

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023年3月8日 第31卷 第5期 (Volume 31 Number 5)



## 5 / 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

- 165 经皮肝穿刺胆道引流/胆道支架植入术治疗肝外胆管癌合并梗阻性黄疸的研究进展  
陈悦, 张超, 罗涛
- 172 外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展  
侯梦圆, 刘艳坤
- 178 低位直肠癌术后前切除综合征的诊治进展  
刘非凡, 卓光鑽, 赵玉涓, 张斌, 赵勇, 丁健华

### 基础研究

- 184 黄芪注射液通过调控mTOR/p70S6K信号通路对急性出血坏死型胰腺炎肺损伤炎症反应的影响  
洪春霞, 张照伟, 陈伟前

### 临床研究

- 193 胃癌患者根治性手术后血小板分布宽度与远期生存的相关性  
蒋宏进, 李红晨, 王征, 梅剑锋

### 病例报告

- 201 利伐沙班联合重复肝切除术治疗肝硬化并发急性门静脉血栓合并肝细胞癌1例  
王世美, 文君, 胡玲, 伍丽萍, 袁德强

## 消 息

- 171 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯  
183 《世界华人消化杂志》正文要求  
192 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
206 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

许建新, 福建省莆田市第一医院胸心外科行政副主任, 主任医师, 莆田学院副教授, 福建医科大学硕士研究生导师, 莆田市五四青年奖章获得者. 福建省医学会胸外科分会青年委员, 福建省抗癌协会肺癌专委会青委, 福建省医学会胸外科分会食管学组委员, 福建省中西医结合学会胸外科分会委员, 福建省胸外科内镜质量控制中心委员, 福建省海医学会胸部肿瘤分会理事. 主持福建省卫生厅科研基金2项及莆田市科技计划项目3项, 获得莆田市科技进步奖三等奖1项. 《中国胸心血管外科临床杂志》审稿专家, 《世界华人消化杂志》编委, 在《中华胸心血管外科杂志》以及SCI等国内外核心期刊杂志上发表论文近20篇.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2023-03-08

原刊名 新消化病学杂志

## 期刊名称

世界华人消化杂志

## 国际标准连续出版物号

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

## 共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

## 编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

## 编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

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

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 31 Number 5 March 8, 2023

**REVIEW**

- 165 Percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent implantation for treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma with obstructive jaundice  
*Chen Y, Zhang C, Luo T*
- 172 Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer  
*Hou MY, Liu YK*
- 178 Advances in diagnosis and treatment of low anterior resection syndrome  
*Liu FF, Zhuo GZ, Zhao YJ, Zhang B, Zhao Y, Ding JH*

**BASIC RESEARCH**

- 184 Astragalus injection improves inflammatory response in lung injury in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis by regulating the mTOR/p70S6K signal pathway  
*Hong CX, Zhang ZW, Chen WQ*

**CLINICAL RESEARCH**

- 193 Correlation between platelet distribution width and long-term survival in patients with gastric cancer after radical surgery  
*Jiang HJ, Li HC, Wang Z, Mei JF*

**CASE REPORT**

- 201 Rivaroxaban combined with repeat hepatectomy for treatment of cirrhosis-related acute portal vein thrombosis with hepatocellular carcinoma: A case report  
*Wang SM, Wen J, Hu L, Wu LP, Yuan DQ*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Xin Xu, Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Putian City, No. 449 Nanmenxi Road, Putian 351100, Fujian Province, China. xujianxin8210@126.com

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

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

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

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

**NAME OF JOURNAL**  
*World Chinese Journal of Digestology*

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

**CO-EDITORS-IN-CHIEF**

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

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

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

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

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

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

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

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

**EDITORIAL BOARD MEMBERS**

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

**EDITORIAL OFFICE**

Jin-Lei Wang, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
 Baishideng Publishing Group Inc  
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
 Telephone: +1-925-3991568  
 E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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.

# 经皮肝穿刺胆道引流/胆道支架植入术治疗肝外胆管癌合并梗阻性黄疸的研究进展

陈悦, 张超, 罗涛

陈悦, 张超, 罗涛, 首都医科大学宣武医院普通外科 北京市 100053

陈悦, 在读研究生, 主要从事介入治疗消化系统疾病的临床研究.

**作者贡献分布:** 本文由陈悦与张超完成; 罗涛审核.

**通讯作者:** 罗涛, 教授, 主任医师, 100053, 北京市西城区长椿街45号, 首都医科大学宣武医院普通外科. taoluo35@126.com

**收稿日期:** 2022-11-24

**修回日期:** 2023-01-06

**接受日期:** 2023-02-13

**在线出版日期:** 2023-03-08

## Percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent implantation for treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma with obstructive jaundice

Yue Chen, Chao Zhang, Tao Luo

Yue Chen, Chao Zhang, Tao Luo, Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

**Corresponding author:** Tao Luo, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, No. 45 Changchun Street, Xicheng District, Beijing 100053, China. taoluo35@126.com

**Received:** 2022-11-24

**Revised:** 2023-01-06

**Accepted:** 2023-02-13

**Published online:** 2023-03-08

### Abstract

Extrahepatic cholangiocarcinoma is a malignant tumor originating from the extrahepatic bile duct including the

hilar region to the lower bile duct of the common bile duct. With the development of interventional techniques and medical materials, percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) or percutaneous transhepatic biliary stent implantation (PTBS) has become the main treatment to relieve biliary obstruction. However, the occurrence of postoperative complications seriously affects the prognosis of patients, and the combination of biliary stenting with local treatment has been found to significantly prolong the time to biliary patency. This article reviews the progress of PTCD/PTBS in the treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma with obstructive jaundice, evaluates its clinical efficacy, and points out the current problems and possible solutions to provide more reference for subsequent related studies.

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

**Key Words:** Extrahepatic cholangiocarcinoma; Obstructive jaundice; Percutaneous transhepatic cholangial drainage; Percutaneous transhepatic biliary stent; Complications; Combined local therapy

**Citation:** Chen Y, Zhang C, Luo T. Percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent implantation for treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(5): 165-171

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/165.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.165>

### 摘要

肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)是起源于肝外胆管包括肝门区至胆总管下端胆管的恶性肿瘤, 确诊时胆道受侵犯压迫常合并出现梗阻性黄疸, 患者多处于中晚期而丧失根治性切除机会。随着

介入技术及医学材料的发展, 经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或胆道支架植入术(percutaneous transhepatic biliary stent, PTBS)已成为解除胆道梗阻的主要治疗方法。然而, 术后并发症的发生严重影响患者的预后, 目前发现胆道支架联合局部治疗可显著延长胆道通畅时间。本文综述关于PTCD/PTBS治疗肝外胆管癌合并梗阻性黄疸的进展, 评价其临床疗效, 并指出目前存在的问题及处理方法, 为后续相关研究提供更多参考。

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

**关键词:** 肝外胆管癌; 梗阻性黄疸; 经皮肝穿刺胆道引流术; 经皮肝穿刺胆道支架植入术; 并发症; 联合局部治疗

**核心提要:** 经皮肝穿刺胆道引流/胆道支架植入术(percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent, PTCD/PTBS)是目前治疗肝外胆管癌合并梗阻性黄疸的有效介入治疗方法, 为进一步提高患者生存率及生活质量, 本文综述防治相关并发症及PTCD/PTBS联合局部治疗的进展。

**文献来源:** 陈悦, 张超, 罗涛. 经皮肝穿刺胆道引流/胆道支架植入术治疗肝外胆管癌合并梗阻性黄疸的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 165-171

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/165.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.165>

## 0 引言

胆管癌是起源于胆管上皮的恶性肿瘤, 占消化系统恶性肿瘤的3%<sup>[1]</sup>。根据发生部位分为肝内胆管癌和肝外胆管癌, 肝外胆管癌又进一步分为肝门部胆管癌和远端胆管癌<sup>[2]</sup>。梗阻性黄疸是指由恶性肿瘤本身阻塞、压迫或淋巴结转移肿大压迫胆道, 导致不同部位胆道狭窄闭塞引起的梗阻性病变, 引起的全身皮肤、黏膜及巩膜黄染。随着胆管梗阻进行性加重, 胆汁大量淤积, 胆红素释放入血引起高胆红素血症, 患者出现感染、肝肾功能及心功能等多脏器损害, 预后极差<sup>[3-5]</sup>。恶性梗阻性黄疸起病隐匿, 大多数患者发现已为中晚期, 无法行根治手术, 经皮肝穿刺胆道引流/胆道支架植入术(percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent, PTCD/PTBS)为目前治疗恶性胆道梗阻的主要方法<sup>[6]</sup>。但随着PTCD/PTBS的广泛应用, 胆道感染、胆道出血、胆漏、急性胰腺炎、支架再狭窄、引流管移位、脱落及阻塞等并发症很常见, 严重影响患者预后<sup>[7]</sup>。因此, 胆道支架联合<sup>125</sup>I粒子放射疗法、动脉灌注化疗或化疗栓塞(hepatic artery infusion chemotherapy/transcatheter

arterial chemoembolization, HAIC/TACE)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、不可逆穿孔(irreversible electroporation, IRE)以及光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)等联合局部治疗方法可提高患者生活质量及生存期, 将成为今后探索的方向。本文就近年来国内外关于PTCD/PTBS治疗肝外胆管癌合并恶性胆道梗阻的相关研究进行综述。

## 1 临床疗效及应用价值

**1.1 临床疗效** PTCD/PTBS是一种有效治疗恶性梗阻性黄疸的介入治疗方法, 通过形成胆汁的外引流或穿越狭窄部位位置管形成胆汁的内外引流, 有效降低胆道压力。有学者<sup>[8]</sup>评估PTCD/PTBS姑息治疗恶性梗阻性黄疸患者的疗效, 术后生化指标显著下降, 肝功能明显改善, 梗阻性黄疸相关瘙痒消退。与Duan的研究结果一致<sup>[9]</sup>。Pranculis等<sup>[10]</sup>研究经PTBS治疗的222例恶性胆道梗阻患者, 术后平均生存时间为143.3 d±20.6 d, 中位生存期为74 d±10.2 d, 术后(1、3、6、12) mo的总生存率分别为81.7%、47.3%、29.6%、10.4%, 其中诊断为胆管癌合并梗阻性黄疸的患者存活时间最长(191.7 d±46.4 d), 证实了PTCD/PTBS不仅可以改善患者的临床症状, 同时提高患者生活质量并延长生存期。

PTCD长期体外引流易导致电解质和酸碱平衡紊乱, 经PTBS是其延续治疗, 可通过置入支架的自膨胀特性, 使胆管的狭窄梗阻部位恢复通畅, 从而恢复胆汁正常的内引流及生理功能, 可延长患者胆道通畅时间及生存期, 并为后续综合治疗提供额外的生存获益<sup>[11,12]</sup>。

**1.2 对手术切除的价值** 目前手术切除仍是肝外胆管癌的首要治疗方法, 但胆道梗阻引发的术前高胆红素血症会增加手术的风险<sup>[13]</sup>。因此, 行术前胆道减压是可行的, PTCD/PTBS可及时有效地解除胆道梗阻, 降低术后肝衰竭的风险, 使患者获得进一步手术治疗的机会<sup>[14]</sup>。有研究比较术前胆道引流和直接手术对恶性梗阻性黄疸患者的疗效, 结果发现术前引流组的术后并发症总体发生率较低<sup>[15]</sup>。最近一项研究得出相同的结论<sup>[16]</sup>, 提示接受术前胆道引流治疗的远端胆管癌的手术结局得到改善。但关于肝门胆管癌是否应行术前减黄仍争议不断<sup>[17]</sup>, 提示PTCD可能增加胆管炎、胰腺炎等并发症的发生率, 不能明确改善患者的主要预后。

## 2 术后相关并发症及防治

**2.1 胆道感染** 胆道感染是PTCD/PTBS术后最常见和不容忽视的并发症, 主要表现为寒战高热, 血白细胞异常增多, 胆汁细菌培养阳性等。多由于胆汁淤积或术中造影剂应用过多或反复应用易使感染胆汁入血; 当胆汁经

PTCD外引流破坏水电解质平衡, 抵抗力下降, 也进一步增加了细菌逆行感染的概率, 主要发病机制包括细菌从小肠上行, 以及细菌穿过小肠壁迁移后经血行传播至门静脉血<sup>[18]</sup>. 因此, 术前必要时行胆汁培养+药敏试验, 选择敏感抗生素. 术中操作者注意动作轻柔, 避免胆道造影时压力过大, 时刻遵守严格的无菌原则. 术后胆道保持引流通畅, PTCD外引流管定期对胆道进行冲洗, 在支架植入术后尽早拔出外引流管, 以降低胆道感染的风险.

有研究显示<sup>[19]</sup>, PTCD外引流组感染率为9.4%, 而PTBS组为28%, PTBS组的感染率高于PTCD组可能与支架植入过程中导丝将细菌带入胆道有关, 此时细菌逆行进入胆道的机会也在增加, 结果与传统观点一致, 认为支架越过十二指肠乳头会导致壶腹括约肌收缩功能障碍, 抑制防反流功能, 造成胆肠反流, 肠道细菌进入胆道系统, 细菌滋生引发胆道感染. 但Li等<sup>[20]</sup>报道术后早期胆道感染发生率在支架跨过十二指肠乳头组(7.1%)明显低于支架未跨过十二指肠乳头组(20.3%). 随后的研究提出梗阻部位若超过十二指肠乳头3 cm时, 选择支架跨过十二指肠乳头可降低胆道感染率<sup>[21]</sup>.

**2.2 胆道出血** 胆道出血多与肝凝血功能障碍或术中穿刺针误入血管等医源性操作有关, 主要为术后引流出血性胆汁, 右上腹痛, 消化道出血, 严重时出现休克等. 胆道出血作为有生命威胁的出血性疾病, 明确出血部位并及时有效的止血治疗很关键. 自身凝血障碍者则给予止血、保肝等对症治疗好转. 一般介入造影可明确出血部位, 同时可施行栓塞止血等治疗, 而胆道大出血者则需尽快输注红细胞或经导管动脉栓塞术<sup>[22]</sup>. 目前有较多研究发现, 超声引导下PTCD术可清晰显示肝内、外胆管走行和扩张程度, 选择最佳的穿刺路径, 避开肝内大血管, 明显降低胆道出血等并发症的发生率<sup>[23,24]</sup>. 但此操作需医院配备较好的仪器及水平较高的超声医师.

**2.3 胆漏** 胆漏是较为严重的并发症, 主要原因是术中损伤胆管或引流管放置不当, 以及术后引流管脱落所致. 临床表现为右上腹或全腹压痛、反跳痛等腹膜刺激征, 胆汁引流量减少. 一般不需要特殊处理, 可密切观察. 对于腹膜炎症状严重者, 积极寻找并处理病因后, 腹腔积液可以给予充分引流. 报道称大多数胆漏通过胆道系统减压消退, 胆道系统减压通常经皮或经内镜逆行胰胆管造影可明确治疗, 准确率接近100%, 79%-85%的病例可确定胆漏的确切位置<sup>[25]</sup>. 一般PTCD/PTBS术后出现胆漏主要是穿刺点引流管口漏, 经过缝合管口或者更换导管型号后胆漏好转, 放置引流管时, 注意引流管直径与扩张管直径相匹配. 若造影发现PTCD管部分滑脱时, 可在透视下经导引钢丝重新置管<sup>[26]</sup>.

**2.4 急性胰腺炎** PTCD/PTBS术后并发急性胰腺炎的发生率较低, 但它的发生会严重威胁患者预后, 应予重视和预防, 主要表现为术后上腹部持续疼痛, 发热, 血尿淀粉酶升高, 予以禁食、抗炎、补液、维持电解质平衡等治疗后病情缓解. 学者认为对于壶腹部的肿瘤, 应尽量减少应用导管及导丝在壶腹部操作, 尽可能避免在胰管内注入大量对比剂, 以免发生胰腺炎<sup>[27]</sup>. 与经内镜逆行胰胆管造影术相比, 经PTCD/PTBS引起胰腺炎的风险较小, 若行内外引流发生胰腺炎, 可将内外引流改为外引流. 关于并发急性胰腺炎的研究中最常见原因是反复插管损伤乳头及括约肌, 插管困难为高危因素, 随着插管时间的延长, 发生胰腺炎的风险增加<sup>[28,29]</sup>.

**2.5 支架再狭窄** PTCD/PTBS主要治疗作用是改善梗阻症状, 而对形成其梗阻病因的恶性肿瘤本身并无治疗作用, 随着疾病的发展, 置入的支架终将会堵塞引起再次狭窄<sup>[30]</sup>. 支架再狭窄是支架植入后影响患者生存期最常见的远期并发症, 狭窄后又出现梗阻性黄疸等一系列症状, 此时患者一般情况差, 再治疗及预后往往不甚理想<sup>[31]</sup>. 一般认为再狭窄的原因有: (1)肿瘤生长(主要); (2)肉芽组织增生及胆管瘢痕形成; (3)胆汁淤积以及胆泥形成; (4)血凝块或食物残渣阻塞等. 夏兴阳等<sup>[32]</sup>收治因肝门部胆管癌所致的胆道高位梗阻患者而行胆道支架植入术, 对术后出现再梗阻行胆道外引流术的36例病例进行分析, 发现本组有25例(69.4%)因肿瘤生长导致支架再狭窄, 7例为急性胆管炎所致, 4例为胆道泥沙堵塞支架. 解决术后再狭窄最常用的办法是再次植入胆道支架, 目前改变胆道的支架构造也广泛应用于临床, 认为自膨式金属裸支架(self-expanding metallic mesh stent, SEMS)相对于塑料支架可明显提高支架通畅率, 降低并发症发生率<sup>[33]</sup>. 近几年的研究中发现胆道支架合其他抗肿瘤治疗方法更能显著提高胆道通畅率, 而抑制肿瘤生长是解决问题的关键<sup>[34]</sup>.

**2.6 引流管移位、脱落及阻塞** PTCD术后引流管堵塞及脱落多由于引流管径较细、位置不佳或护理不佳等, 会再次引起胆道梗阻, 必要时可以通过造影调整导管位置避免并发症的发生影响患者预后. 有学者<sup>[35]</sup>回顾性分析超声引导下PTCD行胆汁引流解除胆道梗阻中, 应用的引流导管内有猪尾装置, 不易脱出, 引流胆汁成功率明显提高; 另外术中采取胆管引流管与引流袋之间增加一段约20 cm的无菌胶皮管, 当胆汁引流不畅通时, 通过向远端滑动挤压此段胶皮管给予引流管负压吸引, 能保持引流管通畅, 取得满意的效果. 此外, 笔者认为术中需谨慎选择穿刺点以及工具, 并在术后护理中给予密切观察, 避免出现引流管脱落或移位.

**2.7 其他并发症** 其他如胆心反射及肾衰竭等并发症



较少见. 李建新等<sup>[36]</sup>分析277例恶性梗阻性黄疸患者行PTCD/PTBS术, 有2例(3.51%)患者发生胆心反射, 主要表现为胆道操作过程中突发心率减慢、血压下降、胸闷气促以及心律失常等, 应立即采取阿托品静脉推注、补液以及对症处理, 待病情平稳后再行手术; 有2例(3.51%)出现肾衰竭, 表现主要是少尿, 重者为无尿, 肾功能检查提示血肌酐及尿素氮上升显著, 临床治疗多为补液、平衡电解质、增加血容量以及给予利尿剂, 重者可采取血液透析治疗.

### 3 胆道支架联合局部治疗

3.1 支架联合腔内近距离放疗(<sup>125</sup>I粒子) <sup>125</sup>I放射性粒子通过持续性、小剂量、短程释放γ射线诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖的原理, 从而控制胆道肿瘤生长, 延长胆道支架通畅时间及生存期<sup>[37]</sup>. 有学者研究<sup>[38]</sup>胆管癌合并梗阻性黄疸患者, 一半接受胆道支架联合<sup>125</sup>I链植入(研究组), 一半接受胆道支架植入(对照组), 发现研究组支架通畅时间中位数为41.71 wk±3.46 wk, 对照组为29.00 wk±5.81 wk. 另一研究<sup>[39]</sup>, 同样比较恶性梗阻性黄疸患者中, 分别接受胆道支架联合<sup>125</sup>I链植入(研究组)和胆道支架植入(对照组)的疗效, 研究组(10.0 mo±1.6 mo)术后支架通畅时间明显多于对照组(5.2 mo±0.4 mo), 进一步证明了胆道支架联合近距离放射治疗是更安全有效的. 但患者接受率低, 且有许多问题待解决, 如粒子活度的选择、并发症、安全性等.

3.2 支架联合经血管途径治疗HAIC/TACE HAIC/TACE可抑制胆道肿瘤生长, 解决引起胆道梗阻性黄疸发生的主要原因, 延长患者的生存时间. TACE是通过导管向肿瘤注射栓塞剂和化疗药物, 通过栓塞肿瘤血管饿死肿瘤以及缓慢释放化疗药物杀灭肿瘤; HAIC是利用动脉化疗的原理直接插管到肿瘤的供血血管, 通过导管持续注射化疗药物杀灭肿瘤. 有学者比较<sup>125</sup>I与非<sup>125</sup>I与TACE联合用于治疗伴有阻塞性黄疸不可切除的肝细胞癌患者, 联合组(6.000 mo±0.315 mo)较仅TACE组(4.000 mo±0.572 mo)有更多的胆道通畅时间<sup>[40]</sup>. 另一学者比较支架联合HAIC的同时加<sup>125</sup>I(HAIC组)和支架联合HAIC(对照组)在恶性阻塞性黄疸的晚期胆管癌患者的疗效, HAIC组患者的生存期和支架通畅性明显优于对照组(中位生存时间: 362 d vs 185 d; 支架通畅的中位持续时间: 294 d vs 156 d)<sup>[41]</sup>. 现在部分经血管途径化疗联合其他综合治疗已取得小小成就, 未来将需要更多研究来验证这些结果.

3.3 支架联合胆道内消融(RFA/IRE) RFA通过热能效应破坏肿瘤组织, 使肿瘤发生凝固性坏死, 减轻肿瘤负荷来控制疾病进展. Steel等<sup>[42]</sup>首次对22例晚期胆道肿瘤

患者行RFA治疗, 术后并发症发生率低, 患者早期(30 d)及晚期(90 d)的胆管支架堵塞率均较低. 有学者<sup>[43]</sup>比较PTCD+RFA联合胆道支架植入术(研究组)和PTCD联合胆道支架植入术(对照组)治疗胆管癌合并梗阻性黄疸患者的疗效, 6 mo后, 研究组黄疸总发生率为11.67%, 低于对照组30.00%, 且研究组患者中位生存期和生存率均高于对照组, 证明了支架联合胆道内RFA疗效更显著. 但由于该技术开展时间较短, RFA参数设置及临床远期疗效等需进一步证实.

IRE又称纳米刀, 是一种新兴的非热消融技术, 在影像引导下通过短脉冲高压电流破坏细胞膜导致细胞凋亡, 尤其适用于特殊部位实体恶性肿瘤, 避免损伤血管及胆道等肿瘤的周围结构<sup>[44]</sup>. 研究显示<sup>[45]</sup>, 恶性梗阻性患者肿瘤行IRE可安全地实现胆汁减压, 并允许长时间移除PTCD管, 术后患者症状减轻、生活质量改善, 且生存率有望提高. 有学者进一步评估在不可切除的肝门胆管癌病例中行IRE联合术中胆道支架置入的安全性和有效性, 术后患者胆红素明显下降, 生存期显著延长<sup>[46]</sup>. IRE几乎实现了完全肿瘤消融, 但IRE技术还需改进, 治疗过程中偶尔会出现心律失常、出血、手术后感染等症状<sup>[47]</sup>. 此外, 研究发现IRE消融术可能会留下完整的肿瘤抗原, 对重塑肿瘤微环境具有一定作用, 因此临床上考虑使用免疫刺激质粒进行局部根除和全身免疫治疗的结合, 目前IRE联合免疫治疗仍处于探索阶段<sup>[48]</sup>.

3.4 胆道支架联合PDT PDT通过给患者静脉注射光敏剂, 光敏剂再分布在病理组织, 以适当波长的激光来启动活化过程, 产生光细胞毒性进而对目标组织造成选择性破坏, 临床上传统的光敏剂逐渐演变为具有聚集诱导发射效应的新一代光敏剂<sup>[49]</sup>. Moolle等<sup>[50]</sup>比较胆道支架联合PDT和单纯胆道支架在恶性梗阻性患者的临床价值, 发现联合组的平均生存时间为413.04 d, 显著长于单纯支架植入组183.41 d, 表明PDT在保持胆道通畅及生存期方面具有重要优势. Chen等<sup>[51]</sup>回顾性分析PTCD+PDT和仅PTCD在术后复发性肝外胆管癌的疗效, 术后联合组中位生存时间明显长于PTCD组(23 mo vs 10 mo), 提示PDT是一种创伤小、不良反应少的治疗方式, 值得临床进一步应用推广. 但PDT技术操作复杂, 价格昂贵, 病人接受度较低, 中小型医院很难开展, 所以PDT的设备措施等有待探索.

### 4 结论

综上所述, PTCD/PTBS是治疗肝外胆管癌合并梗阻性黄疸的一种有效的介入治疗方法, 不仅有效减轻黄疸, 缓解临床症状, 尽早改善患者的肝功能, 延长生存期, 并为后续有可能获得根治性切除的患者获得进一步手术的

机会. PTC联合PTBS更能显著提高患者的生活质量. 同时, PTC/PTBS术后并发症严重影响治疗效果和预后, 为进一步提高胆道通畅率, 胆道支架联合局部治疗方案正在不断完善, 根据患者本身实际情况选择并制定个体化的治疗方案.

## 5 参考文献

- Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, Fabris L, Cadamuro M, Zanus G, Cataldo I, Capelli P, Baciocchi F, Cacciatori M, Guido M. Cholangiocarcinoma. *Pathologica* 2021; 113: 158-169 [PMID: 34294934 DOI: 10.32074/1591-951X-252]
- Gavriilidis P, Askari A, Roberts KJ, Sutcliffe RP. Appraisal of the current guidelines for management of cholangiocarcinoma using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (AGREE II) Instrument. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2020; 9: 126-135 [PMID: 32355672 DOI: 10.21037/hbsn.2019.09.06]
- Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 17-21 [PMID: 29428098 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008]
- Xia N, Gong J, Lu J, Chen ZJ, Zhang LY, Wang ZM. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for treatment of biliary stent occlusion: A preliminary result. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1851-1856 [PMID: 28348491 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1851]
- Cui W, Wang Y, Fan W, Lu M, Zhang Y, Yao W, Li J. Comparison of intraluminal radiofrequency ablation and stents vs. stents alone in the management of malignant biliary obstruction. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 853-861 [PMID: 28540797 DOI: 10.1080/02656736.2017.1309580]
- Park SE, Nam IC, Baek HJ, Ryu KH, Lim SG, Won JH, Kim DR. Effectiveness of ultrasound-guided percutaneous transhepatic biliary drainage to reduce radiation exposure: A single-center experience. *PLoS One* 2022; 17: e0277272 [PMID: 36331963 DOI: 10.1371/journal.pone.0277272]
- Turan AS, Jenniskens S, Martens JM, Rutten MJCM, Yo LSF, van Strijen MJL, Drenth JPH, Siersema PD, van Geenen EJM. Complications of percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage, a multicenter observational study. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47: 3338-3344 [PMID: 34357434 DOI: 10.1007/s00261-021-03207-4]
- Sarkodie BD, Botwe BO, Brakohiapa EKK. Percutaneous transhepatic biliary stent placement in the palliative management of malignant obstructive jaundice: initial experience in a tertiary center in Ghana. *Pan Afr Med J* 2020; 37: 96 [PMID: 33425129 DOI: 10.11604/pamj.2020.37.96.20050]
- Duan F, Cui L, Bai Y, Li X, Yan J, Liu X. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2017; 17: 27 [PMID: 29037223 DOI: 10.1186/s40644-017-0129-1]
- Pranculis A, Kievišas M, Kievišienė L, Vaičius A, Vanagas T, Kaupas RS, Dambrauskas Ž. Percutaneous Transhepatic Biliary Stenting with Uncovered Self-Expandable Metallic Stents in Patients with Malignant Biliary Obstruction - Efficacy and Survival Analysis. *Pol J Radiol* 2017; 82: 431-440 [PMID: 29662569 DOI: 10.12659/PJR.901785]
- Kumar S, Singh P, Kumar V, Kumar M, Mahto M. Survival benefit of percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction-a prospective study comparing external and internal drainage techniques. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 5408-5416 [PMID: 34292362 DOI: 10.1007/s00261-021-03215-4]
- Nikolić I, Radić J, Petreš A, Djurić A, Protić M, Litavski J, Popović M, Kolarov-Bjelobrki I, Dragin S, Popović L. The Clinical Benefit of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage for Malignant Biliary Tract Obstruction. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 36230596 DOI: 10.3390/cancers14194673]
- Wronka KM, Grąt M, Stypułkowski J, Bik E, Patkowski W, Krawczyk M, Zieniewicz K. Relevance of Preoperative Hyperbilirubinemia in Patients Undergoing Hepatobiliary Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 30959757 DOI: 10.3390/jcm8040458]
- Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 182 [PMID: 27400651 DOI: 10.1186/s12957-016-0933-2]
- Gao Z, Wang J, Shen S, Bo X, Suo T, Ni X, Liu H, Huang L, Liu H. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcomes in patients with malignant obstructive jaundice: a retrospective analysis of 290 consecutive cases at a single medical center. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 7 [PMID: 34991594 DOI: 10.1186/s12957-021-02476-z]
- Jung JH, Yoon SJ, Lee OJ, Shin SH, Han IW, Heo JS. Surgical outcomes and prognostic factors of distal common bile duct adenocarcinoma: chronological analysis in a single high-volume institutional experience. *BMC Surg* 2022; 22: 258 [PMID: 35787702 DOI: 10.1186/s12893-022-01649-1]
- Ramanathan R, Borrebach J, Tohme S, Tsung A. Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 1950-1957 [PMID: 29980975 DOI: 10.1007/s11605-018-3861-3]
- Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg* 2019; 156: 515-525 [PMID: 31248783 DOI: 10.1016/j.jvisurg.2019.05.007]
- Xu C, Lv PH, Huang XE, Wang SX, Sun L, Wang FA. Analysis of different ways of drainage for obstructive jaundice caused by hilar cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5617-5620 [PMID: 25081675 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5617]
- Li M, Bai M, Qi X, Li K, Yin Z, Wang J, Wu W, Zhen L, He C, Fan D, Zhang Z, Han G. Percutaneous transhepatic biliary metal stent for malignant hilar obstruction: results and predictive factors for efficacy in 159 patients from a single center. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 709-721 [PMID: 25338831 DOI: 10.1007/s00270-014-0992-0]
- Liu C, Xing W, Si T, Guo Z, Yu H. Should the Oddis sphincter be retained? A clinical analysis of biliary metal stent implantation in patients with malignant obstructive jaundice. *J Cancer Res Ther* 2020; 16: 1119-1124 [PMID: 33004757 DOI: 10.4103/jcrt]
- Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Severe bleeding after percutaneous transhepatic drainage of the biliary system: effect of antithrombotic agents—analysis of 34606 cases from a Japanese nationwide administrative database. *Radiology* 2015; 274: 605-613 [PMID: 25203133 DOI: 10.1148/radiol.14140293]
- Jin Z, Wei Y, Lin H, Yang J, Jin H, Shen S, Zhang X. Endoscopic ultrasound-guided versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage for primary treatment of distal malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2020; 32: 16-26 [PMID: 31165527 DOI: 10.1111/den.13456]
- Khoo S, Do NDT, Kongkam P. Efficacy and safety of EUS biliary drainage in malignant distal and hilar biliary obstruction: A comprehensive review of literature and algorithm. *Endosc Ultrasound* 2020; 9: 369-379 [PMID: 33318375 DOI: 10.4103/eus.

- eus\_59\_20]
- 25 Zhu Y, Hickey R. The Role of the Interventional Radiologist in Bile Leak Diagnosis and Management. *Semin Intervent Radiol* 2021; 38: 309-320 [PMID: 34393341 DOI: 10.1055/s-0041-1731369]
  - 26 Popat B, Thakkar D, Deshmukh H, Rathod K. Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in the Management of Post-surgical Biliary Leaks. *Indian J Surg* 2017; 79: 24-28 [PMID: 28331262 DOI: 10.1007/s12262-015-1418-1]
  - 27 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会. 梗阻性黄疸经皮肝穿刺胆道引流及支架植入术专家共识(2018). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 504-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.010]
  - 28 李秉璐, 吴昕. 胆源性胰腺炎术后复发危险因素及对策. *中国实用外科杂志* 2020; 40: 1285-1288 [DOI: 10.19538/j.cjcs.issn1005-2208.2020.11.15]
  - 29 Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferreccio C, Adsay V, Soerjomataram I, Bray F, Koshiol J. Gallbladder and extrahepatic bile duct cancers in the Americas: Incidence and mortality patterns and trends. *Int J Cancer* 2020; 147: 978-989 [PMID: 31922259 DOI: 10.1002/ijc.32863]
  - 30 Ito Y, Nakai Y, Isayama H, Tsujino T, Hamada T, Umefune G, Akiyama D, Takagi K, Takamoto T, Hashimoto T, Nakata R, Koike K, Makuuchi M. Impact of Preoperative Biliary Drainage on Surgical Outcomes in Perihilar and Hilar Malignancy: A Single-Center Experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 150-155 [PMID: 26841320 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000252]
  - 31 Son KH, Ahn CB, Kim HJ, Kim JS. Quantitative proteomic analysis of bile in extrahepatic cholangiocarcinoma patients. *J Cancer* 2020; 11: 4073-4080 [PMID: 32368289 DOI: 10.7150/jca.40964]
  - 32 夏兴阳, 邵海波, 徐克. 肝门部胆管癌介入术后支架再狭窄36例的原因分析及处理. *介入放射学杂志* 2014; 23: 597-600 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.07.011]
  - 33 Almasi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 260-273 [PMID: 27845340 DOI: 10.1038/ajg.2016.512]
  - 34 Nam HS, Kang DH. Current Status of Biliary Metal Stents. *Clin Endosc* 2016; 49: 124-130 [PMID: 26911896 DOI: 10.5946/ce.2016.023]
  - 35 江华, 王炫均, 王悦华, 刘东斌. 超声引导下PTCD治疗肝门部胆管癌的临床疗效观察. *医学临床研究* 2020; 17: 1625-1627 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2020.11.008]
  - 36 李建新, 李海渊, 周芳. 恶性梗阻性黄疸介入治疗的并发症分析及处理措施. *肝胆外科杂志* 2016; 24: 295-297
  - 37 Pan T, Li MA, Mu LW, Zhu D, Qian JS, Li ZR. Stent placement with iodine-125 seeds strand effectively extends the duration of stent patency and survival in patients with unresectable malignant obstructive jaundice. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 123-128 [PMID: 31906735 DOI: 10.1080/00365521.2019.1707275]
  - 38 Luo J, Shao GL, Yao HX, Zheng JP, Zhang ZW, Cao F, Qian CY. The efficacy and safety of biliary stenting alone versus stenting combined with iodine-125 seed strand implantation for the treatment of cholangiocarcinoma with malignant obstructive jaundice: a prospective, nonrandomized, controlled clinical study. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 2422-2431 [PMID: 35927776 DOI: 10.21037/apm-22-676]
  - 39 Huang XH, Wu SH, Li P, Ke Q, Weng XT, Li L, Liu DX, Zhuang SW, Sun JH, Guo WH. [Percutaneous biliary stent combined with brachytherapy for malignant obstructive jaundice: a multicenter retrospective controlled study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2022; 30: 702-709 [PMID: 36038338 DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220728-00399]
  - 40 Li S, He X, Dang L, Xu F, Fang J, Li F, Wang W. Efficacy of (125)I Versus Non-(125)I Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Obstructive Jaundice. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 321-328 [PMID: 29305738 DOI: 10.1007/s10620-017-4899-x]
  - 41 Wu JZ, Li CL, Shi HB, Liu S, Yang W, Zhou WZ. Hepatic arterial infusion chemotherapy following simultaneous metallic stent placement and iodine-125 seed strands for advanced cholangiocarcinoma causing malignant obstructive jaundice: a propensity score matching study. *Jpn J Radiol* 2022; 40: 396-403 [PMID: 34727330 DOI: 10.1007/s11604-021-01212-7]
  - 42 Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, Nicholls J, Jiao L, Vlavianos P, Habib N, Westaby D. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 149-153 [PMID: 21184881 DOI: 10.1016/j.gie.2010.09.031]
  - 43 Qi S, Yan H. Effect of percutaneous transhepatic cholangial drainag + radiofrequency ablation combined with biliary stent implantation on the liver function of patients with cholangiocarcinoma complicated with malignant obstructive jaundice. *Am J Transl Res* 2021; 13: 1817-1824 [PMID: 33841706]
  - 44 Simmerman E, Chung J, Lawson A, Kruse E. Application of Irreversible Electroporation Ablation as Adjunctive Treatment for Margin Enhancement: Safety and Efficacy. *J Surg Res* 2020; 246: 260-268 [PMID: 31610354 DOI: 10.1016/j.jss.2019.06.010]
  - 45 Martin EK, Bhutiani N, Egger ME, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Kelly LR, Vitale GC, Martin RCG. Safety and efficacy of irreversible electroporation in the treatment of obstructive jaundice in advanced hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 1092-1097 [PMID: 30057125 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1806]
  - 46 Yang PC, Chen YJ, Li XY, Hsiao CY, Cheng BB, Gao Y, Zhou BZ, Chen SY, Hu SQ, Zeng Q, Huang KW. Irreversible Electroporation Treatment With Intraoperative Biliary Stenting for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma: A Pilot Study. *Front Oncol* 2021; 11: 710536 [PMID: 34277454 DOI: 10.3389/fonc.2021.710536]
  - 47 Thamtorawat S, Patanawanitkul R, Rojwatcharapibarn S, Chaiyasoot W, Tongdee T, Yodying J, Sorotpinya S. Biliary complications and efficacy after ablation of peribiliary tumors using irreversible electroporation (IRE) or radiofrequency ablation (RFA). *Int J Hyperthermia* 2022; 39: 751-757 [PMID: 35649727 DOI: 10.1080/02656736.2022.2079733]
  - 48 Zhang N, Li Z, Han X, Zhu Z, Li Z, Zhao Y, Liu Z, Lv Y. Irreversible Electroporation: An Emerging Immunomodulatory Therapy on Solid Tumors. *Front Immunol* 2021; 12: 811726 [PMID: 35069599 DOI: 10.3389/fimmu.2021.811726]
  - 49 Liu J, Chen W, Zheng C, Hu F, Zhai J, Bai Q, Sun N, Qian G, Zhang Y, Dong K, Lu T. Recent molecular design strategies for efficient photodynamic therapy and its synergistic therapy based on AIE photosensitizers. *Eur J Med Chem* 2022; 244: 114843 [PMID: 36265281 DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114843]
  - 50 Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, Moole V, Boddireddy R, Yedama P, Dharmapuri S, Uppu A, Bondalapati N, Duvvuri A. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1278-1288 [PMID: 28275308 DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1278]
  - 51 Chen Z, Jiang X, Xue P, Chen S, Li S, Li Z, Pan W, Zhang D. Long-term efficacy of percutaneous transhepatic cholangioscopy-guided photodynamic therapy for postoperative recurrent extrahepatic cholangiocarcinoma. *Photodiagnosis*



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)。

## 外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展

侯梦圆, 刘艳坤

侯梦圆, 华北理工大学研究生学院 河北省唐山市 063200

刘艳坤, 唐山市人民医院医学分子诊断科, 唐山市精准医学检测重点实验室 河北省唐山市 063000

侯梦圆, 检验师, 主要从事消化系统恶性肿瘤及非编码RNA的研究.

基金项目: 河北省自然科学基金精准医学联合基金培育项目, No. H2021105019.

作者贡献分布: 本综述由侯梦圆完成; 刘艳坤审核.

通讯作者: 刘艳坤, 主任技师, 063000, 河北省唐山市路南区胜利路65号, 唐山市人民医院医学分子诊断科, 河北省分子肿瘤学重点实验室, 唐山市精准医学检测重点实验室. rmyy\_lyk@163.com

收稿日期: 2022-11-14

修回日期: 2022-12-02

接受日期: 2023-02-13

在线出版日期: 2023-03-08

### Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer

Meng-Yuan Hou, Yan-Kun Liu

Meng-Yuan Hou, Graduate College of North China University of Technology, Tangshan 063200, Hebei Province, China

Yan-Kun Liu, Department of Medical Molecular Diagnosis, Tangshan People's Hospital, Tangshan Key Laboratory of Precision Medicine Testing, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Natural Science Foundation Precision Medicine Joint Fund Cultivation Project, No. H2021105019.

Corresponding author: Yan-Kun Liu, Senior Technologist, Department of Medical Molecular Diagnosis, Tangshan People's Hospital, Hebei Key Laboratory of Molecular Oncology, Tangshan Key Laboratory of Precision Medical Testing, No. 65 Shengli Road, Lunan District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. rmyy\_lyk@163.com

Received: 2022-11-14

Revised: 2022-12-02

Accepted: 2023-02-13

Published online: 2023-03-08

### Abstract

Exosomes are lipid bilayer vesicles secreted by almost various cell types, including circRNAs, microRNAs (miRNAs), proteins, and nucleic acids. CircRNAs act as molecular sponges of miRNAs and participate in regulating gene transcription. This paper reviews the biogenesis, function, isolation, and identification of exosomal circRNAs and their role in the early diagnosis, prognosis, therapy, and drug resistance of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; Exosomes; CircRNAs; Tumor; Drug resistance

Citation: Hou MY, Liu YK. Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(5): 172-177

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/172.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.172>

### 摘要

外泌体是各类细胞几乎都分泌的脂质双分子层囊泡, 其中包含circRNAs、microRNAs、蛋白质和核酸等. circRNAs充当miRNAs分子海绵调节基因转录. 本文综述了外泌体circRNAs的生物发生、功能、分离鉴定及其在结直肠癌早期诊断、预后、治疗和耐药中的作用.

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

关键词: 结直肠癌; 外泌体; circRNAs; 肿瘤; 耐药

**核心提要:** 目前的血清肿瘤标志物特异性和敏感性较低, 不能筛选出早期结直肠癌患者. 外泌体中circRNAs作为生物标志物成为近年来研究的热点, 本文总结了近年来外泌体circRNAs生物发生、功能、分离鉴定与及其在结直肠癌中的研究进展.

**文献来源:** 侯梦圆, 刘艳坤. 外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 172-177

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/172.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.172>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率居于恶性肿瘤前列<sup>[1]</sup>. CRC早期治疗预后较好, 但很多患者在确诊时已属中晚期并发生肝转移. 在大多数发达国家, 50岁以上人群好发CRC, 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)结直肠癌诊疗指南推荐, 50-74岁个体进行结肠镜检查; 结肠镜未发现肠道肿瘤者, 可每隔5年行结肠镜检查1次. 由于CRC的筛查标记物如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)敏感性和特异性均较低<sup>[2]</sup>, 到目前为止尚未发现敏感性和特异性高的新型肿瘤标志物. 外泌体是由几乎所有类型细胞分泌的一类细胞外囊泡, 包裹不同蛋白质、脂质和核酸、lncRNAs以及circRNAs, 存在于血液、尿液和唾液等体液中<sup>[3]</sup>. 研究表明<sup>[2]</sup>, 外泌体非编码RNA, 如miRNAs、lncRNAs和circRNAs具有CRC的诊断潜能, 其敏感性和特异性均高于CEA和CA19-9单独检测. circRNAs具有特异性表达、高度保守、结构稳定的特点, 因此我们选择了外泌体circRNAs在CRC早期诊断、预后、治疗和耐药中的临床价值进行阐述.

## 1 外泌体

**1.1 外泌体的生物发生和功能** 外泌体是一种由多泡体(multivesicular bodies, MVBs)与细胞膜融合后向胞外分泌的、直径为30 nm-150 nm的小囊泡. 外泌体的生物发生(图1)始于核内体区室, 早期核内体膜内陷, 使腔内囊泡(intraluminal vesicle, ILV)位于其自身管腔内, 形成细胞内多泡体<sup>[4]</sup>. 多泡体随后与溶酶体合并降解, 或者通过与细胞膜合并将ILV分泌到细胞外空间. 外泌体被释放到细胞外环境后, 可以将细胞信号传递给受体细胞并引发功能改变和一系列细胞表型变化<sup>[5]</sup>. 外泌体是一种重要的细胞间通信工具, 在细胞间信号转导等方面发挥重要作用<sup>[6]</sup>. 外泌体在恶性肿瘤患者血中的含量是正常人的两

倍多<sup>[7]</sup>, 可应用于临床诊断.

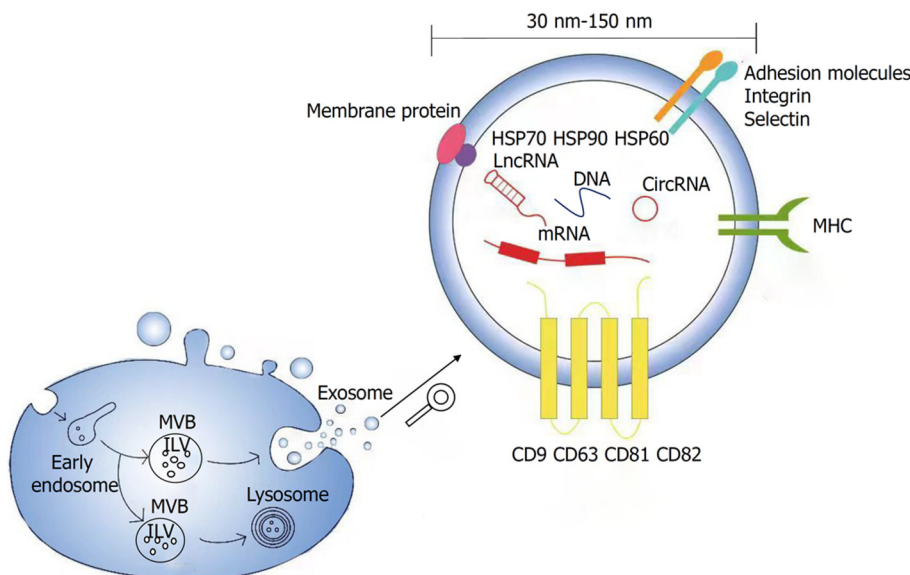
**1.2 外泌体的分离和鉴定** 外泌体直径小(30 nm-150 nm)、密度低(1.13 g/mL-1.21 g/mL), 且细胞分泌产生的囊泡不止外泌体, 还有微囊泡, 所以分离起来非常困难. 目前常用的分离手段包括超速离心法、密度梯度离心、色谱法、超滤法、微流控技术、磁珠免疫法和多聚物沉淀法. 不同方法得到的外泌体的数量、纯度和生物活性不同, 也存在一定的局限性, 可以按需选用合适的方法进行外泌体的分离提纯. 超速离心法耗时长且效率低, 导致囊泡破裂和损失<sup>[8]</sup>; 聚乙二醇沉淀法的缺点是外泌体纯度低, 影响外泌体进一步分析<sup>[9]</sup>; 免疫亲和层析法成本高, 还会破坏外泌体的膜结构, 影响外泌体的生物活性<sup>[9]</sup>.

外泌体有多种特征性蛋白分子, 如分子伴侣HSP70和HSP90、整合素和四次跨膜蛋白超家族CD63、CD9、CD81和CD82等, 均可作为鉴定外泌体的分子标志物<sup>[10]</sup>. 因此, 利用外泌体蛋白作为诊断标志物的方法学存在非特异性和不确定性等问题. 外泌体形态的检测方法主要有透射电子显微镜法、扫描电子显微镜法和冷冻电子显微镜法. 外泌体大小的检测方法主要有纳米颗粒跟踪分析法和动态光散射法.

## 2 circRNAs

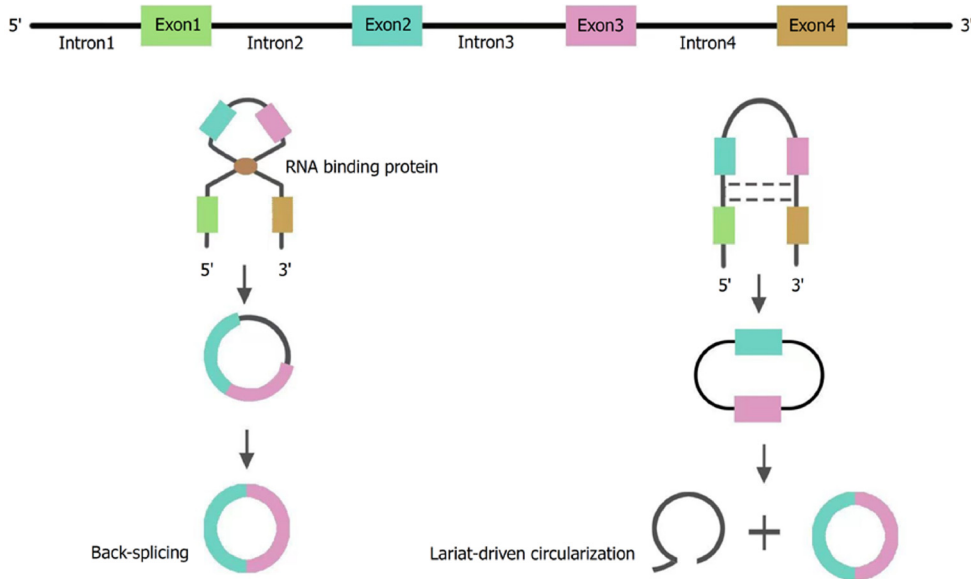
**2.1 circRNAs的生物发生、分类和命名** circRNAs起源于pre-mRNA, 是内源性非编码RNA家族的成员之一, 最初被认为是转录垃圾或副产物<sup>[11]</sup>. circRNAs的形成可能是“反向剪接”或者套索驱动(图2). “反向剪接”是指下游外显子剪接供体连接到上游外显子剪接受体, RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBP)结合到特定的位点上, 使之连接环化<sup>[12]</sup>, 这是circRNAs特有的剪接方式. 套索驱动是指剪接体介导的pre-mRNA切除内含子, 上游外显子和下游外显子的剪接供体相互接近产生一个包含外显子和内含子的套索结构, 套索受到去分支酶和外切酶的作用便发生降解, 因此, 套索是一个中间分子, 随后外显子通过磷酸二酯键连接形成circRNAs. 根据circRNAs的生物发生机制, circRNAs通常分为三类. 第一类是外显子来源的circRNAs, 即circRNAs的序列来源于外显子; 第二类是内含子来源的circRNAs, 即circRNAs的序列来源于内含子; 第三类是外显子和内含子来源的circRNAs, 即circRNAs的序列来源于外显子和内含子; 第四类是由pre-tRNA剪切后形成的tricRNA(tRNA intronic circRNA)<sup>[13]</sup>.

circRNA命名为: hsa-circHUGO-#, HUGO为circRNA来源宿主基因的HUGO号, 同一个基因来源的多个circRNA时, 主要由末尾的阿拉伯数字来区别, 转录起始



DOI: 10.11569/wcj.d.v31.i5.172 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 外泌体的生物发生过程及内部结构图。Early endosome: 早期核内体; ILV: 腔内囊泡; MVB: 多泡体; Lysosome: 溶酶体; Exosome: 外泌体; Membrane protein: 膜蛋白; Adhesion molecules: 黏附分子; Integrin: 选择素; Selectin: 整合素; HSP: 热休克蛋白; DNA: 脱氧核糖核酸; RNA: 核糖核酸; mRNA: 信使RNA; LncRNA: 长链非编码RNA; CircRNA: 环状RNA; CD: 四次跨膜蛋白; MHC: 主要组织相容性复合体。



DOI: 10.11569/wcj.d.v31.i5.172 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 circRNA的生物发生过程。Intron: 内含子; Exon: 外显子; RNA binding protein: RNA结合蛋白; Back-splicing: 反向剪接; Lariat-driven circularization: 套索驱动环化。

位点靠前的circRNA对应的数值越小, 默认以001开始编排, 相同转录起始的circRNA则转录终点靠前的排在前面。转录起始、终点位置一致的circRNA(circRNA可变剪切体)采用“hsa-circHUGO-#\_V#”范式, V意指可变剪切, #数值大小与circRNA长度长短对应。基因间来源的circRNA命名范式为“hsa-circChrom#\_#”, Chrom#为染色体数, 末尾#意义参考前面蛋白基因规则<sup>[14]</sup>。

2.2 circRNAs的功能 circRNA充当miRNA分子海绵抑制miRNA表达, 进而调控miRNA靶基因的表达, 并与RNA结合蛋白相互作用, 参与多种生理和病理活动<sup>[15]</sup>。近年来, 研究表明circRNAs在不同肿瘤的发生发展中起原癌基因<sup>[16-18]</sup>或抑癌基因<sup>[19-21]</sup>的作用。阐明circRNAs在CRC肿瘤发生、转移和耐药中的作用及分子机制可为肿瘤的诊断和治疗提供新思路。

表 1 外泌体circRNAs在CRC中的潜在临床价值

外泌体来源	外泌体circRNAs名称	表达水平	miRNA	靶向基因	潜在价值	参考文献
血清	circ0004771	上调	-	-	早期诊断	[22]
血清	circKLDHC10	上调	-	-	早期诊断	[23]
血清	circPNN	上调	miR-6833-3P/let-7i-3p/miR-1301-3P	-	早期诊断	[24]
血浆	circCOG2	上调	miR-1305	TGF-β2/SMAD3	预后评估, 治疗靶点	[25]
血浆	circIFT80	上调	miR-1236-3p	HOXB7	预后评估, 治疗靶点	[26]
血清	circ133	上调	miR-133a	GEF-H1/ RhoA	治疗靶点	[27]
血浆	circEPB41L2	下调	miR-21-5p/miR-942-5p	PTEN/AKT	早期诊断, 治疗靶点	[28]
组织和细胞系	circFMN2	上调	miR-1182	hTERT	早期诊断, 预后评估, 治疗靶点	[29]
细胞培养基	circLONP2	上调	miR-17-5p	-	预后评估, 治疗靶点	[30]
血清	circ0000338	上调	miR-217/miR-485-3p	-	早期诊断, 治疗靶点	[31]
血浆	circFNDC3B	下调	miR-97-5p	TIMP3	治疗靶点	[36]
细胞培养基	circEIF3K	上调	miR-214	PD-L1	治疗靶点	[37]
细胞培养基	circ0007334	上调	miR-577	KLF12	治疗靶点	[38]
细胞培养基	circPACRGL	上调	miR-142-3p/miR-506-3p	TGF-β1	治疗靶点	[39]
细胞培养基	circRNF121	上调	miR-1224-5p	FOX M1	治疗靶点	[40]

CRC: 结直肠癌; GEF-H1: 鸟嘌呤核苷酸交换因子; RhoA: Ras同源基因家族成员A; HOXB7: 同源异型盒基因B7; TIMP3: 组织金属蛋白酶抑制因子3; PTEN: 磷酸酶和张力蛋白同源物; AKT: 蛋白激酶B; TGF: 转化生长因子; SMAD3: SMAD家族成员3,一种蛋白质; PD-L1: 程序性死亡配体1; KLF12: Kruppel样转录因子12; FOXM1: 叉头框蛋白M1, 一种转录因子; hTERT: 人端粒酶逆转录酶。

### 3 外泌体circRNAs在CRC中的潜在临床价值

外泌体circRNAs富集且稳定, 普遍存在于血液、尿液、唾液、乳汁、胸腹腔积液、脑脊液等诸多体液中, 在血清或血浆中含量多, 在唾液、尿液和脑脊液等体液样本很少。大量研究表明, 外泌体circRNAs表达异常可为CRC的早期诊断、预后评估和治疗提供新靶点(表1)。

3.1 外泌体circRNAs用于CRC的早期诊断 Pan等<sup>[22]</sup>人检测了110例CRC患者、35例良性肠道疾病患者和35例健康人血清中的外泌体circ0004771, 发现其在CRC患者血清中显著上调, 认为其可作为CRC早期诊断的新型生物标志物。Li等<sup>[23]</sup>人研究发现, 与正常人相比, circKLDHC10在CRC患者血清外泌体中表达水平显著升高。Xie等<sup>[24]</sup>人研究证实, 对50例CRC患者和50例正常人的总RNA进行测序分析(RNA-seq), 与正常人相比, CRC患者血清中外泌体circPNN水平显著升高, 认为外泌体circPNN可作为CRC早期诊断的生物标志物。

3.2 外泌体circRNAs用于CRC的预后评估 研究发现<sup>[25]</sup>, circCOG2在CRC患者组织、血浆外泌体中表达增加, 通过激活circCOG2/miR-1305/TGF-β2/SMAD3通路促进CRC增殖、迁移和侵袭, circCOG2表达增加与CRC患者不良预后相关。也有研究表明<sup>[26]</sup>, 外泌体circIFT80在CRC患者血浆中表达显著上调, 其表达增加与肿瘤增大和肿瘤晚期相关。

3.3 外泌体circRNAs作为CRC的治疗靶点 研究发现<sup>[27]</sup>,

外泌体circ133在CRC患者血清中表达明显上调, 通过circ133/miR-133a/GEF-H1/RhoA轴促进CRC细胞增殖, 认为其可作为CRC的治疗靶点。外泌体circIFT80通过miR-1236-3p/HOXB7轴促进CRC细胞增殖、迁移和侵袭, 可作为CRC的治疗靶点<sup>[26]</sup>。外泌体circEPB41L2在CRC患者血浆中下调, 通过海绵吸附miR-21-5p和miR-942-5p调控PTEN/AKT信号通路, 抑制CRC细胞增殖、迁移、侵袭<sup>[28]</sup>。

最近的研究表明<sup>[29]</sup>, 外泌体circRNAs在CRC临床应用中具有巨大潜力。例如, circFMN2在CRC诊断、治疗和预后中可作为强有力的生物标志物; circIFT80、circCOG2和circLONP2在CRC预后和治疗方面是潜在的生物标记物<sup>[25,26,30]</sup>; circ0000338和circ0009361在CRC诊断和治疗中有望成为生物标志物<sup>[28,31]</sup>; 但是, 外泌体circRNAs来源具有多样性, 例如circ0004771、circKLDHC10和circ133来源于血清, circCOG2、circFNDC3B和circIFT80来源于血浆, circFMN2来源于组织和细胞系。这种来源不同是否会影响到外泌体circRNAs的含量及检测稳定性, 需要更多的研究证实。

3.4 外泌体circRNAs与CRC耐药性 Wang等<sup>[32]</sup>人报道外泌体circ0005963与化疗耐药呈正相关, 研究发现circ0005963通过调控miR-122和PKM2来抑制糖酵解、逆转对奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)的耐药。外泌体circFBXW7与miR-18b-5p直接结合会导致OXA外流减



表 2 外泌体circRNAs与CRC耐药性

外泌体circRNA名称	来源	表达	潜在临床价值	耐药	参考文献
circ0000338	5-FU耐药的HCT116/SW480细胞系	上调	监测治疗生物标志物/治疗靶点	5-FU	[31]
circ0005963	血清和细胞系(SW480,HCT116,HEK293)	上调	监测治疗生物标志物/治疗靶点	OX	[32]
circFBXW7	FHC细胞培养	下调	潜在治疗靶点	OX	[33]
circ0032883					
circ0066629	FOLFOX耐药的HCT116细胞系	上调	监测治疗生物标志物	5-FU/OX	[34]
circ0002039					
circ0000338					
circ0006174	组织样本	上调	监测治疗生物标志物/治疗靶点	DOX	[35]

SW480, HCT116: 人结直肠癌细胞系; HEK293: 人胚胎肾上皮细胞系; FOLFOX: 结直肠癌经典的化疗方案; OX: 奥沙利铂; 5-FU: 5-氟尿嘧啶; DOX: 阿霉素.

少、抑制上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和增加耐药细胞对OX的敏感性<sup>[33]</sup>. Zhao等<sup>[31]</sup>人研究发现, 外泌体circ0000338通过与miR-217和miR-485-3p直接结合增强CRC对氟尿嘧啶(5-FU)的耐药性. 在另一项研究<sup>[34]</sup>中, 共鉴定出105个显著上调的外泌体circRNA和34个显著下调的外泌体circRNA. 其中circ0000338在耐化疗CRC中可能具有双重调节作用; 在CRC细胞(抑制肿瘤)和CRC外泌体(促进肿瘤)中有不同的特性, 敲除circ0000338可提高CRC细胞对5-FU和OXA的耐药性. 研究发现<sup>[35]</sup>外泌体circ0006174可通过靶向miR-1205/CCND2轴增加CRC细胞对阿霉素(doxorubicin, DOX)的耐药性. 由于外泌体circRNA在CRC耐药中的作用数据有限, 需要进一步的研究, 以确定新的耐药相关生物标志物(表2).

#### 4 结论

目前, CRC的早期诊断主要依靠肿瘤标志物和肠镜检查等. 但是由于肠癌筛查工作开展欠佳, CEA和CA19-9在敏感性和特异性方面的不足及肠镜检查的局限性, 导致CRC的早诊率较低, 相当一部分CRC患者就诊时已是中晚期. 近年来, 随着高通量测序技术的发展, 外泌体circRNAs作为肿瘤诊断和预后标志物的研究已经引起广泛的关注. 但是目前外泌体的分离和检测方法仍不成熟, 检测时间和成本也是制约外泌体应用于临床肿瘤标志物的重要因素. 虽然circRNAs在外泌体中富集且稳定, 但是由于外泌体circRNAs本身含量低, 在外泌体中提取circRNAs变得很困难. 外泌体circRNAs作为临床肿瘤诊断标志物的研究尚属初期, 相信在不久的将来, 外泌体circRNAs的临床研究将会出现新突破.

#### 5 参考文献

1 Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev*

*Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 713-732 [PMID: 31455888 DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8]

2 Baassiri A, Nassar F, Mukherji D, Shamseddine A, Nasr R, Temraz S. Exosomal Non Coding RNA in LIQUID Biopsies as a Promising Biomarker for Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32092975 DOI: 10.3390/ijms21041398]

3 杨文静, 吕丽华, 姚嘉怡, 王皓, 张春燕, 王蓓丽, 潘柏中, 郭玮. 外泌体来源的环状RNA在肿瘤诊疗中的价值. *检验医学* 2020; 35: 1213-1219 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.12.003]

4 Kahroba H, Hejazi MS, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1747-1758 [PMID: 30734835 DOI: 10.1007/s00018-019-03035-2]

5 Wang Y, Liu J, Ma J, Sun T, Zhou Q, Wang W, Wang G, Wu P, Wang H, Jiang L, Yuan W, Sun Z, Ming L. Exosomal circRNAs: biogenesis, effect and application in human diseases. *Mol Cancer* 2019; 18: 116 [PMID: 31277663 DOI: 10.1186/s12943-019-1041-z]

6 Alenquer M, Amorim MJ. Exosome Biogenesis, Regulation, and Function in Viral Infection. *Viruses* 2015; 7: 5066-5083 [PMID: 26393640 DOI: 10.3390/v7092862]

7 Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnicka-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* 2015; 523: 177-182 [PMID: 26106858 DOI: 10.1038/nature14581]

8 Chen BY, Sung CW, Chen C, Cheng CM, Lin DP, Huang CT, Hsu MY. Advances in exosomes technology. *Clin Chim Acta* 2019; 493: 14-19 [PMID: 30797770 DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.021]

9 Zhu L, Sun HT, Wang S, Huang SL, Zheng Y, Wang CQ, Hu BY, Qin W, Zou TT, Fu Y, Shen XT, Zhu WW, Geng Y, Lu L, Jia HL, Qin LX, Dong QZ. Isolation and characterization of exosomes for cancer research. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 152 [PMID: 33168028 DOI: 10.1186/s13045-020-00987-y]

10 张敏, 张晨光, 丁卫. 外泌体及其在肿瘤诊疗中的意义. *生理科学进展* 2014; 45: 372-378

11 Santer L, Bär C, Thum T. Circular RNAs: A Novel Class of Functional RNA Molecules with a Therapeutic Perspective. *Mol Ther* 2019; 27: 1350-1363 [PMID: 31324392 DOI: 10.1016/j.yymthe.2019.07.001]

12 Ebbesen KK, Kjems J, Hansen TB. Circular RNAs: Identification, biogenesis and function. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 163-168 [PMID: 26171810 DOI: 10.1016/j.bbtagrm.2015.07.007]

13 陆彩霞, 代解杰. circRNA研究进展. *实验动物科学* 2018; 35: 83-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2018.05.017]

14 Liu M, Wang Q, Shen J, Yang BB, Ding X. Circbank: a comprehensive database for circRNA with standard nomenclature. *RNA Biol* 2019;

- 16: 899-905 [PMID: 31023147 DOI: 10.1080/15476286.2019.1600395]
- 15 付丽云, 胡耀仁, 郭俊明. 环状RNA与人类疾病. 中国生物化学与分子生物学报 2015; 31: 771-778 [DOI: 10.13865 /j.cnki.cjbm.2015.08.01]
- 16 Zhuang M, Zhao J, Wu J, Fu S, Han P, Song X. The circular RNA expression profile in ovarian serous cystadenocarcinoma reveals a complex circRNA-miRNA regulatory network. *BMC Med Genomics* 2021; 14: 276 [PMID: 34857007 DOI: 10.1186/s12920-021-01132-5]
- 17 Cao J, Zhang X, Xu P, Wang H, Wang S, Zhang L, Li Z, Xie L, Sun G, Xia Y, Lv J, Yang J, Xu Z. Circular RNA circLMO7 acts as a microRNA-30a-3p sponge to promote gastric cancer progression via the WNT2/ $\beta$ -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 6 [PMID: 33397440 DOI: 10.1186/s13046-020-01791-9]
- 18 Song HM, Meng D, Wang JP, Zhang XY. circRNA hsa\_circ\_0005909 Predicts Poor Prognosis and Promotes the Growth, Metastasis, and Drug Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer via the miRNA-338-3p/SOX4 Pathway. *Dis Markers* 2021; 2021: 8388512 [PMID: 34413915 DOI: 10.1155/2021/8388512]
- 19 Meng L, Chang S, Sang Y, Ding P, Wang L, Nan X, Xu R, Liu F, Gu L, Zheng Y, Li Z, Sang M. Circular RNA circCCDC85A inhibits breast cancer progression via acting as a miR-550a-5p sponge to enhance MOB1A expression. *Breast Cancer Res* 2022; 24: 1 [PMID: 34983617 DOI: 10.1186/s13058-021-01497-6]
- 20 Yan D, Dong W, He Q, Yang M, Huang L, Kong J, Qin H, Lin T, Huang J. Circular RNA circPICALM sponges miR-1265 to inhibit bladder cancer metastasis and influence FAK phosphorylation. *EBioMedicine* 2019; 48: 316-331 [PMID: 31648990 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.074]
- 21 Luo Z, Rong Z, Zhang J, Zhu Z, Yu Z, Li T, Fu Z, Qiu Z, Huang C. Circular RNA circCCDC9 acts as a miR-6792-3p sponge to suppress the progression of gastric cancer through regulating CAV1 expression. *Mol Cancer* 2020; 19: 86 [PMID: 32386516 DOI: 10.1186/s12943-020-01203-8]
- 22 Pan B, Qin J, Liu X, He B, Wang X, Pan Y, Sun H, Xu T, Xu M, Chen X, Xu X, Zeng K, Sun L, Wang S. Identification of Serum Exosomal hsa-circ-0004771 as a Novel Diagnostic Biomarker of Colorectal Cancer. *Front Genet* 2019; 10: 1096 [PMID: 31737058 DOI: 10.3389/fgene.2019.01096]
- 23 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
- 24 Xie Y, Li J, Li P, Li N, Zhang Y, Binang H, Zhao Y, Duan W, Chen Y, Wang Y, Du L, Wang C. RNA-Seq Profiling of Serum Exosomal Circular RNAs Reveals Circ-PNN as a Potential Biomarker for Human Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 982 [PMID: 32626660 DOI: 10.3389/fonc.2020.00982]
- 25 Gao L, Tang X, He Q, Sun G, Wang C, Qu H. Exosome-transmitted circCOG2 promotes colorectal cancer progression via miR-1305/TGF- $\beta$ 2/SMAD3 pathway. *Cell Death Discov* 2021; 7: 281 [PMID: 34635639 DOI: 10.1038/s41420-021-00680-0]
- 26 Feng W, Gong H, Wang Y, Zhu G, Xue T, Wang Y, Cui G. circIFT80 Functions as a ceRNA of miR-1236-3p to Promote Colorectal Cancer Progression. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 18: 375-387 [PMID: 31648103 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.08.024]
- 27 Yang H, Zhang H, Yang Y, Wang X, Deng T, Liu R, Ning T, Bai M, Li H, Zhu K, Li J, Fan Q, Ying G, Ba Y. Hypoxia induced exosomal circRNA promotes metastasis of Colorectal Cancer via targeting GEF-H1/RhoA axis. *Theranostics* 2020; 10: 8211-8226 [PMID: 32724467 DOI: 10.7150/thno.44419]
- 28 Jiang Z, Hou Z, Li L, Liu W, Yu Z, Chen S. Exosomal circEPB41L2 serves as a sponge for miR-21-5p and miR-942-5p to suppress colorectal cancer progression by regulating the PTEN/AKT signalling pathway. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e13581 [PMID: 34022068 DOI: 10.1111/eci.13581]
- 29 Li Y, Li C, Xu R, Wang Y, Li D, Zhang B. A novel circFMN2 promotes tumor proliferation in CRC by regulating the miR-1182/hTERT signaling pathways. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 2463-2479 [PMID: 31738400 DOI: 10.1042/CS20190715]
- 30 Han K, Wang FW, Cao CH, Ling H, Chen JW, Chen RX, Feng ZH, Luo J, Jin XH, Duan JL, Li SM, Ma NF, Yun JP, Guan XY, Pan ZZ, Lan P, Xu RH, Xie D. CircLONP2 enhances colorectal carcinoma invasion and metastasis through modulating the maturation and exosomal dissemination of microRNA-17. *Mol Cancer* 2020; 19: 60 [PMID: 32188489 DOI: 10.1186/s12943-020-01184-8]
- 31 Zhao K, Cheng X, Ye Z, Li Y, Peng W, Wu Y, Xing C. Exosome-Mediated Transfer of circ\_0000338 Enhances 5-Fluorouracil Resistance in Colorectal Cancer through Regulating MicroRNA 217 (miR-217) and miR-485-3p. *Mol Cell Biol* 2021; 41 [PMID: 33722958 DOI: 10.1128/MCB.00517-20]
- 32 Wang X, Zhang H, Yang H, Bai M, Ning T, Deng T, Liu R, Fan Q, Zhu K, Li J, Zhan Y, Ying G, Ba Y. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2020; 14: 539-555 [PMID: 31901148 DOI: 10.1002/1878-0261.12629]
- 33 Xu Y, Qiu A, Peng F, Tan X, Wang J, Gong X. Exosomal transfer of circular RNA FBXW7 ameliorates the chemoresistance to oxaliplatin in colorectal cancer by sponging miR-18b-5p. *Neoplasia* 2021; 68: 108-118 [PMID: 33147048 DOI: 10.4149/neo\_2020\_200417N414]
- 34 Hon KW, Ab-Mutalib NS, Abdullah NMA, Jamal R, Abu N. Extracellular Vesicle-derived circular RNAs confers chemoresistance in Colorectal cancer. *Sci Rep* 2019; 9: 16497 [PMID: 31712601 DOI: 10.1038/s41598-019-53063-y]
- 35 Zhang Y, Tan X, Lu Y. Exosomal transfer of circ\_0006174 contributes to the chemoresistance of doxorubicin in colorectal cancer by depending on the miR-1205/CCND2 axis. *J Physiol Biochem* 2022; 78: 39-50 [PMID: 34792792 DOI: 10.1007/s13105-021-00831-y]
- 36 Zeng W, Liu Y, Li WT, Li Y, Zhu JF. CircFNDC3B sequesters miR-937-5p to derepress TIMP3 and inhibit colorectal cancer progression. *Mol Oncol* 2020; 14: 2960-2984 [PMID: 32896063 DOI: 10.1002/1878-0261.12796]
- 37 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]
- 38 Bai L, Gao Z, Jiang A, Ren S, Wang B. Circular noncoding RNA circ\_0007334 sequesters miR-577 to derepress KLF12 and accelerate colorectal cancer progression. *Anticancer Drugs* 2022; 33: e409-e422 [PMID: 34459455 DOI: 10.1097/CAD.0000000000001221]
- 39 Shang A, Gu C, Wang W, Wang X, Sun J, Zeng B, Chen C, Chang W, Ping Y, Ji P, Wu J, Quan W, Yao Y, Zhou Y, Sun Z, Li D. Exosomal circPACRGL promotes progression of colorectal cancer via the miR-142-3p/miR-506-3p- TGF- $\beta$ 1 axis. *Mol Cancer* 2020; 19: 117 [PMID: 32713345 DOI: 10.1186/s12943-020-01235-0]
- 40 Jiang Z, Hu H, Hu W, Hou Z, Liu W, Yu Z, Liang Z, Chen S. CircRNF121 regulates tumor progression and glucose metabolism by miR-1224-5p/FOXO1 axis in colorectal cancer. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 596 [PMID: 34742305 DOI: 10.1186/s12935-021-02290-3]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



## 低位直肠癌术后前切除综合征的诊治进展

刘非凡, 卓光鑽, 赵玉涓, 张斌, 赵勇, 丁健华

**刘非凡**, 锦州医科大学联合中国人民解放军火箭军特色医学中心培养基地 北京市 100088

**卓光鑽, 赵玉涓, 张斌, 赵勇, 丁健华**, 中国人民解放军火箭军特色医学中心肛肠外科、全军肛肠病中心 北京市 100088

刘非凡, 硕士研究生, 研究方向为结直肠肛门外科.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目, No. 821728451012108.

**作者贡献分布:** 本综述由刘非凡、卓光鑽、赵玉涓、张斌、赵勇完成; 丁健华审校.

**通讯作者:** 丁健华, 教授, 主任医师, 10008, 北京市西城区新街口外大街16号, 中国人民解放军火箭军特色医学中心肛肠外科、全军肛肠病中心. [jianhuading75@163.com](mailto:jianhuading75@163.com)

**收稿日期:** 2023-01-03

**修回日期:** 2023-01-30

**接受日期:** 2023-02-28

**在线出版日期:** 2023-03-08

### Advances in diagnosis and treatment of low anterior resection syndrome

Fei-Fan Liu, Guang-Zuan Zhuo, Yu-Juan Zhao, Bin Zhang, Yong Zhao, Jian-Hua Ding

**Fei-Fan Liu**, Jinzhou Medical University Joint PLA Rocket Force Characteristic Medical Center Training Base, Beijing 100088, China

**Guang-Zuan Zhuo, Yu-Juan Zhao, Bin Zhang, Yong Zhao, Jian-Hua Ding**, Department of Colorectal Surgery, PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, PLA Characteristic Anorectal Medical Center, Beijing 100088, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 821728451012108.

**Corresponding author:** Jian-Hua Ding, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, the Characteristic Medical Center of PLA Rocket Force, No. 16 Xingjiekouwai Street, Xicheng District, Beijing 100088, China. [jianhuading75@163.com](mailto:jianhuading75@163.com)

**Received:** 2023-01-03

**Revised:** 2023-01-30

**Accepted:** 2023-02-28

**Published online:** 2023-03-08

### Abstract

Rectal cancer is one of the most common cancers. As much as 90% of patients with low rectal cancer complain of increased frequency of defecation, fecal incontinence, and evacuation problems after surgery, which is termed as low anterior resection syndrome (LARS). LARS detrimentally affects the quality of life for patients with rectal cancer. In this paper, we review the pathogenesis, risk factors, assessment tools, and treatment strategies for LARS.

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

**Key Words:** Low rectal cancer; Low anterior resection syndrome; Evaluation method; Diagnosis and treatment

**Citation:** Liu FF, Zhuo GZ, Zhao YJ, Zhang B, Zhao Y, Ding JH. Advances in diagnosis and treatment of low anterior resection syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(5): 178-183  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/178.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.178>

### 摘要

直肠癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤之一, 低位直肠癌术后高达90%的患者会出现不同程度的排便频率增加、大便失禁或排泄功能障碍等临床表现, 这种广泛的症状被称为低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS), 这种肠功能紊乱对生活质量有显著的负面影响. 本文就国内外有关LARS的发病机制、危险因素、评估方法及治疗策略进展进行综述.

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

**关键词:** 低位直肠癌; 低位前切除综合征; 评估方法; 诊治

**核心提要:** 本文对低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)的发病机制、危险因素、评估方法及治疗策略进展进行综述, 最新LARS共识更新了LARS临床症状及其对生活质量影响的评估方法, 即8种临床症状和8种临床结局, 更加注重患者主观感受, 有望提高LARS评估效能。

**文献来源:** 刘非凡, 卓光鑽, 赵玉滢, 张斌, 赵勇, 丁健华. 低位直肠癌术后前切除综合征的诊治进展. 世界华人消化杂志, 2023; 31(5): 178-183

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/178.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.178>

## 0 引言

近年来, 随着手术方式的改进、新型吻合器械的应用, 以及新辅助放化疗等多学科治疗模式的临床推广, 在我国直肠癌的5年总体生存率已达56.9%<sup>[1]</sup>, 同时大多数既往不能保留肛门的低位直肠癌患者实现了保肛。直肠癌术后的改善使术后肛门功能和生活质量日益受到关注。然而, 高达60%-90%的直肠癌患者, 尤其是低位或超低位直肠癌患者, 术后出现不同程度的排便频次增加、急迫感、肛门失禁、排空困难等控便功能紊乱症状<sup>[2]</sup>, 临床上称为低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)<sup>[3]</sup>。Pieniowski等<sup>[4]</sup>随访了术后5年以上的直肠癌患者282例, 其中84%(237/282)发生不同程度LARS。虽然多数患者的LARS相关症状可在术后(6-12)mo逐步缓解<sup>[5]</sup>, 但仍有部分患者可持续数年<sup>[6,7]</sup>, 约5%的患者因重度LARS症状选择永久性造口<sup>[8]</sup>。LARS的发病机制复杂, 目前临床尚缺乏有效治疗方法。本文就LARS最新研究进展作如下综述。

## 1 LARS的发病机制及危险因素

**1.1 发病机制** LARS的确切发病机制尚不明确, 手术相关的解剖学改变是直接因素, 如直肠壶腹的切除、结直肠长度的缩短、新建直肠顺应性的改变、吻合口的局部刺激等。随着肠道动力及神经生理研究的深入, 一些新的机制可能参与了LARS的发生。

**1.1.1 结肠动力改变:** 国内外多项研究表明, 低位直肠癌术后肠道运动显著增加, 且和LARS症状显著相关。Emmertsen等<sup>[9]</sup>研究报道, 与无LARS患者相比, LARS患者的餐后结肠运动增加、新直肠张力升高, 提示与异常的胃肠道运动相关。同时另一项饮食诱导结肠运动的研究发现, 结肠转运时间显著短于无LARS患者<sup>[2]</sup>。Iizuka等<sup>[10]</sup>研究了60例直肠癌前切除术后患者, 约43%(26/34)的患者存在新直肠异常蠕动, 且与排便急迫感、便频和排便

失禁相关。因此, 前切除术后结肠动力增加可能参与了LARS的发生, 并加重了LARS的严重程度。

**1.1.2 肛门括约肌损伤:** 肛门括约肌是肛管压力的重要来源, 在维持肛门自制功能方面具有重要的生理意义<sup>[11]</sup>。研究发现, 接受双吻合器直肠前切除术的患者中, 约18%的患者术后存在不同程度肛门括约肌的损伤, 术后直肠肛管压力测定显示肛管静息压降低<sup>[12]</sup>, 这可能与扩肛及吻合器经肛置入时对括约肌的损伤有关, 术前较差的括约肌功能可作为术后LARS预测因子<sup>[13]</sup>。上述研究结果表明, 需重视术前直肠肛管压力测定等肛门功能评估, 有助于更好的评估LARS的风险。

**1.1.3 神经损伤:** 直肠癌手术过程中腹下神经、盆神经及括约肌神经损伤与术后排便及控便功能紊乱密切相关。Lange等<sup>[14]</sup>通过术中神经监测发现, 盆腔神经丛的损伤导致直肠顺应性降低、是肠功能、性功能和泌尿功能障碍的主要原因之一。同时Lee等<sup>[15]</sup>研究发现, 术中操作导致结肠残端的去神经支配, 引起近端结肠动力增加, 而远端直肠的抑制缺失, 进一步引起“新直肠”的过度运动, 可能是引起术后排便急迫感的原因。而在超低位直肠癌保肛手术中, 支配肛门内括约肌的神经损伤可导致神经传入功能紊乱、直肠肛门抑制反射受损, 引起肛门感觉障碍及控便功能下降。为了最大限度减少术中神经损伤, 有学者采用术中神经监测(interoperation neuromonitoring, IONM)技术指导手术。Kauff等<sup>[16]</sup>前瞻性研究了术中盆腔神经监测应用价值, 术后随访2年, 其结果表明盆腔IONM在短期和长期内显著降低泌尿和性功能障碍的发生率。通过精确的神经识别、监测, 避免神经损伤对预防LARS的发生具有重要意义<sup>[17]</sup>。然而直肠手术过程中的IONM尚处于探索阶段, 应用的设备、技术、流程均有待进一步改善, 以更好的适应临床需求。

## 1.2 危险因素

**1.2.1 放疗:** 一项包括11项研究的荟萃分析研究了LARS的主要危险因素, 发现术前放疗是LARS发病的主要危险因素。2018年一项RCT研究结果也提示, 放疗是LARS的重要危险因素<sup>[18]</sup>。放疗可引起细胞变性、凋亡以及肠黏膜缺血性改变, 肠道细菌过度繁殖, 胆汁酸、碳水化合物吸收不良, 以及直肠周围组织纤维化、神经丛损伤<sup>[19]</sup>, 从而使直肠顺应性和储存粪便能力降低, 导致LARS的发生。目前放疗尤其是新辅助放疗广泛用于T3、N+直肠癌患者, 如何通过更精准的术前影像评估、个体化精确选择新辅助放疗的适应症, 最大限度的避免不必要的放疗, 将有助于进一步降低术后LARS的发生, 改善患者生活质量。

**1.2.2 转流性回肠造口:** 尽管外科手术技术越来越先进, 但低位及超低位直肠肿瘤保肛术后仍常常需要转流性

回肠造口, 以降低吻合口漏的风险. 转流性回肠造口不仅可以有效降低吻合口漏的严重程度, 而且还可以将再次手术的风险降低1/4<sup>[20]</sup>. 但最近的一项系统综述分析了227例直肠癌术后患者LARS发病率和生活质量, 结果表明回肠造口患者发生LARS的风险是无造口患者的两倍<sup>[21]</sup>, 且与肿瘤位置无关<sup>[22]</sup>, 远端直肠的长期旷置可能导致了其功能的退化, 进一步导致或加重LARS的发生.

1.2.3 吻合口高度: 国内外许多研究结果表明, 吻合口高度是术后发生LARS影响因素. Battersby等<sup>[23]</sup>研究提示, 吻合口距肛缘6 cm以内是严重LARS的高危因素, 远端直肠残留长度越少, 其LARS的发生率越高. Ekkarat等<sup>[24]</sup>为研究吻合口高度与LARS之间的关系, 构建了吻合口高度与术后发生LARS灵敏度及特异性之间的ROC曲线, 其结果表明: 吻合水平<5 cm的患者有较高发生LARS风险.

1.2.4 吻合口漏: 有研究结果表明, 吻合口漏会使患者发生LARS的几率升高3.5倍<sup>[25]</sup>. 低位及超低位直肠癌术后吻合口周围血供、吻合口张力增加等多因素导致吻合口漏的发生率增加, 并继发盆腔脓肿等相关并发症<sup>[26]</sup>. 无论采用何种后续治疗措施, 吻合口周围局部炎症引起的纤维化, 均可导致“新直肠”容量和顺应性降低, 进而影响患者的排便功能<sup>[27]</sup>.

## 2 LARS的评估

Bryant等<sup>[2]</sup>关于LARS的定义最为广泛接受, 即“直肠切除术后肠功能紊乱并严重影响生活质量”, 包括了肠功能紊乱及生活质量两个层面. 目前临床常用的评估工具有LARS评分、Wexner大便失禁评分、瑟凯琳肠功能量表(MSK-BFI)等. 经过多年的临床应用, 其优点及不足也逐渐展现出来.

2.1 LARS评分 该评分量表于2012年由丹麦学者Emmertsen和Laurberg设计并发表于Annals of Surgery杂志, 是目前临床评估LARS的主要工具, 被翻译成多国语言在国际上被广泛应用<sup>[28]</sup>. 低位直肠癌术后使用该评估量表所得的LARS发病率为40%-80%<sup>[29]</sup>. 然而该量表评分的项目受患者主观因素影响较强, 同时低估了对出口排出障碍的影响. 据统计, 直肠癌术后因排出障碍而就诊的患者比例达32.7%<sup>[30]</sup>. 此外, 该量表缺少患者生活质量方面的评估指标, 存在较明显的缺陷. 因此, 单一采用LARS评分不能全面反映患者的真实状况, 需要进行更完整的临床评估和额外的问卷加以补充.

2.2 Wexner大便失禁评分 Wexner大便失禁评分(wexner incontinence score, WIS)是最常用的评估肛门失禁严重程度的调查问卷, 主要通过粪便形态、是否需要护理

垫、生活方式的改变等三个维度评估. 一项纳入125例低位前切除术后患者的前瞻性研究表明, LARS评分和Wexner失禁评分之间存在强相关性<sup>[31]</sup>, 建议LARS评分和Wexner失禁评分联合使用, 可以更全面的评估患者控便功能. 该评分的优点是简洁方便, 同时关于生活方式改变的项目一定程度上反映了患者的生活质量. 不足之处在于局限于对排便失禁的评估, 且生活质量评估较为简单.

2.3 瑟凯琳肠功能量表 与LARS评分相比, 该量表是一种更全面、综合的评估工具. Quezada-Diaz等<sup>[32]</sup>研究表明: 瑟凯琳肠功能量表(MSK-BFI)与LARS评分具有良好的相关性和相似的判别结果, 且MSK-BFI包含饮食限制状况, 并分开了日间和夜间症状, 这是LARS评分中未涉及到的. 国内学者Hou<sup>[33]</sup>等于2014年将MSK-BFI量表翻译为中文版, 并验证了其信度和效度, 但由于MSK-BFI评估内容较LARS评分更加繁琐, 患者完成评估的依从性相对较差, 因此临床中难于得到广泛应用.

2.4 2020年国际专家共识 2020-03, 关于LARS定义的最新国际共识<sup>[34]</sup>在美国结直肠外科医师协会会刊*Diseases of the colon & Rectum*、英国及欧洲结直肠外科学会会刊*Colorectal Disease*同步发表, 该共识在接受Bryant的原有定义基础上, 更新了LARS临床症状及其对生活质量影响的评价方法, 包括8种临床相关症状(多变且不可预测的肠道功能改变、粪便性状改变、排便频次增加、反复发作的排便疼痛、排空困难、排便急迫感、排便失禁、溢粪)和8种临床相关结局(卫生间依赖、过于关注肠道功能、肠功能不满意、思考应对策略或妥协方法、影响心理和情绪健康、影响社交和日常活动、影响夫妻关系及性生活、影响个人社会角色及承担义务责任). 新共识的优势在于, 与传统共识、评价量表主要由临床专家制定不同, 新共识的制定过程吸收了所有利益相关者, 尤其是患者的参与, 确保了患者的主观感受更好的被重视<sup>[31]</sup>. 同时外科医生及卫生保健人员也参与其中, 经过反复论证共同制定了本标准. 该共识关注了LARS症状和结局, 这种将症状与结局同等评估的方式, 可以提高检测LARS随时间和干预变化的敏感性, 因此理论上更为客观. 但该标准最终能否更为准确的提高LARS的随访效能, 尚有待更多的临床验证. 此外, 该共识为定性诊断标准, 有待进一步转化为量化评分系统<sup>[32]</sup>.

## 3 治疗

目前国内外对于LARS的治疗尚无普遍共识, 多以保守治疗为主, 也有部分患者因不能忍受长期的大便失禁或排便困难, 最终选择行永久性肠造口. 保守治疗的主要方法有盆底康复训练、生物反馈治疗与电刺激、经肛

门灌洗、骶神经调节治疗等。

3.1 盆底康复训练 即凯格尔盆底肌肉训练<sup>[35]</sup>, 是通过患者主动收缩盆底肌肉, 改善术后肛门括约肌功能的恢复。Lin等<sup>[36]</sup>进行的一项大样本量RCT显示盆底康复训练对LAR术后大便失禁有短期效果, 降低预防性造口期间盆底功能失调, 并改善造口还纳术盆底功能, 因其简单易操作, 且不需要其他设备辅助, 适用于家庭开展。

3.2 生物反馈与电刺激治疗 生物反馈是将视觉和听觉信号以生理学事件形式反馈给患者, 通过肌肉电活动轨迹指导肛门括约肌收缩、松弛训练, 从而降低直肠对扩张刺激的感受阈值并提高肛门括约肌协同自主收缩的能力<sup>[37]</sup>。生物反馈在产后修复、肛门外伤的治疗中有效率可达50%-90%。Liang等<sup>[35]</sup>对109例患者进行一项回顾性研究, 结果显示接受生物反馈治疗后患者WIS评分( $10.3 \pm 2.0$  vs  $7.8 \pm 2.6$ )、排便频率( $8.7 \pm 3.3$  vs  $6.2 \pm 3.8$ )均有显著改善, 同时肛肠测压比较显示, 治疗组除直肠敏感性指标外, 其他所有测压指标均显著改善。Wang等<sup>[38]</sup>回顾性研究也显示, 该方法能显著改善ISR术后早期WIS评分。郑美春等<sup>[39]</sup>研究结果表明生物反馈训练不仅可以改善低位直肠癌术后肛门括约肌的收缩功能, 提高肛门肌肉的协调能力, 同时还可以促进术后肛门感觉的恢复, 降低术后LARS的发病率。无创性是生物反馈及电刺激的最大优势。生物反馈对促进患者身心健康、提高患者生活质量方面发挥了积极的作用<sup>[40]</sup>, 但现有的研究证据尚等级较低、样本量较小, 结果也存在一定的争议, 远期疗效有待进一步观察。

3.3 经肛门灌洗 经肛门灌洗(transanal irrigation, TAI)可以降低患者的直肠静息压力, 减少大便的急迫感, 改善肛门功能, 提高患者生活质量。是否选择该方法取决于患者症状的严重程度, 有研究推荐对LARS评分 $>30$ 分的患者, 可将其作为一线治疗方案<sup>[41]</sup>。一项针对23例患者术后症状缓和的随机对照实验发现, TAI显著改善了80%的患者的主要LARS<sup>[42]</sup>。同时2019年一项多中心CRT研究表明<sup>[43]</sup>, 接受TAI治疗1 mo和3 mo后, 治疗组排便状况显著优于支持治疗组。目前关于术后何时开始行TAI的时间尚不明确, 2011年一项瑞典的研究显示, TAI应在LARS持续19 mo后开始实施。但2018意大利的研究提出, 应在LAR术后(40-50) d开始行TAI治疗<sup>[44]</sup>。TAI治疗是一个具有潜在风险的操作过程, 因此, 此治疗方法需要严格且标准化的培训过程, 应由专业工作人员为患者提供指导, 直至患者可以自行TAI治疗。

3.4 骶神经调节术 骶神经调节术(sacral nerve stimulation, SNS)最早应用于神经源性尿失禁的治疗, 随后发现其对于大便失禁也具有疗效, 并逐步开始应用于LARS的治疗<sup>[45]</sup>。2015年的一项系统性评价研究显示, SNS对LARS

症状改善的有效率超过90%<sup>[46]</sup>。2020年一项Meta分析指出<sup>[47]</sup>, SNS同时也提高了患者的生活质量。但是由于其具有一定的侵入性, 且需要昂贵的专用设备, 所以通常作为保守治疗效果不佳时的最后替代治疗方案。

## 4 结论

LARS是一个全球性直肠癌术后肛门功能问题, 严重影响患者的生活质量。在直肠癌治疗过程中, 结直肠外科医生不仅要关注患者肿瘤学的预后和生存率, 同时也应该重视术后患者肛门功能和生活质量。通过术前精准评估、术中规范微创操作、术后系统康复治疗, 同时不断探索LARS的有效应对方案, 预防或减轻LARS的发生, 从而改善患者生活质量。

## 5 参考文献

- 1 Allemanni C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
- 2 Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CL. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol* 2012; 13: e403-e408 [PMID: 22935240 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70236-X]
- 3 Annicchiarico A, Martellucci J, Solari S, Scheiterle M, Bergamini C, Prosperi P. Low anterior resection syndrome: can it be prevented? *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 2535-2552 [PMID: 34409501 DOI: 10.1007/s00384-021-04008-3]
- 4 Pieniowski EHA, Palmer GJ, Juul T, Lagergren P, Johar A, Emmertsen KJ, Nordenvall C, Abraham-Nordling M. Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life After Sphincter-Sparing Rectal Cancer Surgery: A Long-term Longitudinal Follow-up. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 14-20 [PMID: 30394987 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001228]
- 5 Chen TY, Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after rectal cancer treatment: a study comparing the specialist's versus patient's perspective. *BMJ Open* 2014; 4: e003374 [PMID: 24448844 DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003374]
- 6 Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Laurberg S, Marijnen CA, van de Velde CJ. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 106-114 [PMID: 25677122 DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.007]
- 7 Sturiale A, Martellucci J, Zurli L, Vaccaro C, Bruscianno L, Limongelli P, Docimo L, Valeri A. Long-term functional follow-up after anterior rectal resection for cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 83-88 [PMID: 27695976 DOI: 10.1007/s00384-016-2659-6]
- 8 Dinnewitzer A, Jäger T, Nawara C, Buchner S, Wolfgang H, Öfner D. Cumulative incidence of permanent stoma after sphincter preserving low anterior resection of mid and low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1134-1142 [PMID: 24022530 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829ef472]
- 9 Emmertsen KJ, Bregendahl S, Fassov J, Krogh K, Laurberg S. A hyperactive postprandial response in the neorectum—the clue to low anterior resection syndrome after total mesorectal excision

- surgery? *Colorectal Dis* 2013; 15: e599-e606 [PMID: 23869468 DOI: 10.1111/codi.12360]
- 10 Iizuka I, Koda K, Seike K, Shimizu K, Takami Y, Fukuda H, Tsuchida D, Oda K, Takiguchi N, Miyazaki M. Defecatory malfunction caused by motility disorder of the neorectum after anterior resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 176-180 [PMID: 15249246 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.064]
  - 11 Rattan S. The internal anal sphincter: regulation of smooth muscle tone and relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17 Suppl 1: 50-59 [PMID: 15836455 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00659.x]
  - 12 Tomita R. Sacral nerve function in patients with soiling more than 10 years after low anterior resection for lower rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 120-123 [PMID: 19453041]
  - 13 Christensen P, Im Baeten C, Espín-Basany E, Martellucci J, Nugent KP, Zerbib F, Pellino G, Rosen H; MANUEL Project Working Group. Management guidelines for low anterior resection syndrome - the MANUEL project. *Colorectal Dis* 2021; 23: 461-475 [PMID: 33411977 DOI: 10.1111/codi.15517]
  - 14 Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, Putter H, Rutten HJ, Stiggelbout AM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ; Cooperative clinical investigators of the Dutch. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1578-1588 [PMID: 19147343 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.12.014]
  - 15 Lee WY, Takahashi T, Pappas T, Mantyh CR, Ludwig KA. Surgical autonomic denervation results in altered colonic motility: an explanation for low anterior resection syndrome? *Surgery* 2008; 143: 778-783 [PMID: 18549894 DOI: 10.1016/j.surg.2008.03.014]
  - 16 Kauff DW, Lang H, Kneist W. Risk Factor Analysis for Newly Developed Urogenital Dysfunction after Total Mesorectal Excision and Impact of Pelvic Intraoperative Neuromonitoring-a Prospective 2-Year Follow-Up Study. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1038-1047 [PMID: 28378317 DOI: 10.1007/s11605-017-3409-y]
  - 17 Kneist W, Junginger T. Male urogenital function after confirmed nerve-sparing total mesorectal excision with dissection in front of Denonvilliers' fascia. *World J Surg* 2007; 31: 1321-1328 [PMID: 17464540 DOI: 10.1007/s00268-007-9008-4]
  - 18 Sun W, Dou R, Chen J, Lai S, Zhang C, Ruan L, Kang L, Deng Y, Lan P, Wang L, Wang J. Impact of Long-Course Neoadjuvant Radiation on Postoperative Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life in Rectal Cancer: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 746-755 [PMID: 30536129 DOI: 10.1245/s10434-018-07096-8]
  - 19 Martellucci J. Low Anterior Resection Syndrome: A Treatment Algorithm. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 79-82 [PMID: 26651116 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000495]
  - 20 Garg PK, Goel A, Sharma S, Chishi N, Gaur MK. Protective Diversion Stoma in Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Visc Med* 2019; 35: 156-160 [PMID: 31367612 DOI: 10.1159/000497168]
  - 21 Keane C, Sharma P, Yuan L, Bissett I, O'Grady G. Impact of temporary ileostomy on long-term quality of life and bowel function: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg* 2020; 90: 687-692 [PMID: 31701636 DOI: 10.1111/ans.15552]
  - 22 Sandberg S, Asplund D, Bisgaard T, Bock D, González E, Karlsson L, Matthiessen P, Ohlsson B, Park J, Rosenberg J, Skullman S, Sörensson M, Angenete E. Low anterior resection syndrome in a Scandinavian population of patients with rectal cancer: a longitudinal follow-up within the QoLiRECT study. *Colorectal Dis* 2020; 22: 1367-1378 [PMID: 32346917 DOI: 10.1111/codi.15095]
  - 23 Battersby NJ, Juul T, Christensen P, Janjua AZ, Branagan G, Emmertsen KJ, Norton C, Hughes R, Laurberg S, Moran BJ; United Kingdom Low Anterior Resection Syndrome Study Group. Predicting the Risk of Bowel-Related Quality-of-Life Impairment After Restorative Resection for Rectal Cancer: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 270-280 [PMID: 26953985 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000552]
  - 24 Ekkarat P, Boonpipattanapong T, Tantiphlachiva K, Sangkhathat S. Factors determining low anterior resection syndrome after rectal cancer resection: A study in Thai patients. *Asian J Surg* 2016; 39: 225-231 [PMID: 26340884 DOI: 10.1016/j.asjsur.2015.07.003]
  - 25 Jimenez-Gomez LM, Espin-Basany E, Trenti L, Marti-Gallostra M, Sánchez-García JL, Vallribera-Valls F, Kreisler E, Biondo S, Armengol-Carrasco M. Factors associated with low anterior resection syndrome after surgical treatment of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2017 [PMID: 28963744 DOI: 10.1111/codi.13901]
  - 26 廖国庆, 王志明, 裴海平, 陈子华, 吕新生. 低位直肠癌的保肛手术:附320例报告. *中国普通外科杂志* 2003; 12: 4 [DOI: 10.3969/j.jissn.1005-6947.2003.11.002]
  - 27 Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. *JAMA Surg* 2013; 148: 177-182 [PMID: 23426596 DOI: 10.1001/jamasurgery.2013.413]
  - 28 Bohlok A, Mercier C, Bouazza F, Galdon MG, Moretti L, Donckier V, El Nakadi I, Liberale G. The burden of low anterior resection syndrome on quality of life in patients with mid or low rectal cancer. *Support Care Cancer* 2020; 28: 1199-1206 [PMID: 31218414 DOI: 10.1007/s00520-019-04901-2]
  - 29 Sun R, Dai Z, Zhang Y, Lu J, Zhang Y, Xiao Y. The incidence and risk factors of low anterior resection syndrome (LARS) after sphincter-preserving surgery of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021; 29: 7249-7258 [PMID: 34296335 DOI: 10.1007/s00520-021-06326-2]
  - 30 Ribas Y, Aguilar F, Jovell-Fernández E, Cayetano L, Navarro-Luna A, Muñoz-Duyos A. Clinical application of the LARS score: results from a pilot study. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 409-418 [PMID: 27796496 DOI: 10.1007/s00384-016-2690-7]
  - 31 Dulskas A, Kavaliauskas P, Pilipavicius L, Jodinskas M, Mikalonis M, Samalavicius NE. Long-term bowel dysfunction following low anterior resection. *Sci Rep* 2020; 10: 11882 [PMID: 32681140 DOI: 10.1038/s41598-020-68900-8]
  - 32 Quezada-Diaz FF, Elfeki H, Emmertsen KJ, Pappou EP, Jimenez-Rodriguez R, Patil S, Laurberg S, Garcia-Aguilar J. Comparative analysis of the Memorial Sloan Kettering Bowel Function Instrument and the Low Anterior Resection Syndrome Questionnaire for assessment of bowel dysfunction in rectal cancer patients after low anterior resection. *Colorectal Dis* 2021; 23: 451-460 [PMID: 33405307 DOI: 10.1111/codi.15515]
  - 33 Hou XT, Pang D, Lu Q, Yang P, Jin SL, Zhou YJ, Tian SH. Validation of the Chinese version of the low anterior resection syndrome score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19: 495-501 [PMID: 25813530 DOI: 10.1016/j.ejon.2015.02.009]
  - 34 Keane C, Fearnhead NS, Bordeianou LG, Christensen P, Basany EE, Laurberg S, Mellgren A, Messick C, Orangio GR, Verjee A, Wing K, Bissett I; LARS International Collaborative Group. International Consensus Definition of Low Anterior Resection Syndrome. *Dis Colon Rectum* 2020; 63: 274-284 [PMID: 32032141 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001583]
  - 35 Liang Z, Ding W, Chen W, Wang Z, Du P, Cui L. Therapeutic Evaluation of Biofeedback Therapy in the Treatment of Anterior Resection Syndrome After Sphincter-Saving Surgery for Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e101-e107 [PMID: 26732640 DOI: 10.1016/j.clcc.2015.11.002]
  - 36 Lin YH, Yang HY, Hung SL, Chen HP, Liu KW, Chen TB, Chi SC. Effects of pelvic floor muscle exercise on faecal incontinence in rectal cancer patients after stoma closure. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016; 25: 449-457 [PMID: 25684312 DOI: 10.1111/ecc.12292]
  - 37 Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Samalavicius NE. Treatment possibilities for low anterior resection syndrome: a review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 251-260 [PMID: 29313107 DOI: 10.1007/s00384-017-2954-x]
  - 38 Xiaosong W, Hongchang L, Min D, Lijuan X, Chuan L, Peiwu Y, Bo T. Postoperative Functional Management Contributes to Anal

- Functional Recovery in Patients With Low Rectal Cancer After Robotic Total Intersphincteric Resection. *Front Oncol* 2020; 10: 1373 [PMID: 32974135 DOI: 10.3389/fonc.2020.01373]
- 39 郑美春, 吴晓丹, 姜武, 温咏珊, 阳霞, 潘志忠. 生物反馈训练对预防直肠癌患者保肛术后前切除综合征的效果评价. *中华护理杂志* 2019; 54: 1032-1037
- 40 尚超, 王道荣. 生物反馈治疗在低位直肠癌保肛术中的应用进展. *临床医药文献电子杂志* 2020; 7: 191-192
- 41 Christensen P, Olsen N, Krogh K, Bacher T, Laurberg S. Scintigraphic assessment of retrograde colonic washout in fecal incontinence and constipation. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 68-76 [PMID: 12544524 DOI: 10.1007/s10350-004-6498-0]
- 42 Enriquez-Navascues JM, Labaka-Arteaga I, Aguirre-Allende I, Artola-Etxeberria M, Saralegui-Ansorena Y, Elorza-Echaniz G, Borda-Arrizabalaga N, Placer-Galan C. A randomized trial comparing transanal irrigation and percutaneous tibial nerve stimulation in the management of low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis* 2020; 22: 303-309 [PMID: 31585495 DOI: 10.1111/codi.14870]
- 43 Rosen HR, Kneist W, Fürst A, Krämer G, Hebenstreit J, Schiemer JF. Randomized clinical trial of prophylactic transanal irrigation versus supportive therapy to prevent symptoms of low anterior resection syndrome after rectal resection. *BJS Open* 2019; 3: 461-465 [PMID: 31388638 DOI: 10.1002/bjs.5.50160]
- 44 Martellucci J, Sturiale A, Bergamini C, Boni L, Cianchi F, Coratti A, Valeri A. Role of transanal irrigation in the treatment of anterior resection syndrome. *Tech Coloproctol* 2018; 22: 519-527 [PMID: 30083782 DOI: 10.1007/s10151-018-1829-7]
- 45 Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, Lin L. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0172846 [PMID: 28291778 DOI: 10.1371/journal.pone.0172846]
- 46 Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C, Tekkis P, Rasheed S, Tan E. A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis* 2015; 17: 762-771 [PMID: 25846836 DOI: 10.1111/codi.12968]
- 47 Ram E, Meyer R, Carter D, Gutman M, Rosin D, Horesh N. The efficacy of sacral neuromodulation in the treatment of low anterior resection syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2020; 24: 803-815 [PMID: 32350733 DOI: 10.1007/s10151-020-02231-8]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公认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: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ .  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如  $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应在表的右上方, 表内个数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



# 黄芪注射液通过调控mTOR/p70S6K信号通路对急性出血坏死型胰腺炎肺损伤炎症反应的影响

洪春霞, 张照伟, 陈伟前

洪春霞, 张照伟, 陈伟前, 浙江大学医学院附属金华医院药学部 浙江省金华市 321000

洪春霞, 主管药师, 研究方向为急性胰腺炎的诊断及治疗.

**作者贡献分布:** 此课题由洪春霞、张照伟、陈伟前设计; 研究过程由洪春霞主导、张照伟配合完成; 陈伟前负责收集资料 and 数据分析完成; 本论文写作由洪春霞完成.

**通讯作者:** 洪春霞, 主管药师, 321000, 浙江省金华市婺城区人民东路365号, 浙江大学医学院附属金华医院药学部. [songjing79196567@163.com](mailto:songjing79196567@163.com)

收稿日期: 2022-11-30

修回日期: 2023-02-09

接受日期: 2023-02-28

在线出版日期: 2023-03-08

## Astragalus injection improves inflammatory response in lung injury in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis by regulating the mTOR/p70S6K signal pathway

Chun-Xia Hong, Zhao-Wei Zhang, Wei-Qian Chen

Chun-Xia Hong, Zhao-Wei Zhang, Wei-Qian Chen, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Chun-Xia Hong, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, No. 365 Renmin East Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. [songjing79196567@163.com](mailto:songjing79196567@163.com)

Received: 2022-11-30

Revised: 2023-02-09

Accepted: 2023-02-28

Published online: 2023-03-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Acute hemorrhagic necrotic pancreatitis is a clinically

common digestive system emergency. Lung injury is a common complication and cause of death. Astragalus injection can regulate endocrine balance, enhance immunity, inhibit virus, and exert anti-inflammatory and antioxidant effects. However, there has been no relevant study on Astragalus injection in lung injury caused by severe acute pancreatitis.

#### AIM

To analyze the effect of Astragalus injection on the inflammatory response in lung injury secondary to acute hemorrhagic necrotic pancreatitis (AHNP) with regard to regulating the target protein of rapamycin/ribosomal 70S small subunit S6 protein kinase (mTOR/p70S6K).

#### METHODS

Forty-eight adult SD rats were randomly divided into a control group, a model group, low, medium, and high dosage Astragalus injection groups, and a positive control group, with 8 rats in each group. The histopathological changes of pancreas and lung tissues were recorded. Schmidt score, serum amylase (AMS), Hofouaer score, arterial blood carbon dioxide partial pressure (PaCO<sub>2</sub>), arterial oxygen partial pressure (PaO<sub>2</sub>), inflammatory factors [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6)], and mTOR/p70S6K signaling pathway protein (mTOR, p70S6K, p-p70S6K, p-mTOR, and 4EBP1) levels were assessed.

#### RESULTS

There were no abnormal changes in the pancreas and lung tissues in the control group. The pancreatic parenchyma of mice in the model group showed flaky necrosis, congestion, and edema, massive destruction of pancreatic acinar cells and interstitial cells, disordered lobular structure, infiltration of inflammatory cells and red blood cell overflow, and disordered alveolar structure, interstitial edema, inflammatory cell infiltration, alveolar septum widening, focal

or flaky atelectasis, and hemorrhage. Compared with the model group, the low, medium, and high dosage Astragalus injection groups showed different degrees of improvement in a dose dependent manner. The histopathology of the high dosage Astragalus injection group and the positive control group showed similar characteristics. The Schmidt score, AMS, Hofouaer score, and PaCO<sub>2</sub> in the model group were higher than those in the control group, and PaO<sub>2</sub> was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Schmidt score, AMS, Hofouaer score, and PaCO<sub>2</sub> decreased, and PaO<sub>2</sub> increased in the low, medium, and high dosage Astragalus injection groups compared with the model group ( $P < 0.05$ ). TNF- $\alpha$  and IL-6 in the model group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ); TNF- $\alpha$  and IL-6 decreased in the low, medium, and high dosage Astragalus injection groups compared with the model group ( $P < 0.05$ ). mTOR, p70S6K, p-p70S6K, p-mTOR, and 4EBP1 were higher in the model group than in the control group ( $P < 0.05$ ), while the low, medium, high dosage Astragalus injection groups had lower mTOR, p70S6K, p-p70S6K, p-mTOR, and 4EBP1 than the model group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Astragalus injection can improve blood gas indexes, inflammatory response, pancreas and lung pathological state in AHNP in a dose dependent manner. Such effects may be achieved by regulating the mTOR/p70S6K signaling pathway, and inhibiting the mTOR/p70S6K signaling pathway may provides a new idea for the treatment of lung injury in AHNP.

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

**Key Words:** Astragalus injection; mTOR/p70S6K; Lung injury; Acute hemorrhagic necrotic pancreatitis; Inflammatory response

**Citation:** Hong CX, Zhang ZW, Chen WQ. Astragalus injection improves inflammatory response in lung injury in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis by regulating the mTOR/p70S6K signal pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(5): 184-192

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/184.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.184>

## 摘要

### 背景

急性出血坏死型胰腺炎是临床常见的消化系统急症,肺损伤是其常见并发症和致死原因。黄芪注射液具有调节内分泌、增强免疫力、抑制病毒、抗炎、抗氧化应激等作用,但目前尚未见关于黄芪注射液在重症急性胰腺炎肺损伤中的相关研究。

### 目的

分析黄芪注射液通过调控雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/核糖体70S小

亚基S6蛋白激酶(ribosome 70S small subunit S6 protein kinase, p70S6K)信号通路对急性出血坏死型胰腺炎(acute hemorrhagic necrotic pancreatitis, AHNP)肺损伤炎症反应的影响。

## 方法

48只成年SD大鼠简单随机化分为对照组、模型组、低、中、高黄芪注射液组、阳性对照组,各8只,记录各组胰腺与肺组织组织病理学变化,比较各组Schmidt评分、血清淀粉酶(amylase, AMS)Hofouaer评分、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、炎症因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)]、mTOR/p70S6K信号通路蛋白[mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、真核启动因子4E结合蛋白1(p-4E binding protein 1, 4EBP1)]水平。

## 结果

对照组胰腺、肺组织无异常变化;模型组胰腺实质呈片状坏死、充血水肿,胰腺腺泡细胞与间质细胞大量破坏,小叶结构紊乱,大量炎症细胞浸润与红细胞溢出,肺泡结构排列紊乱、间质水肿、炎性细胞浸润、肺泡间隔增宽、灶性或片状肺不张、出血;低、中、高黄芪注射液组胰腺与模型组相比,呈现出不同程度改善,且随黄芪注射液剂量增加,改善程度依次增加,其中高黄芪注射液组与阳性对照组组织病理呈现出相似特征;模型组Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分PaCO<sub>2</sub>均高于对照组,PaO<sub>2</sub>均低于对照组( $P < 0.05$ );低、中、高黄芪注射液组Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分PaCO<sub>2</sub>依次降低,PaO<sub>2</sub>依次升高( $P < 0.05$ );模型组TNF- $\alpha$ 、IL-6高于对照组( $P < 0.05$ );低、中、高黄芪注射液组TNF- $\alpha$ 、IL-6依次降低( $P < 0.05$ );模型组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1高于对照组( $P < 0.05$ );低、中、高黄芪注射液组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1依次降低( $P < 0.05$ )。

## 结论

黄芪注射液可呈剂量依赖性改善AHNP血气指标、炎症反应、胰腺与肺组织病理状态,其机制可能是通过调控mTOR/p70S6K信号通路实现的,抑制mTOR/p70S6K信号通路可能为AHNP肺损伤的治疗提供了一个新思路。

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

**关键词:** 黄芪注射液; mTOR/p70S6K; 肺损伤; 急性出血坏死型胰腺炎; 炎症反应

**核心提要:** 本研究成功复制急性出血坏死型胰腺炎(acute hemorrhagic necrotic pancreatitis, AHNP)大鼠肺损伤模型,探讨黄芪注射液减轻AHNP的肺损伤效果,结果发现芪注

射液能够减轻AHNP大鼠肺组织损伤, 抑制炎症, 抑制雷帕霉素靶蛋白/核糖体70S小亚基S6蛋白激酶信号通路激活.

**文献来源:** 洪春霞, 张照伟, 陈伟前. 黄芪注射液通过调控mTOR/p70S6K信号通路对急性出血坏死型胰腺炎肺损伤炎症反应的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 184-192

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/184.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.184>

## 0 引言

急性出血坏死型胰腺炎(acute hemorrhagic necrotic pancreatitis, AHNP)是消化内科常见危急重症之一, 其主要以胰腺组织水肿, 脂肪、胰腺腺泡、血管大片坏死, 网膜、系膜组织被消化等病理表现为特征, 病情笃重, 且发展急剧, 并发症多, 死亡率较高, 严重威胁患者生命<sup>[1]</sup>. 研究指出, 肺损伤是AHNP常见且严重的并发症, 可导致患者发生急性呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭, 增加患者病死风险, 多被用于评估AHNP病情的严重程度临床指标<sup>[2]</sup>. 目前, AHNP急性肺损伤的发病机制尚未完全阐明. 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 具有促进物质代谢、参与细胞凋亡、自噬等作用, 在多种疾病中扮演着不可忽视的角色<sup>[3]</sup>. 核糖体70S小亚基S6蛋白激酶(ribosome 70S small subunit S6 protein kinase, p70S6K)是mTOR的下游底物, 系核糖体蛋白激酶, 与细胞生长、增殖有关<sup>[4]</sup>. 在以往研究中已证实mTOR/p70S6K信号通路与脑损伤后炎症反应、氧化应激性肺损伤纤维化有关, 但对AHNP肺损伤炎症反应的影响尚不明确<sup>[5]</sup>. 黄芪注射液由中药黄芪制成, 可益气养元, 扶正祛邪, 健脾利湿. 本研究选取48只SD大鼠, 从mTOR/p70S6K信号通路出发, 分析黄芪注射液对AHNP肺损伤炎症反应的影响, 报告如下.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物: 48只成年SD大鼠, 体质量(220-250) g, 由成都达硕提供, 许可证号为SCXK(川)2013-24, 试验前进行一周适应性饲养, 分笼饲养, 给予规律光照(12 h: 12 h), 温度22 ℃, 自由饮食, 饲料由成都达硕提供.

1.1.2 主要仪器、试剂: 电热恒温水浴箱(广东汕头广博仪器厂); 低温高速离心机(美国Begman公司); 酶标仪(日本Bio-Rad); 石蜡切片机(德国LEICA公司); 贝克曼CX9全自动生化分析仪(美国Begman公司); 动脉血气分析仪(美国Begman公司); 光学纤维镜(日本OLMPUS公司);

3.5%牛黄胆酸钠(美国sigma公司); 戊巴比妥钠(上海信裕生物科技有限公司); 黄芪注射液(江苏九旭药业有限公司, 国药准字Z19993151, 10 mL/支); 淀粉酶(AMS)试剂盒(上海抚生); TMB底物显色试剂盒(百奥莱博); mTOR抗体(美国Abcam公司); p70S6K抗体(武汉友联特生物技术有限公司); p-p70S6K抗体(上海宝曼生物技术有限公司); p-mTOR抗体(北京博奥森生物技术有限公司); 4EBP1抗体(深圳市豪地华拓生物技术有限公司);  $\beta$ -action内参抗体(北京中杉金桥生物); 考马斯亮蓝总蛋白定量试剂盒(南京建成生物工程研究所); 辣根酶标记山羊抗兔二抗(北京中杉金桥生物).

### 1.2 方法

1.2.1 AHNP造模<sup>[6]</sup>: 造模前禁食12 h, 不禁水. 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 固定四肢, 腹壁沿正中中线切开4 cm左右, 经十二指肠降部肠壁位置用聚四氟乙烯导管通过壶腹部乳头逆行穿刺, 至胰胆管后推进5 mm, 流出胆汁、胰液后, 结扎壶腹部乳头开口位置, 用小动脉夹夹闭胆总管上段. 胰胆管穿刺完成后, 3.5%牛黄胆酸钠按1 mL/kg在微量泵恒压下匀速注射, 见胰腺组织出现肉眼可见的肿胀、出血视为造模成功, 撤出动脉夹, 明确无胆汁外漏、胰胆管通畅, 逐层关腹.

1.2.2 动物分组: 48只成年SD大鼠简单随机化分为对照组、模型组、低、中、高黄芪注射液组、阳性对照组, 各8只. 对照组正常饲养, 不给予任何处理; 模型组按照AHNP造模方法造模; 依据文献<sup>[7]</sup>报道的黄芪注射液的成人用量, 参照“人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值表”进行计算, 得到黄芪注射液的大鼠给药剂量, 其中, 低、中、高黄芪注射液组在AHNP造模后在造模前12 h、24 h、造模后即刻、造模后12 h及24 h分别给予(0.10、0.15、0.20) mL/(100 g·d)黄芪注射液经尾静脉注射; 阳性对照组在造模后给予腹腔置管引流, 经大鼠右侧下腹开一小孔, 留置十字形腹腔引流管于腹腔, 腹腔内长度控制在3 cm左右, 牢固固定后关腹. 为防止大鼠啃咬引流管, 应用适当粗细的弹簧管套住引流管, 接引流袋.

1.3 组织病理观察 各组在完成处理后6 h, 以脱颈椎法处死大鼠, 腹部胸部剪毛, 打开腹腔、胸腔, 取胰腺组织、左肺组织, 剪成合适大小, 分装在EP管中, 编号后液氮冷冻, 保存于-80 ℃下. 取适量组织标本, 乙醇梯度脱水, 透明, 石蜡包埋、切片, HE染色, 400倍光镜下观察组织病理变化. 采用改良schmidt、Hofouaer评分标准<sup>[8]</sup>分别对胰腺、肺组织进行组织病理学评价, 其中胰腺组织包括坏死(坏死面积>30%、21%-30%、11%-20%、1%-10%、无坏死依次取4、3、2、1、0分)、水肿(细胞间隙增宽、小叶结构完全破坏; 小叶结构受破坏、腺泡间

隙增宽;小叶结构欠完整、腺泡轻度分离、叶间隙增宽明显;轻度也间隙增宽、结构完整、无水肿依次取4、3、2、1、0分)、炎症(出现微脓肿或>30分、21-30个、11-20个、2-10个、0-1个依次取4、3、2、1、0分),病理学评分取各项之和;肺组织包括炎症浸润(大部分肺泡和间质有中性粒细胞集成团,显著的单核细胞浸润;间质及肺泡腔有较多的中性粒细胞及中等量的单核细胞浸润;间质少量中性粒细胞,单核细胞浸润;无中性粒细胞、单核细胞浸润依次取3、2、1、0分)、水肿(间质和肺泡广泛性水肿、重度肺泡壁水肿、轻度肺泡壁水肿、无水腫依次取3、2、1、0分)、组织出血(肺泡腔出血范围>50%、出血范围25%-50%、间质及肺泡腔出血范围<25%、未见明显出血依次取3、2、1、0分),病理学评分取各项之和。

1.4 血气指标检测 各组在完成处理后6 h,麻醉后,迅速从左心室采血,肝素抗凝,采用血气分析仪测定动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>),并采用酶联免疫吸附法检测血清淀粉酶(AMS)水平。

1.5 ABC-HRP法检测肺组织炎症因子 制作肺组织标本蛋白匀浆,设标准8孔,分别加入标准稀释液100 μL,其余样品孔每孔加入待测样品100 μL,37 °C孵育90 min,洗涤,除零孔外,每孔加50 μL一抗,37 °C孵育60 min,加入TMB显色剂,37 °C避光显色15 min,加入一滴终止液,于酶标仪上450波长位置读取OD值,记录肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平。

1.6 Western blot检测蛋白 制作肺组织标本蛋白匀浆,按蛋白提取液30 μg,等量上样于10% SDS-PAGE胶,电泳,转膜,脱色摇床摇动封闭2 h, mTOR抗体、p70S6K抗体、p-p70S6K抗体、p-mTOR抗体、4EBP1抗体稀释浓度均为1:500, β-action内参抗体稀释浓度为1:1000,加入抗体4 °C孵育过夜,加入辣根酶标记山羊抗兔二抗常温孵育2 h,洗膜,曝光,洗片,以Bio-Rad凝胶摄像分析系统扫描,用Image J定量分析蛋白条带。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料以(mean±SD)表示,多组间比较以单因素方差进行分析,两两比较以LSD-*t*检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 组织病理观察 对照组胰腺组织及肺组织未见异常。模型组胰腺实质呈片状坏死、充血水肿,胰腺腺泡细胞与间质细胞大量破坏,小叶结构紊乱,大量炎症细胞浸润与红细胞溢出,肺组织也出现炎性损伤,肺泡结构排

卵紊乱、间质水肿、炎性细胞浸润、肺泡间隔增宽、灶性或片状肺不张、出血;低、中、高黄芪注射液组胰腺及肺组织与模型组相比均呈现出不同程度改善,且呈剂量依赖性。见图1和图2。

2.2 胰腺、肺组织病理、AMS、血气分析比较 各组Schmidt评分、AMS、Hofouaeri评分、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>比较差异具有统计学意义(P<0.05);模型组Schmidt评分、AMS、Hofouaeri评分、PaCO<sub>2</sub>均高于对照组,PaO<sub>2</sub>均低于对照组(P<0.05);低、中、高黄芪注射液组Schmidt评分、AMS、Hofouaeri评分、PaCO<sub>2</sub>依次降低,PaO<sub>2</sub>依次升高(P<0.05);高黄芪注射液组Schmidt评分、AMS、Hofouaeri评分、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>与阳性对照组相比,差异无统计学意义。见图3。

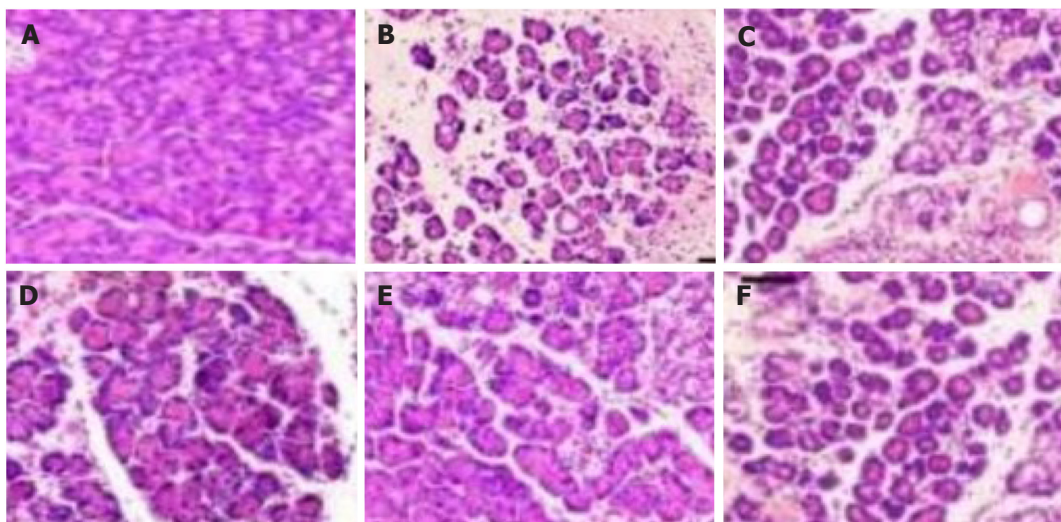
2.3 炎症因子 各组TNF-α、IL-6比较差异具有统计学意义(P<0.05);模型组TNF-α、IL-6高于对照组(P<0.05);低、中、高黄芪注射液组TNF-α、IL-6依次降低(P<0.05);高黄芪注射液组TNF-α、IL-6与阳性对照组比较差异无统计学意义。见图4。

2.4 mTOR/p70S6K信号通路蛋白 各组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1比较差异具有统计学意义(P<0.05);模型组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1高于对照组(P<0.05);低、中、高黄芪注射液组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1依次降低(P<0.05);高黄芪注射液组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1与阳性对照组相比,差异无统计学意义。见图5,表1。

## 3 讨论

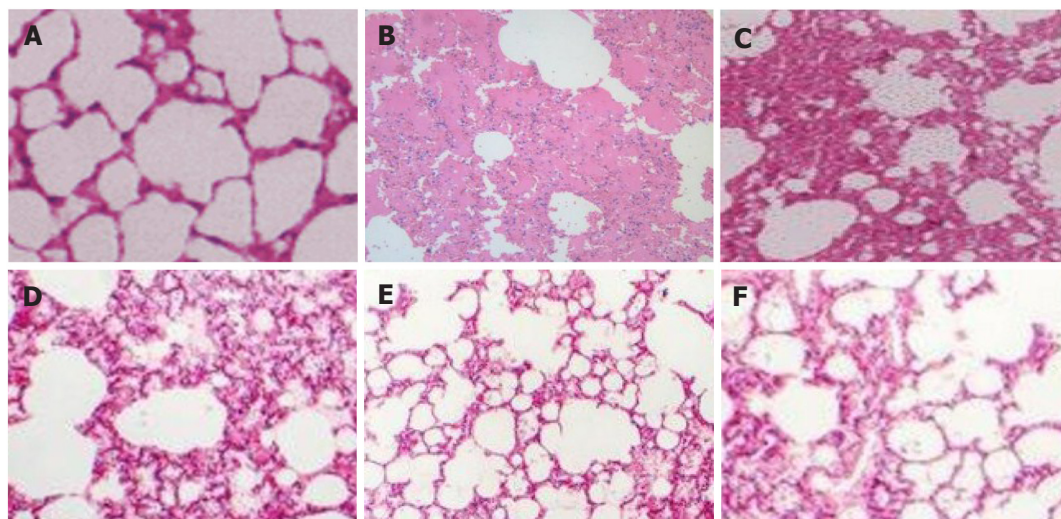
AHNP不仅可造成胰腺组织广泛性出血坏死,亦可在早期出现严重反应综合征,引起肝、心、肺等多器官功能不全<sup>[9]</sup>。既往资料显示,受解剖、低压循环生理特征、肺组织巨噬细胞广泛分布的影响,约30% AHNP患者病情会进展至肺损伤,而近65%死亡患者的死因与肺损伤有关<sup>[10]</sup>。因此,研究治疗AHNP肺损伤炎症反应具有重要临床意义。

中医学中AHNP属于“腹痛”、“脾心痛”等范畴。《三因极一病证方论》曾记载“脾心痛者,如针刺其心腹,蕴蕴然气满”。中医认为,AHNP病机主要是由于各种因素导致脾气虚弱,不能运化水湿,湿热内生,或外感湿热之邪,湿热阻于中焦、气血运行失常所致。AHNP发病初期多以湿热、气滞为主,湿热下侵,火盛气逆,热结血癖,可导致血虚气馁,气虚不摄,随着病情进展可逐渐演变为气虚、阳虚、阴虚为主的病机,故应顾护正气,防邪扶正。黄芪在中医学中为大补元气之药,具



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.184 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 胰腺组织(HE染色 × 400). A: 对照组; B: 模型组; C: 低黄芪注射液组; D: 中黄芪注射液组; E: 高黄芪注射液组; F: 阳性对照组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.184 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 肺组织(HE染色 × 400). A: 对照组; B: 模型组; C: 低黄芪注射液组; D: 中黄芪注射液组; E: 高黄芪注射液组; F: 阳性对照组.

有健脾利湿、扶正除邪、益气养元的功效. 现代医学认为, 黄芪注射液含有黄酮、皂甙类等成分, 可调节内分泌、增强免疫力、抑制病毒、抗炎、抗氧化应激等, 有临床研究显示, 黄芪注射液在急性水肿型胰腺炎的治疗中有显著辅助作用<sup>[11,12]</sup>.

本研究采用黄芪注射液治疗AHNP肺损伤大鼠, 结果显示对照组胰腺、肺组织无异常变化, 而模型组胰腺实质呈片状坏死、充血水肿, 胰腺腺泡细胞与间质细胞大量破坏, 小叶结构紊乱, 大量炎症细胞浸润与红细胞溢出, 肺泡结构排列紊乱、间质水肿、炎性细胞浸润、肺泡间隔增宽、灶性或片状肺不张、出血, 说明造模成功. 且低、中、高黄芪注射液组胰腺、肺组织病理表现与模型组相比, 呈现出剂量依赖性改善效果, Schmidt评

分、AMS、Hofouaer评分、PaCO<sub>2</sub>依次降低, PaO<sub>2</sub>依次升高, 提示黄芪注射液可改善AHNP胰腺与肺组织病理状态、血气指标. 同时本研究设置阳性对照组, 其采用的腹腔引流术在以往动物学实验及临床研究中, 均证实可有效控制AHNP病情, 缓解肺损伤<sup>[14,15]</sup>. 而高黄芪注射液组与阳性对照组在胰腺及肺组织病理表现、Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>上, 均呈现出相似的变化特征, 再次佐证了黄芪注射液对AHNP肺损伤病情的改善作用, 这可为临床保守性干预AHNP肺损伤提供参考.

研究发现, TNF- $\alpha$ 在AHNP发病早期即可升高, 并在病程中发挥核心作用, 与AHNP严重程度密切相关<sup>[16,17]</sup>, 可用于评估AHNP患者的预后<sup>[18]</sup>. 杨晴等<sup>[19]</sup>报道指出, 与

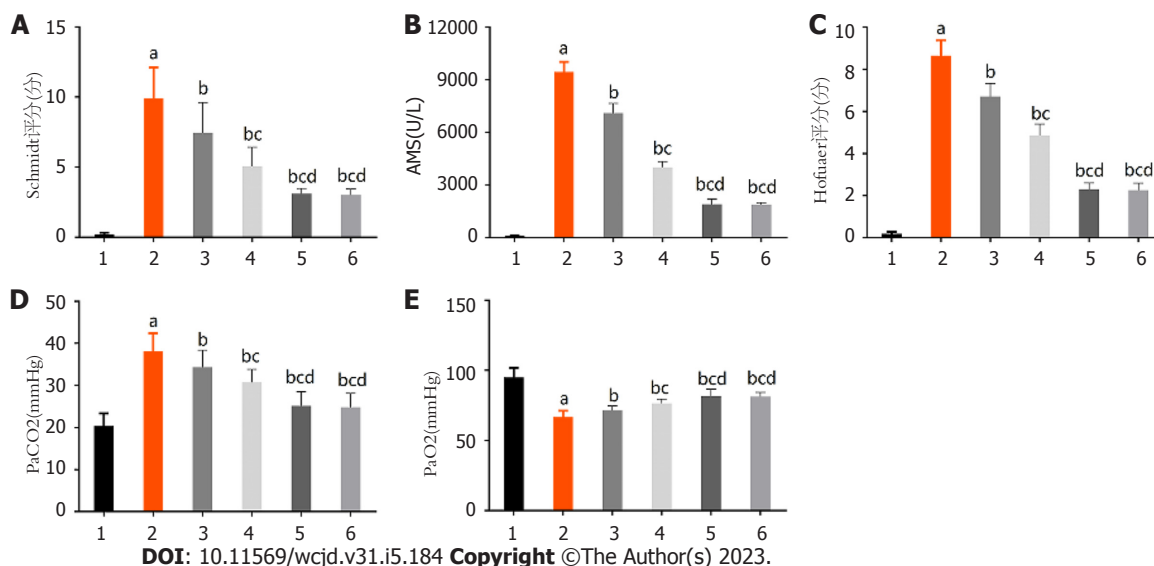


图3 各组胰腺、肺组织病理、AMS、血气分析比较. A: 胰腺病理评分; B: 淀粉酶; C: 肺损伤病理评分; D: 二氧化碳分压; E: 氧分压. 1: 对照组; 2: 模型组; 3: 低黄芪注射液组; 4: 中黄芪注射液组; 5: 高黄芪注射液组; 6: 阳性对照组. 与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; 与模型组相比, <sup>b</sup> $P < 0.001$ ; 与低黄芪注射液组相比, <sup>c</sup> $P < 0.001$ ; 与中黄芪注射液组相比, <sup>d</sup> $P < 0.001$ . Schmidt评分: 胰腺病理评分; AMS: 血清淀粉酶; Hofuaer评分: 肺损伤病理评分; PaCO<sub>2</sub>: 二氧化碳分压; PaO<sub>2</sub>: 氧分压.

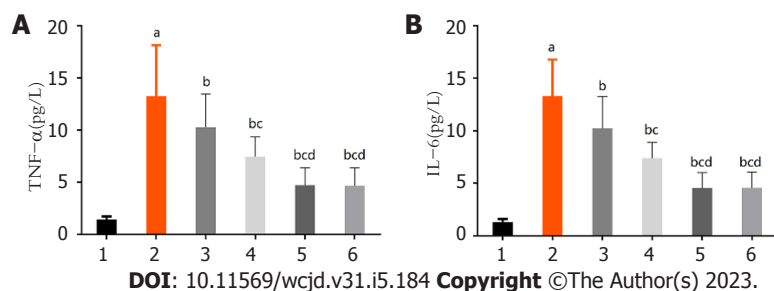


图4 各组炎症因子比较. A: 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; B: 白介素-6. 1: 对照组; 2: 模型组; 3: 低黄芪注射液组; 4: 中黄芪注射液组; 5: 高黄芪注射液组; 6: 阳性对照组. 与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; 与模型组相比, <sup>b</sup> $P < 0.001$ ; 与低黄芪注射液组相比, <sup>c</sup> $P < 0.001$ ; 与中黄芪注射液组相比, <sup>d</sup> $P < 0.001$ . TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL-6: 白介素-6.

病死患者相比, 存活患者血清TNF- $\alpha$ 水平升高更为明显, 达峰时间更长. 动物学实验表明, TNF- $\alpha$ 能通过介导c-Jun氨基末端激酶信号通路导致肺损伤<sup>[20]</sup>. 且TNF- $\alpha$ 可促进IL-6等合成释放, 直接和间接参与炎症瀑布样级联反应. 可见TNF- $\alpha$ 、IL-6不仅与AHNP病情有关, 还与肺炎症反应有关. 本研究发现, 模型组TNF- $\alpha$ 、IL-6高于对照组, 但经低、中、高黄芪注射液干预后, TNF- $\alpha$ 、IL-6依次降低( $P < 0.05$ ), 说明黄芪注射液能改善AHNP肺损伤炎症反应.

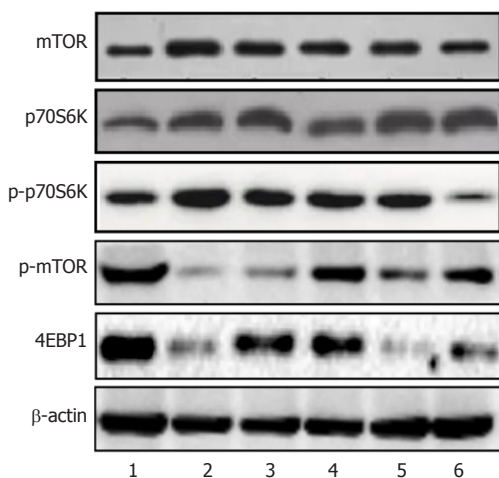
由以上分析可知, 黄芪注射液能缓解AHNP肺损伤炎症反应, 但关于其机制尚未明确, 故本研究尝试对此进行探讨. mTOR属于磷酸肌醇激酶相关蛋白激酶家族, mTOR信号通路是细胞内多种重要信号传导通路的枢纽<sup>[21]</sup>. 黄洋峰等<sup>[22]</sup>通过建立AHNP大鼠模型发现, p-mTOR/p70S6K通路活性降低可抑制AHNP大鼠胰腺细胞增殖分化, 减少了炎症因子的释放, 可见mTOR信

号通路可调控炎症反应. Wang等<sup>[23]</sup>研究指出, mTOR、4EBP1在哮喘小鼠肺组织中表达明显高于健康小鼠, 而经mTOR抑制剂干预后mTOR、4EBP1水平明显降低. 且以往报道证实<sup>[24]</sup>, 阻断mTOR信号通路后, p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1水平均表现为降低, 且肺受损细胞由正常或接近正常的肺泡所替代, 可见mTOR能特异性调控p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1表达, 并对肺受损产生影响. 本研究发现, 模型组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1高于对照组, 提示在AHNP肺损伤炎症反应过程中, mTOR/p70S6K信号通路相关蛋白表达升高, 该通路可能参与了AHNP肺损伤炎症的病理进程. 而给予干预后低、中、高黄芪注射液组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1依次降低, 提示黄芪注射液能抑制mTOR/p70S6K信号通路表达. 且由以上分析可知, 低、中、高黄芪注射液组肺损伤炎症反应呈现不同程度的改善, 可推出黄芪注射液

表 1 各组mTOR/p70S6K信号通路蛋白比较(mean ± SD)

组别	数量(只)	mTOR	p70S6K	p-p70S6K	p-mTOR	4EBP1
对照组	8	0.30 ± 0.08	0.31 ± 0.06	0.11 ± 0.02	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.02
模型组	8	0.89 ± 0.15	0.85 ± 0.14	0.54 ± 0.10	0.73 ± 0.18	0.71 ± 0.13
低黄芪注射液组	8	0.76 ± 0.13	0.69 ± 0.13	0.45 ± 0.12	0.58 ± 0.15	0.59 ± 0.14
中黄芪注射液组	8	0.63 ± 0.12	0.57 ± 0.12	0.36 ± 0.11	0.46 ± 0.12	0.47 ± 0.12
高黄芪注射液组	8	0.49 ± 0.14	0.45 ± 0.11	0.22 ± 0.05	0.34 ± 0.06	0.35 ± 0.11
阳性对照组	8	0.48 ± 0.12	0.44 ± 0.10	0.21 ± 0.06	0.33 ± 0.05	0.35 ± 0.12
<i>F</i>		23.102	23.772	29.682	22.915	21.586
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; p70S6K: 核糖体70S小亚基S6蛋白激酶; p-p70S6K: 磷酸化核糖体70S小亚基S6蛋白激酶; p-mTOR: 磷酸化雷帕霉素靶蛋白; 4EBP1: 真核细胞起始因子4E结合蛋白1.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i5.184 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 各组mTOR/p70S6K信号通路蛋白比较. mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; p70S6K: 核糖体70S小亚基S6蛋白激酶; p-p70S6K: 磷酸化核糖体70S小亚基S6蛋白激酶; p-Mtor: 磷酸化雷帕霉素靶蛋白; 4EBP1: 真核细胞起始因子4E结合蛋白1.

对肺损伤炎症反应的改善机制可能是通过调控mTOR/p70S6K信号通路实现的. 另一方面, 抑制mTOR/p70S6K信号通路可能为AHNP肺损伤的治疗提供了一个新思路. 值得注意的是, 高黄芪注射液组TNF-α、IL-6、mTOR/p70S6K信号通路等的改善均与对照组存在显著差异, 可见肺损伤炎症反应不能完全通过黄芪注射液完全逆转, 仍需依赖其他干预手段, 本研究不足之处即在于此, 未对黄芪注射液合适的配伍方案进行探讨, 仍有待于后续的动物学试验及临床研究持续分析.

#### 4 结论

综上所述, 黄芪注射液可呈剂量依赖性改善AHNP血气指标、炎症反应、胰腺与肺组织病理状态, 其机制可能是通过调控mTOR/p70S6K信号通路实现的, 抑制mTOR/p70S6K信号通路可能为AHNP肺损伤的治疗提供了一个新思路.

#### 文章亮点

##### 实验背景

急性胰腺炎导致的肺损伤常导致病情加重, 危及患者生命. 减轻肺组织损伤, 可加速患者康复. 黄芪注射液对急性胰腺炎有治疗效果, 可减轻其急性出血坏死型胰腺炎 (acute hemorrhagic necrotic pancreatitis, AHNP)大鼠肺组织损伤程度降低.

##### 实验动机

本研究试图探讨黄芪注射液对AHNP大鼠肺组织损伤的改善作用及对雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/核糖体70S小亚基S6蛋白激酶(ribosome 70S small subunit S6 protein kinase, p70S6K)信号通路的影响, 旨在为重症胰腺炎肺损伤患者的更有效治疗提供有效的药物治疗.

### 实验目标

本研究旨在通过建立AHNP大鼠肺组织损伤模型, 观察不同剂量黄芪注射液对肺损伤的改善作用, 并分析其对mTOR/p70S6K信号通路相关蛋白的影响。

### 实验方法

本研究成功建立AHNP大鼠肺组织损伤模型, 并给予(0.10、0.15、0.20) mL/(100 g·d)黄芪注射液治疗, 观察大鼠胰腺及肺组织病理损伤情况, 血清AMS、Hofouaer评分、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、mTOR/p70S6K信号通路蛋白[mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、真核启动因子4E结合蛋白1(p-4E binding protein 1, 4EBP1)]水平。

### 实验结果

给予黄芪注射液治疗后, 大鼠血清中的Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分、PaCO<sub>2</sub>依次降低, PaO<sub>2</sub>依次升高; TNF-α、IL-6依次降低; mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1依次降低。

### 实验结论

黄芪注射液可呈剂量依赖性改善AHNP血气指标、炎症反应、胰腺与肺组织病理状态, 其机制可能是通过调控mTOR/p70S6K信号通路实现的。

### 展望前景

只是动物实验的角度对机制进行了研究, 到临床上的研究和应用还有一段距离, 还需进一步研究黄芪注射液对肺组织损伤的具体作用机制, 并进一步往临床方向进行相关研究。

## 5 参考文献

- 1 Harris TJ, Beck WC, Bhavaraju A, Davis B, Kimbrough MK, Jensen JC, Privratsky A, Taylor JR, Sexton KW. Severe acute gallstone pancreatitis with diffuse hemorrhagic gastritis. *J Surg Case Rep* 2018; 2018: rjy048 [PMID: 29644032 DOI: 10.1093/jscr/rjy048]
- 2 韩彦舟, 朱海宏, 郭亚民. 高原低氧环境下大鼠急性坏死性胰腺炎相关性肺损伤p38MAPK的表达. *中华胰腺病杂志* 2018; 18: 345-347 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.05.014]
- 3 Pan S, Lin H, Luo H, Gao F, Meng L, Zhou C, Jiang C, Guo Y, Ji Z, Chi J, Guo H. Folic acid inhibits dedifferentiation of PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cells by suppressing mTOR/P70S6K signaling. *Am J Transl Res* 2017; 9: 1307-1316 [PMID: 28386356]
- 4 Li SH, Chen CH, Lu HL, Huang WT, Tien WY, Lan YC, Lee CC, Chen YH, Huang HY, Chang AY, Lin WC. Phosphorylated p70S6K expression is an independent prognosticator for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery* 2015; 157: 570-580 [PMID: 25726316 DOI: 10.1016/j.surg.2014.10.014]
- 5 李龙辉, 王少华, 邹冬梅, 郑雪媚, 邓健. 雷帕霉素靶蛋白在

- 未成熟鼠氧化应激性肺损伤纤维化中的作用. *中华新生儿科杂志(中英文)* 2017; 32: 220-225 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.20962932.2017.03.016]
- 6 刘珊珊, 袁玉林. 蜂毒明肽对重症急性胰腺炎合并肾损伤大鼠肾功能的保护作用. *广西医学* 2016; 38: 157-159 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2016.02.03]
- 7 王嫻嫻, 郑洋, 周哲, 董华兴. 黄芪注射液对急性胰腺炎肠道屏障功能和微炎症反应状态的影响. *世界中医药* 2018; 13: 4 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.008]
- 8 de Oliveira Andrade R, Kunitake T, Koike MK, Machado MC, Souza HP. Effects of diazoxide in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 125-129 [PMID: 28273237 DOI: 10.6061/clinics/2017(02)10]
- 9 Jia D, Yamamoto M, Otsuki M. Effect of endogenous cholecystokinin on the course of acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7742-7753 [PMID: 26167074 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7742]
- 10 Redechová S, Federová L, Hammerová L, Filkászová A, Horváthová D, Redecha M. [Thrombotic microangiopathy in pregnancy complicated by acute hemorrhagic-necrotic pancreatitis during early puerperium]. *Ceska Gynekol* 2014; 79: 190-192 [PMID: 25054954]
- 11 Zhou Y, Liao S, Zhang Z, Wang B, Wan L. Astragalus injection attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via down-regulating Jagged1/Notch1 in lungs. *J Pharm Pharmacol* 2016; 68: 389-396 [PMID: 26817817 DOI: 10.1111/j.php.12518]
- 12 Shang XL, Tao HY, Chen SY, Li YX, Hua YH. Clinical and MRI outcomes of HA injection following arthroscopic microfracture for osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24: 1243-1249 [PMID: 25763853 DOI: 10.1007/s00167-015-3575-y]
- 13 康乐斯基, 王君一, 金正慧. 黄芪注射液在急性水肿型胰腺炎治疗过程中的疗效观察. *中国药物评价* 2016; 33: 3 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2016.04.005]
- 14 孙兴, 方兆山, 陶海粟, 黄海, 刘星星. 腹腔镜腹腔置管引流治疗重症急性胰腺炎87例. *实用医学杂志* 2016; 32: 903-907 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.06.011]
- 15 邓超, 曹均强, 梁鸿寅, 陈光宇, 刘卫辉, 汤礼军, 戴睿武. 早期腹腔置管引流对大鼠重症急性胰腺炎相关肠黏膜损伤的作用. *解放军医学杂志* 2016; 41: 119-122 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2016.02.07]
- 16 公丕平, 孙杰, 牛春茂, 刘昊刚, 任凤玲, 解现慈. 急性胰腺炎患者TNF-α基因多态性与病情严重程度及临床预后相关性分析. *重庆医学* 2017; 46: 3858-3860
- 17 尹丹萍, 何多多, 张爱芹. 血清IL-8、TNF-α及C反应蛋白水平变化对早期胰腺炎的诊断价值. *中华胰腺病杂志* 2018; 18: 46-47 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.01.012]
- 18 Wang XY, Tang QQ, Zhang JL. Effect of SB203580 on pathologic change of pancreatic tissue and expression of TNF-α and IL-1β in rats with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 338-343 [DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.146]
- 19 杨晴, 林刚, 林周, 薛育政. 急性胰腺炎患者血清ET、MCP-1、TNF-α、IL-6水平变化及意义. *山东医药* 2018; 58: 54-56
- 20 王静, 黄忠, 魏尉, 候聪, 候聪, 王霆宇, 罗红发. HMGB1在重症急性胰腺炎大鼠肺损伤中的表达及乌司他丁的干预效应. *西部医学* 2018; 30: 174-177
- 21 Cao GD, Xu XY, Zhang JW, Chen B, Xiong MM. Phosphorylated Mammalian Target of Rapamycin p-mTOR Is a Favorable Prognostic Factor than mTOR in Gastric Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0168085 [PMID: 28005970 DOI: 10.1371/journal.pone.0168085]
- 22 黄洋峰, 蒋薇. p-mTOR/p70S6K信号通路在急性出血坏死型胰腺炎炎症反应中的调控作用. *山东医药* 2018; 58: 17-20 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.13.005]
- 23 王莉, 张艳丽, 王秀芳, 宋哲, 王伟. mTOR/4EBP1/HIF-1α/VEGF信号通路在哮喘小鼠肺组织中的表达及意义. *中国当代儿科杂志* 2017; 19: 7 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.01.017]
- 24 Chen LM, Song TJ, Xiao JH, Huang ZH, Li Y, Lin TY.



Tripchlorolide induces autophagy in lung cancer cells by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR pathway and improves

cisplatin sensitivity in A549/DDP cells. *Oncotarget* 2017; 8: 63911-63922 [PMID: 28969040 DOI: 10.18632/oncotarget.19201]

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,须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录。

# 胃癌患者根治性手术后血小板分布宽度与远期生存的相关性

蒋宏进, 李红晨, 王征, 梅剑锋

蒋宏进, 王征, 梅剑锋, 兰溪市人民医院普通外科 浙江省兰溪市 321100

李红晨, 兰溪市人民医院胸外科 浙江省兰溪市 321100

蒋宏进, 本科, 副主任医师, 研究方向为普通外科疾病诊治.

**作者贡献分布:** 蒋宏进与李红晨对此文所作贡献两均相等; 此课题由蒋宏进、王征、梅剑锋及李红晨设计; 研究过程由蒋宏进、王征、梅剑锋、李红晨、周任涛及刘俊超操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周任涛提供; 数据分析由蒋宏进、梅剑锋及李红晨完成; 本论文写作由蒋宏进、王征、梅剑锋及李红晨完成.

**通讯作者:** 李红晨, 硕士, 主任医师, 321100, 浙江省兰溪市兰江街道西山 路1359号, 浙江省兰溪市人民医院胸外科. lhc6652@163.com

收稿日期: 2023-01-09

修回日期: 2023-02-03

接受日期: 2023-02-28

在线出版日期: 2023-03-08

## Correlation between platelet distribution width and long-term survival in patients with gastric cancer after radical surgery

Hong-Jin Jiang, Hong-Chen Li, Zheng Wang, Jian-Feng Mei

Hong-Jin Jiang, Zheng Wang, Jian-Feng Mei, Department of General Surgery, Lanxi People's Hospital, Lanxi 321100, Zhejiang Province, China

Hong-Chen Li, Department of Thoracic Surgery, Lanxi People's Hospital, Lanxi 321100, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Hong-Chen Li, Master, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Lanxi People's Hospital, No. 1359 Xishan Road, Lanjiang Street, Lanxi 321100, Zhejiang Province, China. lhc6652@163.com

Received: 2023-01-09

Revised: 2023-02-03

Accepted: 2023-02-28

Published online: 2023-03-08

## Abstract BACKGROUND

Gastric cancer is a common digestive system tumor, and surgery is the first choice of treatment, but the long-term survival of patients after surgery is still not satisfactory. Previous studies have showed that platelet distribution width (PDW) plays an important role in the occurrence and development of tumor. This study aimed to analyze the correlation between PDW and long-term survival of patients with stage II-III A gastric cancer after radical surgery.

## AIM

To explore the relationship between PDW and long-term survival in patients with stage II-III A gastric cancer after radical surgery.

## METHODS

This is a prospective cohort study, in which 124 patients with gastric cancer who received surgical treatment at our hospital from January 2016 to December 2017 were included as the study subjects. All patients were followed for 5 years and their survival time was recorded. The patients were divided into three groups according to whether their PDW increased or not after surgery: PDW decrease group, PDW normal group, and PDW increase group. The clinicopathological characteristics and long-term survival of patients in different groups were compared. Point binary correlation and COX regression were used to test the correlation between postoperative PDW and long-term survival of patients and the impact of PDW on long-term survival. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to analyze the value of postoperative PDW in predicting long-term survival.

## RESULTS

The levels of CEA, CA199, and PDW in gastric cancer patients after treatment were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). Among 111 patients with gastric cancer, 35 (31.53%) had decreased PDW, 24 (21.62%) had normal PDW, and 52 (46.85%) had increased PDW. The rates of lymph node metastasis and advanced tumor-node-metastasis (TNM) stage (IIIA) in the PDW increase group were significantly higher than those of the PDW normal group and PDW decrease group ( $P < 0.05$ ). However, there were no statistical significant differences among the three groups in terms of age, sex, degree of differentiation, tumor diameter, depth of muscle invasion, TNM stage, and lymph node metastasis ( $P > 0.05$ ). Among 111 cases of gastric cancer, 31 survived, with a survival rate of 27.93%; the survival time was 11-60 mo, and the median survival time was 43.00 (31.00, 60.00) mo. Point binary correlation test showed that PDW, lymph node metastasis, and TNM stage were positively correlated with long-term survival after radical surgery ( $r > 0$ ,  $P < 0.05$ ). COX regression analysis showed that after adjusting for TNM stage and lymph node metastasis, taking the normal PDW group as a reference, the increase of PDW was a risk factor for long-term survival of gastric cancer patients. The median survival time of the patients with decreased, normal, and increased PDW was 49.50 (33.00, 60.00) mo, 53.50 (49.25, 58.00) mo, and 29.00 (20.00, 35.00) mo, respectively, and the difference among the three groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that postoperative PDW level had appreciated value in predicting long-term survival of gastric cancer patients (AUC = 0.718, 95%CI: 0.614-0.822,  $P < 0.001$ ).

## CONCLUSION

PDW is related to the long-term survival of patients with gastric cancer after radical surgery. Increased PDW indicates that the long-term prognosis of gastric cancer patients is poor and the survival period is short. TNM stage and lymph node metastasis are also closely related to the long-term survival of gastric cancer patients.

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

**Key Words:** Gastric cancer; Radical surgery; Platelet distribution width; Long-term survival; Relevance; Forecast

**Citation:** Jiang HJ, Li HC, Wang Z, Mei JF. Correlation between platelet distribution width and long-term survival in patients with gastric cancer after radical surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(5): 193-200

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/193.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.193>

## 摘要

### 背景

胃癌是一种常见的消化系统肿瘤,以手术为首选治疗

方式,但患者术后远期生存仍不理想。据研究表明,血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)在肿瘤发生发展中占据重要角色。本研究拟分析血清PDW与II-III期胃癌患者根治术后远期生存的相关性。

## 目的

观察II-III期胃癌患者根治术后血清PDW与远期生存的关系。

## 方法

本研究采用前瞻性队列研究方法,纳入医院2016-01/2017-12接受手术治疗的124例胃癌患者作为研究对象。全部患者均于术后检测PDW水平,接受为期5年的随访并记录生存时间。根据患者术后PDW是否升高分为PDW降低组、PDW正常组和PDW升高组,比较不同组别的患者临床病理特征和远期生存情况。采用点二列相关性、COX回归检验术后PDW与患者远期生存的相关性和对远期生存的影响,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析术后PDW预测远期生存的价值。

## 结果

胃癌患者治疗后的CEA、CA199和PDW水平均低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。111例胃癌患者中,有35例PDW降低,24例处于正常范围,52例PDW升高,分别占31.53%、21.62%和46.85%。PDW升高组恶性肿瘤国际临床病理分期(tumor lymph node metastasis, TNM)分期(-IIIA期)、淋巴结转移占比高于PDW正常组、PDW降低组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );但三组间患者年龄、性别、分化程度、肿瘤直径、肌层浸润深度比较、PDW降低组与PDW正常组患者年龄、性别、分化程度、肿瘤直径、肌层浸润深度、TNM分期和淋巴结转移比较,差异均无统计学意义。111例胃癌中,生存31例,生存率为27.93%,生存时间(11-60) mo,中位生存时间43.00(31.00, 60.00) mo。经点二列相关性检验,胃癌患者根治性手术后PDW、淋巴结转移和TNM分期均与远期生存呈正相关性( $r > 0$ ,  $P < 0.05$ )。COX回归分析,在调整TNM分期、淋巴结转移后,以PDW正常组为参照,PDW升高是胃癌患者远期生存的危险因素。PDW降低组患者中位生存时间为49.50(33.00, 60.00) mo, PDW正常组患者中位生存时间为53.50(49.25, 58.00) mo, PDW升高组患者中位生存时间为29.00(20.00, 35.00) mo,三组间生存时间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC曲线显示,术后PDW水平预测胃癌患者远期生存具有一定的预测价值(AUC = 0.718, 95%CI: 0.614-0.822,  $P < 0.001$ )。

## 结论

胃癌根治性手术后PDW与患者远期生存情况有关系,当PDW水平升高提示胃癌患者远期预后不良、生存期短,且TNM分期、淋巴结转移也与胃癌患者远期生

存有密切联系。

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

**关键词:** 胃癌; 根治性手术; 血小板分布宽度; 远期生存; 相关性; 预测

**核心提要:** 术后转移和复发是影响胃癌患者远期生存的主要原因。而血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)是肿瘤生长、转移的关键因素。本研究通过探析 II-IIIa 期胃癌患者根治手术后血清 PDW 与远期生存的相关性, 以为早期预测胃癌远期生存提供新思路。

**文献来源:** 蒋宏进, 李红晨, 王征, 梅剑峰. 胃癌患者根治性手术后血小板分布宽度与远期生存的相关性. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 193-200

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/193.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.193>

## 0 引言

目前根治性外科手术和药物治疗是 II-IIIa 期胃癌的主要治疗方法, 可有效延长患者生存时间<sup>[1]</sup>。临床发现部分胃癌患者根治术后仍可能出现复发、转移, 其 5 年生存率约为 30% 左右<sup>[2]</sup>。寻找与胃癌远期生存相关的影响因素尤为重要, 可为患者预后预测提供参考, 也可为临床治疗提供新靶点。血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)是反映血小板活化、血小板容积大小离散程度的指标, 也是肿瘤微环境的重要组成成分, 在肿瘤生长、转移和新生血管形成等过程中发挥关键性作用<sup>[3,4]</sup>。研究指出<sup>[5]</sup>, 肝细胞癌预后不良患者的 PDW 水平明显升高且 PDW 是患者预后不良的独立危险因素, 用于预测患者术后 5 年内生存率的价值良好。但探析血清 PDW 水平与胃癌患者远期生存相关性的前瞻性研究尚未见, 对于患者远期生存预测的意义尚不清楚。为此本研究采用前瞻性队列研究方式, 探析胃癌患者根治性手术后 PDW 与远期生存的相关性, 为改善患者预后和优化治疗方案提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究采用前瞻性队列研究方法, 纳入医院 2016-01/2017-12 接受手术治疗的胃癌患者作为研究对象。本研究的实施已经医院医学伦理委员会的批准同意。

**纳入标准:** (1) 胃腺癌符合《内科学(第 9 版)》<sup>[6]</sup> 中相关诊断标准, 经实验室检查、病理活镜检查等确诊; (2) 恶性肿瘤国际临床病理分期(tumor lymph node metastasis, TNM)为 II-IIIa 期; (3) 符合根治性手术指征并进行根治性手术治疗; (4) 患者及家属对研究内容知情且自愿签署

研究知情同意书。

**排除标准:** (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 伴远处转移; (3) 既往放、化疗等相关治疗史; (4) 伴有认知障碍、精神障碍; (5) 合并自身免疫性疾病、造血系统疾病等; (6) 合并高血压、糖尿病; (7) 心、肝、肾等脏器功能不全; (8) 出血风险分层高危; (9) 甲状腺功能障碍; (10) 伴大血管病变; (11) 合并消化道出血; (12) 合并严重感染。

**剔除标准:** (1) 治疗依从性差, 变更治疗方案者; (2) 患者拒绝或主动要求退出实验; (3) 随访期间失访者。

根据纳入与排除标准, 共纳入 124 例胃癌患者, 其中男性 65 例, 女性 59 例; 年龄(50-69)岁, 平均年龄(58.91±3.42)岁; 体重指数(24.73-29.12) kg/m<sup>2</sup>, 平均体重指数(27.58±1.42) kg/m<sup>2</sup>; TNM 分期: II 期 53 例, IIIa 期 71 例; 14 例吸烟史, 8 例饮酒史。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床特征和指标:** 通过医院电子病历管理系统, 记录患者年龄、性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期和肌层浸润深度等临床特征, 统计胃癌患者治疗前、后的糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测结果。

**1.2.2 PDW 检测方法及分组:** PDW 取值时间采用患者随访建档过程中首次血常规中的数据为基线参考。记录患者 PDW 检查结果, 依据结果将全部患者分为 3 组, 包括 PDW 降低组(PDW<15%)、正常范围组(15%≤PDW≤17%)和 PDW 升高组(PDW>17%)。PDW 正常值范围为 15%-17%。

**1.2.3 随访内容:** 全部患者术后均接受为期 5 年随访, 随访方式为电话随访和回院复查, 随访频率为术后 2 年内每 3 mo 随访 1 次, 2 年后每 6 mo 随访 1 次, 直至术后 5 年。复查内容包括血常规、生化检查、肿瘤标志物和胃内镜检查等, 记录所有胃癌患者的生存时间, 总生存期(overall survival, OS)为患者术后至全因死亡或随访截止时间。

**统计学处理** 用 SPSS 25.0 软件处理数据, *Shapiro-Wilk* 检验法计算分布的正态性, 以 mean±SD 示正态, 用 *t* 检验;  $\chi^2$  检验百分比; 采用点二列相关性检验相关性; 采用 COX 回归分析检验术后 PDW 对远期生存的影响; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 并计算曲线下面积(area under curve, AUC), 分析患者术后 PDW 水平对远期生存的预测价值, AUC<0.5 无价值, 0.5≤AUC<0.7 价值较低, 0.7≤AUC<0.9 价值中等, ≥0.9 价值高; 生存函数经 Kaplan-Meier 曲线检验; PFS 和 OS 比较应用 Kaplan-Meier 生存分析法进行处理, 采用 Log-rank 检验分析其

差异是否具有统计学意义, 均以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准;  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床指标比较和PDW分组情况** 本研究共纳入124例II-III A期胃癌患者, 随访期间失访13例, 最终纳入111例进行研究。111例胃癌患者治疗后CEA、CA199和PDW水平均低于治疗前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表1。111例胃癌患者中, 有35例PDW降低, 24例处于正常范围, 52例PDW升高, 分别占31.53%(35/111)、21.62%(24/111)和46.85%(52/111)。

**2.2 临床特征** PDW升高组患者TNM分期(III A期)、淋巴结转移占比高于PDW正常组、PDW降低组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但三组间患者年龄、性别、分化程度、肿瘤直径、肌层浸润深度比较及PDW降低组和PDW正常组患者年龄、性别、分化程度、肿瘤直径、肌层浸润深度、TNM分期和淋巴结转移比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

**2.3 胃癌患者生存情况** 随访期满, 111例胃癌中生存31例, 生存率为27.93%(31/111); 患者生存时间(11-60) mo, 中位生存时间43.00(31.00, 60.00) mo, 生存函数见图1。

**2.4 胃癌患者根治性手术后PDW与远期生存的相关性** 经点二列相关性检验, 胃癌患者根治性手术后PDW、淋巴结转移和TNM分期均与远期生存呈正相关性( $r > 0$ ,  $P < 0.05$ ), 见表3。

**2.5 不同PDW分组患者远期生存的多因素COX回归分析** 将远期生存作为因变量(1 = 病死, 0 = 存活), 在未调整任何变量情况下(Model1), 进行COX风险回归模型发现以PDW正常为参照, PDW升高是胃癌患者远期生存的危险因素( $P < 0.05$ ); 在分别调整TNM分期后(Model2)、淋巴结转移(Model3)后发现, 以PDW正常为参照, PDW升高仍是胃癌患者远期生存的危险因素( $P < 0.05$ ), 见表4。

**2.6 不同PDW分组的胃癌患者生存时间比较** PDW降低组的中位生存时间为49.50(33.00, 60.00) mo, PDW正常组患者中位生存时间为53.50(49.25, 58.00) mo, PDW升高组患者中位生存时间为29.00(20.00, 35.00) mo, 三组间生存时间比较, 差异有统计学意义( $H = 34.160$ ,  $P < 0.001$ ), 见图2。

**2.7 术后PDW预测胃癌患者远期生存的预测价值** 将术后PDW水平作为检验变量, 将胃癌患者远期生存作为状态变量(1 = 病死, 0 = 生存), 绘制ROC曲线显示, 术后PDW水平预测胃癌患者远期生存的AUC = 0.718(95%CI: 0.614-0.822,  $P < 0.001$ ), 特异度为0.688, 敏感度为0.871, 约登指数为0.599, 具有一定预测价值。当Cut-off值取16.75%时, 可获取最佳预测价值。见图3。

## 3 讨论

据《中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)》<sup>[7]</sup>中指出, 胃癌根治术+淋巴结清扫治疗II-III A期胃癌是I类推荐证据。但多数胃癌患者出现明显症状时已处于中晚期而错过最佳治疗时机, 术后生存率不高<sup>[8]</sup>。有临床研究结果显示, 目前I期胃癌手术治疗的5年生存率为78%, I B期约58%、II期约34%、III A期约20%、III B期约8%、IV期约7%<sup>[9]</sup>。本研究中, 111例胃癌患者病死率约为72%, 与上述研究结果相近, 说明胃癌患者术后生存率较低, 寻找预测患者远期生存指标对临床治疗意义重大。

本研究结果发现, 胃癌患者治疗后CEA、CA199和PDW水平较治疗前明显下降, 证实了根治性手术治疗胃癌的有效性。但CEA、CA199等肿瘤标志物已成为临床公认监测胃癌预后的指标且灵敏度和特异度不高, 因而本研究并未做重点分析<sup>[10]</sup>。

随着血小板在肿瘤发生、发展和转移中作用机制的研究越来越多, 血小板活化能够促进肿瘤细胞增殖、侵袭和血管生成以及高血小板计数与肾细胞癌、肺癌等恶性肿瘤预后密切相关等结论已被证实<sup>[11]</sup>。但血小板计数总数取决于血小板的消耗和产量, 当肿瘤患者机体处于正常代偿机制时, 血小板计数仍会正常消耗和产生进而掩盖机体高凝状态和促炎肿瘤表型的存在<sup>[12]</sup>。而PDW可反应血小板大小变化, 已被证实是喉癌预后的危险因素<sup>[13]</sup>。

本研究发现, PDW升高的胃癌患者以高TNM分期和伴有淋巴结转移的特征为主, 而高TNM分期和淋巴结转移与患者预后密切相关, 通过相关性分析证实胃癌患者根治术后PDW升高与远期生存有相关性。TNM分期越高则提示肿瘤进展程度越高, 肿瘤细胞对治疗反应越弱, 治疗难度越高, 难以有效遏制疾病进展, 患者远期生存期越短<sup>[14]</sup>。而伴有淋巴结转移的胃癌患者因浸润的肿瘤细胞已穿过淋巴管壁, 肿瘤细胞脱落后可跟随淋巴液带入至汇入区淋巴结后并以此为中心生长出肿瘤, 病变位置较深且隐蔽、治疗难度大、手术切除率低, 从而导致胃癌患者生存时间缩短, 远期预后不良<sup>[15]</sup>。但二者已被证实与多种恶性肿瘤预后相关, 如乳腺癌、肺癌等, 因而本研究也并未对此深入分析。

另有研究指出, 血小板主要通过诱导血管生成、促进上皮-间质转化和加强循环肿瘤细胞生存能力等途径参与肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[16]</sup>。肿瘤细胞可促使血小板活化引起PDW水平升高, 进而促进 $\alpha$ -颗粒释放血管内皮生长因子等因子的合成与释放, 诱导血小板和内皮细胞黏附、提高血管通透性和促进新生血管形成, 从而更有利于肿瘤生长和转移<sup>[17]</sup>。而且随着PDW水平升高, 血小

表 1 胃癌患者治疗前、后的临床指标比较(mean ± SD)

时点	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	PDW(%)
治疗前( <i>n</i> = 111)	4.89 ± 0.91	13.85 ± 3.94	20.91 ± 4.37
治疗后( <i>n</i> = 111)	1.72 ± 0.35 <sup>a</sup>	6.82 ± 1.47 <sup>a</sup>	15.12 ± 3.52 <sup>a</sup>
<i>t</i>	34.255	17.613	10.871
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与治疗前比较. CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; PDW: 血小板分布宽度.

表 2 不同PDW分组的胃癌患者临床特征比较[例(%)]

项目	<i>n</i>	PDW升高组( <i>n</i> = 35)	PDW正常组( <i>n</i> = 24)	PDW降低组( <i>n</i> = 52)	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)					0.428	0.807
<60	62	20(57.14)	12(50.00)	30(57.69)		
≥60	49	15(42.86)	12(50.00)	22(42.31)		
性别					0.114	0.944
男	57	18(51.43)	13(54.17)	26(50)		
女	54	17(48.57)	11(45.83)	26(50)		
分化程度					1.320	0.858
高分化	18	5(14.29)	5(20.83)	8(15.38)		
中分化	31	9(25.71)	8(33.33)	14(26.92)		
低分化	62	21(60)	11(45.83)	30(57.69)		
淋巴结转移					7.400	0.025
有	77	30(85.71)	13(54.17) <sup>b</sup>	34(65.38) <sup>b</sup>		
无	34	5(14.29)	11(45.83) <sup>b</sup>	18(34.62) <sup>b</sup>		
TNM分期					27.801	<0.001
II期	50	3(8.57)	16(66.67) <sup>b</sup>	31(59.62) <sup>b</sup>		
III A期	61	32(91.43)	8(33.33) <sup>b</sup>	21(40.38) <sup>b</sup>		
肌层浸润深度					1.252	0.535
未及浆膜层	79	25(71.43)	15(62.50)	39(75.00)		
突破浆膜层	32	10(28.57)	9(37.50)	13(25.00)		
治疗方式					0.223	0.895
手术+术后放化疗	24	7(20.00)	6(25.00)	11(21.15)		
术前新辅助化疗+手术+术后放化疗	87	28(80.00)	18(75.00)	41(78.85)		

<sup>b</sup>*P*<0.05, 与PDW升高组比较. PDW: 血小板分布宽度.

表 3 胃癌患者根治性手术后PDW与远期生存的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
PDW	0.343	<0.001
淋巴结转移	0.240	<0.001
TNM分期	0.203	<0.001

PDW: 血小板分布宽度; TNM分期: 恶性肿瘤国际临床病理分期.

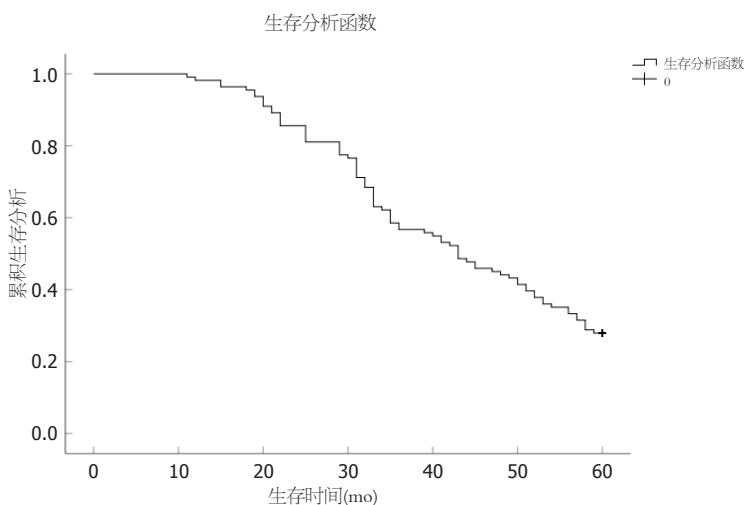
板产生的转化生长因子还能够促进上皮-间质转化, 而间质细胞具有迁移和侵入组织的能力, 可促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[18]</sup>. 此外, 血小板也具有帮助脉管系统中肿瘤细胞逃避NK细胞等免疫细胞监视的作用, 当血小板

外衣表现出活跃表型时, 其可分泌大量干扰素- $\gamma$ 和转化生长因子- $\beta$ 1等血小板衍生因子来诱导C型凝集素样NKG2D受体下调, 进而降低NK细胞抗肿瘤活性. 还可直接接触主要组织相容性复合体 I 类分子赋予肿瘤细

表 4 不同PDW分组患者远期生存的多因素COX回归分析

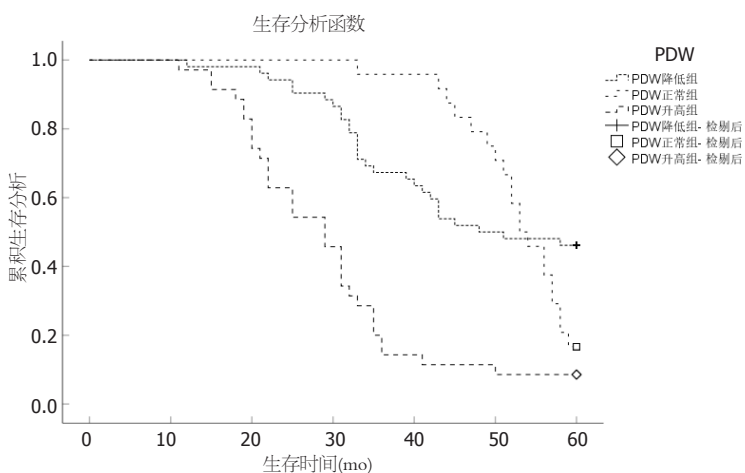
自变量		$\beta$	标准误	Wald $\chi^2$	P值	HR	95%置信区间
Model1	PDW降低组	-0.249	0.294	0.714	0.398	0.780	0.438-1.388
	PDW升高组	1.220	0.296	17.042	<0.001	3.388	1.898-6.047
Model2	PDW降低组	-0.326	0.298	1.199	0.274	0.722	0.403-1.293
	PDW升高组	1.024	0.312	10.766	0.001	2.784	1.510-5.133
Model3	PDW降低组	-0.348	0.296	1.380	0.240	0.706	0.395-1.262
	PDW升高组	1.182	0.331	12.793	<0.001	3.262	1.707-6.236

以PDW降低组作为参照; Model1: 单因素Model; Model2: 校正TNM分期, Model3在Model2基础上校正淋巴结转移. PDW: 血小板分布宽度; TNM分期: 恶性肿瘤国际临床病理分期.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.193 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 患者整体生存情况.

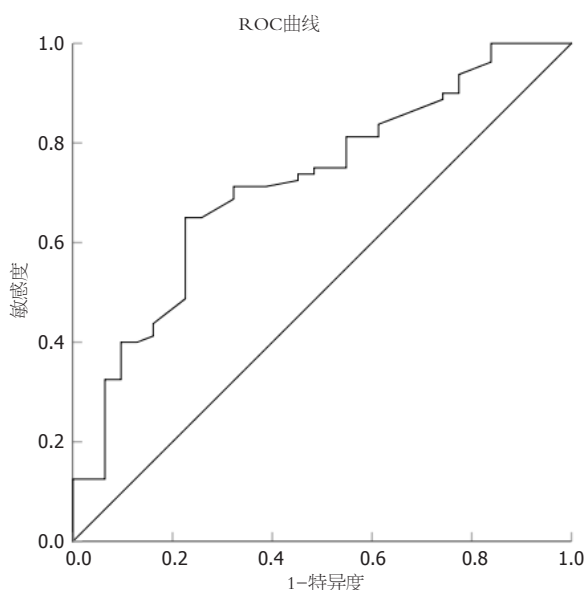


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.193 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 不同PDW分组的胃癌患者生存情况比较. PDW: 血小板分布宽度.

胞膜, 从而减轻NK细胞反应性和对肿瘤细胞的细胞毒性, 更有利于肿瘤细胞躲避免疫监视作用, 影响胃癌患者远期生存<sup>[19,20]</sup>.

本研究中胃癌患者生存曲线结果显示, PDW升高的胃癌患者生存时间明显短于PDW正常和降低的患者, COX回归分析说明术后PDW是影响胃癌患者远期生存



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.193 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 术后PDW预测胃癌患者远期生存的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征曲线.

的影响因素,表明PDW与胃癌患者远期生存密切相关,与张林楠等<sup>[21]</sup>、吴佳成等<sup>[22]</sup>研究结论相似.此外,本研究还发现术后PDW水平预测胃癌患者远期生存的价值良好,未来可作为患者远期生存的有效预测指标,并且术后PDW预测胃癌患者远期生存阈值为16.75%,处于PDW正常水平内提示在PDW在未达升高标准时,患者远期生存风险即可能增加,但还需未来开展更多的相关研究进一步探析PDW预测胃癌远期生存的水平标准.

#### 4 结论

综上所述,胃癌根治性手术后PDW与患者远期生存情况有关系,当PDW水平升高提示胃癌患者远期预后不良、生存期短,且TNM分期、淋巴结转移也与胃癌患者远期生存有密切联系.

#### 文章亮点

##### 实验背景

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,手术虽可有效清除肿瘤但患者术后远期生存仍未达到预期,因此探寻与胃癌患者远期生存有关的指标尤为重要.血小板分布宽度(platelet distributionwidth, PDW)已被证实在肿瘤进展可发挥一定的作用,与胃癌术后远期生存可能存在一定的关系,但相关研究相对较少.

##### 实验动机

手术是胃癌患者的主要治疗手段,但有相当比例的患者术后远期生存不理想,是患者术后的主要担忧.因此,仍

需探寻与胃癌患者远期生存有关的指标,以尽早预测患者远期生存情况并可提供治疗新靶点.

##### 实验目标

通过分析II-III期胃癌患者根治手术后血清PDW与远期生存之间的关系,明确术后血清PDW水平会影响患者远期生存情况,或可作为早期预测胃癌患者术后远期生存情况的辅助指标,且早期预测患者远期生存情况可优化治疗策略,对于延长患者生存时间具有一定意义.

##### 实验方法

本研究主要采用数据分析的方法,采用相关性、COX回归分析II-III期胃癌患者根治手术后血清PDW与远期生存的关系和影响,并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线检验术后血清PDW预测胃癌患者远期生存的价值,从而阐述II-III期胃癌患者根治手术后血清PDW与远期生存的相关性.

##### 实验结果

通过本研究分析发现,术后血清PDW与胃癌患者远期生存存在关系,血清PDW水平升高可能提示胃癌患者远期生存不佳,或可用于早期预测患者远期生存情况并可提供治疗新靶点.

##### 实验结论

通过本研究发现,胃癌根治性手术后血清PDW与患者远期生存情况密切相关,当血清PDW水平升高可能提示胃癌患者远期预后不良、生存期缩短.

##### 展望前景

本研究仅单次检测了胃癌患者术后血清PDW水平,无法反应个体长期的暴露水平,且具体预测胃癌患者远期生存的最佳阈值尚不明确;研究对象主要是单一区域的人群,对研究结果的外推产生影响.

#### 5 参考文献

- 1 Luxenburger A, Bougen-Zhukov N, Fraser MG, Beetham H, Harris LD, Schmidt D, Cameron SA, Guilford PJ, Evans GB. Discovery of AL-GDa62 as a Potential Synthetic Lethal Lead for the Treatment of Gastric Cancer. *J Med Chem* 2021; 64: 18114-18142 [PMID: 34878770 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01609]
- 2 Wei C, Yu Z, Wang G, Zhou Y, Tian L. Effects of Laparoscopic Radical Gastrectomy on Peritoneal Micrometastases of Gastric Cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2021; 31: 399-403 [PMID: 33788822 DOI: 0.1097/SLE.0000000000000930]
- 3 Shi Y, Jiang H, Huang C, Hu C, Zhao J, Li M, Zeng X. Platelet distribution width is highly associated with thrombotic events in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 4581-4588 [PMID: 34213673 DOI: 0.1007/s10067-021-05843-z]
- 4 Guo E, Zhang C, Guo L, Song K, Wang G, Duan C, Yang X, Yuan Z, Guo J, Sun J, Meng H, Chang R, Li X, Xiu C, An C, Mao X, Miao S. Prognostic value of platelet distribution width and mean platelet



- volume in patients with laryngeal cancer. *Future Oncol* 2021; 17: 1025-1037 [PMID: 33543648 DOI: 10.2217/fon-2020-0658]
- 5 章惠刚, 赵长新, 陈建林, 尹国文. 血小板分布宽度与肝细胞癌预后后的相关性研究. *现代消化及介入诊疗* 2020; 25: 1197-1199 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.09.014]
  - 6 葛均波, 徐永健, 王辰. *内科学(第9版)*. 北京: 人民卫生出版社 2018: 364-367
  - 7 中华医学会肿瘤学分会; 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版). *中华医学杂志* 2022; 102: 1169-1189 [[DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220127-00197]
  - 8 Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39: 1179-1203 [PMID: 32894370 DOI: 10.1007/s10555-020-09925-3]
  - 9 Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, Das P, Enzinger PC, Enzler T, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson MK, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kim S, Kleinberg LR, Klempner SJ, Lacy J, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Outlaw D, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultsides GA, Reznik S, Roses RE, Strong VE, Su S, Wang HL, Wiesner G, Willett CG, Yakoub D, Yoon H, McMillian N, Pluchino LA. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 167-192 [PMID: 35130500 DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008]
  - 10 陈昱倩, 孙蓉, 吴昊. 血清miR-200c单独或联合CEA, CA-199和CA-724检测对胃癌患者的诊断价值. *临床和实验医学杂志* 2021; 20: 2399-2402 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.22.014]
  - 11 Takeuchi H, Noda D, Abe M, Anami K, Miyawaki M, Osoegawa A, Sugio K. Evaluating the Platelet Distribution Width-to-Plateletcrit Ratio as a Prognostic Marker for Patients With Breast Cancer. *Anticancer Res* 2020; 40: 3947-3952 [PMID: 32620636 DOI: 10.21873/anticancer.14386]
  - 12 Qin L, Li JY, Huang WJ, Zhang ML, Wang RT, Shen W. Higher platelet distribution width is associated with unfavorable prognosis in ovarian cancer. *Cancer Biomark* 2020; 28: 365-370 [PMID: 32417761 DOI: 10.3233/CBM-191190]
  - 13 Li M, Bai J, Wang S, Zhai Y, Zhang S, Li C, Du J, Zhang Y. Mean platelet volume and platelet distribution width serve as prognostic biomarkers in skull base chordoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 2020; 20: 988 [PMID: 33046024 DOI: 10.1186/s12885-020-07497-7]
  - 14 刘晨, 张永磊, 彭良群, 马飞, 张占东, 张斌, 杨巍, 花亚伟, 徐淑宁, 陈小兵, 郑小丽. ypTNM分期联合AJCC-TRG在进展期胃癌新辅助化疗预后评价中的价值. *中国肿瘤临床* 2021; 48: 787-791 [DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20201508]
  - 15 何梦江, 刘歆阳, 陈百胜, 李全林, 周平红, 陈巍峰. 基于SEER数据库分析淋巴结转移对胃癌T分期影响生存的修饰效应. *中国实用外科杂志* 2022; 42: 590-595 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.05.22]
  - 16 Sakin A, Sahin S, Sakin A, Karatas F, Sengul Samanci N, Yasar N, Arici S, Demir C, Geredeli C, Dikker O, Cihan S. Mean platelet volume and platelet distribution width correlates with prognosis of early colon cancer. *J BUON* 2020; 25: 227-239 [PMID: 32277636]
  - 17 Kawakita Y, Motoyama S, Sato Y, Wakita A, Nagaki Y, Imai K, Minamiya Y. Prognostic Significance of Combined Platelet Distribution Width and C-Reactive Protein Score in Esophageal Cancer. *Anticancer Res* 2020; 40: 5715-5725 [PMID: 32988897 DOI: 10.21873/anticancer.14586]
  - 18 Matsunaga T, Saito H, Fukumoto Y, Shimizu S, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Miyatani K, Yamamoto M, Tokuyasu N, Takano S, Sakamoto T, Honjo S, Fujiwara Y. The postoperative platelet distribution width is useful for predicting the prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Today* 2020; 50: 123-133 [PMID: 31388825 DOI: 10.1007/s00595-019-01860-3]
  - 19 Wang Y. Does Pretreatment Platelet Distribution Width Predict Prognosis in Esophageal Cancer? *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 8207-8208 [PMID: 36008743 DOI: 10.1245/s10434-022-12478-0]
  - 20 Saito H, Shimizu S, Shishido Y, Miyatani K, Matsunaga T, Fujiwara Y. Prognostic significance of the combination of preoperative red cell distribution width and platelet distribution width in patients with gastric cancer. *BMC Cancer* 2021; 21: 1317 [PMID: 34879841 DOI: 10.1186/s12885-021-09043-5]
  - 21 张林楠, 刘玉峰, 苏淑芳, 魏林林, 李白, 饶海艳, 毛舒婷. 血小板分布宽度对神经母细胞瘤预后的预测价值. *中华实用儿科临床杂志* 2020; 35: 440-444 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20191110-01116]
  - 22 吴佳成, 翟宝茜, 姜力. 术前血小板分布宽度与血小板计数比值对膀胱癌术后患者预后评估价值研究. *临床军医杂志* 2020; 48: 1363-1367 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.11.38]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 利伐沙班联合重复肝切除术治疗肝硬化并发急性门静脉血栓合并肝细胞癌1例

王世美, 文君, 胡玲, 伍丽萍, 袁德强

**王世美, 胡玲, 伍丽萍, 袁德强**, 成都市第三人民医院、西南交通大学附属医院消化内科 四川省成都市 610031

**文君**, 成都市第三人民医院、西南交通大学附属医院普外科 四川省成都市 610031

王世美, 主治医师, 主要从事肝病的临床研究.

**基金项目:** 成都市科技项目, No.2021-YF05-00585-SN; 成都市卫健委科研项目, No. 2022484.

**作者贡献分布:** 此课题由王世美设计; 研究过程由王世美、文君、胡玲完成; 数据分析由王世美、袁德强完成; 论文写作由王世美、伍丽萍完成.

**通讯作者:** 王世美, 主治医师, 610031, 四川省成都市青羊区青龙街82号, 成都市第三人民医院消化内科. wangshimei712@163.com

**收稿日期:** 2022-11-14

**修回日期:** 2022-12-28

**接受日期:** 2023-02-28

**在线出版日期:** 2023-03-08

## Rivaroxaban combined with repeat hepatectomy for treatment of cirrhosis-related acute portal vein thrombosis with hepatocellular carcinoma: A case report

Shi-Mei Wang, Jun Wen, Ling Hu, Li-Ping Wu, De-Qiang Yuan

**Shi-Mei Wang, Ling Hu, Li-Ping Wu, De-Qiang Yuan**, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Chengdu and Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan Province, China

**Jun Wen**, Department of General Surgery, The Third People's Hospital of Chengdu and Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan Province, China

**Supported by:** Science and Technology Project of Chengdu, No. 2021-YF05-00585-SN; Scientific Research Project of Chengdu's Municipal Health Commission, No. 2022484.

**Corresponding author:** Shi-Mei Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Chengdu and Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, No. 82 Qinglong Street, Qingyang District, Chengdu 610031, Sichuan Province, China. wangshimei712@163.com

**Received:** 2022-11-14

**Revised:** 2022-12-28

**Accepted:** 2023-02-28

**Published online:** 2023-03-08

## Abstract

### BACKGROUND

Acute portal vein thrombosis (PVT) with hepatocellular carcinoma (HCC) is a severe complication of liver cirrhosis and its prognosis is affected by clinical decision to a large extent, while the order of management, the approaches of treatment, and the adjustment of the plan are all the key and difficult points.

### CASE SUMMARY

This case was treated with low molecular weight heparin (4000 U/12 h) for 14 d, followed by rivaroxaban (10 mg/12 h) and then partial hepatectomy twice, of which the first was performed 1 mo after anticoagulation, and the second was performed 4 mo later, by which the primary lesion and postoperative new lesion were resected, respectively. Rivaroxaban was taken constantly except the perioperative period, while gingival bleeding occurred after 8 mo of anticoagulation, so suspension of rivaroxaban was carried out for 1 wk, after which the bleeding was relieved, and a half dose of rivaroxaban (10 mg/d) was used to continue anticoagulation from then on. The thrombus remained recanalized and there was no tumor recurrence during the following 2 years.

### CONCLUSION

When there are indications for anticoagulation and partial

hepatectomy in patients with cirrhosis-related acute PVT with HCC, anticoagulation followed by surgery is recommended, as anticoagulation may reduce thrombosis in a short time, which could not only decrease the risk of surgery, but also have little influence on the opportunity of tumor treatment. And when recurrence of HCC occurs, if possible, repeat hepatectomy should be considered to improve the prognosis. Anticoagulant strategy should be adjusted accordingly if rivaroxaban causes bleeding, and it should be stopped or reduced after the bleeding is stable.

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

**Key Words:** Rivaroxaban; Repeat hepatectomy; Acute portal vein thrombosis; Hepatocellular carcinoma

**Citation:** Wang SM, Wen J, Hu L, Wu LP, Yuan DQ. Rivaroxaban combined with repeat hepatectomy for treatment of cirrhosis-related acute portal vein thrombosis with hepatocellular carcinoma: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(5): 201-206  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/201.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.201>

## 摘要

### 背景

急性门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)合并肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝硬化的严重并发症,而临床决策是影响其预后的重要因素,处理顺序、治疗方式及病情变化时方案的调整均是重点和难点。

### 病例简介

本例患者予低分子肝素(4000 U/12 h)抗凝14 d后序贯口服利伐沙班(10 mg/12 h),先后行2次HCC外科切除术,第1次手术在抗凝1 mo后进行,第2次手术与之相隔4 mo,分别切除原发病灶及术后新发病灶,除围手术期外均持续使用利伐沙班,抗凝8 mo时出现牙龈出血,暂停1 wk后缓解,后减半利伐沙班(10 mg/d)长期治疗。随访2年,血栓保持再通状态,未再见肿瘤复发。

### 结论

肝硬化并发急性PVT合并HCC时,若有抗凝及手术指征,建议先抗凝后手术,因抗凝可短时间内改善血栓,不仅可减少手术风险,且对肿瘤治疗时机的影响小;而HCC复发在有条件时需考虑再次手术治疗来改善预后;利伐沙班发生出血时可根据病情调整抗凝策略,必要时停用或出血稳定后减量使用。

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

**关键词:** 利伐沙班; 重复肝切除术; 急性门静脉血栓; 肝细胞癌

**核心提要:** 目前尚无肝硬化并发急性门静脉血栓合并肝细胞癌的处理策略的研究报道,本文建议先抗凝后手术,因利伐沙班起效快、半衰期短、血栓再通率高,可在短期内有效溶解血栓,减少手术风险且对肿瘤治疗时机的影响小。抗凝中发生出血时需适当调整药物,而肿瘤复发在有条件时也需考虑再次实施手术治疗来改善预后。

**文献来源:** 王世美, 文君, 胡玲, 伍丽萍, 袁德强. 利伐沙班联合重复肝切除术治疗肝硬化并发急性门静脉血栓合并肝细胞癌1例. *世界华人消化杂志* 2023; 31(5): 201-206

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/201.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i5.201>

## 0 引言

急性门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在肝硬化中同时存在时可严重危害患者的预后,但目前尚无该情况下的全程管理方案的研究报道,现通过一例病案报道了解其诊治及随访过程,拟对同时有抗凝及手术指征的患者的治疗顺序提出建议,同时增强临床医师对直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOACs)在急性PVT中的疗效、风险、出血处理的认识,了解围手术期抗凝方案的调整方法,并加强HCC复发时的根治观念。

## 1 病例简介

患者男性,52岁,因“乙肝3年,静脉曲张套扎术后2年,腹痛半月”于2020-08-05入本院。3年前于当地医院体检发现“乙肝小三阳”,无不适,未进一步诊治。2年前,因呕吐暗红色血液约300 mL于我院行胃镜检查为食道静脉曲张破裂出血,并行内镜下套扎术,查乙肝系列提示HBsAg阳性,HBsAb阴性,HBcAg阴性,HBcAb阳性,HBcAb阳性,HBV-DNA $9.77E+06$  IU/mL,AFP 3.2  $\mu$ g/L,腹部彩超发现肝硬化,肝右前叶下段小结节(直径约8mm),上腹增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及超声造影考虑再生结节可能性大,予普萘洛尔(10 mg/d)降门静脉压(心率从68次/分降至50次/分)及恩替卡韦(0.5 mg/d)抗病毒治疗。出院后1 mo、3 mo分别来院复查胃镜,并行第2次、第3次内镜下套扎术,后未再出血,第3次套扎术时复查HBV-DNA $<1.0E+02$  IU/mL。后每年复查胃镜均提示食管静脉曲张(轻度),每半年复查腹部增强CT均提示肝硬化,未见肝脏结节变化,肝功、AFP均正常,乙肝系列无变化,HBV-DNA持续低于 $1.0E+02$  IU/mL,最近1次复查腹部增强CT为2 mo前。入院前半月劳累后出现腹部持续性钝痛,位于右上腹及左半腹,伴乏力、纳差、恶心,食量下降约1/3,体重无明显变化。否认饮酒史。

入院后查体: T: 36.6 °C; PR: 53次/min; RR: 20次/min; BP: 99/61 mmHg, 精神差, 皮肤、巩膜轻度黄染, 腹软, 右上、左上、左中腹压痛, 肝区叩痛阳性, 余体征阴性. 腹部彩超提示肝内实质占位(11 mm), 性质待查; 门静脉内低弱回声, 栓子可能; 脾厚. 肝功能示TBIL 56.54  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL 9.90  $\mu\text{mol/L}$ , IBIL 46.64  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 35 g/L, GLOB 36.7 g/L, AST 20 U/L, ALT 23 U/L, GGT 15 U/L, ALP 67 U/L. 肾功能正常. 血常规示WBC、Hb正常, PLT $76 \times 10^9/\text{L}$ . 凝血功能提示PT 15.1 s, INR 1.19, APTT 48.9 s, D-二聚体 20.30 mg/L, PTA 76%. 乙肝系列同前, HBV-DNA $<1.0 \times 10^2$  IU/mL, AFP 4.2  $\mu\text{g/L}$ . 上腹部增强CT及门静脉及下腔静脉肝段CT血管成像(computed tomography angiography, CTA)提示肝右前叶下段门静脉期见直径约11 mm强化影, 体积较前增大, 考虑肝癌; 门静脉主干、门静脉右支近端、肠系膜上静脉内阻塞性血栓形成(图1). 上腹部增强磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)提示肝右叶S5段占位灶, 考虑肝癌.

## 2 治疗

予低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)(4000 U/12 h)皮下注射抗凝14 d, 后序贯口服利伐沙班(10 mg/12 h). 患者抗凝24 h后腹痛的长海痛尺评分从8分降到4分, 第72小时降为0分. 请肝胆外科及肿瘤科会诊, 意见为: 按中国肝癌的分期方案(China Liver Cancer Staging, CNLC), 考虑原发性肝癌(CNLC I a期), 患者及家属无肝移植意愿, 建议待急性PVT好转后行外科切除术(1 mo后). 第1次手术于抗凝治疗1 mo后进行, 术中切除肝脏病变同时切除胆囊, 手术当日暂停利伐沙班, 手术全程4 h 40 min, 术中出血100 mL, 未输血, 术后次日恢复利伐沙班, 病理确诊为肝细胞肝癌. 术后1 mo复查增强MRI未见肿瘤活性病灶, 门静脉血栓减少. 术后4 mo复查上腹部增强CT及增强MRI于肝左外叶新见肿瘤病灶, 直径约7 mm, D-二聚体恢复正常, 门静脉血栓已再通(图2), 请肝胆外科、肿瘤科、介入科、消化科多学科(multidisciplinary team, MDT)讨论, 综合意见为新发肿瘤有再次行根治治疗条件, 患者及家属仍无肝移植意愿, 可考虑再次行外科切除术或局部消融, 因病变位置易于切除且可保留充足肝脏体积, 而局部消融可能有针道转移、难治部位残留病变、预后可能差于手术的风险, 建议再次外科切除术, 若再次复发根据病情可考虑局部消融, 或经肝动脉化疗栓塞术、分子靶向药物、免疫治疗等非根治方式. 第2次手术全程4 h 15 min, 术中出血500 mL, 输注单采血小板1治疗量, 术后病理再次为肝细胞肝癌, 同样, 围手术期暂停利伐沙班, 术后第3天恢复利伐沙班, 后每3 mo复查上腹部增强CT或增强MRI. 抗凝前

后及2次手术前后的凝血功能变化见表1. 使用利伐沙班8 mo时出现牙龈出血, 暂停1 wk后出血缓解, 继续半剂量利伐沙班(10 mg/d)长期抗凝.

## 3 最终诊断

急性症状性门静脉血栓(阻塞性); 原发性肝癌(CNLC I a期); 乙型肝炎肝硬化失代偿期(Child-Pugh B级); 门静脉高压症 食管静脉曲张(轻度).

## 4 结果和随访

该患者至今随访已2年, 血栓保持再通状态, 未再见肿瘤活性病灶(图3).

## 5 讨论

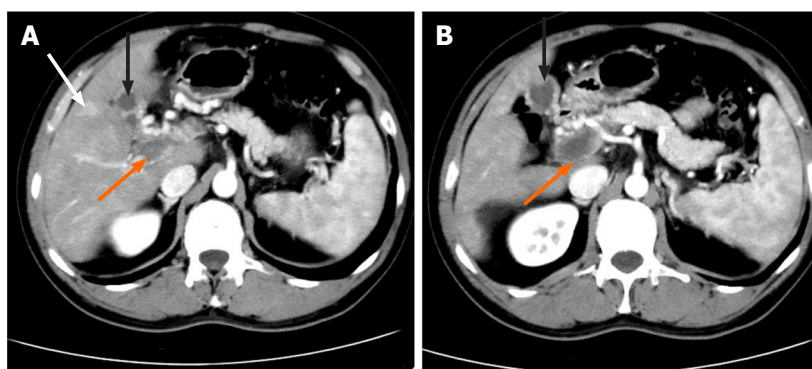
肝硬化是PVT的独立危险因素<sup>[1]</sup>, 而Child-Pugh B/C级、原发性肝癌也是其危险因素, 另外, 非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂、内镜下静脉曲张套扎术也可能增加PVT的发生率<sup>[2]</sup>. 本文患者为Child-Pugh B级, 同时存在上述多个危险因素, 于劳累后诱发, 出现肝功能恶化、肠缺血表现, 且2 mo前腹部增强CT未见PVT, 此次新发现PVT, 未见门脉海绵样变, 综合Baveno VII<sup>[3]</sup>和2020年我国肝硬化门静脉血栓管理共识<sup>[4]</sup>的诊断标准: (1)肝硬化患者有PVT相关症状; (2)PVT出现时间 $<6$  mo, 该患者为典型的急性症状性病例, 影像学检查显示为阻塞性.

目前PVT主要的治疗方式是抗凝, DOACs具有口服方便、无需监测、血栓再通率高、半衰期短的优点, 且安全性和有效性不劣于或优于传统抗凝药物<sup>[1,5-7]</sup>. 其出血风险是临床关注的焦点之一, 但目前研究发现未高于未抗凝者<sup>[1]</sup>, 在肝硬化代偿期中的出血率多为0%-8%, 失代偿期中可高达20%, 但致死性出血、颅内出血(0%-2%)均偶见. 2022年欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)肝硬化中出血和血栓的预防和管理指南<sup>[8]</sup>、Baveno VII、2020年我国肝硬化门静脉血栓管理共识均提出DOACs为肝硬化并发PVT可选抗凝药物之一, 在Child-Pugh A级中是安全的, 但在Child-Pugh B级或肌酐清除率 $<30$  mL/min中需谨慎使用, 在Child-Pugh C级中不推荐使用, 但由于证据有限, 无最佳药物及剂量推荐. 利伐沙班是目前研究最多的药物<sup>[4,5]</sup>, 既可治疗<sup>[9]</sup>也可预防<sup>[10]</sup>PVT, 但高质量研究中的试验对象存在偏移, 以术后患者为主, 且样本量较小. Hanafy等<sup>[9]</sup>进行了一项丙型肝炎肝硬化合并急性PVT的随机对照研究, 其总样本量为80例, 其中76例为脾切除术后, 分为利伐沙班(10 mg/12 h)组40例和华法林组40例, 发现利伐沙班(10 mg/12 h)组的血栓完全再通率和部分再通率均优于华法林组, 分别是85% vs 45%和15%

表 1 抗凝前后及2次手术前后的凝血功能变化

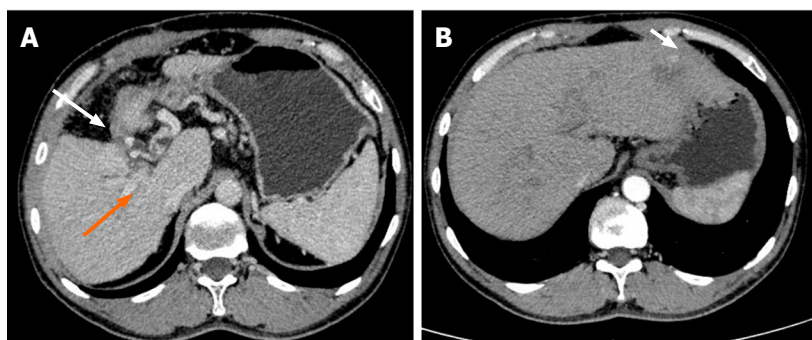
时间	PT(11 s-15 s)	INR(0.8-1.2)	APTT(24 s-43 s)	D-dimer(0 mg/L-0.55 mg/L)	PTA(80%-120%)
抗凝前	15.1	1.19	48.9	20.30	76
第一次术前(抗凝1 mo)	16.9	1.36	64.1	1.45	63
第一次术后2 d	14.8	1.14	42.8	6.04	80
第二次术前(抗凝5 mo, 血栓再通时)	15.2	1.19	48.6	0.52	76
第二次术后2 d	14.4	1.11	45.6	4.48	84
抗凝治疗8 mo	14.3	1.10	52.9	0.22	85
抗凝治疗2年	13.2	1.12	51.4	0.45	88

PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; APTT: 部分活化凝血酶时间; PTA: 凝血酶原时间活动度; D-dimer: D-二聚体.



DOI: 10.11569/wcj.v31.i5.201 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 抗凝治疗前的CT. A: 门脉期门静脉右支层面显示肝癌结节(白色箭头)、血栓(橙色箭头)、胆囊(黑色箭头); B: 门脉期肠系膜上静脉层面显示血栓(橙色箭头), 胆囊(黑色箭头). CT: 电子计算机断层扫描.



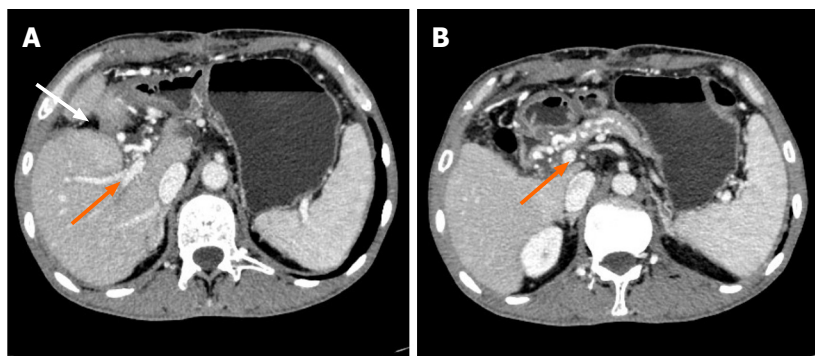
DOI: 10.11569/wcj.v31.i5.201 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 第一次术后4月CT. A: 门脉期门静脉右支层面显示术后改变(白色箭头)、血栓再通(橙色箭头); B: 动脉期显示肝左叶新发肿瘤病灶(白色箭头). CT: 电子计算机断层扫描.

vs 0%, 并且获得更高的短期生存率(20.4 mo ± 2.2 mo vs 10.6 mo ± 1.8 mo), 上消化道出血率和死亡率也低于华法林组, 分别是0% vs 43.3%和0% vs 36.4%. Yao等<sup>[10]</sup>通过随机对照研究(该研究的样本总量为70例, 每组35例)发现肝硬化脾切除后或贲门周围血管离断术后预防性抗凝治疗30 d并随访1年, 利伐沙班(10 mg/d)组比LMWH+华法林组的PVT发生率低(48.6% vs 77.1%), 并且更好地改善了肝功和凝血功能. 利伐沙班在PVT中是有前景的替

代药物, 但仍需要更多的高质量证据来证明, 另其在PVT合并HCC围手术期时的使用尚无详细报道.

既往有研究发现在影响PVT抗凝疗效的因素中, 累及肠系膜上静脉者的血栓再通率低于未累及者<sup>[11,12]</sup>, 诊断到治疗的间隔越短, 血栓再通率越高<sup>[4,13]</sup>. 本文患者为累及肠系膜上静脉血栓的难治病例, 为改善治疗效果, 起始剂量选择Hanafy等取得100%部分+完全再通率的治疗剂量(10 mg/12 h), 入院当日即完成诊断和启动抗



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i5.201 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 抗凝治疗2年后的CT. A: 门脉期门静脉右支层面显示术后改变(白色箭头)、血栓再通(橙色箭头); B: 门脉期肠系膜上静脉层面显示血栓再通(橙色箭头). CT: 电子计算机断层扫描.

凝. 随访发现PVT在抗凝2mo后部分再通, 5 mo后获得完全再通, 后继续抗凝是因有研究发现停止抗凝后高达27%-38%再发血栓<sup>[2]</sup>, 而Baveno VII和2020年我国肝硬化门静脉血栓管理共识也推荐: 抗凝至少持续6 mo或直至血管再通, 血管再通后考虑继续抗凝; 在有肠系膜静脉血栓、肠道缺血或坏死病史、肝移植等待者、遗传性血栓形成倾向的患者中, 应考虑长期抗凝治疗. 本例患者在使用利伐沙班8 mo时出现牙龈出血, 暂停1 wk后出血缓解, 继续半剂量利伐沙班(10 mg/d)抗凝后未再出血且维持了血管再通, 既往利伐沙班在肝硬化合并PVT中发生微出血时的处理方式报道稀少且不详细<sup>[4]</sup>, 本文提示控制出血后可考虑减量继续使用. 另外, 利伐沙班起效快(30 min), 系统清除快, 青壮年为5 h-9 h, 老年人为11 h-13 h, 本例患者先后经历了2次肝部分切除术, 等待手术时间及抗凝中断时间较传统抗凝药物明显缩短, 虽然第2次手术较第1次手术出血多, 但通过延迟利伐沙班恢复时间(术后次日延长为术后第3日), 在围手术期也未发生大出血, 考虑可根据出血情况调整停药间隙来降低出血风险.

我国2022年原发性肝癌诊疗指南<sup>[15]</sup>提出外科治疗仍是肝癌患者获得长期生存的重要手段, 即使对于复发性肝癌, 手术切除的预后仍优于射频消融. 本例患者因起病时合并门静脉主干阻塞性血栓且无肝移植意愿, 2次发现的肝癌结节均为单个且小于3 cm, 均在外科可切除范围, 虽经历2次手术创伤, 但术后至今未再复发, 符合文献报道<sup>[16]</sup>. 对于肝癌患者, 需尽可能为患者选择根治性治疗措施, 但需仔细术前评估, MDT讨论有利于优化临床决策.

总结本例经验, 肝硬化患者需规律随访以便及时发现急性PVT及小肝癌, 若PVT及HCC均存在治疗指征, 建议采取先抗凝后手术的策略, 因PVT可导致肝功能恶化、肠缺血等并发症, 难以耐受手术, 若PVT累及需手术的分支时可导致血管吻合难度增加, 且腹腔手术也是

PVT的危险因素, 可加重PVT的进展, 术后病情可能进一步恶化. 利伐沙班是值得尝试的替代抗凝药物, 其起效快、半衰期短、血栓再通率高, 可在短期内有效溶解血栓, 减少手术风险且对肿瘤治疗时机的影响小. 使用中出血时需根据病情处理, 大出血时需停药, 及时使用拮抗剂及输血、局部器械压迫或内镜下止血术等对症处理, 而微出血经对症控制后可减量利伐沙班继续抗凝. 肝切除术后即使肝癌复发, 在有条件时也需考虑再次实施根治性治疗来改善预后.

## 6 结论

对于肝硬化并发急性PVT合并HCC, 在患者及家属意愿、患者肝功能、病变部位及严重程度等综合条件允许下, 利伐沙班联合重复肝切除术的方案可有效改善患者预后.

## 7 参考文献

- 1 Koh JH, Liew ZH, Ng GK, Liu HT, Tam YC, De Gottardi A, Wong YJ. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2022; 54: 56-62 [PMID: 34393072 DOI: 10.1016/j.dld.2021.07.039]
- 2 Senzolo M, Garcia-Tsao G, Garcia-Pagan JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75: 442-453 [PMID: 33930474 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.029]
- 3 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974 [PMID: 35120736 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022]
- 4 Hepatobiliary Disease Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai). *J Dig Dis* 2021; 22: 176-186 [PMID: 33470535 DOI: 10.1111/1751-2980.12970]
- 5 Priyanka P, Kupec JI, Krafft M, Shah NA, Reynolds GJ. Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in Patients with and without Cirrhosis. *Int J Hepatol* 2018; 2018: 8432781 [PMID: 29973997 DOI: 10.1155/2018/8432781]
- 6 Ng CH, Tan DJH, Nistala KRY, Syn N, Xiao J, Tan EXX, Woo FZ, Chew NWS, Huang DQ, Dan YY, Sanyal AJ, Muthiah MD. A network meta-analysis of direct oral anticoagulants for portal

vein thrombosis in cirrhosis. *HepatolInt* 2021; 15: 1196-1206 [PMID: 34417718 DOI: 10.1007/s12072-021-10247-x]

7 Mohan BP, Aravamudan VM, Khan SR, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Treatment response and bleeding events associated with anticoagulant therapy of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 521-527 [PMID: 32879600 DOI: 10.20524/aog.2020.0503]

8 European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022; 76: 1151-1184 [PMID: 35300861 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003]

9 Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019; 113: 86-91 [PMID: 29886103 DOI: 10.1016/j.vph.2018.05.002]

10 Yao W, Feng Y, Liu T, Li W, Zhang M, Yao Y, Wu S. Rivaroxaban versus low-molecular weight heparin plus warfarin prevents portal vein system thrombosis after splenectomy and pericardial devascularization: A randomized clinical trial. *EXCLI J* 2021; 20: 537-549 [PMID: 33883982 DOI: 10.17179/excli2020-3120]

11 Lv Y, Bai W, Li K, Wang Z, Guo W, Luo B, Wang J, Wang Q, Wang E, Xia D, Li X, Yuan J, Han N, Niu J, Yin Z, Fan D, Han G. Anticoagulation and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for the Management of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis: A Prospective Observational Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1447-1464 [PMID: 33630766 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001194]

12 Chen H, Lei J, Liang S, Luo G, Deng M, Lü M. Safety and Efficacy of Anticoagulation in Patients with Cirrhosis: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; 2021: 8859602 [PMID: 34007837 DOI: 10.1155/2021/8859602]

13 Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbinati P, Sartori MT, Landi S, Pettinari I, Piscaglia F, Han G, Burra P, Simioni P, Senzolo M. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 34-42 [PMID: 30188408 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001237]

14 Ai MH, Dong WG, Tan XP, Xu L, Xu C, Zhang Q, Zhang Y, Li J. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 1395-1400 [PMID: 32675774 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001846]

15 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). *中华肝脏病杂志* 2022; 30: 367-388 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193]

16 Xia Y, Li J, Liu G, Wang K, Qian G, Lu Z, Yang T, Yan Z, Lei Z, Si A, Wan X, Zhang H, Gao C, Cheng Z, Pawlik TM, Wang H, Lau WY, Wu M, Shen F. Long-term Effects of Repeat Hepatectomy vs Percutaneous Radiofrequency Ablation Among Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 255-263 [PMID: 31774468 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4477]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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



## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [j.l.wang@wjgnet.com](mailto: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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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*<sub>r</sub> 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*<sub>r</sub> (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*<sub>r</sub>明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 $\gamma$ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ 。 $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

#### 4 参考文献

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

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. 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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

