P, van Goor H, van Santvoort HC, Bollen TL; Dutch Pancreatitis Study Group. Natural History of Gas Configurations and Encapsulation in Necrotic Collections During Necrotizing Pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 1557-1564 [PMID: 29752684 DOI: 10.1007/s11605-018-3792-z]
- 14 Zerem E, Imamovic G, Omerovic S, Imširović B. Randomized controlled trial on sterile fluid collections management in acute pancreatitis: should they be removed? *Surg Endosc* 2009; 23: 2770-2777 [PMID: 19444515 DOI: 10.1007/s00464-009-0487-2]
- 15 Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, Horvath KD, vanSonnenberg E, Bollen TL,

- Vege SS; International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012; 41: 1176-1194 [PMID: 23086243 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318269c660]
- 16 Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, Jensen ET, Shaheen NJ, Barritt AS, Lieber SR, Kochar B, Barnes EL, Fan YC, Pate V, Galanko J, Baron TH, Sandler RS. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019; 156: 254-272.e11 [PMID: 30315778 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063]
- 17 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- 18 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 19 Trikudanathan G, Tawfik P, Amateau SK, Munigala S, Arain M, Attam R, Beilman G, Flanagan S, Freeman ML, Mallery S. Early (<4 Weeks) Versus Standard (≥ 4 Weeks) Endoscopically Centered Step-Up Interventions for Necrotizing Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1550-1558 [PMID: 30279466 DOI: 10.1038/s41395-018-0232-3]
- 20 Chantarojanasiri T, Yamamoto N, Nakai Y, Saito T, Saito K, Hakuta R, Ishigaki K, Takeda T, Uchino R, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Tada M, Isayama H, Koike K. Comparison of early and delayed EUS-guided drainage of pancreatic fluid collection. *Endosc Int Open* 2018; 6: E1398-E1405 [PMID: 30505932 DOI: 10.1055/a-0751-2698]
- 21 Rana SS, Gupta R, Kang M, Sharma V, Sharma R, Gorski U, Bhasin DK. Percutaneous catheter drainage followed by endoscopic transluminal drainage/necrosectomy for treatment of infected pancreatic necrosis in early phase of illness. *Endosc Ultrasound* 2018; 7: 41-47 [PMID: 29451168 DOI: 10.4103/eus.eus_94_17]
- 22 Binda C, Dabizzi E, Anderloni A, Cennamo V, Fiscalletti M, Fugazza A, Jovine E, Ercolani G, Gasbarrini A, Fabbri C. Single-step endoscopic ultrasound-guided multiple gateway drainage of complex walled-off necrosis with lumen apposing metal stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 1401-1404 [PMID: 32804839 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001793]
- 23 van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruyt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491-1502 [PMID: 20410514 DOI: 10.1056/NEJMoa0908821]
- 24 Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bruno MJ, Buskens E, Dejong CH, van Duijvendijk P, van Eijck CH, Fockens P, van Goor H, van Grevenstein WM, van der Harst E, Heisterkamp J, Hesselink EJ, Hofker S, Houdijk AP, Karsten T, Kruyt PM, van Laarhoven CJ, Laméris JS, van Leeuwen MS, Manusama ER, Molenaar IQ, Nieuwenhuijs VB, van Ramshorst B, Roos D, Rosman C, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Timmer R, Verdonk RC, de Wit RJ, Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1016-1026 [PMID: 30391468 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.045]
- 25 van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, van Eijck CH, Erkelens WG, van Goor H, van Grevenstein WM, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JM, Laméris JS, van Lienden KP, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuijs VB, Poley JW, Quispel R, de Ridder RJ, Römkens TE, Scheepers JJ, Schepers NJ, Schwartz MP, Seerden T, Spanier BWM, Straathof JWA, Strijker M, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Voermans RP, Witteman BJ, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Fockens P; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 51-58 [PMID: 29108721 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32404-2]
- 26 Ross AS, Irani S, Gan SI, Rocha F, Siegal J, Fotoohi M, Hauptmann E, Robinson D, Crane R, Kozarek R, Gluck M. Dual-modality drainage of infected and symptomatic walled-off pancreatic necrosis: long-term clinical outcomes. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 929-935 [PMID: 24246792 DOI: 10.1016/j.gie.2013.10.014]
- 27 Mussetto A, Fugazza A, Fuccio L, Triossi O, Repici A, Anderloni A. Current uses and outcomes of lumen-apposing metal stents. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 535-540 [PMID: 30174389 DOI: 10.20524/aog.2018.0287]
- 28 Bazerbachi F, Sawas T, Vargas EJ, Prokop LJ, Chari ST, Gleeson FC, Levy MJ, Martin J, Petersen BT, Pearson RK, Topazian MD, Vege SS, Abu Dayyeh BK. Metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 30-42.e15 [PMID: 28867073 DOI: 10.1016/j.gie.2017.08.025]
- 29 Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut* 2019; 68: 1200-1209 [PMID: 29858393 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315335]
- 30 Braden B, Koutsoumpas A, Silva MA, Soonawalla Z, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic walled-off necrosis using self-expanding metal stents without fluoroscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10: 93-98 [PMID: 29774088 DOI: 10.4253/wjge.v10.i5.93]
- 31 Chen YI, Yang J, Friedland S, Holmes I, Law R, Hosmer A, Stevens T, Franco MC, Jang S, Pawa R, Mathur N, Sejjal DV, Inamdar S, Trindade AJ, Nieto J, Berzin TM, Sawhney M, DeSimone ML, DiMaio C, Kumta NA, Gupta S, Yachinski P, Anderloni A, Baron TH, James TW, Jamil LH, Ona MA, Lo SK, Gaddam S, Dollhopf M, Bukhari MA, Moran R, Gutierrez OB, Sanaei O, Fayad L, Ngamruengphong S, Kumbhari V, Singh V, Repici A, Khashab MA. Lumen apposing metal stents are superior to plastic stents in pancreatic walled-off necrosis: a large international multicenter study. *Endosc Int Open* 2019; 7: E347-E354 [PMID: 30834293 DOI: 10.1055/a-0828-7630]
- 32 Yan L, Dargan A, Nieto J, Shariha RZ, Birnmoeller KF, Adler DG, DeSimone M, Berzin T, Swahney M, Draganov PV, Yang DJ, Diehl DL, Wang L, Ghulab A, Butt N, Siddiqui AA. Direct endoscopic necrosectomy at the time of transmural stent placement results in earlier resolution of complex walled-off pancreatic necrosis: Results from a large multicenter United States trial. *Endosc Ultrasound* 2019; 8: 172-179 [PMID: 29882517 DOI: 10.4103/eus.eus_108_17]
- 33 Bang JY, Wilcox CM, Navaneethan U, Hasan MK, Peter S, Christein J, Hawes R, Varadarajulu S. Impact of Disconnected Pancreatic Duct Syndrome on the Endoscopic Management of Pancreatic Fluid Collections. *Ann Surg* 2018; 267: 561-568 [PMID: 27849658 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002082]
- 34 Arvanitakis M, Delhay M, Bali MA, Matos C, De Maertelaer V, Le Moine O, Devière J. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 609-619 [PMID: 17324413 DOI: 10.1016/j.gie.2006.06.083]
- 35 Xu W, Qi X, Chen J, Su C, Guo X. Prevalence of Splanchnic Vein

Thrombosis in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 245460 [PMID: 26451142 DOI: 10.1155/2015/245460]

36 Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85-96 [PMID: 25616312 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8]

37 Won Y, Lee SL, Kim Y, Ku YM. Clinical efficacy of transcatheter embolization of visceral artery pseudoaneurysms using N-butyl cyanoacrylate (NBCA). *Diagn Interv Imaging* 2015; 96: 563-569 [PMID: 25686776 DOI: 10.1016/j.diii.2015.01.003]

38 Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ* 2019; 367: l6227 [PMID: 31791953 DOI: 10.1136/bmj.l6227]

39 Kochhar R, Jain K, Gupta V, Singhal M, Kochhar S, Poornachandra KS, Kochhar R, Dutta U, Nagi B, Singh K, Wig JD. Fistulization in the GI tract in acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 436-440 [PMID: 22154413 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.032]

40 Jiang W, Tong Z, Yang D, Ke L, Shen X, Zhou J, Li G, Li W, Li J. Gastrointestinal Fistulas in Acute Pancreatitis With Infected Pancreatic or Peripancreatic Necrosis: A 4-Year Single-Center Experience. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3318 [PMID: 27057908 DOI: 10.1097/MD.0000000000003318]

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》正文要求

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

肠道菌群与脂肪性肝病研究新进展

李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁

李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁, 天津医科大学总医院消化科
天津市 300052

李莹, 在读硕士研究生, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81570489.

作者贡献分布: 本综述由李莹查阅文献和构思撰写; 侯俊杰、王欣查阅资料; 苏帅提供意见; 王玉明及张洁修改和审校.

通讯作者: 张洁, 教授, 博士生导师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. zhangjiezhj@163.com

收稿日期: 2021-07-30

修回日期: 2021-09-09

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-08

New progress in research of intestinal microbiota in fatty liver disease

Ying Li, Jun-Jie Hou, Xin Wang, Shuai Su, Yu-Ming Wang, Jie Zhang

Ying Li, Jun-Jie Hou, Xin Wang, Shuai Su, Yu-Ming Wang, Jie Zhang, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570489.

Corresponding author: Jie Zhang, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. zhangjiezhj@163.com

Received: 2021-07-30

Revised: 2021-09-09

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-08

Abstract

At present, intestinal microbiota has become one of hot issues in current research. Fatty liver disease refers to the pathology of excessive accumulation of fat in liver cells due to various reasons. Fatty liver disease can cause damage to the normal structure and physiological and biochemical functions of the liver, and lead to the appearance of clinical symptoms. And it generally includes two categories: Non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. Changes in intestinal flora and intestinal permeability can further affect the development of fatty liver disease through the gut-liver axis. Similarly, intestinal microbiota also changes to varying degrees during the occurrence and development of fatty liver disease. This paper mainly introduces the relationship between the gut-liver axis and fatty liver disease, changes of intestinal flora during the progression of fatty liver disease, and new advances in the application of probiotics in the treatment of fatty liver disease.

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

Key Words: Intestinal microbiota; Gut-liver axis; Non-alcoholic fatty liver disease; Alcoholic liver disease; Probiotics

Citation: Li Y, Hou JJ, Wang X, Su S, Wang YM, Zhang J. New progress in research of intestinal microbiota in fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1355-1361

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1355.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1355>

摘要

目前, 肠道菌群已成为一个当今研究的热点问题之一. 脂肪性肝病是指由于各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积过多的病变, 引起肝的正常结构、生理及生化

功能受损, 最终出现临床症状的一类疾病总称, 一般包括非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病两大类. 肠道菌群和肠道通透性的变化可以通过肠-肝轴进一步影响脂肪性肝病的发展. 同样, 在脂肪性肝病的发生发展过程中, 肠道菌群的也发生不同程度的改变. 本文主要介绍肠-肝轴与脂肪性肝病的关系、脂肪性肝病进展过程中肠道菌群的变化及益生菌在脂肪性肝病治疗中的应用新进展.

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

关键词: 肠道菌群; 肠-肝轴; 非酒精性脂肪性肝病; 酒精性肝病; 益生菌

核心提要: 脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)作为我国肝病中的一大类, 其发生发展与肠道菌群密切相关, 为深入了解肠道菌群在FLD发病机制中的作用以及控制肠道菌群在FLD治疗中的价值, 本文对肠道菌群与FLD的最新研究进展进行了综述.

文献来源: 李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁. 肠道菌群与脂肪性肝病研究新进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1355-1361

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1355.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1355>

0 引言

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是指各种原因引起的以肝细胞中脂肪过度贮积和脂肪变性为特征的临床病理综合征, 可能进一步引起肝的正常结构、生理及生化功能受损, 最终出现临床症状. 根据有无长期过量饮酒的病因, 一般将FLD分为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)两大类. NAFLD涉及肝脏中过量的脂质积累, 其包括非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty, NAFL)和脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)^[1]两类. 目前有专家建议将代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)作为一个更合适的总体术语^[1]. 由于肥胖症的流行传播, NAFLD是世界范围内成人和儿童最重要的肝脏疾病之一, 其全球患病率估计为24%, 南美洲和中东的发病率最高, 其次是亚洲、美国和欧洲^[2]. 肥胖症是导致NAFLD负担加重的罪魁祸首^[2]. 单纯性肥胖时, 肠道菌群紊乱和肠道屏障损伤可能是促使肠道中革兰氏阴性菌的脂多糖或内毒素(lipopolysaccharide, LPS)升高, 进而进展为NAFLD的始动因素^[3]. ALD是由于大量饮酒所致的肝脏疾病, 其涵盖了一系列疾病: 从酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver disease, AFLD)开始, 有时会发展为酒精性肝炎(alcoholic

hepatitis, AH), 并最终导致酒精性肝硬化, 甚至肝细胞性肝癌. 酒精性肝硬化和肝细胞性肝癌是与饮酒有关的最严重和不可逆的肝损伤形式^[4]. 诸多研究表明, 肠道菌群通过肠-肝轴在FLD的发生发展中起重要作用, 并可控制肠道菌群作为治疗FLD治疗的作用靶点. 本文就肠-肝轴与FLD的关系、FLD进展过程中肠道菌群和代谢产物的变化以及益生菌等在FLD治疗中的应用进展进行综述, 为FLD的预防和治疗提供理论依据.

1 肠-肝轴与FLD

肠道功能、肠道微生物群和肝脏之间的分子解剖和功能联系构成了“肠-肝轴”^[5]. 肠道菌群失调和肠道通透性增加导致微生物和包括细菌DNA和细胞壁成分, 如革兰氏阴性菌的LPS、肽聚糖以及真菌的 β -葡聚糖在内的微生物产物的移位, 统称为微生物相关分子模式(microbial associated molecular patterns, MAMPs)或病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)^[6]. 这些模式可被肝脏先天免疫细胞(Kupffer细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤T细胞以及肝星状细胞)和固有层(肠上皮细胞下面的一种富含免疫细胞的组织)上的免疫受体识别^[7]. 这些受体包括TOLL样受体(toll-like receptors, TLRs)和NOD样受体(nod-like receptors, NLRs), MAMPs或PAMPs通过TLRs和NLRs激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 从而导致进入门静脉循环的炎性细胞因子和趋化因子的产生, 引发并维持炎症级联反应^[7,8], 进而影响包括FLD在内的多种慢性肝病的发病机制. 最近研究发现, NAFLD患者的肠道通透性(intestinal permeability, IP)似乎增加, 并且与肝脂肪变性的程度呈正相关, 但IP与肝脏炎症或纤维化的程度无关^[9]. 对于ALD, 除了酒精对肝实质细胞的直接毒性作用外, 肠道菌群失调、肠道屏障功能丧失以及肝脏先天免疫细胞TLRs的激活也有助于ALD的发病, 并且可在实验小鼠模型中促进肝细胞性肝癌的进展^[10].

另外, “肠-肝轴”在肠道微生物群、肠道和肝脏之间作用是双向的^[11]: 一方面, 肝脏将初级胆汁酸(bile acids, BAs)和抗菌分子(免疫球蛋白A和血管生成素)分泌到胆道, 进入肠腔后影响肠道微生物群的组成和功能并调节肠道屏障; 另一方面, 肠道微生物群及其代谢产物可调节胆汁酸合成、肝脏葡萄糖代谢、脂质代谢以及影响膳食能量利用. 肝脏的变化也可能影响暴露于肠道细菌产物(LPS和代谢物, 如乙醇和三甲胺)的先天免疫细胞, 进一步导致肝脏炎症^[5,12]. 肠-肝轴的外部(如环境和饮食)或内在因素(如肠道微生物群的变化、肠道通透性增加和管腔中胆汁酸水平的变化)破坏了体内平衡, 导致局部和全身炎症的发生^[5]. 肠-肝轴参与包括NAFLD和

ALD在内的许多肝脏疾病的发病机制, 从而为多种慢性肝病的发生和发展铺平了道路。

2 肠道菌群与NAFLD

2.1 肠道菌群及其代谢产物与NAFLD发病机制研究 虽然NAFLD的病理生理机制尚不清楚, 但肠道菌群及其代谢产物和遗传因素被认为是重要的因素。肠道菌群失调经常通过肠-肝轴对NAFLD患者的肝脏造成有害影响。肠道菌群及其代谢产物在NAFLD中的作用机制包括: (1)肠道来源的MAMPs或PAMPs被肝脏先天免疫细胞识别, 炎症的激活和长期维持会导致NAFLD; (2)肠道中的特定菌群可以将胆碱转化为三甲胺, 降低了胆碱的肝脏生物利用度, 降低了极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)从肝脏中的输出率, 导致脂质积聚和肝脏炎症; (3)肠道菌群来源的代谢物包括胆碱代谢物三甲胺(trimethylamine, TMA)、三甲胺-氮-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)、次级胆汁酸脱氧胆酸(the secondary bile acids deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)以及短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)直接对肝脏造成损伤, 引起肝脏脂肪变性; (4)肠道菌群可以产生乙醇, 乙醇及其代谢物乙醛通过刺激炎症细胞因子的产生和破坏紧密连接来增加肠道渗透性, 同时肠道微生物群也能代谢乙醇, 保护肝脏免受乙醇损伤, 肠道菌群的缺乏导致肝脏暴露于乙醇的增加, 乙醇代谢酶的表达增加以及肝脏脂肪变性的恶化, 即肠道菌群可以根据乙醇的组成和功能设定增加或减少宿主对乙醇的暴露^[12-14]。同时, 研究表明肠道细菌产生的内源性乙醇可诱导NAFLD的线粒体功能障碍^[15], 进一步加重肝脏脂肪变性。另外, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)也参与NAFLD的发病^[16], 含patatin样磷脂酶域3(PNPLA3)是NAFLD的最强遗传因素之一^[17]。这些机制共同作用导致了NAFLD的发生和发展。其中, 肠道屏障的损伤导致细菌LPS移位增强是导致NAFLD的主要机制, 肠道运动性和渗透性的变化有助于NAFLD的发展^[18]。反之, 长期大量饱和脂肪或高果糖饮食导致肠道微生物群失调, 并由于紧密连接的破坏而增加肠屏障通透性, 导致细菌易位(bacterial translocation, BT)及细菌代谢物通过门静脉进入肝脏, 最终导致肝损伤^[19]。

2.2 肠道菌群变化与NAFLD NAFLD患者和健康人相比具有不同的肠道菌群组成。先前研究表明^[20], 布劳特氏菌、毛螺旋菌、大肠埃希氏菌和肠杆菌的水平升高可能是导致NAFLD进展的主要因素。另有研究表明^[21], 与不患NAFLD的受试者相比, NAFLD患者的粪便中细菌 α 多样性降低, 厚壁菌/拟杆菌比值升高, 而拟杆菌、普雷沃氏菌、芽殖菌、颤螺旋菌的丰度降低。当控制群体变异

时, 厚壁菌/拟杆菌比值、拟杆菌、普雷沃氏菌、芽殖菌及颤螺旋菌与肝脏脂肪分数(hepatic fat fraction, HFF)相关; 同时发现PNPLA3 rs738409和芽殖菌、PNPLA3 rs738409和颤螺旋菌均对HFF有累加作用^[21]。高脂肪高胆固醇饮食可依次引起脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维和NAFLD相关性肝细胞性肝癌(NAFLD-hepatocellular carcinoma, NAFLD-HCC)。Behar等^[22]研究表明, NAFLD-HCC患者的肠道菌群具有独特的微生物组/代谢组学特征, 可以引发调节性T细胞的增殖和CD8⁺T细胞的衰减, 进而调节外周免疫反应。Zhang等^[23]研究表明胆固醇诱发的NAFLD-HCC与肠道菌群失调有关: 在NAFLD-HCC的形成中, 粘螺旋菌, 脱硫弧菌, 厌氧棍状菌和脱硫弧菌是增加的; 而双歧杆菌和拟杆菌是减少的。

2.3 肠道菌群代谢产物与NAFLD NAFLD患者肠道中肠道菌群的代谢产物与正常人相比也有显著差异。Coker等^[23]研究还发现, NAFLD-HCC小鼠中肠道细菌代谢物也发生改变, 包括血清中牛磺胆酸(taurocholic acid, TCA)增加和3-吲哚丙酸(3-indolepropionic acid, IPA)减少^[23]。IPA抑制胆固醇诱导的脂质积累和细胞增殖, 而TCA增加胆固醇诱导的甘油三酯在人正常永生肝细胞系中的积累^[23]。抗胆固醇治疗恢复了饮食中胆固醇诱导的肠道微生物群失调, 并完全防止了NAFLD-HCC形成^[23]。色氨酸可通过肠道菌群代谢成吲哚衍生物, 吲哚衍生物属于芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)配体, 可以激活AhR, 促进白细胞介素(interleukin, IL)-22的产生^[24]。Natividad等^[25]研究发现, 代谢综合征患者肠道菌群分泌AhR配体, 如吲哚乙酸(indole acetic acid, IAA)减少。补充AhR激动剂(如IAA)或具有高AhR配体生产能力的乳杆菌菌株可通过肠道屏障功能的改善和胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP1)的分泌来改善饮食和遗传诱导的代谢障碍, 特别是葡萄糖代谢紊乱和肝脏脂肪变性。色氨酸的肠道菌群代谢产物IAA通过作用于巨噬细胞和肝细胞, 对NAFLD具有保护作用^[25]。

2.4 肠道菌群调节与NAFLD的治疗 一项临床研究表明^[26], 口服高效多菌株益生菌(每天6750亿个细菌)治疗的NAFLD患者在肝脏组织学、谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)和细胞因子方面有显著改善。另外, 乳双歧杆菌V9作为一种高效益生菌也可以通过腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)和TLR-NF- κ B途径抑制炎症及通过调节从头脂质合成来改善NAFLD^[27]。Liang等^[28]研究表明, 乳酸杆菌和双歧杆菌的益生菌混合物通过Gpr109a和共生代谢物丁酸盐减轻非酒精性脂肪肝大鼠的全身性肥胖和炎症。以前有研究表明^[29], 与对照组相比, VSL#3益生菌组的甘油三酯稳态模型评估

(homeostasis model assessment, HOMA)和ALT未检测到组间差异, 而体重指数(body mass index, BMI)降低, GLP1和活化GLP1(aGLP1)增加, 说明VSL#3益生菌可能通过增加GLP1来显著改善儿童的NAFLD. 这与最近Chong等^[30]的研究发现, 即VSL#3@益生菌并没有显著改善NAFLD患者的心血管风险和肝损伤标志物是相一致的. 另外, Craven等^[31]研究发现, 对NAFLD患者进行同种异体或自体粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)没有改善其通过HOMA-IR测定的IR或肝脏质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)测量的IR, 但确实有可能降低NAFLD患者的小肠通透性. 因此, 多项研究表明, 通过使用益生菌或通过FMT实现对肠道微生物群的控制可能是预防和治疗NAFLD的有效策略.

3 肠道菌群与ALD

3.1 乙醇和肠道菌群与ALD发病机制研究 乙醇介导的和肠道菌群参与的肝损伤的发病机制包括^[32]: (1)肠道通透性增加: 酒精破坏远端上皮紧密连接的完整性, 导致肠道通透性增加; (2)肝循环中LPS增加: 肠道通透性增加导致肠静脉循环中细菌LPS水平增加, 这些血液最终通过门静脉进入肝循环; (3)星状细胞活化: LPS与肝脏巨噬细胞(称为肝星状细胞)上的LPS结合蛋白结合, 导致下游促炎细胞因子和嗜中性粒细胞募集趋化因子激活, 同时活化的肝星状细胞增殖并承担促纤维化作用; (4)纤维化和肝硬化: 活化的肝星状细胞形成纤维化的细胞外基质(由I型和III型胶原、糖蛋白和蛋白聚糖组成); (5)乙醇滥用一方面引发肠道菌群分类组成的定性和定量改变、粘膜炎症和肠道屏障破坏, 另一方面引起肠道通透性增加, 导致活的病原菌、革兰氏阴性细菌产物和促炎性腔内代谢物转移到血液中, 进一步加重了酒精引起的肝损伤^[33]. 这些机制共同作用导致ALD的发生和发展.

3.2 肠道菌群变化与ALD 先前研究表明^[34], ALD患者主要表现为益生菌含量减少, 以双歧杆菌减少最显著, 而肠球菌、粪肠球菌和大肠埃希氏菌等有害菌含量增加. Bluemel等^[35]首次对乙醇喂养小鼠的整个肠道和肝脏中进行了全面的微生物组分析. 他们的研究表明^[35], 长期服用乙醇会改变回肠和肝脏的细菌 α 多样性, 并导致成分变化, 尤其是回肠, 这在很大程度上是由革兰氏阴性菌的增加所驱动的; 此外, 回肠粘液层和肝脏中的革兰氏阴性菌普雷沃氏菌均增多, 表明在乙醇诱导的肝病中, 细菌移位可能发生在远端胃肠道^[35]. Gu等^[36]研究表明, 在ALD小鼠模型中, 乳酸杆菌和双歧杆菌的数量下降, 回肠中产气荚膜梭菌的数量成比例增加, 盲肠中革兰氏阴性菌变形杆菌、弯曲杆菌和螺杆菌的数量增加. 通过补充鼠李糖乳杆菌颗粒可以减少革兰氏阴性菌的数量,

改善酒精性肝损伤^[36]. Ciocan等^[37]研究表明, 在门水平上, 与非重度AH肝硬化患者相比, 重度AH肝硬化患者粪便中放线菌的丰度更高, 而拟杆菌的丰度更低. 由此可见, 肠道微生物群组成的变化在ALD的病理生理机制中有重中之重的作用.

3.3 肠道菌群及胆汁酸代谢与ALD 胆汁酸对于促进膳食中脂质和脂溶性维生素在肠道中的吸收至关重要, 参与ALD的发病^[38]. 高浓度的胆汁酸可以损伤细胞, 诱导细胞凋亡, 促进肿瘤发生. 胆汁酸的代谢需要肠道菌群的参与, 胆汁酸作用可能是ALD中肠-肝轴变化的重要因素. 胆汁酸作为信号分子并激活特定的核受体如法尼类X受体(farnesoid X receptor, FXR)和膜受体如G蛋白偶联胆汁酸受体1(G protein-coupled bile acid receptor 1, TGR5)从而发挥相应作用^[38]. 肠道FXR缺乏会增加肠道通透性, 加重肝脂肪变性并改变胆汁酸池组成, 导致肝毒性恶化^[38]. 另有研究表明^[39], TGR5缺乏加重了酒精引起的肝损伤, 并引起菌群失调和胆汁酸池重塑. Ciocan等^[37]研究表明, 与非重度AH肝硬化患者相比, 重度AH肝硬化患者的血浆总胆汁酸和总熊去氧胆酸水平较高, 而粪便中含量较低. 另外, 重度AH肝硬化患者显示胆汁酸池的特定变化, 转向更疏水和有毒的胆汁酸种类, 这可能是造成特定微生物群变化的原因^[37]. 反过来, 微生物群也可能通过将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸来改变胆汁酸库, 减少胆汁酸的排泄并损害胆汁酸在肠道中的转化, 导致恶性循环^[37]. 由此可见, 胆汁酸特定受体TGR5、FXR和肠道微生物群胆汁酸代谢都可能是人类酒精诱导肝损伤的靶点, 也可能为ALD治疗的作用靶点.

3.4 肠道菌群调节与ALD的治疗 已经证明在ALD中存在肠道微生物群的变化, 但它们在很大程度上仅仅是结果或原因尚不清楚. 个体对ALD的易感性主要是由肠道菌群驱动的, 特定的肠道微生物群与小鼠和人类对ALD的易感性或抵抗力有关, 因此可以通过调节肠道菌群来预防和管理ALD^[40]. Fan等^[41]研究表明, 蓝莓汁和益生菌(富含婴儿型比菲德氏菌、动物双歧杆菌和嗜酸乳杆菌)联合摄入可通过激活sirtuin 1(SIRT1)改善AFLD的线粒体功能障碍. 益生元是一种生态制剂, 可作为底物为益生菌提供养料. Wrzosek等^[42]研究发现, 使用益生元果胶治疗人类微生物群相关的酒精喂养小鼠可引起细菌色氨酸代谢产物增加, 这与肝脏损伤的改善有关. 色氨酸代谢产物是AhR的配体, 使用AhR激动剂Ficz[6-formylindolo (3, 2-b) carbazole]也减轻了肝脏病变, 此作用类似于益生元治疗^[42]. Ferrere等^[43]研究发现, 乙醇抵抗小鼠和乙醇敏感小鼠的肠道菌群聚集是不同的: 拟杆菌比例在乙醇敏感小鼠中较低. 在乙醇敏感小鼠中, 果胶治疗以及以乙醇抵抗小鼠为供体进行FMT都可防止脂肪

变性和减轻肝脏炎症, 同时恢复肠道稳态. 因此应用益生菌、益生元、FMT通过靶向肠道微生物群来改善酒精性肝病ALD涉及的AhR通路和SIRT1抗炎机制可被视为ALD的治疗新靶点.

另外, Duan等^[44]研究发现溶细胞素(cytolysin), 一种由粪肠球菌分泌的外毒素, 可导致肝细胞死亡和肝损伤. 他们发现, AH患者粪便中粪肠球菌的数量增加, 且溶细胞素阳性粪肠球菌的存在与AH患者的肝病严重程度和死亡率相关. 粪肠球菌噬菌体可以特异性靶向溶细胞素阳性粪肠球菌, 减轻ALD症状, 这也为ALD的治疗提供了一种精确编辑肠道微生物群的方法^[44].

4 结论

ALD是以肝细胞脂肪过度贮积和脂肪变性为特征的临床病理综合征, 主要包括NAFLD和ALD, 两者可能病因及发病机制有所不同, 但肠道菌群失调和肠道通透性增加导致肠道细菌结构成分及细菌产物通过肠-肝轴作用于肝脏而在FLD的发生发展中起重要作用. 肠道菌群与FLD的关系是双向的, 不同类型FLD都有肠道微生物组/代谢组的变化, 同时肠道菌群可以通过产生有毒的代谢物或影响胆汁酸代谢而进一步影响FLD的进展.

目前, NAFLD和ALD日益加重的疾病负担正在成为威胁全人类的公共卫生问题. 肠道菌群已成为一个当今研究的热点问题之一, 随着对肠道菌群研究的深入, 在未来FLD的预防和治疗中可以通过胆汁酸特定受体FXR、膜受体如TGR5、AhR通路, 应用益生菌和FMT, 补充益生元以及应用细菌噬菌体靶向消除有害菌等对肠道微生物群进行调控, 以此作为FLD治疗的靶点, 可能为FLD的发病机制研究和临床治疗提供新思路. 同时, 基于肠道菌群和FLD的重要关系, 未来也需要更加深入的研究.

5 参考文献

- 1 Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]
- 2 Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11-20 [PMID: 28930295 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109]
- 3 耿妍, 鲁晓岚, 耿燕, 史海涛. 肠道菌群紊乱在大鼠非酒精性脂肪肝中的作用机制. *分子诊断与治疗杂志* 2020; 12: 1626-1630
- 4 Patel R, Mueller M. Alcoholic Liver Disease. *StatPearls* 2021 [PMID: 31536239]
- 5 Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH, Di Palo DM, Bonfrate L, Wang DQ, Portincasa P. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med* 2020; 9 [PMID: 32823983 DOI: 10.3390/jcm9082648]

- 6 Zindel J, Kubers P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 493-518 [PMID: 31675482 DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847]
- 7 Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, Knight R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 397-411 [PMID: 29748586 DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z]
- 8 Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95: 13-20 [PMID: 27639584 DOI: 10.1007/s00109-016-1474-4]
- 9 De Munck TJI, Xu P, Verwijs HJA, Masclee AAM, Jonkers D, Verbeek J, Koek GH. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2020; 40: 2906-2916 [PMID: 33037768 DOI: 10.1111/liv.14696]
- 10 Jiang JW, Chen XH, Ren Z, Zheng SS. Gut microbial dysbiosis associates hepatocellular carcinoma via the gut-liver axis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18: 19-27 [PMID: 30527903 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.11.002]
- 11 Brandt K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G413-G419 [PMID: 28232456 DOI: 10.1152/ajpgi.00361.2016]
- 12 Hrnčir T, Hrnčirova L, Kverka M, Hromádka R, Machová V, Trčková E, Kostovcikov K, Kralickova P, Krejsk J, Tlaskalova-Hogenova H. Gut Microbiota and NAFLD: Pathogenetic Mechanisms, Microbiota Signatures, and Therapeutic Interventions. *Microorganisms* 2021; 9 [PMID: 33946843 DOI: 10.3390/microorganisms9050957]
- 13 Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1541-1558 [PMID: 30683985 DOI: 10.1007/s00018-019-03011-w]
- 14 Ji Y, Yin Y, Li Z, Zhang W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31349604 DOI: 10.3390/nu11081712]
- 15 Chen X, Zhang Z, Li H, Zhao J, Wei X, Lin W, Zhao X, Jiang A, Yuan J. Endogenous ethanol produced by intestinal bacteria induces mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 2009-2019 [PMID: 32150306 DOI: 10.1111/jgh.15027]
- 16 Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; 70: 711-724 [PMID: 30556145 DOI: 10.1002/hep.30429]
- 17 Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-1465 [PMID: 18820647 DOI: 10.1038/ng.257]
- 18 Bergheim I, Weber S, Vos M, Krämer S, Volynets V, Kaserouni S, McClain CJ, Bischoff SC. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol* 2008; 48: 983-992 [PMID: 18395289 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.035]
- 19 Ji Y, Yin Y, Sun L, Zhang W. The Molecular and Mechanistic Insights Based on Gut-Liver Axis: Nutritional Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improvement. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32357561 DOI: 10.3390/ijms21093066]
- 20 Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 375-381 [PMID: 28823367 DOI: 10.1016/S1499-3872(17)60019-5]
- 21 Monga Kravetz A, Testerman T, Galuppo B, Graf J, Pierpont B, Siebel S, Feinn R, Santoro N. Effect of Gut Microbiota and PNPLA3 rs738409 Variant on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Obese Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 [PMID: 32823983 DOI: 10.3390/jcm9082648]

- 32561908 DOI: 10.1210/clinem/dgaa382]
- 22 Behary J, Amorim N, Jiang XT, Raposo A, Gong L, McGovern E, Ibrahim R, Chu F, Stephens C, Jebeili H, Fragomeli V, Koay YC, Jackson M, O'Sullivan J, Weltman M, McCaughan G, El-Omar E, Zekry A. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2021; 12: 187 [PMID: 33420074 DOI: 10.1038/s41467-020-20422-7]
 - 23 Zhang X, Coker OO, Chu ES, Fu K, Lau HCH, Wang YX, Chan AWH, Wei H, Yang X, Sung JY, Yu J. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut* 2021; 70: 761-774 [PMID: 32694178 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319664]
 - 24 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabte F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]
 - 25 Natividad JM, Agus A, Planchais J, Lamas B, Jarry AC, Martin R, Michel ML, Chong-Nguyen C, Roussel R, Straube M, Jegou S, McQuitty C, Le Gall M, da Costa G, Lecornet E, Michaudel C, Modoux M, Glodt J, Bridonneau C, Sovran B, Dupraz L, Bado A, Richard ML, Langella P, Hansel B, Launay JM, Xavier RJ, Duboc H, Sokol H. Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 2018; 28: 737-749.e4 [PMID: 30057068 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.001]
 - 26 Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Shalimar, Rana S, Das A, Dattagupta S, Dhiman RK, Chawla YK. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol* 2019; 6: e000315 [PMID: 31423319 DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000315]
 - 27 Yan Y, Liu C, Zhao S, Wang X, Wang J, Zhang H, Wang Y, Zhao G. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 attenuates hepatic steatosis and inflammation in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *AMB Express* 2020; 10: 101 [PMID: 32472368 DOI: 10.1186/s13568-020-01038-y]
 - 28 Liang Y, Lin C, Zhang Y, Deng Y, Liu C, Yang Q. Probiotic mixture of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alleviates systemic adiposity and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rats through Gpr109a and the commensal metabolite butyrate. *Inflammopharmacology* 2018; 26: 1051-1055 [PMID: 29633106 DOI: 10.1007/s10787-018-0479-8]
 - 29 Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, Giammaria P, Reali L, Anania F, Nobili V. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1276-1285 [PMID: 24738701 DOI: 10.1111/apt.12758]
 - 30 Chong PL, Laight D, Aspinall RJ, Higginson A, Cummings MH. A randomised placebo controlled trial of VSL#3[®] probiotic on biomarkers of cardiovascular risk and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 144 [PMID: 33794784 DOI: 10.1186/s12876-021-01660-5]
 - 31 Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, Beaton M, Silverman J, Qumosani K, Hramiak I, Hegele R, Joy T, Meddings J, Urquhart B, Harvie R, McKenzie C, Summers K, Reid G, Burton JP, Silverman M. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1055-1065 [PMID: 32618656 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000661]
 - 32 Robinson KE, Shah VH. Pathogenesis and pathways: nonalcoholic fatty liver disease & alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 49 [PMID: 33073044 DOI: 10.21037/tgh.2019.12.05]
 - 33 Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. Alcohol or Gut Microbiota: Who Is the Guilty? *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31540133 DOI: 10.3390/ijms20184568]
 - 34 江必武, 石拓, 郭洁, 余琼, 张江春, 杨林, 舒磊, 时昭红. 酒精性肝病患者的肠道菌群与血清炎症因子表达的相关性分析. *广东医学* 2017; 38: 908-911 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2017.06.015]
 - 35 Bluemel S, Wang L, Kuelbs C, Moncera K, Torralba M, Singh H, Fouts DE, Schnabl B. Intestinal and hepatic microbiota changes associated with chronic ethanol administration in mice. *Gut Microbes* 2020; 11: 265-275 [PMID: 30982395 DOI: 10.1080/19490976.2019.1595300]
 - 36 Gu Z, Wu Y, Wang Y, Sun H, You Y, Piao C, Liu J, Wang Y. *Lactobacillus rhamnosus* Granules Dose-Dependently Balance Intestinal Microbiome Disorders and Ameliorate Chronic Alcohol-Induced Liver Injury. *J Med Food* 2020; 23: 114-124 [PMID: 31747353 DOI: 10.1089/jmf.2018.4357]
 - 37 Ciocan D, Voican CS, Wrzosek L, Hugot C, Rainteau D, Humbert L, Cassard AM, Perlemuter G. Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 961-974 [PMID: 30144108 DOI: 10.1111/apt.14949]
 - 38 Huang M, Kong B, Zhang M, Rizzolo D, Armstrong LE, Schumacher JD, Chow MD, Lee YH, Joseph LB, Stefan M, Zhang L, Guo GL. Enhanced alcoholic liver disease in mice with intestine-specific farnesoid X receptor deficiency. *Lab Invest* 2020; 100: 1158-1168 [PMID: 32404932 DOI: 10.1038/s41374-020-0439-y]
 - 39 Spatz M, Ciocan D, Merlen G, Rainteau D, Humbert L, Gomes-Rochette N, Hugot C, Trainel N, Mercier-Nomé F, Domenichini S, Puchois V, Wrzosek L, Ferrere G, Tordjmann T, Perlemuter G, Cassard AM. Bile acid-receptor TGR5 deficiency worsens liver injury in alcohol-fed mice by inducing intestinal microbiota dysbiosis. *JHEP Rep* 2021; 3: 100230 [PMID: 33665587 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100230]
 - 40 Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Boschat L, Bruneau A, Ferrere G, Puchois V, Martin JC, Lepage P, Le Roy T, Lefèvre L, Langelier B, Cailleux F, González-Castro AM, Rabot S, Gaudin F, Agostini H, Prévot S, Berrebi D, Ciocan D, Jousse C, Naveau S, Gérard P, Perlemuter G. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016; 65: 830-839 [PMID: 26642859 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310585]
 - 41 Fan H, Shen Y, Ren Y, Mou Q, Lin T, Zhu L, Ren T. Combined intake of blueberry juice and probiotics ameliorate mitochondrial dysfunction by activating SIRT1 in alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab (Lond)* 2021; 18: 50 [PMID: 33971886 DOI: 10.1186/s12986-021-00554-3]
 - 42 Wrzosek L, Ciocan D, Hugot C, Spatz M, Dupeux M, Houron C, Lievin-Le Moal V, Puchois V, Ferrere G, Trainel N, Mercier-Nomé F, Durand S, Kroemer G, Voican CS, Emond P, Straube M, Sokol H, Perlemuter G, Cassard AM. Microbiota tryptophan metabolism induces aryl hydrocarbon receptor activation and improves alcohol-induced liver injury. *Gut* 2021; 70: 1299-1308 [PMID: 33004548 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321565]
 - 43 Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, Ciocan D, Rainteau D, Humbert L, Hugot C, Gaudin F, Noordine ML, Robert V, Berrebi D, Thomas M, Naveau S, Perlemuter G, Cassard AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 806-815 [PMID: 27890791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.008]
 - 44 Duan Y, Llorente C, Lang S, Brandl K, Chu H, Jiang L, White RC, Clarke TH, Nguyen K, Torralba M, Shao Y, Liu J, Hernandez-Morales A, Lessor L, Rahman IR, Miyamoto Y, Ly M, Gao B, Sun W, Kiesel R, Hutnacher F, Lee S, Ventura-Cots M, Bosques-Padilla F, Verna EC, Abralde JG, Brown RS Jr, Vargas V, Altamirano J, Caballería J, Shawcross DL, Ho SB, Louvet A, Lucey MR, Mathurin P, Garcia-Tsao G, Bataller R, Tu XM, Eckmann L, van



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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

Paneth cell与肠道健康

韩怡敏, 高 晗, 华嵘暄, 梁 宸, 郭玥昕, 尚宏伟, 路 欣, 徐敬东

韩怡敏, 首都医科大学2019级口腔医学专业 北京市 100069

Capital Medical University, Beijing 100069, China

高晗, 徐敬东, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系 北京市 100069

Chen Liang, Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

华嵘暄, 首都医科大学2020级临床医学“5+3一体化” 北京市 100069

Yue-Xin Guo, 2019 Oral Medicine of “5+3” Program, Capital Medical University, Beijing 100069, China

梁宸, 首都医科大学2019级临床医学专业 北京市 100069

Hong-Wei Shang, Xin Lu, Experimental Teaching Center of Basic Medical Morphology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

郭玥昕, 首都医科大学2019级口腔医学专业“5+3一体化” 北京市 100069

尚宏伟, 路欣, 首都医科大学基础医学形态实验教学中心 北京市 100069

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 821714056 and No. 81673671; National Key Research and Development Plan “Major Chronic Non-communicable Disease Prevention and Control Research” Key Special Project, No. 2016YFC1306305.

韩怡敏, 北京市首都医科大学2019级口腔医学专业学生, 研究方向为消化生理学与临床医学。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.821714056和No.81673671; 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项课题, No.2016YFC1306305.

作者贡献分布: 本文综述由韩怡敏和徐敬东完成; 图片由韩怡敏、华嵘暄、梁宸绘制; 郭玥昕、尚宏伟、路欣负责部分文献搜集、分析与整理; 徐敬东和路欣审校。

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Doctor, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, No. 10, West Tou Tiao, Youan Men Wai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2021-07-23

Revised: 2021-08-30

Accepted: 2021-09-29

Published online: 2021-12-08

通讯作者: 徐敬东, 博士, 副教授, 研究生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系. xujingdong@163.com

收稿日期: 2021-07-23

修回日期: 2021-08-30

接受日期: 2021-09-29

在线出版日期: 2021-12-08

Paneth cells and intestinal health

Yi-Min Han, Han Gao, Rong-Xuan Hua, Chen Liang, Yue-Xin Guo, Hong-Wei Shang, Xin Lu, Jing-Dong Xu

Yi-Min Han, 2019 Oral Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Han Gao, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Rong-Xuan Hua, 2020 Clinical Medicine of “5+3” Program,

Abstract

Paneth cells (PC) are a group of secretory cells derived from intestinal stem cells (ISC) and colonized in the bottom of the small intestinal crypt. As an important “guardian” of intestinal health, PC can not only secrete a variety of antibacterial peptides and cytokines to regulate intestinal homeostasis and participate in immune responses, but also release growth factors to support the stem cell niche and regulate their proliferation and differentiation. Of particular concern, as a static stem cell pool, PC can acquire a stem cell-like transcriptome after the injury of intestinal tissue so as to promote regeneration and repair the damaged intestinal tissue. Particularly, PC are closely related to a number of diseases that affect intestinal health, such as inflammatory bowel disease (IBD) and colorectal cancer (CRC). The research of biological functions of PC may provide ideas for

the treatment of these diseases. In summary, the role of PC in maintaining intestinal health should not be underestimated.

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

Key Words: Paneth cell; Differentiation; Function; Inflammatory bowel disease; Colorectal cancer

Citation: Han YM, Gao H, Hua RX, Liang C, Guo YX, Shang HW, Lu X, Xu JD. Paneth cells and intestinal health. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1362-1372

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1362.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1362>

摘要

潘氏细胞(paneth cell, PC)是由肠道干细胞(intestinal stem cells, ISC)分化而来并定居于小肠隐窝底部的分泌性细胞,是肠道健康的重要“守卫者”。PC可分泌多种抗菌肽和细胞因子以调节肠道稳态与免疫反应,还可以合成分泌多种生长因子维持ISC的生态位,调控ISC增殖分化,甚至可作为静态干细胞库,在肠组织受损时获得干细胞样特性促进组织再生,从而有助于修复受损的肠组织。此外,PC与一些影响肠道健康的疾病密切相关,如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC),对于PC的研究或许可以为这些疾病的治疗提供思路。由此可见,PC功能的正常在维持肠道生理作用中值得高度重视。

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

关键词: 潘氏细胞; 分化; 功能; 炎症性肠病; 结直肠癌

核心提要: 潘氏细胞(paneth cell, PC)是由肠道干细胞分化并定居于小肠隐窝底部的分泌性细胞,当肠道微环境发生改变时,可分泌多种抗菌肽和细胞因子以调节肠道稳态、肠道干细胞增殖分化和修复损伤肠组织,对维持肠道的稳态与健康至关重要。

文献来源: 韩怡敏, 高晗, 华嵘喧, 梁宸, 郭玥昕, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东. Paneth cell与肠道健康. *世界华人消化杂志* 2021; 29(23): 1362-1372

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1362.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1362>

0 引言

潘氏细胞(paneth cell, PC)由肠道干细胞(intestinal stem cells, ISC)分化而来并定居于小肠隐窝底部,作为一种分泌性细胞在肠道健康与粘液细胞之间的平衡中发挥了不可或缺的作用。PC不仅可以分泌多种抗菌肽调节肠道

稳态与免疫反应,还可以分泌生长因子以维持肠道干细胞的生态位,甚至作为静态干细胞库,参与肠道上皮损伤后的再生,与一些长久以来困扰医务人员的肠道疾病,如炎症性肠病和结直肠癌密切相关。本文基于对PC的形态、分化、功能以及与肠道疾病关系的研究进展,对PC在肠道健康的重要作用予以综述。

1 潘氏细胞生物学特征

1.1 PC的形态与分布 PC最初在1872年由Schwalbe发现,后在1888年由Josef Paneth完全表征并被描述为富含胞质颗粒的锥体形上皮细胞,常三五成群聚集于小肠隐窝(即“Lieberkühn隐窝”)底部^[1]。电镜下PC具有分泌型细胞的超微结构特点,胞质富含内质网、高尔基体以及特征性的顶端聚集圆形分泌颗粒^[2],颗粒大小和电子密度稍有不同,在2.9万倍电镜下可看到大多数为细小点状颗粒,少部分为粗颗粒^[3]。人在妊娠13.5周的结肠和小肠中可明显观察到PC,而17周后主要局限于小肠^[4]。成人PC主要位于胃十二指肠交界处至回肠瓣,并向回肠方向增加,胃中没有PC,盲肠至横结肠含有少数,而在乙状结肠或直肠罕见^[5]。但病理情况下,PC可出现在胃和结肠上皮化生部位,特别值得关注的是PC可出现在前列腺或者尿道等非消化器官,而这些部位多与细菌感染的适应性反应有关^[1]。

1.2 PC分化 肠上皮细胞的快速更新依赖于隐窝部ISC的增殖分化,而现已发现两种ISC:一种是特异表达Lgr5⁺的隐窝基底柱状干细胞(crypt base columnar stem cell, CBC)(见图1)^[6],可分裂并产生祖细胞进入过渡扩增(transit-amplifying, TA)区域,TA细胞继续增殖并向上迁移至隐窝-绒毛连接处分化为不同类型细胞:肠上皮细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞和PC。继而PC向下迁移至隐窝底部,寿命长达1个月或更长时间,而其他3种细胞会像“传送带”一样向上移动至绒毛顶端发挥各自的生物学作用,并最终脱落到肠腔,平均寿命约4-5天^[2,6,7];另一种是特异表达Bmi1⁺的标记滞留细胞(label retaining cells, LRC)(见图1)^[8],分裂周期较长,但因Lgr5⁺CBC受损而被激活,进行快速增殖分化^[9]。

ISC增殖分化为PC的过程受多种信号通路调节,其中Wnt通路发挥了重要作用。经典Wnt信号通路(见图2)的核心是β-catenin的稳定及其与T细胞转录因子(T cell transcription factor 4, TCF-4)的相互作用^[10,11]。在缺乏Wnt配体(见表1)时,β-catenin可被结肠腺瘤样息肉蛋白(adenomatosis polyposis coli, APC)、GSK-3β、Axin, DVL和CK1形成的APC复合体磷酸化,继而经泛素化并被蛋白酶体降解失去活性^[12,13]。Wnt信号减少的Tcf7L2^{-/-}小鼠小肠绒毛和上皮细胞数量减少,存活率

表 1 Wnt配体与Notch配体来源比较

Ligand	来源	配体名称	参考文献
Wnt配体	上皮来源	Wnt3	[27]
		Wnt3a	[27]
		Wnt9b	[28]
	间质来源	Wnt6	[29]
		Wnt5a	[30]
		Wnt5b	[29]
		Wnt4	[29]
Notch配体	上皮来源	Wnt2b	[29]
		Dll1	[23,31,32]
		Jagged1	[31]
		Jagged2	[31]
		Dll4	[23,31,32]

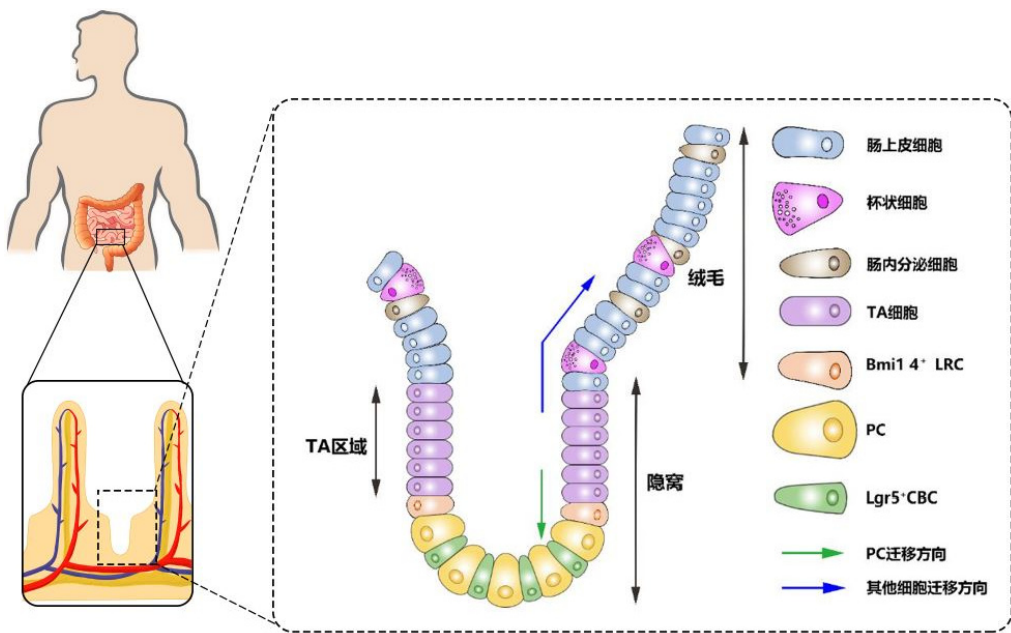


图 1 肠上皮分化示意图. 肠上皮不断由ISC增殖分化进行补充, ISC分裂产生的祖细胞进入TA区域, 继续增殖并向上迁移至隐窝-绒毛连接处, 分化为四种细胞类型, PC向下迁移到隐窝底部, 而其他细胞则向上移动到绒毛顶端. ISC: 肠道干细胞; TA: 过渡扩增; PC: 潘氏细胞.

显著降低^[14]. 而当Wnt配体与Wnt受体FZD或LRP5/6结合时^[13], 可抑制APC复合体对β-catenin磷酸化作用, 从而β-catenin可移入细胞核与TCF-4相互作用后调控下游靶基因的表达^[10,11,13]. 与PC分化相关的下游靶基因有: *Cdx1*^[15]、*Math1*^[16]、*c-Myc*^[17]、*Sox9*^[18]、*EphB2*、*EphB3*^[19]、*Rac1*^[20]. 研究发现隐窝中*Cdx1*和绒毛中*Cdx2*的相对表达在诱导肠上皮细胞分化中发挥了重要作用^[15,18], 与受β-catenin-TCF4复合体直接调控的*Cdx1*不同的是, *Cdx2*受*Sox9*的调控, *Sox9*可通过抑制成熟绒毛细胞中*Cdx2*和*Muc2*的表达来间接抑制分化过程^[18]. *Math1*和*Rac1*可调控肠上皮细胞分化但均不影响细胞增殖, 通过对*Math1*^{-/-}小鼠的研究表明PC、杯状细胞和肠内分泌细胞的分化

取决于*Math-1*^[16]; *Rac1*突变则会抑制肠上皮分化和其沿隐窝-绒毛的迁移^[20]. 有研究表明*EphB2*^{-/-}/*EphB3*^{-/-}小鼠的肠道增殖区域和分化区域混杂在一起, 在*EphB3*^{-/-}的成年鼠中, PC未遵循向下的迁移路径而是沿隐窝和绒毛散布, 导致肠道原有细胞分布发生紊乱^[19], 由此可见, *Ephb2*和*Ephb3*对于PC在隐窝底部的定位发挥关键作用. 此外, Wnt信号还可直接影响丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的活性, MAPK具有调节谱系分化和使PC成熟的作用, 当MAPK受损时, 只有未成熟的PC存在. MAPK也可以通过TCF-4间接影响Wnt信号^[21,22]. 由此可见, PC的分化成熟直接或间接地依赖于Wnt通路.

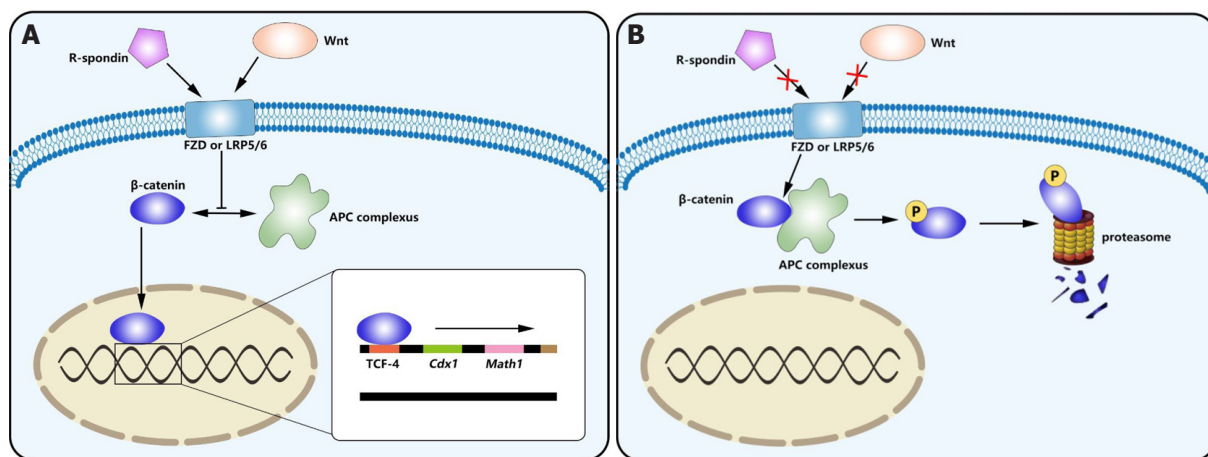


图 2 Wnt信号传导通路介导肠道干细胞增殖分化为潘氏细胞的示意图. A: Wnt配体与Wnt受体FZD或LRP5/6结合时, 在R-spondin参与下, 抑制APC复合体对 β -catenin磷酸化作用, 使 β -catenin进入细胞核与T细胞转录因子(TCF-4)相互作用以调控下游靶基因的表达, 包括*Cdx1*、*Math1*、*c-MYC*、*SOX9*、*EphB2*、*EphB3*、*Rac1*以及编码基质金属蛋白酶MMP-7和 α -防御素的基因; B: 当缺乏Wnt配体时, 由APC、GSK-3 β 、AXIN、DVL和CK1等组成的APC复合体使 β -catenin磷酸化后经泛素化被蛋白酶体降解, 导致下游靶基因调控表达受到影响. APC: 结肠腺瘤样息肉蛋白.

Notch信号通路在调节ISC和祖细胞的增殖和分化, 促进向吸收性细胞而非分泌性细胞的分化中发挥重要的作用. Notch受体及其配体属于Delta/Serrate/Lag-2(DSL)家族, 与Wnt信号传导不同, Notch信号是通过相邻细胞表面的Notch配体(表1)与受体相互作用进行传导^[23]. 有实验证明给予Notch通路抑制剂DBZ的Lgr5-GFP小鼠发生CBC凋亡和类器官萌生的效率降低, 且肠道隐窝中出现共表达杯状细胞和PC标志物的“中间细胞”, 超微结构分析发现DBZ处理后肠道缺乏正常的具有分泌颗粒的PC, 表明Notch信号可能在决定祖细胞是向杯状细胞还是PC分化和维持成熟PC的分化状态中发挥重要的作用, 但具体的机制尚不明确^[24]. 关于Notch信号通路是如何影响祖细胞分化方向的, VanDussen等^[24]认为Notch信号通过抑制*Atoh1*表达来诱导CBC分化为吸收性肠上皮细胞, 但Jensen等发现^[25]*HES-1*^{-/-}小鼠分泌粘液, 和肠内分泌细胞的数量均增加, 但肠上皮细胞数量却减少, 并通过对编码bHLH转录激活因子的RT-PCR分析证明Notch-HES1通路抑制*Math-1*的表达而影响CBC分化方向. 通过对可表达Notch受体的*Tcf4*^{-/-}小鼠的研究, 发现在*Tcf4*^{-/-}和Notch激活情况下, 小鼠出生时死亡, 隐窝区域没有发生任何分裂增殖, 但仅*Tcf4*^{-/-}时不影响杯状细胞的分化, 表明Notch信号对杯状细胞分化的影响与Wnt信号无关, 而隐窝的增殖依赖于Notch/Wnt/Tcf4共同作用^[26]. 鉴于Notch和Wnt信号通路之间存在相互作用, 使得肠上皮细胞分化成熟的作用机制繁杂, 因此有待进一步的研究.

2 潘氏细胞功能

2.1 分泌多种抗菌肽和细胞因子调节肠道稳态与免疫

反应 成熟PC顶端有丰富的嗜酸性颗粒, 通过免疫组化实验发现其中包含由PC分泌的多种抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP): α -防御素(α -defense)、溶菌酶C(lysozyme C)、胰蛋白酶、再生胰岛衍生蛋白3 α (REG3 α)、人分泌型磷脂酶A2(Phospholipase A2, sPLA2)以及与宿主防御相关的RNases, 如小鼠血管生成素(Angiopoietin 4, Ang4)等. 这些AMP和PC分泌的细胞因子IL17^[33]、TNF^[34]共同作用, 调节肠道微生物稳态和免疫应答, 维持肠道微环境的稳态.

在AMP中最引人关注的是 α -防御素, 在人类和其他哺乳动物的PC和中性粒细胞中高表达, 在小鼠中被称为隐蛋白肽(cryptidins)^[35]. 人PC分泌的 α -防御素主要有两种: HD-5和HD-6^[36]. HD-5是富含半胱氨酸的阳离子肽, 可与带负电荷的细菌细胞膜结合, 像“打孔”一样以二聚体形式插入细胞膜形成跨膜的离子通道, 增加细胞膜通透性, 使细菌内容物流出而死亡^[37], 对革兰阳性菌的抵抗作用要强于革兰阴性菌^[36,38]. 有研究发现HD-5转基因小鼠对鼠伤寒沙门氏菌产生明显抗性, 从而证明了HD-5不仅可维持正常肠道菌群的组成, 又可保护肠道菌群不受入侵者的侵袭^[39,40]. 与HD-5的直接抗菌作用不同, HD-6不直接杀死细菌, 而是与细菌表面蛋白结合, 经相应配体识别后发生自组装并形成围绕和缠结细菌的纤维网络结构, 抑制细菌的运动而发挥保护肠道作用^[41].

在PC中, 人HD-5以未成熟形式储存在分泌颗粒中, 分泌后需经过水解才具有活性^[42]. 但水解过程在小鼠和人之间存在显著差异: 小鼠PC可表达一种蛋白酶-基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 7, MMP-7), 不仅对HD-5水解过程至关重要, 而且其裂解位点的突变会影响

翻译后加工, 产生cryptdins 1/2/3/5/6等多态同工型^[43]; 而人PC中未检测到MMP-7^[43], 但通过将体外重组未成熟HD-5与牛胰蛋白酶孵育, 对产物进行AU-PAGE和质谱分析, 鉴定产物为成熟HD-5, 从而提出了参与人类HD-5蛋白质加工的酶可能是丝氨酸蛋白酶^[44]. 进一步研究发现未成熟HD-5与回肠组织来源的纯化胰蛋白酶在体外孵育后可被水解为成熟HD-5, 体内则发现胰蛋白酶与HD5共存于末端回肠隐窝底部的PC中, 推测胰蛋白酶可能参与了未成熟HD-5的水解加工过程^[44]. 经过水解成熟的HD-5具有较强抗菌活性, 但未成熟HD-5也具有一定抗菌活性, 尤其是针对李斯特菌, 两者抗菌活性的差异提示: 蛋白水解过程可能是使单一基因产物的抗菌活性多样化的一种机制^[44].

除了 α -防御素, 首个被发现在PC中表达的AMP-lysozyme C是一种专门水解肽聚糖的糖苷酶^[45], 不同于人类只有一种编码lysozyme C的基因, 小鼠中有两种基因分别编码lysozyme P和lysozyme M, 在PC和白细胞中选择性表达. 通过对LysM^{-/-}小鼠的研究发现lysozyme M可抑制肽聚糖在组织中积累, 从而避免细菌细胞壁抗原持续存在而导致慢性炎症反应^[46], 猜测lysozyme P在肠道组织可能发挥同样作用, 但有待进一步研究证实. 另外, PC还可分泌REG3 α 、sPLA2和Ang4等. 人源REG3 α 和鼠源REG3 γ 45可通过Toll样受体(toll-like receptor, TLR)在PC中被大量诱导表达^[47-50], 经胰蛋白酶加工成熟后激活结合肽聚糖的能力, 与细菌细胞壁的肽聚糖结合, 发挥抗菌作用^[48,51,52]; sPLA2可催化细菌细胞膜磷脂酰乙醇胺和磷脂酰甘油的甘油骨架sn-2处的酯键断裂从而发挥抗菌作用, 尤其针对革兰阳性菌^[53-55]; 小鼠Ang4属于具有抗菌和抗病毒活性的RNase亚家族^[56], 除具有核糖核酸溶解活性及抗菌作用外^[57], 还具有取决于核糖核酸溶解活性的血管生成活性, 该功能或可解释无菌成年小鼠已停止发育的肠道绒毛毛细血管网络在细菌定殖后可被重新启动, 继续发育^[58,59], 或许也可为今后心血管疾病研究提供一些新思路.

2.2 分泌生长因子维持肠道干细胞生态位 肠上皮细胞的不断更新对于肠道健康是不可或缺的, 而ISC在其中扮演了至关重要的角色. ISC的稳态、增殖和分化需要受到多种细胞、因子和信号通路的共同调节, 如Notch、Wnt、BMP、EPH/ephrin、Hippo、Hedgehog等信号通路^[60], 其中PC作为Lgr5⁺CBC的“邻居”发挥了重要作用, 隐窝PC缺失的Gfi1^{-/-}、CR2-tox176、Sox9^{-/-}小鼠CBC的数目也会减少^[7]. 此外, 有研究从单个Lgr5^{hi}CBC的短期和长期克隆追踪数据发现CBC每隔24小时进行对称分裂使其数量翻倍, 其子细胞争夺“生存空间”^[61], 故CBC总是穿插在PC之间, 尽可能增加与PC的接触面

积^[7].

除PC分泌的AMP对维持CBC生长发育的环境发挥作用外, 基因表达谱分析还显示PC可产生大量表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、TGF- α 、Wnt3和Notch配体Dil4等^[7]关键因子来维持CBC稳态. 后来也有研究发现PC还可分泌Notch配体Dil1, 与ISC上的Notch受体Notch1和Notch2结合, 调节ISC增殖分化^[32]. 尽管PC来源的Wnt3对于体外肠类器官的培养是必不可少的, 但对于维持肠道稳态却显得不是那么重要, 因为间充质来源的Wnt配体可以进行补充^[62,63]. 在Wnt介导的ISC增殖分化中, Lgr4/5配体R-spondin可作为Wnt激动剂, 通过LGR依赖性机制增强Wnt信号传导^[64], 但也有研究认为R-spondin不仅发挥了激动作用, 而且与Wnt一起协调PC增殖, 当其缺乏时Wnt无法单独诱导ISC自我更新和体内扩增^[63,65]. EGF是体外类器官培养的必需成分, Basak等^[22,66]通过PathScan阵列分析发现EGF是经MAPK/ERK信号通路调控ISC的增殖和肠道的生长, 抑制EGF受体功能不利于肠道隐窝受损后的恢复, 且发现在类器官中阻断EGF或MAPK信号通路会导致ISC的增殖受到抑制并诱导向肠内分泌细胞系的分化. 但PC不足以提供ISC增殖所需的全部EGF, 最近已有研究表明肠成纤维细胞来源的细胞外囊泡中携带EGF家族成员, 如双调蛋白(amphiregulin), 对于维持ISC生态位发挥重要作用^[67].

近年来研究发现受食物热量限制的小鼠PC中mTORC1信号传导受抑制, 进而使Bst1表达增加, 表达产物Bst1可作为一种胞外酶将NAD⁺转化为环状ADP核糖(cyclic ADP ribose, cADPR), cADPR是一种旁分泌因子, 可通过核昔转运蛋白进入ISC以激活钙信号传导并促进ISC增殖^[68]; PC还可通过糖酵解提供乳酸给邻近的Lgr5⁺CBC, 维持Lgr5⁺CBC增强的线粒体氧化磷酸化, 进而通过线粒体来源的ROS信号激活p38MAPK活化, 促进Lgr5⁺CBC的分化^[69]. 此外, L-精氨酸可以使PC分泌的Wnt3a增加, 进而通过Wnt3a激活的途径间接刺激ISC增殖^[70].

2.3 作为静态干细胞库PC参与上皮损伤后修复再生 除了充当肠道菌群调节剂和维持干细胞生态位, PC还可以作为静态干细胞库参与上皮损伤后修复. Yu等人^[71]通过给Lyz1^{-/-}小鼠全身进行 γ 辐照, 发现辐照激活了Notch途径, 导致Notch靶基因Hes1、Irf74、Dtx4、Creb1和Adam17的mRNA水平显著增加并在PC中表达NICD(Notch intracellular domain), 诱导成熟PC去分化, 获得Axin2、Lgr5、Ascl2、Olfm4干细胞样转录组, 拥有短暂增殖和再分化能力来修复损伤组织^[71], 该作用对于肠道的炎症损伤具有非常重要的意义. 另有研究发现小鼠在DSS诱导

的小肠急性炎症之后Lgr5⁺CBC急剧减少, 但成熟的PC则可通过SCF/c-Kit信号轴的激活诱导重新进入细胞周期, 通过PI3K/Akt激活和GSK3 β 抑制作用来增强Wnt途径, 获得干细胞样特性促进组织再生, 从而有助于修复受损的肠组织并使其再生^[72]. 由于*Hes1*是Wnt信号通路靶基因, *Notch1*是Wnt途径的激活剂^[73]以及GSK3 β 抑制的多效性作用, 故猜测PC在去分化过程中可能存在多种信号传导途径的激活与协同作用^[72]. 由此可见, 对于PC细胞的研究有助于对一些疾病的治疗提供新的思路和靶点.

3 PC与消化道疾病

肠道健康不仅仅是我们肉眼所见的没有疾病存在, 还应包括肠道的结构和功能的正常, 具有细长绒毛和短隐窝以及固有黏膜层中有数量丰富的炎症细胞, 具有含较高浓度的抗菌肽、抗体和消化酶的保护屏障-黏液层, 且肠道微生物群落保持生态平衡, 具有种类多样性和功能多样性. 而如今包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、结直肠癌等在内的肠道健康问题引起医护人员高度关注, 已有不少研究表明PC与这些威胁肠道健康的消化道疾病密切相关.

3.1 PC与炎症性肠病 有研究认为IBD作为一种免疫介导的疾病, 可累及各段消化道的非特异性、容易反复发作的肠道炎症性疾病. 作为IBD的其中一种, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是结肠黏膜层和黏膜下层连续性炎症, 疾病主要局限于结肠和直肠^[74,75], 属于结直肠癌的癌前病变^[76]. UC发病高峰年龄为20-49岁, 预计中国已有近58万患者, 而UC的发病机理, 现猜测与PC化生(paneth cells metaplastic, PCM)有关^[77,78]. 最新研究发现^[79], UC患者化生的PC在异位分泌溶菌酶, 溶菌酶含量增加一方面可增强肠道抗菌作用, 但另一方面也会加剧炎症反应, 导致UC发生.

同样属于IBD的克罗恩病(Crohn's disease, CD)可累及全消化道, 为非连续性全层炎症, 最常累及部位为末端回肠、结肠和肛周^[74,75]. CD发病高峰年龄为18-35岁, 预计中国已有近17万患者. 腹痛、腹泻是其最常见的症状, 严重时会有肠梗阻、肠穿孔, 甚至癌变发生. 关于其发病机理, 目前普遍认为是由基因与微环境相互作用所引起^[80]. 最早鉴定出的CD易感基因之一是与免疫应答相关的*Nod2*, 其表达产物主要位于PC^[81], 可识别结合细菌胞壁酰二肽介导免疫应答^[82]. *Nod2*^{-/-}小鼠PC中的cryptdins水平降低且杀灭肝螺杆菌和李斯特菌能力下降^[83,84]. 此外, 还有基因可影响正常Wnt通路从而减少 α -defense的表达而引起CD^[35, 85], 如*Tcf7L2*编码产物Tcf-4蛋白在Wnt/ β -catenin/Tcf-4信号通路中可作为转录

因子控制MMP-7和 α -defense的表达^[86], 突变后会导致HD-5和HD-6的表达降低增加患病风险^[87]. 还有一些基因与PC分泌途径的功能障碍有关, 这些缺陷可能导致AMP表达降低或其他免疫异常, 从而增加CD的风险. 如*Kcnn4*^[88], 编码钙激活通道KCa3.1, 其活性降低会减少PC颗粒的分泌、 α -defense释放^[89]; 编码内质网应激反应的关键成分的*Xbp1*对于PC是必不可少的, 研究发现*Xbp1*^{-/-}的小鼠出现内质网应激, 进入内质网的未折叠蛋白量与内质网加工蛋白质的能力失衡, 导致蛋白质合成速度减慢, 诱发细胞凋亡、焦亡、自噬^[90]. 和自噬相关的*ATG16L1*与CD的发生也是密切相关^[91,92], C57小鼠*ATG16L1*^{-/-}突变将导致PC分泌颗粒减少^[93]. 除了上述基因对于CD发生的影响外, 肠道微环境因素也可通过影响PC的功能进而增加CD发病风险, 如吸烟所致的AMP生成减少^[94,95]、急性抗生素治疗降低PC溶菌酶和Reg3g的蛋白质水平以及HD-5的mRNA水平^[96]、维生素D缺乏所引起的肠道共生菌群紊乱等^[97,98], 另外, 微生物^[99]甚至病毒^[100]与PC之间的相互作用对于CD发生也是至关重要的.

3.2 PC与结直肠癌 随着饮食习惯改变、生活节奏加快, 结直肠癌(colorectal cancer cell, CRC)的死亡率升高且出现年轻化, 引起广大医务工作者关注. 并有不少研究表明CRC与PCM相关, 早在1967年就已发现结肠肿瘤中存在PC^[101]且在后续研究中PC检测率从0.2%到39%不等^[1]. 有研究发现结肠肿瘤细胞包含大量的异型PC和杯状细胞, 还发现了一种既含PC颗粒又含嗜碱性粘蛋白“混合”的Paneth杯状细胞, 提示可能是结肠干细胞分化不良的一种反映, 与细胞快速更新有关^[3]. 随着研究不断深入, Wada等^[102]从K-ras突变频率和微卫星标记杂合性丧失的角度研究了PCM对右结肠黏膜的影响. 结果显示PCM区域K-ras突变频率明显高于正常组织, 微卫星标记杂合性丧失的标记物LOH-MS检出率明显高于空白对照组, 提示PCM区域存在与CRC相关的基因异常, 从而认为PCM是结肠粘膜癌变的原因之一^[102-105].

Wnt信号通路与CRC的发生是密切相关的. 通过对CRC细胞的研究, 发现作为 β -catenin/TCF-4所驱动的靶基因*c-Myc*可以直接抑制*p21^{CIP1/WAF1}*启动子, 从而阻断了细胞周期抑制剂*p21^{CIP1/WAF1}*的表达, 导致CRC细胞异常增殖^[17]. 有报道80%以上的散发性CRC都出现了*APC*突变, *APC*突变可通过抑制 β -catenin被蛋白酶体降解间接促进Wnt信号通路的激活^[106]. 此外, 一些与Wnt受体相关基因*Rnf43*和*Znrf3*的突变也与肿瘤的发生相关. 通过原位杂交和RT-PCR发现CBC细胞可表达*Rnf43*和*Znrf3*, 而流式细胞分析证实*Rnf43*和*Znrf3*的表达产物可使FZD泛素化, 通过减少CBC细胞膜表面FZD数量而抑制Wnt

信号传导, 发生突变时则使Wnt信号通路过度激活从而引发肿瘤, 可能与Apc突变致癌机制不同, Rnf43、Znrf3突变引起的肿瘤依赖于Wnt信号^[107]. 总之, Wnt信号通路激活受多种因素和环节的影响, 研究证实高脂、低钙、低维生素D3喂养的小鼠PC发生了异位表达, 而Fzd5、EphB2的表达升高, Wnt信号通路增强, 与散发性肠癌有一定相关性^[108].

上述提到的这些研究中可以为治疗或诊断IBD、CRC等消化道疾病以及评估肠道肿瘤的风险提供一些思路和方法, 但对于IBD、CRC的病因和治疗方法依然所知有限, 尤其是相关分子机制的研究, 或许可以成为未来的研究方向.

4 结论

综上所述, 潘氏细胞并非只是一种位于小肠隐窝底部的分泌性细胞如此简单, 它在肠道健康与平衡中发挥的作用是不可小觑的, 是肠道健康的“守护者”. PC是在肠道干细胞在多种信号的作用下分化而来的, 可以分泌多种抗菌肽和因子以维持肠道干细胞的稳态、调控干细胞的增殖分化, 在调节肠道稳态与免疫反应中发挥重要作用. 当肠道上皮受到损伤时, PC又可以化身为静态干细胞库, 参与肠道上皮损伤后的再生. 由此可见, 对于PC的研究为IBD和CRC的发生与治疗提供新的靶点.

5 参考文献

- 1 Singh R, Balasubramanian I, Zhang L, Gao N. Metaplastic Paneth Cells in Extra-Intestinal Mucosal Niche Indicate a Link to Microbiome and Inflammation. *Front Physiol* 2020; 11: 280 [PMID: 32296343 DOI: 10.3389/fphys.2020.00280]
- 2 Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289-311 [PMID: 23398152 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744]
- 3 Shousha S. Paneth cell-rich papillary adenocarcinoma and a mucoid adenocarcinoma occurring synchronously in colon: a light and electron microscopic study. *Histopathology* 1979; 3: 489-501 [PMID: 229073 DOI: 10.1111/j.1365-2559.1979.tb03030.x]
- 4 Mallow EB, Harris A, Salzman N, Russell JP, DeBerardinis RJ, Ruchelli E, Bevins CL. Human enteric defensins. Gene structure and developmental expression. *J Biol Chem* 1996; 271: 4038-4045 [PMID: 8626737 DOI: 10.1074/jbc.271.8.4038]
- 5 Creamer B. Paneth-cell function. *Lancet* 1967; 1: 314-316 [PMID: 4163516 DOI: 10.1016/s0140-6736(67)91245-7]
- 6 Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; 449: 1003-1007 [PMID: 17934449 DOI: 10.1038/nature06196]
- 7 Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature* 2011; 469: 415-418 [PMID: 21113151 DOI: 10.1038/nature09637]
- 8 Li L, Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science* 2010; 327: 542-545 [PMID: 20110496

- DOI: 10.1126/science.1180794]
- 9 Scoville DH, Sato T, He XC, Li L. Current view: intestinal stem cells and signaling. *Gastroenterology* 2008; 134: 849-864 [PMID: 18325394 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.079]
- 10 Behrens J, von Kries JP, Kühl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, Birchmeier W. Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature* 1996; 382: 638-642 [PMID: 8757136 DOI: 10.1038/382638a0]
- 11 Molenaar M, van de Wetering M, Oosterwegel M, Peterson-Maduro J, Godsave S, Korinek V, Roose J, Destree O, Clevers H. XTcf-3 transcription factor mediates beta-catenin-induced axis formation in *Xenopus* embryos. *Cell* 1996; 86: 391-399 [PMID: 8756721 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80112-9]
- 12 Behrens J, Jerchow BA, Würtele M, Grimm J, Asbrand C, Wirtz R, Kühl M, Wedlich D, Birchmeier W. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. *Science* 1998; 280: 596-599 [PMID: 9554852 DOI: 10.1126/science.280.5363.596]
- 13 Gracz AD, Magness ST. Defining hierarchies of stemness in the intestine: evidence from biomarkers and regulatory pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G260-G273 [PMID: 24924746 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2014]
- 14 Korinek V, Barker N, Moerer P, van Donselaar E, Huls G, Peters PJ, Clevers H. Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4. *Nat Genet* 1998; 19: 379-383 [PMID: 9697701 DOI: 10.1038/1270]
- 15 Silberg DG, Swain GP, Suh ER, Traber PG. Cdx1 and cdx2 expression during intestinal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 961-971 [PMID: 11040183 DOI: 10.1053/gast.2000.18142]
- 16 Yang Q, Bermingham NA, Finegold MJ, Zoghbi HY. Requirement of Math1 for secretory cell lineage commitment in the mouse intestine. *Science* 2001; 294: 2155-2158 [PMID: 11739954 DOI: 10.1126/science.1065718]
- 17 van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, de Lau W, Oving I, Hurlstone A, van der Horn K, Batlle E, Coudreuse D, Haramis AP, Tjon-Pon-Fong M, Moerer P, van den Born M, Soete G, Pals S, Eilers M, Medema R, Clevers H. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* 2002; 111: 241-250 [PMID: 12408868 DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01014-0]
- 18 Blache P, van de Wetering M, Duluc I, Domon C, Berta P, Freund JN, Clevers H, Jay P. SOX9 is an intestine crypt transcription factor, is regulated by the Wnt pathway, and represses the CDX2 and MUC2 genes. *J Cell Biol* 2004; 166: 37-47 [PMID: 15240568 DOI: 10.1083/jcb.200311021]
- 19 Batlle E, Henderson JT, Beghtel H, van den Born MM, Sancho E, Huls G, Meeldijk J, Robertson J, van de Wetering M, Pawson T, Clevers H. Beta-catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell* 2002; 111: 251-263 [PMID: 12408869 DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01015-2]
- 20 Stappenbeck TS, Gordon JI. Rac1 mutations produce aberrant epithelial differentiation in the developing and adult mouse small intestine. *Development* 2000; 127: 2629-2642 [PMID: 10821761]
- 21 Kabiri Z, Greicius G, Zaribafzadeh H, Hemmerich A, Counter CM, Virshup DM. Wnt signaling suppresses MAPK-driven proliferation of intestinal stem cells. *J Clin Invest* 2018; 128: 3806-3812 [PMID: 30059017 DOI: 10.1172/JCI99325]
- 22 Cray P, Sheahan BJ, Dekaney CM. Secretory Sorcery: Paneth Cell Control of Intestinal Repair and Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34153524 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.06.006]
- 23 Noah TK, Shroyer NF. Notch in the intestine: regulation of homeostasis and pathogenesis. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 263-288 [PMID: 23190077 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183741]

- 24 VanDussen KL, Carulli AJ, Keeley TM, Patel SR, Puthoff BJ, Magness ST, Tran IT, Maillard I, Siebel C, Kolterud Å, Grosse AS, Gumucio DL, Ernst SA, Tsai YH, Dempsey PJ, Samuelson LC. Notch signaling modulates proliferation and differentiation of intestinal crypt base columnar stem cells. *Development* 2012; 139: 488-497 [PMID: 22190634 DOI: 10.1242/dev.070763]
- 25 Jensen J, Pedersen EE, Galante P, Hald J, Heller RS, Ishibashi M, Kageyama R, Guillemot F, Serup P, Madsen OD. Control of endodermal endocrine development by Hes-1. *Nat Genet* 2000; 24: 36-44 [PMID: 10615124 DOI: 10.1038/71657]
- 26 Fre S, Pallavi SK, Huyghe M, Laé M, Janssen KP, Robine S, Artavanis-Tsakonas S, Louvard D. Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6309-6314 [PMID: 19251639 DOI: 10.1073/pnas.0900427106]
- 27 Roelink H, Nusse R. Expression of two members of the Wnt family during mouse development—restricted temporal and spatial patterns in the developing neural tube. *Genes Dev* 1991; 5: 381-388 [PMID: 2001840 DOI: 10.1101/gad.5.3.381]
- 28 Gregorieff A, Pinto D, Begthel H, Destree O, Kielman M, Clevers H. Expression pattern of Wnt signaling components in the adult intestine. *Gastroenterology* 2005; 129: 626-638 [PMID: 16083717 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.06.007]
- 29 Gavin BJ, McMahon JA, McMahon AP. Expression of multiple novel Wnt-1/int-1-related genes during fetal and adult mouse development. *Genes Dev* 1990; 4: 2319-2332 [PMID: 2279700 DOI: 10.1101/gad.4.12b.2319]
- 30 Topol L, Jiang X, Choi H, Garrett-Beal L, Carolan PJ, Yang Y. Wnt-5a inhibits the canonical Wnt pathway by promoting GSK-3-independent beta-catenin degradation. *J Cell Biol* 2003; 162: 899-908 [PMID: 12952940 DOI: 10.1083/jcb.200303158]
- 31 Schröder N, Gossler A. Expression of Notch pathway components in fetal and adult mouse small intestine. *Gene Expr Patterns* 2002; 2: 247-250 [PMID: 12617809 DOI: 10.1016/s1567-133x(02)00060-1]
- 32 Carulli AJ, Keeley TM, Demitrack ES, Chung J, Maillard I, Samuelson LC. Notch receptor regulation of intestinal stem cell homeostasis and crypt regeneration. *Dev Biol* 2015; 402: 98-108 [PMID: 25835502 DOI: 10.1016/j.ydbio.2015.03.012]
- 33 Takahashi N, Vanlaere I, de Rycke R, Cauwels A, Joosten LA, Lubberts E, van den Berg WB, Libert C. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *J Exp Med* 2008; 205: 1755-1761 [PMID: 18663129 DOI: 10.1084/jem.20080588]
- 34 Tan X, Hsueh W, Gonzalez-Crussi F. Cellular localization of tumor necrosis factor (TNF)-alpha transcripts in normal bowel and in necrotizing enterocolitis. TNF gene expression by Paneth cells, intestinal eosinophils, and macrophages. *Am J Pathol* 1993; 142: 1858-1865 [PMID: 8506954]
- 35 Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 710-720 [PMID: 12949495 DOI: 10.1038/nri1180]
- 36 Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-368 [PMID: 21423246 DOI: 10.1038/nrmicro2546]
- 37 Hemshekhar M, Anaparti V, Mookherjee N. Functions of Cationic Host Defense Peptides in Immunity. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016; 9 [PMID: 27384571 DOI: 10.3390/ph9030040]
- 38 Wanniarachchi YA, Kaczmarek P, Wan A, Nolan EM. Human defensin 5 disulfide array mutants: disulfide bond deletion attenuates antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry* 2011; 50: 8005-8017 [PMID: 21861459 DOI: 10.1021/bi201043j]
- 39 Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, Tegatz P, Barman M, Hayward M, Eastwood D, Stoel M, Zhou Y, Sodergren E, Weinstock GM, Bevins CL, Williams CB, Bos NA. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11: 76-83 [PMID: 19855381 DOI: 10.1038/ni.1825]
- 40 Salzman NH, Ghosh D, Huttner KM, Paterson Y, Bevins CL. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature* 2003; 422: 522-526 [PMID: 12660734 DOI: 10.1038/nature01520]
- 41 Chu H, Pazgier M, Jung G, Nuccio SP, Castillo PA, de Jong MF, Winter MG, Winter SE, Wehkamp J, Shen B, Salzman NH, Underwood MA, Tsois RM, Young GM, Lu W, Lehrer RI, Bäumlér AJ, Bevins CL. Human α -defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science* 2012; 337: 477-481 [PMID: 22722251 DOI: 10.1126/science.1218831]
- 42 Cunliffe RN, Rose FR, Keyte J, Abberley L, Chan WC, Mahida YR. Human defensin 5 is stored in precursor form in normal Paneth cells and is expressed by some villous epithelial cells and by metaplastic Paneth cells in the colon in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 176-185 [PMID: 11156637 DOI: 10.1136/gut.48.2.176]
- 43 Wilson CL, Ouellette AJ, Satchell DP, Ayabe T, López-Boado YS, Stratman JL, Hultgren SJ, Matrisian LM, Parks WC. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science* 1999; 286: 113-117 [PMID: 10506557 DOI: 10.1126/science.286.5437.113]
- 44 Ghosh D, Porter E, Shen B, Lee SK, Wilk D, Drazba J, Yadav SP, Crabb JW, Ganz T, Bevins CL. Paneth cell trypsin is the processing enzyme for human defensin-5. *Nat Immunol* 2002; 3: 583-590 [PMID: 12021776 DOI: 10.1038/ni797]
- 45 Porter EM, Bevins CL, Ghosh D, Ganz T. The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 156-170 [PMID: 11846026 DOI: 10.1007/s00018-002-8412-z]
- 46 Ganz T, Gabayan V, Liao HI, Liu L, Oren A, Graf T, Cole AM. Increased inflammation in lysozyme M-deficient mice in response to *Micrococcus luteus* and its peptidoglycan. *Blood* 2003; 101: 2388-2392 [PMID: 12411294 DOI: 10.1182/blood-2002-07-2319]
- 47 Christa L, Carnot F, Simon MT, Levasseur F, Stinnakre MG, Lasserre C, Thepot D, Clement B, Devinoy E, Brechet C. HIP/PAP is an adhesive protein expressed in hepatocarcinoma, normal Paneth, and pancreatic cells. *Am J Physiol* 1996; 271: G993-1002 [PMID: 8997243 DOI: 10.1152/ajpgi.1996.271.6.G993]
- 48 Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006; 313: 1126-1130 [PMID: 16931762 DOI: 10.1126/science.1127119]
- 49 Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 20858-20863 [PMID: 19075245 DOI: 10.1073/pnas.0808723105]
- 50 Lasserre C, Colnot C, Bréchet C, Poirier F. HIP/PAP gene, encoding a C-type lectin overexpressed in primary liver cancer, is expressed in nervous system as well as in intestine and pancreas of the postimplantation mouse embryo. *Am J Pathol* 1999; 154: 1601-1610 [PMID: 10329612 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65413-2]
- 51 Medveczky P, Szmola R, Sahin-Tóth M. Proteolytic activation of human pancreatitis-associated protein is required for peptidoglycan binding and bacterial aggregation. *Biochem J* 2009; 420: 335-343 [PMID: 19254208 DOI: 10.1042/bj20090005]
- 52 Mukherjee S, Partch CL, Lehotzky RE, Whitham CV, Chu H, Bevins CL, Gardner KH, Hooper LV. Regulation of C-type lectin antimicrobial activity by a flexible N-terminal prosegment. *J Biol Chem* 2009; 284: 4881-4888 [PMID: 19095652 DOI: 10.1074/jbc.M808077200]
- 53 Murakami M, Taketomi Y, Girard C, Yamamoto K, Lambeau

- G. Emerging roles of secreted phospholipase A2 enzymes: Lessons from transgenic and knockout mice. *Biochimie* 2010; 92: 561-582 [PMID: 20347923 DOI: 10.1016/j.biochi.2010.03.015]
- 54 Nevalainen TJ, Graham GG, Scott KF. Antibacterial actions of secreted phospholipases A2. Review. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781: 1-9 [PMID: 18177747 DOI: 10.1016/j.bbali.2007.12.001]
- 55 Lambeau G, Gelb MH. Biochemistry and physiology of mammalian secreted phospholipases A2. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 495-520 [PMID: 18405237 DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.062405.154007]
- 56 Harder J, Schroder JM. RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin. *J Biol Chem* 2002; 277: 46779-46784 [PMID: 12244054 DOI: 10.1074/jbc.M207587200]
- 57 Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol* 2003; 4: 269-273 [PMID: 12548285 DOI: 10.1038/ni888]
- 58 Crabtree B, Holloway DE, Baker MD, Acharya KR, Subramanian V. Biological and structural features of murine angiogenin-4, an angiogenic protein. *Biochemistry* 2007; 46: 2431-2443 [PMID: 17279775 DOI: 10.1021/bi062158n]
- 59 Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15451-15455 [PMID: 12432102 DOI: 10.1073/pnas.202604299]
- 60 Meran L, Baulies A, Li VSW. Intestinal Stem Cell Niche: The Extracellular Matrix and Cellular Components. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 7970385 [PMID: 28835755 DOI: 10.1155/2017/7970385]
- 61 Cheng H, Merzel J, Leblond CP. Renewal of Paneth cells in the small intestine of the mouse. *Am J Anat* 1969; 126: 507-525 [PMID: 5369113 DOI: 10.1002/aja.1001260409]
- 62 Kabiri Z, Greicius G, Madan B, Biechele S, Zhong Z, Zaribafzadeh H, Edison, Aliyev J, Wu Y, Bunte R, Williams BO, Rossant J, Virshup DM. Stroma provides an intestinal stem cell niche in the absence of epithelial Wnts. *Development* 2014; 141: 2206-2215 [PMID: 24821987 DOI: 10.1242/dev.104976]
- 63 Farin HF, Van Es JH, Clevers H. Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of Paneth cells. *Gastroenterology* 2012; 143: 1518-1529.e7 [PMID: 22922422 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.031]
- 64 de Lau W, Peng WC, Gros P, Clevers H. The R-spondin/Lgr5/Rnf43 module: regulator of Wnt signal strength. *Genes Dev* 2014; 28: 305-316 [PMID: 24532711 DOI: 10.1101/gad.235473.113]
- 65 Yan KS, Janda CY, Chang J, Zheng GXY, Larkin KA, Luca VC, Chia LA, Mah AT, Han A, Terry JM, Ootani A, Roelf K, Lee M, Yuan J, Li X, Bolen CR, Wilhelmy J, Davies PS, Ueno H, von Furstenberg RJ, Belgrader P, Ziraldo SB, Ordonez H, Henning SJ, Wong MH, Snyder MP, Weissman IL, Hsueh AJ, Mikkelsen TS, Garcia KC, Kuo CJ. Non-equivalence of Wnt and R-spondin ligands during Lgr5⁺ intestinal stem-cell self-renewal. *Nature* 2017; 545: 238-242 [PMID: 28467820 DOI: 10.1038/nature22313]
- 66 Basak O, Beumer J, Wiebrands K, Seno H, van Oudenaarden A, Clevers H. Induced Quiescence of Lgr5⁺ Stem Cells in Intestinal Organoids Enables Differentiation of Hormone-Producing Enteroendocrine Cells. *Cell Stem Cell* 2017; 20: 177-190.e4 [PMID: 27939219 DOI: 10.1016/j.stem.2016.11.001]
- 67 Oszvald A, Szvicsek Z, Sándor GO, Kelemen A, Soós ÁÁ, Pálóczi K, Bursics A, Dede K, Tölgyes T, Buzás EI, Zeöld A, Wiener Z. Extracellular vesicles transmit epithelial growth factor activity in the intestinal stem cell niche. *Stem Cells* 2020; 38: 291-300 [PMID: 31675158 DOI: 10.1002/stem.3113]
- 68 Yilmaz ÖH, Katajisto P, Lamming DW, Gültekin Y, Bauer-Rowe KE, Sengupta S, Birsoy K, Dursun A, Yilmaz VO, Selig M, Nielsen GP, Mino-Kenudson M, Zukerberg LR, Bhan AK, Deshpande V, Sabatini DM. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. *Nature* 2012; 486: 490-495 [PMID: 22722868 DOI: 10.1038/nature11163]
- 69 Rodríguez-Colman MJ, Schewe M, Meerlo M, Stigter E, Gerrits J, Pras-Raves M, Sacchetti A, Hornsveld M, Oost KC, Snippert HJ, Verhoeven-Duif N, Fodde R, Burgering BM. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. *Nature* 2017; 543: 424-427 [PMID: 28273069 DOI: 10.1038/nature21673]
- 70 Hou Q, Dong Y, Yu Q, Wang B, Le S, Guo Y, Zhang B. Regulation of the Paneth cell niche by exogenous L-arginine couples the intestinal stem cell function. *FASEB J* 2020; 34: 10299-10315 [PMID: 32725957 DOI: 10.1096/fj.201902573RR]
- 71 Yu S, Tong K, Zhao Y, Balasubramanian I, Yap GS, Ferraris RP, Bonder EM, Verzi MP, Gao N. Paneth Cell Multipotency Induced by Notch Activation following Injury. *Cell Stem Cell* 2018; 23: 46-59.e5 [PMID: 29887318 DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.002]
- 72 Schmitt M, Schewe M, Sacchetti A, Feijtel D, van de Geer WS, Teeuwssen M, Sleddens HF, Joosten R, van Royen ME, van de Werken HJG, van Es J, Clevers H, Fodde R. Paneth Cells Respond to Inflammation and Contribute to Tissue Regeneration by Acquiring Stem-like Features through SCF/c-Kit Signaling. *Cell Rep* 2018; 24: 2312-2328.e7 [PMID: 30157426 DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.085]
- 73 Collu GM, Hidalgo-Sastre A, Brennan K. Wnt-Notch signalling crosstalk in development and disease. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 3553-3567 [PMID: 24942883 DOI: 10.1007/s00018-014-1644-x]
- 74 赵锐, 周勇. 溃疡性结肠炎的手术指征, 手术方式及围手术期管理. *中华结直肠疾病电子杂志* 2020; 9: 82-85
- 75 Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, Orsi RH, Wiedmann M, McDonough, P, Kim SG, Berg D, Schukken Y, Scherl E, Simpson KW. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive Escherichia coli of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J* 2007; 1: 403-418 [PMID: 18043660 DOI: 10.1038/ismej.2007.52]
- 76 Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004; 53: 1813-1816 [PMID: 15542520 DOI: 10.1136/gut.2003.038505]
- 77 Tanaka M, Saito H, Kusumi T, Fukuda S, Shimoyama T, Sasaki Y, Suto K, Munakata A, Kudo H. Spatial distribution and histogenesis of colorectal Paneth cell metaplasia in idiopathic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1353-1359 [PMID: 11851832 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02629.x]
- 78 PATERSON JC, WATSON SH. Paneth cell metaplasia in ulcerative colitis. *Am J Pathol* 1961; 38: 243-249 [PMID: 13733293]
- 79 Yu S, Balasubramanian I, Laubitz D, Tong K, Bandyopadhyay S, Lin X, Flores J, Singh R, Liu Y, Macazana C, Zhao Y, Béguet-Crespel F, Patil K, Midura-Kiela MT, Wang D, Yap GS, Ferraris RP, Wei Z, Bonder EM, Häggblom MM, Zhang L, Douard V, Verzi MP, Cadwell K, Kiela PR, Gao N. Paneth Cell-Derived Lysozyme Defines the Composition of Mucolytic Microbiota and the Inflammatory Tone of the Intestine. *Immunity* 2020; 53: 398-416.e8 [PMID: 32814028 DOI: 10.1016/j.immuni.2020.07.010]
- 80 Jacob N, Jacobs JP, Kumagai K, Ha CWY, Kanazawa Y, Lagishetty V, Altmayer K, Hamill AM, Von Arx A, Sartor RB, Devkota S, Braun J, Michelsen KS, Targan SR, Shih DQ. Inflammation-independent TLR1A-mediated intestinal fibrosis is dependent on the gut microbiome. *Mucosal Immunol* 2018; 11:

- 1466-1476 [PMID: 29988118 DOI: 10.1038/s41385-018-0055-y]
- 81 Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, Zimmermann E, Tretiakova M, Cho JH, Hart J, Greenson JK, Keshav S, Nuñez G. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 2003; 52: 1591-1597 [PMID: 14570728 DOI: 10.1136/gut.52.11.1591]
- 82 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-606 [PMID: 11385577 DOI: 10.1038/35079114]
- 83 Petnicki-Ocwieja T, Hrcir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H, Kobayashi KS. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 15813-15818 [PMID: 19805227 DOI: 10.1073/pnas.0907722106]
- 84 Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, Flavell RA. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307: 731-734 [PMID: 15692051 DOI: 10.1126/science.1104911]
- 85 Courth LF, Ostaff MJ, Mailänder-Sánchez D, Malek NP, Stange EF, Wehkamp J. Crohn's disease-derived monocytes fail to induce Paneth cell defensins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 14000-14005 [PMID: 26512113 DOI: 10.1073/pnas.1510084112]
- 86 van Es JH, Jay P, Gregorieff A, van Gijn ME, Jonkheer S, Hatzis P, Thiele A, van den Born M, Begthel H, Brabletz T, Taketo MM, Clevers H. Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 381-386 [PMID: 15778706 DOI: 10.1038/ncb1240]
- 87 Wehkamp J, Wang G, Kübler I, Nuding S, Gregorieff A, Schnabel A, Kays RJ, Fellermann K, Burk O, Schwab M, Clevers H, Bevins CL, Stange EF. The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J Immunol* 2007; 179: 3109-3118 [PMID: 17709525 DOI: 10.4049/jimmunol.179.5.3109]
- 88 Simms LA, Doecke JD, Roberts RL, Fowler EV, Zhao ZZ, McGuckin MA, Huang N, Hayward NK, Webb PM, Whiteman DC, Cavanaugh JA, McCallum R, Florin TH, Barclay ML, Geary RB, Merriman TR, Montgomery GW, Radford-Smith GL. KCNN4 gene variant is associated with ileal Crohn's Disease in the Australian and New Zealand population. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2209-2217 [PMID: 20407432 DOI: 10.1038/ajg.2010.161]
- 89 Di L, Srivastava S, Zhdanova O, Ding Y, Li Z, Wulff H, Lafaille M, Skolnik EY. Inhibition of the K⁺ channel KCa3.1 ameliorates T cell-mediated colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 1541-1546 [PMID: 20080610 DOI: 10.1073/pnas.0910133107]
- 90 Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, Nieuwenhuis EE, Higgins DE, Schreiber S, Glimcher LH, Blumberg RS. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-756 [PMID: 18775308 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.021]
- 91 Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhart AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604 [PMID: 17435756 DOI: 10.1038/ng2032]
- 92 Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132: 27-42 [PMID: 18191218 DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018]
- 93 Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, Kishi C, Kc W, Carrero JA, Hunt S, Stone CD, Brunt EM, Xavier RJ, Sleckman BP, Li E, Mizushima N, Stappenbeck TS, Virgin HW 4th. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008; 456: 259-263 [PMID: 18849966 DOI: 10.1038/nature07416]
- 94 Berkowitz L, Pardo-Roa C, Salazar GA, Salazar-Echeagarai F, Miranda JP, Ramírez G, Chávez JL, Kalergis AM, Bueno SM, Álvarez-Lobos M. Mucosal Exposure to Cigarette Components Induces Intestinal Inflammation and Alters Antimicrobial Response in Mice. *Front Immunol* 2019; 10: 2289 [PMID: 31608070 DOI: 10.3389/fimmu.2019.02289]
- 95 Liu TC, Kern JT, VanDussen KL, Xiong S, Kaiko GE, Wilen CB, Rajala MW, Caruso R, Holtzman MJ, Gao F, McGovern DP, Nunez G, Head RD, Stappenbeck TS. Interaction between smoking and ATG16L1T300A triggers Paneth cell defects in Crohn's disease. *J Clin Invest* 2018; 128: 5110-5122 [PMID: 30137026 DOI: 10.1172/JCI120453]
- 96 Wang J, Tian F, Wang P, Zheng H, Zhang Y, Tian H, Zhang L, Gao X, Wang X. Gut Microbiota as a Modulator of Paneth Cells During Parenteral Nutrition in Mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018; 42: 1280-1287 [PMID: 29701912 DOI: 10.1002/jpen.1162]
- 97 Lu R, Zhang YG, Xia Y, Zhang J, Kaser A, Blumberg R, Sun J. Paneth Cell Alertness to Pathogens Maintained by Vitamin D Receptors. *Gastroenterology* 2021; 160: 1269-1283 [PMID: 33217447 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.015]
- 98 Su D, Nie Y, Zhu A, Chen Z, Wu P, Zhang L, Luo M, Sun Q, Cai L, Lai Y, Xiao Z, Duan Z, Zheng S, Wu G, Hu R, Tsukamoto H, Lugea A, Liu Z, Pandolfi SJ, Han YP. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. *Front Physiol* 2016; 7: 498 [PMID: 27895587 DOI: 10.3389/fphys.2016.00498]
- 99 Wehkamp J, Schaubert J, Stange EF. Defensins and cathelicidins in gastrointestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 32-38 [PMID: 17133082 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32801182c2]
- 100 Holly MK, Smith JG. Paneth Cells during Viral Infection and Pathogenesis. *Viruses* 2018; 10 [PMID: 29701691 DOI: 10.3390/v10050225]
- 101 Gibbs NM. Incidence and significance of argentaffin and paneth cells in some tumours of the large intestine. *J Clin Pathol* 1967; 20: 826-831 [PMID: 5614067 DOI: 10.1136/jcp.20.6.826]
- 102 Wada R, Yamaguchi T, Tadokoro K. Colonic Paneth cell metaplasia is pre-neoplastic condition of colonic cancer or not? *J Carcinog* 2005; 4: 5 [PMID: 15707498 DOI: 10.1186/1477-3163-4-5]
- 103 Morson B. President's address. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 451-457 [PMID: 4853754]
- 104 Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260: 816-819 [PMID: 8484122 DOI: 10.1126/science.8484122]
- 105 Senba S, Konishi F, Okamoto T, Kashiwagi H, Kanazawa K, Miyaki M, Konishi M, Tsukamoto T. Clinicopathologic and genetic features of nonfamilial colorectal carcinomas with DNA replication errors. *Cancer* 1998; 82: 279-285 [PMID: 9445183]
- 106 Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-170 [PMID: 8861899 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81333-1]
- 107 Koo BK, Spit M, Jordens I, Low TY, Stange DE, van de Wetering M, van Es JH, Mohammed S, Heck AJ, Maurice MM, Clevers H. Tumour suppressor RNF43 is a stem-cell E3 ligase that induces endocytosis of Wnt receptors. *Nature* 2012; 488: 665-669 [PMID: 22895187 DOI: 10.1038/nature11308]
- 108 Wang D, Peregrina K, Dhima E, Lin EY, Mariadason JM, Augenlicht LH. Paneth cell marker expression in intestinal villi and colon crypts characterizes dietary induced risk for mouse



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位胃肠病学和肝病学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学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学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。

m6A修饰在结直肠肿瘤发生发展中的研究进展及潜在治疗价值

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗, 复旦大学附属中山医院内镜中心 上海市 200032

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗, 上海消化内镜诊疗工程技术研究中心 上海市 200032

刘婧依, 硕士研究生, 主要从事结直肠肿瘤的发生发展方面的研究。

基金项目: 上海市科学技术委员会项目, No.18DZ1930302.

作者贡献分布: 刘婧依和李冰为共同第一作者; 此综述的撰写由刘婧依和李冰共同完成; 文献检索由刘婧依、李冰和徐恩盼共同完成; 钟芸诗进行课题指导设计和文章审核。

通讯作者: 钟芸诗, 副教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院内镜中心. zhongyunshi@yahoo.com

收稿日期: 2021-07-01

修回日期: 2021-09-02

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-12-08

Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong, Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong, Shanghai Center of Engineering Technology, Diagnosis, and Treatment in Endoscopy, Shanghai 200032, China

Supported by: Shanghai Science and Technology Commission Project, No. 18DZ1930302.

Corresponding author: Yun-Shi Zhong, Associate Professor, Chief Physician, Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, No. 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhongyunshi@yahoo.com

Received: 2021-07-01

Revised: 2021-09-02

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-12-08

Abstract

In recent years, significant breakthroughs have been made in the study of genomics and proteomics, as vital components in epigenetic modifications, in the development of malignant tumors. Thereby, researchers have focused on the modification of RNA. N6-methyladenosine (m6A) is the major internal epigenetic modification in eukaryotic mRNA, and it is dynamic, reversible, and regulated by methylation enzymes (writers), demethylases (erasers), and recognition proteins (readers) that preferentially recognize m6A modifications. Thus, m6A regulates RNA transport, localization, translation, and decay, and plays a tumor promoting or anti-cancer role. M6A provides potential therapeutic targets for a variety of malignancies. In this review, we will summarize the biological characteristics and regulatory mechanisms of m6A RNA modification, and discuss the role of m6A modification in colorectal carcinogenesis and development. Moreover, related target therapies are discussed, aiming to provide a basis for novel biomarkers and therapeutic targets in the future.

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

Key Words: m6A methylation; Epigenetic modification; Colorectal carcinoma; Targeted therapy

Citation: Liu JY, Li B, Xu EQ, Zhong YS. Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1373-1381

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1373.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1373>

摘要

近年来, 作为表观遗传修饰的重要组成部分, DNA组学和蛋白质组学在肿瘤发生发展中的作用机制研究已取得一定突破, 而研究者也将目光聚焦在RNA的修饰上. N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是真核生物mRNA中主要的内部表观遗传修饰, 具有动态且可逆的特点. m6A分别受到甲基化酶(Writers)、去甲基化酶(Erasers)和优先识别m6A修饰的蛋白质(Readers)调控, 进一步调节RNA运输、定位、翻译及降解等, 在肿瘤的发生发展中发挥促癌或抑癌的作用, 并且具有成为恶性肿瘤治疗靶点的潜力. 本文将对m6A的生物学特征、m6A RNA的修饰调控机制、m6A RNA甲基化修饰在结直肠癌发生发展中的作用和相关靶向治疗进行综述, 旨在为进一步寻找生物标记物和治疗靶点提供依据.

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

关键词: m6A甲基化; 表观遗传修饰; 结直肠癌; 靶向治疗

核心提要: N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是转录水平上最常见的表观遗传修饰, 具有调节RNA成熟、转录、定位、翻译和稳定的作用, 已被证实参与多种肿瘤进展过程. m6A RNA甲基化影响结直肠癌的疾病进展, 调节其恶性生物学行为, 并且可作为结直肠癌的生物标记物和治疗靶点.

文献来源: 刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗. m6A修饰在结直肠癌发生发展中的研究进展及潜在治疗价值. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1373-1381

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1373.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1373>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国较常见的恶性肿瘤. 据报道^[1], 结直肠癌的发病率居全球第四, 死亡率居全球第二. 我国2018年癌症统计报告显示, 结直肠癌的发病率和死亡率分别居我国恶性肿瘤的第三位与第五位, 其发病率近年来持续升高且多数患者在确诊时已属于中晚期^[2]. 结直肠肿瘤由腺瘤演变为结直肠癌是一个近十年的多步骤肿瘤发生病理过程, 原癌基因和抑癌基因的异常突变及积累在此过程中具有重要作用^[3,4]. 其中包括DNA基本核苷酸发生变化的基因组可遗传改变及核苷酸序列未改变、引起基因表达和功能改变的稳定遗传, 即表观遗传.

表观遗传修饰具有动态可逆性和可遗传的特点, 包括: DNA的甲基化修饰、组蛋白修饰、染色质重塑、

微小RNA(microRNA, miRNA)和非编码RNA(non coding RNA, ncRNA)修饰等, 在结直肠癌的发生发展中扮演重要角色. 近年来, 关于DNA组学和蛋白质组学在肿瘤发生发展中的研究逐步取得重大突破, RNA水平的表观遗传修饰也吸引了众多研究者的目光^[5,6].

N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是指在RNA腺苷酸(A)上的第六位氮(N)上发生甲基化, 为真核生物mRNA水平上最丰富的表观遗传转录组学修饰, 占所有腺苷的0.1%-0.4%左右^[7]. m6A修饰已被证实在多种肿瘤性疾病中出现异常表达, 且参与到肿瘤细胞增殖、转移、侵袭和血管生成等一系列恶性生物学行为中^[7]. 早在1974年, Desrosiers等^[8]在Novikoff肝癌细胞中首次发现了真核生物mRNA中poly(A)存在的m6A甲基化修饰. 但由于分子生物学、定量及测序技术的不成熟, m6A的相关研究在此后数十年中一直未取得突破性进展. 随着实验技术及m6A-seq和MeRIP-seq等m6A修饰相关的高通量测序技术飞速发展, m6A修饰作为全新的真核生物表观遗传转录组学修饰出现, 成为各个疾病RNA修饰领域中的研究热点^[9]. 已有大量研究表明^[10], m6A修饰在结直肠癌的发生发展过程中发挥重要的作用. 本文将对m6A的生物学特征, m6A RNA的修饰调控机制以及m6A RNA甲基化修饰在结直肠癌发生发展中的作用进行综述, 旨在为进一步寻找生物标记物和治疗靶点提供依据.

1 m6A的生物学特征

与DNA甲基化的调控机制相似, m6A修饰具有动态可逆的特点, 能够调控tRNA、rRNA和多种ncRNAs, 例如miRNAs、长链非编码RNA(long coding RNA, lncRNAs)及环状RNAs(circular RNA, circRNAs)的功能, 影响其成熟、转录、定位、翻译、稳定性以及一些非编码RNA的表观遗传效应^[11]. 通过新的基因检测技术配合高通量测序技术, 研究者发现m6A修饰在RNA上并非随机分布, 而是富集于在3'-非编码区(3'untranslated region, 3' UTR)、终止密码子和内部长外显子周围的RRm6ACH序列中([A/G/U][A/G]m6AC[A/C/U])^[12], 并于5'-非编码区(5'- untranslated region, 5' UTR)和长外显子周围进行翻译^[13,14].

越来越多的证据表明, m6A几乎参与到RNA代谢活动的各个方面, 包括pre-mRNA剪接、末端加工、RNA出核、翻译调控活动、mRNA衰变和ncRNA加工等^[15]. 在此基础上, m6A修饰参与哺乳动物体内多种生物学行为, 包括神经系统发育、昼夜节律、DNA损伤反应、热休克反应和肿瘤发生发展, 并且在其中发挥多种生物学作用^[16].

2 m6A RNA的修饰调控机制

m6A修饰的动态性和可逆性由两种重要的催化蛋白调控所维持, 包括甲基转移蛋白(Writers)和去甲基化蛋白(Erasers)^[17]. 除此之外, 解码蛋白(Readers)能够识别RNA上的m6A修饰位点并且读取相关生物学信息, 进一步招募下游的功能复合物发挥生物学功能^[10].

m6A甲基转移酶能够以S-腺苷甲硫氨酸为供体, 催化RNA上的m6A甲基化修饰形成. m6A甲基转移酶由多种Writer蛋白组成, 包括甲基转移酶样物3(methyltransferase like 3, METTL3)、METTL5和METTL14及共同作用因子Wilms肿瘤1相关蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)、RNA结合基序蛋白15(RNA-binding motif protein, RBM15/15B)、Cbl原癌基因样蛋白-1(Cbl proto-oncogene-like 1, CBLL1)也称为HAKAI、CCCH型锌指蛋白13(zinc finger CCCH-type containing 13, ZC3H13)和Vir同源m6A甲基转移酶样物(vir like m6A methyltransferase associated, VIRMA). METTL16可独立作用, 与snRNA和其他ncRNA相结合, 例如多种lncRNA和pre-mRNA, 催化mRNA上3'UTR和snRNA上U6-m6A 43的甲基化, 并且在pre-mRNA的剪切过程中发挥重要的作用^[18,19]. 除METTL16外的其他Writer蛋白组成了m6A转移酶复合物, 其中METTL3是核心成分起主要催化作用, METTL14则作为其结构支撑, 形成形成同源二聚体^[17,20,21]. 而其他的Writer蛋白, 例如WTAP、RBM15/15B、CBLL1、ZC3H13和KIAA1429等则通过参与组成甲基转移酶及提高其稳定性来调控m6A修饰水平^[22-25].

m6A去甲基化酶, 又称为Eraser蛋白, 能够识别并移除RNA上的m6A甲基化修饰. 不同于甲基化酶复合体由多个Writer蛋白组成, 已发现的能够独立作用的去甲基化酶类较少. 脂肪肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和AlkB同系物5(AlkB Homolog 5, ALKBH5)为较常见的Eraser蛋白, 降低细胞核内RNA的m6A甲基化修饰水平. 新发现的ALKBH3则更倾向于调控tRNA的m6A甲基化的丰度^[26]. 在2011年, FTO首次被证明可以降低细胞核内的m6A修饰水平, 揭示了m6A修饰的可逆性, 在m6A的相关研究中取得重大突破^[27]. Linder等^[28]发现FTO与ALKBH5不同, 可在细胞质中介导N6, 2-O-二甲基腺苷(N6, 2-O-dimethyladenosine, m6Am)的去甲基化反应, 揭示了FTO作用的空间性.

Reader蛋白可识别RNA上的m6A修饰位点, 以完成下游不同的生物学功能. YTH结构域家族蛋白是最早发现的Reader蛋白, 其中包括YTH m6A RNA结合蛋白(YTH N6-Methyladenosine RNA binding protein, YTHDF)亚型(YTHDF1/2/3)和YTH结构域包含蛋白(YTH domain

containing, YTHDC)亚型(YTHDC1/2)^[14,29,30]. 此后, 研究者们陆续发现了其他的Reader蛋白, 例如: 异核核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, hnRNPC)和胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin like growth factor 2 mRNA binding protein, IGF2BPs)^[31-33]. 各种Reader蛋白的定位与作用方式各不相同. 例如, YTHDF亚型蛋白主要位于细胞质中, 促进RNA翻译的起始或者加速RNA降解^[15,33]. YTHDC1通过招募pre-mRNA的剪接因子, 促进其与靶基因位点结合, 从而调控mRNA的剪接^[34]. 与YTHDF2促进mRNA降解的功能不同, IGF2BPs通过识别m6A修饰位点来增强mRNA稳定性和促进翻译^[31].

Reader蛋白在多水平上通过特异性识别m6A修饰位点来调节mRNA的表达和蛋白质合成, 发挥生物学作用. 新的Reader蛋白也陆续被发现, 但Reader蛋白选择性结合具有m6A修饰mRNA的机制还不明确, 为探索m6A修饰和其生物学功能提供了更广阔的研究空间.

3 m6A在结直肠癌中的作用机制

近年来, m6A修饰逐渐成为结直肠癌发生、发展及转移领域中的研究焦点. m6A修饰广泛地改变了某些结直肠癌相关基因的表达. 结直肠癌中异常表达的Writer蛋白, Erase蛋白和Reader蛋白, 通过调节不同RNA上的m6A水平, 影响下游通路的功能, 例如与结直肠癌发生和凋亡的经典通路, Wnt通路和Hippo通路, 起到促癌或抑癌的作用(表1)^[35-38].

3.1 m6A“编码器”在结直肠癌中的作用机制 m6A甲基转移酶包含多种Writer蛋白, 参与调节多方面的RNA代谢活动, 包括pre-mRNA剪接、末端加工、RNA出核、翻译调控活动、mRNA衰变和ncRNA加工等^[60]. 与其他调节因子的单一特性不同, METTL3在结直肠癌的发病进展中同时具有促癌和抑癌的双重作用. 有研究表明, METTL3的高表达与结直肠癌患者较差的预后相关. MeRIP-m6A-seq分析提示SOX2是METTL3的下游甲基化RNA. 经过m6A修饰后的SOX2 mRNA由Reader蛋白IGF2BP2所识别后, 半衰期延长, 促进结直肠癌的发展, 即METTL3通过依赖m6A-IGF2BP2的机制促进结直肠癌的进展^[39]. 另一研究表明^[40]结直肠癌中METTL3可通过调节miR-1246/SPRED2/MAPK经典通路加快结直肠癌的侵袭和转移. 同时, 其他研究发现结直肠癌中METTL3的下调会激活p-p38和p-ERK, 并且在METTL3基因敲除的细胞中迁移和侵袭能力增强, 在p38或ERK激酶抑制剂进行干预后增强的迁移和侵袭能力得到逆转. 也就是说METTL3可以通过经典的p38/ERK通路抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 提示了METTL3在结直肠癌中的双重作用^[48].

表 1 m6A调节分子在结直肠癌中的作用

m6A调节性分子	肿瘤中作用	靶向RNA及作用	参考文献
METTL3	促癌作用	SOX2, pri-miR-1246	[39,40]
		TP53(R273H, G>A)	[41]
		GLUT1	[42]
		Sec62	[43]
		TRAF5	[44]
		HK2, SCL2A1	[45]
		CCNE1	[46]
		STAT1, IRF1	[47]
		调节p38/ERK通路	[48]
		METTL14	抑癌作用
LncRNA XIST	[49]		
Pri-miR-375	[38]		
WTAP	促癌作用	STAT1, IRF1	[47]
		调节WTAP/WT1/TBL1轴	[50]
RBM15	促癌作用		[51]
ZC3H13	促癌作用		[51]
KIAA1429	促癌作用		[51]
ZCCHC4	促癌作用		[51]
FTO	促癌作用	受miR-1266调控	[52]
		STAT3, cyclin D1, MMPs	[52,53]
		MYC	[52,53]
		m6Am去甲基化作用	[54]
ALKBH5	抑癌作用		[55]
		Mct4/Slc16a3	[56]
YTHDF1	促癌作用	调节Wnt/ β -catenin通路	[37]
YTHDF3	促癌作用	LncRNA GAS5.	[57]
YTHDC1	促癌作用	circNSUN2	[58]
YTHDC2	促癌作用	HIF-1 α	[59]
IGF2BP2	促癌作用	HMGA2	[58]
		SOX2	[39]

m6A: N6-甲基腺嘌呤.

近日, Chen等^[42]通过构建CRISPR/Cas9文库、结直肠癌患者类器官模型及转基因小鼠模型指出METTL3通过激活m6A-GLUT1-mTORC1轴促进结直肠癌进展, 或可作为结直肠癌的治疗靶点.

作为METTL3的结构支撑, METTL14与其形成异源二聚体, 调节m6A修饰水平. 不同于METTL3的双重作用, METTL14在结直肠癌肿瘤中呈现抑癌的表型. METTL14能够减少促癌因子LncRNA XIST表达和加快SOX4 mRNA的降解, 抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和癌灶的转移^[35,49]. 以上METTL14所介导的LncRNA与mRNA的m6A甲基化修饰, 均具有YTHDF2依赖性. 同时METTL14分别通过miR-375/YAP1通路和miR-375/SP1通路抑制癌细胞生长和结直肠癌细胞迁移和侵袭^[38]. 但在急性髓系白血病和乳腺癌中, METTL14作为促癌因子,

加快疾病进展. 可见现仍不可认为METTL14在结直肠癌中仅具有单一抑癌特性.

2014年, 有研究发现^[25]WTAP在哺乳动物中可作为m6A甲基转移酶的调节亚基, 参与m6A的修饰. 作为较新的m6A相关Writer蛋白, WTAP在多种恶性肿瘤相关疾病中体现出促癌的作用, 例如肝癌, 胃癌及骨肉瘤等^[61-63]. 在结直肠癌中, 有研究指出^[50]WTAP同样作为促癌基因, 通过经典的Wnt信号通路中的WTAP/WT1/TBL1轴促进结直肠癌的发病进展. 因此对于WTAP在结直肠癌发病中的作用机制仍需进一步的研究探索.

无论是METTL3在结直肠癌肿瘤中的双重作用, 还是METTL14其他肿瘤中表现的促癌作用, 均提示我们, Writer蛋白不同的下游靶基因上的m6A修饰位点有区别, 影响其参与的各种信号通路的激活状态, 从而在肿瘤中

发挥特异的作用.因此如何针对这一特点,保留调节因子的抑癌作用,利用抑制剂或开发新的药物,阻止在特定信号通路中其促癌信号的传递,可以成为下一步探究m6A修饰在结直肠癌疾病进展中的方向.

3.2 m6A“橡皮擦”在结直肠癌中的作用机制 与m6A甲基转移酶不同,在结直肠癌领域中,Eraser蛋白和Reader蛋白的相关机制研究则较少.有研究发现^[52,53]FTO在细胞核内收到miR-1266的调控,启动细胞信号分子STAT3, cyclin D1和MMPs等促进结直肠癌的发展.另外,Yue等^[64]近期发现FTO受到miR-96的调控,影响经典的促癌基因MYC的甲基化水平,提高MYC的表达量,从而参与了miR-96在结直肠癌中的促增殖和抗凋亡的作用.而在细胞质中,FTO则能够动态地调节m6Am修饰起到对结直肠癌细胞干性的调控作用且影响肿瘤耐药性^[54].

伴有肝转移的结直肠癌患者预后较差,因此一直是结直肠癌研究领域中的重点.近日来,另一个去甲基化酶ALKBH5介导结直肠癌转移和免疫治疗耐药性的机制研究也取得了初步进展.ALKBH5在结肠癌中表达下调,且与肿瘤转移相关,并且指出该分子可作为患者预后的独立预测指标.该研究进一步应用体内体外实验证实了ALKBH5的抑癌作用^[55].结直肠癌的肿瘤微环境同样十分复杂,与癌症较快进展、发病人群年轻及较早肝转移紧密相关.Li等^[56]发现ALKBH5的m6A去甲基化作用能够影响结直肠癌的肿瘤微环境,从而介导结直肠癌患者对抗PD-1治疗耐药,ALKBH5抑制剂则能够显著地改善免疫治疗疗效,为结直肠癌、黑色素瘤及其他恶性肿瘤的靶向治疗提供了新的可能性.除此之外,林奇综合症相关的结直肠癌中,ALKBH5表现出其DNA水平的高甲基化,提示其可能作为全新的甲基化DNA标记物来判定结直肠癌与林奇综合症的相关性^[65].因此ALKBH5未来不仅可以作为结直肠癌临床治疗的突破靶点,更是具有成为患病人群全新生物标记物的潜力.

研究中提到FTO具有空间性,在细胞质中介导m6Am的去甲基化反应.特别是m6Am修饰在结直肠癌中的作用并无过多研究,为下一步的研究提示了方向.除此之外,对于Alkb亚家族其他成员的在结直肠癌中的功能机制研究仍是空白,寻找家族中新的m6A修饰相关分子及研究其机制仍是突破的方向.

3.3 m6A“解码器”在结直肠癌中的作用机制 在结直肠癌患者中,YTHDF1的转录和翻译水平显著地增高.有研究分析了TCGA数据库中418例结肠腺癌患者及41例对照的数据,发现在结肠腺癌中YTHDF1的表达增加,而YTHDF3等分子相反,提示这些YTH家族的分子可能与结肠腺癌检出、进展和预后相关,有成为全新结肠腺癌相关生物标记物的可能^[36].

Reader蛋白读取在结直肠癌信号通路关键分子的m6A修饰位点,影响这些基因的表达水平和RNA稳定性等.除此之外,Reader蛋白还与结直肠癌相关的非编码RNA形成复合物,提高其稳定性.在体外及体内实验中,通过干预手段使YTHDF1的表达水平降低能够明显地抑制结直肠癌细胞和小鼠异种移植模型肿瘤发生.另外,YTHDF1通过抑制经典的Wnt/ β -catenin通路,提高肿瘤细胞干性以促进肿瘤发生^[37].由此可见,YTHDF1在结直肠癌的发病过程中起到重要的作用.另一个YTHDF亚型的分子YTHDF3通过调节Hippo通路中的lncRNA GAS5-YAP-YTHDF3负反馈轴而影响结直肠癌的进展^[57].属于YTHDC亚型的分子YTHDC2是一种依赖ATP的RNA解旋酶,YTHDC2基因的下调能够显著地抑制肿瘤转移相关基因的翻译,例如缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1alpha, HIF-1 α),而该分子的高表达与结肠癌的肿瘤分期和转移成正相关^[59].IGF2BP2在细胞质中与含有m6A甲基化修饰的circNSUN2相结合,通过形成circNSUN2/IGF2BP2/HMGA2 RNA-蛋白质复合物提高HMGA2的稳定性,同样介导结直肠癌的肝转移^[58].

4 m6A在结直肠癌中的潜在治疗价值

m6A甲基化修饰在特定RNA转录本上的甲基化及去甲基化之前的平衡影响多种疾病的发生进展.因此对m6A在结直肠癌中所扮演的角色进行深入研究可为肿瘤的临床干预提供更多的潜在治疗靶点,同时m6A相关蛋白的调节因子和抑制剂也为结直肠癌的代谢、免疫等治疗和改善耐药性提供全新可能.例如开发促癌因子YTHDF1及METTL3的抑制剂,或者抑癌因子METTL14的激动剂,均可能成为治疗结直肠癌的全新策略.多种m6A抑制剂已被开发用于m6A相关机制的研究及传统或再生医学中,并且仍有大量的相关干预试剂亟待开发.

去甲基化酶FTO的抑制剂种类较多,包括大黄酸、右旋-二羟基戊二酸(R-2-hydroxyglutarate, R-2HG)、HIF脯氨酰羟化酶-2抑制剂[(1-chloro-4-hydroxyisoquinoline-3-carbonyl)glycine, IOX3]、FB23、MO-I-500和甲氯芬那酸(*Meclofenamic acid*, MA)等.作为一种抗癌药物,FTO抑制剂目前虽在结直肠癌中应用较少,但在多种恶性肿瘤中被证实具有抗肿瘤作用,包括三阴性乳腺癌,急性髓系白血病和神经胶质瘤等^[66-69].另外有研究发现,MA是FTO高选择性的m6A去甲基化酶抑制剂,不抑制ALKBH5的去甲基化作用^[70].在2019年,研究人员开发了一种更加有效的FTO抑制剂FB23-2,能够在急性髓细胞性白血病动物模型中缓解其恶性进展^[71].因此,FTO能否作为结直肠癌的治疗靶点,FTO抑制剂能否在结直肠癌

及其他实体肿瘤中得到应用, 改善患者的预后, 值得研究者对其进一步的深入研究和证实。

癌细胞对包括化疗、放疗和靶向治疗等癌症治疗策略产生耐药性是恶性肿瘤治疗失败或者复发的重要原因。m6A相关因子在各类癌症发挥重要作用, 这些调节因子的失调与肿瘤的耐药性有关。FTO通过减少 β -catenin在mRNA水平的m6A修饰, 介导了宫颈鳞状细胞癌对放疗的抵抗作用^[72]。基于上述研究, β -catenin作为结直肠癌-癌时间序列过程Wnt通路的重要效应分子, 是否以上述FTO介导的机制导致结直肠癌耐药, 也可以在接下来的研究中尝试验证。另一去甲基化酶ALKBH5可作为一个潜在的结直肠癌治疗靶点, 提高免疫治疗的疗效。ALKBH5通过调节Mct4/Slc16a3的表达、肿瘤微环境中乳酸的含量及肿瘤浸润Treg细胞和髓系抑制细胞的组成, 介导了多种恶性肿瘤对于抗PD-1免疫疗法的耐药性^[56]。另外, 研究者构建了RNA修饰的Writer蛋白评分(WM Score), 证实了WM评分在结直肠癌中与MAPK、EGFR、和mTOR等经典致癌通路的靶向药物敏感性成负相关, 而与干扰细胞凋亡和细胞周期药物耐药性成正相关, 同时与靶向PD-1的药物也有关联, 提示了针对Writer蛋白开发相关药物可能提高免疫治疗的临床效益^[73]。

处于关注焦点的甲基转移酶核心蛋白METTL3通过提高Sec62 mRNA上的m6A修饰水平, 使其更倾向于和Wnt通路中的 β -catenin相结合, 介导了结直肠癌对于化疗的抵抗作用, 提示m6A/Sec62/ β -catenin轴可作为改善结直肠癌化疗临床效益的潜在治疗靶点^[43]。同时, 有研究指出结直肠癌中M2极化的肿瘤相关巨噬细胞促进癌细胞中METTL3表达, 进而使m6A甲基化水平提高, 使结直肠癌对奥沙利铂产生耐药性^[44]。

虽然现阶段m6A的靶向治疗相关研究大多聚集在白血病、黑色素瘤及恶性胶质瘤等肿瘤相关疾病中, 但这也为研究人员对结直肠癌的靶向治疗及耐药性研究提供了丰富的思路和研究方向。在结直肠癌的领域中, 针对m6A相关分子靶向药物的研究也具有相当大的价值, 但除了FTO外, 其他分子的抑制剂或者激活剂却鲜少有人研究。最新的研究中, METTL3作为在结直肠肿瘤中已被证明具有双重作用的分子, 其在体内具有活性的小分子抑制剂STM2457首次被鉴定, 并证明了能够有效抑制AML的发展^[74]。由于对于其他的分子具体结构研究并不明确。因此, 对于在结直肠肿瘤疾病进程中已经证明具有作用的m6A相关分子, 深入地研究它们的结构, 开发其干扰药物, 并且考虑其临床转化十分必要。

5 结论

综上所述, 随着近几年来大量研究人员的努力投入到

m6A在癌症领域的相关研究中, 丰富了相关的实验数据和我们对于m6A在多种癌症发生发展中机制的认知。在结直肠癌领域中, 对于m6A甲基化修饰的甲基转移酶复合体, 包括起到主要催化作用的METTL3研究较为全面, 其参与调控了多个肿瘤发生发展和细胞凋亡的经典信号通路。但其他的Writer分子的研究仍较少, WTAP和可独立作用的METTL16在结直肠肿瘤中的作用仍不清晰。同样地, Eraser和Reader蛋白虽已经被证明可以通过调控经典的信号通路, 例如Wnt通路和PI3K/AKT通路, 以及改变非编码RNA的m6A修饰水平, 参与结直肠癌的发生发展、转移及耐药, 但由基础向临床的转化仍有广阔的进步空间。尽管m6A甲基化修饰在mRNA水平上较为丰富, 从以上研究来看, 肿瘤相关非编码RNA(miRNAs、lncRNAs和circRNAs)也同样受到m6A甲基化的调控, 在结直肠癌的疾病进展中发挥促癌或者抑癌的作用。circRNAs最新被发现可以编码多肽发挥作用, m6A修饰在其中是否扮演着关键角色以及具体机制吸引了研究者们的关注。因此, 对于肿瘤相关非编码RNA的关注也必不可少。

另外, 现发现的Eraser蛋白较少, 仅有FTO和ALKBH5两个研究较丰富的分子。ALKBH3被证实具有去甲基化酶作用, 但Alk同系物家族仍还有很多我们未研究的领域, 日后探究更多该家族成员是否可以具有去甲基化酶作用仍是一个研究方向。Reader蛋白种类繁多, Reader蛋白特异性读取不同RNA上的m6A修饰并发挥下游不同功能仍是未知。

m6A作为一种具有可逆转特性的重要表观遗传修饰, 为之后的肿瘤诊治提供了无限可能。大量关于m6A的研究提供了对结直肠肿瘤发生、转移、免疫应答和耐药性分子机制的全新认知, 同时推进了新疗法的开发, 但实现从理论到临床转化的过程仍需探索, 特别是应用于消除结直肠恶性肿瘤对现有疗法的耐药性。

6 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 王宁, 刘硕, 杨雷, 张希, 袁延楠, 李慧超, 季加孚. 2018全球癌症统计报告解读 Interpretation on the report of Global Cancer Statistics 2018. *肿瘤综合治疗电子杂志* 2019; 5: 87-97 [DOI: 10.12151/jncm.2019.01-10]
- 3 Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Buckhaults P, Farrell C, Meeh P, Markowitz SD, Willis J, Dawson D, Willson JK, Gazdar AF, Hartigan J, Wu L, Liu C, Parmigiani G, Park BH, Bachman KE, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314: 268-274 [PMID: 16959974]
- 4 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer:

- Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
- 5 Sivanand S, Vander Heiden MG. Emerging Roles for Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 147-156 [PMID: 32049045 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.12.011]
 - 6 Skvortsova K, Stirzaker C, Taberlay P. The DNA methylation landscape in cancer. *Essays Biochem* 2019; 63: 797-811 [PMID: 31845735 DOI: 10.1042/EBC20190037]
 - 7 Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, He C. Gene expression regulation mediated through reversible m⁶A RNA methylation. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 293-306 [PMID: 24662220 DOI: 10.1038/nrg3724]
 - 8 Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 3971-3975 [PMID: 4372599]
 - 9 Huang H, Weng H, Chen J. m⁶A Modification in Coding and Non-coding RNAs: Roles and Therapeutic Implications in Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 270-288 [PMID: 32183948 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.02.004]
 - 10 Zhou Z, Lv J, Yu H, Han J, Yang X, Feng D, Wu Q, Yuan B, Lu Q, Yang H. Mechanism of RNA modification N6-methyladenosine in human cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 104 [PMID: 32513173 DOI: 10.1186/s12943-020-01216-3]
 - 11 Roignant JY, Soller M. m⁶A in mRNA: An Ancient Mechanism for Fine-Tuning Gene Expression. *Trends Genet* 2017; 33: 380-390 [PMID: 28499622 DOI: 10.1016/j.tig.2017.04.003]
 - 12 Kane SE, Beemon K. Precise localization of m6A in Rous sarcoma virus RNA reveals clustering of methylation sites: implications for RNA processing. *Mol Cell Biol* 1985; 5: 2298-2306 [PMID: 3016525]
 - 13 Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, Salmon-Divon M, Ungar L, Osenberg S, Cesarkas K, Jacob-Hirsch J, Amariglio N, Kupiec M, Sorek R, Rechavi G. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature* 2012; 485: 201-206 [PMID: 22575960 DOI: 10.1038/nature11112]
 - 14 Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell* 2012; 149: 1635-1646 [PMID: 22608085 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003]
 - 15 Shi H, Wang X, Lu Z, Zhao BS, Ma H, Hsu PJ, Liu C, He C. YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res* 2017; 27: 315-328 [PMID: 28106072 DOI: 10.1038/cr.2017.15]
 - 16 Pan Y, Ma P, Liu Y, Li W, Shu Y. Multiple functions of m⁶A RNA methylation in cancer. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 48 [PMID: 29587823 DOI: 10.1186/s13045-018-0590-8]
 - 17 Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, Yang YG. Dynamic transcriptomic m⁶A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism. *Cell Res* 2018; 28: 616-624 [PMID: 29789545 DOI: 10.1038/s41422-018-0040-8]
 - 18 Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, Lenz C, Urlaub H, Höbartner C, Sloan KE, Bohnsack MT. Human METTL16 is a N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs. *EMBO Rep* 2017; 18: 2004-2014 [PMID: 29051200 DOI: 10.15252/embr.201744940]
 - 19 Shima H, Matsumoto M, Ishigami Y, Ebina M, Muto A, Sato Y, Kumagai S, Ochiai K, Suzuki T, Igarashi K. S-Adenosylmethionine Synthesis Is Regulated by Selective N⁶-Adenosine Methylation and mRNA Degradation Involving METTL16 and YTHDC1. *Cell Rep* 2017; 21: 3354-3363 [PMID: 29262316 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.092]
 - 20 Wang X, Feng J, Xue Y, Guan Z, Zhang D, Liu Z, Gong Z, Wang Q, Huang J, Tang C, Zou T, Yin P. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature* 2016; 534: 575-578 [PMID: 27281194 DOI: 10.1038/nature18298]
 - 21 Wang P, Duxtader KA, Nam Y. Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases. *Mol Cell* 2016; 63: 306-317 [PMID: 27373337 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.041]
 - 22 Růžička K, Zhang M, Campilho A, Bodi Z, Kashif M, Saleh M, Eeckhout D, El-Showk S, Li H, Zhong S, De Jaeger G, Mongan NP, Hejátko J, Helariutta Y, Fray RG. Identification of factors required for m⁶A mRNA methylation in Arabidopsis reveals a role for the conserved E3 ubiquitin ligase HAKAI. *New Phytol* 2017; 215: 157-172 [PMID: 28503769 DOI: 10.1111/nph.14586]
 - 23 Lan T, Li H, Zhang D, Xu L, Liu H, Hao X, Yan X, Liao H, Chen X, Xie K, Li J, Liao M, Huang J, Yuan K, Zeng Y, Wu H. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3. *Mol Cancer* 2019; 18: 186 [PMID: 31856849 DOI: 10.1186/s12943-019-1106-z]
 - 24 Wen J, Lv R, Ma H, Shen H, He C, Wang J, Jiao F, Liu H, Yang P, Tan L, Lan F, Shi YG, He C, Shi Y, Diao J. Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m⁶A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Mol Cell* 2018; 69: 1028-1038.e6 [PMID: 29547716 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.015]
 - 25 Ping XL, Sun BF, Wang L, Xiao W, Yang X, Wang WJ, Adhikari S, Shi Y, Lv Y, Chen YS, Zhao X, Li A, Yang Y, Dahal U, Lou XM, Liu X, Huang J, Yuan WP, Zhu XF, Cheng T, Zhao YL, Wang X, Rendtlew Danielsen JM, Liu F, Yang YG. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase. *Cell Res* 2014; 24: 177-189 [PMID: 24407421 DOI: 10.1038/cr.2014.3]
 - 26 Ueda Y, Ooshio I, Fusamae Y, Kitae K, Kawaguchi M, Jingushi K, Hase H, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells. *Sci Rep* 2017; 7: 42271 [PMID: 28205560 DOI: 10.1038/srep42271]
 - 27 Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 885-887 [PMID: 22002720 DOI: 10.1038/nchembio.687]
 - 28 Linder B, Grozhik AV, Olarerin-George AO, Meydan C, Mason CE, Jaffrey SR. Single-nucleotide-resolution mapping of m6A and m6Am throughout the transcriptome. *Nat Methods* 2015; 12: 767-772 [PMID: 26121403 DOI: 10.1038/nmeth.3453]
 - 29 Wang X, Lu Z, Gomez A, Hon GC, Yue Y, Han D, Fu Y, Parisien M, Dai Q, Jia G, Ren B, Pan T, He C. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature* 2014; 505: 117-120 [PMID: 24284625 DOI: 10.1038/nature12730]
 - 30 Patil DP, Chen CK, Pickering BF, Chow A, Jackson C, Guttman M, Jaffrey SR. m(6)A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. *Nature* 2016; 537: 369-373 [PMID: 27602518 DOI: 10.1038/nature19342]
 - 31 Huang H, Weng H, Sun W, Qin X, Shi H, Wu H, Zhao BS, Mesquita A, Liu C, Yuan CL, Hu YC, Hüttelmaier S, Skibbe JR, Su R, Deng X, Dong L, Sun M, Li C, Nachtergaele S, Wang Y, Hu C, Ferchen K, Greis KD, Jiang X, Wei M, Qu L, Guan JL, He C, Yang J, Chen J. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 285-295 [PMID: 29476152 DOI: 10.1038/s41556-018-0045-z]
 - 32 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.011]
 - 33 Meyer KD, Patil DP, Zhou J, Zinoviev A, Skabkin MA, Elemento O, Pestova TV, Qian SB, Jaffrey SR. 5' UTR m(6)A Promotes Cap-Independent Translation. *Cell* 2015; 163: 999-1010 [PMID: 26593424 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.012]
 - 34 Xiao W, Adhikari S, Dahal U, Chen YS, Hao YJ, Sun BF, Sun HY, Li A, Ping XL, Lai WY, Wang X, Ma HL, Huang CM, Yang Y, Huang N, Jiang GB, Wang HL, Zhou Q, Wang XJ, Zhao YL, Yang YG. Nuclear m(6)A Reader YTHDC1 Regulates mRNA

- Splicing. *Mol Cell* 2016; 61: 507-519 [PMID: 26876937 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.012]
- 35 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Pan B, Li C, Sun L, Qin J, Xu T, He B, Pan Y, Sun H, Wang S. METTL14-mediated N6-methyladenosine modification of SOX4 mRNA inhibits tumor metastasis in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 106 [PMID: 32552762 DOI: 10.1186/s12943-020-01220-7]
- 36 Xu D, Shao J, Song H, Wang J. The YTH Domain Family of N6-Methyladenosine "Readers" in the Diagnosis and Prognosis of Colonic Adenocarcinoma. *BioMed Research International* 2020; 2020: 9502560 [DOI: 10.1155/2020/9502560]
- 37 Bai Y, Yang C, Wu R, Huang L, Song S, Li W, Yan P, Lin C, Li D, Zhang Y. YTHDF1 Regulates Tumorigenicity and Cancer Stem Cell-Like Activity in Human Colorectal Carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9: 332 [PMID: 31131257 DOI: 10.3389/fonc.2019.00332]
- 38 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Sun L, Pan B, He B, Pan Y, Sun H, Xia X, Wang S. METTL14 Suppresses CRC Progression via Regulating N6-Methyladenosine-Dependent Primary miR-375 Processing. *Mol Ther* 2020; 28: 599-612 [PMID: 31839484 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.016]
- 39 Li T, Hu PS, Zuo Z, Lin JF, Li X, Wu QN, Chen ZH, Zeng ZL, Wang F, Zheng J, Chen D, Li B, Kang TB, Xie D, Lin D, Ju HQ, Xu RH. METTL3 facilitates tumor progression via an m⁶A-IGF2BP2-dependent mechanism in colorectal carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18: 112 [PMID: 31230592 DOI: 10.1186/s12943-019-1038-7]
- 40 Peng W, Li J, Chen R, Gu Q, Yang P, Qian W, Ji D, Wang Q, Zhang Z, Tang J, Sun Y. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal Cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 393 [PMID: 31492150 DOI: 10.1186/s13046-019-1408-4]
- 41 Uddin MB, Roy KR, Hosain SB, Khiste SK, Hill RA, Jois SD, Zhao Y, Tackett AJ, Liu YY. An N⁶-methyladenosine at the transited codon 273 of p53 pre-mRNA promotes the expression of R273H mutant protein and drug resistance of cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2019; 160: 134-145 [PMID: 30578766 DOI: 10.1016/j.bcp.2018.12.014]
- 42 Chen H, Gao S, Liu W, Wong CC, Wu J, Wu J, Liu D, Gou H, Kang W, Zhai J, Li C, Su H, Wang S, Soares F, Han J, He HH, Yu J. RNA N⁶-Methyladenosine Methyltransferase METTL3 Facilitates Colorectal Cancer by Activating the m⁶A-GLUT1-mTORC1 Axis and Is a Therapeutic Target. *Gastroenterology* 2021; 160: 1284-1300. e16 [PMID: 33217448 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.013]
- 43 Liu X, Su K, Sun X, Jiang Y, Wang L, Hu C, Zhang C, Lu M, Du X, Xing B. Sec2b promotes stemness and chemoresistance of human colorectal cancer through activating Wnt/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 132 [PMID: 33858476 DOI: 10.1186/s13046-021-01934-6]
- 44 Lan H, Liu Y, Liu J, Wang X, Guan Z, Du J, Jin K. Tumor-Associated Macrophages Promote Oxaliplatin Resistance via METTL3-Mediated m⁶A of TRAF5 and Necroptosis in Colorectal Cancer. *Mol Pharm* 2021; 18: 1026-1037 [PMID: 3355197 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00961]
- 45 Shen C, Xuan B, Yan T, Ma Y, Xu P, Tian X, Zhang X, Cao Y, Ma D, Zhu X, Zhang Y, Fang JY, Chen H, Hong J. m⁶A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression. *Mol Cancer* 2020; 19: 72 [PMID: 32245489 DOI: 10.1186/s12943-020-01190-w]
- 46 Zhu W, Si Y, Xu J, Lin Y, Wang JZ, Cao M, Sun S, Ding Q, Zhu L, Wei JF. Methyltransferase like 3 promotes colorectal cancer proliferation by stabilizing CCNE1 mRNA in an m6A-dependent manner. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 3521-3533 [PMID: 32039568 DOI: 10.1111/jcmm.15042]
- 47 Wang L, Hui H, Agrawal K, Kang Y, Li N, Tang R, Yuan J, Rana TM. m⁶A RNA methyltransferases METTL3/14 regulate immune responses to anti-PD-1 therapy. *EMBO J* 2020; 39: e104514 [PMID: 32964498 DOI: 10.15252/embj.2020104514]
- 48 Deng R, Cheng Y, Ye S, Zhang J, Huang R, Li P, Liu H, Deng Q, Wu X, Lan P, Deng Y. m⁶A methyltransferase METTL3 suppresses colorectal cancer proliferation and migration through p38/ERK pathways. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 4391-4402 [PMID: 31239708 DOI: 10.2147/OTT.S201052]
- 49 Yang X, Zhang S, He C, Xue P, Zhang L, He Z, Zang L, Feng B, Sun J, Zheng M. METTL14 suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer by down-regulating oncogenic long non-coding RNA XIST. *Mol Cancer* 2020; 19: 46 [PMID: 32111213 DOI: 10.1186/s12943-020-1146-4]
- 50 Zhang J, Tsoi H, Li X, Wang H, Gao J, Wang K, Go MY, Ng SC, Chan FK, Sung JJ, Yu J. Carbonic anhydrase IV inhibits colon cancer development by inhibiting the Wnt signalling pathway through targeting the WTAP-WT1-TBL1 axis. *Gut* 2016; 65: 1482-1493 [PMID: 26071132 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308614]
- 51 Liu T, Li C, Jin L, Li C, Wang L. The Prognostic Value of m6A RNA Methylation Regulators in Colon Adenocarcinoma. *Med Sci Monit* 2019; 25: 9435-9445 [PMID: 31823961 DOI: 10.12659/MSM.920381]
- 52 Shen XP, Ling X, Lu H, Zhou CX, Zhang JK, Yu Q. Low expression of microRNA-1266 promotes colorectal cancer progression via targeting FTO. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 8220-8226 [PMID: 30556861 DOI: 10.26355/eurrev_201812_16516]
- 53 Roslan NH, Makpol S, Mohd Yusof YA. A Review on Dietary Intervention in Obesity Associated Colon Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 1309-1319 [PMID: 31127882]
- 54 Relier S, Ripoll J, Guillorit H, Amalric A, Achour C, Boissière F, Vialaret J, Attina A, Debart F, Choquet A, Macari F, Marchand V, Motorin Y, Samalin E, Vasseur JJ, Pannequin J, Aguilo F, Lopez-Crapez E, Hirtz C, Rivals E, Bastide A, David A. FTO-mediated cytoplasmic m⁶A_m demethylation adjusts stem-like properties in colorectal cancer cell. *Nat Commun* 2021; 12: 1716 [PMID: 33741917 DOI: 10.1038/s41467-021-21758-4]
- 55 Yang P, Wang Q, Liu A, Zhu J, Feng J. ALKBH5 Holds Prognostic Values and Inhibits the Metastasis of Colon Cancer. *Pathology & Oncology Research* 2020; 26: 1615-1623 [DOI: 10.1007/s12253-019-00737-7]
- 56 Li N, Kang Y, Wang L, Huff S, Tang R, Hui H, Agrawal K, Gonzalez GM, Wang Y, Patel SP, Rana TM. ALKBH5 regulates anti-PD-1 therapy response by modulating lactate and suppressive immune cell accumulation in tumor microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; 117: 20159 [DOI: 10.1073/pnas.1918986117]
- 57 Ni W, Yao S, Zhou Y, Liu Y, Huang P, Zhou A, Liu J, Che L, Li J. Long noncoding RNA GAS5 inhibits progression of colorectal cancer by interacting with and triggering YAP phosphorylation and degradation and is negatively regulated by the m⁶A reader YTHDF3. *Mol Cancer* 2019; 18: 143 [PMID: 31619268 DOI: 10.1186/s12943-019-1079-y]
- 58 Chen RX, Chen X, Xia LP, Zhang JX, Pan ZZ, Ma XD, Han K, Chen JW, Judde JG, Deas O, Wang F, Ma NF, Guan X, Yun JP, Wang FW, Xu RH, Dan Xie. N⁶-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis. *Nat Commun* 2019; 10: 4695 [PMID: 31619685 DOI: 10.1038/s41467-019-12651-2]
- 59 Tanabe A, Tanikawa K, Tsunetomi M, Takai K, Ikeda H, Konno J, Torigoe T, Maeda H, Kutomi G, Okita K, Mori M, Sahara H. RNA helicase YTHDC2 promotes cancer metastasis via the enhancement of the efficiency by which HIF-1 α mRNA is translated. *Cancer Letters* 2016; 376: 34-42 [DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.022]
- 60 Zhang C, Zhang M, Ge S, Huang W, Lin X, Gao J, Gong J, Shen L. Reduced m6A modification predicts malignant phenotypes and augmented Wnt/PI3K-Akt signaling in gastric cancer. *Cancer Med* 2019; 8: 4766-4781 [PMID: 31243897 DOI: 10.1002/cam4.2360]
- 61 Chen Y, Peng C, Chen J, Chen D, Yang B, He B, Hu W, Zhang Y, Liu H, Dai L, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. WTAP facilitates progression of hepatocellular carcinoma via m6A-HuR-dependent epigenetic silencing of ETS1. *Mol Cancer* 2019; 18: 127 [PMID:

- 31438961 DOI: 10.1186/s12943-019-1053-8]
- 62 Chen S, Li Y, Zhi S, Ding Z, Wang W, Peng Y, Huang Y, Zheng R, Yu H, Wang J, Hu M, Miao J, Li J. WTAP promotes osteosarcoma tumorigenesis by repressing HMBOX1 expression in an m⁶A-dependent manner. *Cell Death Dis* 2020; 11: 659 [PMID: 32814762 DOI: 10.1038/s41419-020-02847-6]
- 63 Li H, Su Q, Li B, Lan L, Wang C, Li W, Wang G, Chen W, He Y, Zhang C. High expression of WTAP leads to poor prognosis of gastric cancer by influencing tumour-associated T lymphocyte infiltration. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 4452-4465 [PMID: 32176425 DOI: 10.1111/jcmm.15104]
- 64 Yue C, Chen J, Li Z, Li L, Chen J, Guo Y. microRNA-96 promotes occurrence and progression of colorectal cancer via regulation of the AMPK α 2-FTO-m⁶A/MYC axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 240 [PMID: 33183350 DOI: 10.1186/s13046-020-01731-7]
- 65 Ballester V, Taylor WR, Slettedahl SW, Mahoney DW, Yab TC, Sinicrope FA, Boland CR, Lidgard GP, Cruz-Correa MR, Smyrk TC, Boardman LA, Ahlquist DA, Kisiel JB. Novel methylated DNA markers accurately discriminate Lynch syndrome associated colorectal neoplasia. *Epigenomics* 2020; 12: 2173-2187 [PMID: 33350853 DOI: 10.2217/epi-2020-0132]
- 66 Su R, Dong L, Li C, Nachtergaele S, Wunderlich M, Qing Y, Deng X, Wang Y, Weng X, Hu C, Yu M, Skibbe J, Dai Q, Zou D, Wu T, Yu K, Weng H, Huang H, Ferchen K, Qin X, Zhang B, Qi J, Sasaki AT, Plas DR, Bradner JE, Wei M, Marcucci G, Jiang X, Mulloy JC, Jin J, He C, Chen J. R-2HG Exhibits Anti-tumor Activity by Targeting FTO/m⁶A/MYC/CEBPA Signaling. *Cell* 2018; 172: 90-105.e23 [PMID: 29249359 DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.031]
- 67 Losman JA, Looper RE, Koivunen P, Lee S, Schneider RK, McMahon C, Cowley GS, Root DE, Ebert BL, Kaelin WG Jr. (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible. *Science* 2013; 339: 1621-1625 [PMID: 23393090 DOI: 10.1126/science.1231677]
- 68 R-2HG Targets FTO to Increase mA Levels and Suppress Tumor Growth. *Cancer Discov* 2018; 8: 137 [PMID: 29269348 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2017-240]
- 69 Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y. m⁶A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 2017; 18: 2622-2634 [PMID: 28297667 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.059]
- 70 Huang Y, Yan J, Li Q, Li J, Gong S, Zhou H, Gan J, Jiang H, Jia GF, Luo C, Yang CG. Meclofenamic acid selectively inhibits FTO demethylation of m⁶A over ALKBH5. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: 373-384 [PMID: 25452335 DOI: 10.1093/nar/gku1276]
- 71 Huang Y, Su R, Sheng Y, Dong L, Dong Z, Xu H, Ni T, Zhang ZS, Zhang T, Li C, Han L, Zhu Z, Lian F, Wei J, Deng Q, Wang Y, Wunderlich M, Gao Z, Pan G, Zhong D, Zhou H, Zhang N, Gan J, Jiang H, Mulloy JC, Qian Z, Chen J, Yang CG. Small-Molecule Targeting of Oncogenic FTO Demethylase in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* 2019; 35: 677-691.e10 [PMID: 30991027 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.03.006]
- 72 Zhou S, Bai ZL, Xia D, Zhao ZJ, Zhao R, Wang YY, Zhe H. FTO regulates the chemo-radiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) by targeting β -catenin through mRNA demethylation. *Mol Carcinog* 2018; 57: 590-597 [PMID: 29315835 DOI: 10.1002/mc.22782]
- 73 Chen H, Yao J, Bao R, Dong Y, Zhang T, Du Y, Wang G, Ni D, Xun Z, Niu X, Ye Y, Li HB. Cross-talk of four types of RNA modification writers defines tumor microenvironment and pharmacogenomic landscape in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2021; 20: 29 [PMID: 33557837 DOI: 10.1186/s12943-021-01322-w]
- 74 Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, Shi J, Millán-Zambrano G, Robson SC, Aspris D, Migliori V, Bannister AJ, Han N, De Braekeleer E, Ponstingl H, Hendrick A, Vakoc CR, Vassiliou GS, Kouzarides T. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control. *Nature* 2017; 552: 126-131 [PMID: 29186125 DOI: 10.1038/nature24678]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



基于叙事疗法的心理护理在早期胃癌根治术患者中的应用分析

姜小黎, 胡艳艳

姜小黎, 胡艳艳, 浙江金华广福医院内镜中心 浙江省金华市 321000

姜小黎, 主管护师, 研究方向为内镜中心。

作者贡献分布: 此课题主要由姜小黎完成; 数据分析由胡艳艳完成。

通讯作者: 姜小黎, 主管护师, 321000, 金华市环城北路1296号, 浙江金华广福医院内镜中心. jingqie567779@163.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-08-06

接受日期: 2021-10-15

在线出版日期: 2021-12-08

Application of psychological nursing based on narrative therapy in patients with early gastric cancer undergoing radical operation

Xiao-Li Jiang, Yan-Yan Hu

Xiao-Li Jiang, Yan-Yan Hu, Endoscopy Center of Guangfu Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Li Jiang, Nurse in Charge, Endoscopy Center of Guangfu Hospital, No. 1296 Huancheng North Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. jingqie567779@163.com.

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-08-06

Accepted: 2021-10-15

Published online: 2021-12-08

Abstract

BACKGROUND

In the preoperative and perioperative period of radical gastrectomy, patients generally have negative psychological effects, which is not conducive to the treatment of the disease.

Therefore, it is very important to strengthen psychological intervention and relieve anxiety during this period. In recent years, emerging narrative therapy can help cancer patients become more optimistic.

AIM

To explore the effect of psychological nursing based on narrative therapy on patients with early gastric cancer undergoing radical operation.

METHODS

From September 2018 to September 2020, 119 patients with early gastric cancer undergoing radical operation at our hospital were selected to carry out a prospective study, and they were divided into a control group ($n = 59$) and an observation group ($n = 60$) according to the order of filing. Both groups received conventional nursing care. The observation group additionally received psychological nursing based on narrative therapy. All patients were intervened for 4 wk. The changes in psychological distress (DMSM), disease uncertainty, cancer-related fatigue, self-care ability (ESCA), and pain (VAS) were observed in the two groups before and after nursing.

RESULTS

The psychological pain score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The degree of disease uncertainty in the observation group after nursing was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After nursing, the degree of cancer-related fatigue in each dimension of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$); the ESCA score of each dimension in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The VAS score of pain in the observation group after nursing was significantly lower than that of the control group

($P < 0.05$).

CONCLUSION

As a post-modern psychotherapy, psychological nursing based on narrative therapy can give play to its own repair function, reduce the psychological burden, help gastric cancer patients establish the confidence to overcome the disease, reduce cancer-related fatigue and the degree of pain, and provide powerful conditions for disease control and prognosis.

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

Key Words: Narrative therapy; Psychological nursing; Early radical gastric cancer surgery; Psychological pain; Disease uncertainty; Cancer-related fatigue

Citation: Jiang XL, Hu YY. Application of psychological nursing based on narrative therapy in patients with early gastric cancer undergoing radical operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1382-1388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1382.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1382>

摘要

背景

在胃癌根治术的术前和围术期中, 患者普遍会产生消极的心理作用, 不利于疾病的治疗. 因此, 在这期间加强心理干预, 疏导焦虑的情绪十分重要. 近年新兴的叙事疗法可使癌症患者变得更乐观积极.

目的

探讨基于叙事疗法的心理护理对早期胃癌根治术患者的影响.

方法

选取2018-09/2020-09我院119例早期胃癌根治术患者展开前瞻性研究, 根据入院建档顺序不同分为对照组、观察组. 对照组59例采取常规护理, 在对照组基础上, 观察组60例采取基于叙事疗法的心理护理, 连续干预4 wk. 观察两组护理前后心理痛苦(distress management screening measure, DMSM)、疾病不确定感、癌因性疲乏及疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)变化.

结果

护理后观察组心理痛苦评分较对照组降低($P < 0.05$); 护理后观察组疾病不确定感程度较对照组低($P < 0.05$); 护理后观察组各维度癌因性疲乏程度较对照组降低($P < 0.05$); 护理后观察组疼痛VAS评分较对照组降低($P < 0.05$).

结论

基于叙事疗法的心理护理作为后现代心理治疗, 能发挥自身修复功能, 减轻心理负担, 协助胃癌患者树立战胜病魔的信心, 减轻癌因性疲乏、降低疼痛程度, 为疾病控制和预后提供有利条件.

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

关键词: 叙事疗法; 心理护理; 早期胃癌根治术; 心理痛苦; 疾病不确定感; 癌因性疲乏

核心提要: 叙事疗法作为癌症护理的新手段, 对缓解胃癌早期患者在手术期间的心理焦虑, 降低疼痛等具有积极的作用.

文献来源: 姜小黎, 胡艳艳. 基于叙事疗法的心理护理在早期胃癌根治术患者中的应用分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(23): 1382-1388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1382.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1382>

0 引言

我国是胃癌高发区, 据国际癌症研究机构统计, 2012年全球胃癌病例占全部恶性肿瘤的第五位^[1]. 全国肿瘤登记中心数据显示, 2015年我国胃癌新发病例约有67.9万人, 死亡者有49.8万, 成为危害我国居民主要疾病之一^[2]. 目前, 胃癌根治术是治疗胃癌首选方式, 围术期普遍存在应激反应, 主要表现为心理上不同程度的抑郁、焦虑情绪及心理痛苦, 疾病不确定感, 加之自护能力不足, 极度影响术后康复^[3]. 大量研究证实, 加强心理干预是纠正患者不良心理, 疏导情绪的重要手段^[4,5]. 叙事疗法是近年新兴的后现代心理治疗方法, 摆脱了以往心理疗法将人看为问题的治疗观念, 通过“故事叙说”、“问题外化”、“由薄到厚”等方式, 使人变得更有动力, 更加自主, 应用于癌症、慢性疾病等多个领域取得显著效果. 鉴于此, 本研究将其应用于胃癌根治术后, 以此为指导开展心理干预措施, 旨在为临床护理工作提供新思路. 具体如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-09/2020-09我院119例早期胃癌根治术患者, 纳入标准: 经CT增强扫描, 结合病理活检确诊为胃癌, 临床分期为早期, 符合手术指征, 拟行胃癌根治术治疗; 积极参与本研究, 签署知情研究同意书; 排除: 合并其他恶性肿瘤等其他重大急慢性疾病者; 围术期发生重大影响心理和情绪事件者, 如天灾人祸、生老病死

表 1 2组一般资料比较

项目	观察组(n = 60)	对照组(n = 59)	t/χ^2	P
性别(男/女)	35/25	32/27	0.203	0.652
年龄(岁)	36-78(58.63 ± 5.11)	32-81(60.12 ± 6.33)	1.414	0.160
临床分期(期)				
I	36(60.00)	30(50.85)	1.009	0.315
II a	24(40.00)	29(49.15)		
手术时间(min)	135-245(184.36 ± 20.10)	141-259(191.12 ± 22.74)	1.719	0.088
术中出血量(mL)	189-368(289.36 ± 22.10)	175-371(283.36 ± 24.63)	1.123	0.285
合并症				
高血压	19(31.67)	21(35.59)	0.206	0.650
糖尿病	16(26.67)	14(23.73)	0.136	0.712
冠心病	10(16.67)	12(20.34)	0.266	0.606
居住情况			1.207	0.272
独居	13(21.67)	18(30.00)		
与家人同住	47(78.33)	41(68.33)		
社会支持度			0.520	0.603
低水平	13(21.67)	16(27.12)		
中等水平	24(40.00)	22(37.29)		
高等水平	23(38.33)	21(35.59)		
性格特征			0.673	0.412
开朗	36(60.00)	31(52.54)		
内向	24(40.00)	28(47.46)		

等. 根据入院建档顺序不同分为对照组、观察组. 2组性别、年龄、临床分期、手术时间、术中出血量、合并症、性格特征、居住环境、社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)等资料差异无统计学意义, 表1.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 采取常规护理, 住院期间, (1)心理支持: 主动帮助患者缓解疾病及手术带来的负面情绪, 关心、爱护患者, 满足患者合理需求, 若遇负面情绪尤为严重者, 指导其倾听音乐, 观看欢乐喜剧人, 与人聊天, 转移其注意力, 放松身心状态, 减轻心理压力; (2)营养支持: 采用专业量表评估患者营养状况, 结合其饮食习惯制定针对性饮食计划, 具体到进食时间、食物种类、饮食量及烹饪方法, 并发放饮食管理手册; (3)疼痛指导: 术后即刻评估患者疼痛程度, 当疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)不足3分时, 采用热敷、听音乐、聊天等方式缓解疼痛感, 超过3分及以上时, 遵医嘱给予少量非甾体类消炎镇痛药物; (4)胃肠功能支持: 术后1 d口服温葡萄糖水, 第2 d进食少量流食, 第3 d过渡至半流质饮食, 注意咀嚼口香糖; 出院后电话询问患者生理、心理状况, 积极解答其疑惑, 10 min/次, 每周2次, 共4 wk.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上, 采取基于叙事疗法的心理护理, 护理次数为6次, 20 min/次, 共4 wk, 护理地点集中于心理咨询室, 护理形式采取面对面交流+笔记+录音,

其中1名护士负责面对面交流, 1名负责笔记, 1名负责录音, 注意上述护士均具有5年以上护理经验、心理咨询师三级证书、良好沟通技巧, 均经统一培训, 培训考核通过后开始展开护理服务, 以确保护理的同质化; 同时为保证患者出院后参与积极性, 主动为其负担来回交通费、餐饮费, 并发放免费生活用品(油、卫生纸、水杯).

(1)故事叙说(第1次干预): 入院1-2 d, 采用开放性提问向患者提出问题, 如: “您好, 之前您跟我说到胃癌给您带来了一些困扰, 麻烦您能详细和我说说吗, 我们一起来看看有没有更好、更合适的解决办法”, 引导患者主动表达内心困扰及想法.

(2)问题外化(第2次干预): 入院后3-4 d, 先帮助患者区分人和问题, 明确人和问题之间关系, 即引导其回想困扰自己的问题, 并进行下述提问“您是什么时候觉得自己有胃癌困扰”, “胃癌困扰是如何影响您的生活”, “如果您并没有胃癌困扰, 那将会是什么情况”.

(3)重新编排和诠释故事(第3次-第6次): ①重新体验(第3次干预): 术后1 d, 采用开放性提问引导患者回忆以往特殊意义事件, 如“您有没有一直坚持做的事情, 比如献血、节约水电、水滴筹帮助他人”, “您在经受胃癌困扰时, 是如何坚持自己热衷的事情呢”, 我相信你还有更多类似经验, 快说给我听听吧”, 通过上述问题帮助患者看到不同的自己, 产生新的自我认同; ②解构

表 2 2组心理痛苦比较(mean ± SD, 分)

组别	n	DT		t	P	PL		t	P
		护理前	护理后			护理前	护理后		
观察组	60	7.08 ± 1.03	3.82 ± 1.12	16.532	<0.001	147.27 ± 12.45	81.47 ± 8.22	34.164	<0.001
对照组	59	6.81 ± 1.24	5.11 ± 1.36	7.128	<0.001	151.36 ± 15.53	121.78 ± 11.23	11.855	<0.001
t		1.293	5.652			1.586	22.370		
P		0.199	<0.001			0.115	<0.001		

DT: 心理痛苦温度计; PL: 心理痛苦相关因素调查表.

问话: 第4次干预: 术后1-2 d, 护士与患者共同探索当下存在心理问题, 如担心胃癌复发及术后并发症、害怕拖累家人及回归社会等, 基于上述问题, 护士对患者提出疑问, 如“您觉得上述困扰会陪伴您多久呢”, “您觉得上述困扰对您的生活有哪些影响, 好的还是坏的”; 第5次干预: 出院当天, 护士继续用语言强化胃癌困扰对患者影响并非患者本身问题, 如“若您的生活能摆脱胃癌困扰, 您觉得您的生活会有什么改变, 想象那时候心境、膳食、癌痛等有什么改变”“想到上述场景, 您内心的感受是怎么样子的呢”, 帮助患者意识到自己才是问题所在, 进一步增强其对自身认同感; ③局外见证(第6次干预): 术后4 wk, 选取患者当天陪伴者作为局外见证人, 主动询问“出院后, 他是否有摆脱胃癌困扰的勇气, 哪些表现让您记忆犹新呢, 能否详细说说”, “看到他的改变, 会给你带来哪些生命启发, 这些启发会让您做点什么呢”, 鼓励患者表达见证人所述内容感受及接下来采取措施, 使其以更好态度面对疾病、生活. 两组连续干预4 wk, 流程图见图1.

1.3 观察指标

1.3.1 心理痛苦: 分别于护理前、护理4 wk后采用心理痛苦管理筛查工具(distress management screening measure, DMSM)^[6]评估, 问卷包括心理痛苦相关因素调查表(problem list, PL)和心理痛苦温度计(distress thermometer, DT)两项内容, 前者涉及情绪问题(9项条目)、实际问题(6项条目)、躯体问题(20项条目)、交往问题(4项条目)及精神宗教信仰问题(1项条目), “是”、“否”评估, 采用1-5分的Likert 5级评分法; 后者从0至10有11个尺度, 评分越高, 则受试者心理痛苦越剧烈, 得分越高, 相应指标程度越严重; 该量表内部一致性Cronbach's α 系数为0.79;

1.3.2 疾病不确定感: 疾病不确定感量表(mishel uncertainty in illness scale, MUIS)^[7]评估护理前、护理4 wk后患者疾病不确定感变化情况, 共33个条目, 采用Likert 5级评分法, 共32-160分, 评分越高, 提示受试者疾病不确定程度越高; 根据评分结果可分为低水平(32-74.7分)、中

等水平(74.8-117.4分)、高水平(117.5-160.0分)疾病不确定感, 量表内部一致性Cronbach's α 系数为0.91.

1.3.3 癌因性疲乏: 采用疲乏修订量表(the revised piper fatigue, PFS-R)^[8]评估患者护理前、护理4 wk后癌因性疲乏, 量表涉及情绪、感觉、认知及行为等维度, 每个维度0-10分, 评分越高, 提示受试者癌因性疲乏程度愈深, 该量表内部一致性Cronbach's α 系数为0.86;

1.3.4 疼痛: 采用疼痛VAS^[9]评估患者护理前后疼痛变化, 量表共10分, 评分越高, 则受试者感受的疼痛越强烈, 量表内部一致性Cronbach's α 系数为0.89.

统计学处理 数据处理采用SPSS 23.0软件, 计量资料mean±SD表示, *t*检验, 计数资料*n*(%)表示, χ^2 检验, 等级资料采用Ridit分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组心理痛苦比较 护理前2组心理痛苦评分相比无显著差异; 护理后观察组心理痛苦评分较对照组低($P < 0.05$), 表2.

2.2 2组疾病不确定感比较 护理前2组疾病不确定感相比无显著差异; 护理后观察组疾病不确定感程度较对照组低($P < 0.05$), 表3.

2.3 2组癌因性疲乏比较 护理前2组癌因性疲乏相比无显著差异; 护理后观察组各维度癌因性疲乏程度较对照组降低($P < 0.05$), 表4.

2.4 2组疼痛变化 护理前2组疼痛程度相比无显著差异; 护理后观察组疼痛VAS评分较对照组降低($P < 0.05$), 表5.

3 讨论

3.1 叙事疗法的心理护理应用现状 近年来, 心理护理的作用随现代化医学模式转变而备受关注, 心理护理作为实践性较强的应用学科, 已得到临床普遍认可, 广泛应用于临床实践^[10,11]. 心理护理属于现代化整体护理的重要内容之一, 同时大量研究证实, 良好的心理护理能协助患者树立战胜疾病的信心, 发挥自身修复功能, 为疾

表 3 2组疾病不确定感比较 $n(\%)$

时间	组别	n	低水平	中等水平	高水平
护理前	观察组	60	4(6.67)	25(41.67)	31(51.67)
	对照组	59	3(5.08)	26(44.07)	30(50.85)
	u		0.000		
	P		1.000		
护理后	观察组	60	32(53.33)	24(40.00)	4(6.67)
	对照组	59	13(22.03)	37(62.71)	9(15.25)
	u		3.138		
	P		0.002		

表 4 2组癌因性疲乏比较(mean \pm SD, 分)

时间	组别	n	认知维度	行为维度	感觉维度	情绪维度
护理前	观察组	60	4.38 \pm 1.52	4.18 \pm 2.39	5.75 \pm 1.68	5.31 \pm 2.12
	对照组	59	4.49 \pm 1.47	4.61 \pm 2.33	5.68 \pm 1.71	5.21 \pm 1.87
	t		0.401	0.994	0.225	0.278
	P		0.689	0.232	0.822	0.786
护理后	观察组	60	3.27 \pm 1.21	2.21 \pm 1.14	1.12 \pm 1.23	2.79 \pm 1.08
	对照组	59	4.31 \pm 2.10	4.57 \pm 1.21	4.71 \pm 1.00	3.96 \pm 1.21
	t		3.317	10.953	17.453	5.567
	P		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 2组疼痛比较(mean \pm SD, 分)

组别	n	护理前	护理后2 wk	护理后4 wk
观察组	60	3.58 \pm 1.00	2.92 \pm 0.85	2.75 \pm 0.63
对照组	59	3.46 \pm 1.12	3.28 \pm 0.73	3.00 \pm 0.58
t		0.617	2.477	2.251
P		0.539	0.015	0.026

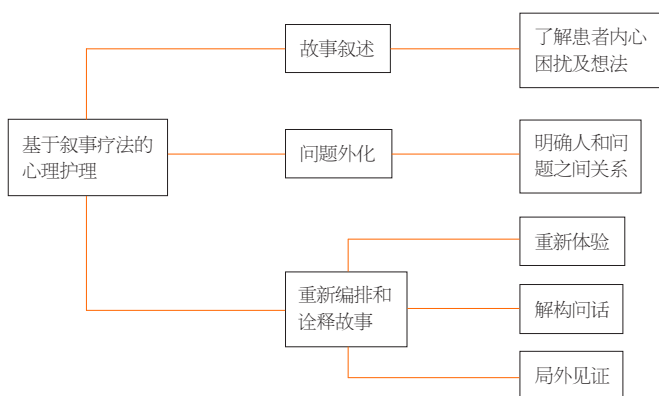


图 1 基于叙事疗法的心理护理.

病治疗和康复创造有利条件^[12,13]. 此外, 良好的心理护理能为患者建立协调稳定的心理内环境, 合理表达自身需求, 促进健康行为. 由此, 本研究给予早期胃癌根治术患

者心理干预, 为确保心理护理效果, 本研究以叙事疗法为指导, 旨在进一步改善患者心理状态. 叙事疗法是澳大利亚临床心理学家麦克·怀特于1980年提出, 并认为,

生活中的每个人都有自己的主控叙事, 主控叙事是诠释我们生活意义的重要依据, 也是指导个体生活方式的重要“真理”。此外, 叙事疗法与以往心理治疗最大的不同是, 叙事疗法相信当事人才是自己的专家, 咨询师只是陪伴的角色, 当事人应对自己充满自信, 相信自己有能力、更清楚解决自己困难的方法, 应用于临床取得显著效果。

3.2 叙事疗法的心理护理对早期胃癌根治术患者心理痛苦、疾病不确定感的影响 自疾病确诊后, 95%以上的癌症患者心理应激严重, 表现出悲观、绝望、消极, 严重心理痛苦^[14]。另有大量研究表明, 心理护理在癌症患者心理管理方面具有显著作用^[15,16]。鉴于此, 本研究对胃癌根治术后患者展开心理护理, 为进一步提高护理效果, 以叙事疗法为指导实施心理干预, 叙事疗法是后现代心理治疗的一种独特疗法, 它摆脱了传统上将人作为问题的治疗观念, 而是通过“问题外化”、“故事叙说”、“由薄到厚”等方式, 协助受护者变的更加有动力、更自主。本研究中基于叙事疗法的心理护理主要是让患者选择性地讲述自身生命片段故事, 再通过故事重新编排与诠释, 逐渐修正、重写, 使其重新体验、解构和建构, 通过不同词汇语言, 重新叙述自身故事, 甚至是重新叙述一个他人故事, 进而发现新角度, 产生新态度, 重建自身新力量。此外, 本研究在心理护理中, 强调叙说好的、正性故事, 这不仅能使心理疾病得到治疗, 还可使扭曲的精神恢复正常, 从中寻找自信及良好的认同, 这对减轻心理痛苦具有积极意义。本研究结果显示, 护理后2组心理痛苦减轻, 但观察组变化程度远大于对照组, 与上述分析相符, 表明叙事疗法的心理护理可有效改善胃癌患者心理状态, 减轻心理痛苦程度。除心理痛苦外, 研究显示, 癌症患者普遍存在疾病不确定感, MUIS评分为(103.49±21.74)分, 且90%的患者伴发中等以上疾病不确定感, 而老年患者疾病不确定感尤为突出, 多表现为重度^[17]。本研究显示, 护理前2组均存在不同程度的疾病不确定感, 考虑可能与病情不稳定、疾病相关症状、心理痛苦等诸多因素相关。但护理后观察组疾病不确定得到明显缓解, 原因在于本研究在第5、6次心理干预时, 即出院当日和术后4 wk, 强调自身认同感和局外见证, 前者可协助患者树立信心, 憧憬康复后的美好生活, 而后者有利于患者采用更好态度面对疾病和生活, 这对减轻疾病不确定感至关重要。另外, 早期胃癌以手术治疗为主, 手术作为应激源可引起患者生理、心理变化。研究报道^[18], 除良好心理状态外, 围术期较高水平的自护能力对减轻患者身心应激、促进术后康复具有重要作用。

3.3 叙事疗法的心理护理对早期胃癌根治术患者癌因性

疲乏的影响 据统计, 70%以上的癌症患者会出现疲乏症状, 被称为癌因性疲乏^[19]。癌因性疲乏也叫癌症相关性疲乏, 主要由癌症及相关治疗引起的长期痛苦和紧张而产生的系列主观感受, 如注意力不集中、活动无耐力和虚弱等, 并在一定程度上会增加癌因性疼痛, 影响生活质量。另有研究报道, 除癌症本身外, 心理状况、社会和家庭功能也会引起癌因性疲乏, 尤其是心理状态, 长期不良心理和痛苦情绪会加重疲乏症状。鉴于此, 本研究对实施胃癌根治术患者展开基于叙事疗法的心理护理, 结果显示, 护理后观察组各维度癌因性疲乏程度和疼痛VAS评分显著降低, 可见本研究采取的以叙事疗法为指导的心理干预在降低癌因性疲乏程度、缓解疼痛方面具有重要作用。

4 结论

综上所述, 癌症作为一种身心疾病, 心理护理必不可少, 而基于叙事疗法的心理护理作为后现代心理疗法, 能发挥自身修复功能, 减轻心理负担, 协助胃癌患者树立战胜病魔信心, 减轻癌因性疲乏、降低疼痛程度, 为疾病控制和预后提供有利条件。

文章亮点

实验背景

胃癌根治术仍是治疗胃癌的最有效方法, 但是在胃癌根治术的术前和围术期中, 患者普遍会产生心理焦虑等不利于疾病治疗的消极情绪。情绪控制不力会影响术后的恢复以及身体的康复。

实验动机

癌症患者在术前和围术期的有效护理能够帮助患者减轻心理焦虑, 环节疼痛, 在围术期破除患者的心理障碍成为护理工作的重要内容。但是护理的方法较多, 能产生的效果也不尽相同, 最大限度的降低心理焦虑的护理方法对手术患者的术后恢复作用十分关键。

实验目标

叙事疗法属于后现代心理治疗方法, 以一种更为亲和的护理方式, 拉近医护人员与患者的距离, 对患者术后的精神恢复具有一定的效果, 本研究将其应用于胃癌根治术后, 为癌症术后临床护理工作提供新思路。

实验方法

本研究通过临床观察和数据分析的方法, 重点突出了叙事疗法的6次干预, 从入院到出院均通过专业的心理疏导,

来化解疾病和手术给患者带来的心理焦虑和精神压力.

实验结果

护理后观察组心理痛苦评分、疾病不确定感程度、各维度癌因性疲乏程度、疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分较对照组均降低.

实验结论

叙事疗法的心理护理在胃癌根治术围术期中能减轻患者的心理压力, 提高患者战胜病魔的信心, 对降低疼痛的程度也起到了一定的积极作用, 为身体的康复提供了有力保障.

展望前景

本研究充分肯定了叙事疗法对胃癌根治术患者围术期的心理引导的积极作用, 但是同时也要承认研究的样本量需要进一步扩大, 以确保差异的可靠性; 还需术后的回访调查来进一步确定叙事疗法对疾病康复的长期有效性.

5 参考文献

- 高淳, 王志强, 邵俊. 胃癌组织Her-2的表达及其临床意义的研究. *重庆医学* 2020; 49: 248-251 [DOI: 10.14035/j.cnki.hljy.2020.06.035]
- 白日兰, 杜娜雯, 崔久嵬. 免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的研究进展. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2019; 26: 700-704 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.014]
- 周育成, 王元宇, 牟一平, 金巍巍, 鲁超, 朱启聪, 邵钦树. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术后补救性完全腹腔镜胃癌根治术的疗效分析. *中华普通外科杂志* 2020; 35: 244-245 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20200120-00041]
- Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, Yao L, Bai H, Cai Z, Xiang Yang B, Hu S, Zhang K, Wang G, Ma C, Liu Z. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 11-17 [PMID: 32240764 DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.028.Epub]
- Shechter A, Diaz F, Moise N, Anstey DE, Ye S, Agarwal S, Birk JL, Brodie D, Cannone DE, Chang B, Claassen J, Cornelius T, Derby L, Dong M, Givens RC, Hochman B, Homma S, Kronish IM, Lee SAJ, Manzano W, Mayer LES, McMurry CL, Moitra V, Pham P, Rabbani L, Rivera RR, Schwartz A, Schwartz JE, Shapiro PA,

- Shaw K, Sullivan AM, Vose C, Wasson L, Edmondson D, Abdalla M. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 66: 1-8 [PMID: 32590254 DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.007.Epub]
- 曾倩蛟, 陈超然, 路静静, 王璐, 赵春莹. 叙事护理对食管癌化疗患者身心状态的影响. *护士进修杂志* 2019; 34: 7-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5625]
- 黄家莲, 应燕萍, 凌璇, 陆秋芳, 陈美燕. 针对性信息支持对乳腺癌术后患者癌症复发恐惧及疾病不确定感、应对方式的影响. *广西医学* 2019; 41: 272-274, 278 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.02.34]
- 赵晓茜, 孙进宁, 范磊, 濮益琴. Roy适应模式护理对恶性淋巴瘤患者化疗期疲乏和创伤后成长的影响. *中国实用护理杂志* 2020; 36: 1331-1336 [DOI: 10.3760/cma.j.cn1211501-20190702-01841]
- 高妮娜. 天枢穴药物敷贴联合硬膜外镇痛泵对痔疮术后患者疼痛VAS评分及血清β-内啡肽的影响. *现代中西医结合杂志* 2020; 29: 1456-1459 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.13.022]
- 陆柳雪, 韦素雨, 黄彩妹, 韦惠云, 黄莉, 许凤雯. 基于保护动机理论的延续性护理对肝硬化患者自我护理能力、生存质量及再住院的影响. *广西医学* 2020; 42: 126-129 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.19.29]
- Kang SJ, Min HY. Psychological Safety in Nursing Simulation. *Nurse Educ* 2019; 44: E6-E9 [PMID: 30052586 DOI: 10.1097/NNE.0000000000000571]
- 崔琼, 杨文华. 提升希望感的心理护理干预对脑梗死介入治疗患者负性情绪和希望水平的影响分析. *山西医药杂志* 2019; 48: 1790-1793 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.14.065]
- 裴亚云. 心理护理对康复期精神分裂症患者抑郁情绪及生活质量的影响. *中国药物与临床* 2020; 20: 2824-2826 [DOI: 10.11655/zgywylc2020.16.084]
- 谭虹虹, 陈英, 李亭秀, 江锦芳, 李玲, 茅传兰, 农琪莉. 健康促进模式对乳腺癌术后患者心理应激状态及自我效能的影响. *癌症进展* 2019; 17: 2597-2601 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.21.32]
- 叶菁, 闵振兴, 徐桂银, 崔巧娜, 李福华, 褚明洋, 张勇. 标准化心理干预对中晚期癌症患者生活质量的影响. *中华现代护理杂志* 2019; 25: 1959-1962 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.15.027]
- Wu L, Zou Y. Psychological nursing intervention reduces psychological distress in patients with thyroid cancer: A randomized clinical trial protocol. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e22346 [PMID: 32957406 DOI: 10.1097/MD.00000000000022346]
- 王云, 解庆琴, 吴霞. 治疗性沟通对膀胱内灌注化疗患者疾病不确定感及依从性的影响. *现代医学* 2019; 47: 224-227 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2019.02.026]
- 阙静, 黄艳, 李华. 循证护理干预联合个性化健康教育对急性胰腺炎患者应激心理及自我管理能力的管理. *中国医药导报* 2020; 17: 187-190 [DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20200929-00447]
- 吴桂香. 正念减压疗法对老年配偶肺癌化疗患者癌因性疲乏和心理健康状况的影响. *临床与病理杂志* 2020; 40: 430-436 [DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.028]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 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:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wjcd@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: wjcd@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》编辑部主任王金磊, 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: j.l.wang@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*-methylaniline (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*M*_r 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. *M*_r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密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 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.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任。

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时可采用惯用的自由词。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测,“-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

- 4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。
- 4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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



世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021年12月28日 第29卷 第24期 (Volume 29 Number 24)



24/2021

《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(Cheical 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



文献综述

- 1389 人工智能在辅助检测早期食管癌中的应用进展
李晴, 刘冰熔
- 1396 STING信号通路参与NAFLD的研究进展
吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸
- 1402 Th17细胞及其相关细胞因子在IBD中研究新进展
袁余懿, 刘与进, 范恒

临床研究

- 1410 铁死亡相关的mRNAs特征预测胃癌预后的分析
谭琦焱, 谢王亮, 骆俞婷, 蒋宁芳, 马阿火
- 1421 基于肠道菌群代谢产物探索低FODMAPs饮食对腹泻型肠易激综合症的疗效及机制研究
俞蕾敏, 翁敏娜, 陈慧俊, 叶蔚, 范一宏

临床实践

- 1428 TACE术后HCC残留病灶超声造影参数与缺氧诱导因子-1 α 的相关性
盛荣军, 董惠惠, 李军
- 1434 乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性分析
毛亮, 朱阿考, 刘佳
- 1441 联合检测血清肿瘤标志物与M2-PK在结直肠癌筛查的价值
陈金锦, 蒋晓颖, 吴秋花

消息

- 1420 《世界华人消化杂志》栏目设置
1427 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1446 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

封面故事

陈泽雄, 主任医师, 中山大学附属第一医院中医科主任、中医学教研室主任, 广东省本科高校中医学类专业教学指导委员会委员, 中国医师协会中西医结合分会综合医院专业委员会副主任委员, 广东省中医药学会综合医院中医药工作委员会主任委员, 广东省中西医结合学会肝病专业委员会主任委员, 广东省中西医结合学会标准化专业委员会副主任委员, 广东省药学会中医肝病用药专家委员会副主任委员, 《中药材》杂志、《世界华人消化杂志》编委. 从事中医、中西医结合医教研工作34年, 长期致力于中医药对肝病防治作用及相关机制研究.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 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 马玉洁; 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 2021-12-28

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)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 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

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 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, 博士, 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, 博士, 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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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>

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: +86-10-85381901

《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 24 December 28, 2021

REVIEW

- 1389 Application of artificial intelligence-assisted endoscopic detection of early esophageal cancer
Li Q, Liu BQ
- 1396 Involvement of STING signaling pathway in non-alcoholic fatty liver disease
Wu JT, He BW, Cao JL, Yan JB, Chen ZY
- 1402 New progress in research of Th17 cells and related cytokines in inflammatory bowel disease
Yuan YY, Liu YJ, Fan H

CLINICAL RESEARCH

- 1410 Ferroptosis-related mRNAs signature predicts prognosis of gastric cancer
Tan QH, Xie WL, Luo YT, Jiang NF, Ma AH
- 1421 Study of efficacy and mechanism of low FODMAPs diet on diarrhea-type irritable bowel syndrome based on a gut microbiota metabolite
Yu LM, Weng MN, Chen HJ, Ye W, Fan YH

CLINICAL PRACTICE

- 1428 Correlation between contrast-enhanced ultrasound parameters and hypoxia inducible factor-1a in hepatocellular carcinoma residual lesions after transcatheter artery chemoembolization
Sheng RJ, Dong HH, Li J
- 1434 Correlation between postpartum unsatisfied needs of hepatitis B virus carriers and childcare competence
Mao L, Zhu AK, Liu J
- 1441 Value of combined detection of serum tumor markers and M2-PK in colorectal cancer screening
Chen JJ, Jiang XY, Wu QH

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ze-Xiong Chen, Chief Physician, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, No. 58 Zhongshan Second Road, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. 13711191912@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
 Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
 Proof Editor: *Yu-Jie Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-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

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, 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
 Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: wjcd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: bjpgoffice@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: +86-10-85381901

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.

人工智能在辅助检测早期食管癌中的应用进展

李晴, 刘冰熔

李晴, 刘冰熔, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450000

李晴, 研究生, 主要从事消化内科相关疾病的研究.

基金项目: 河南省杰出外籍科学家工作室项目, No.GZS2020006.

作者贡献分布: 本文由李晴收集资料; 论文写作由李晴完成; 刘冰熔负责论文指导及审校.

通讯作者: 刘冰熔, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. fccliubr@zzu.edu.cn

收稿日期: 2021-08-23

修回日期: 2021-09-23

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-28

Application of artificial intelligence-assisted endoscopic detection of early esophageal cancer

Qing Li, Bing-Rong Liu

Qing Li, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Supported by: Outstanding Foreign Scientist Project of Henan Province, No. GZS2020006.

Corresponding author: Bing-Rong Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1 East Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. fccliubr@zzu.edu.cn

Received: 2021-08-23

Revised: 2021-09-23

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-28

Abstract

In recent years, artificial intelligence (AI) combined with endoscopy has made an appearance in the diagnosis of early esophageal cancer (EC) and achieved satisfactory results. Due

to the rapid progression and poor prognosis of EC, the early detection and diagnosis of EC are of great value for patient prognosis improvement. AI has been applied in the screening of early EC and has shown advantages; notably, it is more accurate than less-experienced endoscopists. In China, the detection of early EC depends on endoscopist expertise and is inevitably subject to interobserver variability. The excellent imaging recognition ability of AI is very suitable for the diagnosis and recognition of EC, thereby reducing the missed diagnosis and helping physicians to perform endoscopy better. This paper reviews the application and relevant progress of AI in the field of endoscopic detection of early EC (including squamous cell carcinoma and adenocarcinoma), with a focus on diagnostic performance of AI to identify different types of endoscopic images, such as sensitivity and specificity.

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

Key Words: Artificial intelligence; Early esophageal cancer; Esophageal squamous cell carcinoma; Endoscopic diagnosis

Citation: Li Q, Liu BQ. Application of artificial intelligence-assisted endoscopic detection of early esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1389-1395

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1389.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i24.1389>

摘要

近年来人工智能(artificial intelligence, AI)结合内窥镜在诊断早期食管癌(esophageal cancer, EC)中崭露头角并取得满意的结果. 由于EC进展快、预后差, 其早期发现和诊断对改善患者预后具有重要价值. 目前AI已应用于早期EC的筛查, 并显示出其优势; 值得注意的是, 它的准确性高于缺乏经验的内镜医师. 在中国, 早期EC的发现依赖于内镜医生的专业知识, 并且不可避免地受到其经验差异的影响. AI的优秀影像学知识

别能力非常适合于早期EC的检测和诊断, 帮助医生更好地进行内镜检查, 从而减少漏诊. 本文综述了AI在早期EC(包括鳞状细胞癌和腺癌)的内镜检测领域中的应用及进展, 重点探讨了AI在评估不同类型内镜图像时的诊断性能, 如敏感性、特异性等.

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

关键词: 人工智能; 早期食管癌; 食管鳞状细胞癌; 内镜诊断

核心提要: 近年来人工智能(artificial intelligence, AI)结合内镜在诊断早期食管癌(esophageal cancer, EC)中崭露头角并取得满意的结果. 它在早期食管癌检测方面的准确性高于缺乏经验的内镜医师. 本文综述了人工智能在早期食管癌的内镜检测领域中的应用及进展.

文献来源: 李晴, 刘冰熔. 人工智能在辅助检测早期食管癌中的应用进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(24): 1389–1395

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1389.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1389>

0 引言

近年来, 上消化道内镜检查取得了很大技术进步, 检查重点也逐渐转移到了早期诊断上. 尽管如此, 食道癌(esophageal cancer, EC)的发病率在过去几十年里仍继续上升, 到2021年, 它仍然是世界上第七大最常见的癌症和第六大癌症死亡原因^[1]. 东亚地区的发病率最高, 部分原因是中国的疾病负担很大. 与腺癌(adenocarcinoma, AC)相比, 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)仍然是全球最常见的食管恶性肿瘤类型, 在亚洲国家中发病率最高^[2]. 早期EC患者治疗后5年生存率(overall survival, OS)超过90%, 而晚期EC患者5年生存率低于40%^[3]. 因此, EC的早期诊断对患者的良好的预后至关重要.

目前通过进行内镜筛查的方式以期达到对EC早期诊断和早期治疗的目的^[4]. 但目前常规内镜检查应用在早期发现EC时受到限制, 因为局限于食管黏膜或黏膜下层的浅表EC往往只表现出周围黏膜的细微变化^[5]. 一些新的内镜技术例如窄带成像(narrow band imaging, NBI)、高分辨率内镜和放大内镜(magnifying endoscopy, ME)等在提高EC早期检出率方面的确具有应用价值^[6-8]. 然而, 内镜图像中这些细微变化的检测依赖于内镜医生的专业知识, 并且不可避免地受到其经验差异的影响.

人工智能(artificial intelligence, AI)具有强大的数据处理能力, 适用于医学图像的识别和复杂临床数据的分

析, 它与消化内镜成像技术结合后, 可以对大量内镜图像进行学习、训练, 分析内镜图像与疾病诊断之间的关联, 从而达到模仿人类认知的水平, 帮助医师完成快速、精准的诊断^[9]. 一些AI技术也已应用于早期EC的筛查, 并显示出其优势. AI可以智能地分析医学图像, 检测以及对病变进行分类以帮助那些缺乏经验的内窥镜医生提高对早期EC的诊断率. 本文就AI在内镜下早期EC筛查中的应用现状进行综述, 并对其未来发展趋势进行探讨.

1 AI在早期EC内镜检查的应用(表1)

1.1 辅助识别早期食管鳞状细胞癌

1.1.1 早期食管鳞状细胞癌的诊断: 2015年, Shin等^[10]开发了一种线性2分类算法, 通过使用高分辨率显微内镜(high-resolution micro-endoscopy, HRM)图像的相关核心特征来识别鳞状上皮高度不典型增生(squamous high-grade dysplasia, HGD)或食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). 测试集和验证集的曲线下面积(the area under the curve, AUC)、敏感性和特异性分别为0.95、87%和97%和0.93、84%和95%. 为降低设备成本, Quang等^[11]开发了一个使用实时算法的小型系统, 该算法能够自动识别ESCC, 其AUC值、敏感性和特异性分别为0.937、95%和91%. AI对提高低年资内镜医师识别早期EC的能力具有较高的价值.

2016年, Liu等^[12]设计了一种用于检测EC的对角主成分分析(joint diagonal principal component analysis, JDPCA)算法. 在他们的研究中, 将基于JDPCA的机器学习(machine learning, ML)算法与传统的无学习特征提取算法相结合, 建立了一种新的图像特征提取方法. 这种新的计算机辅助算法可以学习常规内镜及胶囊内镜图像中的病变特征, 并且正确检测出90.75%的EC, AUC值达到0.9471. 虽然我国以ESCC为主要亚型, 但本研究并未提及EC的具体分类.

2019年, Horie等^[13]首次尝试使用大量的内镜图像进行深度学习(deep learning, DL)辅助诊断ESCC. 卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)花了27秒识别了白光及NBI下的1118个测试图像, 其检测出EC的敏感性为98%, 且能够区分浅表性EC和晚期EC. 随后, Cai等^[14]开发了一个使用深层神经网络(deep neural network, DNN)的计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)系统, 可在普通白光内镜成像下识别并定位早期ESCC. 他们收集了746例患者的2428张食管镜图像(异常1332张, 正常1096张), 在两个中心建立了一个新的DNN-CAD系统, 并准备了包含52例患者的1187张图像的验证数据

表 1 人工智能在检测早期食管癌中的应用

研究者, 年份	模型/算法	训练集(图像/例数)	验证集(图像/例数)	结果(敏感性/特异性)
Shin, 2015 ^[10]	线性2分类算法	208(30早期ESCC/178正常)	167(19早期ESCC/148正常)	84%/95%
Quang, 2016 ^[11]	线性2分类算法	104(15早期ESCC/89正常)	3(1早期ESCC/2正常)	95%/91%
Cai, 2019 ^[14]	CNN	2428(1332早期ESCC/1096正常)	187(91早期ESCC/96正常)	97.8%/85.4%
Zhao, 2019 ^[16]	双重标记全卷积神经网络算法	1383 (207 A型 IPCL/970 B1型 IPCL/206 B2型 IPCL)	1383(207 A型 IPCL/970 B1型 IPCL/206 B2型 IPCL)	敏感性 71.5%/91.1%/83.0%
Everson, 2019 ^[17]	CNN	7046序列图像(鳞状细胞)	7046序列图像(鳞状细胞)	89.7%/ 96.9%
Nakagawa, 2019 ^[20]	CNN	8660非放大(7230 SM1/1430 SM2/3); 5678 放大(4916 SM1/762 SM2/3)	914(405非放大/509放大)	非放大95.4%/79.2%;放大 大91.6%/ 79.2%
Ohmori, 2020 ^[15]	单次激发多框预测算法	22562(17435早期ESCC/5127正常)	727 (255 白光/268; 非放大 NBI/204; 放大NBI)	白光90%/76%; 非放大 NBI 100%/63%; 放大 NBI 98%/56%
Tokai, 2020 ^[21]	CNN	1751 早期ESCC	291 (201 SM1/90 SM2)	84.1%/ 73.3%
van der Sommen, 2016 ^[24]	SVM	100 (60 早期BE /40 BE)	100 (60 早期BE /40 BE)	83%/ 83%
Swager, 2017 ^[25]	SVM	60 (30 早期BE /30 BE)	60 (30 早期BE /30 BE)	90%/ 93%
Ebigbo, 2019 ^[30]	CNN	100 (50 早期BE/50 BE)	100 (50 早期BE/50 BE)	92%/ 100%
Ebigbo, 2019 ^[30]	CNN	148 (早期 BE /BE)	148 (早期BE /BE)	白光97%/ 88%; NBI 94%/ 80%
de Groof, 2020 ^[36]	ResNet-UNet	1247 白光+ 297高分辨白光 (早期 BE/BE)	80 (40 早期BE/40 BE)	90%/ 88%

ESCC: 食管鳞状细胞癌; CNN: 卷积神经网络; NBI: 窄带成像; IPCL: 上皮内乳头状毛细血管袢; SVM: 支持向量机; BE: Barrett's食管。

集。结果显示该系统的敏感性、特异性和准确率分别为 97.8%、85.4%和 91.4%,阳性预测值和阴性预测值为 86.4%和97.6%。诊断性能优于低年资内镜医师,且具有实时病灶标注提示功能,可以帮助内镜医师检测出之前忽略的病变。

Ohmori等^[15]使用基于CNN的单次激发多框预测(single-shot multibox detector, SSD)算法开发了一个用于检测和鉴别浅表ESCC的系统。训练数据集包含非放大和放大的正常食管病变及浅表ESCC图像(包括白光及NBI图像),验证数据集由另外135名患者的内镜图像构成。该AI系统在非放大NBI图像的敏感性、特异性和准确性分别为100%、63%和77%;在放大内镜图像组的敏感性、特异性、准确性分别为98%、56%和77%。研究证明, AI和经验丰富的内镜医生在诊断性能上没有显著差异。

1.1.2 AI在内窥镜系统中应用: Zhao等^[16]开发了一个CAD模型评估对食管鳞状上皮内乳头状毛细血管袢(intra-epithelial papillary capillary loop, IPCL)实现自动分类的可行性,以改进ESCC的检测。他们采集ME-NBI图像,建立双标记全卷积神经网络进行图像分割。研究表明,高年资内镜医师的诊断准确性远高于中低年资内镜医师。当该模型区分病变A、B1和B2 IPCL时,每病变及每帧诊断的灵敏度分别达到89.2%和93%,与高年资内镜医师

相似。该模型对A型IPCL的敏感性(71.5%)高于临床医生(28.2%~64.9%),因此,准确地识别ESCC的病变类型对于避免不必要的根治性治疗,从而提高术后生活质量是至关重要的。在Everson^[17]等进行的一项研究中,来自17名患者的7046张ME-NBI图像被用来训练CNN。根据JES分类对IPCL分型进行分类。此CNN可区分异常和正常IPCL模式,准确性为93.7%。

内窥镜系统提供的放大内镜,可以用亚甲蓝染色进而观察表面上皮细胞^[18,19]。放大内镜的光学放大倍数达500倍,使用视频处理器中的数字化放大可将其提高到900倍^[18]。Kumagai等^[19]使用基于GoogLeNet的CNN人工智能系统,将4715张食管内镜图像(1141张恶性图像和3574张非恶性图像)作为训练集去诊断ESCC。将从55例患者(27 ESCCs和28例食管良性病变)中收集的1520张内镜图像作为测试集。AI对27例食管癌中的25例做出了正确诊断,总体敏感性为92.6%,特异性为89.3%,准确性为90.9%。

1.1.3 AI在预测ESCC浸润深度中的应用: Nakagawa等^[20]进行的研究中并未确定IPCL模式,而是旨在通过使用基于CNN-SSD的DL系统来预测癌症侵袭的深度。对于所有非ME和ME图像,该系统正确区分病理性粘膜/粘膜下微浸润(MM/SM1)癌和粘膜下深层浸润(SM2/3)癌的能力分别为91%、92.9%和89.7%,其性能可与经

验丰富的内窥镜医生相媲美。

Tokai等^[21]评估了AI系统测量ESCC浸润深度的能力。他们从日本癌症研究所医院获得的1751张ESCC图像和浸润深度信息,并开发了CNN-SSD诊断系统。随后,来自55例患者的经病理证实的291张测试图像被用于将AI系统与13名委员会认证的内窥镜医生进行比较。AI系统在10s内检测到95.5%的ESCC,并在6s内正确判断其浸润深度,灵敏性为84.1%,准确性为80.9%。该系统的准确率超过13名内镜医师中的12名,其AUC优于所有内镜医师。提示该AI系统可用于ESCC的诊断和浸润深度的测量。

1.1.4 AI在实时诊断ESCC中的应用:关于早期EC实时检测的最新研究成果来自Fukuda等^[22]。他们使用了1544例经病理证实的浅表ESCC的23746张图像和458例非癌组织以及正常黏膜的4587张图像来构建深层CNN-SSD模型。收集144例患者的5-9s视频片段作为验证数据集。AI的敏感性、特异性和准确性分别为86%、89%和88%,专家的敏感性、特异性和准确性分别为74%、76%和75%。这是一项重要的研究,为开发出实时检测EC的更好的模型铺平了道路,但还需要随机前瞻性临床试验进行验证。

Shimamoto等^[23]开发了一种AI系统来评估ESCC的浸润深度。总共获得了经病理证实的ESCC的包括来自内窥镜视频和静止图像的23977张图像,作为训练集。在研究中采用了102个ESCC视频作为独立验证集。将CNN模型与14位内窥镜专家进行了比较,AI的准确性、敏感性和特异性均优于内窥镜专家。该AI模型可用于ESCC浸润深度的实时测量。

1.2 辅助识别Barrett's食管和食管腺癌

1.2.1 早期EAC的诊断:2016年,van der Sommen等^[24]通过测试一种计算机算法(自动图像识别系统)进而构建了一个通过对病变部位颜色和纹理特征进行学习的计算机辅助诊断系统,该算法使用特定的滤色器和ML,根据特定的成像细节检测Barrett's食管(Barrett's esophagus, BE)上的早期肿瘤性病变。该算法被开发并使用44名BE患者的100张内窥镜图像进行测试。其诊断早期肿瘤病变的敏感性和特异性均为83%。在患者水平,该系统的敏感性和特异性分别为0.86和0.87。

Swager等^[25]于2017年开展了第一项基于容积式激光内镜(volume laser endoscopy, VLE)图像与组织学相关的研究,该研究开发了一种临床上检测BE的计算机算法^[26]。使用60张VLE图像对他们的辅助诊断系统进行交叉验证,其检测早期肿瘤性病变的敏感性为90%,特异性为93%。随后,该小组又评估了采用多帧VLE图像人工智能对早期肿瘤病变自动识别的可行性,用3060帧VLE

图像对多帧人工智能诊断系统进行测试,与采用单帧图像的相比,多帧图像诊断系统有更高的曲线下面积($P < 0.001$),AUC中位数为0.91,图像分析总用时为3.9s。

Horie等^[13]的研究证明CNN对食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的诊断准确性为90%(19/21)。有4个EAC病灶被遗漏,这可能是由于EAC的影像学习不够,仅有8张图像在研究中被用来学习。在另一项关于CNN的研究中,采用了四种方法[包括基于区域的CNN(regional-based CNN, R-CNN)、快速R-CNN、更快速R-CNN和SSD]来自动检测食道HD-WLE图像中的异常区域^[27]。总共测试了39名患者的100张图像,这些图像已经被5名经验丰富的临床医生手动标注。SSD显著优于其他方法,敏感性为0.96,特异性为0.92。Hashimoto等^[28]使用CNN系统对关于BE的早期食道肿瘤的内窥镜检测进行了初步研究。用916张BE肿瘤(高度异型增生/T1肿瘤)图像和919张正常BE图像进行预先训练,随后以“异型增生”或“非异型增生”的二分类进行微调,最后用458张图片对其进行了测试。他们选择的图像数据中肿瘤病灶的大小在3 mm到20 mm之间,而且大多数病灶并不明显,因此缺乏经验的内窥镜医师很可能会漏诊。CNN能准确检测出95.4%的早期病变,包括敏感性为96.4%,特异性为94.2%,并且算法的运行速度可以实时实现。

de Groof等^[29]在BE检测的CAD方面取得了进展。40例肿瘤性Barrett病和20例非增生性BE的白光图像均保存为全高清格式(1280×1024像素)。专家对肿瘤图像进行了标注。CAD系统接受了颜色和图像特征方面的训练。采用留一法交叉验证,检测的准确性、敏感性和特异性分别为92%、95%和85%。

Ebigbo等^[30]研发了一种基于深度学习的计算机辅助诊断系统,在两个图像数据集中测试,基于静态图像,其诊断早期食管腺癌的敏感性/特异性分别为97%/88%和92%/100%,在NBI数据集中的敏感性/特异性为94%/80%,该系统还显示了病变定位能力,与内镜专家分析结果的面积符合率达到72%。

1.2.2 AI在预测EAC浸润深度中的应用:有研究对是否应该使用手术来治疗黏膜下浸润较深的EAC提出质疑。然而,人们普遍认为,浸润深度至少是转移的最大风险因素之一^[31]。在与“EAC的侵袭/浸润深度”相关的检索结果中,未找到已发表的文章。但值得庆幸的是,AI对胃癌及结肠癌浸润深度测量的研究已有发表,这对于研究EAC的浸润深度可能有一定的借鉴意义。在Zhu等^[32]的研究中,共有790个图像作为训练数据集,另外203个图像作为测试数据集,并使用由ResNet50开发的CNN-CAD系统来确定胃癌的浸润深度。当阈

值为0.5时, 敏感性为76.47%, 特异性为95.56%, 总体准确率为89.16%。AI系统的准确性明显高于内窥镜医生。来自日本的学者使用CAD-SVM对内窥镜图像进行分析, 从238个病灶中提取5543个图像后得到的算法可以在200个测试图像中诊断浸润性结直肠癌, 准确性为94.1%^[33]。

1.2.3 AI在实时诊断EAC中的应用: Ebigo等^[34]开发了一个能实现图像快速分析和概率预测的AI诊断系统, 并依据癌症发生的概率呈现彩色密度分布图。该系统从实时内镜影像中随机提取图像, 检测早期食管腺癌的敏感性为83.7%, 特异性为100.0%, 准确率为89.9%。

2019年, Trindade等^[35]开发了一款名为智能实时图像分割的AI软件, 用于BE的内窥镜监测。智能实时图像分割识别了先前与组织学异常增生相关的三个已建立的VLE特征, 并使用叠加在VLE图像上的不同配色方案来显示它们。一项多中心随机对照试验(NCT03814824)正在进行以进一步验证AI系统。在另一项研究中, de Groof等^[36]开发了能够满足临床实时应用的深度学习辅助诊断系统, 该AI系统使用1704例BE异型增生和非异型增生患者的高清图像进行训练后, 区分图像为BE肿瘤和非异型增生的准确率为89%, 敏感性为90%, 特异性为88%, 其诊断的准确率高于普通内镜医师, 同时可标注肿瘤活检的最佳位置, 标注结果与内镜专家有很好的 consistency。因此, 使用AI辅助内镜诊断可帮助较低年资内镜医师识别BE早期瘤变, 并协助他们定位活检部位。

2 AI在早期EC检测中应用的局限性

多种AI算法已被应用于胃镜和结肠镜实时检查, 用于癌症检测、诊断或浸润深度测量^[37,38]。AI在胃癌、结肠癌领域的应用似乎比在食道癌领域更早、更全面。从以上综述可以看出, AI在早期EC的临床应用尚处于起步阶段, 绝大多数研究都是回顾性研究, 目前只报道了两项临床试验, 其中一项仍在研究中。上述研究主要集中在AI算法、训练和验证方面, 并与不同年资内窥镜医生的准确性、敏感性和特异性进行比较。目前还没有大规模的AI临床应用用于监测和检测。由此可预见, 将AI应用于临床的困难是多方面的, 在大规模实施之前还有很多障碍。

(1)目前的AI应用主要集中在图像、图片、视频等文件上。大多数研究通常只收集高质量的内镜图像构成训练数据集, 而病变部位被黏液、胆汁覆盖的低质量图像被排除。这种做法可能会导致模型的过度拟合, 从而夸大了AI系统诊断的准确度。AI模型的建立需要足够大的训练集, 由专家标记用于AI学习。这需要多名专家级工作人员参与, 专家显然是稀缺资源, 这使得训练集的

数量和质量都难以满足足够的需求。作为自然人, 专家也容易犯错。这可能会导致训练集中的诊断信息不正确; (2)AI需要获取大量的医学影像数据, 尤其是与EC相关的内窥镜数据。数据的质量不仅取决于内窥镜医生的水平, 还取决于内窥镜仪器的功能。并不是所有的内窥镜医生都能完成合格的内窥镜检查, 也不是所有的内窥镜设备都能提供最好的图像。大多数医疗单位只能使用自己的数据, 这可以被认为是一种选择偏差。AI必须在多中心进行验证, 以探索其准确性。目前, 只有一项来自中国的多中心研究进行了外部验证^[39]; (3)AI在早期EC检测中的应用目前主要集中在回顾性研究上。因为大多图像数据集是回顾性的, 病变部位有比较典型的特征, 而更多的非典型病变则可以用来改善AI模型的性能; (4)需要政府和专业组织对AI的接受和批准。对于每个国家来说, 在广泛实施之前, 必须解决与内窥镜中使用AI相关的任何法律问题。例如, 与AI密切相关的数据财产安全问题, 我国《民法总则》第127条对数据的保护规则做出规定, 数据在性质上属于新型财产权, 但数据保护问题并不限于财产权的归属和分配问题, 还涉及这一类财产权的安全, 特别是涉及国家安全。AI及其系统能够正常运作以海量的数据为支撑的, 在利用AI时如何规范数据的收集、储存、利用行为, 避免数据的泄露和滥用, 并确保国家数据的安全, 是亟需解决的重大现实问题。另外, AI的应用在很大程度上取决于其背后的一套算法, 如何有效规范这一算法及其结果的运用, 避免侵害他人权利, 也需要法律制度予以应对。除此之外, AI的发展也涉及人格权及知识产权的保护问题等。

3 AI在早期EC检测中的应用前景

已有文献对食管表面的静止图像和浸润深度进行了讨论, 表明内镜设备不仅可以提高图像质量, 而且可以实现三维成像。当与其他传感技术相结合时, 它可以通过内窥镜对食管病变进行三维标测。如果AI技术与三维内窥镜相结合, 未来会发生什么? AI系统预计将成为缺乏经验的内窥镜医生获得与专家类似的判断能力的合格助手, 但不是替代品。要建立适用于全球的AI训练库, 就要建立AI诊断的黄金标准。这就需要来自不同国家和地区的内窥镜专家对数据库进行准确标注和补充。可以肯定的是, AI可以协助内镜医师完成EC的诊疗工作, 减轻医师的临床工作量, 同时缓解医疗资源分布的不均衡。目前, 已有基于人工智能的三类医疗器械获得我国药品监督管理局的审批, 这些产品可以帮助医生完成复杂的医学判断, 协助其做出诊断。随着研究的不断深入, 相信AI技术也将在EC筛查、诊断和治疗等临床实践中得到逐步应用。

4 结论

本文综述了与EC早期检测相关的内窥镜AI的研究和发展现状, 并展望了AI的应用前景. AI辅助内窥镜可以提高早期EC的检测准确率, 改善预后. 由于内镜医生对早期EC的诊断能力和准确性差异很大, AI可能会有更好的诊断能力, 并将在不久的将来帮助内镜医生减少早期EC的漏诊.

5 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Huang J, Koulaouzidis A, Marlicz W, Lok V, Chu C, Ngai CH, Zhang L, Chen P, Wang S, Yuan J, Lao XQ, Tse SLA, Xu W, Zheng ZJ, Xie SH, Wong MCS. Global Burden, Risk Factors, and Trends of Esophageal Cancer: An Analysis of Cancer Registries from 48 Countries. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 33466239 DOI: 10.3390/cancers13010141]
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252 [PMID: 14657432 DOI: 10.1056/NEJMra035010]
- Chen R, Liu Y, Song G, Li B, Zhao D, Hua Z, Wang X, Li J, Hao C, Zhang L, Liu S, Wang J, Zhou J, Zhang Y, Li B, Li Y, Feng X, Li L, Dong Z, Wei W, Wang G. Effectiveness of one-time endoscopic screening programme in prevention of upper gastrointestinal cancer in China: a multicentre population-based cohort study. *Gut* 2021; 70: 251-260 [PMID: 32241902 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320200]
- Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Computer-aided diagnosis of esophageal cancer and neoplasms in endoscopic images: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 1006-1015.e13 [PMID: 33290771 DOI: 10.1016/j.gie.2020.11.025]
- Kim SH, Hong SJ. Current Status of Image-Enhanced Endoscopy for Early Identification of Esophageal Neoplasms. *Clin Endosc* 2021; 54: 464-476 [PMID: 34304482 DOI: 10.5946/ce.2021.186]
- Iwatsubo T, Ishihara R, Yamasaki Y, Tonai Y, Hamada K, Kato M, Suzuki S, Kono M, Fukuda H, Shimamoto Y, Nakagawa K, Ohmori M, Arai M, Matsuno K, Iwagami H, Inoue S, Nakahira H, Matsuura N, Shichijo S, Maekawa A, Kanekawa T, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Higuchi K. Narrow band imaging under less-air condition improves the visibility of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 389 [PMID: 33213383 DOI: 10.1186/s12876-020-01534-2]
- Li B, Cai SL, Tan WM, Li JC, Yalikong A, Feng XS, Yu HH, Lu PX, Feng Z, Yao LQ, Zhou PH, Yan B, Zhong YS. Comparative study on artificial intelligence systems for detecting early esophageal squamous cell carcinoma between narrow-band and white-light imaging. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 281-293 [PMID: 33519142 DOI: 10.3748/wjg.v27.i3.281]
- Mehrer J, Spoerer CJ, Jones EC, Kriegeskorte N, Kietzmann TC. An ecologically motivated image dataset for deep learning yields better models of human vision. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118 [PMID: 33593900 DOI: 10.1073/pnas.2011417118]
- Shin D, Protano MA, Polydorides AD, Dawsey SM, Pierce MC, Kim MK, Schwarz RA, Quang T, Parikh N, Bhutani MS, Zhang F, Wang G, Xue L, Wang X, Xu H, Anandasabapathy S, Richards-Kortum RR. Quantitative analysis of high-resolution microendoscopic images for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 272-279.e2 [PMID: 25066838 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.030]
- Quang T, Schwarz RA, Dawsey SM, Tan MC, Patel K, Yu X, Wang G, Zhang F, Xu H, Anandasabapathy S, Richards-Kortum R. A tablet-interfaced high-resolution microendoscope with automated image interpretation for real-time evaluation of esophageal squamous cell neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 834-841 [PMID: 27036635 DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1472]
- Liu DY, Gan T, Rao NN, Xing YW, Zheng J, Li S, Luo CS, Zhou ZJ, Wan YL. Identification of lesion images from gastrointestinal endoscope based on feature extraction of combinational methods with and without learning process. *Med Image Anal* 2016; 32: 281-294 [PMID: 27236223 DOI: 10.1016/j.media.2016.04.007]
- Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Ozawa T, Ishihara S, Kumagai Y, Fujishiro M, Maetani I, Fujisaki J, Tada T. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 25-32 [PMID: 30120958 DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.037]
- Cai SL, Li B, Tan WM, Niu XJ, Yu HH, Yao LQ, Zhou PH, Yan B, Zhong YS. Using a deep learning system in endoscopy for screening of early esophageal squamous cell carcinoma (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 745-753.e2 [PMID: 31302091 DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.044]
- Ohmori M, Ishihara R, Aoyama K, Nakagawa K, Iwagami H, Matsuura N, Shichijo S, Yamamoto K, Nagaike K, Nakahara M, Inoue T, Aoi K, Okada H, Tada T. Endoscopic detection and differentiation of esophageal lesions using a deep neural network. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 301-309.e1 [PMID: 31585124 DOI: 10.1016/j.gie.2019.09.034]
- Zhao YY, Xue DX, Wang YL, Zhang R, Sun B, Cai YP, Feng H, Cai Y, Xu JM. Computer-assisted diagnosis of early esophageal squamous cell carcinoma using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2019; 51: 333-341 [PMID: 30469155 DOI: 10.1055/a-0756-8754]
- Everson M, Herrera L, Li W, Luengo IM, Ahmad O, Banks M, Magee C, Alzoubaidi D, Hsu HM, Graham D, Vercauteren T, Lovat L, Ourselin S, Kashin S, Wang HP, Wang WL, Haidry RJ. Artificial intelligence for the real-time classification of intrapapillary capillary loop patterns in the endoscopic diagnosis of early oesophageal squamous cell carcinoma: A proof-of-concept study. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 297-306 [PMID: 31080614 DOI: 10.1177/2050640618821800]
- Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, Higashi M, Ishiguro T, Sobajima J, Fukuchi M, Ishibashi KI, Mochiki E, Aida J, Kawano T, Ishida H. A newly developed continuous zoom-focus endocytoscope. *Endoscopy* 2017; 49: 176-180 [PMID: 27842421 DOI: 10.1055/s-0042-119267]
- Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, Aoyama K, Endo Y, Ozawa T, Hirasawa T, Yoshio T, Ishihara S, Fujishiro M, Tamaru JJ, Mochiki E, Ishida H, Tada T. Diagnosis using deep-learning artificial intelligence based on the endocytoscopic observation of the esophagus. *Esophagus* 2019; 16: 180-187 [PMID: 30547352 DOI: 10.1007/s10388-018-0651-7]
- Nakagawa K, Ishihara R, Aoyama K, Ohmori M, Nakahira H, Matsuura N, Shichijo S, Nishida T, Yamada T, Yamaguchi S, Ogiyama H, Egawa S, Kishida O, Tada T. Classification for invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma using a deep neural network compared with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 407-414 [PMID: 31077698 DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.245]
- Tokai Y, Yoshio T, Aoyama K, Horie Y, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Tsuchida T, Hirasawa T, Sakakibara Y, Yamada T, Yamaguchi S, Fujisaki J, Tada T. Application of artificial intelligence using convolutional neural networks in determining the invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 2020; 17: 250-256 [PMID: 31980977 DOI: 10.1007/s10388-020-00716-x]
- Fukuda H, Ishihara R, Kato Y, Matsunaga T, Nishida T, Yamada

- T, Ogiyama H, Horie M, Kinoshita K, Tada T. Comparison of performances of artificial intelligence versus expert endoscopists for real-time assisted diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 848-855 [PMID: 32505685 DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.043]
- 23 Shimamoto Y, Ishihara R, Kato Y, Shoji A, Inoue T, Matsueda K, Miyake M, Waki K, Kono M, Fukuda H, Matsuura N, Nagaike K, Aoi K, Yamamoto K, Inoue T, Nakahara M, Nishihara A, Tada T. Real-time assessment of video images for esophageal squamous cell carcinoma invasion depth using artificial intelligence. *J Gastroenterol* 2020; 55: 1037-1045 [PMID: 32778959 DOI: 10.1007/s00535-020-01716-5]
- 24 van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, Bisschops R, Pech O, Weusten BL, Bergman JJ, de With PH, Schoon EJ. Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2016; 48: 617-624 [PMID: 27100718 DOI: 10.1055/s-0042-105284]
- 25 Swager AF, van der Sommen F, Klomp SR, Zinger S, Meijer SL, Schoon EJ, Bergman JJGHM, de With PH, Curvers WL. Computer-aided detection of early Barrett's neoplasia using volumetric laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 839-846 [PMID: 28322771 DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.011]
- 26 Zhang YH, Guo LJ, Yuan XL, Hu B. Artificial intelligence-assisted esophageal cancer management: Now and future. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5256-5271 [PMID: 32994686 DOI: 10.3748/wjg.v26.i35.5256]
- 27 Ghatwary N, Zolgharni M, Ye X. Early esophageal adenocarcinoma detection using deep learning methods. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2019; 14: 611-621 [PMID: 30666547 DOI: 10.1007/s11548-019-01914-4]
- 28 Hashimoto R, Requa J, Dao T, Ninh A, Tran E, Mai D, Lugo M, El-Hage Chehade N, Chang KJ, Karnes WE, Samarasekera JB. Artificial intelligence using convolutional neural networks for real-time detection of early esophageal neoplasia in Barrett's esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1264-1271.e1 [PMID: 31930967 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.049]
- 29 de Groof J, van der Sommen F, van der Putten J, Struyvenberg MR, Zinger S, Curvers WL, Pech O, Meining A, Neuhaus H, Bisschops R, Schoon EJ, de With PH, Bergman JJ. The Argos project: The development of a computer-aided detection system to improve detection of Barrett's neoplasia on white light endoscopy. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 538-547 [PMID: 31065371 DOI: 10.1177/2050640619837443]
- 30 Ebigbo A, Mendel R, Probst A, Manzeneder J, Souza LA Jr, Papa JP, Palm C, Messmann H. Computer-aided diagnosis using deep learning in the evaluation of early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2019; 68: 1143-1145 [PMID: 30510110 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317573]
- 31 Oetzmann von Sochaczewski C, Haist T, Pauthner M, Mann M, Braun S, Ell C, Lorenz D. Infiltration Depth is the Most Relevant Risk Factor for Overall Metastases in Early Esophageal Adenocarcinoma. *World J Surg* 2020; 44: 1192-1199 [PMID: 31853591 DOI: 10.1007/s00268-019-05291-6]
- 32 Zhu Y, Wang QC, Xu MD, Zhang Z, Cheng J, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Yao LQ, Zhou PH, Li QL. Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 806-815.e1 [PMID: 30452913 DOI: 10.1016/j.gie.2018.11.011]
- 33 Takeda K, Kudo SE, Mori Y, Misawa M, Kudo T, Wakamura K, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F, Inoue H, Oda M, Mori K. Accuracy of diagnosing invasive colorectal cancer using computer-aided endocytoscopy. *Endoscopy* 2017; 49: 798-802 [PMID: 28472832 DOI: 10.1055/s-0043-105486]
- 34 Ebigbo A, Mendel R, Probst A, Manzeneder J, Prinz F, de Souza LA Jr, Papa J, Palm C, Messmann H. Real-time use of artificial intelligence in the evaluation of cancer in Barrett's oesophagus. *Gut* 2020; 69: 615-616 [PMID: 31541004 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319460]
- 35 Trindade AJ, McKinley MJ, Fan C, Leggett CL, Kahn A, Pleskow DK. Endoscopic Surveillance of Barrett's Esophagus Using Volumetric Laser Endomicroscopy With Artificial Intelligence Image Enhancement. *Gastroenterology* 2019; 157: 303-305 [PMID: 31078625 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.048]
- 36 de Groof AJ, Struyvenberg MR, Fockens KN, van der Putten J, van der Sommen F, Boers TG, Zinger S, Bisschops R, de With PH, Pouw RE, Curvers WL, Schoon EJ, Bergman JJGHM. Deep learning algorithm detection of Barrett's neoplasia with high accuracy during live endoscopic procedures: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1242-1250 [PMID: 31926965 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.048]
- 37 Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, Liu P, Li L, Song Y, Zhang D, Li Y, Xu G, Tu M, Liu X. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019; 68: 1813-1819 [PMID: 30814121 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317500]
- 38 Niu PH, Zhao LL, Wu HL, Zhao DB, Chen YT. Artificial intelligence in gastric cancer: Application and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5408-5419 [PMID: 33024393 DOI: 10.3748/wjg.v26.i36.5408]
- 39 Luo H, Xu G, Li C, He L, Luo L, Wang Z, Jing B, Deng Y, Jin Y, Li Y, Li B, Tan W, He C, Seeruttun SR, Wu Q, Huang J, Huang DW, Chen B, Lin SB, Chen QM, Yuan CM, Chen HX, Pu HY, Zhou F, He Y, Xu RH. Real-time artificial intelligence for detection of upper gastrointestinal cancer by endoscopy: a multicentre, case-control, diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1645-1654 [PMID: 31591062 DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30637-0]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



STING信号通路参与NAFLD的研究进展

吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸

吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸, 浙江中医药大学附属第一医院 浙江省杭州市 310006

吴锦婷, 硕士研究生在读, 主要从事消化系统疾病研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573761.

作者贡献分布: 本文综述由吴锦婷、贺博武、曹婕露和严峻彬完成; 陈芝芸审核.

通讯作者: 陈芝芸, 研究员, 310018, 浙江省杭州市江干区经济技术开发区9号大街9号, 浙江中医药大学附属第一医院第二中心实验室. zhiych123@163.com

收稿日期: 2021-09-03

修回日期: 2021-10-18

接受日期: 2021-11-08

在线出版日期: 2021-12-28

Involvement of STING signaling pathway in non-alcoholic fatty liver disease

Jin-Ting Wu, Bo-Wu He, Jie-Lu Cao, Jun-Bin Yan, Zhi-Yun Chen

Jin-Ting Wu, Bo-Wu He, Jie-Lu Cao, Jun-Bin Yan, Zhi-Yun Chen, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Command, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573761.

Corresponding author: Zhi-Yun Chen, Researcher, The Second Central Laboratory of The First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medicine University, No. 9 Street, Economic and Technological Development Zone, Jianggan District, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China. zhiych123@163.com

Received: 2021-09-03

Revised: 2021-10-18

Accepted: 2021-11-08

Published online: 2021-12-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the major chronic liver diseases worldwide, which seriously threatens human health and has become a major public health problem. Immune mechanism plays a key role in the occurrence and development of NAFLD. Interferon gene stimulating factor (STING) is a key connector protein of the immune system, and its related signaling pathway has become a recent hot research topic. This signaling pathway may be involved in the occurrence and development of NAFLD by mediating liver inflammation, lipid metabolism, apoptosis, and other processes that affect liver metabolic homeostasis. Combining relevant reports and the latest literature, this paper reviews NAFLD and immunity, the composition of STING signaling pathway, and the relationship between the STING signaling pathway and NAFLD, in order to provide ideas for further in-depth study of the complex relationship between the STING signaling pathway and NAFLD and the development of relevant targeted drugs.

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

Key Words: NAFLD; Immune; STING; Signal pathway

Citation: Wu JT, He BW, Cao JL, Yan JB, Chen ZY. Involvement of STING signaling pathway in non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1396-1401

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1396.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i24.1396>

摘要

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全球范围内的主要慢性肝病之一, 严重威胁人类健康, 已成为一个重大的公共卫生问题. 免疫

机制在NAFLD的发生发展中起着关键作用。干扰素基因刺激因子(interferon gene stimulating factor, STING)是机体免疫系统的一个关键性接头蛋白,其相关信号通路作为新近的一个研究热点,可能通过介导肝脏炎症、脂质代谢以及细胞凋亡等过程影响肝脏的代谢稳态从而参与NAFLD的发生发展。本文结合相关报道和最新文献,从NAFLD与免疫、STING信号通路的组成以及STING信号通路与NAFLD之间的关系三方面做了一综述,以期为进一步深入的研究STING信号通路与NAFLD之间的复杂关系以及开发相关靶向药物提供帮助和思路。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 免疫; STING; 信号通路

核心提要: 干扰素基因刺激因子(interferon gene stimulating factor, STING)免疫信号通路可能通过介导肝脏炎症、脂质代谢以及细胞凋亡等过程影响肝脏的代谢稳态从而在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中起着重要作用,其相关药物有望成为治疗NAFLD的新型靶向药物。

文献来源: 吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸. STING信号通路参与NAFLD的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(24): 1396-1401

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1396.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1396>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。它不仅是代谢综合征的主要肝脏表现,还影响着肝外器官和调节途径^[1]。近年来,NAFLD在世界范围内的发病率迅速上升,已成为慢性肝病最常见的病因之一^[2],严重威胁人类健康,已成为一个重大的公共卫生问题。

NAFLD发生发展的潜在机制是复杂的、多因素的,研究发现免疫机制在其发生发展中起着关键作用。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)作为机体免疫系统的一个关键性接头蛋白,起初主要注重其相关信号通路在细菌病毒等感染性疾病中的作用。近些年发现该信号通路也可参与NAFLD的发生和发展,并在其中发挥了重要作用。本文结合相关报道和最新文献,

对STING信号通路在NAFLD中的研究进展做一综述,以期为进一步的深入研究和药物开发等提供参考。

1 NAFLD与免疫

多年来,人们一直认识到生物的新陈代谢和免疫之间有很强的联系。不仅在免疫细胞中,在代谢细胞中也发现了明显的免疫信号及相关信号通路。肝脏是人体最大的代谢器官。它不仅维持糖和脂肪的体内平衡,还参与免疫调节(先天免疫、获得性免疫和免疫耐受),所以肝脏也被认为是一个免疫器官。

肝脏免疫耐受和有效免疫反应之间的平衡对组织的正常功能和体内平衡至关重要。在NAFLD中,肝脏中出现不适当的免疫反应或炎症持续的情况,使这种平衡被打破,进而观察到NAFLD/NASH的肝脏病理^[3]。肝脏非实质细胞在NAFLD的进展中起关键作用。它受到脂质抗原、脂肪因子等因素的刺激,分泌的免疫因子可改变SREBP-1c、ChREBP、PPAR γ 等关键蛋白的表达,调节脂质代谢,从而影响NAFLD的病理过程;某些ncRNAs(包括miRNAs和lncRNAs)也可以通过改变体内脂肪稳态来参与NAFLD的病理过程^[4]。炎症被认为在促进单纯性脂肪肝发展为更严重的肝损伤(如脂肪性肝炎、肝硬化和HCC)方面发挥关键作用。免疫机制也主要在NASH的进展中起着关键作用。多种类型的先天(自然杀伤细胞,自然杀伤T细胞,和Kupffer细胞/巨噬细胞)和适应性(T细胞和B细胞)免疫细胞在肝脏内富集并参与了脂肪肝疾病的炎症反应^[5,6]。近几十年的实验和临床数据表明,不同的肝先天免疫细胞和适应性免疫细胞对NAFLD/NASH的作用也并不一致。一般来说,CD8⁺T细胞、M1巨噬细胞、B细胞、1型NKT细胞、中性粒细胞和NK细胞分泌的促炎细胞因子和趋化因子,会导致ALD和NAFLD/NASH的发展。相反,M2型巨噬细胞、2型NKT细胞和调节性T细胞似乎与肝损伤保护有关^[5]。

2 STING信号通路

干扰素基因刺激因子(STING, 又称为TMEM173、ERIS、MITA或MPYS),在免疫调节相关的细胞和组织中高度表达,是STING相关信号通路中的中枢免疫分子,也是I型干扰素(interferon, IFN)产生和先天免疫系统的主要调节因子。在正常的真核细胞中,DNA从细胞质中被严格包装和分离,以避免自身炎症。然而,由于某些原因导致病原菌源性DNA、自身DNA在细胞质中被异常定位。这些外源双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)存在于胞质中,对先天免疫系统是一种危险信号,可被鸟苷单磷酸(guanosine monophosphate, GMP)-腺苷单磷酸(adenosine monophosphate, AMP)合成酶(cyclic GMP-

AMP synthase, cGAS)及时感知和检测. 随后dsDNA与cGAS结合导致cGAS的激活, 并由鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)催化合成2,3-环GMP-AMP(cyclic GMP-AMP, cGAMP), cGAMP高效结合并激活STING. 然后激活的STING从内质网(endoplasmic reticulum, ER)转运到高尔基复合体, 在那里它招募TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1)和I κ B激酶(I κ B kinase, IKK), 并将它们迁移到细胞的核周区域. 随后, 这些激酶磷酸化并激活干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)、干扰素调节因子7(interferon regulatory factor 7, IRF7)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等转录因子. 激活的IRF3/7和NF- κ B等途径刺激触发I型IFN和许多其他促炎细胞因子等的产生, 从而触发先天性免疫反应和适应性免疫以维持体内平衡^[7-9].

上述是STING的典型激活通路. 最近也有研究发现STING的激活可以不依赖于cGAS和cGAMP的产生. Dunphy等^[10]研究发现角质形成细胞和其他人类细胞在依托泊苷诱导的DNA损伤数小时内产生先天免疫反应, 这涉及到DNA传感适配器STING, 但独立于胞质DNA受体cGAS. 这种非典型的STING激活是由DNA结合蛋白IFIH1、DNA损伤反应因子ATM和PARP-1介导的, 导致了一个替代的STING信号复合物的形成, 其中包括肿瘤抑制因子p53和E3泛素连接酶TRAF6. TRAF6催化STING上k63连接的泛素链的形成, 导致转录因子NF- κ B的激活, 并诱导一个替代的STING依赖的基因表达程序.

STING信号通路在机体免疫中起着重要作用. 它不仅在对各种DNA病毒、逆转录病毒和细菌等病原体的免疫防御以及在内在抗肿瘤免疫反应中发挥关键作用, 而且在许多涉及炎症的常见病中发挥作用, 如心血管疾病、炎症性肠病、糖尿病、纤维化等^[11].

3 STING信号通路与NAFLD

STING信号通路能介导免疫细胞中的I型干扰素(IFNs)炎症反应, 以防御病毒和细菌等病原体感染. 最新的研究表明^[12], 该通路也可被异常定位于细胞质中的宿主DNA激活, 导致无菌性炎症、IR和NAFLD等的发生发展. NAFLD以肝脏脂肪变性为特征, 也是一种涉及炎症的代谢性疾病, 可发展为NASH. 许多证据表明机体的免疫应答有助于NAFLD的进展, 然而, 其促进NAFLD的潜在机制仍不十分清楚. 近些年的研究发现STING免疫信号通路与NAFLD的发生发展有密切关系.

3.1 STING信号通路与NAFLD和/或NASH Wang等^[13]发现NASH患者的肝脏中STING细胞的数量增加, 并且与肝脏炎症和纤维化严重程度呈正相关. 另外两项研究也

发现^[14,15], 肝脏STING信号通路的激活可能介导营养过剩诱导的NAFLD和/或NASH. 而STING缺乏可减轻蛋氨酸和胆碱缺乏饮食(methionine- and choline-deficient diet, MCD)或高脂饮食(high-fat diet, HFD)喂养的小鼠肝脏的脂肪化、纤维化和炎症^[14,15]. 的确, 与非NAFLD患者相比, NAFLD患者肝脏组织中STING水平更高; NASH小鼠肝脏中cGAS和STING的mRNA水平也比正常小鼠高^[14,16]. 此外, 在HFD喂养的NAFLD小鼠的肝脏中, STING信号通路的两个下游靶点TBK1和IRF3的磷酸化状态也显著升高^[14,17]. 研究发现^[18]NASH患者肝脏线粒体功能异常, 胞浆mtDNA含量明显高于正常. 当肝吞噬细胞吞噬凋亡或死亡的肝细胞时, 其自身DNA进入细胞质, 激活cGAS-STING通路^[9]. 小鼠肝脏吞噬细胞中STING-TBK1-IRF3和IKK-NF- κ B通路的激活可产生多种细胞因子, 包括干扰素(IFNs)、炎症因子、 α 平滑肌肌动蛋白(aSMA)、TGF- β 和IA型胶原蛋白A1(Col1a1). 其中, 干扰素和炎症因子主要作用于小鼠肝细胞, 引起肝脏异常炎症^[13-15,17]; 而aSMA、TGF- β 、Col1a1主要通过旁分泌激活肝星状细胞(HSCs), 加重肝纤维化^[13-15]. 此外, NAFLD患者肝脏中脂质过度沉积导致内质网(ER)氧化应激损伤, 从而激活STING-TBK1通路^[20], STING-TBK1通路的激活不仅会引起肝脏代谢紊乱, 包括肝细胞胰岛素抵抗和脂质沉积^[14,17], 而且促进了不溶性p62/sequestosome 1(SQSTM1)聚集物的形成, 这是NASH的关键标记物, 在NASH形成中起重要的致病作用^[21].

STING在肝脏中分布不均匀. 与肝细胞相比, STING主要在肝非实质细胞(NPCs)中表达和激活, 包括Kupffer细胞、窦状内皮细胞和肝星状细胞(HSCs), 从而发挥相应的作用来维持肝脏的稳态^[22]. 在全身或骨髓细胞特异性敲除STING的HFD或MCD小鼠中, 其可能通过影响NF- κ B及IRF3的表达从而减轻肝脏的脂肪变性、炎症和/或纤维化^[14,15]. 此外, 将对照组小鼠的骨髓细胞移植到STING敲除小鼠后, 可加重HFD喂养小鼠肝脏脂肪变性和炎症的严重程度^[14], 这表明STING敲除小鼠的代谢表型改善是由于小鼠肝内缺乏STING巨噬细胞而不是肝实质细胞. 这些结果与STING不存在于人类和小鼠肝实质细胞但存在于肝非实质细胞中并大量表达的发现一致^[15,23,24]. 有研究发现^[13], STING主要在巨噬细胞中表达, 包括单核细胞衍生的巨噬细胞(MoMF), 库普弗细胞和CD163巨噬细胞等. 一项对98例NAFLD患者肝脏样本的研究也显示, Kupffer细胞和MoMF细胞中的STING表达与炎症和纤维化密切相关^[13]. 然而, 另一些报道却表明STING也存在于肝实质细胞中, 并且敲除STING或IRF3均可减轻脂质积累、肝脏炎症和细胞凋亡^[17,25]. 这些发现提出了一种可能性, 即在全身STING敲除小鼠中

观察到的一些NAFLD表型可能是由于小鼠肝实质细胞STING缺陷所致。另外, Bai等^[26]还发现cGAS、STING和TBK 1等STING通路组分在脂肪细胞中也存在高表达, 抑制该信号通路可以减少肥胖诱导的炎症并改善代谢稳态。

IRF3和IRF7都是先天免疫反应中的关键转录因子, 均参与I型干扰素依赖的免疫应答。其中IRF3是公认的STING信号通路的下游信号分子, 目前很多关于STING信号通路参与NAFLD的研究也是围绕STING-IRF3开展的。然而最近Cheng等^[8]发现尽管鸡中缺少IRF3, 但它们却可以使用IRF7来重构相应的IFN信号, 以响应DNA和RNA病毒感染, 并发现了通过STING激活IRF7的机制。进一步的研究则指出^[27]IRF7由STING激活的方式虽然与IRF3高度相似, 但IRF7的调节似乎受到更严格的控制: 尽管单个磷酸化事件足以激活IRF3, 但激活IRF7至少需要两个磷酸化事件。所以, IRF7也是STING的下游信号分子。早先有报道指出^[28]IRF7参与代谢异常, 并在饮食诱导的能量代谢和胰岛素敏感性改变中起作用。同时在NASH患者和高脂高果糖(high fat/high fructose, HFHFr)饮食诱导的NAFLD小鼠中IRF7表达也均出现上调。结合这些发现, 我们不难推断出STING-IRF7通路似乎也参与NAFLD的发生发展。但这还有待进一步的研究来提供更多证据。

综上, STING信号通路可能通过介导肝脏炎症、脂质代谢以及细胞凋亡等影响肝脏的代谢稳态从而参与了NAFLD和/或NASH的发生发展。

3.2 STING信号通路与HCC NAFLD最终可发展为肝硬化和肝癌, NASH肝硬化患者中肝癌的年发病率估计在0.5%至2.6%之间; 非肝硬化NAFLD患者中HCC的发生率较低, 约为0.1-1.3/1000人每年^[29]。

STING信号通路同样参与了HCC的发生发展。大量证据显示, STING信号通路的激活能抑制肿瘤的发展, 而DNA损伤和癌症之间的密切联系也已经得到了很好的证实^[30]。与正常细胞不同, 肝癌细胞胞浆中含有大量的异位DNA, 如肿瘤来源的DNA、mtDNA和核染色体片段^[31]。当细胞质DNA被cGAS识别时, STING-TBK1-IRF3和IKK-NF- κ B通路被激活, 产生IFNs、促炎因子和趋化因子, 能抑制肿瘤细胞增殖。这些细胞因子还召集肿瘤组织周围的DCs和NK细胞, 形成肿瘤特异性淋巴细胞浸润的抑癌微环境, 作为抗肿瘤免疫的一线防御^[7]。此外, 干扰素- β 不仅提高了DCs的终末分化, 加速DCs的成熟, 促进DCs中肿瘤特异性抗原肽到MHC I类分子在CD8+T细胞中的交叉递呈并激活它^[32], 也会增加CXCL9、CXCL10和其它趋化因子的表达、进而诱导T淋巴细胞转移到肿瘤组织, 杀死肿瘤细胞并启动适应性免疫反应^[33]。此外,

STING激活还能产生自噬、凋亡、坏死等非免疫功能, 有效清除外源性病原体和肿瘤DNA, 促进抗原呈递给T细胞, 介导T细胞免疫应答^[34]。

然而, 也有证据表明STING信号通路可能促进肿瘤的发生和进展。例如: STING-TBK1-IRF3通路产生的IFN- β 刺激免疫关卡分子的产生, 如程序性细胞死亡配体1(programmed cell death-1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4), 这些分子与T细胞表面受体结合, 抑制T细胞的激活, 可以导致免疫逃逸^[35,36]。此外, I型IFNs在化疗和放疗过程中可诱导持续的DNA损伤, 进而异常激活STING, 导致长期炎症^[37], 进而引起组织破坏和免疫抑制, 延缓癌细胞衰老, 使癌细胞“永生”^[38]。另外, STING诱导的T、B淋巴细胞凋亡也会损害细胞免疫功能^[39], 从而促进肿瘤的发展。

所以, STING信号通路在HCC中似乎有着互相矛盾的作用, 虽然大多数研究认为其能抑制肿瘤的发展, 但在某些条件下其也可能会促进肿瘤的发展, 这可能与肿瘤所处的环境和阶段有关, 其中具体的机制还有待进一步的研究去阐释。

4 讨论

目前关于NAFLD的发病机制尚未完全明确, “多重打击”学说被认为是比较符合NAFLD发病机制复杂性的解释, 其中免疫因素在NAFLD发生发展中扮演着不可或缺的角色。以STING为中枢的免疫信号通路是新近的研究热点, 该通路可能通过介导炎症和脂质代谢等参与NAFLD的发生发展。但是, STING在肝脏中的表达仍然存在争议。目前主流观点认为在NAFLD中, STING的表达和激活只发生在肝脏非实质细胞(主要是巨噬细胞)中, 但也有学者发现在肝细胞以及脂肪细胞等实质细胞中同样存在STING的表达和激活。所以进一步研究STING信号通路在代谢相关细胞(如肝细胞、脂肪细胞)和组织驻留免疫细胞中的相对贡献, 以及STING信号通路激活引发这些细胞之间的潜在交叉对话, 将是值得的。不仅可以更全面地认识STING信号通路及其在NAFLD中的作用机制, 还可以为开发治疗NAFLD的新型治疗药物提供帮助和思路。所以, 我们有必要进一步深入的研究STING信号通路与NAFLD之间的复杂关系。

当前, 关于STING信号通路的临床应用研究主要集中在基因和蛋白水平上, 重点是在蛋白质水平上开发临床应用的靶向药物, 包括激动剂和抑制剂。越来越多的证据也表明, STING信号通路中的关键蛋白是潜在的药物靶点。目前, 关于STING信号通路在肝脏疾病的临床应用的研究主要集中在病毒性肝炎和HCC上^[40]。考虑到

STING信号通路在NAFLD中的重要作用, 我们不难推测它也是开发有效治疗NAFLD的一种很有前景的潜在药物靶点, 是治疗NAFLD的一种新的思路. 事实上, 已经有报道指出一种新型广谱抗病毒药物瑞德西韦通过抑制STING信号, 意外地减轻了NAFLD中的炎症和脂质功能障碍, 可能是一种治疗NAFLD的候选药物^[41]. 鉴于STING通路是一把双刃剑, 可以通过激活或抑制来达到预期的效果. 一方面STING信号通路的激活可以增强肝脏的免疫监测能力, 另一方面STING信号激活引起的炎症反应也可导致更大的肝脏损伤, 更严重的肝脏炎症甚至纤维化. 所以虽然通过调控STING表达治疗和预防NAFLD是一个值得进一步研究的领域. 但是在研究过程中应该注意考虑当激活或抑制通路时产生的副作用是否会干扰预期的治疗效果或者尽可能地避免这些副作用.

5 参考文献

- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
- Kubes P, Jenne C. Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol* 2018; 36: 247-277 [PMID: 29328785 DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052415]
- Ma M, Duan R, Zhong H, Liang T, Guo L. The Crosstalk between Fat Homeostasis and Liver Regional Immunity in NAFLD. *J Immunol Res* 2019; 2019: 3954890 [PMID: 30719457 DOI: 10.1155/2019/3954890]
- Byun JS, Yi HS. Hepatic Immune Microenvironment in Alcoholic and Nonalcoholic Liver Disease. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 6862439 [PMID: 28852648 DOI: 10.1155/2017/6862439]
- Wang H, Mehal W, Nagy LE, Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 73-91 [PMID: 33268887 DOI: 10.1038/s41423-020-00579-3]
- Li A, Yi M, Qin S, Song Y, Chu Q, Wu K. Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 35 [PMID: 30935414 DOI: 10.1186/s13045-019-0721-x]
- Cheng Y, Zhu W, Ding C, Niu Q, Wang H, Yan Y, Sun J. IRF7 Is Involved in Both STING and MAVS Mediating IFN- β Signaling in IRF3-Lacking Chickens. *J Immunol* 2019; 203: 1930-1942 [PMID: 31366714 DOI: 10.4049/jimmunol.1900293]
- Ding C, Song Z, Shen A, Chen T, Zhang A. Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 2272-2298 [PMID: 33354501 DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.001]
- Dunphy G, Flannery SM, Almine JF, Connolly DJ, Paulus C, Jönsson KL, Jakobsen MR, Nevels MM, Bowie AG, Unterholzner L. Non-canonical Activation of the DNA Sensing Adaptor STING by ATM and IFI16 Mediates NF- κ B Signaling after Nuclear DNA Damage. *Mol Cell* 2018; 71: 745-760.e5 [PMID: 30193098 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.034]
- Bai J, Liu F. The cGAS-cGAMP-STING Pathway: A Molecular Link Between Immunity and Metabolism. *Diabetes* 2019; 68: 1099-1108 [PMID: 31109939 DOI: 10.2337/dbi18-0052]
- Chen Q, Sun L, Chen ZJ. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing. *Nat Immunol* 2016; 17: 1142-1149 [PMID: 27648547 DOI: 10.1038/ni.3558]
- Wang X, Rao H, Zhao J, Wee A, Li X, Fei R, Huang R, Wu C, Liu F, Wei L. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest* 2020; 100: 542-552 [PMID: 31745210 DOI: 10.1038/s41374-019-0342-6]
- Luo X, Li H, Ma L, Zhou J, Guo X, Woo SL, Pei Y, Knight LR, Deveau M, Chen Y, Qian X, Xiao X, Li Q, Chen X, Huo Y, McDaniel K, Francis H, Glaser S, Meng F, Alpini G, Wu C. Expression of STING Is Increased in Liver Tissues From Patients With NAFLD and Promotes Macrophage-Mediated Hepatic Inflammation and Fibrosis in Mice. *Gastroenterology* 2018; 155: 1971-1984.e4 [PMID: 30213555 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.010]
- Yu Y, Liu Y, An W, Song J, Zhang Y, Zhao X. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2019; 129: 546-555 [PMID: 30561388 DOI: 10.1172/JCI121842]
- Xiong X, Wang Q, Wang S, Zhang J, Liu T, Guo L, Yu Y, Lin JD. Mapping the molecular signatures of diet-induced NASH and its regulation by the hepatokine Tsukushi. *Mol Metab* 2019; 20: 128-137 [PMID: 30595550 DOI: 10.1016/j.molmet.2018.12.004]
- Qiao JT, Cui C, Qing L, Wang LS, He TY, Yan F, Liu FQ, Shen YH, Hou XG, Chen L. Activation of the STING-IRF3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2018; 81: 13-24 [PMID: 29106945 DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.010]
- Garcia-Martinez I, Santoro N, Chen Y, Hoque R, Ouyang X, Caprio S, Shlomchik MJ, Coffman RL, Candia A, Mehal WZ. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9. *J Clin Invest* 2016; 126: 859-864 [PMID: 26808498 DOI: 10.1172/JCI83885]
- Ahn J, Xia T, Rabasa Capote A, Betancourt D, Barber GN. Extrinsic Phagocyte-Dependent STING Signaling Dictates the Immunogenicity of Dying Cells. *Cancer Cell* 2018; 33: 862-873.e5 [PMID: 29706455 DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.027]
- Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 927-947 [PMID: 29940269 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.008]
- Cho CS, Park HW, Ho A, Semple IA, Kim B, Jang I, Park H, Reilly S, Saltiel AR, Lee JH. Lipotoxicity induces hepatic protein inclusions through TANK binding kinase 1-mediated p62/sequestosome 1 phosphorylation. *Hepatology* 2018; 68: 1331-1346 [PMID: 29251796 DOI: 10.1002/hep.29742]
- Chen C, Yang RX, Xu HG. STING and liver disease. *J Gastroenterol* 2021; 56: 704-712 [PMID: 34159442 DOI: 10.1007/s00535-021-01803-1]
- Thomsen MK, Nandakumar R, Stadler D, Malo A, Valls RM, Wang F, Reinert LS, Dagnaes-Hansen F, Hollensen AK, Mikkelsen JG, Protzer U, Paludan SR. Lack of immunological DNA sensing in hepatocytes facilitates hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2016; 64: 746-759 [PMID: 27312012 DOI: 10.1002/hep.28685]
- Lei Z, Deng M, Yi Z, Sun Q, Shapiro RA, Xu H, Li T, Loughran PA, Griepentrog JE, Huang H, Scott MJ, Huang F, Billiar TR. cGAS-mediated autophagy protects the liver from ischemia-reperfusion injury independently of STING. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314: G655-G667 [PMID: 29446653 DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2017]
- Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyongyosi B, Satishchandran A, Lowe P, Kodys K, Catalano D, Calenda CD, Kurt-Jones EA,

- Fitzgerald KA, Szabo G. Endoplasmic Reticulum Stress-induced Hepatocellular Death Pathways Mediate Liver Injury and Fibrosis via Stimulator of Interferon Genes. *J Biol Chem* 2016; 291: 26794-26805 [PMID: 27810900 DOI: 10.1074/jbc.M116.736991]
- 26 Bai J, Cervantes C, Liu J, He S, Zhou H, Zhang B, Cai H, Yin D, Hu D, Li Z, Chen H, Gao X, Wang F, O'Connor JC, Xu Y, Liu M, Dong LQ, Liu F. DsbA-L prevents obesity-induced inflammation and insulin resistance by suppressing the mtDNA release-activated cGAS-cGAMP-STING pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 12196-12201 [PMID: 29087318 DOI: 10.1073/pnas.1708744114]
- 27 Dalskov L, Narita R, Andersen LL, Jensen N, Assil S, Kristensen KH, Mikkelsen JG, Fujita T, Mogensen TH, Paludan SR, Hartmann R. Characterization of distinct molecular interactions responsible for IRF3 and IRF7 phosphorylation and subsequent dimerization. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: 11421-11433 [PMID: 33205822 DOI: 10.1093/nar/gkaa873]
- 28 Wang XA, Zhang R, Zhang S, Deng S, Jiang D, Zhong J, Yang L, Wang T, Hong S, Guo S, She ZG, Zhang XD, Li H. Interferon regulatory factor 7 deficiency prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305: E485-E495 [PMID: 23695216 DOI: 10.1152/ajpendo.00505.2012]
- 29 Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 223-238 [PMID: 33349658 DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6]
- 30 Liu H, Zhang H, Wu X, Ma D, Wu J, Wang L, Jiang Y, Fei Y, Zhu C, Tan R, Jungblut P, Pei G, Dorhoi A, Yan Q, Zhang F, Zheng R, Liu S, Liang H, Liu Z, Yang H, Chen J, Wang P, Tang T, Peng W, Hu Z, Xu Z, Huang X, Wang J, Li H, Zhou Y, Liu F, Yan D, Kaufmann SHE, Chen C, Mao Z, Ge B. Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis. *Nature* 2018; 563: 131-136 [PMID: 30356214 DOI: 10.1038/s41586-018-0629-6]
- 31 Dou Z, Xu C, Donahue G, Shimi T, Pan JA, Zhu J, Ivanov A, Capell BC, Drake AM, Shah PP, Catanzaro JM, Ricketts MD, Lamark T, Adam SA, Marmorstein R, Zong WX, Johansen T, Goldman RD, Adams PD, Berger SL. Autophagy mediates degradation of nuclear lamina. *Nature* 2015; 527: 105-109 [PMID: 26524528 DOI: 10.1038/nature15548]
- 32 Zhu Y, An X, Zhang X, Qiao Y, Zheng T, Li X. STING: a master regulator in the cancer-immunity cycle. *Mol Cancer* 2019; 18: 152 [PMID: 31679519 DOI: 10.1186/s12943-019-1087-y]
- 33 Harlin H, Meng Y, Peterson AC, Zha Y, Tretiakova M, Slingluff C, McKee M, Gajewski TF. Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8+ T-cell recruitment. *Cancer Res* 2009; 69: 3077-3085 [PMID: 19293190 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2281]
- 34 Prabakaran T, Bodda C, Krapp C, Zhang BC, Christensen MH, Sun C, Reinert L, Cai Y, Jensen SB, Skouboe MK, Nyengaard JR, Thompson CB, Lebbink RJ, Sen GC, van Loo G, Nielsen R, Komatsu M, Nejsum LN, Jakobsen MR, Gyrd-Hansen M, Paludan SR. Attenuation of cGAS-STING signaling is mediated by a p62/SQSTM1-dependent autophagy pathway activated by TBK1. *EMBO J* 2018; 37 [PMID: 29496741 DOI: 10.15252/embj.201797858]
- 35 Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, Saco J, Escuin-Ordinas H, Rodriguez GA, Zaretsky JM, Sun L, Hugo W, Wang X, Parisi G, Saus CP, Torrejon DY, Graeber TG, Comin-Anduix B, Hu-Lieskovan S, Damoiseaux R, Lo RS, Ribas A. Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. *Cell Rep* 2017; 19: 1189-1201 [PMID: 28494868 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.031]
- 36 Morimoto Y, Kishida T, Kotani SI, Takayama K, Mazda O. Interferon- β signal may up-regulate PD-L1 expression through IRF9-dependent and independent pathways in lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 507: 330-336 [PMID: 30446226 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.035]
- 37 Erdal E, Haider S, Rehwinkel J, Harris AL, McHugh PJ. A prosurvival DNA damage-induced cytoplasmic interferon response is mediated by end resection factors and is limited by Tbx1. *Genes Dev* 2017; 31: 353-369 [PMID: 28279982 DOI: 10.1101/gad.289769.116]
- 38 Dou Z, Ghosh K, Vizioli MG, Zhu J, Sen P, Wangenstein KJ, Simithy J, Lan Y, Lin Y, Zhou Z, Capell BC, Xu C, Xu M, Kieckhaefer JE, Jiang T, Shoshkes-Carmel M, Tanim KMAA, Barber GN, Seykora JT, Millar SE, Kaestner KH, Garcia BA, Adams PD, Berger SL. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer. *Nature* 2017; 550: 402-406 [PMID: 28976970 DOI: 10.1038/nature24050]
- 39 Larkin B, Ilyukha V, Sorokin M, Buzdin A, Vannier E, Poltorak A. Cutting Edge: Activation of STING in T Cells Induces Type I IFN Responses and Cell Death. *J Immunol* 2017; 199: 397-402 [PMID: 28615418 DOI: 10.4049/jimmunol.1601999]
- 40 Chen B, Rao X, Wang X, Luo Z, Wang J, Sheng S, Liu Y, Zhang N, Jin S, Chen H, Sun C, Xu T, Du Y. cGAS-STING Signaling Pathway and Liver Disease: From Basic Research to Clinical Practice. *Front Pharmacol* 2021; 12: 719644 [PMID: 34483930 DOI: 10.3389/fphar.2021.719644]
- 41 Li YN, Su Y. Remdesivir attenuates high fat diet (HFD)-induced NAFLD by regulating hepatocyte dyslipidemia and inflammation via the suppression of STING. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 381-388 [PMID: 32223926 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.034]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



Th17细胞及其相关细胞因子在IBD中研究新进展

袁余懿, 刘与进, 范恒

袁余懿, 刘与进, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81774093; 湖北省重点研发项目, No. 2020BCB001.

作者贡献分布: 本文综述由袁余懿和刘与进完成; 范恒审校。

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2021-09-03

修回日期: 2021-09-26

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-28

New progress in research of Th17 cells and related cytokines in inflammatory bowel disease

Yu-Yi Yuan, Yu-Jin Liu, Heng Fan

Yu-Yi Yuan, Yu-Jin Liu, Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81774093; Hubei key R & D Project No. 2020BCB001.

Corresponding author: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No.1277 Jiefang Avenue, Jiangnan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2021-09-03

Revised: 2021-09-26

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-

specific intestinal inflammatory disease. IBD is an immune disease, and there is no cure for it at present. Intestinal immunity is the research focus of IBD. Focusing on Th17 cells and related cytokines, this article reviews the updated research on IBD, including its etiology, its relationship with adaptive immunity, and its relationship with Th17 cells. We also introduce Th17 cells and related cytokines, and their research in IBD. Finally, we point out the future research direction of Th17 cells in IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Th17 cells; Intestinal immunity; IL-17; IL-23; IL-10; IL-22

Citation: Yuan YY, Liu YJ, Fan H. New progress in research of Th17 cells and related cytokines in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1402-1409

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1402.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i24.1402>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症疾病,是一种免疫性疾病,目前尚无根治疗法,肠道免疫是炎症性肠病的研究重点,本文就Th17细胞及其相关细胞因子在炎症性肠病中的新研究进行综述,包括炎症性肠病病因、与适应性免疫的关系、与Th17细胞的关系, Th17细胞介绍、其相关细胞因子的介绍,和它们在IBD的研究状况,最后展望Th17细胞与IBD的未来研究方向。

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

关键词: 炎症性肠病; Th17细胞; 肠道免疫; IL-17; IL-23; IL-10; IL-22

核心提要: 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生发展过程中, TH17细胞及其相关细胞因子发挥着促炎和抗炎的双重作用, TH17细胞本身及IL-17、IL-23发挥着促炎的作用, 而TH17细胞分泌的IL-22、IL-10发挥着保护作用, TH17细胞在炎症因子环境中, 具有很大的可塑性, IL-6、TGF- β 、IL-12、IL-23、IL-21、IL-22等会参与的不同的调控机制, 进而影响TH17细胞相关的多种平衡, 为IBD中TH17细胞建立框架提供新思路。

文献来源: 袁余懿, 刘与进, 范恒. Th17细胞及其相关细胞因子在IBD中研究新进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(24): 1402-1409

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1402.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1402>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其病变多累及结肠或整个消化道, 临床多表现为腹泻腹痛、粘液脓血便等症状^[1]。研究表明, IBD的发病与遗传、环境、肠道微生物菌群及免疫等因素有关, 其病理过程与肠道菌群及其代谢物异常、肠黏膜免疫系统紊乱和肠道黏膜屏障功能障碍等密切相关^[2]。目前发现的关于IBD遗传易感基因位点的数量在不断增加, UC和CD共同的遗传易感基因位点有70多个, 但是迄今为止能解释的易感基因位点仅占少数^[3]。IBD发病的环境因素主要包括吸烟、饮食、药物、地理、社会压力和心理等, 甚至和维生素D的缺乏、抗生素的使用、抑郁和焦虑及空气污染等有关。IBD的病因也与肠道菌群种类的稳定性有关, 有研究表明^[3,4]IBD患者粪便微生物群的生物多样性显著降低。而肠黏膜免疫系统紊乱是近几十年来IBD病因研究的重点, 其包括肠黏膜先天性免疫和适应性免疫的异常。肠道先天性免疫系统概括起来包括两道防线, 其中第一道防线是“黏液”, 第二道防线是肠上皮细胞分泌的抗菌肽和先天免疫细胞^[5]。目前IBD先天性免疫相关研究主要包括肠道上皮屏障的完整性、自噬等; IBD适应性免疫相关研究的主要集中于肠黏膜固有层B细胞和T细胞介导的炎症反应^[4,5]。早期研究多认为IBD与肠黏膜适应性免疫Th1/Th2细胞功能异常密切相关^[6], 认为CD多是由Th1细胞介导的疾病, 而UC则与Th2细胞功能异常密切相关^[7]。既往研究表明CD患者肠道固有层存在的Th1细胞能加剧肠道炎症反应, 并且已有以Th1型细胞因子为靶点的药物在临床上试用, 但其效果并不理想。UC患者体内增加的自身抗体主要为Th2相关的抗体类型; 此外EB病毒诱导产生的细胞因子现在被认为是Th2型细胞因子, 而这种细胞因子在UC

患者的体内明显增加^[8]。除Th1和Th2细胞外, Treg细胞在肠黏膜免疫系统也具有重要的作用, Treg细胞可以通过产生TGF- β 和IL-10抑制黏膜巨噬细胞和效应性T细胞的促炎功能^[9]。研究表明Treg细胞还能促进肿瘤细胞发生免疫逃逸, 间接加速肿瘤细胞的增殖, 增强了肿瘤细胞的浸润能力, 因此Treg细胞在人体的增殖是相对较少的, 这同时也决定了它不足以发挥其完美的抗炎效果, Treg细胞作为免疫稳态的调节细胞, 它的作用是必不可少, 但其作用途径较为复杂, 仍需更为广泛的研究^[9]。近年来, 研究发现Treg细胞和Th17细胞的平衡影响着IBD的炎症状态, Treg细胞和Th17细胞的平衡可以受到诸如T细胞受体、共刺激信号、细胞因子信号、胆汁酸代谢产物和肠道微生物等因素影响^[9]。本文所述Th17细胞涉及多种自身免疫性疾病, 特别是其在IBD中能调节上皮细胞物理屏障的完整性, Th17细胞的激活有非病理性和病理性的两种机制, 如图1。在病理条件下, Th17会分泌促炎介质以加重疾病进展和预后, Th17细胞不仅与黏膜屏障有关, 还与炎症有关^[10]。

本文就Th17细胞及其相关细胞因子与IBD研究进展进行综述。

1 Th17细胞与IBD

Th17细胞在IBD病理过程中中有着重要的作用, Th17细胞是以产生大量IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22等细胞因子为特征的T细胞亚群(它们是由IL-6和TGF- β 联合诱导的), 主要分布于小肠^[10]。Th17细胞分泌的IL-17A, 作为炎症浸润的主要细胞因子, 它可以招募大量中性粒细胞等炎症细胞介导炎症反应^[10]。Th17细胞表面标志性表达IL-23R, 而IL-23及IL-23R在IBD的发病中有着重要的作用^[11], Th17细胞中IL-23受体的拮抗显示与IBD炎症减轻有关, 并已证明抗IL-12/23p40抗体(乌司他单抗)可有效控制中重度的CD^[12]。另有研究表明Th17细胞表面表达的IL-23受体, 与B细胞分泌IgG抗体有关, 通过进一步分析, 阻断Th17细胞上IL-23受体可以影响随后B细胞的表型和IgG的致病性^[13]。并且有研究表面连接固有免疫和适应性免疫得细胞因子是IL-23, 它作用于适应性免疫系统的细胞是Th17细胞, 因此Th17细胞与固有免疫系统也存在千丝万缕的联系^[14]。Th17细胞成熟后可以产生IL-21, IL-21反过来增加Th17细胞表面IL-23R的表达, IL-23与IL-23R结合又会促进Th17细胞的增殖, 这样就会产生一个正向的自我调节从而加强炎症组织Th17细胞的浸润。其分泌的IL-17A会加重炎症反应, 所以IBD中Th17细胞的表达总是高于正常肠黏膜^[15]。

现有发现表明, IBD肠道中高表达的Th17细胞可能存在两个功能群, 一种是组织滞留稳态Th17细胞, 它是

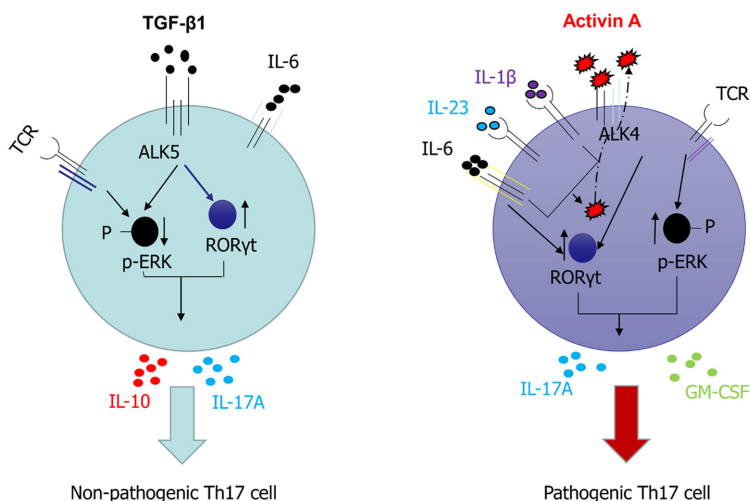


图 1 非病理性Th17细胞和病理性Th17细胞激活机制. TCR: T细胞抗原受体; TGF-β1: 转化生长因子β1; IL-6: 白介素6; IL-10: 白介素10; IL-17A: 白介素17A; IL-6: 白介素6; IL-1β: 白介素1β; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; ALK5: 激活素受体样激酶5; p-ERK: 磷酸化细胞外信号调节激酶; RORγt: 视黄酸相关的孤儿受体γt; Activin A: 激活素A.

被共生节段丝状细菌(symbiotic segmented filamentous bacteria, SFB)识别的, 一般不参与炎症状态, 而被刺激产生的Th17细胞多进行糖酵解, 介导炎症反应, 如分泌IFN-γ等^[15]. IBD与Th17相关细胞因子的关系也可证明Th17细胞的重要性, 例如缺乏调节性细胞因子, 敲除IL-2、IL-10的基因小鼠, 可自发为实验性结肠炎^[15]. IL-10大多来源于Treg细胞, Treg细胞与Th17细胞又存在平衡, IL-10的缺失会导致实验性结肠炎, 进而推测自发性结肠炎有Th17细胞的参与. 在遗传学的一些研究也表明, Th17细胞以及其他免疫细胞分泌的细胞因子与IBD愈发有关^[2,16].

2 Th17细胞的分化及功能

Th17细胞是Th0细胞在IL-6和TGF-β的刺激下诱导分化形成的辅助性T细胞, Th17细胞可以产生IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22等细胞因子, 维甲酸相关孤儿受体(retinoic acid-related orphan receptor, RORγ)是其重要的转录因子^[16]. 研究表明Th17细胞的分化有3个阶段: IL-6和TGF-β启动Th17分化、IL-21扩大Th17分化状态、IL-23在分化后期维持Th17稳定成熟^[7,16].

Th17细胞是近年来的研究热点, Th17细胞在IBD患者肠道组织中明显增加, 并以回肠末端增多为主^[17]. 系统的了解Th17功能和功能的分子基础, 这对于明确组织中Th17细胞在慢性炎症如IBD中的病理作用是十分重要的.

研究表明Th17细胞的分化和病理生理作用是受到众多细胞内部和外部信号调节的^[17], 在体内Th17细胞是幼稚Th细胞在专业抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC)和特殊的细胞因子(包括IL-6、IL-21和TGF-β)刺激下分化而成. 幼稚T细胞在IL-6-JAK-STAT3轴刺激

下上调转录因子RORγt和RORα表达水平, 促进Th17细胞的分化, Th17细胞分泌标志性细胞因子IL-17A、IL-17F和IL-22. 这些细胞因子可以诱导上皮细胞分泌抗菌肽, 而抗菌肽是宿主黏膜抵御细胞外细菌和真菌过程中必不可少的物质^[17]. 同时在炎症状态下Th17细胞也能通过诱导趋化因子来招募中性粒细胞介导炎症的发生发展. 因此在体内, TGF-β或RORγ的缺乏会损害Th17分化及随后介导的免疫反应^[17]. 另外环境刺激也会对Th17分化产生影响, 如转录因子缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是一种关键的代谢感受器, 它是通过直接激活Th17相关转录因子RORγt和IL-17来调控Th17细胞分化过程和效应功能. 有研究表明靶向HIF-1α-ABC转运蛋白可以为IBD提供新的治疗途径^[18], 可以通过抑制HIF-1α或抑制ABC转运蛋白以增加非结合胆红素(一种芳香烃受体的内源性配体)(unconjugated bilirubin, UCB)利用率, UCB进一步激活AHR来减轻炎症反应, 从而起到治疗这种疾病的作用^[18]. 生物体内通过整合了这些正/负调控因子, 并通过IL-1β和IL-23的刺激, 最终可以稳定Th17细胞的分化^[19]. 稳定后的Th17细胞会分泌相关细胞因子(如IL-1、IL-6、TNF-α)和化学增活素(如IL-8、CXCL1、CXCL8), 基质金属蛋白酶等, 来触动炎症通路, 介导炎症与抗炎的发生^[13,19].

2.1 Th17细胞在自身免疫性疾病病理过程中具有重要作用 Th17细胞在自身免疫病如人类Th17细胞介导的自身免疫病牛皮癣、牛皮癣关节炎、强直性关节炎和类风湿性关节炎等中的作用不容忽视^[12,19].

在类风湿性关节炎中, Th17刺激FLSSs(类风湿关节炎中的一种滑膜细胞), 促进破骨细胞分化, 并募集大量中性粒细胞和更多Th17细胞, 通过IL-17启动关节炎, 从

而导致慢性炎症的加深^[17,19]. 临床研究表明^[17,19,20], 强直性脊柱炎患者血清中IL-35和IL-17的关系呈反比, IL-17的含量比较高, IL-35则降低, 这将导致IL-35刺激的Treg细胞减少, 进而朝着Th17细胞分化的趋势变大, IL-17会加剧Th17细胞的浸润, 从而导致炎症的加深, 可以得出在这些自身免疫病中, IL-17和Th17细胞始终有着重要的影响.

2.2 Th17细胞与IBD病理过程密切相关 研究表明CD和UC患者肠道固有层Th17细胞相关细胞因子如IL-17A和IL-17F明显增加, 其中IL-17A作为标志性细胞因子在IBD中高于正常肠粘膜^[20], Th17细胞的浸润可促进肿瘤的发生, 并且可以降低结肠癌患者的生存率^[12,20]. 现有研究表明Th17具有很强的可塑性, 因其表达FOXP3+(是调节性T细胞的标志性分子)时, 可在病原体杀死完成后抑制ROR γ t, ROR γ t广泛表达于淋巴器官间隔细胞, 此细胞也称为CD4+CD8+双阳性细胞, 这群细胞可诱导Th17细胞的产生. 所以抑制ROR γ t可以抑制Th17细胞的产生从而减轻炎症反应. 因此, Th17细胞的可塑性在调节体内平衡和清除肠道病原体中发挥核心作用^[12,20,21].

Th17细胞介导的IBD的肠道炎症主要与它产生的细胞因子密切相关, Th17细胞既可以产生抗炎细胞因子(如IL-22、IL-10)也可以产生促炎细胞因子(如IL-17和IL-21)^[12,21]. 抗炎作用有一些是通过激活控制上皮细胞的增殖、伤口的愈合和抗菌蛋白的产生(如防御素、粘蛋白、REG3 β 和REG3 γ); 促炎作用则是上调TNF、IL-1 β 、IL-6和IL-8等, 以及募集中性粒细胞和肠成纤维细胞分泌的基质金属蛋白酶. 其中基质金属蛋白酶是一类能降解细胞外各种蛋白质成分的大家族, 其可以破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤侵袭转移中起关键性作用, 被认为是该过程中主要的蛋白水解酶, 从而在肿瘤浸润转移中的作用日益受到重视, 促炎的Th17细胞也有其有益的一方面^[21].

Th17细胞介导IBD炎症除与其相关细胞因子有关, 更表现出独特转录特征, 如前文所说IL-23受体(IL-23R)的表达增加, 可以进一步稳定增殖浸润的基础就是IL-23介导的正向反馈调节, 该过程促使了Th17细胞的增多^[21]; 相反, 非治病性Th17细胞表现出缺乏IFN- γ , 同时表达IL-17A和IL-10, IL-10的缺乏通常可以诱导结肠炎的发生, Th17分泌IL-10在IBD中较常见的表现的是一种抗炎的保护作用. 亦有研究表明Th17是通过抑制Th1的发育和功能来减轻结肠炎, Treg细胞与Th17细胞之间的平衡, 微生物粪便移植治疗与Th17细胞在肠道的比例也都或多或少预示着未来关于靶向Th17细胞治疗IBD的新策略^[7,21]. 以下将从动物、细胞、人体临床样本几个方面来讨论Th17细胞与IBD的相关性.

研究表明三硝基苯磺酸诱导的大鼠脾脏和MLN(肠系膜淋巴结)中分离出的CD4+IL-17+细胞亚群频率高于正常大鼠, 而miR-155抑制组显著降低了脾脏和MLN中Th17细胞的水平^[7,21], 所以Th17细胞在IBD中可能广泛表现为一个促炎的细胞, 降低Th17细胞的增殖和分化, 对IBD可以起到一定的治疗作用. 但也有研究发现: 苏金单抗阻断IL-17A的显著失败表明IBD不是典型的Th17细胞介导的自身免疫病^[21].

动物实验研究表明降低AhR信号传导来减轻症状和炎性结肠炎, 从而降低IL-6, STAT3和ROR γ t的表达, 而增加FOXP3的表达, 最后是通过降低Th17细胞的比例和增加Treg细胞的比例, 来减轻IBD得炎症程度^[22].

临床人体样本检测实验通过检测20/40例患者的肠组织标本及血清标本发现在肠道固有层中, 活动期的UC和CD患者CD4/IL-17较正常组增加, 其中活动期CD患者IL-22水平明显高于UC患者^[23]. Th17相关细胞因子在活动期IBD患者的肠粘膜和血清中高表达, 此外, 这些细胞因子与疾病活动性指数、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血小板计数(platelet count, PLT)水平、内镜下疾病活动性分级和组织学活动性分级呈正相关^[1,23]. IL-17A与IFN- γ 呈正相关^[23]. 这提示了Th17相关细胞因子mRNA的表达与Th1相关细胞因子IFN- γ 的表达呈正相关^[23]. 我们知道CD多是Th1细胞介导的, IL-23参与Th1细胞介导CD炎症的过程, 而在UC中IL-23则参与Th2细胞介导的炎症反应^[23], 可以看到Th17细胞及Th17相关细胞因子在IBD的发生发展中起重要作用, 并发现Th1和Th17细胞因子似乎在IBD中起协同作用^[24].

总之, Th17细胞的发现使我们超越了Th1/Th2范式的自身免疫性疾病的分子基础, 使我们对各种免疫介导的疾病的临床应用有了新的认识.

2.3 Th17细胞相关细胞因子在IBD病理过程中的作用

2.3.1 IL-17在IBD中的作用: IL-17是T细胞来源细胞因子, 该家族包括6个成员的配体(IL-17A-IL-17F)和5个受体(IL-17RA-IL-17RD和SEF). 该细胞因子在抵抗微生物的宿主防御和炎性疾病的发展中起着至关重要的作用^[25]. IL-17是一种多效性细胞因子, 它通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径诱导IL-6和IL-8的产生, 从而促进中性粒细胞在炎症部位的募集, 触发T细胞增殖, 上调一些促炎分子, 如诱导型一氧化氮合酶和IL-1 β 的表达^[25]. 此外, IL-17诱导巨噬细胞产生促炎细胞因子, 在天然免疫和获得性免疫之间建立联系, 并在宿主抵抗细菌, 特别是在粘膜表面发挥关键作用^[25].

IL-17A是该家族中被研究最广泛的细胞因子, 它多表现为促炎作用, 其诱导的炎症反应比IL-17F强10-30倍^[5,25], 在一些条件下IL-17A也能有保护作用. IL-17A作

用于肠道细胞, 通过信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和核因子- κ B(NF- κ B)激活促进结肠癌细胞的生长, 介导了结肠癌的进展, 也可以通过MAPK途径诱导一系列炎性介质的产生^[12,13,21,25]. IL-17RA作为受体介导IL-17A和IL-17F的功能活动, 而IL-17A抗体对DSS结肠炎和T细胞转移性结肠炎有保护作用, 这一事实同时表明, 在肠道中致病的是IL-17A, 而不是IL-17F. 然而缺乏IL-17F的小鼠在很大程度上对DSS-结肠炎有抵抗力^[26], 所以我们不能单一得认为IL-17F是致病的不良细胞因子, 因为作为细胞因子IL-17F和IL-17A都是宿主抵抗细菌和真菌病原体的主要贡献者, 并通过中性粒细胞募集、抗微生物分子和急性时相蛋白的产生发挥作用, 那么如何区分应该结合具体的条件去分析, 或者说仍有待进一步完善理论体系^[26].

关于IL-17的受体, IL-17受体家族由5个成员组成(IL-17RA、RB、RC、RD和RE), 研究表明IL-17通过由IL-17RA和IL-17RC组成的异二聚体受体复合物发出信号^[10,26], 并通过肿瘤坏死因子受体相关蛋白6(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF6)非依赖性途径诱导mRNA稳定, 在调节促炎细胞因子和趋化因子的协同表达中起到重要作用^[26]. IL-17与受体的结合触发了一系列磷酸化和泛素化事件, 例如USP25(去泛素化酶)可能通过限制TRAF5和TRAF6的泛素化状态(从细胞内选出靶蛋白分子并对靶蛋白分子修饰的过程)来负向调节IL-17信号^[11,26]. 研究发现近端衔接子Act1是所有IL-17细胞因子信号传导过程中的常见介体, 因此参与IL-17介导的宿主防御和IL-17驱动的自身免疫疾病, 靶向Act1可成为治疗手段^[26].

关于IL-17的一些实验发现, 如在小鼠实验中, 皮内注射IL-23导致皮肤增生和棘皮病, 而IL-17RA缺乏、IL-17A缺乏或抗IL-17抗体中和IL-17可减轻这种情况^[26], 矛盾的是, IL-17信号的丢失增加了牛皮癣的易感性^[2,7,9,21,26], 这些现象表明, 尽管IL-17A本身是一种促炎细胞因子, 但它有助于免疫稳态, 在缺乏其信号的情况下, 可以导致其他促炎细胞因子的失调和过度地产生^[9,26]. 所以更好地理解炎症和自身免疫环境中的IL-17信号对于发现新的治疗靶点至关重要.

对于IL-17在IBD中的研究, 可以结合其在牛皮癣疾病、银屑病、强直性脊柱炎中的作用, 及大量的临床用药样本来分析, 抗IL-17抗体治疗可以通过下调胶原蛋白3和几种促纤维化细胞因子的表达, 显著减轻TNBS诱导的小鼠结肠直肠纤维化^[27]. 亦有研究表明IL-17拮抗剂的使用与IBD的新发有某种关系, 可能会降低IBD的发生, 甚至可以抑制IBD病情的加重, 但在构建小鼠结肠炎模型中发现, IL-17A抑制、IL-17RA抑制、IL-17相

关基因敲除会诱导或加重结肠炎, 且苏金单抗的失败表明IL-17拮抗剂的使用是否能稳定且显著降低已经患有IBD的患者的病情仍有待进一步商榷^[28-31]. 在针对CD的抗IL-17抗体和抗IL-17受体的对照试验中, 安慰剂组的表现优于治疗组^[32], 所以抗IL-17治疗IBD并不一定是优势的. IL-23/Th17轴在肠道炎症中的关键作用是通过消除某些增强疾病炎症程度的成分, 抗IL-17抗体的使用会抑制IL-12和IL-23的转录, 从而加重IBD的炎症, 这也验证了前文所说的观点^[33]. 一篇系统评价和Meta分析的文章共纳入66项研究, 涉及14390名接受IL-17拮抗剂诱导治疗的患者和19380名接受IL-17拮抗剂诱导和/或维持治疗的患者. 在诱导期间, 报告了11例IBD病例, 结论是接受IL-17拮抗剂治疗的患者发生IBD的风险并未升高^[33]. IL-17拮抗剂的使用综合来说是一个可以选择的治疗方案, 但要监测其是否会引起IBD恶化, 一旦出现恶化, 则需立即停止抗IL-17抗体治疗. 未来针对IL-17抗体或拮抗剂药物的使用, 需要进一步规范, 明确指出IL-17抗体适用人群及常用剂量是重中之重.

2.3.2 IL-23在IBD中的作用: IL-23产生于巨噬细胞和树突状细胞, 激活粘膜免疫细胞, 增加肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的产生并稳定效应Th17细胞的表型^[34]. IL-23已被证明可以通过诱导与淋巴组织诱导细胞表型相同的先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)产生Th17细胞, 并进一步产生相关细胞因子^[35], 如产生IL-21, IL-21增加IL-23R在Th17细胞膜上的表达, IL-23与IL-23R结合促进更多的Th17细胞产生.

IL-23如前文所述可稳定Th17激活后所需要的基因表达^[35], 并且IL-23是先天免疫和获得性免疫中的关键细胞因子, 是两者之间的桥梁^[35]. 现有研究认为益生菌可以通过减少IL-23的分泌来抑制IL-17的产生和功能, 这证实了益生菌可通过这种方式改善肠道炎症, 说明IL-23在驱动针对微生物对抗炎症的早期反应中也是占有一席之地^[4,35].

在几种结肠炎的鼠模型中发现, IL-12/IL-23 p40, IL-23 p19或IL-23R功能的抑制导致肠道炎症的明显抑制. 这一发现与IL-23相关靶细胞(例如Th17细胞, ILC3细胞)的生成减少有关, 还和粒细胞和自然杀伤细胞以及促炎细胞因子的产生受损有关. 基于这些发现, 靶向IL-23成为抑制肠道炎症和与炎症相关的癌症生长的重要概念^[35].

另外在一些临床试验研究发现, 在UC患者中, 我们发现新诊断疾病的IL-23的粘膜基因表达水平显著高于长期UC. 无论是新诊断的还是长期存在的UC和CD, 与对照组相比差异都非常显著^[23,35]. 并且已经有针对IL-23 p40和IL-23 p19的中和抗体已成功用于CD治疗的临床试验^[35]. 因此, IL-23抑制及IL-23R抑制可能对未来IBD患者

的治疗具有重要意义。

2.4 Th17细胞中在IBD的保护作用 Th17细胞在IBD中的保护作用本文就其细胞因子IL-10和IL-22综述。

2.4.1 Th17细胞分泌IL-10在IBD中发挥保护作用: IL-10的来源并非只有T细胞亚群, 体内几乎所有淋巴细胞均能合成IL-10, 体内最重要的来源主要是单核巨噬细胞和T辅助细胞, 其他淋巴细胞则是在特定的刺激或某种免疫反应时间点产生^[36]。IL-10也称为细胞因子合成抑制因子(cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF), 是一种多效性细胞因子, 可以在多种类型细胞中发挥免疫抑制或免疫刺激的作用^[37]。在炎症反应方面, IL-10能通过下调单核细胞表面主要组织相容性抗原II的表达, 降低其抗原呈递作用, 下调T淋巴细胞活性, 抑制炎症细胞的激活、迁移和粘附; 同时, IL-10也能抑制炎症因子的合成与释放。IL-10的细胞受体IL-10R属于2型细胞因子家族, 它们是跨膜糖蛋白, 活化的IL-10R是一个信号转导复合体, 包含了2种不同的受体链: IL-10R1和IL-10R2^[28,37]。复合体IL-10/IL-10R1/IL-10R2具有生物活性, 可激活JAK激酶, 进而引起STAT因子的磷酸化, 从而影响mRNA的转录, 影响一系列该通路上的细胞因子的产生, 发挥IL-10的调节作用^[28,37]。IL-10的保护作用主要体现在抑制炎症反应和细胞免疫反应, 加强与适应性免疫反应在机体的耐受性, 抑制由单核细胞和巨噬细胞产生的促炎因子, 以及提高B细胞的存活率, 促进B细胞的增殖、MHC II类抗原表达以及免疫球蛋白的分泌, 抑制NK细胞因子的产生^[37], 并与Th2所产生的IL-4、IL-5有协同的抗炎作用^[37]。IL-10具有双向免疫调节作用, IL-10可以通过抗原提呈细胞发挥免疫抑制, 通过T细胞发挥负调节作用, 在肿瘤环境中对免疫应答具有负向调节作用; IL-10的双向调节作用自从被发现起就一直被关注, 它不仅影响免疫系统, 而且可以通过调节生长因子、细胞因子影响许多病理生理过程, 包括血管生成、肿瘤形成和感染, 还能通过诱导调节性T细胞在外周耐受中建立作用; 对CD、类风湿性关节炎银屑病、丙型肝炎病毒感染、艾滋病病毒感染等疾病都发挥着重要作用^[28,37]。

近来在发现在人类中, IL-10、IL-10R α 和IL-10R β 的多态性已被发现与极早发病的结肠炎有关, 以及全基因组进一步发现IL-10通过抑制CD45RBhiCD4+T细胞重组小鼠Th1细胞产生干扰素- γ 并降低Th17应答^[38]。对肠道微生物菌群中的短链脂肪酸的研究表明, 短链脂肪酸可以维持胃肠肠道内环境的稳定, 而短链脂肪酸可以促进Th17细胞分泌IL-10, 还可通过G蛋白偶联受体43^[39]诱导Th1细胞分泌抗原性IL-10, 可见是IL-10在其中发挥了关键的保护作用^[39]。缺乏IL-10或IL-10R α 的Treg细胞容易发生自发性结肠炎, 表明IL-10使Treg细胞能够抑

制结肠炎中致病性Th17细胞的反应, Treg细胞中c-MAF的失活会导致IL-10产生功能出现障碍, 而IL-10又是由Th17产生, 这样就能使Th17自身获得调节肠道炎症的特性来起到保护作用^[10,39], 前文所说Treg细胞和Th17细胞的平衡或许就涉及IL-10的平衡。经研究发现肠巨噬细胞对IL-10信号敏感, 巨噬细胞对于控制炎症粘膜炎症是必不可少的, 所以在结肠炎条件下, 再一次阐明IL-10起到保护作用^[10,39]。大多数时候IL-10其实是维持肠内稳态所必须的, 尽管如此, 其下游信号通路及其分子基础仍未得到充分研究^[39], 且在肠癌的这些作用可能涉及更复杂的机制。

通过对IL-10保护机制的研究发现, 由于一些研究显示抗单一的效应细胞因子对IBD的治疗结果不太理想且机制较为冗余复杂, 未来针对T细胞亚群本身或者同时靶向多种细胞因子可能为炎症性肠病的治疗带来希望, 并有机会找到高特异性和高效率确定的靶点^[3,39]。

2.4.2 Th17细胞分泌IL-22在IBD中发挥保护作用: IL-22是IL-10家族成员, 一般认为起到保护作用, 通过诱导抗微生物分子增殖和抗凋亡途径来增强肠道屏障的完整性和上皮的固有免疫功能^[28,39]。而IL-22的受体(IL-22R)的表达仅限于肠道和呼吸道等非造血细胞^[40]。在先天免疫系统中, Th17细胞被认为是产生IL-22的重要来源, 也产生于 $\gamma\delta$ T(属于一类固有免疫细胞)和 $\alpha\beta$ T细胞, 中性粒细胞和DC细胞中, IL-22可以激活上皮细胞产生抗菌肽, 诱导上皮细胞增殖, 并通过STAT3激活促进肿瘤发展^[32,40]。IL-22在肿瘤发生过程中具有双重效应: 短期产生的IL-22能保护机体免受遗传毒性应激, 而不受控制的IL-22活性则促进肿瘤生长。而IL-22在炎症过程中调节肠道平衡也起着重要作用, IL-22不仅是通过STAT3信号通路促进上皮细胞活化, 还可诱导多种抗菌肽(Claudin-2和Fut-2), 增强肠道固有防御功能^[32,40]。IL-22的功能被比喻为“披着狼皮的绵羊”或“双头细胞因子”, 因为它既能加剧炎症反应, 又能改善炎症反应^[40]。因此, 对IL-22的严格调控至关重要^[41]。

IL-22在许多慢性炎症性疾病中都有表达, 包括类风湿性关节炎和牛皮癣, 其上调通常与疾病活动性有关^[40]。IL-22既由免疫系统的适应性细胞(如CD4T细胞亚群)表达, 也由天然淋巴细胞(包括NK细胞和LTI样细胞)表达^[40]。

对小鼠结肠细胞因子的分析显示, 给药后伴随着Th1细胞因子的抑制和IL-22的上调。用中和抗体阻断IL-22可逆转FICZ(芳香烃受体激动剂)对TNBS-结肠炎小鼠的治疗效果, 从而表明诱导IL-22的产生是AhR(芳香烃受体)信号控制肠道致病反应的主要机制之一^[18,40]。通过AhR激活IL-22途径已在临床试验中显示出对溃疡

性结肠炎具有很强的治疗作用^[40,41].

IL-22已被证明以一种STAT3依赖的方式改善组织学评分, 在人类结直肠癌组织中, CCR6+CD4+T细胞被证明负责分泌全部数量的IL-22(145). IL-22激活癌细胞中的STAT3磷酸化级联, 诱导干细胞标记物(SOX2、NANOG和Pou5f1)的表达, 从而增加癌症的干性和致瘤潜能^[10,41]. 此外, 上皮细胞中STAT3的激活依赖于IL-22而不是IL-6, 表明靶向肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IECs)中的STAT3信号通路是治疗IBD患者的一种有前途的方法. 然而其具体机制的尚不明确, 在癌症的不同发展阶段, IL-22可能会导致不同的后果, 作为潜在的治疗靶点, IL-22的基础研究还有待进一步发掘^[41]. 临床上治疗溃疡结肠炎时常用的中药青黛及抗TNF- α 这两种疗法中似乎都能看到IL-22的影子, 但具体利弊还需要更深远的研究^[42].

3 结论

IBD中关于Th1和Th2细胞分化途径的研究或多或少已被抛弃, 焦点早已经转向决定CD和UC两种临床表型的Th1和Th17谱之间的平衡, 或者Th17与Treg细胞之间的平衡, 微生物菌群与Th17细胞之间的可塑性^[23]. Th17细胞转分化为耐受性的Treg细胞、以及可分泌IFN- γ 的Th1细胞和分泌IL-22的Th22样细胞, 可以微调免疫应答, 使Th17细胞成为维持免疫平衡的中心细胞, 但不幸的是, IBD患者因为诸如遗传、转录因子、表观基因组、肠道菌群、微环境和外部环境等因素失去了这种平衡^[21], 研究这种平衡的内在关系(可以总结为Th17细胞的可塑性)将会是非常有意义的^[21].

综合全文分析, 我们看到Th17细胞在暴露于大量细胞因子环境时, 比其他T细胞类别具有更大的可塑性^[21], 并且由IL-6、TGF- β 、IL-12、IL-23、IL-21等参与的不同调控机制, Th17细胞毋庸置疑的在调节IBD的炎症过程中起着关键作用^[23], 因此对于Th17细胞的研究需要进一步建立框架, 探索与Th17细胞相关的多种平衡.

4 参考文献

- McCombie AM, Mulder RT, Geary RB. How IBD patients cope with IBD: a systematic review. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 89-106 [PMID: 22718016 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.021]
- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol* 2019; 20: 970-979 [PMID: 31235952 DOI: 10.1038/s41590-019-0415-0]
- Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol* 2018; 233: 2091-2103 [PMID: 28294322 DOI: 10.1002/jcp.25911]
- Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A.

- Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10 [PMID: 23774107 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004]
- Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 329-342 [PMID: 24751956 DOI: 10.1038/nri3661]
- Liu Y, Dong Y, Zhu X, Fan H, Xu M, Chen Q, Nan Z, Wu H, Deng S, Liu X, Zuo D, Yang J. MiR-155 inhibition ameliorates 2, 4, 6-Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced experimental colitis in rat via influencing the differentiation of Th17 cells by Jarid2. *Int Immunopharmacol* 2018; 64: 401-410 [PMID: 30253332 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.09.007]
- Chen ML, Sundrud MS. Cytokine Networks and T-Cell Subsets in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1157-1167 [PMID: 26863267 DOI: 10.1097/mib.0000000000000714]
- Yan JB, Luo MM, Chen ZY, He BH. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* 2020; 2020: 8813558 [PMID: 33381606 DOI: 10.1155/2020/8813558]
- Zhao J, Lu Q, Liu Y, Shi Z, Hu L, Zeng Z, Tu Y, Xiao Z, Xu Q. Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies. *J Immunol Res* 2021; 2021: 8816041 [PMID: 33553436 DOI: 10.1155/2021/8816041]
- Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2019; 45: 1-8 [PMID: 30563755 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.002]
- MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572 [PMID: 27885650 DOI: 10.1002/14651858.CD007572.pub3]
- Castro-Dopico T, Colombel JF, Mehandru S. Targeting B cells for inflammatory bowel disease treatment: back to the future. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 55: 90-98 [PMID: 33166872 DOI: 10.1016/j.coph.2020.10.002]
- Cai J, Zhang Z. An Analysis of IL-10/IL-10R Genetic Factors Related to Risk of Colon Cancer and Inflammatory Bowel Disease in a Han Chinese Population. *Clin Lab* 2016; 62: 1147-1154 [PMID: 27468578 DOI: 10.7754/clin.lab.2015.151120]
- Perez LG, Kempinski J, McGee HM, Pelzcar P, Agalioi T, Giannou A, Konczalla L, Brockmann L, Wahib R, Xu H, Vesely MCA, Soukou S, Steglich B, Bedke T, Manthey C, Seiz O, Diercks BP, Gnafakis S, Guse AH, Perez D, Izbicki JR, Gagliani N, Flavell RA, Huber S. TGF- β signaling in Th17 cells promotes IL-22 production and colitis-associated colon cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 2608 [PMID: 32451418 DOI: 10.1038/s41467-020-16363-w]
- Yang J, Sundrud MS, Skepner J, Yamagata T. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35: 493-500 [PMID: 25131183 DOI: 10.1016/j.tips.2014.07.006]
- Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol* 2019; 41: 283-297 [PMID: 30891627 DOI: 10.1007/s00281-019-00733-8]
- Xie A, Robles RJ, Mukherjee S, Zhang H, Feldbrügge L, Csizmadia E, Wu Y, Enjyoji K, Moss AC, Otterbein LE, Quintana FJ, Robson SC, Longhi MS. HIF-1 α -induced xenobiotic transporters promote Th17 responses in Crohn's disease. *J Autoimmun* 2018; 94: 122-133 [PMID: 30098863 DOI: 10.1016/j.jaut.2018.07.022]
- Nakase H. Treatment of inflammatory bowel disease from the immunological perspective. *Immunol Med* 2020; 43: 79-86 [PMID: 32324112 DOI: 10.1080/25785826.2020.1751934]
- Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, Liew FY. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 3021-3029 [PMID: 17874423 DOI: 10.1002/eji.200737810]
- Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, Hibi T, Ghosh S, Jijon H. Th17

- plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease. *J Autoimmun* 2018; 87: 38-49 [PMID: 29290521 DOI: 10.1016/j.jaut.2017.12.004]
- 22 Zhang M, Fan H, Tan S, Tang Q, Liu X, Zuo D, Liao Y, Nan Z, Tan C. The Chinese medicinal herb decoction QRZSLXF enhances anti-inflammatory effect in TNBS-induced colitis via balancing Th17/Tregs differentiation. *J Ethnopharmacol* 2020; 251: 112549 [PMID: 31918016 DOI: 10.1016/j.jep.2020.112549]
 - 23 Olsen T, Rismo R, Cui G, Goll R, Christiansen I, Florholmen J. TH1 and TH17 interactions in untreated inflamed mucosa of inflammatory bowel disease, and their potential to mediate the inflammation. *Cytokine* 2011; 56: 633-640 [PMID: 21945121 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.08.036]
 - 24 Jiang W, Su J, Zhang X, Cheng X, Zhou J, Shi R, Zhang H. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2014; 63: 943-950 [PMID: 25129403 DOI: 10.1007/s00011-014-0768-7]
 - 25 Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 2013; 64: 477-485 [PMID: 24011563 DOI: 10.1016/j.cyto.2013.07.022]
 - 26 Monteleone I, Sarra M, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines in inflammatory bowel diseases: friends or foes? *Curr Mol Med* 2012; 12: 592-597 [PMID: 22515978 DOI: 10.2174/156652412800620066]
 - 27 Latella G, Viscido A. Controversial Contribution of Th17/IL-17 Toward the Immune Response in Intestinal Fibrosis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1299-1306 [PMID: 32124197 DOI: 10.1007/s10620-020-06161-1]
 - 28 Omidian Z, Ahmed R, Giwa A, Donner T, Hamad ARA. IL-17 and limits of success. *Cell Immunol* 2019; 339: 33-40 [PMID: 30765202 DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.09.001]
 - 29 Petitpain N, D'Amico F, Yelehe-Okouma M, Jouzeau JY, Netter P, Peyrin-Biroulet L, Gillet P. IL-17 Inhibitors and Inflammatory Bowel Diseases: A Postmarketing Study in Vigibase. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110: 159-168 [PMID: 33411953 DOI: 10.1002/cpt.2155]
 - 30 Burisch J, Eigner W, Schreiber S, Aletaha D, Weninger W, Trauner M, Reinisch W, Narula N. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0233781 [PMID: 32459816 DOI: 10.1371/journal.pone.0233781]
 - 31 Yamada A, Wang J, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 373-385 [PMID: 31309607 DOI: 10.1111/apt.15397]
 - 32 Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat* 2018; 29: 13-18 [PMID: 28521565 DOI: 10.1080/09546634.2017.1329511]
 - 33 Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5823-5830 [PMID: 26019446 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5823]
 - 34 Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 185-196 [PMID: 30478416 DOI: 10.1038/s41575-018-0084-8]
 - 35 Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD012804 [PMID: 31828765 DOI: 10.1002/14651858.CD012804.pub2]
 - 36 Neumann C, Scheffold A, Rutz S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10. *Semin Immunol* 2019; 44: 101344 [PMID: 31727465 DOI: 10.1016/j.smim.2019.101344]
 - 37 Wei HX, Wang B, Li B. IL-10 and IL-22 in Mucosal Immunity: Driving Protection and Pathology. *Front Immunol* 2020; 11: 1315 [PMID: 32670290 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01315]
 - 38 Zhu L, Shi T, Zhong C, Wang Y, Chang M, Liu X. IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Res* 2017; 10: 65-69 [PMID: 28496525 DOI: 10.14740/gr740w]
 - 39 Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C, Chen F, Xiao Y, Zhao Y, Ma C, Yao S, Carpio VH, Dann SM, Zhao Q, Liu Z, Cong Y. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun* 2018; 9: 3555 [PMID: 30177845 DOI: 10.1038/s41467-018-05901-2]
 - 40 Mizoguchi A, Yano A, Himuro H, Ezaki Y, Sadanaga T, Mizoguchi E. Clinical importance of IL-22 cascade in IBD. *J Gastroenterol* 2018; 53: 465-474 [PMID: 29075900 DOI: 10.1007/s00535-017-1401-7]
 - 41 Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Shimomura Y, Andoh A, Bhan AK, Blumberg RS, Xavier RJ, Mizoguchi A. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2008; 118: 534-544 [PMID: 18172556 DOI: 10.1172/jci33194]
 - 42 Mizoguchi A. Healing of intestinal inflammation by IL-22. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1777-1784 [PMID: 22359410 DOI: 10.1002/ibd.22929]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



铁死亡相关的mRNAs特征预测胃癌预后的分析

谭琦焕, 谢王亮, 骆俞婷, 蒋宁芳, 马阿火

谭琦焕, 谢王亮, 骆俞婷, 绍兴文理学院医学院 浙江省绍兴市 312000

蒋宁芳, 绍兴市人民医院胃肠外科 浙江省绍兴市 312000

马阿火, 绍兴文理学院附属第一医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

谭琦焕, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 绍兴市科技计划(医卫类)项目, No. 2018C30097.

作者贡献分布: 此课题由谭琦焕、谢王亮、骆俞婷、蒋宁芳及马阿火设计; 研究过程由谭琦焕、谢王亮、骆俞婷、蒋宁芳及马阿火操作完成; 数据分析由谭琦焕与马阿火完成; 本论文写作由谭琦焕完成.

通讯作者: 马阿火, 教授, 主任医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴北路568号, 绍兴文理学院附属第一医院消化内科. maahuo@sohu.com

收稿日期: 2021-10-11

修回日期: 2021-11-02

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2021-12-28

Ferroptosis-related mRNAs signature predicts prognosis of gastric cancer

Qi-Huan Tan, Wang-Liang Xie, Yu-Ting Luo, Ning-Fang Jiang, A-Huo Ma

Qi-Huan Tan, Wang-Liang Xie, Yu-Ting Luo, Shaoxing University School of Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Ning-Fang Jiang, Department of Gastrointestinal Surgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

A-Huo Ma, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Supported by: Shaoxing Municipal Science and Technology Planning (Medical and Health Care) Project, No. 2018C30097.

Corresponding author: A-Huo Ma, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, No. 568 Zhongxing North Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. maahuo@sohu.com

Received: 2021-10-11

Revised: 2021-11-02

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer is a common gastrointestinal tumor with a poor prognosis. Ferroptosis is a novel form of regulated cell death that plays a critical role in tumorigenesis. Therefore, it is significant to construct a prognosis model of ferroptosis-related genes to predict the prognosis of gastric cancer and related therapeutic targets.

AIM

To explore the potential prognostic value of ferroptosis-related mRNAs in gastric cancer.

METHODS

Since ferroptosis is a type of cell death driven by lipid iron-dependent peroxidation, a predictive model was constructed based on differentially expressed ferroptosis-related mRNAs in gastric cancer.

RESULTS

We identified four differentially expressed mRNAs (*DUSP1*, *MYB*, *CAV1*, and *NOX4*) associated with gastric cancer prognosis. Kaplan-Meier analysis showed that the high-risk group was associated with a poor prognosis, and risk score was an independent prognostic indicator of survival. The developed prognostic model showed superiority over conventional clinical and pathological features in predicting the prognosis of gastric cancer. In addition, the low-risk and high-risk groups showed significant differences in immune cell infiltration and immune checkpoints.

CONCLUSION

A novel ferroptosis-related mRNA signature has been

developed, which could precisely predict the prognosis of gastric cancer and serve as therapeutic targets for gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; Ferroptosis; Prognosis; mRNA

Citation: Tan QH, Xie WL, Luo YT, Jiang NF, Ma AH. Ferroptosis-related mRNAs signature predicts prognosis of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1410-1420

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1410.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1410>

摘要

背景

胃癌是常见的消化道肿瘤, 其预后较差. 铁死亡是一种新型的调节细胞死亡形式, 在肿瘤发生中起关键作用. 因此构建铁死亡相关基因预后模型并预测胃癌的预后及相关治疗靶点是有意义的.

目的

探讨铁死亡相关基因在胃癌中的潜在预后价值.

方法

铁死亡是一种脂质的铁依赖性过氧化作用驱动细胞死亡类型, 基于胃癌铁死亡相关差异表达基因构建预后模型.

结果

确定4种与胃癌预后相关的不同表达的mRNAs (DUSP1、MYB、CAV1、NOX4). Kaplan-Meier分析显示高危组与胃癌预后不良相关, 且风险评分是生存的独立预后指标. 制作预后模型显示在预测胃癌预后方面优于传统的临床病理学特征. 此外, 低危组和高危组在免疫细胞浸润与免疫检查点等方面之间存在显著差异.

结论

铁死亡相关mRNAs特征可以预测胃癌的预后并提供治疗靶点.

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

关键词: 胃癌; 铁死亡; 预后; mRNA

核心提要: 铁死亡是一种新型的调节细胞死亡形式, 我们通过生物信息学的方法构建铁死亡相关mRNAs预后模型来预测胃癌的预后, 发现其预测胃癌预后方面优于传统的临床病理学特征并寻找了潜在治疗靶点.

文献来源: 谭琦焯, 谢王亮, 骆俞婷, 蒋宁芳, 马阿火. 铁死亡相关的mRNAs特征预测胃癌预后的分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1410-1420

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1410.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1410>

0 引言

胃癌是最常见的胃肠道恶性肿瘤, 占癌症发病率的第五位, 但是其死亡率却居第三位. 由于不良的生活习惯、幽门螺杆菌感染等, 2020年全球新增病例1089103例, 死亡768793例^[1]. 虽然分子诊断技术, 手术和辅助治疗技术等方面在不断进步, 但胃癌患者的总生存率仍然很差, 尤其是胃癌晚期患者, 5年生存率低于20%^[2,3]. 因此, 更好地了解胃癌发生的分子机制, 识别新的生物标志物, 对提高胃癌的早期诊断和治疗水平至关重要. 铁死亡是一种以脂质过氧化与活性氧的积累为特征的铁依赖程序性细胞死亡^[4]. 近年来, 铁死亡逐渐成为一种极具前景的诱导癌细胞死亡的治疗方法^[5]. 有研究发现铁死亡与肿瘤的预后相关, 如在肝细胞癌中已经建立一个铁死亡相关预后基因模型^[6]. 在胃癌中, 发现半胱氨酸双加氧酶1(cysteine dioxygenase 1, COD1)^[7]和花生四烯酸15-脂氧合酶(arachidonic acid 15-lipoxygenase, ALOX15)^[8]可促进人胃癌细胞铁死亡, 而硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-coa desaturase1, SCD1)^[9]、脂肪细胞分化相关蛋白2(adipocyte differentiation associated protein 2, PLIN2)^[10]和生长分化因子15(growth and differentiation factor 15, GDF15)^[11]则相反. 但这些铁死亡相关基因是否与胃癌患者预后相关, 仍值得我们探索. 因此, 在本研究中, 我们基于TCGA数据库构建了铁死亡相关基因差异表达的预后模型, 同时进行肿瘤免疫微环境分析, 以探讨潜在的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 获取基因表达数据及临床信息: 从TCGA数据库下载胃癌相关的转录组数据及相关临床数据. 我们获得32例癌旁组织及375例癌组织的mRNA数据. 同时, 我们获取了375例胃癌患者的临床信息, 包括生存时间、生存状态、性别、年龄、肿瘤分级、病理分期. 从FerrDb数据库获取铁死亡相关基因列表, 最终得到245个铁死亡相关mRNA的表达数据^[12]. 从GEO数据库下载GSE62254与GSE34942数据集, 分别有300例胃癌组织的mRNA数据和56例胃癌组织的mRNA数据及相关临床生存数据.

1.2 方法

1.2.1 数据的预处理: 首先对胃癌患者的数据进行筛选: (1)排除胃癌患者中缺乏生存时间或生存时间为0的数

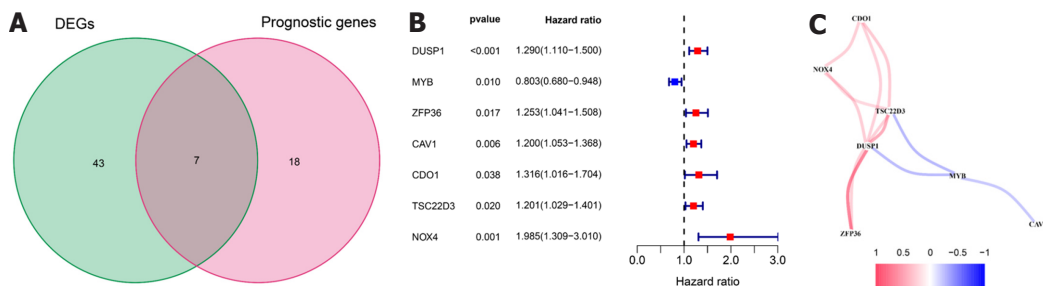


图 1 TCGA队列中铁死亡相关基因的筛选. A: 识别与生存相关的胃癌和癌旁组织之间差异表达基因的维恩图; B: 森林图显示了具有预后价值的铁死亡相关DEGs单变量cox回归分析的结果; C: 具有预后价值的铁死亡相关DEGs的相关网络, 相关系数用不同的颜色表示. DEGs: 差异表达基因.

据; (2)排除胃癌患者中缺乏完整临床信息的病例; (3)排除病理诊断为非胃腺癌的病例; (4)排除同时有其他恶性肿瘤的病例. 经过筛选我们在TCGA数据库中得到347例具有转录组数据及生存预后资料的胃癌样本, 进行风险评估模型的构建. 进一步选择TCGA数据库中306例具有完整临床相关资料的胃癌样本, 用于相关预后临床风险因素的分析.

1.2.2 预后模型的建立: 首先使用“limma”包进行差异分析, 得到胃癌中铁死亡相关差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs), 筛选条件为: 错误发现率(false discovery rate, FDR)<0.05和|log₂差异倍数(fold change, FC)|≥1. 对347例有生存资料的胃癌患者进行单因素cox回归分析, 评估铁死亡相关mRNA的预后价值(筛选条件为P<0.05). 我们把DEGs与具有预后价值的铁死亡相关mRNA取交集, 得到具有预后价值的铁死亡相关DEGs. 随后使用Lasso回归对有预后价值的铁死亡相关DEGs进行进一步筛选并构建预后模型. 根据每个mRNA的表达水平及其相应的回归系数计算风险评分. 风险评分 = (mRNA1系数 × mRNA1的表达量)+(mRNA2系数 × mRNA2的表达量)+...+(mRNAn系数 × mRNAn的表达量). 根据风险评分的中位值, 将胃癌患者分为高危组与低危组. 应用Kaplan-Meier生存曲线来比较其之间的生存率(overall survival, OS). 使用“survivalROC”包进行时间依赖的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析来评估模型的可信度. 最后我们使用单因素和多因素cox回归分析将风险评分与临床信息结合起来评估与患者预后的关系, 识别独立预后因素.

1.2.3 免疫分析与基因表达: 使用“gsva”包中的单样本基因集富集分析(single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)计算16种免疫细胞的浸润评分和13种免疫相关通路的活性^[13]. 此外, 还从先前的文献中检索了潜在的免疫检查点.

1.2.4 外部数据集的验证: 使用“sva”包合并

GSE62254与GSE34942数据集并进行去批次化, 得到一个具有356例具有转录组数据及生存预后资料的胃癌样本. 以同样的回归系数(coef值)进行风险评估模型的构建来进行验证.

统计学处理 使用R语言(4.0.2版)、Bioconductor软件包、相关R语言软件包进行数据分析, 模型构建等. 正态和非正态分布变量分别采用不成对t检验和Wilcoxon检验进行分析. P<0.05有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌中铁死亡相关基因的表达 首先我们把从TCGA数据库下载的转录组数据与FerrDb数据库下载的铁死亡相关基因取交集, 得到245个铁死亡相关mRNA的表达数据. 然后, 进行胃癌与癌旁组织的差异分析, 得到50个铁死亡相关DEGs(表1). 接下来把347例TCGA数据集中245个铁死亡相关的mRNA进行单因素cox回归分析, 得到25个与预后相关的铁死亡相关mRNA(表2). 把得到的50个铁死亡相关DEGs与25个有预后价值的铁死亡相关mRNA取交集, 得到7个具有预后价值的铁死亡相关DEGs(图1).

2.2 构建胃癌铁死亡相关mRNA预后模型 我们把7个具有预后价值的铁死亡相关DEGs进行Lasso回归分析, 通过交叉验证法进行迭代分析, 构建出一个含有4个mRNA(DUSP1、MYB、CAV1、NOX4)的预后模型(图2). 风险评分的公式: 风险评分 = (0.108 × DUSP1的表达量)+(-0.089 × MYB的表达量)+(0.036 × CAV1的表达量)+(0.368 × NOX4的表达量). 使用上述方法我们计算了队列中每位患者的风险评分. 根据风险评分(risk score, RS)的中位值(RS = 0.8331), 把患者分为高危组(RS ≥ 0.8331)与低危组(RS < 0.8331). 我们发现随着风险评分增加, 高危组的患者死亡人数明显多于低危组(图3A和B). 随后进行的主成分分析法(principal component analysis, PCA)和t-分布领域嵌入算法(t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE)表明, 不同风险组的

表 1 胃癌和癌旁组织差异表达的铁死亡相关基因

Gene	Log ₂ FC	FDR	Gene	Log ₂ FC	FDR
<i>HELLS</i>	2.35	6.36 × 10 ⁻¹⁶	<i>CDO1</i>	-1.15	2.05 × 10 ⁻⁶
<i>FANCD2</i>	1.96	1.54 × 10 ⁻¹⁴	<i>ZFP36</i>	-1.45	2.46 × 10 ⁻⁶
<i>AURKA</i>	2.19	1.80 × 10 ⁻¹³	<i>KRAS</i>	1.30	3.93 × 10 ⁻⁶
<i>GDF15</i>	2.96	2.20 × 10 ⁻¹³	<i>TXNIP</i>	-1.14	3.98 × 10 ⁻⁶
<i>STMN1</i>	1.44	2.03 × 10 ⁻¹²	<i>CDKN1A</i>	-1.06	6.31 × 10 ⁻⁶
<i>ZFP69B</i>	1.39	5.22 × 10 ⁻¹²	<i>ANGPTL7</i>	-2.45	6.71 × 10 ⁻⁶
<i>BID</i>	1.27	5.47 × 10 ⁻¹²	<i>CDKN2A</i>	3.09	9.13 × 10 ⁻⁶
<i>AKR1C2</i>	-1.90	6.90 × 10 ⁻¹²	<i>SLC2A6</i>	1.01	1.18 × 10 ⁻⁵
<i>RRM2</i>	1.70	1.52 × 10 ⁻¹¹	<i>PRKAA2</i>	-1.55	1.39 × 10 ⁻⁵
<i>AKR1C1</i>	-1.94	1.75 × 10 ⁻¹¹	<i>MIOX</i>	2.97	2.61 × 10 ⁻⁵
<i>HBA1</i>	-2.11	4.56 × 10 ⁻¹¹	<i>VLDLR</i>	-1.01	7.33 × 10 ⁻⁵
<i>NOX1</i>	4.73	4.69 × 10 ⁻¹¹	<i>SCD</i>	1.28	1.63 × 10 ⁻⁴
<i>SLC1A5</i>	1.54	6.11 × 10 ⁻¹¹	<i>CAV1</i>	-1.18	2.34 × 10 ⁻⁴
<i>NOX4</i>	1.95	6.11 × 10 ⁻¹¹	<i>ATP6V1G2</i>	-1.67	3.15 × 10 ⁻⁴
<i>TFRC</i>	1.51	4.54 × 10 ⁻¹⁰	<i>NCF2</i>	1.01	3.50 × 10 ⁻⁴
<i>MYB</i>	2.16	1.42 × 10 ⁻⁹	<i>JUN</i>	-1.15	4.45 × 10 ⁻⁴
<i>TRIB3</i>	2.48	1.42 × 10 ⁻⁹	<i>MT1G</i>	-1.45	6.17 × 10 ⁻⁴
<i>SLC2A12</i>	-1.14	1.01 × 10 ⁻⁸	<i>LINC00336</i>	1.27	9.19 × 10 ⁻⁴
<i>PLIN4</i>	-2.53	1.24 × 10 ⁻⁸	<i>CYBB</i>	1.01	9.89 × 10 ⁻⁴
<i>DUSP1</i>	-1.52	1.68 × 10 ⁻⁸	<i>SLC7A11</i>	1.13	1.12 × 10 ⁻³
<i>TSC22D3</i>	-1.37	2.54 × 10 ⁻⁸	<i>ALOXE3</i>	1.14	1.73 × 10 ⁻³
<i>VEGFA</i>	1.26	3.69 × 10 ⁻⁸	<i>FADS2</i>	1.13	2.54 × 10 ⁻³
<i>HAMP</i>	1.99	6.71 × 10 ⁻⁸	<i>NGB</i>	-3.01	3.37 × 10 ⁻³
<i>PSAT1</i>	1.57	5.36 × 10 ⁻⁷	<i>DRD5</i>	1.40	1.15 × 10 ⁻²
<i>IFNG</i>	2.12	1.25 × 10 ⁻⁶	<i>AKR1C3</i>	-1.15	1.94 × 10 ⁻²

log₂FC: 基因在胃癌与癌旁中差异表达倍数取 2 的对数; FDR: 错误发现率。

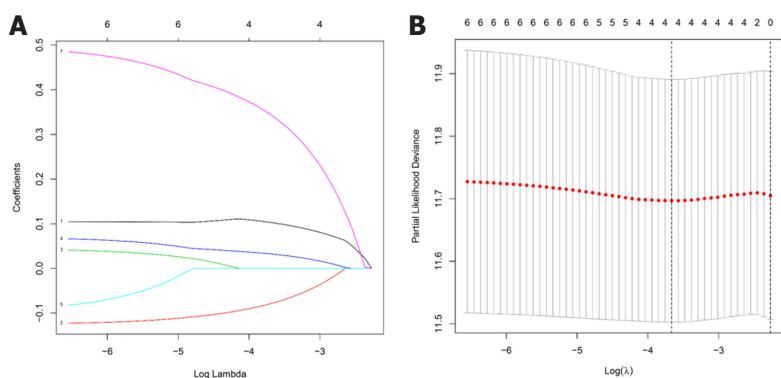


图 2 Lasso回归构建预后相关模型。A: Lasso筛选变量动态过程图; B: 交叉验证参数λ的选择过程图。

患者分布在两个方向上(图3C和D)。

2.3 生存结果分析 我们对预后模型进行Kaplan-Meier生存分析,发现高危组患者的OS明显低于低危组($P < 0.001$) (图4A)。接下来,利用单因素与多因素cox回归分析,确定风险评分是否是OS的独立预后预测因子。我们发现在单因素Cox回归分析中,风险评分与OS显著相关[风险比(hazard ratio, HR) = 3.267, $P < 0.001$](表3)。校正其他混杂

因素后,在多变量cox回归分析中,发现风险评分仍然是OS的独立预测因子(HR = 3.211, $P < 0.001$)(表4)。接下来,为了验证预后模型的灵敏度与特异度,我们绘制了预后模型中临床特征的ROC曲线,胃癌患者的年龄、性别、肿瘤分级、病理分期的ROC曲线下的面积(area under curve, AUC)分别为0.589、0.520、0.563、0.596,而风险评分的AUC为0.644,说明在预测胃癌预后方面,预后模

表 2 与预后相关的铁死亡相关mRNA

Gene	HR	95%CI	P
DUSP1	1.290	1.110–1.500	0.001
NOX4	1.985	1.309–3.010	0.001
GABARAPL2	2.011	1.267–3.190	0.003
SLC2A3	1.285	1.085–1.521	0.004
NF2	0.579	0.398–0.842	0.004
CAV1	1.200	1.053–1.368	0.006
MYB	0.803	0.680–0.948	0.010
NOX5	6.371	1.565–25.931	0.010
ARRDC3	1.393	1.083–1.791	0.010
NNMT	1.209	1.042–1.404	0.013
ATG4D	0.671	0.485–0.927	0.016
MAPK14	1.603	1.090–2.356	0.016
ZFP36	1.253	1.090–1.508	0.017
RGS4	1.254	1.039–1.514	0.018
TSC22D3	1.201	1.029–1.401	0.020
KEAP1	0.644	0.438–0.945	0.025
NOX3	1.946	1.069–3.541	0.029
GLS2	0.416	0.184–0.937	0.034
ZEB1	1.198	1.012–1.417	0.035
PLIN2	1.219	1.014–1.467	0.035
SLC1A4	0.752	0.576–0.982	0.036
CDO1	1.316	1.016–1.704	0.038
TGFBR1	1.322	1.013–1.727	0.040
ATF3	1.181	1.006–1.386	0.042
GABARAPL1	1.270	1.005–1.605	0.045

HR: 风险比; CI: 置信区间.

表 3 单因素cox回归结果

因素	HR	95%CI	P
年龄	1.027	1.008–1.046	0.005
性别	1.317	0.882–1.967	0.178
肿瘤分级	1.378	0.961–1.975	0.081
病理分期	1.490	1.194–1.860	<0.001
风险评分	3.267	1.781–5.995	<0.001

HR: 风险比; CI: 置信区间.

型的风险评分明显优于传统临床病理学特征(图4B). 最后, 我们分析了预后模型是否可用于判断不同临床特征下的生存情况, 对年龄(≤ 65 和 >65)、性别(男性和女性)、肿瘤分级(G1-2和G3)、病理分期(Stage I - II 和 Stage III-IV)进行分层分析. 我们发现, 除了在女性组中, 高危组与低危组之间的生存率无明显差别($P = 0.329$), 其余各亚组中, 低危组的OS明显优于高危组($P < 0.05$), 图5.

2.4 免疫与基因表达 为了进一步探索风险评分与免疫状态之间的相关性, 我们使用ssGSEA量化不同免疫细胞亚群、相关功能及途径的富集评分. 我们发现在抗原呈递过程中像成熟树突状细胞、B细胞、CD8⁺T细胞、树突状细胞、未成熟树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、NK细胞、浆细胞样树突状细胞、辅助性T细胞、滤泡辅助性T细胞、Th1细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、调节性T细胞、APC共抑制、APC共刺激、

表 4 多因素cox回归结果

因素	HR	95%CI	P
年龄	1.036	1.016-1.056	<0.001
性别	1.222	0.813-1.835	0.334
肿瘤分级	1.303	0.905-1.877	0.155
病理分期	1.585	1.248-2.012	<0.001
风险评分	3.211	1.711-6.027	<0.001

HR: 风险比; CI: 置信区间.

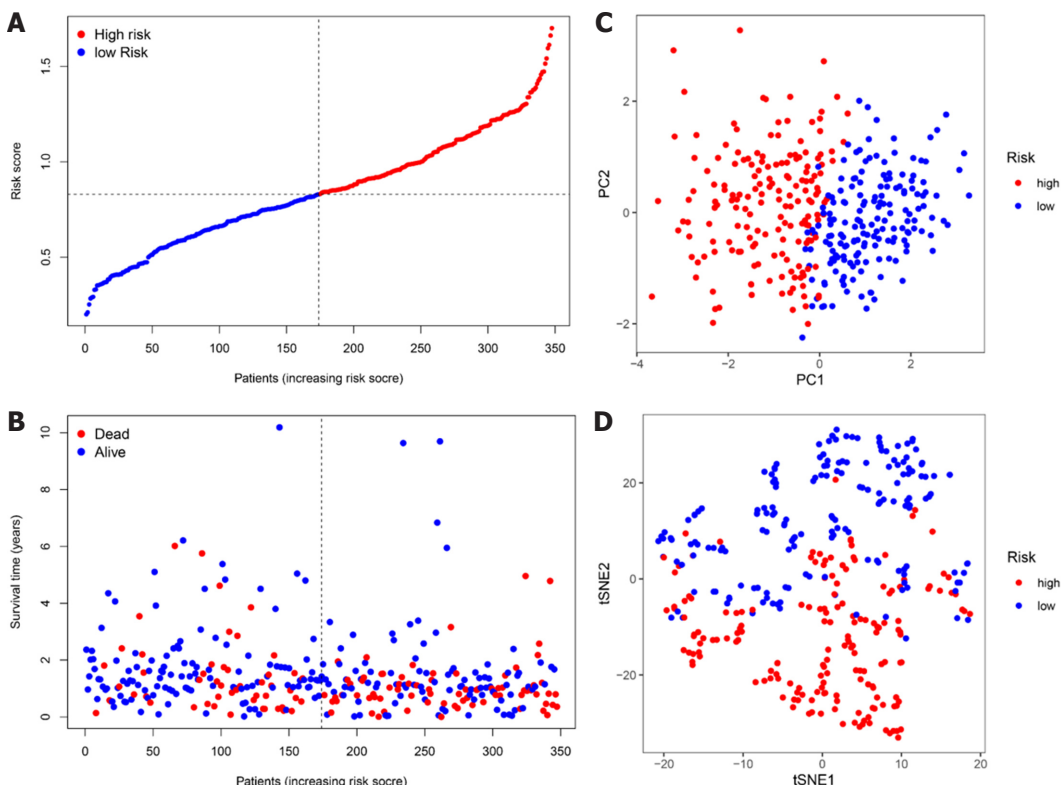


图 3 4个胃癌铁死亡相关mRNA预后模型. A: 风险评分分布曲线图; B: 胃癌患者生存状态的分布散点图; C: 胃癌患者的PCA图; D: 胃癌患者的t-SNE分析图. PCA: 主成分分析法; t-SNE: t-分布领域嵌入算法.

细胞因子-细胞因子受体、检查点、人类白细胞抗原等的评分, 在预后模型的高危组与低危组之间存在显著差异($P < 0.05$)(图6A和B). 随着检查点抑制剂相关的免疫疗法越来越受到大家的关注, 我们进一步探索了两组之间免疫检查点表达的情况. 我们发现两组之间在肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族(如CD40LG、CD70、TNFSF4、CD27、CD40等)、B7-CD28家族(如CD274、PDCD1LG2、PDCD1、CD276、CTLA4、ICOS等)和其他免疫检查点(如LAG3、IDO2、HAVCR2等)存在差异, 尤其是在高危组表达上调(图7).

2.5 外部数据集的验证 我们使用相同的coef值在外部GEO数据集进行验证, 同样根据风险评分将患者分为高危组与低危组. 我们发现高危组患者的OS明显比低危组

患者差($P = 0.003$), 这与我们在TCGA数据集中得出的结果相同(图8A). 我们进一步构建了预测患者1、2、3年生存的时间依赖性ROC曲线的AUC分别为0.620、0.590和0.578(图8B).

3 讨论

在本次研究中, 我们基于TCGA数据库构建了与铁死亡相关基因的预后模型. 然后我们进一步探讨肿瘤微环境中免疫细胞浸润和免疫检查点抑制剂在胃癌的作用.

首先, 我们综合分析了铁死亡相关基因在胃癌中的表达并构建了可以预测患者生存状态的4-mRNA预后模型. 通过预后模型, 我们可以明显的发现高危组患者的生存率比低危组差. 同时, 基于单因素与多因素cox

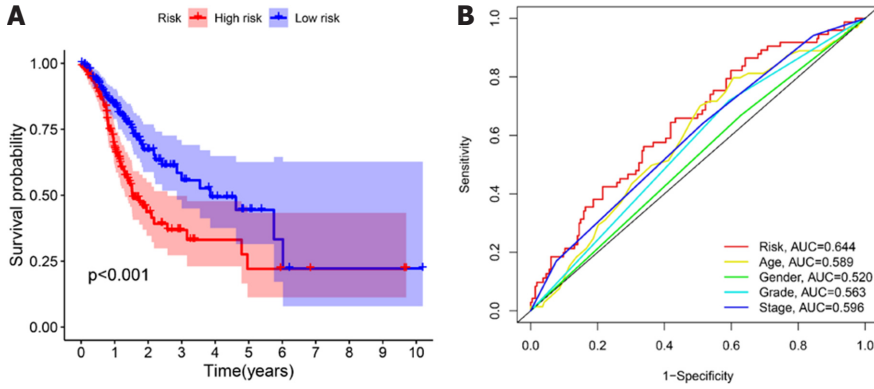


图 4 4个胃癌铁死亡相关mRNA预后模型特征. A: 不同风险评分胃癌患者的生存曲线; B: 不同临床指标以及预后风险值的时间依赖性ROC曲线以及AUC值. ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下的面积.

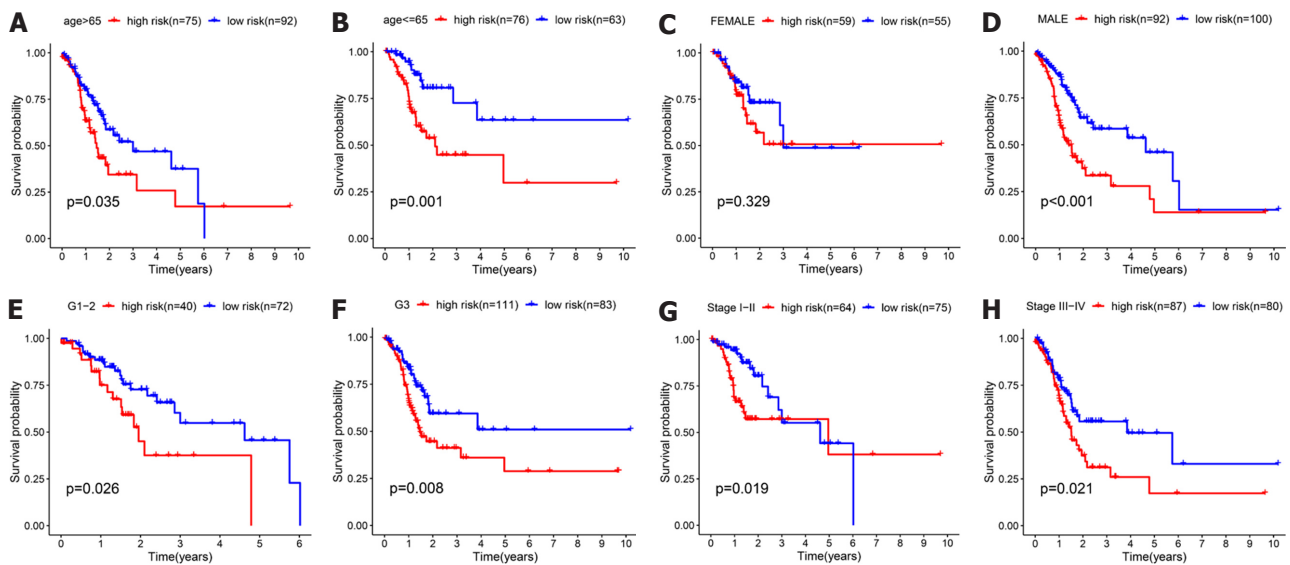


图 5 不同临床特征中胃癌患者的生存曲线. A: 年轻患者组的Kaplan-Meier生存曲线; B: 老年患者组的Kaplan-Meier生存曲线; C: 女性组的Kaplan-Meier生存曲线; D: 男性组的Kaplan-Meier生存曲线; E: 低级别患者组的Kaplan-Meier生存曲线; F: 高级别患者组的Kaplan-Meier生存曲线; G: 早期患者组的Kaplan-Meier生存曲线; H: 晚期患者组的Kaplan-Meier生存曲线.

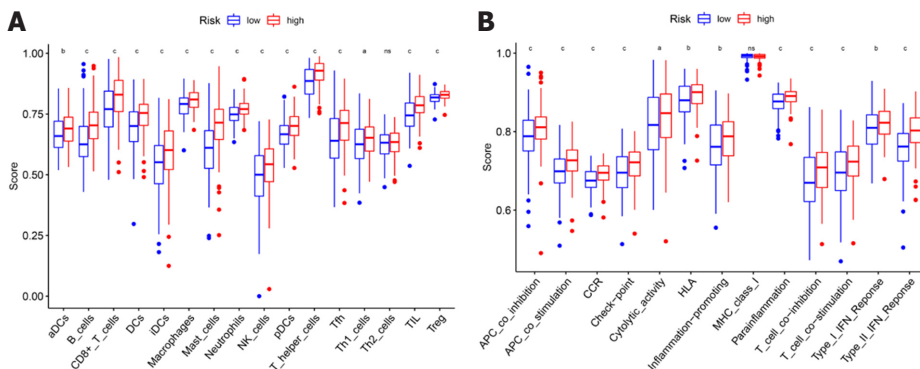


图 6 免疫细胞亚群、相关功能的关系. A: ssGSEA相关免疫细胞的表达; B: 免疫相关功能的表达. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$, 与低危组比较. aDCs: 抗原呈递过程中像成熟树突状细胞; B cells: B细胞; CD8+ T cells: CD8+T细胞; DCs: 树突状细胞; iDCs: 未成熟树突状细胞; Macrophages: 巨噬细胞; Mast cells: 肥大细胞; Neutrophils: 中性粒细胞; NK cells: NK细胞; pDCs: 浆细胞样树突状细胞; T helper cells: 辅助性T细胞; Tfh: 滤泡辅助性T细胞; Th1 cells: Th1细胞; Th2 cells: Th2细胞; TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞; Treg: 调节性T细胞; APC co inhibition: 抗原提呈细胞共抑制; APC co stimulation: 抗原提呈细胞共刺激; CCR: 细胞因子-细胞因子受体; Check point: 检查点; Cytolytic activity: 细胞溶解活性; HLA: 人类白细胞抗原; Inflammation promoting: 炎症促进; MHC class I: 主要组织相容性复合体 I; Parainflammation: 副炎症; T cell co inhibition: T细胞共抑制; T cell co stimulation: T细胞共刺激; Type I IFN Reponse: I型干扰素反应; Type II IFN Reponse: II型干扰素反应.

铁死亡^[7]. 且有研究表明c-Myb可以通调节髓性锌指1(一种调节铁转运蛋白表达的转录因子)来调节铁相关细胞活性和肿瘤细胞生长^[20]. 窖蛋白-1(Caveolin-1, CAV1)是一种细胞表面的穴样内陷中的主要蛋白, 在肿瘤发生和转移中起着重要作用, 具有抗凋亡潜力, 增强肿瘤细胞迁移和侵袭能力, 增加化疗耐药性^[21]. 在人胃癌细胞中, CAV1通过激活WNT信号通路和间充质上皮转化因子(mesenchymal to epithelial transition factor, MET)-人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)串扰来增加胃癌细胞对顺铂的耐药性^[22]. 而且CAV1的表达与进行根治性胃切除术后患者的不良预后明显相关, 可能靶向CAV1是治疗胃癌的潜在选择^[23,24]. 还原型辅酶II氧化酶4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)是NOX家族的成员, 是一种致癌因子, 参与免疫调节. NOX4的高表达会产生ROS并激活胶质瘤相关癌基因1(glioma-associated oncogene 1, GLI1)信号, 促进胃癌细胞的增殖与转移^[25]. 而且, 高等人^[26]发现NOX4在胃癌组织中表达升高, 通过Janus激酶/信号转导器和转录信号通路激活剂参与胃癌细胞粘附和侵袭. 与我们的结果一致, 我们发现与正常组织相比, 胃癌组织中的NOX4 mRNA显著上调. Lee等人^[27]提出NOX4可以作为预测胃癌患者手术后复发的预后基因之一. 同时, 有研究表明抑制NOX4会增强CD8⁺T细胞在肿瘤中的浸润, 提高免疫治疗的疗效^[28]. 尽管这些基因与胃癌的发病机制密切相关, 但将它们结合起来作为铁死亡相关基因在胃癌患者预后的相关研究较少, 因此我们此次的发现为肿瘤的诊断与治疗提供一个建议.

同时, 在我们的研究中, 高危组的免疫细胞浸润水平较高, 如巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞. 有研究表明^[29], 肿瘤相关巨噬细胞与胃癌患者不良预后相关, 会促进肿瘤细胞增殖^[30]、侵袭^[31]、转移、免疫逃逸^[32]等. 在肿瘤相关巨噬细胞通过TGFβ2/NF-κB/Kindlin-2 axis轴参与胃癌的进展^[33]. 巨噬细胞来源的miR-21可以通过下调第10号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)抑制细胞凋亡及胃癌细胞顺铂耐药, 增强PI3K/AKT信号通路的激活^[34]. 肥大细胞水平升高会抑制T细胞免疫及促进肿瘤的生长, 并且可以独立预测胃癌患者的生存率^[35]. 肿瘤浸润性中性粒细胞也可以抑制正常T细胞免疫, 与胃癌患者较差的生存相关^[36]. 而且, 高危组人群有着高水平的II型干扰素反应, 会导致抗肿瘤免疫的减弱. 我们推测, 胃癌患者的免疫细胞浸润水平较高导致的肿瘤免疫增强和抗肿瘤免疫的减弱导致预后不良. 铁死亡的诱导与免疫检查点抑制剂相结合显示出协同增强的抗肿瘤活性, 即使在免疫检查

点抑制剂抗性肿瘤中^[37]. 如B和T淋巴细胞衰减蛋白(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)是TNF超家族的成员, 其表达与癌症侵袭性有关^[38]. 甲型肝炎病毒细胞受体2(hepatitis A virus cellular receptor 2, HAVCR2)主要位于自然杀伤细胞和巨噬细胞, 抑制抗肿瘤免疫的激活^[39]. 本次的研究为未来进一步研究提供了方向.

4 结论

铁死亡是一种新的细胞死亡形式, 有望为肿瘤治疗提供一种新的途径. 这项研究有一些局限性. 我们的模型是通过公共数据库的回顾性数据构建和验证的, 需要进一步的前瞻性研究来验证其临床价值. 其次, 应该进行铁死亡实验性研究来进一步揭示潜在机制. 我们筛选了用于胃癌预后的铁死亡相关生物标志物, 为胃癌的治疗提供了一定的理论基础.

文章亮点

实验背景

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤, 我国胃癌发病率呈逐年升高趋势. 虽然随着手术、化疗、靶向及免疫治疗等方式取得了进展, 胃癌患者的生存期有所延长, 但大多数患者就诊时已处于晚期, 预后差. 因此, 寻找新的胃癌的标志物和潜在治疗靶点, 研究其在胃癌中的分子机制具有重要意义.

实验动机

铁死亡是一种新型的调节细胞死亡形式, 探讨铁死亡相关基因在胃癌中的表达及其与患者预后的关系.

实验目标

采用生物信息学的方法来构建铁死亡相关基因的预后模型, 评估其作为胃癌患者预后分子标志物的可行性.

实验方法

通过分析TCGA数据库中的铁死亡相关基因表达数据与胃癌生存预后之间的关系, 构建预后模型, 应用Kaplan-Meier生存曲线分析不同风险组之间对胃癌患者的影响, 同时进行全面科学的验证和评价.

实验结果

构建了一个含有4个mRNA(DUSP1、MYB、CAV1、NOX4)的预后模型, 生存分析显示高危组与胃癌预后不良相关, 且风险评分是生存的独立预后指标, 同时找到了潜在的治疗靶点. 基于铁死亡相关基因构建的预后模型具有良好的预测价值.

实验结论

铁死亡相关mRNAs预后模型与胃癌的预后密切相关, 对胃癌的预后具有一定的预测意义并提供了潜在的治疗靶点。

展望前景

铁死亡相关mRNAs预后模型可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危胃癌患者, 有希望成为胃癌预后监测指标和新的治疗靶点。

5 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3537-3541 [PMID: 31080234 DOI: 10.12659/MSM.916475]
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-1953 [PMID: 30350310 DOI: 10.1002/ijc.31937]
- Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021; 31: 107-125 [PMID: 33268902 DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1]
- Liang C, Zhang X, Yang M, Dong X. Recent Progress in Ferroptosis Inducers for Cancer Therapy. *Adv Mater* 2019; 31: e1904197 [PMID: 31595562 DOI: 10.1002/adma.201904197]
- Liang JY, Wang DS, Lin HC, Chen XX, Yang H, Zheng Y, Li YH. A Novel Ferroptosis-related Gene Signature for Overall Survival Prediction in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 2430-2441 [PMID: 32760210 DOI: 10.7150/ijbs.45050]
- Hao S, Yu J, He W, Huang Q, Zhao Y, Liang B, Zhang S, Wen Z, Dong S, Rao J, Liao W, Shi M. Cysteine Dioxygenase 1 Mediates Erastin-Induced Ferroptosis in Human Gastric Cancer Cells. *Neoplasia* 2017; 19: 1022-1032 [PMID: 29144989 DOI: 10.1016/j.neo.2017.10.005]
- Zhang H, Deng T, Liu R, Ning T, Yang H, Liu D, Zhang Q, Lin D, Ge S, Bai M, Wang X, Zhang L, Li H, Yang Y, Ji Z, Wang H, Ying G, Ba Y. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 43 [PMID: 32106859 DOI: 10.1186/s12943-020-01168-8]
- Wang C, Shi M, Ji J, Cai Q, Zhao Q, Jiang J, Liu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang J. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 15374-15391 [PMID: 32726752 DOI: 10.18632/aging.103598]
- Sun X, Yang S, Feng X, Zheng Y, Zhou J, Wang H, Zhang Y, Sun H, He C. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through overexpression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2020; 23: 241-259 [PMID: 31520166 DOI: 10.1007/s10120-019-01004-z]
- Chen L, Qiao L, Bian Y, Sun X. GDF15 knockdown promotes erastin-induced ferroptosis by decreasing SLC7A11 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 293-299 [PMID: 32209255 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.079]
- Zhou N, Bao J. FerrDb: a manually curated resource for regulators and markers of ferroptosis and ferroptosis-disease associations. *Database (Oxford)* 2020; 2020 [PMID: 32219413 DOI: 10.1093/database/baaa021]
- Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015; 160: 48-61 [PMID: 25594174 DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.033]
- Lopes LJS, Tesser-Gamba F, Petrilli AS, de Seixas Alves MT, Garcia-Filho RJ, Toledo SRC. MAPK pathways regulation by DUSP1 in the development of osteosarcoma: Potential markers and therapeutic targets. *Mol Carcinog* 2017; 56: 1630-1641 [PMID: 28112450 DOI: 10.1002/mc.22619]
- Peng W, Zhang C, Peng J, Huang Y, Peng C, Tan Y, Ji D, Zhang Y, Zhang D, Tang J, Feng Y, Sun Y. Lnc-FAM84B-4 acts as an oncogenic lncRNA by interacting with protein hnRNPk to restrain MAPK phosphatases-DUSP1 expression. *Cancer Lett* 2020; 494: 94-106 [PMID: 32866608 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.08.036]
- Xie Y, Kuang F, Liu J, Tang D, Kang R. DUSP1 Blocks autophagy-dependent ferroptosis in pancreatic cancer. *Journal of Pancreatology* 2020; 3: 154-160 [DOI: 10.1097/JP9.000000000000054]
- Kang YS, Seok HJ, Jeong EJ, Kim Y, Yun SJ, Min JK, Kim SJ, Kim JS. DUSP1 induces paclitaxel resistance through the regulation of p-glycoprotein expression in human ovarian cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478: 403-409 [PMID: 27422607 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.035]
- Teng F, Xu Z, Chen J, Zheng G, Zheng G, Lv H, Wang Y, Wang L, Cheng X. DUSP1 induces apatinib resistance by activating the MAPK pathway in gastric cancer. *Oncol Rep* 2018; 40: 1203-1222 [PMID: 29956792 DOI: 10.3892/or.2018.6520]
- Wan J, Winn LM. Benzene's metabolites alter c-MYB activity via reactive oxygen species in HD3 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222: 180-189 [PMID: 17614109 DOI: 10.1016/j.taap.2007.04.016]
- Chen Y, Zhang Z, Yang K, Du J, Xu Y, Liu S. Myeloid zinc-finger 1 (MZF-1) suppresses prostate tumor growth through enforcing ferroportin-conducted iron egress. *Oncogene* 2015; 34: 3839-3847 [PMID: 25284586 DOI: 10.1038/onc.2014.310]
- Wang Z, Wang N, Li W, Liu P, Chen Q, Situ H, Zhong S, Guo L, Lin Y, Shen J, Chen J. Caveolin-1 mediates chemoresistance in breast cancer stem cells via β -catenin/ABCG2 signaling pathway. *Carcinogenesis* 2014; 35: 2346-2356 [PMID: 25085904 DOI: 10.1093/carcin/bgu155]
- Wang X, Lu B, Dai C, Fu Y, Hao K, Zhao B, Chen Z, Fu L. Caveolin-1 Promotes Chemoresistance of Gastric Cancer Cells to Cisplatin by Activating WNT/ β -Catenin Pathway. *Front Oncol* 2020; 10: 46 [PMID: 32117718 DOI: 10.3389/fonc.2020.00046]
- Seker M, Aydin D, Bilici A, Yavuzer D, Ozgun MG, Ozelik M, Aydin O, Aliustaoglu M. Correlation of Caveolin-1 Expression with Prognosis in Patients with Gastric Cancer after Gastrectomy. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 185-190 [PMID: 28365694 DOI: 10.1159/000456620]
- Ye Y, Miao SH, Lu RZ, Zhou JW. Prognostic value of caveolin-1 expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8367-8370 [PMID: 25339030 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8367]
- Tang CT, Lin XL, Wu S, Liang Q, Yang L, Gao YJ, Ge ZZ. NOX4-driven ROS formation regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells through the GLi1 pathway. *Cell Signal* 2018; 46: 52-63 [PMID: 29496628 DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.02.007]
- Gao X, Sun J, Huang C, Hu X, Jiang N, Lu C. RNAi-mediated silencing of NOX4 inhibited the invasion of gastric cancer cells through JAK2/STAT3 signaling. *Am J Transl Res* 2017; 9: 4440-4449 [PMID: 29118906]
- Lee J, Sohn I, Do IG, Kim KM, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Sohn TS, Bae JM, Choi MG, Lim DH, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, Choi DL, Tan IB, Das K, Tan P, Jung SH, Kang WK, Kim S. Nanostring-based multigene assay to predict recurrence for gastric cancer patients after surgery. *PLoS One* 2014; 9: e90133 [PMID: 24598828 DOI: 10.1371/journal.pone.0090133]
- Ford K, Hanley CJ, Mellone M, Szyndralewicz C, Heitz F,

- Wiesel P, Wood O, Machado M, Lopez MA, Ganesan AP, Wang C, Chakravarthy A, Fenton TR, King EV, Vijayanand P, Ottensmeier CH, Al-Shamkhani A, Savelyeva N, Thomas GJ. NOX4 Inhibition Potentiates Immunotherapy by Overcoming Cancer-Associated Fibroblast-Mediated CD8 T-cell Exclusion from Tumors. *Cancer Res* 2020; 80: 1846-1860 [PMID: 32122909 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3158]
- 29 Yan Y, Zhang J, Li JH, Liu X, Wang JZ, Qu HY, Wang JS, Duan XY. High tumor-associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 3975-3983 [PMID: 27418840 DOI: 10.2147/OTT.S103112]
- 30 Su C, Jia S, Liu H. Immunolocalization of CD163+ Tumor-Associated Macrophages and Symmetric Proliferation of Ki-67 as Biomarkers to Differentiate New Different Grades of Laryngeal Dysplasia. *Am J Clin Pathol* 2017; 149: 8-16 [PMID: 29228085 DOI: 10.1093/ajcp/aqx107]
- 31 Zhang D, Qiu X, Li J, Zheng S, Li L, Zhao H. TGF- β secreted by tumor-associated macrophages promotes proliferation and invasion of colorectal cancer via miR-34a-VEGF axis. *Cell Cycle* 2018; 17: 2766-2778 [PMID: 30523755 DOI: 10.1080/15384101.2018.1556064]
- 32 Lin C, He H, Liu H, Li R, Chen Y, Qi Y, Jiang Q, Chen L, Zhang P, Zhang H, Li H, Zhang W, Sun Y, Xu J. Tumour-associated macrophages-derived CXCL8 determines immune evasion through autonomous PD-L1 expression in gastric cancer. *Gut* 2019; 68: 1764-1773 [PMID: 30661053 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316324]
- 33 Wang Z, Yang Y, Cui Y, Wang C, Lai Z, Li Y, Zhang W, Mustonen H, Puolakkainen P, Ye Y, Jiang K, Shen Z, Wang S. Tumor-associated macrophages regulate gastric cancer cell invasion and metastasis through TGF β 2/NF- κ B/Kindlin-2 axis. *Chin J Cancer Res* 2020; 32: 72-88 [PMID: 32194307 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.09]
- 34 Zheng P, Chen L, Yuan X, Luo Q, Liu Y, Xie G, Ma Y, Shen L. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 53 [PMID: 28407783 DOI: 10.1186/s13046-017-0528-y]
- 35 Lv Y, Zhao Y, Wang X, Chen N, Mao F, Teng Y, Wang T, Peng L, Zhang J, Cheng P, Liu Y, Kong H, Chen W, Hao C, Han B, Ma Q, Zou Q, Chen J, Zhuang Y. Increased intratumoral mast cells foster immune suppression and gastric cancer progression through TNF- α -PD-L1 pathway. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 54 [PMID: 30808413 DOI: 10.1186/s40425-019-0530-3]
- 36 Wang TT, Zhao YL, Peng LS, Chen N, Chen W, Lv YP, Mao FY, Zhang JY, Cheng P, Teng YS, Fu XL, Yu PW, Guo G, Luo P, Zhuang Y, Zou QM. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway. *Gut* 2017; 66: 1900-1911 [PMID: 28274999 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313075]
- 37 Tang R, Xu J, Zhang B, Liu J, Liang C, Hua J, Meng Q, Yu X, Shi S. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 110 [PMID: 32778143 DOI: 10.1186/s13045-020-00946-7]
- 38 Wang Q, Ye Y, Yu H, Lin SH, Tu H, Liang D, Chang DW, Huang M, Wu X. Immune checkpoint-related serum proteins and genetic variants predict outcomes of localized prostate cancer, a cohort study. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70: 701-712 [PMID: 32909077 DOI: 10.1007/s00262-020-02718-1]
- 39 Datar I, Sanmamed MF, Wang J, Henick BS, Choi J, Badri T, Dong W, Mani N, Toki M, Mejías LD, Lozano MD, Perez-Gracia JL, Velcheti V, Hellmann MD, Gainor JF, McEachern K, Jenkins D, Syrigos K, Politi K, Gettinger S, Rimm DL, Herbst RS, Melero I, Chen L, Schalper KA. Expression Analysis and Significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in Human Non-Small Cell Lung Cancer Using Spatially Resolved and Multiparametric Single-Cell Analysis. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 4663-4673 [PMID: 31053602 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4142]

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.

基于肠道菌群代谢产物探索低FODMAPs饮食对腹泻型肠易激综合症的疗效及机制研究

俞蕾敏, 翁敏娜, 陈慧俊, 叶蔚, 范一宏

俞蕾敏, 翁敏娜, 陈慧俊, 叶蔚, 浙江中医药大学附属杭州市中医院消化内科 浙江省杭州市 310007

范一宏, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310006

俞蕾敏, 中西医结合副主任医师, 博士研究生, 主要从事消化系统疾病的临床及基础研究。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No.2021KY917; 浙江省中医药科技计划项目, No.2021ZB200。

作者贡献分布: 此课题由俞蕾敏设计; 研究过程由俞蕾敏、翁敏娜、陈慧俊及叶蔚操作完成; 数据分析及论文写作由俞蕾敏完成; 论文审校由范一宏负责。

通讯作者: 叶蔚, 博士, 主任医师, 310007, 浙江省杭州市体育场路453号, 浙江中医药大学附属杭州市中医院消化内科. yewei7752@163.com

收稿日期: 2021-10-11

修回日期: 2021-11-03

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2021-12-28

Study of efficacy and mechanism of low FODMAPs diet on diarrhea-type irritable bowel syndrome based on a gut microbiota-dependent metabolite

Lei-Min Yu, Min-Na Weng, Hui-Jun Chen, Wei Ye, Yi-Hong Fan

Lei-Min Yu, Min-Na Weng, Hui-Jun Chen, Wei Ye, Department of Gastroenterology, Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China

Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province, No. 2021KY917; Zhejiang Traditional Chinese Medicine Science and Technology Program, No. 2021ZB200.

Corresponding author: Wei Ye, Ph.D., Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, No. 453 Stadium Road, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China. yewei7752@163.com

Received: 2021-10-11

Revised: 2021-11-03

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

The changes in gut microbiota-dependent metabolites can cause irritable bowel syndrome (IBS). It is important to investigate whether a diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) plays a therapeutic role in IBS treatment by affecting the production of phenylalanine (PHE), a gut microbiota-dependent metabolite.

AIM

To investigate the efficacy of a low FODMAPs diet in diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS-D) and its molecular mechanism for regulating GLP-1 secretion by affecting PHE, a gut microbiota-dependent metabolite.

METHODS

Thirty patients who met the Rome IV diagnostic criteria for IBS-D were enrolled and treated with a low FODMAPs diet for 4 wk. Thirty healthy volunteers served as baseline controls. The changes of clinical symptom scores, and serum PHE, GLP-1, and TNF- α , as well as IFN- γ before and after treatment were recorded. In *in vitro* experiment, different doses of PHE were added into NCI-H716 cells to observe the regulatory effect of PHE on GLP-1.

RESULTS

The clinical symptom scores after treatment in the IBS

group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.0001$ & $P < 0.001$). After treatment, the levels of PHE and GLP-1 increased ($P < 0.05$), but those of TNF- α and IFN- γ decreased significantly ($P < 0.0001$ & $P < 0.001$). No adverse reactions occurred in the IBS group. In *in vitro* experiment, GLP-1 expression levels were found to rise with increasing PHE concentrations, and 1 mmol/L PHE could significantly increase GLP-1 secretion.

CONCLUSION

Low FODMAPs diet improves the symptoms in IBS-D patients *via* mechanisms that may be related to the regulation of GLP-1 by affecting PHE and thereby inhibiting the secretion of pro-inflammatory cytokines.

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

Key Words: Diarrhea-type irritable bowel syndrome; Low FODMAPs diet; Phenylalanine; Glucagon-like peptide-1; Pro-inflammatory cytokine

Citation: Yu LM, Weng MN, Chen HJ, Ye W, Fan YH. Study of efficacy and mechanism of low FODMAPs diet on diarrhea-type irritable bowel syndrome based on a gut microbiota metabolite. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1421-1427

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1421.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1421>

摘要

背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生与肠道菌群紊乱引起代谢产物异常改变相关。低可发酵的寡糖、双糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食在IBS治疗上是否通过影响肠道菌群代谢产物苯丙氨酸(phenylalanine, PHE)的产生进而起到治疗作用的研究具有重要意义。

目的

观察低FODMAPs饮食在腹泻型IBS(diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)治疗上的疗效及其通过肠道菌群代谢产物PHE调控胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分子机制。

方法

选择30例符合罗马IV标准的IBS-D患者入组,予低FODMAPs饮食,疗程4周。征集30名健康志愿者作基线检测对照。观察健康志愿者及IBS组患者治疗前后的临床症状评分,检测血清PHE, GLP-1, TNF- α , IFN- γ 。采用NCI-H716细胞,加入不同浓度PHE,观察PHE对GLP-1的影响。

结果

经低FODMAPs饮食干预后,IBS患者临床症状评分较

治疗前明显降低($P < 0.0001$ & $P < 0.001$); IBS组血清PHE和GLP-1浓度较前上升($P < 0.05$), TNF- α 和IFN- γ 浓度较前下降($P < 0.0001$ & $P < 0.001$)。试验过程中无一例出现不良反应。体外实验发现,1 mmol/L PHE可以显著促进GLP-1分泌。

结论

低FODMAPs饮食能改善IBS-D患者临床症状,其作用机制可能与饮食因素影响肠道菌群代谢产物PHE调控GLP-1,抑制促炎细胞因子分泌相关。

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

关键词: 腹泻型肠易激综合征; 低FODMAPs饮食; 苯丙氨酸; 胰高血糖素样肽-1; 促炎细胞因子

核心提要: 本文基于肠道菌群代谢产物探讨低可发酵的寡糖、双糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食对腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的疗效及分子机制。试验结果发现低FODMAPs饮食能有效改善患者临床症状,其作用机制可能通过影响肠道菌群代谢产物苯丙氨酸的含量,进而调控胰高血糖素样肽-1分泌,抑制促炎细胞因子的产生。

文献来源: 俞蕾敏, 翁敏娜, 陈慧俊, 叶蔚, 范一宏. 基于肠道菌群代谢产物探索低FODMAPs饮食对腹泻型肠易激综合征的疗效及机制研究. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1421-1427

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1421.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1421>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠道疾病之一,发病率较高,采用罗马IV标准^[1],全球患病率为3.8%^[2]。随着近年来生活节奏加快、工作压力加大,我国人群IBS的患病率呈上升趋势,发病率达5%(罗马IV标准)^[3]。临床上以腹泻型IBS(diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)最为常见。该病目前药物治疗效果欠佳,导致患者频繁就诊与检查,严重影响其工作和生活,造成极大的心理及经济负担。肠道菌群紊乱与IBS发生密切相关^[4],而饮食可以改变肠道微生物组成及其功能^[5]。控制饮食目前成为IBS一线治疗方式的候选者。低可发酵的寡糖、双糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食可有效改善IBS患者的临床症状^[6]。食物成分和微生物群之间的相互作用可为IBS病理生理学提供机制上的新见解。本研究前期已经发现苯丙氨酸(phenylalanine, PHE)为IBS模型组小鼠与正常对照组小鼠之间的关键代谢通路^[7]。PHE

可通过钙感受受体(calcium-sensing receptor, CaSR)刺激胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)释放^[8], 而GLP-1是一种与饱腹感相关的肽类激素, 具有抗炎活性^[9]. 2021-01/2021-06, 我们采用低FODMAPs饮食对IBS-D患者进行干预, 观察其临床症状的变化, 并对其作用机制进行了初步研究. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: (1)基本情况: 2021-01/2021-06选择在我院消化内科门诊就诊, 符合罗马IV标准^[1]的IBS-D患者, 共30例. 同时征集30名健康志愿者作基线检测对照. 本研究通过浙江中医药大学附属杭州市中医院临床研究伦理委员会审核(伦理研究批件号: 2020LH004), 并与研究对象签署知情同意书. (2)纳入标准: ①符合腹泻型IBS罗马IV诊断标准(处于症状发作期); ②年龄20-70岁; ③无器质性疾病和生化异常的证据, 如甲状腺功能、血沉、肿瘤标志物、粪便常规、腹部B超、内镜等相关检查均无异常发现; ④与医生沟通良好, 签署知情同意书者. (3)排除标准: ①妊娠或哺乳期妇女; ②因器质性疾病出现腹痛、腹泻者; ③有腹部手术者; ④存在严重精神疾病及心、脑、肝、肾等系统并发症的患者; ⑤药物滥用或酗酒者; ⑥有特殊饮食者; ⑦测试期间出现食物过敏史者; ⑧实验前4周内曾使用益生菌、抗生素或含有类似成分的中药等影响本研究的药物. (4)中止和脱落标准: ①无法坚持治疗的受试者; ②研究对象未能实施治疗方案; ③出现严重不良反应, 不宜继续进行低FODMAPs饮食者; ④在治疗过程中病情恶化; ⑤未能按研究计划完成回访者被认为是脱落.

1.1.2 体外实验材料: 采用NCI-H716细胞, 购自中国科学院上海分院. PHE(P5482-10MG)购于Sigma-Aldrich公司.

1.2 方法

1.2.1 干预方法: 由一名营养科医生和一名研究方向为IBS的消化内科医生组成饮食指导小组, 指导受试者饮食. 由饮食指导小组向该组患者发放FODMAPs饮食列表, 并采用一对一指导结合集体宣教的方式对该组患者进行饮食指导. 要求所有受试者的饮食严格遵循低FODMAPs饮食列表目录^[10]. 并且要确保五类食物的摄入: 奶、肉类、水果、蔬菜和豆类. 干预时间为4周. 饮食干预期间无相关药物治疗.

1.2.2 体外细胞实验: NCI-H716 细胞为肠道L细胞系, 来源于人低分化盲肠腺癌, 具有内分泌特性, 可分泌GLP-1. 将NCI-H716细胞用含5%胎牛血清和RPMI 1640培养基复苏后, 接种于25 CM²培养瓶, 在37 ℃、

5% CO₂培养箱中培养. 取生长状态良好的细胞, 待细胞达90%时接种于六孔板, 每孔达到1×10⁵个细胞的接种量. 将PHE溶于1 mol/L盐酸中配制成200 mmol/L的母液, 并用完全培养液配制成相应浓度的工作液. 实验分组如下: ①空白对照组; ②低剂量PHE组: 0.25 mmol/L PHE; ③中剂量PHE组: 0.5 mmol/L PHE; ④高剂量PHE组: 1.0 mmol/L PHE. 预处理24 h. 设两组复孔, 每组三次重复.

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状评分: 对健康对照组及饮食干预组患者治疗前, 及4周治疗结束后临床症状进行评分:(1)IBS症状严重程度量表(ibs symptom severity scale, IBS-SSS): IBS-SSS量表总分为500分, 每个条目的分值范围为0-100分. 总分低于75分为缓解期, 轻度、中度及重度的界值分别为75-175, 175-300, 300分以上^[10]; (2)粪便性状: 采用Bristol评分^[11], 1-7型分别对应1-7分; (3)排便频率^[12]: 分为6级: ≤2次/wk, 3次/wk, 1次/d, 2次/d, 3次/d, >3次/d, 分别对应1-6分.

1.3.2 血清检测指标: 分别于清晨空腹采集健康志愿者, 及治疗前、4周治疗结束后IBS患者静脉血8-10 mL, 3000 r/min离心15 min, 提取血清. 标本置于-80 ℃冰箱保存待测. 采用ELISA法测定血清PHE, GLP-1, TNF- α , IFN- γ . 试剂盒由上海泛柯实业有限公司提供, 操作严格按试剂盒说明进行.

1.3.3 细胞上清液检测指标: 细胞实验结束后提取各组细胞上清液, 置于-80 ℃冰箱保存待测. 采用ELISA法测定细胞上清液GLP-1. 试剂盒由上海泛柯实业有限公司提供, 操作严格按试剂盒说明进行.

统计学处理 采用SPSS 22.0及GraphPad Prism 6.0统计学软件进行统计学分析. 对正态分布的计量资料进行t检验, 非正态分布变量及计数资料进行秩和检验或 χ^2 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本情况 入组者无一例出现不良反应, 均未发生脱落和剔除病例. 入组IBS患者平均病程为16.90 mo \pm 0.97 mo. 各组人群基本资料中性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)方面, 差异均无统计学意义, 具有可比性. 结果见表1.

2.2 临床症状评分 与正常组相比, 治疗前IBS组患者IBS-SSS评分, Bristol评分, 排便频率评分均升高, 差异具有统计学意义($P < 0.0001$ & $P < 0.001$); 治疗后患者IBS-SSS评分, Bristol评分, 排便频率评分均较治疗前下降, 差异具有统计学意义($P < 0.0001$ & $P < 0.001$). 表2, 3.

2.3 血清PHE, GLP-1及促炎细胞因子测定 与正常组

表 1 正常组及IBS组患者性别、年龄及BMI指数

组别	n(入选)	n(结束)	性别(男/女)	年龄(岁, mean ± SD)	BMI(kg/m ²)
正常组	30	30	15/15	33.43 ± 1.66	21.79 ± 0.53
IBS组	30	30	16/14	37.57 ± 1.98	20.99 ± 0.49

IBS: 肠易激综合征; BMI: 身体质量指数.

表 2 正常组及IBS组患者治疗前后IBS-SSS评分(n = 30, mean ± SD)

组别	观测时点	IBS-SSS
正常组	实验前	31.00 ± 4.01
IBS组	治疗前	257.70 ± 14.42 ^a
<i>t</i>		15.15
<i>P</i> 值		<0.0001
	治疗后	130.50 ± 10.51 ^b
<i>t</i>		7.13
<i>P</i> 值		<0.0001

^a*P*<0.0001, 与正常组比较, IBS组; ^b*P*<0.0001, IBS组治疗前后比较. IBS: 肠易激综合征; IBS-SSS: 肠易激综合征症状严重程度量表.

表 3 正常组及IBS组患者治疗前后Bristol评分及排便频率评分(n = 30, 中位数[25%, 75%])

组别	观测时点	Bristol 评分	排便频率
正常组	实验前	4.00(4.00, 5.00)	3.00(3.00, 3.25)
IBS组	治疗前	6.00(6.00, 6.00) ^a	5.00(5.00, 6.00) ^a
<i>Z</i>		6.84	6.73
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001
	治疗后	5.00(4.00, 5.00) ^b	3.50(3.00, 4.00) ^b
<i>Z</i>		-4.68	-4.74
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

^a*P*<0.001, 与正常组比较, IBS组; ^b*P*<0.001, IBS组治疗前后比较.

比较, 治疗前IBS组患者血清PHE和GLP-1浓度下降, TNF- α , IFN- γ 浓度升高, 差异具有统计学意义(*P*<0.0001); 经治疗后, IBS组PHE和GLP-1浓度较前上升, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), TNF- α 和IFN- γ 浓度较前下降, 差异具有统计学意义(*P*<0.0001 & *P*<0.001), 表4.

2.4 PHE干预对细胞分泌GLP-1的影响 将不同浓度(0.25 mmol/L, 0.5 mmol/L, 1 mmol/L)PHE加入NCI-H716细胞进行干预后发现, 随着PHE浓度增加, GLP-1表达水平逐步上升, 1 mmol/L PHE可以显著促进GLP-1分泌, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 表5.

3 讨论

IBS发病机制复杂. 肠道微生物参与IBS发生的病理生理过程^[13]. 肠道菌群失衡可能通过细菌作用后所产生的代

谢产物影响神经递质、激素、免疫分子的平衡, 进而导致肠道功能紊乱. Zhang等^[14]发现IBS患者腹痛和内脏超敏反应, 与肠道菌群粪便代谢产物异戊酸, 戊酸和异己酸相关. 本研究结果表明, 与健康志愿者相比, IBS患者血清PHE降低, 提示IBS肠道菌群代谢产物发生改变.

PHE对GLP-1释放有促进作用. GLP-1由末端空肠、回肠和结肠的朗罕氏细胞所分泌. 研究发现, 进食15-180分钟内, 多达60%的IBS患者会出现症状发作或恶化, 提示与饱腹感相关的激素可能在IBS病理生理过程中起一定作用^[15]. GLP-1与肠道炎症反应存在密切关系. Kissow等^[16]研究发现GLP-1可显著降低化疗后小鼠的肠道粘膜炎症程度评分. 二肽基肽酶(di-peptidyl peptidase, DP)抑制剂(抑制GLP-1灭活)可以改善结肠炎模型小鼠的结肠炎症, 引起促炎细胞因子TNF- α 和IFN- γ 分泌减少, 以及抗

表 4 正常组及IBS组患者治疗前后PHE、GLP-1、促炎细胞因子浓度($n = 30$, mean \pm SD)

组别	观测时点	PHE(μ mol/L)	GLP-1(pmol/L)	TNF- α (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
正常组	实验前	79.71 \pm 2.48	14.69 \pm 0.57	40.50 \pm 1.77	67.07 \pm 2.91
IBS组	治疗前	61.66 \pm 2.34 ^a	9.07 \pm 0.47 ^a	66.99 \pm 2.14 ^a	116.70 \pm 4.57 ^a
t		5.30	7.64	9.56	9.16
P 值		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	治疗后	68.74 \pm 2.19 ^b	10.51 \pm 0.52 ^b	52.94 \pm 2.13 ^c	91.82 \pm 4.29 ^d
t		2.21	2.06	4.66	3.97
P 值		0.03	0.04	<0.0001	0.0002

^a $P < 0.0001$, 与正常组比较, IBS组; ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.0001$, ^d $P < 0.001$, IBS组治疗前后比较. PHE: 苯丙氨酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ : 干扰素- γ .

表 5 PHE干预对细胞分泌GLP-1的影响(mean \pm SD)

组别	GLP-1(pmol/L)
对照组	7.53 \pm 0.07
PHE组(0.25 mmol/L)	7.92 \pm 0.07
PHE组(0.5 mmol/L)	7.98 \pm 0.76
PHE组(1 mmol/L)	9.00 \pm 0.12 ^a
t	10.5
P 值	0.01

^a $P < 0.05$, 与对照组比较, PHE组. PHE: 苯丙氨酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1.

炎细胞因子TGF- β 分泌增加^[17]. 本课题研究发现, 与健康志愿者相比, IBS患者血清中GLP-1分泌下降, TNF- α 和IFN- γ 分泌增加. 体外实验发现随着PHE浓度的逐渐增加, GLP-1表达水平逐步上升, 高浓度的PHE可以显著促进GLP-1分泌. 因此, 推测PHE通过介导GLP-1调控促炎细胞因子分泌, 参与IBS-D的病理生理过程.

IBS作为一种胃肠道疾病, 与饮食关系密切. 低FODMAPs饮食可有效改善50%-80%IBS患者症状, 尤其是腹胀腹泻等症状^[18]. Varjú等^[19]进行荟萃分析, 表明与传统的IBS饮食相比, 保持低FODMAPs饮食的IBS患者的总体症状评分得到改善, 显示出其优于常规IBS饮食治疗的优势. 本研究发现, 患者经低FODMAPs饮食治疗后, 其IBS-SSS评分, 排便频率及粪便性状明显改善, 提示低FODMAPs饮食有助于改善IBS-D患者临床症状.

饮食中可酵解短链碳水化合物化合物的摄入可诱发或显著加剧IBS症状^[20]. 饮食因素可以影响肠道菌群结构. 研究发现用高FODMAPs饮食喂养大鼠, 其粪便革兰氏阴性细菌和血清脂多糖含量增加, 并伴有肠道炎症, 屏障功能障碍和内脏超敏反应增加^[21]. Mcintosh等^[22]发现, 低FODMAPs饮食增加了肠道放线菌的丰富度和多样性. 杨斌等^[23]研究发现低FODMAPs饮食治疗28天, 患者大肠杆菌数量较前减少, 提示低FODMAPs饮食有调

节肠道菌群及其比例的作用. 张亮等^[24]研究发现IBS大鼠存在肠道菌群失调和部分氨基酸代谢异常, 与IBS疾病的发生发展相关. 肠道菌群*C.sporogenes*、*Clostridium botulinum*与PHE代谢相关^[25]. 李佳琪等^[26]对肠道菌群和关键代谢途径中的代谢物进行Pearson相关分析发现, *Christensenellaceae*菌科与PHE呈正相关(相关系数大于0.7). 因此我们推测经饮食调节后, 宿主肠道菌群发生改变, 进而影响菌群代谢产物发生改变. 在本实验中, 行低FODMAPs饮食治疗后, 患者血清PHE水平较治疗前升高, 同时血清GLP-1亦升高, TNF- α 和IFN- γ 分泌下降, 提示饮食治疗可能通过影响PHE的含量, 进而调控GLP-1分泌, 抑制促炎细胞因子的产生.

4 结论

综上所述, 低FODMAPs饮食对IBS-D患者具有一定的治疗效果. 该治疗方法易于被患者掌握, 对于存在药物禁忌症的患者或不愿意接受药物治疗的患者而言, 无疑是一种较佳选择. 因本研究周期较短, 样本量较小, 故低FODMAPs饮食的远期疗效, 及其是否导致机体营养状况下降等不良后果, 需在将来行多中心, 大样本, 长期随访的临床试验来明确. 此外, 肠道菌群与PHE之间的具体调控机制, 将在今后开展动物实验及细胞实验明确.

文章亮点

实验背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠道疾病之一. 肠道菌群代谢产物苯丙氨酸(phenylalanine, PHE)与IBS发病相关. PHE可刺激与饱腹感相关的肠肽激素胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)释放. 低可发酵的寡糖、双糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食是目前新兴的IBS治疗方法之一.

实验动机

关于低FODMAPs饮食是否影响通过肠道菌群代谢产物PHE的产生进而在IBS治疗上发挥作用的研究报道较少. 本实验结果有助于为该饮食治疗提供实验室依据.

实验目标

阐明低FODMAPs饮食通过肠道菌群代谢产物PHE调控GLP-1在IBS患者治疗中的分子机制. 为该饮食治疗的推广提供理论基础.

实验方法

以本院消化内科门诊腹泻型IBS患者为研究对象, 通过对干预前后患者临床症状的调查, 阐明低FODMAPs饮食的治疗效果; 运用ELISA法检测患者血清PHE、GLP-1, 阐明饮食干预前后PHE及GLP-1的变化; 运用ELISA法检测患者血清TNF- α 、IFN- γ , 阐明饮食干预前后机体促炎细胞因子的变化. 同时行体外实验, 明确PHE对GLP-1分泌的促进作用.

实验结果

经低FODMAPs饮食干预后, IBS患者临床症状得到改善, 血清PHE和GLP-1浓度较干预前上升, 促炎细胞因子TNF- α 和IFN- γ 浓度较干预前下降. 体外实验发现, 高浓度PHE可以显著促进GLP-1分泌.

实验结论

本实验阐明了腹泻型IBS疾病过程中, 宿主肠道菌群代谢产物PHE生成异常, 导致不能有效促进GLP-1释放进而引发炎症反应; 阐明了低FODMAPs饮食可通过影响PHE刺激GLP-1分泌进而抑制炎症反应. 明确饮食-肠道菌群代谢产物-内分泌激素之间存在交互作用.

展望前景

未来需行多中心, 大样本, 长期随访的临床试验来明确低FODMAPs饮食远期疗效, 及其是否导致机体营养状

况下降等不良后果. 此外, 肠道菌群与肠道菌群代谢产物之间的具体调控机制, 将在今后开展动物实验及细胞实验明确.

5 参考文献

- Ghoshal UC. Pros and Cons While Looking Through an Asian Window on the Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome: Pros. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 334-340 [PMID: 28672432 DOI: 10.5056/jnm17020]
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-917 [PMID: 32702295 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X]
- Kamiya T, Osaga S, Kubota E, Fukudo S, Motoya S, Murakami K, Nagahara A, Shiotani A, Sugimoto M, Suzuki H, Watanabe T, Yamaguchi S, Chan FKL, Hahm KB, Fock KM, Zhu Q; International Gastroenterology Consensus Symposium Study Group. Questionnaire-Based Survey on Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders and Current Status of Gastrointestinal Motility Testing in Asian Countries. *Digestion* 2020; 102: 73-89 [PMID: 33326975 DOI: 10.1159/000513292]
- Ancona A, Petito C, Iavarone I, Petito V, Galasso L, Leonetti A, Turchini L, Belella D, Ferrarrese D, Addolorato G, Armuzzi A, Gasbarrini A, Scaldaferrri F. The gut-brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 298-305 [PMID: 33303315 DOI: 10.1016/j.dld.2020.11.026]
- Valeur J, Småstuen MC, Knudsen T, Lied GA, Røseth AG. Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 429-436 [PMID: 29302878 DOI: 10.1007/s10620-017-4893-3]
- Su H, Li YT, Heitkemper MM, Zia J. Effects of Low-FODMAPS Diet on Irritable Bowel Syndrome Symptoms and Gut Microbiome. *Gastroenterol Nurs* 2019; 42: 150-158 [PMID: 30946302 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000428]
- Yu LM, Zhao KJ, Wang SS, Wang X, Lu B. Gas chromatography/mass spectrometry based metabolomic study in a murine model of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 894-904 [PMID: 29491683 DOI: 10.3748/wjg.v24.i8.894]
- Alamshah A, Spreckley E, Norton M, Kinsey-Jones JS, Amin A, Ramgulam A, Cao Y, Johnson R, Saleh K, Akalestou E, Malik Z, Gonzalez-Abuin N, Jomard A, Amarsi R, Moola A, Sargent PR, Gray GW, Bloom SR, Murphy KG. L-phenylalanine modulates gut hormone release and glucose tolerance, and suppresses food intake through the calcium-sensing receptor in rodents. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1693-1701 [PMID: 28792489 DOI: 10.1038/ijo.2017.164]
- Luo Y, Yang P, Li Z, Luo Y, Shen J, Li R, Zheng H, Liang Y, Xia N. Liraglutide Improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In Diabetic Mice By Modulating Inflammatory Signaling Pathways. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 4065-4074 [PMID: 31819375 DOI: 10.2147/DDDT.S224688]
- 杜佳欣. 肠道菌群组成影响低FODMAPs饮食治疗IBS患者的临床疗效. 济南: 山东大学医学院 2016: 9-10
- Zhao JM, Lu JH, Yin XJ, Chen XK, Chen YH, Tang WJ, Jin XM, Wu LY, Bao CH, Wu HG, Shi Y. Comparison of electroacupuncture and moxibustion on brain-gut function in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 2015; 21: 855-865 [PMID: 25847778 DOI: 10.1007/s11655-015-2049-x]
- 袁耀宗, 许斌, 柯美云, 刘玉兰, 傅亮, 李兆中, 莫剑忠, 陈曼湖. 奥替溴铵治疗肠易激综合征有效性和安全性的研究. *胃肠病学* 2003; 5: 279-282 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2003.05.007]
- Liu HN, Wu H, Chen YZ, Chen YJ, Shen XZ, Liu TT. Altered

- molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 331-337 [PMID: 28179092 DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.142]
- 14 Zhang WX, Zhang Y, Qin G, Li KM, Wei W, Li SY, Yao SK. Altered profiles of fecal metabolites correlate with visceral hypersensitivity and may contribute to symptom severity of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6416-6429 [PMID: 31798278 DOI: 10.3748/wjg.v25.i43.6416]
 - 15 O'Brien R, O'Malley D. The Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, ameliorated gastrointestinal dysfunction in the Wistar Kyoto rat model of Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13738 [PMID: 31602785 DOI: 10.1111/nmo.13738]
 - 16 Kissow H, Hartmann B, Holst JJ, Poulsen SS. Glucagon-like peptide-1 as a treatment for chemotherapy-induced mucositis. *Gut* 2013; 62: 1724-1733 [PMID: 23086829 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303280]
 - 17 Yazbeck R, Sulda ML, Howarth GS, Bleich A, Raber K, von Hörsten S, Holst JJ, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase expression during experimental colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1340-1351 [PMID: 20186930 DOI: 10.1002/ibd.21241]
 - 18 Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut* 2017; 66: 1517-1527 [PMID: 28592442 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313750]
 - 19 Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, Solymár M, Vincze Á, Balaskó M, Pár G, Bajor J, Szűcs Á, Huszár O, Pécsi D, Czimmer J. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One* 2017; 12: e0182942 [PMID: 28806407 DOI: 10.1371/journal.pone.0182942]
 - 20 Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765-771 [PMID: 18456565 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.058]
 - 21 Dickson I. IBS: High FODMAP diet induces LPS-derived intestinal inflammation and visceral hypersensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 68 [PMID: 29300051 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.187]
 - 22 McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, Madsen K, Bercik P, Vanner S. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut* 2017; 66: 1241-1251 [PMID: 26976734 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311339]
 - 23 杨斌, 李超, 朱华军, 程曦, 何友军, 马立作, 胡欣. 低FODMAP饮食治疗腹泻型肠易激综合症的疗效分析. *现代生物医学进展* 2018; 18: 4298-4302 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.22.022]
 - 24 张亮, 王世达, 谢方, 马婧, 王雪, 赵云, 钱令嘉. 肠易激综合征大鼠肠道菌群和氨基酸代谢的变化. *营养学报* 2018; 3: 240-244 [DOI: 10.3969/j.issn.0512-7955.2018.03.006]
 - 25 Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature* 2017; 551: 648-652 [PMID: 29168502 DOI: 10.1038/nature24661]
 - 26 李佳琪, 高丽, 王珂欣, 周玉枝, 秦雪梅, 杜冠华. 快速老化小鼠 SAMP8模型粪便代谢物和肠道菌群改变的研究. *中草药* 2018; 49: 2265-2273 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.10.006]

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.

TACE术后HCC残留病灶超声造影参数与缺氧诱导因子-1a的相关性

盛荣军, 董惠惠, 李军

盛荣军, 杭州市临平区第一人民医院放射科 浙江省杭州市 311100

董惠惠, 浙江医院超声科 浙江省杭州市 310013

李军, 浙江医院放射科 浙江省杭州市 310013

盛荣军, 主治医师, 主要从事腹部放射诊断研究方向.

作者贡献分布: 此课题由盛荣军设计; 研究过程由盛荣军、董惠惠及李军共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由董惠惠提供; 数据分析及论文写作由盛荣军完成.

通讯作者: 董惠惠, 副主任医师, 310013, 浙江省杭州市灵隐路12号, 浙江医院超声科. donghuihui2018@163.com

收稿日期: 2021-08-10

修回日期: 2021-09-25

接受日期: 2021-11-08

在线出版日期: 2021-12-28

Correlation between contrast-enhanced ultrasound parameters and hypoxia inducible factor-1a in hepatocellular carcinoma residual lesions after transcatheter artery chemoembolization

Rong-Jun Sheng, Hui-Hui Dong, Jun Li

Rong-Jun Sheng, Department of Radiology, the First People's Hospital of Linping, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Hui-Hui Dong, Department of Ultrasound, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Jun Li, Department of Radiology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hui-Hui Dong, Deputy Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Hospital, No. 12 Lingyin Road, Hangzhou, Zhejiang Province, China. donghuihui2018@163.com

Received: 2021-08-10

Revised: 2021-09-25

Accepted: 2021-11-08

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with rich blood supply. The blood supply is closely related to its occurrence and development. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can quantitatively analyze the microcirculation blood flow of HCC, indirectly reflect its pathological characteristics, evaluate the curative effect, and guide clinical treatment.

AIM

To investigate the characteristics of CEUS parameters of HCC residual lesions after transcatheter artery chemoembolization (TACE), and analyze their correlation with serum hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a).

METHODS

Eighty-six HCC patients treated with TACE were selected as the subjects. They were divided into either a no residual lesion group (52 cases) or a residual lesion group (34 cases). All patients underwent CEUS within 3 d before treatment and 30 d after treatment. The following perfusion parameters were measured: Maximum intensity (IMAX), time to peak (TTP), rise time (RT), and washout time (WT). The levels of serum HIF-1a and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The changes of perfusion parameters, and serum HIF-1a and VEGF levels before and after treatment were compared between the two groups.

RESULTS

Before treatment, there was no significant difference in IMAX, RT, TTP, WT, or serum HIF-1a and VEGF between

the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of serum HIF-1a and VEGF in the no residual lesion group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and CEUS showed that there was no obvious perfusion in the lesions. In the residual lesion group, after treatment, the levels of serum HIF-1a and VEGF were significantly higher ($P < 0.05$), IMAX was significantly lower ($P < 0.05$), and RT, TTP, and WT were significantly longer than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, IMAX in the residual lesion group was positively correlated with the levels of HIF-1a ($R^2 = 0.74$, $P < 0.05$), and TTP, RT, and WT were negatively correlated with the levels of HIF-1a ($R^2 = 0.56, 0.42$, and 0.48 , respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can directly reflect the changes of HCC perfusion after TACE treatment, and the perfusion parameters (IMAX, TTP, RT, and WT) of residual tissues have a good correlation with the levels of serum HIF-1a, which can provide a reference for the comprehensive evaluation of the curative effect of TACE.

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

Key Words: Transcatheter artery chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; Vascular endothelial growth factor; Hypoxia inducible factor-1a

Citation: Sheng RJ, Dong HH, Li J. Correlation between contrast-enhanced ultrasound parameters and hypoxia inducible factor-1a in hepatocellular carcinoma residual lesions after transcatheter artery chemoembolization. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1428-1433

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1428.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1428>

摘要

背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)属于富血供恶性肿瘤, 血供状态与其发生发展密切相关。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能定量分析HCC组织微循环血流状态, 继而间接反映其病理学特征, 评估疗效, 并指导临床治疗。

目的

探讨经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)术治疗后HCC残留病灶的超声造影参数特征, 及其与血清缺氧诱导因子-1a(hypoxia inducible factor-1a, HIF-1a)的相关性。

方法

选取接受TACE术治疗的HCC患者86例作为研究对象。根据是否残留分为无残留组(52例)和残留组(34

例)。所有患者术前3 d内, 术后30 d均行超声造影检查, 测定血流灌注参数: 最大强度(maximum intensity, IMAX), 达峰时间(time to peak, TTP), 上升时间(rise time, RT), 廓清时间(clearance time, WT)。同期, 采用酶联免疫吸附法测定血清HIF-1a与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。比较两组患者治疗前后超声造影血流灌注参数、血清HIF-1a及VEGF水平变化。

结果

治疗前, 两组的IMAX、RT、TTP、WT、血清HIF-1a及VEGF水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 无残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且超声造影显示, 病灶未见明显血流灌注; 治疗后, 残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 残留组的IMAX较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 残留组的RT、TTP和WT较治疗前明显延长, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 残留组治疗后, IMAX与血清HIF-1a水平呈正相关($R^2 = 0.74$, $P < 0.05$), TTP、RT、WT均与血清HIF-1a水平呈负相关($R^2 = 0.56$, $R^2 = 0.42$, $R^2 = 0.48$, $P < 0.05$)。

结论

超声造影能直观反映TACE术治疗后HCC病灶的血流灌注变化, 而残留组织的血流灌注参数(IMAX、TTP、RT、WT)与血清HIF-1a水平具有良好相关性, 可为临床综合评估TACE术疗效提供参考依据。

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

关键词: 经导管肝动脉化疗栓塞; 肝癌; 超声造影; 血管内皮生长因子; 缺氧诱导因子-1a

核心提要: 超声造影是一种纯血池示踪技术, 不仅能实时动态显示目标组织的血流灌注全程, 而且能定量分析其血流参数, 可为临床提供一种无创性疗效评估方法。

文献来源: 盛荣军, 董惠惠, 李军. TACE术后HCC残留病灶超声造影参数与缺氧诱导因子-1a的相关性. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1428-1433

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1428.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1428>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展具有极高隐匿性, 大多数患者发现时已为中晚期, 失去手术切除治疗机会。经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)术是非手

术治疗HCC的重要方法, 但是TACE术后残留复发率高, 早期准确评估TACE疗效意义重大^[1]. 新生血管是HCC侵袭转移、复发进展的关键, 而缺氧诱导因子-1a (hypoxia inducible factor-1a, HIF-1a)以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过表达在新生血管形成过程中发挥着重要作用^[2]. 超声造影作为一种量化分析的超声新技术, 不仅能精确提供肿瘤微循环血流动力学信息, 而且能动态显示肿瘤血液灌注全过程, 已被广泛应用于肿瘤辅助诊断中^[3]. 本研究旨在探讨运用超声造影分析TACE治疗后HCC残留病灶的血流灌注特征, 及其与血清HIF-1a水平的相关性, 为临床综合评估疗效提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-05/2021-07期间, 我院肝胆外科收治并接受TACE术治疗的86例HCC患者作为研究对象, 其中男65例, 女21例, 年龄32-72岁, 平均(51.18±11.08)岁. 根据是否残留分为无残留组(52例)和残留组(34例). 纳入标准: (1)均经肝穿刺病理确诊为HCC; (2)首次发病, 术前未曾接受任何治疗; (3)肝功能分级为Child-Pugh A级或B级; (4)凝血功能正常; (5)均知情并签署知情同意书. 排除标准: (1)不能耐受手术者; (2)合并重要脏器功能障碍, 肾功能不全者; (3)严重感染者; (4)有精神疾病者. 共86个病灶, 直径为2.4-8.7 cm, 平均(4.63±1.07) cm. 患者于术前3 d内, 术后30 d接受超声造影检查及血清HIF-1a与VEGF水平测定.

1.2 方法

1.2.1 仪器: 超声造影检查^[4]: 采用Acuson S2000超声诊断仪, 配备4C1探头, 频率为4.0 MHz, 内置对比脉冲序列成像技术. 首先行常规超声检查, 观察病灶位置、形态、大小、内部回声及血流分布等一般情况. 清晰显示病灶, 固定探头位置, 启动超声造影显像模式, 用5 mL生理盐水稀释超声造影剂Sono Vue (Bracco公司, 意大利), 抽取2.4 mL, 经肘部浅静脉快速团注, 尾随生理盐水5 mL冲管, 同步计时, 观察存储5 min以上动态造影全过程. 避开坏死组织及大血管, 选取多个感兴趣区, 运用时间-强度曲线测定并记录病灶血流灌注参数: 最大强度(maximum intensity, IMAX), 达峰时间(time to peak, TTP), 上升时间(rise time, RT), 廓清时间(clearance time, WT). 数据测量多次, 取平均值作为最终取值. 见图1.

1.2.2 TACE术治疗: 常规消毒铺巾, 局部麻醉, 采用Seldinger技术穿刺右侧股动脉, 将导管经股动脉置入肝动脉, 送达病灶主要供血动脉, 然后缓慢灌注药物: 20-40 mg表阿霉素、0.5-1 g 5-氟脲嘧啶、100-200 mg卡铂和

4-10 mL混合碘油, 使病灶供血动脉栓塞, 以达到病灶缺血坏死目的.

1.2.3 HIF-1a与VEGF检测: 清晨, 空腹, 采集肘正中静脉静脉血5 mL, 以10000 r/min离心速度分离血清, 保存于-20 °C冰箱待测. 使用瑞士罗氏全自动生化分析仪及相应试剂盒, 运用酶联免疫吸附法检测血清HIF-1a与VEGF水平. 试剂盒内配有质控标准品及质控血清, 所有操作均严格按照试剂盒说明书进行操作完成.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学分析软件, 计量资料以(mean±SD)表示, 组内治疗前后数据比较采用配对样本 t 检验, 组间数据比较采用独立样本 t 检验. 相关性分析采用Pearson相关分析. $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗前后血清学指标变化 治疗前, 两组的血清HIF-1a及VEGF水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 无残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表1.

2.2 治疗前后超声造影血流灌注参数变化 治疗前, 两组的IMAX、RT、TTP、WT比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 无残留组超声造影显示, 病灶未见明显血流灌注(图2); 治疗后, 残留组超声造影显示病灶局部存在增强区域(图3), 残留组的IMAX较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而RT、TTP和WT较治疗前明显延长, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.3 超声造影血流灌注参数与血清HIF-1a水平相关性 残留组治疗后, IMAX与血清HIF-1a水平呈正相关, $R^2 = 0.74$, $P<0.05$; TTP与血清HIF-1a水平呈负相关, $R^2 = 0.56$, $P<0.05$; RT与血清HIF-1a水平呈负相关, $R^2 = 0.42$, $P<0.05$; WT与血清HIF-1a水平呈负相关, $R^2 = 0.48$, $P<0.05$. 其中IMAX与血清HIF-1a水平的相关性最高.

3 讨论

TACE术是一种疗效确切的HCC非手术治疗手段, 通过阻断肿瘤供血动脉, 灌注碘剂和药物, 诱导肿瘤组织发生缺血坏死, 达到控制肿瘤进展, 灭活肿瘤目的^[5]. 但TACE术后, 肿瘤组织易通过形成新生微小血管, 建立侧支循环对抗TACE打击, 增加癌细胞逃逸及存活复发机会^[6]. 因此, 早期准确评估TACE疗效有助于临床制定下一步治疗方案.

超声造影作为一种真正意义的血管示踪技术, 微泡造影剂能随血流灌注肿瘤组织各级动静脉分支, 实时显

表 1 治疗前后血清学指标比较

组别	HIF-1a (pg/mL)	T值/P值	VEGF (pg/mL)	T值/P值
无残留组(52例)				
治疗前	166.52 ± 40.29	4.463/.000	293.20 ± 60.17	7.673/0.000
治疗后	132.80 ± 37.79		225.78 ± 43.89	
残留组(34例)				
治疗前	173.69 ± 49.10	-11.889/.000	289.30 ± 50.60	-11.539/0.000
治疗后	252.66 ± 67.43		341.63 ± 64.92	

HIF-1a: 缺氧诱导因子-1a; VEGF: 血管内皮生长因子.

表 2 治疗前后超声造影血流灌注参数比较

参数	无残留组(52例)			残留组(34例)		
	治疗前	治疗后	T值/P值	治疗前	治疗后	T值/P值
IMAX(%)	151.18 ± 19.87	0	54.874/.000	148.25 ± 16.72	119.41 ± 14.65	11.967/0.000
RT(S)	11.92 ± 3.18	0	27.040/.000	11.61 ± 3.68	13.71 ± 2.77	-2.707/0.011
TTP(S)	17.13 ± 3.55	0	34.744/.000	17.55 ± 3.73	19.32 ± 4.31	-6.369/0.000
WT(S)	22.94 ± 3.88	0	42.628/.000	23.65 ± 4.19	26.65 ± 4.64	-3.446/0.002

IMAX: 最大强度; RT: 上升时间; TTP: 达峰时间; WT: 廓清时间.

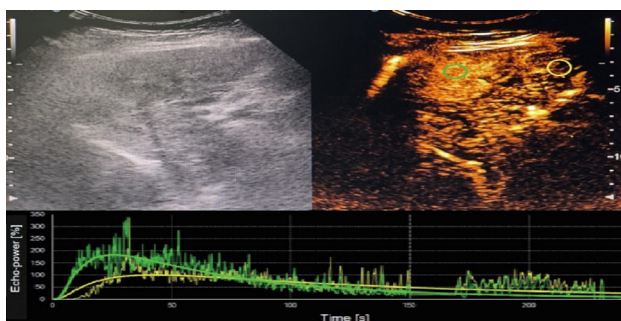


图 1 时间-强度曲线示意图, 绿色曲线表示病灶, 黄色曲线表示正常肝组织.

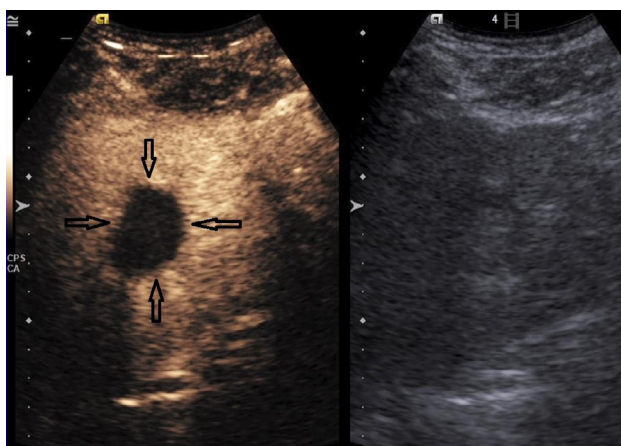


图 2 经导管肝动脉化疗栓塞术后, 病灶被彻底灭活, 呈黑洞征.

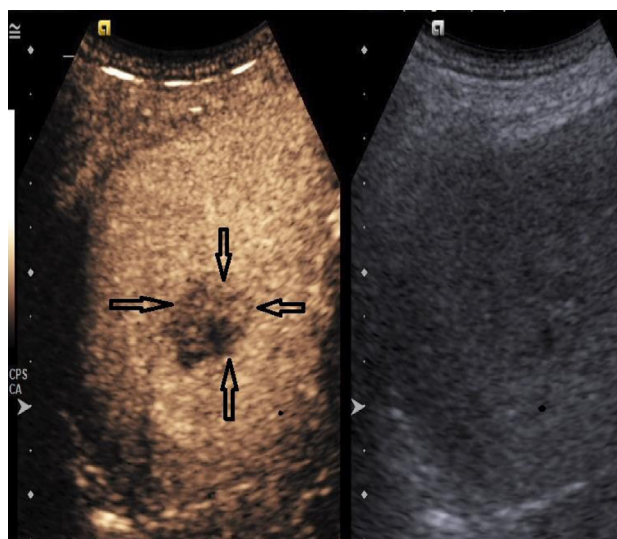


图 3 经导管肝动脉化疗栓塞术后, 病灶局部残留, 存在增强区域.

示肿瘤内部及周围微循环血流灌注全过程, 可间接反映肿瘤组织血管新生状态, 且与肿瘤组织MVD密切相关^[7]. 超声造影不受病灶碘油沉积影响, 当病灶有残存区域时, 表现为病灶局部出现血流灌注区. 运用时间-强度曲线能进一步定量分析该区域的血流灌注参数^[8]. 本研究结果中, 治疗后, 无残留组超声造影显示, 病灶未见明显血流灌注, 提示HCC肿瘤组织被彻底灭活, 无侧枝循环及微小血管生成, TACE疗效显著. 本研究结果中, 治疗后, 残

留组超声造影显示病灶局部存在增强区域, 提示TACE术后病灶局部存在血流灌注, 即病灶残留, 需作进一步治疗. 定量分析结果显示, 残留组的IMAX较治疗前明显下降, 而RT、TTP和WT较治疗前明显延长($P<0.05$), 提示运用超声造影能为临床评估TACE疗效提供客观可靠的血流动力学变化信息, 有助于提高疗效评估的客观性、全面性及准确性. 考虑原因可能是, TACE术对HCC肿瘤组织的微循环血流灌注系统产生不同程度的破坏, 超声造影血流灌注参数随之发生改变.

缺氧状态可刺激机体产生多种氧依赖转录激活因子, 而HIF-1a作为其中重要一员, 可通过结合低氧反应元件, 引发VEGF基因转录, 继而刺激血管内皮细胞增殖, 促进微小血管生成^[9]. 而VEGF作为一种强效血管生长因子, 参与肿瘤血管生长全过程^[10,11]. 本研究结果显示, 治疗后, 无残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显下降($P<0.05$), 证实了TACE术治疗HCC的有效性. 考虑原因可能是大量HCC肿瘤组织细胞被杀灭, 其分泌的HIF-1a以及VEGF随之减少, 氧化应激反应抑制, 新生血管减少. 本研究结果中, 治疗后, 残留组的血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前明显升高($P<0.05$), 提示HCC肿瘤血管生成活跃以及肿瘤再生增加, 预示TACE术后复发转移风险较高, 而监测血清HIF-1a及VEGF水平可作为评估TACE疗效的临床参考指标. 考虑原因可能是HCC肿瘤组织残留, 在缺血缺氧环境下, 癌细胞分泌大量HIF-1a及VEGF以对抗TACE打击. 既往研究表明TACE术后, HIF-1a及VEGF水平上升是肝癌残留的重要预测因子, 与TACE术后不良预后密切相关^[12].

相关性分析结果显示, 残留组治疗后, IMAX与血清HIF-1a水平呈正相关($R^2 = 0.74, P<0.05$), 而TTP、RT、WT均与血清HIF-1a水平呈负相关($R^2 = 0.56, R^2 = 0.42, R^2 = 0.48, P<0.05$). 提示随着血清HIF-1a水平高表达, HCC残留肿瘤组织血管生成被促进, 反映在超声造影参数上为IMAX增大, TTP、RT、WT缩短. 考虑原因可能是, TACE术后, HCC残留肿瘤组织再生复发机制激活, 癌细胞分泌大量HIF-1a, 上调VEGF, 促进大量微小血管生成, 微血管密度增加^[13]; 同时, 新生微小血管内皮细胞未成熟, 血管通透性高, 彼此间存在大量动静脉短路, 血流阻力低, 导致残留肿瘤组织血流量上升, 灌注速度加快, 超声造影参数随之发生相应变化.

4 结论

综上所述, 运用超声造影可直观反映TACE术后HCC肿瘤组织的灭活状态以及微血管生成情况, 其血流灌注参数IMAX、TTP、RT、WT均与血清HIF-1a水平具有良好相关性, 可用于定量评估TACE术后HCC血流灌注变

化及疗效, 有助于进一步提高疗效评估的准确性及客观性.

文章亮点

实验背景

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能清晰显示原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)微循环血流, 准确评估经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)术后病灶残留和微血管生成情况, 有助于疗效评估.

实验动机

运用CEUS定量评估TACE术后HCC血流变化, 分析血流参数与血清缺氧诱导因子-1a (hypoxia inducible factor-1a, HIF-1a)水平相关性, 以期临床评估疗效提供有价值参考.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用CEUS分析TACE术后HCC残留病灶血流特征, 及其与血清HIF-1a水平相关性. 结果显示残留组治疗后血清HIF-1a、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平及各血流参数均较治疗前发生改变, 且残留组治疗后各血流参数与血清HIF-1a水平具有良好相关性.

实验方法

本篇论文运用CEUS分析TACE术后HCC残留病灶血流特征与血清HIF-1a水平相关性. CEUS是一种纯血池示踪技术, 能定量反映目标组织血流灌注状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示, 残留组治疗后血清HIF-1a及VEGF水平较治疗前升高, 而最大强度(maximum intensity, IMAX)较治疗前下降, 上升时间(rise time, RT)、达峰时间(time to peak, TTP)和廓清时间(clearance time, WT)较治疗前延长; 残留组治疗后IMAX、TTP、RT、WT均与血清HIF-1a水平相关性良好. 本研究结果说明CEUS可有效评估TACE术后HCC残留病灶血流状态及血管生成状态, 从而评估疗效.

实验结论

HCC血流参数与血清HIF-1a水平相关性良好. 运用CEUS定量评估TACE术后HCC血流变化及疗效. CEUS能定量分析HCC血流, 评估TACE治疗前后血流变化, 继而评估疗效, 指导治疗. CEUS可从血流动力学角度评估TACE疗效, 为下一步治疗提供参考. CEUS能评估HCC

的TACE疗效, 其血流参数与血清HIF-1 α 水平具有相关性. 运用CEUS分析HCC经TACE治疗前后血流变化, 从而无创性评估疗效. IMAX与血清HIF-1 α 水平呈正相关, 而TTP、RT、WT均与血清HIF-1 α 水平呈负相关. HCC血流参数与血清HIF-1 α 水平具有良好相关性, 可用于监测TACE疗效, 指导治疗. CEUS可为临床定量评估TACE术后疗效提供一种无创性影像学手段.

展望前景

病灶位于膈顶, 肠道旁时, CEUS容易受气体干扰, 影响图像质量及结果, 可通过改变体位, 喝水, 加压等方法进行改善. CEUS定量预测TACE对HCC的治疗效果. 实时三维CEUS定量评估TACE对HCC的治疗效果.

5 参考文献

- Liang L, Li C, Diao YK, Jia HD, Xing H, Pawlik TM, Lau WY, Shen F, Huang DS, Zhang CW, Yang T. Survival benefits from adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820977693 [PMID: 33329759 DOI: 10.1177/1756284820977693]
- 孙建英, 陈禧钰, 王理, 叶文欣, 沈水杰, 杨君伶, 姚敏, 姚登福. 缺氧诱导因子-1 α 介导和调控肝癌相关血管生成因子的表达. *中华肝脏病杂志* 2020; 28: 942-948 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200228-00074]
- Beckmann S, Simanowski JH. Update in Contrast-Enhanced Ultrasound. *Visc Med* 2020; 36: 476-486 [PMID: 33447604 DOI: 10.1159/000511352]
- 林礼务, 林学英, 薛思生, 何以教, 高上达, 俞丽云, 林晓东. 原发性肝癌的超声造影表现与生物学特性关系探讨. *中华超声影像学杂志* 2006; 15: 354-356 [DOI:10.3760/j.issn:1004-4477.2006.05.010]
- Jiang C, Cheng G, Liao M, Huang J. Individual or combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a time-to-event meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2021; 19: 81 [PMID: 33741001 DOI: 10.1186/s12957-021-02188-4]
- Xu X, Chen C, Liu Q, Huang X. A Meta-analysis of TAE/TACE Versus Emergency Surgery in the Treatment of Ruptured HCC. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 1263-1276 [PMID: 32440961 DOI: 10.1007/s00270-020-02514-5]
- Wessner CE, Shaw CM, Stanczak M, Forsberg F, Lyschchik A, Tan A, Eisenbrey JR. Contrast-enhanced Ultrasound Identifies Patent Feeding Vessels in Transarterial Chemoembolization Patients With Residual Tumor Vascularity. *Ultrasound Q* 2020; 36: 218-223 [PMID: 32890324 DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000513]
- 汪玲, 陆英慧, 王天佑. 原发性肝癌患者超声造影定量灌注参数与分化程度及微血管密度的关系. *郑州大学学报(医学版)* 2020; 55: 681-685 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2019.09.109]
- Surov A, Schmidt SA, Prasad V, Beer AJ, Wienke A. FDG PET correlates weakly with HIF-1 α expression in solid tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2021; 62: 557-564 [PMID: 32551804 DOI: 10.1177/0284185120932378]
- Vanderborght B, Lefere S, Vlierberghe HV, Devisscher L. The Angiotensin/Tie2 Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Cells* 2020; 9 [PMID: 33143149 DOI: 10.3390/cells9112382]
- El Shorbagy S, abuTaleb F, Labib HA, Ebian H, Harb OA, Mohammed MS, Rashied HA, Elbana KA, Haggag R. Prognostic Significance of VEGF and HIF-1 α in Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Sorafenib Versus Metformin Sorafenib Combination. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52: 269-279 [PMID: 32212089 DOI: 10.1007/s12029-020-00389-w]
- 古曦, 刘畅, 刘双双, 覃莉. 肝癌患者TACE术治疗前后血清VEGF、bFGF、HIF-1 α 水平变化及其临床意义. *标记免疫分析与临床* 2019; 26: 12-15 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.04.002]
- 任勇军, 杨林, 翟昭华, 缪南东, 邓进, 胡晓, 张小明. 原发性肝癌TACE治疗后血清VEGF水平变化及临床意义. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 2053-2055 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.07.038]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性分析

毛亮, 朱阿考, 刘佳

毛亮, 刘佳, 余姚市妇幼保健院妇产科 浙江省余姚市 315400

朱阿考, 杭州市第一人民医院胃肠外科 浙江省杭州市 310000

毛亮, 本科, 主治医师, 研究方向为妇产科相关。

作者贡献分布: 毛亮负文章项目设计, 主导操作, 文章撰写; 刘佳、朱阿考负责材料收集, 文章润色和修改。

通讯作者: 毛亮, 本科, 主治医师, 315400, 浙江余姚市舜水南路121号, 余姚市妇幼保健院妇产科, kangpa8397@163.com

收稿日期: 2021-06-07

修回日期: 2021-07-23

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2021-12-28

Correlation between postpartum unsatisfied needs of hepatitis B virus carriers and childcare competence

Liang Mao, A-Kao Zhu, Jia Liu

Liang Mao, Jia Liu, Department of Obstetrics and Gynecology, Yuyao Maternal and Child Health Care Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

A-Kao Zhu, Department of Gastrointestinal Surgery, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Liang Mao, Bachelor, Attending Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Yuyao Maternal and Child Health Care Hospital, No. 121 South Shunshui Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. kangpa8397@163.com

Received: 2021-06-07

Revised: 2021-07-23

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatitis B virus (HBV) carriers have special characteristics

due to the illness and their psychological, physiological, and social needs, often accompanied by negative psychology such as anxiety and self-accusation. Hostile handling or avoidance coping style is not conducive to the transformation of their mother's role, and it is difficult to meet their emotional needs and childcare needs. Therefore, the childcare competence is low. It is particularly important to formulate relevant measures to improve maternal childcare competence.

AIM

To analyze the correlation between the postpartum unsatisfied needs of HBV carriers and the parenting competence, and explore the related factors that affect the parenting competence.

METHODS

In this study, 95 HBV carriers who delivered at our hospital from June 2019 to March 2021 were selected using the convenience sampling method in this cross-sectional survey. The general information of the subjects was collected *via* a survey form. The Short-Form Survivor Unmet Needs Survey (SF-SUNS) and Chinese Version Parenting Sense Competence Scale (C-PSOC) were used to analyze the correlation between unmet needs and childcare competence, and multivariate hierarchical regression analysis was used to analyze the factors affecting the childcare competence of pregnant HBV carriers.

RESULTS

Ninety-five questionnaires were issued, and 90 valid questionnaires were returned. The valid response rate was 94.74%. The total score of the SF-SUNS scale for the 90 HBV carriers was 73.54 ± 12.75 , and the total score of the C-PSOC scale was 68.66 ± 8.12 . Pearson correlation analysis showed that the total score and the scores of each dimension of the SF-SUNS scale for pregnant HBV carriers were negatively correlated with the total score and the scores of each

dimension of the C-PSOC scale ($r < 0, P < 0.05$). Hierarchical regression analysis showed that education level, parenting knowledge, previous parenting experience, participation in infant care work, postpartum depression, and social support were factors influencing maternal competence in parenting in HBV carriers ($P < 0.05$). After controlling for general demographic data, the total score and scores of all dimensions of the SF-SUNS scale were influencing factors on the competence of pregnant HBV carriers ($P < 0.05$).

CONCLUSION

There are moderate postpartum unmet needs of HBV carriers and childcare competency, and the two are negatively correlated. Medical staff should pay attention to assessing the unmet needs of HBV carriers after delivery and improving their parenting knowledge, social support, and psychological status to improve maternal and child-raising competency.

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

Key Words: Hepatitis B virus carriers; Unmet needs; Parenting competence; Correlation

Citation: Mao L, Zhu AK, Liu J. Correlation between postpartum unsatisfied needs of hepatitis B virus carriers and childcare competence. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1434-1440
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1434.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1434>

摘要

背景

乙肝病毒携带者产妇因疾病及自身心理、生理、社会需求具有一定特殊性,常伴有焦虑、自责等负性心理,处理事情多采取敌对或逃避等应对方式,不利于其母亲角色转化,难以满足情感需求及育儿需求,故育儿胜任感较低。因此,充分评估产后未满足需求,制定相关措施,对提升产妇育儿胜任感尤为重要。

目的

分析乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性,探讨影响育儿胜任感的相关因素。

方法

本研究采用横断面调查法,方便抽样法选择2019-06/2021-03期间于本院产检并生产的95例乙肝病毒携带者产妇,产后复查时采用一般资料调查表、未满足需求简明量表(the short-form survivor unmet needs survey, SF-SUNS)、中文版育儿胜任感量表(Chinese version parenting sense competence scale, C-PSOC)进行调查,分析未满足需求与育儿胜任感相关性,采用多元分层回归分析影响乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的相关因素。

结果

共发放问卷95例,回收有效问卷90例,有效回收率为94.74%;90例乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表总分为(73.54±12.75)分,C-PSOC量表总分为(68.66±8.12)分;Pearson相关性分析显示,乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表各维度评分、总分均与C-PSOC量表各维度评分、总分呈负相关($r < 0, P < 0.05$);分层回归分析结果显示,文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素($P < 0.05$),当控制一般人口学资料后,SF-SUNS量表各维度评分、总分是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素($P < 0.05$)。

结论

乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感处于中等水平,且二者呈负相关;医护人员应重视评估产后未满足需求,提高育儿知识掌握度及社会支持度,改善心理状态,以提升产妇育儿胜任感。

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

关键词: 乙肝病毒携带者;未满足需求;育儿胜任感;相关性

核心提要: 大部分乙肝病毒携带者会产生明显的育儿负担感及无措感,育儿胜任感较低,且诸多需求未自主获得满足。因此,充分评估产后未满足需求,制定相关措施,对提升产妇育儿胜任感尤为重要。本研究采用横断面调查法,分析乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性,旨在进一步增强产妇育儿胜任感。

文献来源: 毛亮,朱阿考,刘佳. 乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1434-1440
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1434.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1434>

0 引言

乙肝病毒携带者是指血液中乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)呈阳性且持续时间>6 mo,但肝功能检查正常,无临床体征及症状^[1]。据相关数据统计,我国无症状乙肝病毒携带者约占总人口的10%,其中孕妇携带率为6%-15%^[2,3]。因疾病及治疗特殊性,乙肝病毒携带者产妇生理、心理、社会需求均具有其自身特点,患病时无法识别当前自身存在的特殊性需求,诸多需求未自主获得满足,易产生负性心理,机体长期处于不平衡状态,影响目前角色适应^[4]。育儿胜任感是指父母在育儿期间满足各种需求的能力及效能,高水平的育儿胜任感可满足父母育儿需求,有利于产后康复及幼儿健康成

长^[5]. 大多数乙肝病毒携带者产妇通常存在自责、内疚等不良心理, 担心母乳喂养增加婴儿感染风险, 会产生明显的育儿负担感及无措感, 育儿胜任感较低^[6,7]. 国外针对产妇育儿胜任感的研究比较成熟, 但国内尚处于起步阶段, 且未见针对乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的研究. 鉴于此, 本研究选择于本院产检并生产的乙肝病毒携带者产妇, 分析未满足需求与育儿胜任感的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采用横断面调查法, 方便抽样法选择2019-06/2021-03期间于本院产检并生产的95例乙肝病毒携带者产妇, 纳入标准: 单胎妊娠, 胎儿健康; 无明显临床症状或典型症状, HBsAg感染阳性且持续时间>6 mo; 肝功能检查显示正常; 意识清楚, 沟通无障碍, 且积极完成问卷等相关调查; 自愿签署知情同意书. 排除标准: 精神类疾病; 伴有丙型肝炎、梅毒、巨细胞病毒、弓形虫、单纯疱疹病毒等感染阳性; 伴有糖尿病、慢性肾功能不全、重要脏器严重功能障碍及免疫性疾病; 未参与新生儿养育过程.

1.2 方法

1.2.1 调查工具: (1)一般资料. 包括产妇年龄、文化程度、育儿知识掌握程度、家庭月收入、既往养育经历、分娩方式、参与婴儿照顾工作量、喂养方式、产后是否抑郁、社会支持度、HBeAg、血乙肝DNA、是否接受抗病毒治疗等. 其中采用本院自拟育儿知识掌握问卷进行评估, 包括新生儿黄疸、肠绞痛、湿疹、尿布疹等疾病的判断及处理方法、储存母乳、辅食、睡眠等内容, 分为基本掌握、部分掌握及不掌握. 采用爱丁堡产后抑郁量表(edinburgh postnatal depression scale, EPDS)评估抑郁情况, 该量表共10项内容, 每项采用0-3分4级评分法, 总分范围为0-30分, 得分<9分为无抑郁, 9-13分为高危人群, >13分为有抑郁, 该量表的总体Cronbach's α 系数为0.83, 重测信度为0.87. 通过社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)从主观支持、客观支持及对社会支持的利用度3个维度评估患者社会支持程度, 评分<20分为社会支持度少, 20-30分为社会支持度一般, 30-40分为社会支持度高, 该量表的总体Cronbach's α 系数为0.89, 重测信度为0.94; (2)未满足需求. 未满足需求量表(the short-form survivor unmet needs survey, SF-SUNS)^[8]涉及信息需求(3个条目)、应对、分享及情感需求(13个条目)、照护获取及延续护理需求(6个条目)、工作及财务需求(8个条目)4个维度, 每条目按照0-4分5级评分法, 总分范围0-120分, 分值高未满足需求高, 该量表的总体Cronbach's α 系数为0.89, 重测信度为0.92; (3)

中文版育儿胜任感量表(Chinese version parenting sense competence scale, C-PSOC)^[9]涉及育儿满意度(9个条目)、育儿效能(8个条目)2个维度, 每条目按1-6分赋分, 其中9个条目为反向计分, 总分范围为17-102分, 分值高育儿胜任感强, 该量表的总体Cronbach's α 系数为0.86, 重测信度为0.89.

1.2.2 调查方法: 产妇产后42d回产科门诊复诊时现场发放问卷, 填写问卷前, 由护士采用统一指导语为产妇讲解本次调查的目的、方法等, 问卷填写完由研究者当场回收问卷. 共发放问卷95例, 剔除5份不合格问卷(问卷缺失>20%或存在逻辑错误), 回收有效问卷90例, 有效回收率为94.74%.

统计学处理 采用SPSS 24.0统计分析软件, 以mean \pm SD来表示计量资料, 采用 t 值检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料用率来表示, 并用 χ^2 检验; 采用Pearson进行相关性分析; 采用多元回归分析法分析影响产妇育儿胜任感的相关因素, $\alpha = 0.05$, 当 $P < 0.05$ 时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 产妇SF-SUNS量表评分 90例乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表总分为(73.54 \pm 12.75)分. 见表1.

2.2 产妇C-PSOC量表评分 90例乙肝病毒携带者产妇C-PSOC量表总分为(68.66 \pm 8.12)分. 见表2.

2.3 产妇需求未满足与育儿胜任感的相关性 Pearson相关性分析显示, 乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表各维度评分、总分均与C-PSOC量表各维度评分、总分呈负相关($r < 0$, $P < 0.05$). 见表3.

2.4 不同特征产妇C-PSOC量表评分分析 C-PSOC量表评分在不同文化程度、育儿知识掌握程度、家庭月收入、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持等产妇中相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表4.

2.5 产妇育儿胜任感影响因素的分层回归分析 将C-PSOC量表总分作为因变量, 将文化程度、育儿知识掌握程度、家庭月收入、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持、SF-SUNS量表评分等作为自变量进行回归分析, 自变量赋值情况见表5. 将一般人口学资料、SF-SUNS量表评分分别放于第一、二层, 结果显示, 文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素($P < 0.05$); 当控制一般人口学资料后, SF-SUNS量表各维度评分、总分是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素($P < 0.05$). 见表6.

表 1 90例乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表评分情况

项目	条目数	理论得分范围(分)	实际得分范围(分)	得分(mean ± SD, 分)	条目均分(mean ± SD, 分)
信息需求	3	0-12	4-11	8.56 ± 2.01	2.76 ± 0.43
应对、分享及情感需求	13	0-52	22-41	30.76 ± 4.58	2.53 ± 0.42
照护获取及延续护理需求	6	0-24	14-23	18.64 ± 4.08	2.46 ± 0.29
工作及财务需求	8	0-32	15-28	21.76 ± 5.13	2.47 ± 0.38
总分	30	0-120	56-89	73.54 ± 12.75	2.59 ± 0.28

表 2 90例乙肝病毒携带者产妇C-PSOC量表评分情况

项目	条目数	理论得分范围(分)	实际得分范围(分)	得分(mean ± SD, 分)	条目均分(mean ± SD, 分)
育儿效能	8	8-48	10-43	32.97 ± 3.26	4.13 ± 0.46
育儿满意度	9	9-54	14-47	35.72 ± 6.25	3.89 ± 0.57
总分	17	17-102	53-77	68.66 ± 8.12	3.99 ± 0.64

表 3 产妇SF-SUNS量表评分与C-PSOC量表评分的相关性 r 值

项目	育儿效能	育儿满意度	C-PSOC量表总分
信息需求	-0.563 (<0.001)	-0.613 (<0.001)	-0.713 (<0.001)
应对、分享及情感需求	-0.326 (0.012)	-0.552 (<0.001)	-0.413 (0.001)
照护获取及延续护理需求	-0.498 (<0.001)	-0.391 (0.005)	-0.557 (<0.001)
工作及财务需求	-0.386 (0.008)	-0.486 (<0.001)	-0.492 (<0.001)
SF-SUNS量表总分	-0.412 (0.002)	-0.628 (<0.001)	-0.613 (<0.001)

3 讨论

未满足需求是指患病期间, 患者对情感、生活、信息及财务上任何未满足的需求。研究发现, 甲状腺癌、乳腺癌、膀胱癌等诸多疾病患者均存在相对明显的未满足支持性照顾、信息需求, 对其心理积极性及治疗依从性产生负面影响^[10,11]。目前关于乙肝病毒携带产妇的未满足需求研究鲜有, 故本研究通过SF-SUNS量表对产妇产后的未满足需求进行评估, 结果发现, SF-SUNS量表总分为(73.54 ± 12.75)分, 根据未满足需求等级划分标准, 该类患者未满足需求处于中等水平, 可见产妇产后的未满足需求问题较为普遍。分析原因可能在于相比健康孕妇, 乙肝病毒携带产妇多存在焦虑、抑郁、恐惧等不良情绪, 常采取敌对或逃避等应对方式, 不利于其母亲角色转化, 故难以满足情感需求及育儿需求^[12]。本研究中, 产妇育儿效能为(32.97 ± 3.26)分、育儿满意度为(35.72 ± 6.25)分, 总分为(68.66 ± 8.12)分, 处于中等水平, 且均低于赖婉君^[13]研究中的(37.79 ± 5.09)分、(36.36 ± 7.14)分、(74.17 ± 9.31)分, 这可能与本研究对象为乙肝病毒携带产妇相关。进一步分析未满足需求与育儿胜任感的关系发现, 乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表各维度评分、总分均与C-PSOC量表各维度评分、总

分呈负相关, 可见未满足需求与育儿胜任感呈负相关, 即未满足需求越高, 产妇的育儿胜任感越低。提示我们应当着重关注该类产妇产后的满足需求, 尽可能通过各种方式满足产妇对育儿应对指导、照护及情感分享等方面的需求, 以提升其育儿胜任感。

分层回归分析显示, 文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持、SF-SUNS量表评分均是乙肝病毒携带者产妇育儿胜任感的影响因素, 分析原因可能与以下几点相关: (1)文化程度、育儿知识掌握程度。马文娟^[14]等研究发现, 产妇育儿胜任感与文化程度密切相关, 且呈正相关, 与本研究结论基本一致。文化程度较低的产妇的理解能力及独立学习能力较为有限, 缺乏正确获取围产知识及育儿知识的途径, 育儿知识掌握程度低, 不利于发现育儿问题, 难以与孩子更好、更直接的互动, 故育儿胜任感低。针对这一问题, 在孕妇建立健康档案时, 应详细了解其文化程度及育儿知识掌握程度, 对于知识较为匮乏, 文化程度及学习能力低的孕妇, 可给予针对性的健康教育, 通过开办讲座、定期电话科普等方式提高孕妇的认知水平; (2)既往养育经历。对于有育儿经验的产妇而言, 其具有丰富的幼儿生活护理操作经验, 且

表 4 不同特征产妇C-PSOC量表评分分析(mean ± SD, 分)

项目		例数	总分	t/F值	P值
年龄(岁)	<35	55	69.16 ± 8.25	0.827	0.410
	≥35	35	67.76 ± 7.11		
文化程度	初中及以下	20	62.13 ± 6.05	9.051	<0.001
	高中或中专	39	67.59 ± 7.11		
	大专及以上	31	70.95 ± 8.02		
育儿知识掌握程度	基本掌握	22	72.16 ± 5.16	9.958	<0.001
	部分掌握	52	68.99 ± 6.18		
	未掌握	16	63.58 ± 5.72		
家庭月收入(元)	<5000	26	60.08 ± 6.25	14.237	<0.001
	5000-10000	51	66.76 ± 7.32		
	>10000	23	71.16 ± 8.62		
既往养育经历	有	32	73.28 ± 4.79	5.141	<0.001
	无	58	66.92 ± 6.02		
分娩方式	自然分娩	12	69.25 ± 7.16	0.485	0.629
	剖宫产	78	68.03 ± 8.24		
喂养方式	纯母乳喂养	21	68.02 ± 7.16	14.977	<0.001
	人工喂养	31	67.13 ± 8.25		
	混合喂养	48	69.76 ± 8.16		
参与婴儿照顾工作量(h/d)	<5	30	71.62 ± 7.06	6.970	0.002
	5-10	39	67.29 ± 8.02		
	>10	21	63.71 ± 6.94		
产后抑郁	无	30	73.19 ± 6.67	13.956	<0.001
	高危	37	67.25 ± 8.02		
	有	23	62.39 ± 7.49		
社会支持	少	24	64.49 ± 6.62	6.921	0.002
	一般	46	68.29 ± 7.02		
	高	20	72.34 ± 7.28		
HBeAg	(-)	34	68.26 ± 7.11	0.993	0.323
	(+)	56	69.92 ± 8.02		
血乙肝DNA (IU/mL)	<500	48	67.37 ± 6.34	1.137	0.259
	≥500	42	68.99 ± 7.18		
抗病毒治疗	有	12	68.03 ± 8.02	0.465	0.643
	无	78	69.13 ± 7.58		

可娴熟处理幼儿的突发状况, 对自己成功完成后续的育儿任务充满信心, 因此育儿满意度及效能感较高^[15]. 这对这一问题, 对于缺乏养育经历的产妇, 在健康检查及来院生产时, 可加大育儿知识方面的宣教, 并邀请家庭成员来院参加家庭课堂, 共同学习育儿知识, 以增强育儿的知识储备; (3)参与婴儿照顾工作量. 分娩后, 产妇的生理及心理均需一段时间恢复, 此期间参与婴儿照顾工作量过大, 可能会加重产妇身心疲乏程度, 且无法通过睡眠及休息自我缓解, 不利于学习和掌握新的育儿技能, 故育儿胜任感较低; (4)产后抑郁. 国外研究发现, 存在心理风险的产妇更倾向于认为自己不适应育儿角色, 可见产后抑郁是育儿胜任感的影响因素^[16]. 由于产妇身体未恢复至正常状态, 未完全适应角色的转换, 且需承担起

照顾幼儿的工作, 故易较大的情绪波动, 增加家庭及社会负担; (5)社会支持. 大部分乙肝病毒携带产妇担心感染宝宝受歧视而影响健康成长, 缺乏相应的家庭及社会支持, 丧失对育儿的自信心. 针对3-5点, 可从以下几点出发, 提升乙肝病毒携带产妇产后的育儿胜任感: 健全三级妇幼保健网, 开设孕妇学校, 系统化指导产妇及家属育儿技能及注意事项; 鼓励家庭成员积极参与幼儿照顾工作中, 使产妇减负的同时可获得更多的精神鼓励及社会支持, 充分发挥其主观能动性, 提升育儿胜任感水平; 产后延续母婴定期检查, 于社区卫生院建立健康档案, 了解传播及阻断状况, 长期跟踪乙肝病毒携带患儿的情况, 并给予专业信息支持^[17,18].

本研究也存在一定的不足, 因为是首次研究, 未设

表 5 产妇产育儿胜任感影响因素的自变量赋值方法

自变量	赋值
文化程度	初中及以下 = 1, 高中或中专 = 2, 大专及以上学历 = 3
育儿知识掌握程度	未掌握 = 1, 部分掌握 = 2, 基本掌握 = 3
家庭月收入(元)	<5000 = 1, 5000-10000 = 2, >10000 = 3
既往养育经历	无 = 1, 有 = 2
参与婴儿照顾工作量(h/d)	>10 = 1, 5-10 = 2, <5 = 3
产后抑郁	有 = 1, 高危 = 2, 无 = 3
社会支持	少 = 1, 一般 = 2, 高 = 3
信息需求	原始数据
应对、分享及情感需求	原始数据
照护获取及延续护理需求	原始数据
工作及财务需求	原始数据
SF-SUNS总分	原始数据

表 6 产妇产育儿胜任感影响因素的分层回归分析

变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	t值	P值	95%可信区间
第1层						
常数项	0.413	3.265	-	10.465	<0.001	-
文化程度	0.462	0.865	0.342	4.265	<0.001	1.326-6.284
育儿知识掌握程度	0.561	1.065	0.482	3.162	0.003	1.295-7.264
家庭月收入	0.243	0.892	0.286	1.568	0.435	1.679-10.295
既往养育经历	0.795	0.085	0.119	2.865	0.012	1.176-8.856
参与婴儿照顾工作量	-0.732	0.826	-0.132	3.725	0.001	-1.935-0.725
产后抑郁	-0.823	0.716	-0.776	4.896	<0.001	-0.752--0.209
社会支持	0.623	0.257	0.864	7.623	<0.001	2.138-11.762
第2层						
常数项	0.513	3.976	-	3.468	0.002	-
信息需求	-0.736	0.762	-0.843	-4.756	<0.001	-1.862-0.462
应对、分享及情感需求	-0.319	1.127	-0.771	-5.621	<0.001	-2.762-0.129
照护获取及延续护理需求	-0.496	1.386	-0.716	-8.162	<0.001	-1.926-0.806
工作及财务需求	-0.326	0.862	-0.368	-6.032	<0.001	-2.034-0.463
SF-SUNS总分	-0.821	0.923	-0.962	-10.099	<0.001	-3.126-0.146

第一层 $R^2 = 0.365$, $F = 4.154$, $P < 0.001$; 第二层 $R^2 = 0.428$, $F = 3.895$, $P < 0.001$.

立普通产妇的对照组, 仅观察了乙肝病毒携带产妇产后育儿胜任感水平及影响因素, 未能观察乙肝病毒携带对育儿胜任感的影响, 下一部研究中, 将设置对照组, 观察乙肝病毒携带对育儿胜任感的影响。

4 结论

综上所述, 乙肝病毒携带产妇产后的未满足需求与育儿胜任感处于中等水平, 且二者呈负相关; 医护人员应重视评估产后未满足需求, 提升育儿知识掌握度及社会支持度, 改善心理状态, 以提升产妇产后育儿胜任感。

文章亮点

实验背景

乙肝病毒携带者产妇产后未完全适应角色的转换, 常伴

有焦虑、自责等不良心理状态, 处理事情多采取敌对或逃避等应对方式, 育儿胜任感较低。因此, 充分评估产后未满足需求, 制定相关措施, 对提升产妇产后育儿胜任感尤为重要。

实验动机

分析乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感的相关性, 探讨影响育儿胜任感的相关因素, 旨在进一步提升产妇产后育儿胜任感。

实验目标

分析乙肝病毒携带者产妇产后的未满足需求与育儿胜任感及相关影响因素, 结果显示乙肝病毒携带产妇产后的未满足需求与育儿胜任感处于中等水平, 二者呈负相关, 且文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经

历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持、SF-SUNS量表评分均是乙肝病毒携带者产妇产后育儿胜任感的影响因素。

实验方法

本研究采用横断面调查法, 方便抽样法选择95例乙肝病毒携带者产妇, 产后复查时采用一般资料调查表、未满足需求简量表(the short-form survivor unmet needs survey, SF-SUNS)、中文版育儿胜任感量表(Chinese version parenting sense competence scale, C-PSOC)进行调查, 分析未满足需求与育儿胜任感相关性, 采用多元分层回归分析影响乙肝病毒携带者产妇产后育儿胜任感的相关因素。

实验结果

本研究达到了实验目的, 研究结果显示, 90例乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表、C-PSOC量表总分处于中等水平; Pearson相关性分析显示, 乙肝病毒携带者产妇SF-SUNS量表评分与C-PSOC量表评分呈负相关; 分层回归分析结果显示, 文化程度、育儿知识掌握程度、既往养育经历、参与婴儿照顾工作量、产后抑郁、社会支持是乙肝病毒携带者产妇产后育儿胜任感的影响因素, 当控制一般人口学资料后, SF-SUNS量表各维度评分、总分是乙肝病毒携带者产妇产后育儿胜任感的影响因素。

实验结论

乙肝病毒携带产妇产后的未满足需求与育儿胜任感呈负相关, 且均处于中等水平; 医护人员应重视评估产后未满足需求, 针对风险因素制定相关措施, 以提升产妇产后育儿胜任感。

展望前景

采用SF-SUNS、C-PSOC量表分别评估乙肝病毒携带者产妇产后未满足需求、育儿胜任感, 可了解产妇未满足需求及育儿情况, 针对育儿胜任感的影响因素制定相应策略, 可有效预防产妇产后育儿胜任感降低情况发生, 值得临床推广。

5 参考文献

1 岳彩虹, 王小艾, 胡旖旎, 白新航, 焦净, 杨新霞, 齐亚倩. 乙肝病毒感染产妇产后母乳喂养的现状调查. 中华护理杂志 2019; 54: 668-671

[DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2019.05.006]

2 Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD008545 [PMID: 28188612 DOI: 10.1002/14651858.CD008545.pub2]

3 谭静, 叶晓林, 王慧, 张颖. 妊娠中晚期应用替比夫定阻断HBsAg阳性孕妇HBV母婴传播效果及对婴儿接种乙肝疫苗应答的影响. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 54-57 [DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2019.01.014]

4 何海艳, 吴伟慎, 赵莹, 张颖. 乙肝病毒携带者父母乙肝防治知识现状及其对心理状态影响的研究. 现代预防医学 2019; 46: 149-152

5 王慧萍, 陈京立, 魏莉君, 方东敏, 李金辉, 袁青丽. 信息支持对早产初产妇产后育儿胜任感及亲职压力的效果评价. 中国实用护理杂志 2019; 35: 2179-2184 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2019.28.005]

6 Osman F, Salari R, Klingberg-Allvin M, Schön UK, Flacking R. Effects of a culturally tailored parenting support programme in Somali-born parents' mental health and sense of competence in parenting: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7: e017600 [PMID: 29222136 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017600]

7 王秋静, 李琦, 李亚兰. 初产妇产后育儿胜任感与产后抑郁的相关性分析. 护理研究 2019; 33: 3628-3629 [DOI:10.12102/j.issn.1009-6493.2019.20.041]

8 闫婷婷, 乔婷婷, 郑蔚, 史艳萍, 张苇, 陈晓娟. 中文版癌症患者未满足需求简量表的信效度研究. 现代预防医学 2018; 2: 122-127

9 杨晓. 中文版育儿胜任感量表在产妇产中应用的信效度检验. 中华护理杂志 2014; 49: 881-885 [DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2014.07.029]

10 陈革, 徐宏仙, 王身林, 林昌桑, 梁少君. 妇科恶性肿瘤患者未满足需求与其家庭环境的相关性研究. 中华现代护理杂志 2020; 26: 2188-2192 [DOI:10.3760/cma.j.cn115682-20190819-02971]

11 王海华, 薛友儒. 乳腺癌幸存者未被满足需求现状的调查研究. 中国实用护理杂志 2020; 36: 515-519 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2020.07.008]

12 赵薇, 刘小慧, 李丹丹, 于秀芳, 王新华, 周红英. 乙肝产妇产后性心理状态及影响因素研究. 中国性科学 2019; 28: 114-117 [DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.06.033]

13 赖婉君. 产妇产后育儿胜任感现状及与产后抑郁的相关性研究. 护理实践与研究 2018; 15: 24-25 [DOI:10.3969/j.issn.1672-9676.2018.10.006]

14 马文娟, 李真, 贾寒, 李怡冰, 杨晓. 郑州市312例产妇产后育儿胜任感的现状及影响因素分析. 护理学报 2017; 24: 35-37 [DOI:10.16460/j.issn1008-9969.2017.07.035]

15 陈云, 高玲玲, 何亚, 张焕芳, 杨帅. 社会支持期望落差及喂养方式对高危妊娠产妇产后育儿胜任感的影响. 护理学杂志 2018; 33: 9-12 [DOI:10.3870/j.issn.1001-4152.2018.02.009]

16 Nunes C, Jiménez L, Menéndez S, Ayala-Nunes L, Hidalgo V. Psychometric properties of an adapted version of the Parental Sense of Competence (PSOC) Scale for Portuguese at-risk parents. *Child Fam Soc Work* 2016; 21: 433-441 [DOI: 10.1111/cfs.12159]

17 景雪冰, 王淋, 贾明华, 李翠萍, 高婷婷, 李海英. 高危产妇产后育儿胜任感现状及影响因素研究. 护理学杂志 2018; 33: 4-7 [DOI:10.3870/j.issn.1001-4152.2018.22.004]

18 金蕾春, 冯萍, 项铃. 产妇产后疲乏水平与育儿胜任感的相关性研究. 中华现代护理杂志 2020; 26: 2768-2772 [DOI:10.3760/cma.j.cn115682-20190822-03024]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



联合检测血清肿瘤标志物与M2-PK在结直肠癌筛查的价值

陈金锦, 蒋晓颖, 吴秋花

陈金锦, 蒋晓颖, 吴秋花, 湖州市第一人民医院检验科 浙江省湖州市 313000

陈金锦, 副主任技师, 研究方向为呼吸、消化道肿瘤标志物。

作者贡献分布: 此课题由陈金锦、蒋晓颖、吴秋花设计; 研究过程由陈金锦、蒋晓颖、吴秋花操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由蒋晓颖、吴秋花提供; 数据分析由陈金锦、蒋晓颖、吴秋花完成; 本论文写作由陈金锦完成。

通讯作者: 陈金锦, 副主任技师, 313000, 浙江省吴兴区广场后路158号湖州市第一人民医院检验科. chenjinshijin@163.com

收稿日期: 2021-09-03

修回日期: 2021-10-27

接受日期: 2021-11-30

在线出版日期: 2021-12-28

Value of combined detection of serum tumor markers and M2-PK in colorectal cancer screening

Jin-Jin Chen, Xiao-Ying Jiang, Qiu-Hua Wu

Jin-Jin Chen, Xiao-Ying Jiang, Qiu-Hua Wu, Clinical Laboratory, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jin-Jin Chen, Associate Chief Technician, Clinical Laboratory, Huzhou First People's Hospital, No. 158 Guangchanghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. chenjinshijin@163.com

Received: 2021-09-03

Revised: 2021-10-27

Accepted: 2021-11-30

Published online: 2021-12-28

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is a highly malignant tumor with a significant increase in incidence and fatality rate year by year. Great attention has been paid to early screening for

colorectal cancer. However, due to the non-specific clinical symptoms and complicated mechanisms of CRC, its early screening is not easy.

AIM

To explore the value of serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA) combined with tumor M2 pyruvate kinase (M2-PK) in the screening of CRC.

METHODS

Eighty patients with CRC and 75 patients with benign colorectal diseases treated at our hospital from January 1, 2018 to October 10, 2020 were selected. In addition, 90 healthy controls were also included. All subjects were tested for serum CA19-9, CEA, and M2-PK. The differences in serum CA19-9, CEA, and M2-PK levels between the three groups were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the performance of serum CA19-9, CEA, and M2-PK levels, either alone or in combination, in CRC screening.

RESULTS

The results of one-way variance showed that the differences in serum CEA, CA19-9, and TuM2-PK were statistically significant among the three groups ($P < 0.05$); the levels of serum CEA, CA19-9, and TuM2-PK in the CRC group were significantly higher than those of the other two groups ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) values of serum CEA, CA19-9, and TuM2-PK for the diagnosis of CRC were 0.72, 0.69, and 0.85, respectively. The sensitivity of combined detection of CEA + CA19-9 + TuM2-PK was 90%, which was significantly higher than that of other combinations ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The detection of serum tumor markers combined with M2-PK can effectively improve the sensitivity of the diagnosis

of CRC, and may play an important role in the early screening of this malignancy.

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

Key Words: Colorectal cancer; Pyruvate kinase M2; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen CA19-9; Tumor markers; Combined detection

Citation: Chen JJ, Jiang XY, Wu QH. Value of combined detection of serum tumor markers and M2-PK in colorectal cancer screening. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(24): 1441-1446
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1441.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1441>

摘要

背景

结直肠癌恶性程度高, 发病率明显增加, 其致死率也呈逐年上升趋势, 临床重视对结直肠癌的早期筛查, 但因结直肠癌临床症状无特异性且发生机制复杂, 早期不易筛查。

目的

探讨血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)联合肿瘤M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, M2-PK)检测对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的筛查价值。

方法

选取2018-01-01/2020-10-10本院就诊的80例结直肠癌患者为直肠癌组, 同期本院就诊的结直肠良性疾病患者75例为良性疾病组, 另选取同期健康体检者90例为健康对照组。所有受试者均进行血清CA19-9、CEA及M2-PK检测, 比较三组患者间血清CA19-9、CEA及M2-PK水平差异, 并以ROC曲线分析血清CA19-9、CEA及M2-PK对结直肠癌的筛查价值。

结果

单因素方差分析结果显示, 三组血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且结直肠癌组血清CEA、CA19-9和TuM2-PK表达水平均明显高于良性疾病组及对照组($P < 0.05$)。ROC结果显示, 血清CEA、CA19-9和TuM2-PK诊断结直肠癌的AUC分别为0.72、0.69、0.85。联合诊断结果显示, CEA+CA19-9+TuM2-PK三者联合检测方案的灵敏度为90%, 显著高于其他组合, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

血清肿瘤标志物联合M2-PK检测可有效提高结直肠癌诊断的灵敏度, 对于结直肠癌的早期筛查具有重要作用。

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

关键词: 结直肠癌; 丙酮酸激酶M2; 癌胚抗原; 糖类抗原CA19-9; 肿瘤标志物; 联合检测

核心提要: 本研究对结直肠癌患者血清肿瘤标志物[血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]与肿瘤M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, M2-PK)水平进行检测, 分析其在结直肠癌患者中的表达情况及诊断价值, 在此基础上联合血清肿瘤标志物与M2-PK, 进一步提高结直肠癌的诊断效能, 为结直肠癌的早期筛查提供参考依据。

文献来源: 陈金锦, 蒋晓颖, 吴秋花. 联合检测血清肿瘤标志物与M2-PK在结直肠癌筛查的价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(24): 1441-1446

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i24/1441.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i24.1441>

0 引言

结直肠癌为胃肠道中常见恶性肿瘤, 其致病原因多与生活方式、遗传、大肠腺瘤等因素有关, 早期症状表现并不明显, 随病情进展, 贫血、体重减轻等症状逐渐显现, 晚期无手术治疗机会, 5年内生存率仅为5%左右, 可严重威胁患者的生命健康^[1,2]。故提高结直肠癌的早期发现、诊断及治疗至关重要。内镜检查及病理检查为现阶段临床诊断结直肠癌的金标准, 其诊断的敏感性高, 但不适合临床大规模人群的筛查^[3]。血清肿瘤标志物检查为肿瘤疾病的筛查方式之一, 其对结直肠癌的诊断价值虽已得到临床证实, 但其敏感度及特异度一般, 仍可存在误诊情况, 拖延患者治疗, 造成不良预后^[4]。而肿瘤M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, M2-PK)为近年来发现与肿瘤标记物, 其检测方法简单且敏感性高, 现已广泛应用于胃癌、肺癌、胰腺癌等疾病的诊断中, 且诊断敏感性较高^[5,6]。但目前临床关于血清肿瘤标志物与M2-PK在结直肠癌筛查的价值的研究较少。基于此, 本研究探讨血清血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)联合M2-PK检测对结直肠癌的筛查价值, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-01-01/2020-10-10本院就诊的80例结直肠癌患者为直肠癌组, 同期本院就诊的结直肠良性疾病患者75例为良性疾病组, 另选取同期健康体检者90例为健康对照组。纳入标准: (1)结直肠癌患者符合《中国结直肠癌诊疗规范》(2017年版)标准^[7], 且经病理学

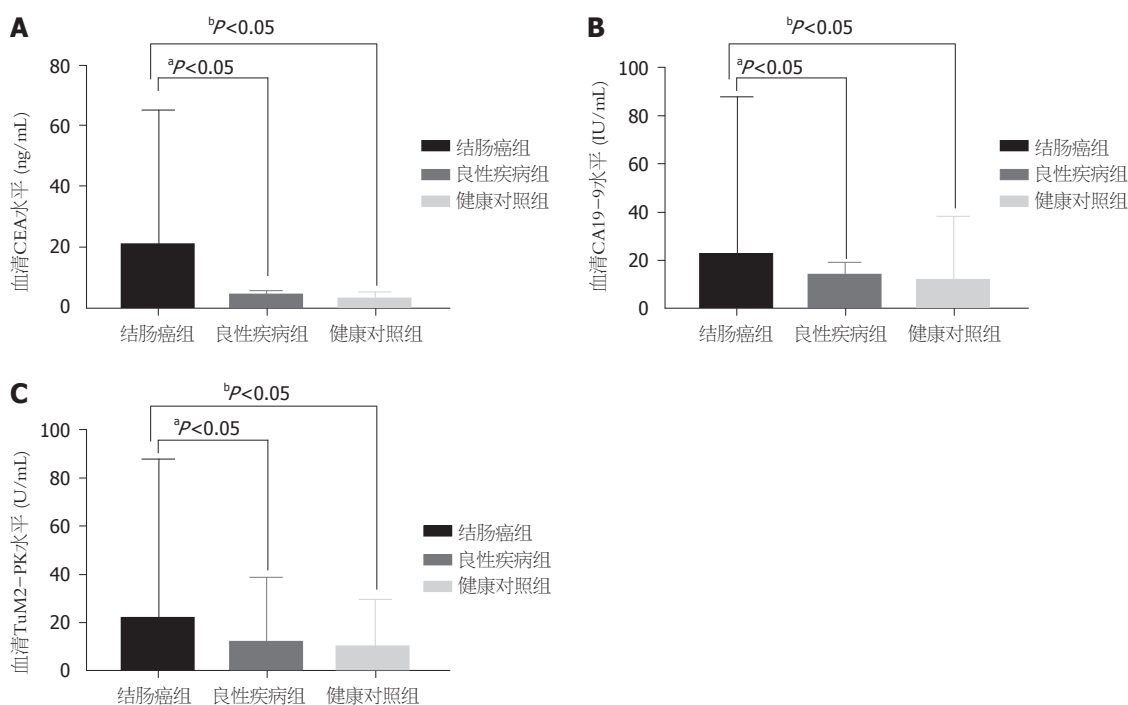


图1 结肠癌组与良性疾病组、健康对照组的血清CEA、CA19-9和TuM2-PK比较. A: 三组血清CEA水平比较; B: 三组血清CA19-9水平比较; C: 三组血清TuM2-PK水平比较. 与良性疾病组比较, $^aP < 0.05$; 与健康对照组比较, $^bP < 0.05$. CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原CA19-9; TuM2-PK: 丙酮酸激酶M2.

证实者; (2)良性疾病组经病理诊断为慢性肠炎、结肠息肉及肠易激综合征等者; (3)健康对照组无结直肠病理学改变和临床症状; (4)临床资料完整. 排除标准: (1)合并心肝肾等实质器官严重功能障碍者; (2)其他恶性肿瘤者; (3)严重感染性疾病者. 结肠癌组中, 男:女比例为49:31, 年龄54-72岁, 平均为(68.5±4.7)岁, 体质量指数(body mass index, BMI)(18-27) kg/m², 平均(22.62±2.28) kg/m²; 良性疾病组中, 男:女比例为47:28, 年龄(54-72)岁, 平均(68.1±4.5)岁, BMI: (17-27) kg/m², 平均(22.51±2.36) kg/m²; 健康对照组中, 男:女比例为53:37, 年龄(53-78)岁, 平均(67.2±4.6)岁, BMI: (18-28) kg/m², 平均(22.80±2.02) kg/m². 三组患者性别、年龄及BMI等差异无统计学意义, 具有可比性.

1.2 方法 采集受试者晨空腹肘中静脉血3 mL, 室温下静置20 min, 离心处理, 取出上清液, 低温保存待测. CA19-9、CEA的测定采用雅培全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂, 每日质控均符合要求. 血清M2-PK采用ELISA法检测(试剂盒供自苏州卡尔文公司), 批内和批间变异系数(coefficient of variation, CV)均控制在10%以内. CA19-9水平参考范围为0-37 U/mL; CEA水平为0-5 ng/mL; M2-PK的水平为0-15 U/L.

统计学处理 本研究采用SPSS 22.0进行分析. 血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK水平呈偏态分布, 以中位数和四分位数间距[M(P25, P75)]表示, 采用Kruskal-Wallis H秩和检验; 血清肿瘤标志物与M2-PK对结直

肠癌的诊断性能采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线评估, 曲线下面积(area under curve, AUC)0.7-0.9时有一定准确性, >0.9准确性较高. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK表达水平比较 单因素方差分析结果显示, 三组血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且结肠癌组血清CEA、CA19-9和TuM2-PK表达水平均明显高于良性疾病组及对照组($P < 0.05$), 表1, 图1.

2.2 血清CEA、CA19-9和TuM2-PK对结直肠癌的诊断效能 ROC结果显示, 血清CEA、CA19-9和TuM2-PK诊断结直肠癌的AUC分别为0.72、0.69、0.85, 以ROC曲线靠左上方约登指数的最大切点作为最佳临界值(CEA为7.32 ng/mL, CA19-9为38.26 IU/mL, TuM2-PK为25.83 U/mL), 该点预测敏感度TuM2-PK最高, 表2.

2.3 血清CA19-9、CEA和M2-PK联合诊断效率分析 CEA+CA19-9+TuM2-PK三者联合检测方案的灵敏度高于其他组合, 差异有统计学意义($P < 0.05$). CEA+CA19-9+TuM2-PK联合检测方案和特异度和准确度与其他组合对比, 差异无统计学意义, 表3.

3 讨论

结直肠癌早期症状无特异性, 随疾病进展, 便血、腹

表 1 各组血清中CEA、CA19-9和TuM2-PK表达水平比较 [M/P25, P75]

组别	n	CEA(ng/mL)	CA19-9(IU/mL)	TuM2-PK(U/mL)
结肠癌组	80	20.83(5.43-65.56) ^{ab}	22.83(7.02-87.65) ^{ab}	21.85(7.45-89.31) ^{ab}
良性疾病组	75	4.35(1.43-5.51)	14.24(8.15-19.42)	11.61(10.21-38.74)
健康对照组	90	3.06(0.14-5.17)	12.62(5.68-17.24)	9.08(12.21-29.62)
χ^2		45.712	8.753	19.662
P		0.000	0.012	0.000

与良性疾病组比较, ^aP<0.05; 与健康对照组比较, ^bP<0.05. CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原CA19-9; TuM2-PK: 丙酮酸激酶M2.

表 2 血清CEA、CA19-9和TuM2-PK对结直肠癌的诊断效能

标志物	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	Cut-off值
CEA	71.25(57/80)	84.85(140/165)	0.72(0.64-0.82)	7.32 ng/mL
CA19-9	60.00(48/80)	90.30(149/165)	0.69(0.56-0.78)	38.26 IU/mL
TuM2-PK	73.75(59/80)	86.06(142/165)	0.85(0.73-0.90)	25.83 U/mL

CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原CA19-9; TuM2-PK: 丙酮酸激酶M2.

表 3 血清CA19-9、CEA和M2-PK联合诊断效率分析

标志物组合模式	灵敏度	特异度	准确度
CEA+CA19-9	76.25(61/80) ^a	84.85(140/165)	82.04(201/245)
CEA+TuM2-PK	78.75(63/80) ^a	84.85(140/165)	82.86(203/245)
CA19-9+TuM2-PK	73.75(59/80) ^a	86.06(142/165)	82.04(201/245)
CEA + CA19-9+TuM2-PK	90.00(72/80)	84.85(140/165)	86.53(212/245)

与CEA+CA19-9+TuM2-PK联合检测比较, ^aP<0.05. CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原CA19-9; TuM2-PK: 丙酮酸激酶M2.

泻、消瘦等临床症状逐渐显现, 可严重影响患者的健康^[8]. 既往研究中, 肿瘤标志物检测对CRC的诊断已得到临床证实. CA19-9、CEA均为常见肿瘤标志物, 其中CA19-9为低聚糖相关抗原, 其在消化道肿瘤中的特异性较好, 且表达水平与肿瘤组织的类型、肿瘤大小、浸润程度及转移等密切相关; 而CEA为糖蛋白, 主要存在于肿瘤细胞表面, 可随肿瘤的发生而进入淋巴及血液循环系统中^[9,10]. 已有研究指出, CEA在消化道肿瘤中表达显著升高, 且与淋巴转移及肿瘤细胞的侵袭有关, 可作为肿瘤患者预后预测的辅助指标^[11]. 本研究中, 血清CA19-9及CEA水平在CRC患者中显著升高, 但检测CRC的灵敏度均较低, 提示肿瘤标志物单项检测诊断价值不高.

丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是参与糖酵解的关键酶, M2-PK为其的亚型一种. 临床资料显示, M2-PK含二聚体及四聚体两种形式, 其中二聚体形式的活性低, 主要参与碳水化合物的合成; 而二聚体活性高, 可参与糖无氧酵解能量代谢, 因此在正常细胞中, M2-PK主要以二聚体形式, 而在肿瘤细胞中以四聚体形式存在^[12,13].

且有研究指出, 肿瘤细胞中TuM2-PK与磷酸烯醇式丙酮酸的亲和力显著低于四聚体PK, 因此糖酵解过程受阻, 致使中间产物大量堆积, 进一步加快肿瘤细胞的增殖^[14]. 本研究中, 直肠癌组患者血清TuM2-PK水平显著高于良性组及健康对照组, 该结果与杨刚^[15]等研究的结果具有一致性. 据文献报道, 在代谢过程中削弱M2-PK的表现可有效调节癌细胞过度的有氧糖酵解, 促使癌细胞的摄糖速率及乳酸的产量均降低, 抑制癌细胞的增长速率^[16]. 该结果提示, M2-PK在癌细胞的生长与代谢中具有重要作用, 故对M2-PK进行调控, 可进一步调节肿瘤细胞的代谢异常问题. 另有研究者检测胃癌中M2-PK的浓度发现, 癌组织中M2-PK浓度与患者的存活率呈显著负相关. 近年来, 有研究以M2-PK作为癌症检测的生物指标进行研究, 息肉、腺瘤、癌变腺瘤及结直肠癌等中皆可检测到M2-PK, 且其浓度可随恶性程度的升高而升高, 因此诊断的敏感性较高, 可作为非侵入性生物指标, 对息肉、腺瘤、癌变腺瘤及结直肠癌等疾病的诊断具有一定的价值^[17]. 另有研究者分析结直肠癌患者血浆中

M2-PK浓度与预后的关系显示, M2-PK浓度与癌细胞恶性程度及远处转移均呈正相关^[18]. 王俊伟等^[19]研究人员亦指出, 血浆中M2-PK浓度可作为结直肠癌患者的预后监测指标, 其中血浆中M2-PK浓度高于20 U/mL, 提示预后不良. 以上结果均证实M2-PK不仅对结直肠癌患者具有较高的诊断价值, 且可作为其预后的检测指标. 本研究发现, ROC结果显示, 血清TuM2-PK诊断结直肠癌的AUC为0.85, 敏感度及特异度分别为73.75%、86.06%, 高于CA19-9及CEA单项检测. 提示血清TuM2-PK对结直肠癌的筛查价值较好.

肿瘤标志物单项检测的灵敏度较低, 其造成的误诊率及漏诊率均较高, 而联合检测可有效弥补这一缺陷. 本研究中, CEA、CA19-9、TuM2-PK联合检测的灵敏度均高于单项检测结果, 且三项联合筛查结直肠癌的敏感度显著高于两两联合及单项检测, 该结果与荆卫娟^[20]的研究结果相符, 具有一致性. 提示联合诊断价值更高, 对临床误诊率及漏诊率的降低具有重要作用.

4 结论

综上所述, 血清肿瘤标志物联合M2-PK检测可有效提高结直肠癌诊断的灵敏度, 对于结直肠癌的早期筛查具有重要作用. 本研究不足之处为单中心研究且样本量较少, 因此仍需进一步行多中心、大样本进行研究验证.

文章亮点

实验背景

随医疗技术的进步, 结直肠癌患者的5年生存率虽有所提高, 但仍有50%以上的患者因为病情进展而死亡, 而早期筛查及诊断可提高结直肠癌患者的生存时间, 改善其预后. 肿瘤标志物异常在早期结直肠癌的检出中具有一定价值, 受限于肿瘤标志物分泌部位的广泛性, 单一指标检测价值不高.

实验动机

临床上肿瘤标志物对结直肠癌诊断的敏感度及特异度价值不一, 且单项肿瘤标志物的诊断价值较低, 为进一步提高结直肠癌的早期筛查及诊断, 探讨肿瘤标志物联合M2-PK对结直肠癌的早期筛查具有一定意义.

实验目标

分析结直肠癌患者的血清糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及肿瘤M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, M2-PK)水平及单项检测的灵敏度、特异度, 在此基础上分析两两联合及三项联合的诊断价值, 以期对结直

肠癌的早期筛查及诊断提供更多数据支持.

实验方法

选取2018-01-01/2020-10-10本院就诊的80例结直肠癌患者为结直肠癌组, 同期本院就诊的结直肠良性疾病患者75例为良性疾病组, 另选取同期健康体检者90例为健康对照组. 比较三组血清CA19-9、CEA及M2-PK水平差异, 并分析血清CA19-9、CEA及M2-PK对结直肠癌的筛查价值.

实验结果

结直肠癌组血清CEA、CA19-9和TuM2-PK水平均明显高于良性疾病组及对照组($P < 0.05$). 且血清CEA、CA19-9和TuM2-PK诊断结直肠癌的AUC分别为0.72、0.69、0.85, 但三者联合诊断的灵敏度为90%, 均高于其他组合及单项检测.

实验结论

结直肠癌患者血清CEA、CA19-9和TuM2-PK水平均较高, 三者联合检测的诊断价值更高, 可为结直肠癌的早期预测及诊断提供参考.

展望前景

本研究中血清CEA、CA19-9、TuM2-PK联合检测虽可为结直肠癌的早期预测及诊断提供数据支持, 但本研究为单中心研究且样本量较少, 因此仍需进一步行多中心、大样本进行研究验证.

5 参考文献

- Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M, Burke CA, Gupta S, Lieberman D, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159: 1916-1934.e2 [PMID: 33159840 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.050]
- 王世焱, 胡欢, 王亚运, 张勇, 郑鹏飞, 程志斌. 术前炎症相关标志物对结直肠癌诊断及预后的价值. *中国普外基础与临床杂志* 2019; 26: 1248-1252 [DOI: 10.7507/1007-9424.201903026]
- Manceau C, Fromont-Hankard G, Beauval JB, Lesourd M, Almeras C, Bajot AS, Gautier JR, Soulié M, Loison G, Salin A, Tollon C, Malavaud B, Roumiguié M, Ploussard G. The prognostic value of high-grade prostate cancer pattern on MRI-targeted biopsies: predictors for downgrading and importance of concomitant systematic biopsies. *World J Urol* 2021; 39: 3315-3321 [PMID: 33609168 DOI: 10.1007/s00345-021-03631-7]
- 吕智豪, 刘华熙, 郭昌, 梁裕琪, 李慧璇, 文彬, 胡丰良. 联合检测肿瘤标志物与炎症指标对结直肠癌的诊断价值. *中国现代医学杂志* 2020; 30: 56-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.01.011]
- 曹星月, 吴亚, 徐婷, 邓红艳, 杭菁, 王剑翔, 李霄, 姚青, 戎荣, 沈美萍, 关海霞, 武晓泓. 细针穿刺标本M2型丙酮酸激酶基因检测诊断甲状腺乳头状癌的价值. *中华内分泌代谢杂志* 2019; 35: 276-281 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.04.002]
- 姚海云, 刘伦琴. 血清CA125、G-17和血浆D-D、M2-PK四者联合检测在胃癌早期诊断的价值分析. *现代医学* 2019; 47: 179-182

[DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2019.02.016]

7 国家卫生和计划生育委员会《中国结直肠癌诊疗规范(年版)》专家组. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华临床医师杂志(电子版) 2018; 12: 3-23 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2018.01.003]

8 Zhang L, Zhang H, Huang Y, Xi X, Sun Y. Expression of immune cell markers and tumor markers in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 969-974 [PMID: 32518078 DOI: 10.1136/ijgc-2020-001254]

9 张月, 韩振国. 循环肿瘤细胞和血清肿瘤标志物联合检测对结直肠癌术后复发或转移的预测价值. *中国药物与临床* 2019; 19: 390-391 [DOI: 10.11655/zgywylc2019.03.020]

10 Wang P, Li C, Ma X, Gai X. Clinical significance of the combined measurement of serum B7-H1 and interleukin-10 in colorectal cancer patients. *Medicine* 2020; 99: 20044 [DOI: 10.1097/MD.00000000000020044]

11 朱攀, 雷蜜, 高波. 肿瘤标志物及血管新生因子与结直肠癌患者临床分期及肿瘤转移相关. *基础医学与临床* 2019; 39: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2019.01.015]

12 马晨曦, 关旭, 王松, 刘正, 姜争, 王锡山. 粪便DNA检测技术在结直肠癌筛查中的应用现状及展望. *中华胃肠外科杂志* 2019; 22: 491-494 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.018]

13 翁映玲. 血清TuM2-PK、TK1、HER-2表达水平对直肠癌的诊断价值. *河南医学研究* 2018; 27: 1795-1797 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2018.10.026]

14 叶寅寅, 江蕾, 丁昊, 杨俊伟. M2型丙酮酸激酶参与成纤维细胞激活及增殖介导的肾间质纤维化的研究进展. *中华肾脏病杂志* 2019; 35: 795-800 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.10.013]

15 杨刚, 唐丽娟. 血清TuM2-PK、CEA、CA19-9和CA72-4对结肠癌的筛查价值. *检验医学与临床* 2017; 14: 35-36+39 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.01.012]

16 马欢, 芦东徽, 徐滨, 徐明静, 胡勇, 潘跃银. 肝癌组织中PKM2表达及与放疗敏感性的关系. *临床与实验病理学杂志* 2020; 36: 192-194 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2020.02.015]

17 杜宇, 阳振曦, 苏建荣. 胶体金法粪便检测TU M2PK在结直肠癌诊断中的价值. *空军医学杂志* 2019; 35: 229-232 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2019.03.015]

18 王金, 赵一洁, 尚培中, 孙永杰, 贾国洪, 李晓武. 胆管癌患者血清肿瘤型M2丙酮酸激酶水平变化及临床意义. *中国普通外科杂志* 2020; 29: 220-227 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.014]

19 王俊伟, 金心富, 卢凯. 腹腔镜切除术配合FOLFOX4新辅助化疗对直肠癌患者血清FAS、Tu M2-PK及T细胞亚群的影响. *临床和实验医学杂志* 2019; 18: 981-985 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.09.026]

20 荆卫娟, 任传路, 丁磊, 王海刚, 丁庆莉. 血清TuM2-PK、TSGF与CEA、CA19-9、CA242联合检测在结肠癌诊断中的临床价值. *标记免疫分析与临床* 2015; 22: 1121-1124 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2015.11.015]

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 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治.本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作.精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章.下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗.从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗.从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗.从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗.最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考.每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购.



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:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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》编辑部主任王金磊, 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: j.l.wang@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*M*_r 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. *M*_r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密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 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.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任。

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时可采用惯用的自由词。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用^a $P < 0.05$ 或^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P < 0.05$ 和^d $P < 0.01$; 第3套为^e $P < 0.05$ 和^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测,“-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

- 4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。
- 4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

