

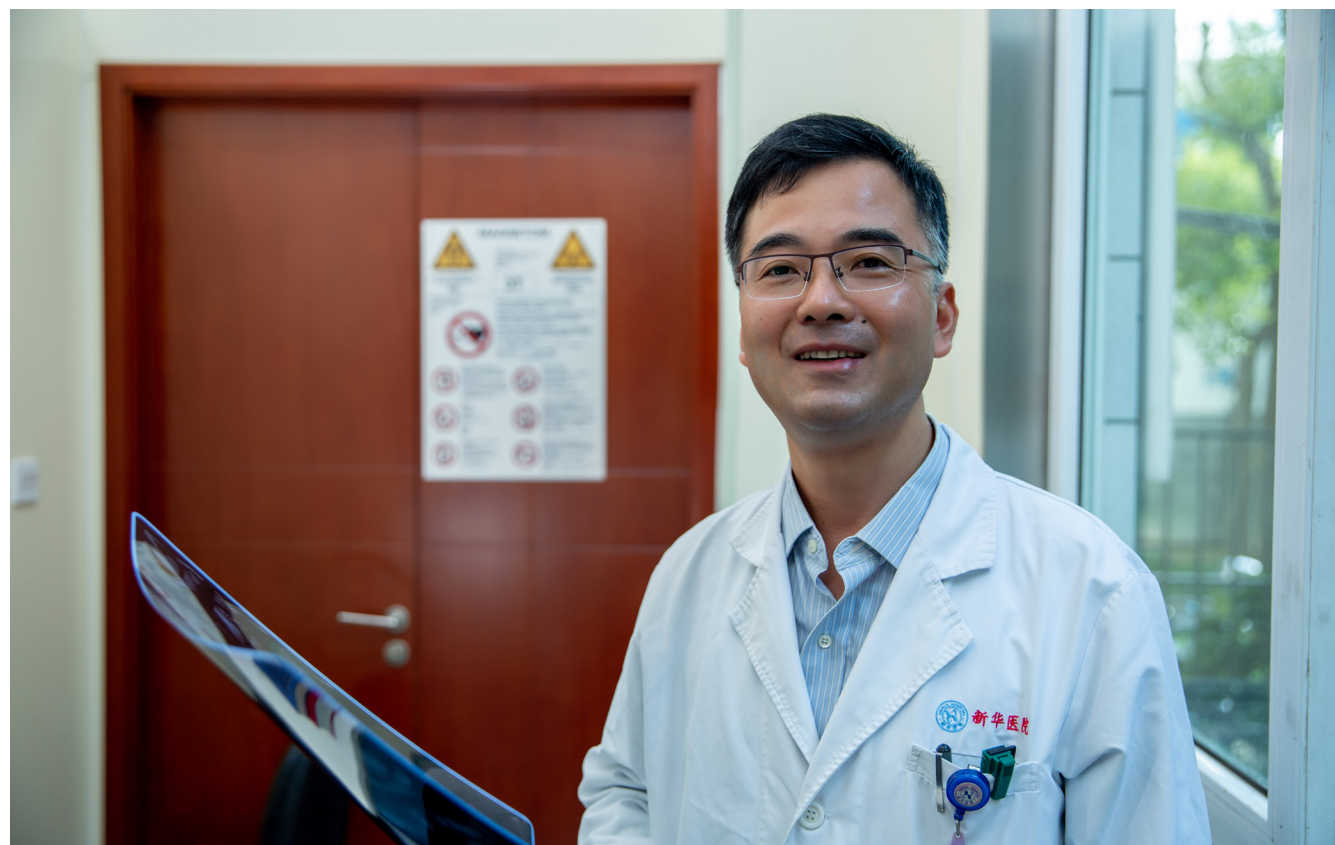
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023年2月28日 第31卷 第4期 (Volume 31 Number 4)



4/2023

《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

- 129 肿瘤相关成纤维细胞在结直肠癌中的研究进展
梁俏, 周喜汉
- 138 肠道菌群在结直肠癌中的研究进展
张浩, 章虹, 江琴

基础研究

- 143 慢性阻塞性肺疾病患者上消化道出血发生率及其影响因素的Logistic回归分析
余碧芸, 王辉, 林媛媛

临床研究

- 150 脑卒中后吞咽障碍患者行含益生菌肠内营养支持的疗效观察
沈敏瑾, 胡春晓, 卢翀

临床实践

- 157 ARMS治疗难治性胃食管反流病的疗效及对围术期指标的影响
葛幸峰, 诸娴, 闵飞, 沈建伟

消息

- 137 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
142 《世界华人消化杂志》修回稿须知
164 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

任刚, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科. 担任本院普外科肝胆胰疑难疾病、肛肠外科疑难肠癌及消化内科炎症性肠病MDT核心专家. 截至目前共发表学术论文100余篇. 兼任中国研究型医院学会放射学专业委员会会员、上海市科学技术专家库成员、上海市学位委员会论文评审专家及上海市医学会放射科专科分会第十届委员会腹部学组成员.

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 郭旭; 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 2023-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 31 Number 4 February 28, 2023

REVIEW

- 129 Role of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer

Liang Q, Zhou XH

- 138 Progress in research of gut microbiota in colorectal cancer

Zhang H, Zhang H, Jiang Q

BASIC RESEARCH

- 143 Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in chronic obstructive pulmonary disease patients

Yu BY, Wang H, Lin YY

CLINICAL RESEARCH

- 150 Efficacy of enteral nutrition support with probiotics in patients with swallowing disorders after cerebralvascular accident

Shen MJ, Hu CX, Lu C

CLINICAL PRACTICE

- 157 Anti-reflux mucosal resection for treatment of refractory gastro-oesophageal reflux disease: Efficacy and impact on perioperative indicators

Ge XF, Zhu X, Min F, Shen JW

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Ren, MD, Master Supervisor, Chief Physician, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1665, Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai, China. rengang527@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: <i>Yan-Liang Zhang</i>	Review Editor: <i>Yan-Liang Zhang</i>
Production Editor: <i>Yan-Liang Zhang</i>	English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i>
Proof Editor: <i>Xu Guo</i>	Layout Reviewer: <i>Lian-Sheng Ma</i>

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

肿瘤相关成纤维细胞在结直肠癌中的研究进展

梁俏, 周喜汉

梁俏, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

周喜汉, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

梁俏, 主要从事结直肠癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 文献综述由梁俏完成; 周喜汉负责选题、论文修改及审核.

通讯作者: 周喜汉, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科. zhxh1966@sohu.com

收稿日期: 2022-06-27

修回日期: 2022-08-07

接受日期: 2023-02-13

在线出版日期: 2023-02-28

Role of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer

Qiao Liang, Xi-Han Zhou

Qiao Liang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xi-Han Zhou, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Xi-Han Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhxh1966@sohu.com

Received: 2022-06-27

Revised: 2022-08-07

Accepted: 2023-02-13

Published online: 2023-02-28

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a malignancy that has a high incidence in all countries around the world. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are a vital component of the

tumor microenvironment (TME), playing an important role in the development of CRC. CAFs can release multiple cytokines and exosomes, activating a variety of related signaling pathways and boosting the processes of the invasion, metastasis, metabolism, drug resistance, and immunosuppression in CRC. Thus, CAFs are a prognostic marker and therapeutic target for CRC. Understanding the role and mechanism of CAFs can provide new insights for the treatment of CRC.

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

Key Words: Cancer-associated fibroblasts; Colorectal cancer; Drug resistance; Prognostic markers; Therapeutic targets

Citation: Liang Q, Zhou XH. Role of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(4): 129-137

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/129.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.129>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在各国都是高发性疾病. 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的重要成分, 在CRC的发生发展过程中起了重要作用. CAFs通过分泌多种细胞因子及外泌体、激活多种相关信号通路促进CRC的侵袭、转移、代谢和耐药、免疫抑制等, 也可作为CRC的预后标志物及治疗靶点. 因此, 研究CAF在CRC中所扮演的角色及具体的作用机制有重要意义, 以期为CRC的治疗提供新的方向. 本文就CAF在CRC发生发展中的多种调控机制及治疗进行综述, 介绍CAF在调节结直肠癌细胞的侵袭、转移、代谢和耐药、免疫抑制中的作用.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤相关成纤维细胞; 结直肠癌; 耐药; 预后标志物; 治疗靶点

核心提要: 肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤微环境的重要组成部分, 该细胞的激活与细胞增殖及肿瘤进展密切相关, 本文综述了肿瘤相关成纤维细胞对结直肠癌血管生成、侵袭和转移、代谢、耐药及放疗抵抗、免疫抑制的影响以及治疗的进展, 为结直肠癌的诊治提供新的思路。

文献来源: 梁肖, 周喜汉. 肿瘤相关成纤维细胞在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(4): 129-137

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/129.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i4.129>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是发病率高及致死率高的癌症, 2020年数据显示, 全球CRC患者估计有190万例及约90万例CRC患者死亡^[1]. 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤生存的细胞环境, 包括癌细胞、基质细胞、免疫细胞、细胞因子以及细胞外基质等^[2]. 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是在肿瘤中发生的成纤维细胞群体, 具有表型及功能异质性, 与肿瘤的发生、发展和转移有关^[3,4]. 通过多种途径, 活化的CAFs可以促进肿瘤增殖、侵袭和转移, 血管生成, 以及通过细胞外基质重塑、化学耐药等促进肿瘤的发展^[5,6]. 近年来CAFs对CRC的发生发展可能发挥的作用有了更深的研究. 本文从CRC激活CAFs, CAFs促进CRC血管生成、侵袭和转移、代谢、耐药及放疗抵抗、免疫抑制等方面综述CAFs在CRC中的作用.

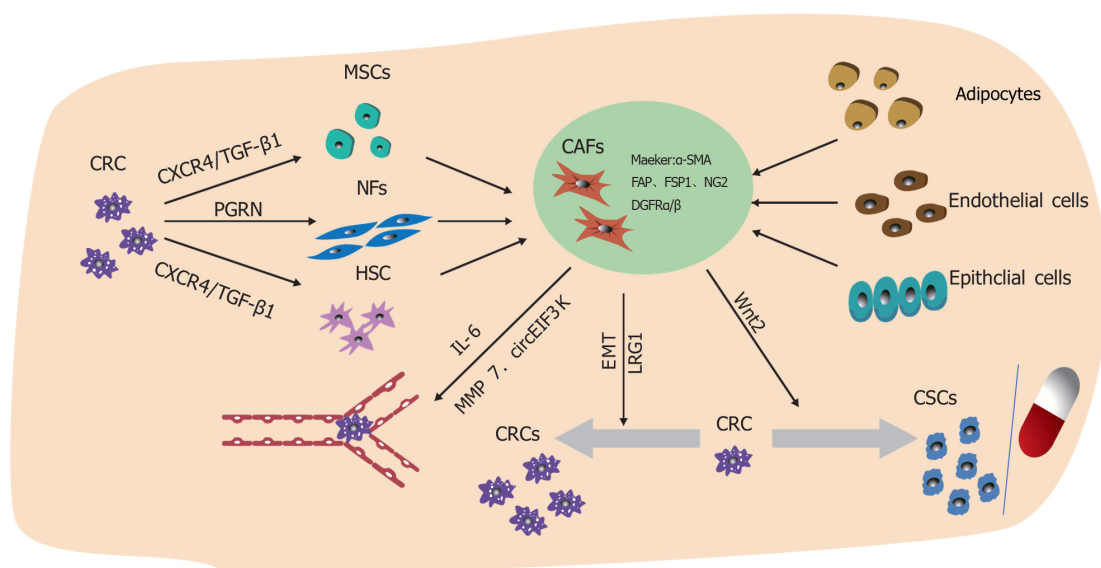
1 CAFs的概述与结直肠癌中的CAFs

1.1 CAFs的概述 名称“CAF”经常被用作一个总称来定义一个复杂的动态异质性间充质细胞群体. CAFs可由正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)或其他前体细胞的活化而来, 包括骨髓来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、上皮细胞、癌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、纤维细胞、胰腺和肝脏中的星状细胞, 乳腺中的肌上皮细胞和胃肠道的围隐肌成纤维细胞等^[7]. CAFs可以通过增殖速度及表型来识别, 增殖速度快及以 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)为代表的标志物的表达是CAF的突出特征. 与NFs相比, 成纤维活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、成纤维特异性细胞蛋白1(fibroblast-specific protein-1)、骨质肌群素、desmin、血小板衍生生长因子受体 α 或 β (platelet derived growth factor

receptor, PDGFR α/β)、神经元神经胶质抗原-2(neuroglia antigen 2, NG2)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、骨膜素、鬼臼素、tenascin-C或含盘状蛋白结构域的受体2和间充质细胞标志物vimentin在CAF高表达, 也被认为是CAF的标志物^[7-9]. 然而, 这些标志物并不具有特异性, 其它正常细胞也表达^[10]. CAFs通过分泌转化生长因子 β 1(transforming growth factor-beta 1, TGF- β 1)、CXC趋化因子配体(C-X-C chemokine ligand, CXCL)-12、白细胞介素(interleukin, IL)-6、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等细胞因子及趋化因子积极与肿瘤沟通并促进肿瘤进展^[11,12]. NFs可以通过TGF- β 1和基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)以自分泌方式刺激, 从而分化成CAF^[13]. 在多种类型的癌症中, 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞转化为CAF的主要机制. 研究发现肾成纤维细胞来自上皮细胞通过局部EMT转变为富含FSP1阳性成纤维细胞^[14]. 此外, 众所周知的胰腺星状细胞是胰腺中的常驻成纤维细胞, 可以从大鼠胰腺中分离出来并在体外培养, 在与肿瘤相互作用时, 这些细胞失去维生素A表达, 随后通过激活有丝分裂原活化蛋白激酶(mitotic activation protein kinase, MAPK)途径呈现分泌表型, 从而促进肿瘤存活^[15]. 大量研究表明^[16], 癌细胞分泌的可溶性因子重新编程脂肪细胞以分泌生长因子, 细胞因子和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑蛋白, 将这些细胞转化为CAF. 但CAF转化的分子机制尚不完全清楚. 见图1.

1.2 结直肠癌中的CAF 越来越清楚的是, 由于存在不同功能状态的CAF亚群, 从而引发了CAF异质性的问题. 证据表明, CAF的异质性包括不同的器官、组织、来源、功能、分泌类型等^[17]. Li等^[18]使用单细胞转录组学测序(scRNA-seq)确定了结直肠癌肿瘤中的两种CAF亚群: 表达金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2的CAF-A和表达 α -SMA的CAF-B, CAF-A是NFs和CAF-B的中间状态或是独立的亚型, 两者在生物学功能方面的研究尚不清楚. 另外, 由早期癌症外泌体(SW480-Exos)激活的成纤维细胞具有高度的促增殖和促血管生成, 并且显示出促血管生成和促增殖蛋白的表达升高. 相比之下, 由晚期癌症外泌体(SW620-Exos)激活的成纤维细胞通过上调膜突起的促侵入性调节因子和基质重塑蛋白, 显示出通过细胞外基质侵入的惊人能力^[19].

研究发现, 结肠NFs与结肠CAF形态结构上存在差异, 结肠NFs形态呈大小一致、规则, 排列规整, 无重叠生长的多胞突的扁平星状, 而结肠CAF形态则为大小不一、重叠生长、生长密集、排列无规则的少胞突的纺



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i4.129 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 CAF的起源、特征及在CRC中的作用. 许多类型的细胞能够分化成CAF, 包括骨髓来源的细胞, 肝星状细胞, 内皮细胞, 纤维细胞和上皮细胞. CRC通过细胞因子介导CAF的分化, 并且某些标志物(包括 α -平滑肌肌动蛋白, FAP和PDGF受体 α/β)已被用于区分CAF与其他类型的成纤维细胞. CAFs分泌各种功能分子, 如TGF- β 1、CXCL12、IL-6、HGF、circEIF3K、Wnt2导致CRC发生、介导血管生成、促进CRC细胞增殖和转移. CAFs: 癌症相关的成纤维细胞; CRC: 结直肠癌; MSCs: 骨髓来源的间充质干细胞; NFs: 正常成纤维细胞; HSC: 肝星状细胞; Adipocytes: 脂肪细胞; Endothelial cells: 内皮细胞; Epithelial cells: 上皮细胞; CSCs: 结直肠癌干细胞; CXCR4: C-X-C基序趋化因子配体4; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1; PGRN: 原粒蛋白; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; FAP: 成纤维活化蛋白; FSP1: 成纤维特异性细胞蛋白1; DGFRA/ β : 血小板衍生生长因子受体 α/β ; NG2: 神经元神经胶质抗原-2; CXCL12: CXC趋化因子配体-12; IL-6: 白细胞介素-6; MMP7: 金属蛋白酶; HGF: 肝细胞生长因子; EMT: 上皮-间充质转变; LRG1: 富含亮氨酸的 α -2-糖蛋白1.

锤形或长梭形^[20]. 从CRC患者的结肠组织中分离出CAF和正常的成纤维细胞并对其进行了表征, 发现CAF显示分解素和金属蛋白酶(A disintegrin and metalloproteinase, ADAMs)物种的表达增加, 如ADAM9、ADAM10、ADAM12、ADAM17等, 并且在细胞外基质表达进一步增加^[21]. 从结直肠癌患者中成功分离出CAFs、癌周成纤维细胞(pericarcinoma fibroblasts, PFs)和NFs, 发现与PFs和NFs相比, CAFs显示 α -SMA、PFA的表达增高^[22]. 对结肠NFs和结肠CAF的公开转录数据进行整合分析, 发现结肠粘膜下NFs中相对于非胃肠道成纤维细胞表达更高的基因在结肠CAF中低于NFs^[23,24].

2 CAFs在结直肠癌中的作用

2.1 结直肠癌细胞通过多种途径激活CAF

CRC细胞可通过多种途径激活其他细胞活化为CAF. 例如, CRC细胞可以通过分泌外泌体使成纤维细胞的 α -SMA表达及基质重构能力增强, 激活成为CAF^[19,25]. CRC细胞来源的原粒蛋白(progranulin, PGRN)可能会使NFs活化成CAF, 部分通过肿瘤坏死因子受体2(tumor necrosis factor receptor-2, TNFR-2)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)又称AKT和细胞外信号调控激酶(endocytosis pathways, extracellular signal-regulated kinases, ERK)信号通路诱导Ki67、FAP和 α -SMA分子的表达, 最终导致CAF的增

殖^[26]. 通过对CRC间质中CAF与MSCs的分泌组差异分析显示, 两个样本中检测到52.5%的相同蛋白质, 推测部分CAF是由MSCs衍化而来的, CRC细胞还可能通过分泌C-X-C基序趋化因子配体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)、TGF- β 1介导MSCs自分化为CAF^[27,28]. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)和CRC细胞相互作用, 通过CRC细胞中的CXCR4/TGF- β 1轴使HSC中 α -SMA表达增加, 从而使HSC分化为CAF^[29].

2.2 CAFs促进结直肠癌新生血管

CAF分泌的FGF-1/3激活成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR4), 进而通过Mek/Erk的激活和MMP7表达的调节促进癌细胞生长和血管生成^[22]. FAP- α 可能通过Akt和ERK信号通路有效促进CRC中的血管生成^[30]. WNT在胎盘血管形成中作为促血管生成因子, 其在CAF中选择性表达升高, 有研究表明, 来自基质CRC-CAF的Wnt2通过增加EC迁移和侵袭及促进CAF分泌促血管生成因子IL-6、中粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和胎盘生长因子(placental growth factor, PGF)来增强血管生成^[31]. 程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)在许多肿瘤中过表达, 在CRC中, CAFs在缺氧条件下分泌的外泌体circEIF3K被证明通过调节miR-214/PD-L1轴导致癌细胞增殖、侵袭和血管形成^[32]. CAFs还可以通

过miR-135b-5p下调叉头蛋白O1(forkhead box protein O1, FOXO1)抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)促进CRC细胞生长和血管生成^[33,34].

2.3 CAFs促进结直肠癌的侵袭与转移 侵袭及转移是导致癌症相关死亡的重要原因. 由Lenos等^[35]人进行的小鼠异种移植中结直肠肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的谱系追踪进一步强调了CAFs在将干细胞功能传达给肿瘤侵袭边缘的邻近细胞, 其分泌因子OPN可使CRC细胞重新编程为具有转移潜力的CSCs. 细胞外信号调节激酶5(extracellular signal-regulated kinase 5, ERK5)是MAPKs家族成员中独特的激酶, CAFs通过激活结直肠癌中的ERK5/PD-L1信号轴来促进细胞生长^[36]. IL-6通过结合IL-6R并激活Janus激酶(janus kinase, JAK)和下游途径调节消化系统癌症中CAFs的多种促恶性功能, CAFs衍生的IL-6支持癌细胞中的EMT和STAT信号传导上调富含亮氨酸的 α -2-糖蛋白1(leucine rich alpha-2-glycoprotein 1, LRG1)促进CRC的转移^[37]. Todaro等人^[38]研究发现CAF分泌的生长因子OPN、HGF和SDF1激活Wnt β -连环蛋白途径使CRC细胞获得CD44v6表型以及CSC表型, 随后发现表达CD44v6的CRC干细胞迁徙和侵袭能力增强. 通过对临床标本和原位肝转移模型的观察发现, CAFs通过HGF/MET/AKT信号通路上调伴有分化簇44(cluster of differentiation 44, CD44)增加了癌细胞对上皮细胞的黏附及肝转移中癌细胞的迁移^[39]. CAFs外泌体miR-92a-3p靶向CRC细胞中的FBXW7和MOAP1抑制线粒体细胞凋亡, 促进迁移、侵袭^[40]. LINC00659作为一种新型癌基因在CRC中显著表达, 来自CAFs的外泌体可以将LINC00659转移到CRC细胞, 上调LINC00659直接与miR-342-3P相互作用, 并增加CRC细胞中膜联蛋白A2(annexin A2, ANXA2)的表达, 后者促进CRC中细胞的侵袭、转移^[41]. 另外, 来自CAF的Wnt2蛋白、外泌体miR224-5p也可以诱导CRC细胞的增殖、侵袭和迁移^[42,43].

2.4 CAFs相关结直肠癌代谢偶联 代谢重编程是癌症的新兴标志之一. Warburg等人^[44]报告说, 即使在存在足够氧气的情况下, 肿瘤细胞与正常组织相比, 肿瘤细胞的葡萄糖代谢也显著增强, 这一过程称为“Warburg效应”, 是癌症的主要和代谢特征, 与癌细胞的代谢重编程有关. CAFs通过自我代谢重编程促进肿瘤生长: CAFs在肿瘤微环境中的糖酵解增加, CAFs产生的乳酸盐被肿瘤吸收和利用; CAFs通过三羧酸循环合成氨基酸, 氨基酸被肿瘤用于生物合成; 在CAF中, 脂质代谢被重新编程, LPC被分泌到微环境中以促进肿瘤生长^[45]. 例如: Sun等^[46]报道, 缺氧诱导的氧化性共济失调-毛细血管扩张

突变蛋白激酶(ataxia-telangiectasia mutated protein kinase, ATM)通过在S490位置磷酸化葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)并增加丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)的表达来促进乳腺癌相关成纤维细胞中的糖酵解活性, 缺氧CAF衍生的乳酸盐提供CAF和乳腺癌细胞之间的代谢偶联, 通过激活TGF- β 1/p38 MAPK/MMP2/9信号传导轴并促进癌细胞中的线粒体活性来促进乳腺癌细胞的侵袭. 人体皮肤鳞癌细胞和CAF之间存在氨基酸代谢串扰, 天冬氨酸和谷氨酸通过天冬氨酸/谷氨酸转运蛋白在皮肤鳞癌细胞和CAF之间交换, 谷氨酸通过三羧酸循环产生天冬氨酸, 随后被CAF用于生物合成和维持细胞增殖, 或者谷氨酸在CAF中形成谷胱甘肽以平衡细胞的氧化还原状态并促进ECM重塑^[47].

CAF-癌细胞代谢网络可能促进肿瘤生长, 基于使用代谢抑制剂的代谢治疗在治疗CRC方面取得一定进展^[48]. CAFs通过刺激糖酵解、磷酸戊糖途径、谷氨酰胺溶解以及抑制三羧酸循环, 使CRC能够加速糖酵解及乳酸的生成加剧Warburg效应^[49]. CRC中的CAF诱导氧化应激, 经过糖酵解酶的增加、自噬等代谢改变, 为癌细胞增殖提供丙酮酸、乳酸及防止氧化损伤的保护促进CRC的存活^[50]. Gong等^[51]发现来自CRC组织的CAF经历脂质组学重编程, 比NF排泄更多的脂肪酰基和磷脂, 通过使用CD36抑制剂在体内、体外证明CAF分泌的脂肪酸被CRC吸收用于合成其他脂质促进CRC的迁移. CRC分泌的外泌体HSPC111改变CAF的脂质代谢, 上调了乙酰辅酶A使CXCL5的表达增多, 促进CRC的肝转移^[52]. CAFs还可通过上调肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A)增强脂肪酸分解代谢以及上调磷脂酰胆碱中的不饱和酰基链来增加细胞膜流动性促进CRC细胞的迁徙和腹膜内传播^[53,54].

2.5 CAFs相关结直肠癌耐药及放疗抵抗 耐药及放疗抵抗是CRC治疗失败的重要原因. 耐药性是癌细胞及肿瘤微环境共同作用的结果, CAFs通过为癌细胞提供保护性生态位从而抵抗抗癌药物^[55,56].

2.5.1 CAFs通过促进癌症干细胞质介导耐药性: CSC被认为是造成CRC治疗耐药的重要原因. 研究发现^[57,58], Wnt信号传导对于在癌症进展期建立耐药性至关重要, CAFs分泌的Wnt刺激已分化的CRC细胞恢复CSC特征, CSCs对化疗具有固有抵抗力, 同时外泌体Wnts导致CSCs产生更多耐药性. H19在结肠炎相关癌症小鼠肿瘤组织中与在正常结肠组织中表达相比高度表达, CAFs通过转移外泌体H19充当miR-141的竞争性内源性RNA海绵来激活 β -连环蛋白途径, 而miR-141抑制CRC细胞的干细胞, 从而促进CRC的干性和化学抗性^[59].

2.5.2 CAF分泌因子介导的耐药性: 源自CAF的结直肠

癌相关lncRNA(CCAL)通过与mRNA稳定蛋白HuR相互作用上调 β -连环蛋白的表达, 后者促进CRC的奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)耐药性^[60]. 成纤维细胞是IL-6的重要来源, 有数据表明^[61], IL-6/JAK2信号传导介导的BECN1磷酸化有助于CRC的化疗耐药性. 李明等^[62]发现CAF可能通过上调LoVo细胞环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)合成及诱导EMT导致癌细胞对L-OHP的敏感性降低. CAFs分泌的外泌体miR-92a-3p通过直接抑制FBXW7和MOAP1来激活Wnt/ β -catenin途径并抑制线粒体凋亡, 有助于CRC细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)/L-OHP抗性^[40]. 伊立替康(irinotecan, CPT-11)是喜树碱的半合成类似物, CPT-11被用作晚期或复发性结直肠癌的一线 and 二线化疗, 有研究证明了CAF衍生的HGF通过c-MET信号传导, 促进CRC细胞对CPT-11耐药性^[63]. CAFs通过富含亮氨酸重复的G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5, LGR5), β -连环蛋白和雷帕霉素(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导的表达增加使DLD1和HCT116细胞明显更具肿瘤性, 导致5-FU耐药性和肿瘤球形成能力增强^[64]. CAF来源的外泌体miR-24-3p通过下调尾部同源盒2(caudal-related homeobox 2, Cdx2)/肝素(hephaestin, HEPH)轴加速了CRC细胞对甲氨蝶呤的抵抗力^[65]. 也有学者证明了CAF衍生的外泌体通过METTL3/miR-181d-5p轴抑制CRC对5-FU敏感性^[66].

2.5.3 CAF分泌因子介导的放疗抵抗: CAFs的外泌体通过激活TGF- β 信号通路促进CRC细胞的干性, 从而增加了抗辐射性^[67]. CAFs还可通过外泌体miR-93-5p促进细胞增殖和集落形成及通过下调FOXA1表达抑制CRC凋亡促进其放疗抵抗^[68]. 研究发现CAF分泌的miR-31的抑制上调了结直肠CAF中的自噬, 促进了CRC细胞的增殖、侵袭和转移, 此外还增加了CRC细胞的放射敏感性^[69].

综上, CAFs可通过多种途径导致耐药及放疗抵抗.

2.6 CAFs与结直肠癌的预后 多数研究表明CAF浸润提示预后较差. 通过对375名CRC患者的组织芯片定量了CAF中STAT3(pSTAT3)的磷酸化表达, 显示基质pSTAT3表达增加与CRC生存率呈负相关^[70]. 也有学者通过免疫组织化学评估了CRC揭示了CAF高表达CD70的CRC的生存率更差^[71]. FAP是一个独立的阴性预后因素, PAF高表达的CRC患者的预后较差^[72]. Wnt5a是CAF中CRC进展的调节因子, CAF中的Wnt5a状态与肿瘤大小、浸润深度、淋巴和血管浸润、淋巴结转移和复发显著相关^[73]. Du等^[74]发现在CRC患者中vimentin表达预测的总生存率和无病生存率较差, 上调的vimentin

可能意味着预后不良. Zhu等人^[75]通过CRC标本的CAF和邻近的NFs进行免疫组化显示, C-型凝集素域家族3成员B(C-type lectin domain family 3 member B, CLEC3B)表达与CRC的血清浸润有关, CLEC3B和 α -SMA共表达的患者比仅表达CLEC3B或 α -SMA的患者具有更差的生存结局. 有研究证明, ADAM12与CRC患者生存期相关, ADAM12低表达者中位生存期为25.3 mo, 而ADAM12高表达的CRC患者中位生存期仅为17.1 mo^[76]. 进一步研究CAF相关分泌物、蛋白等在临床上的应用是今后研究的方向.

2.7 CAFs促进结直肠癌免疫抑制及作为治疗的潜在靶点 CAFs通过上调趋化因子CC基序配体2[Chemokine(C-C motif)ligand 2, CCL2]分泌来招募骨髓细胞, 促进CRC免疫微环境中的免疫抑制^[77]. Zhang等^[78]发现CRC中的CAF产生IL-8吸引单核细胞并产生IL-6促进血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)在CRC中表达并增强单核细胞黏附, 同时促进巨噬细胞M2极化, 与CAF协同抑制自然杀伤细胞的功能. CRC中CAF表达的黑色素瘤细胞黏附分子与IL-1受体相互作用, 增强 κ B-IL34/CCL8信号传导, 导致肿瘤相关巨噬细胞趋化性^[79]. 另外, CAF衍生的CXCL5通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT信号传导促进小鼠肿瘤细胞中PD-L1表达, 保护了免疫抑制微环境^[80].

以CAF为靶点的疗法目前是一个深入研究的领域. 在Fourniols等人^[81]的一项研究中, 紫杉醇(paclitaxel, PTX)和吡啶黄素(acriflavine, ACF)作为CAF发展潜在抑制剂的疗效被测试, 使用PTX和ACF的脂质纳米胶囊(lipid nanocapsules, LNC)制剂证明了LNC-ACF对CAF的抑制和LNC-PTX对CRC的抑制. CAF衍生的外泌体circSLC7A6可作为CRC细胞增殖和侵袭的启动子, Gu等人^[82]发现苦参碱通过阻断circSLC7A6外泌体的分泌, 从而抑制CRC的增殖. 研究证明 α 5整合素亚基只要位于结直肠肿瘤成纤维细胞中, α 5整合素亚基消耗显著抑制了异种移植裸鼠中CAF诱导的肿瘤生长, 并抑制了CAF在体外诱导的癌细胞迁移和侵袭, 表明CAF表达的 α 5整合素亚基可能作为结直肠腺癌的预后治疗靶点^[83].

然而, 许多针对CAF或相关基质成分的治疗策略未能显著改善临床结果, 识别和精确表征不同CAF人群的肿瘤促进和肿瘤抑制功能可能为开发新的诊断和治疗方法提供机会^[84].

3 结论

作为肿瘤免疫微环境的重要组成部分, CAFs对于CRC的调节作用已被广泛认可, 但其具体作用机制尚未完全阐

明. 虽然多数研究指出CAFs与CRC预后不佳相关, 但也有相关研究指出CAFs具有肿瘤抑制作用. 通过对文献的梳理发现,CRC与CAFs相互作用调控CRC细胞的增殖、侵袭与转移、代谢、耐药; CAFs有望成为CRC治疗的靶点, 但目前针对CAFs靶点的治疗药物仍需进行更深入的研究. 总的来说, 我们仍需要继续研究获得更精细的CAFs分型及功能性质, 进一步揭示CAFs在CRC的作用机制及预后的预测价值, 明确靶向CAFs治疗的适应证和潜在获益人群, 从而成为临床治疗靶点, 以期改善CRC患者的生活质量.

4 参考文献

- 1 Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* 2021; 14: 101174 [PMID: 34243011 DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101174]
- 2 Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Lett* 2017; 387: 61-68 [PMID: 26845449 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.043]
- 3 Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 582-598 [PMID: 27550820 DOI: 10.1038/nrc.2016.73]
- 4 Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, Fearon D, Gretchen FR, Hingorani SR, Hunter T, Hynes RO, Jain RK, Janowitz T, Jorgensen C, Kimmelman AC, Kolonin MG, Maki RG, Powers RS, Puré E, Ramirez DC, Scherz-Shouval R, Sherman MH, Stewart S, Tlsty TD, Tuveson DA, Watt FM, Weaver V, Weeraratna AT, Werb Z. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 174-186 [PMID: 31980749 DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1]
- 5 Mao X, Xu J, Wang W, Liang C, Hua J, Liu J, Zhang B, Meng Q, Yu X, Shi S. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Mol Cancer* 2021; 20: 131 [PMID: 34635121 DOI: 10.1186/s12943-021-01428-1]
- 6 An Y, Liu F, Chen Y, Yang Q. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in cancer. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 13-24 [PMID: 31642585 DOI: 10.1111/jcmm.14745]
- 7 Santi A, Kugeratski FG, Zanivan S. Cancer Associated Fibroblasts: The Architects of Stroma Remodeling. *Proteomics* 2018; 18: e1700167 [PMID: 29280568 DOI: 10.1002/pmic.201700167]
- 8 Ziani L, Chouaib S, Thiery J. Alteration of the Antitumor Immune Response by Cancer-Associated Fibroblasts. *Front Immunol* 2018; 9: 414 [PMID: 29545811 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00414]
- 9 Biffi G, Tuveson DA. Diversity and Biology of Cancer-Associated Fibroblasts. *Physiol Rev* 2021; 101: 147-176 [PMID: 32466724 DOI: 10.1152/physrev.00048.2019]
- 10 Peltanova B, Raudenska M, Masarik M. Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Mol Cancer* 2019; 18: 63 [PMID: 30927923 DOI: 10.1186/s12943-019-0983-5]
- 11 Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, Takahashi H, Sato M, Takeyama H. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *Br J Cancer* 2014; 110: 469-478 [PMID: 24346288 DOI: 10.1038/bjc.2013.748]
- 12 Ding X, Ji J, Jiang J, Cai Q, Wang C, Shi M, Yu Y, Zhu Z, Zhang J. HGF-mediated crosstalk between cancer-associated fibroblasts and MET-unamplified gastric cancer cells activates coordinated tumorigenesis and metastasis. *Cell Death Dis* 2018; 9: 867 [PMID: 30158543 DOI: 10.1038/s41419-018-0922-1]
- 13 Mezawa Y, Daigo Y, Takano A, Miyagi Y, Yokose T, Yamashita T, Morimoto C, Hino O, Orimo A. CD26 expression is attenuated by TGF- β and SDF-1 autocrine signaling on stromal myofibroblasts in human breast cancers. *Cancer Med* 2019; 8: 3936-3948 [PMID: 31140748 DOI: 10.1002/cam4.2249]
- 14 Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110: 341-350 [PMID: 12163453 DOI: 10.1172/JCI15518]
- 15 Ferdek PE, Jakubowska MA. Biology of pancreatic stellate cells—more than just pancreatic cancer. *Pflugers Arch* 2017; 469: 1039-1050 [PMID: 28382480 DOI: 10.1007/s00424-017-1968-0]
- 16 Strong AL, Pei DT, Hurst CG, Gimble JM, Burrow ME, Bunnell BA. Obesity Enhances the Conversion of Adipose-Derived Stromal/Stem Cells into Carcinoma-Associated Fibroblast Leading to Cancer Cell Proliferation and Progression to an Invasive Phenotype. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 9216502 [PMID: 29527228 DOI: 10.1155/2017/9216502]
- 17 LeBleu VS, Neilson EG. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts. *FASEB J* 2020; 34: 3519-3536 [PMID: 32037627 DOI: 10.1096/fj.201903188R]
- 18 Li H, Courtois ET, Sengupta D, Tan Y, Chen KH, Goh JLL, Kong SL, Chua C, Hon LK, Tan WS, Wong M, Choi PJ, Wee LJK, Hillmer AM, Tan IB, Robson P, Prabhakar S. Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors. *Nat Genet* 2017; 49: 708-718 [PMID: 28319088 DOI: 10.1038/ng.3818]
- 19 Rai A, Greening DW, Chen M, Xu R, Ji H, Simpson RJ. Exosomes Derived from Human Primary and Metastatic Colorectal Cancer Cells Contribute to Functional Heterogeneity of Activated Fibroblasts by Reprogramming Their Proteome. *Proteomics* 2019; 19: e1800148 [PMID: 30582284 DOI: 10.1002/pmic.201800148]
- 20 王甜甜, 陆建波, 普萃. 癌相关成纤维细胞对结肠癌细胞增殖侵袭能力的影响. *临床与实验病理学杂志* 2013; 5
- 21 Mochizuki S, Ao T, Sugiura T, Yonemura K, Shiraishi T, Kajiwara Y, Okamoto K, Shinto E, Okada Y, Ueno H. Expression and Function of a Disintegrin and Metalloproteinases in Cancer-Associated Fibroblasts of Colorectal Cancer. *Digestion* 2020; 101: 18-24 [PMID: 31722362 DOI: 10.1159/000504087]
- 22 Bai YP, Shang K, Chen H, Ding F, Wang Z, Liang C, Xu Y, Sun MH, Li YY. FGF-1/-3/FGFR4 signaling in cancer-associated fibroblasts promotes tumor progression in colon cancer through Erk and MMP-7. *Cancer Sci* 2015; 106: 1278-1287 [PMID: 26183471 DOI: 10.1111/cas.12745]
- 23 Higuchi Y, Kojima M, Ishii G, Aoyagi K, Sasaki H, Ochiai A. Gastrointestinal Fibroblasts Have Specialized, Diverse Transcriptional Phenotypes: A Comprehensive Gene Expression Analysis of Human Fibroblasts. *PLoS One* 2015; 10: e0129241 [PMID: 26046848 DOI: 10.1371/journal.pone.0129241]
- 24 Ferrer-Mayorga G, Gómez-López G, Barbáchano A, Fernández-Barral A, Peña C, Pisano DG, Cantero R, Rojo F, Muñoz A, Larriba MJ. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer. *Gut* 2017; 66: 1449-1462 [PMID: 27053631 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310977]
- 25 Rai A, Greening DW, Xu R, Suwakulsiri W, Simpson RJ. Exosomes Derived from the Human Primary Colorectal Cancer Cell Line SW480 Orchestrate Fibroblast-Led Cancer Invasion. *Proteomics* 2020; 20: e2000016 [PMID: 32438511 DOI: 10.1002/pmic.202000016]
- 26 Wang L, Yang D, Tian J, Gao A, Shen Y, Ren X, Li X, Jiang G, Dong T. Tumor necrosis factor receptor 2/AKT and ERK signaling pathways contribute to the switch from fibroblasts to CAFs by progranulin in microenvironment of colorectal cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 26323-26333 [PMID: 28412748 DOI: 10.18632/oncotarget.15461]

- 27 Tan HX, Xiao ZG, Huang T, Fang ZX, Liu Y, Huang ZC. CXCR4/TGF- β 1 mediated self-differentiation of human mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts and promoted colorectal carcinoma development. *Cancer Biol Ther* 2020; 21: 248-257 [PMID: 31818187 DOI: 10.1080/15384047.2019.1685156]
- 28 Harper J, Sainson RC. Regulation of the anti-tumour immune response by cancer-associated fibroblasts. *Semin Cancer Biol* 2014; 25: 69-77 [PMID: 24406209 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.12.005]
- 29 Tan HX, Gong WZ, Zhou K, Xiao ZG, Hou FT, Huang T, Zhang L, Dong HY, Zhang WL, Liu Y, Huang ZC. CXCR4/TGF- β 1 mediated hepatic stellate cells differentiation into carcinoma-associated fibroblasts and promoted liver metastasis of colon cancer. *Cancer Biol Ther* 2020; 21: 258-268 [PMID: 31825725 DOI: 10.1080/15384047.2019.1685157]
- 30 Cao F, Wang S, Wang H, Tang W. Fibroblast activation protein- α in tumor cells promotes colorectal cancer angiogenesis via the Akt and ERK signaling pathways. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2593-2599 [PMID: 29207091 DOI: 10.3892/mmr.2017.8155]
- 31 Unterleuthner D, Neuhold P, Schwarz K, Janker L, Neuditschko B, Nivarthi H, Crnec I, Kramer N, Unger C, Hengstschlager M, Eferl R, Moriggl R, Sommergruber W, Gerner C, Dolznig H. Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer. *Angiogenesis* 2020; 23: 159-177 [PMID: 31667643 DOI: 10.1007/s10456-019-09688-8]
- 32 Yang K, Zhang J, Bao C. Exosomal circEIF3K from cancer-associated fibroblast promotes colorectal cancer (CRC) progression via miR-214/PD-L1 axis. *BMC Cancer* 2021; 21: 933 [PMID: 34412616 DOI: 10.1186/s12885-021-08669-9]
- 33 Dai X, Xie Y, Dong M. Cancer-associated fibroblasts derived extracellular vesicles promote angiogenesis of colorectal adenocarcinoma cells through miR-135b-5p/FOXO1 axis. *Cancer Biol Ther* 2022; 23: 76-88 [PMID: 35100092 DOI: 10.1080/15384047.2021.2017222]
- 34 Yin H, Yu S, Xie Y, Dai X, Dong M, Sheng C, Hu J. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomes upregulate microRNA-135b-5p to promote colorectal cancer cell growth and angiogenesis by inhibiting thioredoxin-interacting protein. *Cell Signal* 2021; 84: 110029 [PMID: 33932496 DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110029]
- 35 Lenos KJ, Miedema DM, Lodestijn SC, Nijman LE, van den Bosch T, Romero Ros X, Lourenço FC, Lecca MC, van der Heijden M, van Neerven SM, van Oort A, Leveille N, Adam RS, de Sousa E Melo F, Otten J, Veerman P, Hypolite G, Koens L, Lyons SK, Stassi G, Winton DJ, Medema JP, Morrissey E, Bijlsma MF, Vermeulen L. Stem cell functionality is microenvironmentally defined during tumour expansion and therapy response in colon cancer. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 1193-1202 [PMID: 30177776 DOI: 10.1038/s41556-018-0179-z]
- 36 Zhang M, Shi R, Guo Z, He J. Cancer-associated fibroblasts promote cell growth by activating ERK5/PD-L1 signaling axis in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 152884 [PMID: 32199628 DOI: 10.1016/j.prp.2020.152884]
- 37 Zhong B, Cheng B, Huang X, Xiao Q, Niu Z, Chen YF, Yu Q, Wang W, Wu XJ. Colorectal cancer-associated fibroblasts promote metastasis by up-regulating LRG1 through stromal IL-6/STAT3 signaling. *Cell Death Dis* 2021; 13: 16 [PMID: 34930899 DOI: 10.1038/s41419-021-04461-6]
- 38 Todaro M, Gaggianesi M, Catalano V, Benfante A, Iovino F, Biffoni M, Apuzzo T, Sperduti I, Volpe S, Cocorullo G, Gulotta G, Dieli F, De Maria R, Stassi G. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 342-356 [PMID: 24607406 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.01.009>]
- 39 Zhang R, Qi F, Shao S, Li G, Feng Y. Human colorectal cancer-derived carcinoma associated fibroblasts promote CD44-mediated adhesion of colorectal cancer cells to endothelial cells by secretion of HGF. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 192 [PMID: 31367190 DOI: 10.1186/s12935-019-0914-y]
- 40 Hu JL, Wang W, Lan XL, Zeng ZC, Liang YS, Yan YR, Song FY, Wang FF, Zhu XH, Liao WJ, Liao WT, Ding YQ, Liang L. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 91 [PMID: 31064356 DOI: 10.1186/s12943-019-1019-x]
- 41 Zhou L, Li J, Tang Y, Yang M. Exosomal LncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis. *J Transl Med* 2021; 19: 8 [PMID: 33407563 DOI: 10.1186/s12967-020-02648-7]
- 42 Aizawa T, Karasawa H, Funayama R, Shiota M, Suzuki T, Maeda S, Suzuki H, Yamamura A, Naitoh T, Nakayama K, Unno M. Cancer-associated fibroblasts secrete Wnt2 to promote cancer progression in colorectal cancer. *Cancer Med* 2019; 8: 6370-6382 [PMID: 31468733 DOI: 10.1002/cam4.2523]
- 43 Zheng Y, Zeng J, Lin D, Xia H, Wang X, Chen L, Chen H, Huang L, Zeng C. Extracellular vesicles derived from cancer-associated fibroblast carries miR-224-5p targeting SLC4A4 to promote the proliferation, invasion and migration of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2021; 42: 1143-1153 [PMID: 34170291 DOI: 10.1093/carcin/bgab055]
- 44 Warburg O, Wind F, Negelein E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol* 1927; 8: 519-530 [PMID: 19872213 DOI: 10.1085/jgp.8.6.519]
- 45 Li Z, Sun C, Qin Z. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts and its effect on cancer cell reprogramming. *Theranostics* 2021; 11: 8322-8336 [PMID: 34373744 DOI: 10.7150/thno.62378]
- 46 Sun K, Tang S, Hou Y, Xi L, Chen Y, Yin J, Peng M, Zhao M, Cui X, Liu M. Oxidized ATM-mediated glycolysis enhancement in breast cancer-associated fibroblasts contributes to tumor invasion through lactate as metabolic coupling. *EBioMedicine* 2019; 41: 370-383 [PMID: 30799198 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.025]
- 47 Bertero T, Oldham WM, Grasset EM, Bourget I, Boulter E, Pisano S, Hofman P, Bellvert F, Meneguzzi G, Bulavin DV, Estrach S, Feral CC, Chan SY, Bozec A, Gaggioli C. Tumor-Stroma Mechanics Coordinate Amino Acid Availability to Sustain Tumor Growth and Malignancy. *Cell Metab* 2019; 29: 124-140.e10 [PMID: 30293773 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.09.012]
- 48 Nenkov M, Ma Y, Gaßler N, Chen Y. Metabolic Reprogramming of Colorectal Cancer Cells and the Microenvironment: Implication for Therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34200820 DOI: 10.3390/ijms22126262]
- 49 Wang J, Delfarah A, Gelbach PE, Fong E, Macklin P, Mumenthaler SM, Graham NA, Finley SD. Elucidating tumor-stromal metabolic crosstalk in colorectal cancer through integration of constraint-based models and LC-MS metabolomics. *Metab Eng* 2022; 69: 175-187 [PMID: 34838998 DOI: 10.1016/j.ymben.2021.11.006]
- 50 Zhou W, Xu G, Wang Y, Xu Z, Liu X, Xu X, Ren G, Tian K. Oxidative stress induced autophagy in cancer associated fibroblast enhances proliferation and metabolism of colorectal cancer cells. *Cell Cycle* 2017; 16: 73-81 [PMID: 27841696 DOI: 10.1080/15384101.2016.1252882]
- 51 Gong J, Lin Y, Zhang H, Liu C, Cheng Z, Yang X, Zhang J, Xiao Y, Sang N, Qian X, Wang L, Cen X, Du X, Zhao Y. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal cancer cells. *Cell Death Dis* 2020; 11: 267 [PMID: 32327627 DOI: 10.1038/s41419-020-2434-z]
- 52 Zhang C, Wang XY, Zhang P, He TC, Han JH, Zhang R, Lin J, Fan J, Lu L, Zhu WW, Jia HL, Zhang JB, Chen JH. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis* 2022; 13: 57 [PMID: 35027547 DOI: 10.1038/s41419-022-04506-4]

- 53 Peng S, Chen D, Cai J, Yuan Z, Huang B, Li Y, Wang H, Luo Q, Kuang Y, Liang W, Liu Z, Wang Q, Cui Y, Wang H, Liu X. Enhancing cancer-associated fibroblast fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment drives colon cancer peritoneal metastasis. *Mol Oncol* 2021; 15: 1391-1411 [PMID: 33528867 DOI: 10.1002/1878-0261.12917]
- 54 Peng S, Li Y, Huang M, Tang G, Xie Y, Chen D, Hu Y, Yu T, Cai J, Yuan Z, Wang H, Wang H, Luo Y, Liu X. Metabolomics reveals that CAF-derived lipids promote colorectal cancer peritoneal metastasis by enhancing membrane fluidity. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 1912-1932 [PMID: 35342344 DOI: 10.7150/ijbs.68484]
- 55 Jena BC, Das CK, Bharadwaj D, Mandal M. Cancer associated fibroblast mediated chemoresistance: A paradigm shift in understanding the mechanism of tumor progression. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1874: 188416 [PMID: 32822826 DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188416]
- 56 Bu L, Baba H, Yasuda T, Uchihara T, Ishimoto T. Functional diversity of cancer-associated fibroblasts in modulating drug resistance. *Cancer Sci* 2020; 111: 3468-3477 [PMID: 33044028 DOI: 10.1111/cas.14578]
- 57 Hu Y, Yan C, Mu L, Huang K, Li X, Tao D, Wu Y, Qin J. Fibroblast-Derived Exosomes Contribute to Chemoresistance through Priming Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0125625 [PMID: 25938772 DOI: 10.1371/journal.pone.0125625]
- 58 Hu YB, Yan C, Mu L, Mi YL, Zhao H, Hu H, Li XL, Tao DD, Wu YQ, Gong JP, Qin JC. Exosomal Wnt-induced dedifferentiation of colorectal cancer cells contributes to chemotherapy resistance. *Oncogene* 2019; 38: 1951-1965 [PMID: 30390075 DOI: 10.1038/s41388-018-0557-9]
- 59 Ren J, Ding L, Zhang D, Shi G, Xu Q, Shen S, Wang Y, Wang T, Hou Y. Carcinoma-associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19. *Theranostics* 2018; 8: 3932-3948 [PMID: 30083271 DOI: 10.7150/thno.25541]
- 60 Deng X, Ruan H, Zhang X, Xu X, Zhu Y, Peng H, Zhang X, Kong F, Guan M. Long noncoding RNA CCAL transferred from fibroblasts by exosomes promotes chemoresistance of colorectal cancer cells. *Int J Cancer* 2020; 146: 1700-1716 [PMID: 31381140 DOI: 10.1002/ijc.32608]
- 61 Hu F, Song D, Yan Y, Huang C, Shen C, Lan J, Chen Y, Liu A, Wu Q, Sun L, Xu F, Hu F, Chen L, Luo X, Feng Y, Huang S, Hu J, Wang G. IL-6 regulates autophagy and chemotherapy resistance by promoting BECN1 phosphorylation. *Nat Commun* 2021; 12: 3651 [PMID: 34131122 DOI: 10.1038/s41467-021-23923-1]
- 62 李明, 谭诗云. 肿瘤相关成纤维细胞对大肠癌LoVo细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响. *病学和肝病学杂志* 2019; 28: 519-522
- 63 Woo JK, Kang JH, Kim B, Park BH, Shin KJ, Song SW, Kim JJ, Kim HM, Lee SJ, Oh SH. Humanized anti-hepatocyte growth factor (HGF) antibody suppresses innate irinotecan (CPT-11) resistance induced by fibroblast-derived HGF. *Oncotarget* 2015; 6: 24047-24060 [PMID: 26090722 DOI: 10.18632/oncotarget.4369]
- 64 Yadav VK, Huang YJ, George TA, Wei PL, Sumitra MR, Ho CL, Chang TH, Wu ATH, Huang HS. Preclinical Evaluation of the Novel Small-Molecule MSI-N1014 for Treating Drug-Resistant Colon Cancer via the LGR5/ β -catenin/miR-142-3p Network and Reducing Cancer-Associated Fibroblast Transformation. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32560222 DOI: 10.3390/cancers12061590]
- 65 Zhang HW, Shi Y, Liu JB, Wang HM, Wang PY, Wu ZJ, Li L, Gu LP, Cao PS, Wang GR, Ma YS, Fu D. Cancer-associated fibroblast-derived exosomal microRNA-24-3p enhances colon cancer cell resistance to MTX by down-regulating CDX2/HEPH axis. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 3699-3713 [PMID: 33621425 DOI: 10.1111/jcmm.15765]
- 66 Pan S, Deng Y, Fu J, Zhang Y, Zhang Z, Qin X. N6-methyladenosine upregulates miR-181d-5p in exosomes derived from cancer-associated fibroblasts to inhibit 5-FU sensitivity by targeting NCALD in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2022; 60 [PMID: 35014676 DOI: 10.3892/ijo.2022.5304]
- 67 Liu L, Zhang Z, Zhou L, Hu L, Yin C, Qing D, Huang S, Cai X, Chen Y. Cancer associated fibroblasts-derived exosomes contribute to radioresistance through promoting colorectal cancer stem cells phenotype. *Exp Cell Res* 2020; 391: 111956 [PMID: 32169425 DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111956]
- 68 Chen X, Liu J, Zhang Q, Liu B, Cheng Y, Zhang Y, Sun Y, Ge H, Liu Y. Exosome-mediated transfer of miR-93-5p from cancer-associated fibroblasts confer radioresistance in colorectal cancer cells by downregulating FOXA1 and upregulating TGFB3. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 65 [PMID: 32293494 DOI: 10.1186/s13046-019-1507-2]
- 69 Yang X, Xu X, Zhu J, Zhang S, Wu Y, Wu Y, Zhao K, Xing C, Cao J, Zhu H, Li M, Ye Z, Peng W. miR-31 affects colorectal cancer cells by inhibiting autophagy in cancer-associated fibroblasts. *Oncotarget* 2016; 7: 79617-79628 [PMID: 27793031 DOI: 10.18632/oncotarget.12873]
- 70 Heichler C, Scheibe K, Schmied A, Geppert CI, Schmid B, Wirtz S, Thoma OM, Kramer V, Waldner MJ, Büttner C, Farin HF, Pešić M, Knieling F, Merkel S, Grüneboom A, Gunzer M, Grützmann R, Rose-John S, Korolov SB, Kollias G, Vieth M, Hartmann A, Greten FR, Neurath MF, Neufert C. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis. *Gut* 2020; 69: 1269-1282 [PMID: 31685519 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319200]
- 71 Inoue S, Ito H, Tsunoda T, Murakami H, Ebi M, Ogasawara N, Kasugai K, Kasai K, Ikeda H, Inaguma S. CD70 expression in tumor-associated fibroblasts predicts worse survival in colorectal cancer patients. *Virchows Arch* 2019; 475: 425-434 [PMID: 30980190 DOI: 10.1007/s00428-019-02565-1]
- 72 Wikberg ML, Edin S, Lundberg IV, Van Guelpen B, Dahlin AM, Rutegård J, Stenling R, Oberg A, Palmqvist R. High intratumoral expression of fibroblast activation protein (FAP) in colon cancer is associated with poorer patient prognosis. *Tumour Biol* 2013; 34: 1013-1020 [PMID: 23328994 DOI: 10.1007/s13277-012-0638-2]
- 73 Hirashima T, Karasawa H, Aizawa T, Suzuki T, Yamamura A, Suzuki H, Kajiwara T, Musha H, Funayama R, Shirota M, Ohnuma S, Nakayama K, Unno M. Wnt5a in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer progression. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 568: 37-42 [PMID: 34175688 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.062]
- 74 Du L, Li J, Lei L, He H, Chen E, Dong J, Yang J. High Vimentin Expression Predicts a Poor Prognosis and Progression in Colorectal Cancer: A Study with Meta-Analysis and TCGA Database. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 6387810 [PMID: 29955607 DOI: 10.1155/2018/6387810]
- 75 Zhu HF, Zhang XH, Gu CS, Zhong Y, Long T, Ma YD, Hu ZY, Li ZG, Wang XY. Cancer-associated fibroblasts promote colorectal cancer progression by secreting CLEC3B. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 967-978 [PMID: 30894065 DOI: 10.1080/15384047.2019.1591122]
- 76 Ten Hoor S, Waasdorp C, van Oijen MGH, Damhofer H, Trinh A, Zhao L, Smits LJH, Bootsma S, van Pelt GW, Mesker WE, Mol L, Goey KKH, Koopman M, Medema JP, Tuynman JB, Zlobec I, Punt CJA, Vermeulen L, Bijlsma MF. Serum-based measurements of stromal activation through ADAM12 associate with poor prognosis in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2022; 22: 394 [PMID: 35413826 DOI: 10.1186/s12885-022-09436-0]
- 77 Chen L, Qiu X, Wang X, He J. FAP positive fibroblasts induce immune checkpoint blockade resistance in colorectal cancer via promoting immunosuppression. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 487: 8-14 [PMID: 28302482 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.039]
- 78 Zhang R, Qi F, Zhao F, Li G, Shao S, Zhang X, Yuan L, Feng Y. Cancer-associated fibroblasts enhance tumor-associated macrophages enrichment and suppress NK cells function in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 273 [PMID: 30894509]

- DOI: 10.1038/s41419-019-1435-2]
- 79 Kobayashi H, Gieniec KA, Lannagan TRM, Wang T, Asai N, Mizutani Y, Iida T, Ando R, Thomas EM, Sakai A, Suzuki N, Ichinose M, Wright JA, Vrbancac L, Ng JQ, Goyne J, Radford G, Lawrence MJ, Sammour T, Hayakawa Y, Klebe S, Shin AE, Asfaha S, Bettington ML, Rieder F, Arpaia N, Danino T, Butler LM, Burt AD, Leedham SJ, Rustgi AK, Mukherjee S, Takahashi M, Wang TC, Enomoto A, Woods SL, Worthley DL. The Origin and Contribution of Cancer-Associated Fibroblasts in Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2022; 162: 890-906 [PMID: 34883119 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.037]
- 80 Li Z, Zhou J, Zhang J, Li S, Wang H, Du J. Cancer-associated fibroblasts promote PD-L1 expression in mice cancer cells via secreting CXCL5. *Int J Cancer* 2019; 145: 1946-1957 [PMID: 30873585 DOI: 10.1002/ijc.32278]
- 81 Fourniols T, Bastien E, Canevat A, Feron O, Pr at V. Inhibition of colorectal cancer-associated fibroblasts by lipid nanocapsules loaded with acriflavine or paclitaxel. *Int J Pharm* 2020; 584: 119337 [PMID: 32371002 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119337]
- 82 Gu C, Lu H, Qian Z. Matrine reduces the secretion of exosomal circSLC7A6 from cancer-associated fibroblast to inhibit tumorigenesis of colorectal cancer by regulating CXCR5. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 527: 638-645 [PMID: 32423804 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.142]
- 83 Lu L, Xie R, Wei R, Cai C, Bi D, Yin D, Liu H, Zheng J, Zhang Y, Song F, Gao Y, Tan L, Wei Q, Qin H. Integrin $\alpha 5$ subunit is required for the tumor supportive role of fibroblasts in colorectal adenocarcinoma and serves as a potential stroma prognostic marker. *Mol Oncol* 2019; 13: 2697-2714 [PMID: 31600854 DOI: 10.1002/1878-0261.12583]
- 84 Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 792-804 [PMID: 34489603 DOI: 10.1038/s41571-021-00546-5]

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)。

肠道菌群在结直肠癌中的研究进展

张浩, 章虹, 江琴

张浩, 章虹, 江琴, 杭州市第一人民医院城北院区检验科 浙江省杭州市 310022

张浩, 检验技师, 主要从事肠道菌群与结直肠癌相关性的基础研究工作。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2023KY998.

作者贡献分布: 本文综述由张浩和章虹完成; 江琴审核。

通讯作者: 张浩, 检验技师, 310022, 浙江省杭州市拱墅区沈半路469号, 杭州市第一人民医院城北院区检验科. zhanghao9477@163.com

收稿日期: 2022-11-24

修回日期: 2023-01-04

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-28

Progress in research of gut microbiota in colorectal cancer

Hao Zhang, Hong Zhang, Qin Jiang

Hao Zhang, Hong Zhang, Qin Jiang, Department of Laboratory Medicine, Chengbei District, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Supported by: Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission, No. 2023KY998.

Corresponding author: Hao Zhang, Inspection Technician, Department of Laboratory Medicine, Chengbei District, Hangzhou First People's Hospital, No. 469 Shenban Road, Gongshu District, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China. zhanghao9477@163.com

Received: 2022-11-24

Revised: 2023-01-04

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-28

Abstract

The human gut microbiota is a large and complex microbial

community that is linked to human health and disease. Intestinal homeostasis is dependent on the tight interplay between the host and gut microbiota. Moreover, the gut microbiota plays an important role in digestion and metabolism. In recent years, the gut microbiota is still the most studied topic, and numerous studies have shown that the gut microbiota is closely related to colorectal cancer. In this paper, we will review the relationship between the gut microbiota and colorectal cancer pathogenesis, prevention, and treatment, with an aim to provide some new ideas for the research of colorectal cancer.

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

Key Words: Gut microbiota; Colorectal cancer; Probiotics

Citation: Zhang H, Zhang H, Jiang Q. Progress in research of gut microbiota in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(4): 138-142

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/138.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.138>

摘要

人体肠道菌群是一个复杂的系统, 由大量的微生物构成。肠道菌群和人类健康与疾病密切相关, 且始终保持着动态平衡。肠道菌群之间相互作用, 同时与机体共同维持消化, 吸收, 代谢等功能。近年来, 肠道菌群始终是研究的一大热点, 有大量研究表明肠道菌群与结直肠癌的发生发展密切相关。本文就肠道菌群与结直肠癌的关系, 发病机制及防治作用进行综述, 为结直肠癌的研究提供一些新思路。

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

关键词: 肠道菌群; 结直肠癌; 微生态制剂

核心提要: 结直肠癌是一种发病率极高的恶性肿瘤, 而肠道菌群在结直肠癌的发生发展中扮演着重要角色. 为深入了解肠道菌群在结直肠癌发病中的机制以及在防治结直肠癌中的价值. 本文就肠道菌群与结直肠癌的最新研究做一综述.

文献来源: 张浩, 章虹, 江琴. 肠道菌群在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(4): 138-142

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/138.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i4.138>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三高发癌症, 严重影响着人类健康, 约80%以上的CRC患者并没有家族史, 均属于散发病例^[1]. 免疫细胞, 细胞因子和其他免疫调节因子在CRC发生发展中起重要作用, 表明CRC与结直肠炎症之间的关联. 且与健康人群相比, 炎症性肠病患者罹患CRC的风险显著增加^[2-4]. 而幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者由于胃萎缩的进展和炎症导致晚期CRC风险的增加^[5]. 目前认为, CRC是肿瘤细胞, 非肿瘤细胞(即基质细胞)和大量肠道菌群共同参与的疾病, 其中肠道菌群通过复杂的机制与致癌作用相关联. 现就肠道菌群与结直肠癌之间的关系研究进展做一综述.

1 健康人体肠道微生物

人体肠道微生物群由1000多种微生物构成, 总数约为1014个(包括细菌, 真菌和病毒)^[6], 细菌包括厌氧菌, 需氧菌和兼性厌氧菌, 主要由变形菌门, 厚壁菌门, 梭杆菌门, 拟杆菌门, 放线菌门, 疣微菌门, 蓝藻菌门7大门组成. 微生物的组成沿着肠道的长轴分布是相当稳定的, 但是微生物的绝对数量从口腔到直肠之间存在着很大的差异^[7]. 每个人肠道微生物组成不同, 在出生时, 幼儿通过与母亲的皮肤上及阴道中的共生菌接触而获得初始微生物群落, 并在两年内慢慢成熟. 人体菌群的成熟是自身和环境共同作用下的结果^[8,9]. 当人体微生物群落发育成熟后, 虽然菌群在人的整个生命周期中会受到环境, 发育及病理生理的一些影响而产生变化, 但是总体上仍保持菌群动态平衡状态^[10]. 特别是老年阶段, 人体微生物组成会发生较大变化, 但仍具有一定的生理功能^[11]. 微生物群落对人体健康有着重要的影响, 尽早形成多样性和动态平衡的微生物群落对免疫系统的发育和成熟至关重要^[12]. 各类肠道菌群之间相互影响, 共同维持肠道菌群的正常结构, 形成菌群屏障, 从而使机体免受病原微生物感染. 肠道菌群同时参与肠道对营养物质的消化, 吸收, 代

谢, 并调节肠道免疫应答, 发挥防癌抑癌等重要功能^[13,14]. 目前, 研究者可以通过16sRNA, 宏基因组, 逆转录组等高通量测序技术来对肠道微生物构成进行分析, 并把肠道微生物与疾病的发生发展相联系.

2 肠道微生态与结直肠癌

CRC的发生与生活, 环境因素有关, 如高脂饮食, 肥胖等. 同时, Knudson教授的双打击假说表明, 宿主因素在致癌的倾向中起着重要的作用, 在此前提下, 二次环境打击可能导致细胞发生无限制的增殖^[15,16]. 近年来, 微生物与癌症的发生发展关系日益受到重视, 并且有学者认为微生物可能与20%的癌症之间有联系, 特别是CRC^[17]. 1975年首次发现并报道了肠道菌群与结直肠癌有关^[18]. 结直肠中的细菌数量比小肠中的细菌数量要高一百万倍, 而结直肠肿瘤发生率约小肠肿瘤的12倍, 这也间接说明肠道菌群在CRC的发生中有潜在的作用^[19]. 肠道菌群在结直肠癌的发生发展中的作用主要体现在以下两点: (1)有致癌作用的微生物群落能够改造整个肠道菌群的组成, 从而驱动促炎反应和上皮细胞转化, 进而导致癌症的发生; (2)致癌菌群通过诱导上皮细胞DNA损伤促使CRC的发生, 继而又促进在肿瘤微环境中具有生长优势的细菌增殖^[20,21]. 因此, 免疫系统可能是肠道菌群与CRC之间相互作用的关键因素. 除了特定病原体具有致癌作用外, 基因组学表明肠道菌群失调也有促癌作用^[22]. 通过对粪便及消化道组织中细菌的16sRNA测序分析, 许多研究报道显示CRC患者存在肠道菌群紊乱现象^[23,24].

3 肠道菌群在结直肠癌发病中的机制

肠道菌群在结直肠癌发生发展中的机制并未完全阐明, 根据目前研究进展, 其机制主要包括以下几方面: (1)肠道菌群代谢产物及毒素的影响; (2)宿主反应及炎症反应; (3)基因毒性.

3.1 肠道菌群代谢产物及毒素的影响 细菌通过鞭毛, 菌毛和粘附素等获得穿透肠粘膜屏障的能力, 以及粘附和侵入肠上皮细胞的能力, 进而形成致病力. 微生物可以与粘附分子相互作用, 例如具核梭杆菌通过FadA毒力因子粘附并侵入细胞, 从而激活 β -连环蛋白信号通路并促进CRC的发生发展^[25]. 同样, 某些有 α fa和eae粘附素等毒力因子的CRC相关大肠杆菌, 拥有粘附和侵入肠上皮的能力^[26]. 细菌毒素通过调节信号通路, 导致促癌途径的活化, 直接参与癌变过程, 例如幽门螺杆菌产生的CagA和VacA可以增加癌症发生率^[27]. 粘膜相关产脆弱拟杆菌毒素(bacteroides fragilis toxin, BFT)的脆弱拟杆菌在晚期CRC中更普遍, 表明BFT在CRC进展中起一定的作用^[28]. 虽然产毒素细菌在肠道菌群中占少数, 但通过CRC组织

样本转录组学分析, 结果显示结肠中高表达这些毒素^[29], 这也进一步提示CRC的发生与细菌产生的毒素有关。

3.2 宿主反应及炎症反应 肠粘膜筑成了预防微生物入侵的第一道防线。肠上皮细胞需要迅速识别病原菌的存在, 以便产生特异性免疫应答。但是, 这些细胞也必须保持对非致病菌的适当免疫反应或耐受^[30]。宿主和微生物之间的肠道内稳态维持需要免疫受体参与, 如Toll样受体(toll-like receptor, TLR)和Nod样受体(nod-like receptor, NLR)。这些受体的激活可产生细胞免疫, 包括激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路, 核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)通路或磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT信号通路^[31], 这些途径的激活可诱导促炎细胞因子(例如TNF- α , IL-6, IL-8)和抗菌肽的表达, 所有这些都参与了炎症反应的发生。有研究表明在偶氮甲烷处理的IL10-/-小鼠中, 编码TLR信号转导子的MyD88基因敲除小鼠肿瘤数量明显减少^[32]。然而, 另一项研究显示, 用偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠处理的MyD88-/-小鼠对结直肠肿瘤的易感性增加, 所以这些结果之间仍然存在争议。这也表明, TLR信号传导和宿主反应在结直肠炎症相关CRC和化学诱导产生CRC中的作用仍存在着差异^[33]。小鼠实验中发现结肠炎可以通过改变微生物组成和诱导具有遗传毒性的微生物的扩张来促进肿瘤的发生^[34]。同样, 人类炎症性肠病患者肠道菌群也发生改变^[35]。鉴于此, 炎症与肠道菌群在CRC中的相关性日益明显。

3.3 基因毒性 部分细菌能产生具有基因损伤效应的毒素。其中极具代表性的是PKS⁺大肠杆菌产生的colibactin毒素, colibactin是一种小分子基因毒素, 能在体内外诱导DNA双链断裂和染色体畸变^[36], 研究证实了产colibactin毒素的大肠杆菌能促进肿瘤的生长^[37]。值得注意的是, 近期一项研究发现, 炎症性肠病患者和CRC患者体内富集的摩氏摩根氏菌能生成一类新型基因毒素indolimines, 其能增加小鼠肿瘤生长速度^[38]。肠道菌群中可能还存在广泛的基因毒素尚未被发现, 这值得更多的研究来找到它们。

4 微生物制剂在结直肠癌防治中的作用

微生物制剂包括益生菌、益生元及其代谢产物。越来越多的体内外研究表明, 微生物制剂能有效预防和辅助治疗CRC^[39]。微生物制剂的使用可以补充机体益生菌或刺激机体益生菌的活性, 抑制病原菌对肠黏膜的粘附和入侵, 维持肠道菌群稳态, 起到占位保护作用。这不仅可以降低某些肠道微生物酶活性, 起到预防CRC的作用, 且其代谢产物如磷酸多糖, 短链脂肪酸(丁酸盐等)也具有保护肠上皮细胞, 降低DNA氧化损伤功能, 同时诱导结

直肠癌细胞凋亡和周期阻滞, 抑制CRC的发生和发展。微生物制剂在结直肠癌预防和辅助治疗中的效应机制主要表现在^[39]: (1)维持肠道微生态平衡, 占位保护, 抑制病原菌对肠黏膜的粘附和入侵; (2)防止无毒前致癌物转换为毒性和高活性的致癌物质; (3)降低肠道微生物酶的活性; (4)增强机体的细胞免疫, 体液免疫和非特异性免疫; (5)代谢产物具有抗肿瘤, 抗突变活性; (6)减少肠道炎症发生。微生物制剂中比较特殊的一类是粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT), 研究者通过将CRC患者的粪便秘植入小鼠, 发现这促进了小鼠肿瘤的增长^[40]。通过对FMT中细菌种类的调整, FMT在提高抗PD-1治疗效果上显示出了很好的优势^[41], FMT显然是一种潜在的很好的无创治疗手段。虽然FMT在动物实验中体现出了一定的效果, 但想真正能成熟应用于人类治疗仍需要广大研究者的不断努力。

5 结论

随着分子生物学的快速发展, 微生物测序技术的出现大大提高了CRC中肠道菌群特征分析能力。为更好地了解宿主和致病菌在CRC发生中的相互作用, 需要进一步做菌群功能研究, 特别是关于代谢组学和RNA测序方法的研究。随着研究的不断深入, 肠道菌群分析或许可以作为一个非侵入性的灵敏筛查指标, 预测和评价高危人群罹患CRC的风险, 以达到早期诊断和治疗结直肠癌的效果。总之, 肠道菌群在CRC中的作用研究变得越来越重要, 但其具体机制, 效果等仍需进一步研究探讨。

6 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cerceek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 145-164 [PMID: 32133645 DOI: 10.3322/caac.21601]
- 2 Quaglio AEF, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sasaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 4053-4060 [PMID: 36157114 DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4053]
- 3 Majumder S, Shivaji UN, Kasturi R, Sigamani A, Ghosh S, Iacucci M. Inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: Past, present and future perspectives. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 547-567 [PMID: 35321275 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i3.547]
- 4 Marabotto E, Kayali S, Buccilli S, Levo F, Bodini G, Giannini EG, Savarino V, Savarino EV. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: Epidemiology and Prevention: A Review. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 36077786 DOI: 10.3390/cancers14174254]
- 5 Kountouras J, Kapetanakis N, Polyzos SA, Katsinelos P, Gavalas E, Tzivras D, Zeglinas C, Kountouras C, Vardaka E, Stefanidis E, Kazakos E. Active Helicobacter pylori Infection Is a Risk Factor for Colorectal Mucosa: Early and Advanced Colonic Neoplasm Sequence. *Gut Liver* 2017; 11: 733-734 [PMID: 28683520 DOI: 10.5009/gnl16389]
- 6 Xie Y, Hu F, Xiang D, Lu H, Li W, Zhao A, Huang L, Wang R. The metabolic effect of gut microbiota on drugs. *Drug Metab Rev* 2020; 52: 139-156 [PMID: 32116054 DOI: 10.1080/03602532.2020.1718691]

- 7 Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 65-80 [PMID: 19026645 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.080]
- 8 Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050 [PMID: 25651996 DOI: 10.3402/mehd.v26.26050]
- 9 Org E, Parks BW, Joo JW, Emert B, Schwartzman W, Kang EY, Mehrabian M, Pan C, Knight R, Gunsalus R, Drake TA, Eskin E, Lusa AJ. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 2015; 25: 1558-1569 [PMID: 26260972 DOI: 10.1101/gr.194118.115]
- 10 Zhang L, Zhang Z, Xu L, Zhang X. Maintaining the Balance of Intestinal Flora through the Diet: Effective Prevention of Illness. *Foods* 2021; 10 [PMID: 34681359 DOI: 10.3390/foods10102312]
- 11 Bian G, Gloor GB, Gong A, Jia C, Zhang W, Hu J, Zhang H, Zhang Y, Zhou Z, Zhang J, Burton JP, Reid G, Xiao Y, Zeng Q, Yang K, Li J. The Gut Microbiota of Healthy Aged Chinese Is Similar to That of the Healthy Young. *mSphere* 2017; 2 [PMID: 28959739 DOI: 10.1128/mSphere.00327-17]
- 12 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 337-349 [PMID: 18854238 DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009]
- 13 Pope JL, Tomkovich S, Yang Y, Jobin C. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. *Transl Res* 2017; 179: 139-154 [PMID: 27554797 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.021]
- 14 Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, Moris F, Rodrigo L, Mira A, Collado MC. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J Gastroenterol* 2015; 50: 167-179 [PMID: 24811328 DOI: 10.1007/s00535-014-0963-x]
- 15 Knudson A. Alfred Knudson and his two-hit hypothesis. (Interview by Ezzie Hutchinson). *Lancet Oncol* 2001; 2: 642-645 [PMID: 11902557 DOI: 10.1016/s1470-2045(01)00524-1]
- 16 Alexander DD, Cushing CA, Lowe KA, Scurman B, Roberts MA. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1402-1409 [PMID: 19261724 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26838]
- 17 Collins D, Hogan AM, Winter DC. Microbial and viral pathogens in colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 504-512 [PMID: 21067973 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70186-8]
- 18 Weisburger JH, Reddy BS, Narisawa T, Wynder EL. Germ-free status and colon tumor induction by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 148: 1119-1121 [PMID: 1129327 DOI: 10.3181/00379727-148-38700]
- 19 Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011; 10: 287-291 [PMID: 22018227 DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.001]
- 20 Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 575-582 [PMID: 22728587 DOI: 10.1038/nrmicro2819]
- 21 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]
- 22 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
- 23 Loftus M, Hassouneh SA, Yooseph S. Bacterial community structure alterations within the colorectal cancer gut microbiome. *BMC Microbiol* 2021; 21: 98 [PMID: 33789570 DOI: 10.1186/s12866-021-02153-x]
- 24 Kono Y, Inoue R, Teratani T, Tojo M, Kumagai Y, Morishima S, Koinuma K, Lefor AK, Kitayama J, Sata N, Horie H. The Regional Specificity of Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Distal Colorectal Cancer. *Digestion* 2022; 103: 141-149 [PMID: 34619680 DOI: 10.1159/000519487]
- 25 Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 195-206 [PMID: 23954158 DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012]
- 26 Prorok-Hamon M, Friswell MK, Alswied A, Roberts CL, Song F, Flanagan PK, Knight P, Codling C, Marchesi JR, Winstanley C, Hall N, Rhodes JM, Campbell BJ. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC+ *Escherichia coli* expressing IpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer. *Gut* 2014; 63: 761-770 [PMID: 23846483 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304739]
- 27 Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb Pathog* 2018; 117: 43-48 [PMID: 29432909 DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.016]
- 28 Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG, Ellis B, Carroll KC, Albesiano E, Wick EC, Platz EA, Pardoll DM, Sears CL. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 208-215 [PMID: 25305284 DOI: 10.1093/cid/ciu787]
- 29 Dutilh BE, Backus L, van Hijum SA, Tjalsma H. Screening metatranscriptomes for toxin genes as functional drivers of human colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 85-99 [PMID: 23768555 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.008]
- 30 Wang L, Zhu L, Qin S. Gut Microbiota Modulation on Intestinal Mucosal Adaptive Immunity. *J Immunol Res* 2019; 2019: 4735040 [PMID: 31687412 DOI: 10.1155/2019/4735040]
- 31 Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 749-759 [PMID: 16175180 DOI: 10.1038/nri1703]
- 32 Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One* 2009; 4: e6026 [PMID: 19551144 DOI: 10.1371/journal.pone.0006026]
- 33 Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol Cell* 2014; 54: 309-320 [PMID: 24766895 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.039]
- 34 Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012; 338: 120-123 [PMID: 22903521 DOI: 10.1126/science.1224820]
- 35 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- 36 Faïs T, Delmas J, Barnich N, Bonnet R, Dalmasso G. Colibactin: More Than a New Bacterial Toxin. *Toxins (Basel)* 2018; 10 [PMID: 29642622 DOI: 10.3390/toxins10040151]
- 37 Cougnoux A, Dalmasso G, Martinez R, Buc E, Delmas J, Gibold L, Sauvanet P, Darcha C, Déchelotte P, Bonnet M, Pezet D, Wodrich H, Darfeuille-Michaud A, Bonnet R. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* 2014; 63: 1932-1942 [PMID: 24658599 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305257]
- 38 Cao Y, Oh J, Xue M, Huh WJ, Wang J, Gonzalez-Hernandez JA, Rice TA, Martin AL, Song D, Crawford JM, Herzon SB, Palm

- NW. Commensal microbiota from patients with inflammatory bowel disease produce genotoxic metabolites. *Science* 2022; 378: eabm3233 [PMID: 36302024 DOI: 10.1126/science.abm3233]
- 39 Dos Reis SA, da Conceição LL, Siqueira NP, Rosa DD, da Silva LL, Peluzio MD. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutr Res* 2017; 37: 1-19 [PMID: 28215310 DOI: 10.1016/j.nutres.2016.11.009]
- 40 Li L, Li X, Zhong W, Yang M, Xu M, Sun Y, Ma J, Liu T, Song X, Dong W, Liu X, Chen Y, Liu Y, Abla Z, Liu W, Wang B, Jiang K, Cao H. Gut microbiota from colorectal cancer patients enhances the progression of intestinal adenoma in Apc(min/+) mice. *EBioMedicine* 2019; 48: 301-315 [PMID: 31594750 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.021]
- 41 Huang J, Zheng X, Kang W, Hao H, Mao Y, Zhang H, Chen Y, Tan Y, He Y, Zhao W, Yin Y. Metagenomic and metabolomic analyses reveal synergistic effects of fecal microbiota transplantation and anti-PD-1 therapy on treating colorectal cancer. *Front Immunol* 2022; 13: 874922 [PMID: 35911731 DOI: 10.3389/fimmu.2022.874922]

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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

慢性阻塞性肺病患者上消化道出血发生率及其影响因素的Logistic回归分析

余碧芸, 王辉, 林媛媛

余碧芸, 王辉, 林媛媛, 浙江绿城心血管病医院内科 浙江省杭州市 310012

余碧芸, 本科, 研究方向为内科.

作者贡献分布: 余碧芸负责项目文章撰写修改; 王辉和林媛媛负责资料收集、数据统计.

通讯作者: 余碧芸, 本科, 主治医师, 310012, 浙江省杭州市西湖区古墩路409号, 浙江绿城心血管病医院内科. juliang90150@163.com

收稿日期: 2022-11-14

修回日期: 2022-12-03

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-28

Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in chronic obstructive pulmonary disease patients

Bi-Yun Yu, Hui Wang, Yuan-Yuan Lin

Bi-Yun Yu, Hui Wang, Yuan-Yuan Lin, Department of Internal Medicine, Zhejiang Lvcheng Cardiovascular Hospital, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Yun Yu, Bachelor Degree, Attending Physician, Internal Medicine, Zhejiang Lvcheng Cardiovascular Hospital, No. 409 Gudun Road, Xihu District, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China. juliang90150@163.com

Received: 2022-11-14

Revised: 2022-12-03

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-28

Abstract

BACKGROUND

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can cause upper gastrointestinal bleeding. In this study we identified

the risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients with COPD by logistic regression analysis and established a logistic regression equation to predict the probability of upper gastrointestinal bleeding in COPD patients.

AIM

To investigate the prevalence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in patients with COPD.

METHODS

A total of 400 COPD patients treated at our hospital from October 2016 to October 2021 were selected, of which 240 were used for modeling. The prevalence of upper gastrointestinal bleeding in the modeling group was counted, the clinical data of patients with and without upper gastrointestinal bleeding were compared, and the factors influencing the occurrence of upper gastrointestinal bleeding were identified by logistic regression analysis. The rest 160 cases were included in a validation group to verify the performance of the logistic regression model developed.

RESULTS

Among the 240 COPD patients in the modeling group, the prevalence of upper gastrointestinal bleeding was 19.58% (47/240). The proportions of patients with coronary heart disease, severe infection, pulmonary encephalopathy, low ALB, and *Helicobacter pylori* infection were significantly higher in patients with upper gastrointestinal bleeding than in those without ($P < 0.05$). Age ≥ 60 years, COPD grade III, disease duration ≥ 4.3 years, gastritis, peptic ulcer, coronary heart disease, severe infection, pulmonary encephalopathy, and *Helicobacter pylori* infection were identified to be independent risk factors for upper gastrointestinal bleeding in COPD patients, while ALB elevation was a protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the logistic regression prediction

model for predicting upper gastrointestinal bleeding in COPD patients was 0.867 (95% confidence interval [CI]: 0.818-0.907), with a sensitivity of 85.11% and specificity of 75.13%. When the logistic regression prediction model was applied to the validation group (160 COPD patients), the Hosmer-Lemeshow χ^2 value was 3.142 ($P = 0.514$) and the AUC was 0.900 (95%CI: 0.855-0.935), suggesting good discriminant validity and calibration of the model.

CONCLUSION

The prevalence of upper gastrointestinal bleeding in COPD patients is relatively high, and its occurrence is related to many factors such as patient age, COPD severity and course, gastritis, peptic ulcer, coronary heart disease, severe infection, pulmonary encephalopathy, *Helicobacter pylori* infection, and elevated ALB. The logistic regression prediction model developed has good discriminant validity and calibration for predicting the risk of upper gastrointestinal bleeding in COPD patients.

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

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease; Upper gastrointestinal bleeding; Incidence; Influencing factors

Citation: Yu BY, Wang H, Lin YY. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(4): 143-149
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/143.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i4.143>

摘要

背景

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)易引起上消化道出血,本研究拟通过Logistic多因素回归模型分析COPD患者发生上消化道出血的影响因素,并根据影响因素构建Logistic回归模型方程预测COPD患者发生上消化道出血的概率。

目的

探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素。

方法

随机选取2016-10/2021-10我院400例COPD患者,其中240例作为建模组,统计建模组患者上消化道出血发生率,对比发生与未发生上消化道出血患者临床资料,通过构建Logistic回归模型方程分析上消化道出血发生的影响因素,以另160例作为验证组,用于验证Logistic回归预测模型。

结果

建模组240例COPD患者中上消化道出血发生率为19.58%(47/240);出血患者年龄 ≥ 60 岁者占比、COPD

病情严重程度、病程、萎缩性胃炎者占比、消化道溃疡者占比、冠心病者占比、严重感染者占比、肺性脑病者占比、ALB占比均高于非出血患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);年龄 ≥ 60 岁、COPD病情III级、病程 ≥ 4.3 年、伴有萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB水平均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素($P < 0.05$); Logistic回归预测模型预测COPD患者上消化道出血的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.867(95%CI: 0.818-0.907),预测敏感度为85.11%,特异度为75.13%;将Logistic回归预测模型应用于验证组160例COPD患者中, Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 3.142(P = 0.514)$, AUC为0.900(95%CI: 0.855-0.935),提示模型鉴别效度及校准度较好。

结论

COPD患者上消化道出血发生率较高,其发生与患者年龄、COPD病情和病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB升高等多方面因素有关,通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险具有良好的鉴别效度和校准度。

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

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 上消化道出血; 发生率; 影响因素

核心提要: 上消化道出血是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)严重并发症之一,可导致患者病情加重甚至恶化。COPD并发上消化道出血的发病机制较为复杂。本研究重点探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素,发现年龄、COPD病情及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB浓度均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素。通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险具有良好的鉴别效度和校准度。

文献来源: 余碧芸, 王辉, 林媛媛. 慢性阻塞性肺疾病患者上消化道出血发生率及其影响因素的Logistic回归分析. *世界华人消化杂志* 2023; 31(4): 143-149

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/143.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i4.143>

0 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床最常见的慢性气流受限性疾病,进入21世纪以来,我国慢阻肺的发病率从8.2%增至13.6%-13.7%,

已成为我国重点防治的慢性呼吸系统疾病之一^[1,2]. COPD以持续气流受限为主要特征, 伴随不同程度气道炎症反应, 其病情呈进行性、不可逆性进展, 患者可反复发生呼吸衰竭, 从而引发多种并发症^[3]. 研究显示, 上消化道出血是COPD严重并发症之一, 上消化道出血可导致患者病情加重甚至恶化, 是导致COPD患者住院病死率升高的独立危险因素之一^[4,5]. COPD并发上消化道出血的发病机制较为复杂, 国内针对本病的研究多集中在临床治疗方面^[6,7], 针对并发消化道出血影响因素的研究较少, 导致其防治缺乏临床依据. 本研究重点探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素, 旨在为临床防治COPD患者上消化道出血提供参考. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过, 随机选取2016-10/2021-10我院400例COPD患者, 进行回顾性分析.

纳入标准: (1)参照《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)》^[8]诊断为COPD; (2)年龄18-80岁; (3)无老年痴呆、精神分裂症等精神疾病; (4)患者或家属知晓本研究, 已签署同意书. 排除标准: (1)临床资料不全者; (2)因胃部肿瘤、肝硬化等引起的消化道出血者; (3)严重心血管疾病、肝肾功能不全者; (4)非消化性溃疡患者; (5)妊娠期或哺乳期女性. 将其中随机选择240例作为建模组, 用于分析单因素、多因素及模型构建. 另160例作为验证组, 用于验证Logistic回归预测模型. 建模组与验证组在年龄、性别、出血者比例等一般资料数据的差异均无统计学意义, 具有可比性.

1.2 方法 资料收集: 采用我院自制的临床资料调查问卷统计患者临床资料, 包括性别、年龄、COPD病程、COPD严重程度、基础疾病(萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病)、严重感染、肺性脑病、右心衰、吸烟史、饮酒史、血小板计数(platelet count, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、职业、文化程度、居住地、居住方式. COPD严重程度^[8]: I级(轻度): 第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in first second, FEV1)与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)比值FEV1/FVC<70%, FEV1占预计值百分比(FEV1%) \geq 80%; II级(中度): FEV1/FVC<70%, 50% \leq FEV1%<80%; III级(重度): FEV1/FVC<70%, 30% \leq FEV1%<50%; IV级(极重度): FEV1/FVC<70%, FEV1%<30%, 或FEV1%<50%且伴有慢性呼吸衰竭. 萎缩性胃炎、消化道溃疡根据胃镜检查结果判断, COPD III级(重度)、肺性脑病、严重感染不用胃镜, 采用粪便检测. 冠心病诊断标准参照《中国心血管病风险评估和管理指南》^[9]诊断, 一周内未服用抗凝药或抗血小板药. 严重感染: 临床肺部感染评分(clinical pulmonary

infection score, CPIS)^[10]分值10-12分. 肺性脑病: 动脉血二氧化碳分压明显升高, >7.3 kPa(55 mmHg), 伴有嗜睡、谵妄、昏迷等意识改变. 右心衰: 有肺心病, 同时伴有双下肢水肿. 吸烟史: 每天抽烟 \geq 1支, 且连续吸烟6 mo以上. 饮酒史: 每日饮白酒 \geq 2两或啤酒 \geq 2瓶, 且连续饮酒一年以上. 并采集空腹静脉血3 mL, 采用OTA-400型全自动生化分析仪(沈阳万泰医疗设备有限责任公司)检测PLT、ALB水平. 统计COPD患者上消化道出血发生率, 上消化道出血定义: 大便隐血试验呈阳性, 排黑便和(或)呕血, 经胃镜检查确认为上消化道出血. 萎缩性胃炎或溃疡的病史通过查询既往病历获得, 均有胃镜报告支撑. 质量控制, 由经过培训的调查员对临床资料进行调查和收集, 对所有收集资料进行统一处理, 双人录入、核实.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验, 等级资料以 u 表示, 采用Ridit检验. 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以平均数 \pm 标准差描述, 采用独立样本 t 检验. 通过Logistic进行多因素回归分析. 采用似然比卡方、Wald χ^2 、拟合优度检验评价Logistic回归模型. 模型的校准度采用Hosmer-Lemeshow χ^2 检验, $P>0.05$ 为校准度较好; 鉴别效度采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行验证, 获取曲线下面积(area under the curve, AUC), 以AUC>0.7为鉴别效度较好. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 COPD患者上消化道出血发生率 建模组240例COPD患者中, 发生上消化道出血47例, 发生率为19.58%(47/240), 其中呕血15例, 黑便20例, 血便8例, 黑便和呕血4例. 胃镜检查显示出血病因均为消化性溃疡.

2.2 COPD患者上消化道出血单因素分析 单因素分析可知, 出血患者年龄、COPD病情严重程度及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB与非出血患者比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表1.

2.3 COPD患者上消化道出血多因素的Logistic回归分析 以建模组COPD患者是否发生消化道出血作为因变量(未发生=0, 发生=1), 单因素分析差异有统计学意义的因素(年龄、COPD病情及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB)作为自变量(赋值方法见表2), 构建Logistic回归方程, 结果显示, 年龄、COPD病情及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB浓度均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素($P<0.05$). 见表3.

2.4 Logistic回归预测模型评价 似然比卡方 = 184.31,

表 1 COPD患者上消化道出血单因素分析

因素	出血患者(<i>n</i> = 47)	非出血患者(<i>n</i> = 193)	$\chi^2/ulit$	<i>P</i>
性别			0.516	0.642
男	27(57.45)	118(61.14)		
女	20(42.55)	75(38.86)		
年龄(岁)			4.043	0.044
< 60岁	15(31.91)	93(48.19)		
≥60岁	32(68.09)	100(51.81)		
COPD病程(年)	5.79 ± 1.32	3.87 ± 1.06	10.247	< 0.001
COPD严重程度			2.796	0.005
I	5(10.64)	61(31.61)		
II	32(68.09)	112(58.03)		
III	10(21.28)	20(10.36)		
基础疾病				
萎缩性胃炎	25(53.19)	51(26.42)	12.514	< 0.001
消化道溃疡	14(29.79)	20(10.36)	11.728	0.001
冠心病	19(40.43)	38(19.69)	8.974	0.003
严重感染	20(42.55)	30(15.54)	16.717	< 0.001
肺性脑病	25(53.19)	59(30.57)	8.502	0.004
右心衰	27(57.45)	114(59.07)	0.041	0.840
吸烟史	24(51.06)	105(54.40)	0.170	0.680
饮酒史	15(31.91)	82(42.49)	1.754	0.185
PLT($\times 10^9/L$)	87.25 ± 21.69	85.43 ± 20.89	0.532	0.596
ALB(g/L)	27.63 ± 5.27	33.26 ± 6.07	5.843	< 0.001
职业			2.238	0.135
脑力劳动	31(65.96)	104(53.89)		
体力劳动	16(34.04)	89(46.11)		
文化程度			0.634	0.526
初中及以下	28(59.57)	104(53.89)		
高中或中专	15(31.91)	69(35.75)		
大专及以上	4(8.51)	20(10.36)		
居住地			0.750	0.386
城镇	31(65.96)	114(59.07)		
农村	16(34.04)	79(40.93)		
居住方式			0.125	0.724
独居	11(23.40)	50(25.91)		
非独居	36(76.60)	143(74.09)		

COPD: 慢性阻塞性肺疾病; PLT: 血小板计数; ALB: 白蛋白.

DF = 8, $P < 0.001$, 提示模型建立具有统计学意义. Wald $\chi^2 = 115.27$, DF = 9, $P < 0.001$, 提示模型构建有效. 采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2 = 9.237$, DF = 10, $P = 0.847$, 提示模型拟合效果较好.

2.5 Logistic回归预测模型对COPD患者上消化道出血的预测价值 采用Logistic回归模型统计分析数据集, 得到COPD患者上消化道出血发生的预测概率P. 根据预测值和真实值绘制ROC曲线, AUC为0.867(95%CI: 0.818-0.907), 预测敏感度为85.11%, 特异度为75.13%. 见图1.

2.6 Logistic回归预测模型验证 将上述建立的Logistic

回归预测模型应用于验证组160例COPD患者中, 采用 Hosmer-Lemeshow χ^2 检验及ROC曲线炎症预测模型的鉴别效率及校准度, 其中Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 3.142$ ($P = 0.514$), ROC曲线AUC为0.900(95%CI: 0.855-0.935), 提示模型鉴别效率及校准度较好. 见图2.

3 讨论

COPD是一种可导致呼吸困难的肺部疾病, 研究显示, COPD处于急性加重期呼吸衰竭时, 机体缺氧状态严重, 可导致胃壁血管收缩, 损伤胃黏膜, 从而增加消化道出

表 2 自变量赋值方法

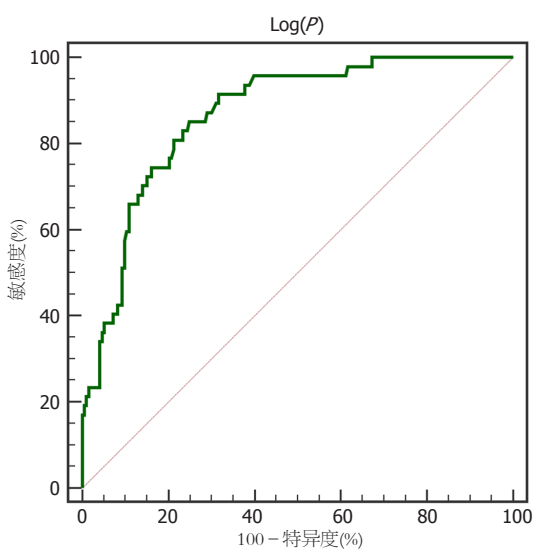
自变量	赋值方法
年龄	< 60岁 = 1, ≥60岁 = 2
COPD病程	< 平均值 = 1, ≥平均值 = 2
COPD病情	I 级 = 1, II 级 = 2, III 级 = 3
萎缩性胃炎	无 = 0, 有 = 1
消化道溃疡	无 = 0, 有 = 1
冠心病	无 = 0, 有 = 1
严重感染	无 = 0, 有 = 1
肺性脑病	无 = 0, 有 = 1
ALB	< 平均值 = 1, ≥平均值 = 2

COPD: 慢性阻塞性肺疾病; ALB: 白蛋白.

表 3 COPD患者上消化道出血多因素的Logistic回归分析

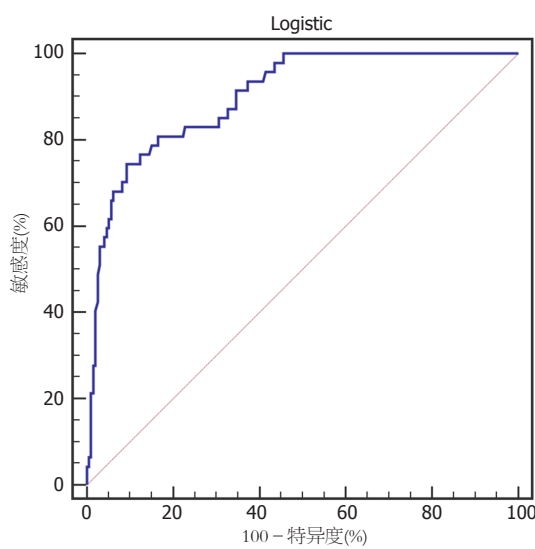
因素	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	2.786	0.452	37.982	16.210	12.874–21.363	< 0.001
COPD病程	2.954	0.444	44.279	19.192	14.333–27.695	< 0.001
COPD病情	2.836	0.439	41.742	17.052	15.941–30.122	< 0.001
萎缩性胃炎	2.951	0.415	50.566	19.126	14.236–34.852	< 0.001
消化道溃疡	2.939	0.498	34.835	18.902	14.963–35.872	< 0.001
冠心病	3.059	0.454	45.408	21.313	15.069–32.841	< 0.001
严重感染	2.629	0.421	38.986	13.856	12.119–28.631	< 0.001
肺性脑病	2.937	0.504	33.967	18.866	13.526–26.314	< 0.001
ALB	-0.935	0.201	21.618	0.393	0.274–0.563	< 0.001

COPD: 慢性阻塞性肺疾病; ALB: 白蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.143 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 Logistic回归预测模型对COPD患者上消化道出血的预测价值.
COPD: 慢性阻塞性肺疾病.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.143 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 Logistic回归预测模型验证.

血风险^[11]。既往研究显示, COPD呼吸衰竭引发上消化道出血的概率约为8%-22%^[12]。本研究结果显示, 建模组240例COPD患者中上消化道出血发生率为19.58%, 在上述报道数据范围内, 进一步说明COPD患者上消化道出血发生率较高, 应给予足够重视。

本研究通过多因素分析, 发现年龄 ≥ 60 岁是COPD发生上消化道出血的独立危险因素。分析其原因在于, 老年患者胃黏膜发生退行性改变, 导致胃肠道屏障功能减弱, 且多伴有心肺等基础疾病, 最终导致上消化道出血风险增加^[13]。且有研究显示, 高龄COPD更易发生上消化道出血^[14]。支持本研究结果结论。由于老年人群体质较弱, 且COPD会进一步降低患者体质, 当并发上消化道出血时会导致器官衰竭或多器官功能不全, 进一步加重病情, 增加病死率^[15], 因此对于老年COPD患者应重点加强上消化道出血的预防。本研究结果中, COPD病情及病程均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素。这是因为COPD病情越严重, 其急性发作期对胃黏膜的损伤越严重, 而病程越长, 对患者胃黏膜损伤的作用越明显, 从而增加上消化道出血发生率。本研究发现, 合并萎缩性胃炎、消化道溃疡的COPD患者发生上消化道出血的概率明显增加, 其原因在于萎缩性胃炎、消化道溃疡均会胃酸分泌异常增加, 而胃酸过多是导致胃黏膜损伤的重要因素^[16,17], 最终会增加消化道出血发生风险。由此可见, 通过抑制胃酸分泌可能是降低COPD患者上消化道出血发生风险的有效途径。冠心病、严重感染、肺性脑病也是COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素, 其原因在于冠心病需长期服用阿司匹林治疗, 会对胃肠道产生强烈刺激作用, 易引起上消化道出血^[18]。而严重感染可引起血液中内毒素含量增加, 导致毛细血管内皮细胞损伤, 进而引起胃部血管功能受损, 引发出血、糜烂^[19]。而肺性脑病可引发低渗血症、上消化道出血等一系列并发症^[20]。相关研究显示^[21], 凝血功能紊乱是肝硬化门静脉高压患者发生上消化道出血的因素, 表现为ALB明显降低。本研究结果显示, ALB为COPD患者上消化道出血的风险因素, 这是因为ALB降低提示凝血功能紊乱加重, 可加重胃壁血管损伤, 增加出血发生风险。

此外, 本研究创新性采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验Logistic回归预测模型预测COPD患者上消化道出血的价值, 显示其拟合效果较好, 当 $\text{Log}(P) = 3.24$ 时, 其预测敏感度为85.11%, 特异度为75.13%。将上述Logistic回归预测模型应用于验证组160例COPD患者中, 通过Hosmer-Lemeshow χ^2 和ROC曲线验证可知, 其预测AUC为0.900, 提示模型鉴别效能及校准度较好, 可作为临床初步评估COPD患者发生上消化道出血的参考依据, 对预防上消化道出血的发生具有一定的指导作用。

4 结论

综上所述, COPD患者上消化道出血的发生受患者年龄、COPD病情及病程等多方面因素影响, 通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险具有较高的灵敏度和特异性, 可为临床预防上消化道出血提供参考依据。

文章亮点

实验背景

上消化道出血是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)严重并发症之一, 是导致COPD患者住院病死率升高的独立危险因素之一。COPD并发上消化道出血的发病机制较为复杂, 国内研究较少, 导致其防治缺乏临床依据。

实验动机

本研究重点探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素, 旨在为临床防治COPD患者上消化道出血提供参考。

实验目标

探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素。

实验方法

随机选取2016-10/2021-10我院400例COPD患者, 其中240例作为建模组, 统计建模组患者上消化道出血发生率, 对比发生与未发生上消化道出血患者临床资料, 通过构建Logistic回归模型方程分析上消化道出血发生的影响因素, 采用似然比卡方、Wald χ^2 、拟合优度检验评价Logistic回归模型。模型的校准度采用Hosmer-Lemeshow χ^2 检验, $P > 0.05$ 为校准度较好; 鉴别效能采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行验证, 获取曲线下面积(area under the curve, AUC), 以 $AUC > 0.7$ 为鉴别效能较好, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

实验结果

建模组240例COPD患者中上消化道出血发生率为19.58%(47/240); 年龄 ≥ 60 岁、COPD病情III级、病程 ≥ 4.3 年、伴有萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB水平均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素($P < 0.05$); Logistic回归预测模型预测COPD患者上消化道出血的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.867(95%CI: 0.818-0.907), 预测敏感度为85.11%, 特异度为75.13%; 将Logistic回归预测模型应用于验证组160例COPD患者中, Hosmer-Lemeshow

$\chi^2 = 3.142 (P = 0.514)$, AUC为0.900(95%CI: 0.855-0.935).

实验结论

年龄、COPD病情及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB浓度均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素。通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险具有良好的鉴别效度和校准度。

展望前景

通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险从临床和实验证明是有效的, 临床医生应特别注意高龄、COPD病情严重及病程长、合并萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB浓度高的COPD患者容易发生上消化道出血, 本研究设计合理, 数据详实, 值得推广继承和研究。Logistic回归预测模型的建立对预防上消化道出血的发生具有一定的指导作用。

5 参考文献

- 1 刘又宁. 间隔十年我国慢性阻塞性肺疾病的发病率真的升高了吗. *中华结核和呼吸杂志* 2019; 42: 81-82 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.001]
- 2 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理撰写组. 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理专家共识(2021版). *中华结核和呼吸杂志* 2021; 44: 1054-1063 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210802-00543]
- 3 Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med* 2020; 41: 421-438 [PMID: 32800196 DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007]
- 4 王丽丽. 影响慢性阻塞性肺疾病急性加重患者病死率的独立危险因素探讨. *临床急诊杂志* 2019; 20: 224-226 [DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2019.03.011]
- 5 Huang KW, Kuan YC, Chi NF, Huang YH, Luo JC, Chien LN. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 75-82 [PMID: 27727075 DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.020]
- 6 顾清, 张莉, 张新星, 代小松, 陈和平. 泮托拉唑预防老年COPD呼吸衰竭急性加重期消化道出血的疗效. *中国现代医生* 2019; 57: 45-48
- 7 张允健, 祝金平. 奥曲肽联合埃索美拉唑治疗慢性阻塞性肺疾病合并上消化道出血的疗效观察. *大医生* 2018; 3: 72-74 [DOI: 10.19604/j.cnki.dys.2018.03.040]
- 8 中华医学会; 中华医学会杂志社; 中华医学会全科医学分

- 会; 中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组; 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会; 呼吸系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版•2018). *中华全科医师杂志* 2018; 17: 871-877 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.11.003]
- 9 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南. *中国循环杂志* 2019; 34: 4-28 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.01.002]
- 10 Wang Y, Zhang S, Li L, Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2019; 80: 53-57 [PMID: 30366226 DOI: 10.1016/j.archger.2018.10.005]
- 11 张涛, 耿珏, 常锦峰. 泮托拉唑预防老年COPD呼吸衰竭急性加重期消化道出血的疗效. *贵州医药* 2021; 45: 1630-1631 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2021.07.036]
- 12 Miilunpohja S, Kärkkäinen J, Hartikainen J, Jyrkkä J, Rantanen T, Paajanen H. Need of Emergency Surgery in Elderly Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding: Survival Analysis during 2009-2015. *Dig Surg* 2019; 36: 20-26 [PMID: 29439272 DOI: 10.1159/000485846]
- 13 何红见, 董顺宝, 邵玉东, 杨川江, 张洪艳, 崔逊进, 杨粟, 张峻凡, 陈晓. 老年性上消化道出血临床分析. *临床消化病杂志* 2020; 32: 367-370 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2020.06.06]
- 14 邢秀颖, 王艳艳, 刘晶, 惠朋利. 泮托拉唑和法莫替丁对高龄慢性阻塞性肺疾病患者上消化道出血的预防作用比较. *现代消化及介入诊疗* 2017; 22: 90-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.01.033]
- 15 伏鑫, 赵继学. 无创性通气治疗慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭并发上消化道出血的因素探讨. *长春中医药大学学报* 2019; 35: 335-338 [DOI: 10.13463/j.cnki.czzy.2019.02.040]
- 16 Patel V, Nicastro J. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Colon Rectal Surg* 2020; 33: 42-44 [PMID: 31915425 DOI: 10.1016/j.cger.2020.09.001]
- 17 Wang JX, Cao YP, Su P, He W, Li XP, Zhu YM. Serum gastrin-17 concentration for prediction of upper gastrointestinal tract bleeding risk among peptic ulcer patients. *World J Clin Cases* 2021; 9: 10948-10955 [PMID: 35047605 DOI: 10.12998/wjcc.v9.i35.10948]
- 18 教佃元. 肠溶阿司匹林治疗冠心病的临床疗效及其诱发上消化道出血的相关因素分析. *心血管病防治知识(学术版)* 2020; 10: 26-28 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3015(x).2020.04.009]
- 19 赵改仙, 连红梅, 阎小宁. 幽门螺杆菌感染与肝硬化患者上消化道出血及肝性脑病的关系. *海南医学* 2019; 30: 2755-2757 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.21.010]
- 20 Gupta H, Alrohim A, Nathoo N, Nowacki T, Siddiqi ZA. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Can J Neurol Sci* 2020; 47: 569-571 [PMID: 32174293 DOI: 10.1017/cjn.2020.55]
- 21 刘昌江, 张丽媛, 阮海兰, 王勇, 符仲标, 唐明亮. 肝硬化门静脉高压患者并发上消化道出血的危险因素分析. *现代消化及介入诊疗* 2020; 25: 856-859 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.07.005]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



脑卒中后吞咽障碍患者行含益生菌肠内营养支持的疗效观察

沈敏瑾, 胡春晓, 卢翀

沈敏瑾, 胡春晓, 卢翀, 金华市中心医院消化科 浙江省金华市 321000

沈敏瑾, 本科, 研究方向为中西医结合消化内科.

作者贡献分布: 沈敏瑾、胡春晓、卢翀对此文所作贡献两均等; 此课题由沈敏瑾、胡春晓、卢翀设计; 研究过程由胡春晓、卢翀操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由胡春晓、卢翀提供; 数据分析由沈敏瑾、胡春晓、卢翀完成; 本论文写作由沈敏瑾、胡春晓、卢翀完成.

通讯作者: 沈敏瑾, 主治医师, 321000, 浙江省金华市人民东路365号, 金华市中心医院消化科. puyi9224696@163.com

收稿日期: 2022-09-16

修回日期: 2022-11-04

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-28

Efficacy of enteral nutrition support with probiotics in patients with swallowing disorders after cerebralvascular accident

Min-Jin Shen, Chun-Xiao Hu, Chong Lu

Min-Jin Shen, Chun-Xiao Hu, Chong Lu, Department of Gastroenterology, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Min-Jin Shen, Clinical Attending Physician of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, No. 365 Renmin East Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. puyi9224696@163.com

Received: 2022-09-16

Revised: 2022-11-04

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-28

Abstract

BACKGROUND

Malnutrition is an independent risk factor for poor

prognosis of cerebralvascular accident (CVA) patients, but it is difficult to ensure timely digestion and absorption of nutrients by simple enteral nutrition support, while enteral nutrition support with probiotics is an effective means to improve gastrointestinal function and nutrient absorption, which can be used for patients with dysphagia after stroke.

AIM

To evaluate the efficacy of enteral nutrition support containing probiotics in patients with swallowing disorders after CVA (stroke).

METHODS

A total of 106 patients with dysphagia after stroke treated at our hospital from September 2017 to October 2020 were selected and divided into either an observation group ($n = 53$) or a control group ($n = 53$) by the random number table method. The control group received routine enteral nutrition support, and the observation group received enteral nutrition support with probiotics. Both groups were treated for 2 wk. Nutritional parameters [hemoglobin (Hb), albumin (ALB), and total protein (TP)], immune function indexes [total lymphocyte count (TLC) in peripheral blood and serum immunoglobulin (Ig)M, IgG, and IgA], National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, and intestinal barrier function indexes [diamine oxidase (DAO) and D-lactic acid (D-LA)] before treatment and at 1 wk and 2 wk after treatment were compared between the two groups. The occurrence of gastrointestinal complications, hospital stay, and hospital expenses were recorded.

RESULTS

The levels of peripheral blood TLC and serum IgM, IgG, IgA, Hb, ALB, and TP in the observation group were

significantly higher than those in the control group after 1 and 2 wk of treatment ($P < 0.05$). NIHSS score, APACHE II score, and serum DAO and D-LA levels in the observation group were significantly lower than those in the control group after 1 and 2 wk of treatment ($P < 0.05$). The length of hospital stay in the observation group was shorter than that in the control group, and the incidence of gastrointestinal complications and hospitalization expenses were lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The application of enteral nutrition support with probiotics in patients with dysphagia after stroke can effectively reduce the occurrence of gastrointestinal complications and improve the nutritional status and immune function of patients, promote the recovery of intestinal barrier function, shorten the rehabilitation process, and has low medical costs.

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

Key Words: Dysphagia after stroke; Enteral nutrition support; Probiotics; Rehabilitation process, Gastrointestinal complications

Citation: Shen MJ, Hu CX, Lu C. Efficacy of enteral nutrition support with probiotics in patients with swallowing disorders after cerebralvascular accident. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(4): 150-156

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/150.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i4.150>

摘要

背景

营养不良是脑卒中(cerebralvascular accident, CVA)患者预后不良的独立危险因素,但单纯肠内营养支持难以保证营养物质的及时消化吸收,而含益生菌肠内营养支持是改善胃肠道功能,提高营养物质吸收的有效手段,可用于脑卒中后吞咽障碍患者。

目的

探讨CVA后吞咽障碍患者含益生菌肠内营养支持疗效。

方法

选取2017-09/2020-10我院脑卒中后吞咽障碍患者106例,以随机数字表法分为观察组($n = 53$)、对照组($n = 53$)。对照组采取常规肠内营养支持,观察组采取含益生菌肠内营养支持,均治疗2 wk。比较两组治疗前、治疗1 wk、2 wk后营养参数[血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)]、免疫功能指标[外周血总淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TLC)与血

清免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、美国国立卫生院神经功能缺损量表(national institutes of health neurological deficit scale, NIHSS)、急性生理学及慢性健康状况评分系统II(acute physiology and chronic health scoring system II, APACHE II)评分、肠道屏障功能指标[二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)]水平,并统计胃肠道并发症发生情况、住院时间、住院费用。

结果

观察组治疗1 wk、2 wk后外周血TLC与血清IgM、IgG、IgA、Hb、ALB、TP水平均高于对照组($P < 0.05$);观察组治疗1 wk、2 wk后NIHSS、APACHE II评分及血清DAO、D-LA水平均低于对照组($P < 0.05$);观察组住院时间短于对照组,胃肠道并发症发生率及住院费用低于对照组($P < 0.05$)。

结论

含益生菌肠内营养支持应用于脑卒中后吞咽障碍患者中,可有效减少胃肠道并发症发生,改善患者营养状态及免疫功能,促进肠道屏障功能恢复,缩短康复进程,且医疗费用较低,值得临床推广与应用。

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

关键词: 脑卒中后吞咽障碍; 肠内营养支持; 益生菌; 康复进程

核心提要: 本文基于营养、免疫、肠道屏障功能等探究含益生菌肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍患者予的疗效,结果发现含益生菌肠内营养支持应用于脑卒中后吞咽障碍患者中,疗效显著,且医疗费用较低。

文献来源: 沈敏瑾, 胡春晓, 卢翀. 脑卒中后吞咽障碍患者行含益生菌肠内营养支持的疗效观察. *世界华人消化杂志* 2023; 31(4): 150-156

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/150.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i4.150>

0 引言

吞咽障碍为脑卒中后常见症状及后遗症,发病率高达30%以上,多因两侧皮质脊髓束损伤后,延髓支配肌肉瘫痪无力所致,主要表现为进食呛咳、咀嚼无力、吞咽困难等,极易引起营养不良、内环境紊乱等并发症,严重影响患者预后^[1-3]。研究指出,营养不良是脑卒中患者预后不良的独立危险因素^[4]。肠内营养支持作为吞咽障碍的一种替代措施,可明显改善患者进食状况,帮助改善机体营养状态及免疫功能,减少或避免并发症发生,有

助于改善预后^[5,6]。但单纯肠内营养支持无法平衡脑卒中后吞咽障碍患者能量汲取及消耗, 导致胃肠道负担加重, 难以保证营养物质的及时消化吸收^[7,8]。有学者认为, 含益生菌肠内营养支持是改善胃肠道功能, 提高营养物质吸收的有效手段, 可用于脑卒中后吞咽障碍患者^[9]。基于此, 本研究对脑卒中后吞咽障碍患者予以含益生菌肠内营养支持, 效果颇佳。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-09/2020-10我院脑卒中后吞咽障碍患者106例作为研究对象, 纳入标准: (1)均经颅脑CT或MRI等影像学检查证实有脑出血或脑梗死, 且合并吞咽障碍; (2)洼田饮水试验 ≥ 3 级; (3)生命体征稳定, 且患者或其家属自愿签署本研究知情同意书; 排除标准: (1)伴有影响吞咽功能的其他疾病者; (2)合并心、肝、肾等重要器官功能障碍者; (3)频繁呕吐、腹泻或胃肠道出血者; (4)过敏体质, 或对营养制剂过敏者; (5)颅脑或其他部位恶性肿瘤者。以随机数字表法分为观察组($n = 53$)、对照组($n = 53$)。两组年龄、性别、体质量指数、卒中类型及吞咽功能分级等资料均衡可比($P > 0.05$)。见表1。

1.2 方法 两组均予以降颅压、营养神经、抗感染、维持水电解质及酸碱平衡等基础治疗; 于此基础上, 对照组采取常规肠内营养支持, 经鼻饲管注入肠内营养乳剂(Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 国药准字J20090096), 喂养方式均按125 KJ/(kg·d), 初始剂量为目标量的1/4, 之后每日以1/4逐渐递增至全量, 肠内营养支持初期以适量静脉营养补充热量不足部分; 观察组采取含益生菌肠内营养支持, 益生菌(双歧杆菌乳杆菌三联活菌片, 内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字S19980004), 3片/次, 1次/d, 将益生菌研磨成为药粉后, 将药粉加入肠内营养液中经胃管缓慢注入。均治疗2 wk。

1.3 观察指标 统计对比两组治疗前、治疗1 wk、2 wk后营养参数[血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)]、免疫功能指标[外周血总淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TLC)与血清免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)]、美国国立卫生院神经功能缺损量表(national institutes of health neurological deficit scale, NIHSS)、急性生理学及慢性健康状况评分系统II(acute physiology and chronic health scoring system II, APACHE II)评分、肠道屏障功能指标[二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)]水平, 并统计胃肠道并发症发生情况、住院时间、住院费用。

治疗前、治疗1 wk、2 wk后抽取5 mL肘静脉血, 采用全自动生化分析仪(日立7600-020型)检测血清Hb、ALB、TP水平, 结果由机器直接读出, 以评价营养状况; 以改良酶学分光光度法(Sigma公司)检测DAO、D-LA水平, 以评价肠道黏膜屏障实际功能; 以流式细胞仪(美国BD公司提供)测定外周血TLC, 采用MODULAR DPP型全自动生化分析仪及其配套免疫球蛋白试剂测定血清IgM、IgG、IgA水平, 以评价免疫功能。

治疗前、治疗1 wk、2 wk后以NIHSS评价神经功能缺损程度, 分值越高, 神经功能缺损越严重^[10]; APACHE II评价病情程度, 分值越高, 病情越严重^[11]。

统计学处理 SPSS 19.0分析, 计量资料用(mean \pm SD)表示平均数 \pm 标准差, t 检验, 多组间比较采用重复测量方差, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验, 等级资料以秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 营养参数 组间比较, 两组治疗前血清Hb、ALB、TP水平相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗1 wk、2 wk后上述血清各指标水平均高于对照组($P < 0.05$); 组内比较, 观察组治疗1 wk、对照组治疗1 wk、2 wk后上述血清各指标水平均较本组治疗前降低($P < 0.05$), 观察组治疗2 wk后上述血清各指标水平与本组治疗前相比, 差异无统计学意义; 两组各指标组间、不同时间点、组间·不同时间点间交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1。

2.2 免疫功能指标 组间比较, 两组治疗前外周血TLC与血清IgM、IgG、IgA水平相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗1 wk、2 wk后上述各指标水平均高于对照组($P < 0.05$); 组内比较, 观察组治疗1 wk、对照组治疗1 wk、2 wk后上述各指标水平均较本组治疗前降低($P < 0.05$), 观察组治疗2 wk后上述各指标水平与本组治疗前相比, 差异无统计学意义; 两组各指标组间、不同时间点、组间·不同时间点间交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图2。

2.3 NIHSS、APACHE II 评分 组间比较, 两组治疗前NIHSS、APACHE II评分相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗1 wk、2 wk后上述评分均低于对照组($P < 0.05$); 组内比较, 两组治疗1 wk、2 wk后上述评分均较本组治疗前降低($P < 0.05$); 两组各指标组间、不同时间点、组间·不同时间点间交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.4 肠道屏障功能指标 组间比较, 两组治疗前血清DAO、D-LA水平相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗1 wk、2 wk后上述血清指标水平均低于对照组($P <$

表 1 两组临床资料对比

组别	观察组(<i>n</i> = 53)	对照组(<i>n</i> = 53)	Z/ <i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	32/21	35/18	0.365	0.546
年龄(岁)	47-78(61.98 ± 7.76)	45-81(63.05 ± 9.02)	0.655	0.514
体质量指数(kg/m ²)	18-26(22.14 ± 2.06)	18-28(23.07 ± 2.71)	1.989	0.049
卒中类型			0.716	0.397
脑出血	18(33.96)	14(26.42)		
脑梗死	35(66.04)	39(73.58)		
吞咽功能分级			0.098	0.922
3级	15(28.30)	14(26.42)		
4级	30(56.60)	33(62.26)		
5级	8(15.09)	6(11.32)		

表 2 两组各时间点NIHSS、APACHE II评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	NIHSS评分			APACHE II评分		
		治疗前	治疗1 wk后	治疗2 wk后	治疗前	治疗1 wk后	治疗2 wk后
观察组	53	19.24 ± 3.47	12.07 ± 2.36 ^a	10.48 ± 2.09 ^a	15.92 ± 3.47	11.43 ± 2.26 ^a	9.49 ± 1.83 ^a
对照组	53	18.36 ± 3.95	14.24 ± 3.18 ^a	12.36 ± 2.52 ^a	14.86 ± 4.25	13.07 ± 2.95 ^a	11.74 ± 2.28 ^a
组间		<i>F</i> = 12.837; <i>P</i> = 0.000			<i>F</i> = 12.963; <i>P</i> = 0.000		
不同时点间		<i>F</i> = 10.912; <i>P</i> = 0.000			<i>F</i> = 14.835; <i>P</i> = 0.000		
组间/不同时点间		<i>F</i> = 10.891; <i>P</i> = 0.000			<i>F</i> = 12.074; <i>P</i> = 0.000		

与本组治疗前相比, ^a*P* < 0.001. NIHSS: 美国国立卫生院神经功能缺损量表; APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II.

表 3 两组各时间点肠道屏障功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	DAO(U/ml)			D-LA(μmol/L)		
		治疗前	治疗1 wk后	治疗2 wk后	治疗前	治疗1 wk后	治疗2 wk后
观察组	53	5.02 ± 0.64	3.59 ± 0.48 ^a	2.97 ± 0.39 ^a	0.32 ± 0.14	0.16 ± 0.05 ^a	0.13 ± 0.04 ^a
对照组	53	4.89 ± 0.72	4.28 ± 0.60 ^a	3.72 ± 0.54 ^a	0.29 ± 0.12	0.23 ± 0.08 ^a	0.19 ± 0.06 ^a
组间		<i>F</i> = 17.625; <i>P</i> = 0.000			<i>F</i> = 15.601; <i>P</i> = 0.000		
不同时点间		<i>F</i> = 15.143; <i>P</i> = 0.000			<i>F</i> = 13.274; <i>P</i> = 0.000		
组间/不同时点间		<i>F</i> = 18.027; <i>P</i> = 0.000			<i>F</i> = 16.301; <i>P</i> = 0.000		

与本组治疗前相比, ^a*P* < 0.001. DAO: 二胺氧化酶; D-LA: D-乳酸.

0.05); 组内比较, 两组治疗1 wk、2 wk后上述血清指标水平均较本组治疗前降低(*P* < 0.05); 两组各指标组间、不同时间点、组间·不同时点间交互作用相比, 差异有统计学意义(*P* < 0.05). 见表3.

2.5 胃肠道并发症 观察组胃肠道并发症发生率较对照组低(*P* < 0.05). 见表4.

2.6 住院时间、住院费用 观察组住院时间较对照组短, 住院费用较对照组低(*P* < 0.05). 见表5.

3 讨论

吞咽障碍作为脑卒中患者最常见并发症, 发生率占脑卒

中患病总人数的37%-78%^[12,13]. 脑卒中后吞咽障碍可引起营养不良、肺部感染、肠道菌群紊乱、脱水等并发症, 其中营养不良发生率高达48%左右, 严重影响患者预后^[14,15]. 因此, 及时采取安全、有效的营养替代及支持治疗尤为关键.

脑卒中患者胃黏膜吸收功能下降, 上皮细胞因能量缺乏出现萎缩、凋亡, 增加上皮细胞通透性, 引起肠道菌群紊乱、移位, 影响机体对营养物质的消化、吸收程度^[16-19]. 因此, 维持肠道微生态稳定, 保护胃肠黏膜屏障为提高脑卒中后吞咽障碍患者肠内营养支持疗效的关键. 微生物治疗学是一种基于“以菌治菌”的临床理

表 4 两组胃肠道并发症发生情况比较 $n(\%)$

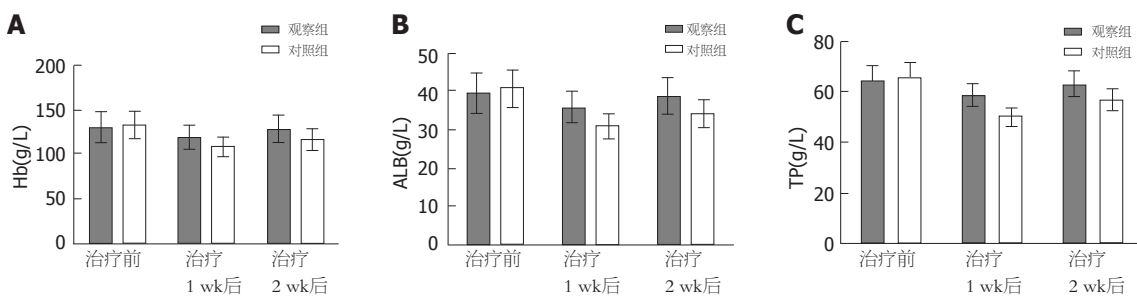
组别	例数	腹胀	腹泻	恶心呕吐	消化道出血	总发生率
观察组	53	4(7.55)	1(1.89)	3(5.66)	0(0.00)	8(15.09) ^b
对照组	53	6(11.32)	2(3.77)	6(11.32)	4(7.55)	18(33.96)
χ^2						5.096
<i>P</i>						0.024

与对照组相比, ^b $P < 0.05$.

表 5 两组住院时间、住院费用比较(mean \pm SD)

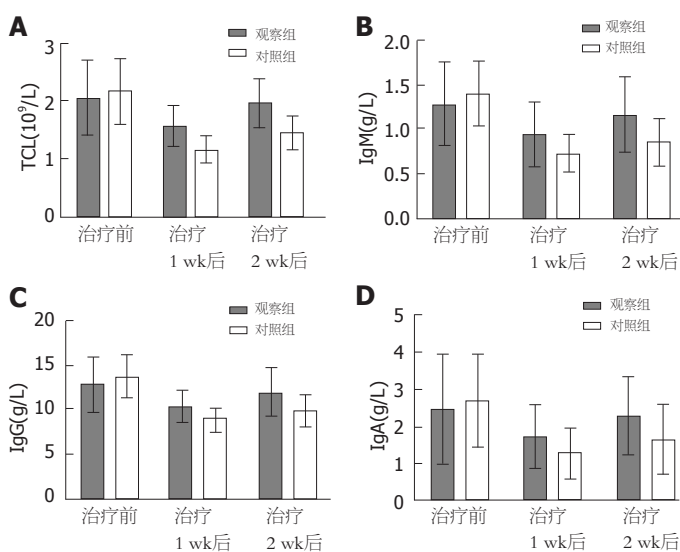
组别	例数	住院时间(d)	住院费用(万元)
观察组	53	15.48 \pm 2.42 ^a	1.19 \pm 0.29 ^a
对照组	53	18.04 \pm 3.93	1.62 \pm 0.35
<i>t</i>		4.038	6.887
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001

与对照组相比, ^a $P < 0.001$.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.150 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 两组各时间点营养参数比较. A: 两组治疗前后Hb水平比较; B: 两组治疗前后ALB水平比较; C: 两组治疗前后TP水平比较. Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; TP: 总蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.150 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 两组各时间点免疫功能指标比较. A: 两组治疗前后TLC水平比较; B: 两组治疗前后IgM水平比较; C: 两组治疗前后IgG水平比较; D: 两组治疗前后IgA水平比较. TLC: 外周血总淋巴细胞计数; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A.

念, 通过生物拮抗改善机体微生态失衡状态, 近年来逐渐广泛应用于临床。李媛媛等学者^[20]证实, 含益生菌肠内营养支持可改善危重脑出血术后患者营养状态及肠道菌群, 降低其并发症发生率, 充分证实了含益生菌肠内营养支持的有效性及其安全性。基于此, 本研究采用含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 结果显示, 两组治疗1 wk后血清Hb、ALB、TP水平均低于治疗前, 治疗2 wk后逐渐回升, 且观察组治疗1 wk、2 wk后血清Hb、ALB、TP水平均高于对照组($P < 0.05$), 提示含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可减缓或抑制患者营养状态恶化。分析原因, 可能是由于脑卒中后吞咽障碍患者机体代谢紊乱, 能量消耗增加, 蛋白质分解加速, 营养状态恶化, 随着治疗时间延长, 患者营养状况之间好转。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片作为一种临床常用复发微生态制剂, 是由肠道固有菌群组成, 其产生的特殊物质可更新肠道上皮细胞, 抵御病原体入侵, 促进肠蠕动及肠道神经肌肉活性, 促进胃肠道消化、吸收功能恢复, 使得营养物质利用率提升, 进而加快蛋白质合成过程^[21], 与肠内营养支持联合应用, 可达到协同增效作用, 减缓或抑制患者营养状态恶化。此外, 脑卒中患者处于负氮平衡状态, 蛋白质-热量供应不足, 机体必需的营养物质缺乏, 造成机体特异性及非特异性免疫功能低下, 补体合成减少, 中性粒细胞趋化能力及对细菌杀伤能力下降, TLC总数降低, 而机体体液免疫中B淋巴细胞产生的免疫球蛋白可对抗致病菌侵袭, 且具有免疫监视及维持内环境稳定等作用^[22]。因此, 本研究通过测定TLC及免疫球蛋白水平了解患者机体免疫功能, 发现观察组治疗1 wk、2 wk后外周血TLC与血清IgM、IgG、IgA水平均高于对照组($P < 0.05$), 提示含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可有效调节机体免疫功能。

本研究中观察组治疗1 wk、2 wk后血清DAO、D-LA水平均低于对照组($P < 0.05$), 提示含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可显著降低患者血清DAO、D-LA水平, 促进肠道黏膜屏障恢复, 降低肠黏膜通透性。原因在于双歧杆菌乳杆菌三联活菌片口服后直接补充肠道有益菌, 并大量繁殖, 可拮抗致病菌产生, 纠正、稳定细菌菌落结构, 维持肠道菌群平衡, 重建胃肠道“菌膜”屏障, 促进肠上皮屏障成熟, 降低肠道通透性, 延缓其萎缩^[23-25]。含益生菌肠内营养支持可一定程度刺激咀嚼中枢, 促进患者自主进食功能恢复^[26]。观察组治疗1 wk、2 wk后NIHSS、APACHE II评分均低于对照组, 且住院时间短于对照组, 住院费用低于对照组($P < 0.05$), 充分说明含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可有效缓解患者病情, 缩短康复进程, 减少医疗费用。此外, 含益生菌肠内营养支持对患者副作用小, 治

疗期间虽有胃肠道并发症, 但随治疗推进, 均可自行消失。本研究中观察组胃肠道并发症发生率低于对照组, 提示含益生菌肠内营养支持在脑卒中后吞咽障碍康复治疗中安全性较高。但本研究样本量较小, 且未进行长期随访研究, 还需临床多中心、多渠道取样, 作进一步证实。

4 结论

综上所述, 含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可有效改善患者营养状态、免疫功能及肠道屏障功能, 加速病情恢复, 减少胃肠道并发症发生, 疗效显著, 且安全性高, 值得临床推广与应用。

文章亮点

实验背景

吞咽障碍为脑卒中后常见症状及后遗症, 发病率高达30%以上, 多因两侧皮质脊髓束损伤后, 延髓支配肌肉瘫痪无力所致, 主要表现为进食呛咳、咀嚼无力、吞咽困难等, 极易引起营养不良、内环境紊乱等并发症, 严重影响患者预后, 而营养不良是脑卒中患者预后不良的独立危险因素。含益生菌肠内营养支持是改善胃肠道功能, 提高营养物质吸收的有效手段, 可用于脑卒中后吞咽障碍患者。

实验动机

关于含益生菌肠内营养支持在脑卒中后吞咽障碍中应用的研究报道相对较少, 本研究结果有助于改肠内营养支持治疗提供实验室依据。

实验目标

阐明含益生菌肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍治疗的疗效及安全性, 为该肠内永阳支持推广提供理论基础。

实验方法

以本院脑卒中后吞咽障碍患者106例, 以随机分为观察组($n = 53$)、对照组($n = 53$)。对照组采取常规肠内营养支持, 观察组采取含益生菌肠内营养支持, 均治疗2 wk。比较两组治疗前、治疗后营养参数、免疫功能指标、病情程度、肠道屏障功能指标, 并统计胃肠道并发症发生情况、住院时间、住院费用。明确含益生菌肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍治疗的疗效及安全性。

实验结果

脑卒中后吞咽障碍患者含益生菌肠内营养支持治疗后营养状态、免疫功能及肠道屏障功能均得以改善, 且患

者病情恢复明显较快, 胃肠道不良反应的发生率较低。

实验结论

含益生菌肠内营养支持可通过有效改善营养状态、免疫功能及肠道屏障功能治疗脑卒中后吞咽障碍, 促进病情恢复, 疗效显著, 且安全性高。

展望前景

但本研究样本量较小, 且未进行长期随访研究, 还需临床多中心、多渠道取样, 作进一步证实含益生菌肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍治疗的疗效及安全性。

5 参考文献

- 1 Souza JT, Ribeiro PW, de Paiva SAR, Tanni SE, Minicucci MF, Zornoff LAM, Polegato BF, Bazan SGZ, Modolo GP, Bazan R, Azevedo PS. Dysphagia and tube feeding after stroke are associated with poorer functional and mortality outcomes. *Clin Nutr* 2020; 39: 2786-2792 [PMID: 31866129 DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.042]
- 2 Simonelli M, Ruoppolo G, Iosa M, Morone G, Fusco A, Grasso MG, Gallo A, Paolucci S. A stimulus for eating. The use of neuromuscular transcutaneous electrical stimulation in patients affected by severe dysphagia after subacute stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 2019; 44: 103-110 [PMID: 30714980 DOI: 10.3233/NRE-182526]
- 3 Juan W, Zhen H, Yan-Ying F, Hui-Xian Y, Tao Z, Pei-Fen G, Jian-Tian H. A Comparative Study of Two Tube Feeding Methods in Patients with Dysphagia After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104602 [PMID: 31924485 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104602]
- 4 刘家硕, 朴哲, 杨瑞丽, 王利平, 崔巍巍. 三种营养风险筛查工具对老年卒中住院患者的筛查与比较. *中国老年学杂志* 2020; 40: 4286-4288 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.20.009]
- 5 张泽天. 早期肠内营养联合乌司他丁及生长抑素对重症胰腺炎患者炎症反应及预后的影响. *中国老年学杂志* 2019; 39: 4470-4473 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.18.032]
- 6 杨江胜, 朱祖福, 沈丽萍, 吴淑芳, 屈伟, 方琪. 急性卒中伴吞咽障碍患者不同时期肠内营养支持的疗效比较. *实用医学杂志* 2019; 35: 3053-3056 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.19.016]
- 7 陈金莹, 罗云英, 朱珍萍, 朱碧宏, 傅攀. 早期肠内营养联合益生菌对重症缺血性卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2019; 26: 329-333 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.019]
- 8 金鑫, 史颖, 袁蓓, 王惠凌, 刘海燕, 陈雅静, 邸卫英, 王楚涵. 添加益生菌的早期滋养量肠内营养对重症卒中患者呼吸机相关性肺炎的影响. *中国微生态学杂志* 2019; 31: 174-178 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201902012]
- 9 陈德艳, 周慧. 益生菌联合早期肠内营养干预对重症卒中患者营养状态及肠道菌群的影响. *中国微生态学杂志* 2019; 31: 570-573 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201905016]
- 10 Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, Mulder MJHL, Venema E, Dijkland SA, Berkhemer OA, Yoo AJ, Broderick JP, Palesch YY, Yeatts SD, Roos YBWEM, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Majoie CBLM, van der Lugt A, Roozenbeek B, Dippel DWJ; MR CLEAN Investigators. National Institutes of Health

- Stroke Scale: An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke* 2020; 51: 282-290 [PMID: 31795895 DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026791]
- 11 Simkins M, Iqbal A, Gronemeyer A, Konzen L, White J, Koenig M, Palmer C, Kerby P, Buckman S, Despotovic V, Hoehner C, Boyle W. Inter-Rater Reliability and Impact of Disagreements on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV Mortality Predictions. *Crit Care Explor* 2019; 1: e0059 [PMID: 32166239 DOI: 10.1097/CCE.000000000000059]
- 12 Marin S, Serra-Prat M, Ortega O, Clavé P. Cost of oropharyngeal dysphagia after stroke: protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e022775 [PMID: 30552255 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022775]
- 13 Park JS, Lee G, Jung YJ. Effects of game-based chin tuck against resistance exercise vs head-lift exercise in patients with dysphagia after stroke: An assessor-blind, randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2019; 51: 749-754 [PMID: 31515567 DOI: 10.2340/16501977-2603]
- 14 董旭, 李壮苗, 吴燕华. 生物反馈治疗脑卒中后吞咽障碍疗效的Meta分析. *中华物理医学与康复杂志* 2019; 41: 227-233 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.017]
- 15 Eltringham SA, Kilner K, Gee M, Sage K, Bray BD, Pownall S, Smith CJ. Impact of Dysphagia Assessment and Management on Risk of Stroke-Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis* 2018; 46: 99-107 [PMID: 30199856 DOI: 10.1159/000492730]
- 16 李亚轻, 任珊, 王彦霞, 牛占丛, 赵鹤龄. 重症患者强化肠内营养支持的临床研究. *中国急救医学* 2018; 38: 145-148 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.02.011]
- 17 涂芊茜, 拓西平, 张文俊, 陈海涛, 赵宁, 鞠泽亚, 乌日罕, 黄枫. 肠内营养支持结合康复治疗对于高龄老年痴呆营养不良患者的疗效观察. *中华老年医学杂志* 2019; 38: 274-277 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.03.012]
- 18 高佳秀, 周鸿飞. 项丛刺疗法结合吞咽功能训练治疗卒中后吞咽障碍疗效观察. *中国针灸* 2020; 40: 586-590 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.20190609.k0001]
- 19 许自阳, 兰钰洁, 唐志明, 窦祖林, 温红梅, 安德连. 黄原胶类与变性淀粉类增稠剂在卒中后吞咽障碍患者及健康人群中喜好度和口感异味差异分析. *中华物理医学与康复杂志* 2020; 42: 1110-1112 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.12.014]
- 20 李媛媛, 颜睿琪, 李冬纯, 苏醒. 含益生菌肠内营养干预对危重脑出血患者肠道菌群和炎症状态的影响. *河北医学* 2019; 25: 572-577 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.03.011]
- 21 廖春月, 张红波, 闫菲, 靳晶. 益生菌预防老年消化道术后肠内营养相关性腹泻临床护理研究. *国际老年医学杂志* 2018; 39: 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2018.03.009]
- 22 徐卉, 张颖敏, 沈志强, 季将卫. 不同营养模式对老年卒中中营养不良患者营养状态与免疫功能的影响. *浙江医学* 2019; 41: 272-274 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.3.2018-2992]
- 23 孙洁, 李则衡, 魏涛, 黄颖, 陈国芳. 深层咽肌神经刺激疗法对卒中后吞咽障碍患者吞咽功能和营养状态的影响. *中华全科医学* 2018; 16: 1718-1721 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000468]
- 24 谢齐贵, 陈湛蕾, 朱世峰, 夏亮. 急性胰腺炎患者早期血清D-乳酸、内毒素、DAO水平及临床意义. *重庆医学* 2020; 49: 1421-1424 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.011]
- 25 赖小勇. 双歧杆菌乳酸菌三联活菌片对卒中后胃动力障碍患者的影响. *江西医药* 2019; 54: 1391-1393 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.11.029]
- 26 刘学进, 陈垦. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合肠内营养治疗急性重症胰腺炎的临床观察. *安徽医药* 2018; 22: 2008-2010 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.044]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ARMS治疗难治性胃食管反流病的疗效及对围术期指标的影响

葛幸峰, 诸娴, 闵飞, 沈建伟

葛幸峰, 诸娴, 沈建伟, 宁波市医疗中心李惠利医院内科 浙江省宁波市 315046

闵飞, 深圳大学总医院消化内科 广东省深圳市 518071

葛幸峰, 主治医师, 研究方向为消化。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2020KY868.

作者贡献分布: 葛幸峰负责立项主导研究和撰写文章; 闵飞负责数据分析; 诸娴负责资料收集; 沈建伟负责文献整理。

通讯作者: 沈建伟, 主治医师, 315046, 浙江省宁波市鄞州区兴宁路57号, 宁波市医疗中心李惠利医院内科, goujit753@163.com

收稿日期: 2022-08-29

修回日期: 2022-10-31

接受日期: 2023-02-13

在线出版日期: 2023-02-28

Anti-reflux mucosal resection for treatment of refractory gastro-oesophageal reflux disease: Efficacy and impact on perioperative indicators

Xing-Feng Ge, Xian Zhu, Fei Min, Jian-Wei Shen

Xing-Feng Ge, Xian Zhu, Jian-Wei Shen, Internal Medicine Department, Li Huili Hospital, Ningbo Medical Center, Ningbo 315046, Zhejiang Province, China

Fei Min, Department of Gastroenterology, General Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518071, Guangdong Province, China

Supported by: Zhejiang Medical and Health Science and Technology Plan Project, No. 2020KY868.

Corresponding author: Jian-Wei Shen, Attending Physician, Department of Internal Medicine, Li Huili Hospital, Ningbo Medical Center, No. 57 Xingning Road, Yinzhou District, Ningbo 315046, Zhejiang Province, China. goujit753@163.com

Received: 2022-08-29

Revised: 2022-10-31

Accepted: 2023-02-13

Published online: 2023-02-28

Abstract

BACKGROUND

Refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD) is difficult to treat and recurrent. For such patients, anti-reflux mucosal resection (ARMS) is the main clinical treatment, but its advantages and disadvantages remain unclear.

AIM

To investigate the efficacy of endoscopic ARMS in the treatment of RGERD and its impact on perioperative indicators.

METHODS

A total of 102 patients with RGERD were selected from January 2019 to December 2021 and divided into either a control group or an observation group using the random number table method, with 51 cases in each group. The control group underwent laparoscopic Nissen fundoplication, and the observation group underwent ARMS treatment. The operation conditions, postoperative recovery, GerdQ score before and after surgery, extraesophageal symptom score, high-resolution esophageal manometry parameters [abdominal lower esophageal sphincter (LES) length, LES resting pressure (LESP), upper esophageal sphincter resting pressure (UESP), and distal systolic integral (DCI)], 24 h pH-impedance monitoring indexes (DeMeester score and the number of episodes of acid reflux, weak acid reflux, fluid reflux, gas reflux, and mixed reflux), gastric dynamics indicators [serum motilin (MTL) and gastrin (GAS)], and complications were compared between the two groups.

RESULTS

In the observation group, the operation time was shorter than that of the control group ($P < 0.05$), and the intraoperative blood loss was less than that of the control group ($P < 0.05$), but the difference in hospitalization time between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The GerdQ score and extraesophageal symptom score decreased in both groups at 1 and 6 months after surgery compared with those before surgery ($P < 0.05$), and these scores were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). At 1 and 6 months after surgery, the length of the LES in the abdominal segment was longer in both groups than that before surgery ($P < 0.05$), and longer in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), while LESP, UESP, and DCI were higher than those before surgery ($P < 0.05$), and higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). DeMeester score and the number of episodes of acid reflux, weak acid reflux, liquid reflux, gas reflux, and mixed reflux were lower in both groups at 1 and 6 months after surgery compared with those before surgery, and lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum MTL and GAS were higher in the two groups at 1 and 6 months after surgery than those before surgery, and were higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of complications was lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ARMS for treatment of RGERD can significantly optimize the surgical situation, promote clinical symptom regression, improve esophageal and gastric dynamics, reduce gastric reflux events, and reduce the incidence of complications.

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

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux disease; Endoscopic antireflux mucosal resection; Perioperative indicators; Complications

Citation: Ge XF, Zhu X, Min F, Shen JW. Anti-reflux mucosal resection for treatment of refractory gastro-oesophageal reflux disease: Efficacy and impact on perioperative indicators. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(4): 157-164
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/157.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i4.157>

摘要 背景

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)具有治疗难度大、易反复发作等特点, 对于此类患者, 抗反流黏膜切除术(anti reflux

mucosal resection, ARMS)是临床治疗RGERD的主要术式, 但其具体优劣仍有待明确。

目的

探讨ARMS治疗RGERD的疗效及对围术期指标的影响。

方法

选取2019-01/2021-12期间102例RGERD患者, 按照随机数字表法分组, 各51例。对照组给予腹腔镜Nissen胃底折叠术, 观察组给予ARMS治疗。比较两组手术情况、术后恢复情况、手术前后GerdQ评分、食管外症状评分、高分辨率食管测压参数[腹段食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)长度、LES静息压(lower esophageal sphincter resting pressure, LESP)、食管上括约肌静息压(upper esophageal sphincter resting pressure, UESP)、远端收缩积分(distal contractile integral, DCI)、24 h pH-阻抗监测指标[DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数]、胃动力学指标[血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)]水平及并发症。

结果

观察组手术时间短于对照组($P < 0.05$), 术中失血量少于对照组($P < 0.05$); 两组住院时间差异无统计学意义; 两组术后1 mo、6 mo GerdQ评分、食管外症状评分较术前下降($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$); 术后1 mo、6 mo两组腹段LES长度长于术前($P < 0.05$), 且观察组长于对照组($P < 0.05$), LESP、UESP、DCI高于术前($P < 0.05$), 且观察组高于对照组($P < 0.05$); 两组术后1 mo、6 mo DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数低于术前, 观察组低于对照组($P < 0.05$); 术后1 mo、6 mo两组血清MTL、GAS较术前升高, 观察组高于对照组($P < 0.05$); 观察组并发症发生率低于对照组($P < 0.05$)。

结论

ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退, 改善食管动力学与胃动力学, 减少胃反流事件, 还能降低并发症发生率。

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

关键词: 难治性胃食管反流病; 内镜下抗反流黏膜切除术; 围术期指标; 并发症

核心提要: 抗反流黏膜切除术治疗难治性胃食管反流病能明显改善手术情况, 促进围手术期指标恢复, 降低胃反流事件及并发症发生率。

文献来源: 葛幸峰, 诸娴, 闵飞, 沈建伟. ARMS治疗难治性胃食管反流病的疗效及对围术期指标的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(4): 157-164

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/157.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i4.157>

0 引言

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)是指服用双倍剂量的质子泵抑制剂类药物8 wk-12 wk仍无法改善反流症状的胃食管反流病, 具有病情反复、治疗难度较大等特点, 易导致患者产生焦虑、抑郁等不良情绪, 严重影响患者身心健康及生活质量^[1,2]. 目前, 抗反流手术是临床治疗RGERD的重要手段, 其中腹腔镜胃底折叠术是较为常用的术式, 能有效减轻反流症状, 但临床实践证实术后并发症及复发风险较高, 不适合作为最佳术式^[3,4]. 近年来, 随着内镜设备与技术的不断进展, 内镜下抗反流黏膜切除术(anti-reflux mucosectomy, ARMS)逐渐应用于RGERD, 受到临床广泛关注^[5]. 但关于ARMS相较于腹腔镜胃底折叠术的优劣势仍有待详细明确. 为此, 本研究尝试探讨ARMS在RGERD患者治疗中的应用价值, 旨在为临床选择较为安全可靠的抗反流术式提供参考依据. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-1/2021-12期间102例RGERD患者, 按照随机数字表法分组, 各51例. 两组年龄、性别、体质指数、病程等一般资料均衡可比($P>0.05$), 见表1. 本研究经我院伦理委员会审批通过.

纳入标准: 均符合RGERD相关诊断标准^[6]; 均具备抗反流手术指征; 患者及家属均知情, 签订知情同意书. 排除标准: 无法接受24 h pH-阻抗监测者; 伴有上消化出血、消化性溃疡等其他消化系统疾病者; 合并意识障碍、精神障碍者; 既往伴有腹部、胃食管或胃外科手术史者; 重要脏器严重功能异常者; 存在抗反流手术禁忌或无法耐受手术者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予腹腔镜Nissen胃底折叠术, 患者均行全麻, 取平卧位(头高足低), 术中气腹压力维持在12 mmHg, 于腹部脐偏左侧(2 cm-3 cm)穿刺, 留置12 mm套管作为观察孔, 再取4个不同操作孔. 进镜后, 首先观察是否存在胃食管病变情况, 将肝胃韧带分离(超声刀)后使膈肌脚充分暴露, 分离食管下段后壁、右侧壁, 显现迷走神经后干下方部位, 对纵隔食管与胃底周围组织作游离处理, 使用非吸收线加固膈肌脚, 重建食管裂孔. 将胃底经食管后方拉伸至食管右侧, 对全部食管下段行360°的宽松折叠无张力包绕处理, 并于食管两侧行缝合处理(非吸

收缝线), 两针间距1 cm-2 cm, 形成2 cm-2.5 cm包绕圈, 共缝合3针, 松紧度以可通过1根手指为宜, 每针穿过食管前壁, 固定胃底与膈肌, 避免食管扭转.

1.2.2 观察组: 给予ARMS治疗, 患者均取平卧位, 气管插管, 电凝标记贲门下2/3周黏膜, 于黏膜下注射肾上腺素+美兰+生理盐水, 使病变部位隆起, 采用钩刀或Dual刀将黏膜层环周切开, 剥离黏膜后采取电凝止血, 并采用电凝钳处理创面, 确认无活动性出血及穿孔.

1.2.3 术后处理: 两组术后48 h内叮嘱患者取半卧位, 给予禁饮禁食、吸氧、补液、抑酸、预防感染等干预, 密切观察患者是否出现乏力、发热、黑便、呕血等症状, 一旦出现, 立即给予对症处理, 术后1 wk左右采用上消化道碘水造影复查确认无异常后出院.

1.3 观察指标 (1)两组手术情况、术后恢复情况, 包括手术时间、术中失血量、住院时间; (2)两组手术前、术后1 mo、术后6 mo GerdQ评分、食管外症状评分; (3)两组手术前、术后1 mo、术后6 mo高分辨率食管测压参数[腹段食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)长度、LES静息压(lower esophageal sphincter resting pressure, LESP)、食管上括约肌静息压(upper esophageal sphincter resting pressure, UESP)、远端收缩积分(distal contractile integral, DCI)], 采用水灌注高分辨率食管测压系统进行检查; (4)两组手术前、术后1 mo、术后6 mo 24 h pH-阻抗监测指标[DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数], 采用Ohmega动态pH-阻抗监测系统进行检查; (5)两组手术前、术后1 mo、术后6 mo胃动力学指标[血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)]水平, 采集清晨空腹静脉血3 mL, 离心处理, 离心半径为13.5 cm, 离心速率为2500 r/min, 离心时间为10 min, 取上清液, 采用酶联免疫吸附法检测血清MTL、GAS水平; (6)两组并发症发生情况, 包括吞咽困难、慢性疼痛、腹胀等情况.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 符合正态分布的计量资料(手术时间、术中失血量、住院时间、GerdQ评分、食管外症状评分、腹段LES长度、LESP、UESP、DCI、DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数、血清MTL、GAS)以(mean±SD)描述, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料(并发症发生率)用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验. $P<0.05$ 表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组手术及术后恢复情况 观察组手术时间短于对照组, 术中失血量少于对照组($P<0.05$); 两组住院时间

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	体质量指数(kg/m ²)	病程(年)
观察组	51	51.13 ± 4.69	30/21	23.14 ± 1.88	3.06 ± 0.71
对照组	51	50.87 ± 4.25	32/19	22.89 ± 1.64	2.97 ± 0.68
<i>t</i> / <i>χ</i> ²		0.294	0.165	0.716	0.654
<i>P</i>		0.770	0.685	0.476	0.515

表 2 两组手术及术后恢复情况比较(mean ± SD)

组别	例数	手术时间(min)	术中失血量(mL)	住院时间(d)
观察组	51	38.62 ± 4.31	20.55 ± 6.27	8.63 ± 2.25
对照组	51	130.94 ± 22.54	52.98 ± 12.33	9.75 ± 3.02
<i>t</i>		28.730	16.743	2.124
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3 两组手术前后GerdQ评分、食管外症状评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	GerdQ评分			食管外症状评分		
		术前	术后1 mo	术后6 mo	术前	术后1 mo	术后6 mo
观察组	51	14.26 ± 2.26	9.35 ± 1.69 ^a	6.22 ± 0.53 ^a	6.93 ± 1.03	4.17 ± 0.74 ^a	2.15 ± 0.38 ^a
对照组	51	14.07 ± 2.08	11.12 ± 1.88 ^a	6.89 ± 0.72 ^a	6.90 ± 1.10	4.96 ± 0.83 ^a	2.67 ± 0.46 ^a
<i>t</i>		0.442	5.000	5.352	0.142	5.074	6.224
<i>P</i>		0.660	< 0.001	< 0.001	0.887	< 0.001	< 0.001

与同组术前比较, ^a*P* < 0.05.

差异无统计学意义, 见表2.

2.2 两组手术前后GerdQ评分、食管外症状评分 两组术前GerdQ评分、食管外症状评分差异无统计学意义; 两组术后1 mo、6 mo GerdQ评分、食管外症状评分较术前下降, 观察组低于对照组(*P* < 0.05), 见表3.

2.3 两组手术前后高分辨率食管测压参数 两组术前腹段LES长度、LESP、UESP、DCI差异无统计学意义; 术后1 mo、6 mo两组腹段LES长度长于术前, 观察组长于对照组, LESP、UESP、DCI高于术前, 观察组高于对照组(*P* < 0.05), 见表4、图1.

2.4 两组手术前后24 h pH-阻抗监测指标 两组术前DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数差异无统计学意义; 两组术后1 mo、6 mo DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数低于术前, 观察组低于对照组(*P* < 0.05), 见表5、图2.

2.5 两组手术前后胃动力学血清指标 两组术前血清MTL、GAS差异无统计学意义; 术后1 mo、6 mo两组血清MTL、GAS较术前升高, 观察组高于对照组(*P* < 0.05), 见表6.

2.6 两组并发症发生情况 观察组并发症发生率低于对照组(*P* < 0.05), 见表7. 两组均于并发症发生后给予对症处理, 全部得到好转.

3 讨论

目前, 普通GERD使用质子泵抑制剂等药物治疗后能取得较好的治疗效果, 但仍有部分患者症状改善不明显或无改善, RGERD的概念便由此而来. 既往临床多选择传统外科胃底折叠术治疗RGERD, 但此类手术存在创伤大、术后恢复缓慢、吞咽困难及胃排空延迟等并发症发生率高局限制性^[7,8]. 与传统外科胃底折叠术相比, 腹腔镜胃底折叠术可通过利用腹腔镜达到减轻手术创伤、促进术后恢复作用, 但术后并发症风险仍较高, 且存在高复发率^[9]. 因此, 积极探索更为安全可靠的治疗方式具有重要意义.

近年来, 抗反流黏膜切除术被提出, 通过切除齿状线上下3 cm左右的新月形黏膜, 经由瘢痕组织纤维化, 使得阔瓣紧密度增加, 从而维持并增加LES压力, 进而达到改善反流症状、控制病情进展的目的^[10]. 在此背景下, 内镜下微创疗法成为临床治疗RGERD患者的新选择.

表 4 两组手术前后高分辨率食管测压参数比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	食管下括约肌长度(cm)	食管下括约肌静息压(mmHg)	食管上括约肌静息压(mmHg)	远端收缩积分[mmHg/(cm·s ⁻¹)]
术前	观察组	51	0.72 ± 0.13	58.62 ± 2.47	20.21 ± 1.21	1027.55 ± 112.74
	对照组	51	0.70 ± 0.11	59.10 ± 2.15	20.46 ± 1.02	1036.97 ± 108.10
	<i>t</i>		0.839	1.047	1.128	0.431
	<i>P</i>		0.404	0.298	0.262	0.668
术后1 mo	观察组	51	1.08 ± 0.16 ^a	63.82 ± 2.30 ^a	23.08 ± 1.25 ^a	1235.67 ± 125.64 ^a
	对照组	51	0.93 ± 0.12 ^a	61.65 ± 2.24 ^a	21.69 ± 1.17 ^a	1146.20 ± 110.43 ^a
	<i>t</i>		5.356	4.827	5.798	3.820
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
术后6 mo	观察组	51	1.52 ± 0.34 ^a	68.20 ± 4.16 ^a	25.03 ± 1.44 ^a	1377.41 ± 163.58 ^a
	对照组	51	1.21 ± 0.28 ^a	65.19 ± 3.45 ^a	23.76 ± 1.53 ^a	1265.49 ± 131.50 ^a
	<i>t</i>		5.026	3.977	4.317	3.808
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与同组术前比较, ^a*P* < 0.05.

表 5 两组手术前后24 h pH-阻抗监测指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	DeMeester评分(分)	酸反流(次)	弱酸反流(次)	液体反流(次)	气体反流(次)	混合反流(次)
术前	观察组	51	11.02 ± 2.12	28.65 ± 4.92	32.61 ± 3.25	14.69 ± 3.04	30.22 ± 2.39	28.36 ± 3.08
	对照组	51	10.67 ± 1.75	28.17 ± 4.23	32.18 ± 2.81	14.22 ± 2.85	30.06 ± 2.18	27.98 ± 2.95
	<i>t</i>		0.909	0.528	0.715	0.806	0.353	0.636
	<i>P</i>		0.365	0.599	0.476	0.423	0.725	0.526
术后1 mo	观察组	51	6.81 ± 1.24 ^a	17.03 ± 3.17 ^a	27.65 ± 1.57 ^a	10.73 ± 1.25 ^a	26.45 ± 1.26 ^a	21.39 ± 2.20 ^a
	对照组	51	8.10 ± 1.30 ^a	20.44 ± 3.36 ^a	29.23 ± 1.44 ^a	11.96 ± 1.14 ^a	27.81 ± 1.33 ^a	24.08 ± 2.46 ^a
	<i>t</i>		5.128	5.272	5.297	5.192	5.301	5.821
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
术后6 mo	观察组	51	3.62 ± 0.64 ^a	10.72 ± 2.60 ^a	24.78 ± 1.13 ^a	8.25 ± 1.06 ^a	24.34 ± 1.24 ^a	15.51 ± 1.29 ^a
	对照组	51	4.35 ± 0.73 ^a	13.61 ± 2.88 ^a	27.06 ± 1.29 ^a	9.38 ± 1.17 ^a	26.14 ± 1.61 ^a	17.16 ± 1.41 ^a
	<i>t</i>		5.370	5.319	9.495	5.112	6.326	6.166
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与同组术前比较, ^a*P* < 0.05.

2021年有国外学者^[11]在其报道指出, ARMS治疗RGERD患者能取得良好治疗效果, 且安全性良好. 但国内关于ARMS应用于RGERD中的相关研究仍较为缺乏. 为此, 本研究尝试探讨ARMS在RGERD中的应用价值, 结果显示, ARMS手术时间较短, 术中失血量较少, 术后1 mo、6 mo GerdQ评分、食管外症状评分低于对照组, 可见ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退. 分析原因, ARMS具有操作简便、创伤小等优点, 术中无需使用特殊或专用器械, 且该术式为无切口操作, 仅对黏膜层做剥离处理, 能显著降低手术风险, 可有效缩短手术时间, 减少术中出血量^[12,13]. 同时, 该术式是利用抗反流黏膜切除后创面瘢痕收缩的原理, 使得EGJ小弯侧随着瘢痕形成而收缩, 能够明显收紧贲门口, 提高LES压力, 进而减轻反流症状^[14]. 24 h pH-阻抗监测系统

是监测反流事件发生情况的敏感性检查手段, 可有效测定患者病理性酸反流情况, 并清晰显示酸反流与症状关系及酸反流、昼夜酸反流规律等^[15]. 本研究数据则显示, 两组术后1 mo、6 mo DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数低于术前, 观察组低于对照组, 说明ARMS治疗RGERD能显著减少胃反流事件, 与其能够良好缓解反流症状、促进疾病转归等原因密切相关.

大量临床研究证实, RGERD患者通常伴有食管动力异常与胃动力学障碍现象, 可加重反流症状, 加速病情进展^[16,17]. 而高分辨率食管测压是一种直观且准确的测压方法, 通过利用软件对数据进行图像转换, 能够直观显示从咽部至胃部食管运动功能, 在评估患者食管动力异常方面具有重要作用^[18]. MTL具有刺激胃肠道自

表 6 两组手术前后胃动力学血清指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	血清胃动素(ng/L)			胃泌素(pg/mL)		
		术前	术后1 mo	术后6 mo	术前	术后1 mo	术后6 mo
观察组	51	236.17 ± 35.64	287.50 ± 32.41 ^a	348.21 ± 46.79 ^a	102.59 ± 14.37	149.60 ± 18.20 ^a	182.66 ± 20.68 ^a
对照组	51	238.59 ± 36.22	262.35 ± 23.63 ^a	310.65 ± 31.36 ^a	104.31 ± 15.92	132.75 ± 16.19 ^a	161.23 ± 18.52 ^a
<i>t</i>		0.340	4.478	4.762	0.573	4.940	5.513
<i>P</i>		0.735	<0.001	<0.001	0.568	<0.001	<0.001

与同组术前比较, ^a*P* < 0.05.

表 7 两组并发症发生情况比较(*n*(%))

组别	例数	吞咽困难	慢性疼痛	腹胀	总发生率
观察组	51	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	47.84)
对照组	51	6(11.76)	3(5.88)	3(5.88)	12(23.53)
χ^2					4.744
<i>P</i>					0.029

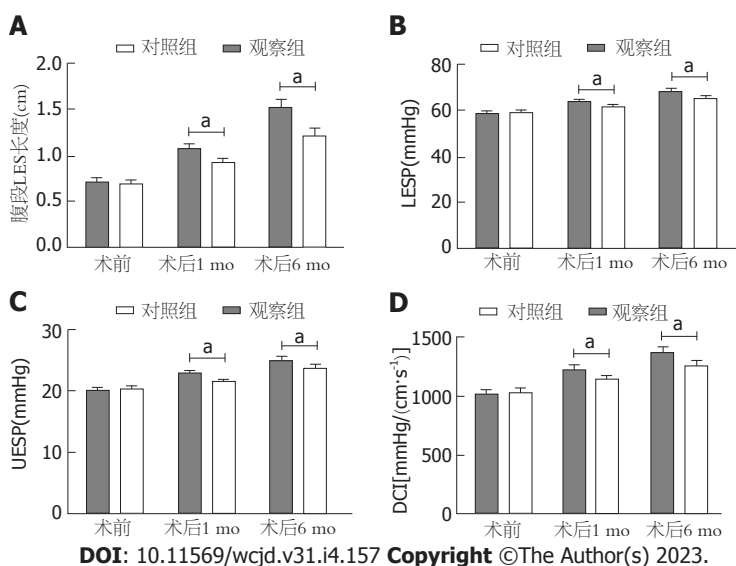


图 1 两组手术前后高分辨率食管测压参数变化情况。A: 两组手术前后腹段LES长度变化情况; B: 两组手术前后LESPP变化情况; C: 两组手术前后UESP变化情况; D: 两组手术前后DCI变化情况。LES: 腹段食管下括约肌; LESPP: 腹段食管下括约肌静息压; UESP: 食管上括约肌静息压; DCI: 远端收缩积分。

主运动、诱导平滑肌收缩、增加LES压力等作用, GAS可抑制胃酸分泌, 缓解反流所致的黏膜损伤, 两者血清水平变化均可有效反映胃动力学改变情况^[19,20]。本研究发现, 观察组术后1 mo、6 mo腹段LES长度长于对照组, LESPP、UESP、DCI、血清MTL、GAS水平高于对照组, 提示ARMS治疗RGERD患者能够明显改善食管动力学与胃动力学。分析原因, ARMS能够有效保持或重建抗反流瓣稳定性, 术后重塑抗反流屏障, 从而促进食管及胃动力学恢复正常, 有利于加快反流症状消退。此外, 本研究显示ARMS治疗RGERD患者能显著降低并发症风

险, 与其无切口操作、术中损伤范围小、不改变EGJ解剖结构等因素有关。

4 结论

综上所述, ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退, 改善食管动力学与胃动力学, 减少胃反流事件, 还能降低并发症发生率, 有望成为RGERD的优选治疗方案。但需注意的是, 在临床实际行ARMS操作时, 应适当缩小贲门下切除范围, 避免黏膜切除部位瘢痕过度形成, 尽可能降低术后吞咽困难风险。

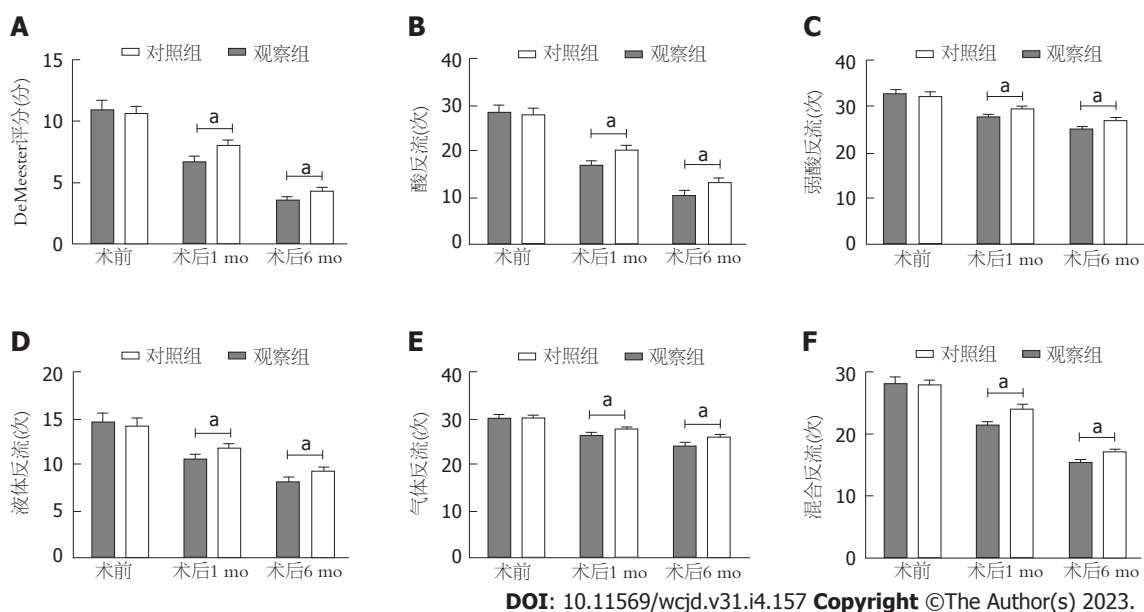


图 2 两组手术前后24 h pH-阻抗监测指标变化情况. A: 两组手术前后DeMeester评分变化情况; B: 两组手术前后酸反流次数变化情况; C: 两组手术前后弱酸反流次数变化情况; D: 两组手术前后液体反流次数变化情况; E: 两组手术前后气体反流次数变化情况; F: 两组手术前后混合反流次数变化情况.

文章亮点

实验背景

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)具有病情反复、治疗难度较大等特点, 内镜下抗反流黏膜切除术(anti-reflux mucosectomy, ARMS)逐渐应用于RGERD, 受到临床广泛关注. 但关于ARMS相较于腹腔镜胃底折叠术的优劣势仍有待详细明确.

实验动机

本研究尝试探讨ARMS在RGERD患者治疗中的应用价值, 旨在为临床选择较为安全可靠的抗反流术式提供参考依据.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨ARMS治疗RGERD的疗效及对围术期指标的影响, 结果显示ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退, 改善食管动力学与胃动力学, 减少胃反流事件, 还能降低并发症发生率.

实验方法

选取2019-01/2021-12期间102例RGERD患者, 按照随机数字表法分组, 各51例. 对照组给予腹腔镜Nissen胃底折叠术, 观察组给予ARMS治疗. 收集两组手术情况、术后

恢复情况、手术前后GerdQ评分、食管外症状评分、高分辨率食管测压参数、24 h pH-阻抗监测指标、胃动力学指标水平及并发症, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料(并发症发生率)用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验. $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义.

实验结果

102例完成的RGERD患者, ARMS手术情况优于腹腔镜Nissen胃底折叠术, 术后1 mo、6 mo GerdQ评分、食管外症状评分、腹段LES长度、LESP、UESP、DCI、DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数、血清MTL、GAS较术前显著改善. 并发症较少.

实验结论

ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退, 改善食管动力学与胃动力学, 减少胃反流事件, 还能降低并发症发生率, 有望成为RGERD的优选治疗方案.

展望前景

随着医学技术的不断进步, 手术已成为绝大多数RGERD患者的主要治疗手段, 目前多种手术方式均可有效改善RGERD临床症状, 明确了ARMS的优劣意味着RGERD患者的治疗能够实现强化疗效的同时减少手术创伤, 促进术后恢复.

5 参考文献

1 Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology* 2020; 158: 1250-1261.e2 [PMID: 31866243 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014]

2 Spechler SJ. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; 30: 343-359 [PMID: 32146950 DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.003]

3 李伟学, 田宋君, 詹争明, 林先盛. Stretta射频治疗与toupet胃底折叠术对胃食管反流病的疗效比较研究. *中国全科医学* 2019; 22: 2200-2205 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.035]

4 Werapitiya SB, Ruwanpura SP, Coulson TR. Laparoscopic Fundoplication Using the Excluded Stomach as a Novel Management Option for Refractory Bile Reflux Following One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB). *Obes Surg* 2022; 32: 561-566 [PMID: 34817792 DOI: 10.1007/s11695-021-05804-0]

5 张妮娜, 杨天, 吕璵, 郭慧敏, 石亮亮, 周帆, 王雷. 内镜下抗反流黏膜切除术治疗质子泵依赖性胃食管反流病的短期疗效观察. *中华消化内镜杂志* 2022; 39: 142-145 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210823-00525]

6 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. *胃肠病学* 2015; 20: 155-168 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558]

7 Sterris JA, Dunn CP, Bildzukewicz NA, Lipham JC. Magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: pros and cons. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 323-328 [PMID: 32398565 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000643]

8 黄涛, 刘春庆, 赵磊, 张伟, 赵金, 石英. Nissen胃底折叠术和Toupet胃底折叠术治疗胃食管反流病合并重度食管炎的疗效对比. *中国临床医生杂志* 2021; 49: 318-320 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.03.021]

9 翁晓晖, 朱晓燕, 贺强, 陶亮, 谢志杰, 王知非, 陈浩. 腹腔镜抗反流手术治疗胃部分切除术后胃食管反流的疗效观察. *腹腔镜外科杂志* 2021; 26: 182-185 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2021.03.182]

10 Jeong E, Yoo IK, Yeniova AÖ, Yon DK, Cho JY. Confocal Laser Endomicroscopic Findings of Refractory Erosive Reflux Disease versus Non-Erosive Reflux Disease with Anti-Reflux Mucosectomy: An in vivo and ex vivo Study. *Clin Endosc* 2021; 54: 55-63 [PMID: 32375457 DOI: 10.5946/ce.2020.040]

11 Wong HJ, Su B, Attaar M, Kuchta K, Stearns S, Linn JG, Haggerty SP, Denham W, Ujiki MB. Anti-reflux mucosectomy (ARMS) results in improved recovery and similar reflux quality of life outcomes compared to laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2021; 35: 7174-7182 [PMID: 33237465 DOI: 10.1007/s00464-020-08144-9]

12 孙萍胡, 王维红, 包震飞, 丁小云. 内镜下抗反流黏膜切除术治疗难治性胃食管反流病初探. *中国内镜杂志* 2020; 26: 20-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2020.07.004]

13 Hedberg HM, Kuchta K, Ujiki MB. First Experience with Banded Anti-reflux Mucosectomy (ARMS) for GERD: Feasibility, Safety, and Technique (with Video). *J Gastrointest Surg* 2019; 23: 1274-1278 [PMID: 30734179 DOI: 10.1007/s11605-019-04115-1]

14 Yoo IK, Ko WJ, Kim HS, Kim HK, Kim JH, Kim WH, Hong SP, Yeniova AÖ, Cho JY. Anti-reflux mucosectomy using a cap-assisted endoscopic mucosal resection method for refractory gastroesophageal disease: a prospective feasibility study. *Surg Endosc* 2020; 34: 1124-1131 [PMID: 31139995 DOI: 10.1007/s00464-019-06859-y]

15 贺德志, 郑研艳, 王小彤, 刘冰熔, 李建生, 韩艳妙, 徐海莉, 陈杨, 宋李娟, 岳来福. 内镜下抗反流黏膜切除术和贲门狭窄术治疗胃食管反流病的临床疗效对比. *中华消化内镜杂志* 2020; 37: 553-557 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191226-00694]

16 Barret M, Guillaumot MA, Leandri C, Leblanc S, Coriat R, Belle A, Chaussade S. Intraoperative high-resolution esophageal manometry during peroral endoscopic myotomy. *Sci Rep* 2020; 10: 14198 [PMID: 32848175 DOI: 10.1038/s41598-020-71136-1]

17 宋冰, 张文婧, 王翀, 李东印, 马天虹. 难治性胃食管反流病食管动力异常与反流特点的研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2020; 29: 160-164 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.02.008]

18 Fox MR, Sweis R, Yadlapati R, Pandolfino J, Hani A, Defilippi C, Jan T, Rommel N. Chicago classification version 4.0(©) technical review: Update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of esophageal motility. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14120 [PMID: 33729668 DOI: 10.1111/nmo.14120]

19 朱淑云, 瞿兵, 谭远忠. 丹桅逍遥散合左金丸加减治疗肝胃郁热型胃食管反流病的疗效以及对胃肠激素水平的影响. *辽宁中医杂志* 2021; 48: 92-95 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.04.027]

20 邹健. 胃食管反流病患者血清蛋白酶原、瘦素及前列腺素E2水平与胃泌素的相关性研究. *实用医院临床杂志* 2021; 18: 198-200 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2021.06.056]

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: wjcd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wjcd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-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

