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

世界华人消化杂志

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 12 月 28 日　第 28 卷　第 24 期　(Volume 28 Number 24)

24/2020

《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
24>
9 771009 307056

https://www.wjgnet.com
二零二零年十二月二十八日
第二十八卷
第二十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年12月28日 第28卷 第24期 (总第668期)

述评

1223 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展
孙昀

基础研究

1229 胃食管反流病患者*CYP2C19*基因启动子的遗传变异和功能分析
王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌
1235 下调ClC-3通过抑制细胞自噬增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性
段琼, 陈斌辉, 林义

临床研究

1243 消化道异物的内镜取出109例临床总结
王寰, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于鹏, 王伟岸
1249 新型抑酸剂沃诺拉赞与传统PPIs预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合比较的Meta分析: 2474例
陈旋, 徐梦婷, 文剑波

文献综述

1261 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态的关系
孙莹莹, 靖大道
1266 骶神经刺激的研究进展
张树辉, 陈艳

临床实践

1272 预切开内镜下黏膜切除术在结直肠侧向发育型肿瘤治疗中的应用价值
谈涛, 李蜀豫

目次

消　息

1242 《世界华人消化杂志》栏目设置
1265 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1271 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1278 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科博士、主任医师、教授、博士研究生导师, 教育部学位与研究生教育评审专家, 衡阳市领军人才, 衡阳市肝病专业委员会主任委员, 《世界华人消化杂志》、《中南医学科学》编委, 《临床肝胆病杂志》审稿专家. 主持国家、省自然科学基金等课题10余项, 发表学术论文110余篇. 培养硕士、博士研究生90余名.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化杂志

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 2020-12-28
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)

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 24 December 28, 2020

EDITORIAL

1223 Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis
Sun Y

BASIC RESEARCH

1229 Functional genetic variations of *CYP2C19* promoter from patients with gastroesophageal reflux disease
Wang JL, Nan SS, Wang BQ, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB

1235 Down-regulation of ClC-3 enhances chemosensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin by inhibiting autophagy
Duan Q, Chen BH, Lin Y

CLINICAL RESEARCH

1243 Endoscopic management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: A retrospective study of 109 cases
Wang H, Lin DL, Wang XF, Qu YW, Wu LS, Yu P, Wang WA

1249 Meta-analysis of vonoprazan and PPIs in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection
Chen X, Xu MT, Wen JB

REVIEW

1261 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology
Sun YY, Jing DD

1266 Progress in research of sacral nerve stimulation
Zhang SH, Chen Y

CLINICAL PRACTICE

1272 Application value of pre-cutting endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal laterally spreading tumors
Tan T, Li SY

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 24 December 28, 2020

Contents

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Feng Yang, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical College, University of South China, No.336 Dongfeng Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 28, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): 1223-1228

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1223

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

述评 EDITORIAL

高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展

孙 昀

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科 安徽省合肥市 230601

孙昀, 主任医师, 研究方向为重症急性胰腺炎.

作者贡献分布: 本文由孙昀独立完成.

通讯作者: 孙昀, 博士, 副教授, 主任医师, 230601, 安徽省合肥市经济技术开发区芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科. sunyun15@163.com

收稿日期: 2020-07-08
修回日期: 2020-09-27
接受日期: 2020-10-16
在线出版日期: 2020-12-28

Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis

Yun Sun

Yun Sun, Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Corresponding author: Yun Sun, PhD, Associate Professor, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, No. 678 Furong Road, Economical and technological Development District, Hefei 230601, Anhui Province, China. sunyun15@163.com

Received: 2020-07-08
Revised: 2020-09-27
Accepted: 2020-10-16
Published online: 2020-12-28

Abstract

At present, the incidence of hypertriglyceridemic acute pancreatitis (HTG-AP) is on the rise, the age of onset tends to be younger, and severe HTG-AP is more common. HTG has become the second major cause of acute pancreatitis (AP) in China. Previous studies have demonstrated that the severity of hypertriglyceridemia correlates with the severity of AP. However, the pathogeneses of HTG and HTG-AP are still unknown. The treatments for HTG-AP include low-calorie diet, insulin, heparin, lipid-lowering drugs, and blood purification. Although these treatments, especially blood purification measures represented by plasma exchange, have been proven to reduce blood lipid levels, they still need to be confirmed by high-quality randomized controlled trials to improve the prognosis of HTG-AP. The value of gene diagnosis and therapy in the diagnosis and treatment of HTG-AP has attracted more and more attention, which may be an important direction of HTG-AP research in the future.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hypertriglyceridemia; Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemic acute pancreatitis; Plasma exchange; Diagnosis; Treatment

Citation: Sun Y. Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1223-1228
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1223.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1223

摘要

高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)日渐增多, 且呈年轻化、重症化态势, 已成为我国急性胰腺炎的第二大病因. 已有的研究证实高甘油三酯血症的严重程度与急性胰腺炎的严重程度相关. 但当前对其HTG及HTG-AP的发病机制尚不明了. HTG-AP治疗手段包括: 低热卡喂养, 胰岛素, 肝素, 降脂药物及血液净化等. 这些治疗手段, 尤其以血浆置换为代表的血液净化措施尽管在降低血脂水平方面的作用已得到证实, 但其

对于改善HTG-AP的预后尚需高质量的RCT研究证实. 基因诊断与基因治疗在HTG-AP的诊治中的价值越来越受到重视, 可能是今后HTG-AP研究的重要方向.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高甘油三酯血症; 急性胰腺炎; 高甘油三酯血症性胰腺炎; 血浆置换; 诊断; 治疗

核心提要: 高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)发病率逐年升高. 当前其发病机制尚不明了, 常用降脂治疗手段对改善其预后的价值尚缺乏证据. 本文全面介绍了当前对HTG-AP的诊断、发病机制、治疗措施的基础与临床进展, 提出今后研究的重点与方向.

文献来源: 孙昀. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1223–1228
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1223.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1223

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的需要住院治疗的消化系统疾病. 按照2012亚特兰大修订标准分类, 80%以上的AP属于轻型胰腺炎, 死亡率极低; 而20%属于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 平均死亡率15%以上[1]; SAP一旦继发感染, 死亡率将进一步增加.

国外文献报道SAP最常见的病因依次为胆源性、酒精性和高甘油三酯血症相关性[1]. 随着我国人民生活水平的提高和饮食结构的改变, 高甘油三酯血症性急性胰腺(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)日渐增多, 且呈年轻化、重症化态势, 有成为第二大病因的趋势[2].

1 HTG

甘油三酯(triglyceride, TG)的主要携带者是乳糜微粒和极低密度脂蛋白. 食物中的脂肪经过消化在小肠中形成乳糜微粒, 又称外源性TG. 乳糜微粒携带的TG通过血液循环运往脂肪组织并储存其中, 脂肪组织中的TG一部分分解为甘油和脂肪酸, 运输到肝脏, 肝脏将它们重新合成为TG储存, 以极低密度脂蛋白的形式运送到血液, 即为内源性TG. 极低密度脂蛋白和乳糜微粒统称富含三酰甘油的脂蛋白, 它们通过毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂肪酶(lipoprteinlipase, LPL)的活化为组织提供脂肪酸[3].

HTG的病因可分为原发性和继发性. 原发性病因包括家族型乳糜微粒血症等; 免疫功能紊乱, 包括针对LPL, 载脂蛋白C Ⅱ(apoprotein-CⅡ, Apo-CⅡ), 或糖基磷脂酰肌醇高密度脂蛋白结合蛋白1(glycosylphosphatidylinositol high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1)产生抗体而形成的自免性HTG[4,5]; 遗传缺陷导致的HTG; LPL缺乏症、Apo-CII缺乏症以及其它涉及到脂蛋白产生与代谢的基因突变等. 具体来说, 重度HTG, 特别是发生在儿童和青少年阶段, 更可能与单基因变异相关; 而轻度至中度的HTG则更有可能以多基因变异为基础, 并与继发性因素相关[6]. 常见的继发性病因包括肥胖, 酒精依赖, 未控制的糖尿病, 甲状腺功能减退, 妊娠, 慢性肾衰竭以及药物因素, 如雌激素类药、糖皮质激素, 免疫抑制剂和抗精神类药物等等[7,8]. 值得注意的是, 某些继发性因素除了本身引起HTG发生以外, 常与多基因易感性相互作用, 最终导致的HTG表型与潜在遗传风险因素的累积效应和继发性因素的强度有关[6].

当前不同的学术组织对 HTG的诊断和分级标准并不统一. 美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组III[9] 将TG水平分为四级, 正常(<150 mg/dL), 临界高值(150-199 mg/dL), 高(200-499 mg/dL), 很高(>500 mg/dL); (1 mmol = 88.5736 mg/dL). 并认为TG水平>1000 mg/dL (11.3 mmol/L)与急性胰腺炎的发生相关. 而美国内分泌学会HTG评估与治疗临床实践指南[10]认为TG大于150 mg/dL即属升高, 并进一步分为中度升高TG(200-999 mg/dL), 重度升高TG(1000-1999 mg/dL), 极重度升高TG(>2000 mg/dL).

2 HTG–AP的发生机制

HTG导致AP的确切机制尚不明了. 动物实验证实各种原因导致的胰腺腺泡细胞受损后释放胰脂肪酶, 而过多的TG被胰脂肪酶分解并释放不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid auxotroph, UFA), UFA的形成引发炎症, 参与了HTG诱导的胰腺炎的发展, 在胰腺内可导致胰腺细胞损伤和缺血坏死; 而在胰外则可导致肺、肾及内皮系统等的损伤进而发展为多脏器功能衰竭[8,11,12]. 还有学说认为HTG导致胰腺毛细血管粘滞度增高, 从而导致胰腺缺血性损伤; 并且HTG时血小板被激活, 血栓素A2大量释放也可导致胰腺微循环障碍. 但上述机制存在一定局限, 尚不能解释为何仅胰腺发生急性病变.

基因多态性在HTG-AP发生机制中的作用正受到越来越多的关注. 已鉴定出*LPL*、*APOC2*、*APOA5*等多个HTG易感基因, 而胰腺炎易感基因包括*PRSS1*、*PRSS2*、*SPINK1*、*CTRC*等. 已经鉴定出的HTG和胰腺炎相关基因为探讨HTG-AP发生机制提供了分子基

础, 有助于提高对其病理生理学的理解[13]. 例如多位学者[14,15]运用基因敲除小鼠等实验技术发现GPIHBP1基因的存在与AP的发生发展及预后相关. GPIHBP1是一种在毛细血管内皮细胞上表达的蛋白质, 与LPL结合并将其转运至毛细管腔的作用部位. GPIHBP1缺乏可以阻止LPL到达毛细血管腔, 导致血管内TG水解受阻发生严重的HTG[4]. 此外, 我们也曾报道由于*BSCL2*基因突变导致患者发生脂肪萎缩性糖尿病, 继发出现HTG并发生HTG-AP的个案[16]. 近年来, 新的易感基因和突变位点还在不断的被发现, 而临床中HTG-AP通常发生在TG异常且伴有其他继发性HTG病因的患者中, 如肥胖、糖尿病、饮酒、胆结石疾病等. 因此目前认为HTG导致AP可能与多种因素的相互作用有关, 遗传基因异常、遗传易感性、环境危险因素以及病人的临床个体化特征相互作用影响着HTG-AP的发生与发展[6].

3 HTG-AP的诊断

HTG-AP是妊娠合并AP中最常见的类型; 也是复发性AP的常见病因[17]. 但并非AP的病人存在HTG就能简单的诊断HTG-AP. 有时AP可有多种病因存在. 还譬如临床中常见糖尿病酮症酸中毒、TG及AP并存, 导致病死率明显增加, 上述三种疾病相互影响, 彼此互为病因还是并发症有时并不容易判断[18].

Navina等[19]的研究显示血清TG在10 g/L (11.30 mmol/L)或更高与急性胰腺炎有关. TG水平高于10 g/L时, HTGP的风险约为5%, TG高于20 g/L (22.60 mmol/L)为10%至20%. 通常认为诊断HTG-AP需达到以下标准: 在诊断AP的基础上, 血TG≥11.30 mmol/L; 或血TG在5.65-11.30 mmol/L之间, 且血清呈乳糜状; 排除AP的其他病因(如胆道疾病、酒精、 创伤、肿瘤等).

伴TG升高但未达到上述标准时, 下列情况下HTG可能是AP潜在病因: (1)血糖控制不佳(原有或新发诊断)同时缺少其它病因; (2)酗酒; (3)应用已知的会导致TG升高的药物; (4)晚期妊娠; (5)有潜在的脂蛋白代谢相关的基因异常疾病(例如家族性HTG等)[20].

一项纳入3558例AP的大样本研究证实, 与非高脂血症性急性胰腺炎相比, HTG-AP发生胰腺坏死、坏死继发感染、器官衰竭以及持续器官衰竭等的发生率更高[21]; 且HTG-AP发病后TG的水平与AP的严重程度有显著的相关性[21-23]. 我们自己的研究也得出类似的结论[24].

4 HTG-AP的降脂治疗

已有研究表明通过降低普通人群的BMI和甘油三酯水平, 有可能预防AP[25]. 而对已发生的HTG-AP的治疗, 遵循国内外AP治疗共识或指南的推荐意见. 具体包括禁食, 液体复苏, 镇痛镇静, 促进肠功能恢复降低腹腔高压, 脏器功能保护, 营养支持以及局部并发症的治疗等等. 后续还包括病因治疗以及生活方式调整等. 降脂治疗是HTG-AP的特异性治疗措施, 有研究认为及时降低血清TG水平, 可以降低持续器官衰竭的发生率; 住院48 h后血清TG高于5.65 mmol/L是持续器官衰竭的独立危险因素[26].

而针对降血脂的治疗策略尚无一致推荐. 常见的治疗手段除了AP早期的低热卡喂养等还包括以下方面.

4.1 *胰岛素* 胰岛素可激活LPL的活性并刺激其合成, 而后者反过来又促进了乳糜微粒的降解进而降低TG水平. 另一方面外源性补充胰岛素也有利于胰腺“休息”并且可以经上调人类白细胞抗原在中性粒细胞上的表达来改善免疫麻痹; 减少细胞凋亡[27,28]. 但目前在HTG-AP治疗中尚没有RCT研究对应用胰岛素和传统保守治疗方式进行比较. 建议不论是否伴有高血糖, 每小时注射0.1-0.3 U/kg的胰岛素来降低TG水平. 应增加检查血糖的频次, 避免发生低血糖, 必要时在输液中加入葡萄糖溶液[29]. 建议持续输注胰岛素治疗HTG-AP的患者应入住ICU, 在那里可以提供更高水平的监护以避免低血糖等并发症的发生[30].

4.2 *肝素* LPL通常通过硫酸乙酰肝素蛋白多糖链绑定在毛细血管内皮上[31], 持续泵入的肝素具有比硫酸乙酰肝素更强的与LPL结合位点亲和的能力, 从而导致了硫酸乙酰肝素-LPL复合物从内皮等离解到血浆中[32], 这种LPL的大量释放能够加速脂蛋白代谢, 降低血清TG水平. 低分子肝素被证明在降低LPL水平方面与肝素作用类似[33]. 有研究认为肝素长期应用会使LPL耗竭, 从而导致乳糜微粒分解减少, TG水平上升, HTG出现反弹[34]; 并且肝素可增加出血风险[28,33]. 因此有学者建议最好避免使用肝素来降脂治疗[29]. 但也有学者的研究发现持续应用肝素的HTG病例中, TG水平一直保持在低水平, 没有HTG复发. 肝素在HTG-AP治疗中的应用价值还有待确定[35], 目前已有的应用肝素的研究通常联合胰岛素及其它药物降脂治疗[30,35,36].

4.3 *药物治疗* 一旦病人能耐受进食, 应附加口服降脂药物以实现后期长期的血脂控制目标. 非诺贝特是所有降脂药物中降低TG水平最有效的药物. 尽管他汀类药物如辛伐他汀可降低极低密度脂蛋白胆固醇的浓度, 升高高密度脂蛋白胆固醇的浓度和降低血浆TG, 但近期有研究认为他汀类药物长期使用则和AP的发生之间有可能存在联系[37]. 此外, 有研究显示在药理学剂量下(至少2 g/d), 长链omega-3脂肪酸可以显著降低TG水平[7]. 新的降脂药物还包括微粒体转运蛋白抑制剂洛美他派

等[29]. 一旦患者可以口服或鼻饲药物, 药物辅助降脂治疗应开始, 目标是实现长期控制TG. 出院前也应向患者普及低脂饮食对预防复发的重要性, 同时注意改变生活方式, 包括更好地控制糖尿病和戒酒等等.

4.4 血浆置换及其它血液净化方式 血浆置换(plasma exchange, PEX)通常仅需1-2次即可使TG水平降低近80%[38-40], 而传统方式需要几天或更长时间. PEX还可通过清除炎症因子下调HTG-AP炎症反应; 使用血浆作为置换液还可纠正LPL和载脂蛋白的缺乏. 尽管PEX有很高的降脂效率, 但评价其在HTG-AP中的地位仍需参考其是否会降低病死率, 感染性并发症发生率, 持续的器官功能衰竭, 需要干预的局部并发症, 住院时间及再入院率等指标. 目前尚缺乏与上述指标相关的前瞻性多中心随机对照研究证据, 因此对其使用指征、时机等尚存争议[20].

大多数学者认为在HTG-AP中, 依靠BISAP等评估工具预测病情可发展至SAP ,同时伴HTG (≥1000 mg/dL) 或极重症(≥2000 mg/dL) HTG的病人是应用PEX的适应症 , 特别是在初始恰当的液体治疗及器官支持治疗下TG仍升高者[20].

PEX初始应用时机需个体化, 和其它病因导致的AP一样, 发病之初的治疗重点仍是液体复苏, 尤其对于SAP. 应基于患者液体复苏完成的情况和患者TG水平在药物治疗等手段下下降的程度来决定是否行PEX治疗. 通常选择在发病24-72 h后, 如果TG水平仍高于1000 mg/dL以上, 可考虑行PEX干预治疗, 但缺乏循证医学证据支持. 大多数研究把TG水平降至500 mg/dL 以下作为PEX治疗的终点. 有一些证据表明, 对于接受PEX的患者, 枸橼酸抗凝可能比肝素输注更好[29,41].

PEX也存在较多的副反应, 例如导管相关性感染, 过敏反应, 出血等. 此外PEX费用巨大, 血浆不易获得以及需要更专业的操作人员等也限制其在临床中的应用[20,29,42].

除了PEX以外, 还有报道[43]CVVH联合血浆滤过吸附可以降低包括HTG-AP在内的SAP病死率和炎症标志物水平; 也有报道[44]连续性血液净化治疗可以改善HTG-AP的28天病死率、ICU住院时间和血脂降至目标的时间; 一项前瞻性随机对照试验显示, 高容量血液滤过(high volume hemofitration, HVHF)在降低TG水平方面优于胰岛素联合肝素. 然而早期HVHF不能改善的临床预后[33]. 还有学者[29]建议对于APACHII评分大于15分以上的严重HTG-AP患者, 如果血浆不易获取, 可考虑应用高容量血液滤过联合血液灌流治疗.

到目前为止, 还没有随机临床试验评估胰岛素输注、肝素或血浆置换治疗HTG-AP的益处[45,46]. 国内Song等[47]近期开展的一项针对早期HTG-AP患者的多中心、平行、随机、对照、研究(Bi-TPAI)纳入了来自中国17家三级医院的220名HTG-AP患者, 对强化胰岛素治疗和血浆置换治疗进行了比较. 主要终点是TG降至500 mg/dL所需的时间. 次要终点是ICU和住院时间、28 d死亡率、HTG-AP的严重程度、低血糖发生率、HTG-AP并发症和成本效益. 研究认为强化胰岛素治疗并不差于血浆置换, 对于HTG-AP, 强化胰岛素治疗应该是一种有效、安全、廉价的降TG治疗手段.

5 HTG-AP基因学治疗

从前文HTG-AP发生机制中的叙述可以看出, 及早的进行高危人群的基因筛查和基因诊断有助于潜在的HTG-AP患者及家属提高对疾病的认识, 加强控制血脂及定期体检预防AP发生的依从性. 基于HTG-AP的基因诊断也为一部分患者实施精准的基因治疗提供了靶点和治疗途径, 尤其为单基因型突变导致的HTG-AP提供新治疗手段. 因此有学者[6]建议对早期发病、无其他明显继发性病因、明确家族史、临床表现异常严重以及存在其他高脂血症综合征表现的HTG-AP患者及家庭成员行基因检测. 有助于申请新药、改变治疗策略、早期提供干预指导等.

尽管针对HTG-AP的基因学诊断和治疗研究目前仍处在探索阶段, 当前还面临检测的假阴性和假阳性、伦理问题、费用昂贵和缺乏相关政策等诸多困境, 但随着越来越多的基因模型的应用, 针对HTG-AP的全基因组关联分析的开展, 遗传学和表观遗传学研究的不断深入和融合, HTG-AP的发病机制和诊治模式必将会有更多的突破.

6 结论

HTG-AP发生率呈逐年升高趋势, 当前已认识到TG的升高程度与AP的严重程度及不良预后相关. 应在以下几方面进一步加大基础和临床研究的力度: (1)对HTG和HTG-AP发生危险因素及相应的高危人群的筛查; (2)对HTG和HTG-AP发生机制的研究; (3)开展更多的符合高证据等级的循证医学研究来证实PEX等干预措施的临床意义; (4)重视基因检测和基因诊断在HTG-AP高危人群筛查及治疗等方面的应用前景和价值; (5)加强大众科普, 倡导健康的生活方式, 减少继发性HTG-AP的发病因素, 降低复发率.

7 参考文献

1 Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJMra1505202]

2 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》

编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳). 中华胰腺病杂志 2019; 19: 321-331 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]
3 Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, Stroes ES, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 826-832 [PMID: 22179026 DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.11.010]
4 Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charrière S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 1647-1658 [PMID: 28402248 DOI: 10.1056/NEJMoa1611930]
5 Béliard S, Di Filippo M, Kaplanski G, Valéro R. Highly efficacious, long-term, triglyceride lowering with rituximab therapy in a patient with autoimmune hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 883-887 [PMID: 29784574 DOI: 10.1016/j.jacl.2018.04.011]
6 杨鑫敏, 黄伟. 高三酰甘油血症性急性胰腺炎的基因学研究进展. 中华胰腺病杂志 2020; 20: 165-172 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20200515-00074]
7 Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655-666 [PMID: 24731657 DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8]
8 Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497-504 [PMID: 19770656 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283319a1d]
9 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497 [PMID: 11368702 DOI: 10.1001/jama.285.19.2486]
10 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-2989 [PMID: 22962670 DOI: 10.1210/jc.2011-3213]
11 Noel P, Patel K, Durgampudi C, Trivedi RN, de Oliveira C, Crowell MD, Pannala R, Lee K, Brand R, Chennat J, Slivka A, Papachristou GI, Khalid A, Whitcomb DC, DeLany JP, Cline RA, Acharya C, Jaligama D, Murad FM, Yadav D, Navina S, Singh VP. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut* 2016; 65: 100-111 [PMID: 25500204 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308043]
12 Wu C, Zou L, Shi S, Tong Z, Shen X, Yang D, Ke L, Li W, Li J. The role of hypertriglyceridemia for acute kidney injury in the course of acute pancreatitis and an animal model. *Pancreatology* 2017; 17: 561-566 [PMID: 28647101 DOI: 10.1016/j.pan.2017.06.006]
13 Tang M, Zong P, Zhang T, Wang D, Wang Y, Zhao Y. Lipoprotein lipase gene-deficient mice with hypertriglyceridaemia associated with acute pancreatitis. *Acta Cir Bras* 2016; 31: 655-660 [PMID: 27828598 DOI: 10.1590/S0102-865020160100000003]
14 Yang N, Li B, Pan Y, Tu J, Liu G, Lu G, Li W. Hypertriglyceridaemia delays pancreatic regeneration after acute pancreatitis in mice and patients. *Gut* 2019; 68: 378-380 [PMID: 29549096 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315560]
15 Zhang Y, He W, He C, Wan J, Lin X, Zheng X, Li L, Li X, Yang X, Yu B, Xian X, Zhu Y, Wang Y, Liu G, Lu N. Large triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemia are associated with the severity of acute pancreatitis in experimental mice. *Cell Death Dis* 2019; 10: 728 [PMID: 31570698 DOI: 10.1038/s41419-019-1969-3]
16 余维丽, 孙昀, 鹿中华, 耿小平. BSCL2基因突变导致脂肪萎缩性糖尿病并发重症急性胰腺炎一例. 中华内科杂志 2019; 58: 63-64 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.01.011]
17 Saruç M, Ünal HÜ. Pitfalls in hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30: 217-219 [PMID: 30923032 DOI: 10.5152/tjg.2019.110319]
18 Simons-Linares CR, Jang S, Sanaka M, Bhatt A, Lopez R, Vargo J, Stevens T, Chahal P. The triad of diabetes ketoacidosis, hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. How does it affect mortality and morbidity? A 10-year analysis of the National Inpatient Sample. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14378 [PMID: 30762737 DOI: 10.1097/MD.0000000000014378]
19 Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, Durgampudi C, Karlsson JM, Lee K, Bae KT, Furlan A, Behari J, Liu S, McHale T, Nichols L, Papachristou GI, Yadav D, Singh VP. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 107ra110 [PMID: 22049070 DOI: 10.1126/scitranslmed.3002573]
20 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
21 He WH, Zhu Y, Zhu Y, Liu P, Zeng H, Xia L, Huang X, Lei YP, Lü NH. [Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 2569-2572 [PMID: 27596553 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011]
22 Lu Z, Zhang G, Guo F, Li M, Ding Y, Zheng H, Wang D. Elevated triglycerides on admission positively correlate with the severity of hypertriglyceridaemic pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13458 [PMID: 31799779 DOI: 10.1111/ijcp.13458]
23 Sue LY, Batech M, Yadav D, Pandol SJ, Blumentals WA, von Krusenstiern LS, Chen W, Wu BU. Effect of Serum Triglycerides on Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: Findings From a Regional Integrated Health Care System. *Pancreas* 2017; 46: 874-879 [PMID: 28697126 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000860]
24 黄耀, 孙昀, 鹿中华, 尹路, 王笑薇. 高脂血症性重症急性胰腺炎临床特点分析. 肝胆外科杂志 2017; 25: 176-180
25 Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Body Mass Index, Triglycerides, and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-Based Study of 118 000 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: [PMID: 31588492 DOI: 10.1210/clinem/dgz059]
26 Lu Z, Li M, Guo F, Zhang G, Song S, Liu N, Wang D. Timely Reduction of Triglyceride Levels Is Associated With Decreased Persistent Organ Failure in Hypertriglyceridemic *Pancreatitis. Pancreas* 2020; 49: 105-110 [PMID: 31856085 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001463]
27 Coskun A, Erkan N, Yakan S, Yildirim M, Carti E, Ucar D, Oymaci E. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 18-22 [PMID: 25960810 DOI: 10.5114/pg.2014.45412]
28 Li J, Chen TR, Gong HL, Wan MH, Chen GY, Tang WF. Intensive insulin therapy in severe acute pancreatitis: a meta-

analysis and systematic review. *West Indian Med J* 2012; 61: 574-579 [PMID: 23441350]
29 Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4721357 [PMID: 30148167 DOI: 10.1155/2018/4721357]
30 Hammond DA, Finlay L. Treatment of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis With Insulin, Heparin, and Gemfibrozil: A Case Series. *Hosp Pharm* 2017; 52: 675-678 [PMID: 29276238 DOI: 10.1177/0018578717725168]
31 Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80: 753-769 [PMID: 12483461 DOI: 10.1007/s00109-002-0384-9]
32 Alagözlü H, Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 931-933 [PMID: 16670939 DOI: 10.1007/s10620-005-9006-z]
33 Nasstrom B, Stegmayr BG, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 90-99 [PMID: 12960955 DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00059-3]
34 Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-991 [PMID: 19293788 DOI: 10.1038/ajg.2009.27]
35 Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 198-201 [PMID: 28225998 DOI: 10.1590/2359-3997000000244]
36 Jain P, Rai RR, Udawat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2642-2643 [PMID: 17552020 DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2642]
37 Lin CM, Liao KF, Lin CL, Lai SW. Use of Simvastatin and Risk of Acute Pancreatitis: A Nationwide Case-Control Study in Taiwan. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 918-923 [PMID: 28301063 DOI: 10.1002/jcph.881]
38 Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2015; 15: 313-320 [PMID: 25800175 DOI: 10.1016/j.pan.2015.02.010]
39 Kandemir A, Coşkun A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z, Ünübol M, Yaşa MH, Kadıköylü G. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced acut pancreatitis: the 33 cases experience from a tertiary reference center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 676-683 [PMID: 30289402 DOI: 10.5152/tjg.2018.17627]
40 Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 403-408 [PMID: 25278311 DOI: 10.1016/j.pan.2014.06.004]
41 Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e102748 [PMID: 25047332 DOI: 10.1371/journal.pone.0102748]
42 Tamez-Pérez HE, Sáenz-Gallegos R, Hernández-Rodríguez K, Forsbach-Sánchez G, Gómez-de Ossio MD, Fernández-Garza N, Zapata-de la Garza E, Tamez-Peña AL. [Insulin therapy in patients with severe hypertriglyceridemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44: 235-237 [PMID: 16870117]
43 He C, Zhang L, Shi W, Liang X, Ye Z, Zhang B, Liu S. Coupled plasma filtration adsorption combined with continuous veno-venous hemofiltration treatment in patients with severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 62-68 [PMID: 23090044 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318266f455]
44 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
45 He WH, Yu M, Zhu Y, Xia L, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Lv NH. Emergent Triglyceride-lowering Therapy With Early High-volume Hemofiltration Against Low-Molecular-Weight Heparin Combined With Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 772-778 [PMID: 27574886 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000552]
46 Saleh MA, Mansoor E, Cooper GS. Case of familial hyperlipoproteinemia type III hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: Role for outpatient apheresis maintenance therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7332-7336 [PMID: 29142480 DOI: 10.3748/wjg.v23.i40.7332]
47 Song X, Shi D, Cui Q, Yu S, Yang J, Song P, Walline J, Xu J, Zhu H, Yu X. Intensive insulin therapy versus plasmapheresis in the management of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (Bi-TPAI trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20: 365 [PMID: 31215460 DOI: 10.1186/s13063-019-3498-x]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): 1229-1234

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1229

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

基础研究 BASIC RESEARCH

胃食管反流病患者*CYP2C19*基因启动子的遗传变异和功能分析

王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王 超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌

王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化内科 天津市 300450

王珏磊, 住院医师, 2013年解放军总医院硕士, 主要从事胃食管反流病的诊断与治疗方面的工作.

基金项目: 天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目, No. 2018BWKY025.

作者贡献分布: 此课题由王珏磊与孙光斌设计; 研究过程由王珏磊、王柏清、王超及李朝霞操作完成; 研究所用试剂由窦广仙提供; 数据分析由王珏磊与南寿山完成; 本论文写作由王珏磊完成.

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化内科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2020-08-25
修回日期: 2020-10-14
接受日期: 2020-11-24
在线出版日期: 2020-12-28

Functional genetic variations of *CYP2C19* promoter from patients with gastroesophageal reflux disease

Jue-Lei Wang, Shou-Shan Nan, Bai-Qing Wang, Chao Wang, Zhao-Xia Li, Guang-Xian Dou, Guang-Bin Sun

Jue-Lei Wang, Shou-Shan Nan, Bai-Qing Wang, Chao Wang, Zhao-Xia Li, Guang-Xian Dou, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin Binhai New Area Health and Family Planning Commission, No. 2018BWKY025.

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Road, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2020-08-25
Revised: 2020-10-14
Accepted: 2020-11-24
Published online: 2020-12-28

Abstract

BACKGROUND

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic, progressive condition, and its prevalence is increasing worldwide. The risk factors for GERD are complex and the pathogenesis of GERD has not been fully elucidated. As acid-suppressive drugs, proton pump inhibitors (PPIs) are commonly used to treat GERD; after being metabolized by CYP2C19 in the human liver, the blood concentration of PPIs gradually decreases. Previous studies have shown that *CYP2C19* gene polymorphism leads to considerable individual differences of PPIs in terms of metabolic rate and efficacy.

AIM

To identify potential variations in *CYP2C19* promoter from patients (normal metabolizers, NMs, *1/*1) with GERD, verify the activity of promoter with variations in HEK 293T, and analyze the correlation between variations in *CYP2C19* promoter and PPI treatment effect for GERD in the Chinese population.

METHODS

A total of 163 patients with sporadic GERD were collected. After diagnostic treatment with PPIs, the symptom score decreased by 50%, but the symptoms did not completely disappear in the study group (n = 82). In the control group (n = 81), the symptoms completely disappeared after treatment. The *CYP2C19* genotype of all patients was detected as *1/*1. The PCR and Sanger sequencing were used to identify variations in the

CYP2C19 promoter. The luciferase activities of pGL3 basic-CYP2C19 promoters with or without variation were detected by dual-luciferase assay.

RESULTS

Three novel heterozygous variations were identified in the *CYP2C19* gene promoters isolated from three NM patients with GERD: g.94761364 T>A, g.94762112 T>A, and g.94762514 G>T. Compared to the wild type, the transcriptional activity of the *CYP2C19* promoter with g.94761364 T>A was significantly increased ($P = 0.034$).

CONCLUSION

The transcriptional activity of the *CYP2C19* promoter is significantly increased in the presence of g.94761364 T>A, which may further affect the metabolism and blood concentration of PPIs. This finding provides a new insight for the medication and treatment of GERD patients in the Chinese population.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; *CYP2C19* promoter; Variations; Proton pump inhibitors

Citation: Wang JL, Nan SS, Wang BQ, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB. Functional genetic variations of *CYP2C19* promoter from patients with gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1229-1234
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1229.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1229

摘要

背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种慢性疾病, 其发病率在世界范围内呈上升趋势. 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs) 作为抑酸药物, 在临床上常用于治疗GERD, 经肝脏中CYP2C19代谢后, 血药浓度逐渐降低. 先前的研究已证明*CYP2C19*基因多态性导致PPIs在代谢速率、半衰期和药效等方面个体差异大, 影响疗效.

目的

筛选正常代谢型(*1/*1)的GERD患者*CYP2C19*基因启动子区的变异, 并在细胞水平验证基因变异对启动子功能的影响, 进而分析CYP2C19启动子区功能改变与GERD经PPIs治疗效果的相关性.

方法

收集入院治疗的散发性GERD患者全血163例, 实验组患者经 PPIs诊断性治疗后, 症状积分降低>50%, 症状未完全消失($n = 82$); 对照组患者治疗后症状完全消失($n = 81$); 全部患者*CYP2C19*基因型经检测为*1/*1. 利用PCR扩增并结合Sanger测序筛选入组患者CYP2C19启动子区的基因变异; 将CYP2C19启动子片段(野生型/变异型)克隆至pGL3 basic载体, 并转染HEK 293T细胞, 通过双荧光素酶报告基因系统, 检测基因变异对启动子功能的影响.

结果

我们在3个正常代谢型GERD患者的*CYP2C19*基因启动子中分别发现了3个新的杂合变异: g.94761364 T>A, g.94762112 T>A, g.94762514 G>T; 与野生型相比, 携带g.94761364 T>A变异的CYP2C19启动子的转录活性显著升高($P = 0.034$).

结论

变异位点g.94761364 T>A使得CYP2C19启动子转录活性在细胞水平升高, 可能会进一步影响PPIs的代谢和血药浓度, 这一发现为中国人群中GERD患者的临床用药和治疗提供了新的思路.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃食管反流病; CYP2C19启动子; 基因变异; 质子泵抑制剂

核心提要: 本研究在3例正常代谢型胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者的*CYP2C19*基因启动子区发现的3个基因变异, 均在细胞水平下调了CYP2C19启动子转录活性, 可能进一步影响质子泵抑制剂的代谢和治疗效果, 这一发现为中国人群中GERD患者的临床用药和治疗提供了新的思路.

文献来源: 王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌. 胃食管反流病患者*CYP2C19*基因启动子的遗传变异和功能分析. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1229–1234
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1229.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1229

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种常见的慢性进行性消化系统疾病, 主要表现为胃内容物反流而引起的不适症状或并发症. 近些年, GERD的发病率在世界范围内呈上升趋势[1,2]. 一项基于全球范围内GERD发病率的系统性回顾分析显示, 北美发病率为18.1%-27.8%, 欧洲8.8%-25.9%, 东亚2.5%-7.8%, 中东8.7%-33.1%, 澳大利亚11.6%, 南美23.0%[3]. 我国因上消化道症状于消化科门诊就诊的GERD患者占13%[4].

GERD的诊断主要依赖于上消化道内镜检查、食管高分辨测压、食管24 h pH-阻抗监测等[5]. GERD典型症状为反酸、烧心, 常伴有胸痛、嗳气、恶心、吞咽困

难等, 亦可伴有食管外症状如胸痛、咳嗽、哮喘、喉炎、牙蚀症等, 常见的并发症为反流性食管炎、消化道出血、消化道狭窄、Barrett食管和腺癌[6]. GERD的危险因素复杂, 可大致分为环境因素和遗传因素, 包括吸烟、饮酒、幽门螺杆菌感染、心理因素、肥胖、年龄、性别、基因突变等[7-9].

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是临床上用于GERD治疗的主要药物, 其中奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑等第一代PPIs, 通过抑制胃壁上分泌胃酸的质子泵发挥抑酸作用, 经肝脏中CYP2C19代谢后, 血药浓度逐渐降低[10]. 既往研究表明, *CYP2C19*基因具有高度多态性, 已发现超过25个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)[11]. *CYP2C19*基因多态性与药物代谢能力相关, 显著影响PPIs如奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑等, 抗血小板药物氯吡格雷和部分抗抑郁药物的疗效和安全性[11-14]. *CYP2C19*基因分型不同的患者, 其PPIs的药代动力学改变较大, 进而影响了GERD的治疗[15]. 中国人群中*CYP2C19*基因多态性位点主要包括*2 (G681A)、*3 (G636A), 这两个突变位点均可导致CYP2C19酶活性降低; 没有突变的野生型以*1表示. 按照药物代谢动力学特征, 不同基因型对应的代谢类型分别为正常代谢型(*1/*1; normal metabolizers, NMs), 中间代谢型(*1/*2, *1/*3; intermediate metabolizers, IMs), 慢代谢型(*2/*2, *2/*3, *3/*3; poor metabolizers, PMs)[16]. 但是在临床上, 我们发现部分正常代谢型GERD患者, 经PPIs诊断性治疗后效果不明显, 说明可能还有其他因素发挥作用.

基因启动子区是控制基因表达的重要调控元件; CYP2C19启动子区如发生基因变异, 可能影响基因表达, 进而改变其生物学功能. 在本研究中, 我们将筛选正常代谢型GERD患者*CYP2C19*基因启动子区的潜在变异, 并在细胞水平验证基因变异对CYP2C19启动子功能的影响, 进而分析CYP2C19启动子区功能改变与GERD患者经PPI治疗效果的相关性, 为中国人群中GERD患者的临床用药和治疗提供了新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象: 收集2019-01/2020-06来我院治疗的经胃镜或24 h食管pH-阻抗监测确诊的散发性GERD患者全血163例, 经奥美拉唑2倍剂量治疗2 wk, 按烧心症状的严重程度及频率评分. 其中实验组患者经 PPIs诊断性治疗后, 症状积分降低>50%, 症状未完全消失(n = 82); 对照组患者治疗后症状完全消失(n = 81). 全部患者*CYP2C19*基因型经检测为*1/*1, 并按照种族、性别和年龄进行匹配. 本研究方案符合《赫尔辛基宣言》的原则, 经天津市第五中心医院人类伦理委员会批准, 所有受试者均获得知情同意.

1.2 方法 DNA序列分析及基因变异筛选: 按照BloodZol试剂盒(北京全式金生物科技有限公司)说明书操作, 从全部样本的外周血淋巴提取细胞基因组DNA. 参考NCBI中从人类*CYP2C19*基因序列(NCBI, NC_000010.11), 设计PCR引物, 扩增*CYP2C19*基因启动子区(1665bp); PCR产物经ABI 3730基因分析仪进行Sanger测序分析并筛选基因变异. 扩增和测序用引物序列在表1中.

1.3 细胞转染和双荧光素酶报告基因检测 将*CYP2C19*基因启动子片段(野生型/变异型)克隆到萤火虫荧光素酶报告基因载体pGL3 basic, 并分别转染HEK 293T细胞; 作为内参质粒, 表达海肾素荧光素酶的载体pRL-TK同时进行共转染. 细胞转染48 h后, 按照双荧光素酶报告基因检测试剂盒(北京全式金生物科技有限公司)操作说明, 检测萤火虫和海肾荧光素酶的荧光值.

统计学处理 以测定的萤火虫萤光素酶荧光值除以海肾萤光素酶的荧光值, 得到相对荧光值来反映*CYP2C19*基因启动子的转录活性, 所有的实验均独立进行3次. 数据采用非配对t检验进行处理和分析, P值小于0.05被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 3个新的基因变异被发现 本研究从3例实验组GERD患者*CYP2C19*基因(*1/*1)启动子序列中分别筛查并发现了3个新发杂合变异, g.94761364 T>A, g.94762112 T>A和 g.94762514 G>T, Sanger测序峰图如图1所示; 对照组中没有发现基因变异. 经NCBI dbSNP和PubMed数据库搜索比对, 这3个基因变异均未曾报道过.

2.2 双荧光素酶报告基因检测 为了研究CYP2C19启动子区的3个基因变异对其转录活性的影响, 我们构建了表达载体pGL3 basic-CYP2C19启动子(野生型/变异型), 并与内参质粒pRL-TK分别共转染到HEK 293T细胞中, 48 h后检测双荧光素酶的相对荧光值, 分别为pGL3-basic (0.31); pGL3-CYP2C19 (4.21); pGL3-94761364A (4.47); pGL3-94762112A (3.97); pGL3-94762514T (3.89), 用于评价CYP2C19启动子的转录活性. 结果如图2所示, 携带基因变异的CYP2C19启动子的活性均受到影响; 其中携带94761364A变异位点的CYP2C19启动子, 与野生型相比, 其活性显著升高(P = 0.034).

3 讨论

GERD是一种多因素疾病, 发病机制复杂. 随着高通量测序技术的快速发展和测序成本的降低, 通过测序直接

表 1　用于PCR和Sanger测序的引物序列

引物名称	序列	长度(bp)
CYP2C19 promoter	F: 5'-AGACACCATGTTCTTGGCTACAG-3' R: 5'-CTCCTCTTGTTAAGACAACCGT-3'	1665
Sanger sequencing	SF1: 5'-ACTGAATCACGAAATACTGAACCA-3' SR1: 5'-CTCCTGGTCTCCTCCAGACA-3'	693
	SF2: 5'-GACCAGGAGGTCAAGAAGCC-3' SR2: 5'-ACACCTTTACCATTTAACCCCCT-3'	516
	SF3: 5'-AGGGGGTTAAATGGTAAAGGTGT-3' SR3: 5'-AGCACAAGGACCACAAAAGGA-3'	658

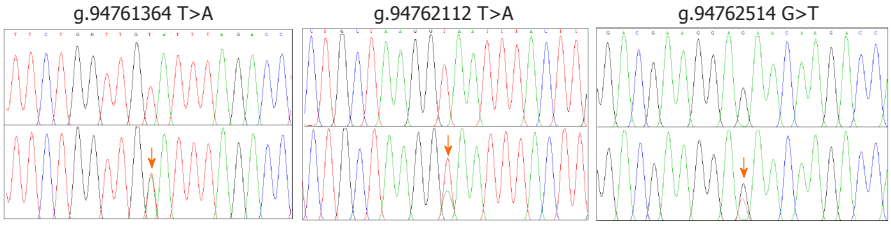


图 1　Sanger测序色谱图, 在3例胃食管反流病患者的CYP2C19启动子中发现了3个新的变异. 图中顶部为野生型, 底部为杂合型, 箭头指示突变套峰.

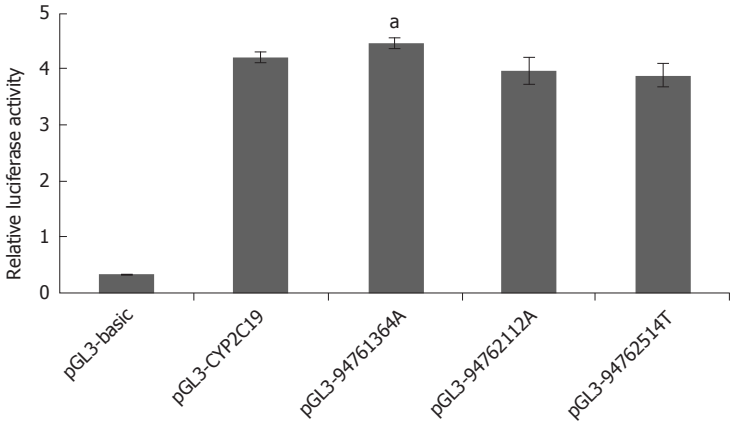


图 2　pGL3-CYP2C19启动子(野生型/变异型)的相对荧光素酶活性. $^{a}P<0.05$.

分析GERD的遗传因素成为可能, 越来越多与GERD发病相关的基因多态性或变异被发现[17].

近期研究表明, 人的*GNB3*基因发生突变后, 将通过介导食管初级传入纤维末梢和中心对内脏刺激的反应, 从而提高食管黏膜对胃酸的敏感性, 可能成为GERD易感人群[18]. 白细胞介素-1 (IL-1)基因多态性及其单倍型与GERD的发生密切相关, GERD患者中IL-1基因TCCL单体型频率明显高于对照组(P = 0.016); 同时, GERD患者与对照组之间IL-1RN 1/2基因型差异有统计学意义[19]. Lam发现FOXF1 rs9936833 (C allele)和MHC rs9257809 (A allele)的基因多态性与胃酸反流的存在相关性, 有可能是一个潜在的遗传水平的GERD发病机制[20]. *BARX1*基因和*ADAMTS17*基因在食管分化中起重要作用, Argyrou对来自希腊人群的160名GERD患者和180名健康对照受试者进行了前瞻性队列研究, 发现了*BARX1*和*ADAMTS17*基因多态性(rs11789015和rs4965272)与GERD的发生发展显著相关[21].

细胞色素P450酶系(CYP450)对目前临床广泛使用的约70-80%的药物代谢起重要作用. CYP2C19作为重要的药物代谢酶, 是CYP450超家族成员之一, 参与约10%药物的体内代谢[22,23]. *CYP2C19*基因多态性显著影响许多药物的疗效和安全性. 例如, BMS-823778是治疗2型糖尿病的潜在候选药物, *CYP2C19*基因多态性显著影响该药物的在生物体内的代谢途径[13]. *CYP2C19*基

因型与氯吡格雷的抗凝作用密切有关, 部分患者(*2/*2, *2/*3, *3/*3) 服用常规剂量氯吡格雷后会发生血栓性心血管不良事件; 因此, 对于经皮冠状动脉介入治疗合并药物洗脱支架植入术后的冠状动脉疾病患者, 在使用氯吡格雷药物前, 对患者进行*CYP2C19*基因多态性检测, 并指导其调整用药剂量, 具有重要的临床意义[24].

*CYP2C19*基因型与大多数主要通过CYP2C19代谢为非活性代谢物的PPIs的使用剂量、疗效和副作用密切相关. 利用*CYP2C19*基因型数据指导PPI治疗的潜在好处包括: (1)通过基因型预测较低血药浓度的患者, 为其开出更高剂量的处方, 从而增加疗效的可能性; (2)通过基因型预测较高血药浓度的慢性治疗患者, 为其开出低剂量的处方, 以尽量减少与长期使用PPIs相关的毒性风险[25].

在本研究中, 我们分别在3例散发性正常代谢型(*1/*1) GERD患者*CYP2C19*启动子基因序列中发现了3个新的杂合变异. 细胞功能验证结果表明, 三种变异均导致*CYP2C19*基因启动子转录活性的改变, 其中携带94761364 T>A变异位点的CYP2C19启动子, 其转录活性比野生型显著升高(P = 0.034), 有可能加快PPIs的代谢, 并降低血药浓度, 可能是患者治疗效果较差的因素之一; 临床上可考虑更换非酶途径代谢的药物如雷贝拉唑等, 开展进一步治疗.

4 结论

本实验的结果表明, CYP2C19启动子区碱基发生变异, 也可能导致CYP2C19酶活性的改变, 具有一定的临床意义, 这一发现为中国人群中GERD患者的临床指导用药和治疗提供了新的思路.

文章亮点

实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种慢性疾病, 主要治疗方法为口服质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs), 临床上常用的第一代PPIs, 经肝脏中CYP2C19代谢, 血药浓度逐渐降低. 先前的研究已证明*CYP2C19*基因多态性导致PPIs在代谢速率、半衰期和药效等方面个体差异大, 影响疗效.

实验动机

基因启动子区是控制基因表达的重要调控元件; CYP2C19启动子区如发生基因变异, 可能影响基因表达, 进而改变其生物学功能及PPIs在体内的代谢速率.

实验目标

在本研究中, 我们将筛选正常代谢型(*1/*1)的GERD患者*CYP2C19*基因启动子区的变异, 并在细胞水平验证基因变异对启动子功能的影响, 进而分析CYP2C19启动子区功能改变与GERD经PPIs治疗效果的相关性.

实验方法

收集入院治疗的散发性GERD患者全血163例, 实验组患者经PPIs诊断性治疗后, 症状积分降低>50%, 症状未完全消失(n = 82); 对照组患者治疗后症状完全消失(n = 81); 全部患者*CYP2C19*基因型经检测为*1/*1. 利用PCR扩增并结合Sanger测序筛选入组患者CYP2C19启动子区的基因变异; 将CYP2C19启动子片段克隆至pGL3 basic载体, 并转染HEK 293T细胞, 检测基因变异对启动子功能的影响.

实验结果

本研究在3个正常代谢型GERD患者的*CYP2C19*基因启动子中分别发现了3个新的杂合变异: g.94761364 T>A, g.94762112 T>A, g.94762514 G>T; 与野生型相比, 携带g.94761364 T>A变异的CYP2C19启动子的转录活性显著升高(P = 0.034).

实验结论

CYP2C19启动子区碱基发生变异可能影响其转录活性, 进而改变PPIs的代谢和血药浓度, 这一发现为中国人群中GERD患者的临床用药和治疗提供了新的思路.

展望前景

本研究主要在分子和细胞水平对CYP2C19启动子区功能改变与GERD经PPIs治疗效果的相关性进行了研究, 具有一定的临床意义, 将为GERD的分子诊疗提供一定的理论依据.

5 参考文献

1 Jeong ID. A Review of Diagnosis of GERD. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69: 96-101 [PMID: 28239077 DOI: 10.4166/kjg.2017.69.2.96]

2 Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem* 2019; 26: 3497-3511 [PMID: 28521699 DOI: 10.2174/0929867324666170515123807]

3 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]

4 周丽雅, 郝建宇, 李兆申, 陈旻湖, 姜泊, 李瑜元, 侯晓华, 唐承薇, 王邦茂, 牛占岳, 薛艳, 林三仁. 胃食管反流病量表和

质子泵抑制剂试验对胃食管反流病的诊断价值的多中心研究. 中华消化杂志 2016; 36: 241-245 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.04.008]
5 Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1544-1552 [PMID: 28623447 DOI: 10.1007/s11605-017-3439-5]
6 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学(15版). 北京: 人民卫生出版社 2017; 1494
7 Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care* 2017; 44: 561-573 [PMID: 29132520 DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.001]
8 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]
9 Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Nurs* 2019; 42: 20-28 [PMID: 30688703 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000359]
10 Jonaitis P, Jonaitis L, Kupcinskas J. Role of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 2C19 in Pantoprazole Metabolism and Pantoprazole-based Helicobacter pylori Eradication Regimens. *Curr Drug Metab* 2020; [PMID: 32407266 DOI: 10.2174/1389200221666200514081442]
11 Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, Roden DM, Klein TE, Shuldiner AR; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 328-332 [PMID: 21716271 DOI: 10.1038/clpt.2011.132]
12 Karaźniewicz-Łada M, Krzyżańska D, Danielak D, Rzeźniczak J, Główka F, Słomczyński M, Burchardt P. Impact of genetic variants of selected cytochrome P450 isoenzymes on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in patients co-treated with atorvastatin or rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76: 419-430 [PMID: 31897532 DOI: 10.1007/s00228-019-02822-x]
13 Cheng Y, Wang L, Iacono L, Zhang D, Chen W, Gong J, Humphreys WG, Gan J. Clinical significance of CYP2C19 polymorphisms on the metabolism and pharmacokinetics of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type-1 inhibitor BMS-823778. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 130-141 [PMID: 28850715 DOI: 10.1111/bcp.13421]
14 Zhu WY, Zhao T, Xiong XY, Li J, Wang L, Zhou Y, Gong ZL, Cheng SY, Liu Y, Shuai J, Yang QW. Association of CYP2C19 Polymorphisms with the Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting in Asia. *Sci Rep* 2016; 6: 25478 [PMID: 27137706 DOI: 10.1038/srep25478]
15 Zheng CL, Alzghari SK. Putting Out the Fire: The Relationship of Pharmacogenetics and Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus* 2018; 10: e2687 [PMID: 30050742 DOI: 10.7759/cureus.2687]
16 冯栋材, 韩业晨, 谢洪智. CYP2C19基因分型对氯吡格雷高反应性的影响. 中国医师杂志 2020; 22: 794-797
17 Böhmer AC, Schumacher J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: [PMID: 28132438 DOI: 10.1111/nmo.13017]
18 Patel A, Hasak S, Nix BD, Sayuk GS, Newberry RD, Gyawali CP. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 289-297 [PMID: 29148080 DOI: 10.1111/apt.14414]
19 Izakovicova Holla L, Borilova Linhartova P, Hrdlickova B, Marek F, Dolina J, Rihak V, Kala Z. Haplotypes of the IL-1 gene cluster are associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Hum Immunol* 2013; 74: 1161-1169 [PMID: 23806268 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.06.026]
20 Lam C, Liu WF, Bel RD, Chan K, Miller L, Brown MC, Chen Z, Cheng D, Patel D, Xu W, Darling GE, Liu G. Polymorphisms of the FOXF1 and MHC locus genes in individuals undergoing esophageal acid reflux assessments. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-7 [PMID: 26822871 DOI: 10.1111/dote.12456]
21 Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Polymorphisms of the BARX1 and ADAMTS17 Locus Genes in Individuals With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 436-441 [PMID: 31048564 DOI: 10.5056/jnm18183]
22 Lan T, Yuan LJ, Hu XX, Zhou Q, Wang J, Huang XX, Dai DP, Cai JP, Hu GX. Effects of CYP2C19 variants on methadone metabolism in vitro. *Drug Test Anal* 2017; 9: 634-639 [PMID: 27199033 DOI: 10.1002/dta.1997]
23 Damkier P, Kjærsgaard A, Barker KA, Cronin-Fenton D, Crawford A, Hellberg Y, Janssen EAM, Langefeld C, Ahern TP, Lash TL. CYP2C19*2 and CYP2C19*17 variants and effect of tamoxifen on breast cancer recurrence: Analysis of the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium dataset. *Sci Rep* 2017; 7: 7727 [PMID: 28798474 DOI: 10.1038/s41598-017-08091-x]
24 Zhong Z, Hou J, Zhang Q, Li B, Li C, Liu Z, Yang M, Zhong W, He X, Wu H, Zhong M, Zhao P. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 423-431 [PMID: 29243114 DOI: 10.1007/s00228-017-2393-1]
25 Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, Johnson JA, Cavallari LH, Shakhnovich V, Thacker DL, Scott SA, Schwab M, Uppugunduri CRS, Formea CM, Franciosi JP, Sangkuhl K, Gaedigk A, Klein TE, Gammal RS, Furuta T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2020; [PMID: 32770672 DOI: 10.1002/cpt.2015]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): 1235-1242

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1235

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

基础研究 BASIC RESEARCH

下调CIC-3通过抑制细胞自噬增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性

段 琼, 陈斌辉, 林 义

段琼, 浙江中医药大学药学院 浙江省杭州市 310053

段琼, 陈斌辉, 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科 浙江省台州市 317000

林义, 温岭市第一人民医院病理科 浙江省温岭市 317500

段琼, 主管药师, 主要从事肿瘤化疗方面的临床药学与基础药理研究.

作者贡献分布: 此课题由段琼设计; 临床样本收集由段琼与陈斌辉完成; 临床样本检测由林义完成; 细胞实验由段琼完成; 研究所用试剂由段琼提供; 数据分析由段琼与陈斌辉完成; 本论文写作由段琼完成.

通讯作者: 段琼, 主管药师, 317000, 浙江省台州市路桥区桐杨路东1号, 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科. duanqiongmed@163.com

收稿日期: 2020-09-23
修回日期: 2020-11-09
接受日期: 2020-11-24
在线出版日期: 2020-12-28

Down-regulation of ClC-3 enhances chemosensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin by inhibiting autophagy

Qiong Duan, Bin-Hui Chen, Yi Lin

Qiong Duan, School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Qiong Duan, Bin-Hui Chen, Department of Pharmacy, Enze Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Yi Lin, Department of Pathology, First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qiong Duan, Responsible Pharmacist, Department of Pharmacy, Enze Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), No. 1 Tongyang Road East, Luqiao District, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China.duanqiongmed@163.com

Received: 2020-09-23
Revised: 2020-11-09
Accepted: 2020-11-24
Published online: 2020-12-28

Abstract

BACKGROUND

Voltage-gated chloride channel 3 (ClC-3) can regulate the chemotherapy sensitivity of ovarian cancer, cervical cancer, and lung cancer, while its effect and mechanism in oxaliplatin therapy for colorectal cancer (CRC) are still unknown.

AIM

To investigate the effect of ClC-3 on oxaliplatin sensitivity and the role of autophagy in CRC cells.

METHODS

The expression of ClC-3 and microtubule-associated protein 1 light chain 3 Ⅱ (LC3-Ⅱ) in the tissues of chemotherapy resistant and sensitive CRC was detected by immunohistochemical staining. The expression levels of ClC-3 and LC3-Ⅱ in HT-29 and HT-29/L-OHP cells were detected by Western blot. After transfection of HT-29 and HT-29/L-OHP cells with ClC-3 siRNA, the sensitivity of the cells to oxaliplatin was detected by CCK-8 assay, the autophagy was detected by Cyto-ID staining, and the expression levels of autophagy-related proteins Beclin1, LC3-Ⅰ, LC3-Ⅱ, and p62 were detected by Western blot. The HT-29 and HT-29/L-OHP cells transfected with ClC-3 siRNA were subsequently treated with the autophagy agonist rapamycin, and then the sensitivity of the cells to oxaliplatin and the expression levels of Beclin1, LC3-Ⅰ, LC3-Ⅱ, p62, and ClC-3 were detected by CCK-8 assay and Western blot, respectively.

RESULTS

LC3-Ⅱ and ClC-3 were highly expressed in tissues of chemo-resistant colorectal cancer and HT-29/L-OHP cells. After inhibition of ClC-3, the sensitivity of HT-29 cells and HT-29/L-OHP cells to oxaliplatin was both increased, and the autophagy level of the cells was decreased. Rapamycin reversed the sensitization of ClC-3 inhibition to oxaliplatin in colorectal cancer cells, but had no effect on the expression of ClC-3.

CONCLUSION

Down-regulation of ClC-3 can enhance the sensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin chemotherapy by inhibiting autophagy.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: ClC-3; Autophagy; Colorectal cancer; Oxaliplatin; Chemosensitivity

Citation: Duan Q, Chen BH, Lin Y. Down-regulation of ClC-3 enhances chemosensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin by inhibiting autophagy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1235-1242
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1235.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1235

摘要

背景

电压门控氯通道3(voltage-gated chloride channel 3, ClC-3)可参与调节卵巢癌、宫颈癌和肺癌的化疗敏感性的调节, 而其在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的奥沙利铂化疗中的作用和机制尚不清楚.

目的

探究CRC细胞中ClC-3对奥沙利铂化疗敏感性的影响, 以及细胞自噬在其中发挥的作用.

方法

用免疫组化染色观察ClC-3和微管相关蛋白1Ⅱ轻链3(microtubule-associated protein 1Ⅱ light chain 3, LC3-Ⅱ)在CRC耐药和敏感组织中的表达. 用Western blot检测ClC-3和LC3-Ⅱ在CRC HT-29细胞以及奥沙利铂耐药细胞(HT-29/L-OHP)中的表达. 用ClC-3 siRNA分别转染HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞后, CCK-8法检测细胞对奥沙利铂的敏感性变化; 用Cyto-ID染色观察自噬点形成; 用Western blot检测自噬相关蛋白Beclin1、LC3-Ⅰ、LC3-Ⅱ和p62的表达. 用自噬激动剂雷帕霉素处理已转染ClC-3 siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞后, 用CCK-8法和Western blot分别检测细胞对奥沙利铂的敏感性变化以及Beclin1、LC3-Ⅰ、LC3-Ⅱ、p62和ClC-3蛋白的表达.

结果

CRC耐药组织以及HT-29/L-OHP细胞中LC3Ⅱ和ClC-3均呈现高表达. 抑制ClC-3表达后, HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞对奥沙利铂的敏感性均增加, 细胞的自噬水平降低. 雷帕霉素能逆转抑制ClC-3对CRC细胞对奥沙利铂的增敏效应, 但其对ClC-3的表达无影响.

结论

下调ClC-3可通过抑制细胞自噬来增强CRC细胞对奥沙利铂化疗的敏感性.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: ClC-3; 细胞自噬; 结直肠癌; 奥沙利铂; 化疗敏感性

核心提要: 下调电压门控氯通道3可通过抑制细胞自噬来发挥增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗的敏感性.

文献来源: 段琼, 陈斌辉, 林义. 下调ClC-3通过抑制细胞自噬增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1235-1242
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1235.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1235

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 尽管我国CRC发病率和死亡率低于发达国家水平[1], 但随着经济的发展和人们饮食习惯的变更, 我国近几年CRC的发病率正以年均4%以上的速度增长[2], 且北京、上海、广州等发达地区的CRC发病率已和发达国家持平[3]. 大部分CRC患者确诊时已是中晚期, 手术难以根除[4]. 目前临床上应用的FOLFOX方案是利用奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)与5-氟尿嘧啶及亚叶酸联合用药作为CRC的一线、二线治疗[5], 但多数患者在治疗一段时间后产生获得性耐药. 且化疗不仅易出现耐药性, 还极易出现毒副作用, 导致临床上治疗效果不佳以及预后不良[6]. 因此如何逆转CRC细胞对奥沙利铂的耐药性, 提高CRC细胞对奥沙利铂的敏感性, 提高患者的生存率和减轻患者的毒副作用是目前研究的热点.

电压门控氯通道3(voltage-gated chloride channel 3, ClC-3)基因定位于4q33, 编码760个氨基酸组成的蛋白质, 广泛分布于心、脑、肝、肠、胰腺等组织. 依赖ClC-3的容积调节性氯电流参与调控细胞容积变化, 而细胞容积变化直接参与调控增殖、凋亡、细胞周期、细胞粘附、细胞动力学等多种生物学功能[7-9]. 实体肿瘤化疗时能使得实体肿瘤细胞内部微环境发生改变[10].

在缺氧和缺营养的微环境高渗环境下, 细胞发生调节性容量增加(regulatory volume increase, RVI)[8]. 有文献[11]提出稳定过表达ClC-3的宫颈癌细胞对顺铂敏感性降低; ClC-3 siRNA转染后, 卵巢癌顺铂耐药细胞SKOV-3/DDP对顺铂敏感性增强[12]. 因此, 我们推测ClC-3表达可能与对肿瘤细胞化疗相关.

由以上研究背景可见, ClC-3均与肿瘤化疗药物敏感性相关, 但ClC-3在CRC癌奥沙利铂化疗中的研究却鲜有报道. 本研究试图探究下调ClC-3是否可以调节CRC细胞对奥沙利铂化疗的敏感性, 以及其中的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 CRC组织耐药标本收集: 收集我院经FOLFOX方案化疗后再次复发的CRC患者再次行肿瘤切除术的肿瘤组织和相应的癌旁组织(距离癌灶组织边缘2-3 cm)标本, 肿瘤组织和相应的癌旁组织经过病理科验证. 筛选出化疗耐药CRC组织(n = 28例)和化疗敏感CRC组织(n = 10例). 其中, 化疗耐药组织定义为经FOLFOX方案化疗后≤6 mo出现复发的CRC患者的CRC组织, 化疗敏感组织定义为经FOLFOX方案化疗后>6 mo出现复发的CRC患者的CRC组织. 本次收集的化疗耐药CRC组织为FOLFOX方案化疗后4.12 mo±1.13 mo再次复发的CRC患者再次行肿瘤切除术的结直肠组织, 化疗敏感CRC组织为FOLFOX方案化疗后22.35 mo±4.25 mo再次复发的CRC患者再次行肿瘤切除术的结直肠组织. 所有标本及临床资料的收集均符合伦理规范, 同时征得患者或其家属同意并签署相关知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及奥沙利铂耐药细胞模型构建: HT-29细胞(ATCC, 美国)用含10%胎牛血清(Gibco, 美国)和100 U/mL青/链霉素双抗的DMEM培养基(Thermo Fisher Scientific, 美国)常规培养, 2 d换一次液, 每6 d按照1:3传代一次. 取对数期HT-29细胞, 将培养基换成含有2 μmol/L奥沙利铂(赛诺菲(杭州)制药有限公司)培养液, 培养48 h, 洗除药物, 换正常培养基, 每2 d换正常培养基一次, 持续6 d, 此为一个循环. 每个浓度反复刺激3个循环. 如此反复诱导、换液、传代, 并逐渐增加奥沙利铂浓度(每次增加1 μmol/L)间歇诱导培养, 最终获得能耐受20 μmol/L奥沙利铂的细胞, 并将其培养在含有10 μmol/L奥沙利铂培养液中, 直达细胞在10 μmol/L奥沙利铂培养液中稳定生长. 最终获得奥沙利铂耐药的HT-29/L-OHP细胞.

1.2.2 转染: 由Invitrogen公司(美国)按照BLOCK-iT™ RNAi Designer设计合成人ClC-3 cDNA不同区域的RNAi(ClC-3 siRNA, 序列为: 5'-AUAAUAGCUAACCUCCUC CAAACUA-3'), 以及无已知的基因编码的阴性对照siRNA(NC siRNA, 序列为: 5'-AAUUCUCCGAACGUGUCACGU-3'). 按照说明书步骤, 用脂质体lipofect^{AMINE}2000(Invitrogen, 美国)分别将ClC-3 siRNA和NC siRNA通过瞬时转染法染入HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞, 细胞继续在培养箱孵育48 h, 收集细胞用于后续研究.

1.2.3 药物处理: 用100 nmol/L雷帕霉素(自噬激动剂, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司)处理已/未转染ClC-3 siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞30 min, 再继续培养48 h后, 收集细胞用于后续研究.

1.2.4 CCK-8实验: 调整雷帕霉素已/未处理的已/未转染ClC-3 siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP密度为1×10^4个/孔, 接种于96孔板, 然后分别给予(0、4、8、16、32、64、100 μmol/L)奥沙利铂处理48 h, 待测孔加入100 μL CCK-8工作液(江苏凯基生物技术股份有限公司), 孵箱培养2 h. 用酶标仪在490 nm处测量吸光值计算细胞活力.

1.2.5 Cyto-ID自噬率检测: 将已转染ClC-3 siRNA或NC-siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞调整密度为1×10^5个/mL接种于24孔板内, 细胞处理后用PBS清洗3次, 用4%多聚甲醛室温固定15 min, PBS清洗3次, 加入Cyto-ID检测试剂(ENZO, 美国)孵育45 min, 激光共聚焦显微镜下观察, 统计单个细胞中Cyto-ID的阳性自噬点数, 每样本至少统计50个细胞.

1.2.6 免疫组化: 取癌旁组织、CRC化疗耐药组织和化疗敏感组织组织, 并用石蜡包埋. 切为6 μm厚度的组织切片, 并经脱蜡至水、阻断内源性过氧化物酶和封闭后, 分别室温孵育抗ClC-3(1:150, Abcam, 美国)和抗微管相关蛋白1Ⅱ轻链3(microtubule-associated protein 1Ⅱ light chain 3, LC3-Ⅱ)(1:100, Abcam, 美国)2 h. PBS冲洗后, 室温孵育酶标抗兔二抗(1:100, 北京中山金桥生物技术有限公司)45 min. PBS冲洗后, 用DAB液显色, 苏木素复染后, 显微镜白光视野下观察并拍照, 用Image J软件统计阳性信号值.

1.2.7 蛋白质免疫印迹: 用RIPA细胞裂解液(上海碧云天生物技术有限公司)在冰上裂解细胞并提取蛋白. 蛋白用BCA蛋白浓度检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)进行定量后, 调整蛋白上样量(50 μg/样品), 进行SDS-PAGE凝胶电泳分离. 电泳结束, 将PVDF膜覆盖于分离胶上, 置于电转槽中用湿转法以200 mA恒流电转90 min. 用含5%脱脂奶粉的TBST将PVDF膜在室温中封闭1 h. 在室温下孵育针对ClC-3(1:1000,

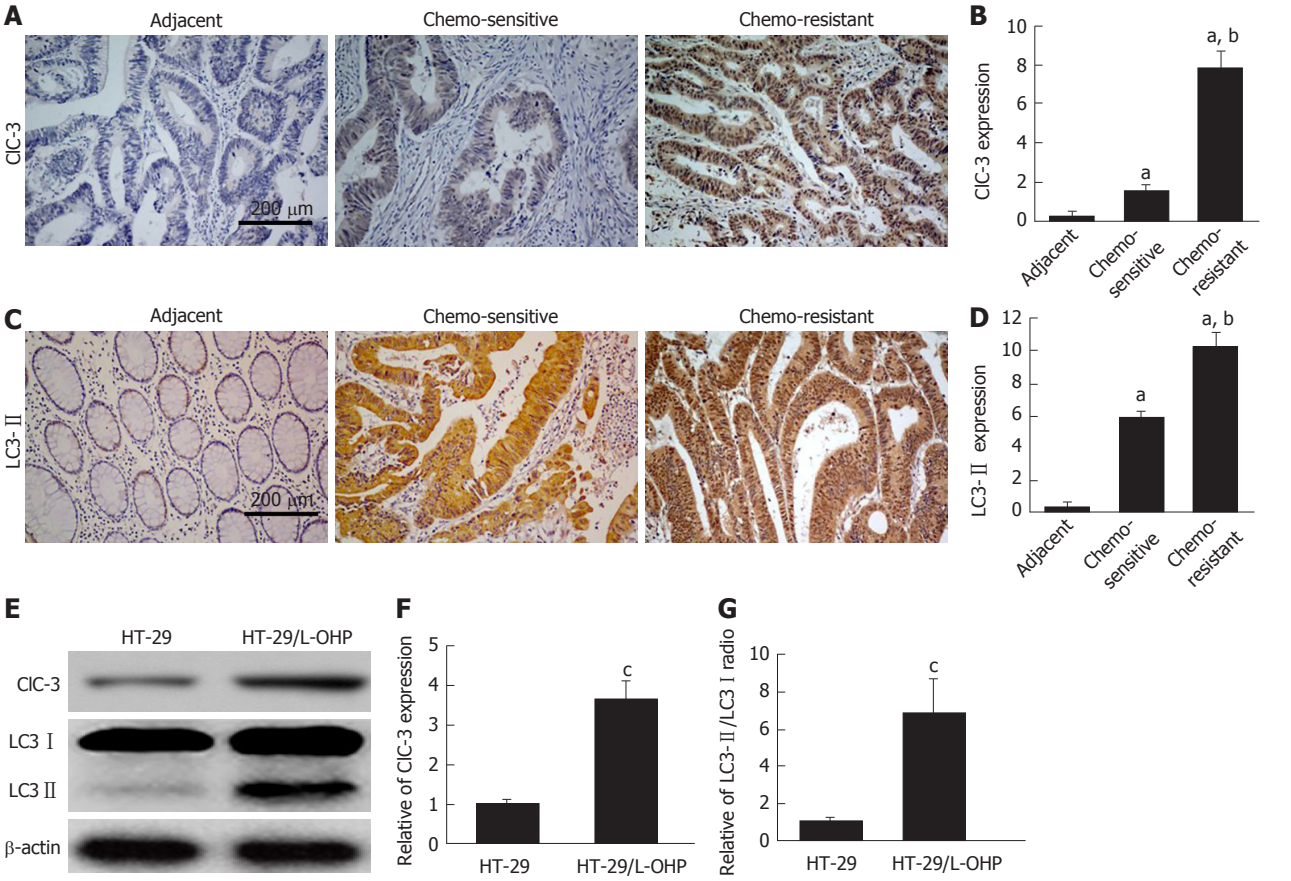


图 1 ClC-3和LC3-Ⅱ在结直肠癌化疗耐药组织和奥沙利铂耐药细胞HT-29/L-OHP中表达情况. A-D: 免疫组化检测癌旁组织(n = 38)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)化疗耐药组织(n = 28)和CRC化疗敏感组织(n = 10)中ClC-3(A、B)和LC3-Ⅱ(C、D)的表达; 与癌旁组织比较, ^{a}P<0.05; 与化疗敏感组织比较, ^{b}P<0.05. (E-G)Western blot检测HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中ClC-3表达(E、F)和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比率(E、G); n = 4, 与HT-29细胞比较, ^{c}P<0.05.

Abcam, 美国)、Beclin1 (1:2000, Cell Signaling Technology, 美国)、LC3(1:1500, Cell Signaling Technology, 美国)和β-actin (1:5000, 武汉博士德生物工程有限公司)的一抗2 h. 洗膜后, 孵育HRP标记的二抗(上海碧云天生物技术有限公司)1 h. 洗膜后, 用避光ECL超敏发光液(上海碧云天生物技术有限公司)显影. 使用Image J软件分析条带光密度值.

统计学处理 数据以mean±SD表示, 用SPSS 21.0软件包对实验数据进行分析. 两组数据比较采用t检验; 多组间数据比较用方差分析, 再采用SNK检验法进行均数的两两比较. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 CLC-3和LC3-Ⅱ在CRC化疗耐药组织和奥沙利铂耐药细胞HT-29/L-OHP中高表达 免疫组化染色结果显示, 与化疗敏感组织比较, 化疗耐药组织中ClC-3(图1A、B)和LC3-Ⅱ(图1C、D)的表达均明显增加(P<0.05), 说明CLC-3和LC3-Ⅱ在CRC化疗耐药组织中呈现高水平. Western blot结果显示, 与HT-29细胞比较, 奥沙利铂耐药细胞HT-29/L-OHP中ClC-3表达(图1E、F)和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比率(图1E、G)均明显增加(P<0.05). 以上结果提示, ClC-3表达和自噬可能与CRC奥沙利铂耐药相关.

2.2 抑制ClC-3表达可以增强奥沙利铂敏感性 用ClC-3 siRNA分别转染HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞, 与对照组比较, ClC-3 siRNA组的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中ClC-3表达均明显降低(图2A、B; P<0.05), 说明构建的ClC-3 siRNA转染细胞成功. 用CCK-8法检测不同处理后细胞活力的变化, 如图2C所示, 相比于HT-29细胞, 用ClC-3 siRNA处理的HT-29细胞的细胞活力明显下降, 表明细胞对于奥沙利铂化疗的敏感性增加; 同时, 在奥沙利铂耐药细胞HT-29/L-OHP中抑制ClC-3后, 细胞对奥沙利铂敏感性增强. 总之, 不管是否发生奥沙利铂耐药, 抑制细胞中ClC-3表达均可以增强细胞对奥沙利铂的敏感性.

2.3 抑制ClC-3表达能抑制自噬 Cyto-ID染色结果(图3A、B)显示, 在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中转染ClC-3 siRNA, 转染ClC-3 siRNA后的两种细胞的细胞内Cyto-ID的阳性自噬点数均降低(P<0.05). 进一步通过

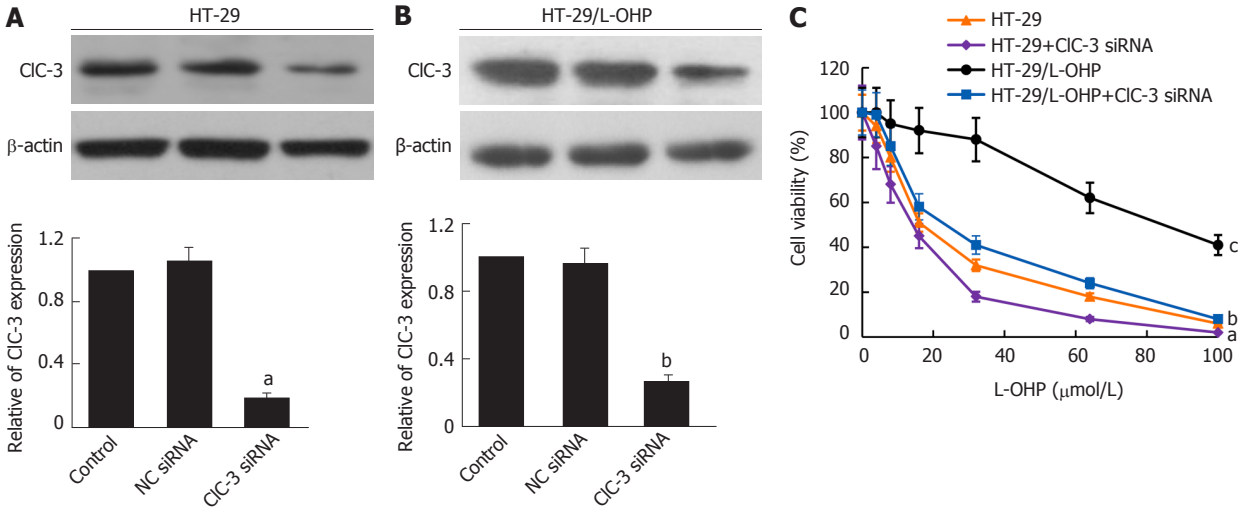


图 2　抑制ClC-3表达对结直肠癌细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响. A, B: Western blot鉴定HT-29细胞(A)和HT-29/L-OHP细胞(B)的ClC-3 siRNA的转染效率; C: CCK-8法检测不同组细胞活力; n = 4; 与HT-29细胞比较, $^{a}P<0.05$, $^{c}P<0.05$; 与HT-29/L-OHP细胞比较, $^{b}P<0.05$.

Western blot检测细胞内自噬关键蛋白的表达(图3C), 结果(图3C-F)显示, 不管是在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中, 与转染NC siRNA比较, 转染ClC-3 siRNA后的两种细胞中LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比率(图3D)和Beclin1表达(图3E)均明显降低($P<0.05$), 同时p62表达(图3F)明显增加($P<0.05$). 以上结果说明, 抑制ClC-3表达能降低CRC细胞的自噬水平.

2.4 雷帕霉素能逆转ClC-3 siRNA对奥沙利铂的增敏效应　CCK-8结果(图4A)显示, 不管是在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中, 与转染ClC-3 siRNA比较, 用自噬激动剂雷帕霉素处理均能降低细胞对奥沙利铂的敏感性($P<0.05$). Western blot结果(4B-E)显示, 不管是在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中, 与转染ClC-3 siRNA比较, 用雷帕霉素处理后的两种细胞中LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比率(图4B、C)和Beclin1表达(图4B、D)均明显增加($P<0.05$), 同时p62表达(图4B、E)明显降低($P<0.05$); 以上结果说明, 促进自噬能逆转ClC-3 siRNA对CRC细胞的奥沙利铂的增敏效应. 另外, 结果(图4B、F)显示, 不管是在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中, 雷帕霉素对ClC-3表达无影响, 这提示ClC-3是细胞自噬的上游调节分子.

3 讨论

自噬是实体肿瘤细胞在缺氧和缺营养的癌灶中生存的重要方式, 而化疗药物往往能增强实体肿瘤细胞缺氧和缺营养的微环境[10]. 在自噬过程中, Beclin1上调能发挥启动自噬的作用; LC3-Ⅱ则是自噬体形成的标记物; p62可同自噬过程中的降解底物一起被自噬体结合并降解. 且研究[13]已显示, 在实体肿瘤化疗耐药组织切片中发现, 其自噬关键标记物Beclin1和LC3-Ⅱ的蛋白水平升高. 因此, 自噬在实体肿瘤化疗敏感性中可能发挥着重要的作用. 另外, 缺氧和缺营养的微环境能促进细胞ClC-3表达[8]. 由此观之, 在肿瘤化疗中, ClC-3表达、自噬水平和化疗敏感性三者之间可能具有一定的内部联系. 因此, 本研究关注ClC-3和细胞自噬的作用, 以及它们在调控CRC化疗耐药细胞对奥沙利铂化疗的敏感性的作用.

ClC-3是电压门控性氯离子通道家族的成员, 有研究[14]发现抑制ClC-3的表达, 可抑制神经胶质瘤细胞U251的自噬, 促进U251细胞对顺铂化疗敏感性. 我们同样在CRC化疗耐药组织和奥沙利铂耐药的HT-29/L-OHP细胞株中发现ClC-3和LC3-Ⅱ高表达, 由此推测ClC-3和LC3-Ⅱ表达可能与CRC奥沙利铂化疗敏感性相关. 为证明ClC-3通过自噬参与结直肠的奥沙利铂化疗敏感性, 本研究采用ClC-3 siRNA转染HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞, 观察自噬水平和其奥沙利铂化疗敏感性变化, 结果显示, 不管是否发生奥沙利铂耐药, 抑制ClC-3表达均能使结直肠细胞对奥沙利铂增敏, 且其过程伴随自噬水平降低. 且Sun等[15]发现在化疗耐药CRC细胞中抑制细胞自噬, 奥沙利铂处理可以促使肿瘤细胞凋亡增加. 比较直接的证据是Selvakumaran等[16]在CRC细胞研究中发现, 给予自噬抑制剂氯喹预处理的CRC细胞或转染Beclin1 siRNA的CRC细胞对奥沙利铂的敏感性明显升高. 为证明下调ClC-3对CRC细胞的奥沙利铂的增敏效应是否通过抑制细胞自噬, 本研究进一步选用自噬激动剂雷帕霉素处理已转染ClC-3 siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞, 发现增强自噬能逆转ClC-3 siRNA对奥沙利铂的增敏效应, 但其对ClC-3表达无影响, 这一结果, 更进一步证明了ClC-3是自噬的上游分

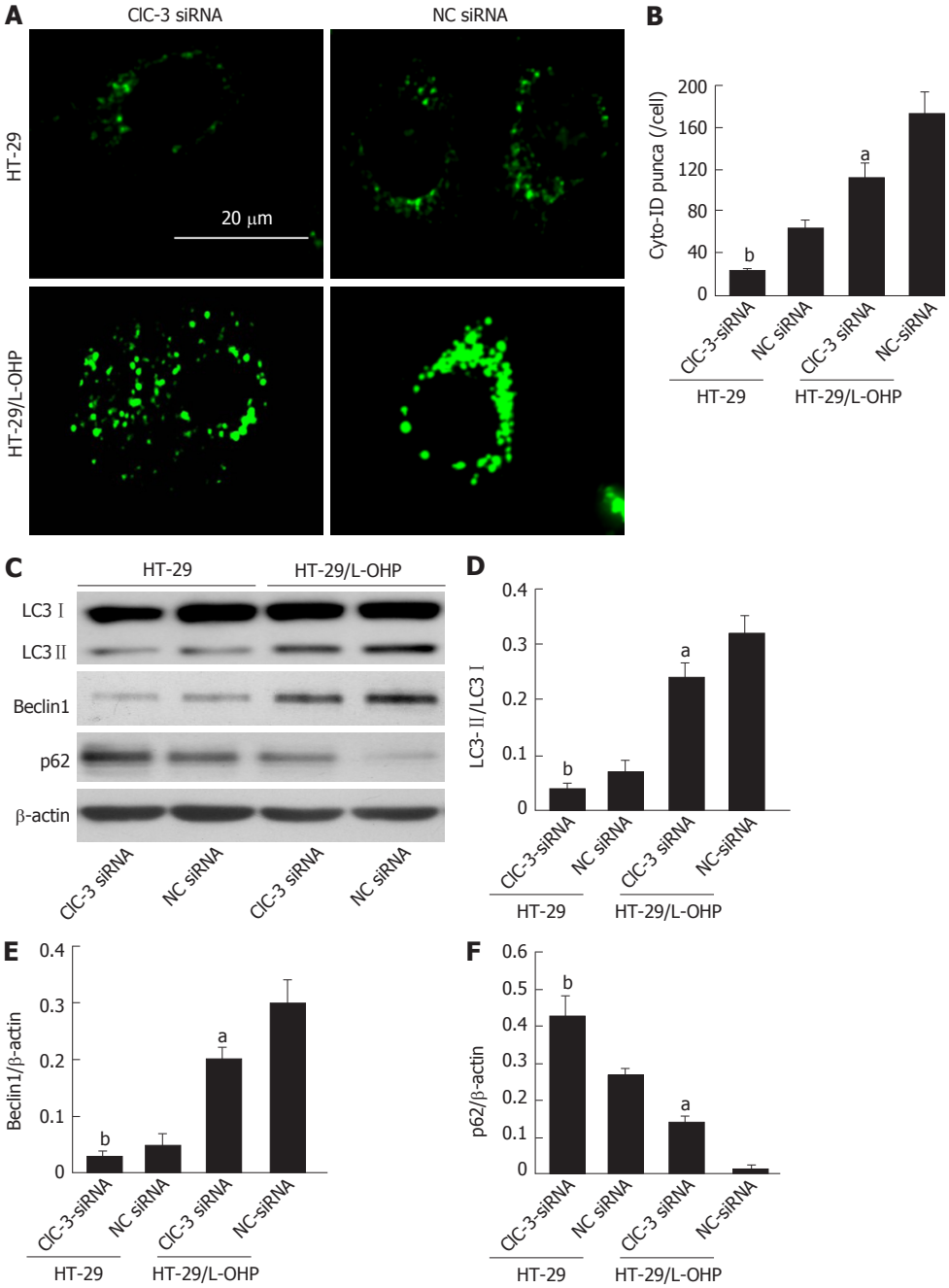


图 3　抑制ClC-3表达对结直肠癌细胞自噬的影响. A, B: Cyto-ID染色观察不同组中自噬点形成; C-F: Western blot检测不同组中LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比率(C、D)、Beclin1表达(C、E)和p62表达(C、F); $n = 4$; 与HT-29+NC siRNA比较, $^{b}P<0.05$; 与HT-29/L-OHP+NC siRNA比较, $^{a}P<0.05$.

子, 抑制ClC-3是通过降低CRC细胞自噬水平来达到对奥沙利铂的增敏.

4 结论

总之, 我们的研究发现下调ClC-3通过抑制细胞自噬从而增强了CRC细胞对奥沙利铂化疗的敏感性. 我们的研究工作从组织学和细胞学两个方面探究ClC-3在CRC细胞奥沙利铂敏感性中的调控作用, 明确下调ClC-3在CRC化疗中的作用机制, 从一个新的角度为评估ClC-3参与CRC化疗作用提供了理论依据.

文章亮点

实验背景

化疗是肿瘤治疗的最主要的治疗策略之一. 而化疗敏感性制约着肿瘤的化疗效果. 因此, 研究增加化疗敏感性的策略对肿瘤的化疗具有重大的意义.

实验动机

自噬是肿瘤细胞应对化疗的重要生存方式之一. 已有报道表明电压门控氯通道3(voltage-gated chloride channel 3,

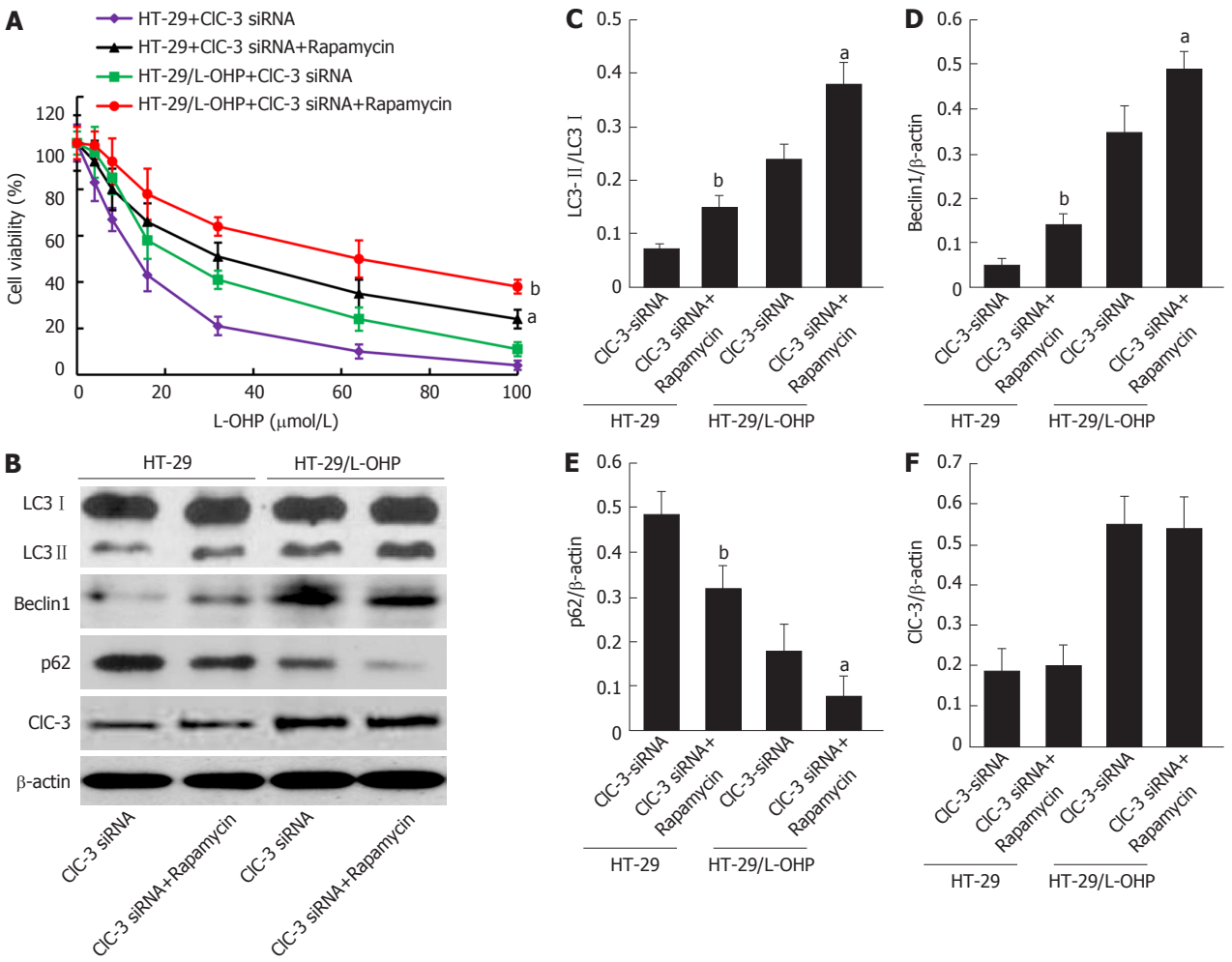


图 4 促进自噬逆转ClC-3 siRNA对奥沙利铂的增敏效应. A: CCK-8法检测不同组细胞活力; B-F: Western blot检测不同组中LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比率(B、C)、Beclin1表达(B、D)、p62表达(B、E)和ClC-3表达(B、F); $n = 3$; 与HT-29+ClC-3 siRNA比较, $^{b}P<0.05$; 与HT-29/L-OHP+ClC-3 siRNA比较, $^{a}P<0.05$.

ClC-3)在化疗耐药组织高表达. 而在肿瘤化疗中, ClC-3表达、自噬和化疗药物敏感性三者之间的内部关系尚不完全清楚.

实验目标

研究结直肠癌(colorectal cancer, CRC)奥沙利铂化疗中, ClC-3表达、自噬和奥沙利铂敏感性三者之间的关系, 并分析内在的机制.

实验方法

分别检测FOLFOX方案化疗后的CRC化疗耐药组织和化疗敏感组织以及CRCHT-29细胞和奥沙利铂耐药细胞(HT-29/L-OHP)中ClC-3和微管相关蛋白1Ⅱ轻链3(microtubule-associated protein 1Ⅱ light chain 3, LC3-Ⅱ)表达; 敲减HT-29和HT-29/L-OHP中ClC-3的表达后, 分别检测奥沙利铂敏感性和自噬水平的变化; 用雷帕霉素处理上述细胞, 再分别检测奥沙利铂敏感性、自噬水平和ClC-3表达的变化.

实验结果

CRC耐药组织以及奥沙利铂耐药细胞中均存在高表达的LC3Ⅱ和ClC-3. 在HT-29和HT-29/L-OHP中, 下调ClC-3表达均对奥沙利铂增敏并降低自噬; 用雷帕霉素能部分消除敲减ClC-3对奥沙利铂的增敏效应.

实验结论

下调ClC-3通过抑制CRC细胞自噬水平来达到对奥沙利铂的增敏效应.

展望前景

在CRC化疗中, 下调ClC-3表达可能会让患者获益.

5 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/

caac.21442]
2 Zheng ZX, Zheng RS, Zhang SW, Chen WQ. Colorectal cancer incidence and mortality in China, 2010. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8455-8460 [PMID: 25339046 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8455]
3 Fang JY, Dong HL, Sang XJ, Xie B, Wu KS, Du PL, Xu ZX, Jia XY, Lin K. Colorectal Cancer Mortality Characteristics and Predictions in China, 1991-2011. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 7991-7995 [PMID: 26625831 DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.17.7991]
4 Coppedè F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 943-956 [PMID: 24574767 DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.943]
5 Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest* 2016; 34: 94-104 [PMID: 26864862 DOI: 10.3109/07357907.2015.1104689]
6 Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, Kadoya K, Sato A, Kitahara T, Takagi R, Urita T, Yoshida Y, Tanaka H, Oshiro T, Okazumi S, Katoh R. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1579-1584 [PMID: 24452412 DOI: 10.1007/s00520-014-2132-4]
7 Zhou FM, Huang YY, Tian T, Li XY, Tang YB. Knockdown of Chloride Channel-3 Inhibits Breast Cancer Growth In Vitro and In Vivo. *J Breast Cancer* 2018; 21: 103-111 [PMID: 29963105 DOI: 10.4048/jbc.2018.21.2.103]
8 Ma MM, Lin CX, Liu CZ, Gao M, Sun L, Tang YB, Zhou JG, Wang GL, Guan YY. Threonine532 phosphorylation in ClC-3 channels is required for angiotensin II-induced Cl(-) current and migration in cultured vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 529-544 [PMID: 26562480 DOI: 10.1111/bph.13385]
9 Jentsch TJ, Pusch M. CLC Chloride Channels and Transporters: Structure, Function, Physiology, and Disease. *Physiol Rev* 2018; 98: 1493-1590 [PMID: 29845874 DOI: 10.1152/physrev.00047.2017]
10 Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Lett* 2015; 368: 7-13 [PMID: 26276713 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.039]
11 王施思, 杨清松, 施静雯, 林嘉麟, 徐彬. 稳定表达ClC-3对宫颈癌细胞顺铂敏感性的影响及其机制. 肿瘤 2014; 34: 888-893 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2014.11.402]
12 于春艳, 刘希, 苏静, 钟加滕, 孙连坤, 刘玉和. 抑制ClC-3表达促进顺铂诱导人卵巢癌SKOV3/DDP细胞凋亡的作用机制. 中国妇幼保健 2013; 28: 1004-1006 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.41]
13 Vasilevskaya IA, Selvakumaran M, Roberts D, O'Dwyer PJ. JNK1 Inhibition Attenuates Hypoxia-Induced Autophagy and Sensitizes to Chemotherapy. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 753-763 [PMID: 27216154 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0035]
14 Su J, Xu Y, Zhou L, Yu HM, Kang JS, Liu N, Quan CS, Sun LK. Suppression of chloride channel 3 expression facilitates sensitivity of human glioma U251 cells to cisplatin through concomitant inhibition of Akt and autophagy. *Anat Rec (Hoboken)* 2013; 296: 595-603 [PMID: 23408563 DOI: 10.1002/ar.22665]
15 Sun C, Wang FJ, Zhang HG, Xu XZ, Jia RC, Yao L, Qiao PF. miR-34a mediates oxaliplatin resistance of colorectal cancer cells by inhibiting macroautophagy via transforming growth factor-β/Smad4 pathway. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1816-1827 [PMID: 28348487 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1816]
16 Selvakumaran M, Amaravadi RK, Vasilevskaya IA, O'Dwyer PJ. Autophagy inhibition sensitizes colon cancer cells to antiangiogenic and cytotoxic therapy. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2995-3007 [PMID: 23461901 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1542]

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 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): 1243-1248

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1243

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

消化道异物的内镜取出109例临床总结

王 寰, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于 鹏, 王伟岸

王寰, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于鹏, 王伟岸, 解放军总医院第三医学中心消化内科 北京市 100039

王寰, 主治医师, 研究方向为消化内镜诊治.

作者贡献分布: 此课题有王伟岸设计; 内镜操作由王寰、林栋雷、王晓枫及屈亚威完成; 内镜配合由吴丽莎及于鹏完成; 资料收集、数据分析由王寰完成; 本论文写作由王寰完成; 文章修改及审阅由王伟岸完成.

通讯作者: 王伟岸, 博士, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 解放军总医院第三医学中心消化内科. wwa66@tom.com

收稿日期: 2020-10-14
修回日期: 2020-11-10
接受日期: 2020-11-24
在线出版日期: 2020-12-28

Endoscopic management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: A retrospective study of 109 cases

Huan Wang, Dong-Lei Lin, Xiao-Feng Wang, Ya-Wei Qu, Li-Sha Wu, Peng Yu, Wei-An Wang

Huan Wang, Dong-Lei Lin, Xiao-Feng Wang, Ya-Wei Qu, Li-Sha Wu, Peng Yu, Wei-An Wang, Department of Gastroenterology, The Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Wei-An Wang, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third Medical Center of PLA General Hospital, No. 69, Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. wwa66@tom.com

Received: 2020-10-14
Revised: 2020-11-10
Accepted: 2020-11-24
Published online: 2020-12-28

Abstract

BACKGROUND

The ingestion of foreign bodies in the gastrointestinal tract is commonly encountered in clinical practice. Reports on individualized endoscopic removal of gastrointestinal foreign bodies are scarce.

AIM

To explore the method of individualized endoscopic removal of indigested foreign bodies in the gastrointestinal tract to improve the success rate of foreign body endoscopic removal.

METHODS

The clinical data of patients with digestive tract foreign bodies treated at the Third Medical Center of PLA General Hospital (former General Hospital of Armed Police Forces) from July 2014 to April 2019 were retrospectively analyzed.

RESULTS

One hundred and nine patients were included in the study, including 46 men (42.2%) and 63 women (57.8%). Their age ranged from 11 to 88 years, with an average age of 57.3 years; 52 cases (47.7%) were elderly. The most common type of foreign body was jujube kernel (53 cases, 48.6%), followed by fish bone (24 cases, 22%) and food mass (15 cases, 13.8%). The most common location of foreign bodies in the digestive tract was the esophagus (84 cases, 76.9%), followed by the colon (7 cases, 6.4%), anastomosis (6 cases, 5.5%), stomach (5 cases, 4.5%), and duodenum (2 cases, 1.8%). Pharynx foreign bodies can be directly removed with foreign body forceps, with the shortest time taken (average, 2.5 ± 0.7 min). For esophageal foreign bodies, foreign body forceps were used to clamp one end of the foreign bodys, exert to the opposite side, make it leave the mucous membrane and parallel to the lumen, and then remove. The foreign body in the upper part of the esophagus can be added with a casing or transparent cap. The foreign body in the lower esophagus can be pushed into the stomach and then removed under the endoscope. The average

time taken for removal of foreign bodies in the upper, middle, and lower esophagus was 7.0 ± 5.3, 8.3 ± 6.3, and 3.3 ± 1.2, respectively. Anastomosis foreign bodies were often removed using a trap, and the average time taken was 6.2 ± 4.1 min. When removing the foreign body in the stomach, appropriate instrument should be selected according to the shape of the foreign body. In order to avoid scratching the mucosa by the tip of the foreign body, a transparent cap or a self-made protective device can be used. The average time used was 8.4 ± 1.7 min. Duodenal foreign body was usually dragged into the stomach tbefore removal, and the average time taken was 9.2 ± 3.1 min. Colonic foreign bodies mainly occurred in the sigmoid colon and were very difficult to remove. A clamp was usually used to clamp one end of the foreign body, exert to the opposite side, cause it to be parallel to the intestinal lumen, and then remove. The longest time was taken for colonic foreign bodies, with an average time of 15.6 ± 8.0 min. The success rate of endoscopic removal of foreign bodies in the digestive tract was 97.2% (106/109).

CONCLUSION

Individualized endoscopic removal of gastrointestinal foreign bodies is a safe and effective method.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Foreign bodies; Upper gastrointestinal tract; Lower digestive tract; Endoscopy; Individualized method; Ingestion

Citation: Wang H, Lin DL, Wang XF, Qu YW, Wu LS, Yu P, Wang WA. Endoscopic management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: A retrospective study of 109 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1243-1248
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1243.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1243

摘要

背景

摄入的消化道异物是临床中常见的急症. 消化道异物个体化内镜取出方法报道较少.

目的

探讨摄入的消化道异物个体化内镜取出方法, 以提高异物内镜取出成功率.

方法

采用回顾性队列研究, 分析2014-07/2019-04在解放军总医院第三医学中心(原武警总医院)消化内镜中心的消化道异物的临床资料及相应的内镜取出的过程特征.

结果

109例患者纳入研究, 其中男46例(42.2%), 女63例(57.8%). 年龄11岁-88岁, 平均年龄57.3岁, 其中52例(47.7%)为老年人. 最常见的异物是枣核53例(48.6%), 其次是鱼骨24例(22%)、食团15例(13.8%). 消化道异物最常见的位置是食管84例(76.9%), 其次是结肠7例(6.4%), 吻合口6例(5.5%), 胃和十二指肠分别为5例(4.5%)、5例(4.5%), 咽部2例(1.8%). 根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件, 选择合适的取出器械, 制定个体化内镜取出方法, 其中咽部异物用时间最短, 平均时间为2.5±0.7 min. 食管上、中、下段异物所用平均时间分别为7.0±5.3 min、8.3±6.3 min、3.3±1.2 min. 吻合口处异物所用时间6.2±4.1 min. 胃内异物和十二指肠异物所用平均时间为8.4±1.7 min和9.2±3.1 min. 结肠异物所用时间最长, 平均时间为15.6±8.0 min. 消化道异物内镜取出成功率为97.2%(106/109).

结论

根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件个体化内镜取出消化道异物是安全、有效的方法.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 异物; 上消化道; 下消化道; 内镜; 个体化方法; 摄入

核心提要: 摄入的消化道异物是临床中常见的急症. 根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件个体化内镜取出上、下消化道异物是安全、有效的方法.

文献来源: 王寰, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于鹏, 王伟岸. 消化道异物的内镜取出109例临床总结. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1243–1248
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1243.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1243

0 引言

摄入的消化道异物是临床中常见的急症. 尽管80-90%的消化道异物不需要干预能自发通过, 但10%-20%的消化道异物需干预治疗[1-6]. 其中内镜取出是重要的治疗方法. 内镜取出的成功率取决于患者状态、异物的种类及形状、异物滞留部位、取出所用器械及内镜医师熟练程度等因素. 国外文献报道内镜取出异物成功率95%以上[7], Li等[8]报告在中国的成功率为94.1%, Zhang等[9]报告在中国南方的成功率为96.1%. 本研究对2014-07/2019-04我院所有经内镜诊断的消化道异物患者进行回顾性队列分析研究, 探讨摄入的消化道异物的个体化内镜取出方法, 提高异物取出成功率.

1 材料和方法

对2014-07/2019-04期间所有尝试经内镜进行消化道异物取出的患者进行回顾性队列分析. 研究内容包括性别、年龄、异物类型、异物位置(咽、食道、胃、小肠或结肠)、内镜操作方法, 操作时间、成功与否和并发症等. 根据年龄, 患者分为以下四组: 儿童(≤14岁)、青年(15-44岁)和中年(45-59岁)、老年人(60-79岁) 和高龄老年人(≥80岁). 操作时间定义为取出消化道异物所需的时间, 即从插入内镜到完成异物取出, 包括处理并发症所需的时间. 并发症包括比较深的裂伤、穿孔以及需要额外处理的消化道出血. 在本研究中轻微的划伤或自行停止的少量出血不视为并发症. 异物从消化道顺利取出定义为操作成功. 本研究通过伦理委员会审查.

统计学处理 所有数据统计分析使用SPSS软件.

2 结果

2.1 人口学资料 本队列共纳入109例患者, 其中男46例(42.2%), 女63例(57.8%). 年龄11岁-88岁, 平均年龄57.3岁, 1例(0.9%)为儿童. 详见表1.

2.2 异物类型和位置 最常见的异物类型是枣核53例(48.6%), 其次是鱼骨24例(22%)、食团15例(13.8%), 鸡骨鸭骨7例(6.4%), 金属物5例(4.6%), 药物外包装(PTP铝箔)2例(1.8%), 塑料片2例(1.8%), 塑料棒1例(0.9%). 消化道异物最常见的位置是食管84例, 其中食管上段70例(64.2)、食管中段11例(10.0%)、食管下段3例(2.7%), 其次是结肠7例(6.4%), 吻合口6例(5.5%), 胃和十二指肠分别为5例(4.5%)、5例(4.5%), 咽部2例(1.8%). 部分异物图片见图1.

2.3 解剖位置, 最常见的异物类型 本队列咽部异物为鱼骨. 食管上段最常见的异物为枣核, 其次是鱼骨、鸡骨鸭骨. 食管中段最常见的异物是枣核, 其次是食团、鸡骨鸭骨, 食管下段最常见的异物是食团、枣核. 胃最常见的异物是枣核、金属物、塑料片. 十二指肠最常的异物为鱼骨, 其次为枣核、金属物和食团. 结肠最常见的异物为枣核, 其次为金属物、鱼骨. 吻合口异物为食团. 详见表2.

2.4 内镜取出方法及操作时间 取咽部异物时, 用异物钳或鼠齿钳夹住一端将其直接取出. 取食管异物时, 先用异物钳夹住一端, 向其对侧用力, 使其离开黏膜并于食管管腔平行, 再将异物顺利取出. 取食管上段异物时, 可加用套管或透明帽. 食管下段异物时, 可以向将异物推送到胃内, 在胃内调整异物姿态后, 再内镜下取出. 吻合口处异物多选用网蓝或圈套器. 取胃内异物时, 根据异物形状选择合适的器械, 为避免过贲门口及食道时异物尖端划伤管壁黏膜, 镜子先端可安装透明帽或将异物收到自制的保护装置内. 取十二指肠异物一般是先将异物拖拽的胃内, 必要时在胃内再调整异物方向后取出. 结肠异物主要发生在乙状结肠, 也是先用异物钳夹住一端, 向其对侧用力, 使其离开黏膜并于肠道管腔平行, 再将异物顺利取出.

咽部异物所用内镜时间最少, 平均时间为2.5±0.7 min. 结肠异物所用时间最长, 平均时间为15.6±8.0 min. 食管上、中、下段异物所用平均时间分别为7.0±5.3 min、8.3±6.3 min、3.3±1.2 min. 胃异物所用平均时间为8.4±1.7 min. 十二指肠异物所用时间为9.2±3.1 min.

表 1 消化道异物年龄分布

年龄	患者数(%)
≤14	1(0.9)
15–44	25(23.0)
45–59	24(22.0)
60–79	52(47.7)
≥80	7(6.4)

表 2 解剖位置与最常见的异物类型

位置	异物类型(数量/总数)	百分比(%)
咽部	鱼骨(2/2)	100.0
食管上段	枣核(41/70)	58.6
	鱼骨(18/70)	25.7
	鸡骨鸭骨(5/70)	7.1
	食团(3/70)	4.3
	药物包装(2/70)	2.9
	金属物(1/70	1.4
食管中段	枣核(4/11)	36.4
	食团(3/11)	27.3
	鸡骨鸭骨(2/11)	18.2
	鱼骨(1/11)	9.1
	塑料片(1/11)	9.1
食管下段	食团(2/3)	66.6
	枣核(1/3)	33.3
胃	枣核(3/5)	60.0
	金属物(1/5)	20.0
	塑料片(1/5)	20.0
十二指肠肠	鱼骨(2/5)	40.0
	枣核(1/5)	20.0
	金属物(1/5)	20.0
	食团(1/5)	20.0
结肠	枣核(3/7)	42.8
	金属物(2/7)	28.5
	鱼骨(1/7)	14.2
	塑料棒(1/7)	14.2
吻合口	食团(6/6)	100.0

表 3　解剖位置与操作时间

	n	时间(min)		
		最短时间	最长时间	均值
咽部	2	2	3	2.5±0.7
食管上段	70	1	27	7.0±5.3
食管中段	11	2	22	8.3±6.3
食管下段	3	2	4	3.3±1.2
胃	5	6	10	8.4±1.7
十二指肠	5	5	12	9.2±3.1
结肠	7	5	30	15.6±8.0
吻合口	6	2	13	6.2±4.1

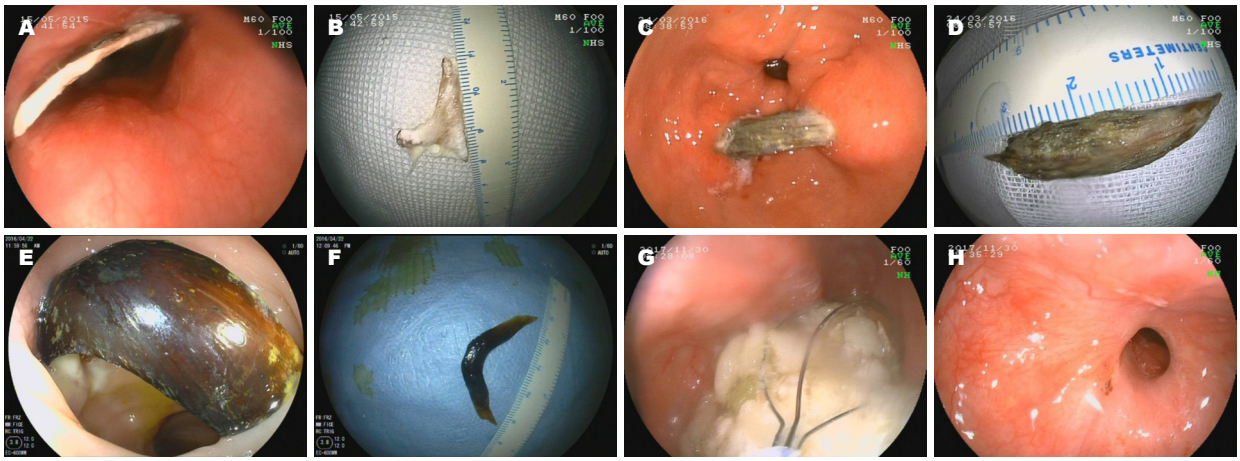


图 1　消化道异物. A、B食管异物: 鱼骨; C、D胃异物: 枣核; E、F结肠异物: 鱼骨; G、H吻合口异物: 食团.

吻合口异物所用时间6.2±4.1 min. 详见表3.

2.5 合并症　有与消化道异物相关合并症的有13例, 占总数11.93%. 最多的是食管术后吻合口狭窄, 有6例, 其次为食管癌3例, 贲门失迟缓, 憩室, 纵膈肿物, 咽部外科手术各1例. 有与消化道异物相关合并症的异物类型最多的是食团, 12例.

2.6 成功率与并发症　109例消化道异物患者, 106例内镜下成功取出, 成功率97.2%. 5例患者出现并发症, 2例出血, 3例穿孔, 并发症发生率为0.46%. 2例失败者为食管上段异物, 一例为为多尖的鱼腮骨, 一例为长约4 cm的枣核, 均转外科处理, 1例失败者为结肠异物, 为一塑料棒, 转外科处理. 我们的并发症率为0.46%, 2例出血, 2例穿孔, 均内镜下用钛夹止血及夹闭. 只有1例穿孔患者外科手术治疗.

3 讨论

自1972年McKechnie等[10]首先报导了用软式内镜取出消化道异物的病例以来, 随着消化内镜技术的不断发展, 这种技术优势也不断体现, 包括避免手术, 降低费用、可视化操作、减低并发症、高成功率(>95%), 减轻患者痛苦. 消化道异物内镜取出的成功率取决于患者、异物本身及内镜医师技术等诸多因素. 患者因素包括患者基础状态、配合程度等方面. 异物因素包括异物的种类及形状、异物滞留部位及滞留时间等方面. 内镜医师因素主要是指内镜医师内镜操作的水平、运用器械的熟练程度及对并发症处理的能力等. 因此, 术前应对消化道异物患者做充分的评估并且制定个体化的内镜取出方法, 这是提高消化道异物内镜取出成功率、减少并发症的有效方式.

本研究中, 大多数消化道异物患者是老年人(47.2%), 这部分老年人多数伴有心脑血管等基础病, 因此内镜术前要做好充分评估及准备, 一是要和患者充分沟通, 减少恐惧及焦虑状态, 提高配合程度, 二是做好心电监护及抢救措施, 必要时内镜术前多学科会诊或做到多学科合作. 部分患者配合程度差或对内镜操作极其恐惧, 可以考虑麻醉下进行内镜取出术, 但需要实施气管插管下麻醉.

详细询问病史是术前评估的主要一方面, 可以明确潜在的异物种类及滞留时间. Mosca等[11]报道消化道异物最常见的为食团, Limpias等[12]报道消化道异物最常见

的为药物PTP. 在本研究中, 枣核是为最常见的消化道异物, 其次最常见的异物为鱼骨. 第三常见的是食团. 这可能是由中国与西方国家饮食习惯及习俗差异所致, 以及近年类新疆大枣在北方地区的畅销有关, 新疆大枣最小的一级枣长度也有3.0-3.5 cm, 枣核更容易嵌塞. 虽然摄入的消化道异物大部分能自发通过, ASGE和ESGE也指出, 只有10%-20%的消化道异物需要内镜下取出[1,3], 但是中国最常见的异物是枣核、鱼骨等尖锐类物体, 像枣核类异物即使通过食道, 在胃、小肠内也不能消化掉, 异物一旦嵌顿, 其滞留时间越长, 内镜取出越困难, 并发症发生风险越高. 因此我们建议消化道异物还是要尽早进行内镜下取出.

内镜术前要对消化道异物的形状及滞留部位进行充分评估, 虽然病史及症状能大致判断异物的滞留部位, 但有时并不准确, 症状有时比实际滞留部位位置要偏高. 美国胃肠内镜医师学会(American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)和欧洲胃肠内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)建议消化道异物内镜术前行CT检查. CT检查不但能明确异物滞留部位及形状, 还能明确异物有无穿透消化道以及异物与消化道周围血管及脏器的情况. 可根据不同的异物形状选择合适的器械, 像枣核、鱼骨等尖锐异物可选择异物钳或鼠齿钳, 球形或不规则形可选择网蓝或圈套器等, 有利于制定个体化内镜取出方法.

本组研究结果显示, 咽部的异物主要是小的鱼骨, 因为位置比较浅, 内镜下取出相对容易些, 用时较少. 食管异物因内镜操作空间少, 尤其是食管中上段, 操作难度相对大一些, 耗时相对多一些. ESGE和ASGE建议使用套管, 因为它有助于保护食管和喉黏膜免受撕裂. 如果没有这种保护装置, 建议使用透明帽或乳胶橡胶罩[13,14]. 我们的经验是, 取食管上段异物时, 使用套管或加用透明帽, 一是可以保护食管和喉黏膜免收损伤视, 二是野清晰、操作空间变大. 食管上段异物多是尖锐异物, 像枣核、鱼骨等, 一般先用异物钳夹住一端, 向其对侧用力, 使其离开黏膜并于食管管腔平行, 再将异物顺利取出. 枣核一侧是细端, 一侧是粗端, 在粗端侧常有一个很短的细针结构, 我们的经验是先夹住带细针一侧的粗端, 使其离开黏膜并平行食管管腔, 再顺利取出, 相对于先夹住细端一侧更易取出. 取食管中段异物时, 术前一定要充分评估, 并且内镜取出过程中尽量减少不必要的操作, 以免异物刺穿周围大的血管, 危及生命. 食管下段因可以向将异物推送到胃内, 在胃内调整异物姿态后, 再内镜下取出难度变小, 耗时短. 异物为食团的, 大多是食管术后吻合口狭窄或有合并症的患者, 我们一般用圈套器将其碎成小块, 再用圈套器、网篮或带网兜的圈套器将其取出. 在食管狭窄的情况下, 异物取出后, 进行扩张是安全的, 以避免复发[15,16].

胃内异物大多嵌塞在胃窦或幽门管处, 见图, 与食管异物相似, 也是先夹住异物一端使其与管腔平行后, 再将异物慢慢取出, 过贲门口及食道时要避免异物尖端划伤管壁黏膜, 必要时镜子先端安装透明帽或将异物收到自制的保护装置内. 十二指肠异物内镜治疗难度大, 用时长一些, 其困难主要时内镜操控难度大, 一般是先将异物拖拽的胃内, 必要时在胃内再调整异物方向后取出. 结肠异物主要发生在乙状结肠, 大多是尖锐物体, 由于乙状结肠弯曲度大, 肠壁薄, 内镜取结肠异物时操作难度大, 易出现穿孔并发症.

本研究中109例消化道异物患者, 106例内镜下成功取出, 成功率为97.2%, 与文献报道基本相近.

4 结论

总之, 在充分的术前评估后, 根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件个体化内镜取出消化道异物是安全、有效的方法.

本研究是一单中心小样本的回顾性分析, 我们选择的病人为内镜下治疗过的病人, 那些预期在内镜下移除方面有困难的患者可能直接接受了手术, 因此存在选择偏差, 因此本研究有一定的局限性.

文章亮点

实验背景

摄入的消化道异物是临床中常见的急症. 消化道异物个体化内镜取出方法报道较少. 尤其是包括上、下消化道的全消化道异物的文献更少.

实验动机

总结回归分析上、下消化道异物临床资料及相应的内镜取出的过程特征, 探讨摄入的消化道异物个体化内镜取出方法.

实验目标

探讨摄入的消化道异物个体化内镜取出方法, 以提高异物内镜取出成功率. 我们的消化道异物内镜取出成功率为97.2%.

实验方法

采用回顾性队列研究, 分析2014-07/2019-04在解放军总医院第三医学中心(原武警总医院)消化内镜中心的消化道异物的临床资料及相应的内镜取出的过程特征. 研究内容包括性别、年龄、异物类型、异物位置(咽、食

道、胃、小肠或结肠)、内镜操作方法, 操作时间、成功与否和并发症等. 总结经验并探讨消化道异物个体化内镜取出方法.

实验结果

109例患者纳入研究, 其中男46例(42.2%), 女63例(57.8%). 年龄11岁-88岁, 平均年龄57.3岁, 其中52例(47.7%)为老年人. 最常见的异物是枣核53例(48.6%), 其次是鱼骨24例(22%)、食团15例(13.8%). 消化道异物最常见的位置是食管84例(76.9%), 其次是结肠7例(6.4%), 吻合口6例(5.5%), 胃和十二指肠分别为5例(4.5%)、5例(4.5%), 咽部2例(1.8%). 根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件, 选择合适的取出器械, 制定个体化内镜取出方法, 其中咽部异物用时间最短, 平均时间为2.5±0.7 min. 食管上、中、下段异物所用平均时间分别为7.0±5.3 min、8.3±6.3 min、3.3±1.2 min. 吻合口处异物所用时间6.2±4.1 min. 胃内异物和十二指肠异物所用平均时间为8.4±1.7 min和9.2±3.1 min. 结肠异物所用时间最长, 平均时间为15.6±8.0 min. 消化道异物内镜取出成功率为97.2%(106/109).

实验结论

根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件个体化内镜取出消化道异物是安全、有效的方法.

展望前景

消化道异物的滞留时间也影响内镜取出的成功率, 异物滞留时间越长, 消化道异物出现穿孔等并发症率可能越高, 操作难度越大, 消化道异物滞留多长时间是内镜取出的最佳时机、根据滞留时间确定的个体化消化道异物内镜取出方法是我们下一步研究的方向.

5 参考文献

1 ASGE Standards of Practice Committee., Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Decker GA, Fanelli RD, Fisher LR, Fukami N, Harrison ME, Jain R, Khan KM, Krinsky ML, Maple JT, Sharaf R, Strohmeyer L, Dominitz JA. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1085-1091 [PMID: 21628009 DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.010]

2 Ginsberg GG. Management of ingested foreign objects and food bolus impactions. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 33-38 [PMID: 7698622 DOI: 10.1016/S0016-5107(95)70273-3]

3 Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, Häfner M, Hartmann D, Hassan C, Hucl T, Lesur G, Aabakken L, Meining A. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 489-496 [PMID: 26862844 DOI: 10.1055/s-0042-100456]

4 Ambe P, Weber SA, Schauer M, Knoefel WT. Swallowed foreign bodies in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 869-875 [PMID: 23293675 DOI: 10.3238/arztebl.2012.0869]

5 Ko HH, Enns R. Review of food bolus management. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 805-808 [PMID: 18925301 DOI: 10.1155/2008/682082]

6 Sugawa C, Ono H, Taleb M, Lucas CE. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: A review. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 475-481 [PMID: 25324918 DOI: 10.4253/wjge.v6.i10.475]

7 Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: update. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 39-51 [PMID: 7698623 DOI: 10.1016/s0016-5107(95)70274-1]

8 Li ZS, Sun ZX, Zou DW, Xu GM, Wu RP, Liao Z. Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 485-492 [PMID: 16996336 DOI: 10.1016/j.gie.2006.01.059]

9 Zhang S, Cui Y, Gong X, Gu F, Chen M, Zhong B. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in South China: a retrospective study of 561 cases. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1305-1312 [PMID: 19655249 DOI: 10.1007/s10620-009-0900-7]

10 McKechnie JC. Gastroscopic removal of a phytobezoar. *Gastroenterology* 1972; 62: 1047-1051 [PMID: 5029071 DOI: 10.1016/S0016-5085(72)80123-9]

11 Mosca S, Manes G, Martino R, Amitrano L, Bottino V, Bove A, Camera A, De Nucci C, Di Costanzo G, Guardascione M, Lampasi F, Picascia S, Picciotto FP, Riccio E, Rocco VP, Uomo G, Balzano A. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: report on a series of 414 adult patients. *Endoscopy* 2001; 33: 692-696 [PMID: 11490386 DOI: 10.1055/s-2001-16212].]

12 Limpias Kamiya KJ, Hosoe N, Takabayashi K, Hayashi Y, Sun X, Miyanaga R, Fukuhara K, Fukuhara S, Naganuma M, Nakayama A, Kato M, Maehata T, Nakamura R, Ueno K, Sasaki J, Kitagawa Y, Yahagi N, Ogata H, Kanai T. Endoscopic removal of foreign bodies: A retrospective study in Japan. *World J Gastrointest Endosc* 2020; 12: 33-41 [PMID: 31942232 DOI: 10.4253/wjge.v12.i1.33]

13 Bertoni G, Sassatelli R, Conigliaro R, Bedogni G. A simple latex protector hood for safe endoscopic removal of sharp-pointed gastroesophageal foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 458-461 [PMID: 8905368 DOI: 10.1016/S0016-5107(96)70099-8]

14 Zhang S, Wang J, Wang J, Zhong B, Chen M, Cui Y. Transparent cap-assisted endoscopic management of foreign bodies in the upper esophagus: a randomized, controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1339-1342 [PMID: 23573993 DOI: 10.1111/jgh.12215]

15 Vicari JJ, Johanson JF, Frakes JT. Outcomes of acute esophageal food impaction: success of the push technique. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 178-181 [PMID: 11174288 DOI: 10.1067/mge.2001.111039]

16 Longstreth GF, Longstreth KJ, Yao JF. Esophageal food impaction: epidemiology and therapy. A retrospective, observational study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 193-198 [PMID: 11174291 DOI: 10.1067/mge.2001.112709]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): 1249-1260

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1249

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

新型抑酸剂沃诺拉赞与传统PPIs预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合比较的Meta分析: 2474例

陈 旋, 徐梦婷, 文剑波

陈旋, 徐梦婷, 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

陈旋, 在读硕士研究生, 研究方向为早期胃癌的发病机制及内镜下诊治.

作者贡献分布: 此课题由陈旋、徐梦婷及文剑波共同设计; 文献检索由陈旋与徐梦婷共同完成; 文献数据由陈旋与徐梦婷共同收集及整理; 后期数据分析及图片表格制作由陈旋与徐梦婷共同完成; 论文的撰写由陈旋完成; 后期由文剑波指导修改.

通讯作者: 文剑波, 教授, 主任医师, 337000, 江西省萍乡市安源区武功山中大道8号, 南方医科大学附属萍乡医院消化内科. wenjbpx@126.com

收稿日期: 2020-10-23
修回日期: 2020-11-07
接受日期: 2020-11-24
在线出版日期: 2020-12-28

Meta-analysis of vonoprazan and proton pump inhibitors in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection

Xuan Chen, Meng-Ting Xu, Jian-Bo Wen

Xuan Chen, Meng-Ting Xu, Jian-Bo Wen, Department of Gastroenterology, Pingxiang Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Jian-Bo Wen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Pingxiang Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, No. 8 Wugongshanzhong Avenue, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. wenjbpx@126.com

Received: 2020-10-23
Revised: 2020-11-07
Accepted: 2020-11-24
Published online: 2020-12-28

Abstract

BACKGROUND

Vonoprazan (VPZ) is a novel potassium-competitive acid blocker that has been widely used in Japan for *Helicobacter pylori* eradication and for treatment of gastroeasophageal reflux disease and peptic ulcer. Compared with proton pump inhibitors (PPIs), VPZ can inhibit acid secretion more stably and effectively. Based on the results of previous studies, we speculated that compared with PPIs, VPZ is more effective in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection (ESD).

AIM

To compare the efficacy of VPZ and PPIs in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric ESD.

METHODS

We collected randomized controlled trials (RCTs) or cohort studies on the effectiveness of VPZ and PPIs in ESD-induced ulcer and delayed bleeding from electronic datasets including PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Google Scholar, CNKI database, Wanfang database, and VIP database. The Cochrane Risk of Bias Tool and Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale were applied to evaluate the quality of the articles included. Meta-analysis was performed using software Revman 5.2. Publication bias was assessed and Begg's graphs were drawn using Stata 14.0. Trim and fill analysis was performed when the publication bias was significant.

RESULTS

Nineteen studies were included in this Meta-analysis. The overall risk ratio (RR) of VPZ relative to PPIs for

delayed bleeding was 0. 86 (P = 0. 38; 95%CI: 0.61-1.21). The RR in the subgroup of antithrombotic patientes was 1.35 (P = 0.54; 95%CI: 0.52-3.48), while the RR in the subgroup of non-antithrombotic patients was 0.68 (P = 0.12; 95%CI: 0.41-1.10). The RR of VPZ relative to PPIs was 1.37 (P = 0.02; 95%CI: 1.06-1.77) at 4 wk and 1.02 (P = 0.60; 95%CI: 0.95-1.09) at 8 wk. After excluding three studies with combination treatment, the RRs for delayed bleeding, ulcer healing at 4 wk, and ulcer healing at 8 wk were 0.90 (P = 0.56), 1.34 (P = 0.04), and 1. 02 (P = 0.60), respectively.

CONCLUSION

During the first 4 wk after gastric ESD, VPZ promotes ulcer healing faster than PPIs. At the end of the 8th weeks after ESD, there is no significant difference between VPZ and PPIs for ulcer healing. In the postoperative population with or without using antithrombotic drugs, compared with PPIs, VPZ does not exhibit any superiority in preventing delayed bleeding.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vonoprazan; Potassium-competitive acid blocker; Proton pump inhibitors; Bleeding; Artificial ulcer; Endoscopic submucosal dissection; Meta-analysis

Citation: Chen X, Xu MT, Wen JB. Meta-analysis of vonoprazan and PPIs in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1249-1260
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1249.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1249

摘要

背景

沃诺拉赞(vonoprazan, VPZ)作为一种新型抑酸剂, 已被日本广泛用于根除幽门螺旋杆菌、治疗胃食管反流性疾病以及消化性溃疡. 但和质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)相比, VPZ具有抑酸效果更稳定、时间更长的特点. 结合以往研究结果可推测: VPZ能比PPIs更有效预防胃内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后迟发性出血及促进人造溃疡愈合.

目的

比较VPZ和PPIs在预防胃ESD术后迟发性出血和促进术后人造溃疡愈合方面的效果差异.

方法

计算机检索国内外公开数据库: PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Google Scholar、CNKI数据库、万方数据库、维普数据库. 按照预设标准纳入文章及提取数据. 采用Cochrane系统评价手册及Newcastle-Ottawa评分量表对纳入文献进行质量评价. 采用软件Revman 5.2 完成Meta分析. 采用统计软件Stata 14.0评估发表偏倚及绘制Begg漏斗图.

结果

本次研究共纳入19篇文献. Meta分析结果表明, 在全体纳入患者中, VPZ与PPIs相比预防胃ESD术后迟发性出血的效果并无统计学差异[RR = 0.86, 95%CI (0.61, 1.21), P = 0.38]. 在抗栓人群亚组中, VPZ预防术后迟发性出血的效果与PPIs无统计学差异[RR = 1.35, 95%CI (0.52, 3.48), P = 0.54]; 在非抗栓人群亚组中, VPZ预防术后迟发性出血的效果与PPIs相比亦无统计学差异[RR = 0.68, 95%CI (0.41, 1.10), P = 0.12]. 在促进人造溃疡愈合方面, VPZ在术后4 wk内能比PPIs更显著加速人造溃疡愈合[RR = 1.37, 95%CI (1.06, 1.77), P = 0.02]; 而在术后8 wk内, VPZ与PPIs相比促进溃疡愈合的效果则无统计学差异[RR = 1.02, 95%CI (0.95, 1.09), P = 0.60]. 在敏感性分析中, 移除3个合并使用胃黏膜保护剂的研究后, 全体患者迟发性出血率、第4周人造溃疡愈合率、第8周人造溃疡愈合率的RR值分别为0.90(P = 0.56)、1.34(P = 0.04)及1.02(P = 0.60).

结论

在胃ESD术后4 wk内, 服用VPZ能比PPIs促进人造溃疡更快愈合. 在术后服药第8周内, VPZ和PPIs促进溃疡愈合的效果则无明显差异. 无论在抗栓人群还是非抗栓人群中, 术后服用VPZ与服用PPIs相比在预防术后迟发性出血时均无显著效果差异.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 沃诺拉赞; 钾离子竞争性酸抑制剂; 质子泵抑制剂; 出血; 人造溃疡; 内镜黏膜下剥离术; Meta分析

核心提要: 胃内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后4 wk内服用沃诺拉赞(vonoprazan, VPZ)比服用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)促进人造溃疡更快愈合. 无论在抗栓人群还是非抗栓人群中, 术后服用VPZ与服用PPIs相比在预防术后迟发性出血时均无显著效果差异.

文献来源: 陈旋, 徐梦婷, 文剑波. 新型抑酸剂沃诺拉赞与传统PPIs预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合比较的Meta分析: 2474例. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1249-1260
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1249.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1249

0 引言

作为一项内镜下微创手术技术, 内镜黏膜下剥离术

(endoscopic submucosal dissection, ESD)形成于20世纪90年代的日本, 近年来已发展成为早期胃癌、平滑肌瘤、间质瘤等胃部良恶性肿瘤的主要治疗手段之一[1]. 胃ESD手术和传统外科手术如胃癌根治术、胃大部切除术相比, 具有创伤小、恢复快、并发症少的优势[2]. 然而近年来随着胃ESD手术适应证的扩展和内镜诊疗水平的提高, ESD术后人造溃疡的面积和深度都有所增加, 这使得ESD相关并发症如术中穿孔、迟发性出血、医源性溃疡愈合不良的发生率也有所升高[3]. 目前, 我国国内胃ESD术后人造溃疡的管理方案仍旧以包括雷贝拉唑、艾司奥美拉唑在内的质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)和黏膜保护剂为主. 但是传统PPIs一直以来存在以下弱点: 半衰期短、在酸性环境中的易被破坏、仅抑制进餐后活化的质子泵、在达到完全抑酸效果疗程长, 以及与药物代谢酶*CYP2C19*基因多态性相关的临床变异性[4,5]. 因此, 应用更加稳定、强效、效果持久的新型抑酸剂无疑能使胃ESD术后的广大患者获益.

沃诺拉赞(vonoprazan, VPZ)是一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂, 最早于2014-12在日本获批用于临床治疗[6]. 和包括艾司奥美拉唑、兰索拉唑在内的传统PPIs相比, VPZ直接与壁细胞管腔面上质子泵的钾离子结合位点相结合, 几乎不受CYP2C19多态性影响, 同时对质子泵的抑制作用无需酸的激活, 不受进餐影响, 因此拥有具有迅速、持续、稳定的胃酸分泌抑制作用[7]. 目前, 一些研究显示, VPZ在反流性食管炎、幽门螺旋杆菌根除、消化性溃疡治疗中的效果不亚于传统PPIs[8-10].

关于VPZ和传统PPIs相比在胃ESD术后人造溃疡管理中的作用, 近年来一些研究已经进行探索, 但是这些研究报道结果不一且至今仍存在争议. 尽管此前国外一些Meta分析已经发现VPZ在预防胃ESD术后迟发性出血及促进医源性溃疡愈合方面并不优于传统PPIs[11,12], 但是这些研究都只纳入少量相关文献, 在数据提取方面存在较大偏倚, 而且缺少对ESD术后出血高危人群如抗栓药物使用人群的进一步探讨. 另外, 随着VPZ逐步进入临床使用阶段, 在国内最新专家共识推荐胃ESD术后常规应用PPIs以预防迟发性出血、促进医源性溃疡尽快愈合的背景下[3], 研究VPZ与传统PPIs在胃ESD术后管理中的优劣既有利于指导VPZ的用药, 也有利于减轻新药滥用带来的医疗经济负担. 故本研究旨在先前研究基础上, 结合最新发表的研究, 对VPZ与PPIs相比在预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合中的疗效进行Meta分析, 以期为VPZ的临床应用提供循证证据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 检索关键词与数据库: 计算机检索国内外公开数据库, 检索时间范围为各数据库建库起至2020-07. 检索词主要为: “vonoprazan”, “P-CAB”, “potassium-competitive acid blocker”, “TAK-438”, “沃诺拉赞”, “伏诺拉生”, “PPIs”, “proton pump inhibitors”, “质子泵抑制剂”, “ESD”, “endoscopic submucosal dissection”以及“内镜黏膜下剥离术”, 采用主题词与自由词相结合的检索方式. 检索人员为2人, 检索的外文数据库有: PubMed、EMBASE、The Cochrane Library和Google Scholar, 中文数据库包括: CNKI、维普、万方. 国外数据库检索语种限定为英文, 国内数据库检索语种限定为中文. 所得文献经多次筛选直至得出最佳文献.

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)研究类型为随机对照研究或队列研究; (2)研究纳入患者为因胃良性肿瘤、早期胃癌或其他病变行ESD治疗的患者, 年龄大于或等于18岁; (3)纳入的患者术后接受PPIs、VPZ二者之一进行溃疡治疗, 加用或不加用胃黏膜保护剂; (4)受试者ESD术后服药及随访时间为2 wk或以上. 排除标准: (1)重复文献; (2)综述、Meta分析、病例报告等其他类型文献; (3)没有任何一项所需结局指标的随机对照研究或队列研究; (4)不符合纳入标准的其他文献.

1.2 方法

1.2.1 干预方法: VPZ加用或不加用黏膜保护剂为试验组; PPIs加用或不加用黏膜保护剂为对照组; 两组患者在基线资料如年龄、性别等方面具有可比性.

1.2.2 结局指标: (1)迟发性出血: 术中止血确切而术后一段时间以后出现血红蛋白浓度下降达到或超过20 g/L或指向术后溃疡出血的其他临床证据, 如严重的呕血、黑便、失血性休克或内镜下溃疡出血; (2)根据Sakita-Miwa溃疡分期法[13], 若随访时内镜下人工溃疡进入红色瘢痕期或白色瘢痕期, 即S1或S2期, 则视为溃疡愈合.

1.2.3 相关文献评价: 随机对照研究以Cochrane系统评价员手册为文献评价工具[14], 具体包括随机方法是否正确; 是否分配隐藏; 是否采用盲法; 结果数据是否完整; 是否选择性报告研究结果; 是否存在其他偏倚来源; 各项均分为“低风险”、“高风险”、“不清楚”. 对队列研究以Newcastle-Ottawa量表为文献评价工具[15], 评分0至3分为低质量研究, 评分4分及以上视为高质量研究. 2名研究者对检索所得文献进行筛选和评价并相互核对, 如产生分歧, 通过征求第三方的方式得出最终结论.

统计学处理 本研究应用软件RevMan 5.2完成Meta分析及森林图绘制. 效应值采用RR值及其95%置信区间描述, 采用χ^2检验各研究之间异质性, 并用I^2评价各研究异质性大小. 当I^2<50%, P>0.1时, 则提示各研究之间无统计学异质性, 采用固定效应模型; 当I^2>50%, P≤0.1时, 则提示存在统计学异质性, 此时采

用随机效应模型. 采用亚组分析评价组间异质性及效应值. 对发表偏倚的评价本研究采用Stata14.0软件进行Begg's检验及Egger's检验, $P<0.05$提示有统计学差异. 对于有显著发表偏倚的指标应用非参数剪补法[16]进一步评估发表偏倚对Meta分析结果的影响大小.

2 结果

2.1 文献检索结果以及纳入人数 按照上述检索词分别搜索各个数据库, 总共得出候选文献117篇, 将79篇重复文献剔除得出相关文献38篇, 再通过阅读标题、摘要或全文剔除系统评价、Meta分析、综述等其他类型文献17篇、无相关结局指标文献1篇、对照组为非PPIs的文献1篇, 最终得出文献19篇[17-35]. 其中, 11篇文献的研究类型为随机对照试验, 其余8篇则为队列研究. 全部研究总共纳入患者2474例, 其中试验组纳入患者1170例, 对照组纳入患者1304例. 文献和纳入患者的基线资料(年龄、性别)如表1所示. 文献筛选流程如图1所示.

2.2 文献质量评价 随机对照研究的文献质量评价见表2: 其中, 1项研究未提及是否进行分配隐藏; 1项研究结局数据不完全可能导致失访偏倚; 1项研究未描述分配隐藏; 3项研究未采用研究者及受试者双盲, 8项研究未详细描述双盲的实施; 1项研究未使用结局评估者盲法, 8项研究未提及是否对结局评估者采用盲法; 所有研究均未发现选择性报道结果或其它偏倚来源. 队列研究的文献质量评价见表3: 在Newcastle-Ottawa量表评分中, 所有队列研究评价结果4分以上, 均可视为高质量研究.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总人群的迟发性出血率: 19篇研究中共有17篇[17,18,20-23,25-35]报道ESD术后迟发性出血事件发生情况. Meta分析如图2所示, 各研究之间无统计学异质性($P = 0.14$, $I^2 = 30\%$), 故进一步采用固定效应模型进行分析. 森林图显示, 纳入的所有研究中试验组与对照组之间总体迟发性出血率并无统计学差异[RR = 0.86, 95%CI(0.61, 1.21), $P = 0.38$].

2.3.2 迟发性出血率的亚组分析: 在报道迟发性出血率的17项研究中, 2项研究[17,22]的纳入患者均长期使用包括抗血小板药物如阿司匹林或氯吡格雷、抗凝药物如华法林在内的抗栓药物. 另1项研究[34]纳入少部分长期使用抗栓药物人群. 根据是否为抗栓人群进行迟发性出血率的亚组分析, 如图3所示, 抗栓人群亚组内有统计学异质性($P = 0.10$, $I^2 = 57\%$), 非抗栓人群亚组内无统计学异质性($P = 0.75$, $I^2 = 0\%$), 而2个亚组间不存在明显的统计学异质性($P = 0.20$, $I^2 = 38.1\%$), 故进一步采用随机效应模型进行分析. 在效应值方面: 抗栓人群亚组内, 试验组迟发性出血率与对照组无统计学差异[RR = 1.35, 95%CI(0.52, 3.48), $P = 0.54$], 同时, 在非抗栓人群亚组内, 试验组迟发性出血发生率与对照组亦无统计学差异[RR = 0.68, 95%CI(0.41, 1.10), $P = 0.12$].

2.3.3 服药第4周人造溃疡愈合率: 19项研究中共有10项研究进行胃ESD术后服药第4周时人造溃疡愈合情况的内镜随访. 其中, 仅在Ban等[19]人的研究中, 试验组存在1人失访, 对照组存在7人失访; 其余研究均无患者失访. Meta分析结果如图4A所示, 纳入的10项研究之间不存在统计学异质性($P = 0.31$, $I^2 = 15\%$), 故采用固定效应模型进行下一步分析. 在合并效应值方面, 术后服药第4周时试验组的人造溃疡愈合率明显高于对照组[RR = 1.37, 95%CI(1.06, 1.77), $P = 0.02$].

2.3.4 服药第8周人造溃疡愈合率: 19项研究中共有6项研究对胃ESD术后服药第8周时的人造溃疡愈合情况进行内镜随访. 其中, 仅在Ban等[19]人的研究中对照组存在3名患者失访; 其余研究随访数据均完整. Meta分析结果如图4B所示, 纳入的6项研究之间不存在统计学异质性($P = 0.17$, $I^2 = 36\%$), 采用固定效应模型进行下一步分析. 在合并效应值方面, 术后服药第8周时试验组、对照组之间的人造溃疡愈合率不存在显著差异[RR = 1.02, 95%CI(0. 95, 1.09), $P = 0.60$].

2.3.5 敏感性分析: 上述Meta分析提示纳入研究整体异质性小. 为进一步进行敏感性分析, 3篇对照组、试验组均加用黏膜保护剂的研究[21,27,31]被移除以验证结果的稳定性. 移除上述研究后, 所有研究中试验组迟发性出血率仍与对照组无显著差异[RR = 0.90, 95%CI(0.64, 1.27), $P = 0.56$]. 术后服药第4周时试验组人造溃疡愈合率仍显著高于对照组[RR = 1.34, 95%CI(1.01, 1.78), $P = 0.04$]. 术后服药第8周时试验组人造溃疡愈合率与对照组相比仍无显著差别[RR = 1.02, 95%CI(0.94, 1.11), $P = 0.60$].

2.3.6 发表偏倚分析: 在全人群迟发性出血率方面, 如表4所示, Begg's检验校正后的P值为0.012, Egger's检验的P值为0.000, 两检验结果均提示存在发表偏倚可能性大, 故进一步用非参数剪补法分析发表偏倚对Meta分析结果的影响. 剪补法前后文献总数不变, 效应值完全一致, 剪补法前后的Begg's漏斗图如图5A、5B所示. 以术后服药第4周人造溃疡愈合率为指标, Begg's漏斗图如图5C所示. Begg's检验P值为0.536, Egger's检验P值为0.617. 以术后服药第8周人造溃疡愈合率为指标, Begg's漏斗图如图5D所示. Begg's检验P值为1.000, Egger's检验P值为0.761.

3 讨论

以迟发性出血率为结局指标, 本次Meta分析结果显示, 17篇文献合并后异质性小, 在纳入的所有患者中, 服用

表 1　纳入文献特征表

作者、年份	研究类型	对照设置(术后每日用药及剂量)	服药疗程(wk)	内镜随访时间点(wk)	人数	平均年龄(岁)	男性人数(%)	溃疡瘢痕期人数	迟发性出血发生率
Yamamoto等[17] 2020	队列研究	A: VPZ 20 mg	4	未内镜随访	50	78(54–87)	33(66.0%)	NA	8/50
		B: 艾司奥美拉唑 20 mg	4		116	75(59–87)	100(86.2%)		14/116
Ishida等[18] 2020	队列研究	A: VPZ 20 mg	6	6	205	72(42–93)	157(76.6%)	140/205	8/205
		B: 标准剂量传统PPIs[1]	8	8	205	72(40–92)	153(74.6%)	153/205	9/205
Ban等[19] 2019	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	4、8	45	NS	NS	4 wk: 6/44; 8 wk: 42/45	NA
		B: 兰索拉唑 30 mg	8	4、8	50			4 wk: 4/43; 8 wk: 41/47	
Hamada等[20] 2019	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	未内镜随访	69	NS	NS	NA	3/69
		B: 兰索拉唑 30 mg	8		70				4/70
Ichida等[21] 2019	随机对照研究	A: VPZ 20 mg + 瑞巴派特 300 mg	8	4、8	43	72.1	NS	4 wk: 9/43; 8 wk: 39/43	1/43
		B: 艾司奥美拉唑 20 mg + 瑞巴派特 300 mg	8	4、8	39	87.2		4 wk: 6/39; 8 wk: 36/39	4/39
Kakushima等[22] 2019	队列研究	A: VPZ 20 mg	8	未内镜随访	59	76 ± 7	52 (88%)	NA	17/59
		B: 艾司奥美拉唑 20 mg	8		71	77 ± 6	56 (79%)		9/71
Komori等[23] 2019	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	4	4	18	69 ± 9.3	13 (72.2%)	0/18	0/18
		B: 雷贝拉唑 10 mg	4	4	15	70.9 ± 8.8	11(73.3%)	0/15	2/15
Kusumoto等[24] 2018	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	4	4	133	NS	NS	40/133	NA
		B: 雷贝拉唑10 mg	4	4	89			15/89	
Hirai等[25] 2018	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	4、8	61	73.16 ± 7.48	NS	4 wk: 10/61; 8 wk: 53/61	4/61
		B: 兰索拉唑 30 mg	8	4、8	66	69.93 ± 11.0		4 wk: 17/66; 8 wk: 60/66	4/66
Horikawa等[26] 2018	队列研究	A: VPZ 20 mg	2	2	62	69.5(47.0–84.0)	44(71.0%)	NA	0/62
		B: 兰索拉唑 30 mg	2	2	53	73.0(60.0–86.0)	34(64.1%)		0/53
Ishii等[27] 2018	随机对照研究	A: VPZ 20 mg + 瑞巴派特 300 mg	8	4、8	27	70(65.3–75)	23(85.2%)	4 wk: 2/27; 8 wk: 24/27	0/27
		B: 艾司奥美拉唑20 mg + 瑞巴派特 300 mg	8	4、8	26	70(66–75.3)	22(84.6%)	4 wk: 3/26; 8 wk: 22/26	0/26
Yamasaki等[28] 2018	队列研究	A: VPZ 20 mg	4	4	77	71(39–87)	54(70.1%)	24/77	3/77
		B: 雷贝拉唑 20 mg	4	4	90	70(42–90)	66(73.3%)	17/90	5/90
Ishiguro等[29] 2018	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	4	4	85	NS	NS	17/85	0/85
		B: 兰索拉唑 30 mg	4	4	84			14/84	3/84

Ikeda等[30] 2017	队列研究	A: VPZ 20 mg	4	4	59	NS	NS	NA	4/59
		B: 标准剂量传统PPIs[1]	4	4	69				4/69
Maruoka等[31] 2017	队列研究	A: VPZ 20 mg + 瑞巴派特 300 mg	4	4	31	69.8 ± 10.0	21(67.7%)	10/31	0/31
		B: 艾司奥美拉唑20 mg + 瑞巴派特 300 mg	4	4	31	71.4 ± 9.2	19(61.3%)	4/31	0/31
Tsuchiya等[32] 2017	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	8	39	73(67.5–80)	27(69.2%)	37/39	0/39
		B: 艾司奥美拉唑 20 mg	8	8	41	74(71–80)	30(73.2%)	32/41	3/41
Koimuzi等[33] 2017	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	4、8	18	71.7	12(66.6%)	4 wk: 0/18; 8 wk: 11/17	1/18
		B: 兰索拉唑 30 mg	8	4、8	17	75.6	14(82.4%)	4 wk: 0/17; 8 wk: 14/17	1/17
Kagawa等[34] 2017	队列研究	A: VPZ 20 mg	5	5	75	72.3 ± 8.4	52(69.3%)	NA	1/75
		B: 雷贝拉唑 20 mg	8	8	150	71.9 ± 9.1	91(60.7%)		15/150
Takahashi等[35] 2017	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	4	4	14	71.9	12(85.7%)	NA	0/14
		B: 兰索拉唑 30 mg	4	4	12	74.8	10(83.3%)		0/12

[1]标准剂量传统PPIs: 艾司奥美拉唑20 mg/d或雷贝拉唑20 mg/d 或 兰索拉唑 30 mg/d. NA:无此项数据; NS: 无显著差异; PPIs: 质子泵抑制剂.

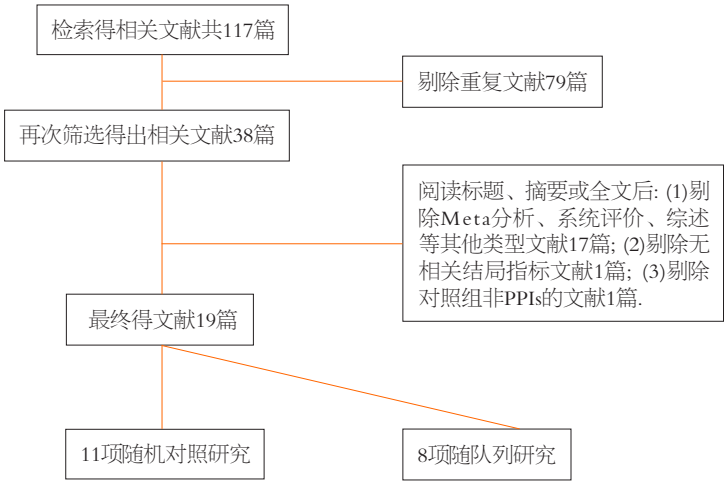


图 1　文献筛选流程图. PPIs: 质子泵抑制剂.

VPZ患者迟发性出血率与服用PPIs患者相比无显著差异. 对研究纳入人群进行亚组分析后显示, 无论在非抗栓人群还是在抗栓人群中, VPZ预防术后迟发性出血的效果与传统PPIs都无显著差异. 整个亚组分析组间异质性小且不具有统计学意义, 抗栓人群组内异质性均大且具有统计学意义, 提示抗栓人群研究很可能是重要异质性来源. 其次, 以术后服药第4周、第8周人造溃疡愈合率为指标, 分别对10项研究及6项研究进行合并. 术后服用VPZ患者在第4周时人造溃疡愈合率显著高于服用PPIs患者, 而术后服用VPZ或PPIs患者在第8周时人造溃疡愈合率并无显著差异, 2次合并异质性均小且无统计学意义. 另外, 本研究通过剔除3项合并使用黏膜保护剂瑞巴派特的研究进行敏感性分析, 3项结局指标的效应值均无明显改变或逆转, 提示Meta分析结果稳健. 最后, 针对全人群研究的迟发性出血率, Begg's检验及Egger's检验均有统计学意义, 提示存在发表偏倚可能性大. 进一步的非参数剪补法结果提示剪补前后研究数、效应值无变化, 说明发表偏倚对该结局指标影响小. 针对术后服药第4周、第8周的人造溃疡愈合率, Begg's检验和Egger's检验均无统计学意义, 提示上述2个指标存在发表偏倚可能性小, 结果稳健.

在胃壁缺损深度方面, ESD术后创面与消化性溃疡都可达黏膜下层甚至更深, 故一些文献把胃ESD术后创面称为广义上的"溃疡", 如医源性溃疡、人造溃疡或

表 2　纳入的随机对照研究质量评价表(基于Cochrane系统评价手册)

Refs.	随机序列的产生	分配隐藏	实施者与参与者的双盲	结局评估中的盲法	结局数据不完全	选择性报道结局	其他偏倚来源
Ban等[19] 2019	低风险	低风险	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险
Hamada等[20] 2019	低风险	低风险	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险
Ichida等[21] 2019	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Komori等[23] 2019	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Kusumoto等[24] 2018	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Hirai等[25] 2018	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Ishii等[27] 2018	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Ishiguro等[29] 2018	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Tsuchiya等[32] 2017	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险
Koimuzi等[33] 2017	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险
Takahashi等[35] 2017	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险

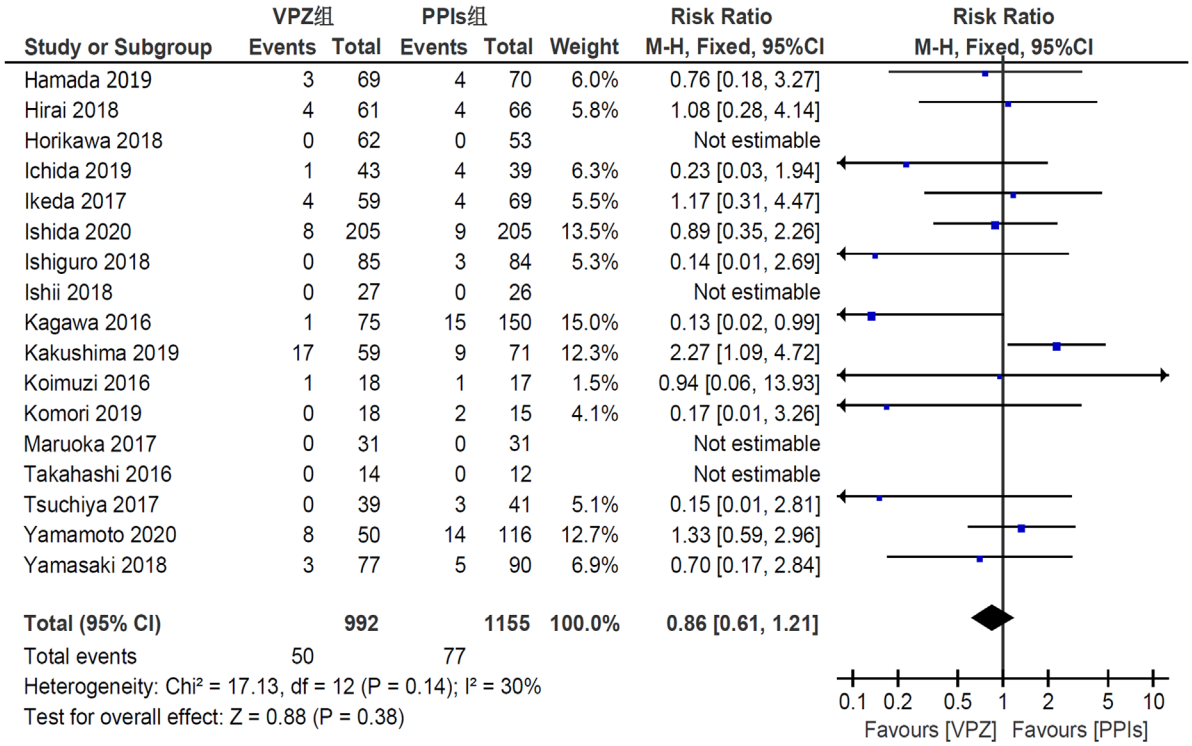


图 2　所有患者中沃诺拉赞组 *vs* 质子泵抑制剂组术后发生迟发性出血的Meta分析森林图. VPZ: 沃诺拉赞; PPIs: 质子泵抑制剂.

ESD术后溃疡. 然而两者在形成机制及病理学方面存在差异: 消化性溃疡则由于胃酸等侵袭因素和胃黏膜防御因素失衡所致, 而ESD术后人造溃疡由人工剥离造成; 消化性溃疡由于慢性炎症改变出现固有肌层纤维化、溃疡底部纤维性血管炎, 而ESD术后人造溃疡固有肌层保存相对完整. 这些差异导致ESD术后人造溃疡比消化性溃疡有更充足的血流, 因而愈合更快. 目前许多国外文献认为即使在目前各种内镜止血、钛夹封闭或钛夹联合尼龙绳缝合技术的辅助下, ESD术后仍应应用抑酸剂4-8 wk以尽可能减少迟发性出血或愈合不良情况的发生[28-32]. 此外, 国内最新ESD相关不良事件专家共识也明确建议胃ESD术后4-8 wk应常规应用PPIs以预防迟发性出血、促进医源性溃疡尽快愈合[3]. 在此背景下, 随着VPZ逐步进入我国临床应用, 对VPZ与PPIs在胃ESD术后溃疡管理中的效果进行循证比较无疑能指导VPZ的用药, 避免滥用新型抑酸剂, 也能为进一步临床研究提供参考.

与既往几项Meta分析研究结果相同, 本次研究发现在全人群中术后服用VPZ患者迟发性出血发生率与术后服用PPIs患者无明显差异. 与本次Meta分析相比, Gao

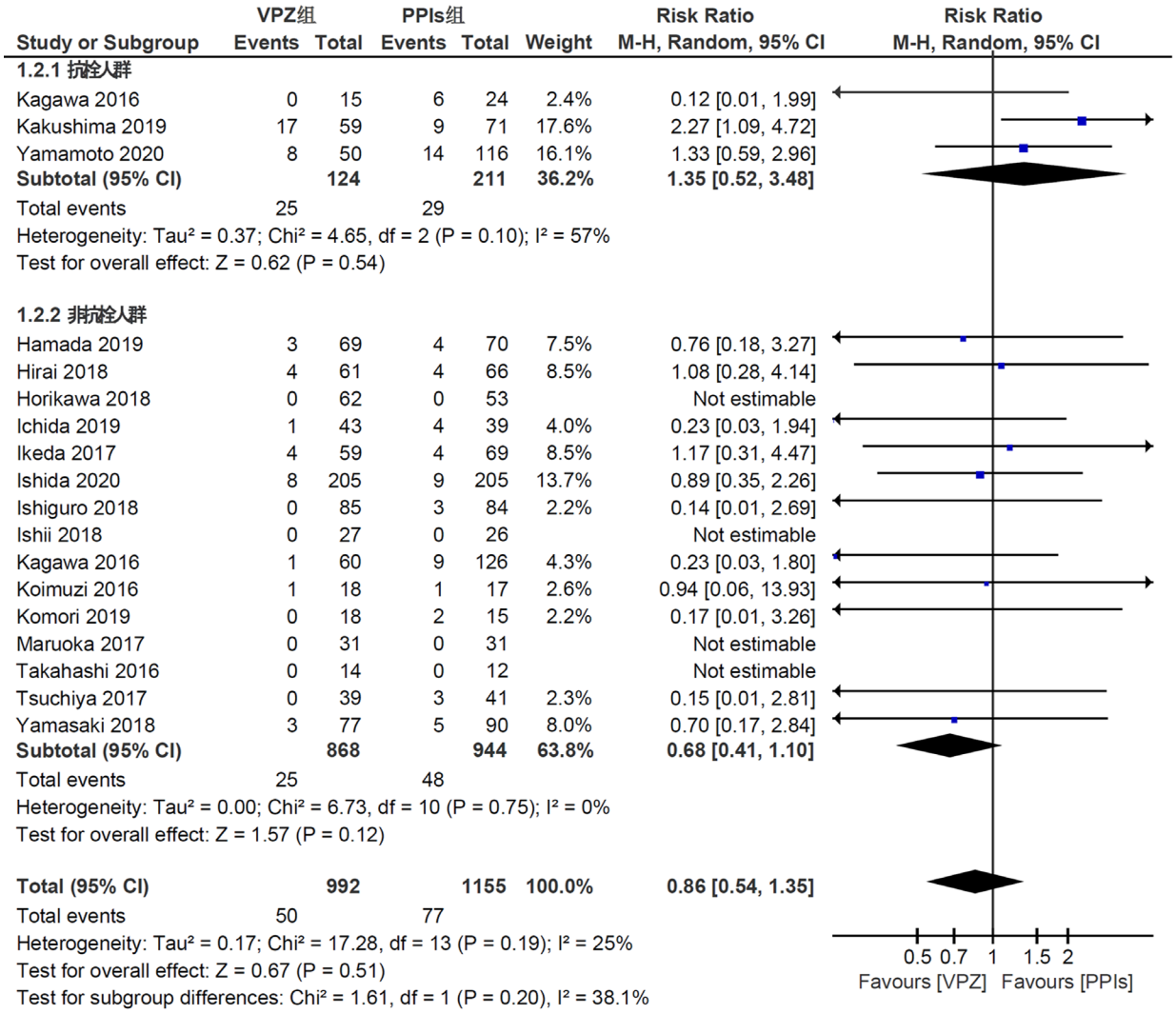


图 3 不同人群中沃诺拉赞组 *vs* 质子泵抑制剂组术后发生迟发性出血的亚组分析森林图. VPZ: 沃诺拉赞; PPIs: 质子泵抑制剂.

等[36]人的研究为减少潜在偏倚及文献异质性只纳入随机对照研究而未纳入本次Meta分析中一些高质量的队列研究. Martin等[6]人的Meta分析尽管也纳入一些高质量队列研究, 但因VPZ组、PPIs组服药疗程不同故仍把Kagawa等[34]人的研究排除在外. 据统计[37], 绝大多数胃ESD术后迟发性出血发生于术后2 wk内, 而Kagawa等[34]人的队列研究中VPZ组与PPIs组服药时间均远超过2 wk, 对术后迟发性出血发生率的合并研究应具有纳入价值. 此外, 本研究还纳入2项针对抗栓人群药物使用人群的研究[17,22], 2项研究的结果及所有研究结果合并后均提示胃ESD术后服用VPZ或PPIs迟发性出血发生率无明显差异, 进一步说明两种药物在全人群中预防术后出血方面差别不显著.

本次Meta分析的新发现是: 无论在抗栓人群还是在非抗栓人群中, 胃ESD术后服用VPZ患者迟发性出血风险与服用PPIs患者相比均无明显差异. 长期口服包括阿司匹林、氯吡格雷、华法林在内的抗血小板药物或抗凝药物是公认的上消化道出血危险因素[38]. 抗血小板药物如氯吡格雷、阿司匹林可阻碍胃黏膜修复使溃疡或糜烂灶进一步发展, 抗凝药如华法林则可通过拮抗维生素K、降低相关凝血因子水平从而抑制凝血、促进出血. VPZ与PPIs相比在大部分研究中均未显示出预防术后迟发性出血的效果优越性, 这可能与目前胃ESD手术中医师广泛使用药物喷洒止血、电凝止血、钛夹夹闭等技术进行术中确切止血从而大幅度降低术后迟发性出血率有关, 最终使得2种抑酸剂的抑酸效果差别对迟发性出血发生率影响不大. 这一点在抗栓药物使用人群中更为明显, 因为他们往往更能引起术者对术后出血风险的警惕从而术毕时更加细致地止血. 考虑到VPZ具有迅速、强效抑酸的特点[39], VPZ在胃ESD术后抗栓人群中的使用仍需要更多大样本多中心随机对照研究进行验证.

此外, 本次Meta分析还发现, 胃ESD术后服用VPZ 4 wk能比PPIs更有效地促进人造溃疡愈合, 而术后服药8 wk时2种药物促进人造溃疡愈合的疗效则并无显著

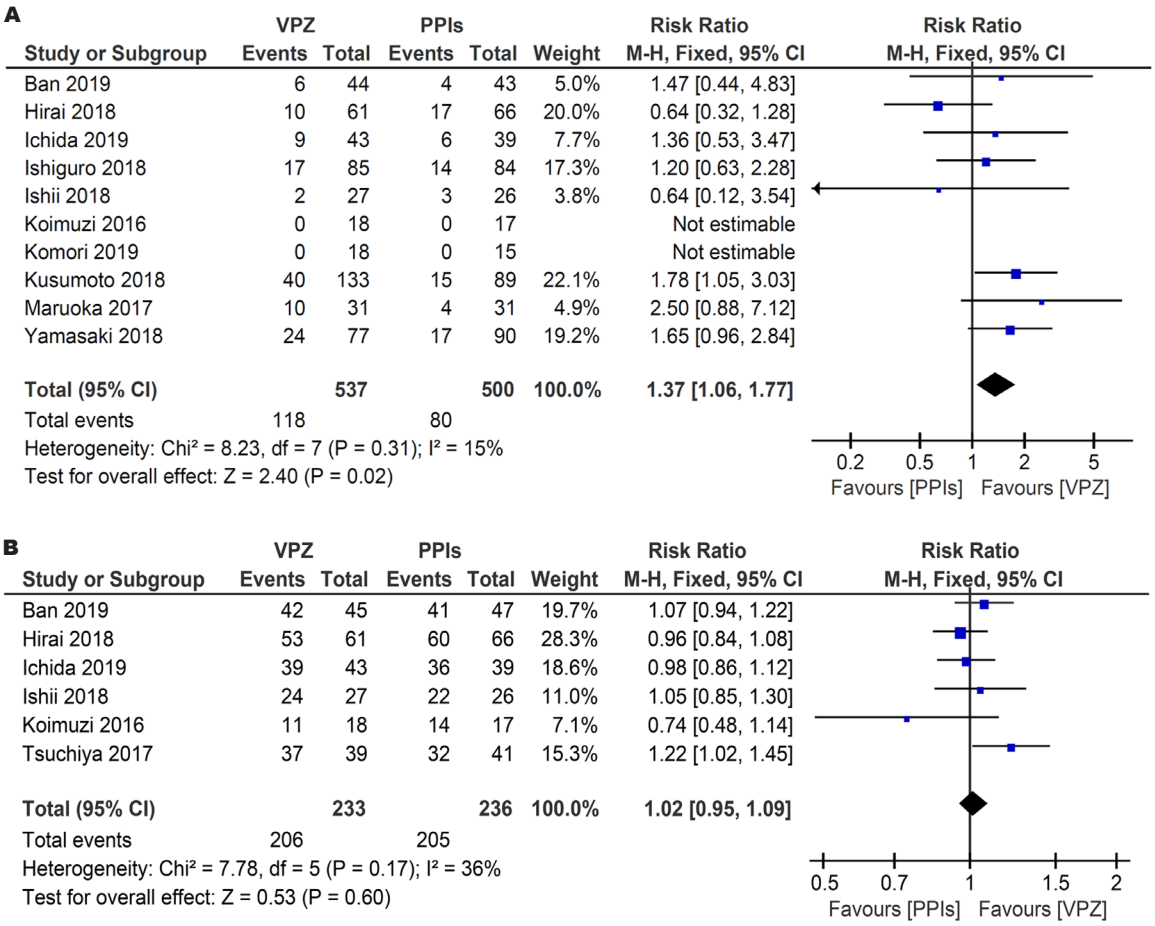


图 4　沃诺拉赞组 vs质子泵抑制剂人造溃疡愈合率的Meta分析森林图. A: 第4周; B: 第8周. VPZ: 沃诺拉赞; PPIs: 质子泵抑制剂.

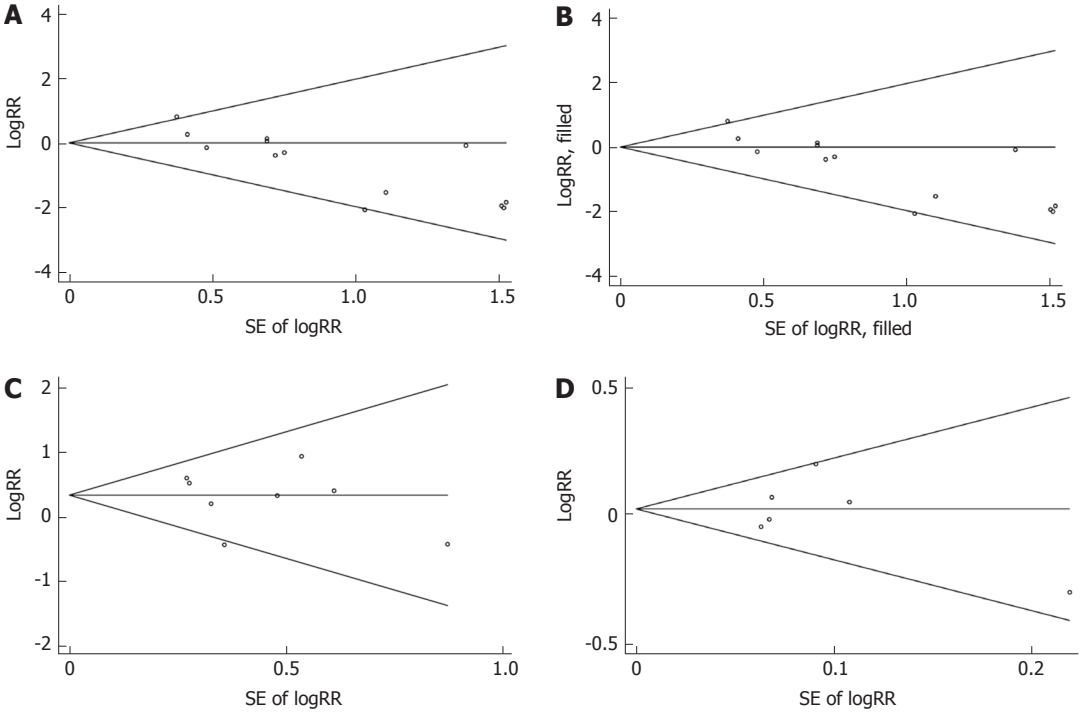


图 5　各个结局指标Begg's漏斗图. A: 全人群迟发性出血率Begg's漏斗图(剪补前); B: 全人群迟发性出血率Begg's漏斗图(剪补后); C: 术后服药第4周人造溃疡愈合率的Begg's漏斗图; D: 术后服药第8周溃疡愈合率的Begg's漏斗图.

差异. 解释这一结论的理论基础是VPZ能比PPIs更快达到最大抑酸效果, 这使得VPZ组患者能比PPIs组患者在短期内更快达到人造溃疡愈合. 同时VPZ亦受*CYP2C19*基因多态性等因素影响小, 这种稳定抑酸状态也为术后人造溃疡愈合提供更有利条件. 此前Kang等[40]人的Meta分析与本研究同样认为VPZ促进术后4 wk内人造溃疡愈合的效果明显强于PPIs, 但不同之处则是该研究认为VPZ促进术后8 wk内人造溃疡愈合的效果明显弱于PPIs. 和Kang等[40]人的分析不同, 本Meta分析并未纳入Kagawa等[34]人的研究, 因为该研究中VPZ组服药疗程为5 wk, 而PPIs组服药疗程则长达8 wk. 纳入这项研究会不可避免地对第8周人造溃疡愈合率合并效应带来偏倚. 最近发表的Martin等[6]人的Meta分析认为, VPZ与PPIs相比在术后服药第4周或第8周均不能显著促进人造溃疡愈合. 该研究与本研究相比造成结论差异的原因可能有以下2点: (1)Martin等[6]人的Meta分析未纳入Ishiguro等[29]人、Koimuzi等[33]人的队列研究; (2)在规定人造溃疡愈合标准时, Martin等[6]人还把“内镜下人造溃疡面积收缩率≥90%”视也为人造溃疡愈合标准, 从而把Otsuka等[41]人的研究也纳入在内. 在实际内镜随访中, 由于不同单位内镜系统与测量工具的差异、内镜医师操作习惯的不同, 溃疡面积收缩率测量会存在一定误差, 故这一标准可能并不十分可靠.

本次研究存在如下局限性: (1)纳入的研究全部为日本人群的研究, 缺少对其他国家人群的相关研究; (2)在评估VPZ与PPIs对预防胃ESD术后抗栓人群迟发性出血的效果时, 目前纳入的研究仅有3篇且均为非随机对照研究, 可能存在偏倚; (3)本次纳入的部分研究为小样本研究, 这同样可能是偏倚的来源之一. 四是在迟发性出血率方面很可能存在一定的发表偏倚, 这可能是因为部分阴性结果的研究未发表在国际杂志上而发表在日本国内杂志上. 此外, 本次Meta分析仅检索所有已发表的文献, 这也可能造成部分发表偏倚.

4 结论

综上所述, VPZ作为一种新型抑酸剂, 能在术后短期内比PPIs更有效地促进溃疡愈合. 然而无论患者是否使用抗栓药物, VPZ与PPIs预防术后迟发性出血的效果均无显著差异, 这仍需要更多大样本多中心临床试验进行验证比较.

文章亮点

实验背景

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是目前治疗胃良恶性肿瘤的主要微创手段之一. 近年来随着胃ESD手术适应征的扩展, 术后人造溃疡的深度、面积都有所增加, 术后迟发性出血、溃疡延迟愈合等事件发生率也随之提高. 沃诺拉赞(vonoprazan, VPZ)是一种新型抑酸剂, 已被用于治疗多种胃酸相关疾病. 目前, VPZ与质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)在胃ESD术后溃疡管理中的疗效还存在争议. 本文就二者在胃ESD术后溃疡管理中的疗效进行Meta分析, 以期指导VPZ的临床应用.

实验动机

本文就新型抑酸剂VPZ与传统PPIs在预防胃ESD术后迟发性出血及促进溃疡愈合方面进行Meta分析, 为探寻在胃ESD术后溃疡管理中应用哪种抑酸剂能使病人获益更多.

实验目标

主要目标为解决: 新型抑酸剂VPZ与传统抑酸剂PPIs相比能否更有效预防胃ESD术后溃疡迟发性出血: 在全人群研究中, 二者谁优谁劣; 在抗栓药物使用人群中, 二者谁优谁劣. VPZ与PPIs相比, 能否促进术后溃疡更快达到愈合. 这为未来VPZ的临床使用提供更多证据, 也为ESD术后溃疡的管理提供全新选择.

实验方法

本文通过多个电子数据库检索相关文献, 筛选评价文献并提取数据. 使用Revman 5.2软件对数据进行Meta分析, 制作森林图. 所有数据都用χ^2检验异质性. 若存在统计学异质性, 采用随机效应模型分析; 若无统计学异质性, 采用固定效应模型分析. 敏感性分析采用剔除部分文献的方法进行. 发表偏倚的检测采用Stata 14.0软件进行Begg’s检验及Egger’s检验并绘制Begg’s漏斗图. 有发表偏倚时采用非参数剪补法评估发表偏倚对结果的影响.

实验结果

无论在非抗栓还是在抗栓人群中, 胃ESD术后患者服用VPZ与服用PPIs相比预防迟发性出血的效果均无显著差异. 在胃ESD术后连续服药第4周时, 服用VPZ的患者溃疡愈合率显著高于服用PPIs的患者; 在术后连续服药第8周时, 服用VPZ或PPIs不影响溃疡愈合率.

实验结论

本次Meta分析发现, 与服用PPIs相比, 胃ESD术后服用VPZ并不能更有效预防迟发性出血的发生, 但能在短期

内促进人造溃疡更快愈合.

展望前景

本次Meta分析中, 针对抗栓药物使用人群的纳入研究数量少且均为非随机对照研究, 未来需要更多大样本多中心随机对照实验来比较两种抑酸剂在抗栓人群中的疗效.

5 参考文献

1 Abiko S, Yoshikawa A, Harada K, Kawagishi N, Sano I, Oda H, Miyagishima T. Combination of search, coagulation, clipping, and polyglycolic acid sheet to prevent delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2020; 52: E344-E345 [PMID: 32187624 DOI: 10.1055/a-1122-8541]

2 朱晓芸, 马如超, 于红刚. 我国内镜黏膜下剥离术与外科手术治疗早期胃癌疗效Meta分析. 中华肿瘤防治杂志 2019; 26: 1296-1305 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2019.17.12]

3 国家消化内镜质控中心. 中国内镜黏膜下剥离术相关不良事件防治专家共识意见(2020, 无锡). 中华消化内镜杂志 2020; 37: 390-403 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200429-00372]

4 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]

5 Cho H, Choi MK, Cho DY, Yeo CW, Jeong HE, Shon JH, Lee JY, Shin JS, Cho M, Kim DY, Shin JG. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new proton pump inhibitor, ilaprazole. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 976-984 [PMID: 21593280 DOI: 10.1177/0091270011408611]

6 Martin, Zhou Y, Meng CX, Takagi T, Tian YS. Vonoprazan vs proton pump inhibitors in treating post-endoscopic submucosal dissection ulcers and preventing bleeding: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19357 [PMID: 32118778 DOI: 10.1097/MD.0000000000019357]

7 Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamade M, Sugimoto M, Hamaya Y, Iwaizumi M, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, Furuta T. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1048-1059 [PMID: 26991399 DOI: 10.1111/apt.13588]

8 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.0000000000019520]

9 Okubo H, Akiyama J, Kobayakawa M, Kawazoe M, Mishima S, Takasaki Y, Nagata N, Shimada T, Yokoi C, Komori S, Kimura K, Hisada Y, Iwata E, Watanabe K, Yanagisawa N, Shiroma S, Shimomura A, Okahara K, Cho H, Uemura N. Vonoprazan-based triple therapy is effective for Helicobacter pylori eradication irrespective of clarithromycin susceptibility. *J Gastroenterol* 2020; 55: 1054-1061 [PMID: 32930864 DOI: 10.1007/s00535-020-01723-6]

10 Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, Ashida K, Sugano K. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut* 2018; 67: 1042-1051 [PMID: 28988197 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314010]

11 He HS, Li BY, Chen QT, Song CY, Shi J, Shi B. Comparison of the Use of Vonoprazan and Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Peptic Ulcers Resulting from Endoscopic Submucosal Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 1169-1176 [PMID: 30755541 DOI: 10.12659/MSM.911886]

12 Kim EH, Park SW, Nam E, Lee JG, Park CH. Comparative efficacy of various anti-ulcer medications after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 1271-1283 [PMID: 30167955 DOI: 10.1007/s00464-018-6409-4]

13 Song KH, Lee YC, Fan DM, Ge ZZ, Ji F, Chen MH, Jung HC, Bo J, Lee SW, Kim JH. Healing effects of rebamipide and omeprazole in Helicobacter pylori-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion* 2011; 84: 221-229 [PMID: 21757914 DOI: 10.1159/000329353]

14 Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, Thomas J. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10: ED000142 [PMID: 31643080 DOI: 10.1002/14651858.ED000142]

15 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 603-605 [PMID: 20652370 DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z]

16 张天嵩, 钟文昭. 非参数剪补法在Stata中的实现. 循证医学 2009; 9: 240-242 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2009.04.026]

17 Yamamoto S, Takayama H, Shimodate Y, Takezawa R, Nishimura N, Doi A, Mouri H, Matsueda K, Mizuno M, Okada H. Effect of Vonoprazan on Delayed Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasia among Antithrombotic Drug Users: A Single-Center, Single-Arm Prospective Observational Case Control Study. *Acta Med Okayama* 2020; 74: 245-250 [PMID: 32577023 DOI: 10.18926/AMO/59958]

18 Ishida T, Dohi O, Yamada S, Yasuda T, Yamada N, Tomie A, Tsuji T, Horii Y, Majima A, Horie R, Fukui A, Zen K, Tomatsuri N, Yagi N, Naito Y, Itoh Y. Clinical Outcomes of Vonoprazan-Treated Patients after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasms: A Prospective Multicenter Observation Study. *Digestion* 2020; 1-11 [PMID: 32585678 DOI: 10.1159/000507807]

19 Ban H, Otsuka T, Sugimoto M, Andoh A. Effect of potassium-competitive acid blocker to healing of artificial ulcer after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized trial. *United European Gastroenterology Journal* 2019 7: 725 [DOI: 10.1177/205064061985467]

20 Hamada K, Uedo N, Tonai Y, Arao M, Suzuki S, Iwatsubo T, Kato M, Shichijo S, Yamasaki Y, Matsuura N, Nakahira H, Kanesaka T, Yamamoto S, Akasaka T, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Ishihara R, Okada H, Iishi H, Fukui K, Shimokawa T. Efficacy of vonoprazan in prevention of bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers: a prospective randomized phase II study. *J Gastroenterol* 2019; 54: 122-130 [PMID: 29943163 DOI: 10.1007/s00535-018-1487-6]

21 Ichida T, Ueyama S, Eto T, Kusano F, Sakai Y. Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Vonoprazan Plus Rebamipide and Esomeprazole Plus Rebamipide on Gastric Ulcer Healing Induced by Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern Med* 2019; 58: 159-166 [PMID: 30210115 DOI: 10.2169/internalmedicine.1146-18]

22 Kakushima N, Ono H, Takizawa K, Tanaka M, Kawata N,

Yoshida M, Murai K, Yabuuchi Y, Kishida Y, Ito S, Imai K, Hotta K, Ishiwatari H, Matsubayashi H. Incidence of Delayed Bleeding among Patients Continuing Antithrombotics during Gastric Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern Med* 2019; 58: 2759-2766 [PMID: 31582592 DOI: 10.2169/internalmedicine.2754-19]

23 Komori H, Ueyama H, Nagahara A, Akazawa Y, Takeda T, Matsumoto K, Matsumoto K, Asaoka D, Hojo M, Yao T, Watanabe S. A prospective randomized trial of a potassium competitive acid blocker vs proton pump inhibitors on the effect of ulcer healing after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasia. *J Int Med Res* 2019; 47: 1441-1452 [PMID: 30816056 DOI: 10.1177/0300060519828514]

24 Kusumoto T, Yamada T, Nakanishi R, Nagahama S, Kimura E, Tanimoto T, Ohnishi K, Sueyoshi Y, Yamaguchi T, Matsumoto K, Hirao M, Hosui A, Hiramatsu N. Effect of vonoprazan on the treatment of post-endoscopic submucosal dissection artificial gastric ulcer. *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6: A589 [DOI: 10.1177/2050640618792819]

25 Hirai A, Takeuchi T, Takahashi Y, Kawaguchi S, Ota K, Harada S, Kojima Y, Tominaga K, Tokioka S, Higuchi K. Comparison of the Effects of Vonoprazan and Lansoprazole for Treating Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Artificial Ulcers. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 974-981 [PMID: 29464587 DOI: 10.1007/s10620-018-4948-0]

26 Horikawa Y, Mizutamari H, Mimori N, Kato Y, Fushimi S, Sato S, Okubo S. Short-term efficacy of potassium-competitive acid blocker following gastric endoscopic submucosal dissection: a propensity score analysis. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 243-251 [PMID: 29214885 DOI: 10.1080/00365521.2017.1410569]

27 Ishii Y, Yamada H, Sato T, Sue S, Kaneko H, Irie K, Sasaki T, Tamura T, Ikeda R, Fukuchi T, Kobayashi R, Makazu M, Sato C, Hirasawa K, Kondo M, Shibata W, Maeda S. Effects of Vonoprazan Compared with Esomeprazole on the Healing of Artificial Postendoscopic Submucosal Dissection Ulcers: A Prospective, Multicenter, Two-Arm, Randomized Controlled Trial. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 1615092 [PMID: 29670650 DOI: 10.1155/2018/1615092]

28 Yamasaki A, Yoshio T, Muramatsu Y, Horiuchi Y, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Sasaki Y, Fujisaki J. Vonoprazan is Superior to Rabeprazole for Healing Endoscopic Submucosal Dissection: Induced Ulcers. *Digestion* 2018; 97: 170-176 [PMID: 29310111 DOI: 10.1159/000485028]

29 Ishiguro M, Takenaka R, Kawai D, Takei K, Miura K, Takemoto K, Tsugeno H, Fujiki S. A prospective, randomized controlled trial of vonoprazan versus lansoprazole in the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection. *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6: A380 [DOI: 10.1177/2050640618792819]

30 Ikeda G, Ueki N, Futagami S, Agawa S, Noda H, Higuchi K, Akimoto T, Maruki Y, Yamawaki H, Kodaka Y, Kawagoe T, Miyake K, Kaise M, Iwakiri K. The effect of vonoprazan for endoscopic submucosal dissection-induced ulceration and postoperative bleeding. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5: A439 [DOI: 10.1177/2050640617725676]

31 Maruoka D, Arai M, Kasamatsu S, Ishigami H, Taida T, Okimoto K, Saito K, Matsumura T, Nakagawa T, Katsuno T, Yokosuka O. Vonoprazan is superior to proton pump inhibitors in healing artificial ulcers of the stomach post-endoscopic submucosal dissection: A propensity score-matching analysis. *Dig Endosc* 2017; 29: 57-64 [PMID: 27492962 DOI: 10.1111/den.12705]

32 Tsuchiya I, Kato Y, Tanida E, Masui Y, Kato S, Nakajima A, Izumi M. Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2017; 29: 576-583 [PMID: 28267236 DOI: 10.1111/den.12857]

33 Koizumi A, Yamashita H, Okada A. Comparison of lansoprazole with vonoprazan for treating post-endoscopic submucosal dissection ulcers. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 4: A387-A388 [DOI: 10.1177/2050640616663689]

34 Kagawa T, Iwamuro M, Ishikawa S, Ishida M, Kuraoka S, Sasaki K, Sakakihara I, Izumikawa K, Yamamoto K, Takahashi S, Tanaka S, Matsuura M, Hasui T, Wato M, Inaba T. Vonoprazan prevents bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 583-591 [PMID: 27464849 DOI: 10.1111/apt.13747]

35 Takahashi K, Sato Y, Kohisa J, Watanabe J, Sato H, Mizuno K, Hashimoto S, Terai S. Vonoprazan 20 mg vs lansoprazole 30 mg for endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 716-722 [PMID: 27909552 DOI: 10.4253/wjge.v8.i19.716]

36 Gao H, Li L, Zhang C, Tu J, Geng X, Wang J, Zhou X, Jing J, Pan W. Comparison of efficacy of pharmacological therapies for gastric endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14: 207-220 [PMID: 32063071 DOI: 10.1080/17474124.2020.1731304]

37 Lee SH, Lee CK, Chung IK, Shim YS, Lee TH, Lee SH, Kim HS, Park SH, Kim SJ. Optimal duration of proton pump inhibitor in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a retrospective analysis and prospective validation study. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 429-434 [PMID: 22001942 DOI: 10.1007/s10620-011-1941-2]

38 Tsujita K, Deguchi H, Uda A, Sugano K. Upper gastrointestinal bleeding in Japanese patients with ischemic heart disease receiving vonoprazan or a proton pump inhibitor with multiple antithrombotic agents: A nationwide database study. *J Cardiol* 2020; 76: 51-57 [PMID: 32184027 DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.02.012]

39 Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, Nishida H, Kajino M, Inatomi N. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 797-804 [PMID: 21411494 DOI: 10.1124/jpet.111.179556]

40 Kang H, Kim BJ, Choi G, Kim JG. Vonoprazan versus proton pump inhibitors for the management of gastric endoscopic submucosal dissection-induced artificial ulcer: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15860 [PMID: 31192917 DOI: 10.1097/MD.0000000000015860]

41 Otsuka T, Sugimoto M, Ban H, Nakata T, Murata M, Nishida A, Inatomi O, Bamba S, Andoh A. Severity of gastric mucosal atrophy affects the healing speed of post-endoscopic submucosal dissection ulcers. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10: 83-92 [PMID: 29774087 DOI: 10.4253/wjge.v10.i5.83]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): 1261-1265

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1261

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

文献综述 REVIEW

幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态的关系

孙莹莹, 靖大道

孙莹莹, 靖大道, 上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海市 201600

孙莹莹, 硕士研究生在读, 肠道微生态与胃肠道肿瘤发生发展之关系及其机制研究.

作者贡献分布: 本文综述由孙莹莹完成; 靖大道审校.

通讯作者: 靖大道, 教授, 主任医师, 201600, 上海市松江区新松江路650号, 上海交通大学附属第一人民医院消化科. dadaojing@126.com

收稿日期: 2020-10-20
修回日期: 2020-11-09
接受日期: 2020-11-24
在线出版日期: 2020-12-28

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology

Ying-Ying Sun, Da-Dao Jing

Ying-Ying Sun, Da-Dao Jing, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai 201600, China

Corresponding author: Da-Dao Jing, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, No. 650 Xinsongjiang Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. dadaojing@126.com

Received: 2020-10-20
Revised: 2020-11-09
Accepted: 2020-11-24
Published online: 2020-12-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a common human bacterial pathogenh that infects more than 50% of the global natural population. In the absence of proper treatment, *H. pylori* will persist. *H. pylori* infection leads to changes in gastrointestinal flora, which is associated with a variety of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. In recent years, intestinal microecology has become a research hotspot, and the relationship between *H. pylori* infection and intestinal microecology has gradually attracted researchers' attention. *H. pylori* eradication leads to short-term changes in intestinal flora, but its long-term effects are unclear. The use of probiotics may have a positive impact on *H. pylori* eradication.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastric microecology; Intestinal microecology; Eradication therapy; Probiotics

Citation: Sun YY, Jing DD. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1261-1265
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1261.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1261

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)是人体中普遍存在的一种细菌, 全球自然人群的感染率超过50%. 在未提供适当治疗的情况下, *H. pylori*将持续存在. *H. pylori*感染导致胃肠道菌群发生改变, 并与胃肠及胃肠外多种疾病相关. 近年来, 肠道微生态成为研究热点, *H. pylori*感染与肠道微生态的关系逐渐引起人们的关注. *H. pylori*根除疗法会导致肠道菌群短期改变, 其长期影响尚不明确. 益生菌的使用可能会为*H. pylori*根除疗法带来积极影响.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 胃内微生态; 肠道微生态; 根除疗法; 益生菌

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)在全球感染率超过50%. *H. pylori*感染可打破胃肠道微生态平衡, 并与胃肠内、外多种疾病相关. 根除*H. pylori*可减少相关性疾病的发生, 但根除方案中的抗生素也会对肠道微生态产生影响. 益生菌辅助用药或可为*H. pylori*根除疗法带来积极影响.

文献来源: 孙莹莹, 靖大道. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态的关系. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1261–1265
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1261.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1261

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)在全球感染率较高, 其感染率与生活环境及生活方式密切相关. *H. pylori*感染可打破胃肠道微生态平衡, 导致胃肠道菌群失调, 亦可分泌多种毒力因子, 参与多种胃肠及胃肠外疾病的致病. 根除*H. pylori*可降低*H. pylori*相关性疾病的发生率, 但根除方案中抗生素的使用也会对肠道微生态产生影响. 益生菌辅助用药有望减少根除疗法带来的不良影响. 本文主要就*H. pylori*感染与胃肠道微生态之间的关系作一简要综述.

1 *H. pylori*的流行病学概况

*H. pylori*是一种微需氧革兰氏阴性杆菌, 在人类胃上皮表面定植[1,2]. 许多研究表明, 人类是*H. pylori*的主要宿主, 其传染源主要是带菌者和病人[3]. *H. pylori*除了在人类胃上皮定植外, 可以在人类牙菌斑和唾液中存活, 也可以在羊、猫等动物的胃中存活, 还可以在一些动物的乳汁中存活[1]. 虽然如此, 但多数研究认为, 在自然环境中, 人是*H. pylori*唯一的传染源, 人-人间传播是唯一的传播途径. 目前认为*H. pylori*可能的传播途径有: 粪-口传播、口-口传播、胃-口传播、医源性传播[4]. *H. pylori*在全球自然人群的感染率超过50%, 全球各地差异甚大. *H. pylori*感染率的高低与民族或种族关系并不密切, 而与地理环境有一定的关系, 主要与生活环境及生活习惯有关[5]. 流行病学调查显示, *H. pylori*感染率与经济情况、居住条件、卫生条件与生活习惯、职业以及饮用水有关. 经济状况差、居住拥挤、卫生条件差以及不良的生活习惯, 其*H. pylori*感染率越高[4]. 在不同人群中, 儿童*H. pylori*感染率为10%-80%. 10岁前, 超过50%的儿童被感染, 在未提供适当治疗的情况下, 在整个生命中*H. pylori*将持续存在, 感染的自发清除非常少见[1,6].

2 *H. pylori*感染与胃内微生态

2.1 *H. pylori*感染诱发的胃内微生态改变 *H. pylori*被鉴定出来之前, 由于胃内高酸环境, 一直被认为是无菌的. 目前认为胃内约有100余种细菌群, 包含5种优势菌门, 分别是拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门、放线菌门和变形菌门. 关于*H. pylori*感染对胃内微生态的影响, 目前仍存在争议. 有研究发现, 在菌门水平, 比较*H. pylori*阳性与阴性的样本, 胃内微生物菌群的多样性和/或均质性都无明显差异. 也有研究发现, 当*H. pylori*为胃内微生态系统的主导菌时, 可在*H. pylori*阳性与阴性受试者的胃粘膜活检中观察到胃内微生物菌群的微小差异[7]. 也有研究表明, *H. pylori*的存在显著降低了胃内微生物群的多样性. 主要表现为变形菌、螺旋体和梭杆菌的相对丰度增加, 放线菌、拟杆菌和厚壁菌门细菌的减少[8]. 这种现象也进一步表明*H. pylori*相较其他菌群更具优势[9]. *H. pylori*感染改变胃内菌群的原因尚不清楚, 可能的原因有[10-14]: (1)*H. pylori*改变了胃内微环境,分解尿素产生的氨和碳酸氢盐可作为其他微生物群落的底物; (2)*H. pylori*感染使胃酸分泌减少,从而提高胃的pH值,为其他微生物的定植创造有利的生态环境; (3)*H. pylori*能诱导细胞因子和抗菌肽的产生,从而导致慢性胃炎,抑制其他局部微生物. 近年来的研究和实践表明, *H. pylori*感染是导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病发生发展的重要因素. 具体的机制仍未完全明确, 但目前的研究结果表明这与胃内微生态的改变相关. 例如, *H. pylori*感染可引起胃内pH值升高, 导致原本被酸性环境抑制的产生亚硝基的菌群生长、繁殖, 将胃液中的亚硝基和含氮化合物转化为有潜在致癌作用的亚硝基化合物, 这可能是促进胃粘膜癌变的潜在机制.

2.2 *H. pylori*根除治疗对胃内微生态的影响 目前国内外共识达成一致, 应给予*H. pylori*感染者根除治疗, 除非有抗衡因素的考虑. 根除*H. pylori*有多种方案, 目前主要采用铋剂四联方案(PPI+铋剂+2种抗生素). 通过药敏试验结果选择抗生素种类的个体化治疗方案治疗效果更佳. 其中, 铋剂的主要作用是额外增加30%-40%的根除率[15,16]. 目前, 关于根除*H. pylori*后胃内微生态的研究较少. 2019年中国肿瘤学大会报告了一项流行病学研究: 成功根除*H. pylori*后, 胃内菌群结构与治疗前相比发生显著改变, 且更接近感染阴性者. 根除*H. pylori*有益于修复损伤的胃粘膜, 降低炎性反应进展至恶性病变的风险.

3 *H. pylori*感染与肠道微生态

3.1 肠道微生态 在人类肠道微生物群, 包括四种优势菌门, 其中厚壁菌门和拟杆菌门占90%, 变形菌门和放线菌门数量较少[17]. 肠道细菌可分为生理性细菌、条件致病菌、病原菌. 从人类肠道菌群的宏基因组学中我们了

解到, 人类出生早期的环境暴露对肠道菌群的系统发育结构具有重要作用[18]. 肠道菌群的组成并不是一成不变的, 随着人体的生长发育、营养变化、生活方式、药物使用而发生改变. 肠道菌群保持共生和拮抗关系, 与人的健康和疾病密切相关. 正常的肠道微生物群落对宿主是有益和必要的, 参与宿主的一系列生理过程[19]. 其有益作用包括: 免疫细胞的发育和自稳态、消化食物、促进脂肪的代谢、肠神经调节、促进血管生成. 相反, 肠道菌群失调会导致各种疾病状态, 如过敏、炎症性肠病、肥胖症、癌症、糖尿病等.

3.2 *H. pylori*感染对肠道微生态的影响 多项研究表明, *H. pylori*感染不仅可影响胃内微生态, 还可改变肠道菌群. *H. pylori*感染与肠道微生态之间的关系尚不明确, 现有文献结论存在争议. 一项针对儿童的研究表明, 未感染*H. pylori*的儿童肠道菌群丰度和多样性更高, 其中变形菌、拟杆菌、梭状芽胞杆菌等丰度较高[20]. 然而, 另一项研究发现, *H. pylori*阳性的儿童较未感染儿童, 肠道菌群数量增加, 如变形菌、梭菌、厚壁菌、普氏菌[21]. Dash等[22]通过16S rRNA分析人类粪便发现, *H. pylori*感染者肠道菌群的多样性和复杂性更高, 其中琥珀酸弧菌属、红蝽菌科、肠球菌科、理研菌科的菌种增加, 光滑念珠菌和未分类真菌的丰度增加. 与之类似, He等[23]发现*H. pylori*感染者肠道菌群多样性更高, 其中*Alistipes*丰度增加, *Lachnoclostridium*丰度降低. 然而最近的研究表明, *Alistipes*与肥胖和获得性免疫缺陷综合征等相关. *Alistipes*已被证明是与大肠癌相关的十大菌属之一, 并可诱导炎症和肿瘤发生. 胃内*H. pylori*感染导致肠道菌群发生改变, 这可能是因为*H. pylori*感染导致胃酸和胃泌素分泌改变, 引起胃内pH升高, 胃酸屏障减弱, 同时影响肠道pH, 进而促发肠道菌群改变. 也可能是通过黏膜共同免疫反应等机制改变远端肠道菌群. *H. pylori*感染导致胃内微生态改变, 进而引起肠道菌群失调, 而肠道菌群失调又会促发多种胃肠及胃肠外疾病的发生, 这需要通过更多的实验研究进一步验证.

3.3 *H. pylori*根除治疗对肠道微生态的影响 根除*H. pylori*可以减少*H. pylori*感染相关疾病的发生, 但是抗生素的使用会导致肠道菌群发生短期改变, 其长期影响尚不明确[24,25]. 最近的一项研究表表明, *H.pylori*根除治疗后将立即出现短暂的肠道菌群改变, 但大部分可在1年后恢复到治疗前水平, 恢复的速度和程度因治疗方案而异[26]. Hsu等[27]研究发现, 铋剂四联疗法根除*H. pylori*后, 肠道菌群α多样性显著下降, 变形菌丰度增加, 拟杆菌和放线菌丰度降低, 根除治疗1年后α多样性尚未完全恢复, 但可观察到随时间逐渐恢复的趋势. Korpela等[28]发现, 使用大环内酯类药物可能会导致学龄前儿童微生物群长期改变. 然而抗生素是否引起成人肠道菌群长期改变仍存在争议. 因此, *H. pylori*根除治疗应慎用于肠道菌群不发达或不稳定的患者, 以避免长期不良后果的发生. 与上述不同, He等[23]最近研究表明, 根除*H. pylori*可恢复而不是干扰肠道菌群. 与根除治疗前相比, 根除治疗26 wk后肠道中*Blautia*、*Lachnoclostridium*等有益菌增加, *Alistipes*等致病菌降低至接近健康对照者水平. 根除*H. pylori*引起肠道菌群趋向正常而不是失衡. *H. pylori*根除治疗对肠道微生态的影响, 目前仍存在争议, 甚至有相反的结论. 但多年的实践表明, 根除*H. pylori*的获益远远大于负面影响.

4 益生菌在*H. pylori*根除治疗中的应用

近年来, 益生菌的使用逐渐引起人们重视. Cárdenas等[29]的一项研究表明, 在幽门螺杆菌根除疗法中使用益生菌辅助治疗, 可以提高*H. pylori*根除率并减少根除疗法引起的不良反应. 使用益生菌辅助治疗的患者与传统根除疗法患者相比, 胃肠道症状发生频率更低, 粪便菌群α多样性更高, 肠杆菌丰度较高, 拟杆菌和梭状芽胞杆菌丰度较低. 益生菌引起的菌群改变可能是根除率升高和不良反应减少的原因. 与之不同, McNicholl等[30]研究发现, 在根除疗法中辅助应用益生菌并不能产生显著疗效. 这可能与不同益生菌菌株、不同剂量以及不同疗程有关. 是否应在根除疗法中常规加用益生菌辅助治疗尚存在争议.

5 结论

综上所述, *H. pylori*感染诱发胃黏膜炎性反应, 引起胃内pH升高, 改变胃内微环境, 导致胃内菌群失调, 进而促发肠道菌群改变, 并可通过细菌分泌毒素蛋白等直接作用, 引起各系统多种疾病的发生和发展. 其中, *H. pylori*感染对胃内微生态与肠道微生态的影响, 目前仍存在争议, 甚至有相反的结论. 其可能与*H. pylori*感染的时间、研究对象的健康状况、研究对象的年龄、研究样本数量、采样与检测方法、从胃肠道菌群的不同门类水平分析等多种因素有关. 根除*H. pylori*可在一定程度上恢复胃酸屏障, 进而恢复肠道菌群平衡. 与此同时, 抗生素的使用可短期影响肠道微生态, 但根除*H. pylori*是否引起肠道菌群长期改变仍无定论. 多项研究表明益生菌辅助治疗可以减少抗生素引起的肠道菌群变化及失衡进而增强根除治疗的疗效和减少根除治疗引起的不良反应. 不同的国际共识对益生菌辅助治疗的意见不同, 未来仍需要更加深入的研究.

6 参考文献

1 张伟, 李华军. 幽门螺杆菌感染的微生态学认识. 胃肠

病学和肝病学杂志 2019; 28: 255-261 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.03.004]
2 Karkhah A, Ebrahimpour S, Rostamtabar M, Koppolu V, Darvish S, Vasigala VKR, Validi M, Nouri HR. Helicobacter pylori evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases. *Microbiol Res* 2019; 218: 49-57 [PMID: 30454658 DOI: 10.1016/j.micres.2018.09.011]
3 Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 868-876 [PMID: 29430669 DOI: 10.1111/apt.14561]
4 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染的流行病学. 中国医刊 2007; 42: 17-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2007.02.006]
5 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001]
6 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099]
7 Schulz C, Schütte K, Koch N, Vilchez-Vargas R, Wos-Oxley ML, Oxley APA, Vital M, Malfertheiner P, Pieper DH. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without Helicobacter infection. *Gut* 2018; 67: 216-225 [PMID: 27920199 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312904]
8 Das A, Pereira V, Saxena S, Ghosh TS, Anbumani D, Bag S, Das B, Nair GB, Abraham P, Mande SS. Gastric microbiome of Indian patients with Helicobacter pylori infection, and their interaction networks. *Sci Rep* 2017; 7: 15438 [PMID: 29133866 DOI: 10.1038/s41598-017-15510-6]
9 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
10 Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, Jin HC, Wang FL, Chen M, Shao L, Zou DH, Yu XM, Mao WM. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6098-6107 [PMID: 24106412 DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.6098]
11 谢勇, 吕农华. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态研究进展. 中华消化杂志 2018; 38: 219-221 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.04.002]
12 谢晓华. 幽门螺杆菌对消化性溃疡患者胃肠道微生态的影响分析. 实用中西医结合临床 2019; 19: 65-66 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2019.02.031]
13 刘芳, 梁田, 李岩松, 白骕, 康龙丽. 胃内微生态与胃部疾病关系的研究进展.世界华人消化杂志 2019; 27: 1149-1154 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i18.1149]
14 Mustapha P, Paris I, Garcia M, Tran CT, Cremniter J, Garnier M, Faure JP, Barthes T, Boneca IG, Morel F, Lecron JC, Burucoa C, Bodet C. Chemokines and antimicrobial peptides have a cag-dependent early response to Helicobacter pylori infection in primary human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2014; 82: 2881-2889 [PMID: 24778119 DOI: 10.1128/IAI.01517-13]
15 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2017; 22: 346-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.06.006]
16 Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65: 870-878 [PMID: 26848181 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311019]
17 Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev* 2017; 279: 90-105 [PMID: 28856737 DOI: 10.1111/imr.12563]
18 Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-336 [PMID: 21677749 DOI: 10.1038/nature10213]
19 Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol* 2011; 19: 349-359 [PMID: 21684749 DOI: 10.1016/j.tim.2011.05.006]
20 Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, Martinez MJ, Iizumi T, Gao Z, Sohn J, Chung J, Cox L, Simón-Soro A, Mira A, Alarcón T. Characterization of the Gastric Microbiota in a Pediatric Population According to Helicobacter pylori Status. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 173-178 [PMID: 27820723 DOI: 10.1097/INF.0000000000001383]
21 Benavides-Ward A, Vasquez-Achaya F, Silva-Caso W, Aguilar-Luis MA, Mazulis F, Urteaga N, Del Valle-Mendoza J. Helicobacter pylori and its relationship with variations of gut microbiota in asymptomatic children between 6 and 12 years. *BMC Res Notes* 2018; 11: 468 [PMID: 30005690 DOI: 10.1186/s13104-018-3565-5]
22 Dash NR, Khoder G, Nada AM, Al Bataineh MT. Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition. *PLoS One* 2019; 14: e0218274 [PMID: 31211818 DOI: 10.1371/journal.pone.0218274]
23 He C, Peng C, Wang H, Ouyang Y, Zhu Z, Shu X, Zhu Y, Lu N. The eradication of Helicobacter pylori restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. *Helicobacter* 2019; 24: e12590 [PMID: 31124220 DOI: 10.1111/hel.12590]
24 Yap TW, Gan HM, Lee YP, Leow AH, Azmi AN, Francois F, Perez-Perez GI, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0151893 [PMID: 26991500 DOI: 10.1371/journal.pone.0151893]
25 Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, Schoterman MH, Keijser BJ, Montijn RC, Gruppen H, Schuren FH. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J Microbiol Methods* 2013; 92: 387-397 [PMID: 23266580 DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.011]
26 Liou JM, Chen CC, Chang CM, Fang YJ, Bair MJ, Chen PY, Chang CY, Hsu YC, Chen MJ, Chen CC, Lee JY, Yang TH, Luo JC, Chen CY, Hsu WF, Chen YN, Wu JY, Lin JT, Lu TP, Chuang EY, El-Omar EM, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 1109-1120 [PMID: 31559966 DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30272-5]
27 Hsu PI, Pan CY, Kao JY, Tsay FW, Peng NJ, Kao SS, Wang HM, Tsai TJ, Wu DC, Chen CL, Tsai KW; Taiwan Acid-related Disease (TARD) Study Group. Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria. *Helicobacter* 2018; 23: e12498 [PMID: 29897654 DOI: 10.1111/hel.12498]
28 Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, de Vos WM. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun* 2016; 7: 10410 [PMID: 26811868 DOI: 10.1038/ncomms10410]

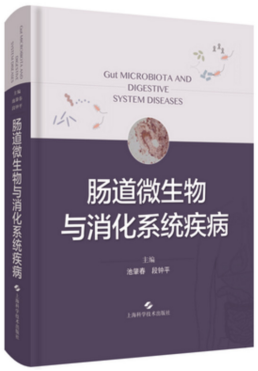
29 Cárdenas PA, Garcés D, Prado-Vivar B, Flores N, Fornasini M, Cohen H, Salvador I, Cargua O, Baldeón ME. Effect of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 as complementary treatment of Helicobacter pylori infection on gut microbiome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 1365-1372 [PMID: 32125555 DOI: 10.1007/s10096-020-03854-3]
30 McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL, Pérez-Aisa Á, Modolell I, Aldeguer X, Calafat M, Comino L, Ramas M, Callejo Á, Badiola C, Serra J, Gisbert JP. Probiotic supplementation with Lactobacillus plantarum and Pediococcus acidilactici for Helicobacter pylori therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2018; 23: e12529 [PMID: 30141228 DOI: 10.1111/hel.12529]

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 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): 1266-1271

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1266

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

文献综述 REVIEW

骶神经刺激的研究进展

张树辉, 陈 艳

张树辉, 陈艳, 滨州医学院附属医院消化内科 山东省滨州市 256603

张树辉, 硕士研究生, 主要研究方向为神经调控治疗胃肠道疾病.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助, No. 81700472.

作者贡献分布: 本论文写作由张树辉完成; 陈艳校审.

通讯作者: 陈艳, 主治医师, 256603, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院消化内科. chenyanfeihong0906@163.com

收稿日期: 2020-09-02
修回日期: 2020-10-31
接受日期: 2020-11-17
在线出版日期: 2020-12-28

Progress in research of sacral nerve stimulation

Shu-Hui Zhang, Yan Chen

Shu-Hui Zhang, Yan Chen, Department of Gastroenterology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Supported by: The National Natural Science Foundation of China, No. 81700472.

Corresponding author: Yan Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Binzhou Medical University Hospital, No. 661 Huanghe Er Road, Bincheng District, Binzhou 256603, Shandong Province, China. chenyanfeihong0906@163.com

Received: 2020-09-02
Revised: 2020-10-31
Accepted: 2020-11-17
Published online: 2020-12-28

Abstract

Sacral nerve stimulation (SNS) is well-known as a minimally invasive treatment. Originally, it was mainly used to treat urinary system diseases such as urge urinary incontinence. Gradually, it is used to treat digestive system diseases such as fecal incontinence and chronic constipation. SNS is a method in which electrical pulse signals are sent out through pulse generators to stimulate the sacral nerve directly or indirectly, thus modulating the nerve reflex of the bladder, urethra, anus, colon, and rectum and improving abnormal nerve regulation to achieve the therapeutic effect. The regulation of the sacral nerve is often carried out by inserting electrodes into the sacral spinal canal S_{2-4} (mostly S_3), and the symptoms are improved by complex regulation of spinal reflex and supraspinal reflex. However, the exact mechanism is still unclear. Many studies have shown that SNS plays a key role in the treatment of many diseases of the urinary system and digestive system. This paper reviews the progress in the research of SNS.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sacral nerve stimulation; Fecal incontinence; Chronic constipation; Urge incontinence; Inflammatory bowel disease

Citation: Zhang SH, Chen Y. Progress in research of sacral nerve stimulation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1266-1271
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1266.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1266

摘要

骶神经刺激(sacral nerve stimulation, SNS)是一种微创治疗方法, 最初主要用于治疗急迫性尿失禁等泌尿系统疾病, 后逐渐用于治疗大便失禁、慢性便秘等消化系统疾病. SNS主要通过脉冲发生器发出电脉冲信号, 通过直接或者间接的方式刺激骶神经, 调节膀胱、尿道、肛门和结直肠的神经反射, 改善异常的神经调节, 以达到治疗的效果. 骶神经的调节常利用插入骶骨椎管S_{2-4}(多为S_3)的电极进行, 通过脊髓反射和脊髓上反射的复杂调控来改善症状, 其确切机制尚不明了, 但已有多项研究结果表明, SNS在泌尿系

统和消化系统的多种疾病的治疗中发挥了关键性作用. 本文针对SNS的研究进展展开综述.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 骶神经刺激; 大便失禁; 慢性便秘; 急迫性尿失禁; 炎症性肠病

核心提要: 本篇文章主要对骶神经刺激(sacral nerve stimulation, SNS)的最新进展进行综述, 介绍了SNS的发展历史、作用机制和在临床上的主要应用. 重点对SNS治疗胃肠道疾病的机理进行了研究, 包括对大便失禁、便秘、炎症性肠病的治疗效果和神经调节机理.

文献来源: 张树辉, 陈艳. 骶神经刺激的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1266–1271
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1266.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1266

0 引言

神经调控是近年来医学发展最快的领域之一, 是一种通过影响神经传递来产生效应的技术, 胃肠道与中枢神经系统之间有广泛的、可调控的神经连接, 这为快速发展的神经调控技术治疗胃肠道疾病提供了机会. 骶神经刺激(sacral nerve stimulation, SNS)是其中一种较为成熟的神经调控技术. 早在20世纪60年代, SNS便被报道用于治疗泌尿障碍的患者[1]. 1979年, 美国成功使用该技术治疗了患有慢性排尿功能障碍(voiding dysfunction, VD)的患者[2]. 1994年欧洲CE批准使用SNS用于急迫性尿失禁患者的治疗. 1997年SNS获得美国FDA批准用于治疗泌尿外科的部分疾病. 与此同时, 临床医生注意到使用SNS的患者肠道功能明显改善, 逐渐将SNS引用于治疗大便失禁(fecal incontinence, FI)、慢性便秘(chronic constipation, CC)等疾病, 大量文献表明, 植入SNS刺激器的FI患者每周失禁次数平均减少6次, 证明了其治疗效果[3]. 2011年美国FDA批准SNS用于治疗保守治疗无效或者无法接受保守治疗的FI患者. SNS具有创伤小, 可调控性等优势, 为其在临床上的广泛应用带来了巨大潜力, 得到了临床医生和患者的认可.

1 SNS的作用机制

解剖学中, 骶神经即骶椎神经, 位于腰椎神经的下方, 骶骨的两侧. 骶骨位于两个髋骨的中间, 腰椎的下方及尾椎的上方, 由五块骶椎融合而成, 所以共有五对骶神经, 其中S_{2-4}对骶神经由自主神经和躯体神经组成, 支配调节膀胱、尿道括约肌、肛门括约肌、盆底肌和结直肠的功能. 子宫神经解剖学研究发现, S_{2-4}对骶神经是子宫神经的主要来源, 对子宫平滑肌和阴道的功能有一定的调节作用[4]. 骶神经在骶骨内又分为前后支. 骶神经前支位于盆腔内, 参与组成骶丛神经. 骶神经后支上四对穿过其相对应的骶后孔, 第五对从骶管裂孔中穿出, 其中最上三对骶神经又分支为内侧支和外侧支, 内侧支终于多裂肌, 外侧支则形成臀中皮神经, 支配臀部内侧皮肤. 骶神经在人体对膀胱、尿道、结直肠、肛门和子宫平滑肌的功能的调节中起到了关键作用.

消化系统通过迷走神经、胸腰椎通路和骶神经接受中枢神经系统的支配, 进而支配肠神经系统和最终效应系统, 以影响消化系统各功能的调节, 如肌肉运动、酸分泌、肠道激素释放、免疫细胞活性及炎症细胞因子的调控[5]. 来自消化道的各类信息又通过这些通路传递至中枢神经系统. SNS通过将骶神经作为靶点, 利用植入的电极发出高度可逆的电流刺激, 发挥骶神经对重要疾病的改善作用, 达到改善肠道功能的效果. 总而言之, SNS通过放置在骶骨椎管的电极, 发出电脉冲, 刺激骶神经, 调节中枢神经系统与消化系统之间的神经传递, 使病态的神经肌肉组织恢复正常, 以达到治疗的效果[6-9].

2 SNS的应用

2.1 FI FI是日常生活中一种常见的症状, 发生在大约10%的成年人中[10], 随着年龄的增长, FI的患病率显著增高. FI的典型症状是排便不受控制. FI的原因可能有以下几点: 肛门括约肌机制的损伤(无论是直接创伤还是对其神经供应的损伤)、括约肌的年龄相关变性、脊髓损伤或其他原因(其他神经损伤, 或非括约肌原因, 如腹泻, 痴呆症). 总的来说, FI是由病理生理因素的复杂相互作用引起的神经传递受阻, 使骶神经控制的肛门直肠感觉异常和肛门盆底括约肌损伤. 目前FI的病因尚不明确, 保守治疗和手术治疗疗效有限.

SNS通过植入骶骨椎管中的电极, 发出电脉冲信号, 刺激骶神经, 调节中枢神经系统与肛门直肠之间的的神经传递, 使肛门直肠功能恢复正常, 进而缓解FI的症状. 近年的研究证明了SNS治疗FI的有效性, Langlois等[11]研究发现SNS可以降低FI模型大鼠的机械敏感性, 减少FI的发生. Wexner等[12]报道了120例FI患者进行了SNS永久性植入, 24 mo之后, 治疗成功率达85%, 其中41%的患者达到100%的痊愈. 美国克利夫兰诊所和欧洲多家研究中心分析表明, 与未经SNS治疗的患者相比, 植入SNS器的患者每周失禁次数平均减少6次, 总体而言, 70%患者的症状改善率大于50%, 即使在5年后的长期过程中也是如此[13], 但关于10年甚至更久后的疗效, 医学研究

者正在积极地去研究发现. 综上所述, FI有明确的SNS适应症, 且SNS具有较低的并发症发生率, 是治疗FI的首选方法.

SNS被认为主要作用于盆底和肛门括约肌上, 但并没有关于这方面的确切研究, 得到广泛认可的说法是SNS改善了肛门外括约肌的功能[14], 而对肛门内括约肌和直肠阈值的影响尚不清楚[15,16], 需要更多的研究去证实和发现.

2.2 CC CC是世界范围内的一种常见疾病, 尤其在女性和老年人中有较高的患病率. CC的临床症状主要是排便次数减少伴排便困难. 患者每周排便次数少于3次、排便费力或有排便不尽感, 且病程至少6 mo, 可诊断CC. 肠道神经系统功能紊乱可能是导致CC的重要原因[17], CC患者的肠道神经传递明显减少, 导致结肠运动传输功能障碍甚至丧失, 进而引起便秘.

研究认为, SNS通过刺激骶神经, 松弛肛门内括约肌, 增加结肠动力[18], 缓解便秘的症状. Huang等[19]通过研究发现SNS可以改善结肠运动, 缓解便秘大鼠的症状. Kamm等[20]通过研究发现超过50%的CC患者在经过SNS治疗后结肠转运时间恢复正常. Sharma等[21]研究认为SNS通过减少直肠刺激阈值的增加, 改善直肠的最大耐受充盈状态和肛门直肠感觉, 以达到治疗便秘的效果.

令人关注的, Thaha等[22]通过实验, 并没有发现SNS治疗后CC患者的症状改善, 也没有发现结肠转运时间的改变, SNS对肛门内括约肌和直肠刺激阈值的具体影响也没有得到确切证据. 研究发现, 研究中应当区分开慢性传输型便秘和阻塞性排便综合征, 但这个观点并没有达成共识[21]. 根据欧洲对FI和CC的SNS共识, SNS是患有保守难治性慢性传输性便秘(无任何形态原因, 如肠套叠、直肠前突)的患者的治疗首选[23]. 综上所述, SNS对便秘的治疗效果及确切机制还需要更多的研究来证明.

2.3 肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS), 是临床上常见的一种胃肠道功能性疾病, 主要表现为持续存在或者间歇发作的腹痛、腹胀伴排便习惯改变, 而检查后无器质性病变. IBS在我国的发病率不高, 多为中青年女性.

IBS的发病机制尚不明确, 被认为与胃肠道动力紊乱和内脏的感觉异常及精神压力有关. 一些研究发现, SNS可以通过刺激骶神经, 改善直肠壁的松弛度并提高对应变的敏感度, 以达到缓解症状的需要[13]. Lundby等[24]研究发现, SNS可以使腹泻型IBS患者的症状减轻. 因此, SNS可能是IBS治疗的有效方式之一, 但仍需要更多的研究去确定其机制和治疗效果.

2.4 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种复杂的消化系统疾病, 主要表现为慢性进行性胃肠道炎症, 临床上表现为腹痛、腹泻、血便及体重减轻等, 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎. IBD发病率在近几年不断提高, 好发于青少年.

临床上常用传统的氨基水杨酸、糖皮质激素等进行治疗, 然而许多患者对这些药物治疗没有反应. 近年来, 研究发现一种胆碱能抗炎途径: 迷走神经刺激(vagal nerve stimulation, VNS), 可以有效的治疗IBD, 但VNS存在影响心脏功能的隐患[25,26]. 在研究中发现, 一名直肠炎患者在经过SNS治疗后, 组织学炎症评分下降[27], 于是提出用SNS替代VNS用于治疗IBD. Guo等[28]通过研究证实了SNS对IBD的治疗效果, 并通过SNS治疗TNBS(2,4,6-3硝基苯磺酸)诱导的结肠炎模型小鼠, 发现了SNS抗炎途径, 即通过骶神经传入-脑干-迷走神经传出的胆碱能抗炎途径治疗IBD[29].

SNS可以通过迷走神经途径达到治疗IBD的效果, 但是局部骶内脏神经是否参与到抗炎途径中尚不可知, 以及其可能引起的并发症也没有确切的发现, 需要更多的研究去发现.

2.5 盆底功能障碍 盆底功能障碍(pelvic floor dysfunction, PFD)是指当盆底组织受损后, 盆底的器官发生不同程度的功能障碍, 出现相应症状. PFD可表现为VD、难治性膀胱过度活动症、女性盆腔疼痛等. 本段中主要针对难治性膀胱过度活动症和女性盆腔疼痛的机制和SNS对其的治疗进行描述. 难治性膀胱过度活动症主要表现为尿急尿频, 部分患者有急迫性尿失禁, 主要是由于逼尿肌过度活动引起. 女性盆腔疼痛主要是指间质性膀胱炎和膀胱疼痛综合征引起的疼痛, 是一种慢性疼痛综合征[30], 主要表现为耻骨上、生殖器或直肠疼痛, 排尿后减轻. 其病因尚不清楚, 研究认为与大脑和盆底的神经传递受阻有关[31].

SNS可以通过电脉冲信号影响大脑与膀胱、盆腔器官之间的的神经传递, 恢复其生理功能. 大量研究认为SNS可以通过刺激骶神经, 调节神经传递, 抑制逼尿肌的收缩, 缓解难治性膀胱过度活动症引起的尿频尿急[32]. 在Comiter等[33]进行的研究中发现, 25例盆腔疼痛的患者在植入SNS刺激器后, 94%患者的排尿症状得到了改善, 但是并没有疼痛症状的改变. Whitmore等[34]也得出了同样的结论.

总的来说, SNS对难治性膀胱过度活动症的疗效已经得到证实, 但是对于盆腔疼痛的治疗由于样本过小等因素, 仍不能得出确切的结论, SNS尚未被美国FDA批准用于间质性膀胱炎和膀胱疼痛综合征引起的盆腔疼痛的治疗, 需要更多的研究去证实.

2.6 VD VD表现为尿失禁、尿频、尿急、尿潴留等症状, 严重时易引起尿毒症. 尿失禁是指排尿自控能力下降或丧失, 使尿液不自主地流出. 尿频尿急是指在单位时间内排尿次数增加. 尿潴留是指尿液排出障碍, 滞留在膀胱中. VD的机制主要为膀胱括约肌损伤或神经功能障碍导致排尿自控能力下降或丧失. 本段中主要讨论神经功能障碍引起的VD. 起于骶骨椎管S_{2-4}区域的副交感神经和躯体传出运动神经元、起于T_{11}-L_2的交感神经, 共同接收膀胱壁传出的信号, 通过脊髓反射和脊髓上反射传递至大脑, 再沿大脑-脊髓-膀胱通路, 传递信号至膀胱和尿道平滑肌, 控制排尿. 因神经传递被阻断导致信号不能及时传导, 膀胱出口阻力减少, 尿道平滑肌收缩, 膀胱松弛, 使排尿不能自由控制, 从而引发尿失禁等VD. SNS主要通过刺激骶神经, 模拟正常信号, 使大脑与各器官的神经传递恢复正常, 从而调节机体内的病态反应, 缓解或者消除相应的症状.

SNS是针对VD疾病的成熟神经调控疗法, 可以有效的改善急迫性尿失禁、尿频尿急、尿潴留等症状, 是慢性VD的首选治疗方法. 近年来各项研究证实了SNS在治疗慢性VD上的疗效. Li等[35]研究发现SNS对猪的尿失禁的治疗有显著效果. Dasgupta等[36]通过回顾26名尿潴留患者植入SNS刺激器的结果, 显示最终有77%的患者在植入3年后仍可自发进行排尿. Berghmans等[37]分析了SNS治疗慢性VD患者的5年随访结果, 163例患者中, 有152例植入了刺激器, 5年后, 152例患者中68%的急迫性尿失禁患者、56%的尿频尿急患者、71%的尿潴留患者治疗结果显示是成功的. 总体而言, SNS对VD的疗效得到了大部分研究者的肯定.

2.7 神经源性膀胱 神经源性膀胱(neurogenic bladder, NB)是一种继发于神经系统疾病的膀胱功能障碍综合征, 主要表现为排尿障碍, 患者通常存在尿路感染, 严重时, NB可能导致肾病和肾功能衰竭. NB的具体病因和机制尚不清楚, 考虑为神经传递障碍导致大脑与膀胱之间的神经调节出现紊乱, 最常见的原因是多发性硬化症和脊髓损伤. SNS可以刺激骶神经, 抑制副交感神经到膀胱的神经传递, 抑制过度活跃的逼尿肌, 使膀胱停止收缩, 达到缓解NB症状的效果. 因此, SNS被认为是一种可行的治疗NB的方法[38].

虽然Lombardi和Del Popolo[39]在研究中记录了24例植入SNS刺激器的脊髓不完全损伤的NB的患者, 平均随访61个月后, 38%患者的症状得到了缓解, 但美国FDA并未批准NB作为SNS的适应症, 也没有太多的研究去讨论SNS对NB的疗效, 且对于一些由于进行性神经疾病引起的NB, 研究人员推测随着时间的推移, SNS的疗效会逐渐下降. 也有一些人认为, NB分为无抑制性、反射性和自主性等多种亚型, SNS可能只对其中的某一种亚型起作用, 还需更多的研究去发现.

虽然SNS对NB的疗效尚未肯定, 但SNS对NB患者的排尿功能有一定的恢复作用, 可以作为NB的治疗选择之一. 在未来, 我们需要更详细, 样本量更大的研究去发现SNS对NB的治疗效果和机制.

3 SNS的特点

SNS作为一种较新的神经调控治疗方法, 与手术治疗和保守治疗相比, 主要有几个优点: (1)SNS的植入分为两步, 第一步是进行临时植入观察效果, 在确定能够生效的情况下再植入永久电极, 可以减少疗效不准确等意外的发生; (2)SNS的植入具有可逆性, 如发生严重并发症可完整切除植入物, 以避免病情恶化; (3)SNS具有可调控性, 患者和医生可通过特殊仪器根据病情需要、病情进展调整刺激器; (4)SNS具有低侵蚀性和低并发症的特点; (5)SNS的临床效应已经得到广泛的认可, 可以有效提高患者生活质量, 减少患者症状的发生.

关于SNS的禁忌症, 主要有永久需要高频热疗法治疗、定期MRI检查(颅骨除外)、局部感染、无法植入电极的骨骼病理以及完全截瘫的患者[40]. 关于怀孕期间能否使用SNS的数据尚不清楚, 因此, 研究人员建议妊娠期患者在怀孕期间关闭刺激器或者在怀孕结束后再植入永久刺激器.

SNS的并发症主要有铅迁移、出血、感染、疼痛等, 其中, 铅迁移是导致SNS患者再次手术的常见原因[41], 但在新的铅放置技术被应用后, 铅迁移的发生概率大幅下降. 感染也是SNS常见和最严重的并发症之一[42], 在植入设备3年内, 感染发病率约为10%.

总的来说, SNS对消化道疾病具有积极的治疗作用, 在未来消化系统疾病的治疗中将发挥重要的作用.

4 SNS的未来展望

消化系统与神经系统之间有广泛的、可调节的神经传递, 这为快速发展的神经电刺激方法治疗胃肠道疾病提供了机会, SNS是唯一一种被广泛用于胃肠道疾病的神经调节方案[5]. 阻碍SNS成为胃肠道疾病首选治疗方法的重要因素是最佳刺激参数的不确定性和患者对于神经电刺激治疗的不了解, 虽然Zhang等[43]的研究比较得出了部分关于SNS最佳刺激参数的数据, 仍需要大量的实验去探索SNS治疗各种疾病的最佳刺激参数, 这就需要严格的患者选择和对护理人员极高的要求, 提高了实验的成本.

SNS的发展需要在动物模型和临床试验中进一步去发现探索, 还需要更彻底的掌握中枢神经系统、骶神

经、消化道之间的神经通路. 在医学技术高速发展的今天, 以SNS为代表的神经调控技术将越来越多的出现在临床治疗中.

5 参考文献

1 Habib HN. Experience and recent contributions in sacral nerve stimulation for voiding in both human and animal. *Br J Urol* 1967; 39: 73-83 [PMID: 5336763 DOI: 10.1111/j.1464-410x.1967.tb11787.x]

2 Schmidt RA, Bruschini H, Tanagho EA. Sacral root stimulation in controlled micturition. Peripheral somatic neurotomy and stimulated voiding. *Invest Urol* 1979; 17: 130-134 [PMID: 468511]

3 Skull A, Hull TL. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Expert Rev Med Devices* 2012; 9: 477-482 [PMID: 23116074 DOI: 10.1586/erd.12.37]

4 Mauroy B, Demondion X, Bizet B, Claret A, Mestdagh P, Hurt C. The female inferior hypogastric (= pelvic) plexus: anatomical and radiological description of the plexus and its afferences--applications to pelvic surgery. *Surg Radiol Anat* 2007; 29: 55-66 [PMID: 17186314 DOI: 10.1007/s00276-006-0171-3]

5 Payne SC, Furness JB, Stebbing MJ. Bioelectric neuromodulation for gastrointestinal disorders: effectiveness and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 89-105 [PMID: 30390018 DOI: 10.1038/s41575-018-0078-6]

6 Vaizey CJ, Kamm MA, Turner IC, Nicholls RJ, Woloszko J. Effects of short term sacral nerve stimulation on anal and rectal function in patients with anal incontinence. *Gut* 1999; 44: 407-412 [PMID: 10026329 DOI: 10.1136/gut.44.3.407]

7 Michelsen HB, Buntzen S, Krogh K, Laurberg S. Rectal volume tolerability and anal pressures in patients with fecal incontinence treated with sacral nerve stimulation. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1039-1044 [PMID: 16721520 DOI: 10.1007/s10350-006-0548-8]

8 Sheldon R, Kiff ES, Clarke A, Harris ML, Hamdy S. Sacral nerve stimulation reduces corticoanal excitability in patients with faecal incontinence. *Br J Surg* 2005; 92: 1423-1431 [PMID: 16044426 DOI: 10.1002/bjs.5111]

9 Uludag O, Morren GL, Dejong CH, Baeten CG. Effect of sacral neuromodulation on the rectum. *Br J Surg* 2005; 92: 1017-1023 [PMID: 15997445 DOI: 10.1002/bjs.4977]

10 Kalantar JS, Howell S, Talley NJ. Prevalence of faecal incontinence and associated risk factors; an underdiagnosed problem in the Australian community? *Med J Aust* 2002; 176: 54-57 [PMID: 11936284]

11 Langlois LD, Le Long E, Meleine M, Antor M, Atmani K, Dechelotte P, Leroi AM, Gourcerol G. Acute sacral nerve stimulation reduces visceral mechanosensitivity in a cross-organ sensitization model. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: e12987 [PMID: 27997083 DOI: 10.1111/nmo.12987]

12 Wexner SD, Coller JA, Devroede G, Hull T, McCallum R, Chan M, Ayscue JM, Shobeiri AS, Margolin D, England M, Kaufman H, Snape WJ, Mutlu E, Chua H, Pettit P, Nagle D, Madoff RD, Lerew DR, Mellgren A. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a 120-patient prospective multicenter study. *Ann Surg* 2010; 251: 441-449 [PMID: 20160636 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181cf8ed0]

13 Gelos M, Niedergethmann M. Sacral nerve modulation in coloproctology. *Chirurg* 2018; 89: 483-494 [PMID: 29796894 DOI: 10.1007/s00104-018-0643-0]

14 Hassouna MM, Siegel SW, Nÿeholt AA, Elhilali MM, van Kerrebroeck PE, Das AK, Gajewski JB, Janknegt RA, Rivas DA, Dijkema H, Milam DF, Oleson KA, Schmidt RA. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol* 2000; 163: 1849-1854 [PMID: 10799197]

15 Ganio E, Luc AR, Clerico G, Trompetto M. Sacral nerve stimulation for treatment of fecal incontinence: a novel approach for intractable fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 619-631 [PMID: 11357019 DOI: 10.1007/BF02234555]

16 Rosen HR, Urbarz C, Holzer B, Novi G, Schiessel R. Sacral nerve stimulation as a treatment for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2001; 121: 536-541 [PMID: 11522736 DOI: 10.1053/gast.2001.27120]

17 白凤全, 贺平, 谢敏江, 董文娟. 慢性功能性便秘的发病机制研究进展. 中国肛肠病杂志 2015; 1: 64-65 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2015.01.040]

18 Dinning PG, Fuentealba SE, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. Sacral nerve stimulation induces pan-colonic propagating pressure waves and increases defecation frequency in patients with slow-transit constipation. *Colorectal Dis* 2007; 9: 123-132 [PMID: 17223936 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01096.x]

19 Huang Z, Li S, Foreman RD, Yin J, Dai N, Chen JDZ. Sacral nerve stimulation with appropriate parameters improves constipation in rats by enhancing colon motility mediated via the autonomic-cholinergic mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 317: G609-G617 [PMID: 31411502 DOI: 10.1152/ajpgi.00150.2018]

20 Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, Jarrett M, Wang Z, Buntzen S, Johansson C, Laurberg S, Rosen H, Vaizey CJ, Matzel K, Baeten C. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut* 2010; 59: 333-340 [PMID: 20207638 DOI: 10.1136/gut.2009.187989]

21 Sharma A, Bussen D, Herold A, Jayne D. Review of sacral neuromodulation for management of constipation. *Surg Innov* 2013; 20: 614-624 [PMID: 23404204 DOI: 10.1177/1553350613475882]

22 Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, Ramsanahie A, Knowles CH. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD004464 [PMID: 26299888 DOI: 10.1002/14651858.CD004464.pub3]

23 Maeda Y, O'Connell PR, Lehur PA, Matzel KE, Laurberg S; European SNS Bowel Study Group. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation: a European consensus statement. *Colorectal Dis* 2015; 17: O74-O87 [PMID: 25603960 DOI: 10.1111/codi.12905]

24 Lundby L, Krogh K, Buntzen S, Laurberg S. Temporary sacral nerve stimulation for treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1074-1078 [PMID: 18418655 DOI: 10.1007/s10350-008-9255-y]

25 Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2011; 160: 82-89 [PMID: 21071287 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.10.007]

26 Jin H, Guo J, Liu J, Lyu B, Foreman RD, Yin J, Shi Z, Chen JDZ. Anti-inflammatory effects and mechanisms of vagal nerve stimulation combined with electroacupuncture in a rodent model of TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 313: G192-G202 [PMID: 28546285 DOI: 10.1152/ajpgi.00254.2016]

27 Brégeon J, Neunlist M, Bossard C, Biraud M, Coron E, Bourreille A, Meurette G. Improvement of Refractory Ulcerative Proctitis With Sacral Nerve Stimulation. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 853-857 [PMID: 25930972 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000331]

28 Guo J, Jin H, Shi Z, Yin J, Pasricha T, Chen JDZ. Sacral nerve stimulation improves colonic inflammation mediated

by autonomic-inflammatory cytokine mechanism in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13676 [PMID: 31327175 DOI: 10.1111/nmo.13676]
29 Tu L, Gharibani P, Zhang N, Yin J, Chen JD. Anti-inflammatory effects of sacral nerve stimulation: a novel spinal afferent and vagal efferent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G624-G634 [PMID: 32068444 DOI: 10.1152/ajpgi.00330.2019]
30 Lai HH, Krieger JN, Pontari MA, Buchwald D, Hou X, Landis JR; MAPP Research Network. Painful Bladder Filling and Painful Urgency are Distinct Characteristics in Men and Women with Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes: A MAPP Research Network Study. *J Urol* 2015; 194: 1634-1641 [PMID: 26192257 DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.105]
31 El-Azab AS, Siegel SW. Sacral neuromodulation for female pelvic floor disorders. *Arab J Urol* 2019; 17: 14-22 [PMID: 31258941 DOI: 10.1080/2090598X.2019.1589930]
32 Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 1572-1580 [PMID: 25623739 DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.087]
33 Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2003; 169: 1369-1373 [PMID: 12629364 DOI: 10.1097/01.ju.0000053863.96967.5a]
34 Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 305-309 [PMID: 14618305 DOI: 10.1007/s00192-003-1080-1]
35 Li X, Liao L, Chen G, Wang Z, Deng H. Combination of sacral nerve and tibial nerve stimulation for treatment of bladder overactivity in pigs. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 1139-1145 [PMID: 28421392 DOI: 10.1007/s11255-017-1587-x]
36 Dasgupta R, Wiseman OJ, Kitchen N, Fowler CJ. Long-term results of sacral neuromodulation for women with urinary retention. *BJU Int* 2004; 94: 335-337 [PMID: 15291863 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04979.x]
37 Berghmans LC, Hendriks HJ, De Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES, Bø K, van Kerrebroeck PE. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *BJU Int* 2000; 85: 254-263 [PMID: 10671878 DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00434.x]
38 de Groat WC, Ryall RW. Reflexes to sacral parasympathetic neurones concerned with micturition in the cat. *J Physiol* 1969; 200: 87-108 [PMID: 5248885 DOI: 10.1113/jphysiol.1969.sp008683]
39 Lombardi G, Del Popolo G. Clinical outcome of sacral neuromodulation in incomplete spinal cord injured patients suffering from neurogenic lower urinary tract symptoms. *Spinal Cord* 2009; 47: 486-491 [PMID: 19238164 DOI: 10.1038/sc.2008.172]
40 Matzel KE, Bittorf B, Stadelmaier U, Hohenberger W. [Sacral nerve stimulation in the treatment of faecal incontinence]. *Chirurg* 2003; 74: 26-32 [PMID: 12552402 DOI: 10.1007/s00104-002-0562-x]
41 Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE, Elhilali MM, Fowler CJ, Gajewski JB, Hassouna MM, Janknegt RA, Jonas U, van Kerrebroeck PE, Lycklama a Nijeholt AA, Oleson KA, Schmidt RA. Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology* 2000; 56: 87-91 [PMID: 11114569 DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00597-5]
42 Carmel ME, Vasavada SP, Goldman HB. Troubleshooting sacral neuromodulation issues. *Curr Urol Rep* 2012; 13: 363-369 [PMID: 22869207 DOI: 10.1007/s11934-012-0268-7]
43 Zhang N, Zhang H, Jiang L, Zhang S, Yin J, Schramm L, Pasricha PP, Chen JDZ. A novel method of sacral nerve stimulation for colonic inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13825 [PMID: 32115817 DOI: 10.1111/nmo.13825]

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 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): 1272-1278

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1272

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

预切开内镜下黏膜切除术在结直肠侧向发育型肿瘤治疗中的应用价值

谈 涛, 李蜀豫

谈涛, 李蜀豫, 江汉大学附属湖北省第三人民医院消化科 湖北省武汉市 430033

谈涛, 医师, 主要从事消化道疾病内镜下诊治.

基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会项目, No.WJ2017M152.

作者贡献分布: 课题设计及论文审校由李蜀豫完成; 课题具体实施及论文撰写由谈涛完成.

通讯作者: 李蜀豫, 主任医师, 430033, 湖北省武汉市硚口区中山大道26号, 江汉大学附属湖北省第三人民医院消化科. lsyzsyy@163.com

收稿日期: 2020-09-03
修回日期: 2020-09-28
接受日期: 2020-11-10
在线出版日期: 2020-12-28

Application value of pre-cutting endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal laterally spreading tumors

Tao Tan, Shu-Yu Li

Tao Tan, Shu-Yu Li, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Jianghan University, Wuhan 430033, Hubei Province, China

Supported by: Hubei Health and Family Planning Commission Project, No.WJ2017M152.

Corresponding author: Shu-Yu Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Jianghan University, No. 26 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430033, Hubei Province, China. lsyzsyy@163.com

Received: 2020-09-03
Revised: 2020-09-28
Accepted: 2020-11-10
Published online: 2020-12-28

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic mucosal resection (EMR) with precutting (Pre-cut-EMR) is an improvement on the basis of EMR, which combines the technical advantages of EMR and endoscopic submucosal dissection (ESD) to form a new endoscopic resection method and is more and more widely used in clinical practice. This study preliminarily explored the clinical value of Pre-cut-EMR in the treatment of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) through retrospective analysis.

AIM

To explore the application value of Pre-cut-EMR in the treatment of colorectal LSTs.

METHODS

A total of 84 patients with colorectal LSTs who were treated at our department from January 2016 to December 2019 were selected as the research subjects. The clinical data of all patients were retrospectively analyzed to summarize the clinical characteristics of colorectal LSTs. All patients underwent Pre-cut-EMR, and the average operation time, overall resection rate, complete resection rate, and the incidence of complications were recorded. Colonoscopy was performed at 3, 6, and 12 mo after the operation to evaluate the recurrence. The relevant literature on ESD treatment of colorectal LSTs was retrieved through China HowNet and Wanfang Database, and the pre-cut-EMR group and ESD group were compared for the curative effect on colorectal LSTs.

RESULTS

The average diameter of colorectal LSTs in the 84 cases was 25.6 mm. The endoscopic morphological classification was mainly granular. According to Kudo pit classification, types Ⅲ and Ⅳ were common, with type ⅢL being the

most common. Tubular adenoma and villous adenoma were common pathological types. All 84 patients with colorectal LSTs underwent endoscopic resection successfully. One of them converted to ESD and one to EPMR. The pre-cut-EMR resection rate was 97.6%, and the average operation time was 24.5 min. There were three cases with positive basal margins, and the complete resection rate was 96.4%. Two cases of bleeding and one case of perforation occurred during the operation, and the complication rate was 3.6%. None of the 78 patients who were followed had recurrence, and the recurrence rate was 0%. Compared with the research data obtained by Xu *et al*, Yu *et al*, and Qiuhai *et al*, the operation time of the Pre-cut-EMR group was significantly lower than that of the ESD group (χ^2 = 21.037, P = 0.001), but there was no statistical difference in the overall resection rate, complication rate, complete resection rate, or recurrence rate compared with the ESD group (P > 0.05).

CONCLUSION

Pre-cut-EMR is effective and safe for colorectal LST treatment, and has high clinical value. This surgical method deserves to be widely promoted due to its simplicity, being easy to learn, and low equipment requirements.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pre-cutting endoscopic mucosal resection; Laterally spreading tumor; Curative effect; Clinical promotion

Citation: Tan T, Li SY. Application value of pre-cutting endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal laterally spreading tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1272-1278
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1272.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1272

摘要

背景

预切开内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection with precutting, Pre-cut-EMR)是一种在EMR基础上进行改良, 融合了EMR和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的技术优势, 形成的一种新的内镜下切除方法, 在临床上应用越来越广泛. 本研究通过回顾性分析, 初步探讨Pre-cut-EMR对结直肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)治疗的临床价值.

目的

初步探讨Pre-cut-EMR在LST治疗中的应用价值.

方法

选择2016-01/2019-12我科就诊的84例结直肠LST患者为研究对象, 回顾性分析所有患者临床资料, 总结结直肠LST的临床特征. 所有患者均行Pre-cut-EMR, 计算平均手术时间、整块切除率、完整切除率、并发症发生率; 术后第3、6、12 mo复查肠镜, 评估复发情况. 通过中国知网和万方数据库检索ESD治疗结直肠LST相关文献, 比较Pre-cut-EMR组与ESD组对结直肠LST治疗疗效有无统计学差异.

结果

本研究中84例结直肠LST平均直径25.6 mm; 内镜下形态分型以颗粒型为主. 按工藤pit分型, 以III型和IV型多见, 其中IIIL最常见. 病理类型以管状腺瘤和绒毛状腺瘤多见. 84例结直肠LST患者均成功内镜下切除, 其中1例中转ESD手术、1例中转EPMR, Pre-cut-EMR整块切除率为97.6%, 共有3例基底切缘阳性, 完整切除率为96.4%, 平均手术时间24.5 min. 术中共出现2例出血、1例穿孔, 并发症发生率3.6%. 已完成随访的78例患者均未见复发, 复发率0%. 经统计学分析, 与徐美东等、于红刚等、加拿提·秋海等研究数据相比较, Pre-cut-EMR组在手术时间方面明显低于ESD组, 差异有统计学意义(χ^2 = 21.037, P = 0.001); 而在整块切除率、完整切除率、并发症发生率和复发率方面与ESD组相比均无统计学差异(P>0.05).

结论

Pre-cut-EMR对结直肠LST治疗的疗效确切、安全性高, 有较高临床价值. 该手术方法因操作简单、易于掌握、设备要求低等特点值得大范围推广.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 预切开内镜下黏膜切除术; 侧向发育型肿瘤; 疗效; 临床推广

核心提要: 预切开内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection with precutting, Pre-cut-EMR)是一种在EMR基础上进行改良, 同时融合了EMR和内镜黏膜下剥离术的技术优势, 形成了一种新的内镜下切除方法, 该方法具有操作简单、易于掌握、疗效确切和安全性高等优势, 在临床上具有广阔的应用前景. 本研究通过回顾性分析, 初步总结了Pre-cut-EMR对结直肠结直肠侧向发育型肿瘤的治疗价值, 为该技术的进一步临床推广提供依据.

文献来源: 谈涛, 李蜀豫. 预切开内镜下黏膜切除术在结直肠侧向发育型肿瘤治疗中的应用价值. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1272–1278
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1272.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1272

0 引言

结直肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)最早由日本学者Kudo[1]报道, 是指直径大于10 mm, 以侧向生长而非垂直生长为特点的一类结直肠黏膜来源的平

坦型病变, 因其特殊的生长方式及形态特点, 内镜漏诊率高. 结直肠LST与结直肠癌关系密切, 较一般结直肠腺瘤具有更高的恶变潜能[2]. 随着病变直径的增加, 结直肠LST癌变率逐步增高, 黏膜下浸润癌的发生率可以达到8.4%-52.5%, 且动态观察病变可在3年内发展为进展期癌[3]. 目前, 结直肠LST的治疗一般采用内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、分片黏膜切除术(endoscopy piecemeal mucosal resection, EPMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或外科手术, 然而各种手术方式均存在不同的弊端[4-6], 如EMR受到病变大小的限制, 2 cm以上病变EMR切除困难; EPMR不能获取完整组织, 且复发率高; ESD操作复杂、技术难度高, 难以大规模开展; 外科手术创伤大、恢复慢等. 近年来, 有学者在EMR基础上进行改良, 融合了EMR和ESD的技术优势, 形成了一种新的手术方法, 即预切开内镜下黏膜切除术(EMR with precutting, Pre-cut-EMR)[7]. 为评估Pre-cut-EMR对结直肠LST治疗疗效, 本研究回顾性分析了我院行Pre-cut-EMR治疗的84例结直肠LST患者临床资料, 并以文献报道的ESD组相比较, 初步探讨Pre-cut-EMR对结直肠LST治疗的临床价值, 现总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象: 选择2016-01/2019-12经肠镜检查确诊并行Pre-cut-EMR治疗的84例结直肠LST患者为研究对象, 其中男性49名, 女性35名(男:女 = 1.4:1), 平均年龄58.5岁(58.5±12.4岁). 纳入标准: (1)病变直径大于10 mm; (2)术前超声内镜检查提示病变未超过黏膜下层, 或通过NBI放大染色进行评估, Pit分型未达到Vn型者; (3)抬举征阳性者; (4)术前充分沟通, 如出现严重并发症同意转外科手术的患者. 排除标准: (1)术前超声内镜或染色放大考虑病变已浸润至黏膜下层者; (2)病变直径超过40 mm; (3)抬举征阴性者; (4)严重心肺疾病不能耐受内镜操作者; (5)不同意中转外科手术者. 所有患者术前均签署知情同意书, 本研究通过医院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前充分肠道准备, 肠道清洁度Boston评分6分以上. 术前常规行血常规、凝血功能、心电图、胸片等检查, 评估心肺及凝血功能. 术前签署知情同意书, 并联系外科做好中转手术的准备.

1.2.2 器械与药品: PCF-Q260J、CF-HQ290I型电子结肠镜(日本Olympus公司)、 VIO 200D电外科工作站(德国ERBE公司)、Dual Knife(日本Olympus公司)、NM-4L-1注射针(日本Olympus公司)、FD-410LR热活检钳(日本Olympus公司)、和谐夹(南京微创公司)等. 0.4%靛胭脂溶液、1%氢溴酸山莨菪碱注射液、亚甲蓝+生理盐水混合溶液、玻璃酸钠注射液等.

1.2.3 病变观察: 先用清水冲洗病灶表面残留粪水, 冲洗干净后进行观察. (1)记录病灶大小、位置、表面形态等信息, 进行内镜下分型; (2)调节到NBI模式观察病灶表面腺管开口, 记录pit分型; (3)内镜下喷洒0.4%靛胭脂溶液, 进一步明确病灶边界.

1.2.4 治疗过程: Pre-cut-EMR操作过程如下: (1)确定边界: NBI模式下观察或内镜下喷洒0.4%靛胭脂溶液染色, 均可以清晰的勾勒出病灶边界, 必要时用Dual Knife进行标记; (2)黏膜下注射: 用注射针黏膜下注射含亚甲蓝的生理盐水混合溶液, 充分抬高病灶; (3)预切开: 用Dual Knife沿病灶外缘环周切开, 病灶过大时适当进行黏膜下剥离; (4)圈套切除: 用圈套器沿病灶环切边缘套住病灶基底部, 电凝电切至病灶完整切除; (5)并发症处理: 术中如出现出血或穿孔等并发症, 通过热活检钳、金属夹等进行处理, 内镜无法处理时中转外科手术; (6)标本处理: 标本平展至固定板上, 标记口侧、肛侧, 测量标本大小, 最后用福尔马林溶液固定后送检, 见图1.

1.2.5 观察指标: 一般指标: 包括病灶位置、直径、内镜分型、pit分型和病理类型等.

疗效指标: 包括手术时间、整块切除率、完整切除率、并发症发生率和复发率等; 其中并发症发生率 = 并发症例数/总例数×100%、复发率 = 复发例数/总例数×100%.

1.2.6 建立对照组: 通过中国知网数据库、万方数据库进行文献检索, 输入关键词“LST”和“ESD”, 阅读相关文献, 选择高质量文献作为本研究对照组[8-10].

统计学处理 采用SPSS 19.0进行数据处理与分析, 计数资料采用n (%)进行表示, 计量资料以mean±SD表示; 组间率的比较采用χ^2检验, 定义P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 84例结直肠LST临床特征 经统计, 本研究中84例结直肠LST以直肠常见, 病灶平均大小25.6 mm. 根据内镜下形态分型, 颗粒型(granular type, LST-G)较常见, 非颗粒型(non-granular type, LST-NG)相对少见. 按工藤pit分型, 以III型和IV型多见, 其中IIIL型最常见, 而Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅴ型相对较少. 病理类型以管状腺瘤和绒毛状腺瘤多见, 其余病理类型较少, 见表1.

2.2 Pre-cut-EMR治疗结直肠LST的疗效分析 84例结直肠LST患者均成功内镜下切除, 平均手术时间24.5 min, 其中1例因术中改行ESD, 手术时间67 min. 84例患者均拟行Pre-cut-EMR, 其中1例因病灶位置问题术中改行

表 1　84例结直肠侧向发育型肿瘤临床特征

类别	LST-G (n = 58)	LST-NG (n = 26)	Total (n = 84)
直径(mm)	24.3 ± 2.2	26.1 ± 1.8	25.6 ± 2.4
部位(n)			
右半结肠	17	9	26
左半结肠	14	5	19
直肠	27	12	39
Pit分型			
Ⅱ	2	0	2
ⅢL	31	9	40
ⅢS	8	3	11
Ⅳ	16	12	28
Vi	1	2	3
Vn	0	0	0
病理类型			
炎性/增生性息肉	2	0	2
管状腺瘤	28	9	37
绒毛状腺瘤	11	11	22
管状绒毛状腺瘤	12	2	14
黏膜内癌/伴HGIN	5	4	9

HGIN: 高级别上皮内瘤变.

表 2　预切开内镜下黏膜切除术治疗结直肠侧向发育型肿瘤的疗效分析

类别	LST-G (n = 58)	LST-NG (n = 26)	Total (n = 84)
手术时间(min)	22.6 ± 3.8	26.1 ± 4.2	24.5 ± 5.6
整块切除率	98.3%	96.2%	97.6%
完整切除率	96.6%	96.2%	96.4%
并发症发生率	3.4%	3.8%	3.6%
复发率	0%	0%	0%

LST: 侧向发育型肿瘤.

ESD; 另1例因病灶过大术中改行EPMR, Pre-cut-EMR整块切除率为97.6%, 共有3例基底切缘阳性, 完整切除率为96.4%. 术中共出现2例出血、1例穿孔, 均内镜下成功处理, 并发症发生率3.6%. 术后第3、6、12 mo复查肠镜, 已随访的78例患者原手术部位见瘢痕形成, 未见复发, 复发率0%, 见表2.

2.3 Pre-cut-EMR组与ESD组对结直肠LST治疗效果对比 通过文献检索, 选择徐美东等、于红刚等、加拿提·秋海等研究数据作为对照组, 经统计学分析, Pre-cut-EMR组在手术时间方面明显低于ESD组, 差异有统计学意义(χ^2 = 21.037, P = 0.001); 而在整块切除率、完整切除率、并发症发生率和复发率方面和ESD组相比均无统计学差异(P>0.05), 见表3.

3 讨论

结直肠LST与结肠癌的关系密切, 一旦发现应积极治疗[11]. 既往多采用外科手术, 随着内镜技术的发展, EMR、EPMR、ESD逐渐取代外科手术成为首选方法[12]. 然而不管哪种方法均存在些许弊端, 如2017年欧洲胃肠内镜学会(european society of gastrointestinal endoscopy, ESGE) 推荐整块EMR切除应限于结肠病变≤20 mm及直肠病变≤25 mm, 对于直径超过25 mm的病灶难以EMR切除[13]. EPMR虽可以分次切除较大病灶, 但常缺乏完整的组织病理学评估, 且复发率高. 而对于复发病灶, 由于常伴有瘢痕组织, 再次内镜下切除更加困难, 出血、穿孔等并发症明显增多[14]. ESD虽不受病灶大小的限制, 但ESD操作复杂、技术难度大、操作时

表 3　预切开内镜下黏膜切除术组与内镜黏膜下剥离术组对结直肠侧向发育型肿瘤治疗效果对比

分组	*n*	手术时间(min)	整块切除率	完整切除率	并发症发生率	复发率
实验组	84	24.5 ± 5.6	97.6%	96.4%	3.6%	0%
徐美东等[8]	120	51.8 ± 28.16	98.3%	95.0%	7.5%	0.8%
于红刚等[9]	27	35.8 ± 4.7	100%	100%	7.4%	0%
加拿提•秋海等[10]	39	53.6 ± 10.5	94.9%	92.3%	5.1%	5.1%
χ^2		21.037	0.802	0.539	1.239	2.481
*P*值		0.001	0.732	0.137	0.376	0.648

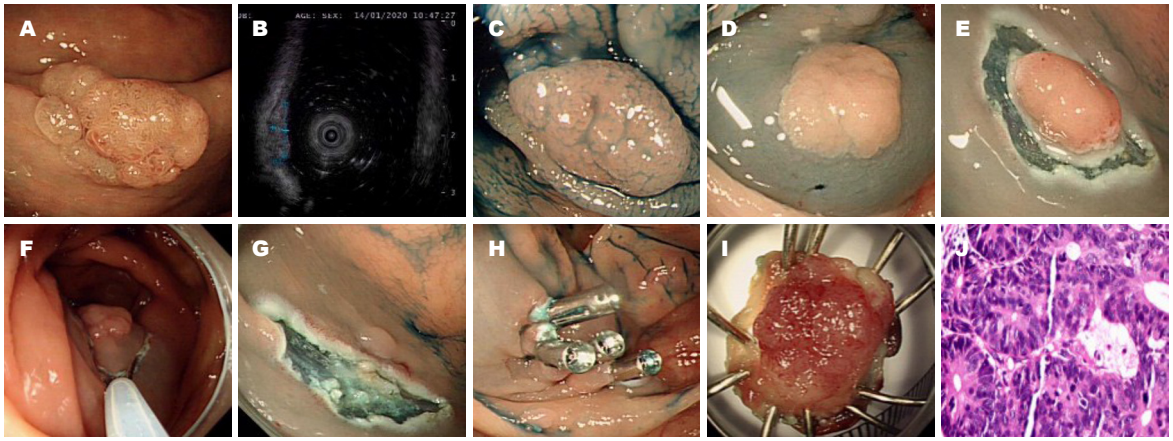


图 1　预切开内镜下黏膜切除术手术过程与标本处理. A: NBI模式下观察病灶pit分型; B: 术前超声内镜评估浸润深度; C: 0.4%靛胭脂染色确定边界; D: 黏膜下注射, 抬举征阳性; E: 环周切开; F: 圈套器充分圈套, 切除病灶; G: 切除术创面; H: 创面处理(和谐夹夹闭); I: 标本固定; J: 病检提示绒毛状腺瘤伴高级别上皮内瘤变.

间长、设备要求高, 需具有相当操作经验的医师方能完成, 难以在基层医院广泛开展[15]. 外科手术是一种传统的切除方法, 但由于LST水平生长的特点, 肠壁外难以发现病灶, 常需术前定位或术中内镜辅助, 增加了手术难度; 同时由于外科手术创伤大、恢复慢等劣势已逐步被内镜手术取代, 一般仅作为内镜手术失败或失去内镜手术机会的补救措施[16].

Pre-cut-EMR是在EMR基础上进行改良, 融合了EMR和ESD的优势而逐步形成的一种新的内镜切除方法, 即“确定边界-黏膜下注射-预切开-圈套切除-创面处理”, 而对于较大病灶, 预切开后可以进行适当的黏膜下剥离, 再行圈套切除. 该方法在国外有文献报道称为优化的混合ESD (optimized hybrid ESD), 而国内医生多称之为Pre-cut-EMR[17]. Pre-cut-EMR虽越来越被内镜医师所接受, 但仍未广泛开展, 其在结直肠LST的治疗疗效文献报道较少, 也缺乏大样本、多中心的随访资料. 为了初步探讨Pre-cut-EMR在结直肠LST治疗的应用价值, 本研究纳入了84名接受Pre-cut-EMR治疗的结直肠LST患者临床资料, 分析了Pre-cut-EMR治疗的平均手术时间、整块切除率、并发症发生率和复发率等指标, 同时与文献报道的ESD术式比较, 结果表明Pre-cut-EMR组在手术时间方面明显低于ESD组, 同时在整块切除率、并发症发生率和复发率方面与ESD组相当, 这也进一步说明了Pre-cut-EMR在结直肠LST治疗的疗效确切、安全性高, 手术时间明显缩短表明该技术操作难度明显较ESD低, 同时具有与ESD相同的疗效. 本研究涉及的三组文献报道数据, 因不同文献报道的LST大小与本研究中LST大小不尽相同, 可能存在一定数据偏倚. 同时由于随访时间不足, 共有6名患者未完成随访或失访, 随访时间较短对评估复发率存在一定影响, 我们将继续对患者进行追踪随访, 期待获得更有说服力的数据. 本研究也存在样本量偏小的缺陷, 更完备的数据尚需进一步研究.

Pre-cut-EMR受病灶大小、部位、形态、肿瘤浸润深度等因素影响[18,19], 为了更好的开展Pre-cut-EMR技术, 术前对于病灶的评估尤为重要. 笔者总结经验如下: (1)因受圈套器大小的限制, 病灶大小是决定能否一次性切除的关键因素. 一般认为Pre-cut-EMR对病灶要求直径3.0 cm以下, 以2.0-3.0 cm最宜. 但对于较大病灶可以通过预切开后继续适当黏膜下剥离后缩小病灶根部直径, 因此Pre-cut-EMR因病灶大小的限制逐渐降低; (2)术前超声内镜或放大染色内镜对病灶深度的评估相当

重要. 对于超声内镜评估病灶浸润深度超过黏膜下层或放大染色观察pit分型达到Vn型者, 一般认为不具备Pre-cut-EMR手术指针, 建议外科手术; (3)抬举征是决定能否成功切除的重要参考因素. 术中黏膜下注射后病灶抬举征阴性的病灶一般难以Pre-cut-EMR切除, 这可能由于肿瘤浸润过深或术前活检导致瘢痕组织形成, 对于抬举征阴性的病灶出血、穿孔发生率高, 建议尝试ESD或外科手术. 严格把握适应证是手术成功的关键, 完备而准确的术前、术中评估提高了Pre-cut-EMR切除成功率.

Pre-cut-EMR相比ESD最大的优势是操作简单、操作时间短, 且不增加并发症的发生[20,21]. 如何更好的完成Pre-cut-EMR手术, 笔者的经验总结如下: (1)充分判断病灶边界, 可以通过0.4%靛胭脂溶液染色或NBI观察, 染色后的病灶边界更加清晰, 与正常黏膜对比更突出; (2)黏膜下注射时多点注射, 将病灶完全抬举, 可以加入玻璃酸钠等高渗液体以提高黏膜下液体保留时间. 注射时宜先口侧、后肛侧, 以免影响视野; (3)切开时沿病灶外缘切开, 使用电切模式, 黏膜下出血时改为电凝模式止血, 出血量大时使用止血钳止血, 充分止血以保证视野清晰; (4)圈套前应再次补充黏膜下注射, 同时判断病灶是否环周完全切开, 病灶过大时适当进行黏膜下剥离, 以保证一次完全切除病灶; (5)圈套切除后观察有无出血、穿孔等并发症, 及时处理. 病灶需按ESD标本处理原则进行平展固定, 标记口侧、肛侧, 及时送检.

4 结论

综上所述, Pre-cut-EMR作为一种融合了EMR和ESD优势的手术方法[22], 在结直肠LST治疗中疗效确切、安全性高, 但术前、术中需把握手术适应证, 以提高手术成功率. Pre-cut-EMR因其操作简单、易于掌握、设备要求低等特点在临床上具有广阔应用前景, 值得广泛推广.

文章亮点

实验背景

结直肠LST与结直肠癌关系密切, 具有明显的恶变潜能. 目前, 结直肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)的治疗一般采用内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、分片黏膜切除术(endoscopy piecemeal mucosal resection, EPMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或外科手术, 然而各种手术方式均存在不同的弊端, 这为临床选择带来困扰. 预切开内镜下黏膜切除术(EMR with precutting, Pre-cut-EMR)作为一种新的手术方法, 因其具有操作简单、疗效确切、设备要求低等优势, 具有广阔的应用前景.

实验动机

Pre-cut-EMR具有广阔的临床应用前景, 但其对结直肠LST治疗的定量指标研究较少, 临床上缺乏相关数据.

实验目标

初步探讨Pre-cut-EMR在LST治疗中的应用价值.

实验方法

本研究通过回顾性分析研究我院行Pre-cut-EMR的结直肠LST患者临床资料, 计算平均手术时间、整块切除率、完整切除率、并发症发生率、复发情况. 通过中国知网和万方数据库检索ESD治疗结直肠LST相关文献, 比较Pre-cut-EMR组与ESD组对结直肠LST治疗疗效有无统计学差异.

实验结果

本研究中84例结直肠LST平均直径25.6 mm; 内镜下形态分型以颗粒型为主. 按工藤pit分型, 以Ⅲ型和Ⅳ型多见, 其中ⅢL最常见. 病理类型以管状腺瘤和绒毛状腺瘤多见. 84例结直肠LST患者均成功内镜下切除, Pre-cut-EMR整块切除率为97.6%, 完整切除率为96.4%, 平均手术时间24.5 min, 并发症发生率3.6%. 已完成随访的78例患者均未见复发, 复发率0%. 经统计学分析, Pre-cut-EMR组在手术时间方面明显低于ESD组(P = 0.001); 而在整块切除率、完整切除率、并发症发生率和复发率方面与ESD组相比均无统计学差异(P>0.05).

实验结论

Pre-cut-EMR对结直肠LST治疗的疗效确切、安全性高, 有较高临床价值.

展望前景

Pre-cut-EMR作为一种融合了EMR和ESD优势的手术方法, 在结直肠LST治疗中疗效确切、安全性高, 但术前、术中需把握手术适应证, 以提高手术成功率. Pre-cut-EMR因其操作简单、易于掌握、设备要求低等特点在临床上具有广阔应用前景, 值得广泛推广.

5 参考文献

1 Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455-461 [PMID: 8261988 DOI: 10.1055/s-2007-1010367]

2 张菊嫦, 王学青, 李爱民, 刘思德. 结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征和治疗方法的发展趋势分析. 中华消化杂志 2017; 37: 88-93 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.02.004]

3 Wu HHL, East JE. Will endoscopic submucosal dissection (ESD) become the gold standard for laterally spreading

tumors (LST)? *Endosc Int Open* 2019; 7: E260-E263 [PMID: 30707212 DOI: 10.1055/a-0808-4580]
4 戎龙, 刘冠伊, 年卫东, 蔡云龙, 梁进雨, 张继新. 内镜黏膜下剥离术治疗结直肠病变的临床分析. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 852-856 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.12.002]
5 高志强, 张学松, 宋毓飞, 李波, 董显文. 结直肠侧向发育型肿瘤的诊治分析(附17例报告). 中国内镜杂志 2017; 23: 103-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.020]
6 Saito T, Kobayashi K, Sada M, Matsumoto Y, Mukae M, Kawagishi K, Yokoyama K, Koizumi W, Saegusa M, Murakami Y. Comparison of the histopathological characteristics of large colorectal laterally spreading tumors according to growth pattern. *J Anus Rectum Colon* 2019; 3: 152-159 [PMID: 31768465 DOI: 10.23922/jarc.2018-036]
7 金燕, 龚镭, 唐学军, 彭晓斌, 谈春晓, 王小云, 华萍, 任元梅, 周平红. 预切开内镜黏膜切除术诊治结肠侧向发育型肿瘤的临床疗效评价. 中国内镜杂志 2016; 22: 94-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2016.08.022]
8 张晨, 徐美东, 姚礼庆. 内镜黏膜下剥离术治疗直肠侧向发育型肿瘤的临床价值. 中华结直肠疾病电子杂志 2014; 3: 447-452 [DOI: 10.3877 /cma.j.issn.2095-3224.2014.06.07]
9 鲁 斌, 于红刚. 内镜下不同治疗方法对大肠侧向发育型肿瘤的治疗价值的探讨. 临床消化病杂志 2018; 30: 362-364 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2018.06.007]
10 加拿提·秋海, 赖力. 内镜黏膜下剥离术对大直径结直肠LSTs病变的远期疗效分析.现代消化与介入诊疗杂志 2018; 23: 362-364 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.03.033]
11 Yamashita K, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Kuwai T, Furudoi A, Tamura T, Kunihiro M, Okanobu H, Nakadoi K, Kanao H, Higashiyama M, Arihiro K, Kuraoka K, Shimamoto F, Chayama K. Long-term prognosis after treatment for T1 carcinoma of laterally spreading tumors: a multicenter retrospective study. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 481-490 [PMID: 30607579 DOI: 10.1007/s00384-018-3203-7]
12 Nagai K, Hayashi Y, Honma K, Sakatani A, Yoshii S, Fujinaga T, Maekawa A, Tsujii Y, Hiyama S, Shinzaki S, Watabe K, Iijima H, Tsujii M, Mizushima T, Morii E, Takehara T. Adenoma of colorectal laterally spreading tumor nongranular type with biological phenotypic features similar to cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1853-1863 [PMID: 29767452 DOI: 10.1111/jgh.14284]
13 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297 [PMID: 28212588 DOI: 10.1055/s-0043-102569]
14 曾玉婷, 孙克文, 陈建平. 内镜治疗结直肠侧向发育型肿瘤64例临床观察. 国际消化病杂志 2017; 37: 198-200 [DOI:10.3969/j.issn.1673-534X.2017.03.017]
15 孙辉, 柳堤, 金士毛. 高龄患者结直肠侧向发育型肿瘤内镜治疗后并发出血的临床分析. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 806-808 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.11.012]
16 Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. Effect of Preceding Biopsy on the Results of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Laterally Spreading Tumor. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2972-2981 [PMID: 31041637 DOI: 10.1007/s10620-019-05625-3]
17 李小娜, 常宇峰, 赵江维, 刘莉, 杨占领, 宋捷, 金鹏, 盛剑秋. 预切开内镜下黏膜切除术在治疗结直肠侧向发育性肿瘤中的临床效果. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 205-208 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.02.019]
18 D'Amico F, Maselli R, Galtieri PA, Spadaccini M, Repici A. Endoscopic submucosal dissection of a rectal nongranular laterally spreading tumor with the use of a new endoscopic platform. *VideoGIE* 2019; 4: 140-141 [PMID: 30899896 DOI: 10.1016/j.vgie.2018.12.011]
19 Guo HM, Ling TS, Wang L, Lv Y, Zhang XQ, Yang T, Xu GF, Sun Q, Nie L, Zou XP. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors involving the dentate line. *J Dig Dis* 2019; 20: 83-88 [PMID: 30629803 DOI: 10.1111/1751-2980.12701]
20 Park EY, Baek DH, Song GA, Kim GH, Lee BE, Park DY. Long-term outcomes of endoscopically resected laterally spreading tumors with a positive histological lateral margin. *Surg Endosc* 2020; 34: 3999-4010 [PMID: 31605216 DOI: 10.1007/s00464-019-07187-x]
21 Emmanuel A, Ghosh A, Lapa C, Gulati S, Burt M, Hayee B, Haji A. Endoscopic resection of colorectal circumferential and near-circumferential laterally spreading lesions: outcomes and risk of stenosis. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 829-836 [PMID: 30783739 DOI: 10.1007/s00384-019-03254-w]
22 韩梅, 李鋆, 詹婧, 陶克, 徐红. 结直肠肿瘤内镜黏膜下剥离术完整切除及手术时间的影响因素分析. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 122-126 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.02.011]

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 © 2020 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2020年12月28日; 28(24): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

《世界华人消化杂志》投稿指南

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学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@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: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-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, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 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1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/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、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$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$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在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$^{a}P<0.05$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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.