

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023年7月8日 第31卷 第13期 (Volume 31 Number 13)



13 / 2023

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

文献综述

- 521 急性胰腺炎肠道微生态的研究现状与进展
贾锋, 李风, 白凯淞, 邹小龙
- 528 结直肠癌治疗新靶标: 铁死亡代谢及调控机制
张馨瑞, 罗依婷, 朱方圆, 叶露, 倪思忆, 刘英超, 沈雁

基础研究

- 537 circSHKBP1通过靶向miR-125a-5p调控结肠癌细胞增殖和凋亡
杨廷旭, 薛蕊芳

临床研究

- 544 XGBoost机器学习模型对乙型肝炎肝硬化诊断的应用价值研究
李季, 韩可兴, 沈佳培, 孙伟杰, 高龙, 郜玉峰
- 555 冷内镜黏膜切除术与常规内镜黏膜切除术治疗10-19 mm结直肠息肉的对比研究
陆会飞, 丁文, 马昕, 危贵君

临床实践

- 562 肝硬化门静脉血栓的抗凝治疗
羊东杰, 谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕

消息

- 527 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
561 《世界华人消化杂志》正文要求
570 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

李卫强, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 任职宁夏医科大学, 国家中医药管理局“十四五”脾胃病重点学科带头人. 科研上倡导以中医经典思维指导中西医结合研究, 主要从事中医药促进胃肠黏膜损伤的再生修复研究, 以“毒瘀交阻”致胃黏膜细胞缺血缺氧认识癌变机制, 并开展宁夏密点麻蜥及其复方制剂干预慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变、胃癌、胃癌化疗增敏提效及阻断肝纤维化等研究, 承担国家自然科学基金3项, 省部级项目5项, 发表论文100余篇, 授权专利7项, 主编专著10部.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2023-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 13 July 8, 2023

REVIEW

- 521 Current status and advancements in research of gut microecology in acute pancreatitis
Jia F, Li F, Bai KS, Zou XL
- 528 Novel target for treatment of colorectal cancer: Metabolism and regulatory mechanisms of ferroptosis
Zhang XR, Luo YT, Zhu FY, Ye L, Ni SY, Liu YC, Shen Y

BASIC RESEARCH

- 537 CircSHKBP1 regulates colon cancer cell proliferation and apoptosis by targeting miR-125a-5p
Yang TX, Xue RF

CLINICAL RESEARCH

- 544 Value of XGBoost machine learning model for diagnosis of hepatitis B cirrhosis
Li J, Han KX, Shen JP, Sun WJ, Gao L, Gao YF
- 555 Safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection vs conventional endoscopic mucosal resection for treatment of 10-19 mm colorectal polyps
Lu HF, Ding W, Ma X, Wei GJ

CLINICAL PRACTICE

- 562 Anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis
Yang DJ, Tan YY, Zhou HJ, Li CJ

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Qiang Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, School of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, No. 1160 Shengli Street, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 13519590190@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 8, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
 Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2023 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.

急性胰腺炎肠道微生态的研究现状与进展

贾锋, 李风, 白凯淞, 邹小龙

贾锋, 杜尔伯特县中医医院, 黑龙江省大庆市 163000

李风, 白凯淞, 邹小龙, 哈尔滨医科大学第一附属医院群力院区肝胆胰外科, 黑龙江省哈尔滨市 150081

贾锋, 李风, 白凯淞, 邹小龙, 哈尔滨医科大学第一附属医院群力院区重症医学重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150081

贾锋, 副主任医师, 研究方向为肝胆胰疾病基础与临床。

作者贡献分布: 贾锋与李风对此文所作贡献两均等; 此课题由邹小龙、白凯淞设计; 研究过程由贾锋与李风完成; 本论文写作由贾锋与李风完成。

通讯作者: 邹小龙, 主任医师, 研究员, 150081, 黑龙江省哈尔滨市道里区群力第七大道2075号, 哈尔滨医科大学附属第一医院群力院区肝胆胰外科, zouxiaolongbs@163.com

收稿日期: 2023-05-29

修回日期: 2023-06-22

接受日期: 2023-06-29

在线出版日期: 2023-07-08

Current status and advancements in research of gut microecology in acute pancreatitis

Feng Jia, Feng Li, Kai-Song Bai, Xiao-Long Zou

Feng Jia, Duerbote County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Daqing 163000, Heilongjiang Province, China

Feng Li, Kai-Song Bai, Xiao-Long Zou, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qunli Branch, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China

Feng Jia, Feng Li, Kai-Song Bai, Xiao-Long Zou, Key Laboratory of Intensive Care Medicine, Qunli Branch, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Long Zou, Chief Physician, Researcher, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qunli Branch, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 2075 Qunli Seventh Avenue, Daoli District, Harbin 150081,

Heilongjiang Province, China. zouxiaolongbs@163.com

Received: 2023-05-29

Revised: 2023-06-22

Accepted: 2023-06-29

Published online: 2023-07-08

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common acute abdominal conditions in clinical practice, with increasing incidence and substantial healthcare burden. In recent years, substantial research with high-throughput sequencing technologies has revealed the imbalance between beneficial and pathogenic microbiomes as well as their metabolites during the clinical course of AP. Furthermore, disruption of the intestinal barrier and microbial translocation have been identified as important factors exacerbating systemic inflammatory response and subsequent infectious complications in AP. Maintaining a stable gastrointestinal microecology in patients may help prevent gut-derived infection and attenuate the "second hit" of inflammation induced by AP, thereby improving patient outcomes. This article provides a systematic review of the role of intestinal microbiota and microbial metabolites in the progression of AP, as well as potential therapeutic strategies, in order to offer insights into the understanding of AP pathogenesis and the identification of novel therapeutic targets.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Gut microecology; Bacterial translocation

Citation: Jia F, Li F, Bai KS, Zou XL. Current status and advancements in research of gut microecology in acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(13): 521-527

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/521.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.521>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床最常见的急腹症之一,其发病率正逐年升高,给医疗卫生系统带来沉重的负担.近年来随着高通量测序技术的进步,大量研究数据显示AP病程中益生菌和条件致病菌及其代谢产物失衡,并且肠道屏障破坏和菌群移位是AP全身炎症反应加重和后期感染性并发症的重要原因.维持患者肠道微生态稳定,可能有助于预防AP导致的肠源性感染和“二次打击”,从而改善患者预后.本文对肠道微生态及菌群代谢产物在AP病程中的作用以及潜在治疗策略进行了系统回顾,希望为深入理解AP疾病机制和寻找新的治疗靶点提供参考.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 肠道微生态; 细菌移位

核心提要: 急性胰腺炎病程早期的系统性炎症反应常导致肠道微生态紊乱、肠屏障功能障碍和致病菌移位,许多研究提示患者肠道菌群组成与血清炎症因子水平和疾病严重程度相关.恢复肠道共生菌群稳态可能是缓解急性胰腺炎患者肠道功能衰竭,以及减少“二次打击”的潜在策略.基于肠道微生态治疗的临床转化仍有待严格的因果推断实验和大样本的前瞻性研究加以证实.

文献来源: 贾锋, 李凤, 白凯琳, 邹小龙. 急性胰腺炎肠道微生态的研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(13): 521-527

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/521.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.521>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是普外科常见的急腹症,其病程往往具有异质性,约20%-30%的患者进展为中度或重度的急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP),常伴随较高死亡率(13%-35%)^[1]. AP患者早期阶段病情加重主要涉及全身性炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征,而后期则涉及一系列感染性并发症.最近研究证据显示肠道微生态紊乱、免疫失衡、黏膜屏障功能破坏导致肠道菌群移位是AP病情进展的关键机制^[2]. 肠道微生物与胰腺的相互作用增加了AP机制的复杂性和多样性.一方面,胰腺通过其内、外分泌功能影响肠道菌群的组成并调节肠道稳态^[3];另外AP病程中条件致病菌(如肠杆菌和肠球菌属)移位及其代谢产物改变可能影响局部和全身免疫-炎症反应^[4]. 因此,恢复肠道微生态平衡是AP的潜在治疗策略,近年来逐渐得到关注.然而肠道菌群改变与AP病理机制之间的因果关系仍存在争议,以恢复肠道微生态为目的的一系

列治疗(如益生菌制剂、粪菌移植和免疫营养治疗等)具体疗效仍有待更深入的研究.本文就近期肠道微生态在AP病程中的作用机制进行综述,重点关注菌群代谢物和基于肠道微生态的治疗策略.

1 AP患者的肠道菌群改变

目前已有大量研究显示AP患者病程中常伴随菌群多样性降低和菌群结构改变.动物实验表明AP发病后1 wk-2 wk内常出现肠道通透性增加,促进条件致病菌和内毒素入血,从而导致肠源性感染和全身炎症反应^[5]. Li等^[6]的一项随机对照研究提示AP患者在疾病早期外周血细菌DNA检出率高达68.8%,常见的移位细菌包括埃希-志贺菌属和肠球菌属. Tan等^[7]通过PCR变性梯度凝胶电泳技术发现AP患者病程早期中显著的菌群构成改变,包括肠杆菌、肠球菌属丰度增加,以及双歧杆菌和布劳特氏菌属丰度降低,并且肠道条件致病菌水平与白细胞介素(interleukin, IL)-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平呈正相关. Zhu等^[8]通过16S rDNA基因测序发现AP患者的菌群多样性与健康对照组在不同分类层次均存在显著异质性:在门水平上, AP患者肠道变形菌和拟杆菌门丰度升高,厚壁菌和放线菌门丰度下降;在属水平上,埃希-志贺菌、肠球菌和芽孢杆菌属相对丰度增加,而双歧杆菌和普雷沃氏菌属丰度降低. Yu等^[9]则采用宏基因组测序研究菌群变化,研究显示AP患者肠道链球菌、肠球菌和埃希菌属丰度显著升高,而产短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)功能的细菌(如布劳特氏菌属)显著减少,从而诱导肠道免疫功能和肠屏障功能障碍,促进菌群移位.

在AP病程中,肠道菌群结构改变还与疾病的严重程度相关.研究显示在轻型AP(mild acute pancreatitis, MAP)、中重型AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重型AP(severe acute pancreatitis, SAP)患者的直肠拭子样本中,拟杆菌、大肠杆菌-志贺菌和肠球菌分别是优势菌属,提示肠道微生态紊乱在AP进展中发挥了潜在作用^[10]. Liu等^[11]比较了不同阶段AP大鼠模型中肠道菌群构成的变化,发现SAP组厚壁/拟杆菌门(Firmicutes/Bacteroidetes, F/B)比值在模型诱导后72 h显著升高,而MAP组F/B比值与对照组相比显著降低,提示肠道菌群构成可以作为AP严重程度的潜在预测指标. Zhu等^[8]的研究显示与轻中型AP相比, SAP患者肠道菌群中不动杆菌、地芽孢杆菌和寡养单胞菌属显著富集,并且其丰度与血清炎症因子(IL-6、TNF- α 等)以及肠屏障损伤指标(D-乳酸和二胺氧化酶)水平呈正相关.此外,另一项研究显示^[5],尿肠球菌和芬沟德氏菌能够较好地地区分感染和非感染性ANP,因此肠道菌群构成是预测感染性胰腺坏

死(infected pancreatic necrosis, IPN)的潜在标志物。

常见的AP病因包括胆源性、酒精性和高脂血症,不同病因患者肠道菌群多样性和构成也存在差异。Hu等^[12]的研究显示,与未合并高脂血症的AP患者相比,高脂血症组嗜蛋白胨菌、厌氧球菌和肠球菌属丰度显著升高,拟杆菌属丰度降低,并且高脂血症性AP的菌群改变与潘氏细胞功能障碍有关,提示控制血脂水平和维持潘氏细胞功能可能有助于恢复高脂血症性AP肠道微生态紊乱。最近研究还提示酒精和肠道菌群在AP病程中的复杂交互作用,肠道细菌能够将乙醇代谢为乙醛并破坏肠上皮细胞紧密连接蛋白,增加肠道屏障通透性,从而促进条件致病菌和内毒素进入血液循环。Vonlaufen等^[13]研究显示微生态紊乱和内毒素诱导的TLR4激活促进酒精性胰腺炎大鼠模型的胰腺损伤。因此,深入研究肠道微生态紊乱和AP的因果机制可能有助于改善疾病诊断和寻找新的治疗靶点。

2 肠道微生态紊乱与AP病程进展的关系

近年越来越多的研究表明健康的肠道微生态在预防外源性细菌感染、维持肠黏膜屏障功能和免疫稳态等方面发挥重要的保护作用,而肠道微生态紊乱则可能通过多种机制促进AP进展。Li等^[14]的研究表明,在无菌或抗生素治疗小鼠中肠道微生物耗竭能够缓解胰腺损伤并抑制SIRS,而疾病小鼠粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)则潜在逆转其保护作用,提示“肠-胰”轴在AP进展过程的关键作用。AP患者中肠道微生态紊乱的可能机制包括酶原分泌减少、线粒体功能障碍、氧化应激损伤、免疫稳态失衡、肠道微循环和屏障功能障碍^[15]。在AP病程中,受损腺泡细胞和浸润的炎症细胞能够产生过量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),并通过TLR4/NF- κ B通路促进肠道屏障功能损伤,导致以变形菌门和放线菌门等为主的条件致病微生物过度繁殖^[16]。相反肠道条件致病菌细菌产生的某些代谢产物,例如硫化氢、吲哚-3-乙酸和脂多糖,可能促进了腺泡细胞线粒体功能障碍和ROS产生^[17],而肠道共生菌产生的烟酰胺核苷酸通过促进线粒体去乙酰化酶SIRT3激活,从而减少肠道缺血再灌注损伤和线粒体氧化应激^[18]。因此,调节菌群代谢产物可能是缓解AP过程中肠道上皮细胞和胰腺局部氧化损伤的有效策略。

在AP病程早期循环血容量不足和随后的液体复苏治疗可能导致肠道缺血再灌注损伤(I/R injury),促进肠道黏膜屏障功能障碍和通透性增加^[19],位于小肠隐窝底部的潘氏细胞通过分泌各种抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)如溶菌酶、 α -防御素等维持正常黏膜屏障功能和肠免疫稳态,对于缓解I/R损伤导致的菌群移

位和免疫-炎症反应可能发挥关键作用^[2]。最近研究显示高脂饮食引起的潘氏细胞功能障碍可以促进肠道通透性增加和病原菌移位,从而加重AP进展^[20],而乳杆菌属可能以NOD2依赖的方式激活潘氏细胞分泌功能,缓解AP小鼠肠道黏膜损伤^[21]。因此,补充AMPs以恢复潘氏细胞部分功能,有望为缓解AP中肠道功能障碍和菌群移位提供新的治疗思路和方法。

肠道免疫对于维持肠道微生态稳定和免疫系统平衡具有重要作用^[4]。李等人的研究提示NLRP3炎症小体与肠道菌群之间的相互作用介导AP病程中炎症反应的严重程度^[14],敲除小鼠NLRP3基因有助于维持肠道微生态平衡,包括恢复乳酸菌和罗斯拜瑞氏菌的丰度,降低埃希-志贺氏菌鼠丰度,促进紧密连接蛋白-1和闭合蛋白等连接分子的表达,进而缓解期间肠黏膜屏障损伤。在AP后期阶段,肠道通透性增加和细菌迁移至坏死区域并继发IPN是病情加重的主要危险因素^[22]。Glaubitz等^[4]最近的研究表明Treg/Th17免疫细胞平衡对于维持宿主-微生态至关重要,清除小鼠CD25⁺/FOXP3⁺ Treg有助于缓解AP期间肠道微生态紊乱,阻止十二指肠来源的条件致病菌移位至胰腺坏死区域。研究还提示ROR γ t⁺ Th17细胞对维持肠道屏障功能完整性发挥重要作用,通过激活Th17细胞能够阻止Treg介导的肠道免疫功能抑制和细菌移位。深入研究肠道菌群与免疫系统的双向调控关系,能够为减轻AP炎症反应和病程进展提供新思路。

3 肠道菌群来源代谢产物对AP的影响

肠道菌群能够通过分解膳食成分产生多种生物活性代谢产物,例如SCFAs、乳酸、胆汁酸(bile acids, BAs)、吲哚类化合物、生物胺等,上述代谢产物吸收后通过肠-肝循环进入全身血液循环系统,从而调节宿主的免疫-炎症反应。AP中多种菌群代谢产物均能够对病程产生影响^[23]。

3.1 短链脂肪酸在AP中的作用 菌群代谢产生的SCFAs是一类含有1-6个碳原子的饱和脂肪酸,主要包括丁酸、乙酸和丙酸等,是肠上皮细胞的重要能量来源。SCFAs通过激活G蛋白偶联受体和抑制组蛋白去乙酰化酶维持肠黏膜屏障功能和免疫稳态^[24]。研究显示SAP患者粪便样本中布劳特氏菌和异普雷沃菌属等产丁酸菌属相对丰度显著降低,表明SCFA可能参与AP病程进展^[10]。Pan等^[25]的研究显示丁酸通过抑制STAT1/API/NLRP3通路减轻雨蛙素诱导AP的严重程度。此外,肠道有益菌产生的丁酸通过促进固有淋巴细胞和CD4⁺T细胞产生IL-22来维持肠道免疫稳态^[26]。田等人的研究显示丙酸通过调节TLR4受体减轻AP相关急性肺损伤^[27]。因此,补充外源性SCFA可能是缓解AP炎症反应的有效策略。

3.2 胆汁酸代谢物在AP中的作用 肠道菌群通过法尼酯

X受体和G蛋白偶联膜受体5调节胆汁酸的合成和代谢, 研究显示不同疏水特征的BAs对AP严重程度具有异质性的调控作用: 菌群代谢产生的疏水性次级BAs能够加重L-精氨酸或胰管结扎诱导AP动物模型的离体原代腺泡细胞损伤, 而缓解雨蛙素引起的胰腺损伤, 亲水性BAs如牛磺熊去氧胆酸则起到相反作用^[28]. 另一项研究显示肠道菌群可以将次级BAs转化为3-氧胆固醇和异胆固醇, 并通过抑制ROR γ t阻断Th17细胞分化, 从而恢复肠道免疫稳态^[29]. 菌群-肠-肝轴肠道免疫平衡和AP炎症反应的调节作用还有待深入探索.

3.3 氨基酸代谢物在AP中的作用 肠道菌群如双歧杆菌、乳杆菌等能够将芳香族氨基酸酵解为吡啶类化合物, 研究显示色氨酸降解生成的3-甲基吡啶及其他衍生物可以通过芳烃受体(Aryl-hydrocarbon receptor, AhR)调节肠道上皮紧密连接相关分子的表达, 增强肠道屏障功能^[30]. 此外, 吡啶衍生物还能够通过AhR调控T细胞向Treg和Th17分化, 并促进IL-22分泌, 从而维持肠道免疫稳态^[31]. 结肠细菌对氨基酸的分解代谢是机体多胺的主要来源, 包括精胺、腐胺和亚精胺等, 上述多胺通过肠粘膜进入循环, 通过多种机制调节肠粘膜屏障和宿主适应性免疫应答. 实验研究显示精胺/腐胺能够使AP模型多胺耗竭, 促进胰腺蛋白酶原的活化和腺泡细胞坏死, 而外源性补充多胺类似物可以缓解胰腺损伤^[32]. 三甲胺N-氧化物是肠道菌群特异性代谢物, 高脂和西方饮食能够促进肠道厚壁和变形菌门代谢产生三甲胺, 通过肝黄素单加氧酶(flavin-containing monooxygenases, FMOs)氧化产生三甲胺N-氧化物, 促进NF- κ B及NLRP3等炎症因子活化参与AP进展^[33]. 总之, 肠道微生物可以通过多种途径发酵食物蛋白, 从而调控AP患者肠粘膜免疫屏障功能, 深入探索其机制有助于开发基于菌群代谢途径的肠内营养干预策略.

3.4 其他代谢物在AP中的作用 双歧杆菌、乳杆菌和乳球菌等有益菌及其代谢产物对肠道免疫平衡的维持也起到关键作用. 最近研究显示肠道共生双歧杆菌代谢产生的乳酸能够通过抑制TLR4/MYD88/NF- κ B通路的激活, 改善胰腺局部和全身炎症^[34]. 此外, 益生菌产生的乳酸和乙酸还能够通过降低结肠pH值抑制病原菌生长和保护肠屏障功能. 还原型谷胱甘肽作为机体重要的抗氧化剂, 通过抑制ROS产生减轻氧化应激损伤. 研究显示乳杆菌属等益生菌能够诱导还原型谷胱甘肽合成, 缓解AP模型肠道屏障功能障碍和腺泡细胞损伤^[35].

4 基于肠道菌群的AP治疗策略

随着对肠道微生态的深入研究, 基于调节菌群及其代谢物的AP治疗策略展现出较好的应用前景, 包括益生菌、

益生元、合生元、后生元等微生态制剂和FMT等. 微生态制剂改善AP炎症反应的机制主要包括: (1)益生菌作为微生态屏障抑制病原菌生长; (2)增强肠道机械屏障功能和促进潘氏细胞分泌AMP; (3)通过产生有益代谢物抑制炎症反应; (4)调节肠道局部和全身免疫反应; (5)与肠道自主神经系统交互促进肠道蠕动^[15]. 尽管益生菌治疗在理论上具有上述效果, 但在实际临床研究中仍存在诸多争议. 早期Oláh等^[36]的单中心RCT研究纳入了45例非胆源性AP患者, 随机分为治疗组(接受活性植物乳杆菌和纤维素多糖载体)和对照组(接受灭活植物乳杆菌), 研究结果显示益生菌治疗组IPN发生率显著低于对照组, 补充益生菌降低了AP患者手术干预风险. 荷兰胰腺炎研究组设计的多中心PROPATRIA研究纳入了296例发病72 h预测为SAP的患者, 以评估预防性复合益生菌治疗的安全性和疗效, 研究结果显示 10^{10} CFU/d的Ecologic 641治疗与SAP患者肠道缺血风险和死亡率增加相关, 而感染并发症的发生率未出现显著下降^[37]. 后续分析显示AP病程中肠道菌群大量繁殖通常在24 h以内, 在72 h后给予乳杆菌属为主的益生菌制剂和多糖未能逆转菌群构成, 反而促进了细菌发酵, 增加肠道耗氧量和炎症反应, 减少肠粘膜血液灌注, 增加菌群移位和肠缺血风险^[38]. 最近的一项荟萃分析显示联合益生菌制剂对SAP患者的临床结局没有显著有益或有害影响^[39]. 考虑到治疗起始时间、益生菌剂量和种类以及患者个体菌群的异质性, 目前尚缺乏高质量的循证医学证据指导临床个体化应用益生菌制剂.

FMT是治疗肠道微生态紊乱相关疾病的另一种较有潜力的策略, 其通过将健康供体的粪便功能转移至患者肠道, 以期重建正常肠道菌群, FMT已被FDA批准应用于复发性艰难梭状芽胞杆菌感染, 并逐步探索应用于其他消化系统疾病^[40]. 与微生态制剂相比, 来自健康供体的功能菌群更符合正常肠道微生态模式, 可能更有效地改变肠道菌群构成. Ding等^[41]最近的一项RCT研究发现FMT对AP患者的感染并发症和腹内高压没有显著影响. Liu等^[18]的研究提示来自健康对照组的正常粪菌移植通过诱导NAD相关代谢产物的产生改善AP的严重程度. 目前, FMT应用于AP的临床研究还处于初步阶段, 其安全性和有效性还有待进一步评估.

目前许多高质量循证证据均提示早期肠内营养(EN)对于维持AP患者肠道微生态平衡和预防细菌移位具有积极的作用^[42]. 最近多项研究显示在EN中添加益生元(如壳寡糖)或后生元(如SCFAs)有助于改善肠道屏障功能和维持免疫稳态^[43]. Mei等^[16]的研究提示在动物模型中早期灌胃给予壳寡糖能够通过抑制氧化应激缓解SAP小鼠炎症反应, van den Berg等^[44]的研究表明口服给

予丁酸盐能够预防ANP小鼠感染并发症, 提高小鼠存活率。因此, 联合微生态制剂的早期EN是治疗AP较有潜力的方案。

5 结论

当前, 肠-胰轴和菌群-代谢-免疫机制开启了AP研究的新前沿, 许多研究证据均显示肠道微生态多样性和构成改变参与AP的病程进展。然而, 目前大部分研究设计都是基于横断面和相关性研究, 多数观察性研究尚不足以确定肠道微生态紊乱是AP的原因或者炎症反应的结果, 也有可能仅反应个体患者的流行病学差异^[45]。因此, 需要严格设计的研究明确肠道菌群及其代谢物与AP机制之间的因果关系, 这对于实现肠道微生态为基础的个体化治疗的临床转化至关重要。肠道微生态领域研究已经进入因果推断的新阶段, 以无菌动物模型、微生物培养组学和宏基因组学为代表的一系列新技术将有助于更深入地理解肠-胰轴的互作机制, 以开发更有效的治疗方案, 改善AP患者的临床预后^[46]。此外, 在进行肠道微生态相关的临床研究设计时, 研究人员应尽可能减少受试者基线菌群特征的异质性, 以减少患者个体差异差异带来的结果偏倚。通过整合多组学数据分析和严格的因果推断实验设计, 将有助于阐明不同病因和遗传特征AP患者的肠道微生态和代谢图谱, 并设计具有特定免疫和代谢活性的工程改造微生物。未来, 肠道微生态领域将更广泛地应用于AP的个体化预防、诊断和治疗。

6 参考文献

- Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-734 [PMID: 32891214 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6]
- Zhang Z, Tanaka I, Pan Z, Ernst PB, Kiyono H, Kurashima Y. Intestinal homeostasis and inflammation: Gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis. *Eur J Immunol* 2022; 52: 1035-1046 [PMID: 35476255 DOI: 10.1002/eji.202149532]
- Sun J, Furio L, Mecheri R, van der Does AM, Lundberg E, Saveanu L, Chen Y, van Endert P, Agerberth B, Diana J. Pancreatic β -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. *Immunity* 2015; 43: 304-317 [PMID: 26253786 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.013]
- Glaubitz J, Wilden A, Frost F, Ameling S, Homuth G, Mazloun H, Rühlemann MC, Bang C, Aghdassi AA, Budde C, Pickartz T, Franke A, Bröker BM, Voelker U, Mayerle J, Lerch MM, Weiss FU, Sandler M. Activated regulatory T-cells promote duodenal bacterial translocation into necrotic areas in severe acute pancreatitis. *Gut* 2023; 72: 1355-1369 [PMID: 36631247 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327448]
- Zou M, Yang Z, Fan Y, Gong L, Han Z, Ji L, Hu X, Wu D. Gut microbiota on admission as predictive biomarker for acute necrotizing pancreatitis. *Front Immunol* 2022; 13: 988326 [PMID: 36105818 DOI: 10.3389/fimmu.2022.988326]
- Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li N, Li J. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-

- based techniques*. *Crit Care Med* 2013; 41: 1938-1950 [PMID: 23863226 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a3dba]
- Tan C, Ling Z, Huang Y, Cao Y, Liu Q, Cai T, Yuan H, Liu C, Li Y, Xu K. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 868-875 [PMID: 25931253 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000355]
 - Zhu Y, He C, Li X, Cai Y, Hu J, Liao Y, Zhao J, Xia L, He W, Liu L, Luo C, Shu X, Cai Q, Chen Y, Lu N. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol* 2019; 54: 347-358 [PMID: 30519748 DOI: 10.1007/s00535-018-1529-0]
 - Yu S, Xiong Y, Fu Y, Chen G, Zhu H, Mo X, Wu D, Xu J. Shotgun metagenomics reveals significant gut microbiome features in different grades of acute pancreatitis. *Microb Pathog* 2021; 154: 104849 [PMID: 33781869 DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104849]
 - Yu S, Xiong Y, Xu J, Liang X, Fu Y, Liu D, Yu X, Wu D. Identification of Dysfunctional Gut Microbiota Through Rectal Swab in Patients with Different Severity of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 3223-3237 [PMID: 32076933 DOI: 10.1007/s10620-020-06061-4]
 - Liu J, Luo M, Qin S, Li B, Huang L, Xia X. Significant Succession of Intestinal Bacterial Community and Function During the Initial 72 Hours of Acute Pancreatitis in Rats. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 808991 [PMID: 35573769 DOI: 10.3389/fcimb.2022.808991]
 - Hu X, Gong L, Zhou R, Han Z, Ji L, Zhang Y, Zhang S, Wu D. Variations in Gut Microbiome are Associated with Prognosis of Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis. *Biomolecules* 2021; 11 [PMID: 34066441 DOI: 10.3390/biom11050695]
 - Vonlaufen A, Spahr L, Apte MV, Frossard JL. Alcoholic pancreatitis: A tale of spirits and bacteria. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 82-90 [PMID: 24891979 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i2.82]
 - Li X, He C, Li N, Ding L, Chen H, Wan J, Yang X, Xia L, He W, Xiong H, Shu X, Zhu Y, Lu N. The interplay between the gut microbiota and NLRP3 activation affects the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut Microbes* 2020; 11: 1774-1789 [PMID: 32529941 DOI: 10.1080/19490976.2020.1770042]
 - Zhu Y, Mei Q, Fu Y, Zeng Y. Alteration of gut microbiota in acute pancreatitis and associated therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother* 2021; 141: 111850 [PMID: 34214727 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111850]
 - Mei QX, Hu JH, Huang ZH, Fan JJ, Huang CL, Lu YY, Wang XP, Zeng Y. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 942-953 [PMID: 33495520 DOI: 10.1038/s41401-020-00581-5]
 - Yang G, Zhang X. TMAO promotes apoptosis and oxidative stress of pancreatic acinar cells by mediating IRE1 α -XBP-1 pathway. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27: 361-369 [PMID: 34755714 DOI: 10.4103/sjg.sjg_12_21]
 - Liu LW, Xie Y, Li GQ, Zhang T, Sui YH, Zhao ZJ, Zhang YY, Yang WB, Geng XL, Xue DB, Chen H, Wang YW, Lu TQ, Shang LR, Li ZB, Li L, Sun B. Gut microbiota-derived nicotinamide mononucleotide alleviates acute pancreatitis by activating pancreatic SIRT3 signalling. *Br J Pharmacol* 2023; 180: 647-666 [PMID: 36321732 DOI: 10.1111/bph.15980]
 - Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2187-2193 [PMID: 32476785 DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187]
 - Guo Y, Huang C, Liu L, Fu X, Lu Y, Zheng J, Mei Q, Huang Z, Fan J, Lu L, Zeng Y. Paneth Cell Ablation Aggravates Pancreatic and Intestinal Injuries in a Rat Model of Acute Necrotizing Pancreatitis after Normal and High-Fat Diet. *Mediators Inflamm* 2019; 2019:

- 8474523 [PMID: 31827383 DOI: 10.1155/2019/8474523]
- 21 Lei Y, Tang L, Liu S, Hu S, Wu L, Liu Y, Yang M, Huang S, Tang X, Tang T, Zhao X, Vlodayvsky I, Zeng S, Tang B, Yang S. Parabacteroides produces acetate to alleviate heparanase-exacerbated acute pancreatitis through reducing neutrophil infiltration. *Microbiome* 2021; 9: 115 [PMID: 34016163 DOI: 10.1186/s40168-021-01065-2]
 - 22 Brubaker L, Luu S, Hoffman K, Wood A, Navarro Cagigas M, Yao Q, Petrosino J, Fisher W, Van Buren G. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2021; 21: 1-14 [PMID: 33376062 DOI: 10.1016/j.pan.2020.12.013]
 - 23 Zhang L, Shi J, Du D, Niu N, Liu S, Yang X, Lu P, Shen X, Shi N, Yao L, Zhang R, Hu G, Lu G, Zhu Q, Zeng T, Liu T, Xia Q, Huang W, Xue J. Ketogenesis acts as an endogenous protective programme to restrain inflammatory macrophage activation during acute pancreatitis. *EBioMedicine* 2022; 78: 103959 [PMID: 35339899 DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103959]
 - 24 Ashique S, De Rubis G, Sirohi E, Mishra N, Rihan M, Garg A, Reyes RJ, Manandhar B, Bhatt S, Jha NK, Singh TG, Gupta G, Singh SK, Chellappan DK, Paudel KR, Hansbro PM, Oliver BG, Dua K. Short Chain Fatty Acids: Fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases. *Chem Biol Interact* 2022; 368: 110231 [PMID: 36288778 DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110231]
 - 25 Pan X, Fang X, Wang F, Li H, Niu W, Liang W, Wu C, Li J, Tu X, Pan LL, Sun J. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 4446-4461 [PMID: 31347703 DOI: 10.1111/bph.14806]
 - 26 Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, Sun J, Pan F, Zhou J, Zhang W, Yao S, Maynard CL, Singh N, Dann SM, Liu Z, Cong Y. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun* 2020; 11: 4457 [PMID: 32901017 DOI: 10.1038/s41467-020-18262-6]
 - 27 Tian X, Hellman J, Horswill AR, Crosby HA, Francis KP, Prakash A. Elevated Gut Microbiome-Derived Propionate Levels Are Associated With Reduced Sterile Lung Inflammation and Bacterial Immunity in Mice. *Front Microbiol* 2019; 10: 159 [PMID: 30891007 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00159]
 - 28 Tran QT, Sandler M, Wiese ML, Doller J, Zierke L, Gischke M, Glaubitz J, Tran VH, Lalk M, Bornscheuer UT, Weiss FU, Lerch MM, Aghdassi AA. Systemic Bile Acids Affect the Severity of Acute Pancreatitis in Mice Depending on Their Hydrophobicity and the Disease Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36362379 DOI: 10.3390/ijms232113592]
 - 29 Paik D, Yao L, Zhang Y, Bae S, D'Agostino GD, Zhang M, Kim E, Franzosa EA, Avila-Pacheco J, Bisanz JE, Rakowski CK, Vlamakis H, Xavier RJ, Turnbaugh PJ, Longman RS, Krout MR, Clish CB, Rastinejad F, Huttenhower C, Huh JR, Devlin AS. Human gut bacteria produce T(H)17-modulating bile acid metabolites. *Nature* 2022; 603: 907-912 [PMID: 35296854 DOI: 10.1038/s41586-022-04480-z]
 - 30 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabte F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]
 - 31 Petrov MS. Metabolic Trifecta After Pancreatitis: Exocrine Pancreatic Dysfunction, Altered Gut Microbiota, and New-Onset Diabetes. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00086 [PMID: 31609744 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000086]
 - 32 Jin HT, Lämsä T, Nordback PH, Hyvönen MT, Grigorenko N, Khomutov AR, Nordback I, Rätty S, Pörsti I, Alhonen L, Sand J. Association between remote organ injury and tissue polyamine homeostasis in acute experimental pancreatitis - treatment with a polyamine analogue bismethylspermine. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 999-1008 [PMID: 22001988 DOI: 10.1016/s1734-1140(11)70616-8]
 - 33 Yoo W, Zieba JK, Foegeding NJ, Torres TP, Shelton CD, Shealy NG, Byndloss AJ, Cevallos SA, Gertz E, Tiffany CR, Thomas JD, Litvak Y, Nguyen H, Olsan EE, Bennett BJ, Rathmell JC, Major AS, Bäuml AJ, Byndloss MX. High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide. *Science* 2021; 373: 813-818 [PMID: 34385401 DOI: 10.1126/science.aba3683]
 - 34 Li H, Xie J, Guo X, Yang G, Cai B, Liu J, Yue M, Tang Y, Wang G, Chen S, Guo J, Qi X, Wang D, Zheng H, Liu W, Yu H, Wang C, Zhu SJ, Guo F. Bifidobacterium spp. and their metabolite lactate protect against acute pancreatitis via inhibition of pancreatic and systemic inflammatory responses. *Gut Microbes* 2022; 14: 2127456 [PMID: 36195972 DOI: 10.1080/19490976.2022.2127456]
 - 35 Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandström PA, Trullsson LM, Magnusson KE, Nijmmerman HM, van Minnen LP, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM, Söderholm JD. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS One* 2009; 4: e4512 [PMID: 19223985 DOI: 10.1371/journal.pone.0004512]
 - 36 Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-1107 [PMID: 12190674 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02189.x]
 - 37 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659 [PMID: 18279948 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
 - 38 Bongaerts GP, Severijnen RS. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat Biotechnol* 2016; 34: 55-63 [PMID: 26744983 DOI: 10.1038/nbt.3436]
 - 39 Yu C, Zhang Y, Yang Q, Lee P, Windsor JA, Wu D. An Updated Systematic Review With Meta-analysis: Efficacy of Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Treatment of Patients With Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2021; 50: 160-166 [PMID: 33565792 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001734]
 - 40 Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond Clostridioides difficile infections. *EBioMedicine* 2019; 44: 716-729 [PMID: 31201141 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.066]
 - 41 Ding L, He C, Li X, Huang X, Lei Y, Ke H, Chen H, Yang Q, Cai Y, Liao Y, He W, Xia L, Xiong H, Lu N, Zhu Y. Efficacy and Safety of Faecal Microbiota Transplantation for Acute Pancreatitis: A Randomised, Controlled Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 772454 [PMID: 35083238 DOI: 10.3389/fmed.2021.772454]
 - 42 Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Bosscha K, Ahmed Ali U, Bouwense S, van Grevenstein WM, Heisterkamp J, Houdijk AP, Jansen JM, Karsten TM, Manusama ER, Nieuwenhuijs VB, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Schwartz MP, Spanier BW, Tan A, Vecht J, Weusten BL, Witteman BJ, Akkermans LM, Bruno MJ, Dijkgraaf MG, van Ramshorst B, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983-1993 [PMID: 25409371]

- DOI: 10.1056/NEJMoa1404393]
- 43 Jin Y, Xu H, Chen Y, Wu J, Jin F, Wu Q, Yao XM. Therapeutic effect of Bifidobacterium combined with early enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 4018-4024 [PMID: 29949178 DOI: 10.26355/eurrev_201806_15288]
- 44 van den Berg FF, van Dalen D, Hyoju SK, van Santvoort HC, Besselink MG, Wiersinga WJ, Zaborina O, Boermeester MA, Alverdy J. Western-type diet influences mortality from necrotising pancreatitis and demonstrates a central role for butyrate. *Gut* 2021; 70: 915-927 [PMID: 32873697 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320430]
- 45 Round JL, Palm NW. Causal effects of the microbiota on immune-mediated diseases. *Sci Immunol* 2018; 3 [PMID: 29440265 DOI: 10.1126/sciimmunol.aao1603]
- 46 Chang Y, Hou F, Pan Z, Huang Z, Han N, Bin L, Deng H, Li Z, Ding L, Gao H, Zhi F, Yang R, Bi Y. Optimization of Culturomics Strategy in Human Fecal Samples. *Front Microbiol* 2019; 10: 2891 [PMID: 31921067 DOI: 10.3389/fmicb.2019.02891]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。

结直肠癌治疗新靶标: 铁死亡代谢及调控机制

张馨瑞, 罗依婷, 朱方圆, 叶露, 倪思忆, 刘英超, 沈雁

张馨瑞, 罗依婷, 朱方圆, 叶露, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310000

倪思忆, 刘英超, 沈雁, 浙江中医药大学附属第二医院消化内科 浙江省杭州市 310000

张馨瑞, 在读硕士, 主要从事中医药治疗炎症性肠病的基础与临床研究.

基金项目: 浙江省基础公益研究计划, No. LY21H270007.

作者贡献分布: 本论文由张馨瑞、罗依婷、朱方圆、叶露、倪思忆、刘英超、沈雁共同完成; 论文研究命题由张馨瑞、刘英超、沈雁提出与设计; 研究资料由罗依婷、朱方圆、叶露收集与整理; 论文的撰写由张馨瑞完成; 本论文由倪思忆修订、质量控制及审核; 最终版本修订以及对文章整体的监督和管理由沈雁完成.

通讯作者: 沈雁, 副主任中医师, 研究生导师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区潮王路318号, 浙江中医药大学附属第二医院消化内科. shendanxi61115@163.com

收稿日期: 2023-04-12

修回日期: 2023-05-20

接受日期: 2023-06-29

在线出版日期: 2023-07-08

Novel target for treatment of colorectal cancer: Metabolism and regulatory mechanisms of ferroptosis

Xin-Rui Zhang, Yi-Ting Luo, Fang-Yuan Zhu, Lu Ye, Si-Yi Ni, Ying-Chao Liu, Yan Shen

Xin-Rui Zhang, Yi-Ting Luo, Fang-Yuan Zhu, Lu Ye, The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Si-Yi Ni, Ying-Chao Liu, Yan Shen, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Basic Public Welfare Research Program, No. LY21H270007.

Corresponding author: Yan Shen, Deputy Chief Traditional Chinese Medicine Specialist, Supervisor, Department of Gastroen-

terology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 318 Chaowang Road, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. shendanxi61115@163.com

Received: 2023-04-12

Revised: 2023-05-20

Accepted: 2023-06-29

Published online: 2023-07-08

Abstract

Ferroptosis is a new type of programmed cell death characterized by intracellular iron overload and lipid peroxidation accumulation. In the past 10 years, research has demonstrated that intervention of ferroptosis can effectively prevent or treat cancer diseases, including colorectal cancer. However, the role of ferroptosis in different types of colorectal cancer is not the same. This article summarizes the three major pathways involved in the occurrence and development of ferroptosis, namely, iron metabolism, lipid metabolism, and amino acid metabolism, and discusses the specific mechanisms and clinical applications of ferroptosis targeted therapy in colorectal cancer of various consensus molecular subtypes. Existing studies have shown that ferroptosis targeted therapy has broad application prospects in optimizing the comprehensive treatment of colorectal cancer. This article will provide an important framework for studying the mechanism of ferroptosis in tumor prevention and treatment and have guiding significance in exploring the application of ferroptosis targeted therapy in the treatment of different types of colorectal cancer.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Ferroptosis; Lipid peroxidation; Tumor treatment; Review

Citation: Zhang XR, Luo YT, Zhu FY, Ye L, Ni SY, Liu YC, Shen Y. Novel target for treatment of colorectal cancer: Metabolism and regulatory mechanisms of ferroptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(13): 528-536

摘要

铁死亡是一种以细胞内铁超载、脂质过氧化物堆积为特征的新型程序性细胞死亡方式。近年来, 研究已证实干预铁死亡可有效预防或治疗包括结直肠癌在内的肿瘤疾病。然而铁死亡在不同类型结直肠癌中所扮演的角色不尽相同。本文总结了参与铁死亡发生发展过程中的三大效应途径即铁代谢、脂质代谢及氨基酸代谢, 并在此基础上探讨了靶向铁死亡疗法在结直肠癌共识分子分型各亚型中的具体机制与临床应用。现有研究表明, 靶向铁死亡疗法在优化结直肠癌综合治疗方面具有广阔的应用前景。本文对铁死亡机制及其在肿瘤防治中的研究进行综述, 对探索靶向铁死亡疗法治疗不同类型结直肠癌中的应用具有指导意义。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 铁死亡; 脂质过氧化; 肿瘤治疗; 综述

核心提要: 在众多结直肠癌(colorectal cancer, CRC)分型中, 具明确生物学可解释性的CRC共识分子分型(consensus molecular subtype, CMS)最具影响力。研究发现, 铁死亡可有效防治包括CRC在内的肿瘤疾病。本文综述了铁死亡在CMS不同亚型中的功能, 为进一步开发精准的靶向治疗药物提供理论支撑。

文献来源: 张馨瑞, 罗依婷, 朱方圆, 叶露, 倪思忆, 刘英超, 沈雁. 结直肠癌治疗新靶标: 铁死亡代谢及调控机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(13): 528-536

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/528.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.528>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤。根据WTO国际癌症研究机构最新发布的流行病学统计数据(GLOBOCAN2020), CRC的发病率(10.0%)和死亡率(9.4%)分别位居全球恶性肿瘤的第3位和第2位^[1]。近年来, CRC发病呈年轻化趋势, 预计到2030年将约有约11%的结肠癌和23%的直肠癌逐渐扩展到50岁以下成年人中^[2]。由于传统放化疗的毒副作用及耐药性等问题, CRC患者的生存预后并不理想。因此, CRC的防治仍是世界公共卫生的重要课题之一。

铁死亡是一种新型细胞死亡方式, 研究证实铁死亡与多种疾病如神经退行性变、心脑血管疾病、免疫系统疾病、炎症性疾病和缺血/再灌注损伤等的预后密切相关, 其在包括CRC在内的恶性肿瘤防治方面所扮演的

角色和具体机制备受关注^[3-6]。本文总结了铁死亡的发生机制和三大效应途径, 在此基础上初步探讨铁死亡在CRC发生发展中的作用和临床应用。

1 铁死亡概述

铁死亡是一类铁离子依赖的、活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累驱动的、由非酶反应(Fenton反应)和酶机制介导的调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)方式^[7,8]。细胞内脂质过氧化物(lipide peroxide, LPO)蓄积并破坏生物膜结构功能稳定性所导致的细胞死亡是铁死亡的实质。

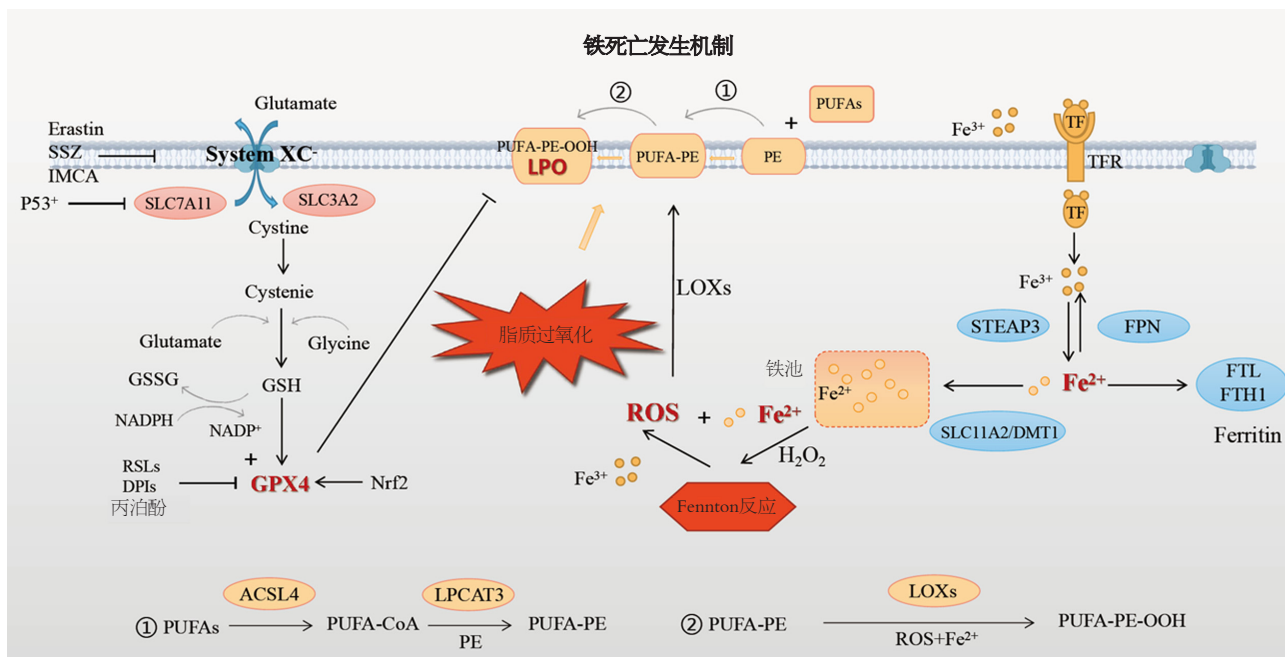
2003年, Dolma等^[9]在探索肿瘤治疗药物的筛选试验中发现了一种新型小分子化合物Erastin, 能特异性诱导Ras基因突变的人包皮成纤维细胞死亡。随后, 一系列Ras选择性致死化合物(ras selective lethal compound, RSL)相继被发现并被证实能以Erastin相同方式诱导肿瘤细胞死亡^[10]。不同于其他RCD, 这类特殊的死亡方式不依赖于caspase级联反应, 但依赖于铁离子水平, 不能被坏死、凋亡、焦亡、自噬等抑制剂逆转, 却能被抗氧化剂维生素E或铁螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)逆转^[10]。2012年, Dixon等^[7]正式将这类具有铁依赖性和氧化性, 并呈现独特的遗传学、形态学和生物化学特征的细胞死亡方式命名为铁死亡。

细胞铁死亡的标志性形态表现主要包括: 细胞膜断裂、出泡; 线粒体皱缩、体积减少, 双层膜密度增加, 内嵴模糊不清、减少或消失; 核膜完整、胞核大小正常、无DNA片段化^[11,12]; 线粒体和内质网中可见大量铁离子分布^[7]。生化表现方面, 可见二价铁离子(Fe^{2+})浓度升高、ROS和LPO大量蓄积、胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, System Xc)功能受抑、谷胱甘肽合成障碍、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性下降以及腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化水平提高等^[12,14]。

2 铁死亡效应途径

现有研究表明, 多种代谢途径和机制参与了铁死亡的启动和推进, 其中最为核心的是铁代谢途径、脂质代谢途径和氨基酸代谢途径(见图1)。各种途径的多个功能分子相互影响, 共同决定了铁死亡的发生与否和效应水平。

2.1 铁代谢紊乱与Fenton反应 铁是人体中含量最丰富的必需微量元素。约3/4的铁作为“功能性铁”分布于外周循环中, 参与循环中氧的运输、细胞内DNA、ATP的合成氧化等重要生理过程; 约1/4的铁作为“贮存铁”, 以铁蛋白、含铁血黄素等形式贮存于肝、脾与骨髓^[3]。循环中的三价铁离子(Fe^{3+})与转铁蛋白(transferrin, TF)结合后被运输至细胞膜, 与膜上的转铁蛋白受体



DOI: 10.11569/wcj.v31.i13.528 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 铁死亡发生发展由铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢三大效应途径共同调节。细胞外 Fe^{3+} 与TF结合后被运输至细胞膜, 并与膜上TFR结合成复合物转运至细胞内并释放, 随后, Fe^{3+} 在STEAP3的作用下被还原成 Fe^{2+} , 再经SLC11A2/DMT1介导, 进入不稳定铁池并启动铁死亡关键环节—Fenton反应(Fe^{2+} 与 H_2O_2 相互作用并形成 Fe^{3+} 和大量ROS)。当 Fe^{2+} 过量时, Fpn可将富余的 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 后泵出细胞, 或存储于Ferritin中。PUFAs在ACSL4和LPCAT3共同作用下与细胞膜上的PE结合形成PUFA-PE, 引起膜结构不饱和度增加。经Fenton反应输出的过量ROS在LOXs与 Fe^{2+} 的辅助作用下, 将细胞膜上的PUFA-PE过氧化为PUFA-PE-OOH, 即LPO, 执行铁死亡过程的最终效应功能, 即细胞膜的脂质过氧化。而过氧化物GPX4可阻碍这一进程。System Xc⁻由向膜外转运胱氨酸的SLC7A11和向膜内转运胱氨酸的SLC3A2组成。生理情况下, System Xc⁻以1:1的比例外排谷氨酸同时摄取胱氨酸, 为GSH的生物合成提供原料。一方面, GPX4可催化GSH由还原型转化为氧化型GSSG, 减少ROS的生成, 另一方面GPX4可将有毒的LPO还原成无毒性的脂质醇, 达到抑制铁死亡目的。TF: 转铁蛋白; TFR: 转铁蛋白受体; STEAP3: 前列腺跨膜上皮3抗原抗体; Fpn: 膜铁转运蛋白; FTL: 铁蛋白轻链; FTH1: 铁蛋白重链1; Ferritin: 铁蛋白; SLC11A2: 溶质载体家族11成员2; DMT1: 二价金属离子转运体; PUFAs: 多不饱和脂肪酸; ACSL4: 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4; LPCAT3: 溶血卵磷脂酰基转移酶3; PE: 磷脂酰乙醇胺; PUFA-CoA多不饱和脂肪酸-酰基辅酶A; PUFA-PE: 多不饱和脂肪酸磷脂复合物; ROS: 氧化物; LOXs: 脂氧合酶; LPO: 脂质过氧化物; Glutamate: 谷氨酸; Cystine: 胱氨酸; System Xc⁻: 胱氨酸/谷氨酸反向转运体; SLC7A11: 轻链溶质载体家族7成员11; SLC3A2: 重链溶质载体家族3成员2; Cysteine: 半胱氨酸; Glycine: 甘氨酸; GSH: 谷胱甘肽; GSSG: 氧化型谷胱甘肽; NADPH: 还原型辅酶II; NADP⁺: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; 还原型辅酶II的氧化形式; GPX4: 过氧化物酶4; Nrf2: 转录因子; Erastin: 铁死亡诱导剂; SSZ: 柳氮磺胺吡啶; IMCA: 苯并吡喃衍生物; RSLs: 选择性致死性小分子。

(TFRC/TFRI/CD71)结合成复合物后被转运入胞内的内涵体。随后, 在氧化铁还原酶前列腺六跨膜上皮抗原(six-transmembrane epithelial antigen of prostate3, STEAP3)的催化下, Fe^{3+} 被还原成 Fe^{2+} , 再经溶质载体家族11成员2/二价金属离子转运体1(solute carrier family 7 member 11, SLC11A2/divalent metal transporter-1, DMT1)的介导, Fe^{2+} 从内涵体解体并释放入胞质的不稳定铁池中^[15,16]。 Fe^{2+} 过量时, 或存储于铁蛋白轻链多肽和铁蛋白重链多肽1(ferritin heavy chain polypeptide1, FTH1)组成的储铁蛋白复合物Ferritin中, 或被膜铁转运蛋白1氧化成 Fe^{3+} 后泵出细胞, 参与外周铁的再循环。

Fenton反应是铁死亡的启动环节。其核心过程即 Fe^{2+} 与过氧化氢相互作用后在形成 Fe^{3+} 和大量ROS^[17]。低浓度ROS是细胞存活和增殖不可或缺的成分; 而高浓度ROS则可通过氧化蛋白质、DNA及生物膜结构上的各种脂类, 改变膜结构和功能活性, 引发细胞死亡^[18,19]。在上述铁代谢过程中, 任一效应蛋白的功能异常都将破坏

胞内铁稳态, 引起不同程度的铁超载和ROS蓄积。研究发现, 使用DFO、环吡酮等铁螯合剂, 或敲除TFRC基因, 或上调胞质中Ferritin水平等手段, 均可抑制细胞内铁超载以降低铁死亡水平^[15,16], 而Ferritin选择性自噬降解则能释放储存铁、促进细胞铁死亡^[20,21], 此外, 敲除溶质载体家族11成员3基因阻碍铁转运亦会加剧Erastin诱导的铁死亡^[22]。综上可知, 铁代谢紊乱可通过调控Fenton反应, 诱导或抑制细胞发生铁死亡。

2.2 脂质代谢异常与脂质过氧化 脂质是细胞膜磷脂的主要成分, 脂质代谢在维持细胞膜稳态中具有重要意义。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂胆碱酰基转移酶3(recombinant lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)是膜磷脂合成的限速酶, 二者共同影响多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的酯化重构^[13]。生理情况下, PUFAs首先被ACSL4催化为PUFA-CoA, 随后在LPCAT3的介导下酯化并结合

至细胞膜的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamines, PE)上形成PUFA-PE, 引起膜结构饱和度增加. PUFA-PE是诱导铁死亡的关键底物, 其水平高低对细胞的铁死亡敏感性具有重要影响^[23].

脂质过氧化是铁死亡的中心环节. 细胞经Fenton反应输出过量ROS, 后者可在Fe²⁺辅助、脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)催化下, 将细胞膜上的PUFA-PE过氧化为PUFA-PE-OOH, 即LPO^[17,24]. LPO作为铁死亡的核心介质, 主要以三种方式破坏生物膜: (1)促进膜磷脂转向, 通过其氧化的脂肪酸与亲水头部的结合, 减少膜厚度; (2)改变脂类间的相互作用和细胞膜的理化性质; (3)代谢产物4-羟基壬烯醛和丙二醛可使细胞膜中的蛋白质和核酸发生异常共价修饰, DNA断裂, 分子结构改变^[23,25-28]. 通过以上机制, 细胞膜、线粒体及溶酶体等细胞器膜变薄、曲率增加, 液态性、流动性降低, 膜通透性升高, Na⁺和Ca²⁺内流增加, 引起细胞水肿及钙超载, 进一步引起膜穿孔解体及细胞内容物释放, 最终导致细胞死亡. 此外, LPO尚可激活磷脂酶分解膜磷脂催化花生四烯酸代谢反应, 生成前列腺素、血栓素A等多种生物活性物质, 促进再灌注损伤; 线粒体膜上的LPO可抑制线粒体功能, 减少ATP生成, 加重细胞能量代谢障碍^[29-31]. 研究发现, 与单不饱和脂肪酸相比, 含有更多不饱和键的PUFA更易受到ROS攻击、产生LPO^[22]. PUFA的丰度和定位决定了细胞的脂质过氧化程度和铁死亡水平^[4].

2.3 氨基酸代谢失调与System Xc-/GSH/GPX4轴失能
谷胱甘肽(glutathione, r-glutamyl cysteinyl +glycine, GSH)是机体抗氧化体系的重要组成部分之一, 包括还原型和氧化型两种形式, 在减轻氧化应激、脂质过氧化损伤和保护组织细胞等方面发挥至关重要的作用^[32-34]. 作为GSH合成关键蛋白的System Xc-, 其本质上是一种广泛分布于细胞膜磷脂双分子层中的Na⁺依赖性氨基酸反向转运体, 由轻链溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)和重链溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3, member 2, SLC3A2)经共价二硫键连接组成. 其中, SLC7A11对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性, 主要负责氨基酸的双向转运; 而SLC3A2作为伴侣蛋白, 帮助增强SLC7A11功能的稳定发挥^[35,36]. 生理情况下, System Xc-以1:1的比例外排谷氨酸同时摄取胱氨酸^[37], 为GSH的生物合成提供原料. GPX4是细胞内主要的抗氧化酶. GPX4一方面可催化GSH由还原型转化为氧化型, 减少ROS的生成, 另一方面可将有毒的LPO还原成无毒性的脂质醇, 从而保护生物膜的脂质双分子层发生过氧化损伤^[38,39].

研究表明^[40], 沉默SLC7A11基因表达会增加HT-1080细胞对Erastin诱导铁死亡的敏感性, 而过表达

SLC7A11后, 细胞对铁死亡的耐受性明显增强. Yang等^[41]研究发现, GPX4表达减少可增加细胞对铁死亡的敏感性, 而增加GPX4表达则能有效降低铁死亡的发生率. 以上研究表明: 由System Xc-、GSH和GPX4组成的协调有序的抗氧化效应结构体, 即System Xc-/GSH/GPX4轴是铁死亡的主要保护体系. 各种可引起System Xc-功能受抑、GSH合成障碍和/或GPX4活性下降的病理状况均可导致细胞抗氧化功能受损, 氧化还原平衡失调, 直接或间接地促使脂质过氧化和铁死亡发生^[42].

3 铁死亡的重要调控因素

3.1 p53- System Xc-/SLC7A11信号转导的正向调控作用
近来, 铁死亡已被广泛认为是抑癌基因p53的内源性抗癌机制之一, 其在骨肉瘤、肺癌细胞中的表现尤为明显. p53主要通过抑制其下游靶点System Xc-/SLC7A11的活性而激活铁死亡, p53乙酰化对该过程具有重要的调控作用^[43]. 2015年, 一篇发表在Nature上的研究报告显示, 乙酰化修饰的突变型p53尽管丧失了细胞周期阻滞、衰老和凋亡等功能, 但其能通过催化SLC7A11亚基的启动子区减少其表达、抑制System Xc-的功能、降低GPX4的抗氧化活性而提高细胞对铁死亡的敏感性, 突变型p53基因小鼠同野生型小鼠一样, 仍保持着一定的抑癌表现, 抑制了自发性胸腺淋巴瘤的早期发生^[44].

目前, 靶向System Xc-的铁死亡诱导剂主要分为两类: 一类是包括Erastin、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SSZ)、丁硫氨酸亚砷亚胺、索拉非尼、青蒿素及其衍生物^[7,45-47]等为代表的直接诱导剂, 通过直接抑制System Xc-活性, 减少GSH合成, 引发细胞氧化还原失衡, 诱导铁死亡; 另一类是以苯并吡喃衍生物^[48]为代表的间接诱导剂, 通过激活AMPK/mTOR通路, 诱导SLC7A11表达下调, 间接抑制System Xc-活性.

谷氨酰胺酶2(recombinant glutaminase 2, GLS2)和LOXs可能也是p53调节铁死亡的潜在下游靶点. 上调GLS2可催化谷氨酸大量合成, 胞内高浓度的谷氨酸抑制胱氨酸入胞, 从而减少谷胱甘肽合成, 诱发p53依赖性铁死亡^[49,50]. 也有研究报道p53通过增强亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶1的活化水平而增强LOXs的活性, 促进细胞发生脂质过氧化和铁死亡^[51].

3.2 Nrf2-GPX4信号转导的负向调控作用
转录因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)具有亮氨酸拉链结构, 能通过调节机体抗氧化蛋白的表达, 有效对抗机体内外源性氧化损伤, 维持细胞内稳态平衡. 作为铁死亡负性调控因子之一, Nrf2具有抑制细胞铁摄取、限制ROS产生和上调SLC7A11功能^[52]. Nrf2调控铁死亡的下游主要靶点是GPX4. 研究发现, 上调Nrf2基因水平

可促进GPX4的编码转录, 而敲除Nrf2或GPX4基因可增强Erastin或索拉非尼诱导的肝癌细胞铁死亡^[53]. 文献报道, GPX4基因敲除小鼠^[54]或细胞^[55]内超氧阴离子、羟基自由基等ROS大量增加都会加剧脂质过氧化, 进而诱导高水平铁死亡的发生; 此外, 胚胎小鼠可在全身敲除GPX4基因后7.5 d左右死亡^[56].

目前, 一系列靶向Nrf2-GPX4信号转导过程死亡诱导剂正被逐步开发或发现. 实验表明, 全反式视黄酸、葫芦巴碱、鸦胆子苦醇等Nrf2抑制剂可通过抑制金属硫蛋白1的表达, 加速GSH耗竭和脂质过氧化, 从而促进索拉非尼诱导的铁死亡^[57]. RSLs(RSL3、RSL5)、DPIs(DPI7、DPI10、DPI12)、丙泊酚等则是针对GPX4催化活性位点的特异性抑制剂. 有学者采用微小RNA等手段从基因层面进行封闭, 发现阻断GPX4活性可降低其对ROS、LPO毒性的保护能力, 进而促进脂质过氧化进程和铁死^[44].

4 铁死亡机制在结直肠癌进展中的作用和临床应用初探

CRC是一种高度异质性疾病, 依据发生部位、遗传学和表观遗传学特征对CRC进行分型, 将有助于指导临床分层和精准性治疗, 改善患者预后. 众多分型中, 2015年由国际结直肠癌分型联盟提出的共识分子分型(consensus molecular subtype, CMS)系统因其明确的生物学可解释性而最具影响力. 研究发现, 铁死亡对CRC的发生发展具有重要影响, 铁死亡在CMS不同亚型中的功能不尽相同, 可为CRC临床诊疗提供靶向性参考依据.

4.1 CMS1(免疫型)与铁死亡 约14%的CRC为CMS1型. 该型好发于右半结肠, 与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关, 以免疫抑制细胞高度浸润、免疫调节分子高表达和免疫逃逸增强为主要特征. CMS1肿瘤显示出广泛的高甲基化状态, 且涵盖多数错配修复缺陷(different mismatch repair, dMMR)与高度微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)^[58].

众多研究报道^[59,60], TME中浸润的免疫抑制细胞类型及其数量与肿瘤的临床预后有关. 免疫抑制细胞介导铁死亡发生将阻碍肿瘤的发展进程. 郑勇斌等系统研究了165个铁死亡相关基因对TME的调控机制及其对CRC预后的影响, 发现铁死亡高风险组内免疫抑制细胞浸润减少, 而低风险组却存在相反的免疫景观^[61]. TME中主要的抗肿瘤效应执行者CD8⁺T细胞可产生干扰素(IFN γ)等多种细胞毒介质, 后者既能通过下调System Xc⁻亚基SLC3A2和SLC7A11的表达、促进ACSL4信号转导而促进铁死亡, 增加肿瘤细胞的放疗敏感性, 又可通过释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)进一步激活免疫系统, 加重CD8⁺T细胞浸润^[60-62].

除免疫异常外, 炎症反应是构成TME的另一大核心要素. 慢性炎症病灶中的ROS、RNS等氧化应激因子以及各种促炎、促肿瘤分子, 促进了TME形成以及“炎-癌”转化. 溃疡性结肠炎是公认CRC主要癌前病变之一, 其发生发展已被阐明与铁死亡机制介导的慢性炎症密切相关^[63,64]. Chen等^[65]通过动物研究发现, 多种铁死亡抑制剂如铁他汀-1、利蒲他汀-1和Deferprone均能够有效改善结肠炎小鼠的症状、减轻结肠大体形态学和组织学炎症, 而这种保护作用是通过阻断Nrf2/HO-1信号通路, 进而调节COX2、ACSL4、GPX4、FTH1等铁死亡效应蛋白表达、降低结肠黏膜氧化应激水平而实现的.

尽管铁死亡在TME中的具体作用机制仍待进一步明确, 但现有研究结果已表明, 铁死亡对CMS1型CRC发挥双重作用: 一方面, 异常激活的免疫反应推动肿瘤细胞铁死亡而发挥抗癌效应; 另一方面, 正常组织细胞铁死亡引起的炎症损伤又使得免疫反应过度激活, 大大促进了细胞“炎-癌”转化, 发挥促癌效应.

4.2 CMS2(经典型)与铁死亡 约37%的CRC为CMS2型. 该型好发于左半结肠, 以上皮细胞功能缺陷为特征, 其发生多遵循Fearon^[66]经典的多步骤理论. 与其他亚型相比, CMS2型主要由染色体不稳定途径介导, 包括DNA甲基化、抑癌基因(APC、P53等)突变等.

在CMS2型CRC中, APC基因突变率最高. 高频突变的APC基因通过Wnt- β -catenin信号途径调控铁死亡, 从而参与CMS2型肿瘤的发展进程^[58]. 正常情况下, β -catenin通过结合以APC复合物为组分的构架蛋白轴蛋白Axin而发生泛素化降解, APC基因突变导致 β -catenin与Axin的结合序列缺失、降解减少, 胞质内游离 β -catenin过量累积入核进而结合转录因子TCF/LEF, 促进靶基因的转录表达^[67]. Wang^[68]等研究揭示: Wnt- β -catenin信号途径下游靶基因可结合并诱导GPX4启动子的表达, 从而抑制铁死亡. Luo等^[69]研究发现, Wnt抑制剂C59通过增加胞内Fe²⁺、LPO及线粒体超氧化物而诱导CRC细胞铁死亡, 而Wnt激动剂BML-284则可逆转这一现象. 上述结果表明, APC基因介导的Wnt- β -catenin信号途径异常激活可抑制细胞铁死亡, 促进CRC癌变进程.

P53基因突变率仅次于APC. P53主要通过两种不同方式诱导细胞铁死亡. 一种是转录依赖性方式, 即抑制SLC7A11的转录激活. 研究发现, 诱导P53基因R273H和R175H位点突变后, 其下游靶点System Xc⁻/SLC7A11活性下调, 促进肿瘤细胞铁死亡^[44,70]. 研究发现, P53基因的杂合性缺失上调了二肽基-肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)活性, 促进了后者介导的脂质过氧化和铁死亡. 另一种是非转录依赖性方式. 即干扰P53与DPP4的结合并抑制其活性^[71,72]. 研究发现, P53基因的杂合性缺失上调

了DPP4活性, 促进了后者介导的脂质过氧化和铁死亡。

4.3 CMS3(代谢型)与铁死亡 约13%的CRC为CMS3型。

该型左右半结肠发生率无显著差别, 以显著的代谢异常和KRAS等基因高频突变为特征。细胞代谢重编程是肿瘤的重要标志, 有助于肿瘤的进展转移^[73]。一系列研究表明, 铁死亡通过影响物质能量代谢影响CMS3型CRC, 而在传统放化疗基础上联用铁死亡诱导策略, 可实现协同增效的有益结果^[69,74,75]。牛爽等^[76]通过对比实验发现, Erastin联合顺铂方案可介导氨基酸代谢, 通过增加耐顺铂人结肠腺癌细胞株LOVO/DDP中的ROS水平, 使细胞活力显著下降, 而该效应可被铁死亡抑制剂逆转。同样地, 放疗可提高肿瘤细胞内ROS水平和脂质过氧化水平, 在一定限度内诱导铁死亡。Lang等^[77]在人纤维肉瘤移植小鼠实验中发现, 将包括Erastin、RSL3、SSZ等的铁死亡诱导剂与放疗联合运用, 可调节细胞内脂质、氨基酸代谢, 提高铁死亡水平, 小鼠对放疗的敏感性较单独放疗明显增强。

KRAS基因作为肿瘤进展的“门控基因”, 可调控肿瘤细胞生长和血管生成。CMS3型中频发突变的KRAS基因诱导细胞各类代谢重编程, 包括氨基酸代谢、糖代谢、脂肪代谢等, 并通过System Xc-GSH-GPX4途径抑制铁死亡^[78]。众多临床数据表明, KRAS突变对靶向治疗似乎并不敏感, 尤其是表皮生长因子受体抑制剂。或许靶向物质能量代谢等铁死亡相关环节, 可改善KRAS耐药性难题, 实现优化CRC综合治疗。

4.4 CMS4(上皮-间充质转化型)与铁死亡 约23%CRC为CMS4型。

该型左半结肠较右半多发, 易发生远处转移, 以转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路异常激活、上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)上调、血管生成、间质浸润等为主要特征。其中, TGF- β 可通过依赖(促进间充质细胞特性蛋白表达)或非依赖(减少钙粘蛋白表达)Smad方式诱导EMT发生^[79]; 而EMT是CRC发生、浸润和转移的关键驱动因素^[80]。以EMT为特征的CMS4型CRC极易发生铁死亡, 且对铁死亡诱导剂反应更敏感。Sun等^[81]的细胞实验发现, TGF- β 诱导EMT过程中可出现System Xc-受抑、GSH耗竭和氧化应激增加等铁死亡特征表现, 而该过程可被铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)抑制。Chen等^[82]研究发现, 源自中药姜黄的生物活性化合物 β -榄香烯和西妥昔单抗联合应用, 可通过诱导铁死亡和调节EMT等机制抑制KRAS突变型CRC的生长和淋巴转移, 发挥协同抗癌效应。上述研究表明, 靶向抑制TGF- β 信号通路或许可从源头抑制CRC转移灶形成, 提高CMS4型肿瘤预后。

铁死亡各效应途径中的信号分子和/或调控因子或

可作为该病的潜在治疗靶点, 诱导铁死亡并加速CRC细胞死亡可能是潜在有效的抗癌策略。

5 结论

作为一种全新的调节性细胞死亡方式, 铁死亡已受到广泛关注并吸引着众多学科开展广泛研究。现已阐明, 铁死亡的发生主要由铁代谢、脂质代谢及氨基酸代谢三大效应途径推进, 并受Nrf2、GPX4、P53、SystemXc、SLC7A11等诸多因子调控。基于肿瘤细胞逃避凋亡等传统程序性死亡的行为特性, 铁死亡的发现为肿瘤的综合防治拓展了广阔的研究方向和前景, 厘清铁死亡机制内部的交互关系并探索靶向性药物实施调控是从临床角度出发对基础研究提出的新挑战。当聚焦于CRC时, 现有研究证据也使我们认识到: 针对CMS各个亚型中的不同靶点。铁死亡在CRC进程中所扮演的角色亦不同, 探索靶向铁死亡的疗法对CRC分型治疗具有指导意义: 当其充当促癌推手时, 我们需设法减缓或停滞正常细胞的铁死亡; 而当其作为抗癌卫士时, 则要激活并提高肿瘤细胞的铁死亡水平。然而, 在一个复杂的机体内环境中, 铁死亡与其他细胞病理生理机制间存在怎样的相互影响? 铁死亡靶向疗法对CRC的特异性如何? 怎样在该类患者的临床前研究和临床试验中控制铁死亡靶向疗法的潜在不良反应? 答案仍未可知, 需要带着上述问题开展更多更深入的研究, 为进一步开发精准安全的靶向抗癌药物提供支撑依据。

6 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology* 2020; 158: 341-353 [PMID: 31394082 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.055]
- Saint-Germain E, Mignacca L, Vernier M, Bobbala D, Ilangumaran S, Ferbeyre G. SOCS1 regulates senescence and ferroptosis by modulating the expression of p53 target genes. *Aging (Albany NY)* 2017; 9: 2137-2162 [PMID: 29081404 DOI: 10.18632/aging.101306]
- Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemens PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156: 317-331 [PMID: 24439385 DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010]
- Qiu Y, Cao Y, Cao W, Jia Y, Lu N. The Application of Ferroptosis in Diseases. *Pharmacol Res* 2020; 159: 104919 [PMID: 32464324 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104919]
- Devos D, Moreau C, Kyheng M, Garçon G, Rolland AS, Blasco H, Gelé P, Lenglet TT, Veyrat-Durebex C, Corcia P, Dutheil M, Bede P, Jeromin A, Oeckl P, Otto M, Meininger V, Danel-Brunaud V, Devedjian JC, Duce JA, Pradat PF. Author Correction: A ferroptosis-based panel of prognostic biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci Rep* 2020; 10: 3312 [PMID: 33120000 DOI: 10.1038/s41598-020-73312-0]

- 32075984 DOI: 10.1038/s41598-020-58956-x]
- 7 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]
 - 8 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]
 - 9 Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 2003; 3: 285-296 [PMID: 12676586 DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00050-3]
 - 10 Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol* 2008; 15: 234-245 [PMID: 18355723 DOI: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010]
 - 11 Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, Herbach N, Aichler M, Walch A, Eggenhofer E, Basavarajappa D, Rådmark O, Kobayashi S, Seibt T, Beck H, Neff F, Esposito I, Wanke R, Förster H, Yefremova O, Heinrichmeyer M, Bornkamm GW, Geissler EK, Thomas SB, Stockwell BR, O'Donnell VB, Kagan VE, Schick JA, Conrad M. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 1180-1191 [PMID: 25402683 DOI: 10.1038/ncb3064]
 - 12 Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, Sun B, Wang G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis* 2020; 11: 88 [PMID: 32015325 DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2]
 - 13 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Imler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Angeli JP, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 91-98 [PMID: 27842070 DOI: 10.1038/nchembio.2239]
 - 14 Wang H, Liu C, Zhao Y, Gao G. Mitochondria regulation in ferroptosis. *Eur J Cell Biol* 2020; 99: 151058 [PMID: 31810634 DOI: 10.1016/j.ejcb.2019.151058]
 - 15 McComb S, Chan PK, Guinot A, Hartmannsdottir H, Jenni S, Dobay MP, Bourquin JP, Bornhauser BC. Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or -7. *Sci Adv* 2019; 5: eaau9433 [PMID: 31392262 DOI: 10.1126/sciadv.aau9433]
 - 16 El Hout M, Dos Santos L, Hamai A, Mehrpour M. A promising new approach to cancer therapy: Targeting iron metabolism in cancer stem cells. *Semin Cancer Biol* 2018; 53: 125-138 [PMID: 30071257 DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.07.009]
 - 17 Cao X, Wen P, Fu Y, Gao Y, Qi X, Chen B, Tao Y, Wu L, Xu A, Lu H, Zhao G. Radiation induces apoptosis primarily through the intrinsic pathway in mammalian cells. *Cell Signal* 2019; 62: 109337 [PMID: 31173879 DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.06.002]
 - 18 Li L, Thakur K, Cao YY, Liao BY, Zhang JG, Wei ZJ. Anticancerous potential of polyasaccharides sequentially extracted from *Polygonatum cyrtonema* Hua in Human cervical cancer HeLa cells. *Int J Biol Macromol* 2020; 148: 843-850 [PMID: 31982521 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.223]
 - 19 Laubach V, Kaufmann R, Bernd A, Kippenberger S, Zöllner N. Extrinsic or Intrinsic Apoptosis by Curcumin and Light: Still a Mystery. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30791477 DOI: 10.3390/ijms20040905]
 - 20 Du J, Wang T, Li Y, Zhou Y, Wang X, Yu X, Ren X, An Y, Wu Y, Sun W, Fan W, Zhu Q, Wang Y, Tong X. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin. *Free Radic Biol Med* 2019; 131: 356-369 [PMID: 30557609 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.011]
 - 21 Wang YQ, Chang SY, Wu Q, Gou YJ, Jia L, Cui YM, Yu P, Shi ZH, Wu WS, Gao G, Chang YZ. The Protective Role of Mitochondrial Ferritin on Erastin-Induced Ferroptosis. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 308 [PMID: 28066232 DOI: 10.3389/fnagi.2016.00308]
 - 22 Geng N, Shi BJ, Li SL, Zhong ZY, Li YC, Xua WL, Zhou H, Cai JH. Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3826-3836 [PMID: 29949159 DOI: 10.26355/eurev_201806_15267]
 - 23 Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2019; 15: 1137-1147 [PMID: 31740834 DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1]
 - 24 Hassan W, Noreen H, Khalil S, Hussain A, Rehman S, Sajjad S, Rahman A, da Rocha JB. Ethanolic extract of *Nigella sativa* protects Fe(II) induced lipid peroxidation in rat's brain, kidney and liver homogenates. *Pak J Pharm Sci* 2016; 29: 231-237 [PMID: 26826815]
 - 25 Barrera A, Pizzimenti S, Ciamporcerro ES, Daga M, Ullio C, Arcaro A, Cetrangolo GP, Ferretti C, Dianzani C, Lepore A, Gentile F. Role of 4-hydroxynonenal-protein adducts in human diseases. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22: 1681-1702 [PMID: 25365742 DOI: 10.1089/ars.2014.6166]
 - 26 Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthonymuthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayir H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 81-90 [PMID: 27842066 DOI: 10.1038/nchembio.2238]
 - 27 Weinlich R, Oberst A, Beere HM, Green DR. Necroptosis in development, inflammation and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 127-136 [PMID: 27999438 DOI: 10.1038/nrm.2016.149]
 - 28 Liu X, Li Y, Peng S, Yu X, Li W, Shi F, Luo X, Tang M, Tan Z, Bode AM, Cao Y. Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 suppresses necroptosis through targeting RIPK1/3 ubiquitination. *Cell Death Dis* 2018; 9: 53 [PMID: 29352166 DOI: 10.1038/s41419-017-0081-9]
 - 29 Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandennebeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res* 2019; 29: 347-364 [PMID: 30948788 DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5]
 - 30 Petrie EJ, Czabotar PE, Murphy JM. The Structural Basis of Necroptotic Cell Death Signaling. *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 53-63 [PMID: 30509860 DOI: 10.1016/j.tibs.2018.11.002]
 - 31 Zhang T, Yin C, Boyd DF, Quarato G, Ingram JP, Shubina M, Ragan KB, Ishizuka T, Crawford JC, Tummers B, Rodriguez DA, Xue J, Peri S, Kaiser WJ, López CB, Xu Y, Upton JW, Thomas PG, Green DR, Balachandran S. Influenza Virus Z-RNAs Induce ZBP1-Mediated Necroptosis. *Cell* 2020; 180: 1115-1129.e13 [PMID: 32200799 DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.050]
 - 32 Zhao Y, Li Y, Zhang R, Wang F, Wang T, Jiao Y. The Role of Erastin in Ferroptosis and Its Prospects in Cancer Therapy. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 5429-5441 [PMID: 32606760 DOI: 10.2147/OTT.S254995]
 - 33 Chen X, Li J, Kang R, Klionsky DJ, Tang D. Ferroptosis: machinery and regulation. *Autophagy* 2021; 17: 2054-2081 [PMID: 32804006 DOI: 10.1080/15548627.2020.1810918]
 - 34 Wei X, Yi X, Zhu XH, Jiang DS. Posttranslational Modifications

- in Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 8832043 [PMID: 33294126 DOI: 10.1155/2020/8832043]
- 35 Doran AC, Yurdagul A Jr, Tabas I. Efferocytosis in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 254-267 [PMID: 31822793 DOI: 10.1038/s41577-019-0240-6]
- 36 Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 738-752 [PMID: 30250076 DOI: 10.1038/s41575-018-0065-y]
- 37 Pitman KE, Alluri SR, Kristian A, Aarnes EK, Lyng H, Riss PJ, Malinen E. Influx rate of (18)F-fluoroaminosuberic acid reflects cystine/glutamate antiporter expression in tumour xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 2190-2198 [PMID: 31264167 DOI: 10.1007/s00259-019-04375-8]
- 38 Chang TK, Shrivage BV, Hayes SD, Powers CM, Simin RT, Wade Harper J, Baehrecke EH. Uba1 functions in Atg7- and Atg3-independent autophagy. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 1067-1078 [PMID: 23873149 DOI: 10.1038/ncb2804]
- 39 Ingold I, Berndt C, Schmitt S, Doll S, Poschmann G, Buday K, Roveri A, Peng X, Porto Freitas F, Seibt T, Mehr L, Aichler M, Walch A, Lamp D, Jastroch M, Miyamoto S, Wurst W, Ursini F, Arnér ESJ, Fradejas-Villar N, Schweitzer U, Zischka H, Friedmann Angeli JP, Conrad M. Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis. *Cell* 2018; 172: 409-422.e21 [PMID: 29290465 DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.048]
- 40 Chang LC, Chiang SK, Chen SE, Yu YL, Chou RH, Chang WC. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis. *Cancer Lett* 2018; 416: 124-137 [PMID: 29274359 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.025]
- 41 Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E4966-E4975 [PMID: 27506793 DOI: 10.1073/pnas.1603244113]
- 42 Sato M, Kusumi R, Hamashima S, Kobayashi S, Sasaki S, Komiyama Y, Izumikawa T, Conrad M, Bannai S, Sato H. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system x(c)- and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells. *Sci Rep* 2018; 8: 968 [PMID: 29343855 DOI: 10.1038/s41598-018-19213-4]
- 43 Wang SJ, Li D, Ou Y, Jiang L, Chen Y, Zhao Y, Gu W. Acetylation Is Crucial for p53-Mediated Ferroptosis and Tumor Suppression. *Cell Rep* 2016; 17: 366-373 [PMID: 27705786 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.022]
- 44 Jiang L, Kon N, Li T, Wang SJ, Su T, Hibshoosh H, Baer R, Gu W. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature* 2015; 520: 57-62 [PMID: 25799988 DOI: 10.1038/nature14344]
- 45 Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, Skouta R, Lee ED, Hayano M, Thomas AG, Gleason CE, Tatonetti NP, Slusher BS, Stockwell BR. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *Elife* 2014; 3: e02523 [PMID: 24844246 DOI: 10.7554/eLife.02523]
- 46 Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O, Sarvi S, Colak M, Elmasaoudi K, Janah R, Greten HJ, Efferth T. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. *Phytomedicine* 2015; 22: 1045-1054 [PMID: 26407947 DOI: 10.1016/j.phymed.2015.08.002]
- 47 Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, Sakamoto T, Koumura T. Lipid Peroxidation-Dependent Cell Death Regulated by GPx4 and Ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 403: 143-170 [PMID: 28204974 DOI: 10.1007/82_2016_508]
- 48 Zhang L, Liu W, Liu F, Wang Q, Song M, Yu Q, Tang K, Teng T, Wu D, Wang X, Han W, Li Y. IMCA Induces Ferroptosis Mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR Pathway in Colorectal Cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1675613 [PMID: 32322334 DOI: 10.1155/2020/1675613]
- 49 Gao M, Monian P, Quadri N, Ramasamy R, Jiang X. Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. *Mol Cell* 2015; 59: 298-308 [PMID: 26166707 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011]
- 50 Jennis M, Kung CP, Basu S, Budina-Kolomets A, Leu JJ, Khaku S, Scott JP, Cai KQ, Campbell MR, Porter DK, Wang X, Bell DA, Li X, Garlick DS, Liu Q, Hollstein M, George DL, Murphy ME. An African-specific polymorphism in the TP53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model. *Genes Dev* 2016; 30: 918-930 [PMID: 27034505 DOI: 10.1101/gad.275891.115]
- 51 Ou Y, Wang SJ, Li D, Chu B, Gu W. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E6806-E6812 [PMID: 27698118 DOI: 10.1073/pnas.1607152113]
- 52 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]
- 53 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell* 2017; 171: 273-285 [PMID: 28985560 DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021]
- 54 Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478: 1338-1343 [PMID: 27565726 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124]
- 55 Gong Y, Wang N, Liu N, Dong H. Lipid Peroxidation and GPX4 Inhibition Are Common Causes for Myofibroblast Differentiation and Ferroptosis. *DNA Cell Biol* 2019; 38: 725-733 [PMID: 31140862 DOI: 10.1089/dna.2018.4541]
- 56 Yant LJ, Ran Q, Rao L, Van Remmen H, Shibatani T, Belter JG, Motta L, Richardson A, Prolla TA. The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 496-502 [PMID: 12566075 DOI: 10.1016/S0891-5849(02)01360-6]
- 57 Sun X, Niu X, Chen R, He W, Chen D, Kang R, Tang D. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis. *Hepatology* 2016; 64: 488-500 [PMID: 27015352 DOI: 10.1002/hep.28574]
- 58 Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, Marisa L, Roepman P, Nyamundanda G, Angelino P, Bot BM, Morris JS, Simon IM, Gerster S, Fessler E, De Sousa E Melo F, Missiaglia E, Ramay H, Barras D, Homiczko K, Maru D, Manyam GC, Broom B, Boige V, Perez-Villamil B, Laderas T, Salazar R, Gray JW, Hanahan D, Tabernero J, Bernards R, Friend SH, Laurent-Puig P, Medema JP, Sadanandam A, Wessels L, Delorenzi M, Kopetz S, Vermeulen L, Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350-1356 [PMID: 26457759 DOI: 10.1038/nm.3967]
- 59 Stockwell BR, Jiang X. A Physiological Function for Ferroptosis in Tumor Suppression by the Immune System. *Cell Metab* 2019; 30: 14-15 [PMID: 31269423 DOI: 10.1016/j.cmet.2019.06.012]
- 60 Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]
- 61 Yang C, Huang S, Cao F, Zheng Y. Role of ferroptosis-related genes in prognostic prediction and tumor immune microenvironment in colorectal carcinoma. *PeerJ* 2021; 9: e11745 [PMID: 34316400 DOI: 10.7717/peerj.11745]
- 62 Liao P, Wang W, Wang W, Kryczek I, Li X, Bian Y, Sell A, Wei S, Grove S, Johnson JK, Kennedy PD, Gijón M, Shah YM, Zou W.

- CD8(+) T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4. *Cancer Cell* 2022; 40: 365-378.e6 [PMID: 35216678 DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.003]
- 63 Xu M, Tao J, Yang Y, Tan S, Liu H, Jiang J, Zheng F, Wu B. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death Dis* 2020; 11: 86 [PMID: 32015337 DOI: 10.1038/s41419-020-2299-1]
- 64 Wang S, Liu W, Wang J, Bai X. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4. *Life Sci* 2020; 259: 118356 [PMID: 32861798 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118356]
- 65 Chen Y, Zhang P, Chen W, Chen G. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Immunol Lett* 2020; 225: 9-15 [PMID: 32540488 DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.005]
- 66 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507 [PMID: 21090969 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
- 67 Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 165 [PMID: 33276800 DOI: 10.1186/s13045-020-00990-3]
- 68 Wang Y, Zheng L, Shang W, Yang Z, Li T, Liu F, Shao W, Lv L, Chai L, Qu L, Xu Q, Du J, Liang X, Zeng J, Jia J. Wnt/ β -catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer. *Cell Death Differ* 2022; 29: 2190-2202 [PMID: 35534546 DOI: 10.1038/s41418-022-01008-w]
- 69 Luo Y, Huang S, Wei J, Zhou H, Wang W, Yang J, Deng Q, Wang H, Fu Z. Long noncoding RNA LINC01606 protects colon cancer cells from ferroptotic cell death and promotes stemness by SCD1-Wnt/ β -catenin-TFE3 feedback loop signalling. *Clin Transl Med* 2022; 12: e752 [PMID: 35485210 DOI: 10.1002/CTM2.752]
- 70 Liu DS, Duong CP, Haupt S, Montgomery KG, House CM, Azar WJ, Pearson HB, Fisher OM, Read M, Guerra GR, Haupt Y, Cullinane C, Wiman KG, Abrahmsen L, Phillips WA, Clemons NJ. Inhibiting the system x(C)(-)/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation. *Nat Commun* 2017; 8: 14844 [PMID: 28348409 DOI: 10.1038/ncomms14844]
- 71 Tarangelo A, Magtanong L, Biegging-Rolett KT, Li Y, Ye J, Attardi LD, Dixon SJ. p53 Suppresses Metabolic Stress-Induced Ferroptosis in Cancer Cells. *Cell Rep* 2018; 22: 569-575 [PMID: 29346757 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.077]
- 72 Xie Y, Zhu S, Song X, Sun X, Fan Y, Liu J, Zhong M, Yuan H, Zhang L, Billiar TR, Lotze MT, Zeh HJ 3rd, Kang R, Kroemer G, Tang D. The Tumor Suppressor p53 Limits Ferroptosis by Blocking DPP4 Activity. *Cell Rep* 2017; 20: 1692-1704 [PMID: 28813679 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.055]
- 73 La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol* 2020; 98: 63-70 [PMID: 31129171 DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.018]
- 74 Han L, Yan Y, Fan M, Gao S, Zhang L, Xiong X, Li R, Xiao X, Wang X, Ni L, Tong D, Huang C, Cao Y, Yang J. Pt3R5G inhibits colon cancer cell proliferation through inducing ferroptosis by down-regulating SLC7A11. *Life Sci* 2022; 306: 120859 [PMID: 35931199 DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120859]
- 75 Sui X, Zhang R, Liu S, Duan T, Zhai L, Zhang M, Han X, Xiang Y, Huang X, Lin H, Xie T. RSL3 Drives Ferroptosis Through GPX4 Inactivation and ROS Production in Colorectal Cancer. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1371 [PMID: 30524291 DOI: 10.3389/fphar.2018.01371]
- 76 牛爽, 何忠时, 曾炼, 胡鹏超, 王静. P53介导的铁死亡在调控人结肠癌顺铂耐药中的作用及机制. *中国病理生理杂志* 2023; 39: 9-19
- 77 Lang X, Green MD, Wang W, Yu J, Choi JE, Jiang L, Liao P, Zhou J, Zhang Q, Dow A, Saripalli AL, Kryczek I, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Stone EM, Georgiou G, Cieslik M, Wahl DR, Morgan MA, Chinnaiyan AM, Lawrence TS, Zou W. Radiotherapy and Immunotherapy Promote Tumoral Lipid Oxidation and Ferroptosis via Synergistic Repression of SLC7A11. *Cancer Discov* 2019; 9: 1673-1685 [PMID: 31554642 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0338]
- 78 Yan H, Talty R, Jain A, Cai Y, Zheng J, Shen X, Muca E, Paty PB, Bosenberg MW, Khan SA, Johnson CH. Discovery of decreased ferroptosis in male colorectal cancer patients with KRAS mutations. *Redox Biol* 2023; 62: 102699 [PMID: 37086630 DOI: 10.1016/j.redox.2023.102699]
- 79 Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors* 2011; 29: 196-202 [PMID: 21740331 DOI: 10.3109/08977194]
- 80 Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, Weinberg RA. EMT in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 128-134 [PMID: 29326430 DOI: 10.1038/nrc.2017.118]
- 81 Sun L, Dong H, Zhang W, Wang N, Ni N, Bai X, Liu N. Lipid Peroxidation, GSH Depletion, and SLC7A11 Inhibition Are Common Causes of EMT and Ferroptosis in A549 Cells, but Different in Specific Mechanisms. *DNA Cell Biol* 2021; 40: 172-183 [PMID: 33351681 DOI: 10.1089/dna.2020.5730]
- 82 Chen P, Li X, Zhang R, Liu S, Xiang Y, Zhang M, Chen X, Pan T, Yan L, Feng J, Duan T, Wang D, Chen B, Jin T, Wang W, Chen L, Huang X, Zhang W, Sun Y, Li G, Kong L, Chen X, Li Y, Yang Z, Zhang Q, Zhuo L, Sui X, Xie T. Combinative treatment of β -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation. *Theranostics* 2020; 10: 5107-5119 [PMID: 32308771 DOI: 10.7150/thno.44705]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



circSHKBP1通过靶向miR-125a-5p调控结肠癌细胞增殖和凋亡

杨廷旭, 薛蕊芳

杨廷旭, 薛蕊芳, 酒泉市人民医院全科医学科 甘肃省酒泉市 735000

杨廷旭, 硕士, 主任医师, 研究方向为中西医结合消化及消化内镜.

作者贡献分布: 此课题由杨廷旭及薛蕊芳设计; 研究过程杨廷旭操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由薛蕊芳提供; 数据分析由杨廷旭及薛蕊芳完成; 本论文写作由杨廷旭完成, 薛蕊芳检查.

通讯作者: 杨廷旭, 硕士, 主任医师, 735000, 甘肃省酒泉市肃州区龙腾路22号, 酒泉市人民医院全科医学科. txyang66@sina.com

收稿日期: 2023-05-19

修回日期: 2023-06-10

接受日期: 2023-06-29

在线出版日期: 2023-07-08

CircSHKBP1 regulates colon cancer cell proliferation and apoptosis by targeting miR-125a-5p

Ting-Xu Yang, Rui-Fang Xue

Ting-Xu Yang, Rui-Fang Xue, Department of General Medicine, Jiuquan People's Hospital, Jiuquan 735000, Gansu Province, China

Corresponding author: Ting-Xu Yang, Department of General Medicine, Jiuquan People's Hospital, No. 22 Longteng Road, Suzhou District, Jiuquan 735000, Gansu Province, China. txyang66@sina.com

Received: 2023-05-19

Revised: 2023-06-10

Accepted: 2023-06-29

Published online: 2023-07-08

Abstract

BACKGROUND

Colon cancer is a common malignant tumor in clinical practice. It has been reported that circular RNAs (circRNAs) are involved in the occurrence and development of cancer. Among them, circSHKBP1 acts as an oncogene to promote cancer progression. Thus, we hypothesized that circSHKBP1

might be also implicated in the development of colon cancer.

AIM

To explore the role of circSHKBP1 in colon cancer cell proliferation and apoptosis and the possible mechanism involved.

METHODS

Sixty-nine cancer tissues and matched adjacent normal tissues were selected from March 2020 to July 2020 at our hospital. The expression of circSHKBP1 and miR-125a-5p was detected by qRT-PCR. Human colon cancer cells (HT29) cultured *in vitro* were randomly divided into sh-NC group, sh-circSHKBP1 group, miR-NC group, miR-125a-5p group, sh-circSHKBP1 + anti-miR-NC group, and sh-circSHKBP1 + anti-miR-125a-5p group. MTT assay, colony formation experiment, and flow cytometry were used to detect cell proliferation, colony formation, and apoptosis, respectively. The dual luciferase reporter experiment was used to detect the impact of miR-125a-5p overexpression on the luciferase activity of the wild-type vector wt-circSHKBP1. Western blot was used to detect the protein expression of Bax and Bcl-2.

RESULTS

Compared with adjacent tissues, the expression of circSHKBP1 in colon cancer tissues was increased ($P < 0.05$), while the expression of miR-125a-5p was decreased ($P < 0.05$). Cell proliferation inhibition rate, apoptosis rate, and Bax protein level in the sh-circSHKBP1 group were increased ($P < 0.05$), while the number of cell colonies ($P < 0.05$) and Bcl-2 protein level were decreased ($P < 0.05$). Overexpression of miR-125a-5p could reduce the luciferase activity of wt-circSHKBP1 ($P < 0.05$). Relative to the miR-NC group, miR-125a-5p reduced cell proliferation, increased apoptosis rate and Bax protein level ($P < 0.05$), decreased the number of cell colonies ($P < 0.05$), and reduced Bcl-2 protein level ($P < 0.05$). Compared with the sh-circSHKBP1 + anti-miR-NC group,

cell proliferation inhibition rate, apoptosis, and the protein level of Bax in the sh-circSHKBP1 + anti-miR-125a-5p group were decreased ($P < 0.05$), while the number of cell colonies and Bcl-2 protein level were increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Knockdown of circSHKBP1 could inhibit colon cancer cell proliferation and promote apoptosis via up-regulating miR-125a-5p expression.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; CircSHKBP1; MiR-125a-5p; Cell proliferation; Apoptosis

Citation: Yang TX, Xue RF. CircSHKBP1 regulates colon cancer cell proliferation and apoptosis by targeting miR-125a-5p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(13): 537-543
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/537.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.537>

摘要

背景

结肠癌是临床上常见的一种恶性肿瘤,有研究报道,环状RNA(circular RNA, circRNA)参与结肠癌的发生发展。其中, circSHKBP1作为癌基因促进癌症进展,因此我们假设circSHKBP1也参与结肠癌的发展。

目的

探讨circSHKBP1对结肠癌细胞增殖及凋亡的影响及其可能作用机制。

方法

选取本院2020-03/2020-07的69例结肠癌组织及癌旁组织标本, qRT-PCR检测circSHKBP1、miR-125a-5p的表达量; 体外培养人结肠癌细胞HT29, 随机分组: sh-NC组、sh-circSHKBP1组、miR-NC组、miR-125a-5p组、sh-circSHKBP1+anti-miR-NC组、sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p组; 采用MTT法、平板克隆形成、和流式细胞术检测细胞增殖、克隆形成及凋亡; 采用双荧光素酶报告验证miR-125a-5p过表达对野生型(wild-type, WT)载体wt-circSHKBP1的荧光素酶活性; 采用Western blot检测b细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2), Bcl-2相关X蛋白(BCL-2-associated X protein, Bax)蛋白表达。

结果

在结肠癌组织中circSHKBP1的表达上调($P < 0.05$), miR-125a-5p的表达下降($P < 0.05$); 相对sh-NC组, 沉默circSHKBP1显著降低结肠癌细胞的增殖率、提高凋亡率和Bax的表达, 降低了细胞克隆形成数, 减少Bcl-2的表达($P < 0.05$); miR-125a-5p过表达可降低wt-circSHKBP1的荧光素酶活性($P < 0.05$); 与miR-NC

组对照, miR-125a-5p组降低增殖率、提高凋亡率和Bax的表达, 减少细胞克隆形成数, 降低Bcl-2的表达($P < 0.05$); 相对sh-circSHKBP1+anti-miR-NC组, sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p组提高了肿瘤细胞增殖率、降低了凋亡率和Bax的表达, 增加了细胞克隆形成数, 提高了Bcl-2的表达($P < 0.05$)。

结论

敲低circSHKBP1可通过靶向miR-125a-5p表达抑制结肠癌细胞增殖并促进细胞凋亡。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; circSHKBP1; miR-125a-5p; 细胞增殖; 凋亡

核心提要: 有研究报道, circSHKBP1可作为促癌基因参与癌症进展, 因此我们假设circSHKBP1也参与结肠癌的发展。随后我们证实敲低circSHKBP1可通过靶向miR-125a-5p表达抑制结肠癌细胞增殖并促进细胞凋亡。

文献来源: 杨廷旭, 薛蕊芳. circSHKBP1通过靶向miR-125a-5p调控结肠癌细胞增殖和凋亡. *世界华人消化杂志* 2023; 31(13): 537-543

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/537.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.537>

0 引言

结肠癌是临床上常见的一种恶性肿瘤,我国结肠癌发病率与死亡率逐年上升,已严重威胁患者生命安全,随着医疗技术的进步,分子靶向治疗等成为结肠癌的主要治疗手段,因而寻找结肠癌发生发展相关基因对提高结肠癌的治疗效果具有重要意义^[1,2]。环状RNA(circular RNA, circRNA)是不具有5'端帽子结构与3'端多聚腺苷酸尾巴结构的非编码RNA分子,其具有稳定性、特异性等特点,且它可靶向微小RNA(microRNA, miRNA/miR)调控miRNA靶基因的表达,进而发挥生物学功能,与结肠癌进展密切相关^[3,4]。有报道称, circSHKBP1在胃癌细胞中表达上调,并可通过调控miR-582-3p/HUR/VEGF表达而促进胃癌细胞转移^[5]。然而,目前尚不明确circSHKBP1在结肠癌的作用。通过应用 Starbase分析circSHKBP1同miR-125a-5p能够通过结合位点结合。相关的文献证实了miR-125a-5p可减少结肠癌细胞增殖和诱导凋亡^[6]。但尚不清楚circSHKBP1/miR-125a-5p分子轴对结肠癌的影响。本研究着重验证是否circSHKBP1可以调节结肠癌细胞增殖及凋亡通过靶向miR-125a-5p。

1 材料和方法

1.1 材料 收集本院2020-03/2020-07经病理学确诊的69例结肠癌患者的肿瘤及癌旁组织,术后标本立即置于

-80 °C保存。男39例,女30例,年龄(48-67)岁,平均年龄(53.21±4.16)岁。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,所有受试者均签署知情同意书。本研究已征得本院伦理委员会批准。

人结肠癌HT29细胞购自上海晶抗生物;于美国Gibco购置DMEM培养液与胎牛血清;于美国Invitrogen购买Trizol试剂(cat. no. 15596-018)、Lipofectamine2000转染试剂(cat. no. 11668-019);北京天根生化提供反转录(cat. no. KR107)与荧光定量PCR试剂盒(cat. no. KR123);于广州锐博生物购买了sh-NC、sh-circSHKBP1、miR-NC、miR-125a-5p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-125a-5p;北京索莱宝提供了MTT试剂盒(cat. no. M1020)、细胞凋亡检测试剂盒(cat. no. CA1040)与荧光素酶活性检测试剂盒;于美国Promega购置双荧光素酶报告基因载体;于美国CST和Abcam购置了兔抗人Bax、Bcl-2、GAPDH抗体及HRP标记的山羊抗兔IgG二抗。

1.2 方法

1.2.1 实验分组:接种于6孔板(1×10^5 个/孔)中,待HT29细胞生长至80%融合度时进行转染。依据脂质体转染法,将sh-NC、sh-circSHKBP1、miR-NC、miR-125a-5p mimics分别对细胞进行转染,记为sh-NC组、sh-circSHKBP1组、miR-NC组、miR-125a-5p四组。此外,将sh-circSHKBP1分别与anti-miR-NC和anti-miR-125a-5p对细胞共转,标记成sh-circSHKBP1+anti-miR-NC组和sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p组。

1.2.2 qRT-PCR检测circSHKBP1、miR-125a-5p的表达水平:依据Trizol试剂,总RNA来自组织和细胞被提取并测定其浓度使用紫外分光光度计。通过反转录合成cDNA,随后进行qRT-PCR扩增,引物序列:circSHKBP1上游5'-CTTGTCAGCGAGCTCTATCG-3',下游5'-GTAAATGGAGCCGTTGTTGC-3';miR-125a-5p上游5'-TCGGCAGGTCCCTGAGACCCTT-3',下游5'-CTCAACTGGTGTCTGTGGA-3';U6上游5'-TCCGACGCCCATCTCTA-3',下游5'-TATCGCACATTAAGCCTCTA-3'; β -actin上游5'-GGCCCAGAATGCAGTTCGCCTT-3',下游5'-AATGGCACCTGCTCACGCA-3'。反应程序:95 °C预变性2 min,95 °C变性30 s,60 °C退火30 s,72 °C延伸30 s,共40个循环。通过罗氏LightCycler480荧光定量PCR仪,circSHKBP1、miR-125a-5p相对表达量被评估。

1.2.3 MTT检测细胞增殖:取对数生长期HT29细胞接种于96孔板(2×10^3 个/孔)后,将20 μ L MTT试剂添加到每孔继续常温培养4 h,弃上清,将150 μ L DMSO加入避光振荡。5 min后,酶标仪490 nm处检测吸光度值(A)并计算细胞增殖抑制率[(对照组OD-实验组OD)/(对照组OD-空白组OD)×100%]。

1.2.4 平板克隆形成实验:取500个HT29细胞于6孔板中,然后常温培育至出现肉眼可见的细胞克隆团。预冷PBS洗涤后,细胞被500 μ L甲醇固定20 min,然后400 μ L 1%结晶紫染色15 min。最后,细胞克隆形成数被拍照和观察。

1.2.5 细胞凋亡率检测:胰蛋白酶消化后,HT29细胞被收集,用预PBS洗涤。随后,添加500 μ L结合缓冲液对细胞进行重悬,然后再加入5 μ L Annexin V-FITC室温5 min。检测前加入5 μ L PI混匀并放置5 min,通过FACS Calibur流式细胞仪验证细胞凋亡的情况。

1.2.6 双荧光素酶报告实验检测circSHKBP1与miR-125a-5p的靶向关系:首先荧光素酶报告基因载体包括:野生型载体wt-circSHKBP1和缺失miR-125a-5p结合区域的突变型载体mut-circSHKBP1被构建。依据脂质体转染法,miR-NC或miR-125a-5p mimics分别与wt/mut-circSHKBP1共转染入HT29细胞。培养24 h,取上清,检测细胞荧光素酶活性。基于脂质体转染法,sh-NC、sh-circSHKBP1分别转染至HT29细胞,培养48 h,miR-125a-5p的表达量被qRT-PCR分析。

1.2.7 Western blot检测Bax、Bcl-2蛋白表达量:依据RIPA裂解液,各组被提取细胞总蛋白,随后BCA法对蛋白浓度进行统一定量。5×SDS上样缓冲液被添加,沸水中煮10 min。每孔40 μ g蛋白样品进行SDS-PAGE,转膜后室温封闭,加入一抗Bax(1:1000)、Bcl-2(1:1000)与GAPDH抗体(1:2000),4 °C孵育过夜。将膜浸泡在二抗稀释液(1:3000),1 h后,曝光显影,并分析条带灰度值依据ImageJ软件。

统计学处理 符合正态分布的数据被SPSS 21.0统计学软件分析,并以(mean±SD)表示。独立样本t检验作两组间比较,单因素方差分析作多组间比较, $P < 0.05$ 表明具有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌中circSHKBP1和miR-125a-5p表达与癌旁组织比较,在结肠癌组织中circSHKBP1的表达量提高($P < 0.05$),miR-125a-5p的表达量降低($P < 0.05$),见图1。

2.2 干扰circSHKBP1处理后转染效率的检测与sh-NC组比较,sh-circSHKBP1组中circSHKBP1的表达量降低($P < 0.05$),见图2。表明转染效果良好并可用于后续实验。

2.3 干扰circSHKBP1对HT29细胞增殖、凋亡的影响与sh-NC组比较,沉默circSHKBP1可以提高细胞增殖抑制率、凋亡率和Bax表达水平($P < 0.05$),减少克隆形成数($P < 0.05$),降低Bcl-2表达水平($P < 0.05$),见图3、表1。

2.4 circSHKBP1靶向调控miR-125a-5p 正如图4A所展示,circSHKBP1和miR-125a-5p存在结合位点。我们的结果显示miR-125a-5p过表达减少野生型载体wt-

表 1 干扰circSHKBP1对HT29细胞增殖、凋亡的检测(mean ± SD, n = 9)

分组	抑制率/%	克隆数/个	凋亡率/%	Bax	Bcl-2
sh-NC	0.00 ± 0.00	124.44 ± 5.81	6.98 ± 0.53	0.23 ± 0.02	0.76 ± 0.07
sh-circSHKBP1	45.00 ± 1.96 ^a	56.33 ± 4.03 ^a	22.53 ± 1.24 ^a	0.67 ± 0.05 ^a	0.31 ± 0.03 ^a
<i>t</i>	68.878	28.897	34.594	24.512	17.726
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a*P* < 0.05, 与sh-NC组相比. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

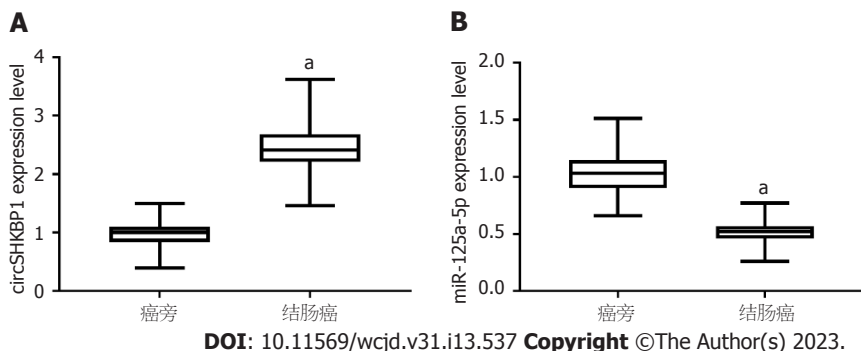


图 1 结肠癌中circSHKBP1和miR-125a-5p的表达. A: 结肠癌中circSHKBP1高表达; B: 结肠癌中miR-125a-5p低表达(69例). 结肠癌组 vs 癌旁组, ^a*P* < 0.05.

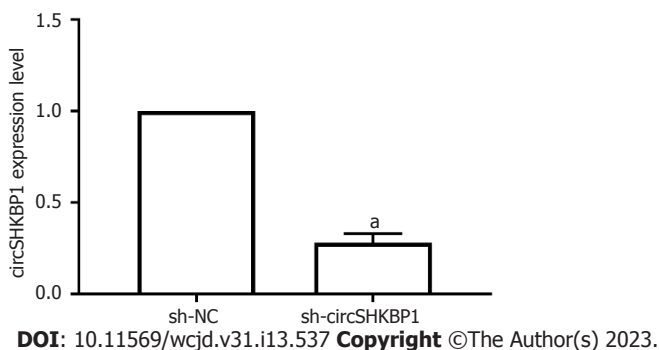


图 2 干扰circSHKBP1转染效率的检测. sh-circSHKBP1组 vs sh-NC组, ^a*P* < 0.05.

circSHKBP1荧光素酶活性(*P* < 0.05), 而对变型载体mut-circSHKBP1的荧光素酶活性无明显影响, 见图4B. 与sh-NC组比较, sh-circSHKBP1组中miR-125a-5p水平明显升高(*P* < 0.05), 见图4C.

2.5 miR-125a-5p影响HT29细胞增殖和凋亡 与miR-NC组对比, miR-125a-5p组可以提高细胞增殖抑制率、凋亡率和Bax表达水平(*P* < 0.05), 抑制克隆形成数(*P* < 0.05), 减少Bcl-2表达水平(*P* < 0.05), 见图5、表2.

2.6 抑制miR-125a-5p对干扰circSHKBP1处理的HT29细胞增殖、凋亡的影响 与sh-circSHKBP1+anti-miR-NC组对比, sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p组可以降低细胞增殖抑制率、凋亡率和Bax(*P* < 0.05), 增加克隆形成数(*P* < 0.05), 提升Bcl-2(*P* < 0.05), 见图6、表3.

3 讨论

circRNA可通过miRNA表达而正向调控靶基因的表达从而调节结肠癌细胞生物学行为, 其表达异常与结肠癌发生及发展密切相关, 并可能作为结肠癌靶向治疗的相关靶点^[7,8]. 在结肠癌组织或细胞系中circRNA表达可以上调或下调, circRNA表达上调时可作为癌基因而促进结肠癌的发展, 而circRNA表达下调时可作为抑癌基因而抑制结肠癌的发展进程^[9,10].

circSHKBP1在胶质瘤细胞中表达水平升高, 并可通过调控miR-544a/FOXP1表达而促进胶质瘤细胞血管生成^[11]. 然而, 尚不清楚其在结肠癌中的表达及对细胞生物学行为的影响. 本研究结果显示, circSHKBP1是显著增加的在结肠癌组织中, 其沉默可以提高结肠癌细胞增

表 2 miR-125a-5p对HT29细胞增殖、凋亡的检测(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-125a-5p	抑制率/%	克隆数/个	凋亡率/%	Bax	Bcl-2
miR-NC	1.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	120.89 ± 8.76	7.03 ± 0.61	0.25 ± 0.03	0.78 ± 0.07
miR-125a-5p	2.47 ± 0.10 ^a	38.35 ± 1.85 ^a	69.56 ± 2.01 ^a	19.71 ± 0.91 ^a	0.53 ± 0.05 ^a	0.39 ± 0.04 ^a
<i>t</i>	44.100	62.189	17.134	34.723	14.406	14.512
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a*P* < 0.05, 与miR-NC组相比. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

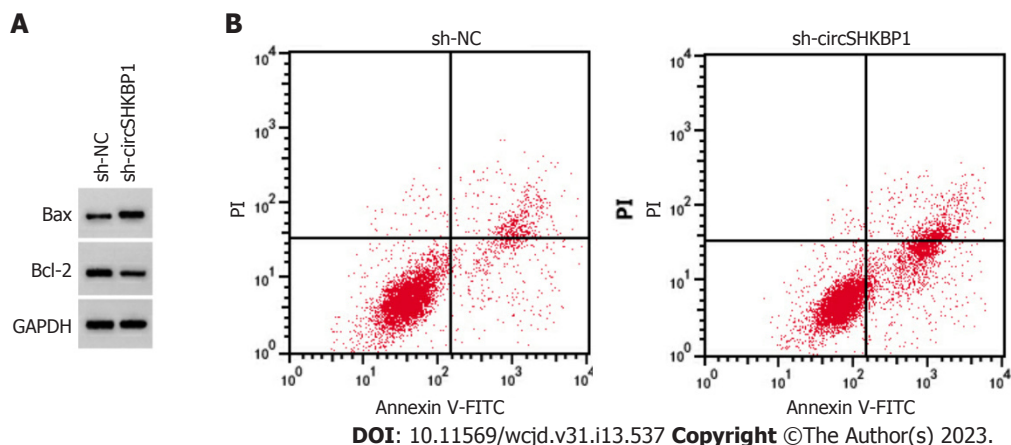


图 3 干扰circSHKBP1对HT29细胞凋亡及相关蛋白表达的影响. A: Western blot检测Bcl-2和Bax蛋白表达; B: 流式细胞术检测细胞凋亡. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; GAPDH: 甘油醛3-磷酸脱氢酶; Annexin-V-FITC: 异硫氰酸荧光黄; PI碘化丙啶.

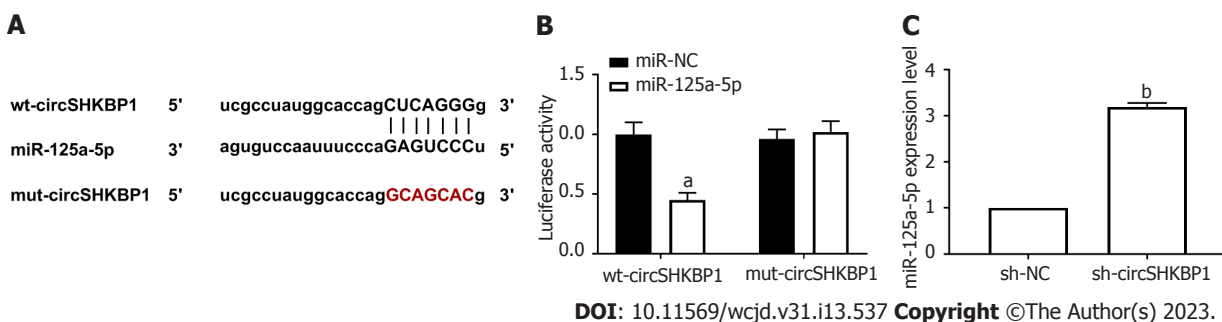


图 4 circSHKBP1靶向调控miR-125a-5p. A: circSHKBP1含有miR-125a-5p的互补序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: miR-125a-5p的表达被circSHKBP1调控. miR-NC组 vs miR-125a-5p组, ^a*P* < 0.05; sh-circSHKBP1组 vs sh-NC组, ^b*P* < 0.05.

殖抑制率, 减少克隆形成数, 暗示结肠癌细胞增殖及克隆形成可被干扰circSHKBP1抑制. 信服的证据提示了失衡的细胞增殖与凋亡可加剧结肠癌进展, 其中凋亡相关蛋白Bcl-2/Bax比值降低增加凋亡^[12,13]. 本研究结果显示, 沉默circSHKBP1表达可增强结肠癌细胞凋亡能力, 并可促进Bax表达而抑制Bcl-2表达, 提示干扰circSHKBP1表达可促进结肠癌细胞凋亡.

本研究结果显示, circSHKBP1被证实可以靶向负调控miR-125a-5p. miR-125a-5p过表达可抑制结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭^[14]. miR-125a-5p表达上调可通过调控TAZ/EGFR信号通路而抑制卵巢癌细胞转移^[15]. 相

关的研究证明miR-125a-5p对结直肠癌细胞迁移及侵袭的抑制作用^[16]. 本研究验证, miR-125a-5p可加剧结肠癌细胞凋亡和减少增殖及克隆形成, 而其抑制可缓解沉默circSHKBP1引发的增殖、克隆形成抑制和凋亡促进. 表明circSHKBP1可促进结肠癌发展通过靶向miR-125a-5p.

4 结论

综上所述, 结肠癌组织中circSHKBP1表达上调, miR-125a-5p表达下调, 干扰circSHKBP1可通过靶向下调miR-125a-5p表达调控结肠癌细胞的增殖和凋亡. 这些发现意味着circSHKBP1/miR-125a-5p轴很有可能为结直肠癌的

表 3 抑制miR-125a-5p对干扰circSHKBP1处理的HT29细胞增殖、凋亡的检测(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-125a-5p	抑制率/%	克隆数/个	凋亡率/%	Bax	Bcl-2
sh-circSHKBP1+anti-miR-NC	1.00 ± 0.00	44.89 ± 1.98	57.78 ± 3.85	22.45 ± 1.45	0.68 ± 0.03	0.30 ± 0.03
sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p	0.24 ± 0.03 ^a	15.27 ± 1.40 ^a	112.78 ± 6.25 ^a	11.16 ± 0.55 ^a	0.32 ± 0.03 ^a	0.65 ± 0.04 ^a
t	76.000	36.644	22.478	16.849	25.456	21.000
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^aP<0.05, 与si-circSHKBP1+anti-miR-NC组相比. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

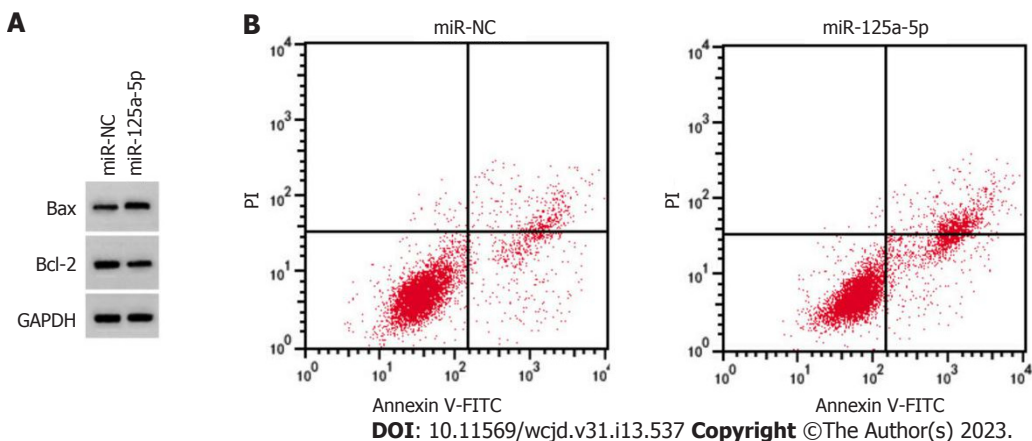


图 5 miR-125a-5p对HT29细胞凋亡及相关蛋白表达的影响. A: Western blot检测Bcl-2和Bax蛋白表达; B: 流式细胞术检测细胞凋亡. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; GAPDH: 甘油醛3-磷酸脱氢酶; Annexin-V-FITC: 异硫氰酸荧光黄; PI碘化丙啶.

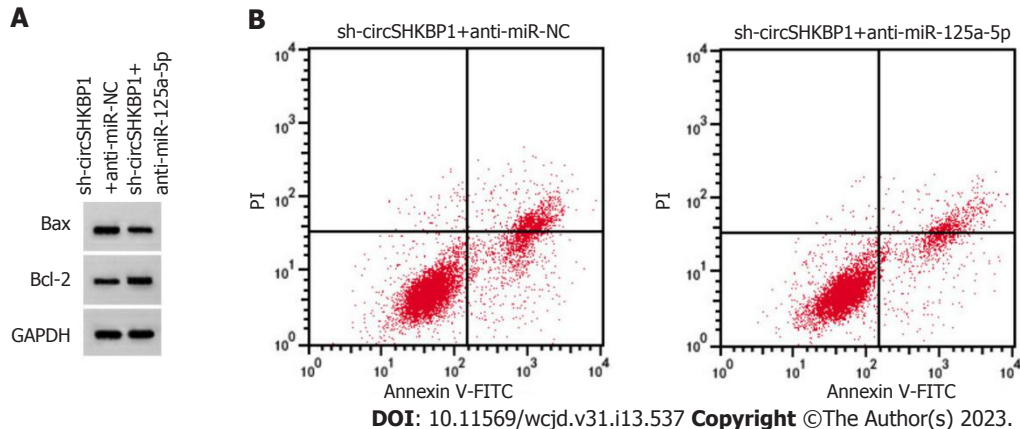


图 6 抑制miR-125a-5p对干扰circSHKBP1处理的HT29细胞凋亡及相关蛋白表达的影响. A: Western blot检测Bcl-2和Bax蛋白表达; B: 流式细胞术检测细胞凋亡. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; GAPDH: 甘油醛3-磷酸脱氢酶; Annexin-V-FITC: 异硫氰酸荧光黄; PI碘化丙啶.

治疗提供新的分子靶点, 但这些研究只仅限于体外的实验. 关于circSHKBP1在体内是如何作用于结直肠癌以及相关的作用机制仍有待继续研究.

文章亮点

实验背景

CircSHKBP1可作为促癌基因参与癌症进展, 因此我们假设circSHKBP1也参与结肠癌的发展.

实验动机

本文拟研究circSHKBP1在结肠癌细胞生长中的作用, 通过揭示一种新的调控途径, 为结肠癌的治疗提供了新的见解及治疗靶标.

实验目标

结肠癌是临床上常见的一种恶性肿瘤且在我国发病率与死亡率逐年上升. 我们的目的是研究一个关键的circSHKBP1-miRNA通路在结肠癌中的作用.

实验方法

采用MTT法、平板克隆形成、和流式细胞术检测细胞增殖及凋亡; 采用双荧光素酶报告实验探索circSHKBP1-miRNA通路。

实验结果

结肠癌组织中circSHKBP1高表达上调, miR-125a-5p低表达, 敲除实验证实敲低circSHKBP1可通过靶向调控miR-125a-5p表达抑制结肠癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 结果表明, 致癌circSHKBP1通过竞争性结合miR-125a-5p来驱动癌症进展。

实验结论

本研究首次证实circSHKBP1在结肠癌中作为致癌基因, 通过靶向抑制miR-125a-5p的表达, 促进癌细胞的生长。我们首次在结肠癌细胞中建立了circSHKBP1-miR-125a-5p通路, 我们的研究表明circSHKBP1可能成为结肠癌的潜在治疗靶点, circSHKBP1特异性小干扰RNA可能是用于结肠癌临床治疗的有希望的分子。

展望前景

虽然在这项工作中发现了一些有趣的结果, 但所提供的数据是基于有限数量的体外细胞。考虑到本研究的不足, 未来需要进行体内实验和收集更大数量的临床标本来验证这些结论。

5 参考文献

- 1 Zhou P, Xie W, Huang HL, Huang RQ, Tian C, Zhu HB, Dai YH, Li ZY. circRNA_100859 functions as an oncogene in colon cancer by sponging the miR-217-HIF-1 α pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 13338-13353 [PMID: 32644049 DOI: 10.18632/aging.103438]
- 2 Zhang Q, Zhang C, Ma JX, Ren H, Sun Y, Xu JZ. Circular RNA PIP5K1A promotes colon cancer development through inhibiting miR-1273a. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5300-5309 [PMID: 31558874 DOI: 10.3748/wjg.v25.i35.5300]
- 3 Zhao G, Dai GJ. Hsa_circRNA_000166 Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion by Regulating miR-330-5p/ELK1 in Colon Cancer. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 5529-5539 [PMID: 32606768 DOI: 10.2147/OTT.S243795]
- 4 Chen Y, Yang F, Fang E, Xiao W, Mei H, Li H, Li D, Song H, Wang J, Hong M, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. Circular RNA circAGO2 drives cancer progression through facilitating HuR-repressed functions of AGO2-miRNA complexes. *Cell*

- 5 Xie M, Yu T, Jing X, Ma L, Fan Y, Yang F, Ma P, Jiang H, Wu X, Shu Y, Xu T. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation. *Mol Cancer* 2020; 19: 112 [PMID: 32600329 DOI: 10.1186/s12943-020-01208-3]
- 6 Tong Z, Liu N, Lin L, Guo X, Yang D, Zhang Q. miR-125a-5p inhibits cell proliferation and induces apoptosis in colon cancer via targeting BCL2, BCL2L1 and MCL1. *Biomed Pharmacother* 2015; 75: 129-136 [PMID: 26297542 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.07.036]
- 7 Min L, Wang H, Zeng Y. CircRNA_104916 regulates migration, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2019; 24: 819-832 [PMID: 30844715 DOI: 10.2741/4753]
- 8 Gao C, Zhang Y, Tian Y, Han C, Wang L, Ding B, Tian H, Zhou C, Ju Y, Peng A, Yu Q. Circ_0055625 knockdown inhibits tumorigenesis and improves radiosensitivity by regulating miR-338-3p/MSI1 axis in colon cancer. *World J Surg Oncol* 2021; 19: 131 [PMID: 33882945 DOI: 10.1186/s12957-021-02234-1]
- 9 Yang S, Gao S, Liu T, Liu J, Zheng X, Li Z. Circular RNA SMARCA5 functions as an anti-tumor candidate in colon cancer by sponging microRNA-552. *Cell Cycle* 2021; 20: 689-701 [PMID: 33749508 DOI: 10.1080/15384101.2021.1899519]
- 10 Pan Z, Cai J, Lin J, Zhou H, Peng J, Liang J, Xia L, Yin Q, Zou B, Zheng J, Qiao L, Zhang L. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 71 [PMID: 32241279 DOI: 10.1186/s12943-020-01179-5]
- 11 He Q, Zhao L, Liu Y, Liu X, Zheng J, Yu H, Cai H, Ma J, Liu L, Wang P, Li Z, Xue Y. circ-SHKBP1 Regulates the Angiogenesis of U87 Glioma-Exposed Endothelial Cells through miR-544a/FOXP1 and miR-379/FOXP2 Pathways. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 10: 331-348 [PMID: 29499945 DOI: 10.1016/j.omtn.2017.12.014]
- 12 Cheng B, Rong A, Zhou Q, Li W. LncRNA LINC00662 promotes colon cancer tumor growth and metastasis by competitively binding with miR-340-5p to regulate CLDN8/IL22 co-expression and activating ERK signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 5 [PMID: 31900207 DOI: 10.1186/s13046-019-1510-7]
- 13 Pang L, Zhang Q, Wu Y, Yang Q, Zhang J, Liu Y, Li R. Long non-coding RNA CCAT1 promotes non-small cell lung cancer progression by regulating the miR-216a-5p/RAP2B axis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021; 246: 142-152 [PMID: 33023331 DOI: 10.1177/1535370220961013]
- 14 Ren Y, Zhao C, He Y, Min X, Xu H, Hu X. RPARP-AS1/miR125a-5p Axis Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion in Colon Cancer. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 5035-5043 [PMID: 34675548 DOI: 10.2147/OTT.S304494]
- 15 Cao Y, Shen T, Zhang C, Zhang QH, Zhang ZQ. MiR-125a-5p inhibits EMT of ovarian cancer cells by regulating TAZ/EGFR signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 8249-8256 [PMID: 31646555 DOI: 10.26355/eurrev_201910_19134]
- 16 Tang L, Zhou L, Wu S, Shi X, Jiang G, Niu S, Ding D. miR-125a-5p inhibits colorectal cancer cell epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration by targeting TAZ. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 3481-3489 [PMID: 31190857 DOI: 10.2147/OTT.S191247]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



XGBoost机器学习模型对乙型肝炎肝硬化诊断的应用价值研究

李季, 韩可兴, 沈佳培, 孙伟杰, 高龙, 郜玉峰

李季, 韩可兴, 沈佳培, 孙伟杰, 高龙, 郜玉峰, 安徽医科大学第一附属医院感染病科 安徽省合肥市 230032

李季, 主治医师, 主要研究方向是肝硬化的早期诊断及治疗.

基金项目: 安徽省自然科学基金, No. 2208085MH204.

作者贡献分布: 李季与韩可兴对此文所作贡献两均等; 此课题由李季、韩可兴、沈佳培、孙伟杰设计; 研究过程由李季、韩可兴、沈佳培、孙伟杰、高龙、郜玉峰操作完成; 数据分析由李季、韩可兴、郜玉峰完成; 本论文写作由李季、韩可兴、孙伟杰完成; 郜玉峰提供了基金支持.

通讯作者: 郜玉峰, 主任医师, 230000, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院. aygyf@ahmu.edu.cn

收稿日期: 2023-04-20

修回日期: 2023-05-25

接受日期: 2023-06-21

在线出版日期: 2023-07-08

Value of XGBoost machine learning model for diagnosis of hepatitis B cirrhosis

Ji Li, Ke-Xing Han, Jia-Pei Shen, Wei-Jie Sun, Long Gao, Yu-Feng Gao

Ji Li, Ke-Xing Han, Jia-Pei Shen, Wei-Jie Sun, Long Gao, Yu-Feng Gao, Department of Infection, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Anhui Province, No. 2208085MH204.

Corresponding author: Yu-Feng Gao, Chief Physician, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230000, Anhui Province, China. aygyf@ahmu.edu.cn

Received: 2023-04-20

Revised: 2023-05-25

Accepted: 2023-06-21

Published online: 2023-07-08

Abstract BACKGROUND

The progression of chronic hepatitis B into cirrhosis is slow and easily ignored, and the construction of a noninvasive diagnostic model for cirrhosis based on routine clinical indicators has become a hot research topic. However, there is still a lack of machine learning models regarding the early diagnosis of cirrhosis.

AIM

To investigate the performance of the extreme gradient boosting (XGBoost) machine model in the diagnosis of hepatitis B cirrhosis.

METHODS

A retrospective analysis was performed on 1087 patients with chronic hepatitis B virus infection (CHBV) diagnosed for the first time at the Department of Infection, The First/Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from 2010 to 2018. The patients were divided into training and validation sets in a 3:1 ratio according to the randomization principle. Clinical data of all study participants were collected and prediction models were constructed using XGBoost machine learning model. Meanwhile, the aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 index (FIB-4) scores were calculated and compared with the XGBoost machine learning model. Area under the curve (AUC) was used to assess the model discrimination, and calibration curve (CA) and decision curve analysis (DCA) were used to assess the model calibration and benefit.

RESULTS

A total of 1087 CHBV patients were included, including 817 in the training set and 270 in the validation set. There was no statistical difference between the training and validation sets for all predictor variables ($P > 0.05$). Cirrhosis occurred

in 103 patients in the training set, and APRI and FIB-4 scores were significantly higher in cirrhotic patients than in non-cirrhotic patients ($P < 0.05$). The relative importance of platelets was the highest among all predictors. The AUCs of the model in the training and validation sets were 0.95 and 0.86 ($P < 0.05$), respectively, and the Kappa values were 0.78 and 0.74, which suggested that the model was reproducible. CA curve analysis indicated that the model predicted a high degree of agreement with the true situation fit. DCA of the training and validation sets implied that the developed model could result in a high degree of benefit for patients. XGBoost machine learning model was significantly more efficient for the diagnosis of cirrhosis than APRI and FIB-4 scores.

CONCLUSION

The XGBoost machine learning model constructed in this study based on common clinical information of CHBV patients has an excellent performance for the diagnosis of cirrhosis and deserves further clinical promotion.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B virus infection; Cirrhosis; Prediction model; XGBoost machine learning model

Citation: Li J, Han KX, Shen JP, Sun WJ, Gao L, Gao YF. Value of XGBoost machine learning model for diagnosis of hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(13): 544-554
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/544.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.544>

摘要

背景

慢性乙型肝炎病毒感染(chronic hepatitis B virus infection, CHBV)进展成肝硬化是缓慢且容易被忽略的, 通过临床常规指标来构建肝硬化无创诊断模型成为研究热点. 然而, 目前有关肝硬化早期诊断的机器学习模型仍是缺乏的.

目的

探讨极限梯度提升机(eXtreme gradient boosting, XGBoost)机器学习模型在乙型肝炎肝硬化无创诊断中的效能.

方法

回顾性分析2010-2018年首次就诊于安徽医科大学第一附属医院和第二附属医院感染病科的CHBV患者1087例, 按照随机原则以3:1的比例分为训练集和验证集. 收集所有研究对象的临床资料并利用XGBoost机器学习模型构建预测模型. 同时, 计算谷草转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase/platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白-4(fibrosis-4 index, FIB-4)评分

并与XGBoost机器学习模型进行比较. 受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)以评估模型区分度, 校准曲线(calibration curve, CA)及决策曲线(decision curve analysis, DCA)以评估模型校准度及获益度.

结果

共纳入CHBV病例1087例, 其中训练集817例, 验证集270例. 训练集与验证集两组间所有预测变量均无统计学差异($P > 0.05$). 训练集中有103例患者发生肝硬化, 肝硬化患者APRI和FIB-4评分明显高于非肝硬化患者($P < 0.05$). 在所有预测因子中血小板的相对重要度最高. 训练集和验证集的AUC分别为0.95和0.86($P < 0.05$), 两者Kappa值分别为0.78和0.74, 提示模型可重复性较好. CA曲线提示模型预测情况与真实情况拟合情况吻合度较高. 训练集和验证集的DCA曲线提示所建立模型能够使患者获得较高的获益度. XGBoost机器学习模型对于肝硬化的效能优于APRI评分和FIB-4评分.

结论

本研究利用CHBV患者常见的临床信息构建的XGBoost模型对肝硬化的诊断具有良好的性能, 值得临床进一步推广.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 肝硬化; 预测模型; XGBoost机器学习模型

核心提要: 本研究重点探究以慢性乙型肝炎病毒感染患者年龄和临床常见指标构建极限梯度提升机机器学习模型, 为肝硬化的早期管理提供参考依据.

文献来源: 李季, 韩可兴, 沈佳培, 孙伟杰, 高龙, 郜玉峰. XGBoost机器学习模型对乙型肝炎肝硬化诊断的应用价值研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(13): 544-554

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/544.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.544>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染对世界公共卫生带来巨大的挑战, 相关研究表明全球估计有2.4亿人最终转变为慢性乙型肝炎病毒感染(chronic hepatitis B virus infection, CHBV)^[1]. 我国作为HBV感染大国, CHBV是引起肝硬化的主要原因^[2]. 同时, 由于CHBV进展到肝硬化的患者常在失代偿期后才会出现一系列临床症状, 例如门静脉高压以及由此导致的急危重症, 这导致肝硬化代偿期常因无明显的临床症状而被患者所忽略^[3]. 然而, 失代偿期肝硬化会进一步增加患者的死亡率和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生率^[4]. 正因如此, 如

何更早的识别CHBV合并肝硬化具有重要的临床意义。

肝活检是诊断肝硬化的金标准,但由于有创性且费用昂贵难以被需要反复进行肝脏状态评估的患者所接受^[5,6]。此外,由于活检样本通常很小,这导致肝活检的准确性依然是值得怀疑的^[7,8]。并且由于观察者之间存在解释误差,病理学家之间的诊断意见可能不同^[9]。肝脏超声瞬时弹性成像(liver ultrasound transient elastography, LUTE)是近年来被大家所接受的能够准确评估肝脏硬度的有效工具^[10]。然而,不仅LUTE设备的价格,检查中需要配备的探头和后期的维护费用都是昂贵的^[11],这导致基层医疗机构可能无法满足患者接受LUTE检查的需求。所以,基于实验室血清学检查指标而建立的针对肝硬化及肝纤维化的无创评分成为研究的热点。例如如谷草转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase/platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白-4(fibrosis-4 index, FIB-4)、BARD评分等已经被用于临床工作。其中APRI和FIB-4主要应用于慢性丙型肝炎患者晚期肝纤维化的诊断,但容易受年龄和体重因素的干扰^[12,13]。而BARD评分虽然简便易行,但准确性很低并且仍需有效的验证队列对其准确性进行验证^[14]。因此,上述评分可能主要应用于严重肝纤维化的诊断,但对于代偿期肝硬化的预测价值仍需进一步明确^[12,13]。总之,目前仍需要寻求有效的针对肝硬化的无创评分^[15]。虽然部分影像学诊断可以有效的判别肝硬化,但在大规模筛查研究中基于血清标志物的无创评分仍是必不可少的^[16]。

极限梯度提升机(eXtreme gradient boosting, XGBoost)机器学习模型是一种集成的学习算法,与传统机器学习模型不同的是,XGBoost机器学习模型是取所有模型的和为输出,其能在模型运算过程中寻找最优树结构从而发挥更好的拟合作用并且具备更好的模型稳定性,对于存在缺失特征值的样本,XGBoost算法还可以自动学习其分裂方向从而获得最佳的预测效果^[5]。XGBoost机器学习模型作为一种人工智能算法在医学领域中逐渐成熟,在各种疾病的诊断、治疗和管理中发挥巨大的作用^[6-8]。

综上,本研究拟基于临床获取的患者一般特征学信息和实验室指标构建XGBoost机器学习模型用以预测CHBV合并肝硬化的发生,为临床对于肝硬化的管理提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2018-10初次就诊于安徽医科大学第一和第二附属医院感染科的CHBV患者为研究对象,所有患者均未接受治疗。依据中华医学会儿科学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2019版)》^[17]诊断CHB;

依据中华医学会肝病学会制定的《肝硬化诊治指南》诊断肝硬化^[18]。对以下患者进行排除^[19]: (1)合并其他病毒性肝炎; (2)合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物毒物肝病、遗传代谢性肝病、寄生虫肝病、胆汁淤积性肝病、循环障碍导致肝病及肝脏肿瘤患者; (3)合并其他可能引起肝脏硬度发生改变的肝外疾病,如结缔组织病、慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化、糖尿病、血液病等。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署了书面的知情同意书。

1.2 方法 收集所有研究对象就诊时的年龄、性别信息。留取24 h内血液样本送检,包括血常规、生化常规、HBV DNA定量检测等。具体指标包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet counts, PLT)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、HBV DNA定量。

统计学处理 所有数据的处理均通过R(<http://www.R-project.org>)和EmpowerStats(<http://www.empowerstats.com>)软件实现。符合正态分布的连续性变量采用均数±标准差(mean±SD)的形式表示,否则采用中位数及四分位数表示,分类变量采用百分比表示。加权线性回归(用于连续性变量)和加权 χ^2 (用于分类变量)用于评估组间差异。在建立XGBoost机器学习模型前,首先基于正则化原理消除了预测变量之间的共线性以防止过度拟合。随后,设置了相应的迭代次数(n-rounds)以提高模型的预测效能。最终模型的主要设置参数如下: booster = gmtree, objective = binary:logistic, learning rate (eta) = 0.3, gamma = 5, max depth = 6, min_child_weight = 1, subsample = 1, colsample_bytree = 1, n-rounds = 100。通过获取每个预测变量的Gain值绘制出所有预测变量的相对重要度的排序图。计算公式为: 相对重要度 = [(1/第一位变量Gain值) × 其他变量Gain值]。我们计算了系统的评价指标以对我们建立的模型进行评估。准确度和AUC主要用于评估模型的预测能力, Logloss表示预测概率与实际概率之间的拟合程度,其值越小表示拟合概率越高。而召回率和F1评分主要评估数据不均衡时该模型的综合评估能力^[20]。Kappa值主要用于评估所建立的模型是否具有较好的可重复性,依据既往研究我们认为当Kappa值 ≥ 0.40 时提示所建立的模型具有良好的可重复性^[5]。绘制DCA曲线以评估临床适用性,产生CA曲线以评估模型的校准度。 $^*P < 0.05$ 说明具有统计学差异。

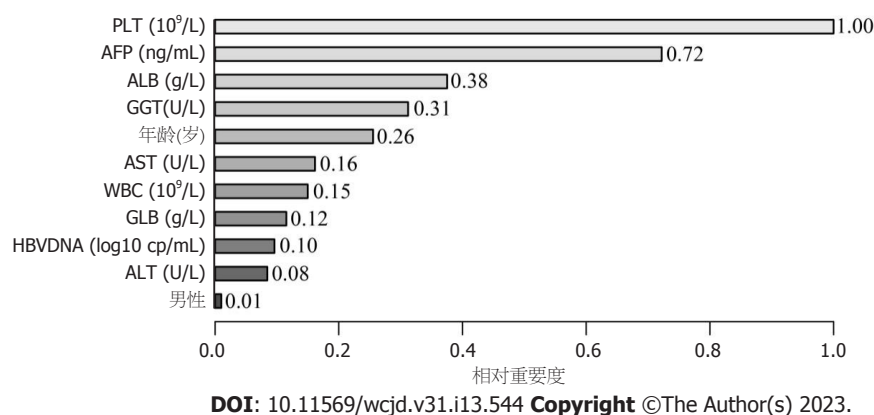


图1 预测变量相对重要度排序图。PLT: 血小板计数; AFP: 甲胎蛋白; ALB: 白蛋白; GGT: 谷氨酰转氨酶; AST: 谷草转氨酶; WBC: 白细胞计数; GLB: 球蛋白; HBV DNA: 乙型病毒性肝炎脱氧核糖核酸; ALT: 谷氨酸氨基转移酶。

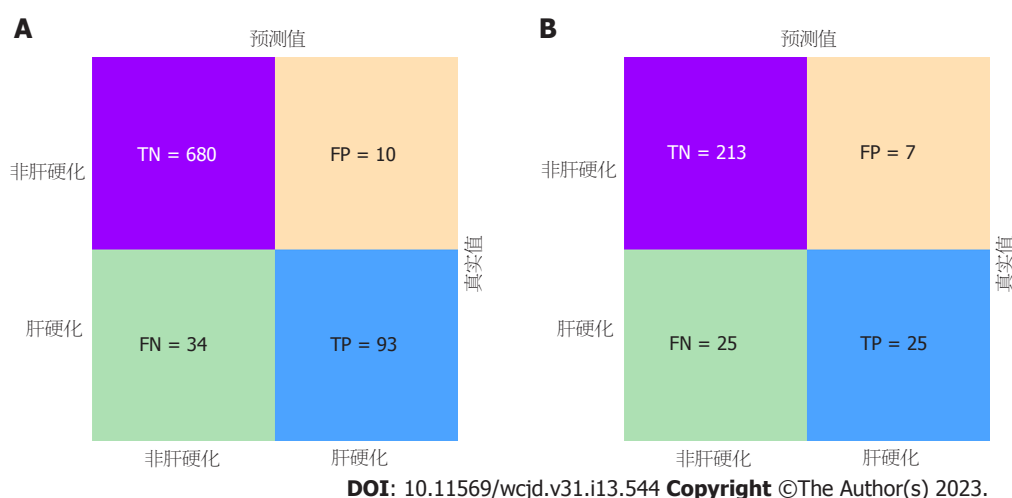


图2 XGBoost机器学习模型预测CHB合并肝硬化混淆矩阵图。A: 训练集; B: 验证集。TP: 真阳性; FP: 假阳性; TN: 真阴性; FN: 假阴性。XGBoost: 极限梯度提升机; CHB: 慢性乙型肝炎。

2 结果

2.1 训练集与验证集研究对象临床特征 最终本研究共纳入研究对象1087例, 按照3:1的比例随机原则拆分为训练集(817例)和验证集(270例)。其中训练集研究对象发生肝硬化103例, 验证集32例。训练集和验证集之间所有的临床资料具有均衡性(表1)。在训练集中除HBV DNA、GLB、ALT之外, 两组间其余指标均存在明显的统计学差异($P < 0.05$)(表2)。

2.2 肝硬化XGBoos机器学习模型的建立 所有预测变量均进入模型, 依据图1结果可知血小板的相对重要度最高。通过混淆矩阵图展示了训练队列中真阳性、真阴性、假阳性和假阴性参与者的具体细节(图2A)。训练集阳性预测值(0.90)和阴性预测值(0.95)提示所建立的模型对肝硬化和非肝硬化的研究对象都具有较高的预测率, 模型准确度为0.95。运用ROC曲线下面积评估所建立模型对于CHB合并肝硬化患者的预测效能, AUC为0.95, 提示所建立模型具有较高的预测效能(表3, 图3)。训练集

建立的模型Logloss值为0.15, 提示肝硬化的预测概率与实际概率之间拟合度良好。同时, 召回率(0.73)和F1评分(0.81)提示所建立模型对不均衡数据同样具有较好的预测效能。Kappa值为0.78, 提示目前所建立的模型具有较好的可重复性。利用训练集所建立的XGBoost机器学习模型评估指标见表2。校准曲线提示预测值与实际值之间具有良好的一致性(图4A)。DCA曲线的含义是经预测模型评估后进行干预的患者是否能够比那些未经评估直接进行干预或者不进行干预的患者有更好的获益度。依据图5可知经预测模型评估后能够使患者获得更好的获益度。

2.3 肝硬化XGBoos机器学习模型的内部验证 我们利用验证集对上述建立的模型进行了验证, 验证集中模型评估指标见表3。混淆矩阵图提示XGBoost模型筛选出的真阳性(肝硬化)病例数为25, 真阴性(非肝硬化)的病例为213例(图2B)。验证集阳性预测值(0.79)和阴性预测值(0.89)提示所建立的模型在验证集中对肝硬化和非

表 1 训练集与验证集临床特征资料

特征	训练集(n = 817)	验证集(n = 270)	P值
年龄(岁)	36.85 ± 11.49	37.91 ± 11.66	0.173
性别(n/%)			0.512
男性	607(74.30%)	206(76.30%)	
女性	210(25.70%)	64(23.70%)	
肝硬化(n/%)			0.744
是	103(12.61%)	32(11.85%)	
否	714(87.39%)	238(88.15%)	
HBV DNA(Ig10cp/mL)	5.54 ± 1.82	5.55 ± 1.75	0.968
AFP(ng/mL)	3.29(2.13–10.38)	3.37(2.07–7.36)	0.729
ALB(g/L)	40.77 ± 4.89	41.56 ± 5.46	0.059
GLB(g/L)	27.09 ± 4.84	27.11 ± 5.62	0.755
ALT(U/L)	47.00(28.00–78.00)	44.00(28.00–86.00)	0.745
AST(U/L)	33.00(25.00–50.00)	34.00(24.00–55.00)	0.694
GGT(U/L)	29.00(17.00–45.68)	27.50(17.25–45.68)	0.961
WBC(10 ⁹ /L)	5.42 ± 1.68	5.45 ± 1.69	0.850
PLT(10 ⁹ /L)	158.66 ± 62.11	157.04 ± 57.63	0.947
APRI评分	0.86(0.36–0.96)	0.90(0.37–1.12)	0.470
FIB-4评分	1.70(0.74–1.91)	1.74(0.78–2.11)	0.299

HBV DNA: 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; AFP: 甲胎蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; ALT: 谷氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转氨酶; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板计数; APRI: 谷草转氨酶与血小板比率指数; FIB-4: 纤维蛋白-4.

表 2 训练集患者临床特征资料

特征	非肝硬化(n = 714)	肝硬化(n = 103)	P值
年龄(岁)	36.09 ± 11.37	42.07 ± 10.96 ^a	<0.001
性别(n/%)			0.022
男性	520(72.93%)	86(83.50%)	
女性	193(27.07%)	17(16.50%)	
HBV DNA(Ig10cp/mL)	5.57 ± 1.85	5.33 ± 1.61	0.157
AFP(ng/mL)	11.32(1.98–7.04)	45.60(3.85–19.00) ^a	<0.001
ALB(g/L)	41.18 ± 4.71	37.91 ± 5.20 ^a	<0.001
GLB(g/L)	26.97 ± 4.78	27.94 ± 5.18	0.057
ALT(U/L)	64.88(27.00–77.00)	73.19(35.00–84.00)	0.059
AST(U/L)	41.86(24.00–49.00)	58.24(31.00–64.00) ^a	<0.001
GGT(U/L)	38.81(16.00–45.68)	58.52(31.00–68.50) ^a	<0.001
WBC(10 ⁹ /L)	5.53 ± 1.63	4.66 ± 1.79 ^a	<0.001
PLT(10 ⁹ /L)	165.48 ± 56.72	111.48 ± 76.16 ^a	<0.001
APRI评分	0.75(0.35–0.87)	1.66(0.84–1.70) ^a	<0.001
FIB-4评分	1.45(0.69–1.66)	3.49(1.57–4.09) ^a	<0.001

^aP<0.05, 肝硬化组 vs 非肝硬化组, 与非肝硬化组比较. HBV DNA: 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; AFP: 甲胎蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; ALT: 谷氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转氨酶; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板计数; APRI: 谷草转氨酶与血小板比率指数; FIB-4: 纤维蛋白-4.

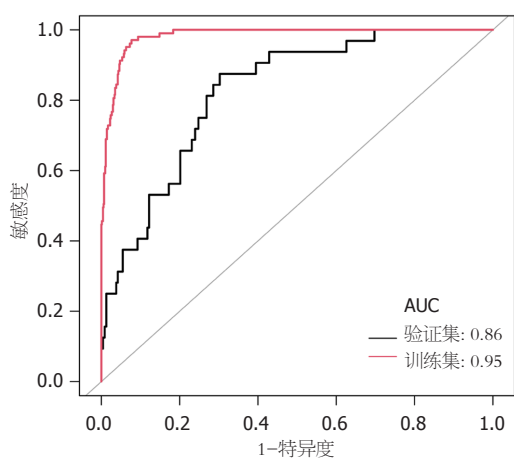
肝硬化的研究对象同样具有较高的预测率. 验证集中 XGBoost模型准确度为0.88, AUC为0.86, 提示模型具有较高的预测效能(图3). 召回率(0.51)和F1评分(0.96)提示所建立模型在验证集中对不均衡数据同样具有较好的

预测效能. Kappa值为0.74, 提示目前所建立的模型在验证集中同样具有较好的可重复性(表3). 校准曲线提示验证集中预测值与实际值之间具有良好的一致性(图4). DCA曲线提示验证集中经XGBoost模型评估后接受干预

表 3 训练集和验证集模型评价指标

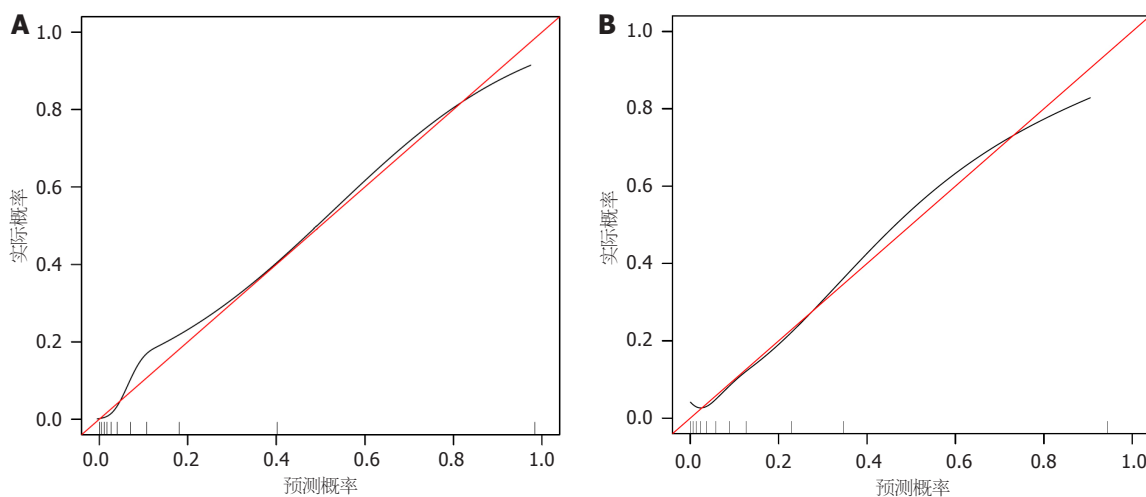
指标	训练集	验证集
阳性预测值	0.90	0.79
阴性预测值	0.95	0.89
召回率	0.73	0.51
特异度	0.98	0.96
准确度	0.95	0.88
F1评分	0.81	0.62
Logloss值	0.15	0.29
AUC	0.95	0.86
Kappa值	0.78	0.74

AUC: 受试者工作特征曲线下面积。



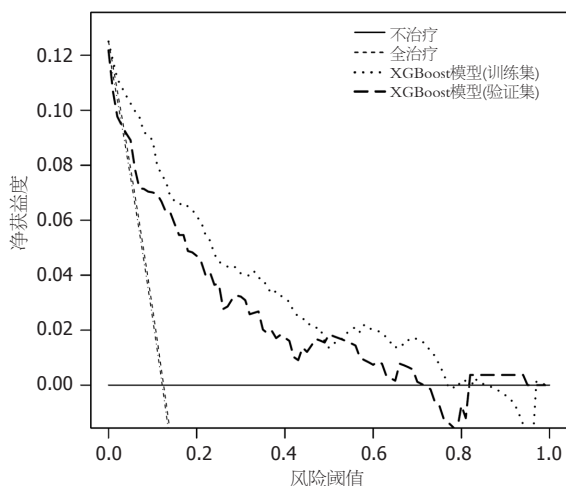
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 XGBoost机器学习模型预测CHBV合并肝硬化ROC曲线图。ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: 受试者工作特征曲线下面积; XGBoost: 极限梯度提升机; CHBV: 慢性乙型肝炎病毒感染。



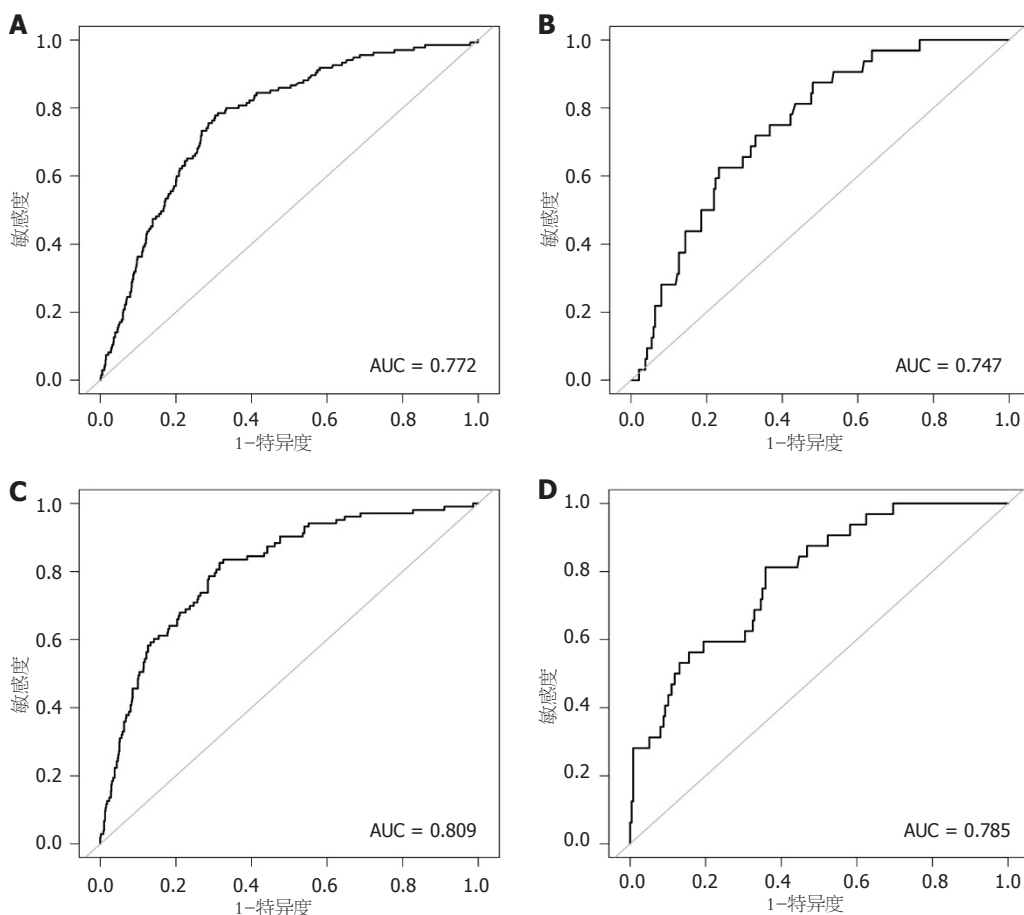
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 XGBoost机器学习模型预测CHBV合并肝硬化校准曲线图。A: 训练集; B: 验证集。XGBoost: 极限梯度提升机; CHBV: 慢性乙型肝炎病毒感染。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 XGBoost机器学习模型预测CHB合并肝硬化决策曲线图. XGBoost: 极限梯度提升机; CHB: 慢性乙型肝炎.



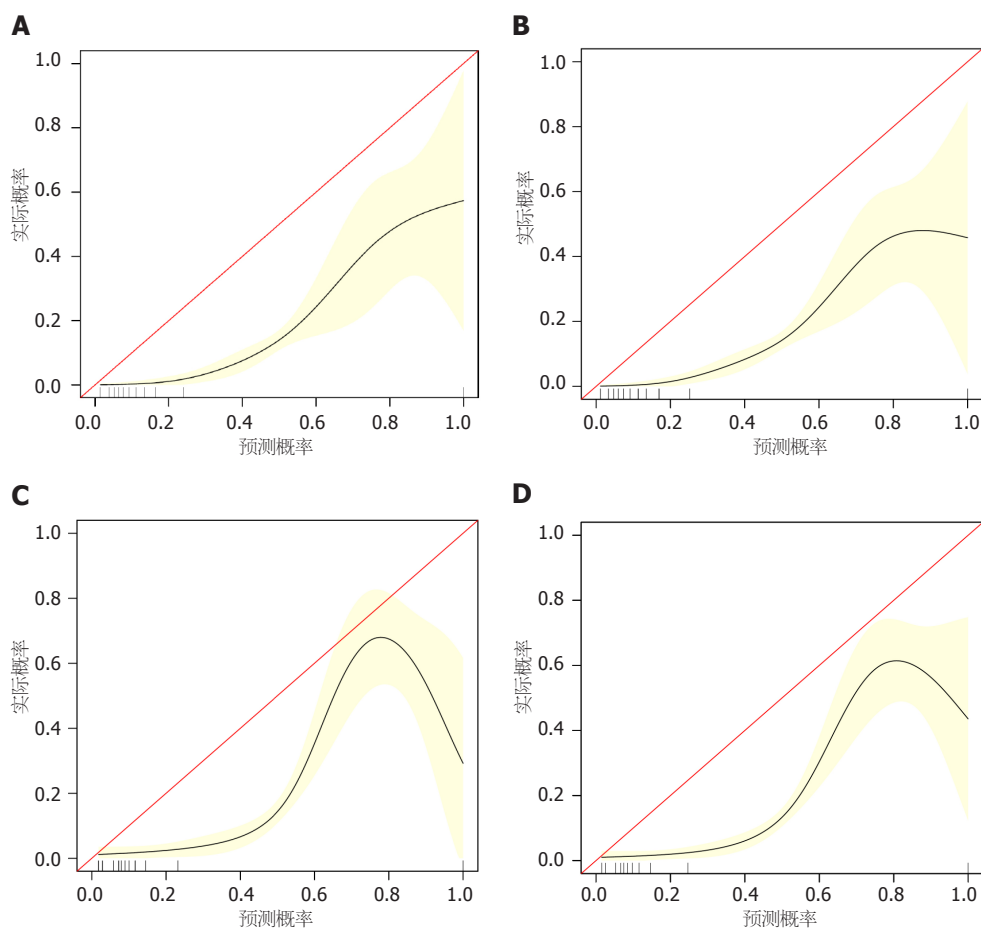
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 APRI评分和FIB-4评分预测CHB合并肝硬化ROC曲线图. A: APRI评分(训练集); B: APRI评分(验证集); C: FIB-4评分(训练集); D: FIB-4评分(验证集). AUC: 受试者工作特征曲线下面积; CHBV: 慢性乙型肝炎病毒感染; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

的患者较未经评估直接进行干预或者不进行干预的患者有更好的获益度(图5).

2.4 多个模型的比较 为了更好地展示本研究中肝硬化XGBoos机器学习模型的优势, 我们将其与经典的用以

评估肝硬化的APRI评分和FIB-4评分进行了比较. 依据结果可知, 在训练集中APRI评分与FIB-4评分的AUC分别为0.772和0.809, 验证集中分别为0.747和0.785(图6). 两个经典评分对于肝硬化的区分度都小于XGBoost机器



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i13.544 Copyright ©The Author(s) 2023.

图7 APRI评分和FIB-4评分预测CHB合并肝硬化校准曲线图。A: APRI评分(训练集); B: APRI评分(验证集); C: FIB-4评分(训练集); D: FIB-4评分(验证集)。CHBV: 慢性乙型肝炎病毒感染; APRI: 谷草转氨酶与血小板比率指数; FIB-4: 纤维蛋白-4。

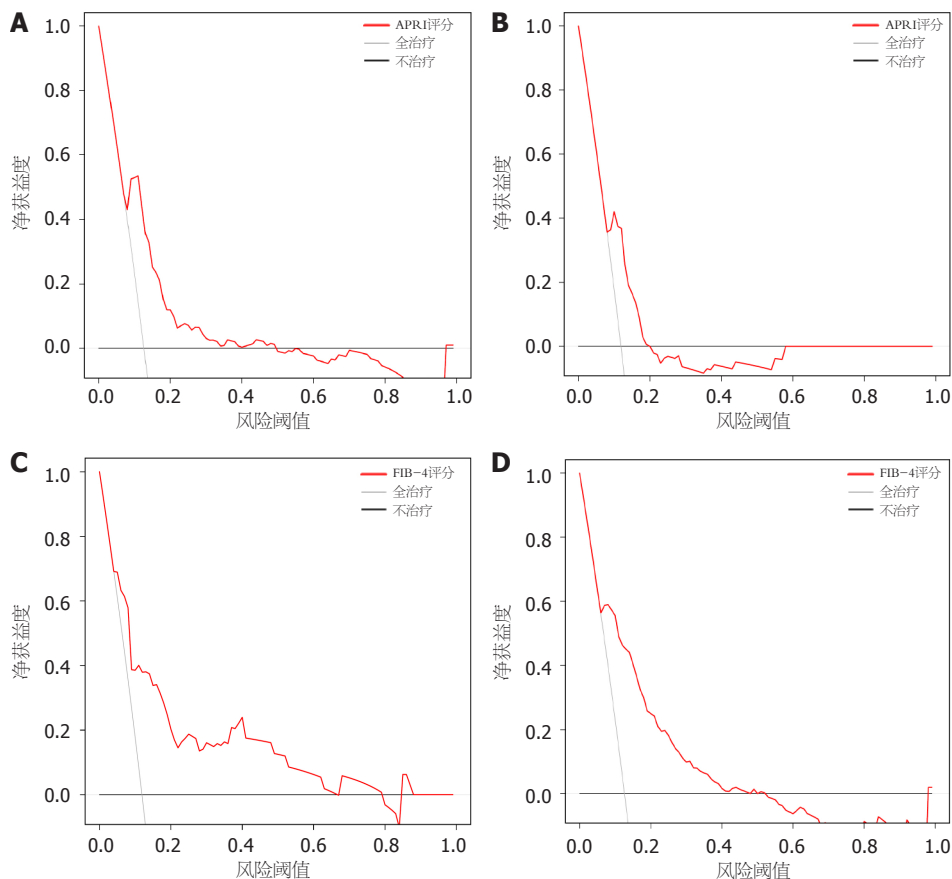
学习模型。此外, APRI评分和FIB-4评分的校准曲线提示训练集和验证集中的预测值与实际值之间的一致性较差(图7)。两个经典评分的DCA曲线提示经APRI评分和FIB-4评分评估后接受干预的患者虽然能够提高患者的获益度,但明显低于XGBoost机器学习模型(图8)。

3 讨论

我国是慢性HBV感染大国,不幸的是,尽管核苷(酸)类似物或干扰素可以有效地抑制HBV复制,但这些都并非治愈性的治疗方法^[21]。这些药物不直接靶向共价闭环DNA,这是负责肝内病毒持续存在的关键分子^[22]。持续活化的乙型肝炎病毒通过介导免疫应答导致肝脏细胞的坏死和炎症,长期的肝细胞坏死和纤维组织增生导致许多患者最终发展成为肝硬化甚至肝纤维化^[23]。尽管肝活检能够准确肝硬化,但很多因素限制了这种检测手段被更多的患者所接受,尤其是没有任何临床症状的早期肝硬化群体。为了克服肝活检的局限性,目前对于非侵入性技术来评估肝脏僵硬程度逐渐成为了热点^[24]。本研究利用临床便于获取的资料构建了能够有效预测CHB合并肝硬

化的XGBoost机器学习预测模型并进行了内部验证。

通过相对重要度排序图可知排在前5位的预测因子分别是血小板、AFP、ALB、GGT和年龄。血小板是骨髓中来源于巨核细胞的无核细胞碎片,在止血中起关键作用^[25]。血小板减少是肝硬化患者常见的并发症,其发病机制不是单一的^[26,27]。既往研究已经报道了血小板在脾脏中被破坏增加是由于门静脉高压引起的脾脏增大的结果^[28],最近的研究表明^[29],肝脏中TPO生成减少和骨髓中血小板生成受损是额外的因素。除此之外,PLT相关的免疫球蛋白升高导致PLT刺激因子减少也是主要的原因^[30]。因此,以PLT为预测因子能够建立对肝硬化的预测模型得到了研究者们的一致认可^[19,31]。甲胎蛋白于1964年首次在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的血清中发现,此后一直是HCC的主要诊断生物标志物^[32]。除此之外,非HCC疾病也可以出现AFP的升高,例如肝硬化、肝炎、胆管癌、睾丸生殖细胞瘤和转移性结肠癌^[33],在肝脏良性疾病中,相关研究表明肝硬化的AFP含量较肝炎升高明显^[34],这也与本研究的结果相似。白蛋白是血清(3.5 g/dL-5.0 g/dL,约占所有血清蛋白



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 8 APRF评分和FIB-4评分预测CHB合并肝硬化决策曲线图. A: APRF评分(训练集); B: APRF评分(验证集); C: FIB-4评分(训练集); D: FIB-4评分(验证集). CHB: 慢性乙型肝炎; APRF: 谷草转氨酶与血小板比率指数; FIB-4: 纤维蛋白-4.

的一半)和细胞外液中最丰富的蛋白质^[35], 主要由肝脏细胞产生, 其不仅反应机体的基础营养水平, 而且可以反应肝脏细胞结晶片段受体(FcRn)的表达能力, 肝硬化患者由于FcRn表达的减低而白蛋白生成减少^[36]. γ -GGT位于肝细胞的毛细血管表面和胆管上皮细胞的膜侧, 是一种膜结合酶^[37], 其不仅反应胆汁分泌阻塞和胆管损伤的程度, 也是反应肝细胞损伤的重要标记物^[38], 并且既往研究证明GGT与单纯的ALT及AST相比对肝硬化可能具有更好的预测价值^[39], 这与本研究的结果相同. 随着公共卫生工作的努力, 目前HBV的主要传播途径是母婴传播, 这也导致CHB的年龄分布与其他非传染性慢性疾病不同. 既往研究表明CHB患病率与年龄成负向相关关系^[40], 因此年龄越高的CHB患者往往有更长的CHB病程让人容易理解, 这使得年龄成为CHB合并肝硬化的高危因素, 本研究结果与既往研究类似^[41].

4 结论

本研究依然存在一定的局限性. 首先, 所有纳入的研究对象均未接受任何病毒治疗, 经治疗后的患者能否适用于本研究的结论仍需经标准治疗方案条件下的队列研究证明. 第二, 由于发生肝硬化的阳性病例数不足所有

病例数的20%, 目前建立的模型整体敏感性一般, 目前的结论仍需更多样本的支持. 最后, 本研究中对模型进行了内部验证, 但未能得到外部队列的验证, 这也导致目前的研究结果在外推时受到一定的局限性. 然而, 目前模型所利用的预测变量在既往研究中均以得到了证明, 本研究的结果依然能够证明XGBoost机器学习模型在CHB合并肝硬化预测中的价值.

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎病毒感染(chronic hepatitis B virus infection, CHBV)进展至肝硬化是一个缓慢的过程, 在肝硬化失代偿期发生之前常因无明显的临床症状而被患者忽略. 肝硬化失代偿期时不良事件的结局发生率升高明显, 这使得肝硬化的无创评估成为研究热点. 然而, 目前有关肝硬化早期诊断的机器学习模型仍是缺乏的.

实验动机

本研究重点探究CHBV患者的年龄、性别以及常规血清学指标所建立的极限梯度提升机(eXtreme gradient

boosting, XGBoost)机器学习模型预测肝硬化的有效性。旨在为CHBV患者提供安全、无创、简便、实用的诊断方法。

实验目标

基于CHBV患者的年龄、性别以及常规血清学指标等信息建立预测CHB进展为肝硬化的机器学习模型, 为肝硬化的管理提供参考。

实验方法

选取2010-2018年首次就诊于安徽医科大学第一附属医院和第二附属医院并行肝活检的CHBV患者。按照随机原则以3:1的比例将所有患者分为训练集和验证集。利用训练集患者一般资料及常规血清学指标构建XGBoost机器学习模型, 并利用验证集进行内部验证。同时, 计算谷草转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase/platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白-4(fibrosis-4 index, FIB-4)评分并与研究中构建的模型进行比较。受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)以评估模型区分度, 校准曲线(calibration curve, CA)及决策曲线(decision curve analysis, DCA)以评估模型校准度及获益度。

实验结果

最终纳入研究的CHBV病例1087例, 其中训练集817例, 验证集270例。训练集中有103例患者发生肝硬化, 肝硬化患者APRI和FIB-4评分明显高于非肝硬化患者($P<0.05$)。在训练集中, 所有预测因子中血小板的相对重要度最高。利用训练集构建的XGBoost机器学习提示后的结果提示AUC为0.95, 验证集的AUC为0.86, 两者Kappa值分别为0.78和0.74。CA曲线提示模型预测情况与真实情况拟合情况吻合度较高。训练集和验证集的DCA曲线提示所建立模型能够使患者获得较高的获益度。研究中构建的XGBoost机器学习模型对于肝硬化的预测效能优于APRI评分和FIB-4评分。

实验结论

以CHBV患者的年龄、性别以及常规血清学指标为预测变量构建的XGBoost机器学习模型具有较好的预测效能, 有助于肝硬化早期发现, 使患者获益。

展望前景

本研究证实了利用常规资料构建XGBoost模型在预测CHBV进展为肝硬化时的可行性。基于XGBoost的优势, 随着更多有效的预测变量被纳入模型, 预测效能将会进一步提升。未来的研究重点在于提高临床资料的完整性和多样性, 保持对有关CHBV的新型血清标志物的关注

并及时纳入模型进行验证。

5 参考文献

- Raptopoulou M, Papatheodoridis G, Antoniou A, Ketikoglou J, Tzourmakliotis D, Vasiliadis T, Manolaki N, Nikolopoulou G, Manesis E, Pierrotsakos I. Epidemiology, course and disease burden of chronic hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic hepatitis B: a multicentre Greek study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 195-202 [PMID: 19175881 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01057.x]
- Liang P, Zu J, Yin J, Li H, Gao L, Cui F, Wang F, Liang X, Zhuang G. The independent impact of newborn hepatitis B vaccination on reducing HBV prevalence in China, 1992-2006: A mathematical model analysis. *J Theor Biol* 2015; 386: 115-121 [PMID: 26375372 DOI: 10.1016/j.jtbi.2015.08.030]
- Wu JF, Chang MH. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life - the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts. *J Biomed Sci* 2015; 22: 92 [PMID: 26487087 DOI: 10.1186/s12929-015-0199-y]
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2650-2666 [PMID: 31401364 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060]
- Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 361-374 [PMID: 30791772 DOI: 10.1080/17474124.2019.1579641]
- Lomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut* 2020; 69: 1343-1352 [PMID: 32066623 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317593]
- Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, Messous D, Thibault V, Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 50: 1344-1355 [PMID: 15192028 DOI: 10.1373/clinchem.2004.032227]
- Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457 [PMID: 14647056 DOI: 10.1016/j.jhep.2003.09.022]
- Robert M, Sofair AN, Thomas A, Bell B, Bialek S, Corless C, Van Ness G, Huie-White S, Stabach N, Zaman A. A comparison of hepatopathologists' and community pathologists' review of liver biopsy specimens from patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 335-338 [PMID: 19138761 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.029]
- Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017; 7: 1303-1329 [PMID: 28435467 DOI: 10.7150/thno.18650]
- Thavorn K, Coyle D. Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter for Diagnosing Liver Fibrosis and Steatosis in Ontario: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015; 15: 1-58 [PMID: 26664666]
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
- Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of

laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 [PMID: 28586172 DOI: 10.1002/hep.29302]

15 Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* 2018; 68: 305-315 [PMID: 29154965 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.013]

16 European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59: 1121-1140 [PMID: 27053230 DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y]

17 王瑞, 李嘉. 《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》更新要点解读. 实用器官移植电子杂志 2021; 9: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.01.001]

18 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 770-786 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.004]

19 王娟, 李会师, 梁乐, 李昱蓉, 张鸿. 慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的影响因素分析及预测模型构建. 胃肠病学和肝病学杂志 2022; 31:752-757 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.07.006]

20 Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, Sebastiani G, Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Stal P, Wong VW, Kechagias S, Hulcrantz R, Loomba R. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-1565 [PMID: 28130788 DOI: 10.1002/hep.29085]

21 Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *J Hepatol* 2017; 67: 847-861 [PMID: 28778687 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.008]

22 Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 261-279 [PMID: 32536045 DOI: 10.3350/cmh.2020.0032]

23 Revill P, Yuan Z. New insights into how HBV manipulates the innate immune response to establish acute and persistent infection. *Antivir Ther* 2013; 18: 1-15 [PMID: 23363957 DOI: 10.3851/IMP2542]

24 Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 361-374 [PMID: 30791772 DOI: 10.1080/17474124.2019]

25 Brass LF, Diamond SL, Stalker TJ. Platelets and hemostasis: a new perspective on an old subject. *Blood Adv* 2016; 1: 5-9 [PMID: 29296690 DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000059]

26 Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, Lu W, Yang Z, Zhang Z. Nomogram for predicting advanced liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 190 [PMID: 33906623 DOI: 10.1186/s12876-021-01774-w]

27 Lv Y, Yee Lau W, Wu H, Han X, Gong X, Liu N, Yue J, Li Q, Li Y, Deng J. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242: 744-749 [PMID: 28299974 DOI: 10.1177/1535370217693113]

28 Sun Y, Lan X, Shao C, Wang T, Yang Z. Clinical features of idiopathic portal hypertension in China: A retrospective study of 338 patients and literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1417-1423 [PMID: 30462857 DOI: 10.1111/jgh.14552]

29 Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int* 2017; 37: 778-793 [PMID: 27860293 DOI: 10.1111/liv.13317]

30 Gallo P, Terracciani F, Di Pasquale G, Esposito M, Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Thrombocytopenia in chronic liver disease: Physiopathology and new therapeutic strategies before invasive procedures. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 4061-4074 [PMID: 36157107 DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4061]

31 Wang J, Zhang P, Liao J, Zhu Y, Liu X, Tang H. Association of α -fetoprotein levels with liver stiffness measurement in outpatients with chronic hepatitis B. *Biosci Rep* 2021; 41 [PMID: 33289529 DOI: 10.1042/BSR20203048]

32 Liu Z, Pu Y, Bao Y, He S. Investigation of Potential Molecular Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AFP-Negative HCC. *Int J Gen Med* 2021; 14: 4369-4380 [PMID: 34408477 DOI: 10.2147/IJGM.S323868]

33 Ayoub WS, Steggerda J, Yang JD, Kuo A, Sundaram V, Lu SC. Current status of hepatocellular carcinoma detection: screening strategies and novel biomarkers. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919869120 [PMID: 31523283 DOI: 10.1177/1758835919869120]

34 Wu M, Liu H, Liu Z, Liu C, Zhang A, Li N. Analysis of serum alpha-fetoprotein (AFP) and AFP-L3 levels by protein microarray. *J Int Med Res* 2018; 46: 4297-4305 [PMID: 30111217 DOI: 10.1177/0300060518789304]

35 Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, Caraceni P, Fernandez J, Gerbes AL, O'Brien AJ, Trebicka J, Thevenot T, Arroyo V. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020; 69: 1127-1138 [PMID: 32102926 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318843]

36 Pyzik M, Rath T, Kuo TT, Win S, Baker K, Hubbard JJ, Grenha R, Gandhi A, Krämer TD, Mezo AR, Taylor ZS, McDonnell K, Nienaber V, Andersen JT, Mizoguchi A, Blumberg L, Purohit S, Jones SD, Christianson G, Lencer WI, Sandlie J, Kaplowitz N, Roopenian DC, Blumberg RS. Hepatic FcRn regulates albumin homeostasis and susceptibility to liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E2862-E2871 [PMID: 28330995 DOI: 10.1073/pnas.1618291114]

37 Ren T, Wang H, Wu R, Niu J. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet Ratio Predicts Significant Liver Fibrosis of Chronic Hepatitis B Patients in China. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 7089702 [PMID: 28831282 DOI: 10.1155/2017/7089702]

38 Bortolotti M, D'Ambrosio R, Fraquelli M, Pedrotti P, Consonni D, Migone De Amicis M, Scaramellini N, Di Piero E, Graziadei G. Liver damage and sickle cell disease: genotype relationship. *Ann Hematol* 2020; 99: 2065-2072 [PMID: 32572524 DOI: 10.1007/s00277-020-04113-3]

39 Yu Y, Fan Y, Yang Z, Lu Y, Xu Q, Chen X. Elevated serum gamma-glutamyltransferase predicts advanced histological liver damage in chronic hepatitis B. *Discov Med* 2016; 21: 7-14 [PMID: 26896597]

40 Wang H, Men P, Xiao Y, Gao P, Lv M, Yuan Q, Chen W, Bai S, Wu J. Hepatitis B infection in the general population of China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 811 [PMID: 31533643 DOI: 10.1186/s12879-019-4428-y]

41 Liu YY, Lin CL, Weng CH, Chang PH, Chien CH, Huang KC, Hua MC, Hu CC. Older Age and High α -Fetoprotein Predict Higher Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis-B-Related Cirrhotic Patients Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 [PMID: 36140487 DOI: 10.3390/diagnostics12092085]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



冷内镜黏膜切除术与常规内镜黏膜切除术治疗10–19 mm 结直肠息肉的对比研究

陆会飞, 丁文, 马昕, 危贵君

陆会飞, 丁文, 马昕, 危贵君, 湖州师范学院附属第一医院消化内科 浙江省湖州市 313000

陆会飞, 主治医师, 主要研究方向为消化道肿瘤内镜下诊治。

基金项目: 湖州市科技计划专项资助, No. 2019GY08.

作者贡献分布: 此课题由陆会飞设计; 实施过程由陆会飞、丁文、马昕及危贵君完成; 病例入组由陆会飞、丁文完成; 数据收集由陆会飞、丁文完成; 病理检测诊断由马昕完成; 数据分析及论文撰写由陆会飞完成; 论文指导和定稿由危贵君完成。

通讯作者: 危贵君, 主任医师, 313000, 湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州师范学院附属第一医院消化内科. 992411919@qq.com

收稿日期: 2023-05-05

修回日期: 2023-05-24

接受日期: 2023-06-21

在线出版日期: 2023-07-08

Safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection vs conventional endoscopic mucosal resection for treatment of 10-19 mm colorectal polyps

Hui-Fei Lu, Wen Ding, Xin Ma, Gui-Jun Wei

Hui-Fei Lu, Wen Ding, Xin Ma, Gui-Jun Wei, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Huzhou University, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Supported by: Special Funding for Huzhou Science and Technology Plan, No. 2019GY08.

Corresponding author: Gui-Jun Wei, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Huzhou University, No. 158 Square Back Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 992411919@qq.com

Received: 2023-05-05

Revised: 2023-05-24

Accepted: 2023-06-21

Published online: 2023-07-08

Abstract BACKGROUND

Colorectal polyps are important precancerous lesions in colorectal cancer, which require timely endoscopic treatment. For different extents of polyps, different therapies have different efficacy and safety. This study explored the efficacy and safety of two different methods for treating 10-19 mm colorectal polyps, with an aim to provide guidance for clinical treatment of colorectal polyps.

AIM

To compare the safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection (C-EMR) and conventional endoscopic mucosal resection (EMR) in the treatment of 10-19 mm colorectal polyps.

METHODS

A total of 192 patients with 371 colorectal polyps measuring 10-19 mm, who were hospitalized at the First Affiliated Hospital of Huzhou University from January 2021 to December 2022, were included in this study. The patients underwent either C-EMR or conventional EMR for the colorectal polyps. Age, gender, intestinal preparation score, polyp diameter, location, Paris endoscopic classification, histopathological type, complete resection rate, complete histological resection rate, incidence of complications, resection time, number of hemostatic clips used, and postoperative recurrence were compared between the two groups of patients.

RESULTS

There was no significant difference in age, sex, intestinal preparation score, Paris endoscopic classification, histopathological classification, size, location, complete

resection rate, or complete histological resection rate between the two groups ($P > 0.05$). Immediate intraoperative bleeding occurred in 5.5% (10/181) of polyps and 7.4% (7/95) of patients in the C-EMR group, and the corresponding percentages in the EMR group were 2.6% (5/190) and 3.1% (3/97); the difference was not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$). Postoperative delayed bleeding occurred in 0.6% (1/181) of polyps and 1.1% (1/95) of patients in the C-EMR group, and the corresponding percentages in the EMR group were 5.8% (11/190) and 7.2% (7/97); the difference was statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). There was no occurrence of delayed perforation during or after surgery in either group. The average resection time was significantly shorter in the C-EMR group than that of the conventional EMR group [(3.15 ± 0.61) min vs (3.46 ± 0.42) min, $P < 0.05$]. The average number of hemostatic clips used in the C-EMR group was (1.31 ± 0.88), which was significantly less than that of the conventional EMR group (1.65 ± 0.61; $P < 0.05$). A total of 164 polyps were followed for 9 to 23 mo in the two groups of patients. The total recurrence rate after resection was 2.44%, and the recurrence rate of C-EMR (2.53%) was higher than that of the conventional EMR group (2.35%), but with no statistical significance ($P > 0.05$).

CONCLUSION

C-EMR and conventional EMR have similar therapeutic effects in the treatment of 10-19 mm colorectal polyps, but C-EMR has a shorter treatment time, lower incidence of delayed bleeding, and higher safety and economic benefit ratio.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cold endoscopic mucosal resection; Endoscopic mucosal resection; Colorectal polyps

Citation: Lu HF, Ding W, Ma X, Wei GJ. Safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection vs conventional endoscopic mucosal resection for treatment of 10-19 mm colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(13): 555-561

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/555.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.555>

摘要

背景

结直肠息肉是结直肠癌的重要癌前病变,需及时行内镜下治疗,不同治疗方法对不同大小息肉的疗效和安全性存在差异。本文对不同方法治疗10 mm-19 mm结直肠息肉的疗效和安全性进行探讨,为临床治疗结直肠息肉提供参考。

目的

比较冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)与常规内镜黏膜切除术(endoscopic

mucosal resection, EMR)治疗10 mm-19 mm结直肠息肉的疗效和安全性。

方法

择取2021-01/2022-12期间在湖州师范学院附属第一医院住院收治的192例10 mm-19 mm结直肠息肉患者,共371枚息肉,分别采用C-EMR治疗(C-EMR组)和常规EMR治疗(EMR组),对两组患者的年龄、性别、肠道准备评分及息肉直径大小、部位、内镜下巴黎分型、病理组织学类型、完整切除率、组织学完全切除率、并发症发生率、切除时间、止血夹使用数量、术后复发等情况进行比较。

结果

两组患者的年龄、性别、肠道准备评分及息肉内镜下巴黎分型、病理组织学类型、直径大小、部位比较均无统计学意义。两组息肉的完整切除率、组织学完全切除率比较均无统计学意义。C-EMR组有5.5%(10/181)的息肉和7.4%(7/95)的患者出现术中出血,EMR组有2.6%(5/190)的息肉和3.1%(3/97)的患者出现术中出血,但差异无统计学意义,而C-EMR组有0.6%(1/181)的息肉和1.1%(1/95)的患者出现术后迟发性出血,EMR组有5.8%(11/190)的息肉和7.2%(7/97)的患者出现术后迟发性出血,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组均未见术中和术后迟发性穿孔发生;C-EMR组切除的平均时间(3.15 ± 0.61) min短于EMR组(3.46 ± 0.42) min,差异有统计学意义($P < 0.05$);C-EMR组止血夹平均使用数量为(1.31 ± 0.88)个少于EMR组(1.65 ± 0.61)个,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者共随访息肉164枚,随访时间9 mo-23 mo,切除术后总复发率为2.44%,C-EMR复发率(2.53%)高于EMR组(2.35%),差异无统计学意义。

结论

C-EMR与常规EMR在10 mm-19 mm结直肠息肉的治疗上具有相似疗效,C-EMR治疗时间短,迟发性出血发生率和止血夹使用数量少,安全性和经济效益比更高,值得临床推广应用。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 冷内镜黏膜切除术; 内镜黏膜切除术; 结直肠息肉

核心提要: 本研究探讨不同方法治疗10 mm-19 mm结直肠息肉的疗效和安全性,发现冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)与常规内镜黏膜切除术在治疗10 mm-19 mm结直肠息肉上疗效相似,C-EMR治疗时间短,迟发性出血发生率和止血夹使用数量少,安全性和经济效益比更高,为临床治疗结直肠息肉提供理论依据。

文献来源: 陆会飞, 丁文, 马昕, 危贵君. 冷内镜黏膜切除术与常规内镜黏膜切除术治疗10-19 mm结直肠息肉的对比研究. 世界华人消化杂志. 2023; 31(13): 555-561

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/555.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.555>

0 引言

近年来, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率呈上升趋势, 严重影响人类生命健康^[1]. 绝大多数CRC是由腺瘤性息肉发展而来, 减少CRC发病率的最有效手段是早期发现和摘除癌前病变^[2]. 热圈套息肉切除术(hot snare polypectomy, HSP)和冷圈套息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP)是目前摘除肠息肉的主要方式, 因穿孔、出血风险低的优势, CSP在近几年被迅速得到应用, 其已被欧洲和美国内镜学会推荐为切除小于10 mm的结直肠息肉, 但对于10 mm-19 mm较大结直肠息肉的摘除方式仍不明确^[3,4]. 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)现已成为HSP主要方式, 并被常用于切除超过9 mm的结直肠息肉, 但近年来有研究证实了CSP切除>10 mm息肉是安全有效的, 并且最新的美国内镜学会建议有条件的可进行CSP或冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)摘除10 mm-19 mm的无蒂息肉病变^[4]. 目前关于C-EMR与常规EMR切除10 mm-19 mm较大结直肠息肉的对比研究鲜有报道, 本研究通过单中心前瞻性观察性研究方式比较C-EMR与常规EMR治疗10 mm-19 mm结直肠息肉的效果和安全性, 为较大结直肠息肉的切除方式提供参考选择, 现报告结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 择取2021-01/2022-12期间在湖州师范学院附属第一医院住院收治的192例10 mm-19 mm结直肠息肉患者, 共371枚息肉, 分别采用C-EMR治疗(C-EMR组)和常规EMR治疗(EMR组), C-EMR组有95例患者(181枚息肉), EMR组有97例患者(190枚息肉). 纳入标准: (1)直径大小10 mm-19 mm的结直肠息肉; (2)内镜下巴黎分型为I型或II a型, 数量不超过3个; (3)18周岁-75周岁. 排除标准: (1)正在服用抗栓药物未能停药或凝血功能障碍者; (2)合并恶性肿瘤、炎症性肠病等患者; (3)同时合并>19 mm的非目标病变, 侧向发育性病变与结肠癌需进行内镜黏膜下剥离术或外科手术者; (4)肠道准备不满意者(波士顿评分<5分); (5)妊娠患者; (6)有严重的脏器功能不全者. 本研究通过医院伦理委员会同意, 并且所有患者受试之前均知情同意并签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 术前肠道准备及器械: 肠道准备: 参照指南^[5]推

荐的3 L聚乙二醇电解质散方案, 每位患者均分次口服, 操作前1天晚上8点服用1000 mL含有1袋聚乙二醇电解质散的溶液, 操作当天在检查前4 h-6 h服用剩下的2000 mL含有2袋聚乙二醇电解质散的溶液, 并且加用西甲硅油去泡去粘液. 器械: 奥林巴斯CF-HQ290/CF-HQ260肠镜, 活检钳(杭州康生, KLF-Aφ2.3x1600-BS), 圈套器(常州久虹, JHY-SD-23-23030-A1), 高频电切设备(erbe VIO 200 S), 内镜用注射针(江苏唯德康, VDK-IN-23-180-2504-A), 止血夹(安瑞, AMH-HCG-195-135).

1.2.2 操作步骤: 每位患者的手术均由经验丰富的内镜操作医生和护士协助进行. 采用内镜相关技术认真详细评估每枚息肉情况, 判定能否使用C-EMR或常规EMR进行切除治疗. EMR组于病灶边缘注入含有亚甲蓝和肾上腺素混合生理盐水溶液使黏膜下层分离并抬举征阳性后, 再使用圈套器套取病灶及周边1 mm-3 mm正常黏膜, 收紧后予以高频电切除; C-EMR组在EMR组操作方法基础上, 直接勒紧圈套器摘除息肉, 不使用高频电切设备. 对两组患者的创面进行多次生理盐水冲洗, 仔细检查有无息肉残留和出血, 对于常规EMR组若存在息肉残留, 则再次电凝追加切除, 对于C-EMR组若存在息肉残留, 则通过圈套器或者活检钳追加摘除, 在息肉切除部位的创面基底和左右切缘各活检1块, 所有标本均送病理检查, 最后根据术后创面情况决定是否采用一次性止血夹封闭创面.

1.2.3 观察指标: 主要指标: 内镜下完整切除率指一次性完整切除息肉的比例; 组织学完全切除率指在息肉切除部位的创面基底和左右切缘活检标本病理学评估均为阴性的息肉比例; 息肉切除时间指单个息肉切除和封闭创面时间; 手术相关并发症发生率, 包括出血和穿孔, 其中术中出血指息肉切除后即刻持续出血 ≥ 30 s, 需要肠镜干预止血的迟发性出血^[6]; 止血夹使用数量; 术后复发, 息肉术后再行结肠镜检查, 对比既往内镜图文报告记录, 判断是否有息肉复发, 并经组织病理学证实. 次要指标: 性别、肠道准备评分(波士顿评分)、年龄、内镜下巴黎分型、病理组织学类型、直径大小、息肉部位.

统计学处理 使用SPSS 22.0分析处理数据, 计数资料和计量资料分别以百分率(%)和均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示, 前者数据比较采用 χ^2 检验, 后者数据比较采用两独立样本 t 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料及息肉特点 C-EMR组男58例, 肠

道准备评分(波士顿评分)平均(7.33±1.13)分, 年龄(25-75)岁, 平均(55.5±12.3)岁; EMR组男62例, 年龄(28-75)岁, 肠道准备评分(波士顿评分)平均(7.09±1.03)分, 平均(54.9±12.9)岁, 比较两组患者的年龄、性别、肠道准备评分, 差异均无统计学意义; 比较两组患者的息肉内镜下巴黎分型、病理组织学类型、直径大小及部位, 差异均无统计学意义, 详见表1。

2.2 两组患者息肉切除治疗情况 C-EMR组和EMR组完整切除率分别为97.8%和97.9%, 差异无统计学意义, 其中C-EMR组有4例未完整摘除, 通过圈套器和活检钳追加摘除残留息肉, EMR组亦有4例未完整摘除, 通过再次电凝追加摘除残留息肉; C-EMR组和EMR组组织学完全切除率分别为94.5%和95.3%, 差异无统计学意义; C-EMR组和EMR组均未见术中中和术后迟发性穿孔发生, 其中C-EMR组有5.5%(10/181)的息肉和7.4%(7/95)的患者出现术中出血, EMR组有2.6%(5/190)的息肉和3.1%(3/97)的患者出现术中出血, 但差异无统计学意义, 而C-EMR组有0.6%(1/181)的息肉和1.1%(1/95)的患者出现术后迟发性出血, EMR组有5.8%(11/190)的息肉和7.2%(7/97)的患者出现术后迟发性出血, 差异均有统计学意义($P<0.05$); C-EMR组和EMR组切除的平均时间分别为(3.15±0.61)min和(3.46±0.42)min, 差异有统计学意义($P<0.05$); C-EMR组止血夹平均使用数量为(1.31±0.88)个, 而EMR组为(1.65±0.61)个, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表2。

2.3 两组患者随访情况 两组患者共随访到113位, 息肉164枚, 随访时间(9-23) mo, 其中C-EMR组为79枚, 复发2枚, 复发率为2.53%(2/79), EMR组为85枚, 复发2枚, 复发率为2.35%(2/85), 差异无统计学意义, 10 mm-19 mm结直肠息肉切除术后总复发率为2.44%(4/164)。

3 讨论

在内镜下完整切除结直肠息肉可有效避免息肉恶化进展, 目前摘除息肉的方法有CSP和HSP两种主要方式, EMR是HSP的主要方式, 但热切除时热损伤可深达黏膜下层深层甚至固有肌层, 进而损伤深层黏膜下层的较大直径血管, 增加了术后迟发性出血或穿孔的风险^[7]。C-EMR是先进行黏膜下注射使息肉病灶抬举后再进行CSP, 不使用电切除, 其不仅保留了CSP诸多优点, 而且降低了术中出血风险, 同时提高了息肉病灶完整切除率。但近年来亦有研究报道了CSP切除>10 mm息肉是安全有效的^[8]。鉴于此, 本研究分别采用C-EMR和常规EMR切除较大结直肠息肉, 比较两种手术方法的疗效和安全性。

本研究结果显示C-EMR组的完整切除率为97.8%,

与EMR组(97.9%)相比较, 差异无统计学意义, 但国内外有学者对直径<10 mm的息肉患者行C-EMR治疗发现其完整切除率为100%^[6,9], 本研究完整切除率偏低, 可能与本研究所选取的息肉直径较大相关。Thoguluva Chandrasekar等^[10]对CSP切除>10 mm息肉的系统评价与荟萃分析发现腺瘤的残留率达11.1%, 而陈琳等^[11]的研究发现, 采用CSP摘除10 mm-15 mm的无蒂息肉时其息肉残留率为4.7%, 与HSP相比无统计学差异, 但Gessi等^[12]对较大的11 mm-20 mm息肉采用HSP和CSP摘除时发现CSP组息肉残留率高于HSP组, 可能与息肉直径较大、样本量不同相关, 仍需大样本研究进一步阐明。本研究中C-EMR组的组织学完全切除率与EMR组相似(94.5% vs 95.3%), 差异无统计学意义, 与Li等^[13]研究报道一致。C-EMR具有较高的组织学完全切除率, 原因可能有以下几个方面: (1)在病灶边缘黏膜下层注射液体形成水垫后可较安全地切除更多黏膜; (2)使用含有染料溶液有助于勾勒出息肉黏膜组织边界进而可精准切除; (3)注射含有肾上腺素的混合溶液可对损伤的血管起到止血作用, 减少术中出血, 使内镜医师无需过度冲洗出血部位, 及时发现息肉组织的残留。

息肉的摘除不仅要求较高的完整切除和组织学完全切除率, 而且需要保证患者手术的安全性, 出血和穿孔是评价息肉切除安全性的主要指标。本研究发现C-EMR组有5.5%(10/181)的息肉和7.4%(7/95)的患者出现术中出血, 而EMR组有2.6%(5/190)的息肉和3.1%(3/97)的患者出现术中出血, C-EMR组术中出血率高于EMR组, 但差异无统计学意义, 与Li等^[13]研究报道相似。在现有的圈套器冷切除息肉的相关研究中发现术中出血率0-9.4%不等, 可能与术中出血定义、使用圈套器种类及冷切除方式不同等原因相关^[14]。由于CSP无通电电凝止血功能, 术中发生即刻毛细血管渗血较常见, 多可自发性停止, 并且C-EMR是在机械切割息肉前进行黏膜下注射含有肾上腺素的混合液体形成水垫, 减少了黏膜下动脉损伤, 亦可对损伤的血管起到止血作用, 在一定程度上降低了术中出血风险。对于>10 mm的结直肠息肉行CSP切除治疗时, Aizawa等^[15]研究发现其术后迟发性出血率为0.51%, 但Gessi等^[12]研究发现采用HSP摘除息肉时有2例患者有术后出血, 而与之对照的CSP组患者无术后出血发生。对于6 mm-20 mm的结直肠息肉的治疗研究中发现C-EMR组和EMR组的迟发性出血率分别为0.8%和2.6%^[13]。本研究中C-EMR组有0.6%(1/181)的息肉和1.1%(1/95)的患者出现术后迟发性出血, EMR组有5.8%(11/190)的息肉和7.2%(7/97)的患者出现术后迟发性出血, C-EMR组术后迟发性出血率较EMR组明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 与Qu等^[16]报道一致。Suzuki

表 1 两组患者一般情况及息肉特点比较

项目	C-EMR组(n = 95)	EMR组(n = 97)	P值
息肉个数	181	190	–
性别(男/女)	58/37	62/35	0.682
年龄(岁, mean ± SD)	55.5 ± 12.3	54.9 ± 12.9	0.730
息肉直径(mm, mean ± SD)	14.76 ± 2.62	14.93 ± 2.70	0.541
肠道准备(分, mean ± SD)	7.33 ± 1.13	7.09 ± 1.03	0.810
息肉部位[枚(%)]			0.857
右半结肠	85(47.0)	91(47.9)	
左半结肠	96(53.0)	99(52.1)	
巴黎分型[枚(%)]			0.978
Ip型	32(17.7)	36(18.9)	
Is型	60(33.1)	64(33.7)	
Isp型	65(35.9)	67(35.3)	
II a型	24(13.3)	23(12.1)	
病理类型[枚(%)]			0.830
腺瘤性息肉	142(78.5)	144(75.8)	
锯齿状息肉	27(14.9)	32(16.8)	
增生性息肉	12(6.6)	14(7.4)	

C-EMR: 冷内镜黏膜切除术; EMR: 内镜黏膜切除术.

表 2 两组息肉切除情况比较

项目	C-EMR组(n = 95)	EMR组(n = 97)	P值
息肉个数	181	190	–
手术时间(min, mean ± SD)	3.15 ± 0.61	3.46 ± 0.42	0
完整切除[n(%)]	177(97.8)	186(97.9)	0.945
组织学完全切除[n(%)]	171(94.5)	182(95.3)	0.556
术中并发症[n(%)]			
出血(按息肉总数)	10(5.5)	5(2.6)	0.157
出血(按患者总数)	7(7.4)	3(3.1)	0.182
穿孔	0	0	
迟发性并发症[n(%)]			
出血(按息肉总数)	1(0.6)	11(5.8)	0.004
出血(按患者总数)	1(1.1)	7(7.2)	0.033
穿孔	0	0	
止血夹使用数(个, mean ± SD)	1.31 ± 0.88	1.65 ± 0.61	0

C-EMR: 冷内镜黏膜切除术; EMR: 内镜黏膜切除术.

等^[17]研究发现HSP摘除息肉24 h后创面直径较前可增加近三分之一, 而与之对照的CSP术后创面却较前减少四分之一. 此外, 有研究表明^[18]血管反应性收缩现象在CSP术后创面周围的正常黏膜中尤为明显. 这些研究结果在一定程度上提示C-EMR时机械勒除引起的组织损伤更容易愈合, 并且减少了术后迟发性出血率, 而EMR时电流产生的热损伤导致组织凝固坏死, 更容易出现延迟性穿孔和出血. HSP的穿孔发生率在0.016%–0.5%, 冷切除因无电凝和热损失穿孔机率更低^[19], 本研究所有患者均

未出现术中和术后穿孔.

本研究中C-EMR组治疗的平均时间[(3.15 ± 0.61) min]较EMR组[(3.46 ± 0.42) min]短, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 可能与C-EMR组无需连接电刀装置、止血夹使用量少相关. 对于止血夹使用数量情况, EMR组均进行了预防性止血, C-EMR组中有37枚息肉未行一次性止血夹封闭创面预防性止血措施, 并且均无迟发性出血发生, C-EMR组止血夹平均使用数量[(1.31 ± 0.88)个]较EMR组[(1.65 ± 0.61)个]明显减少, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 提示C-EMR组止血夹使用数量较少, 费用较低。

有研究发现内镜下圈套冷切除3 mm-15 mm息肉后平均随访9.7 mo, 总体复发率为1.1%^[14]。本研究共随访到共112位患者, 共164枚息肉, C-EMR组复发率(2.53%)较EMR组(2.35%)升高, 但差异无统计学意义, 并且发现10 mm-19 mm结直肠息肉切除术后总复发率为2.44%。

4 结论

综上所述, 对于10 mm-19 mm结直肠息肉的治疗方式, 与常规EMR相比, C-EMR具有相似疗效, 治疗时间短, 迟发性出血发生率和止血夹使用数量少, 安全性和经济效益比更高, 值得临床推广应用。

文章亮点

实验背景

结直肠息肉恶化可进展为结直肠癌, 内镜下及时治疗可有效减少结直肠癌的发生, 治疗时既要保证息肉的完整切除, 还要避免并发症的出现, 目前不同方法治疗不同大小结直肠息肉的疗效和安全性存在差异。

实验动机

不同大小结直肠息肉的治疗方法和结局存在差异, 寻找更加安全经济有效的内镜治疗方法对结直肠癌的防治具有重要意义。

实验目标

探讨冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)与常规内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)两种治疗方法对10 mm-19 mm结直肠息肉的完整切除率、组织学完全切除率、止血夹使用数量、并发症以及术后复发情况的影响。

实验方法

本研究分别采用C-EMR与常规EMR治疗10 mm-19 mm结直肠息肉, 对两组患者一般情况、息肉特点、息肉切除情况以及术后复发等情况进行比较。

实验结果

两组息肉的完整切除率、组织学完全切除率相似, C-EMR组有0.6%的息肉和1.1%的患者出现术后迟发性出血, 术后迟发性出血较EMR组更低, 两组均未见术中术后迟发性穿孔发生, C-EMR组切除的平均时间[(3.15±0.61) min]较EMR组更短, C-EMR组止血夹平均使用数量为[(1.31±0.88)个]较EMR组更少, 两组患者切除术后总复发率为2.44%。

实验结论

对于10 mm-19 mm结直肠息肉的内镜下治疗, C-EMR与常规EMR两种治疗方法疗效相似, 在治疗时间、迟发性出血发生率和止血夹使用数量上C-EMR更有优势, 安全性和经济效益比更高, 值得临床推广应用。

展望前景

本研究为单中心前瞻性观察性研究, 设计合理, 结论明确, 但纳入和随访病例有限, 可能存在一定偏倚。因此, 未来需要进行大规模的多中心、前瞻性研究来进一步探究分析。

5 参考文献

- Li M, Li X, Guo Y, Miao Z, Liu X, Guo S, Zhang H. Development and assessment of an individualized nomogram to predict colorectal cancer liver metastases. *Quant Imaging Med Surg* 2020; 10: 397-414 [PMID: 32190566 DOI: 10.21037/qims.2019.12.16]
- Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2022; 32: 195-213 [PMID: 35361331 DOI: 10.1016/j.giec.2021.12.008]
- Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297 [PMID: 28212588 DOI: 10.1055/s-0043-102569]
- Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, Robertson DJ, Shaikat A, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions: Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 435-464 [PMID: 32058340 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000555]
- 李兆申, 令狐恩强. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019, 上海). *中华医学杂志* 2019; 26: 2024-2035 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.057871426.2019.07.002]
- 谢娇, 王雯, 李达周, 叶舟, 许斌斌, 徐桂林, 洪东贵, 曾茹娇. 冷圈套联合黏膜下注射对结直肠(微)小息肉的完整切除率的研究. *中华胃肠内镜电子杂志* 2019; 1: 1-6
- Ortigão R, Weigt J, Afifi A, Libânio D. Cold versus hot polypectomy/endoscopic mucosal resection-A review of current evidence. *United European Gastroenterol J* 2021; 9: 938-946 [PMID: 34355525 DOI: 10.1002/ueg.2.12130]
- 朱晓佳, 杨力. 冷圈套器切除技术在结直肠息肉的临床应用进展. *世界华人消化杂志* 2022; 30: 950-955 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.950]
- Uraoka T, Takizawa K, Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano HO, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Fujimoto K, Inoue H. Guidelines for Colorectal Cold Polypectomy (supplement to "Guidelines for Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection/Endoscopic Mucosal Resection"). *Dig Endosc* 2022; 34: 668-675 [PMID: 35113465 DOI: 10.1111/den.14250]
- Thoguluva Chandrasekar V, Spadaccini M, Aziz M, Maselli R, Hassan S, Fuccio L, Duvvuri A, Frazzoni L, Desai M, Fugazza A, Jegadeesan R, Colombo M, Dasari CS, Hassan C, Sharma P, Repici A. Cold snare endoscopic resection of nonpedunculated

- colorectal polyps larger than 10 mm: a systematic review and pooled-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 929-936.e3 [PMID: 30639542 DOI: 10.1016/j.gie.2018.12.022]
- 11 陈琳, 赵晶, 金海峰, 黄亮, 金波, 毛立祺, 吕宾. 冷圈套切除较大结肠息肉的临床研究. *中华消化内镜杂志* 2021; 38: 823-827 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210316-00128]
 - 12 Gessl I, Waldmann E, Penz D, Majcher B, Dokladanska A, Hinterberger A, Szymanska A, Trauner M, Ferlitsch M. Resection rates and safety profile of cold vs. hot snare polypectomy in polyps sized 5-10 mm and 11-20 mm. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 536-541 [PMID: 30853272 DOI: 10.1016/j.dld.2019.01.007]
 - 13 Li D, Wang W, Xie J, Liu G, Wang R, Jiang C, Ye Z, Xu B, He X, Hong D. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 362-370 [PMID: 32150478 DOI: 10.1080/00365521.2020.1732456]
 - 14 朱晓佳, 吴璋莹, 戴华梅, 方军, 向阳, 杨力. 内镜冷圈套器切除结肠腺瘤的一项回顾性队列研究. *中华消化内镜杂志* 2021; 38: 997-1002 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210203-00800]
 - 15 Aizawa M, Utano K, Nemoto D, Isohata N, Endo S, Tanaka N, Hewett DG, Togashi K. Risk of Delayed Bleeding after Cold Snare Polypectomy in Patients with Antithrombotic Therapy. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 1869-1878 [PMID: 33973083 DOI: 10.1007/s10620-021-06984-6]
 - 16 Qu J, Jian H, Li L, Zhang Y, Feng B, Li Z, Zuo X. Effectiveness and safety of cold versus hot snare polypectomy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 49-58 [PMID: 30176072 DOI: 10.1111/jgh.14464]
 - 17 Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Ikehara H, Sugita A, Yamauchi M, Moriyama M. Width and depth of resection for small colorectal polyps: hot versus cold snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1095-1103 [PMID: 29122600 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.041]
 - 18 Schett B, Wallner J, Weingart V, Ayvaz A, Richter U, Stahl J, Allescher HD. Efficacy and safety of cold snare resection in preventive screening colonoscopy. *Endosc Int Open* 2017; 5: E580-E586 [PMID: 28670614 DOI: 10.1055/s-0043-105491]
 - 19 Yuan X, Gao H, Liu C, Cui H, Zhang Z, Xie J, Lu H, Xu L. Effectiveness and safety of the different endoscopic resection methods for 10- to 20-mm nonpedunculated colorectal polyps: A systematic review and pooled analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27: 331-341 [PMID: 34643573 DOI: 10.4103/sjg.sjg_180_21]

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 © 2023 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) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

肝硬化门静脉血栓的抗凝治疗

羊东杰, 谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕

羊东杰, 长沙医学院临床医学系 湖南省长沙市 410219

谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

羊东杰, 医师, 研究方向为内科.

作者贡献分布: 此课题由李陈婕设计; 研究过程由羊东杰、谭玉勇、周鹤俊及李陈婕操作完成; 数据分析由谭玉勇及周鹤俊完成; 本论文写作由羊东杰及李陈婕完成.

通讯作者: 李陈婕, 副主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. chenjieli@csu.edu.cn

收稿日期: 2023-05-11

修回日期: 2023-06-07

接受日期: 2023-06-21

在线出版日期: 2023-07-08

Anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Dong-Jie Yang, Yu-Yong Tan, He-Jun Zhou, Chen-Jie Li

Dong-Jie Yang, Department of Clinical Medicine, Changsha Medical University, Changsha 410219, Hunan Province, China

Yu-Yong Tan, He-Jun Zhou, Chen-Jie Li, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Corresponding author: Chen-Jie Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, No. 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. chenjieli@csu.edu.cn

Received: 2023-05-11

Revised: 2023-06-07

Accepted: 2023-06-21

Published online: 2023-07-08

Abstract

BACKGROUND

Portal vein thrombosis (PVT) is a frequent complication of

cirrhosis, which is significantly associated with progressive hepatic decompensation such as ascites and a high mortality risk. Anticoagulation may associate with higher PVT regression rates, but the safety of anticoagulation should be considered.

AIM

To investigate the efficacy and safety of anticoagulation therapy for PVT in patients with liver cirrhosis.

METHODS

We conducted a retrospective study of cirrhotic patients diagnosed with PVT from January 2018 to December 2021, comparing those who received anticoagulation therapy to those who did not. Thirty-two patients received low molecular weight heparin (LMWH), warfarin, or rivaroxaban (anticoagulation group), and 52 were untreated (non-anticoagulation group). All patients were followed to assess the evolution of PVT (thrombus regression, stable, and progression) and the adverse effects of anticoagulation therapy.

RESULTS

A total of 84 patients were followed for a median 13 mo (IQR: 6-24 mo). Thirty-two patients (38.1%) received anticoagulation therapy. Anticoagulation therapy was associated with a higher PVT regression rate (50.0% vs 23.1%, $P = 0.010$) (univariable hazard ratio [HR] for regression of PVT with anticoagulation = 0.300, 95% confidence interval [CI]: 0.116-0.773, $P = 0.013$; multivariable HR for regression of PVT with anticoagulation = 0.185, 95% CI: 0.061-0.560, $P = 0.003$). Anticoagulation therapy was stopped in six patients because of adverse effects, of which two were due to abdominal pain, two due to gastrointestinal bleeding, and two due to hematuria. Symptoms improved after drug withdrawal.

CONCLUSION

Our findings support anticoagulation therapy in cirrhotic

patients with non-malignant PVT, since anticoagulation seems safe and associated with superior PVT regression rates.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal vein thrombosis; Liver cirrhosis; Anticoagulation

Citation: Yang DJ, Tan YY, Zhou HJ, Li CJ. Anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(13): 562-570
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/562.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.562>

摘要

背景

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症,与腹水等进行性肝功能失代偿显著相关,死亡风险高。抗凝治疗有较高的PVT再通率,但其安全性有待考虑。

目的

探讨肝硬化PVT患者抗凝治疗的有效性和安全性。

方法

我们对2018-01/2021-12诊断为PVT的肝硬化患者进行了回顾性研究,将接受抗凝治疗的患者与未接受抗凝治疗的患者进行了比较。32例接受低分子肝素或华法林或利伐沙班治疗(抗凝治疗组),52例未治疗(非抗凝治疗组)。对所有患者进行随访,评估PVT的演变(血栓消退、稳定、进展)以及抗凝治疗的不良反应。

结果

共对84例患者进行了中位13 mo的随访(IQR 6-24)。32例患者(38.1%)接受抗凝治疗。抗凝与较高的PVT再通率相关(50.0% vs 23.1%, $P = 0.010$)(PVT抗凝治疗回归的单变量HR: 0.300; 95%CI: 0.116-0.773; $P = 0.013$)(PVT抗凝治疗回归的多变量HR: 0.185; 95%CI: 0.061-0.560; $P = 0.003$)。6例患者因不良反应停止抗凝治疗,其中2例因腹痛停药,2例因血尿停药,2例因消化道出血停药,停药后症状改善。

结论

我们的研究结果支持肝硬化PVT患者抗凝治疗,因为抗凝治疗似乎是安全的,并且有较高的PVT再通率。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 门静脉血栓; 肝硬化; 抗凝

核心提要: 门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症,与腹水等进行性肝功能失代偿显著相

关,死亡风险高。本研究通过对肝硬化PVT患者的回顾性分析,证实抗凝治疗肝硬化PVT有效安全。

文献来源: 羊东杰, 谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕. 肝硬化门静脉血栓的抗凝治疗. *世界华人消化杂志* 2023; 31(13): 562-570

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/562.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i13.562>

0 引言

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症,1年发病率4.6%-16.7%,患病率1.4%-26.1%。患病率随着肝硬化的严重程度增加而增加^[1]。肝硬化PVT的发病率和患病率在不同的研究中是不一致的。Pan等^[2]荟萃分析显示,肝硬化PVT的合并发病率为10.42%(95%CI: 8.16%-12.92%),合并患病率为13.92%(95%CI: 11.18%-16.91%)。门静脉血流缓慢、血管壁损伤和血液高凝是肝硬化患者发生PVT的危险因素。Stine等^[3]报道门静脉血流速度是预测PVT进展最强的独立危险因素(HR: 0.86, 95%CI: 0.80-0.93)。门静脉血流速度<15 cm/s与未来PVT高度相关(HR: 6.00, 95%CI: 2.20-16.40, $P \leq 0.001$)。门静脉血流缓慢伴随血管内皮损伤有助于肝硬化患者PVT形成^[4]。Meta分析证实,凝血因子V Leiden突变和凝血酶原G20210A突变与肝硬化患者PVT风险增加相关^[5],而抗凝血酶、蛋白C和蛋白S浓度可能与肝硬化患者PVT的发病无关^[6]。PVT影响肝硬化自然史。Stine等^[7]报道PVT与肝硬化患者进行性肝功能失代偿(如腹水)和高死亡风险显著相关。基于对文献的系统回顾^[8],在大多数临床条件下,PVT的存在与肝硬化出血风险之间存在正相关。此外,肝移植候选者的PVT与肝移植后死亡率增加相关^[9]。Senzolo等^[10]发现PVT对肝功能较差的肝硬化患者(Child-Pugh B和C相对于Child-Pugh A)的生存影响更大,这意味着PVT可能主要影响肝功能较差的肝硬化患者的预后。

尽管部分肝硬化患者PVT可自行缓解^[11],但大多数患者(48%-70%)在2年内出现PVT进展^[12]。肝硬化PVT患者使用抗凝治疗的证据正在增加。在过去的十年中,许多观察性研究强调了抗凝治疗在肝硬化PVT患者中的有益作用^[13,14]。但由于PVT可引起门脉高压相关出血,抗凝治疗可进一步增加出血事件的风险,因此抗凝治疗在肝硬化患者中的安全性需要特别关注。

本研究旨在探讨抗凝治疗肝硬化PVT患者的疗效和安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 我们对2018-01/2021-12诊断为PVT的肝硬化患者进行了回顾性研究。肝硬化PVT的诊断是经多普勒超声评估,并经计算机断层扫描(computed tomography, CT)

或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实的门静脉及其属支腔内低回声团块. 本研究的具体纳入标准为年龄 ≥ 18 岁, 诊断为肝硬化并伴有PVT的患者. 排除标准为恶性PVT患者以及在PVT诊断时和随访时没有充分临床资料的患者.

为了分析, 患者被分为两组: 抗凝治疗组和非抗凝治疗组. 是否进行抗凝治疗由临床医生判定, 并征得患者同意, 签署知情同意书. 所有患者都进行了不定期的门诊或住院随访, 在最后一次随访中(截止日期2022-03), 经CT或MRI证实, PVT的演变记录为(1)消退(完全或部分), (2)稳定或(3)进展. PVT的演变记录为消退的, 可认为PVT再通(完全或部分). 此外, 记录随访期间抗凝治疗的不良反应.

1.2 方法 临床资料从患者住院病历中收集. 包括年龄、性别、肝硬化病因、腹痛和腹水的临床表现、静脉曲张出血史、内镜下静脉曲张治疗和手术史. 同时记录血小板计数、凝血酶原时间、国际标准化比值(INR)、D-二聚体、抗凝血酶III、血清总胆红素、白蛋白和肌酐水平. 并计算Child-Pugh评分和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分. 多普勒超声测量门静脉宽度、脾脏厚度及初步评估PVT, CT或MRI进一步证实PVT部位.

统计学处理 应用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析. 计量资料以mean \pm SD或中位数(四分位距)表示, 组间比较采用 t 检验或非参数检验(如wilcoxon Mann-Whitney U 检验). 计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验. 采用Logistic回归进行单因素和多因素分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的特征及临床表现 本研究共纳入84例肝硬化PVT患者. 患者以男性为主(69.0%), 平均年龄(54.2 \pm 9.2)岁. 主要的病因是病毒感染, HBV或HCV感染51例(60.7%). 随访的中位时间为13.0 mo (6.0-24.0). 在PVT诊断时, 21例(25.0%)为代偿期肝硬化(Child-Pugh A), 63例为失代偿期肝硬化(Child-Pugh B: $n = 55$, 65.5%; Child-Pugh C: $n = 8$, 9.5%). Child-Pugh评分平均为(7.6 \pm 1.6)分, MELD评分平均为(9.3 \pm 4.8)分. 大多数患者有静脉曲张出血史($n = 59$, 70.2%)或内镜下静脉曲张治疗史($n = 50$, 59.5%), 只有15例患者(17.9%)有脾切除术、脾栓塞术等手术史. 在诊断PVT时, 63例患者(75.0%)有腹水, 18例患者(21.4%)有腹痛. 门静脉宽度为14 mm(13-17), 脾脏厚度为59 mm(52-66). 门静脉血栓47例(56.0%), 肠系膜上静脉血栓29例(34.5%), 脾静脉血栓8例(9.5%), (表1).

2.2 抗凝治疗与不抗凝治疗患者的特征及PVT再通率比较 32例患者(38.1%)接受了抗凝治疗. 在抗凝治疗组中, 腹痛患者的比例更高($P = 0.001$), 血小板计数也更高($P = 0.004$). 非抗凝治疗组的凝血酶原时间($P = 0.002$)、INR($P = 0.003$)、总胆红素($P = 0.001$)和Child-Pugh评分($P = 0.014$)较高. 抗凝治疗组和非抗凝治疗组患者的其他基线特征没有明显差异. 在比较抗凝治疗组($n = 32$)和非抗凝治疗组($n = 52$)患者的PVT再通率时, 我们发现抗凝治疗组PVT再通率更高(50.0% vs 23.1%)($P = 0.010$), (表2).

2.3 抗凝治疗和抗凝治疗的不良反应 26例患者(81.3%)接受利伐沙班治疗(13例患者: 10 mg每日1次; 9例患者: 15 mg每日2次, 3 wk后改为20 mg每日1次; 4例患者: 起始低分子肝素, 后改用利伐沙班10 mg或20 mg, 每日1次), 1例患者(3.1%)接受低分子肝素治疗, 5例患者(15.6%)接受华法林治疗(INR目标2.0-3.0). 研究发现, 利伐沙班15 mg每日2次, 3 wk后改为20 mg每日1次治疗组比10 mg每日1次PVT再通率更高(66.7% vs 46.2%), 但差异无统计学意义($P = 0.431$).

抗凝治疗的中位随访时间为5.5 mo(IQR: 2.3-12.8). 14例患者(43.8%)抗凝治疗持续时间超过6 mo. 接受利伐沙班治疗者中5例患者因不良反应停止治疗, 其中2例出现腹痛, 2例出现血尿, 1例出现轻度消化道出血. 接受华法林治疗者中1例患者因轻度消化道出血停止华法林治疗. 6例患者停药后其腹痛、血尿或消化道出血症状均改善. 见表3.

2.4 PVT再通相关因素的单因素和多因素分析结果 单因素分析显示, 抗凝治疗是PVT再通的唯一独立决定因素(HR: 0.300; 95%CI: 0.116-0.773; $P = 0.013$). 多因素分析显示, PVT再通与年龄(HR: 2.270; 95%CI: 1.201-4.294; $P = 0.012$)和抗凝治疗(HR: 0.185; 95%CI: 0.061-0.560; $P = 0.003$)明显相关(表4).

3 讨论

PVT是肝硬化患者常见且严重的并发症. PVT的特征是门静脉任何节段内存在血栓, 包括肝内门静脉右支和左支, 也可延伸至脾静脉或肠系膜上静脉. 在我们的研究中, 有47例(56.0%)患者血栓位于门静脉, 29例(34.5%)患者血栓位于肠系膜上静脉, 8例(9.5%)患者血栓位于脾静脉.

由于包括超声, CT和MRI在内的现代成像技术的进展, PVT的检出率越来越高. 其临床表现可以从无症状到危及生命. 虽然传统上将PVT分为急性和慢性, 但临床上并不总是能够区分两者. 一些学者认为如果起始临床表现出现在诊断前60天出现, 则定义PVT为急性的, 但这一观点并没有被普遍接受^[15]. 中国共识^[16]报道, 不建议根据发

表 1 肝硬化PVT患者的特征及临床表现[n(%); mean ± SD; 中位数(四分位距)]

患者: 84例(100%)	
年龄(岁)	54.2 ± 9.2
性别(男/女, 男%)	58/26(69.0%)
肝硬化病因[n, (%)]	
病毒感染(HBV或HCV)	51(60.7%)
酒精	16(19.0%)
其他	17(20.2%)
腹痛[n, (%)]	18(21.4%)
腹水[n, (%)]	63(75.0%)
既往静脉曲张出血[n, (%)]	59(70.2%)
既往静脉曲张内镜治疗[n, (%)]	50(59.5%)
既往脾切除、脾栓塞等手术[n, (%)]	15(17.9%)
Child-Pugh评分	7.6 ± 1.6
Child-Pugh分级[n, %]	
Child-Pugh A	21(25.0%)
Child-Pugh B	55(65.5%)
Child-Pugh C	8(9.5%)
MELD评分	9.3 ± 4.8
血小板计数($10^9/L$)	66(43–103)
凝血酶原时间(s)	15.4(13.9–16.8)
国际标准化比值(INR)	1.3(1.1–1.4)
D-二聚体($\mu g/mL$)	2.4(1.0–4.2)
抗凝血酶III(%)	61.4 ± 17.3
血清总胆红素($\mu mol/L$)	22.2(13.6–30.7)
血清白蛋白(g/L)	32.0 ± 5.5
血清肌酐($\mu mol/L$)	68.5(57.2–80.8)
门静脉宽度(mm)	14(13–17)
脾脏厚度(mm)	59(52–66)
PVT部位[n, %]	
门静脉	47(56.0%)
肠系膜上静脉	29(34.5%)
脾静脉	8(9.5%)
随访(mo)	13.0(6.0–24.0)

HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; PVT: 门静脉血栓; MELD评分: 终末期肝病模型评分。

病时间将肝硬化PVT分为急性和慢性, 相反, 应根据PVT相关的临床表现进行分类。当肝硬化患者表现出急性腹痛、恶心、呕吐等症状时, 可认为是急性症状性PVT, 否则, 应考虑为非急性症状性PVT。在我们的研究中, 18例(21.4%)患者在诊断PVT时出现腹痛。对于非特异性腹痛, 尤其是肝硬化患者, 应考虑PVT的可能。

Zhang等^[17]报道, 无论是单因素分析还是多因素分析, 脾切除术和内镜下硬化治疗都可以独立预测PVT的进展。在我们的研究中, 大多数患者有内镜下静脉曲张治疗史($n = 50, 59.5%$), 只有15例患者(17.9%)有脾切除术、脾栓塞等手术史。

肝硬化PVT患者使用抗凝治疗的证据正在增加, 但部分肝硬化患者PVT可自行缓解^[11]。Qi等^[18]在14项

队列研究或随机对照研究中发现, 一过性PVT发生率为0-70%。将数据组合起来, 进行荟萃分析显示, 一过性PVT的合并发生率为39.8%(95%CI: 35.4%-44.4%)。在我们的研究中, 非抗凝治疗组52例患者, 12例患者(23.1%)PVT消退, 即PVT再通率(或一过性PVT发生率)为23.1%, 低于抗凝治疗组。而且, 无论是单因素分析还是多因素分析均显示, 抗凝治疗是PVT再通的独立决定因素。然而, 在肝硬化PVT患者中, 对抗凝治疗的安全性仍然存在担忧。除此之外, 对于这类患者, 谁应该接受抗凝治疗, 使用什么药物抗凝治疗, 使用多少剂量, 抗凝药物使用多长时间, 目前还没有明确的数据显示。

文献报道^[19-25], 抗凝治疗者PVT再通率为28.2%-82.5%, 显著高于非抗凝治疗者(2.6%-34.4%)。抗凝治疗

表 2 抗凝治疗与不抗凝治疗肝硬化PVT患者的特征及临床表现[n(%); mean ± SD; 中位数(四分位距)]

	非抗凝治疗组	抗凝治疗组	P
患者(n)	52(61.9%)	32(38.1%)	
年龄(岁)	52.9 ± 9.1	56.4 ± 9.1	0.084
性别(男/女, 男%)	34/18(65.4%)	24/8(75.0%)	0.355
肝硬化病因[n, (%)]			0.353
病毒感染(HBV或HCV)	34(65.4%)	17(53.1%)	
酒精	10(19.2%)	6(18.8%)	
其他	8(15.4%)	9(28.1%)	
腹痛	5(9.6%)	13(40.6%)	0.001
腹水	42(80.8%)	21(65.6%)	0.120
既往静脉曲张出血	36(69.2%)	23(71.9%)	0.797
既往静脉曲张内镜治疗	33(63.5%)	17(53.1%)	0.349
既往脾切除、脾栓塞等手术	8(15.4%)	7(21.9%)	0.451
Child-Pugh评分	8.0(7.0–9.0)	7.0(5.0–8.8)	0.014
Child-Pugh分级(n, %)			0.106
Child-Pugh A	9(17.3%)	12(37.5%)	
Child-Pugh B	37(71.2%)	18(56.3%)	
Child-Pugh C	6(11.5%)	2(6.3%)	
MELD评分	9.9 ± 4.7	8.4 ± 4.9	0.159
血小板计数(10 ⁹ /L)	57(40–88)	84(58–118)	0.004
凝血酶原时间(s)	15.6(14.4–17.5)	14.1(12.6–16.1)	0.002
国际标准化比值(INR)	1.3(1.2–1.4)	1.2(1.1–1.3)	0.003
D-二聚体(μg/mL)	2.4(0.7–4.1)	2.4(1.2–4.6)	0.212
抗凝血酶III(%)	58.1 ± 17.6	66.0 ± 16.1	0.054
血清总胆红素(μmol/L)	23.9(17.8–36.1)	16.1(10.8–23.7)	0.001
血清白蛋白(g/L)	31.3 ± 5.0	33.2 ± 6.3	0.136
血清肌酐(μmol/L)	72.2(57.1–80.8)	65.3(57.5–90.5)	0.422
门静脉宽度(mm)	15(13–17)	14(13–16)	0.319
脾脏厚度(mm)	57(52–68)	61(51–64)	0.366
PVT部位(n, %)			0.419
门静脉	32(61.5%)	15(46.9%)	
肠系膜上静脉	15(28.8%)	13(40.6%)	
脾静脉	5(9.6%)	4(12.5%)	
随访(mo)	17.0(5.3–23.8)	11.5(6.3–24.0)	0.294
PVT结果			0.010
消退	12(23.1%)	16(50.0%)	
稳定	30(57.7%)	8(25.0%)	
进展	10(19.2%)	8(25.0%)	

HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; PVT: 门静脉血栓; MELD评分: 终末期肝病模型评分。

者出血发生率高于非抗凝治疗者, 但两组间无统计学差异, 而且报道的出血事件的严重程度均为轻度或中度。Wang等^[26]荟萃分析显示, 抗凝治疗对总的出血事件无显著影响(RR: 0.78; 95%CI: 0.47–1.30; $P = 0.34$), 而且没有发现任何预测因子(如抗凝药的种类, Child-Pugh评分, MELD评分, 血小板计数以及抗凝时间)与抗凝治疗后出血事件显著相关。对于肝硬化PVT患者, 抗凝治疗是安全有效的^[1]。在我们的研究中, 我们发现抗凝患者的PVT再通率高于非抗凝患者(50.0% vs 23.1%)。32例抗凝患者中

出现腹痛2例, 血尿2例, 消化道出血(均为轻度)2例, 不良反应发生率为18.8%, 出血发生率为12.5%, 消化道出血发生率为6.3%, 6例患者停药后其症状均改善。这些结果与文献报道相符。

中国共识^[16]建议抗凝治疗的主要指征包括急性症状性PVT、肝移植候选者以及血栓延伸到肠系膜静脉。Baveno VII共识^[27]报道, 抗凝治疗推荐用于肝硬化患者伴有(1)近6 mo内门静脉主干完全或部分(>50%)血栓栓塞, 伴或不伴肠系膜上静脉受累; 或(2)有症状的PVT, 无论

表 3 肝硬化PVT患者抗凝治疗及抗凝治疗的不良反应

患者32例(100%)				
抗凝治疗	n, %	消退(n, %)	稳定(n, %)	进展(n, %)
利伐沙班(10 mg每日1次)	13(40.6%)	6(46.2%) ^a	4(30.8%)	3(23.1%)
利伐沙班(15 mg每日2次×3 wk, 然后20 mg每日1次)	9(28.1%)	6(66.7%) ^a	2(22.2%)	1(11.1%)
低分子肝素+利伐沙班(10 mg每日1次)	1(3.1%) ^b	0	0	1(100%)
低分子肝素+利伐沙班(20 mg每日1次)	3(9.4%) ^c	1(33.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)
低分子肝素	1(3.1%)	1(100%)	0	0
华法林	5(15.6%)	2(40.0%)	1(20.0%)	2(40.0%)
不良反应				
利伐沙班		腹痛(2例), 血尿(2例), 消化道出血(1例)		
华法林		消化道出血(1例)		
抗凝治疗时间(mo)		5.5(2.3-12.8)		
抗凝时间>6 mo(n, %)		14(43.8%)		

^a: $P = 0.431$; ^b: 低分子肝素使用17 d(抗凝治疗8 mo); ^c: 低分子肝素分别使用5 d(抗凝治疗15 mo), 7 d(抗凝治疗7 mo), 8 d(抗凝治疗13 mo). PVT: 门静脉血栓.

血栓栓塞范围; 或(3)PVT等待肝移植的患者, 无论血栓栓塞程度和范围. 对于肝硬化和门静脉主干轻微血栓栓塞(<50%)的患者, 如果在短期随访(1 mo-3 mo)中进展或血栓栓塞累及肠系膜上静脉的, 应考虑抗凝治疗. 在我们的研究中, 32例患者(38.1%)选择了抗凝治疗. 抗凝治疗组患者出现腹痛的比例以及血小板计数均较高, 而凝血酶原时间、INR、血清总胆红素和Child-Pugh评分均较低($P < 0.05$). 抗凝治疗组和非抗凝治疗组患者的其他基线特征没有明显差异. 这意味着我们选择了具有腹痛症状, 而血小板计数、凝血酶原时间、INR、血清总胆红素和Child-Pugh评分均较好的患者进行抗凝治疗.

文献报道^[27], 抗凝治疗最好先用低分子肝素, 然后用低分子肝素、或维生素K拮抗剂或直接口服抗凝剂维持. 在我们的研究中, 26例患者(81.3%)接受利伐沙班治疗(其中4例患者: 先用低分子肝素, 然后用利伐沙班10 mg或20 mg, 每日一次), 1例患者(3.1%)接受低分子肝素治疗, 5例患者(15.6%)接受华法林治疗. 当进一步比较利伐沙班15 mg每日2次, 3 wk后改为20 mg每日1次和利伐沙班10 mg每日1次治疗肝硬化PVT患者时, 我们发现前者具有较高的PVT再通率(66.7% vs 46.2%), 但差异无统计学意义($P = 0.431$).

由于高达38%的肝硬化患者在PVT缓解后早期停止抗凝治疗后可能会复发PVT^[11,28], EASL指南^[29]建议长期抗凝治疗, 特别是肝移植候选患者. 对于肝硬化PVT患者抗凝治疗究竟应使用多长时间? Baveno VII共识^[27]建议抗凝治疗应该(1)维持至PVT再通或至少6 mo; (2)在等待肝移植的患者中, PVT再通后仍继续抗凝; (3)权衡防止复发提高生存带来的获益与出血带来的风险, 对所有患

者PVT再通后继续抗凝. ACG临床指南^[30]建议肝硬化合并急性门静脉或肠系膜静脉血栓患者进行6 mo的抗凝治疗. 在等待肝移植的门静脉或肠系膜静脉血栓患者, 6 mo后继续抗凝治疗. 在我们的研究中, 抗凝治疗的中位随访时间为5.5 mo(IQR: 2.3-12.8). 14例患者(43.8%)抗凝治疗持续时间超过6 mo.

4 结论

总之, 我们的研究结果支持在肝硬化PVT患者中使用抗凝治疗, 因为抗凝治疗不仅安全, 而且与较高的PVT再通率相关. 然而, 由于回顾性研究偏倚的存在, 需要更多大样本、前瞻性研究来证实这些结论并评估其他结果.

文章亮点

实验背景

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症, 患病率随着肝硬化的严重程度增加而增加. PVT与肝硬化患者进行性肝功能失代偿(如腹水、出血)和高死亡风险显著相关. 肝硬化PVT患者使用抗凝治疗的证据正在增加. 但由于PVT可引起门脉高压相关出血, 抗凝治疗可进一步增加出血事件的风险, 因此抗凝治疗在肝硬化患者中的安全性需要特别关注.

实验动机

本篇论文研究的主题是抗凝治疗肝硬化PVT患者的有效性和安全性. 明确哪些肝硬化PVT患者应该接受抗凝治疗, 使用什么药物抗凝治疗, 使用多少剂量, 抗凝药物使用多长时间, 是否有效安全. 这些对规范肝硬化PVT抗

表 4 Logistic回归进行单因素和多因素分析PVT再通相关的基线预测因素

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.698	0.989–2.916	0.055	2.270	1.201–4.294	0.012
性别(男/女)	1.541	0.556–4.267	0.406	–	–	–
肝硬化的病因(病毒/酒精/其他)	0.896	0.513–1.567	0.701	–	–	–
腹痛(无/有)	1.391	0.441–4.388	0.574	–	–	–
腹水(无/有)	1.312	0.750–2.295	0.342	–	–	–
既往静脉曲张出血(无/有)	0.391	0.129–1.188	0.098	0.383	0.113–1.293	0.122
既往静脉曲张内镜治疗(无/有)	0.462	0.174–1.222	0.120	–	–	–
既往脾切除、脾栓塞等手术(无/有)	0.702	0.222–2.218	0.547	–	–	–
抗凝治疗(无/有)	0.300	0.116–0.773	0.013	0.185	0.061–0.560	0.003
Child–Pugh评分	2.247	0.962–5.245	0.061	–	–	–
Child–Pugh分级(n, %)						
Child–Pugh A	2.273	0.823–6.277	0.113	–	–	–
Child–Pugh B	1.366	0.532–3.508	0.517	–	–	–
Child–Pugh C	3.857	0.451–33.024	0.218	–	–	–
MELD评分	1.701	0.851–3.397	0.133	–	–	–
血小板计数($10^9/L$)	0.938	0.572–1.538	0.800	–	–	–
凝血酶原时间(s)	4.131	0.643–26.555	0.135	–	–	–
国际标准化比值(INR)	–	–	0.999	–	–	–
D–二聚体($\mu g/mL$)	0.573	0.252–1.305	0.185	–	–	–
抗凝血酶III(%)	1.544	0.724–3.290	0.261	–	–	–
血清总胆红素($\mu mol/L$)	1.192	0.575–2.473	0.636	–	–	–
血清白蛋白(g/L)	1.516	0.775–2.967	0.224	–	–	–
血清肌酐($\mu mol/L$)	0.552	0.153–1.996	0.365	–	–	–
门静脉宽度(mm)	0.863	0.404–1.845	0.705	–	–	–
脾脏厚度(mm)	1.037	0.536–2.004	0.915	–	–	–
PVT部位	0.699	0.356–1.372	0.298	–	–	–
门静脉	1.783	0.713–4.457	0.216	–	–	–
肠系膜上静脉	0.581	0.227–1.489	0.258	–	–	–
脾静脉	0.817	0.181–3.695	0.793	–	–	–

粗体字表示 $P < 0.05$ 。HR: 风险比; CI: 可信区间; PVT: 门静脉血栓; MELD评分: 终末期肝病模型评分。

凝治疗, 提高肝硬化PVT再通率, 改善肝硬化PVT患者的病情及预后提供临床依据。

实验目标

本篇论文研究的主要目标是抗凝治疗肝硬化PVT是否有效安全, 最后的结论也证实抗凝治疗不仅安全, 而且具有较高的PVT再通率, 为肝硬化PVT的治疗提供了临床依据。

实验方法

本篇论文采用回顾性研究方法, 收集2018-01/2021-12诊断为PVT的肝硬化患者临床资料及最后一次(截止日期2022-03)门诊或住院随访的计算机断层扫描或磁共振成像结果, 经多种统计学方法进行处理, 得出一些有临床

意义的结果。

实验结果

本篇论文的研究基本达到研究目标。研究发现, 大部分肝硬化PVT的患者血栓位于门静脉。21.4%的患者在诊断PVT时出现腹痛, 可认为是急性症状性PVT, 其余均为非急性症状性PVT。无论是单因素分析还是多因素分析均显示, 抗凝治疗是PVT再通的独立决定因素。抗凝患者的PVT再通率高于非抗凝患者(50.0% vs 23.1%)。32例抗凝患者中出现腹痛2例, 血尿2例, 消化道出血(均为轻度)2例, 不良反应发生率为18.8%, 出血发生率为12.5%, 消化道出血发生率为6.3%, 6例患者停药后其症状均改善。在选择抗凝治疗时, 我们选择了具有腹痛症状, 而血小板计数、凝血酶原时间、INR、血清总胆红素和

Child-Pugh评分均较好的患者进行抗凝治疗. 大部分患者(81.3%)接受利伐沙班治疗, 利伐沙班15 mg每日2次, 3 wk后改为20 mg每日1次似乎比利伐沙班10 mg每日1次治疗肝硬化PVT患者时, 具有较高的PVT再通率(66.7% vs 46.2%), 但差异无统计学意义($P = 0.431$), 尚需扩大样本量进一步证实. 43.8%的患者抗凝治疗持续时间超过6 mo. 本篇论文的结果基本回答了对于肝硬化PVT患者, 谁应该接受抗凝治疗, 使用什么药物抗凝治疗, 使用多少剂量, 抗凝药物使用多长时间, 是否有效安全.

实验结论

本研究认为抗凝治疗有效且安全. 对于急性症状性PVT, 且肝功能尚可的肝硬化PVT患者, 无疑是应该积极抗凝治疗. 标准剂量的利伐沙班, 超过6 mo的长期抗凝, 是有效安全的. 为肝硬化PVT患者的抗凝治疗提供了临床依据.

展望前景

通过回顾性和前瞻性研究肝硬化PVT患者的抗凝治疗情况, 规范肝硬化PVT抗凝治疗, 提高肝硬化PVT再通率, 改善肝硬化PVT患者的病情及预后.

5 参考文献

- Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 455-467 [PMID: 27012444 DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.008]
- Pan J, Wang L, Gao F, An Y, Yin Y, Guo X, Nery FG, Yoshida EM, Qi X. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2022; 104: 21-32 [PMID: 35688747 DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.032]
- Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, Caldwell SH, Northup PG. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int* 2018; 38: 94-101 [PMID: 28632958 DOI: 10.1111/liv.13500]
- O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157: 34-43.e1 [PMID: 30986390 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070]
- Ma SD, Wang J, Bezinover D, Kadry Z, Northup PG, Stine JG. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3: 658-667 [PMID: 31624785 DOI: 10.1002/rth2.12253]
- Qi X, Chen H, Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2013; 346: 38-44 [PMID: 23187296 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31826485fc]
- Stine JG, Shah PM, Cornella SL, Rudnick SR, Ghabril MS, Stukenborg GJ, Northup PG. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2015; 7: 2774-2780 [PMID: 26644821 DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2774]
- Qi X, Su C, Ren W, Yang M, Jia J, Dai J, Xu W, Guo X. Association between portal vein thrombosis and risk of bleeding in liver cirrhosis: A systematic review of the literature. *Clin Res Hepatol*

- Gastroenterol* 2015; 39: 683-691 [PMID: 25956490 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.02.012]
- Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012; 94: 1145-1153 [PMID: 23128996 DOI: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53]
- Senzolo M, Riva N, Dentali F, Rodríguez-Castro K, Sartori MT, Bang SM, Martinelli I, Schulman S, Alatri A, Beyer-Westendorf J, Di Minno MND, Ageno W; IRSVT study investigators. Long-Term Outcome of Splanchnic Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 176 [PMID: 30108204 DOI: 10.1038/s41424-018-0043-2]
- Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]
- Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, Maruzzelli L, Miraglia R, Florida G, Vizzini G. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012; 265: 124-132 [PMID: 22891357 DOI: 10.1148/radiol.12112236]
- Mannucci PM, Tripodi A. Direct oral anticoagulants and cirrhosis: More evidence still needed for efficacy and safety in portal vein thrombosis. *Vascuol Pharmacol* 2019; 113: 92-93 [PMID: 29890295 DOI: 10.1016/j.vph.2018.06.005]
- La Mura V, Braham S, Tosetti G, Branchi F, Bitto N, Moia M, Fracanzani AL, Colombo M, Tripodi A, Primignani M. Harmful and Beneficial Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1146-1152.e4 [PMID: 29066371 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.10.016]
- Handa P, Crowther M, Douketis JD. Portal vein thrombosis: a clinician-oriented and practical review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 498-506 [PMID: 23364162 DOI: 10.1177/1076029612473515]
- Hepatobiliary Disease Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai). *J Dig Dis* 2021; 22: 176-186 [PMID: 33470535 DOI: 10.1111/1751-2980.12970]
- Zhang Y, Xu BY, Wang XB, Zheng X, Huang Y, Chen J, Meng ZJ, Gao YH, Qian ZP, Liu F, Lu XB, Shi Y, Shang J, Li H, Wang SY, Yin S, Sun SN, Hou YX, Xiong Y, Chen J, Li BL, Lei Q, Gao N, Ji LJ, Li J, Jie FR, Zhao RH, Liu JP, Lin TF, Chen LY, Tan WT, Zhang Q, Zou CC, Huang ZB, Jiang XH, Luo S, Liu CY, Zhang YY, Li T, Ren HT, Wang SJ, Deng GH, Xiong SE, Liu XX, Wang C, Yuan W, Gu WY, Qiao L, Wang TY, Wu DD, Dong FC, Li H, Hua J. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2564-2572.e1 [PMID: 32109631 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.037]
- Qi X, Guo X, Yoshida EM, Méndez-Sánchez N, De Stefano V, Tacke F, Mancuso A, Sugawara Y, Yang SS, Teschke R, Arora A, Valla DC. Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *BMC Med* 2018; 16: 83 [PMID: 29871683 DOI: 10.1186/s12916-018-1069-8]
- Florescu MM, Costache A, Iacob SM, Pietrareanu C, Ester C, Cerban R, Dumitru R, Grasu M, Lupescu I, Gheorghe L. Anticoagulation Therapy for Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis in a Tertiary Center Experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2021; 30: 374-379 [PMID: 34551038 DOI: 10.15403/jgld-3392]
- Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Mascarenhas

- J, Schiano T. Safety, Efficacy, and Long-Term Outcomes of Anticoagulation in Cirrhotic Portal Vein Thrombosis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3619-3629 [PMID: 33151401 DOI: 10.1007/s10620-020-06695-4]
- 21 Ai MH, Dong WG, Tan XP, Xu L, Xu C, Zhang Q, Zhang Y, Li J. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 1395-1400 [PMID: 32675774 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001846]
- 22 Zhou T, Sun X, Zhou T, Li Y, Chen X, Cheng B, Gao Y. Efficacy and Safety of Nadroparin Calcium-Warfarin Sequential Anticoagulation in Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11: e00228 [PMID: 32858573 DOI: 10.14309/ctg.000000000000228]
- 23 Noronha Ferreira C, Reis D, Cortez-Pinto H, Tato Marinho R, Gonçalves A, Palma S, Leite I, Rodrigues T, Pedro AJ, Alexandrino P, Serejo F, Sobral Dias M, Ferreira P, Vasconcelos M, Damião F, Xavier Brito L, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Velosa J. Anticoagulation in Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis Is Safe and Improves Prognosis in Advanced Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2671-2683 [PMID: 30852769 DOI: 10.1007/s10620-019-05572-z]
- 24 Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbini P, Sartori MT, Landi S, Pettinari I, Piscaglia F, Han G, Burra P, Simioni P, Senzolo M. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 34-42 [PMID: 30188408 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001237]
- 25 Bergère M, Erard-Poinsot D, Boillot O, Valette PJ, Guillaud O, Chambon-Augoyard C, Dumortier J. Portal vein thrombosis and liver cirrhosis: Long-term anticoagulation is effective and safe. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43: 395-402 [PMID: 30578107 DOI: 10.1016/j.clinre.2018.11.011]
- 26 Wang L, Guo X, Xu X, De Stefano V, Plessier A, Noronha Ferreira C, Qi X. Anticoagulation Favors Thrombus Recanalization and Survival in Patients With Liver Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: Results of a Meta-Analysis. *Adv Ther* 2021; 38: 495-520 [PMID: 33155180 DOI: 10.1007/s12325-020-01550-4]
- 27 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974 [PMID: 35120736 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022]
- 28 Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achúcar L, Catalina MV, García-Criado A, Abraldes JG, de la Peña J, Bañares R, Albillos A, Bosch J, García-Pagán JC. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 776-783 [PMID: 22289875 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.012]
- 29 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 179-202 [PMID: 26516032 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.040]
- 30 Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 18-40 [PMID: 31895720 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000486]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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



1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wjgd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wjgd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任。

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字。摘要包括背景、目的、方法、结果和结论。背景应简要阐述研究的基本原理和设想。目的应阐明研究所

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

3.9 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时可采用惯用的自由词。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测,“-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

- 4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。
- 4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

