

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 5 月 28 日 第 29 卷 第 10 期 (Volume 29 Number 10)



10/2021

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《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。



述评

- 501 原发性肝癌转化治疗指征与选择策略
秦建民

临床研究

- 511 肝癌组织中IL-26水平对乙肝相关肝癌术后患者的预后判断价值
鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 刘军舰, 韩树旺, 张德林, 李忠廉
- 517 复发性急性胰腺炎危险因素的Meta分析
周露, 高一雯, 许松欣, 路国涛, 肖炜明
- 526 miR-128-3p靶向xCT基因在结直肠癌中的分子机制及其与肠癌患者临床病理特征的相关性
吴珺, 廖旭慧, 吴勤丽, 余伟

文献综述

- 537 胃黄斑瘤的研究进展
陈鸿鑫, 易芳芳, 吴艳艳, 祁兴顺
- 543 以超声检测为基础的NALFD肝脏脂肪变性的无创诊断
刘芳

临床实践

- 550 扬州农村地区人群幽门螺杆菌感染现状及其与胃黏膜病理变化的关系
张云, 冯心怡, 李贵庆, 许菲, 刘芳, 李瑶瑶, 邓彬
- 557 孕前及孕早期母体风险因素与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性研究
马小江, 郑彤彤

消 息

- 525 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 549 《世界华人消化杂志》正文要求
- 556 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 562 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

颜学兵, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师. 徐州医科大学附属医院感染性疾病科主任及教研室主任. 江苏省医学会感染病分会候任主委, 江苏省医学会肝脏病学分会副主任委员, 江苏省医师协会感染病分会副会长, 亚太肝病诊疗技术联盟江苏省联盟副理事长, 江苏省中西医结合学会感染病专业委员会副主任委员, 江苏省研究型医院学会感染检验与合理用药专委会副主任委员, 国家《抗菌药物专委会》委员, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组委员, 全国疑难及重症肝病攻关协作组委员. 主持国家自然科学基金、“十三五、十二五”、省、市各级课题多项, 获科技进步奖多项. 在国内外发表含SCI及EI论文多篇. 擅长感染性疾病及肝病等疑难杂症的救治.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-05-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 10 May 28, 2021

EDITORIAL

- 501 Conversion therapy for primary liver cancer: Indications and selective strategies
Qin JM

CLINICAL RESEARCH

- 511 Prognostic value of IL-26 level in hepatocellular carcinoma tissue in postoperative patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma
Bao JH, Shang HT, Hao CF, Liu JJ, Han SW, Zhang DL, Li ZL
- 517 Meta-analysis of risk factors for recurrent acute pancreatitis
Zhou L, Gao YW, Xu SX, Lu GT, Xiao WM
- 526 MiR-128-3p targets *xCT* gene in colorectal cancer: Molecular mechanism and correlation with patients' clinicopathological features
Wu J, Liao XH, Wu QL, Yu W

REVIEW

- 537 Recent advances in research of gastric xanthelasma
Chen HX, Yi FF, Wu YY, Qi XS
- 543 Ultrasound-based techniques for noninvasive diagnosis of liver steatosis in nonalcoholic fatty liver disease
Liu F

CLINICAL PRACTICE

- 550 Epidemiological study of *Helicobacter pylori* infection and its relationship with pathologic changes of the antral mucosa in rural areas of Yangzhou
Zhang Y, Feng XY, Li GQ, Xu F, Liu F, Li YY, Deng B
- 557 Relationship between maternal risk factors and occurrence of necrotizing enterocolitis in premature infants before and during the first trimester
Ma XJ, Zheng TT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 10 May 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Bing Yan, Ph.D, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, No. 99 Kunpeng North Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

原发性肝癌转化治疗指征与选择策略

秦建民

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗。

作者贡献分布: 本文由秦建民独立完成。

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin@yahoo.com

收稿日期: 2021-02-04

修回日期: 2021-03-30

接受日期: 2021-04-23

在线出版日期: 2021-05-28

Conversion therapy for primary liver cancer: Indications and selective strategies

Jian-Min Qin

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Corresponding author: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2021-02-04

Revised: 2021-03-30

Accepted: 2021-04-23

Published online: 2021-05-28

Abstract

Primary liver cancer has an insidious onset and no specific symptoms at early stage. Most patients are in the middle or advanced stage when diagnosed, and only 20%-40% of patients meet the criteria for radical resection. At present, surgical resection is still the main radical treatment for primary liver cancer, but factors such as liver function

decompensation, too large tumor volume, too small future liver remnant, intrahepatic multiple metastasis, tumor thrombus invading the large vessels or bile duct, and distant metastasis limit the application of surgical resection or liver transplantation. In recent years, with the advances of basic research of primary liver cancer, the development of surgical techniques and equipment, as well as the development of new molecular targeted drugs and immunotherapy drugs, a part of unresectable patients with primary liver cancer can receive conversion therapy to improve liver function, minimize tumor volume, minimize or inactivate tumor thrombus, and increase the residual liver volume. Following conversion therapy, patients with primary liver cancer can undergo surgical resection or liver transplantation, which greatly improve the therapeutic efficacy and patient survival.

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

Key Words: Primary liver cancer; Conversion therapy; Indication; Strategy

Citation: Qin JM. Conversion therapy for primary liver cancer: Indications and selective strategies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 501-510

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/501.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i10.501>

摘要

原发性肝癌发病隐匿, 早期无特异性症状, 多数患者确诊时已属中晚期, 符合根治性切除术的患者20%-40%。目前外科切除仍是原发性肝癌主要根治性治疗手段, 但由于肝功能失代偿、肿瘤体积过大、剩余肝体积小、肝内多发转移、癌栓侵及大血管或胆管、远处转移等因素限制手术切除或肝移植。近年来, 随着原发性肝癌发生、发展机制研究的不断深

入, 外科技术和器械发展, 以及新的分子靶向药物、免疫治疗药物的研制, 使得一部分无法手术切除或肝移植的原发性肝癌患者经过转化治疗, 改善肝功能、缩小肿瘤体积、使脉管癌栓缩小或消失、促进剩余肝脏体积代偿性增大, 最终得以手术切除或肝移植, 极大提高了原发性肝癌治疗效果和患者生存期。

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

关键词: 原发性肝癌; 转化治疗; 指征; 策略

核心提要: 由于剩余肝体积过小、肝内多发转移、肿瘤侵及大血管或胆管、远处转移等因素限制原发性肝癌手术切除或肝移植。转化治疗使一部分无法手术的原发性肝癌患者最终实施手术切除或肝移植, 提高了原发性肝癌疗效和患者生存期。

文献来源: 秦建民. 原发性肝癌转化治疗指征与选择策略. 世界华人消化杂志 2021; 29(10): 501-510

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/501.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.501>

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是常见的肝脏恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在全球癌症排名第7位和第3位, 其中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占75%-85%, 肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)占10%-15%, 发病隐匿, 早期无特异性症状, 多数患者虽然确诊时已属中晚期, 随着外科技术的进步, 手术切除率显著提高20%-40%, 但术后复发率仍然较高为40%-80%^[1,2]。目前外科切除仍是PLC主要根治性治疗手段, 但由于肿瘤体积过大、剩余肝体积过小、肝内多发转移、癌栓侵及大血管或胆管、远处转移等因素限制手术切除或肝移植, 若强行肝切除或肝移植, 极大增加术后高复发、转移与肝衰竭发生风险^[3]。近年来, 随着PLC发生、发展机制研究的不断深入, 外科技术和器械发展, 以及新的分子靶向药物、免疫治疗药物的研制, 使得一部分无法手术切除或肝移植的肝脏肿瘤经过个体化的治疗得以手术切除或肝移植, 极大提高了PLC治疗效果和生存期。转化治疗(conversion therapy)是因肝功能差(Child-Pugh C级)、肺转移、门静脉癌栓、肿瘤播散或多发、肿瘤巨大等因素不能行根治性手术切除或肝移植, 但具有潜在手术切除或肝移植的PLC患者, 经积极内科治疗(保肝、分子靶向、免疫、化疗等)联合局部介入、放疗等治疗后, 使患者肝功能转为Child-Pugh A或B级, 控制肿瘤进

展, 降低临床分期, 从而获得手术切除或肝移植机会^[4,5]。转化治疗不同于术前新辅助治疗, 前者治疗的目的在于改善肝功能、缩小肿瘤体积、促使脉管癌栓缩小或消失、促进剩余肝脏体积代偿性增大, 为PLC患者创造手术切除或肝移植机会。后者是指有手术指征的PLC患者, 经术前治疗后减小肿瘤, 增加R0切除率, 降低远处转移和复发率, 提高PLC患者的生存。本文结合相关文献, 探讨PLC转化治疗指征与选择策略。

1 原发性肝癌转化治疗指征

依据患者肝功能、肿瘤体积、脉管癌栓、未受累肝脏体积等情况, 确定PLC转化治疗的指征^[3]。(1)肝功能损害, Child-Pugh C级; (2)肿瘤巨大, 根治性切除后剩余肝体积不足(无肝硬化者, 剩余肝体积/标准肝体积<20%-30%, 合并肝硬化、重度脂肪肝和化疗或梗阻性黄疸引起的肝损伤者, 剩余肝体积/标准肝体积<40%); (3)肿瘤合并大血管癌栓, 如门静脉主干或一级分支癌栓、合并下腔静脉癌栓, 难以完全取净癌栓, 具有肝内外播散风险; (4)肿瘤多发, 分布在多个肝叶, 难以根治性切除; (5)肿瘤合并肺、局部淋巴结多发转移, 无全身广泛肿瘤转移; (6)肿瘤侵犯3支肝静脉或左右门静脉主干, 难以完成肿瘤根治性切除。因此原发性肝癌转化治疗期间, 需要采用超声、超声造影、增强CT和MRI、PET-CT/MRI等合适的影像技术, 结合血肝功能、肿瘤标记物(AFP、DCP、CA19-9)、病理学检查等进行综合评估, 评价ECOG评分、剩余肝体积、肿瘤大小、数目、坏死、癌栓大小与分布、血肿瘤标记物水平等, 监测肿瘤对转化治疗的反应率, 适时评估肿瘤临床分期及转化治疗效果。

转化治疗后手术切除或肝移植指征^[6-8]。(1)无肝硬化背景肝病患者功能性剩余肝体积≥标准肝体积的35%, 具有肝硬化背景的患者功能性剩余肝体积≥标准肝体积的45%, 肿瘤切缘>2 cm; (2)肝功能储备吲哚菁绿15 min滞留率≤20%; (3)肝功能Child-Pugh分级为A/B级; (4)ECOG评分为0-1分; (5)MRI与PET-CT提示大血管内癌栓失活, 累积3支肝静脉或左右门静脉主干的肿瘤退缩, 能够完成肿瘤根治性切除; (6)符合米兰或UCSF标准。原发性肝癌转化治疗后增加机体接触肿瘤新抗原的时间可能会导致通过免疫治疗激活的T细胞重新进入功能障碍状态, 从而增加肿瘤再次进展的可能^[6,9], 因此不可手术切除或肝移植的原发性肝癌经转化治疗达到部分或完全缓解符合上述手术指征时均需适时进行手术切除或肝移植治疗, 以免错过最佳的手术治疗时机。成功转化治疗的最终目标是降低肿瘤分期, 增加剩余肝体积, 提高挽救性手术率, 但不增加手术并发症、

死亡率。

2 原发性肝癌转化治疗策略

原发性肝癌转化治疗的目的是使肝内、外部分肿瘤消失、巨大肿瘤体积缩小、静脉或胆管癌栓缩小、消失或灭活、未受肿瘤累及的肝脏代偿性增大, 增加患者手术切除或肝移植机会。目前转化治疗的方法包括: (1) 肝功能维护; (2) 未受累肝脏体积代偿性增大(联合肝脏分割和门静脉结扎的分阶段肝切除术、门静脉栓塞术等); (3) 肿瘤体积缩小、脉管癌栓缩小或灭活(包括介入治疗、放疗、分子靶向药物、免疫治疗等), 转化治疗方法的选择取决于患者肝功能、肝脏肿瘤的位置、大小、数目、血供、血管或胆管癌栓分布、未受累肝脏体积等情况, 制定合适的转化治疗方案。

2.1 改善肝功能 HCC患者多数合并乙型或/和丙型肝炎病毒感染, 或长期饮酒引起肝硬化, ICC患者多合并肝内胆管结石、肿瘤累及胆管致胆汁淤积引起肝功能损害, 均导致肝功能失代偿(Child-Pugh评分C级), 使患者出现低蛋白血症、凝血功能紊乱、高胆红素血症、骨髓造血功能障碍(贫血、中性粒细胞减少、血小板减少等), 不能耐受手术切除、介入治疗及放疗等治疗。因此维护和改善患者肝功能, 是原发性肝癌转化治疗的重要一环, 需要戒烟酒, 停止接触肝毒性药物, 给予高热量、高蛋白、低脂肪饮食, 静脉补充葡萄糖、维生素、氨基酸等, 肝内胆管淤积给予熊去氧胆酸, 肝细胞炎症应用甘草酸二胺、多烯磷脂酰胆碱等保肝药物。乙肝病毒相关肝癌患者即使HBV-DNA浓度 $<2 \times 10^3$ /L, 处于低水平状态, 亦应给予抗病毒治疗, 若合并TBil或ALT升高, 同时给予保肝和利胆治疗, 改善肝功能, 以减少术后肝功能失代偿和肿瘤复发^[10]。胆管梗阻患者血总胆红素 $>200 \mu\text{mol/L}$ 需要及时给予胆汁内/外引流, 严重低蛋白血症者给予输新鲜血浆或人血白蛋白, 辅助肝细胞修复和再生, 补充维生素K1, 纠正凝血功能紊乱; 合并食管胃底静脉曲张者口服卡维地洛降门静脉压力, 腹腔积液引起腹内压增高者适当引流腹水、利尿剂治疗。经过内科转化治疗适时评估肝功能、肝脏储备功能, 一旦肝功能达到Child-Pugh评分A或B级, 及时行手术切除、介入治疗或放疗等治疗。

2.2 增大剩余肝体积的转化治疗 许多原发性肝癌患者因肿瘤巨大毗邻重要脉管结构需行大范围肝切除, 导致剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)不足而无法行一期根治性切除, FLR不足是影响肝切除术后肝功能衰竭和围手术期死亡的决定性因素^[11]。保证足够的FLR是决定肝肿瘤切除手术的关键因素之一, 目前主要用于增大FLR体积方法包括联合肝脏分割和门静脉结扎

的分阶段肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)和门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE), ALPPS术通过阻断患侧肝脏的门静脉主干及健侧肝脏来源的交通支, 使健侧肝脏获得足够的门静脉血流和营养物质, 术后1-2 wk左右诱导FLR增生率高达47%-192%, 日增生体积高于PVE($4.4 \text{ mL/d} \pm 4.8 \text{ mL/d}$ vs $3.66 \text{ mL/d} \pm 2.2 \text{ mL/d}$), 且两期手术间隔时间短(术后2 wk左右), 能最大程度减少肿瘤进展风险, 肿瘤切除率达95%-100%, 高于PVE(66%)^[12-14]。Wang等^[15]计划实施ALPPS治疗初期不可切除的原发性肝癌, 第一期手术使残余肝体积增加了56.8%, 82%患者成功完成了第二期手术, 1年、3年总生存率分别为64.2%和60.2%, 但ALPPS属于创伤较大手术, 且短时间内需要进行两次手术, 术后胆漏发生率为20%-24%, 术后感染发生率为20%-23%, 术后肝功能衰竭发生率高达15%-22%^[16,17]。虽然目前有一些改良的ALPPS技术(如绕肝提拉带、射频或微波辅助ALPPS, 腹腔镜或机器人辅助ALPPS等)在一定程度上减少了ALPPS术创伤和围手术期并发症^[18-21], 但对肝癌患者仍然带来较大的创伤, 因此应严格限制原发性肝癌患者ALPPS术应用指征: 年龄 <60 岁, 肝功能正常(Child-Pugh A级, ICG-R15 $<10\%$), FLR不足(正常肝脏, FLR/SLV $<30\%$; 伴有慢性肝病和肝损伤, FLR/SLV $<40\%$), 一般状态良好, 无严重肝硬化、脂肪肝和门静脉高压症^[22-24]。在实施ALPPS时, 如果二期术前患者MELD评分 >10 分者建议延迟第二步手术^[25], 加强围手术期机体脏器功能维护, 积极处理并发症, 降低围手术期死亡率。

PVE技术采用经皮穿刺应用钢圈或a-氰基丙烯酸正丁酯(N-butyl a-cyanoacrylate, NBCA)胶等栓塞剂栓塞患侧门静脉, 诱导健侧肝脏组织增生, PVE治疗4周后患者肝脏体积总体增加10%-12%, 二期肝切除成功率为60%-80%, 并发症发生率约10%-20%^[26-28]。与ALPPS相比, PVE后栓塞对侧肝脏增生时间相对较长(4-6 wk), 在此期间20%以上患者因肿瘤进展或FLR增生体积不足而失去手术机会^[29,30]。为克服PVE缺点, Peng等^[31]采用NBCA胶栓塞患侧门静脉及末梢分支, 使其兼具ALPPS肝脏快速增生和PVE的微创效应, 二期肝切除率提高至84%左右, 平均等待时间缩短至2-3 wk。PVE联合肝动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE)能进一步促进FLR增生率(12%), 显著高于单用PVE(8%), 能够更好地控制肿瘤进展, 提高肿瘤切除率(97%), 显著提高5年存活率(43%-72%), 降低5年肿瘤复发率(37%-61%)^[32,33]。PVE联合肝静脉栓塞(hepatic vein embolization, HVE)显著诱导FLR增生(28.9%), 优于单独PVE增生率(13.3%), 3年存活率为45.1%^[28,34]。与ALPPS相比, PVE具有较小

创伤, 但并非适合于任何原发性肝癌患者, 对于栓塞侧门静脉有癌栓, 肿瘤广泛转移, 合并严重的门静脉高压症和凝血功能障碍等肝癌患者禁忌^[35]. 当剩余肝脏体积<30%时宜行ALPPS, 当剩余肝脏体积>30%且<40%时宜行PVE^[36]. 因此对于FLR不足的原发性肝癌患者, 应结合患者年龄、肿瘤、机体脏器功能等情况, 选择合适的增加FLR体积的方法, 适时进行影像学评估, 及时进行肝肿瘤切除.

2.3 缩小肿瘤体积、灭活大血管或胆管癌栓的转化治疗 对于肿瘤负荷大或大血管、胆管癌栓无法根治性切除/肝移植的PLC患者, 如果不进行积极地治疗, 患者预后极差, 晚期HCC患者门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)发生率高达44%-62.2%, 胆管癌栓为1.2%-9%^[37,38], 合并PVTT, 中位生存时间为2-4 mo, 合并肝静脉或下腔静脉癌栓, 自然病程1-8 mo, 合并胆管癌栓, 中位生存4.3 mo^[39-41]. 因此对于此类肝癌患者需要采取积极的治疗方法, 争取手术切除或肝移植机会, 延长患者生存期.

2.3.1 全身化疗: 不可手术切除的晚期HCC患者应用FOLFOX4方案全身化疗, 与单用阿霉素相比, 患者中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)分别为2.93 mo和1.77 mo, 客观反应率(objective response rate, ORR)分别为8.15%和2.67%, 总生存期(overall survival, OS)分别为6.47 mo和4.9 mo^[42]. Kaseb等^[43]对84例不可切除性HCC患者采用顺铂、阿霉素、5-氟尿嘧啶和IFN α -2b联合治疗方案, 其中33%患者转化治疗后行根治性肝肿瘤切除. 雷替曲塞联合奥沙利铂方案较FOLFOX4方案对晚期原发性肝癌的疾病控制率(disease control rate, DCR)显著提高(56.76% vs 40.54%)^[44]. Zaanani等^[45]采用GEMOX化疗方案(吉西他滨联合奥沙利铂)治疗进展期HCC, 8.5%患者成功降期后行肝肿瘤根治性切除. Le等^[46]采用吉西他滨联合奥沙利铂治疗74例不可切除的ICC, 6个疗程后39例(53%)患者成功转化手术切除. 表明随着高效化疗药物的研制和联合临床应用, 在晚期原发性肝癌转化治疗中发挥重要的治疗作用.

2.3.2 介入治疗: TACE通过破坏肿瘤血供从而诱导肿瘤缺血, 化疗药物通过肿瘤血管直接注入肿瘤组织, 形成肿瘤组织局部高浓度药物环境, 碘油栓塞肿瘤滋养末梢血管, 协同抑制肿瘤生长, 已成为进展期肝癌治疗的主要方法之一. 但由于碘油清除过快, 达不到长久栓塞的目的, 同时药物在碘化油中迅速释放, 不能在肿瘤组织内长时间保持较高浓度, 导致TACE术后肿瘤完全坏死比例相对较低(1.7%-6.6%)^[47]. Fan等^[48]采用TACE治疗不可手术切除HCC患者转化为肝脏肿瘤切除率为18.1%. 药微球能够吸附化疗药物, 使化疗药物持续地作用于肿

瘤内部, 而且微球在体内不降解, 能长久栓塞肿瘤血管, 进一步提高TACE的疗效, 王浩等^[49]术前应用携载表柔比星药物洗脱微球肝动脉栓塞治疗进展期肝癌, 76.7%患者降期至符合UCSF标准, 53.3%患者降期至符合米兰标准, 成功降期后进行了肝移植. Affonso等^[50]术前采用载药微球肝动脉栓塞治疗超过米兰标准肝癌患者, 34.4%患者成功降期后行肝移植, 与符合米兰标准的肝癌患者相比, 肝移植术后OS(73.5% vs 72.3%)和无瘤生存率(62.1% vs 74.8%)无显著性差异. TACE治疗的局限性在于栓塞术后肿瘤微环境改变, 缺氧诱导因子上调, 使血管内皮细胞和血小板源生长因子增加, 诱导肿瘤新生血管的形成, 导致肿瘤生长、肝外转移等不良结果而影响疗效^[51,52]. 因此TACE联合酪氨酸激酶受体抑制剂索拉非尼能够抑制肿瘤细胞增殖和血管新生, 14.8%患者成功转化实施肝肿瘤切除, 术后1、2、3年的无瘤存活率分别为76.2%、52.4%、43.6%^[53]. 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)与传统的TACE不同, HAIC以肿瘤滋养动脉持续灌注以奥沙利铂为主的化疗药物(如FOLFOX方案、GEMOX方案等)48-72 h, 使局部肿瘤组织持续维持高浓度化疗药物, 提高化疗药物杀灭肿瘤效果. Lee等^[54]应用HAIC治疗进展期HCC患者, 11.7%患者转化后行肝肿瘤切除, 中位OS为(37 $\pm$ 6.6) h. HAIC联合索拉非尼治疗合并有门静脉分支或主干癌栓的HCC患者, 6.48%患者转化成外科手术切除, 优于单用索拉非尼治疗(0.4%), 且联合治疗患者中位OS为13.37 mo, PFS为7.03 mo, 优于单纯索拉非尼治疗中位OS(7.13 mo), PFS为2.6 mo^[55]. HAIC联合三维适形放疗治疗HCC合并门静脉癌栓患者, 有效率为61.5%, 17.3%不能手术切除的HCC患者转化为手术切除, 术后1、2、3年OS分别为100%、100%、71%, 优于非手术患者(50%、20%、18%)^[56]. Chong等^[57]采用放疗联合肝动脉灌注5-氟尿嘧啶治疗HCC合并门静脉一级分支或二级分支癌栓的患者, 26.5%患者降期转化后再手术切除, 术后中位生存期显著优于直接手术的患者(62 mo vs 15 mo). Massani等^[58]应用HAIC(5-FU+奥沙利铂)治疗11例不可切除ICC患者, 4-12个周期(平均8个周期)后3例(27.3%)进行肝肿瘤切除, 术后病理证实70%肿瘤发生坏死. 经肝动脉放疗栓塞(transarterial radioembolization, TARE)是将载有发射 β 射线的钇-90(^{90}Y)玻璃微球选择性注入肝动脉, 放射性微球因无法通过肿瘤的毛细血管床而聚集在肿瘤组织, 其发出的 β 射线对靶肿瘤具有细胞毒性作用, 由于 β 射线在肝组织内的穿透能力只有2.5 mm, 在杀伤肿瘤细胞的同时对正常肝脏组织损伤较小^[59]. TARE后57% HCC患者肿瘤缩小, 因门静脉癌栓对放疗较为敏感, 癌栓内的癌细胞能被 β 射线迅速杀灭, 即

使术中癌栓内癌细胞脱落到正常肝脏, 由于癌细胞活性降低, 难以增殖存活, 对门静脉癌栓具有显著的治疗作用^[60]. Lau等^[61]采用⁹⁰Y微球联合PIAF化疗方案(顺铂+密拓蒽醌+5-氟尿嘧啶+干扰素)治疗不能切除HCC, 17.8%患者成功降期接受手术切除, 5年生存率为57%. 不可切除的ICC, 10.8%-21.6%患者经⁹⁰Y微球TARE转化治疗后接受肝肿瘤切除^[62,63]. 由于放疗对肿瘤细胞杀伤作用的滞后性, TARE治疗3-6 mo后肿瘤坏死范围仍会增加, 因此中晚期原发性肝癌患者行TARE后肿瘤对TARE的应答率高于TACE(61% vs 37%), TARE治疗后降期接受手术成功率高于TACE(58% vs 31%)^[64]. Tabone等^[65]应用⁹⁰Y微球TARE治疗24例合并门静脉癌栓不可手术HCC患者, 5例(20%)转化后接受肝肿瘤切除, 术后中位OS为30个月. Riby等^[66]应用⁹⁰Y微球TARE治疗19例不可切除ICC, 100%成功降期接受肝肿瘤切除, 术后中位OS与I期手术切除ICC相似(32.3 mo vs 45.9 mo). Labgaa等^[67]应用TARE治疗319例不能手术切除HCC, 10.03%患者降期成功后行根治性手术, 其中22例行肝移植术, 10例行肝肿瘤切除, 术后中位OS超过41.5 mo. 临床研究表明针对不同患者选择TACE、HAIC、TARE等局部介入治疗是进展期原发性肝癌降期转化治疗的重要治疗方法之一.

2.3.3 放疗: 三维适形放疗采用精准定位肿瘤靶区发射X射线使癌细胞核的DNA链发生断裂, 抑制癌细胞增殖分裂、杀灭癌细胞, 不能手术切除的HCC患者经体外放疗后, 23%患者转化为二期手术切除^[68]. Assalino等^[69]对侵犯大血管的HCC进行治疗, 局部放疗能够控制肿瘤负荷、缩小肿瘤体积, 66.7%患者经局部放疗后血管浸润完全消退, 成功接受肝移植术. 立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)治疗HCC合并PVT侵犯门静脉右支、左支或主干, 12例患者获得PVT降期(PVT从程式分型的III型降至II型或从II型降至I型), 新辅助放疗联合肝肿瘤切除术后1年、1.5年和2年的OS分别为75.2%、43.9%和27.4%, 优于单纯手术切除43.1%、16.7%和9.4%^[70]. Yeh等^[71]回顾性分析106例合并PVT的HCC患者接受调强放疗, 其中癌栓位于门静脉主干30例次, 门静脉右支71例次, 门静脉左支37例次, 12例(11.3%)患者成功降期接受手术切除, 2年总生存率为66.7%, 中位OS为30 mo, 显著优于未能手术切除的患者. 提示门静脉癌栓对放疗较为敏感, 癌栓内癌细胞能迅速被X射线杀伤或灭活, 即使术中癌栓内癌细胞脱落到剩余肝脏, 由于癌细胞活性降低使其难以增殖存活, 降低了术后复发风险. Shui等^[72]对门静脉广泛癌栓无法手术的HCC患者行SBRT治疗, 5.7%患者成功降期转化接受肝肿瘤切除. 采用放疗联合肝动脉灌注5-氟尿嘧啶化疗治疗合并PVT的HCC, 放疗靶区包含门静脉

癌栓和肝脏肿瘤, 13.2%患者成功降期接受肝肿瘤切除, 术后5年生存率为49.6%, 未切除患者仅为9.8%^[73]. TACE联合放疗不可切除HCC患者, 11.1%患者成功转化接受肝肿瘤切除^[74]. Sumiyoshi等^[75]应用调强放疗联合S-1治疗7例不可手术的ICC患者, 5例患者(71.4%)进行肝肿瘤切除, 术后生存6-58 mo(平均28.8 mo). 肝脏肿瘤及血管/胆管癌栓进行局部放射治疗, 不仅能够控制肿瘤生长, 而且能够缩小或灭活癌栓, 提高进展期原发性肝癌患者的手术切除率或肝移植机会, 尤其联合介入治疗、分子靶向药物等方法能够显著提高转化治疗效率.

2.3.4 分子靶向药物治疗: Ras/Raf/Mek/ERK、PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等信号通路相关分子、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)等在肝癌组织中过表达, 参与肿瘤细胞增殖、侵袭, 在原发性肝癌发生、发展过程中具有重要生物学作用, 亦是原发性肝癌分子靶向药物治疗的分子基础^[76,77]. 分子靶向药物是针对肿瘤的特异性分子靶点设计的有针对性地抗肿瘤治疗, 具有特异性强、正常组织细胞损伤小等优点, 近年来研制的分子靶向药物(如索拉非尼、乐伐替尼、瑞戈非尼、卡博替、雷莫芦单抗等)在原发性肝癌治疗中发挥重要的作用, 并取得了较好的疗效. 研究表明成纤维细胞生长受体4(fibroblast growth factor receptor 4, FGF4)是索拉非尼治疗反应的一个新的候选生物学标志物, FGF4阳性的HCC患者应用索拉非尼治疗具有显著的病理反应, 治疗前肿瘤FGFR4水平是索拉非尼、仑伐替尼等分子靶向药物治疗反应的预测因子^[78,79]. Yoshimoto等^[78]应用索拉非尼治疗2例FGFR4阳性不可切除HCC患者, 治疗3 mo后, 成功实施肝肿瘤切除, 术后随访4.5年无肿瘤复发. Barbier等^[80]应用索拉非尼治疗2例HCC合并PVT患者经9 mo转化治疗后成功行肝肿瘤切除. Tanaka等^[81]应用仑伐替尼治疗3例不可切除的HCC, 6 mo后2例行肝肿瘤切除术, 1例行微波消融肝肿瘤治疗, 术后随访10 mo未见肿瘤复发. 单一分子靶向药物治疗进展期HCC的ORR较低, 索拉非尼为2%, 仑伐替尼为24.1%^[82,83], 因此需要与其它治疗方法(介入治疗、化疗、放疗等)结合, 以提高转化治疗效果. Vagafi等^[84]应用索拉非尼联合局部肿瘤射频消融治疗超过米兰标准的HCC患者, 转化治疗后评估患者符合米兰标准成功进行了肝移植术. Gruenberger等^[85]应用靶向EGFR的西妥昔单抗联合吉西他滨和奥沙利铂三药联合治疗不能切除的30例胆管癌患者, 5例ICC患者(16.7%)降期后接受手术切除肝肿瘤, 中位PFS为21.2个月. 分子靶向药物

在进展期原发性肝癌治疗中发挥重要的作用, 依据高通量测序技术等检测肝癌组织和血液基因表达变化, 选择合适的分子靶向药物, 尤其联合介入治疗、放疗、化疗等治疗方法, 具有协同增效作用。

2.3.5 免疫治疗: 免疫功能障碍是肝癌发生和转移的重要因素, 免疫治疗通过调节特异性免疫反应抑制或杀死肿瘤细胞, 打破免疫耐受, 增强机体对肿瘤的免疫排斥反应, 延缓肿瘤进展, 降低肿瘤复发和转移的能力。目前常用的免疫治疗方法如肿瘤疫苗(致敏树突状细胞疫苗和多肽疫苗)、过继性细胞疗法(NK、CIK、CTL、CAR-T细胞等)、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs), CTLA-4抑制剂、PD-1、PD-L1抑制剂等在肿瘤部位重新激活T细胞或抑制特异性T细胞的活化, 从而抑制肿瘤生长^[86]。PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗治疗进展期HCC, 中位OS为12.5 mo, ORR为13.8%, 6 mo总生存率为74.4%^[87]。单独使用免疫检查点抑制剂的有效率仅为10%-30%, 因此需要与其它治疗方法(介入治疗、放疗、化疗、分子靶向药物等)联合, 达到协同增效的作用^[88]。分子靶向药物(贝伐单抗)和PD-1抑制剂(阿替利珠单抗)联合应用治疗HCC应答率约为30%^[89]。纳武单抗(nivolumab, PD-1抑制剂)联合伊匹木单抗(ipilimumab, CTLA-4抑制剂)治疗不可手术切除的HCC患者, ORR为80%, DCR为100%^[90]。Sun等^[91]采用不同酪氨酸激酶抑制剂(阿帕替尼、仑伐替尼)加抗PD-1抗体(帕博利珠单抗、信迪利单抗等)治疗不可手术的HCC患者, 18.3%患者转化为手术切除切除, 5例术后病理证实完全缓解。免疫治疗尤其免疫检查点抑制剂的研制和临床应用, 为进展期原发性肝癌治疗带来新的曙光, 依据肝癌组织、血液中肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)、错配修复基因(mismatch repair, MMR)、 γ -干扰素、肿瘤浸润淋巴细胞、PD-1和PD-L1等表达变化, 选择不同免疫治疗方法, 且与分子靶向药物、放疗、化疗、介入治疗等方法的联合应用, 在原发性肝癌转化治疗中发挥越来越重要的作用。

3 原发性肝癌转化治疗手术切除或肝移植术后肿瘤复发与转移的预防

原发性肝癌转化治疗能够缩小肿瘤, 但不能完全杀灭肿瘤细胞, 转化治疗后行手术切除肝肿瘤或肝移植, 术后肿瘤复发率为40%-80%^[92,93]。肿瘤直径>5 cm、多发肿瘤结节无包膜、门静脉/肝静脉癌栓和微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)等高危因素是肝癌患者术后肿瘤复发、转移的重要独立危险因素^[94]。Wang等^[95-97]在肝癌术后应用索拉非尼, 结果发现应用索拉非尼的HCC

患者术后复发率明显低于对照组(29.4% vs 70.7%), 多因素分析提示索拉非尼是术后肿瘤复发的独立影响因素, 术后应用索拉非尼能够减少肿瘤复发, 显著改善患者PFS及OS。对超越米兰标准HCC患者肝移植术后应用索拉非尼预后优于吉西他滨^[98]。对于具有高危因素的原发性肝癌患者术后积极序贯TACE治疗, 能够有效降低肿瘤复发率, 提高患者术后OS和无瘤生存率^[99]。TACE和放疗对肝癌患者免疫系统部分或完全抑制, 促使HBV大量复制再激活, 再激活率达20%-30%, 尤其血清HBV DNA>1.0×10⁴拷贝/mL时, 增加HBV再激活和肿瘤术后复发风险^[100,101], 因此转化治疗肝肿瘤切除或肝移植术后需要继续抗乙肝病毒治疗, 降低术后肿瘤复发率。分子靶向药物、免疫治疗在预防原发性肝癌手术切除或肝移植术后肿瘤复发与转移中作用报道较少, 仍需要多中心、大样本的临床研究, 相信随着基础研究和临床工作的不断深入, 筛选有效的分子标志物作为评估预防复发与转移治疗的预测因子, 未来在预防肝癌术后复发与转移中将发挥重要的生物学作用。

4 结论

转化治疗为部分术前评估不可切除原发性肝癌患者创造了手术切除或肝移植的机会, 而且成功转化并实现手术治疗的肝癌患者与无转化手术切除的患者术后5年生存率(24.9%-57%和30%-60%)相近^[48,102]。但转化治疗仅使8%-18%术前评估不切除肝癌患者成功实现转化接受手术切除^[61], 因此根据原发性肝癌患者具体情况, 由放射科、放疗科、病理科、肿瘤内科、肿瘤外科等科室组成多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT), 制定个体化的联合、序贯转化治疗方案, 以达到最佳的治疗效果。随着新的化疗药物、分子靶向药物和免疫治疗药物的研制, 以及不同治疗方案的临床实践, 使原发性肝癌转化治疗适应证、方案得到更好的优化, 术后预防肿瘤复发与转移的方案更加完善, 不仅能够显著提高转化治疗后原发性肝癌手术切除或肝移植率, 而且延长患者长期生存期, 改善患者预后, 造福于更多的原发性肝癌患者。

5 参考文献

- 1 Ransome E, Tong L, Espinosa J, Chou J, Somnay V, Munene G. Trends in surgery and disparities in receipt of surgery for intrahepatic cholangiocarcinoma in the US: 2005-2014. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 339-347 [PMID: 31032103 DOI: 10.21037/jgo.2018.12.07]
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 3 Khan AS, Garcia-Aroz S, Ansari MA, Atiq SM, Senter-Zapata

- M, Fowler K, Doyle MB, Chapman WC. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guidelines and a narrative review. *Int J Surg* 2018; 52: 74-81 [PMID: 29425829 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.042]
- 4 赖俊雄, 刘晓欣, 刘允怡. 原发性肝癌降期手术新进展. *临床外科杂志* 2015; 23: 5-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483]
- 5 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会. 中国肝癌移植临床实践指南(2018版). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 275-280 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.008]
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16018 [PMID: 27158749 DOI: 10.1038/nrdp.2016.18]
- 7 Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022. DOI: 10.1002/hep.24199.
- 8 王浩, 陈光, 高海军, 伊正甲, 温连芳, 王鹏辉, 杨颐馨, 张莉, 丁青婵. 载药微球介入栓塞治疗在肝癌肝移植术前降期治疗中的应用. *中华普通外科杂志* 2019; 34: 410-412 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.05.009]
- 9 O'Donnell JS, Hoefsmit EP, Smyth MJ, Blank CU, Teng MWL. The Promise of Neoadjuvant Immunotherapy and Surgery for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5743-5751 [PMID: 31040150 DOI: 10.]
- 10 Huang G, Li PP, Lau WY, Pan ZY, Zhao LH, Wang ZG, Wang MC, Zhou WP. Antiviral Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Patients With Low HBV-DNA Levels: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2018; 268: 943-954 [PMID: 29521740 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002727]
- 11 Gruttadauria S, Vasta F, Minervini MI, Piazza T, Arcadipane A, Marcos A, Gridelli B. Significance of the effective remnant liver volume in major hepatectomies. *Am Surg* 2005; 71: 235-240 [PMID: 15869140]
- 12 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-414 [PMID: 22330038 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5]
- 13 Lau WY, Lai EC, Lau SH. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: the current role and development. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 17-26 [PMID: 28119254 DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60174-1]
- 14 Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, Baumgart J, Croome K, Hernandez-Alejandro R, Lang H, de Santibañes E, Clavien PA. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg* 2014; 38: 1510-1519 [PMID: 24748319 DOI: 10.1007/s00268-014-2513-3]
- 15 Wang Z, Peng Y, Hu J, Wang X, Sun H, Sun J, Shi Y, Xiao Y, Ding Z, Yang X, Tang M, Tang Z, Wang J, Lau WY, Fan J, Zhou J. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Unresectable Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Study of 45 Patients. *Ann Surg* 2020; 271: 534-541 [PMID: 29995681]
- 16 Sala S, Ardiles V, Ulla M, Alvarez F, Pekolj J, de Santibañes E. Our initial experience with ALPPS technique: encouraging results. *Updates Surg* 2012; 64: 167-172 [PMID: 22903531 DOI: 10.1007/s13304-012-0175-y]
- 17 Nadalin S, Capobianco I, Li J, Girotti P, Königsrainer I, Königsrainer A. Indications and limits for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). Lessons Learned from 15 cases at a single centre. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 35-42 [PMID: 24420797 DOI: 10.1055/s-0033-1356364]
- 18 Robles R, Parrilla P, López-Conesa A, Brusadin R, de la Peña J, Fuster M, García-López JA, Hernández E. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg* 2014; 101: 1129-34; discussion 1134 [PMID: 24947768 DOI: 10.1002/bjs.9547]
- 19 Gall TM, Sodergren MH, Frampton AE, Fan R, Spalding DR, Habib NA, Pai M, Jackson JE, Tait P, Jiao LR. Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann Surg* 2015; 261: e45-e46 [PMID: 24670841 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000607]
- 20 Hong de F, Zhang YB, Peng SY, Huang DS. Percutaneous Microwave Ablation Liver Partition and Portal Vein Embolization for Rapid Liver Regeneration: A Minimally Invasive First Step of ALPPS for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2016; 264: e1-e2 [PMID: 26967629 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001707]
- 21 Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, Fabra I. First ALPPS procedure using a total robotic approach. *Surg Oncol* 2016; 25: 457 [PMID: 26856770 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.10.001]
- 22 Vennarecci G, Laurenzi A, Levi Sandri GB, Busi Rizzi E, Cristofaro M, Montalbano M, Piselli P, Andreoli A, D'Offizi G, Ettorre GM. The ALPPS procedure for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 982-988 [PMID: 24767805 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.04.002]
- 23 Sun Z, Tang W, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. A systematic review and meta-analysis of feasibility, safety and efficacy of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus two-stage hepatectomy (TSH). *Biosci Trends* 2015; 9: 284-288 [PMID: 26559020 DOI: 10.5582/bst.2015.01139]
- 24 Buac S, Schadde E, Schnitzbauer AA, Vogt K, Hernandez-Alejandro R. The many faces of ALPPS: surgical indications and techniques among surgeons collaborating in the international registry. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 442-448 [PMID: 27154808 DOI: 10.1016/j.hpb.2016.01.547]
- 25 Oldhafer KJ, Stavrou GA, van Gulik TM; Core Group. ALPPS--Where Do We Stand, Where Do We Go?: Eight Recommendations From the First International Expert Meeting. *Ann Surg* 2016; 263: 839-841 [PMID: 26756771 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001633]
- 26 Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, Habib N, Jiao LR. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 49-57 [PMID: 18156923 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815f6e5b]
- 27 Aloia TA. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy: Portal Vein Embolization Should Remain the Gold Standard. *JAMA Surg* 2015; 150: 927-928 [PMID: 26308668 DOI: 10.1001/jamasurg.2015.1646]
- 28 Piron L, Deshayes E, Escal L, Souche R, Herrero A, Pierredon-Foulongne MA, Assenat E, le Lam N, Quenet F, Guib B. [Portal vein embolization: Present and future]. *Bull Cancer* 2017; 104: 407-416 [PMID: 28477870 DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.03.009]
- 29 Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, Brouquet A, Adams RB; American Hepato-Pancreato-Biliary Association; Society of Surgical Oncology; Society for Surgery of the Alimentary Tract. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 289-299 [PMID: 20590901 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00181.x]
- 30 Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, Aloia TA. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive

- liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 126-33; discussion 133-4 [PMID: 23632095 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.004]
- 31 Peng SY, Wang XA, Huang CY, Zhang YY, Li JT, Hong DF, Cai XJ. Evolution of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Simpler, safer and equally effective methods. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4140-4145 [PMID: 28694654 DOI: 10.3748/wjg.v23.i23.4140]
 - 32 Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006; 93: 1091-1098 [PMID: 16779884 DOI: 10.1002/bjs.5341]
 - 33 Piardi T, Memeo R, Renard Y, Ammendola M, Bruno O, Habersetzer F, Baumert T, Pessaux P, Sommacale D. Management of large hepatocellular carcinoma by sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization: a systematic review of the literature. *Minerva Chir* 2016; 71: 192-200 [PMID: 26883849]
 - 34 Hwang S, Ha TY, Ko GY, Kwon DI, Song GW, Jung DH, Kim MH, Lee SK, Lee SG. Preoperative Sequential Portal and Hepatic Vein Embolization in Patients with Hepatobiliary Malignancy. *World J Surg* 2015; 39: 2990-2998 [PMID: 26304608 DOI: 10.1007/s00268-015-3194-2]
 - 35 中国抗癌协会. 肝门部胆管癌规范化诊治专家共识(2015). 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 505-511 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.08.001]
 - 36 Chan A, Zhang WY, Chok K, Dai J, Ji R, Kwan C, Man N, Poon R, Lo CM. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant Before Major Hepatectomy. *Ann Surg* 2019 [PMID: 31305284 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003433]
 - 37 Zhang ZM, Lai EC, Zhang C, Yu HW, Liu Z, Wan BJ, Liu LM, Tian ZH, Deng H, Sun QH, Chen XP. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Surg* 2015; 20: 8-16 [PMID: 26026424 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.009]
 - 38 Zhang R, Xu LB, Zeng H, Yu XH, Wang J, Liu C. Elevated expression of Bmi1 in hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 2042-2047 [PMID: 24719948]
 - 39 Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7561-7567 [PMID: 17171782 DOI: 10.3748/wjg.v12.i47.7561]
 - 40 Wang Y, Yuan L, Ge RL, Sun Y, Wei G. Survival benefit of surgical treatment for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus: results of a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 914-922 [PMID: 22956071 DOI: 10.1245/s10434-012-2646-2]
 - 41 Peng BG, Liang LJ, Li SQ, Zhou F, Hua YP, Luo SM. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3966-3969 [PMID: 15991304 DOI: 10.3748/wjg.v11.i25.3966]
 - 42 Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH, Sun Y. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3501-3508 [PMID: 23980077 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.5643]
 - 43 Kaseb AO, Shindoh J, Patt YZ, Roses RE, Zimmitti G, Lozano RD, Hassan MM, Hassabo HM, Curley SA, Aloia TA, Abbruzzese JL, Vauthey JN. Modified cisplatin/interferon α -2b/doxorubicin/5-fluorouracil (PIAF) chemotherapy in patients with no hepatitis or cirrhosis is associated with improved response rate, resectability, and survival of initially unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013; 119: 3334-3342 [PMID: 23821538 DOI: 10.1002/cncr.28209]
 - 44 鲁文权, 乐凌云, 田炳如, 邢士超, 邵宝儿, 林能明. 雷替曲塞注射剂联合奥沙利铂注射剂治疗晚期原发性肝癌的临床研究. 中国临床药理学杂志 2019; 35: 102-105 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.02.002]
 - 45 Zaanen A, Williet N, Hebbbar M, Dabakuyo TS, Fartoux L, Mansourbakht T, Dubreuil O, Rosmorduc O, Cattan S, Bonnetain F, Boige V, Taïeb J. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEOS study. *J Hepatol* 2013; 58: 81-88 [PMID: 22989572 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.006]
 - 46 Le Roy B, Gelli M, Pittau G, Allard MA, Pereira B, Serji B, Vibert E, Castaing D, Adam R, Cherqui D, Sa Cunha A. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 839-847 [PMID: 28858392 DOI: 10.1016/j.cuprob.2020.100614]
 - 47 Allard MA, Sebah M, Ruiz A, Guettier C, Paule B, Vibert E, Cunha AS, Cherqui D, Samuel D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation? *J Hepatol* 2015; 63: 83-92 [PMID: 25646884 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.023]
 - 48 Fan J, Tang ZY, Yu YQ, Wu ZQ, Ma ZC, Zhou XD, Zhou J, Qiu SJ, Lu JZ. Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 1998; 15: 674-678 [PMID: 9845635 DOI: 10.1159/000018676]
 - 49 王浩, 陈光, 高海军, 温连芳, 王鹏辉, 杨颐馨, 张莉, 丁青婵. 载药微球化疗栓塞在肝癌患者肝移植等待期间应用的疗效分析. 中华肝胆外科杂志 2019; 25: 246-248 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.04.002]
 - 50 Affonso BB, Galastri FL, da Motta Leal Filho JM, Nasser F, Falsarella PM, Cavalcante RN, de Almeida MD, Felga GEG, Valle LGM, Wolosker N. Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5687-5701 [PMID: 31602168 DOI: 10.3748/wjg.v25.i37.5687]
 - 51 Lin WH, Yeh SH, Yeh KH, Chen KW, Cheng YW, Su TH, Jao P, Ni LC, Chen PJ, Chen DS. Hypoxia-activated cytotoxic agent tirapazamine enhances hepatic artery ligation-induced killing of liver tumor in HBx transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 11937-11942 [PMID: 27702890]
 - 52 Huang KB, Fan WZ, Zhang YY, Wang Y, Cui W, Li JP. [Transarterial chemoembolization combined with cryoablation for unresectable large hepatocellular carcinoma: a controlled study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 2978-2982 [PMID: 27760658 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.37.006]
 - 53 李川江, 周杰. 肝细胞肝癌经肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼降期后二期切除的初步报告. 腹部外科杂志 2017; 30: 295-301 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2017.04.015]
 - 54 Lee BH, Lee DS, Cho CW, Yun SS. Role and limitation of neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma patients with Child-Pugh class A. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 143 [PMID: 31416447 DOI: 10.1186/s12957-019-1685-6]
 - 55 He M, Li Q, Zou R, Shen J, Fang W, Tan G, Zhou Y, Wu X, Xu L, Wei W, Le Y, Zhou Z, Zhao M, Guo Y, Guo R, Chen M, Shi M. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 953-960 [PMID:

- 31070690 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250]
- 56 Hamaoka M, Kobayashi T, Kuroda S, Iwako H, Okimoto S, Kimura T, Aikata H, Nagata Y, Chayama K, Ohdan H. Hepatectomy after down-staging of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus using chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2017; 44: 223-228 [PMID: 28676383 DOI: 10.1016/j.jisu.2017.06.082]
 - 57 Chong JU, Choi GH, Han DH, Kim KS, Seong J, Han KH, Choi JS. Downstaging with Localized Concurrent Chemoradiotherapy Can Identify Optimal Surgical Candidates in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3308-3315 [PMID: 30083834 DOI: 10.1245/s10434-018-6653-9]
 - 58 Massani M, Nistri C, Ruffolo C, Bonariol R, Pauletti B, Bonariol L, Caratozzolo E, Morana G, Bassi N. Intrahepatic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma: review of literature and personal experience. *Updates Surg* 2015; 67: 389-400 [PMID: 26468142 DOI: 10.1007/s13304-015-0330-3]
 - 59 Salem RH, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, Mulcahy MF, Baker T, Abecassis M, Miller FH, Yaghamai V, Sato K, Desai K, Thornburg B, Benson AB, Rademaker A, Ganger D, Kulik L, Lewandowski RJ. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 151: 1155-1163.e2 [PMID: 27575820 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.029]
 - 60 Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328 [PMID: 16495695 DOI: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8]
 - 61 Lau WY, Lai EC. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma—a strategy to increase resectability. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3301-3309 [PMID: 17891443 DOI: 10.1245/s10434-007-9549-7]
 - 62 Mouli S, Memon K, Baker T, Benson AB 3rd, Mulcahy MF, Gupta R, Ryu RK, Salem R, Lewandowski RJ. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1227-1234 [PMID: 23602420 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.031]
 - 63 Rayar M, Sulpice L, Edeline J, Garin E, Levi Sandri GB, Meunier B, Boucher E, Boudjema K. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3102-3108 [PMID: 25623598 DOI: 10.1245/s10434-014-4365-3]
 - 64 Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, Ibrahim SM, Sato KT, Baker T, Miller FH, Omary R, Abecassis M, Salem R. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009; 9: 1920-1928 [PMID: 19552767 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x]
 - 65 Tabone M, Calvo A, Russolillo N, Langella S, Carbonatto P, Lo Tesoriere R, Richetta E, Pellerito R, Ferrero A. Downstaging unresectable hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90-yttrium resin microspheres: a single center experience. *J Gastrointest Oncol* 2020; 11: 84-90 [PMID: 32175109 DOI: 10.21037/jgo.2019.06.01]
 - 66 Riby D, Mazzotta AD, Bergeat D, Verdure L, Sulpice L, Bourien H, Lièvre A, Rolland Y, Garin E, Boudjema K, Edeline J. Downstaging with Radioembolization or Chemotherapy for Initially Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 3729-3737 [PMID: 32472411 DOI: 10.1245/s10434-020-08486-7]
 - 67 Labgaa I, Tabrizian P, Titano J, Kim E, Thung SN, Florman S, Schwartz M, Melloul E. Feasibility and safety of liver transplantation or resection after transarterial radioembolization with Yttrium-90 for unresectable hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 1497-1504 [PMID: 31005494 DOI: 10.1016/j.hpb.2019.03.360]
 - 68 Zeng ZC, Tang ZY, Yang BH, Liu KD, Wu ZQ, Fan J, Qin LX, Sun HC, Zhou J, Jiang GL. Comparison between radioimmunotherapy and external beam radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1657-1668 [PMID: 12458401 DOI: 10.1007/s00259-002-0996-x]
 - 69 Assalino M, Terraz S, Grat M, Lai Q, Vachharajani N, Gringeri E, Bongini MA, Kulik L, Tabrizian P, Agopian V, Mehta N, Brustia R, Vitali GC, Andres A, Berney T, Mazzaferro V, Compagnon P, Majno P, Cillo U, Chapman W, Zieniewicz K, Scatton O, Toso C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion - a multi-center retrospective cohort study. *Transpl Int* 2020; 33: 567-575 [PMID: 31994238 DOI: 10.1111/tri.13586]
 - 70 Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, Xing H, Xu Y, Shi J, Guo W, Zhou D, Zhang H, Sun H, Huang C, Lu C, Zheng Y, Meng Y, Huang B, Cong W, Lau WY, Cheng S. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2141-2151 [PMID: 31283409 DOI: 10.1200/JCO.18.02184]
 - 71 Yeh SA, Chen YS, Perng DS. The role of radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *J Radiat Res* 2015; 56: 325-331 [PMID: 25411553 DOI: 10.1093/jrr/rru104]
 - 72 Shui Y, Yu W, Ren X, Guo Y, Xu J, Ma T, Zhang B, Wu J, Li Q, Hu Q, Shen L, Bai X, Liang T, Wei Q. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis. *Radiat Oncol* 2018; 13: 188 [PMID: 30253783 DOI: 10.1186/s13014-018-1136-5]
 - 73 Lee HS, Choi GH, Choi JS, Kim KS, Han KH, Seong J, Ahn SH, Kim DY, Park JY, Kim SU, Kim BK. Surgical resection after down-staging of locally advanced hepatocellular carcinoma by localized concurrent chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3646-3653 [PMID: 24916746 DOI: 10.1245/s10434-014-3652-3]
 - 74 Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, Lee HC, Lim YS. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 661-669 [PMID: 29543938 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5847]
 - 75 Sumiyoshi T, Shima Y, Okabayashi T, Negoro Y, Shimada Y, Iwata J, Matsumoto M, Hata Y, Noda Y, Sui K, Sueda T. Chemoradiotherapy for Initially Unresectable Locally Advanced Cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2018; 42: 2910-2918 [PMID: 29511872 DOI: 10.1007/s00268-018-4558-1]
 - 76 Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300 [PMID: 16908937 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.3441]
 - 77 Daveau M, Scotte M, François A, Coulouarn C, Ros G, Tallet Y, Hiron M, Hellot MF, Salier JP. Hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, and their receptors as combined markers of prognosis in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2003; 36: 130-141 [PMID: 12619035 DOI: 10.1002/mc.10103]
 - 78 Yoshimoto T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Arakawa Y, Iwahashi S, Saito YU, Takasu C, Ishikawa D, Teraoku H, Bando Y, Shimada M. The Outcome of Sorafenib Therapy on Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Experience of

- Conversion and Salvage Hepatectomy. *Anticancer Res* 2018; 38: 501-507 [PMID: 29277815 DOI: 10.21873/anticancer.12250]
- 79 Yamauchi M, Ono A, Ishikawa A, Kodama K, Uchikawa S, Hatooka H, Zhang P, Teraoka Y, Morio K, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Miki D, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hayes CN, Fujita M, Nakagawa H, Yasui W, Aikata H, Chayama K. Tumor Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Level Predicts the Efficacy of Lenvatinib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11: e00179 [PMID: 32677805 DOI: 10.14309/ctg.000000000000179]
 - 80 Barbier L, Muscari F, Le Guellec S, Pariente A, Ota P, Suc B. Liver resection after downstaging hepatocellular carcinoma with sorafenib. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 791013 [PMID: 22135750 DOI: 10.4061/2011/791013]
 - 81 Tanaka H, Saijo Y, Tomonari T, Tanaka T, Taniguchi T, Yagi S, Okamoto K, Miyamoto H, Sogabe M, Sato Y, Muguruma N, Tsuneyama K, Sata M, Takayama T. An Adult Case of Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunt Successfully Treated with Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration. *Intern Med* 2021 [PMID: 33456037 DOI: 10.2169/internalmedicine.5914-20]
 - 82 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Goret TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
 - 83 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jasse J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173 [PMID: 29433850 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1]
 - 84 Vagefi PA, Hirose R. Downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplant: is there a role for adjuvant sorafenib in locoregional therapy? *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 217-220 [PMID: 20443078 DOI: 10.1007/s12029-010-9163-y]
 - 85 Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, Roka R, Freimann-Pircher S, Gruenberger T. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1142-1148 [PMID: 21071270 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70247-3]
 - 86 Zhu J, Yin T, Xu Y, Lu XJ. Therapeutics for advanced hepatocellular carcinoma: Recent advances, current dilemma, and future directions. *J Cell Physiol* 2019; 234: 12122-12132 [PMID: 30644100 DOI: 10.1002/jcp.28048]
 - 87 Qin S, Ren Z, Meng Z, Chen Z, Chai X, Xiong J, Bai Y, Yang L, Zhu H, Fang W, Lin X, Chen X, Li E, Wang L, Chen C, Zou J. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 571-580 [PMID: 32112738 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5]
 - 88 Dawkins J, Webster RM. The hepatocellular carcinoma market. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 13-14 [PMID: 30168534 DOI: 10.1038/nrd.2018.146]
 - 89 Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894-1905 [PMID: 32402160 DOI: 10.1056/NEJMoa1915745]
 - 90 Ziogas IA, Evangelou AP, Giannis D, Hayat MH, Mylonas KS, Tohme S, Geller DA, Elias N, Goyal L, Tsoulfas G. The Role of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of 2, 402 Patients. *Oncologist* 2020 [PMID: 33314549 DOI: 10.1002/onco.13638]
 - 91 Sun HC, Zhu XD, Huang C, Shen YH, Yuan J, Ge NL, Tan CJ, Zhou J, Fan J. Initially unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination therapy of tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody followed by resection. *J Clin Oncol* 2020; 38:e16690 [DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16690]
 - 92 Fujiki M, Aucejo F, Kim R. General overview of neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: necessity or option? *Liver Int* 2011; 31: 1081-1089 [PMID: 22008644 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02473.x]
 - 93 Lau WY, Lai EC, Lau SH. The current role of neoadjuvant/adjuvant/chemoprevention therapy in partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 124-133 [PMID: 19357024]
 - 94 Ha SY, Choi M, Lee T, Park CK. The Prognostic Role of Mitotic Index in Hepatocellular Carcinoma Patients after Curative Hepatectomy. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 180-189 [PMID: 25797572 DOI: 10.4143/crt.2014.321]
 - 95 Wang SN, Chuang SC, Lee KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: A pilot study. *Hepatol Res* 2014; 44: 523-531 [PMID: 23672310 DOI: 10.1111/hepr.12159]
 - 96 Zhang XP, Chai ZT, Gao YZ, Chen ZH, Wang K, Shi J, Guo WX, Zhou TF, Ding J, Cong WM, Xie D, Lau WY, Cheng SQ. Postoperative adjuvant sorafenib improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after R0 liver resection: a propensity score matching analysis. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 1687-1696 [PMID: 31153833 DOI: 10.1016/j.hpb.2019.04.014]
 - 97 Huang Y, Zhang Z, Zhou Y, Yang J, Hu K, Wang Z. Should we apply sorafenib in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after curative hepatectomy? *Onco Targets Ther* 2019; 12: 541-548 [PMID: 30666133 DOI: 10.2147/OTT.S187357]
 - 98 Huang L, Li GM, Zhu JY, Li Z, Li T, Leng XS. Efficacy of sorafenib after liver transplantation in patients with primary hepatic carcinoma exceeding the Milan criteria: a preliminary study. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 457-462 [PMID: 23277740 DOI: 10.2147/OTT.S31387]
 - 99 刘臻玉, 武丹, 区锦玲, 曾海峰. 术后TACE对肝癌微血管侵犯治疗效果评估. *肝胆胰外科杂志* 2017; 29: 38-372 [DOI: 10.11952/j.jissn.1007-1954.2017.05.004]
 - 100 Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 379-388 [PMID: 28128861 DOI: 10.1002/hep.29082]
 - 101 张秋明, 钟鉴宏, 游雪梅, 马良, 向邦德, 朱少亮, 龚文锋, 黎乐群. 核苷类似物联合TACE治疗HBV相关性肝细胞癌的预后分析. *肿瘤防治研究* 2016; 43: 792-795 [DOI: 10.3971/j.jissn.1000-8578.2016.09.013]
 - 102 Lau WY, Ho SK, Yu SC, Lai EC, Liew CT, Leung TW. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 299-305 [PMID: 15273555 DOI: 10.1097/01.sla.0000133123.11932.19]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肝癌组织中IL-26水平对乙肝相关肝癌术后患者的预后判断价值

鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 刘军舰, 韩树旺, 张德林, 李忠廉

鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 刘军舰, 韩树旺, 张德林, 李忠廉, 天津市南开医院肝胆胰外科二 天津市 300100

鲍建亨, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为肝胆胰相关良恶性疾病, 梗阻性黄疸的临床和基础治疗。

基金项目: 天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目, No.2019003.

作者贡献分布: 此课题由鲍建亨和李忠廉设计; 研究过程由鲍建亨、尚海涛、郝成飞、刘军舰操作完成; 数据收集和分析由鲍建亨、韩树旺、张德林、李忠廉完成; 本论文写作由鲍建亨完成。

通讯作者: 李忠廉, 博士研究生, 教授, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市南开医院肝胆胰外科二. zhonglianli@hotmail.com

收稿日期: 2021-03-29

修回日期: 2021-04-10

接受日期: 2021-04-22

在线出版日期: 2021-05-28

Prognostic value of IL-26 level in hepatocellular carcinoma tissue in postoperative patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma

Jian-Heng Bao, Hai-Tao Shang, Cheng-Fei Hao, Jun-Jian Liu, Shu-Wang Han, De-Lin Zhang, Zhong-Lian Li

Jian-Heng Bao, Hai-Tao Shang, Cheng-Fei Hao, Jun-Jian Liu, Shu-Wang Han, De-Lin Zhang, Zhong-Lian Li, Second Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Supported by: Scientific Research Project of Key Fields of Traditional Chinese Medicine of Tianjin Health Committee, No. 2019003.

Corresponding author: Zhong-Lian Li, Ph.D, Professor, Second Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Nankai Hospital, No. 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. zhonglianli@hotmail.com

Received: 2021-03-29

Revised: 2021-04-10

Accepted: 2021-04-22

Published online: 2021-05-28

Abstract

BACKGROUND

The current hepatocellular carcinoma (HCC) staging system is not ideal for judging the prognosis of patients after surgical resection, so it is very important to find and identify the patients who are prone to recurrence and carry out targeted intervention. In recent years, the relationship between liver immunity and HCC has become a research hotspot. Interleukin (IL)-26 can predict the prognosis of patients with HCC, but there is a lack of research on the prognosis of patients 5 years after surgery.

AIM

To analyze the prognostic value of IL-26 in HCC tissues of patients with hepatitis B.

METHODS

The preoperative data of hepatitis B related HCC patients who were hospitalized and operated at our hospital from January 2006 to June 2015 were collected. The expression of IL-26 in resected HCC tissues was measured by immunohistochemistry and based on the median expression level of IL-26, the patients were divided into either a high expression group or a low expression group. The 5-year overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were compared between the two groups by Kaplan-Meier method.

RESULTS

The percentages of patients with a tumor size > 5 cm, microvascular invasion, and TNM stage III/IV disease in the high expression group were significantly higher than those of the low expression group ($P = 0.026, 0.009$, and

$P=0.045$, respectively). High expression of IL-26 (hazard ratio [HR] = 1.667, $P=0.022$), tumor size > 5 cm (HR = 1.096, $P=0.002$), and microvascular invasion (HR = 2.696, $P=0.006$) were the influencing factors of PFS in patients with HCC resection. High expression of IL-26 (HR = 1.643, $P=0.041$) and microvascular invasion (HR = 3.303, $P=0.016$) were independent prognostic factors for OS in patients with HCC resection. PFS and OS in patients with high expression of IL-26 were worse than those with low expression.

CONCLUSION

The expression of IL-26 in HCC tissue correlates with the OS and PFS of patients with hepatitis B-related liver cancer after resection.

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

Key Words: HCC; Postoperative; IL-26; Overall survival; Progression free survival

Citation: Bao JH, Shang HT, Hao CF, Liu JJ, Han SW, Zhang DL, Li ZL. Prognostic value of IL-26 level in hepatocellular carcinoma tissue in postoperative patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 511-516
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/511.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.511>

摘要 背景

目前的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)分期系统对肝癌手术切除后患者预后判断并不理想, 早期发现和识别这些术后易复发的患者并进行针对性干预至关重要。近年来肝脏免疫与疾病的关系成为研究热点, 白细胞介素(interleukin, IL)-26可预测HCC患者的预后, 但对于接受HCC手术切除患者的术后5年预后情况尚缺乏研究。

目的

分析乙肝相关HCC患者肝癌组织中IL-26对接受肿瘤切除治疗患者的预后判断价值。

方法

收集2006-01/2015-06期间在我院住院并手术治疗的乙肝相关HCC患者术前资料。免疫组化测量切除肝癌组织中IL-26的表达量, 并根据测得全部肝癌组织IL-26水平中位数分为IL-26高表达组和IL-26低表达组。Kaplan-Meier法比较两组患者5年的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)。

结果

共纳入131例患者, IL-26高表达组患者的肿瘤>5cm ($P=0.026$)、微血管侵犯($P=0.009$)、TNM分期III-IV期 ($P=0.045$)明显多于IL-26低表达组。IL-26高表达(HR = 1.667, $P=0.022$)、肿瘤>5 cm (HR = 1.096, $P=0.002$)、微血管侵犯(HR = 2.696, $P=0.006$)是HCC切除患者PFS的影响因素。IL-26高表达(HR = 1.643, $P=0.041$)和微血管侵犯(HR = 3.303, $P=0.016$)是HCC切除患者的OS的独立预后因素。IL-26高表达组患者的PFS、OS较IL-26低表达组差($P<0.05$)。

结论

肝癌组织中IL-26表达量与乙肝相关肝癌患者切除术后的生存期和无进展生存期存在相关性。

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

关键词: 肝细胞癌; 术后; IL-26; 总生存期; 无进展生存期

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)手术切除后患者预后判断并不理想。IL-26与HCC患者的预后相关, 但与接受HCC手术切除患者的预后尚不明确。本文旨在研究乙肝相关肝癌患者肝癌组织中IL-26表达量与患者术后5年的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)关系。

文献来源: 鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 刘军凯, 韩树旺, 张德林, 李忠廉. 肝癌组织中IL-26水平对乙肝相关肝癌术后患者的预后判断价值. *世界华人消化杂志* 2021; 29(10): 511-516

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/511.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.511>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)每年导致全球超过50万人死亡。由于我国人口基数大、乙型肝炎病毒感染率高, 这导致每年约一半新发肝癌患者发生在我国^[1]。尽管目前已经有不同的分期系统(如TNM、BCLC等)为患者治疗和预后判断提供帮助, 但目前为止肝癌患者术后的预后并不理想, 5年术后复发率超过50%^[2]。因此, 早期发现和识别这些术后易复发的患者, 并进行针对性干预至关重要。近年来慢性炎症在肿瘤中的作用逐渐受到关注^[3], 肝脏免疫与疾病的关系成为研究热点^[4]。研究显示白细胞介素(interleukin, IL)-26提示与肝脏纤维化存在一定关系^[5]。也有研究认为IL-26可预测HCC患者的预后^[6]。但目前为止, IL-26对于接受HCC手术切除患者的预后预测价值尚缺乏研究。因此我们进行了结合病理和临床特征

为基础的, 探索IL-26与HBV相关HCC术后患者5年预后的关系, 以期今后临床工作提供一定参考。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2006-01/2015-06期间在我院住院并手术治疗的乙肝相关HCC患者。纳入标准: (1)术后病理证实为HCC, 满足手术切除指征^[7]; (2)患者存在乙肝病史, 且无丙肝、酒精性肝病等其他诱发肝癌的原因; (3)患者在我院手术、随访资料完整。排除标准: (1)合并其他肿瘤; (2)接受过其他抗肿瘤治疗(如射频消融、经动脉化疗栓塞术、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等); (3)合并有全身感染。

收集患者的年龄、性别、一般情况、病理诊断以及临床生化指标, 其中包括血常规、肝功能、电解质、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)等, 以及CT、MRI等影像学资料。并根据患者的资料判断Child-Pugh分级、BCLC分期及肿瘤的TNM分期。收集患者的病理情况, 包括是否存在肝硬化、肿瘤大小、结节个数、血管侵犯和淋巴结转移等情况。

1.2 方法 使用免疫组化分析所切除肿瘤中IL-26的表达水平。病理切片经过脱蜡、水化后, 使用不同浓度梯度乙醇进行抗原破坏, 经过磷酸缓冲盐溶液浸泡后, 再与IL-26抗体在4℃下孵育12 h, 后加二抗。后在37℃下孵育30 min, 再由磷酸缓冲盐溶液浸泡。在经过脱水、透明、封片后进行镜下观察。由固定病理专家使用ImageScope软件测量IL-26定量水平。以全部患者的IL-26中位数将患者分为IL-26高表达组和IL-26低表达组。

1.3 患者随访 患者术后第1年每3个月复查1次, 以后每年复查2次。收集患者复查时的彩超、CT、MRI等影像学资料。基线资料参照患者入院记录、手术记录和麻醉记录, 并将末次就诊记录或电话随访记录作为随访结果, 记录患者5年内肿瘤复发、死亡情况。患者失访, 死于其他原因定义为删失。计算患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)。本研究患者知情同意, 并经过天津南开医院伦理委员会审查。

统计学处理 采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用mean±SD进行描述, 组间差异使用t检验; 不符合正态分布的定量资料采用中位数(四分位数间距)进行描述, 组间差异使用非参数检验。计数资料用n(%)进行描述, 组间差异采用 χ^2 检验, 当理论频数<1时使用Fisher精确概率。使用多因素Cox比例风险回归模型分析IL-26与HCC患者OS和PFS关系。使用Kaplan-Meier法分析不同IL-26水平与

表 1 乙肝相关肝细胞癌患者术前的一般资料

项目	n = 131
年龄(岁)	48(41-56)
女性(n, %)	18(13.74%)
IL-26表达量	0.206(0.164-0.262)
总胆红素(μ mol/L)	14.6(11.4-17.8)
直接胆红素(μ mol/L)	5.3(4.0-6.8)
白蛋白(g/L)	40(38-44)
ALT(U/L)	48(33-66)
AST(U/L)	49(40-70)
AFP(μ g/L)	>1000(85.6->1000)
CEA(ng/mL)	1.7(1.1-2.7)
肿瘤大小(cm)	7.8(4.7-10.6)
多发病灶(n, %)	7(5.34%)
肝硬化(n, %)	79(60.31%)
大血管侵袭(n, %)	57(43.51%)
微血管浸润(n, %)	97(74.05%)
淋巴结转移(n, %)	4(%)
TNM分期(n, %)	
I-II	63(48.09%)
III-IV	68(51.91%)
BCLC分期(n, %)	
0-A	15(11.45%)
B	54(41.22%)
C	62(47.33%)

AFP: 甲胎蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; BCLC: 巴塞罗那肝癌临床分期; CEA: 癌胚抗原。

对患者OS和PFS关系。以 $P < 0.05$ 为差异有意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 根据纳入排除标准共纳入131例患者, 患者中位年龄48岁, 女性比例为13.74%。肿瘤中位大小为4.9(2.7-9.5) cm, 单发肿瘤170例(39.91%)。门静脉血栓形成76例(17.84%), 其他术前一般资料详见表1。

2.2 影响肝切除术后的预后的因素分析 将本研究中131例患者5年时存活患者19例。将可能影响HCC术后的PFS和OS的因素纳入多因素cox风险比例回归模型。结果可见IL-26表达增加(HR = 1.667, $P = 0.022$)、肿瘤直径>5 cm(HR = 1.096, $P = 0.002$)、微血管侵犯(HR = 2.696, $P = 0.006$)是HCC切除患者PFS的危险因素。而IL-26高表达(HR = 1.643, $P = 0.041$)和微血管侵犯(HR = 3.303, $P = 0.016$)是肝癌切除后OS的独立预后因素, 详见表2。

2.3 不同IL-26表达量患者临床特征比较 以全部患者IL-26表达量的中位数将患者分为高表达组和低表达两组。IL-26高表达组患者的肿瘤>5 cm($P = 0.026$)、微血管侵犯($P = 0.009$)、TNM分期III-IV期($P = 0.045$)明显多于

表 2 影响患者的PFS和OS多因素Cox风险比例回归分析

危险因素	PFS多因素分析	P值	OS多因素分析	P值
	HR(95%CI)		HR(95%CI)	
IL-26表达量	1.667(1.076–2.582)	0.022	1.643(1.021–2.644)	0.041
AFP>50 μg/L	1.020(0.596–1.745)	0.942	1.267(0.692–2.320)	0.444
肿瘤大小>5 cm	1.096(1.034–1.162)	0.002	1.504(0.753–3.006)	0.248
大血管侵袭	1.512(0.944–2.421)	0.086	1.222(0.551–2.713)	0.622
微血管浸润	2.696(1.322–5.497)	0.006	3.303(1.255–8.696)	0.016

AFP: 甲胎蛋白; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期.

表 3 不同IL-26表达量患者临床特征比较

项目	IL-26高表达组 (n = 66)	IL-26低表达组 (n = 65)	统计值	P值
年龄(岁)	46(39–56)	49(43–53)	0.616	0.171
女性(n, %)	11(16.67%)	7(10.77%)	0.961	0.327
总胆红素≥21 μmol/L (n, %)	9(13.64%)	12(18.46%)	0.566	0.452
直接胆红素>5.1 μmol/L (n, %)	32(48.48%)	32(49.23%)	0.007	0.932
白蛋白<35 g/L	4(6.06%)	4(6.15%)	0.000	0.982
ALT升高(n, %)	32(48.48%)	22(33.85%)	2.896	0.089
AST升高(n, %)	49(74.24%)	46(70.77%)	0.198	0.656
AFP>50 μg/L	54(81.82%)	44(67.69%)	3.468	0.063
CEA>2.5 ng/mL	14(21.21%)	18(27.69%)	0.745	0.388
肿瘤大小>5 cm(n, %)	54(81.82%)	42(64.62%)	4.950	0.026
多发病灶(n, %)	4(6.06%)	3(4.62%)	0.135	0.713
肝硬化(n, %)	40(60.61%)	39(60.00%)	0.005	0.943
大血管侵袭(n, %)	36(54.55%)	25(38.46%)	3.405	0.065
微血管浸润(n, %)	58(87.88%)	45(69.23%)	6.776	0.009
淋巴结转移(n, %)	1(1.52%)	2(3.08%)	0.357	0.550
TNM分期III–IV(n, %)	39(59.09%)	27(41.54%)	4.036	0.045
BCLC分期B–C(n, %)	62(93.94%)	55(84.62%)	2.983	0.084

AFP: 甲胎蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; BCLC: 巴塞罗那肝癌临床分期; CEA: 癌胚抗原.

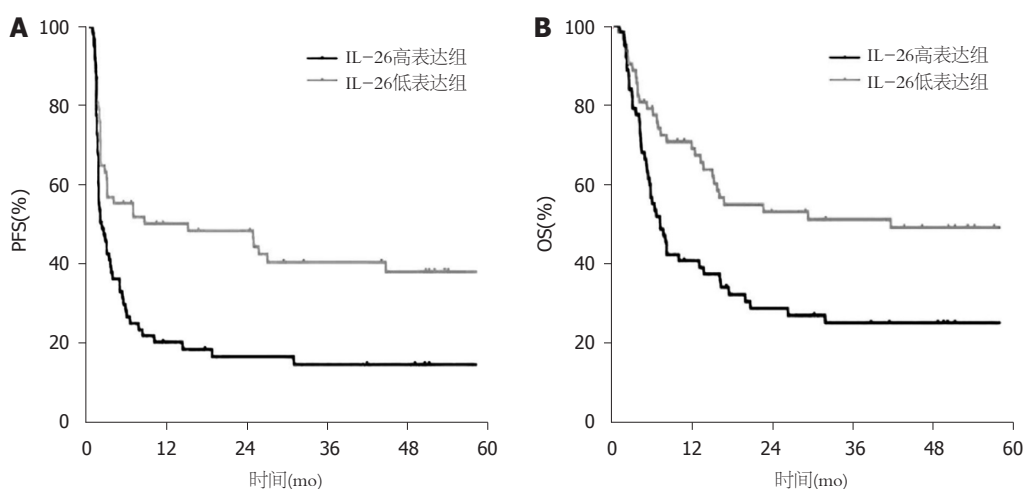


图 1 不同IL-26表达量与患者预后关系. A: 不同IL-26表达量与肝癌患者术后5年PFS关系; B: 不同IL-26表达量与肝癌患者术后5年OS关系. PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期.

IL-26低表达组, 详见表3。

2.4 不同IL-26水平对患者预后的影响 分析不同IL-26水平与HCC患者术后5年预后的关系可见, 与IL-26低表达组相比, IL-26高表达组患者的PFS较差($P=0.000$, 图1A)。与IL-26低表达组相比, IL-26高表达组患者的OS更差($P=0.002$, 图1B)。

3 讨论

HCC治疗一直是国内外研究热点。由于HCC早期发病隐匿、治疗时机较晚, HCC患者的预后一较差, 即使对于具有HCC手术指征者其术后2年和5年复发率也较高^[8]。HCC患者术后的预后判断已经有了一些研究, 多个生化标志物, 如血清人类软骨糖蛋白39^[9]、甲胎蛋白^[10]、透明质酸^[11]、 γ -谷氨酰转肽酶^[12]等都被认为与接受手术治疗的HCC患者预后存在关系。然而这些生化标志物指标, 均存在一定临床局限。由于目前仍缺少成熟的HCC术后的预测模型或方法, 因此, 对于HCC患者术后的预后判断方法仍值得进一步研究。近年来肝脏免疫与肿瘤关系成为热点。Miot等人^[13]发现慢性病毒性肝炎患者IL-26明显升高。但对于患者手术切除后, IL-26表达与患者关系尚缺乏研究, 因此我们探索了肝癌组织中IL-26水平与患者术后的预后关系。

如何及时发现肿瘤复发是HCC术后困扰学者的问题, 对于HCC术后患者的5年判断同样引起了多个学科研究人员的兴趣。然而目前为止仍缺乏较为有效HCC术后患者的5年预测模型或标志物^[14]。我们使用免疫组化测量患者肝癌组织中的IL-26表达量, 发现IL-26表达水平可作为乙肝相关HCC患者的PFS和OS判断因子。IL-26高表达的患者手术切除后的生存状况较差。在对比不同IL-26表达量患者临床特征时即发现, IL-26高表达组的肿瘤>5 cm、微血管侵犯、TNM分期III-IV期的患者比例明显多于IL-26低表达组。更为重要的是, 上述这些因素也均是影响HCC手术方法和患者预后的关键因素^[7]。

IL-26可以参与到肝脏慢性炎症过程^[13], 但IL-26高表达与患者术后预后不良的具体机制仍未完全明确。IL-26主要是由T细胞, 尤其是Th17细胞产生的慢性炎症性因子^[15], 这可能与肿瘤导致的肝脏中免疫细胞群过度激活存在一定相关性。国内学者蒋黎等人分析认为^[16], 在HBV患者中IL-26与炎症和纤维化进展有关。此外, 他们发现尽管发现HBV患者的血清中IL-26也会升高, 但可能受到ALT、纤维化程度等因素影响。我们发现IL-26是可预测HCC术后患者的新的标志物, 这可能对今后的新模型的开发提供一定参考。

当然本研究存在以下的不足: (1)受到纳入排除

因素影响, 研究纳入患者数量相对较少; (2)以术前肿瘤组织中的IL-26表达量作为研究基础, 可能较血清IL-26表达检测较为准确, 但操作过程相对复杂; (3)受研究条件所限, 未比较肿瘤组织与癌旁肝组织中IL-26水平差异, 手术前后外周血IL-26表达水平差异。即便如此, 我们初步的研究可为今后研究提供了参考, 值得今后更多前瞻性大样本分层研究, 尤其可能对未来预后预测模型建立提供重要参考分子标志物。

4 结论

综上所述, 肝癌组织中IL-26表达量与乙肝相关肝癌患者切除术后的生存期和无进展生存期相关。今后值得在临床工作中对肝癌术后病理进行IL-26免疫染色, 以谨慎评估和选择术后的治疗方案。当然也需要更多的前瞻性大样本研究进一步探讨肝脏组织和血清中IL-26表达与HCC患者术后的关系, 并比较IL-26与其他预测乙肝相关肝癌患者术后标志物的效能差异, 以探索易于检测的、诊断高效的临床标志物。

文章亮点

实验背景

目前肝切除术仍是乙肝相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)潜在的根治性治疗手段。但HCC切除后复发率较高, 5年复发率>70%。因此, 早期有效识别潜在高复发率患者对临床决策制定具有重大意义。近年来发现, 白细胞介素(interleukin, IL)-26与乙肝相关纤维化及肝癌发生相关。

实验动机

目前发现IL-26肝癌患者预后相关。但IL-26与HCC患者术后的预后关系尚不清楚。基于此, 本研究主要探索乙肝相关HCC患者的肿瘤组织中IL-26表达水平与患者预后关系。

实验目标

探讨乙肝相关HCC患者的肿瘤组织中IL-26表达水平与患者术后5年的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)关系。

实验方法

分析乙肝相关肝癌患者的术前临床资料, 比较肝癌组织中不同IL-26表达患者的5年OS和PFS的关系。使用多因素Cox比例风险回归模型分析IL-26与HCC患者OS和PFS关系。

实验结果

肝癌组织中IL-26高表达患者切除术后5年OS和PFS均低于IL-26低表达患者。

实验结论

乙肝相关肝癌患者肝癌组织中IL-26表达量与患者切除术后5年OS和PFS相关。

展望前景

患者术前、术后血清中IL-26水平与HCC术后5年的复发和死亡关系值得进一步探索。此外, IL-26与其他不同标志物对HCC术后患者预后预测效能的比较也是今后研究重点。

5 参考文献

- 1 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组; 中华预防医学会慢病预防与控制分会; 中华预防医学会健康传播分会. 中国肝癌一级预防专家共识 (2018). 临床肝胆病杂志 2018; 40: 2090-2097 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.008]
- 2 陈孝平, 张志伟. 《肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识》解读. 中华外科杂志 2017; 55: 7-10 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.01.003]
- 3 廖媛, 潘淑茹, 曹宝华, 罗敏琪. 外周血中性粒/淋巴细胞比值对行TACE治疗的肝癌患者预后的影响. 实用医学杂志 2018; 34: 1787-1790 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.11.009]
- 4 Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 905-910 [PMID: 29995439 DOI: 10.1080/14712598.2018.1499722]
- 5 Zhang X, Xie X, Wang Y, Li W, Lin Z. Interleukin-26 promotes the proliferation and activation of hepatic stellate cells to exacerbate liver fibrosis by the TGF- β 1/Smad2 signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12: 4271-4279 [PMID: 31933827]
- 6 Luo L, Jiang L, Tian Z, Zhang X. The serum interleukin-26 level is a potential biomarker for chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e18462 [PMID: 31895778 DOI: 10.1097/

MD.0000000000018462]

- 7 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识(2016年第3次修订). 中华消化外科杂志 2017; 16: 113-115 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.001]
- 8 李浩琳, 董静, 杨美娟, 杨世忠, 袁伟升. 晚期肝细胞癌的药物治疗: 方法、争议与进展. 中华肝胆外科杂志 2017; 23: 426-429 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.06.019]
- 9 潘晶晶, 葛勇胜, 许戈良, 李建生, 莫卫东, 马金良, 余继海, 刘文斌, 任维华. 人类软骨糖蛋白39在肝癌中的表达及临床意义. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 433-437 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.06.008]
- 10 钱相君, 曲春枫, 鲁凤民. 肝癌肿瘤标记物在超声筛查监测早期肝细胞癌中的作用不可或缺. 肝脏 2019; 24: 851-853 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.08.003]
- 11 Mima K, Beppu T, Ishiko T, Chikamoto A, Nakagawa S, Hayashi H, Watanabe M, Sakamaki K, Baba H. Preoperative serum hyaluronic acid level as a prognostic factor in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2014; 101: 269-276 [PMID: 24446084 DOI: 10.1002/bjs.9343]
- 12 王军梅, 莫扬. 肝癌血清AFP、CEA、GGT和AFU水平检测的临床意义. 肝脏 2019; 24: 208-210 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.02.036]
- 13 Miot C, Beaumont E, Duluc D, Le Guillou-Guillemette H, Preisser L, Garo E, Blanchard S, Hubert Fouchard I, Cr  minon C, Lamourette P, Fremaux I, Cal  s P, Lunel-Fabiani F, Boursier J, Braum O, Fickenscher H, Roingear P, Delneste Y, Jeannin P. IL-26 is overexpressed in chronically HCV-infected patients and enhances TRAIL-mediated cytotoxicity and interferon production by human NK cells. *Gut* 2015; 64: 1466-1475 [PMID: 25183206 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306604]
- 14 刘爱祥, 王海清, 薄文滔, 冯燮林, 田浪, 张辉, 张明仪, 胡勇. 肝细胞癌肝切除的临床疗效及预后因素分析. 中华消化外科杂志 2019; 18: 368-374 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.012]
- 15 Fujii M, Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Nishino K, Sakai S, Inatomi O, Bamba S, Kawahara M, Shimizu T, Andoh A. Expression of Interleukin-26 is upregulated in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5519-5529 [PMID: 28852311 DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5519]
- 16 蒋黎, 谭朝霞, 朱研, 吕化杰, 田志强. 白细胞介素-26在促进慢性乙型肝炎患者肝细胞炎症损伤中的作用研究. 检验医学与临床 2019; 16: 1796-1800 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.13.002]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



复发性急性胰腺炎危险因素的Meta分析

周露, 高一雯, 许松欣, 路国涛, 肖炜明

周露, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225000

高一雯, 扬州大学护理学院 江苏省扬州市 225000

许松欣, 路国涛, 肖炜明, 扬州大学附属医院消化内科 江苏省扬州市 225000

周露, 硕士研究生, 主要研究方向为脂肪酶、胰腺炎。

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 82070668, Nos. 81873866。

作者贡献分布: 周露、高一雯负责收集整理数据; 周露负责数据分析及文章撰写; 许松欣、路国涛、肖炜明参与此课题的设计、修改和指导。

通讯作者: 肖炜明, 主任医师, 225000, 江苏省扬州市邗江中路368号, 扬州大学附属医院消化内科。wmxiao@yzu.edu.cn

收稿日期: 2021-02-17

修回日期: 2021-03-04

接受日期: 2021-04-02

在线出版日期: 2021-05-28

Meta-analysis of risk factors for recurrent acute pancreatitis

Lu Zhou, Yi-Wen Gao, Song-Xin Xu, Guo-Tao Lu, Wei-Ming Xiao

Lu Zhou, Yangzhou University Medical Academy, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Yi-Wen Gao, School of Nursing, Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Song-Xin Xu, Guo-Tao Lu, Wei-Ming Xiao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 82070668 and 81873866.

Corresponding author: Wei-Ming Xiao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, No. 368 Hanjiang Middle Road, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. wmxiao@yzu.edu.cn

Received: 2021-02-17

Revised: 2021-03-04

Accepted: 2021-04-02

Published online: 2021-05-28

Abstract BACKGROUND

With the continuous improvement of living standards, the incidence of recurrent acute pancreatitis is also increasing year by year, and this disease has become a hot research topic in recent years. Understanding the etiology of recurrent acute pancreatitis has become an urgent problem to be solved in clinical practice.

AIM

To explore the risk factors for recurrent acute pancreatitis (RAP) by means of systematic evaluation, and provide evidence for better prevention of RAP.

METHODS

We searched CNKI, CBM, VIP, Wanfang, The Cochrane Library, PubMed, Embase, and Web of Science databases to collect case-control and cohort studies on the risk factors associated with RAP from January 1, 2000 to February 29, 2020. "Pancreatitis", "recurrence", "risk factors", and their free words were selected as keywords. The retrieved articles were evaluated and filtrated using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Meta-analysis was performed based on the articles scored above 6 by using Revman5.3 software.

RESULTS

A total of 15 articles were included, with the cumulative number of cases and controls reaching 2258 and 8482, respectively. The results of meta-analysis showed that alcohol consumption [odds ratio [OR] = 1.83, 95% CI (1.30, 2.59), $P = 0.0006$], smoking [OR = 2.09, 95% CI (1.61, 2.73), $P < 0.00001$], biliary AP [OR = 1.82, 95% CI (1.28, 2.57), $P = 0.0008$], hypertriglyceridemic AP [OR = 2.24, 95% CI

(1.76, 2.85), $P < 0.00001$], alcoholic AP [OR = 2.68, 95%CI (2.03, 3.55), $P < 0.00001$], diabetes [OR = 1.57, 95%CI (1.48, 1.66), $P < 0.00001$], fatty liver [OR = 2.05, 95%CI (1.22, 3.47), $P = 0.007$], and CT score [OR = 3.52, 95%CI (2.28, 5.43), $P < 0.00001$] were statistically significant risk factors for RAP.

CONCLUSION

Current evidence shows that the risk factors for RAP include disease factors (biliary, alcoholic, and hypertriglyceridemic AP, fatty liver, and diabetes), behavioral factors (alcohol consumption and smoking), and related indicators (CT score). Due to the limited quantity and quality of included studies, more prospective high-quality clinical studies are needed to verify the above conclusion.

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

Key Words: Recurrent acute pancreatitis; Risk factors; Meta-analysis

Citation: Zhou L, Gao YW, Xu SX, Lu GT, Xiao WM. Meta-analysis of risk factors for recurrent acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 517-525

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/517.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.517>

摘要

背景

随着生活水平的不断提高, 复发性急性胰腺炎的发病率也逐年攀升, 近年来成为研究的热点. 寻找复发性急性胰腺炎的病因成为临床上亟待解决的问题.

目的

用系统评价方式探讨复发性急性胰腺炎(recurrent acute pancreatitis, RAP)危险因素, 为更好地预防胰腺炎复发提供循证依据.

方法

计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库、The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of science数据库, 检索时限为建库至2020-12, 经2名研究者筛选文献、提取信息与质量评价后, 并采用RevMan 5.3软件进行Meta分析.

结果

15篇文献符合纳入标准, 累计病例数和对照数分别为2258例和8482例, 经Meta分析结果显示, 复发性急性胰腺炎的危险因素为: 饮酒[OR = 1.83, 95%CI (1.30, 2.59), $P = 0.0006$]、吸烟[OR = 2.09, 95%CI (1.61, 2.73), $P < 0.00001$]、胆源性AP [OR = 1.82,

95%CI (1.28, 2.57), $P = 0.0008$]、高三酰甘油血症性AP [OR = 2.24, 95%CI (1.76, 2.85), $P < 0.00001$]、酒精性AP [OR = 2.68, 95%CI (2.03, 3.55), $P < 0.00001$]、糖尿病[OR = 1.57, 95%CI (1.48, 1.66), $P < 0.00001$]、脂肪肝[OR = 2.05, 95%CI (1.22, 3.47), $P = 0.007$]、CT评分[OR = 3.52, 95%CI (2.28, 5.43), $P < 0.00001$].

结论

当前证据显示, 疾病因素(胆源性AP、高三酰甘油血症性AP、酒精性AP、脂肪肝、糖尿病)、行为危险因素(吸烟、饮酒)、相关指标(CT评分)均与复发性急性胰腺炎相关. 受纳入研究数量和质量限制, 仍需前瞻性大样本的高质量临床研究予以验证.

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

关键词: 复发性急性胰腺炎; 危险因素; Meta分析

核心提要: 近年来随着居民生活水平的不断提高, 复发性急性胰腺炎发病率逐年增加, 关于复发性急性胰腺炎的研究也越来越多. 胰腺炎反复急性发作, 不仅给患者本人带来极大的痛苦和较重的经济负担, 也在一定程度上造成医疗资源的浪费. 本研究通过检索复发性急性胰腺炎的相关文献, 按照一定标准层层筛选, 最终选择15篇文献纳入Meta分析. 本研究旨在寻找复发性急性胰腺炎的相关危险因素, 为早期识别易患复发性急性胰腺炎的高危人群、降低复发性急性胰腺炎的发生率提供临床依据.

文献来源: 周露, 高一雯, 许松欣, 路国涛, 肖炜明. 复发性急性胰腺炎危险因素的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(10): 517-525

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/517.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.517>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见的危重疾病之一, 且发病率逐年上升^[1]. 复发性急性胰腺炎(recurrent acute pancreatitis, RAP)的概念最初由Doubilt等^[2]提出, 并于1963年在马赛会议上被正式命名^[3]. RAP指有两次及以上确诊的AP发作, 时间间隔在3个月以上, 发作间期AP症状、体征基本或完全消失^[4]. 众多研究指出RAP的总患病率为17-30%^[5,6], 并根据病因而有所不同^[5], 且其中36%的患者有进展为慢性胰腺炎的风险^[6]. 此外, 有研究发现即使没有慢性胰腺炎的存在, RAP患者生活质量也明显降低^[7], 并且与反复住院伴随的是高昂的费用^[8]. 因此, 如何减少AP的复发至关重要. 近年来关于复发性急性胰腺炎危险因素的相关报道逐年增加, 但是很少有关于RAP危险因素的系统研究. 本研究通过对自建库至2020-12发表的复发性急性胰腺炎研究文献

进行Meta分析, 旨在筛选出复发性急性胰腺炎的相关危险因素及关联强度, 为降低复发性急性胰腺炎的患病率和相关的医疗费用提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: (1)检索平台: 中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库、The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of science; (2)检索策略: 检索采取主题词与自由词相结合的方式。英文检索以“Pancreatitis”和“Recurrent”和“risk factors”或“association factors”或“dangerous factors”为检索词, 中文检索词以“胰腺炎”、“复发”、“危险因素”为主题词及自由词(相关因素、病因、影响因素)相结合进行检索。

1.2 方法

1.2.1 纳入和排除标准: 纳入标准: (1)研究类型 病例对照研究或者队列研究; (2)研究对象 病例来源为各医疗机构确诊的复发性急性胰腺炎患者, 对照组为与病例组在同一医院的急性胰腺炎患者, 或基于较大规模的病例与上述条件相近的同一医院、同期入院的患者; (3)暴露因素 建库至2020-12国内外公开发表的文献, 且涉及因素为胰腺炎、复发、危险因素, 各个危险因素定义基本相似; (4)数据类型 研究结果提供多因素Logistics回归分析所得出的可以转换成比值比(odds ratio, OR)、95%CI及标准误(standard error, SE)的数据。1.2.2 排除标准: (1)重复发表文献; (2)动物实验; (3)无对照组、基本数据不全及失访过多的研究; (4)会议论文、综述和个案报告。

文献筛选、数据提取及质量评价: 由2名研究者独立筛选文献、质量评价和提取资料并交叉核对。文献筛选时通过阅读文题和摘要排除不相关文献, 剔除重复发表的临床研究, 阅读全文筛选出符合纳入标准的文献。资料提取信息包括: (1)纳入研究的基本信息, 包括研究题目、作者、发表期刊及时间等; (2)研究对象的基线特征和相关暴露因素; (3)偏倚风险评价的关键要素。队列研究和病例对照研究的偏倚风险评价依据Newcastle-Ottawa Scale (NOS)文献质量评价标准。

统计学处理 采用Revman 5.3软件进行Meta分析。采用OR值为效应分析统计量, 各效应量均提供其95%可信区间。采用Cochrane Q检验分析各研究间的异质性, 结合 I^2 来判断异质性的程度。当 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时, 说明各项研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型; 否则, 采用随机效应模型, 进行敏感性分析方法来分析其异质性。对纳入文献 ≥ 10 篇的结局指标绘制漏斗图并结合Egger's检验评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过数据库初检共获得文献818篇, 通过其它资源途径获得2篇, 排除重复文献127篇, 排除动物实验2篇, 排除综述、系统评价等19篇, 初筛纳入文献672篇, 阅读文题和摘要后排除明显与主题不符的文献577篇, 案例报告10篇及无对照组9篇。根据文献纳入排除标准精读全文76篇, 最终共纳入符合条件的文献15篇, 包括10740例患者。文献筛选流程和结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与文献质量评价结果 纳入研究的基本特征和文献质量评价结果见表1。病例对照研究的文献质量评价得分为7-8分, 队列研究的文献质量评价得分为8分, 均属于高质量文献。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 病因分析: (1)胆源性AP共纳入7个研究^[10,11,13,18,20,21,40], 异质性检验得出 $I^2 = 87\%$, 且 $P<0.1$ 。为找出异质性较大的原因, 遂按研究对象的地域划分行亚组分析(图2)。共分为2个亚组, 分别为中国^[11,13,18,20,21]和国外^[9]。在中国这一亚组中, 异质性检验得出 $I^2 = 0\%$, Meta分析结果显示: 胆源性因素是胰腺炎复发的危险因素[OR = 1.82, 95%CI (1.28, 2.57), $P = 0.0008$]。而在国外这一亚组中, 异质性检验得出 $I^2 = 77\%$, Meta分析结果显示: 胆源性因素是胰腺炎复发的保护因素[OR = 0.24, 95%CI (0.07, 0.77), $P = 0.02$]。由于这两项研究数据本身异质性较大, 剔除后结果稳健可信。遂选取中国这一亚组数据结果作为胆源性AP这一危险因素的最终结果; (2)高三酰甘油血症性AP共纳入10个^[8,12,14-21]研究, 经过异质性检验得 $I^2 = 52\%$, 且 $P<0.1$, 提示选择的研究间存在轻度异质, 采用随机效应模型Meta分析, 结果显示: 高三酰甘油血症性AP是胰腺炎复发的危险因素[OR = 2.24, 95%CI (1.76, 2.85), $P<0.00001$] (表2); (3)酒精性AP共纳入7个研究^[10,11,18,20-22,40], 经异质性检验得 $I^2 = 66\%$, 且 $P<0.1$, 提示选择的研究间异质性稍大。经敏感性分析发现, 蒯小玲等^[11]的研究是异质性主要异质性来源, 排除此项研究后异质性 $I^2 = 43\%$, Meta分析结果: 酒精性因素是胰腺炎复发的危险因素[OR = 2.68, 95%CI (2.03, 3.55), $P<0.00001$] (表2); (4)特发性AP共纳入7个研究^[10,11,12,18,20,22,40], 采用随机效应模型得出结果: 特发性因素不是胰腺炎复发的危险因素[OR = 1.59, 95%CI (0.99, 2.55), $P = 0.05$] (表2); (5)饮食不当共纳入4个^[11-13,21]研究, 由于研究间具有临床异质性, 经敏感性分析后未发现临床异质性, 采用随机效应模型, Meta分析结果显示: 饮食不当不是胰腺炎复发的危险因素[OR = 1.52, 95%CI (0.83, 2.80), $P = 0.18$] (表2)。

2.3.2 合并症: (1)糖尿病共纳入6个研究^[8,10,15-17,19]。固定效应模型Meta分析结果显示, 糖尿病是胰腺炎复发的危

表 1 纳入研究基本特征及文献质量评价

纳入研究	研究类型	地区	样本量		涉及的危险因素	质量评价 (NOS)
			病例组	对照组		
Cho等 ^[10]	病例对照	韩国	100	517	1,2,4,7,8	8
蒯小玲等 ^[11]	病例对照	江苏	43	130	1,2,4,5,10,11,12,13	8
潘越等 ^[12]	病例对照	云南	139	693	3,4,5,6	7
田泽敏等 ^[13]	病例对照	重庆	269	869	1,5,6,7,11,12,13	8
南琼等 ^[14]	病例对照	云南	31	143	3,9	7
段丽萍等 ^[15]	病例对照	北京	41	185	3,6,8,11	7
陈建 ^[16]	病例对照	云南	164	382	3,8,9,10	8
叶美玲 ^[17]	病例对照	四川	280	796	3,8	8
彭莉等 ^[8]	病例对照	四川	671	1806	3,8	8
班猛猛 ^[18]	病例对照	辽宁	79	233	1,2,3,4,10,11,12	7
陈芙蓉 ^[19]	病例对照	宁夏	126	909	3,6,7,8	8
张瑜 ^[20]	病例对照	山西	30	143	1,2,3,4	7
闫炫炫 ^[21]	病例对照	甘肃	141	821	1,2,3,5	8
Ahmed等 ^[22]	队列研究	荷兰	117	699	2,4,7	8
Cavestro等 ^[40]	队列研究	意大利	27	156	1,2,4,7	8

危险因素: ¹胆源性AP; ²酒精性AP(日均摄入乙醇大于80 g, 连续5年以上, 或发病前有大量饮酒史); ³高三酰甘油血症性AP(血清三酰甘油(TG)≥11.3 mmol/L或血清总胆固醇(TG)在5.65–11.3 mmol/L范围内, 但血清呈乳糜状并排除其它因素); ⁴特发性AP; ⁵饮食不当(高脂/暴饮暴食); ⁶饮酒(有/无); ⁷吸烟(有/无); ⁸糖尿病; ⁹脂肪肝; ¹⁰血清TG; ¹¹血清TC; ¹²血钙; ¹³CT评分; 其他因素: 如C反应蛋白、BMI、总胆红素等仅有1篇, 无法进行Meta分析; 患者性别及年龄由于不同文献样本基线或分类标准不一致, 未纳入Meta分析指标。

表 2 复发性胰腺炎危险因素的Meta分析

危险因素	纳入研究编号	异质性检验结果			Meta分析结果(总体效应检验)		
		Q	I ²	P值	OR(95%CI)	Z	P
病因分析							
胆源性AP	5 ^[11,13,18,20,21]	3.74	0%	0.44	1.82 (1.28, 2.57)	3.36	P = 0.0008
高三酰甘油血症性AP	10 ^[8,12,14–21]	18.80	52%	0.03	2.24 (1.76, 2.85)	6.58	P<0.00001
酒精性AP	6 ^[10,18,20–22,40]	8.82	43%	0.12	2.68 (2.03, 3.35)	6.90	P<0.00001
特发性AP	7 ^[10,11,12,18,20,22,40]	14.58	59%	0.02	1.59 (0.99, 2.55)	1.93	P = 0.05
饮食不当	4 ^[11–13,21]	10.55	72%	0.01	1.52 (0.83, 2.80)	1.35	P = 0.18
合并症							
糖尿病	6 ^[8,10,15–17,19]	7.17	30%	0.21	1.57 (1.48, 1.66)	15.56	P<0.00001
脂肪肝	2 ^[14,16]	0.78	0%	0.38	2.05 (1.22, 3.47)	2.69	P = 0.007
行为危险因素							
饮酒	4 ^[12,13,15,19]	2.08	0%	0.56	1.83 (1.30, 2.59)	3.43	P = 0.0006
吸烟	5 ^[10,13,19,22,40]	9.93	60%	0.04	2.09 (1.61, 2.73)	5.46	P<0.00001
相关指标							
血清TG	3 ^[11,16,18]	14.41	86%	0.0007	1.71 (0.94, 3.13)	1.75	P = 0.08
血清TC	4 ^[11,13,15,18]	5.35	44%	0.15	1.01 (0.97, 1.06)	0.56	P = 0.57
血清钙	3 ^[11,13,18]	2.44	18%	0.29	0.88 (0.51, 1.50)	0.47	P = 0.64
CT评分	2 ^[11,13]	0.79	0%	0.37	3.52 (2.28, 5.43)	5.67	P<0.00001

险因素[OR = 1.57, 95%CI (1.48, 1.66), P<0.00001] (表2); (2)脂肪肝共纳入2个研究^[14,16], 固定效应模型Meta分析结果显示, 脂肪肝是胰腺炎复发的危险因素[OR = 2.05, 95%CI (1.22, 3.47), P = 0.007] (表2)。

2.3.3 行为危险因素: (1)饮酒共纳入4个研究^[12,13,15,19], 固定效应模型Meta分析结果显示, 饮酒的患者发生复发性急性胰腺炎的风险增加[OR = 1.83, 95%CI (1.30, 2.59), P = 0.0006] (表2); (2)吸烟共纳入5个研究^[10,13,19,22,40]。随机

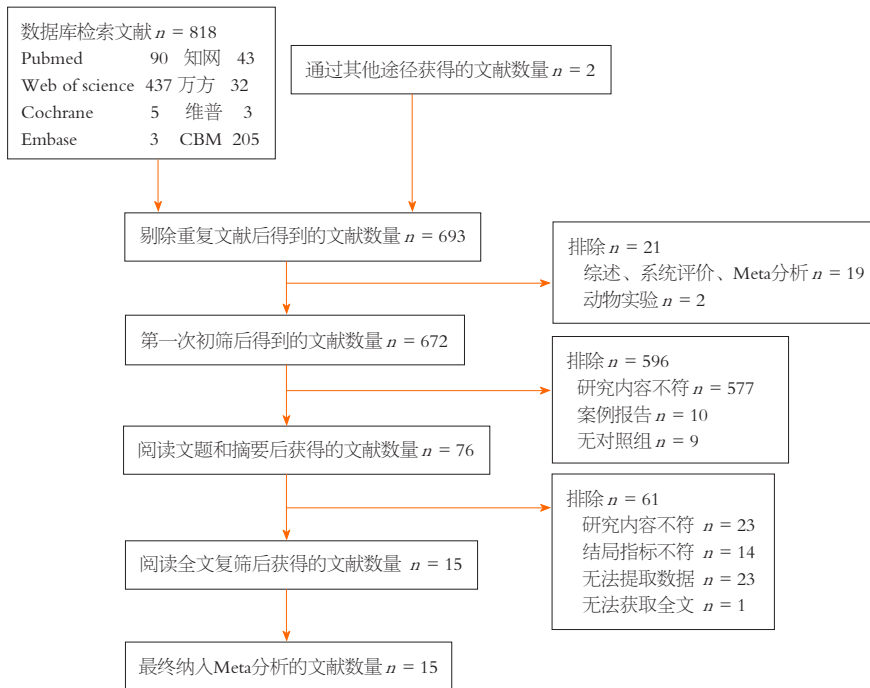


图 1 文献筛选流程图。

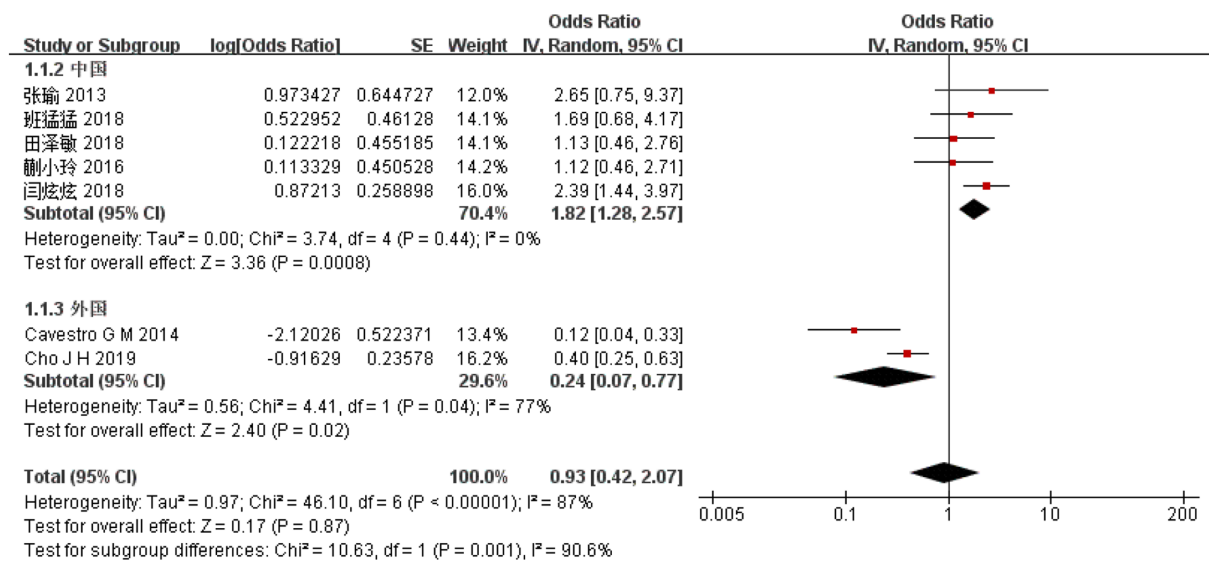


图 2 病因为胆源性AP的亚组分析。

效应模型Meta分析结果显示, 吸烟的患者发生复发性急性胰腺炎的风险增加[OR = 2.09, 95%CI (1.61, 2.73), $P < 0.00001$] (表2)。

2.3.4 相关指标: (1)血清三酰甘油共纳入3个研究^[11,16,18]。随机效应模型Meta分析结果显示, 三酰甘油水平不是导致胰腺炎复发的危险因素[OR = 1.71, 95%CI (0.94, 3.13), $P = 0.08$] (表2); (2)血清胆固醇共纳入4个研究^[11,13,15,18]。固定效应模型Meta分析结果显示, 血清胆固醇水平不是导致胰腺炎复发的危险因素[OR = 1.01, 95%CI (0.97,

1.06), $P = 0.57$] (表2); (3)血钙共纳入3个研究^[11,13,18]。固定效应模型Meta分析结果显示, 血清钙水平不是导致胰腺炎复发的危险因素[OR = 0.88, 95%CI (0.51, 1.5), $P = 0.64$] (表2); (4)CT评分 共纳入2个研究^[11,13]。固定效应模型Meta分析结果显示, CT评分是导致胰腺炎复发的危险因素[OR = 3.52, 95%CI (2.28, 5.43, $P < 0.00001$)] (表2)。

2.4 发表偏移 当危险因素中文献数量 ≥ 10 篇需进行发表偏移检验。本研究对病因“高三酰甘油血症性”指标

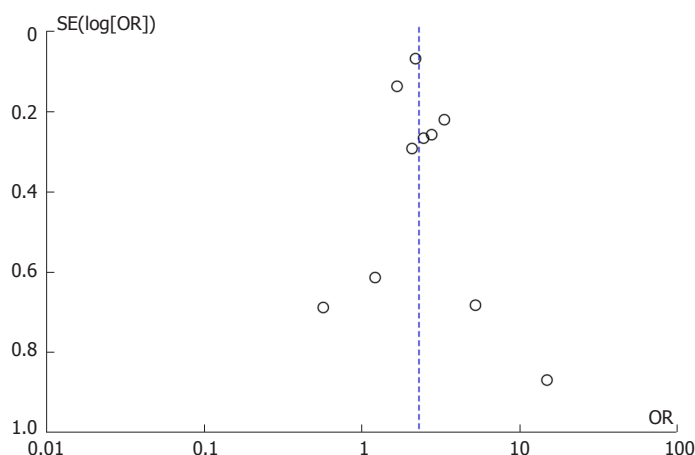


图3 高三酰甘油血症性分析漏斗图.

纳入文献绘制漏斗图, 显示各研究点左右分布基本对称(图3), 结合Egg's检验结果($P = 0.758$), 提示存在发表偏倚的可能性较小.

3 讨论

RAP是一种以反复发生AP为特征的疾病, 会对患者的生活质量产生严重不良影响, 甚至与胰腺癌发病有关. 有研究表明, 某些未发现的胰腺肿瘤早期可表现为RAP的临床症状, 即RAP患者有一定的癌变可能^[25], 并且急性胰腺炎复发次数与胰腺癌发生的风险呈正相关^[29]. 而RAP的发病率与急性胰腺炎初发的危险因素密切相关^[10]. 因此, 早期识别胰腺炎复发的危险因素、降低复发性急性胰腺炎的发病率、改善患者的生活质量已成为临床研究的重点. 本研究旨在寻找RAP的相关危险因素, 为医务人员早期识别高危人群、制定有效的治疗措施提供参考.

3.1 增加RAP风险的病因 AP的常见病因因为胆石症、饮酒、高三酰甘油血症、内镜手术等. 随着人群膳食结构的改变, 高三酰甘油血症有成为AP第二大病因的趋势^[1]. RAP与AP的病因有诸多类似之处, 酒精性AP、胆源性AP被认为是RAP常见的病因^[4,10]. 本研究在分析胆源性AP这一病因中发现, 国内外关于胆源性AP对RAP的影响结果截然相反. 可能有以下几个方面原因: (1)外国文献相对较少, 且其异质性本身很大; (2)外国生活水平及科技水平较高, 患者在发生胆源性AP后一般会积极手术, 从病因上解决胆道疾病, 从而避免RAP的发生. 而在酒精性AP这一因素的分析中, 发现蒯小玲等^[11]的研究是主要异质性来源, 可能由于这项研究的样本量最小从而导致结果的异质性较大. Pelli等^[32]研究发现, 在酒精性AP首次发作后, 80%的患者会在3-5年内复发, 这与乙醇导致的Oddi括约肌功能障碍及其对胰腺腺泡细胞的毒性有关. 而在高三酰甘油血症AP患者中, 高血粘度

可能会干扰胰腺微循环从而导致RAP^[33]. 还有其他少见原因, 如: 遗传变异^[23], 胰管痿^[35]、胰腺分裂、胰胆管畸形^[31]等解剖结构异常、线虫病^[38]等也与RAP的发生有一定相关性. 此外, 至少有10%的患者的RAP病因仍未确定, 这些病人常被描述为特发性复发性急性胰腺炎^[4]. 本研究结果显示, RAP病因的风险比从高到低依次是酒精性AP、高三酰甘油血症性AP、胆源性AP. 同时, 高三酰甘油血症也是胆源性AP复发的危险因素^[26]. 因此, 在今后临床工作中要针对病因加强对患者胰腺炎首发后的随访宣教和必要的定期筛查, 及早制定有效的干预措施, 降低RAP的发病率.

3.2 增加RAP风险的合并症 RAP与糖尿病之间的关系, 可能是RAP能促使糖尿病的发生, 而糖尿病反过来又能提高AP的发生率, 两者相互影响^[26]. 台湾学者研究发现, 糖尿病作为AP的独立危险因素, 可使AP的发病率增加2倍^[34]. 由此可见RAP并发糖尿病的患者更应严格控制血糖, 减少由糖尿病所致的RAP. 陈建等^[16]人研究发现, RAP人群中既往患有脂肪肝的比例为43.3%, 而初发AP中则为30.9%, 两组间的差异有统计学意义, 提示脂肪肝更容易促使AP复发. 对于脂肪肝患者为何更易致AP的复发, 其原因可能是脂肪肝患者更易合并高脂血症. 我们的研究结果显示, 合并脂肪肝、糖尿病均显著增加了RAP的发生风险. 因此, 在治疗AP的同时积极控制合并症也可预防RAP的发生.

3.3 增加RAP风险的行为方式 既往研究表明, 吸烟和饮酒与RAP的发生关系密切^[6], 大量饮酒的患者有患RAP和慢性胰腺炎的风险^[36], 而在Setiawan等^[37]的报道中显示, 少量饮酒与所有类型的胰腺炎呈负相关. 吸烟也被认为是RAP发生的一个独立预测因素^[10]. 本研究的结果显示, RAP的发生于吸烟和饮酒均显著相关, 且吸烟的影响大于饮酒. 一项前瞻性研究发现, 在戒酒两年的患者中, 没有出现复发性急性胰腺炎, 而在饮酒的患者中,

有33%的患者出现RAP^[28]。因此, 临床工作中可加强住院期间及随访咨询的健康教育, 通过戒烟酒宣教来减少RAP的发病率。

3.4 增加RAP风险的相关指标 血清三酰甘油水平升高(>500-1000 mg/dL)与AP有关, Wu等^[39]发现三酰甘油适度升高(>200 mg/dL)也会显著增加胰腺炎复发的风险, 并且国内外多位研究学者均认为血清三酰甘油或胆固醇水平升高与胰腺炎复发相关^[13,27,30,41]。本研究的结果显示, 与初发组相比, 三酰甘油的水平对RAP的影响不明显, 提示TC、TG水平与RAP可能非线性相关。CT评分对AP诊断和病情评估有重要的意义。CT评分升高通常与胰腺坏死的程度呈正相关^[23,24], 本研究结果显示, RAP的发生与CT评分升高显著相关。因此, 临床工作中需密切关注增加RAP风险的相关指标, 以降低RAP的发生率及死亡率。

本研究的局限: (1)本研究纳入文献大多为中文文献, 可能会对结果全面性造成一定影响; (2)纳入文献的研究类型以回顾性研究居多, 与大规模临床研究相比, 患者数量相对较少, 随访时间相对较短。因此, 今后还需开展多中心、大样本的前瞻性研究进一步明确RAP发生的危险因素。

4 结论

综上所述, 本研究结果显示, 病因为高三酰甘油血症性AP、酒精性AP, 合并糖尿病或脂肪肝、吸烟、酒精摄入、以及CT评分升高与RAP的发病率密切相关。在临床工作中可参考本研究结果早期识别复发性急性胰腺炎高危人群, 积极去除病因及复发的危险因素, 加强健康宣教, 尽可能降低RAP的发生率。受纳入研究数量和质量限制, 无法计算吸烟、饮酒及相关指标的暴露剂量或程度分级, 上述结论尚需开展更多高质量研究予以验证。

文章亮点

实验背景

近年来, 复发性急性胰腺炎发病率逐年攀升, 关于复发性急性胰腺炎的相关文章也逐渐增多, 但目前为止, 对复发性急性胰腺炎行系统评价的研究较少。

实验动机

胰腺炎反复发作, 严重影响患者生活质量, 为寻找复发性急性胰腺炎的危险因素, 提高患者生活质量。

实验目标

检索国内外相关文献, 运用Meta分析的方法筛选文献、汇总数据, 寻找复发性急性胰腺炎危险因素, 为临床治

疗及干预提供参考。

实验方法

计算机检索国内外权威数据库, 检索时限为建库至2020-12, 保证文献的全面性。使用Newcastle-Ottawa Scale (NOS)文献质量评价标准对文献进行质量评估, 保留高质量文献。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析, 保证数据处理的准确性。

实验结果

共纳入15篇文献进行Meta分析, 累计病例数和对照数分别为2258例和8482例, 经Meta分析结果显示, 去除异质性原因后结果稳健, 可信度高。复发性急性胰腺炎的危险因素为: 饮酒、吸烟、胆源性AP、高三酰甘油血症性AP、酒精性AP、糖尿病、脂肪肝、CT评分。

实验结论

当前证据显示, 疾病因素(胆源性AP、高三酰甘油血症性AP、酒精性AP、脂肪肝、糖尿病)、行为危害因素(吸烟、饮酒)、相关指标(CT评分)均与复发性急性胰腺炎相关。积极预防危险因素, 可避免胰腺炎复发, 减少患者住院次数, 提高患者生活质量。

展望前景

在临床工作中可参考本研究结果早期识别复发性急性胰腺炎高危人群, 积极去除病因及复发的危险因素, 尽可能降低复发性急性胰腺炎的发生率。

5 参考文献

- 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; 321-331 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]
- Doubilet H, Mulholland JH. Recurrent acute pancreatitis; observations on etiology and surgical treatment. *Ann Surg* 1948; 128: 609-638 [PMID: 18893291]
- Sarles H, Sarles JC, Camatte R, Muratore R, Gaini M, Guieu C, Pastor J, Le Roy F. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6: 545-559 [PMID: 5857891 DOI: 10.1136/gut.6.6.545]
- Guda NM, Muddana V, Whitcomb DC, Levy P, Garg P, Cote G, Uc A, Varadarajulu S, Vege SS, Chari ST, Forsmark CE, Yadav D, Reddy DN, Tenner S, Johnson CD, Akisik F, Saluja AK, Lerch MM, Mallery JS, Freeman ML. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations. *Pancreas* 2018; 47: 653-666 [PMID: 29894415 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001053]
- Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1096-1103 [PMID: 22613906 DOI: 10.1038/ajg.2012.126]
- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 149: 1490-

- 1500.e1 [PMID: 26299411 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.066]
- 7 Coté GA, Yadav D, Abberbock JA, Whitcomb DC, Sherman S, Sandhu BS, Anderson MA, Lewis MD, Alkaade S, Singh VK, Baillie J, Banks PA, Conwell D, Guda NM, Muniraj T, Tang G, Brand R, Gelrud A, Amann ST, Forsmark CE, Wilcox MC, Slivka A, Gardner TB. Recurrent Acute Pancreatitis Significantly Reduces Quality of Life Even in the Absence of Overt Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 906-912 [PMID: 29867178 DOI: 10.1038/s41395-018-0087-7]
- 8 彭莉, 彭燕, 蒲根全, 马雨凡, 徐欢, 汤小伟. 671例复发性急性胰腺炎临床特点及危险因素分析. *实用医学杂志* 2019; 35: 2924-2928 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.18.020]
- 9 Cote GA, Yadav D, Abberbock J, Tang G, Slivka A, Brand R, Anderson MA, Banks PA, Lewis MD, Baillie J, Sherman S, Alkaade S, Amann S, Gelrud A, Forsmark C, Sandhu BS, Guda NM, Conwell DL, Muniraj T, Wilcox CM, Whitcomb DC, Gardner TB. Recurrent Acute Pancreatitis Without Underlying Overt Chronic Pancreatitis Negatively Impacts Quality of Life. *Gastroenterology* 2017; 152 [DOI: 10.1016/S0016-5085(17)30593-0]
- 10 Cho JH, Jeong YH, Kim KH, Kim TN. Risk factors of recurrent pancreatitis after first acute pancreatitis attack: a retrospective cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 90-94 [PMID: 31822144 DOI: 10.1080]
- 11 蒯小玲, 丁海芳, 张健峰, 刘肇修, 管程齐, 毛振彪. 复发性急性胰腺炎危险因素分析. *胃肠病学* 2016; 21: 729-732 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.12.007]
- 12 潘越, 李晓燕. 复发性胰腺炎139例病因分析. *临床医学* 2012; 32: 4-6
- 13 田泽敏, 高青. 复发性急性胰腺炎相关危险因素及治疗分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2018; 27: 22-24
- 14 南琼, 李红缨, 陆斌. 复发性急性胰腺炎31例临床分析. *胰腺病学* 2005:100-106
- 15 段丽萍, 陈洪, 李渊, 吕愈敏. 复发性急性胰腺炎高危因素及预后分析. *胰腺病学* 2003: 124
- 16 陈建. 复发性急性胰腺炎的病因及临床特征分析. *昆明医科大学* 2018
- 17 叶美玲. 急性胰腺炎数据库建立及急性胰腺炎严重程度风险评估. *西南医科大学* 2017
- 18 班猛猛. 复发性急性胰腺炎危险因素分析. *大连医科大学* 2018
- 19 陈芙蓉. 复发性急性胰腺炎的临床特征及危险因素分析. *宁夏医科大学* 2019
- 20 张瑜. 复发性急性胰腺炎致病高危因素及预后分析. *山西医科大学* 2013
- 21 闫炫炫. 复发性急性胰腺炎的临床高危因素分析. *兰州大学* 2018
- 22 Ahmed Ali U, Issa Y, Hagens JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Spanier BW, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA; Dutch Pancreatitis Study Group. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 738-746 [PMID: 26772149 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.040]
- 23 Seppänen H, Puolakkainen P. Classification, Severity Assessment, and Prevention of Recurrences in Acute Pancreatitis. *Scand J Surg* 2020; 109: 53-58 [PMID: 32192420 DOI: 10.1177/145749620910007]
- 24 沈伟芬, 徐洪高, 张心荣. CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情. *世界华人消化杂志* 2020; 28: 1096-1101 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i21.1096]
- 25 曲凤智, 曹成亮, 王刚, 孙备. 复发性胰腺炎研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 422-424 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.06.018]
- 26 许建, 张浩, 周瑞, 陆翔宇, 俞小炯. 复发性胆源性胰腺炎的临床特征及危险因素分析. *现代生物医学进展* 2018; 18: 3080-3083 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.16.017]
- 27 延学军, 刘洪锋. 复发性高脂血症急性胰腺炎的相关高危因素分析及干预措施. *医学理论与实践* 2017; 30: 1622-1623 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.11.032]
- 28 Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Piironen A, Sand J, Nordback I. Risk factors for recurrent acute alcohol-associated pancreatitis: a prospective analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 614-621 [PMID: 18415757 DOI: 10.1080/00365520701843027]
- 29 Sadr-Azodi O, Oskarsson V, Discacciati A, Videhult P, Askling J, Ekblom A. Pancreatic Cancer Following Acute Pancreatitis: A Population-based Matched Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1711-1719 [PMID: 30315287 DOI: 10.1038/s41395-018-0255-9]
- 30 嫋嫋, 纪龙, 封安强. 高脂血症引起的急性胰腺炎复发的相关危险因素分析. *徐州医科大学学报* 2019; 39: 647-650 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2019.09.06]
- 31 Takuma K, Kamisawa T, Hara S, Tabata T, Kuruma S, Chiba K, Kuwata G, Fujiwara T, Egashira H, Koizumi K, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Igarashi Y. Etiology of recurrent acute pancreatitis, with special emphasis on pancreaticobiliary malformation. *Adv Med Sci* 2012; 57: 244-250 [PMID: 23183766 DOI: 10.2478/v10039-012-0041-7]
- 32 Pelli H, Sand J, Laippala P, Nordback I. Long-term follow-up after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: time course and risk factors for recurrence. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 552-555 [PMID: 10868461 DOI: 10.1080/003655200750023840]
- 33 Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2256-2270 [PMID: 15555009 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40694.x]
- 34 Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1697-1704 [PMID: 21577242 DOI: 10.1038/ajg.2011.155]
- 35 Guerroum H, Rami A, Kassimi M, Habi J, Imane R, Chikhaoui N, Rouibaa F, Mahi M. Ansa pancreatica: a rare cause of acute recurrent episode in chronic pancreatitis. *BJR Case Rep* 2021; 7: 20200044 [PMID: 33614111 DOI: 10.1259/bjrcr.20200044]
- 36 Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, Bishop MD, Baillie J, Sherman S, DiSario J, Burton FR, Gardner TB, Amann ST, Gelrud A, Lawrence C, Elinoff B, Greer JB, O'Connell M, Barmada MM, Slivka A, Whitcomb DC; North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1035-1045 [PMID: 19506173 DOI: 10.1001/archinternmed.2009.125]
- 37 Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas* 2016; 45: 819-825 [PMID: 27171516 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000657]
- 38 Zahida K, Joseph P, Balaraju G, Al Kaabi SRM, Naushad VA. Hidden Nematode Causing Recurrent Pancreatitis: A Case Report. *Cureus* 2020; 12: e11835 [PMID: 33409075 DOI: 10.7759/cureus.11835]
- 39 Wu BU, Batech M, Dong EY, Duan L, Yadav D, Chen W. Influence of Ambulatory Triglyceride Levels on Risk of Recurrence in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 890-897 [PMID: 30094622 DOI: 10.1007/s10620-018-5226-x]
- 40 Cavestro GM, Leandro G, Di Leo M, Zuppardo RA, Morrow OB, Notaristefano C, Rossi G, Testoni SG, Mazzoleni G, Alessandri M, Goni E, Singh SK, Giliberti A, Bianco M, Fanti L, Viale E, Arcidiacono PG, Mariani A, Petrone MC, Testoni PA. A single-centre prospective, cohort study of the natural history of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 205-210 [PMID:

25475611 DOI: 10.1016/j.dld.2014.11.003]

41 Qureshi TM, Khan A, Javaid H, Tabash A, Hussein MS, Othman MO. Secondary Causes of Hypertriglyceridemia are Prevalent

Among Patients Presenting With Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Am J Med Sci* 2021 [PMID: 33618838 DOI: 10.1016/j.amjms.2021.01.005]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

书 讯

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

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

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

miR-128-3p靶向xCT基因在结直肠癌中的分子机制及其与肠癌患者临床病理特征的相关性

吴 珺, 廖旭慧, 吴勤丽, 余 伟

吴珺, 廖旭慧, 吴勤丽, 余伟, 丽水市人民医院(温州医科大学附属第六医院、丽水学院附属第一医院)病理科 浙江省丽水市 323000

吴珺, 主治医师, 主要从事肿瘤病理学诊断与生物信息工作。

作者贡献分布: 此研究由吴珺, 廖旭慧设计; 研究过程由吴珺、吴勤丽及余伟操作完成; 数据分析由吴珺、廖旭慧完成; 本论文写作由吴珺完成。

通讯作者: 吴珺, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院(温州医科大学附属第六医院、丽水学院附属第一医院)病理科. ming730737@163.com

收稿日期: 2021-02-17

修回日期: 2021-03-18

接受日期: 2021-04-02

在线出版日期: 2021-05-28

MiR-128-3p targets xCT gene in colorectal cancer: Molecular mechanism and correlation with patients' clinicopathological features

Jun Wu, Xu-Hui Liao, Qin-Li Wu, Wei Yu

Jun Wu, Xu-Hui Liao, Qin-Li Wu, Wei Yu, Department of Pathology, Lishui People's Hospital (the Sixth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University; the First Affiliated Hospital of Lishui University), Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun Wu, Attending Doctor, Department of Pathology, Lishui People's Hospital (the Sixth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University; the First Affiliated Hospital of Lishui University), No. 15 Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. ming730737@163.com

Received: 2021-02-17

Revised: 2021-03-18

Accepted: 2021-04-02

Published online: 2021-05-28

Abstract BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is the most common malignant tumor of the digestive system. However, the molecular mechanism of the proliferation and migration of colorectal cancer cells has not been fully elucidated. Cystine/glutamate antiporter (xCT) has been shown to be overexpressed in a variety of tumors and is associated with ferroptosis.

AIM

To investigate the molecular mechanism of Mir-128-3p targeting xCT gene in inhibiting the proliferation and invasion of colorectal cancer cells and the correlation with patients' clinicopathological characteristics.

METHODS

The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Oncomine databases were applied to compare the expression of xCT gene in tumor tissue and corresponding normal tissue of human colorectal cancer and various solid tumors. The relationship between xCT expression level and lymphocyte infiltration was analyzed in the tumor immune estimation resource (TIMER) database. GSE18392 was downloaded from gene expression omnibus (GEO) database to screen differentially expressed miRNAs between cancer tissues and adjacent normal tissues. The screening criteria were $\log_2FC > 1$ and $adjP < 0.05$. Online prediction algorithm of miRNA target genes (targetscan, Mirdb, and Starbase) was used to predict the upstream target miRNAs of xCT. The expression levels of xCT and miR-128-3p were detected by RT-PCR in normal human intestinal epithelial cells, colorectal cancer cell lines, and 38 pairs of colorectal cancer tissues and adjacent tissues. MTT and wound healing assays were applied to detect the cell proliferation and migration ability after transfection with miR-128-3p.

RESULTS

The expression level of xCT in colorectal cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues ($P < 0.05$). MiR-128-3p was identified to target the xCT gene in the upstream. Luciferase reporter gene assay showed that miR-128-3p could bind to the 3' untranslated region (UTR) of xCT gene. xCT was overexpressed in human colon cancer cell lines compared to normal human colorectal cells ($P < 0.05$). However, miR-128-3p was downregulated in colorectal human colon cancer cell lines compared to normal human colorectal cells ($P < 0.05$). Transfection with miR-128-3p mimic could significantly downregulate the expression level of xCT in SW480 cells, and inhibit the proliferation and migration of SW480 cells. The expression level of xCT in 16 cases of colorectal cancer tissues was significantly higher than that of adjacent tissues ($P < 0.05$), while the relative expression level of miR-128-3p in cancer tissues was significantly lower than that of adjacent tissues ($P < 0.05$). The positive rate of xCT in cancer tissues (63.2%) was correlated tumor differentiation ($P < 0.05$) and vascular invasion ($P < 0.05$). The expression level of xCT was related to the infiltration of CD8 + T cells, neutrophils, and dendritic cells in colon cancer ($P < 0.05$), and the infiltration of CD8 + T cells and neutrophils in rectal cancer ($P < 0.05$), but not correlated with the infiltration of other lymphocytes ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The expression of xCT is up-regulated in colorectal cancer. MiR-128-3p can inhibit the proliferation and migration of colorectal cancer cells by binding with the 3' UTR of xCT. The miR-128-3p/xCT pathway is expected to become a new potential target for colorectal cancer targeted therapy.

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

Key Words: Colorectal cancer; xCT; MiR-128-3p; Ferroptosis; Proliferation; Migration

Citation: Wu J, Liao XH, Wu QL, Yu W. MiR-128-3p targets xCT gene in colorectal cancer: Molecular mechanism and correlation with patients' clinicopathological features. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 526-536

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/526.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.526>

摘要

背景

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是临床上最为常见的消化系统恶性肿瘤,但结直肠癌细胞增殖和迁移的分子机制并未完全阐明。胱氨酸/谷氨酸反转运体X(cystine/glutamate antiporter, xCT)被证实多种肿

瘤中高表达并与细胞的铁死亡有关。

目的

探讨miR-128-3p靶向xCT基因抑制结直肠癌细胞增殖、侵袭的分子机制及其与患者临床病理特征关系。

方法

癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)、Oncomine数据库中比较胱氨酸/xCT基因在人结直肠癌及多种实体肿瘤中的表达。肿瘤免疫(tumor immune estimation resource, TIMER)数据库中分析xCT表达水平与淋巴细胞浸润程度关系。基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库下载结直肠癌患者癌组织 vs 癌旁组织差异表达miRNA数据集GSE18392, 筛选癌组织与癌旁组织差异表达miRNA, 筛选条件为 $\text{Log2FC} > 1$, $\text{adjP} < 0.05$ 。microRNA靶基因在线预测算法(Targetscan, miRDB和StarBase)预测xCT上游靶miRNA。GSE18392差异表达miRNA和预测靶基因取交集得到miR-128-3p。并采用双荧光素酶报告实验验证miR-128-3p与xCT靶向调控关系。实时荧光定量聚合酶链反应(real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RT-PCR)检测人正常肠上皮细胞及人结直肠癌细胞系、38例结直肠癌患者癌组织和癌旁组织中xCT及miR-128-3p表达水平。溴化噻唑蓝四氮唑[3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT)]实验和划痕实验观察转染外源性miR-128-3p-mimic后人结癌细胞(SW480)增殖和迁移能力有无改变。

结果

结直肠癌组织xCT表达水平显著高于癌旁正常组织($P < 0.05$)。筛选并预测miR-128-3p为xCT上游靶向调控基因。荧光素酶报告基因显示, miR-128-3p可靶向结合xCT基因3'UTR区域。xCT在人结直肠癌细胞系(HT-29, SW480, LoVo及SW620)中的表达水平显著高于正常肠上皮细胞(NCM460), ($P < 0.05$), 而miR-128-3p在人结直肠癌细胞系中的表达水平显著低于正常肠上皮细胞系($P < 0.05$)。转染外源性miR-128-3p mimic可显著下调SW480细胞中xCT表达水平, 并抑制SW480细胞增殖和迁移能力。xCT在38例结直肠癌患者癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$), 而miR-128-3p在癌组织中相对表达水平显著低于癌旁组织($P < 0.05$)。癌组织中miR-128-3p与xCT表达负相关($r_{\text{pearson}} = -0.43$, $P < 0.05$)。免疫组化显示xCT阳性表达于细胞膜, 呈棕黄色颗粒, 在癌组织中阳性率63.2%。xCT阳性表达与肿瘤分化($P < 0.05$)和脉管浸润($P < 0.05$)有关。xCT表达水平与结肠癌CD8+T细胞, 中性粒细胞, 树突状细胞浸润有关($P < 0.05$), 与直肠癌CD8+T细胞和中性粒细胞浸润有关($P < 0.05$), 而于其他淋巴细胞浸润水平无

关($P>0.05$).

结论

xCT在结直肠癌中表达上调, miR-128-3p可通过与xCT基因3'UTR结合抑制肠癌细胞的增殖和迁移, miR-128-3p/xCT通路有望成为肠癌靶向治疗新的潜在靶点.

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

关键词: 结直肠癌; xCT; miR-128-3p; 铁死亡; 增殖; 迁移

核心提要: 氨酸反转运体X(cystine/glutamate antiporter, xCT)基因在人多种肿瘤及结直肠癌中表达水平增加, miR-128-3p可靶向调控xCT表达并影响肠癌细胞的生物学功能. 抑制结直肠癌miR-128-3p/xCT信号通路可能是肠癌靶向治疗的新靶点.

文献来源: 吴珺, 廖旭慧, 吴勤丽, 余伟. miR-128-3p靶向xCT基因在结直肠癌中的分子机制及其与肠癌患者临床病理特征的相关性. 世界华人消化杂志 2021; 29(10): 526-536

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/526.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.526>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床上最为常见的消化系统恶性肿瘤. 相关流行病学研究显示^[1], 在全球范围内, 结直肠癌是第三种最常见的恶性肿瘤, 约占所有肿瘤患者的10%. 2018年, CRC新增病例109万例, 死亡55.1万人^[2]. 虽然CRC每年造成数十万人的死亡, 但其发生、发展和侵袭转移的确切分子机制并未完全清晰. 近年来随着分子生物学、高通量测序及生物信息学的不断发展进步, 在高通量大规模水平上对肿瘤患者全基因组、转录组及蛋白组水平的分子机制研究成为了可能^[3].

凋亡(Apoptosis)是抑制肿瘤的重要分子机制, 近年来人们又发现一种新的细胞死亡形式-铁死亡(ferroptosis)^[4,5]. 铁死亡是一种依赖于铁的细胞程序性死亡, 以脂质过氧化物的积累为特征, 在遗传和生物化学上不同于其他形式的调节性细胞死亡, 如凋亡. 铁死亡是由谷胱甘肽依赖性抗氧化功能下降或缺失引起的, 导致不受控制的脂质过氧化和最终的细胞死亡^[6,7]. 这种非凋亡形式的细胞死亡可以促进肿瘤细胞被选择性清除. xCT基因编码胱氨酸/谷氨酸反转运体X(cystine/glutamate antiporter, xCT), 可通过介导胱氨酸摄取和谷氨酸释放促进谷胱甘肽的合成, 保护细胞免受氧化应激, 维持细胞的氧化还原平衡, 阻止脂质过氧化诱导的细胞死亡^[8]. 已有文献报道xCT在人多种实体肿瘤包括

肺癌、乳腺癌、肝细胞癌、胃癌及结直肠癌中高表达并与患者的预后有关, 但其上游调控基因及相关信号通路并不十分清楚^[9-11]. 因此, 在本研究中, 我们采用生物信息分析结合细胞实验及组织标本探讨xCT在结直肠癌中的表达及其可能的分子调控机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株及结直肠癌组织: 正常人结肠上皮细胞株(NCM460)、人结直肠癌细胞株(HT-29, SW480, LoVo及SW62)购自美国ATCC细胞库. 38例结直肠癌患者组织标本来源于丽水市人民医院病理科, 对我院手术治疗的结直肠癌患者组织标本进行回顾性分析, 摘录患者的临床病例特征如年龄、性别、肿瘤分期、病理分级等. 组织标本获取经我院医学伦理委员会通过, 并患者知情同意.

1.1.2 仪器设备试剂: 细胞培养箱; 恒温水箱; 实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪7900HT; 台式低速离心机; 超低温冰箱; 无菌操作台Steril CARD III Advance; 倒置相差显微镜(TS100). 荧光定量PCR试剂SYBR[®]Premix Ex Taq[™]; 反转录酶M-MLV Reverse Transcriptase; 胎牛血清; 小RNA提取试剂盒miRNeasy[®]Mini Kit.

1.2 方法

1.2.1 生物信息分析及xCT上游调控基因预测: 癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA) (<https://Portal.gdc.cancer.gov/>)以及Oncomine (<https://www.oncomine.org/resource/login.html>)数据库中比较xCT基因在人结直肠癌及多种实体肿瘤中的表达. 肿瘤免疫(tumor immune estimation resource, TIMER)(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)数据库中分析xCT表达水平与淋巴细胞浸润程度关系. 基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载结直肠癌患者癌组织 vs 癌旁组织差异表达数据集GSE18392, 筛选癌组织与癌旁组织差异表达miRNA, 筛选条件为Log2FC>1, adjP<0.05. microRNA靶基因在线预测算法Targetscan(http://www.targetscan.org/vert_72/), miRDB(<http://www.mirdb.org/>)和StarBase(<http://starbase.sysu.edu.cn/starbase2/>)预测xCT上游靶miRNA. GSE18392差异表达miRNA和预测靶基因取交集得到miR-128-3p.

1.2.2 细胞培养: 正常人结肠上皮细胞株(NCM460)、人结直肠癌细胞株(HT-29, SW480, LoVo及SW62)购自美国ATCC细胞库. 细胞采用DMEM培养基, 胎牛血清血清(FBS), 37 °C, 5% CO₂, 无菌培养箱中进行培养.

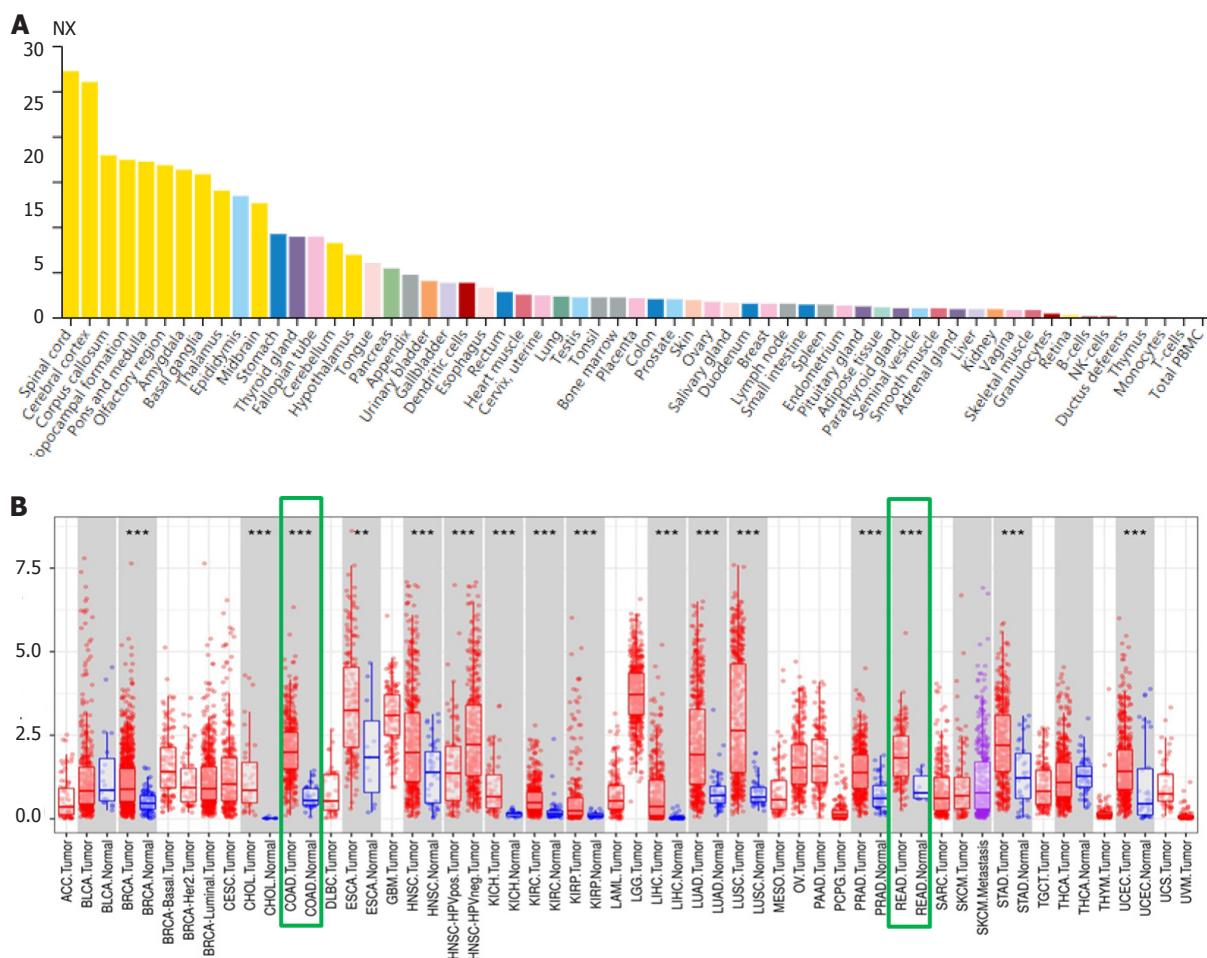


图 1 xCT基因在癌组织和癌旁组织中的相对表达水平。A: xCT基因在人多种正常组织中的相对表达水平; B: xCT基因在人多种肿瘤癌组织和癌旁组织中的表达水平比较。xCT: 谷氨酸反转运体X。

1.2.3 实时荧光定量PCR: 采用qRT-PCR法检测组织和细胞中xCT-AS1的表达水平。TRIzol法从组织和细胞中提取总RNA, 经反转录反应合成cDNA, 采用实时荧光定量PCR进行PCR反应, 条件为反应条件为: 94 °C变性5 min, 40次循环, 94 °C持续30 s, 58 °C持续45 s, 72 °C持续30 s、然后在72 °C下延长10 min。xCT和miR-128-3p分别以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)和U6为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算计算相对表达量。引物序列为: FP: TGAGCTGGGAACGTGCATTA; RP: AGGGCGAATAACCAGCAGTT.

1.2.4 MTT实验: 将转染的SW460细胞配置为单细胞悬浮液, 加入培养皿分别在37 ℃、5% CO₂下放置24 h、48 h和72 h. 加入MTT溶液20 μL, 继续培养4 h后弃去上清, 每孔加入150 μL DMSO, 置摇床上低速振荡10 min, 检测OD_{490 nm}处测量各孔的吸光值, 绘制细胞增殖曲线.

1.2.5 划痕实验: 取对数生长期SW460细胞, 制备成细胞悬液接种于六孔板, 以50%的细胞密度接种, 置于37 °C 5% CO₂孵箱中培养。24 h转染miR-128-3p mimic和对照

(NC mimic)后继续培养24 h, 然后用1000 μ L枪头在贴壁细胞做垂直的划痕, 并拍照记录划痕宽度, 后继续培养并分别于培养24 h, 48 h和96 h拍照记录划痕宽度, 评价细胞迁移距离。

1.2.6 双荧光素酶报告实验: 野生型(WT)-xCT, 突变型(MUT)-含xCT设计并插入miR-128-3p的结合位点到pGL3荧光报告质粒(Promega). 荧光素酶报告基因分析, SW469细胞转染miR-128-3p mimic组和对照组与上述荧光素酶报告载体共转染. 转染48 h后, 通过双荧光素酶报告检测系统进行检测.

1.2.7 xCT表达水平与淋巴细胞浸润: 在TIMER(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)数据库中分析xCT基因表达水平与结直肠癌淋巴细胞浸润的关系. 检索策略: Gene symbol选项为xCT, Cancer type选下为colorectal cancer. Immune infiltrates选项为Bcell, CD8+ T cell, CD4+ T cell, Macrophage, Neutrophil, Dendritic cell.

1.2.8 xCT相关信号通路: 在TCGA数据库中(<http://www.cbioportal.org/>)分析xCT基因及相关信号通路数

表 1 结直肠癌患者xCT表达水平与患者临床病理特征关系

特征	病例数(n = 38)	xCT		χ^2	P
		阳性(n = 24)	阴性(n = 14)		
年龄(岁)				0.18	0.67
≥65	20	12	8		
< 65	18	12	6		
性别				0.37	0.54
男	22	13	9		
女	16	11	5		
肿瘤类型				0.25	0.61
结肠癌	17	10	7		
直肠癌	21	14	7		
肿瘤分化				8.84	0.01
高	12	8	4		
中	17	7	10		
低	9	9	0		
浸润深度				4.32	0.12
T2	12	6	6		
T3	23	18	5		
T4	3	1	2		
肿瘤直径				0.61	0.43
≥5cm	27	16	11		
< 5cm	11	8	3		
血管侵犯				4.15	0.04
阳性	6	6	0		
阴性	32	18	14		

xCT: 胱氨酸/谷氨酸反转运体X.

表 2 xCT在人体多种肿瘤组织中呈现高表达, 并与某些生物学行为如侵袭转移有关

肿瘤类型	功能
结直肠癌 ^[18]	与生存、复发和淋巴结转移有关
卵巢癌 ^[19]	与患者总生存有关
肺癌 ^[9]	与不良预后和临床分期有关
前列腺癌 ^[10]	生存期短、放疗抵抗; 转移风险增加
乳腺癌 ^[11]	与患者总生存有关
胶质瘤 ^[20]	促进肿瘤增殖
黑色素瘤 ^[21]	肿瘤细胞增殖能力增强

xCT: 胱氨酸/谷氨酸反转运体X.

据库, 检索基因为xCT, 物种为人类.

统计学处理 统计学分析采用R软件(<https://www.r-project.org/>)及在线分析软件完成, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料采用相对数表示, 行 χ^2 检验, 双侧 $P<0.05$ 为差别有统计学意义.

2 结果

2.1 xCT基因表达水平 xCT基因表达水平在人体不同组织中存在明显差异(图1A)在大多数肿瘤患者癌组织中表达水平高于对应的癌旁正常组织(图1B).在结直肠癌患者中, 癌组织xCT表达水平显著高于癌旁正常组织, 且有统计学差异($P<0.05$), 图2.

2.2 xCT突变分析 xCT总体突变率为1%, 突变形式主要为错义突变、融合突变和缺失突变, 图3.

2.3 xCT上游靶基因预测 在GSE18392数据集中筛选出结直肠癌 vs 癌旁组织中差异表达microRNA 24个(图4A). miRNA靶基因预测软件miRDB, targetscan及StarBase预测xCT上游靶基因, 同时与GSE18392差异表达基因重合的miRNA为miR-128-3p(图4B). 荧光素酶报告基因显示, miR-128-3p可靶向结合xCT基因3'UTR区域(图4C), 结合位点序列如图4D所示.

2.4 miR-128-3p下调xCT抑制结直肠癌细胞增殖和迁移 xCT在人结直肠癌细胞系(HT-29, SW480, LoVo及

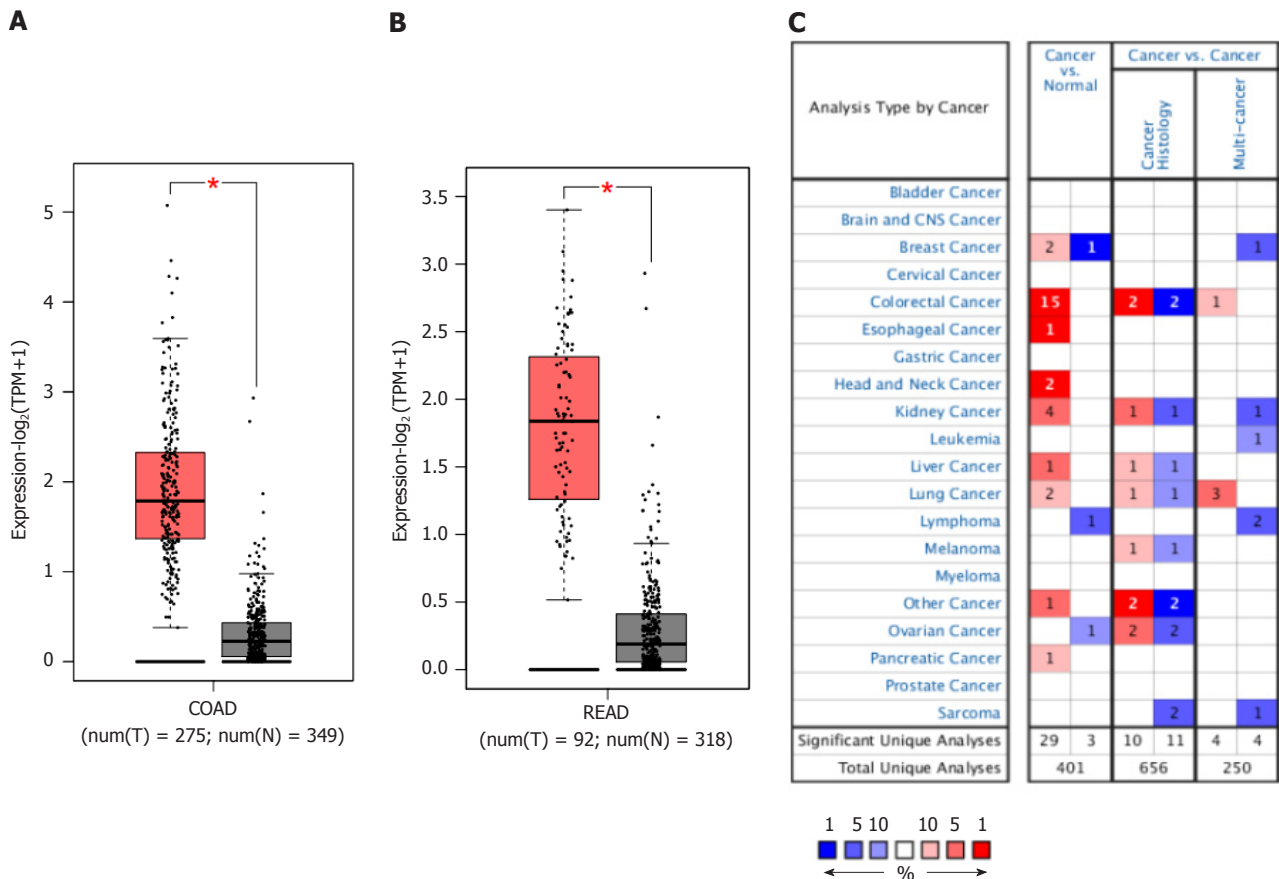


图 2 xCT基因在结直肠癌患者癌组织和癌旁组织中的表达水平比较. A: xCT表达水平在结直肠癌患者癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织; B: xCT表达水平在直肠癌患者癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织; C: Oncomine数据库中, 结直肠癌组织中xCT表达水平高于癌旁组织. xCT: 谷氨酸反转运体X.

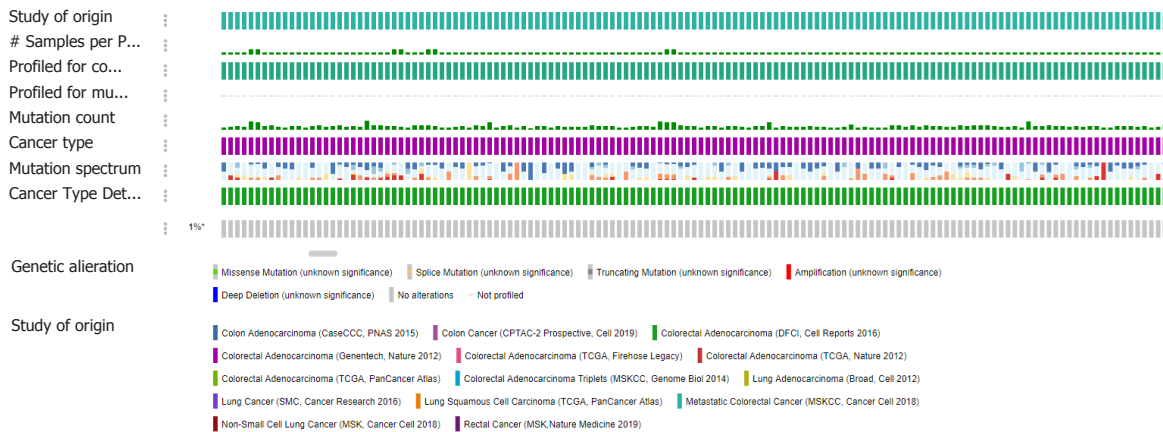


图 3 xCT基因在结直肠癌标本中的突变分析. xCT: 谷氨酸反转运体X.

SW620)中的表达水平显著高于正常结肠上皮细胞(NCM460), 且有统计学差异($P < 0.05$), 图5A; miR-128-3p在人结直肠癌细胞系中(HT-29, SW480, LoVo及SW620)的表达水平显著低于正常结肠上皮细胞(NCM460), 且有统计学差异($P < 0.05$), 图5B; 外源性miR-128-3p mimic可显著下调SW480细胞中xCT表达水平, 图5C; miR-128-3p mimic抑制SW480细胞xCT表达后, 细胞增殖能力及

细胞迁移能力减低, 图5D, E.

2.5 miR-128-3p与CT表达负相关 xCT在38例结直肠癌患者癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$), 图6A, 而miR-128-3p在癌组织中相对表达水平显著低于癌旁组织($P < 0.05$), 图6B. 癌组织中miR-128-3p与xCT表达负相关($r_{\text{pearson}} = -0.43, P < 0.05$), 图6C.

2.6 xCT表达水平与结直肠癌患者临床病理特征关系

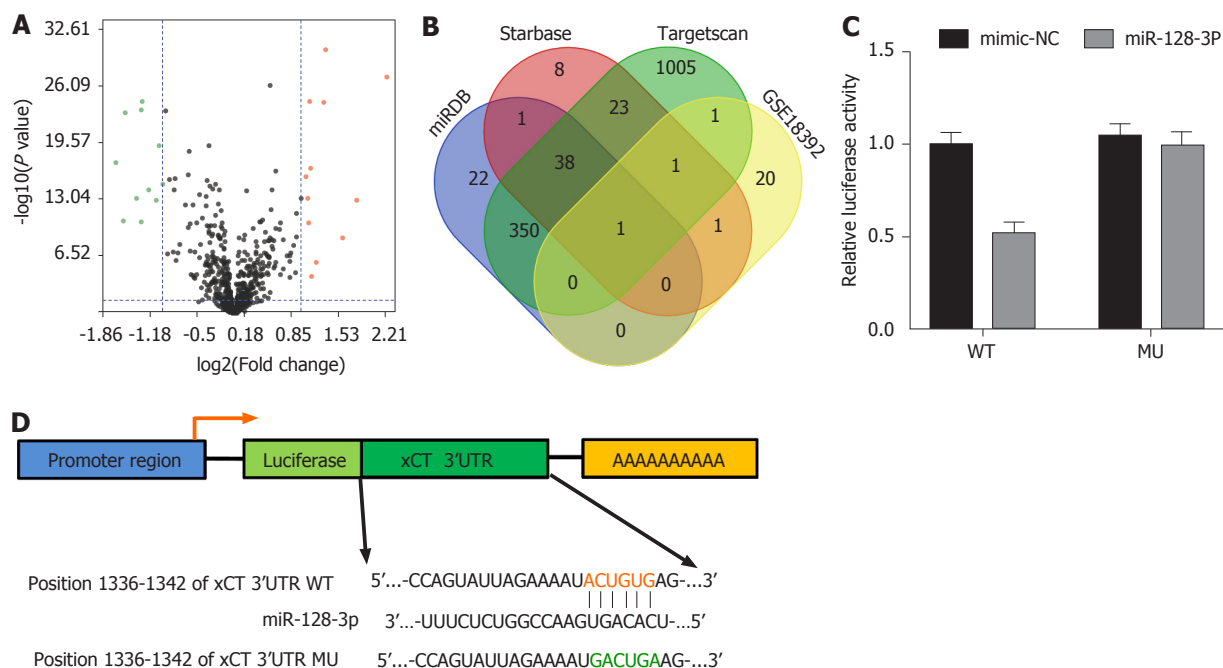


图 4 miR-128-3p可与xCT基因3' UTR靶向结合抑制其表达. A: 火山图筛选出GSE18392数据集中筛选出结直肠癌 vs 癌旁组织中差异表达microRNA 24个; B: miRNA靶基因预测软件miRDB, targetscan及StarBase预测xCT上游靶基因, 同时与GSE18392差异表达基因重合的miRNA为miR-128-3p; C: 荧光素酶报告基因显示, miR-128-3p可靶向结合xCT基因3'UTR区域; D: miR-128-3p与xCT基因3'UTR靶向结合序列及位点. xCT: 谷氨酸反转运体X.

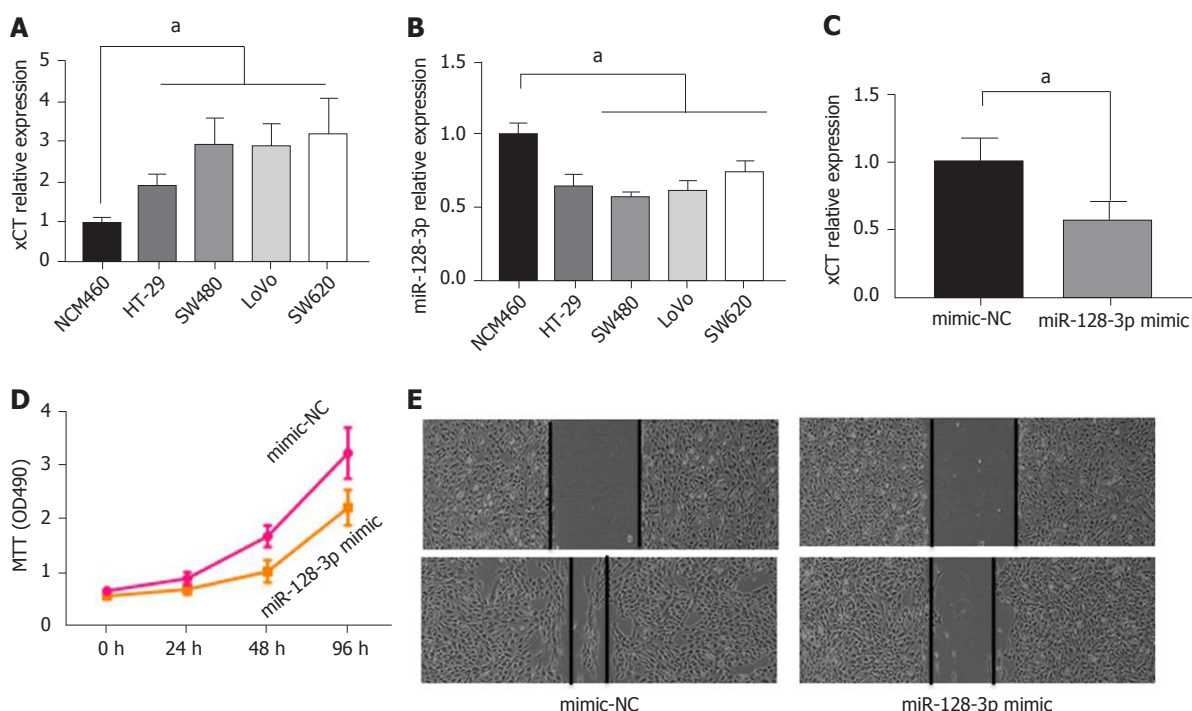


图 5 miR-128-3p下调xCT抑制肠癌细胞增殖和迁移. A: xCT在人结直肠癌细胞系中的表达水平显著高于正常肠上皮细胞; B: miR-128-3p在人结直肠癌细胞系中的表达水平显著低于正常肠上皮细胞; C: 外源性miR-128-3p mimic可显著下调SW480细胞中xCT表达水平; D: miR-128-3p mimic抑制SW480细胞xCT表达后, 细胞增殖能力减低; E: miR-128-3p mimic抑制SW480细胞xCT表达后, 细胞迁移能力减低. $^*P<0.05$. xCT: 谷氨酸反转运体X.

免疫组化显示xCT阳性表达于细胞膜, 呈棕黄色颗粒(图7). 38例结直肠癌组织中xCT阳性表达者24例(63.2%),

阴性表达者14例(36.8%). xCT阳性表达与肿瘤分化($P<0.05$)和脉管浸润($P<0.05$)有关, 表1.

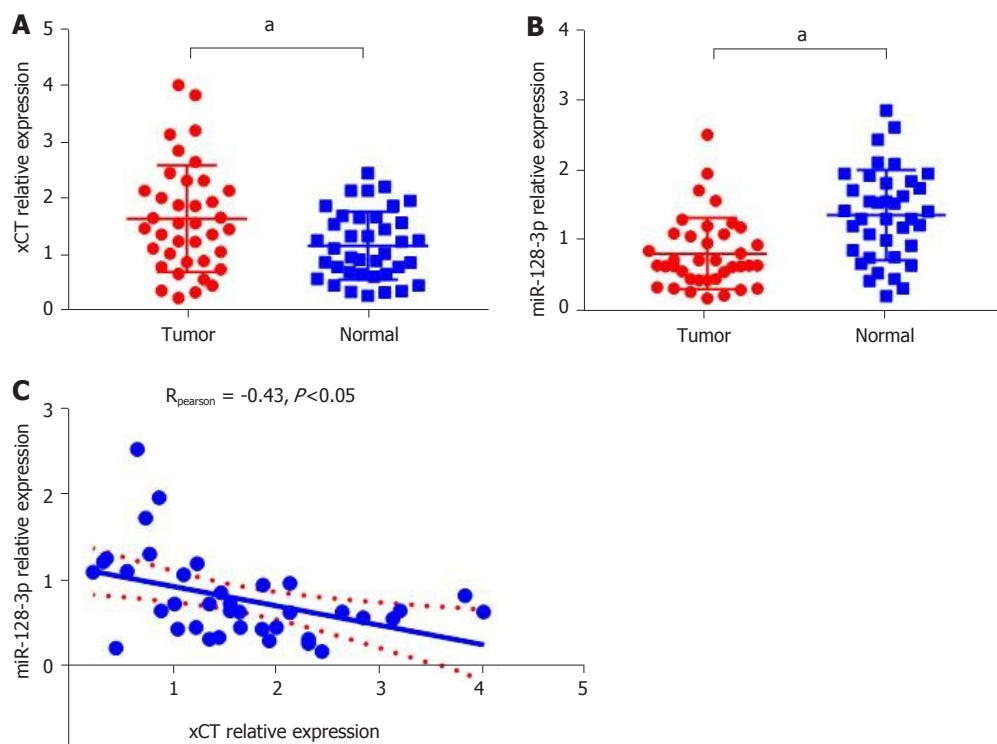


图 6 miR-128-3p与xCT在肠癌患者癌组织和癌旁组织中的表达情况比较. A: xCT在38例结直肠癌患者癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织; B: miR-128-3p在癌组织中相对表达水平显著低于癌旁组织; C: 癌组织中miR-128-3p与xCT表达负相关. $P < 0.05$. xCT: 谷氨酸反转运体X.

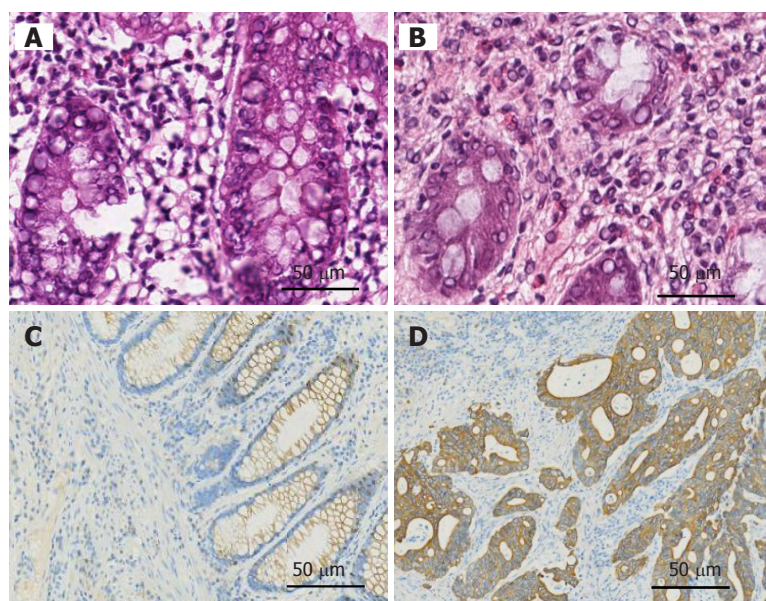


图 7 免疫组化检测xCT蛋白表达情况. A: 正常结肠组织中xCT无表达; B: 正常结肠组织中xCT无表达; C: 结肠癌患者癌旁组织中xCT阳性表达于细胞膜, 呈棕黄色颗粒; D: 结肠癌患者癌组织中xCT阳性表达于细胞膜, 呈棕黄色颗粒. xCT: 谷氨酸反转运体X.

2.7 xCT表达水平与淋巴细胞浸润 xCT表达水平与结肠癌CD8⁺T细胞, 中性粒细胞, 树突状细胞浸润有关 ($P < 0.05$), 与直肠癌CD8⁺T细胞和中性粒细胞浸润有关 ($P < 0.05$), 而其他淋巴细胞浸润水平无关 ($P > 0.05$), 图8.

2.8 xCT相关信号通路 xCT参与的铁死亡是一种细胞死

亡的调节形式, 其特征是由铁的积累和脂质过氧化产生活性氧(reactive oxygen species, ROS).在癌细胞和某些正常细胞中可由erastin、RSL3或临床药物如柳氮磺胺吡啶、索拉非尼诱导. xCT参与多种生理和病理过程, 如癌细胞死亡、神经退行性疾病、组织损伤和急性肾功能

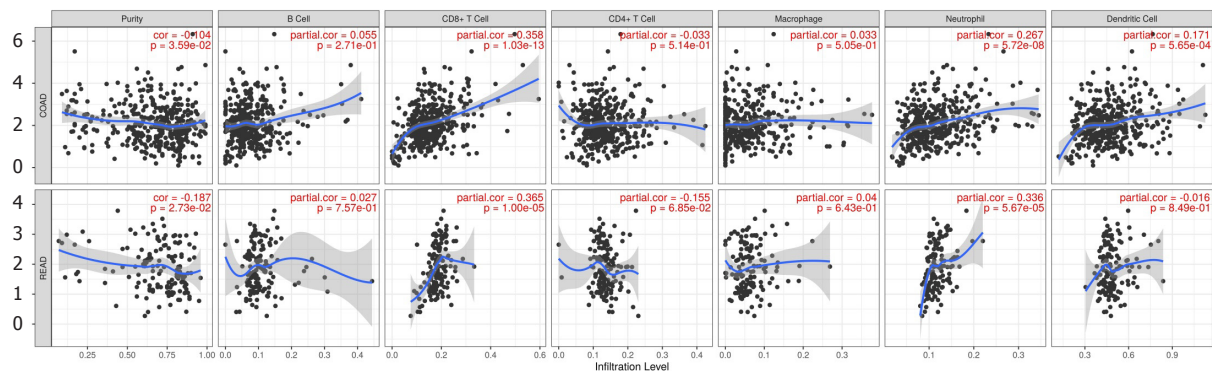


图 8 xCT表达水平与淋巴细胞浸润水平相关性散点图. xCT: 谷氨酸反转运体X.

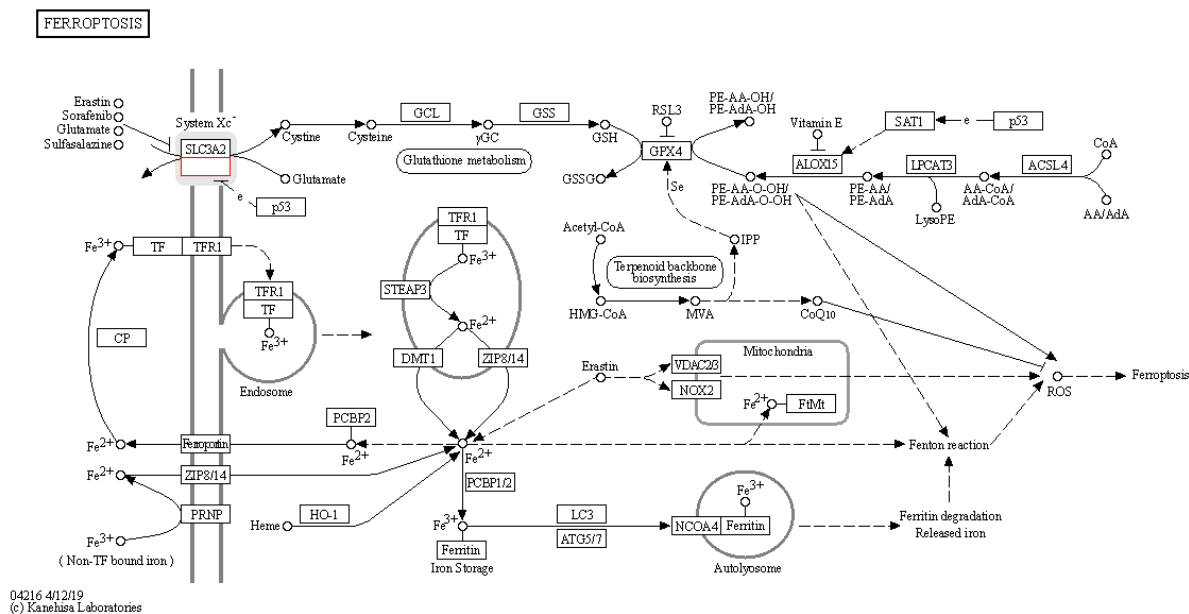


图 9 xCT参与的铁死亡相关信号通路示意图. xCT: 谷氨酸反转运体X.

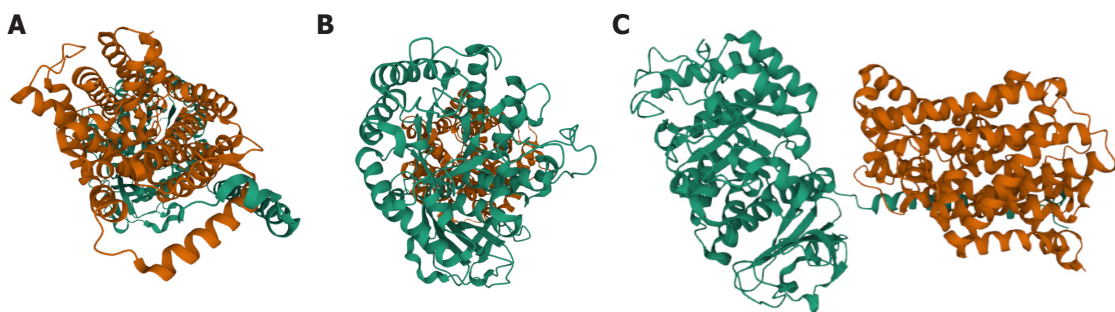


图 10 xCT蛋白三维结构模式图. A: 前面观; B: 后面观; C: 侧面观. xCT: 谷氨酸反转运体X.

衰, 图9.

3 讨论

铁死亡(Ferroptosis)是近年来新发现的一种细胞死亡方式, 一种依赖于铁的程序性细胞死亡, 以脂质过氧化物

的积累为特征. 铁死亡与细胞内的氧化还原稳态失衡相关.与凋亡、坏死等传统的死亡方式不同, 细胞内游离铁增多和脂质过氧化是铁死亡独特的代谢特征^[12,13]. 已有诸多文献表明, 相对于人体正常体细胞, 肿瘤细胞往往需要更多的铁来维持自身的生长和增殖, 该特征导致

肿瘤细胞对于铁死亡更加敏感^[14]。铁死亡是由谷胱甘肽依赖性抗氧系统的失效引起的, 进而导致失控的脂质过氧化和最终的细胞死亡。尽管铁与脂质过氧化之间的联系多年来一直受到重视, 但直到2012年Brent Stockwell和Scott J. Dixon才发明了“铁死亡”一词用以描述不同于细胞凋亡的另一种细胞死亡过程^[15]。

xCT基因是目前已知的参与铁死亡的相关基因。该基因定位于人体4q28.3, 编码一种胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白, 该蛋白依赖于氯离子, 称为系统Xc-或xCT^[16]。xCT是一个非钠离子依赖的异二聚体阴离子氨基酸转运系统的成员, 对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性。这种逆向转运蛋白进口胱氨酸和出口谷氨酸, 这两种氨基酸。逆向转运器的功能是一对一的逆向转运, 即一种物质在跨膜转运的同时, 另一种物质以相反的方向跨膜转运。这种蛋白质的结构包括两条链: 一条特定的轻链xCT和一条重链4F2, 它们通过二硫键连接。xCT链有12个跨膜结构域, 由501个氨基酸组成, 4F2链在转运蛋白中高度保守(图10)。它通过刺激突触外受体来调节突触活动, 并释放谷氨酸。该基因在星形胶质细胞中高度表达, 并将胱氨酸的摄取与谷氨酸的释放结合起来。xCT是构成System Xc-的底物特异性亚基, 负责将胱氨酸从细胞外运输到细胞内。当细胞处于氧化应激和半胱氨酸缺乏的情况时, 核因子红细胞2相关因子2和转录因子4可诱导XCT的表达。研究发现xCT在肿瘤组织中高表达, 并且xCT的高表达可以抑制ROS诱导的铁死亡^[17]。抑制细胞外胱氨酸进入细胞导致细胞内谷胱甘肽水平降低, 从而导致铁死亡。从结构上看, xCT可能是上述Xc-系统维持正常运作的主要决定因素。

目前已有文献证实xCT在人体多种肿瘤组织中呈现高表达, 并与某些生物学行为如侵袭转移有关(表2)^[9-11,18-21]。Timmerma及其同事分析乳腺癌细胞中xCT表达及其与患者预后关系发现, xCT在乳腺癌组织及细胞系中呈现高表达, 并与患者的预后不良有关^[22]。Sugano^[18]对304例结直肠癌患者的组织标本中xCT的表达水平进行了分析, 免疫组化结果发现68.4%(208例)的结直肠癌患者肿瘤组织中xCT蛋白呈现阳性表达, 并且阳性表达患者术后复发风险显著高于无表达者。同时, 细胞实验也显示, 在恶性黑色素瘤细胞中过表达xCT后细胞增殖和迁移能力增强^[21]。上述研究均提示xCT在肿瘤中往往高表达, 并与细胞的增殖和侵袭有关。同时, 高表达往往提示肿瘤患者预后不良。然而, xCT上游靶向调控基因并不清楚。

4 结论

在我们的研究中, 我们从生物信息学分析入手, 在生物信息数据库、细胞试验和组织标本方面探讨了xCT及

其上游调控基因信号通路, 探讨了相关分子机制和对细胞生物学功能的影响。结果miR-128-3p可与xCT基因3'UTR靶向结合并抑制其表达, 从而影响肠癌细胞的增殖和迁移等生物学行为。这一发现丰富了xCT基因的生物学功能及调控信号通路, 同时为以miR-128-3p/xCT通路相关的靶向治疗药物研发提供了思路, 也丰富了铁死亡的相关研究内容。

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)临床上较为常见, 但其发生、发展和侵袭转移的确切分子机制仍不清。近年来铁死亡在肠癌生物学功能分子机制研究中日受到关注。铁死亡是由谷胱甘肽依赖性抗氧化功能下降或缺失引起的, 导致不受控制的脂质过氧化和最终的细胞死亡。谷胱甘肽反转运体X(cystine/glutamate antiporter, xCT)可通过介导胱氨酸摄取和谷氨酸释放促进谷胱甘肽的合成, 保护细胞免受氧化应激, 维持细胞的氧化还原平衡, 阻止脂质过氧化诱导的细胞死亡。xCT被证实多种肿瘤中高表达并与细胞的铁死亡有关。

实验动机

通过生物信息学检索相关数据库、细胞分子实验及临床组织标本探讨xCT在人多种肿瘤和结直肠癌中的表达, 分析xCT基因上游靶基因及其抑制结直肠癌细胞增殖、侵袭的分子机制。

实验目标

探讨xCT基因在结直肠癌中的表达情况, 筛选出xCT基因上游靶基因及其调控的信号通路及分子机制, 评估xCT表达与结直肠癌患者临床病理特征关系。

实验方法

首先采用生物信息分析方法比较xCT基因在人结直肠癌及多种实体肿瘤中的表达及其与淋巴细胞浸润程度关系。筛选结直肠癌组织与癌旁组织差异表达miRNA并预测靶基为miR-128-3p。并采用双荧光素酶报告实验验证miR-128-3p与xCT靶向调控关系。细胞学实验验证miR-128-3p与xCT的靶向关系及其对细胞生物学功能的影响。免疫组织化学评价xCT蛋白表达水平及其与结直肠癌患者临床病理特征关系。

实验结果

结直肠癌组织xCT表达水平显著增高。miR-128-3p可靶向结合xCT基因3'UTR区域并抑制SW480细胞增殖和迁

移能力。xCT在结直肠癌患者癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织($P<0.05$), 而miR-128-3p在癌组织中相对表达水平显著低于癌旁组织($P<0.05$)。癌组织中miR-128-3p与xCT表达负相关($r_{\text{pearson}} = -0.43, P<0.05$)。xCT阳性表达与肿瘤分化和脉管浸润有关。xCT表达水平与结肠癌CD8+T细胞, 中性粒细胞, 树突状细胞浸润有关($P<0.05$), 与直肠癌CD8+T细胞和中性粒细胞浸润有关($P<0.05$)。

实验结论

xCT在结直肠癌中表达水平明显升高, miR-128-3p可靶向抑制xCT基因表达从而抑制肠癌细胞的增殖和迁移, miR-128-3p/xCT通路为肠癌靶向药物的研发提供了新的思路。

展望前景

小干扰RNA miR-128-3p可靶向调控xCT表达并影响肠癌细胞的生物学功能。抑制结直肠癌miR-128-3p/xCT信号通路可能是肠癌靶向治疗的新靶点。

5 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 3 田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业. miRNAs在结直肠癌诊断中的价值和预后分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1278-1284 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i20.1278]
- 4 Wang Y, Wei Z, Pan K, Li J, Chen Q. The function and mechanism of ferroptosis in cancer. *Apoptosis* 2020; 25: 786-798 [PMID: 32944829 DOI: 10.1007/s10495-020-01638-w]
- 5 Elgendy SM, Alyammahi SK, Alhamad DW, Abidin SM, Omar HA. Ferroptosis: An emerging approach for targeting cancer stem cells and drug resistance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 155: 103095 [PMID: 32927333 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103095]
- 6 Wu Y, Yu C, Luo M, Cen C, Qiu J, Zhang S, Hu K. Ferroptosis in Cancer Treatment: Another Way to Rome. *Front Oncol* 2020; 10: 571127 [PMID: 33102227 DOI: 10.3389/fonc.2020.571127]
- 7 Chen X, Yu C, Kang R, Tang D. Iron Metabolism in Ferroptosis. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 590226 [PMID: 33117818 DOI: 10.3389/fcell.2020.590226]
- 8 Choi J, Li W, Schindell B, Ni L, Liu S, Zhao X, Gong J, Nyachoti M, Yang C. Molecular cloning, tissue distribution and the expression of cystine/glutamate exchanger (xCT, SLC7A11) in different tissues during development in broiler chickens. *Anim Nutr* 2020; 6: 107-114 [PMID: 32211536 DOI: 10.1016/j.aninu.2019.10.001]
- 9 Ji X, Qian J, Rahman SMJ, Siska PJ, Zou Y, Harris BK, Hoeksema MD, Trenary IA, Heidi C, Eisenberg R, Rathmell JC, Young JD, Massion PP. xCT (SLC7A11)-mediated

- metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression. *Oncogene* 2018; 37: 5007-5019 [PMID: 29789716 DOI: 10.1038/s41388-018-0307-z]
- 10 Zhong W, Weiss HL, Jayswal RD, Hensley PJ, Downes LM, St Clair DK, Chaiswing L. Extracellular redox state shift: A novel approach to target prostate cancer invasion. *Free Radic Biol Med* 2018; 117: 99-109 [PMID: 29421238 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.023]
- 11 Lanzardo S, Conti L, Rooke R, Ruii R, Accart N, Bolli E, Arigoni M, Macagno M, Barrera G, Pizzimenti S, Aurisicchio L, Calogero RA, Cavallo F. Immunotargeting of Antigen xCT Attenuates Stem-like Cell Behavior and Metastatic Progression in Breast Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 62-72 [PMID: 26567138 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1208]
- 12 Zheng J, Conrad M. The Metabolic Underpinnings of Ferroptosis. *Cell Metab* 2020; 32: 920-937 [PMID: 33217331 DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.011]
- 13 Reichert CO, de Freitas FA, Sampaio-Silva J, Rokita-Rosa L, Barros PL, Levy D, Bydlowski SP. Ferroptosis Mechanisms Involved in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33233496 DOI: 10.3390/ijms21228765]
- 14 Čepelak I, Dodig S, Dodig DČ. Ferroptosis: regulated cell death. *Arh Hig Rada Toksikol* 2020; 71: 99-109 [PMID: 32975106 DOI: 10.2478/aiht-2020-71-3366]
- 15 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]
- 16 Liu J, Xia X, Huang P. xCT: A Critical Molecule That Links Cancer Metabolism to Redox Signaling. *Mol Ther* 2020; 28: 2358-2366 [PMID: 32931751 DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.08.021]
- 17 Wang SF, Chen MS, Chou YC, Ueng YF, Yin PH, Yeh TS, Lee HC. Mitochondrial dysfunction enhances cisplatin resistance in human gastric cancer cells via the ROS-activated GCN2-eIF2 α -ATF4-xCT pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 74132-74151 [PMID: 27708226 DOI: 10.18632/oncotarget.12356]
- 18 Sugano K, Maeda K, Ohtani H, Nagahara H, Shibutani M, Hirakawa K. Expression of xCT as a predictor of disease recurrence in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 677-682 [PMID: 25667445 DOI: 10.1016/j.janl.2003.09.005]
- 19 Yin F, Yi S, Wei L, Zhao B, Li J, Cai X, Dong C, Liu X. Microarray-based identification of genes associated with prognosis and drug resistance in ovarian cancer. *J Cell Biochem* 2019; 120: 6057-6070 [PMID: 30335894 DOI: 10.1002/jcb.27892]
- 20 Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, Marinov GK, Aboody KS. SLC7A11 Overexpression in Glioblastoma Is Associated with Increased Cancer Stem Cell-Like Properties. *Stem Cells Dev* 2017; 26: 1236-1246 [PMID: 28610554 DOI: 10.1089/scd.2017.0123]
- 21 Shin SS, Jeong BS, Wall BA, Li J, Shan NL, Wen Y, Goydos JS, Chen S. Participation of xCT in melanoma cell proliferation in vitro and tumorigenesis in vivo. *Oncogenesis* 2018; 7: 86 [PMID: 30425240 DOI: 10.1038/s41389-018-0098-7]
- 22 Timmerman LA, Holton T, Yuneva M, Louie RJ, Padró M, Daemen A, Hu M, Chan DA, Ethier SP, van 't Veer LJ, Polyak K, McCormick F, Gray JW. Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target. *Cancer Cell* 2013; 24: 450-465 [PMID: 24094812 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.08.020]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



胃黄斑瘤的研究进展

陈鸿鑫, 易芳芳, 吴艳艳, 祁兴顺

陈鸿鑫, 易芳芳, 吴艳艳, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

陈鸿鑫, 辽宁中医药大学研究生院 辽宁省沈阳市 110031

易芳芳, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

吴艳艳, 锦州医科大学研究生院 辽宁省锦州市 121001

陈鸿鑫, 研究方向为中西医结合治疗消化疾病.

作者贡献分布: 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由陈鸿鑫查阅文献及撰写; 易芳芳, 吴艳艳校正文章书写及格式; 祁兴顺审核.

通讯作者: 祁兴顺, 副主任医师, 110840, 辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2021-03-03

修回日期: 2021-03-24

接受日期: 2021-04-22

在线出版日期: 2021-05-28

Recent advances in research of gastric xanthelasma

Hong-Xin Chen, Fang-Fang Yi, Yan-Yan Wu, Xing-Shun Qi

Hong-Xin Chen, Fang-Fang Yi, Yan-Yan Wu, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Hong-Xin Chen, Graduate School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110031, Liaoning Province, China

Fang-Fang Yi, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Yan-Yan Wu, Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, Vice-Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2021-03-03

Revised: 2021-03-24

Accepted: 2021-04-22

Published online: 2021-05-28

Abstract

Gastric xanthelasma has always been considered a benign lesion of the stomach. It is formed by tissue cells or macrophages phagocytizing a large amount of lipid and accumulating in the lamina propria. However, recent studies have found that gastric xanthelasma is associated with precancerous lesions and gastric cancer, and should be differentiated from signet ring cell carcinoma and clear cell carcinoma of the stomach.

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

Key Words: Gastric xanthelasma; Precancerous lesions; Gastric cancer

Citation: Chen HX, Yi FF, Wu YY, Qi XS. Recent advances in research of gastric xanthelasma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 537-542

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/537.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i10.537>

摘要

胃黄斑瘤常被认为是胃部的良性病变, 是组织细胞或巨噬细胞吞噬大量脂质后堆积在固有层而形成的。然而, 最近研究发现胃黄斑瘤可能与胃部的癌前病变和胃癌相关, 内镜下需与胃印戒细胞癌和胃透明细胞癌加以鉴别。

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

关键词: 胃黄斑瘤; 癌前病变; 胃癌

核心提要: 胃黄斑瘤可能与胃部的癌前病变和胃癌相关, 临床需加以重视。

文献来源: 陈鸿鑫, 易芳芳, 吴艳艳, 祁兴顺. 胃黄斑瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(10): 537-542

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/537.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.537>

0 引言

胃黄斑瘤又称脂质岛、胃黄色瘤, 是上消化道内镜检查中一种较为罕见的良性病变, 常单发, 内镜下外观呈黄白色, 大小在1-10 mm之间^[1,2]。胃黄斑瘤的病因及发病机制尚不明确, 可能的病因包括胃粘膜慢性炎症或老化、幽门螺杆菌感染 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、脂质代谢异常、胆汁返流等^[3]。上消化道黄斑瘤以胃黄斑瘤最为多见^[4], 胃黄斑瘤需与胃印戒细胞癌等恶性病变相鉴别^[5]。本文对胃黄斑瘤的流行病学、发病机制、临床特征、临床意义、诊断及治疗作一综述。

1 流行病学

胃黄斑瘤男性较女性更为多见^[6,7], 男/女患病率之比约为1.60-2.29: 1。此病可见于所有年龄人群, 且随着年龄的增长, 胃黄斑瘤的患病率逐渐升高^[8]; 年龄>65岁时, 胃黄斑瘤的患病率明显升高^[6,7], 这也证明了胃黄斑瘤可能与胃粘膜老化有关^[4]。儿童患此病十分少见, 罕有报告^[3,9-11]。胃黄斑瘤的患病率存在着地域间的差异, 欧洲国家患病率相对较低, 亚洲国家(韩国和日本)患病率明显高于其他地区, 见图1。

2 发病机制

2.1 *H. pylori*感染 胃黄斑瘤与*H. pylori*感染的关系尚存争议。有研究者认为*H. pylori*感染是胃黄斑瘤的病因之一, *H. pylori*感染可导致胃粘膜内氧自由基含量大幅度增加, 促使低密度脂蛋白持续过度氧化, 进而形成胃黄斑瘤^[12]。Hori等^[13]通过间接免疫过氧化酶法检测胃黄斑瘤组织切片的*H. pylori*抗原分布, 发现积聚在固有层的泡沫组织细胞胞浆中存在*H. pylori*抗原, 认为胃粘膜表面感染*H. pylori*后, 可渗透到固有层, 继而诱导巨噬细胞向泡沫细胞转化, 形成胃黄斑瘤。然而, 在最近的三项病例对照研究中并未发现胃黄斑瘤与*H. pylori*感染有关, 两组*H. pylori*感染阳性率无统计学差异(图2)^[12,14]。

2.2 胃粘膜慢性炎症和老化 长期慢性炎症和细胞老化导致胃粘膜细胞坏死破裂, 大量脂质流出, 被间质组织细胞和巨噬细胞吞噬, 巨噬细胞内大量脂质堆积, 进而

成为泡沫细胞, 泡沫细胞在固有层大量聚集, 最终形成了胃黄斑瘤^[4,15]。

2.3 脂质代谢异常 低密度脂蛋白被自由基氧化或其他化学基团修饰, 氧化和乙酰化的低密度脂蛋白与一种或多种“清道夫受体”结合。清道夫受体是一种多功能的脂蛋白结合受体, 在巨噬细胞上的表达不受细胞内脂质的负反馈调节, 即细胞可以无限制的摄入被氧化的低密度脂蛋白并沉积在细胞内, 形成泡沫细胞, 泡沫细胞聚集最终导致了胃黄斑瘤^[16]。脂质代谢异常与胃黄斑瘤形成之间关系尚存争议。目前, 两项病例对照研究发现, 胃黄斑瘤患者组的高密度脂蛋白水平显著低于对照组, 甘油三酯水平显著高于对照组, 两组总胆固醇、低密度脂蛋白水平无统计学差异, 因此, 认为胃黄斑瘤可能与脂质代谢异常有关^[2,17]。有研究报道, 胃黄斑瘤合并脂质代谢异常的患者血脂正常后胃黄斑瘤也随之消失^[18]。然而, 亦有病例报告发现胃黄斑瘤患者的血脂水平无明显异常^[19,20]。

2.4 胆汁返流 胃大部切除术数年后, 胃黄斑瘤的患病率明显升高。Billroth II 切除术后1-3年胃黄斑瘤的患病率为6.2%, 术后23年胃黄斑瘤的患病率高达59.5%^[21]。这可能是胃部手术后胆汁反流所致, 胆汁反流使胃粘膜运输脂质的能力下降, 脂质堆积, 进而导致泡沫细胞的积累, 最终形成胃黄斑瘤^[22]。手术标本的初步细胞化学检查发现, 病变处胆固醇酯浓度远高于周围粘膜。同时, 所有未行胃部手术而患胃黄斑瘤的患者均在内镜下发现胆汁返流^[21]。也有研究认为, 由于胃上皮长期暴露于胆汁内而导致肠上皮化生, 肠上皮吸收脂质, 促使胃黄斑瘤形成^[3,23]。

3 临床特征

胃黄斑瘤患者多无典型临床症状, 可伴随腹痛、腹胀、消化不良、恶心等^[2,4,24]。胃黄斑瘤合并增生性息肉的患者临床表现为胃灼热、疼痛或胀气^[20]。弥漫性胃黄斑瘤的患者可表现为恶心^[25]。胃黄斑瘤合并胃印戒细胞癌的患者可出现反复上腹部不适以及消瘦^[5]。

4 内镜下表现

胃黄斑瘤可出现在胃的任何部位, 最常见于胃窦, 内镜下表现为黄白色、单发或多发、边界清楚的结节样或斑块样病变, 直径<10 mm^[1,2,24,26](图3)。少数情况下, 胃黄斑瘤内镜下的表现与胃透明细胞癌和胃印戒细胞癌相似, 难以鉴别^[5]。弥漫性胃黄斑瘤内镜下表现为多个白色或黄色的结节状粘膜病变, 表面呈蕨类样; 直径多为3-8 mm的黄色结节样病变, 窄带成像显示胃内各部位多发白斑, 提示脂质沉积。据病例报道提示, 4例

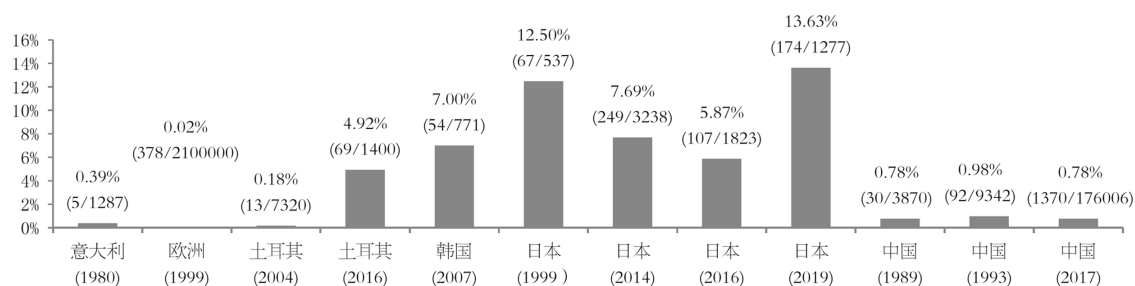


图 1 各地区胃黄斑瘤的患病率.

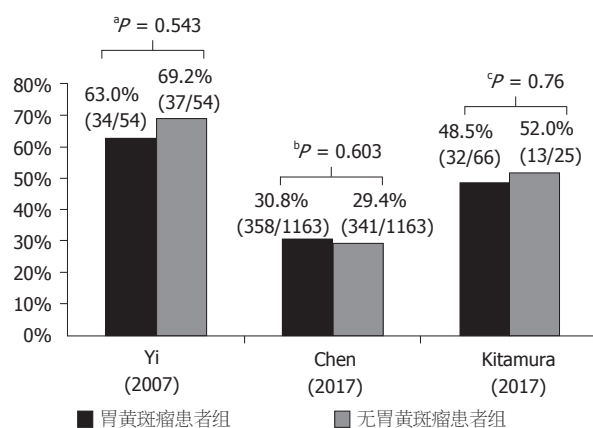
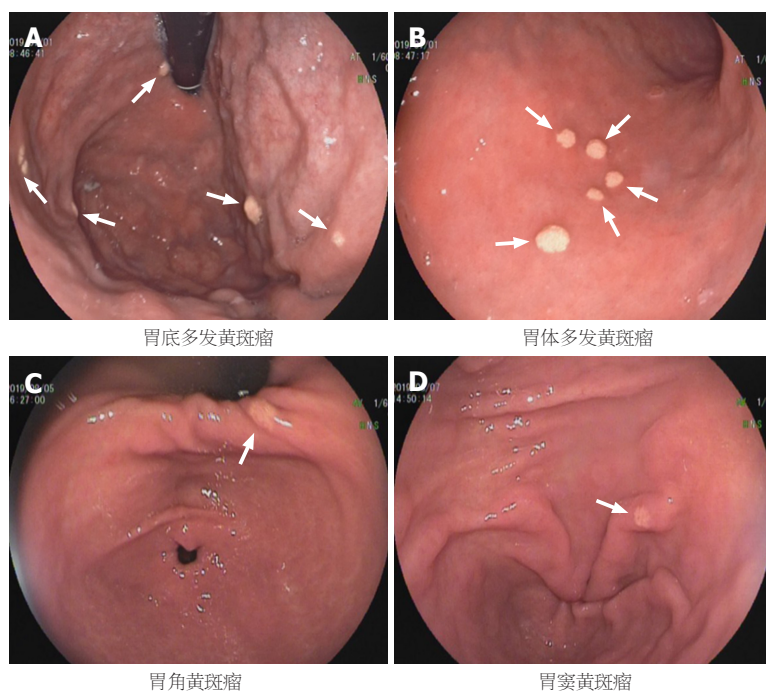
图 2 有无胃黄斑瘤患者幽门螺杆菌感染阳性率。 ^aYi(2007), ^bChen(2017), ^cKitamura(2017): 胃黄斑瘤患者 vs 无胃黄斑瘤患者.

图 3 胃黄斑瘤内镜下表现(本图来自北部战区总医院消化内科的患者).

弥漫性胃黄斑瘤患者中, 3例出现了脂质异常^[25,27-29]. 胃黄斑瘤合并肠上皮化生的内镜下表现为胃部可见大量轻度隆起的黄白色粘膜病变, 表面不规则, 有小块的

粉红色和白色区域^[30]. 黄色增生性息肉罕见, 患病率为 5/4497(0.11%); 内镜下表现为大小2-6 mm黄白色息肉样病变, 其特点为黄斑瘤生长在增生性息肉上^[20].

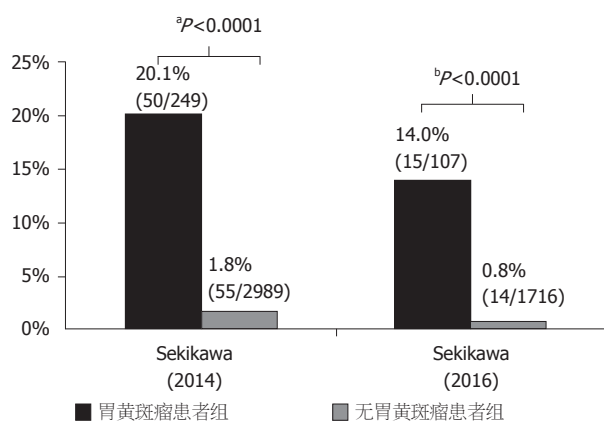


图 4 有无胃黄斑瘤患者胃癌患病率. ^aSekikawa(2014), ^bSekikawa(2016): 胃黄斑瘤患者 vs 无胃黄斑瘤患者.

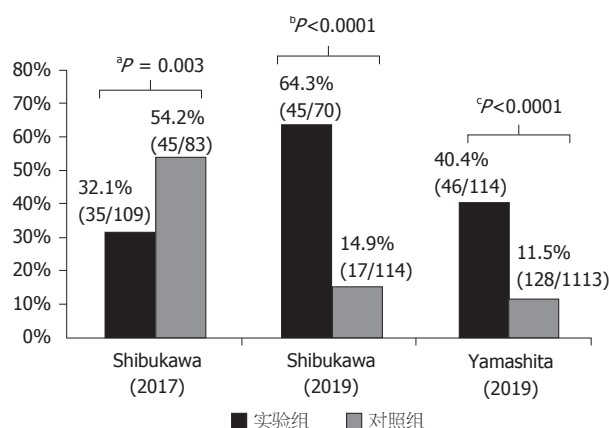


图 5 实验组和对照组胃黄斑瘤患病率. ^aShibukawa(2017): 实验组(孤立性胃癌患者) vs 对照组(同时性或异时性胃癌患者); ^bShibukawa(2019): 实验组(根除幽门螺杆菌胃癌患者) vs 对照组(根除幽门螺杆菌无胃癌患者); ^cYamashita (2019): 实验组 (胃癌患者) vs 对照组(无胃癌患者).



图 6 胃黄斑瘤可能的病因及发病机制. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

5 组织病理学

胃黄斑瘤的组织病理学特点是固有层聚集大量的泡沫细胞. 这些泡沫细胞由组织细胞或巨噬细胞在吞噬大量脂质后形成, 在低温切片中发现泡沫细胞内含有胆固醇酯、脂肪酸、中性脂肪、低密度脂蛋白和氧化的低密

度脂蛋白等. 同时, 存在少数平滑肌细胞、浆细胞、淋巴细胞、周细胞、成纤维细胞和含有脂滴的施万细胞^[16]. 泡沫细胞呈多边形或圆形, 有明显的细胞膜, 细胞核偏小, 且位于细胞中心或稍偏离中心的位置, 呈圆形或卵圆形, 胞质稀疏, 内可见许多液泡^[4]. 在新鲜标本中, 这些泡

沫细胞经油红O染色呈强阳性, 马森三色染色呈弱阳性, 过碘酸雪夫反应染色呈阴性^[24]. 组织切片检查可排除与胃黄斑瘤有关的胃粘膜癌前病变或者胃恶性肿瘤^[31,32].

6 临床意义

胃黄斑瘤常被认为是胃部的良性病变, 但近年多项研究发现, 胃黄斑瘤与胃癌密切相关^[6,7,33-35]. Sekikawa等^[7]分析了3238例行内镜检查的患者数据, 发现胃黄斑瘤患者胃癌的患病率明显高于无胃黄斑瘤患者 (20.1% vs 1.8%, $P < 0.0001$). 匹配年龄、性别、胃萎缩程度后, 胃黄斑瘤患者胃癌患病率仍明显高于对照组 (20.8% vs 3.3%, $P < 0.0001$), 提示胃黄斑瘤与胃癌相关, 图4. 一项对1832例患者进行3年内镜随访的回顾性分析发现^[6], 107例胃黄斑瘤患者中有15例 (14.0%) 发生胃癌, 而1716例无胃黄斑瘤患者中仅有14例 (0.8%) 发生胃癌. 这提示胃黄斑瘤与胃癌的发生独立相关 [Odds Ratio比值比 (OR): 5.85, 95% Confidence Interval置信区间 (CI): 2.67-12.82, $P < 0.001$], 胃黄斑瘤是预测早期胃癌发生的标志, 图4. Shibukawa等^[33]对192例胃癌患者进行了回顾性研究, 发现孤立性胃癌患者胃黄斑瘤的患病率显著低于同时性或异时性胃癌患者 (32.1% vs 54.2%, $P = 0.003$), 多变量分析显示胃黄斑瘤与同时性或异时性胃癌独立相关 (OR: 2.11, 95%CI: 1.14-3.99, $P = 0.02$), 故胃黄斑瘤是同时性或异时性胃癌的预测标志, 图5. 一项纳入184例根除*H. pylori*患者的回顾性研究中^[34], 将根除*H. pylori*后的患者分为有胃黄斑瘤两组, 两组胃黄斑瘤患病率分别为 (64.3% vs 14.9%, $P < 0.0001$), 多变量分析显示胃黄斑瘤是根除*H. pylori*后发生胃癌的独立预测因素 (OR: 5.64, 95%CI: 2.47-12.9, $P < 0.001$); 匹配胃萎缩程度后, 仍证实胃黄斑瘤是根除*H. pylori*后胃癌发生的独立预测因素, 图5. 此外, Yamashita等^[35]回顾性分析1127例患者内镜结果后发现, 胃癌患者胃黄斑瘤患病率明显高于无胃癌人群 (40.4% vs 11.5%, $P < 0.0001$), 图5. 综上, 胃黄斑瘤与胃癌的发生、存在以及根除*H. pylori*后胃癌发生有密切的关系.

7 治疗与随访

胃黄斑瘤可在无任何治疗干预的情况下缩小或者消失, 所以通常无需治疗^[29]. 当胃黄斑瘤合并增生性息肉或其他胃部疾病时, 可在胃黄斑瘤的基底周围注射稀释的肾上腺素溶液 (0.0125 mg/mL) 后, 再用热活检钳或内镜下粘膜切除术的圈套器完整切除^[4,36]. 也可通过内镜下氩离子束凝固术、热探头治疗胃黄斑瘤. 多数研究者认为胃黄斑瘤无需内镜随访^[15,37], 然而, 考虑胃黄斑瘤与*H. pylori*感染、萎缩性胃炎、肠上皮化生等病变, 甚至胃

癌关系密切, 胃黄斑瘤患者需要加强内镜随访, 观察上述病变的发生^[9,36].

8 总结

胃黄斑瘤是上消化道较为罕见的病变, 主要表现为胃粘膜表面黄白色结节或斑块样改变. 它可能与*H. pylori*感染、胃粘膜炎症与老化、脂质代谢异常、胆汁返流等有关, 图6. 胃黄斑瘤内镜下表现与恶性病变相似, 所以在内镜检查的过程中发现胃黄斑瘤时, 需仔细观察是否有其他癌前病变或恶性病变的存在, 并且胃黄斑瘤患者需进行内镜随访来观察是否发生胃癌. 由于胃黄斑瘤发病率低, 研究所能包括的样本量有限, 且以上报道均为单中心的研究结果, 研究方法缺乏大样本、多中心数据. 所以上述结果需要更多的研究来进一步证明.

9 参考文献

- 1 Yi SY. Dyslipidemia and *H. pylori* in gastric xanthomatosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4598-4601 [PMID: 17729413 DOI: 10.3748/wjg.v13.i34.4598]
- 2 Chen Y, He XJ, Zhou MJ, Li YM. Gastric xanthelasma and metabolic disorders: A large retrospective study among Chinese population. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7756-7764 [PMID: 29209116 DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7756]
- 3 Collins MH, Olazagasti JC, Fitzgerald J. Gastric xanthomas in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 444-447 [PMID: 7877001 DOI: 10.1097/00005176-199411000-00014]
- 4 Gencosmanoglu R, Sen-Oran E, Kurtkaya-Yapici O, Tozun N. Xanthelasma of the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2004; 39: 215-219 [PMID: 15064997 DOI: 10.1007/s00535-003-1288-3]
- 5 Ludvíková M, Michal M, Datková D. Gastric xanthelasma associated with diffuse signet ring carcinoma. A potential diagnostic problem. *Histopathology* 1994; 25: 581-582 [PMID: 7698735 DOI: 10.1111/j.1365-2559.1994.tb01377.x]
- 6 Sekikawa A, Fukui H, Sada R, Fukuhara M, Marui S, Tanke G, Endo M, Ohara Y, Matsuda F, Nakajima J, Henmi S, Saito S, Tsumura T, Maruo T, Kimura T, Osaki Y. Gastric atrophy and xanthelasma are markers for predicting the development of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2016; 51: 35-42 [PMID: 25904098 DOI: 10.1007/s00535-015-1081-0]
- 7 Sekikawa A, Fukui H, Maruo T, Tsumura T, Kanesaka T, Okabe Y, Osaki Y. Gastric xanthelasma may be a warning sign for the presence of early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 951-956 [PMID: 24372908 DOI: 10.1111/jgh.12512]
- 8 Naito M, Miura S, Funaki C, Tateishi T, Kuzuya F. [Gastric xanthomas in the elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1991; 28: 683-687 [PMID: 1753432 DOI: 10.3143/geriatrics.28.683]
- 9 Wetzler G, Felix AA, Lipton JF. Gastric xanthelasma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 1 [PMID: 20543717 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181e2c6f8]
- 10 Gasparetto M, Gianmaria P, Francesca G, Mara C, Graziella G. A Rare Case of Pediatric Gastric Xanthoma: Diagnosis and Follow up. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research* 2013; 2: 607-608 [DOI: 10.6051/j.issn.2224-3992.2013.02.280]
- 11 Halabi I, Yaseen M, Vesoulis Z. Multiple gastric xanthomas in a 3-year-old patient. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6: 181-183 [PMID: 20567565]
- 12 Isomoto H, Mizuta Y, Inoue K, Matsuo T, Hayakawa T, Miyazaki M, Onita K, Takeshima F, Murase K, Shimokawa

- I, Kohno S. A close relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric xanthoma. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 346-352 [PMID: 10365893 DOI: 10.1080/003655299750026344]
- 13 Hori S, Tsutsumi Y. *Helicobacter pylori* infection in gastric xanthomas: immunohistochemical analysis of 145 lesions. *Pathol Int* 1996; 46: 589-593 [PMID: 8893228 DOI: 10.1111/j.1440-1827.1996.tb03658.x]
- 14 Kitamura S, Muguruma N, Okamoto K, Tanahashi T, Fukuya A, Tanaka K, Fujimoto D, Kimura T, Miyamoto H, Bando Y, Takeuchi H, Shiba M, Takayama T. Clinicopathological Assessment of Gastric Xanthoma as Potential Predictive Marker of Gastric Cancer. *Digestion* 2017; 96: 199-206 [PMID: 28965110 DOI: 10.1159/000481346]
- 15 Lechago J. Lipid islands of the stomach: an insular issue? *Gastroenterology* 1996; 110: 630-632 [PMID: 8566613 DOI: 10.1053/gast.1996.v110.agast960630]
- 16 Kaiserling E, Heinle H, Itabe H, Takano T, Remmele W. Lipid islands in human gastric mucosa: morphological and immunohistochemical findings. *Gastroenterology* 1996; 110: 369-374 [PMID: 8566582 DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566582]
- 17 Chang FY, Shih CY, Lee SD. Abnormal serum lipid levels in subjects with gastric xanthoma. *Clin Chim Acta* 1993; 217: 233-235 [PMID: 8261635 DOI: 10.1016/0009-8981(93)90173-2]
- 18 Coates AG, Nostrant TT, Wilson JA, Dobbins WO 3rd, Agha FP. Gastric xanthomatosis and cholestasis. A causal relationship. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 925-928 [PMID: 3731984 DOI: 10.1007/bf01303212]
- 19 Jeong YS, Park H, Lee DY, Lee SI, Park C. Gastric xanthomatosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 399-400 [PMID: 14997141 DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02593-8]
- 20 Bassullu N, Turkmen I, Uraz S, Yagiz Korkmaz P, Memisoglu R, Gultekin OS, Bulbul Dogusoy G. Xanthomatous hyperplastic polyps of the stomach: clinicopathologic study of 5 patients with polypoid gastric lesions showing combined features of gastric xanthelasma and hyperplastic polyp. *Ann Diagn Pathol* 2013; 17: 72-74 [PMID: 23020998 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2012.08.001]
- 21 Domellöf L, Eriksson S, Helander HF, Janunger KG. Lipid islands in the gastric mucosa after resection for benign ulcer disease. *Gastroenterology* 1977; 72: 14-18 [PMID: 830226]
- 22 Terruzzi V, Minoli G, Butti GC, Rossini A. Gastric lipid islands in the gastric stump and in non-operated stomach. *Endoscopy* 1980; 12: 58-62 [PMID: 7363870 DOI: 10.1055/s-2007-1021711]
- 23 Heilmann K. Lipid islands in gastric mucosa. *Beitr Pathol* 1973; 149: 411-419 [PMID: 4771310]
- 24 Kumar PV, Monabati A, Naini MA, Lankarani KB, Fattahi MR, Asadilari M. Gastric xanthoma: a diagnostic problem on brushing cytology smears. *Acta Cytol* 2006; 50: 74-79 [PMID: 16514844 DOI: 10.1159/000325898]
- 25 Basyigit S, Aktas B, Simsek G, Kucukazman M. Diffuse gastric xanthomatosis: an interesting endoscopic finding of xanthoma. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 3427 [PMID: 25269907]
- 26 Chen YS, Lin JB, Dai KS, Deng BX, Xu LZ, Lin CD, Jiang ZG. Gastric xanthelasma. *Chin Med J (Engl)* 1989; 102: 639-643 [PMID: 2517621]
- 27 Wu JH. Gastric Xanthomatosis: A Rare Presentation of a Common Disorder. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: A18 [PMID: 26905903 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.019]
- 28 Hashimoto R, Torralba EJ, Li X. Diffuse Gastric Xanthomatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: e132 [PMID: 31401362 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.064]
- 29 De Roberto G, Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Maffini F, Tamayo D, Crosta C. A massive gastric xanthomatosis. *Endoscopy* 2009; 41 Suppl 2: E54-E55 [PMID: 19319778 DOI: 10.1055/s-2008-1077442]
- 30 Gravina AG, Iacono A, Alagia I, D'Armiento FP, Sansone S, Romano M. Gastric xanthomatosis associated with gastric intestinal metaplasia in a dyspeptic patient. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 765 [PMID: 18829401 DOI: 10.1016/j.dld.2008.08.003]
- 31 Alzahrani M, Alqunaitir A, Alsohaibani M, Al-Rikabi AC. Gastric xanthelasma associated with hyperplastic polyp and mucosal erosions: report of an unusual case and literature review. *Oxf Med Case Reports* 2018; 2018: omy051 [PMID: 30151218 DOI: 10.1093/omcr/omy051]
- 32 Oviedo J, Swan N, Farraye FA. Gastric xanthomas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3216-3218 [PMID: 11721787 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05293.x]
- 33 Shibukawa N, Ouchi S, Wakamatsu S, Wakahara Y, Kaneko A. Gastric xanthoma is a predictive marker for metachronous and synchronous gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9: 327-332 [PMID: 28868113 DOI: 10.4251/wjgo.v9.i8.327]
- 34 Shibukawa N, Ouchi S, Wakamatsu S, Wakahara Y, Kaneko A. Gastric Xanthoma Is a Predictive Marker for Early Gastric Cancer Detected after *Helicobacter pylori* Eradication. *Intern Med* 2019; 58: 779-784 [PMID: 30449773 DOI: 10.2169/internalmedicine.0925-18]
- 35 Yamashita K, Suzuki R, Kubo T, Onodera K, Iida T, Saito M, Arimura Y, Endo T, Nojima M, Nakase H. Gastric Xanthomas and Fundic Gland Polyps as Endoscopic Risk Indicators of Gastric Cancer. *Gut Liver* 2019; 13: 409-414 [PMID: 30600671 DOI: 10.5009/gnl17136]
- 36 Dhakal M, Dhakal OP, Bhandari D, Gupta A. Gastric xanthelasma: an unusual endoscopic finding. *BMJ Case Rep* 2013; 2013 [PMID: 24165503 DOI: 10.1136/bcr-2013-201017]
- 37 Jansen HJ, van Krieken JH, Römkens TE. Yellow-white lesions in the upper gastrointestinal tract. Gastric xanthelasmas. *Neth J Med* 2009; 67: 360-361 [PMID: 19915233]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



以超声检测为基础的NALFD肝脏脂肪变性的无创诊断

刘芳

刘芳, 天津市第三中心医院, 天津市肝胆疾病研究所, 天津市人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

刘芳, 副主任医师, 主要从事肝脏及消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 本综述由刘芳完成.

通讯作者: 刘芳, 副主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化肝病科, 天津市肝胆疾病研究所, 天津市人工细胞工程技术研究中心. 1295376151@qq.com

收稿日期: 2021-03-24

修回日期: 2021-04-14

接受日期: 2021-04-22

在线出版日期: 2021-05-28

Ultrasound-based techniques for noninvasive diagnosis of liver steatosis in nonalcoholic fatty liver disease

Fang Liu

Fang Liu, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Artificial Cell Engineering Technology Research Center, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Fang Liu, Deputy Chief Physician, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Artificial Cell Engineering Technology Research Center, No. 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. 1295376151@qq.com

Received: 2021-03-24

Revised: 2021-04-14

Accepted: 2021-04-22

Published online: 2021-05-28

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a worldwide medical and social problem. Although nonalcoholic steatosis can be reversed, some patients still progress to nonalcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis,

and even liver cancer. Therefore, early diagnosis and accurate disease assessment of NAFLD have become an important basis for its intervention treatment and prognosis improvement. Although liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of NAFLD, it is not an ideal reference standard, and MRI-PDFF is more often used in clinical research. The non-invasive examination based on ultrasound detection has also become a hot spot of NAFLD research. This paper discusses the ultrasonic diagnosis technology for liver steatosis in NAFLD, with an aim to provide a safe and practical basis for the diagnosis, disease evaluation, and treatment intervention of NAFLD.

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

Key Words: Controlled attenuation parameter; Quantitative ultrasound; Nonalcoholic fatty liver disease; Liver steatosis

Citation: Liu F. Ultrasound-based techniques for noninvasive diagnosis of liver steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 543-549

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/543.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i10.543>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球普遍关注的医学问题和社会问题, 尽管非酒精性肝脏脂肪变性可以逆转, 但是仍然有部分患者进展成为NASH、肝硬化甚至肝癌, 因此NAFLD的早期诊断、准确疾病评估成为NAFLD干预治疗、改善预后的重要基础. 尽管肝活检作为NAFLD诊断的金标准, 但并不是一个理想的参考标准, 而MRI-PDFF更多用于临床研究中. 以超声检测为基础的非侵入性检查也成为NAFLD研究的热点, 本文对NAFLD的肝脏脂肪变性的超声诊断技术进行分析, 为NAFLD的诊断、疾病评估、治疗干预提供

安全和实用的依据。

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

关键词: 受控衰减参数; 定量超声; 非酒精性脂肪性肝病; 肝脏脂肪变性

核心提要: 随着非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率增加, 拥有一种即时、准确、定量、经济、安全的诊断及评估肝脏脂肪变性程度的非侵入性技术是非常重要的, 以超声检测为基础的各种定量超声技术的研发和进一步的临床应用为NAFLD诊断、疾病评估、治疗干预、疗效评估等研究提供了新思路。

文献来源: 刘芳. 以超声检测为基础的NAFLD肝脏脂肪变性的无创诊断. 世界华人消化杂志 2021; 29(10): 543-549

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/543.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.543>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传易感、环境因素和宿主代谢紊乱相互作用导致的一种多系统受累的代谢相关性疾病, 与代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)互为因果^[1]。随着肥胖和代谢综合征患病率增加, NAFLD已成为全球普遍关注的医学问题和社会问题^[2,3], 全球成年人NAFLD患病率约6.3%-45%, 中国等亚洲国家的NAFLD患病率超过25%^[4], 在我国随着乙肝疫苗的广泛普及、有效抗乙肝/丙肝病毒治疗药物的应用, NAFLD逐渐取代病毒性肝炎成为最常见的慢性肝脏疾病。

NAFLD包括非酒精性肝脏脂肪变性/脂肪肝(non-alcoholic hepatic steatosis)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等疾病谱^[5], 目前认为非酒精性脂肪肝在积极改善生活方式及药物干预后可以达到疾病逆转, 但是仍然有部分患者进展成为NASH、肝硬化甚至肝癌^[6-8]。此外, NAFLD还与2型糖尿病、代谢综合征、动脉硬化性心血管疾病、骨质疏松、慢性肾脏疾病、结直肠肿瘤、乳腺癌等慢性病的发生有关^[9]。因此NAFLD的早期诊断、准确疾病评估成为NAFLD干预治疗、延缓疾病进展、改善预后的重要基础。

肝活检(liver biopsy)作为NAFLD诊断的金标准, 通过肝脏组织的病理学改变以评估肝脏脂肪变性、炎症坏死、纤维化及肝硬化程度。肝脏脂肪变性是一个病理学概念, 组织学上主要特征是肝细胞内过量脂滴堆

积^[10,11], 以可见脂滴在肝细胞内所占比例来判断肝脏脂肪变性的程度, 分为0级<5%肝细胞, 1级5%-33%, 2级33%-66%, 3级>66%, 但是该病理分级仅为含有过量脂肪的肝细胞比例的二维评估, 而不考虑脂肪所占体积。但是, 由于肝活检局限性包括取样误差、病理医生间差异、侵入性操作、肝穿刺相关并发症等等, 限制其广泛应用, 因此肝活检并不是一个理想的参考标准。磁共振成像质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)逐渐成为重要的非侵入性定量肝脏脂肪变性的检测方法^[12-15], 可替代肝活检, 然而MRI-PDFF价格昂贵、检测复杂, 不适用于大规模检测, 更多用于临床研究中。

随着非侵入性检查方法的研究及发展, 以超声检测为基础的非侵入性检查也成为NAFLD研究热点, 本综述着重于分析超声诊断技术评估NAFLD的肝脏脂肪变性, 为NAFLD的诊断、疾病评估、治疗干预、预后判断提供安全和实用的依据。

1 普通B型超声检测

迄今为止普通超声检查仍然是临床应用范围最广泛的NAFLD筛查及诊断的检测手段, 已被临床指南推荐为一线的诊断流程。普通超声检查通过主观评估肝脏内脂肪浸润程度, 初步判断脂肪肝存在及其脂肪肝分级, 既往研究认为超声检查对于轻度脂肪肝的敏感性并不高, 在肝活检1级脂肪变性的诊断率约12.0%-49.8%^[16], 易受肥胖、肠道内气体、肝纤维化等因素影响; 另外, 由于操作者之间的主观判断及肝脏选择区域的差异也会导致诊断结果一致性不佳。Kim等^[17]提出普通超声下联合诊断, 该研究回顾性分析126例成年NAFLD受试者, 在肝脏前场回声增强、远场回声衰减、肝肾回声对比以及肝内血管结构模糊等方面, 认为肝肾回声对比是超声诊断脂肪肝较敏感指标, 当联合肝肾异常回声和门静脉回声消失时, 诊断2级以上肝脏脂肪变性的敏感性和特异性有所提高(分别为100%和85.9%, AUROC为0.930)。而普通超声下Hamaguchi评分^[18]同样可以一定程度上提高NAFLD肝脏脂肪变性的诊断率, 该评分依据超声下肝脏前场回声增强和肝肾回声对比(评分0-3)、远场回声衰减(评分0-2)、肝内血管结构模糊(评分0-1), 以评分的形式对脂肪肝超声断进行量化评估, 研究共纳入94例肝活检的NAFLD患者和4826名健康志愿者, 当评分≥2时NAFLD诊断的准确性明显提高(敏感性91.7%, 特异性100%, AUROC0.98)。尽管如此, 尚需要在大量的临床工作加以进一步验证。

2 肝肾脂肪变性指数

针对普通超声检测在肝脏脂肪变性方面的局限性,

有研究提出肝肾脂肪变性指数, 肝肾脂肪变性指数 (hepatorenal steatosis index, HSI) 是利用普通超声相关指标的肝肾回声差异和肝肾回声比值(肝脏特定区域与右肾皮质特定区域间平均回波强度之比) 计算而得出。在诊断脂肪肝中肝肾指数随着不同研究纳入人群特征不同、参考标准(肝活检或MRI-PDFF) 不同以及计算的专门软件不同, 其临界值有所不同。Tanpowpong等^[19]以MRI-PDF为标准, 使用不带附加软件的标准工作站来计算肝肾指数, 存在肝脏脂肪变性的患者和无脂肪变性的对照组之间的肝肾指数分别为1.49和1.11($P<0.001$), AUROC为0.875, 敏感性96.6%, 特异性74.8%, 97例NAFLD患者中诊断肝脏脂肪变性1级的肝肾指数的最佳临界值1.18(AUROC 92.6, 敏感性90.0%, 特异性80.0%), 诊断2级和3级的最佳临界值分别为1.55和1.60(敏感性大于90%, 特异性大于80%)。而Petzold等^[20]以肝脏组织学为参考, 使用图片存档和通讯系统(PACS; GE Healthcare Centricity) 计算肝肾指数, 认为肝肾指数与肝脏脂肪变性等级之间存在独立的正相关($P<0.001$), 其中肝肾指数在诊断肝脏脂肪变性的临界值为1.46, 敏感性为42.7%, 特异性为90.7%, 脂肪变性 $S\geq 1$ 的肝肾指数为1.05, 灵敏度为85.4%, 特异性为30.7%, 脂肪变性 $S\geq 2$ 和 $S=3$ 的最佳临界值分别为1.48和1.79。Shiralkar等^[21]直接从PACS通过医学数字成像和医学通信(DICOM) 图像快速准确计算肝肾指数, 无需专用软件即可得出诊断肝脏脂肪变性临界点1.34, 可识别超过5%肝脏脂肪变性, 具有更高的敏感性和特异性(92%, 85%)。肝肾脂肪变性指数在一定程度上弥补了普通超声检测轻度肝脏脂肪变性的不足, 同时可以提高操作者间的一致性, 但是肝肾脂肪变性指数在大量患者中缺乏验证, 尚不清楚对临床工作的可用性。

3 受控衰减参数

近年来超声弹性成像技术迅速发展, 利用弹性力学、生物力学等物理因素的作用, 获得组织弹性数据为超声诊断肝脏脂肪变性带来实质性突破。

瞬时弹性成像技术的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP) 是世界范围内使用最广泛的一种基于超声的定量诊断肝脏脂肪变性的技术, CAP利用超声波在肝组织及脂肪组织中的传播速度不同, 计算反向射频信号以评估肝脏脂肪浸润。目前临床上以中国FibroTouch和法国FibroScan设备为主。最近一项前瞻性研究^[22]表明CAP和MRI-PDFF在脂肪变性严重程度及其变化之间呈正相关, CAP的1 dB/m的变化与MRI-PDFF的0.039%的变化相关, CAP诊断肝脏脂肪变性临界值为291.6 dB/m, 对于脂肪变性 $<10\%$ 、 $10\sim 20\%$

和 $>20\%$, CAP临界值为254、301.5和329.5 dB/m, 当脂肪变性 $\geq 10\%$ 和 $>20\%$ 时CAP诊断性能达到0.821和0.814。Piccinni等^[23]在一项慢性肝病患者(包括非酒精性脂肪肝/非酒精性脂肪性肝炎以及合并代谢综合征) 的回顾性研究中也提示CAP可以准确识别任何级别的肝脏脂肪变性(接收操作特征曲线下的区域AUROC 0.847, $P<0.0001$), 44例患者(43例患有代谢综合征) 患有重度脂肪变性。这些结果与其他研究分析结果相符^[24-28], 目前认为CAP能够检出5%以上的肝脏脂肪变性, 在区分轻度脂肪肝变与中重度肝脂肪变方面优于普通超声检测^[16,29-30], 对NAFLD的分级诊断具有重要的临床意义。

在瞬时弹性成像技术的受控衰减参数(CAP) 应用过程中, Pu等^[31]在1297例经肝活检证实的NAFLD患者的荟萃研究中提出, CAP正确诊断脂肪肝的可能性91%, 错误诊断的可能性11%, 对于S1患者CAP诊断的敏感性87%, 特异性91%, 诊断比值比(DOR)84.35, AUROC为0.9588, 优于 $\geq S2$ 和 $\geq S3$ 脂肪变性的诊断能力, CAP的DOR和AUROC对S1和S2的肝脂肪变性比对 $\geq S3$ 的脂肪变性具有更好的诊断价值, CAP在严重肝脏脂肪变性诊断欠佳, 如之前报道的CAP对严重脂肪变性的诊断价值低可能与皮下组织厚有关, CAP在皮肤至肝包膜距离(SLCD) <25 mm的患者中检测 $S\geq$ 脂肪变性要优于SLCD >25 mm的患者, 研究亚组分析表明在诊断中重度肝脏脂肪变性时, 受地理区域、临界值、年龄和体重指数(BMI) 等因素影响。Karlas等^[32]荟萃分析也认为尽管CAP诊断准确性良好, NAFLD的脂肪变性 $\geq 11\%$ 、 $\geq 33\%$ 和 $\geq 66\%$ 的AUROC分别为0.82、0.86和0.88, 最佳临界值为248 dB/m(95%CI 237-261 dB/m)、268 dB/m(95%CI 257-284 dB/m)和280 dB/m(95%CI 268-294 dB/m), 仍应考虑患病率、病因、糖尿病和BMI等因素的影响。因此尽管CAP是用于快速标准化脂肪变性定量的有前途的即时医疗技术, 但是在区分不同程度肝脏脂肪变性的诊断阈值及其动态变化的临床意义尚待大量研究针对不同的人群、不同疾病基础加以界定^[33]。

尽管在多种病因(包括病毒性、酒精性和非酒精性肝病) 引起的肝脏脂肪变性中CAP的诊断及评估无差异^[34], 但是最近一项对4282例患者进行的随访研究表明^[35], 肝脏脂肪变性的存在或严重程度均不能在短期内预测肝功能失代偿、癌症及心脑血管等事件的发生, NAFLD患者(占整个队列的40.7%) 与病毒性肝炎(乙型肝炎37.0%, 丙型肝炎2.9%) 亚组分析观察到结果一致。相似的结果在Scheiner等^[36]的回顾性研究也可以观察到CAP评估肝脏脂肪变性不能预测肝功能失代偿甚至肝脏有关死亡的发生, 无论是否患有肝脏脂肪变性, 肝功能失代偿首次发生(危险比HR 0.97, 95%置信区

间[95%CI]: 0.91-1.03, $P = 0.321$)或进一步加重(HR 0.99, 95%CI: 0.94-1.03, $P = 0.554$)结果类似. 在NALFD治疗过程中也同样涉及治疗后的肝脏脂肪变性评估, 一项针对减肥手术治疗NAFLD患者研究^[37]提出, 治疗前体重指数为 $45.2 \text{ kg/m}^2 \pm 7.1 \text{ kg/m}^2$, CAP 326.5(301-360.5) dB/m, CAP评价肝活检中度肝脂肪变性(S2-3 vs S0-1)及重度肝脂肪变性(S3 vs S0-2)的AUROC分别为0.74(95%CI: 0.62-0.86)和0.82(95%CI: 0.73-0.91). 经过减肥手术治疗1年的随访, 肝活检进一步证实肝脏脂肪变性明显改善($P = 0.001$), 同时CAP显著下降. 在Handzlik等^[38]在NAFLD患者予以饮食控制联合二甲双胍治疗, 观察3 mo及5 mo CAP值明显降低(基线319 dB/m, 3月285 dB/m, 5月295 dB/m, $P < 0.05$). 仅饮食控制的NAFLD患者的肝脏CAP值无明显变化. 受控衰减参数(CAP)技术无论是NAFLD患者肝脏脂肪变性的基础评估还是治疗过程中疗效评价, 具有非常重要的临床意义, 但是仍然需要在以后的两组工作中建立多中心、纵向的研究设计以进一步评估CAP与NALFD临床结局之间的关系.

4 反向散射系数

反向散射系数(back scatter coefficient, BSC)是受检组织返回的超声信号的一种定量参数, 取决于组织的结构和组成, BSC通过使用计算机和参考体模计算而得, 由于减少对超声设备和观察者相关的依赖性, 从而提高了诊断肝脏脂肪变性的准确性和可重复性. Paige等^[39]前瞻性研究中使用定制软件计算超声特定区域的BSC, 生成参数图, 显示出BSC空间分布, 该研究观察61例经肝组织学证实NAFLD患者, 采用MRI-PDFF为参考标准, 首次确定BSC阈值, 提出BSC可以比普通B超、衰减系数更准确地预测NAFLD脂肪变性, 但不及MRI-PDFF准确, BSC脂肪变性分级准确度68.3%(普通B超51.7%, 衰减系数55.0%, MRI-PDFF 76.7%), BSC随着组织学脂肪变性分级的增加而逐渐增加, 但是该研究并未纳入无脂肪变性的对照组. 一项前瞻性研究^[40]针对肝脏脂肪变性的有无提出BSC可以准确准确诊断和量化肝脏脂肪变性, 试验组和验证组中BSC诊断NAFLD(MRI-PDFF > 5%)的敏感性93%和87%, 特异性97%和91%, AUROC为0.98(0.95-1.00, $P < 0.0001$), BSC(范围0.00005-0.251/cm-sr)与MRI-PDFF相关(Spearman的 $\rho = 0.80$; $P < 0.0001$), 最佳BSC临界值0.0038. 尽管BSC可在任何普通B超设备上操作, 能够提供肝脏解剖图像, 记录肝脏测量位置, 为进一步纵向监测研究提供依据, 而且在肥胖患者BSC检测失败率低. 然而, 该技术也存在一定局限性, 如操作复杂, 需要使用幻像, 因此需要进一步大量临床数据加以验证.

5 声速评估

软组织声速从肌肉($1.575 \text{ mm}/\mu\text{s}$)到脂肪($1.450 \text{ mm}/\mu\text{s}$)略有不同, 与健康的肝组织相比, 脂肪的纵向声速相对较低, 当肝脏脂肪含量增加则导致声速降低, 脂肪肝的预期声速可能低于健康肝脏的预期声速, 利用该原理建立的能够计算肝脏声速的声速评估(sound speed estimation, SSE)技术, 有望对肝脏脂肪变性和脂肪浸润程度加以评估. Imbault等^[41]初步临床试验(17例患者)中采用MR-PDFF和肝活检为参考标准, 研究显示诊断肝脏脂肪变性的SSE临界值为 $1.555 \text{ mm}/\mu\text{s}$, AUROC为0.942, SSE与MR-PDFF和活检相关. Dioguardi等^[42]以MRI-PDFF($\text{SO} \leq 6.5\%$)作为参考标准, 纳入50例患者为试验组, 50例患者为验证组, 两组0级脂肪变性的SSE值 $1.570 \pm 0.026 \text{ mm}/\mu\text{s}$ 和 $1.568 \pm 0.023 \text{ mm}/\mu\text{s}$, 1-3级的SSE分别为 $1.521 \pm 0.031 \text{ mm}/\mu\text{s}$ 和 $1.514 \pm 0.019 \text{ mm}/\mu\text{s}$, 两组均发现SSE与MR-PDFF之间存在对应关系, 而且重复性良好(组内相关系数0.93), 以SSE $1.537 \text{ mm}/\mu\text{s}$ 的临界值, 肝脏脂肪变性 ≥ 1 的灵敏度80%, 特异性85.7%, SSE与MRI-PDFF相关. 为了进一步证实这些初步结论, 有待于进一步的临床研究以确定可能影响SSE的临床和生物学混杂因素, 包括覆盖肝脏的皮下脂肪、肝纤维化和肝脏炎症等病理生理过程.

6 超声定量诊断指数

在提高NAFLD肝脏脂肪变性诊断的定量超声技术上, Liao等^[43]研究提出超声定量诊断指数(ultrasound quantitative diagnostic index, QDI)可以反映NAFLD相关的代谢特征, 该研究通过超声数据提取相关参数以信噪比(SNR)和中心频率降档(CFDS)斜率生成QDI(范围0-6), 研究认为QDI与人体测量指标、生化学指标、代谢综合征显著相关, QDI每增加1个单位, 则发生代谢综合征的风险增加9%, 可用于识别代谢综合征(AUROC 0.89), 因此使用QDI可能有益于NAFLD患者的临床监测、流行病学研究和代谢疾病评估. 随着脂肪变性、炎症及纤维化生物标志物的发展, 以后的研究工作可以在更多纵向随访队列中观察与其他超声特征结合的多个QDI参数的使用, 为NAFLD和代谢综合征的疾病诊断及评估提供更有价值的测量方法.

7 定量超声多变量模型

为了更好的利用定量超声(quantitative ultrasound, QUS)技术来诊断及评估肝脏脂肪变性, 最近提出多种技术组合应用, Han等^[44]研究开发了QUS多变量模型, 该研究前瞻性分析7个QUS参数(衰减系数、反向散射系数、Lizzi-Feleppa斜率、截距、中频带、包络统计参数k参

数和 μ 参数), 从组织超声能量损失、组织返回超声能量的客观度量, 针对频数变换反向散射系数线性回归的参数, 以及K分布拟合到包络统计的k参数和 μ 参数进行QUS多变量模型分析, 研究认为多变量QUS模型与MRI-PDFF具有极好的相关性. 当MRI PDFF 34%或更少时, 预测肝脏脂肪含量与MRI PDFF相关[Spearman ρ =0.82 ($P<0.001$); 皮尔逊 $r=0.76$ ($P<0.001$)], 平均偏差为0.02%, 一致性为95%, 并且呈线性关系($R=0.63$; 斜率为0.69; 截距为4.3%). 目前QUS多变量模型处于较小的临床试验阶段, 而且无法实时评估, 另外QUS的参数组合的可变性及实用性均有限, 尚需要进行大量的临床研究.

8 结论

随着NAFLD患病率增加, 拥有一种即时、准确、定量、经济、安全的诊断及评估肝脏脂肪变性程度的非侵入性技术是非常重要的, 以超声检测为基础的各种定量超声技术的研发和进一步的临床应用为NALFD诊断、疾病评估、治疗干预、疗效评估等研究提供了新思路. 目前临床工作中以受控衰减参数(CAP)为应用最广泛的无创、定量诊断肝脏脂肪变性的技术, 在使用过程中也会面临着技术局限性, 因此不断有新的检测技术的开发及应用, 而且在定量超声方面进行多种技术组合应用是将来临床研究的重点及难点, 这些技术的临床应用价值目前尚未达到统一认识, 还有待进一步的深入研究及临床验证.

9 参考文献

- Kim D, Tounos A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 133-140 [PMID: 29128053 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.010]
- Kim SK, Kim KI, Kim SR. Overview of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis Management. *Yakugaku Zasshi* 2019; 139: 1147-1153 [PMID: 31474630 DOI: 10.1248/yakushi.19-00011-1]
- Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, Yang H, Liu C, Kam LY, Tan XE, Chien N, Trinh S, Henry L, Stave CD, Hosaka T, Cheung RC, Nguyen MH. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 739-752 [PMID: 32413340 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7]
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69: 2672-2682 [PMID: 30179269 DOI: 10.1002/hep.30251]
- 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). *中华肝脏病杂志* 2018; 16: 195-203 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]
- Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med* 2018; 169: ITC65-ITC80 [PMID: 30398639 DOI: 10.7326/AITC201811060]
- Dhanasekaran R, Felsner DW. A Tale of Two Complications of Obesity: NASH and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2019; 70: 1056-1058 [PMID: 30958566 DOI: 10.1002/hep.30649]
- Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y, Jiang J. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study. *BMJ Open* 2020; 10: e036663 [PMID: 32747349 DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036663]
- Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 313-324 [PMID: 30174213 DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2]
- Qian LL, Wu L, Zhang L, Zhang J, Zhou J, Li YH, Fang QC, Li HT, Jia WP. Serum biomarkers combined with ultrasonography for early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease confirmed by magnetic resonance spectroscopy. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41: 554-560 [PMID: 31776449 DOI: 10.1038/s41401-019-0321-x]
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321 [PMID: 15915461 DOI: 10.1002/hep.20701]
- Chen J, Duan S, Ma J, Wang R, Chen J, Liu X, Xue L, Xie S, Yao S. MRI-determined liver fat correlates with risk of metabolic syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 754-761 [PMID: 32091437 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001688]
- Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264-1281.e4 [PMID: 30660725 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036]
- Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, Xin Y. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019; 29: 3564-3573 [PMID: 30899974 DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4]
- Jayakumar S, Middleton MS, Lawitz EJ, Mantry PS, Caldwell SH, Arnold H, Mae Diehl A, Ghalib R, Elkhatab M, Abdelmalek MF, Kowdley KV, Stephen Djedjos C, Xu R, Han L, Mani Subramanian G, Myers RP, Goodman ZD, Afdhal NH, Charlton MR, Sirlin CB, Loomba R. Longitudinal correlations between MRE, MRI-PDFF, and liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Analysis of data from a phase II trial of selonsertib. *J Hepatol* 2019; 70: 133-141 [PMID: 30291868 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.024]
- Xu L, Lu W, Li P, Shen F, Mi YQ, Fan JG. A comparison of hepatic steatosis index, controlled attenuation parameter and ultrasound as noninvasive diagnostic tools for steatosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 910-917 [PMID: 28433586 DOI: 10.1016/j.dld.2017.03.013]
- Kim M, Kang BK, Jun DW. Comparison of conventional sonographic signs and magnetic resonance imaging proton density fat fraction for assessment of hepatic steatosis. *Sci Rep* 2018; 8: 7759 [PMID: 29773823 DOI: 10.1038/s41598-018-26019-x]
- Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2708-2715 [PMID: 17894848 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x]
- Tanpowpong N, Panichyawat S. Comparison of sonographic hepatorenal ratio and the degree of hepatic steatosis in magnetic resonance imaging-proton density fat fraction. *J*

- 20 Petzold G, Lasser J, Rühl J, Bremer SCB, Knoop RF, Ellenrieder V, Kunsch S, Neesse A. Diagnostic accuracy of B-Mode ultrasound and Hepatorenal Index for graduation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2020; 15: e0231044 [PMID: 32357147 DOI: 10.1371/journal.pone.0231044]
- 21 Shiralkar K, Johnson S, Bluth EI, Marshall RH, Dornelles A, Gulotta PM. Improved method for calculating hepatic steatosis using the hepatorenal index. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 1051-1059 [PMID: 26014325 DOI: 10.7863/ultra.34.6.1051]
- 22 Wang JH, Ou HY, Yen YH, Chen CH, Lu SN. Usefulness of Controlled Attenuation Parameter in Detecting and Monitoring Hepatic Steatosis with MRI-PDFF as Reference. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1512-1519 [PMID: 31617130 DOI: 10.1007/s10620-019-05883-1]
- 23 Piccinni R, Rodrigues SG, Montani M, Murgia G, Delgado MG, Casu S, Stirnimann G, Semmo N, De Gottardi A, Dufour JF, Berzigotti A. Controlled attenuation parameter reflects steatosis in compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2020; 40: 1151-1158 [PMID: 31823449 DOI: 10.1111/liv.14325]
- 24 Dubois M, Ronot M, Houssel-Debry P, Brun V, Rayar M, Auger M, Beuzit L, Turlin B, Aubé C, Paisant A. Performance of B-mode ratio and 2D shear wave elastography for the detection and quantification of hepatic steatosis and fibrosis after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 222-230 [PMID: 31464783 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001500]
- 25 Siddiqui MS, Vuppalaanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarathy S, Brandman D, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Chalasani N, Sanyal AJ; NASH Clinical Research Network. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 156-163. e2 [PMID: 29705261 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.043]
- 26 Lee SJ, Kim SU. Noninvasive monitoring of hepatic steatosis: controlled attenuation parameter and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 523-530 [PMID: 31018719 DOI: 10.1080/17474124.2019.1608820]
- 27 Caussy C, Alkhirash MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, Ajmera V, Bettencourt R, Collier S, Hooker J, Sy E, Rizo E, Richards L, Sirlin CB, Loomba R. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology* 2018; 67: 1348-1359 [PMID: 29108123 DOI: 10.1002/hep.29639]
- 28 Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Wong VW, Cheng JY, Wong GL. Can the same controlled attenuation parameter cut-offs be used for M and XL probes for diagnosing hepatic steatosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1787-1794 [PMID: 29603365 DOI: 10.1111/jgh.14150]
- 29 Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, Hooker J, Sy E, Savides MT, Alkhirash MH, Valasek MA, Rizo E, Richards L, Brenner D, Sirlin CB, Loomba R. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 598-607.e2 [PMID: 27911262 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.026]
- 30 Runge JH, Smits LP, Verheij J, Depla A, Kuiken SD, Baak BC, Nederveen AJ, Beuers U, Stoker J. MR Spectroscopy-derived Proton Density Fat Fraction Is Superior to Controlled Attenuation Parameter for Detecting and Grading Hepatic Steatosis. *Radiology* 2018; 286: 547-556 [PMID: 28915103 DOI: 10.1148/radiol.2017162931]
- 31 Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, Qiao L. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 51 [PMID: 30961539 DOI: 10.1186/s12876-019-0961-9]
- 32 Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han KH, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan WK, Wong VW, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hirriart JB, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand J. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-1030 [PMID: 28039099 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022]
- 33 Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, Choi BI, Wilson SR, Kudo M, Barr RG. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44: 2419-2440 [PMID: 30209008 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008]
- 34 Thiele M, Rausch V, Fluhr G, Kjærgaard M, Piecha F, Mueller J, Straub BK, Lupsor-Platon M, De-Ledinghen V, Seitz HK, Detlefsen S, Madsen B, Krag A, Mueller S. Controlled attenuation parameter and alcoholic hepatic steatosis: Diagnostic accuracy and role of alcohol detoxification. *J Hepatol* 2018; 68: 1025-1032 [PMID: 29343427 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.029]
- 35 Liu K, Wong VW, Lau K, Liu SD, Tse YK, Yip TC, Kwok R, Chan AY, Chan HL, Wong GL. Prognostic Value of Controlled Attenuation Parameter by Transient Elastography. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1812-1823 [PMID: 29087391 DOI: 10.1038/ajg.2017.389]
- 36 Scheiner B, Steininger L, Semmler G, Unger LW, Schwabl P, Bucsics T, Paternostro R, Ferlitsch A, Trauner M, Reiberger T, Mandorfer M. Controlled attenuation parameter does not predict hepatic decompensation in patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2019; 39: 127-135 [PMID: 30107095 DOI: 10.1111/liv.13943]
- 37 Garg H, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, Agarwal S. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14: 81-91 [PMID: 29126863 DOI: 10.1016/j.soard.2017.09.005]
- 38 Handzlik G, Holecki M, Kozaczka J, Kukla M, Wyskida K, Kędzierski L, Pawlicki K, Duława J. Evaluation of metformin therapy using controlled attenuation parameter and transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Rep* 2019; 71: 183-188 [PMID: 30780126 DOI: 10.1016/j.pharep]
- 39 Paige JS, Bernstein GS, Heba E, Costa EAC, Fereirra M, Wolfson T, Gamst AC, Valasek MA, Lin GY, Han A, Erdman JW Jr, O'Brien WD Jr, Andre MP, Loomba R, Sirlin CB. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208: W168-W177 [PMID: 28267360 DOI: 10.2214/AJR.16.16726]
- 40 Lin SC, Heba E, Wolfson T, Ang B, Gamst A, Han A, Erdman JW Jr, O'Brien WD Jr, Andre MP, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Quantification of Liver Fat Using a New Quantitative Ultrasound Technique. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1337-1345.e6 [PMID: 25478922 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.027]
- 41 Imbault M, Faccinnetto A, Osmanski BF, Tissier A, Deffieux T, Gennisson JL, Vilgrain V, Tanter M. Robust sound speed

- estimation for ultrasound-based hepatic steatosis assessment. *Phys Med Biol* 2017; 62: 3582-3598 [PMID: 28225357 DOI: 10.1088/1361-6560/aa6226]
- 42 Dioguardi Burgio M, Imbault M, Ronot M, Faccineto A, Van Beers BE, Rautou PE, Castera L, Gennisson JL, Tanter M, Vilgrain V. Ultrasonic Adaptive Sound Speed Estimation for the Diagnosis and Quantification of Hepatic Steatosis: A Pilot Study. *Ultraschall Med* 2019; 40: 722-733 [PMID: 30396216 DOI: 10.1055/a-0660-946]
- 43 Liao YY, Yeh CK, Huang KC, Tsui PH, Yang KC. Metabolic Characteristics of a Novel Ultrasound Quantitative Diagnostic Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2019; 9: 7922 [PMID: 31138858 DOI: 10.1038/s41598-019-44453-3]
- 44 Han A, Zhang YN, Boehringer AS, Montes V, Andre MP, Erdman JW Jr, Loomba R, Valasek MA, Sirlin CB, O'Brien WD Jr. Assessment of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Using Quantitative US. *Radiology* 2020; 295: 106-113 [PMID: 32013792 DOI: 10.1148/radiol.2020191152]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

扬州农村地区人群幽门螺杆菌感染现状及其与胃黏膜病理变化的关系

张云, 冯心怡, 李贵庆, 许菲, 刘芳, 李瑶瑶, 邓彬

张云, 冯心怡, 李贵庆, 李瑶瑶, 扬州大学附属医院消化内科 江苏省扬州市 225000

许菲, 刘芳, 扬州大学附属医院消化内镜中心 江苏省扬州市 225000

张云, 内科学硕士研究生, 主要从事幽门螺杆菌相关研究.

基金项目: 江苏省社会发展重点项目, No. BE2019698; 扬州市社会发展项目, No. YZ2020069.

作者贡献分布: 本研究由张云、冯心怡和邓彬进行设计; 标本采集、数据收集整理由李贵庆、许菲和刘芳共同完成; 数据分析由张云、冯心怡和李贵庆完成; 文章起草由张云和冯心怡共同完成; 文章修改李瑶瑶和邓彬完成; 文章审阅由邓彬完成.

通讯作者: 邓彬, 主任医师, 225000, 江苏省扬州市邗江中路368号, 扬州大学附属医院消化内科. chinadbin@126.com

收稿日期: 2021-03-10

修回日期: 2021-04-03

接受日期: 2021-04-22

在线出版日期: 2021-05-28

Epidemiological study of *Helicobacter pylori* infection and its relationship with pathologic changes of the antral mucosa in rural areas of Yangzhou

Yun Zhang, Xin-Yi Feng, Gui-Qing Li, Fei Xu, Fang Liu, Yao-Yao Li, Bin Deng

Yun Zhang, Xin-Yi Feng, Gui-Qing Li, Yao-Yao Li, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Fei Xu, Fang Liu, Digestive Endoscopy Center, The Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Supported by: The Key Research and Development Program of Jiangsu Province, No. BE2019698; Social Development Program of Yangzhou, No. YZ2020069.

Corresponding author: Bin Deng, Chief Physician, Department

of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Yangzhou University, No. 368 Hanjiang Middle Road, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. chinadbin@126.com

Received: 2021-03-10

Revised: 2021-04-03

Accepted: 2021-04-22

Published online: 2021-05-28

Abstract BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection remains one of the world's public health problems, and socioeconomic conditions and modifiable lifestyle factors may influence the rate of *H. pylori* infection. As the most important controllable cause of gastric cancer, eradication of *H. pylori* is of great significance for the prevention of gastric cancer.

AIM

To investigate the status of *Helicobacter pylori* infection and its relationship with the pathological change of the antral mucosa.

METHODS

A total of 1412 subjects were selected from the program of Endoscopy Screening of Upper Gastrointestinal Tumor in Yangzhou from January 2019 to December 2019. Questionnaire survey, ¹⁴C-urea breath test, gastroscopy, and tissue biopsy were performed among the selected population. Statistical software was used to calculate the prevalence rate of *H. pylori* infection, the related influencing factors, and the relationship between *H. pylori* infection and the pathological changes of the antral mucosa.

RESULTS

In this study, the male-to-female ratio was 1:1.5 and the age ranged from 36 to 76 years old. The prevalence rate of *H. pylori* infection was 43.8% in rural areas of Yangzhou city.

According to the univariate analysis, there was a correlation between smoking, dietary preference, level of *H. pylori* awareness, gastrointestinal symptoms and *H. pylori* infection ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that smoking was an independent risk factor for *H. pylori* infection (odds ratio = 1.427, 95% confidence interval: 1.103-1.847). In the analysis of the relationship between *H. pylori* infection and the pathological changes of the gastric mucosa, the proportion of *H. pylori*-positive people exhibiting atrophic gastritis, intestinal chemosis, heterogeneous hyperplasia, and gastric cancer was significantly higher than that of *H. pylori*-negative participants.

CONCLUSION

The *H. pylori* infection rate in Yangzhou is high, and bad habit can affect the prevalence of *H. pylori* infection. *H. pylori* infection is associated with the progression of gastric mucosal pathology. It is recommended to strengthen education among the population to improve the prevention and control of *H. pylori* in the region and reduce the incidence of gastric cancer.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Influencing factors; Gastric mucosa; Pathologic change

Citation: Zhang Y, Feng XY, Li GQ, Xu F, Liu F, Li YY, Deng B. Epidemiological study of *Helicobacter pylori* infection and its relationship with pathologic changes of the antral mucosa in rural areas of Yangzhou. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 550-556
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/550.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.550>

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染仍是世界公共卫生问题之一, 社会经济因素、生活饮食习惯等可能影响*H. pylori*感染率。作为胃癌的最重要的可控的病因, 根除*H. pylori*对预防胃癌意义重大。

目的

探讨扬州地区*H. pylori*感染现状及其与胃黏膜病理变化的关系。

方法

选取2019-01/2019-12期间扬州市上消化道肿瘤内镜筛查项目成员共1412例, 对纳入人群进行问卷调查、¹⁴C尿素呼气试验、胃镜检查及组织活检。使用统计学软件分析*H. pylori*感染率、*H. pylori*感染的相关危险因素以及*H. pylori*感染与胃黏膜病理变化的关系。

结果

本研究男女比例为1:1.5, 年龄介于36至76岁之间。扬

州农村地区*H. pylori*感染率为43.8%。在单因素分析中, 不同性别以及各年龄范围内感染率差异均不显著($P > 0.05$), 吸烟、饮食偏好、*H. pylori*认知水平、消化道症状与*H. pylori*感染之间相关性较明显($P < 0.05$); 多因素分析中, 吸烟是*H. pylori*感染的独立危险因素(OR = 1.427, 95%CI: 1.103-1.847)。在*H. pylori*感染与胃黏膜病理变化关系的分析中, *H. pylori*阳性人群表现为萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌的比例明显高于*H. pylori*阴性人群。

结论

扬州地区*H. pylori*阳性检出率较高, 生活习惯与*H. pylori*感染具有相关性。*H. pylori*感染与胃部病变进展相关, 建议加强宣教, 提高地区对*H. pylori*的防控水平, 降低胃癌的发生率。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 影响因素; 胃黏膜; 病理变化

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)由于感染范围广及感染率高, 被誉为是“历史上最成功的病原体”, 是胃癌的最重要的可控的危险因素, 调查*H. pylori*感染情况及相关影响因素对于地区*H. pylori*防控有着重要意义。

文献来源: 张云, 冯心怡, 李贵庆, 许菲, 刘芳, 李瑶瑶, 邓彬. 扬州农村地区人群幽门螺杆菌感染现状及其与胃黏膜病理变化的关系. *世界华人消化杂志* 2021; 29(10): 550-556

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/550.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.550>

0 引言

胃癌是全世界发病率排名第五、死亡率排名第四的癌症, 仍是全球重大公众健康问题之一^[1]。胃癌的发生涉及到多种复杂的机制, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染被认为是其最重要的危险因素, 早在1994年世界卫生组织(WHO)就将*H. pylori*定为胃癌的I类致癌因子^[2]。据统计, 2018年全球约有220万新发癌症病例归因于感染, 其中*H. pylori*感染导致的新发胃癌为81万例, 占有新发癌症的37%, 其中我国新发胃癌为34万例, 占*H. pylori*所致胃癌总数的42%^[3]。*H. pylori*于1983年由马歇尔和沃伦共同发现^[4], 两位科学家也因此被授予了2005年诺贝尔生理学或医学奖。作为最常见的感染之一, 目前世界上超过一半人群感染了*H. pylori*, 且其感染范围极广, 在每个国家或地区均可发现它的身影^[5]。几乎所有的*H. pylori*感染者均会发生胃黏膜组织学上的慢性活动性炎症, 即*H. pylori*胃炎, 约有70%的人无不适症

状, 10%患者表现为消化不良, 15%-20%患者出现消化性溃疡, 1%-3%的人在胃慢性炎症的基础上发展成胃癌^[6,7], 目前研究证实筛查及根除*H. pylori*可以有效地防止及减少胃癌的发生^[8,9]. 扬州是*H. pylori*高感染地区, 也是胃癌高风险地区, 在2006年即有关于扬州高邮地区*H. pylori*感染情况的报告, 但近10余年中, 关于本地区*H. pylori*感染情况的研究较少, 为填补*H. pylori*流行病学信息的不足, 我们进行了这项研究, 调查扬州农村地区*H. pylori*感染现状, 并分析*H. pylori*感染与胃黏膜病变的关系, 以便评估当地居民感染*H. pylori*的风险, 针对性地进行抗*H. pylori*治疗, 减少抗生素的使用及耐药细菌的产生.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-01/2019-12期间在扬州市杨寿镇、射阳湖镇及平山社区进行上消化道肿瘤内镜筛查项目人群. 纳入标准: (1)完成问卷调查全部内容; (2)扬州农村居民. 排除标准: (1)合并有严重心、肺、肝、肾等脏器功能不全, 或有其他威胁生命病史者; (2)消化道急症患者, 如有呕血、黑便等症状; (3)有上消化道手术史者; (4)近1个月内服用过质子泵抑制剂、抗生素、铋剂等药物者; (5)难以配合完成胃镜检查者. 最终纳入了1412人为研究对象, 其中男性564人, 女性848人, 年龄(36-76)岁, 平均年龄(57.9±8.5)岁. 所有纳入对象均签署知情同意书, 本研究经扬州大学附属医院伦理委员会审批通过.

1.2 方法

1.2.1 问卷调查: 选取扬州大学临床医学专业研究生对筛查对象进行一对一问卷调查, 所有人均经过系统培训. 在胃镜检查前进行系统的问卷调查, 具体内容包括: 一般临床资料(性别、年龄、身高、体重等)、生活及饮食习惯(吸烟、饮酒、饮食偏好、饮用浓茶)、*H. pylori*认知水平、婚姻状况、最高学历、工作强度、居住地、家庭收入、消化道症状(反酸、烧心、暖气、纳差、吞咽不畅、饱胀、恶心、腹痛)、既往胃病史(包括慢性胃炎、胃息肉、胃食管反流病、消化性溃疡、胃癌)、胃癌家族史等. 所有填写好的调查问卷均经过二次审核后方进行统计学分析, 以保证数据的准确性及真实性.

1.2.2 *H. pylori*检测及判断标准: 所有纳入对象于空腹状态下使用深圳中核海得威生物科技有限公司¹⁴C胶囊呼气试验药盒进行*H. pylori*检测, 呼气试验测试值 ≥ 100 dpm/mmol CO₂被认为是*H. pylori*阳性.

1.2.3 胃镜活检: 胃镜检查过程中分别于胃窦小弯侧、胃体大弯侧各取1块胃组织, 如发现明显病变则另外留取组织标本, 不同部位单独装瓶并做好标记后行病理组织学检查. 所有病理均经2名以上病理科医生结合胃

镜检查结果进行诊断, 最终病理结果选取组织学最高级别的病变. 病理结果分为5类: 浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌.

统计学处理 使用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析. 计数资料使用百分率表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较, Logistic回归分析进行相关因素分析, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入人群的基线特征 在1412例纳入对象中, 经¹⁴C检查判定有618人感染了*H. pylori*, 阳性率为43.8%. 在单因素分析中, 一般临床资料包括性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)和*H. pylori*感染无相关性($P > 0.05$); 其他因素如饮酒、饮用浓茶、人均月收入、胃癌家族史不同的人群*H. pylori*阳性检出率差异亦无统计学意义($P > 0.05$). 吸烟人群*H. pylori*感染率为51.3%, 明显高于非吸烟人群的41.7%, 其感染率差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.078$, $P < 0.01$); 饮食偏好辛辣刺激的人群*H. pylori*阳性率比饮食较为清淡的人群更高, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.734$, $P < 0.05$); *H. pylori*认知高水平的人群的感染率明显低于*H. pylori*认知低水平的人群($\chi^2 = 6.094$, $P < 0.05$); 此外, 有消化道症状对比无消化道症状的人群*H. pylori*感染率偏低($\chi^2 = 6.206$, $P < 0.05$); 既往有胃病史的人群*H. pylori*检出率为34.1%, 明显低于无胃病史人群的49.3%($\chi^2 = 30.516$, $P < 0.01$), 详见表1.

2.2 影响*H. pylori*感染的多因素分析结果 本研究将可能影响*H. pylori*感染的以及单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素Logistic回归模型中, 具体包括胃癌家族史、吸烟、饮食偏好、*H. pylori*认知水平、消化道症状、既往胃病史, 以分析*H. pylori*感染的独立危险因素. 结果显示吸烟是*H. pylori*感染的危险因素(OR = 1.427, 95%CI: 1.103-1.847); 既往有胃病史的人群表现出较低的*H. pylori*检出率(OR = 0.545, 95%CI: 0.435-0.683), 详见表2.

2.3 *H. pylori*感染与胃黏膜病理分布 结果表明, 1412例人群的胃黏膜病变以浅表性胃炎最为多见, 其次是萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌. *H. pylori*阳性人群在萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌组别中所占比例分别为55.8%、16.8%、2.8%、1.6%, 均高于*H. pylori*阴性人群所占比例, 其差异具有统计学意义($\chi^2 = 327.550$, $P < 0.01$), 详见表3.

3 讨论

*H. pylori*是革兰阴性、微需氧细菌, 主要定植于胃黏膜, 最主要的传播方式为口口传播及粪口传播^[10], 其感染通

表 1 *H. pylori*感染影响因素的基线资料表

危险因素	类别	例数	<i>H. pylori</i> 阴性	<i>H. pylori</i> 阳性	阳性率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男性	564	312	252	44.7	0.318	0.573
	女性	848	482	366	43.2		
年龄(岁)	≤45	113	58	55	48.7	0.039	0.361
	45-60	671	372	299	44.6		
	>60	628	364	264	42.0		
最高学历	初中及以下	1264	708	556	44.0	0.927	0.629
	高中/中专	126	75	51	40.0		
	大专及以上	22	11	11	50.0		
婚姻状况	在婚	1340	749	591	44.1	1.211	0.271
	未婚/离婚/丧偶	72	45	27	37.5		
BMI(kg/m ²)	<18.5	36	15	21	58.3	3.842	0.146
	18.5-24	695	386	309	44.5		
	≥24	681	393	288	42.3		
吸烟	否	1104	644	460	41.7	9.078	<0.01
	是	308	150	108	51.3		
饮酒	否	1275	723	552	43.3	1.198	0.274
	是	137	71	66	48.2		
饮食偏好	清淡	809	477	332	41.0	5.734	<0.05
	重口 ^a	603	317	286	47.4		
饮用浓茶	否	1349	765	584	43.3	2.788	0.095
	是 ^b	63	29	34	54.0		
<i>H. pylori</i> 认知水平	高	79	55	24	30.4	6.094	<0.05
	低	1333	739	594	44.6		
人均月收入(元)	<1000	251	147	104	41.4	5.119	0.077
	1000-3000	827	477	350	42.3		
	≥3000	334	170	164	49.1		
工作强度	低	755	433	322	42.6	2.729	0.256
	中等	540	290	250	46.3		
	高	117	71	46	39.3		
消化道症状	无	1048	569	479	45.7	6.206	<0.05
	有	364	225	139	38.2		
既往胃病史	无	899	456	443	49.3	30.516	<0.01
	有	513	338	175	34.1		
胃癌家族史	无	1157	653	504	43.6	0.111	0.739
	有	255	141	114	44.7		

^a重口指偏好辛辣刺激饮食; ^b饮用浓茶指偏好浓茶, 且每周饮茶至少三杯, 持续六个月以上. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; BMI: 身体质量指数.

表 2 *H. pylori*感染影响因素多因素分析结果

危险因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR	95%CI
胃癌家族史	0.084	0.142	0.347	0.556	1.087	0.823-1.437
吸烟	0.356	0.131	7.353	0.007	1.427	1.103-1.847
饮食偏好	0.188	0.111	2.875	0.090	1.207	0.971-1.499
<i>H. pylori</i> 认知水平	0.433	0.257	2.838	0.092	1.542	0.932-2.552
消化道症状	-0.185	0.129	2.066	0.151	0.831	0.646-1.070
既往胃病史	-0.608	0.115	27.769	0.000	0.545	0.435-0.683

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 3 胃黏膜病理变化与*H. pylori*感染的关系

	胃黏膜病理[n(%)]					χ^2 值	P值
	浅表性胃炎	萎缩性胃炎	肠化生	异型增生	胃癌		
<i>H. pylori</i> 阴性	545(68.6)	123(15.5)	103(13.0)	19(2.4)	4(0.5)	327.550	< 0.01
<i>H. pylori</i> 阳性	142(23.0)	345(55.8)	104(16.8)	17(2.8)	10(1.6)		

H. pylori: 幽门螺杆菌.

常具有家族聚集性, 最特别的是, 在污水、井水、蔬菜上也能发现*H. pylori*的身影^[11,12]. *H. pylori*不仅可引起胃肠道疾病^[6,13], 还与多种胃外疾病相关, 如冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中、不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等^[14-16], 作为多种疾病最主要的病原体, 了解当地*H. pylori*流行病学情况非常重要. 随着生活水平及医疗意识的提高, *H. pylori*感染率整体处于下降趋势, 但在大多数国家及地区其感染率仍处于较高水平^[5]. 一项Meta分析^[5]的结果显示, 非洲、南美洲*H. pylori*感染率较高, 分别为70.1%、69.4%, 大洋洲和西欧地区*H. pylori*感染率较低, 分别为24.4%、34.3%, 亚洲地区*H. pylori*感染率为54.7%, 其中我国平均感染率为55.8%. 2006年, 一项关于江苏地区*H. pylori*感染情况的研究^[17]指出苏中农村地区人群*H. pylori*阳性率为62.1%, 本研究中扬州农村地区人群*H. pylori*感染率为43.8%, 整体上处于下降趋势, 但仍需要引起极大地重视.

*H. pylori*感染率具有明显的地区差异性^[18], 人口统计学特征、个人生活习惯、环境卫生、社会经济地位等因素均可能与*H. pylori*感染有关^[19,20]. 本研究中性别对*H. pylori*感染未见影响. 我们还发现在不同的年龄段, *H. pylori*感染率稍有不同, 呈现随年龄增长感染率缓慢下降的趋势. 也有报告认为随年龄增长, 机体胃黏膜防御能力降低, 年老者易发生*H. pylori*感染. 本研究中老年人*H. pylori*感染率降低, 有两个可能的原因来解释这个发现. 农村地区老年人人际交往少, 居住环境相对封闭, 生活饮食较为规律, 感染机会较少; 此外, 老年人胃内环境发生变化, 可能*H. pylori*载量较低, ¹⁴C-UBT检查无法检测到. 本研究中随着人均收入的增加, *H. pylori*感染率呈现上升趋势, 这与其他研究不一致^[19], 可能是因为高收入人群外出活动、就餐的机会更多, 这在一定程度上增加了*H. pylori*感染机会. *H. pylori*认知低水平人群占总调查对象的94.4%, 该类人群*H. pylori*检出率更高, 与个体防范意识薄弱有关, 应加强对*H. pylori*感染的宣传, 提高公众认知, 自觉加强防范意识. 多因素分析结果显示吸烟人群相较于不吸烟人群*H. pylori*感染率更高, 这与Zhu等人^[21]的研究一致, 长期吸烟可以破坏胃粘膜屏障, 影响前列腺素合成, 减少胃内粘液的分泌以及胃内

血供, 降低了胃黏膜防御能力, 使其容易被*H. pylori*定植. *H. pylori*感染与胃肠道疾病之间的相关性已得到充分证明, 但本研究结果提示有胃病史人群的*H. pylori*检出率更低. 根据问卷调查信息, 513例既往有胃病史人群中有75例存在*H. pylori*感染史, 52人进行治疗并成功根除*H. pylori*, 这导致了有胃病史人群当前*H. pylori*检出率降低. 此外, 该类人群的健康意识及对消化道疾病的认知水平均较高, 曾进行过相关诊疗, 平时生活中有意识地改变生活饮食习惯(如便后洗手、减少吸烟饮酒、避免生冷饮食、减少外出就餐等)、在有不适症状时及时就诊, 降低了*H. pylori*感染机会. 针对上述分析结果, 我们应于接下来的筛查活动中积极提倡戒烟行动, 建议居民定期体检, 提高对*H. pylori*以及消化道疾病的认识.

*H. pylori*致病被认为是宿主、环境、细菌毒力因子之间复杂的相互作用引起的, 对于其致病机制的研究从未停止过. 尿素酶、鞭毛、细胞毒素相关蛋白(CagA)、细胞空泡毒素(VacA)和细胞黏附因子(BabA/B、SabA/B、OipA等)参与了*H. pylori*的定植与持续感染^[22,23], 使得宿主体内的致病因子表达增高, 胃黏膜组织上皮细胞异常增生, 因此*H. pylori*也被认为是正常胃黏膜-非萎缩性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌这一阶段变化的启动子^[24,25]. 本研究的*H. pylori*阳性组中, 表现为萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌的人群分别占56.5%、16.5%、2.9%、1.5%, 均高于*H. pylori*阴性组, 这提示*H. pylori*的感染促进了胃部病变的进程. 此外, 我国共识指出^[26,27]根除*H. pylori*可以逆转慢性活动性胃炎, 阻止或延缓胃黏膜萎缩、肠化生的发展, 部分逆转萎缩性胃炎. 本课题发现在浅表性胃炎、萎缩性胃炎及肠化生患者中有较高比例的人群存在*H. pylori*感染, 这提示*H. pylori*在胃黏膜病变早期阶段起到重要的病因作用, 在此阶段进行干预可以防止病变进一步发展^[28,29]. *H. pylori*感染作为胃癌最重要的可控的危险因素^[6,14], 建议加强对*H. pylori*的防控.

我们的研究存在一些局限性. 首先, 纳入对象均为扬州农村地区人群, 年龄超过36岁, 不能完全反应地区*H. pylori*感染水平; 此外, 调查问卷内容不够丰富, 多项研究提示手卫生、外出就餐、餐具公用、饮用水源、

家人*H. pylori*感染情况等因素也会影响*H. pylori*感染率, 在接下来的研究中需要进一步完善。

4 结论

综上所述, 扬州地区*H. pylori*感染率较高, 吸烟、既往有胃病史是*H. pylori*感染的重要影响因素, 且*H. pylori*感染可以促进胃部病变的发展, 需加强当地*H. pylori*相关知识的宣传力度, 提高居民的医疗卫生意识, 做好人群筛查工作, 规范随访制度, 为更大范围内的*H. pylori*预防及相关消化道疾病诊治提供理论依据。

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是最常见的感染性疾病之一, 与胃癌密切相关。探讨*H. pylori*感染的相关因素对预防*H. pylori*感染和胃癌的发生具有重要意义。

实验动机

*H. pylori*被认为是胃癌最重要的危险因素及可控因素, 近年来扬州*H. pylori*感染流行病学资料不足, 我们期望通过本研究丰富*H. pylori*感染数据库资料, 提高群众对消化道疾病的认知水平。

实验目标

本研究旨在研究扬州农村地区*H. pylori*感染情况, 分析*H. pylori*感染的相关风险因素及与胃粘膜病变关系, 为*H. pylori*感染的防控提供依据。

实验方法

对受试者进行问卷调查、¹⁴C-尿素呼气试验检测、胃镜检查及病理活检, 根据尿素呼气试验将受试者分为*H. pylori*阳性组和阴性组, 采用二元Logistic逻辑回归分析*H. pylori*感染的影响因素, 并对所有受试者的胃粘膜病理进行分层分析, 探讨*H. pylori*感染与胃粘膜病变关系。

实验结果

本研究*H. pylori*感染率为43.8%, 单因素分析提示吸烟、饮食偏好辛辣、*H. pylori*认知水平、消化道症状、既往胃病史等因素与*H. pylori*感染具有相关性; 多因素分析提示吸烟是*H. pylori*感染的独立危险因素; 此外, *H. pylori*感染与胃粘膜病理类型之间具有相关性, 提示在胃粘膜病变早期根除*H. pylori*可以有更大获益。

实验结论

扬州地区*H. pylori*感染率较高, 吸烟可以增加*H. pylori*感

染风险, 而*H. pylori*感染可以促进胃部病变的发展, 针对这一现象, 需加强卫生宣教、提高群众对*H. pylori*的认知。

展望前景

本文纳入人群仅为扬州农村地区居民, 接下来将进一步扩大研究人群、丰富调查问卷信息, 进行多中心前瞻性研究, 为更大范围内的*H. pylori*防控提供理论依据。

5 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Vogiatzi P, Cassone M, Luzzi I, Lucchetti C, Otvos L Jr, Giordano A. *Helicobacter pylori* as a class I carcinogen: physiopathology and management strategies. *J Cell Biochem* 2007; 102: 264-273 [PMID: 17486575 DOI: 10.1002/jcb.21375]
- de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e180-e190 [PMID: 31862245 DOI: 10.1016/s2214-109x(19)30488-7]
- Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 628-638 [PMID: 25001975 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.99]
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420-429 [PMID: 28456631 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022]
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-31.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
- Li WQ, Zhang JY, Ma JL, Li ZX, Zhang L, Zhang Y, Guo Y, Zhou T, Li JY, Shen L, Liu WD, Han ZX, Blot WJ, Gail MH, Pan KF, You WC. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019; 366: l5016 [PMID: 31511230 DOI: 10.1136/bmj.l5016]
- Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselsaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 [PMID: 27416750 DOI: 10.1093/jnci/djw132]
- Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 85-91 [PMID: 8547533]
- García A, Salas-Jara MJ, Herrera C, González C. Biofilm and *Helicobacter pylori*: from environment to human host. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5632-5638 [PMID: 24914322 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5632]
- Ng CG, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J, Ho B. Biofilm formation enhances *Helicobacter pylori* survivability in vegetables. *Food Microbiol* 2017; 62: 68-76 [PMID: 27889168 DOI: 10.1016/j.fm.2016.10.010]

- 13 Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastric diseases. *BMJ* 1998; 316: 1507-1510 [PMID: 9582144 DOI: 10.1136/bmj.316.7143.1507]
- 14 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 15 Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol* 2021; 16: 123-144 [PMID: 33197219 DOI: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949]
- 16 Goni E, Franceschi F. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter* 2016; 21 Suppl 1: 45-48 [PMID: 27531539 DOI: 10.1111/hel.12340]
- 17 徐顺福, 施瑞华, 张国新, 丁岩冰, 孙桂前, 张红杰, 陈晓星, 黄霞玥, 李学良, 严志刚, 苗毅. 江苏地区幽门螺杆菌感染及其危险因素调查. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3363-3370 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2006.35.005]
- 18 Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2018; 23 Suppl 1: e12514 [PMID: 30203587 DOI: 10.1111/hel.12514]
- 19 Zhang F, Pu K, Wu Z, Zhang Z, Liu X, Chen Z, Ye Y, Wang Y, Zheng Y, Zhang J, An F, Zhao S, Hu X, Li Y, Li Q, Liu M, Lu H, Zhang H, Zhao Y, Yuan H, Ding X, Shu X, Ren Q, Gou X, Hu Z, Wang J, Wang Y, Guan Q, Guo Q, Ji R, Zhou Y. Prevalence and associated risk factors of Helicobacter pylori infection in the Wuwei cohort of north-western China. *Trop Med Int Health* 2021; 26: 290-300 [PMID: 33159827 DOI: 10.1111/tmi.13517]
- 20 Shi R, Xu S, Zhang H, Ding Y, Sun G, Huang X, Chen X, Li X, Yan Z, Zhang G. Prevalence and risk factors for Helicobacter pylori infection in Chinese populations. *Helicobacter* 2008; 13: 157-165 [PMID: 18321305 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00586.x]
- 21 Zhu HM, Li BY, Tang Z, She J, Liang XY, Dong LK, Zhang M. Epidemiological investigation of Helicobacter pylori infection in elderly people in Beijing. *World J Clin Cases* 2020; 8: 2173-2180 [PMID: 32548147 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i11.2173]
- 22 Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. Helicobacter pylori virulence genes. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4870-4884 [PMID: 31543679 DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4870]
- 23 Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2019; 24 Suppl 1: e12638 [PMID: 31486234 DOI: 10.1111/hel.12638]
- 24 李兆申, 陈旻湖, 吕农华, 周丽雅, 杜奕奇, 刘炯, 李景南, 常欣. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海). *中华健康管理学杂志* 2019; 13: 285-291 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.008]
- 25 Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, Hunt RH, Kuipers EJ, Malfertheiner P, Sugano K, Graham DY. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1833-1843 [PMID: 28532700 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.023]
- 26 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈辉, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国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]
- 27 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). *中华消化杂志* 2017; 37: 721-738 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.11.001]
- 28 Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Sato R, Uchida M, Abe T, Shiota S, Nakagawa Y, Mizukami K, Fujioka T. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol* 2012; 47: 394-403 [PMID: 22138891 DOI: 10.1007/s00535-011-0504-9]
- 29 Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009; 125: 2697-2703 [PMID: 19610064 DOI: 10.1002/ijc.24591]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

孕前及孕早期母体风险因素与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性研究

马小江, 郑彤彤

马小江, 三门县人民医院妇产科 浙江省台州市 317100

郑彤彤, 台州市中心医院妇产科 浙江省台州市 318000

马小江, 副主任, 研究方向为妇产科.

作者贡献分布: 此课题由马小江设计; 研究过程由郑彤彤操作完成.

通讯作者: 郑彤彤, 本科, 主任医师, 318000, 浙江省台州市椒江区东海大道999号, 浙江省台州市中心医院妇产科. xvnntt@163.com

收稿日期: 2021-01-26

修回日期: 2021-03-06

接受日期: 2021-04-22

在线出版日期: 2021-05-28

Relationship between maternal risk factors and occurrence of necrotizing enterocolitis in premature infants before and during the first trimester

Xiao-Jiang Ma, Tong-Tong Zheng

Xiao-Jiang Ma, Department of Obstetrics and Gynecology, Sanmen People's Hospital, Taizhou 317100, Zhejiang Province, China

Tong-Tong Zheng, Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Tong-Tong Zheng, Bachelor, Chief Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Central Hospital of Taizhou City, Zhejiang Province, No. 999 Donghai Avenue, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. xvnntt@163.com

Received: 2021-01-26

Revised: 2021-03-06

Accepted: 2021-04-22

Published online: 2021-05-28

Abstract

BACKGROUND

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a common inflammatory bowel disease. If not treated timely, NEC may increase the risk of serious infection and death. Epidemiological studies have shown that damage to the gastrointestinal mucosa, premature delivery, and intestinal bacterial action are the basic conditions for the occurrence of this disease. In addition, weakened intestinal barrier function, hypertonic milk formula feeding, hypoxic-ischemic injury, probiotic use, and premature rupture of membranes are also related to the onset of NEC.

AIM

To analyze the correlation between maternal risk factors and NEC in premature infants before and during the first trimester.

METHODS

The clinical data of 54 preterm infants with NEC treated at our hospital from September 2017 to June 2020 were collected as an NEC group, and 106 non-NEC preterm infants during the same period were selected as a non-NEC group. The clinical symptoms of NEC in preterm infants were analyzed, and the maternal risk factors affecting the occurrence of NEC in preterm infants were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analyses.

RESULTS

The clinical symptoms of 54 children with NEC were mainly abdominal distension, weakened bowel sounds, and hematochezia, accounting for 77.78%, 74.07%, and 64.81% of cases, respectively. The unconditional multiple

logistic regression analysis confirmed that history of smoking before pregnancy, respiratory infection in early pregnancy, intrahepatic cholestasis, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) ≥ 3 , and gestational diabetes may be risk factors for NEC (odds ratio [OR] > 1 , $P < 0.05$), while taking vitamin D in the first trimester may be a protective factor (OR < 1 , $P < 0.05$).

CONCLUSION

The occurrence of NEC in premature infants may be related to poor living habits before pregnancy, respiratory infections, intrahepatic cholestasis, NLR, etc; these risk factors should be avoided before and during pregnancy.

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

Key Words: Necrotizing enterocolitis in preterm infants; Maternal risk factors; Pre-pregnancy; Early pregnancy

Citation: Ma XJ, Zheng TT. Relationship between maternal risk factors and occurrence of necrotizing enterocolitis in premature infants before and during the first trimester. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(10): 557-562

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/557.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.557>

摘要

背景

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种常见的炎症性肠道疾病,若未及时治疗,可能会增加严重感染及死亡的风险。流行病学研究表明,消化道黏膜受损、早产、肠道细菌作用是本病发生的基本条件,同时受肠道屏障功能减弱、高渗奶方喂养、缺氧缺血性损伤、益生菌使用、胎膜早破等诸多危险因素均与坏死性小肠结肠炎的发病有关。

目的

分析孕前及孕早期母体风险因素与早产儿NEC的相关性。

方法

回顾性研究,收集2017-09/2020-06我院54例早产儿NEC临床资料作为NEC组,另选同期106例非NEC早产儿作为非NEC组。分析早产儿NEC的临床症状,并经单因素、多因素logistic回归模型分析影响早产儿NEC发生的孕前及孕早期母体风险因素。

结果

54例NEC患儿临床症状以腹胀、肠鸣音减弱、便血为主,分别占比77.78%、74.07%、64.81%;经非条件多项Logistic回归分析证实,孕前吸烟史、孕早期呼吸道感染、肝内胆汁淤积、嗜中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) ≥ 3 及妊娠期

糖尿病可能是诱发NEC的危险因素(OR > 1 , $P < 0.05$),而孕早期服用维生素D可能是保护因素(OR < 1 , $P < 0.05$)。

结论

早产儿NEC的发生可能与孕前不良生活习惯及孕早期呼吸道感染、肝内胆汁淤积、NLR等有关,故孕前及孕早期需避免上述风险因素。

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

关键词: 早产儿坏死性小肠结肠炎; 母体风险因素; 孕前; 孕早期

核心提要: 本研究运用非条件多项Logistic回归分析的方法探讨孕前及孕早期母体风险因素与早产儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的相关性,发现早产儿NEC的发生可能与孕前不良生活习惯及孕早期呼吸道感染、肝内胆汁淤积、嗜中性粒细胞/淋巴细胞比率等有关。

文献来源: 马小江, 郑彤彤. 孕前及孕早期母体风险因素与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性研究. *世界华人消化杂志* 2021; 29(10): 557-562

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i10/557.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i10.557>

0 引言

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)属于一种常见的炎症性肠道疾病,我国发病率为10%左右,其中早产儿占90%以上^[1]。NEC起病隐匿,早期症状包括腹胀、喂养不耐受、胃潴留等,随着病情不断进展,细菌侵入肠壁,加重炎症反应,可能会造成肠壁产生间隙或裂缝,导致有害菌泄漏至腹部,病情晚期可出现血便、腹水、肠鸣音减弱、肠穿孔等表现,若未及时治疗,可能会增加严重感染及死亡的风险^[2,3]。目前,关于NEC的具体发病机理及病因尚未明确,缺乏特异性治疗方案。鉴于短期内NEC的诊疗领域难以取得重大突破,故全面掌握早产儿NEC发生的风险因素在制定治疗方案、降低NEC发生率、改善患儿预后中尤为关键^[4]。流行病学研究表明,消化道黏膜受损、早产、肠道细菌作用是本病发生的基本条件,同时受肠道屏障功能减弱、高渗奶方喂养、缺氧缺血性损伤、益生菌使用、胎膜早破等诸多危险因素影响^[5]。国内外对NEC的报道多集中于早产儿NEC与产前母体因素、患儿合并症因素的关系,尚未见孕前及孕早期母体风险因素的研究。鉴于此,本研究通过分析孕前及孕早期母体风险因素与早产儿NEC的相关性,旨在为NEC的早期预防及干预提供合理依据。

现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 回顾性研究, 收集2017-09/2020-06月我院54例早产儿NEC临床资料作为NEC组, 其中男29例, 女25例; 平均胎龄(32.95 ± 1.03)周, 出生体重(1863.24 ± 192.05) g, 5 min Apgar评分(7.64 ± 1.25)分; 自然分娩18例, 剖宫产36例。另收集同期106例非NEC早产儿临床资料作为非NEC组, 其中男58例, 女48例; 平均胎龄(32.16 ± 1.15)周, 出生体重(1799.96 ± 185.62) g, 5 min Apgar评分(7.97 ± 1.02)分; 自然分娩39例, 剖宫产67例。NEC组基础资料相比非NEC组均衡性良好($P > 0.05$), 可对比。

1.1.2 入选标准: 纳入标准: 单胎; 胎龄 < 34 wk; NEC组符合NEC诊断标准^[6], 且Bell分期 $\geq$ II期; 临床资料完整。排除标准: 遗传代谢疾病、先天性免疫缺陷、胎粪性肠梗阻; 肠道闭锁、先天性巨结肠、先天性肥厚性幽门狭窄、肠旋转不良等先天性肠道畸形; 入院时间 ≤ 72 h。

1.2 方法

1.2.1 调查方法: 产后完成母体调查问卷, 包括: (1)一般人口学资料。孕妇年龄、孕妇职业、居住地、孕妇学历; (2)孕前资料。孕前是否存在慢性病史(高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症等)、家族过敏史(哮喘、不明原因荨麻疹、食物或药物过敏、过敏性鼻炎等)、不良生育史(流产、畸形、胎停发育、死胎等)、吸烟史、饮酒史; (3)孕早期资料。孕早期是否存在呼吸道感染、服用维生素D、早期贫血、早期肝内胆汁淤积症及早期妊娠期糖尿病, 并记录嗜中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)值。

1.2.2 质量控制: 由经过统一培训的调查人员协助所有孕妇填写问卷, 调查完成后, 由专人立即收回并核实问卷, 及时查漏补缺, 以确保结果真实性, 调查数据使用双录入法录入数据库。

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据处理, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 将是否发生NEC作为因变量(0, 1), 将所选因素作为自变量, 经非条件多项Logistic回归分析找出可能的影响因素, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状 54例NEC患儿临床症状以腹胀、肠鸣音减弱、便血为主, 分别占比77.78%、74.07%、64.81%。见表1。

2.2 NEC单因素分析 两组孕前吸烟史、孕早期呼吸道

表 1 54例坏死性小肠结肠炎患儿临床症状分析

临床症状	例数(n)	占比(%)
腹胀	42	77.78
肠鸣音减弱	40	74.07
便血	35	64.81
肌张力减弱	20	37.04
腹壁静脉显露	20	37.04
呕吐	18	33.33
肠穿孔	12	22.22
反应低下	9	16.67

感染、服用维生素D、肝内胆汁淤积症、NLR及妊娠期糖尿病比例相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 NEC多因素分析 经非条件多项Logistic回归分析证实, 孕前吸烟史、孕早期呼吸道感染、肝内胆汁淤积、NLR ≥ 3 及妊娠期糖尿病可能是诱发NEC的危险因素($OR > 1, P < 0.05$), 而孕早期服用维生素D可能是保护因素($OR < 1, P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

受早产儿肠道屏障功能发育不成熟、消化道黏膜通透性高、胃肠道动力弱、胃酸分泌少、消化酶活力低等因素影响, 当早产儿出现感染、喂养不当及肠壁缺血时, 易增加肠黏膜损伤的发生风险^[7-9]。此外, 早产儿可能存在免疫系统、胃肠道系统等多器官功能较弱、宫内发育迟缓现象, 故易产生NEC。

本研究结果发现, NEC患儿临床症状以腹胀、肠鸣音减弱、便血为主, 进一步经非条件多项Logistic回归分析证实, 孕前吸烟史、孕早期呼吸道感染、肝内胆汁淤积、NLR ≥ 3 及妊娠期糖尿病可能是诱发NEC的危险因素, 而孕早期服用维生素D可能是保护因素, 分析原因如下: (1)孕前吸烟。烟草中一氧化碳及尼古丁可造成胚胎缺氧、缺血而出现畸形, 而母体主动或被动吸烟可降低血液输氧能力, 提升血红蛋白水平, 对胎儿宫内氧供及血供产生明显影响, 增加NEC发生率^[9]。因此, 需强化孕前及孕期保健知识的宣传指导工作, 促使孕妇戒烟, 养成良好的生活习惯; (2)孕早期上呼吸道感染。母体感染病毒及炎症后不仅会对细胞代谢产生影响, 且造成大量细菌、毒素和抗体繁殖于胎儿血液中, 促使毒素产生, 并对肠道细胞产生作用, 刺激不成熟的肠道产生诸多细胞因子, 破坏促炎、抗炎信号途径的平衡, 导致肠屏障功能受损, 诱发肠黏膜坏死^[10]; (3)肝内胆汁淤积。肝内胆汁淤积可在短时间内增加胆汁酸浓度, 促使羊水中的胎盘绒毛静脉收缩力上升及血供降低, 影响肠管内微循环, 造成肠管坏死、淤血或形成血栓, 刺激肠黏膜

表 2 坏死性小肠结肠炎单因素分析 n (%)

因素		NEC组($n = 54$)	非NEC组($n = 106$)	χ^2	P
年龄(岁)	<35	34	67	0.001	0.976
	≥ 35	20	39		
孕妇职业	家庭主妇	15	32	1.215	0.134
	职工	21	43		
	工人	13	24		
	其他	5	7		
居住地	城市	35	73	0.449	0.503
	农村	20	33		
孕妇学历	初中及以下	16	36	1.546	0.117
	高中	25	51		
	大专及以上	13	19		
孕妇慢性病史	是	10	13	1.137	0.286
	否	44	93		
家族过敏史	是	6	15	0.290	0.590
	否	48	91		
不良生育史	是	8	13	0.204	0.651
	否	46	93		
孕前吸烟史	是	27	21	15.526	0.000
	否	27	85		
孕前饮酒史	是	10	15	0.518	0.472
	否	44	91		
孕早期呼吸道感染	是	29	20	20.434	0.000
	否	25	86		
孕早期服用维生素D	是	20	67	9.876	0.002
	否	34	39		
孕早期贫血	是	11	23	0.038	0.846
	否	43	83		
孕早期肝内胆汁淤积症	是	16	10	10.722	0.001
	否	38	96		
孕早期NLR	<3	15	59	11.188	0.001
	≥ 3	39	47		
孕早期妊娠期糖尿病	是	19	15	9.459	0.002
	否	35	91		

NEC: 坏死性小肠结肠炎; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比率。

表 3 坏死性小肠结肠炎多因素分析

因素	B	标准误	Wald	P	OR	95%CI
孕前吸烟史	1.398	0.365	14.647	0.000	4.048	1.978–8.282
孕早期呼吸道感染	1.607	0.369	18.974	0.000	4.988	2.420–10.279
孕早期服用维生素D	-1.072	0.346	9.574	0.002	0.342	0.174–0.675
孕早期肝内胆汁淤积症	1.397	0.446	9.792	0.002	4.042	1.685–9.695
孕早期NLR (≥ 3)	1.183	0.361	10.720	0.001	3.264	1.608–6.626
孕早期妊娠期糖尿病	1.192	0.399	8.943	0.003	3.293	1.508–7.193

NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比率。

分泌大量自由基, 介导再灌注损伤, 进而诱发NEC^[11]。Lu等^[12]一项回顾性病例对照设计研究中发现, 妊娠期肝内胆汁淤积症与NEC发生显著相关, 与本研究结果一致; (4)NLR ≥ 3 。NLR值上升可增加母体全身感染及局部宫内感染发生风险, 造成损伤型一氧化氮合成酶调节紊乱及胎儿炎症细胞因子上升, 加快胎儿血液循环, 引发肠系膜血管强烈收缩, 体内血流重新分布, 导致胎儿肠道上皮细胞处于一个缺氧、缺血状态, 甚至出现坏死、变形, 进而导致NEC的发生^[13]; (5)妊娠期糖尿病。妊娠期间胎儿直接从母体内摄取葡萄糖, 对其自身体内胰岛素的分泌产生影响, 诱发低血糖。而低血糖会对胎儿各项器官、组织成功产生不利影响, 常通过喂养高渗奶、静脉输注葡萄糖、增加喂养量等途径以纠正低血糖, 但易增加渗透压及肠道负担, 破坏正常的肠道黏膜功能, 导致外界病菌趁机侵入, 从而诱发NEC^[14]; (6)维生素D。Masri等^[15]研究提出, 维生素D可经维生素D受体而发挥诱导肠道细胞凋亡及调节增殖、分化等生物学效应。杨玲蓉等^[16]研究发现, NEC组患儿维生素D正常、不足、缺乏、严重缺乏分别占比0%、9.1%、63.6%、27.3%, 且母体及早产儿血清25-羟基维生素D(25-OHD)水平较低, 可增加早产儿NEC的发生可能性。新生儿维生素D主要来源于胎盘的供给, 本研究中孕早期服用维生素D与NEC发病风险的OR值为0.342, 有一定的保护效应, 故提倡母孕早期需补充维生素D。

4 结论

综上所述, 早产儿NEC的发生可能与孕前不良生活习惯及孕早期呼吸道感染、肝内胆汁淤积、NLR等有关, 故孕前及孕早期需避免上述风险因素。但本研究尚存在一定局限性, 如研究只纳入Bell分期 $\geq$ II期的患儿, 可能未考虑到部分风险因素与NEC的关系; 研究属于单中心的回顾性病例研究, 收集数据时可能存在一定倚倚, 故后期仍存开展多中心、前瞻性、大样本量的研究进一步求证。

文章亮点

实验背景

目前对于早产儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的发病机制的研究, 认为与消化道黏膜受损、早产、肠道细菌作用、肠道屏障功能减弱、高渗奶方喂养、缺氧缺血性损伤、益生菌使用、胎膜早破等诸多危险因素的影响, 但孕前及孕早期母体风险因素可能具有重要意义。

实验动机

分析孕前及孕早期母体风险因素与早产儿NEC的相关

性, 旨在为NEC的早期预防及干预提供合理依据。

实验目标

本研究旨在通过对孕前及孕早期母体风险因素进行筛查, 从而确定其与早产儿NEC发病的相关关系, 为NEC患儿的早期防治治疗提供借鉴和依据。

实验方法

本研究主要采用数据分析的方法, 分析孕前及孕早期母体风险因素在早产儿NEC发病中的作用, 统计并分析二者的相关关系, 从而阐述孕前及孕早期母体风险因素对早产儿NEC发病的影响。

实验结果

孕前吸烟史、孕早期呼吸道感染、肝内胆汁淤积、嗜中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) ≥ 3 及妊娠期糖尿病可能是诱发NEC的危险因素, 而孕早期服用维生素D可能是保护因素。

实验结论

孕前不良生活习惯及孕早期呼吸道感染、肝内胆汁淤积、NLR等因素可能是早产儿NEC的发生的重要因素, 孕前及孕早期应尽早规避上述风险因素, 有效防治早产儿NEC的发生。

展望前景

本研究病例主要选择本院病例, 为单中心研究, 因此受到地域和样本量等因素的影响, 要反映整个中国早产儿的情况, 还有待进一步扩大其他地域的样本量来进一步验证。

5 参考文献

- 1 Bellodas Sanchez J, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13569 [PMID: 30793842 DOI: 10.1111/nmo.13569]
- 2 Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27: 11-18 [PMID: 29275810 DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003]
- 3 熊小琴, 冯伟, 李小玉, 邓春. 影响足月和早产儿坏死性小肠结肠炎预后的危险因素分析. *重庆医科大学学报* 2020; 45: 114-118 [DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002324]
- 4 席娥, 朱晓飞. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病及死亡危险因素研究. *现代消化及介入诊疗* 2017; 6: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.06.021]
- 5 欧阳学认, 连逸青, 陈晓晴, 李颖, 许华. 坏死性小肠结肠炎新生儿预后的影响因素. *广西医学* 2017; 39: 1185-1188 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.08.22]
- 6 Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7 [PMID: 413500 DOI: 10.1097/0000658-197801000-00001]
- 7 张兰, 徐友岚, 李敏许. 早产极低出生体重儿并发坏死性小肠结肠炎危险因素分析. *中国妇幼保健* 2017; 32: 3515-3517 [DOI: 10.1186/s12874-017-0400-4]

- 10.7620/zgfybjj.issn.1001-4411.2017.15.41]
- 8 Wang ZL, An Y, He Y, Hu XY, Guo L, Li QY, Liu L, Li LQ. Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonates with sepsis: A retrospective case-control study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2020; 34: 2058738420963818 [PMID: 33016797 DOI: 10.1177/2058738420963818]
- 9 黄艳, 梁小琴, 张敏, 杨婷, 彭海波, 陈幽. 新生儿坏死性小肠结肠炎检测指标与预后的相关性分析. *国际儿科学杂志* 2018; 45: 567 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2018.07.019]
- 10 Cognata A, Kataria-Hale J, Griffiths P, Maskatia S, Rios D, O'Donnell A, Roddy DJ, Mehollin-Ray A, Hagan J, Placencia J, Hair AB. Human Milk Use in the Preoperative Period Is Associated with a Lower Risk for Necrotizing Enterocolitis in Neonates with Complex Congenital Heart Disease. *J Pediatr* 2019; 215: 11-16.e2 [PMID: 31561958 DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.009]
- 11 徐良银, 林振浪. 早产儿坏死性小肠结肠炎危险因素分析及益生菌预防效果观察. *中国妇幼保健* 2018; 33: 110-113 [DOI: 10.7620/zgfybjj.issn.1001-4411.2018.22.33]
- 12 Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 165-170 [PMID: 27543379 DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.04.002]
- 13 Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* 2017; 17: 105 [PMID: 28410573 DOI: 10.1186/s12887-017-0847-3]
- 14 杜越, 钟琴, 冯慧, 芦起. 影响新生儿坏死性小肠结肠炎严重程度的危险因素. *儿科药学杂志* 2019; 25: 22-25 [DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.02.005]
- 15 Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5191-5209 [PMID: 25954093 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5191]
- 16 杨玲蓉, 李桦, 张彤, 赵如翠. 维生素D缺乏与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性. *中国当代儿科杂志* 2018; 20: 178-183 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.03.003]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

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

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

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: 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》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

