

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024年1月28日 第32卷 第1期 (Volume 32 Number 1)



1 / 2024

《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

述评

- 1 生物标记物及探针在胃癌分子影像诊断中的研究进展
汪晓宇, 姚德帆, 任刚
- 8 乙型肝炎不确定期与灰区的再认识
蒋素文, 胡爱荣
- 16 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的中西医研究进展
张顺宵, 惠登城, 孙明瑜
- 23 炎症与肿瘤相关性研究进展与展望
池肇春

临床研究

- 41 内镜下CCEST微创干预治疗胰胆管合流异常患者35例分析
徐梦想, 范震, 赵敏楠

临床实践

- 50 作业疗法联合rTMS对脊髓损伤伴胃肠功能失调的干预研究
韩作献, 徐婷, 汪加胜

基础研究

- 58 螺杆菌属细菌致病基因系统进化分析
徐乐, 刘兴, 吴琦, 华召来, 杨菲, 张军峰

荟萃分析

- 71 中国不同地区幽门螺杆菌耐药状况的荟萃分析
王佳悦, 周显祝, 王婵娟, 许诗涵, 朱惠云, 杜奕奇

病例报告

- 88 胃肠充盈超声造影检查补充诊断胃黏膜下微小占位病灶1例
吕明月, 张新华
- 93 十二指肠型滤泡性淋巴瘤1例临床病理分析
马华玲

消息

- 15 《世界华人消化杂志》正文要求
22 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
40 《世界华人消化杂志》修回稿须知
87 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
92 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊主编党双锁, 医学博士, 二级教授, 一级主任医师, 研究员, 博士生导师, 西安交通大学第二附属医院感染科。主要研究方向为肝脏疾病基础与临床、感染与免疫、中药防治肝病的作用机制探讨及研发等。现任西安交通大学第二附属医院感染科主任, 国家药物临床试验机构感染病学专业基地负责人, 兼任中国医师协会整合感染与防控专业委员会副主任委员, 中华医学会感染病学分会常委, 西安医学会肝病分会主任委员, 陕西省高级专家协会理事, 全国重型肝病、人工肝及血液净化攻关协作组全国委员。目前主持国家自然科学基金3项, 承担和参与国家、卫生部及省级科学研究基金21项。发表学术论文200余篇, 其中SCI收录论文80余篇。主编专著4部。陕西省科学技术一等奖1项, 二等奖1项, 三等奖1项。指导博士、硕士研究生30余人。

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

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2024-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《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12期1632.00元

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 32 Number 1 January 28, 2024

EDITORIAL

- 1 Progress in research of tumor biomarkers and molecular imaging probes for gastric cancer
Wang XY, Yao DF, Ren G
- 8 Further understanding of chronic hepatitis B in the indeterminate phase or in the grey zone
Jiang SW, Hu AR
- 16 Progress in research of type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver in traditional Chinese and Western medicine
Zhang SX, Hui DC, Sun MY
- 23 Progress in understanding of relationship between inflammation and tumors
Chi ZC

CLINICAL RESEARCH

- 41 Treatment of pancreaticobiliary maljunction by minimally invasive endoscopic common channel sphincterotomy: Analysis of 35 cases
Xu MX, Fan Z, Zhao MN

CLINICAL PRACTICE

- 50 Occupational therapy combined with repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of spinal cord injury with gastrointestinal dysfunction
Han ZX, Xu T, Wang JS

BASIC RESEARCH

- 58 Phylogenetic analysis of pathogenic genes in *Helicobacter* species
Xu L, Liu X, Wu Q, Hua ZL, Yang F, Zhang JF

META ANALYSIS

- 71 *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in different regions of China: A systematic review and meta-analysis
Wang JY, Zhou XZ, Wang CJ, Xu SH, Zhu HY, Du YQ

CASE REPORT

- 88 Gastrointestinal filling ultrasonography for complementary diagnosis of microscopic submucosal space-occupying lesions in the stomach: A case report
Lv MY, Zhang XH
- 93 Clinicopathological characteristics of duodenal-type follicular lymphoma: A case report
Ma HL

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Shuang-Suo Dang, Doctor of Medicine, Chief Physician, Researcher, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, 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 January 28, 2024

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PUBLISHER
 Baishideng Publishing Group Inc
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
 Telephone: +1-925-3991568
 E-mail: bpoffice@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 1632 Yuan for one year

COPYRIGHT
 © 2024 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.

生物标记物及探针在胃癌分子影像诊断中的研究进展

汪晓宇, 姚德帆, 任刚

汪晓宇, 姚德帆, 任刚, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科 上海市 200092

汪晓宇, 学生, 胃癌的分子影像学诊断.

作者贡献分布: 本文综述由汪晓宇完成; 任刚和姚德帆校审.

通讯作者: 任刚, 教授, 主任医师, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科. rengang527@163.com

收稿日期: 2023-09-07

修回日期: 2023-10-10

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-01-28

Progress in research of tumor biomarkers and molecular imaging probes for gastric cancer

Xiao-Yu Wang, De-Fan Yao, Gang Ren

Xiao-Yu Wang, De-Fan Yao, Gang-Ren, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Gang Ren, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University of Medicine, No. 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. rengang527@163.com

Received: 2023-09-07

Revised: 2023-10-10

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-01-28

Abstract

Gastric cancer is a malignant tumor still associated with high morbidity and mortality worldwide. Its onset is relatively insidious, and when detected, it is already at an advanced stage, lacks effective individualized treatments, and has a poor prognosis. If gastric cancer can be diagnosed at an early stage, the survival rate of patients can be greatly improved.

However, traditional imaging modalities lack specificity and sensitivity. In recent years, molecular imaging technology is booming, which can non-invasively and dynamically monitor gastric cancer at the cellular and molecular levels, and provide more reference information for clinical selection of treatment options and assessment of efficacy and prognosis. This article reviews the biomarkers of gastric cancer and molecular probes in various imaging modalities.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Molecular imaging; Biomarker; Probe

Citation: Wang XY, Yao DF, Ren G. Progress in research of tumor biomarkers and molecular imaging probes for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 1-7

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/1.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i1.1>

摘要

胃癌在世界范围内仍然是一种发病率和死亡率较高的恶性肿瘤, 其发病较为隐匿, 发现时已经处于晚期, 缺乏有效的个体化治疗方法, 预后也较差. 如果胃癌能够实现早期诊断, 可以极大程度提高患者的生存率, 然而目前传统的成像方式缺乏特异性与敏感性. 近年来, 分子成像技术蓬勃发展, 可以在细胞和分子水平对胃癌进行非侵入性地动态监测, 为临床选择治疗方案、评估疗效和预后提供更多的参考信息. 本文就胃癌的生物标志物以及在各种成像模式下的分子探针做一综述.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 分子影像; 生物标志物; 探针

核心提要: 胃癌发病比较隐匿, 大多数在诊断时已经处于晚期, 分子影像技术通过将分子探针与生物标志物靶向结合, 可以在细胞和分子水平实现非侵入性地早期诊断、动态监测疾病, 进行早期干预, 改善患者的预后。

文献来源: 汪晓宇, 姚德帆, 任刚. 生物标记物及探针在胃癌分子影像诊断中的研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(1): 1-7

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/1.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.1>

0 引言

胃癌每年大约新增病例100万个, 是目前第五大最常见的癌症, 并且也是癌症引起死亡的第三大原因^[1]. 大多数胃癌患者在确诊时已经处于晚期阶段, 错过了最佳治疗时机, 对于预后是非常不利的. 目前, 胃癌主要是通过手术切除进行治疗, 早期胃癌术后患者5年生存率为90%, 然而进展期胃癌5年生存率不到30%^[2]. 因此, 如果能够早期发现并正确诊断胃癌, 寻找合适的治疗方案, 就能够减轻患者的痛苦, 提高胃癌患者的生存率. 常见的诊断胃癌的方法包括内镜、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等, 然而这些方法都具有一定的局限性. 内镜检查并取部分组织进行活检具有侵入性, 并且依赖于操作者的操作技术, 大约存在5%-26%的胃癌会被遗漏, 导致间歇期胃癌的发生^[3]; CT具有一定的放射性, 在某些情况下不适合短期内多次进行检查, 软组织的对比度也比较差; MRI对于胃癌的诊断价值较为有限, 其检查的时间较长, 容易受到呼吸运动的干扰而产生伪影^[4]; PET价格比较昂贵, 不适合用作常规检查, 空间分辨率也比较低. 因此, 现有的影像技术对于胃癌的早期诊断比较困难, 近年来, 分子影像技术飞速发展, 可以在细胞和分子水平上观察到肿瘤的变化, 在胃癌的诊断中发挥了越来越重要的作用. 分子成像需要具有肿瘤特异性的生物标志物、可视化的方法以及特定的成像设备, 将各种纳米颗粒制成的分子探针与胃癌的生物标志物相结合, 通过在体外成像或者检测荧光, 达到实时监测, 可以提高胃癌诊断的灵敏度和准确度, 并且具有较高的肿瘤-背景比率, 提高疾病的诊断率和治愈率^[5].

1 胃癌生物学标志物进展

1.1 表皮生长因子受体 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, *her2*)是由17号染色体上的*erbB2*编码的原癌基因, 属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族的成员, 能够

参与细胞的信号转导、促进细胞增殖、阻止细胞凋亡, 因此能够导致不受控制的细胞生长及肿瘤的形成^[6]. 目前已经被证实能够在多种癌症中过度表达, 与肿瘤的转移、侵袭、化学抵抗以及不良的预后有着密切的关系^[7]. 大约在7%-34%的胃癌中被发现过度表达^[8], 成为胃癌诊断的一种有希望的生物标志物和治疗靶点, 然而其不仅在原发肿瘤和转移瘤之间存在异质性, Sanchez-Vega等^[9]发现在不同的病变部位HER2的表达情况是不同的, 并且在诊治过程中, 病变的内部也存在变异性. 因此, 利用分子影像技术对HER2阳性的胃癌进行诊断就显示出了巨大的潜力.

EGFR受体是一种170 kDa的跨膜糖蛋白, 该受体具有酪氨酸激酶的活性^[10]. EGFR又被叫做HER1, 也同属于*her/erbB*家族的成员, 它在与多肽生长因子结合之后被激活, 如表皮生长因子、转化生长因子- α , 能够参与各种肿瘤的发生和发展^[11]. Kim等^[12]证明EGFR的过度表达情况与胃癌的较高病理分期具有相关性. EGFR可以作为一种预测标志物, 参与胃癌的发生、发展以及转移, 可以用来诊断并且筛选抗EGFR靶向治疗受益的人群, 有利于制定个体化的治疗方案^[13].

1.2 整合素 整合素是一种跨膜受体蛋白, 由非共价连接的 α 链与 β 链组成的异二聚体复合物, 属于细胞黏附分子家族, 能够介导细胞和细胞之间以及细胞与细胞外基质之间的相互识别与黏附, 起到信号的传递作用. 整合素参与细胞的生长和分化, 包括细胞的迁移、侵袭等过程, 在肿瘤的形成过程中也发挥了重要的作用^[14]. 在整合素当中, $\alpha v \beta 6$ 是癌症研究的一个重要方向, 除了能够在胰腺癌中高表达之外, 其也在36.7%的胃癌中表达, 并且与胃癌的Lauren分型、分化程度、TNM分期相关^[15]. $\alpha v \beta 6$ 的表达增加会促进 α -平滑肌肌动蛋白的分泌相对增加, 从而刺激肿瘤相关成纤维细胞的生长, 促进胃癌的进展, 缩短患者的生存期^[16]. 除此之外, 在低分化以及存在淋巴结转移的胃癌当中, 发现 $\alpha v \beta 6$ 的表达程度更高^[17]. $\alpha v \beta 6$ 可以作为胃癌的诊断和治疗的焦点, 并且具有作为预后生物标志物的潜在价值.

除了 $\alpha v \beta 6$ 之外, $\alpha v \beta 3$ 在包括早期胃癌的多种癌症的新生血管的内皮细胞表面高度表达, 而在正常的细胞中表达水平很低^[18]. 在457个病例中, 有119例肿瘤细胞的 $\alpha v \beta 3$ 为阳性, 247例间质细胞阳性, 在所有病例的内皮细胞中都有表达, 也可以用作胃癌的靶向研究^[19].

1.3 Claudin 18.2 Claudin18是一种新型的肿瘤分子生物标志物, 它属于紧密连接蛋白, 是一个多基因家族, 每个成员都有四个跨膜区域, 具有C末端和N末端, 除此之外, 还拥有两个胞外环^[20]. 像其他的紧密蛋白一样, claudin也能够维持细胞屏障, 并且参与细胞旁的转运以及细胞间

的信号转导. 其中, claudin18是近年来研究的热点, 它具有两个剪接变体: claudin18.1和claudin18.2, claudin18.1主要在肺内表达, 而claudin18.2严格限制于胃内分化较好的上皮细胞^[20]. 在生理情况下, 由于紧密连接的存在, claudin18.2被包裹在内, 但当发生恶性转化时, 分子的胞外环就会暴露出来, 使得靶向的诊断和治疗成为可能^[21]. 有人对44例胃癌患者标本进行免疫组化检测, 发现大约81.8%的胃癌患者中claudin18.2为阳性, 其中16.7%表现出强阳性^[22]. claudin18.2在胃腺癌中的表达量很高, 由于其病理特征与总体生存期无明显相关性, 不能用作预后的标志物^[23], 但这并不影响其用来作为胃癌分子成像的生物标志物.

1.4 其他的生物标志物 除了上述提到的胃癌靶点之外, 还存在一些研究相对较少的新兴生物标志物. 乳腺癌相关抗原1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)被证实是在胃癌中的表达上调, 并且其表达与不良预后有关^[24]. 髓系细胞触发受体2(the triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)是免疫球蛋白超家族的跨膜受体, 在胃癌中过度表达, 通过PI3K/AKT途径促进上皮-间充质转化, 从而对胃癌的发生发展产生影响^[25]. MG7是胃癌中的一种特异性抗原, 其表达水平与胃癌的分化程度是有关系的, 在胃癌组织以及胃癌患者的血清中都有表达^[26]. 在胃癌细胞中, 细胞膜结合的葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)也会表达增加, 也被认为是胃癌的生物标志物之一^[27]. 转铁蛋白受体1是一种跨膜糖蛋白, 在正常组织中受到严格调控, 而在胃癌细胞中的表达增加^[28]. 叶酸受体 α 和叶酸受体 β 是位于细胞膜上的受体, 能够将叶酸转运到细胞内, 在正常的细胞上表达量很小, 但是在许多肿瘤细胞上高度表达^[29].

目前, 有一些研究认为, 肿瘤是一种干细胞疾病, 干细胞导致肿瘤的持续增长^[30]. 胃癌也属于其中一种, 如果能够对胃癌的干细胞进行成像, 不仅可以对肿瘤进行监测, 同时或许能够达到根治的程度. LGR5是一种肿瘤干细胞标记物, 其在胃癌中高表达, 能够推动胃癌的建立和进展^[31]. CD44被发现是胃癌干细胞表面的一种黏附分子, 能够结合透明质酸^[32]. 当CD44被敲除之后, 胃癌细胞的增殖和迁移也都会受到抑制, 是与免疫浸润相关的独立预后因素, 可以作为预后的生物标志物^[33]. 体液标志物也具有极大的发展潜力, 它们具有侵入性低、价格较低廉以及取样比较方便等特点^[34]. 与此同时, 仍有许多胃癌的分化程度比较低, 并且缺乏生物活性标志物, 具有一定的研究潜力^[35].

2 胃癌的分子成像探针进展

2.1 免疫SPECT/PET成像 免疫SPECT/PET使用的是放射

性核素标记的抗体, 是一种具有高度特异性的非侵入性成像技术, 已经应用于癌症的临床诊断和分期当中^[36]. 目前, 使用较多的放射性元素包括¹⁸F、¹²⁴I、¹¹¹In、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu等.

靶向肿瘤细胞表面或者微环境中上调的受体或其他分子仍然是设计分子探针最有效的策略. Shi等^[37]将抗人源TREM2的单克隆抗体5 mAb酶解后, 获得5-F(ab')₂片段, 经半衰期较长的¹²⁴I标记后可以在PET中靶向示踪阳性胃癌, 能够作为肿瘤的潜在显像剂. 相比claudin18.2阴性的细胞, [⁸⁹Zr]Zr-去铁胺(DFO)-TST001(一种claudin18.2的单克隆抗体)在CLDN18.2阳性的BGC823细胞中表现出了较高的积累水平, 可以用于胃癌的诊断^[38]. 然而, 目前临床上最常用的放射性核素是碘, 对于TST001用碘或者其他的放射性核素标记后是否也能获得同样的效果, 甚至是额外的优势, 仍然需要进一步的研究, 也为将来关于claudin18.2的研究提供了一个不错的方向. Wei等^[39]就对不同的金属进行了尝试, 他们将⁶⁸Ga、¹⁸F、⁶⁴Cu分别与针对claudin18.2的人源性纳米抗体hu19V3结合制成探针, 能够在免疫PET下准确勾勒出claudin18.2阳性的不同细胞的皮下肿瘤病变. 然而, 不同标记在胃癌中的稳定性、代谢途径和成像效果方面存在差异, 应当根据不同的研究目的和应用选择适合的标记方法.

一种新型的靶向核医学成像剂也被用于胃癌的诊断当中. 利用GRP78结合肽(GRP78 binding peptide, GRP78BP)引导放射性同位素铟-111(¹¹¹In)标记的聚合物微粒, 能够使其特异性靶向过表达GRP78的胃癌细胞, 且放射性强度明显高于没有GRP78BP引导的¹¹¹In标记的胶束, 从而实现高对比度的成像和准确的肿瘤病灶检测^[40].

2.2 MRI成像 分子水平的磁共振成像是在传统成像技术的基础上, 使用在MR上可以显像的特殊分子作为成像的标记物, 以此对分子进行定位, 将其应用到肿瘤中, 就可以实现肿瘤的准确诊断. 无机纳米粒子可以用作磁共振的对比剂, 其中超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)是最常用的粒子, 在胃癌中可以帮助早期检测、精确定位肿瘤, 避免其他组织器官的干扰^[41]. 叶酸功能化的聚乙烯亚胺超顺磁性氧化铁纳米颗粒可以特异性地靶向过表达叶酸受体的胃癌细胞, 可以作为癌症MRI的T2加权造影剂^[42]. Lee等^[43]采用热分解法合成了纳米锰铁氧体粒子, 在其表面覆盖上透明质酸涂层之后, 利用T2 MR成像技术, 通过测量对SPIO存在敏感的T2弛豫时间, 可以识别出高表达CD44的胃癌区域, 可以作为一种新的探针针对胃癌干细胞进行显影. 除了SPIO之外, 超小超顺磁性氧化铁纳米颗粒(ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO)是一种新一代的磁

共振成像对比剂, 由于具有超小尺寸、较大的比表面积、依赖于聚集的弛豫特性, 可以实现多种肿瘤的定位诊断^[44]. 然而, 目前将USPIO应用到胃癌诊断中的研究较少, 将其与肿瘤特异性配体偶联后, 未来可以成为一个具有潜力的胃癌分子靶向成像策略.

2.3 光学成像 荧光成像主要是通过静脉注射或者表面喷洒荧光探针, 与胃癌相关的分子靶点特异性结合, 通过光学设备对荧光探针发出的信号进行检测和定量, 实现对胃癌组织的精确定位和可视化^[45,46]. 近年来, 有关于荧光探针的研究也层出不穷. LGR5是胃癌干细胞的标志物, Kwak等^[47]利用噬菌体生产了LGR5特异性肽探针IPQILSI, 将该肽用FITC和Cy5.5标记后, 可以在胃癌细胞中观察到明显的荧光, 并且检测到胃癌的腹膜转移, 未来可以进一步开发为临床应用的分子影像探针.

近红外二区(near infrared II, NIR-II)成像是一种近红外光谱范围内的新型成像技术, 具有深度穿透、高分辨率和低组织自发荧光的优势^[48]. 利用手术导航系统, Arg-Gly-Asp-ICG探针在术中通过近红外成像能够对肿瘤进行实时成像, 并且检测到的肿瘤最小直径达到了1.8 mm, 手术的时间较常规治疗组也缩短了3.26倍, 可以进行胃癌腹膜转移的检测, 避免了病灶的遗漏^[49]. 邵军等^[50]也制备了靶向胃癌的纳米探针DSPE-PEG-RGD@ICG, 不仅能准确地标记和成像肿瘤, 还具有较高的信号强度和稳定性. 一种新的能够特异性靶向HER2的多肽Herceptid与ICG偶联之后, 在近红外荧光II成像下, HER2高表达的MKN45肿瘤显示出更高的信号, 并且还能够引导进行皮下肿瘤的切除, 表明ICG-Herceptid在NIR-II成像中是一种具有潜力的肿瘤成像探针, 未来可以进一步研究以便应用于临床^[51].

共聚焦激光内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)是一种先进技术, 可以用于胃肠道肿瘤的诊断, 具有准确、快速的优势^[52]. 分子共聚焦激光内镜中, 通过局部或全身给药方式向患者输入荧光对比剂, 会针对特定的细胞成分或生物标志物捕捉图像^[53]. 在检查过程中, 对患者的配合要求较高, 使用异丙酚镇静可以提高其对浅表胃癌以及癌前病变的诊断价值^[54]. 基于探针的共聚焦激光内镜技术(pCLE)可以实现肿瘤血管的可视化, 加用荧光标记的抗体能够检测到胃癌中是否存在新生血管, 达到监测肿瘤的效果^[55]. 用AF-488标记的MG7单抗心内注射到肿瘤小鼠中, 在CLE下可以特异性地对胃癌组织进行分子成像, 能够用来对胃癌早期可疑人群进行筛查, 避免漏诊, 延误最佳治疗时机^[56]. 最近, 有研究发现将人重链铁蛋白与荧光染料结合之后用CLE可以识别早期胃癌的肿瘤边缘, 有利于在内镜下切除肿瘤, 同时还可以通过实时成像来跟踪胃癌病变的动态变化, 为监测提

供了更好的指导^[57]. Luo等^[58]设计了具有两个吡啶基团的探针BP-FFVLK-(PEG)-RGD(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸), RGD能够靶向结合 $\alpha v \beta 3$, 该探针能够准确到达肿瘤的血管生成部位, 发出黄绿色的荧光, 在蓝激光内窥镜下进行胃癌的显像.

近年来, 术中分子成像(intraoperative molecular imaging, IMI)逐渐发展, 通过在术前给予肿瘤靶向荧光造影剂, 可以提高术中肿瘤的可视化程度, 有利于更好地进行决策^[59]. Newton等^[60]将OTL38(一种近红外染料S0456与叶酸类似物共轭形成的探针)术前注射入胃癌患者体内, 利用IMI观察原发肿瘤和相关淋巴结的荧光情况, 发现的确可以在肿瘤发现OTL38的聚集, 能够精确定位和识别宏观胃腺癌病变, 然而目前样本数量有限, 后续可以加大受试者的数量, 进行更深一步的研究.

3 光声成像

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)是一种新兴的成像技术, 将光学的灵敏度与声音的检测能力结合起来, 在深处具有类似超声的分辨率, 目前已经应用于很多研究当中^[61]. 基于长焦距探头的光声扫描成像提供高分辨率的图像, 显示出胃黏膜下肿瘤的细微结构和形态特征, 对胃黏膜下肿瘤的成像具有潜力^[62]. 并且, PAI对于胃癌黏膜深层的血管网络能够实现可视化, 有利于对胃癌进行诊断和临床分析^[63]. Liang等^[64]将CD44v6单克隆抗体修饰到金纳米星表面, 作为纳米探针在PAI下可以对GC进行靶向成像, 并且在光照条件下, 可以通过表面等离子共振效应产生局部光热效应, 实现对胃癌干细胞的光热治疗. 除了通过抗原抗体靶向成像外, 将金纳米棒标记到人细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)上, 也可以实现对胃癌的靶向光声成像, 实时监测CIK细胞在胃癌区域的分布和活动情况^[65]. RGD共轭的二氧化硅包覆金纳米棒(SiO₂@AuNRs)附着在碳纳米管表面, 可以实现光声信号的增强和胃癌的高对比度成像, 用于胃癌的靶向诊断^[66]. 尽管胃癌光声成像具有良好的应用前景, 应用于临床胃癌诊断仍面临一些挑战, 包括设备的成本和便携性、操作的复杂性以及临床实施的可行性等, 需要进一步的发展来克服其目前的限制.

4 多模态成像

多模态成像可以将两种或两种以上的成像方式结合起来, 弥补了单一成像方式的不足, 能够提供具有高灵敏度和空间分辨率的综合成像信号, 具有巨大的研究空间^[67]. Wang等^[68]将BRCA1的单克隆抗体与荧光磁纳米探针结合后可以靶向到胃癌细胞, 从而能够对胃癌进行荧光成像和磁共振成像, 可以通过磁共振成像技术实

现对胃癌的高分辨率成像, 并通过荧光成像技术提供胃癌细胞的定位信息. MRI/光学双模态成像不仅可以实现肿瘤成像, 并且可以观察胃癌的血管生成. 将纳米 Fe_3O_4 与特定的靶向环肽GX1和Cy5.5偶联之后制成探针, 可以在MRI中观察到肿瘤新生成的血管, 并且通过荧光还可以显示出肿瘤边界, 实现了对胃癌血管生成的准确成像和定量分析^[69]. 除了MRI/光学双模态以外, 还存在免疫PET/光学双模态, Zhao等人^[70]使用杂交瘤技术合成的claudin18.2特异性抗体5C9, 被¹²⁴I和Cy5.5修饰之后, 能够在免疫PET和近红外荧光成像中描绘出肿瘤的边界, 并且用FD1080修饰后可以在近红外荧光II成像探头下实现肿瘤的准确切除.

5 结论

胃癌的分子成像诊断有望成为一种有潜力的胃癌早期诊断和显像技术, 但其目前仍面临许多挑战. 目前大多数的研究都是在胃癌移植模型上进行的, 如果想要应用于人体, 首先需要进一步优化探针的性能和提高成像设备的分辨率, 实现更精确和更可靠的胃癌分子成像, 其次需要确定其在临床应用中的可行性, 并且要确立在胃癌患者中的临床效用和安全性.

6 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民. 不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及CONUT的评估分析. *世界华人消化杂志* 2022; 30: 477-483 [DOI: 10.11569/wjcd.v30.i11.477]
- 3 Kim TJ, Pyo JH, Byun YH, Choi SC, Hong JP, Min YW, Lee H, Min BH, Rhee PL, Kim JJ, Lee JH. Interval Advanced Gastric Cancer After Negative Endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 1205-1213.e2 [PMID: 36075502 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.08.027]
- 4 Borggreve AS, Goense L, Brenkman HJF, Mook S, Meijer GJ, Wessels FJ, Verheij M, Jansen EPM, van Hillegersberg R, van Rossum PSN, Ruurda JP. Imaging strategies in the management of gastric cancer: current role and future potential of MRI. *Br J Radiol* 2019; 92: 20181044 [PMID: 30789792 DOI: 10.1259/bjr.20181044]
- 5 Li X, Ai S, Lu X, Liu S, Guan W. Nanotechnology-based strategies for gastric cancer imaging and treatment. *RSC Adv* 2021; 11: 35392-35407 [PMID: 35493171 DOI: 10.1039/d1ra01947c]
- 6 Zhu Y, Zhu X, Wei X, Tang C, Zhang W. HER2-targeted therapies in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021; 1876: 188549 [PMID: 33894300 DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188549]
- 7 Lorenzen S, Lordick F. How will human epidermal growth factor receptor 2-neu data impact clinical management of gastric cancer? *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 396-402 [PMID: 21505336 DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283469567]
- 8 Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M, Gaiser T, Hofheinz RD, Kirchner T, Kreipe HH, Lorenzen S, Möhler M, Quaaas A, Röcken C, Rüschoff J, Tannapfel A, Thuss-Patience P, Baretton G. HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 835-841 [PMID: 28285403 DOI: 10.1007/s00432-017-2374-x]
- 9 Sanchez-Vega F, Hechtman JF, Castel P, Ku GY, Tuvy Y, Won H, Fong CJ, Bouvier N, Nanjangud GJ, Soong J, Vakiani E, Schattner M, Kelsen DP, Lefkowitz RA, Brown K, Lacouture ME, Capanu M, Mattar M, Qeriqi B, Cecchi F, Tian Y, Hembrough T, Nagy RJ, Lanman RB, Larson SM, Pandit-Taskar N, Schöder H, Iacobuzio-Donahue CA, Ilson DH, Weber WA, Berger MF, de Stanchina E, Taylor BS, Lewis JS, Solit DB, Carrasquillo JA, Scaltriti M, Schultz N, Janjigian YY. EGFR and MET Amplifications Determine Response to HER2 Inhibition in ERBB2-Amplified Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov* 2019; 9: 199-209 [PMID: 30463996 DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-18-0598]
- 10 Xu YH, Richert N, Ito S, Merlino GT, Pastan I. Characterization of epidermal growth factor receptor gene expression in malignant and normal human cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7308-7312 [PMID: 6095284 DOI: 10.1073/pnas.81.23.7308]
- 11 Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, Carotenuto A, De Feo G, Caponigro F, Salomon DS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2-16 [PMID: 16377102 DOI: 10.1016/j.gene.2005.10.018]
- 12 Kim MA, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, Kim WH. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008; 52: 738-746 [PMID: 18397279 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03021.x]
- 13 Liakakos T, Xeropotamos N, Ziogas D, Roukos D. EGFR as a Prognostic Marker for Gastric Cancer. *World J Surg* 2008; 32: 1225-6; author reply 1227-9 [PMID: 18224475 DOI: 10.1007/s00268-007-9434-3]
- 14 张懿莹, 邵荣光, 何红伟. 整合素的基因表达调控. *药学报* 2017; 52: 1647-1651 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0515]
- 15 Zhang ZY, Xu KS, Wang JS, Yang GY, Wang W, Wang JY, Niu WB, Liu EY, Mi YT, Niu J. Integrin $\alpha v \beta 6$ acts as a prognostic indicator in gastric carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20: 61-66 [PMID: 17981018 DOI: 10.1016/j.clon.2007.09.008]
- 16 Zhuang Z, Zhou R, Xu X, Tian T, Liu Y, Liu Y, Lian P, Wang J, Xu K. Clinical significance of integrin $\alpha v \beta 6$ expression effects on gastric carcinoma invasiveness and progression via cancer-associated fibroblasts. *Med Oncol* 2013; 30: 580 [PMID: 23673986 DOI: 10.1007/s12032-013-0580-1]
- 17 丛亚婷, 崔宏伟. 整合素 $\alpha v \beta 6$ 与肿瘤关系的研究进展. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2020; 29: 558-562 [DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2020.06.013]
- 18 Jin C, Zhang BN, Wei Z, Ma B, Pan Q, Hu P. Effects of WD-3 on tumor growth and the expression of integrin $\alpha v \beta 3$ and ERK1/2 in mice bearing human gastric cancer using the 18F-RGD PET/CT imaging system. *Mol Med Rep* 2017; 16: 9295-9300 [PMID: 29152665 DOI: 10.3892/mmr.2017.7827]
- 19 Böger C, Warneke VS, Behrens HM, Kalthoff H, Goodman SL, Becker T, Röcken C. Integrins $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ as prognostic, diagnostic, and therapeutic targets in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 784-795 [PMID: 25315085 DOI: 10.1007/s10120-014-0435-2]
- 20 Cao W, Xing H, Li Y, Tian W, Song Y, Jiang Z, Yu J. Claudin18.2 is a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy. *Biomark Res* 2022; 10: 38 [PMID: 35642043 DOI: 10.1186/s40364-022-00385-1]
- 21 Singh P, Toom S, Huang Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 105 [PMID: 28494772 DOI: 10.1186/s13045-017-0473-4]
- 22 Xu B, Chen F, Zhang X, Wang Z, Che K, Wu N, Yu L, Fan X, Liu B, Wei J. Antigen-Specific T Cell Immunotherapy Targeting Claudin18.2 in Gastric Cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 35681738 DOI: 10.3390/cancers14112758]
- 23 Kayikcioglu E, Yüceer RO, Cetin B, Yüceer K, Karahan N. Prognostic value of claudin 18.2 expression in gastric

- adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2023; 15: 343-351 [PMID: 36908327 DOI: 10.4251/wjgo.v15.i2.343]
- 24 Li H, Guo J, Cheng G, Wei Y, Liu S, Qi Y, Wang G, Xiao R, Qi W, Qiu W. Identification and Validation of SNP-Containing Genes With Prognostic Value in Gastric Cancer via Integrated Bioinformatics Analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 564296 [PMID: 33987081 DOI: 10.3389/fonc.2021.564296]
- 25 Li C, Hou X, Yuan S, Zhang Y, Yuan W, Liu X, Li J, Wang Y, Guan Q, Zhou Y. High expression of TREM2 promotes EMT via the PI3K/AKT pathway in gastric cancer: bioinformatics analysis and experimental verification. *J Cancer* 2021; 12: 3277-3290 [PMID: 33976737 DOI: 10.7150/jca.55077]
- 26 Jin B, Wang X, Jin Y, Xia W, Chen B, Liu L, Chen Z, Hong L, Du W, Yan K, Wang H, Yuan D, Hui X, He L, Zhang F, Zhao Y, Wu K, Fan D. Detection of serum gastric cancer-associated MG7-Ag from gastric cancer patients using a sensitive and convenient ELISA method. *Cancer Invest* 2009; 27: 227-233 [PMID: 19235597 DOI: 10.1080/07357900802175609]
- 27 Cheng CC, Lu N, Peng CL, Chang CC, Mai FD, Chen LY, Liao MH, Wang WM, Chang J. Targeting to overexpressed glucose-regulated protein 78 in gastric cancer discovered by 2D DIGE improves the diagnostic and therapeutic efficacy of micelle-mediated system. *Proteomics* 2012; 12: 2584-2597 [PMID: 22778057 DOI: 10.1002/pmic.201100602]
- 28 Cao J, Hu C, Xu J, Han J, Zhang R, Cao M, Yuan L, Xu Z. Aberrant Expression TFR1/CD71 in Gastric Cancer Identifies a Novel Potential Prognostic Marker and Therapeutic Target. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022; 2022: 4257342 [PMID: 36082181 DOI: 10.1155/2022/4257342]
- 29 Elnakat H, Ratnam M. Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: implications in targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 1067-1084 [PMID: 15094207 DOI: 10.1016/j.addr.2004.01.001]
- 30 Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9339-9344 [PMID: 16990346 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-06-3126]
- 31 Fatehullah A, Terakado Y, Sagiraju S, Tan TL, Sheng T, Tan SH, Murakami K, Swathi Y, Ang N, Rajarethinam R, Ming T, Tan P, Lee B, Barker N. A tumour-resident Lgr5(+) stem-cell-like pool drives the establishment and progression of advanced gastric cancers. *Nat Cell Biol* 2021; 23: 1299-1313 [PMID: 34857912 DOI: 10.1038/s41556-021-00793-9]
- 32 Takahashi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27: 1006-1020 [PMID: 19415765 DOI: 10.1002/stem.30]
- 33 Hou W, Kong L, Hou S, Ji H. CD44 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer. *BMC Med Genomics* 2022; 15: 225 [PMID: 36316684 DOI: 10.1186/s12920-022-01383-w]
- 34 Wan QS, Zhang KH. Noninvasive detection of gastric cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 11633-11643 [PMID: 27381515 DOI: 10.1007/s13277-016-5129-4]
- 35 Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 264-279 [PMID: 33592120 DOI: 10.3322/caac.21657]
- 36 Knowles SM, Wu AM. Advances in immuno-positron emission tomography: antibodies for molecular imaging in oncology. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3884-3892 [PMID: 22987087 DOI: 10.1200/jco.2012.42.4887]
- 37 Shi D, Xu Z, Cheng Y, Lin Q, Si Z, Fu W, Yang T, Shi H, Cheng D. (124)I-Labeled Immuno-PET Targeting hTREM2 for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. *Mol Pharm* 2023; 20: 2235-2244 [PMID: 36951296 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00041]
- 38 Chen Y, Hou X, Li D, Ding J, Liu J, Wang Z, Teng F, Li H, Zhang F, Gu Y, Yu S, Qian X, Yang Z, Zhu H. Development of a CLDN18.2-targeting immuno-PET probe for non-invasive imaging in gastrointestinal tumors. *J Pharm Anal* 2023; 13: 367-375 [PMID: 37181294 DOI: 10.1016/j.jppha.2023.02.011]
- 39 Wei W, Zhang D, Zhang Y, Li L, Jin Y, An S, Lv C, Zhao H, Wang C, Huang Y, Dong J, Huang G, Liu J. Development and comparison of (68)Ga/(18)F/(64)Cu-labeled nanobody tracers probing Claudin18.2. *Mol Ther Oncolytics* 2022; 27: 305-314 [PMID: 36570796 DOI: 10.1016/j.omto.2022.11.003]
- 40 Cheng CC, Huang CF, Ho AS, Peng CL, Chang CC, Mai FD, Chen LY, Luo TY, Chang J. Novel targeted nuclear imaging agent for gastric cancer diagnosis: glucose-regulated protein 78 binding peptide-guided 111In-labeled polymeric micelles. *Int J Nanomedicine* 2013; 8: 1385-1391 [PMID: 23630420 DOI: 10.2147/IJN.S42003]
- 41 Nagaraju GP, Srivani G, Dariya B, Chalikonda G, Farran B, Behera SK, Alam A, Kamal MA. Nanoparticles guided drug delivery and imaging in gastric cancer. *Semin Cancer Biol* 2021; 69: 69-76 [PMID: 31954835 DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.01.006]
- 42 Luo X, Peng X, Hou J, Wu S, Shen J, Wang L. Folic acid-functionalized polyethylenimine superparamagnetic iron oxide nanoparticles as theranostic agents for magnetic resonance imaging and PD-L1 siRNA delivery for gastric cancer. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 5331-5343 [PMID: 28794626 DOI: 10.2147/IJN.S137245]
- 43 Lee H, Yang SH, Heo D, Son H, Haam S, Suh JS, Yang J, Huh YM. Molecular Imaging of CD44-Overexpressing Gastric Cancer in Mice Using T2 MR Imaging. *J Nanosci Nanotechnol* 2016; 16: 196-202 [PMID: 27398445 DOI: 10.1166/jnn.2016.11782]
- 44 Chen C, Ge J, Gao Y, Chen L, Cui J, Zeng J, Gao M. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles: A next generation contrast agent for magnetic resonance imaging. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2022; 14: e1740 [PMID: 34296533 DOI: 10.1002/wnan.1740]
- 45 贺玲, 刘海峰. 胃癌荧光分子成像诊断研究进展. *武警医学* 2017; 28: 410-414 [DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2017.04.027]
- 46 贺玲, 屈亚威, 王伟岸, 夏润馨, 刘海峰. 近红外荧光分子探针在胃癌分子成像中的应用研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2017; 26: 786-790
- 47 Kwak MH, Yang SM, Yun SK, Kim S, Choi MG, Park JM. Identification and validation of LGR5-binding peptide for molecular imaging of gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 580: 93-99 [PMID: 34628260 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.09.073]
- 48 韦族武, 杨森, 吴名, 刘小龙. 近红外二区荧光手术导航探针研究进展. *中国激光* 2022; 49: 26-44
- 49 Cheng H, Chi C, Shang W, Rengaowa S, Cui J, Ye J, Jiang S, Mao Y, Zeng C, Huo H, Chen L, Tian J. Precise integrin-targeting near-infrared imaging-guided surgical method increases surgical qualification of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer in mice. *Oncotarget* 2017; 8: 6258-6272 [PMID: 28009982 DOI: 10.18632/oncotarget.14058]
- 50 邵军, 郑晓明, 刘琼, 朱凝, 赵灵智, 魏波. 荧光纳米粒子在小鼠胃癌皮下瘤模型近红外成像中的实验研究. *新医学* 2021; 52: 328-333
- 51 Cao R, Li R, Shi H, Liu H, Cheng Z. Novel HER2-Targeted Peptide for NIR-II Imaging of Tumor. *Mol Pharm* 2023; 20: 1394-1403 [PMID: 36668683 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00964]
- 52 Han W, Kong R, Wang N, Bao W, Mao X, Lu J. Confocal Laser Endomicroscopy for Detection of Early Upper Gastrointestinal Cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15 [PMID: 36765734 DOI: 10.3390/cancers15030776]
- 53 Karstensen JG, Klausen PH, Saftoiu A, Vilmann P. Molecular confocal laser endomicroscopy: a novel technique for in vivo cellular characterization of gastrointestinal lesions. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7794-7800 [PMID: 24976717 DOI: 10.3748/

- wjg.v20.i24.7794]
- 54 Chu L, Zhao J, Sheng C, Yue M, Wang F, Song S, Cheng B, Xie G, Fang X. Confocal laser endomicroscopy under propofol-based sedation for early gastric cancer and pre-cancerous lesions is associated with better diagnostic accuracy: a retrospective cohort study in China. *BMC Anesthesiol* 2021; 21: 97 [PMID: 33784972 DOI: 10.1186/s12871-021-01312-x]
- 55 Spessotto P, Fornasarig M, Pivetta E, Maiero S, Magris R, Mongiat M, Canzonieri V, De Paoli P, De Paoli A, Buonadonna A, Serraino D, Panato C, Belluco C, Cannizzaro R. Probe-based confocal laser endomicroscopy for in vivo evaluation of the tumor vasculature in gastric and rectal carcinomas. *Sci Rep* 2017; 7: 9819 [PMID: 28852161 DOI: 10.1038/s41598-017-10963-1]
- 56 Li Z, Zuo XL, Li CQ, Zhou CJ, Liu J, Goetz M, Kiesslich R, Wu KC, Fan DM, Li YQ. In vivo molecular imaging of gastric cancer by targeting MG7 antigen with confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2013; 45: 79-85 [PMID: 23364839 DOI: 10.1055/s-0032-1325762]
- 57 Du Y, Fan K, Zhang H, Li L, Wang P, He J, Ding S, Yan X, Tian J. Endoscopic molecular imaging of early gastric cancer using fluorescently labeled human H-ferritin nanoparticle. *Nanomedicine* 2018; 14: 2259-2270 [PMID: 30056091 DOI: 10.1016/j.nano.2018.07.007]
- 58 Luo Q, Fan C, Ying W, Peng X, Hu Y, Luan Z, Ye S, Gong C, Huang Y, Xiao Y, Chen Y, Xing M, Wang L, Yang S. In Vivo Anchoring Bis-Pyrene Probe for Molecular Imaging of Early Gastric Cancer by Endoscopic Techniques. *Adv Sci (Weinl)* 2023; 10: e2203918 [PMID: 36437107 DOI: 10.1002/advs.202203918]
- 59 Singhal S. The Future of Surgical Oncology: Image-Guided Cancer Surgery. *JAMA Surg* 2016; 151: 184-185 [PMID: 26765107 DOI: 10.1001/jamasurg.2015.3604]
- 60 Newton AD, Predina JD, Frenzel-Sulyok LG, Low PS, Singhal S, Roses RE. Intraoperative Molecular Imaging Utilizing a Folate Receptor-Targeted Near-Infrared Probe Can Identify Macroscopic Gastric Adenocarcinomas. *Mol Imaging Biol* 2021; 23: 11-17 [PMID: 33033941 DOI: 10.1007/s11307-020-01549-x]
- 61 Nasri D, Manwar R, Kaushik A, Er EE, Avanaki K. Photoacoustic imaging for investigating tumor hypoxia: a strategic assessment. *Theranostics* 2023; 13: 3346-3367 [PMID: 37351178 DOI: 10.7150/thno.84253]
- 62 Wu HQ, Wang HY, Xie WM, Wu SL, Li ZF, Zhang XM, Li H. Scanning photoacoustic imaging of submucosal gastric tumor based on a long focused transducer in phantom and in vitro experiments. *Journal of Innovative Optical Health Sciences* 2019; 12 [DOI: 10.1142/s1793545819500111]
- 63 Ikematsu H, Ishihara M, Okawa S, Minamide T, Mitsui T, Kuwata T, Ito M, Kinoshita T, Fujita T, Yano T, Omori T, Ozawa S, Murakoshi D, Irisawa K, Ochiai A. Photoacoustic imaging of fresh human surgically and endoscopically resected gastrointestinal specimens. *DEN Open* 2022; 2: e28 [PMID: 35310764 DOI: 10.1002/deo2.28]
- 64 Liang S, Li C, Zhang C, Chen Y, Xu L, Bao C, Wang X, Liu G, Zhang F, Cui D. CD44v6 Monoclonal Antibody-Conjugated Gold Nanostars for Targeted Photoacoustic Imaging and Plasmonic Photothermal Therapy of Gastric Cancer Stem-like Cells. *Theranostics* 2015; 5: 970-984 [PMID: 26155313 DOI: 10.7150/thno.11632]
- 65 杨瑶, 张春雷, 夏芳芳, 刘岩磊, 杨蒙, 张晶晶, 方娜, 崔大祥. 金纳米棒标记的人CIK细胞用于胃癌靶向光声成像与免疫治疗. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2016; 23: 789-794
- 66 Wang C, Bao C, Liang S, Fu H, Wang K, Deng M, Liao Q, Cui D. RGD-conjugated silica-coated gold nanorods on the surface of carbon nanotubes for targeted photoacoustic imaging of gastric cancer. *Nanoscale Res Lett* 2014; 9: 264 [PMID: 24948888 DOI: 10.1186/1556-276X-9-264]
- 67 Wang Y, Hu Y, Ye D. Activatable Multimodal Probes for In Vivo Imaging and Theranostics. *Angew Chem Int Ed Engl* 2022; 61: e202209512 [PMID: 36151870 DOI: 10.1002/anie.202209512]
- 68 Wang K, Ruan J, Qian Q, Song H, Bao C, Zhang X, Kong Y, Zhang C, Hu G, Ni J, Cui D. BRCAA1 monoclonal antibody conjugated fluorescent magnetic nanoparticles for in vivo targeted magnetofluorescent imaging of gastric cancer. *J Nanobiotechnology* 2011; 9: 23 [PMID: 21612621 DOI: 10.1186/1477-3155-9-23]
- 69 Yan X, Song X, Wang Z. Construction of specific magnetic resonance imaging/optical dual-modality molecular probe used for imaging angiogenesis of gastric cancer. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2017; 45: 399-403 [PMID: 27074993 DOI: 10.3109/21691401.2016.1167701]
- 70 Zhao C, Rong Z, Ding J, Wang L, Wang B, Ding L, Meng L, Meng X, Wang F, Yang Z, Shou C, Zhu H. Targeting Claudin 18.2 Using a Highly Specific Antibody Enables Cancer Diagnosis and Guided Surgery. *Mol Pharm* 2022; 19: 3530-3541 [PMID: 35344359 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00947]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



乙型肝炎不确定期与灰区的再认识

蒋素文, 胡爱荣

蒋素文, 胡爱荣, 宁波市第二医院传染感染科 浙江省宁波市 315020

蒋素文, 主任医师, 主要从事感染病与肝病的基础与临床研究.

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目, No. LGF22H030002; 国家卫生健康委科研基金-浙江省医药卫生重大科技计划项目, No. WKJ-ZJ-2341; 浙江省省市共建医学重点学科项目, No. 2016-S04.

作者贡献分布: 数据分析由蒋素文、胡爱荣完成; 论文写作由胡爱荣完成.

通讯作者: 胡爱荣, 主任医师, 315020, 浙江省宁波市江北区永丰北路175号, 宁波市第二医院传染感染科(宁波市肝病研究所). huairong@ucas.edu.cn

收稿日期: 2023-11-08

修回日期: 2023-12-02

接受日期: 2023-12-20

在线出版日期: 2024-01-28

Further understanding of chronic hepatitis B in the indeterminate phase or in the grey zone

Su-Wen Jiang, Ai-Rong Hu

Su-Wen Jiang, Ai-Rong Hu, Department of Infectious Diseases, Ningbo No. 2 Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial Basic and Public Welfare Foundation, No. LGF22H030002; Major Medical Scientific Research Foundation of China National Health Commission-Zhejiang Province, No. WKJ-ZJ-2341; Zhejiang Province and Ningbo City Co-constructed Project of Leading Medical & Health Discipline, No. 2016-S04.

Corresponding author: Ai-Rong Hu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Ningbo Institute of Liver Diseases, Ningbo No. 2 Hospital, No. 175 Yongfeng North Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. huairong@ucas.edu.cn

Received: 2023-11-08

Revised: 2023-12-02

Accepted: 2023-12-20

Published online: 2024-01-28

Abstract

The prevention and treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection are still facing great challenges. Even though the Chinese Medical Association (CMA) guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (CHB) (version 2022) have expanded the antiviral treatment indications, there is still a certain proportion of HBV infections that do not meet the antiviral treatment indications, known as the indeterminate phase or the gray zone (GZ). However, the current interpretation and judgment criteria for the indeterminate phase or GZ of HBV infection are not uniform, and their connections and differences are not very clear. Different studies focus on different subjects. Regardless of the identification of the indeterminate phase or GZ, the purpose is to timely and accurately determine the progression of CHB and whether timely treatment is needed. Based on the understanding that the GZ corresponds to the "classification of antiviral treatment indication" and that the indeterminate phase corresponds to the "natural history staging", this article elaborates on the further understanding of CHB in the indeterminate phase or in the GZ. This paper argues that the GZ refers to cases that do not receive treatment for not meeting the antiviral treatment indications, while the indeterminate phase refers to cases that are difficult to be clearly attributed to a natural history stage for not meeting the natural history staging criteria. Thus, the GZ should include the indeterminate phase, and they are not parallel concepts. According to the CMA guidelines (version 2022), patients in the indeterminate phase of GZ are recommended for antiviral treatment; according to the European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines (2017), antiviral therapy is recommended for patients in the immune control phase and the indeterminate phase of GZ.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Natural history staging; Treatment indication; Indeterminate phase; Grey zone

Citation: Jiang SW, Hu AR. Further understanding of chronic hepatitis B in the indeterminate phase or in the grey zone. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 8-15

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/8.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.8>

摘要

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的防治依然任重而道远. 即使我国新版指南扩大了抗病毒治疗适应证, 依然有一定比例的HBV感染者不符合抗病毒治疗适应证, 称之为不确定期或灰区(grey zone, GZ). 但当前关于不确定期或GZ的解读与判断标准较为混乱, 两者之间的联系与区别还不甚清晰, 不同研究所指向的对象不尽相同. 但无论如何认定不确定期或GZ, 其目的是为了及时、准确判断慢性HBV感染的疾病进展与是否需要及时治疗. 基于GZ对应于“治疗的适应证分类”和不确定期对应于“自然史分期”的理解, 本文结合国内外的研究进展阐述对慢性HBV感染不确定期与GZ的再认识. GZ即为不治疗对象(不符合抗病毒治疗适应证), 而不确定期仅为难以明确归于自然史分期(不符合自然史分期)的患者, GZ应包括不确定期, 而不是等同关系. 对应我国新版指南标准, 属于GZ的不确定期患者, 建议抗病毒治疗; 对应欧洲肝病学会2017年指南标准, 免疫控制期与属于GZ的不确定期患者, 建议抗病毒治疗.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 自然史分期; 治疗适应证; 不确定期; 灰区

核心提要: 当前乙型肝炎不确定期或灰区(grey zone, GZ)的解读与判断标准较为混乱, 两者之间的联系与区别还不甚清晰, 不同研究所指向的对象不尽相同. 基于GZ对应于“治疗的适应证分类”和不确定期对应于“自然史分期”的理解, 积极抗病毒治疗和扩大抗病毒治疗适应证的理念, 本文认为, GZ即为不治疗对象(不符合抗病毒治疗适应证), 而不确定期仅为难以明确归于自然史分期(不符合自然史分期)的患者, GZ应包括不确定期, 而不是等同关系.

文献来源: 蒋素文, 胡爱荣. 乙型肝炎不确定期与灰区的再认识. *世界华人消化杂志* 2024; 32(1): 8-15

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/8.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.8>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流

行, 仍然是全球重大公共卫生问题^[1]. 2019年全球一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)流行率为3.8%, 约有150万新发HBV感染者, 2.96亿慢性感染者, 82万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化或肝细胞癌等相关疾病^[2]. 根据世界卫生组织“2030年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”的战略目标, 届时慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)新发感染率要减少90%、死亡率减少65%、诊断率达到90%和治疗率达到80%^[3]. 据Polaris国际流行病学合作组织推算, 2016年我国一般人群HBsAg流行率为6.1%, 慢性HBV感染者为8600万例; 但当前我国HBV感染的诊断率仅为19%, 治疗率仅为11%, 年死亡人数401000人; 如果按照这样的进程, 我国要在2051年之后才有可能实现世界卫生组织战略目标^[4]. 因此, 我国HBV感染的疾病负担依然沉重, 要实现世界卫生组织“2030年消除病毒性肝炎重大公共卫生威胁”目标仍面临巨大挑战.

积极抗病毒治疗对延缓和减轻肝脏疾病进展、改善预后有着关键性作用. 因此, 我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》(简称“新版指南”)进一步扩大了抗病毒治疗适应证: 除肝硬化等重症患者(终末期肝病)外, 对于一般性HBV感染者: (1)血清HBV DNA阳性, 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)持续高于正常值上限(upper limits of normal, ULN), 1年内连续随访3次以上, 每次至少间隔3 mo, 且排除其他原因所致者, 建议抗病毒治疗; (2)对于血清HBV DNA阳性者, 无论ALT水平高低, 只要符合下列情况之一, 建议抗病毒治疗: ①有乙型肝炎肝硬化或肝细胞癌家族史. ②年龄>30岁. ③无创指标或肝组织学检查, 提示肝脏存在明显炎症(G≥2)或纤维化(F/S≥2). ④HBV相关肝外表现(肾小球肾炎、血管炎等); (3)对于随访1年以上, HBV DNA和ALT模式难以确定的未经治疗的“不确定期”CHB患者, 建议抗病毒治疗^[1]. 慢性HBV感染是否已经进入了全员治疗(Treat-all)或简化治疗^[5]时代? 显而易见, 扩大抗病毒治疗的适应证并不等于全员治疗. 对于基线HBV DNA水平较高(>10⁷ IU/mL或>2×10⁷ IU/mL)的患者, 治疗后应答不佳或低病毒血症的问题亦可能会日益凸显^[6].

即使新版指南扩大了抗病毒治疗适应证, 实际上, 依然有一定比例的HBV感染者不符合抗病毒治疗适应证, 有研究称之为不确定期(indeterminate phase)或灰区(grey zone, GZ), 当然还包括免疫耐受期(immune tolerant, IT). 我国IT期患者约1584万例^[7].

从概念上理解, 不确定期对应慢性HBV感染“自然史分期”, 而GZ对应慢性HBV感染“治疗的适应证分类”. 但当前关于不确定期或GZ的认定还较为凌乱, 两者之间的联系与区别还不甚清晰, 不同研究所指向的对象不尽相同. 本文将从以下几方面阐述对慢性HBV感染

不确定期与灰区的再认识.

1 HBV感染自然史分期与不确定期人群

1.1 自然史分期 在阐述不确定期所指向的对象时, 需明确HBV感染自然史分期. 依据我国新版指南, 慢性HBV感染自然史分期划分为4个期(表1): (1)乙型肝炎E抗原(hepatitis B E antigen, HBeAg)阳性慢性HBV感染(也称IT期、慢性HBV携带状态); (2)HBeAg阳性CHB(也称免疫清除期、免疫活动期); (3)HBeAg阴性慢性HBV感染(也称非活动期、免疫控制期、非活动性HBsAg携带状态); (4)HBeAg阴性CHB(也称再活动期)^[1]. 欧洲肝病学会(EASL)2017年指南划分为5个期(表2): (1)HBeAg阳性慢性HBV感染(也称IT期); (2)HBeAg阳性CHB(HBeAg阳性慢性HBV感染免疫活动期); (3)HBeAg阴性慢性HBV感染(也称非活动性HBsAg携带状态); (4)HBeAg阴性CHB; (5)HBsAg阴性状态(隐匿性HBV感染)^[8]. 美国肝病学会(AASLD)2018年指南划分为3类(表3): (1)IT期CHB; (2)免疫活动期CHB; (3)非活动CHB^[9].

但自然史分期并未涵盖所有慢性HBV感染者. 依据我国新版指南, (1)ALT正常、肝组织病理学损伤较轻、HBeAg阳性慢性HBV感染者, 当HBV DNA $\leq 2 \times 10^7$ IU/mL和/或HBsAg $\leq 1 \times 10^4$ IU/mL时, 如何归类? (2)ALT正常、肝组织病理学损伤较轻、HBeAg阴性慢性HBV感染者, 当HBV DNA阳性时, 如何归类?

1.2 不确定期人群 我国新版指南指出, 不确定期慢性HBV感染者是指部分未经治疗的慢性HBV感染者随访1年, 按其病毒学指标(HBV DNA)、生物化学指标(ALT)水平及组织学均难以明确归于以上4期, 主要包括不能明确区分HBeAg阳性慢性HBV感染者与HBeAg阳性CHB患者, 以及不能明确区分HBeAg阴性HBV感染者与HBeAg阴性CHB患者, 约占所有慢性HBV感染者的28%-55%^[1]. 但新版指南未明确不确定期慢性HBV感染者的具体人群, 不同研究针对不确定期所指向的对象亦不尽相同^[10,11].

Chen等^[12]研究将不确定期等同GZ, 1226例慢性HBV感染者中, 259例(21.1%)为IT期, 365例(29.8%)为HBeAg阳性CHB, 128例(10.4%)为HBeAg阴性慢性HBV感染, 33例(2.7%)为HBeAg阴性CHB, 441例(36.0%)为不确定期(GZ); 不确定期(GZ)患者中, 239例(54.2%)肝脏病理学有中/重度炎症坏死(G2-4), 213例(48.3%)有中/重度纤维化(S2-4). 但该研究未指出采用哪个指南的自然史分期. 因为我国指南HBV DNA高载量的定义值为 $> 2 \times 10^7$ IU/mL, 而EASL指南的定义值为 $> 10^7$ IU/mL, AASLD指南的定义值为 $> 10^6$ IU/mL.

另有研究认为, 凡不符合AASLD 2018年指导标准

(3类人群)的患者, 则定义为不确定期, 且未接受抗病毒治疗的不确定期患者5年、10年和15年的累计肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率分别为3%、15%和19%, 而抗病毒治疗组分别为3%、4%和9%, 抗病毒治疗可降低不确定期患者70%的HCC风险^[13]. 一项回顾性队列研究纳入3366例未接受抗病毒治疗的慢性HBV感染者(美国及我国台湾地区人群), 中位随访时间12.5年, 不确定期仍定义为不符合AASLD 2018年指导标准的患者, 研究发现基线时不确定期患者约占38.7%(1303/3366); 随访至第10年, 不确定期患者中686名患者(52.7%)仍为不确定期, 而283名患者(21.7%)转为免疫活动期CHB; 相比转为免疫活动期CHB的患者, 维持不确定期状态患者发生HCC的风险更高^[14]. 另一项荟萃分析和系统综述纳入14项研究共计7798例不确定期患者, 同样以AASLD 2018年指导为诊断标准, 并以符合AASLD指导标准的3类人群为对照(10725例), 研究表明不确定期患者的HCC发生率为2.54/1000/年, 显著高于符合AASLD指导标准的3类人群(RR = 1.64, 95%CI: 1.34-2.00)^[15].

有研究依据我国2019版指南将ALT正常、HBeAg阳性慢性HBV感染者的不确定期分为4类: (1)HBV DNA $> 2 \times 10^7$ IU/mL、HBsAg $> 1 \times 10^4$ IU/mL、以及肝组织病理炎症A 2-3级和(或)纤维化分期F 2-4期; (2)HBV DNA $> 2 \times 10^7$ IU/mL和HBsAg $\leq 1 \times 10^4$ IU/mL的慢性HBV感染者; (3)HBV DNA $\leq 2 \times 10^7$ IU/mL和HBsAg $> 1 \times 10^4$ IU/mL的慢性HBV感染者; (4)HBV DNA $\leq 2 \times 10^7$ IU/mL和HBsAg $\leq 1 \times 10^4$ IU/mL的慢性HBV感染者, 这类人群中不确定期患者占比44.7%(72/161), 肝组织炎症坏死分级(A) ≥ 2 占33.3%, 纤维化分期(F) ≥ 2 占38.9%, A ≥ 2 和(或)F ≥ 2 占(50.0%)^[16].

2022年Choi等^[17]认为: HBeAg阳性慢性HBV感染, 如不符合(1)ALT正常、HBV DNA $> 10^7$ IU/mL(IT期)和(2)ALT $> \text{ULN}$ 、HBV DNA $\geq 2 \times 10^4$ IU/mL的情况, 为不确定期; HBeAg阴性慢性HBV感染, 如不符合(1)ALT正常、HBV DNA $< 2 \times 10^3$ IU/mL和(2)ALT $> \text{ULN}$ 、HBV DNA $\geq 2 \times 10^3$ IU/mL的情况, 为不确定期.

新近Dusheiko等^[18]将不确定期定义为: HBsAg阳性(10^2 - 10^3 IU/mL)、HBeAg阴性、HBV DNA 2×10^3 - 2×10^4 IU/mL、ALT接近正常(在正常水平附近波动)、肝脏病理学无或仅有轻度炎症, 并将不确定期列入慢性HBV感染的自然史分期, 认为不确定期等同灰区.

2 治疗的适应证分类与GZ人群

2.1 治疗适应证分类 在阐述GZ所指向的对象时, 需明确HBV感染治疗的适应证分类. 抗病毒治疗是慢性HBV感染者的关键治疗措施, 但是否全员治疗(Treat-all), 还未形

表 1 我国新版指南慢性HBV感染的自然史分期

项目(指标)	HBeAg阳性慢性HBV感染(IT期、慢性HBV携带状态)	HBeAg阳性CHB(免疫清除期、免疫活动期)	HBeAg阴性慢性HBV感染(非活动期、免疫控制期、非活动性HBsAg携带状态)	
HBsAg(IU/mL)	$>1 \times 10^4$	+	$<1 \times 10^4$	+
HBeAg	+	+	-	-
HBV DNA(IU/mL)	$>2 \times 10^7$	+	-	+
ALT	$<1 \times \text{ULN}$	持续或反复升高	$<1 \times \text{ULN}$	持续或反复升高
肝脏病理学(炎症活动度、肝纤维化程度)	无明显炎症坏死和纤维化	明显炎症坏死和/或纤维化	无或仅有轻度炎症, 可有不同程度纤维化	明显炎症坏死和/或纤维化

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原; CHB: 慢性乙型肝炎; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 丙氨酸转氨酶; ALT的ULN建议为男性30 U/L, 女性19 U/L.

表 2 EASL 2017年指南慢性HBV感染的自然史分期

项目(指标)	HBeAg阳性慢性HBV感染(IT期)	HBeAg阳性CHB(HBeAg阳性慢性HBV感染免疫活动期)	HBeAg阴性慢性HBV感染(非活动性HBsAg携带状态)	HBeAg阴性CHB	HBeAg阴性状态(隐匿性HBV感染)
HBsAg(IU/mL)	高水平	中/高水平	低水平	+	-
HBeAg	+	+	-	-	-
HBV DNA(IU/mL)	$>10^7$	10^4-10^7	$<2 \times 10^3$	$>2 \times 10^3$	通常阴性, 但亦可能阳性
ALT	$<1 \times \text{ULN}$	持续或反复升高	$<1 \times \text{ULN}$	持续或反复升高	$<1 \times \text{ULN}$
肝脏病理学(炎症活动度、肝纤维化程度)	无/轻度炎症坏死和纤维化	中/重度炎症坏死和/或纤维化	无/轻度炎症坏死和纤维化	中/重度炎症坏死和/或纤维化	通常无/轻度炎症坏死和纤维化

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原; CHB: 慢性乙型肝炎; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 丙氨酸转氨酶; ALT的ULN为40 U/L.

表 3 AASLD 2018年指导慢性HBV感染的定义及诊断标准

项目(指标)	IT期CHB	免疫活动期CHB	非活动CHB
HBsAg(IU/mL)	+	+	+
HBeAg	+	+/-	-(抗HBe阳性)
HBV DNA(IU/mL)	$>10^8$	$>2 \times 10^5$ (HBeAg阳性); $>2 \times 10^3$ (HBeAg阴性)	$<2 \times 10^3$
ALT(和/或AST)	$<1 \times \text{ULN}$	持续或反复升高	$<1 \times \text{ULN}$
肝脏病理学(炎症活动度、肝纤维化程度)	无明显炎症坏死和纤维化	明显炎症坏死和/或纤维化	无或仅有轻度炎症, 可有不同程度纤维化

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原; CHB: 慢性乙型肝炎; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 丙氨酸转氨酶; ALT的ULN建议为男性35 U/L, 女性25 U/L.

成一致共识. 因此, HBV感染者通常分为需治疗对象(即符合治疗适应证)和不治疗对象(即不符合治疗适应证), 治疗对象则及时给予抗病毒、抗肝纤维化等治疗, 而不治疗对象则建议定期复查.

我国新版指南的治疗适应证如上所述, 因此在没有肝脏病理学的情况下, 对应不符合治疗适应证的对象为基线无终末期肝病(肝硬化、肝衰竭、HCC)、ALT持续正常、无乙型肝炎肝硬化或HCC家族史、年龄 ≤ 30

岁、肝脏炎症活动度或肝纤维化较轻、无HBV相关肝外表现的慢性HBV感染者; 具体包括: (1)所有ALT持续正常的HBeAg阴性慢性HBV感染(包括免疫控制期/非活动性HBsAg携带状态、HBV DNA阳性情况); (2)所有ALT持续正常的HBeAg阳性慢性HBV感染(包括IT期/慢性HBV携带状态、HBV DNA $\leq 2 \times 10^7$ IU/mL情况).

EASL 2017年指南的治疗适应证: (1)HBeAg阳性或阴性, HBV DNA $>2 \times 10^3$ IU/mL, ALT $> \text{ULN}$ (40 U/L)或/和

中度及以上炎症坏死或纤维化; (2)HBV DNA阳性的终末期肝病; (3)HBV DNA $>2\times 10^4$ IU/mL, ALT $>2\times$ ULN(40 U/L); (4)HBV DNA阳性, 符合下列情况之一, 有乙型肝炎肝硬化或HCC家族史、年龄 >30 岁、肝脏存在明显炎症(A ≥ 2)或纤维化(F ≥ 2)、HBV相关肝外表现. 因此在没有肝脏病理学的情况下, 对应不符合治疗适应证的对象与我国新版指南基本相同, 但由于HBV DNA的定义值不同, 具体包括: (1)所有ALT持续正常的HBeAg阴性慢性HBV感染(包括免疫控制期/非活动性HBsAg携带状态、HBV DNA $\geq 2\times 10^3$ IU/mL情况); (2)所有ALT持续正常的HBeAg阳性慢性HBV感染(包括IT期/慢性HBV携带状态、HBV DNA $\leq 10^7$ IU/mL情况); (3)ALT $>ULN$ (40 U/L), 但HBV DNA $\leq 2\times 10^3$ IU/mL情况.

AASLD 2018年指导的治疗适应证: (1)免疫活动期CHB患者(HBeAg阴性或者HBeAg阳性); (2)HBV DNA阳性的终末期肝病. 因此在没有肝脏病理学的情况下, 对应不符合治疗适应证的对象具体包括: (1)所有ALT持续正常的HBeAg阴性慢性HBV感染(包括非活动性CHB及HBV DNA $\geq 2\times 10^3$ IU/mL情况); (2)所有ALT持续正常的HBeAg阳性慢性HBV感染(包括IT期CHB及HBV DNA $\leq 10^6$ IU/mL情况); (3)ALT $>ULN$ (男性35 U/L, 女性25 U/L), 但HBV DNA $\leq 2\times 10^3$ IU/mL(HBeAg阴性)或HBV DNA $\leq 2\times 10^5$ IU/mL(HBeAg阳性)情况.

2.2 GZ人群 不同研究针对GZ所指向的对象亦不尽相同. 来自澳大利亚的回顾性研究以FibroScan的肝脏硬度值(liver stiffness measurements, LSM)作为判断指标, 将GZ慢性HBV感染者定义为M型探头的LSM值6.1-9.0 kPa(ALT正常)或7.6-12.0 kPa(ALT为1-5 \times ULN), XL型探头的LSM值6.9-10.0 kPa, 肝脏病理学显示1/3的患者患有进展性纤维化或肝硬化^[19].

我国Gan等^[20]将不符合EASL 2017年指南自然史分期前4个期的所有HBsAg阳性慢性HBV感染者定义为GZ, 依据EASL 2017年指南, 1391例患者中有50%为GZ人群. 我国Yao等^[21]及Wang等^[22]将GZ等同不确定期, 并根据AASLD 2018年指导确定GZ患者分为以下4类: GZ-A: HBeAg阳性、ALT正常且HBV DNA $\leq 10^6$ IU/mL, GZ-B: HBeAg阳性、ALT升高且HBV DNA $\leq 2\times 10^4$ IU/mL; GZ-C: HBeAg阴性、ALT正常且HBV DNA $\geq 2\times 10^3$ IU/mL; GZ-D: HBeAg阴性、ALT升高且HBV DNA $\leq 2\times 10^3$ IU/mL, 研究显示有27.78%(1322/4759)或23.2%(242/1043)的患者为GZ人群. 我国Ren等^[23]亦将GZ等同不确定期, 针对肝功能持续正常的慢性HBV感染者, 依据我国2019年版指南^[24]标准, 将347例患者分为IT期(108例)、非活动性HBsAg携带状态(61例)、GZ-1(除IT期之外的HBeAg阳性患者, 92例)、GZ-2(除非活动性HBsAg携带

状态之外的HBeAg阴性患者, 68例), 研究显示51.3%的患者为GZ. Xu等^[25]基于中国乙肝随访与临床科研平台(CR-HepB)的数据, 分别以我国新版指南和AASLD 2018年指导的自然史分期为标准, 凡在自然史分期之外的慢性HBV感染者均为GZ, 该研究同样将GZ等同不确定期, 3462例性HBV感染者中, 符合我国新版指南标准的GZ占56.9%, 符合AASLD2018年指导标准的GZ占41.7%, 符合我国新版指南标准的GZ患者具有更低的ALT与AST水平.

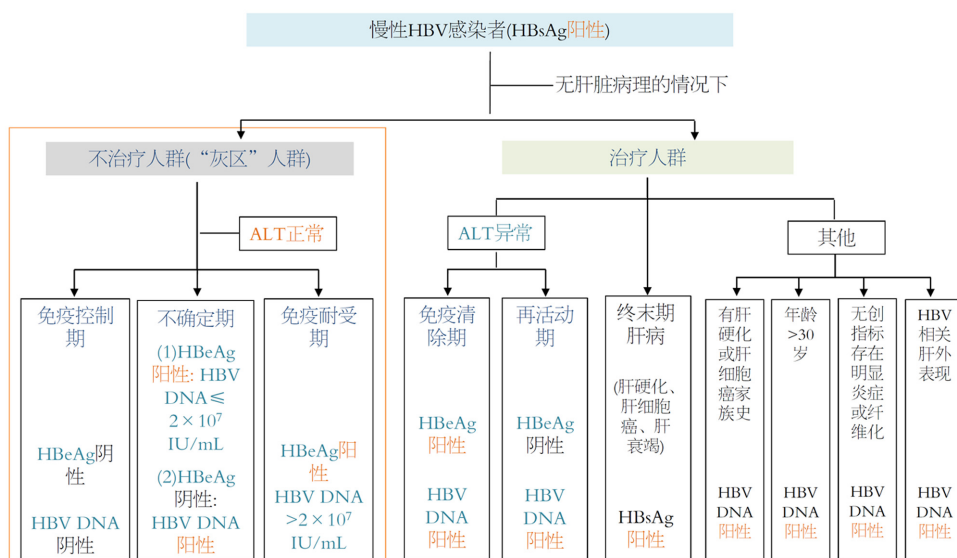
国外研究者认为GZ人群具有异质性, 并不是指向某一特定或某一类患者, GZ人群包括: (1)ALT升高但HBV DNA $<2\times 10^3$ IU/mL和(2)ALT正常、HBV DNA $>2\times 10^4$ IU/mL(包括IT期)两类^[26].

3 不确定期与GZ的再认识

乙型肝炎的疾病分类包括“自然史分期”、“临床诊断分类”、“治疗的适应证分类”等, 但无论如何分类, 其目的是为了及时、准确判断慢性HBV感染的疾病进展与是否需要及时治疗. 因此, 首要任务便是正确、及时判断HBV感染者的治疗适应证, 甄别出疾病进展风险高、亟需抗病毒治疗的患者. 基于GZ对应于慢性HBV感染“治疗的适应证分类”和不确定期对应于“自然史分期”的理解, GZ即为不治疗对象(不符合抗病毒治疗适应证), 而不确定期仅为难以明确归于自然史分期(不符合自然史分期)的患者, 从这个意义上讲, GZ应包括不确定期, 而不是等同关系(图1和2).

当前不确定期与GZ慢性HBV感染者的解读与判断标准较为混乱, 上述文献中(文献[12-14], [16], [17], [19-22], [25]), 无论不确定期所指向的人群还是GZ指向的人群, 均或多或少包含了符合抗病毒治疗适应证的人群(即治疗人群). 如文献[21]及[22]中的GZ-B(HBeAg阳性、ALT升高且HBV DNA $\leq 2\times 10^4$ IU/mL)与GZ-D(HBeAg阴性、ALT升高且HBV DNA $\leq 2\times 10^3$ IU/mL), 因为ALT升高、HBV DNA阳性(或 $>2\times 10^3$ IU/mL)的患者均需要治疗, 不属于GZ. 显然, 这些不确定期或GZ的分类对于临床治疗的指导价值不大. 与此同时, 虽然不确定期或GZ人群具有异质性, 也实则没有必要把不确定期或GZ人群的分类定义得过于复杂.

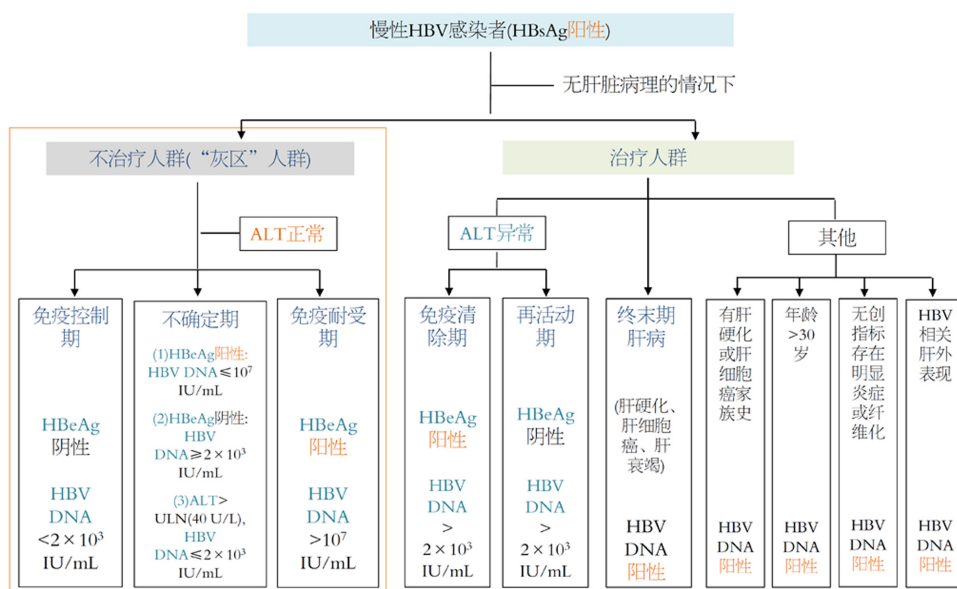
因此, 在无法获得肝脏组织病理的情况下, GZ人群即为不符合治疗适应证的人群, 一般指血清HBV DNA阳性、ALT水平持续正常的状态. 对应我国新版指南标准, 具体包括: (1)免疫控制期(HBeAg阴性、HBV DNA阴性); (2)IT期(HBeAg阳性、HBV DNA $>2\times 10^7$ IU/mL); (3)不确定期(HBeAg阳性、HBV DNA $\leq 2\times 10^7$ IU/mL和HBeAg阴性、HBV DNA阳性). 对应EASL 2017



“灰区”等同不治疗人群; “灰区”包含“不定期”

DOI: 10.11569/wcj.2022.11.8 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 1 我国新版指南标准下不治疗人群(GZ)与治疗人群的分布. GZ: 灰区; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 丙氨酸转氨酶; HBeAg: 乙型肝炎E抗原.



“灰区”等同不治疗人群; “灰区”包含“不定期”

DOI: 10.11569/wcj.2017.11.8 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 2 EASL 2017年指南标准下不治疗人群(GZ)与治疗人群的分布. GZ: 灰区; HBV: 乙型肝炎病毒; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 丙氨酸转氨酶; HBeAg: 乙型肝炎E抗原.

年指南标准, 具体包括: (1)免疫控制期(HBeAg阴性、HBV DNA < 2 × 10³ IU/mL); (2)IT期(HBeAg阳性、HBV DNA > 10⁷ IU/mL); (3)不定期(HBeAg阳性、HBV DNA ≤ 10⁷ IU/mL, HBeAg阴性、HBV DNA ≥ 2 × 10³ IU/mL, ALT > 40 U/L, HBV DNA ≤ 2 × 10³ IU/mL)(图1和图2). 可以看出, 相比EASL 2017年指南, 我国新版指南显著减少了GZ人群与不定期人群的数量, 扩大了抗病毒治

疗适应证^[25,27].

虽然IT期人群的肝脏病理损伤相对较轻, 也客观存在一定比例的中/重度炎症坏死和/或纤维化. 我们的研究发现, 约20%的IT期慢性HBV感染者(血清HBV DNA > 2 × 10⁷ IU/mL, HBeAg阳性, ALT持续正常)存在明显肝组织炎症活动或纤维化进展^[28,29]. 因此, 在缺少肝脏组织病理的前提下, IT期慢性HBV感

染者也属于GZ. 对于我国新版指南定义的免疫控制期, 即便HBV DNA 阴性, 亦可能存在HBV共价闭环状DNA(cccDNA)和整合HBV DNA^[18], 亦归类于GZ. 我们的研究^[30]发现: HBV DNA中低水平复制患者(HBV DNA $\leq 10^7$ IU/mL或 $\leq 2 \times 10^7$ IU/mL)的肝脏病理损伤较为严重, 与HBV DNA高水平复制患者(HBV DNA $> 10^7$ IU/mL或 $> 2 \times 10^7$ IU/mL)相比较, $\geq A2$ 的比例分别为30.95%(104/336)和10.74%(32/298)(EASL 2017年指南标准)、29.18%(110/377)和10.12%(26/257)(我国2019年版指南标准), $\geq F2$ 的比例分别为36.31%(122/336)和10.74%(32/298)(EASL 2017年指南标准)、33.95%(128/377)和10.12%(26/257)(我国2019年版指南标准), $\geq A2$ 和/或 $\geq F2$ 的比例分别为43.15%(145/336)和15.77%(47/298)(EASL 2017年指南标准)、40.58%(153/377)和15.18%(39/257)(我国2019年版指南标准); 对于HBV DNA低水平复制患者(HBV DNA $< 2 \times 10^3$ IU/mL), $\geq A2$ 、 $\geq F2$ 、 $\geq A2$ 和/或 $\geq F2$ 的比例分别为32.65%(16/49)、40.82%(20/49)、44.90%(22/49).

4 结论

对于慢性HBV感染患者, 基于GZ对应于“治疗的适应证分类”和不确定期对应于“自然史分期”的理解, GZ即为不治疗对象(不符合抗病毒治疗适应证), 而不确定期仅为难以明确归于自然史分期(不符合自然史分期)的患者, GZ应包括不确定期, 而不是等同关系. 对应我国新版指南标准, 属于GZ的免疫控制期与IT期人群, 建议定期随访或肝脏穿刺活检病理学检查; 而不确定期患者, 在扩大抗病毒治疗适应证和这部分人群肝脏病理损伤较为严重的背景下, 建议抗病毒治疗, 并积极防范治疗后应答不佳或低病毒血症的问题. 对应EASL 2017年指南标准, 属于GZ的IT期人群, 建议定期随访或肝脏穿刺活检病理学检查; 而免疫控制期与不确定期患者, 建议抗病毒治疗, 并积极防范治疗后应答不佳或低病毒血症的问题.

5 参考文献

- 1 You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y, Wang G, Hou J, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 1425-1442 [PMID: 37719965 DOI: 10.14218/JCTH.2023.00320]
- 2 Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet* 2023; 401: 1039-1052 [PMID: 36774930 DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01468-4]
- 3 World Health Organization. Global hepatitis report. [Cited 2017 April. 19] Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
- 4 Country dashboard: China (2020), polaris observatory. CDA

- foundation. 2023 Available from: <https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/>
- 5 Wong RJ, Kaufman HW, Niles JK, Kapoor H, Gish RG. Simplifying Treatment Criteria in Chronic Hepatitis B: Reducing Barriers to Elimination. *Clin Infect Dis* 2023; 76: e791-e800 [PMID: 35594550 DOI: 10.1093/cid/ciac385]
- 6 Liu ZH, Hao X, Hou JL. [Treat-all: challenges of partial response and low-level viremia]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2023; 31: 242-246 [PMID: 37137848 DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230316-00117]
- 7 庄辉. 全球和我国HBV感染免疫耐受期患者人数估计更正说明. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 785-786 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.012]
- 8 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
- 9 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
- 10 庄辉. 不确定慢性乙型肝炎是否治疗? *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 2033-2036 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.007]
- 11 蒋莹莹, 任姍, 陈新月, 郑素军. 不确定慢性HBV感染者应个体化治疗. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 2543-2544 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.009]
- 12 Chen S, Dai X, Zhao Y, Li J, Zou X, Huang H. Clinical Distribution Characteristics and Identification for Significant Liver Inflammation of Patients in Chronic Hepatitis B with Indeterminate Phase. *Gastroenterol Res Pract* 2023; 2023: 7264601 [PMID: 37469711 DOI: 10.1155/2023/7264601]
- 13 Huang DQ, Tran A, Yeh ML, Yasuda S, Tsai PC, Huang CF, Dai CY, Ogawa E, Ishigami M, Ito T, Kozuka R, Enomoto M, Suzuki T, Yoshimaru Y, Preda CM, Marin RI, Sandra I, Tran S, Quek SXZ, Khine HHTW, Itokawa N, Atsukawa M, Uojima H, Watanabe T, Takahashi H, Inoue K, Maeda M, Hoang JK, Trinh L, Barnett S, Cheung R, Lim SG, Trinh HN, Chuang WL, Tanaka Y, Toyoda H, Yu ML, Nguyen MH. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase. *Hepatology* 2023; 78: 1558-1568 [PMID: 37184202 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000459]
- 14 Huang DQ, Li X, Le MH, Le AK, Yeo YH, Trinh HN, Zhang J, Li J, Wong C, Cheung RC, Yang HL, Nguyen MH. Natural History and Hepatocellular Carcinoma Risk in Untreated Chronic Hepatitis B Patients With Indeterminate Phase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 1803-1812.e5 [PMID: 33465482 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.019]
- 15 Liu M, Zhao T, Zhang Y, Zhang AM, Geng J, Xia X. The incidence of hepatocellular carcinoma and clearance of hepatitis B surface for CHB patients in the indeterminate phase: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1226755 [PMID: 37771696 DOI: 10.3389/fcimb.2023.1226755]
- 16 辛杰晶, 东冰, 任丹丹, 周路路, 徐光华, 刘娜. ALT正常HBeAg阳性慢性HBV感染者免疫耐受期与不确定期临床特征. *中华临床感染病杂志* 2022; 15: 285-290 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.04.008]
- 17 Choi HSJ, Tonthat A, Janssen HLA, Terrault NA. Aiming for Functional Cure With Established and Novel Therapies for Chronic Hepatitis B. *Hepatol Commun* 2022; 6: 935-949 [PMID: 34894108 DOI: 10.1002/hep4.1875]
- 18 Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New Approaches to Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2023; 388: 55-69 [PMID: 36599063 DOI: 10.1056/NEJMra2211764]
- 19 Liu K, Wong VWS, Liang LY, Lui GCY, Chan HLY, Wong GLH. Clinical outcomes and management of patients with chronic hepatitis B and liver stiffness measurement in the grey zone. *Liver*

- Int 2019; 39: 494-502 [PMID: 30417579 DOI: 10.1111/liv.14001]
- 20 Gan QY, Wang JX, Qian F, Wang YL, Huang Y, Zhang ZL, Jiang SW, Zhang CX, Cai MH, Qian C, Fu HS, Zhao S, Zhou HJ, Cao ZJ, Xie Q. Clinical and histological features of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *J Viral Hepat* 2023; 30: 803-809 [PMID: 37496189 DOI: 10.1111/jvh.13873]
- 21 Yao K, Liu J, Wang J, Yan X, Xia J, Yang Y, Wu W, Liu Y, Chen Y, Zhang Z, Li J, Huang R, Wu C. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *J Viral Hepat* 2021; 28: 1025-1033 [PMID: 33797145 DOI: 10.1111/jvh.13511]
- 22 Wang J, Yan X, Zhu L, Liu J, Qiu Y, Li Y, Liu Y, Xue R, Zhan J, Jiang S, Geng Y, Wan Y, Li M, Mao M, Gao D, Yin S, Tong X, Xia J, Ding W, Chen Y, Li J, Zhu C, Huang R, Wu C. Significant histological disease of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57: 464-474 [PMID: 36324235 DOI: 10.1111/apt.17272]
- 23 Ren S, Wang W, Lu J, Wang K, Ma L, Zheng Y, Zheng S, Chen X. Effect of the change in antiviral therapy indication on identifying significant liver injury among chronic hepatitis B virus infections in the grey zone. *Front Immunol* 2022; 13: 1035923 [PMID: 36389814 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1035923]
- 24 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). *中华传染病杂志* 2019; 37: 711-736 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.12.003]
- 25 Xu X, Wang H, Shan S, Sun Y, Xu X, You H, Jia J, Zhuang H, Kong Y, On Behalf Of The China Registry Of Hepatitis B Cr-HepB Group. The Impact of the Definitions of Clinical Phases on the Profiles of Grey-Zone Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Viruses* 2023; 15 [PMID: 37243297 DOI: 10.3390/v15051212]
- 26 Lim YS. Gray zone of hepatitis B virus infection. *Saudi J Gastroenterol* 2023 [PMID: 37843134 DOI: 10.4103/sjg.sjg.279_23]
- 27 庄辉. 不定期慢性乙型肝炎抗病毒治疗再探讨. *临床肝胆病杂志* 2023; 39: 2273-2276 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.001]
- 28 胡爱荣, 蒋素文, 石小军, 朱德东, 何哲耘, 陈凯, 朱陈倩, 张露侃, 胡耀仁. 免疫耐受期慢性乙型肝炎病毒感染者的临床病理分析. *中华内科杂志* 2021; 60: 891-897 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201211-01005]
- 29 汪东辉, 蒋素文, 胡爱荣, 石小军, 朱德东, 何哲耘, 朱陈倩, 张露侃. 免疫耐受期慢性乙型肝炎病毒感染显著肝组织损伤的新型诊断模型建立. *中华传染病杂志* 2022; 40: 275-280 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20210907-00323]
- 30 Jiang SW, Lian X, Hu AR, Lu JL, He ZY, Shi XJ, Zhu DD, Wang ZY, Huang GC. Liver histopathological lesions is severe in patients with normal alanine transaminase and low to moderate hepatitis B virus DNA replication. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 2479-2494 [PMID: 37179582 DOI: 10.3748/wjg.v29.i16.2479]

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 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的中西医研究进展

张顺宵, 惠登城, 孙明瑜

张顺宵, 上海市宝山区中西医结合医院内分泌科 上海市 201999

惠登城, 孙明瑜, 上海中医药大学肝病研究所, 肝肾疾病病证教育部重点实验室 上海市 201203

惠登城, 孙明瑜, 上海中医药大学附属曙光医院肝病二科 上海市 201203

张顺宵, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合内分泌代谢研究.

基金项目: 山东省重点研发计划, No. 2021CXGC010509; 国家中医药管理局中医肝病重点学科、慢性肝病虚损重点研究室和上海市中医临床重点实验室, No. 20DZ2272200; 上海市宝山区科学技术委员会, No. 21-E-62; 宝山区医学重点学(专)科建设, No. BSZK-2023-A08.

作者贡献分布: 此文章由张顺宵执笔; 惠登城负责论文讨论与查找文献; 孙明瑜负责指导修改; 论文写作由张顺宵与孙明瑜共同完成.

通讯作者: 孙明瑜, 研究员, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学肝病研究所, 肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海中医药大学附属曙光医院肝病二科. mysun369@126.com

收稿日期: 2023-11-29

修回日期: 2023-12-24

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-01-28

Progress in research of type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver in traditional Chinese and Western medicine

Shun-Xiao Zhang, Deng-Cheng Hui, Ming-Yu Sun

Shun-Xiao Zhang, Department of Endocrinology, Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China

Deng-Cheng Hui, Ming-Yu Sun, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Deng-Cheng Hui, Ming-Yu Sun, Department of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional

Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: Key Research and Development Plan of Shandong Province, No. 2021CXGC010509; Key Discipline of Traditional Chinese Medicine Hepatobiliary Disease, Key Laboratory of Chronic Liver Disease Deficiency and Damage, and Shanghai Key Clinical Laboratory of Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, No. 20DZ2272200; Shanghai Baoshan District Science and Technology Commission, No. 21-E-62; Construction of Key Medical Schools (Specialized) in Baoshan District, No. BSZK-2023-A08.

Corresponding author: Ming-Yu Sun, Professor, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Second Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 528 Zhangheng Road, Pudong New Area, Shanghai 201203, China. mysun369@126.com

Received: 2023-11-29

Revised: 2023-12-24

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-01-28

Abstract

By analyzing the recent relevant literature on type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease, this paper summarizes its etiology, pathogenesis, syndrome differentiation and treatment, clinical treatment, and other aspects from the perspective of traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine. There has been some progress in the treatment of this disease in both TCM and Western medicine, but further in-depth study is required to explore its pathogenesis. Moreover, the etiology, pathogenesis, and syndrome differentiation of this disease in TCM are not yet unified, and large-scale, multicenter, and prospective clinical research is insufficient. There is also a lack of research on the action and targets of TCM in this disease.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease; Traditional Chinese medicine; Western medicine

Citation: Zhang SX, Hui DC, Sun MY. Progress in research of type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver in traditional Chinese and Western medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 16-22

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/16.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.16>

摘要

通过分析2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)合并非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的近年相关文献, 分别从中医学及现代医学的角度, 对其发病机制、病因病机、辨证论治、临床治疗等方面进行梳理、归纳, 探讨该病的中西医研究近况。结果表明, 目前中西医在治疗该病上取得了一定的进展, 但是在发病机制上有待进一步的深入研究, 且目前中医学对该病的病因病机、辨证分型尚不统一, 且缺乏大样本、多中心、前瞻性的临床研究, 中药对该病作用环节和靶点的研究也较少。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝; 中医; 西医

核心提要: 2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)两者即相互关联又相互促进, 本文从中医学及现代医学的角度对目前T2DM合并NAFLD的研究近况进行述评。

文献来源: 张顺霄, 惠登城, 孙明瑜. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的中西医研究进展. *世界华人消化杂志* 2024; 32(1): 16-22

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/16.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.16>

0 引言

糖尿病在全球范围呈蔓延趋势, 根据国际糖尿病联盟最新统计, 2021年全球有5.37亿糖尿病患者, 预计到2030年, 该数字将上升到6.43亿; 到2045年将上升到7.83亿, 而中国糖尿病患者人数仍稳居第一, 有1.409亿^[1]。每年新增的患者阶梯式上涨, 其发病率仅位于心脑血管疾病和肿瘤的发病率之后。2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是一种终身性疾病, 它的主要病理特征是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛β细胞损伤。随着病情的进展患者可并发多组织器官并发症, 严重威胁患者的生命健康^[2]。

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除外酒精和其他明确肝损伤因素所致的临床病理综合征^[3]。随着病毒性肝炎的减少及肥胖症的流

行, 脂肪性肝病已成为全球最常见的肝脏疾病。在不同程度上, 脂肪肝会减少肝细胞的解毒和代谢, 引起肝纤维化, 有些患者还会发展成肝硬化或合并肝炎。如未能及时有效地治疗, 易发生肝衰竭甚至肝癌, 严重影响患者的生命安全。

流行病学显示, T2DM患者合并NAFLD的患病率为55.5%-80%^[4-6]。在NAFLD发病机制的多重打击中, 肥胖、IR和T2DM是其进展的主要驱动因素。T2DM的主要发病机制为胰岛细胞功能障碍和IR。NAFLD和T2DM患者在肌肉、肝脏、脂肪组织均存在IR, 故IR为二者共同的发病机制, 相互影响。T2DM患者大多存在脂代谢紊乱、IR等, 使胰岛素抑制脂肪分解的作用减弱, 更易发生NAFLD^[7], 促进其进展为肝硬化, 并将肝脏相关死亡率和全因死亡率的风险提高两到三倍^[8]。NAFLD存在也对T2DM的发病率和相关的不良临床结果产生负面影响, 会进一步加重内分泌代谢紊乱, 引起糖尿病大血管、微血管并发症的发生风险加剧, 全因死亡率增加2.2倍^[9,10]。

1 现代医学对T2DM合并NAFLD的认识

1.1 发病机制 T2DM合并NAFLD二者有共同的发病机制, 这些机制相互促进、相互影响, 共同促进T2DM及NAFLD发生与发展, T2DM合并NAFLD病因众多, 首先, IR与T2DM、NAFLD的发展均密切相关, IR会加重肝脏炎症和游离脂肪酸向肝脏的转运, 肝内脂肪的积累在肝脏水平上改变胰岛素信号, 促进糖异生增加肝脏内源性葡萄糖生成的增加, 进而引发高血糖并增加风险。其次氧化应激和炎症反应也是T2DM和NAFLD发病机制中的起始和关键因素^[11,12]。促炎因子会干预胰岛素信号, 加重脂肪组织IR和体内炎症的恶性循环, 从而导致全身IR和全身炎症的加速发展。肝细胞因子分泌水平的变化也会参与代谢功能障碍的发生。肝细胞因子是一类是由肝细胞分泌的蛋白质, 可以通过自分泌、旁分泌和内分泌信号影响糖脂代谢的过程, 参与调节肝脏及肝外组织的糖与脂质代谢^[13]。此外, 脂肪组织会分泌大量脂肪细胞因子, 如脂联素、抵抗素、瘦素、内脂素等, 若其受损, 也会诱导IR的发生, 进一步促进肝脏脂肪变性、炎症反应及纤维化的发生及发展, 改变细胞因子的表达, 影响其活化和增殖, 加速病情发生发展^[14,15]。目前研究发现疾病的风险受基因多态性的影响, 成军团队发现调节HCBP6可以改善糖脂代谢, 治疗NAFLD^[16,17]。文献报道运用中药治疗后, 通过激活AMPK通路, 下调下游脂蛋白SREBP-1蛋白表达, 减少肝脏脂质蓄积, 提高胰岛素敏感性, 进而达到改善糖脂代谢的目的^[18,19]。同时也有研究发现肠道菌群等为二者的共同机制, 肝脏与肠道之间有着

紧密的结构及功能关系, 即“肠肝轴”, 肠道屏障的破坏或能引起肠道微生物的易位, 过度活化免疫系统, 从而影响肝脏糖脂代谢, 导致肝脏IR及IR相关性非酒精性脂肪性肝病发生^[20,21].

1.2 临床治疗 NAFLD与T2DM有着紧密的关系, 共同的发病机制即IR及其继发的糖脂代谢障碍. 目前尚无医治NAFLD专业药品, 当前医治T2DM合并NAFLD多从纠正糖代谢紊乱、控制IR及逆转肝脂肪变性等关键步骤入手.

1.2.1 生活方式干预: 生活方式调整是NAFLD的基础疗法. 饮食控制和运动减重等干预措施既是糖尿病防治措施中的重要环节, 也是NAFLD非药物治疗措施中的主要内容. 研究发现患者应用饮食干预效果明显, 能帮助其控制血糖与血脂, 提高其生活质量^[22,23]. 欧洲肝脏协会和美国肝脏协会建议该类患者每周采取大于150 min的中等强度的有氧运动, 通过运动可以提高外周胰岛素敏感性, 增加极低密度脂蛋白的清除率, 帮助肝脏输出甘油三酯, 对抗肌减少症, 其中肌减少症已经被证实是NAFLD的独立危险因素^[24].

1.2.2 特异性药物治疗: (1)GLP-1受体激动剂. 利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物之一, 通过葡萄糖依赖方式刺激内源性胰岛素的分泌, 刺激胰岛β细胞分泌胰岛素, 抑制胰高血糖素释放, 同时增加胰岛素敏感性, 促进外周组织葡萄糖消耗, 可双重作用降糖. 利拉鲁肽还能降低游离脂肪酸, 减少肝内脂质和内脏脂肪组织. 目前研究发现利拉鲁肽多靶点改善NAFLD, 其可能通过降低FGF21水平来减少脂肪质量和缓解病情^[25]; 可能通过PPAR α 下调HIF-2 α , 诱导脂肪酸 β -氧化相关基因表达, 进而改善NAFLD的进展^[26]; 可能通过改变肠道菌群丰度和构成^[27]; 也可能通过改善氧化应激, 治疗疾病^[28]. 张文君等^[29,30]研究发现其可降低体重和炎症因子水平、降低IR、改善肝功能. 另一项研究显示利拉鲁肽治疗组能显著改善T2DM合并超重/肥胖的NAFLD患者体重、血糖、血脂, 腹部彩超观察到脂肪肝程度明显改善^[31]. 司美格鲁肽也是一种GLP-1RA, 指南推荐可考虑用于非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)合并T2DM或肥胖患者^[32]. 2020年公布的该药治疗NASH患者的II b期临床试验结果(NCT02970942), 显示230例NASH伴纤维化患者的疗效显著优于安慰剂, 其III期临床试验正在进行中(NCT04822181)^[33]; (2)SGLT-2抑制剂. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors, SGLT-2i)通过抑制肾近曲小管对葡萄糖和钠的重吸收, 降低肾糖阈, 促进尿糖排泄, 发挥降糖作用. 同时还可降低体重、血压和尿

酸水平, 通过减少内脏脂肪明显改善IR, 因此可应用于T2DM合并NAFLD患者改善IR状态^[34]. SGLT-2i可以降低NAFLD患者肝细胞内质网应激^[35]、减轻肝脏炎症反应^[36]、减少胶原和纤维化蛋白生成改善肝纤维化、上调肝细胞自噬较少凋亡, 从而改善肝脏脂质沉积^[37]. 研究发现报道发现恩格列净联合二甲双胍可以显著改善血糖、体重指数、甘油三酯、胰岛素抵抗指数, 并且不良反应少, 是治疗T2DM合并NAFLD的安全且有效的方法^[38,39]. 另一项研究表明, 达格列净在降糖、减重, 降脂, 减轻肝脏脂肪变性, 改善肝脏氧化应激、炎症反应及肝纤维化等方面均具有一定的作用^[40]; (3)吡格列酮. 吡格列酮是一种噻唑烷类胰岛素增敏剂, 可以高选择性地激动过氧化物酶体增殖物激活受体- γ , 调节控制糖脂代谢等胰岛素相关基因的转录, 从而达到改善人体、IR. 2023年ADA指出吡格列酮能够调节T2DM或糖尿病前患者糖脂代谢、改善NASH甚至可能阻止患者的肝纤维化进展^[41]. 2022年AACE指南推荐吡格列酮可用于NASH合并T2DM患者, 不仅能够改善肝脏病理, 同时可以降低NAFLD的心血管事件风险^[42]. Lian等^[43]的荟萃分析结果显示, 吡格列酮能通过改善肝脂肪变性从而发挥保肝作用. 研究发现在常规治疗NAFLD的基础上联合应用吡格列酮治疗, 可有效治疗NAFLD, 尤其在改善患者的肝功能、血糖、血脂水平以及IR指数较为明显优势^[44,45].

虽然国内外医家针对药物治疗T2DM合并NAFLD展开了大量研究, 但现代医学缺乏直接治疗NAFLD药物, 容易导致患者无法第一时间诊治. 近年来, 中西医对T2DM合并NAFLD的研究取得新的进展, 现对其相关文献在病因病机、辨证论治、临床治疗等方面进行梳理、归纳, 以期临床研究者提供一定的参考及借鉴意义.

2 中医学对T2DM合并NAFLD的认识

中医学并无“糖尿病”合并“非酒精性脂肪性肝病”病名. T2DM属中医“消渴”、“消瘴”范畴. 《素问·奇病论篇》记载: “此肥美之所发也, 此人必数食甘美而多肥也, 肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴.” 消渴的典型症状有多饮、多食、多尿和形体消瘦, 即通常所说的“三多一少”.

NAFLD在中医古籍并没有直接对应病名, 在《素问》中有类似症状记录: “肝壅者, 两胁痛”. 临床常见腹胀闷满、肋肋部憋胀疼痛不适、口苦, 舌紫暗、或可见齿痕, 苔黏腻, 脉弦. “十一五”国家中医药管理局中医肝病协作组将NAFLD的中医病名确定为“肝癖”. 2009年发布的《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意

见》将NAFLD的病名定为“肝癖”、“胁痛”、“积聚”范畴^[46]。《灵枢·本藏》云：“肝脆则善病消瘕”。刘完素亦云：七情无度，喜怒不节，肝失条达，气机阻滞，由火化热，热盛而阴伤。清代黄元御在《素灵微蕴·消渴》载：“消渴之病，则独责肝木，而不责肺金”，表明了消渴与肝病的相关性，以上皆说明消渴病的发生与肝有着紧密的联系。

2.1 病因病机 早在内经中就有对该病病因的记载，《灵枢·五变》云：“五脏皆柔弱者，善病消”，提示先天禀赋不足是本病的核心因素。《素问·痹论》言：“饮食自倍，肠胃乃伤。”提示长期过度食用肥美油腻或辛辣香燥等食物，导致中焦受纳功能损伤，脾胃运化失司，水谷精微不得散布，积聚体内，发为此病，反映出饮食不节是诱发本病的后天要素。肝主疏泄，条畅一身之气机，是脾胃正常运化的重要保障，若肝郁气滞，脾胃失调，蕴为痰湿，阻碍气机，气滞血瘀，致使气、血、痰浊互相搏结，痹阻于肝而成该病。正如《灵枢》所述：“若内伤于忧怒，则气上逆……凝血蕴裹而不散，津液滯渗，著而不去，而积皆成矣。”长期久坐少动，劳逸失度。《温热经纬》曰：“过逸则脾滞，脾气滞而少健运，则饮停湿聚矣。”脾主肌肉四肢，久卧久坐，气机升降失司，从而影响脾胃运化，郁于肝中而发此病。最后年老体迈者，肾气不足。《素问·阴阳应象大论》曰：“年四十而阴气自半，起居衰矣。”人过中年，脏腑功能减退，肾精逐渐衰退，各脏腑失于濡养，邪浊蓄积于肝络而发此病。清代名医黄元御承“四圣”心法，创“一气周流”之论，对疾病的认识和诊疗均有独到见解。黄元御先生云：“中气者，和济水火之机，升降金木之轴，中气衰则升降窒，肾水下寒而精病，心火上热而神病，肝木左郁而血病，肺金右滞而气病。脾胃之气充足则能和济水火，升降金木，反之若中土脾胃斡旋失司则气机升降失调，左路木火升发无力，右路金水敛降不能，则谓之百病由生”。强调了在机体中脾胃的核心地位，气机运转需环环相扣，周而复始，故顾护脾胃，气机通达，疗效可佳。综上所述，T2DM合并NAFLD主要由禀赋不足、饮食不节、情志失调、劳逸过度等因素导致肝郁脾虚，湿热内蕴，甚则痰瘀互结，停滞于肝所发为此病。

2.2 辨证论治 辨证论治是中医学独特理论的内在核心，是中医诊断治疗疾病过程中必不可少的一部分。但是T2DM合并NAFLD目前还没有统一的标准。

李勤等认为脾胃亏虚，脾为湿困是T2DM合并NAFLD的始动因素，痰、浊、湿、瘀等病理产物蕴积于肝，故常见病机改变为肝失疏泄，因此临床治疗中常使用益气健脾、疏肝理气、化痰祛湿、活血化瘀之法^[47]。赵晨等研究北京社区85例NAFLD合并T2DM证候特点

后发现中医证型主要分为痰湿内阻证、肝郁脾虚证、湿热内蕴证、肝肾亏虚证、痰瘀互结证，其中痰湿内阻证、肝郁脾虚证为主要证候^[48]。郁强等认为本病以肝郁脾虚为主要证型，调肝理脾方结合生活方式干预共同治疗NAFLD肝郁脾虚证，能够安全、有效地改善患者临床症状，提高其肝脾CT比值，起到保肝抗炎和降脂的作用^[49]。吴新颜^[50]提出本病以湿热瘀阻证为主，大多因嗜食肥甘厚腻、过度肥胖、情志失调所致脾失健运、肝失疏泄，进而导致痰浊、瘀血、湿热郁结于肝脏，肝失疏泄，治疗常以健脾清化、清热利湿、祛瘀泄浊之法^[50]。史伟伟等^[51]认为此病早期以肝郁气滞、肝郁脾虚为主；若早期未得到积极治疗，肝郁则脾虚，肝失于疏泄，脾失于健运，三焦不利，津液输布转化失常，水湿内生，酿湿成痰，湿郁化热，可导致痰湿内阻、湿热内蕴，脂肪肝进一步加重，继而出现NASH；在疾病后期，常在肝郁脾虚、湿热内蕴或痰湿内阻基础上，日久血行不畅，瘀血内阻，痰瘀互结于肝而痹阻脉络，出现肝纤维化；病程日久，肝肾阴虚或脾肾阳虚亦是疾病后期常见证型。通过研究证实，此病的中医证型主要包括肝郁脾虚证、痰湿内阻证、湿热内蕴证、痰瘀互结证等^[51]。故总结该病证型如下：(1)肝郁气滞证：治法：疏肝理气。多见于此病的早期；(2)肝郁脾虚证：治法：疏肝健脾。多见于此病的早期；(3)痰湿内阻证：治法：健脾益气，化痰祛湿。多见于此病的早中期；(4)湿热内蕴证：治法：清热利湿。多见于此病的中期；(5)痰瘀互结证：治法：活血化瘀，祛痰散结。多见于此病的晚期；(6)肝肾阴虚证：治法：滋补肝肾。多见于此病的晚期。主要表现为躁易怒、口渴欲饮、肋下隐痛；(7)脾肾阳虚证：治法：温肾健脾。多见于此病的晚期。

2.3 单药及单药提取物 中药方剂对T2DM合并NAFLD的已经有显著的疗，但中药单药及单药提取物因其使用方便，也渐渐得到了更多的关注与应用。通过小鼠试验发现铁皮石斛联合二甲双胍可显著调节T2DM合并NAFLD小鼠的糖脂代谢，改善其肝脏功能，其作用机制可能与其调控mTORC1/SREBP、Tyk2/STAT3信号通路相关蛋白表达相关^[52]。黄芩苷可以有效降低糖尿病合并NAFLD的大鼠瘦素、炎症因子和游离脂肪酸的水平^[53]。芍药色素对T2DM合并NAFLD小鼠具有抗炎、抗氧化、调节血糖和胰岛素的作用，进一步研究提示芍药色素可能是通过NF- κ B通路来发挥抗炎作用的，表明芍药色素可能是治疗T2DM合并NAFLD的一个潜在的药物，作为常用的食品添加剂，芍药色素在饮食和健康领域未来可发挥更大的作用^[54]。黄芪甲苷可以通过激活AMPK通路来影响脂质类蛋白的表达，从而改善脂质代谢^[18]。

2.4 中成药治疗 中成药的服用方便给现代人提供了

诸多便利,但目前治疗此疾病的中成药并不多,且在尝试阶段,故需要加快开展严格临床设计和确定疗效指标评定的中药治疗T2DM合并NAFLD的有效成分机制研究,以便研制出有效改善NASH或晚期肝纤维化的中成药。目前临床常用的有水飞蓟宾胶囊联合二甲双胍治疗初诊T2DM合并NAFLD,能有效改善患者肝功能,降低血脂,提高脂肪肝治疗效果,且不增加不良反应发生率^[55]。津力达颗粒可明显改善T2DM合并NAFLD患者糖脂代谢水平,降低IR水平,减少肝细胞内脂质堆积^[56]。

2.5 外治法 针刺技术作为一种安全、有效、绿色的中医非药物治疗手段之一,其在IR相关性疾病的防治中成为重要治疗手段。针刺可能通过不同靶点协同作用于机体改善代谢紊乱状态,调整促炎症因子表达,提高肝组织抗氧化水平,改善肝细胞形态结构,减少二次打击造成的损伤^[57]。研究发现电针联合健脾祛湿方治疗T2DM合并NAFLD效果显著,能纠正患者糖脂代谢紊乱,保护胰岛功能并显著改善其血脂水平和肝脏功能,使整个机体的气血阴阳恢复平衡^[58]。

3 结论

随着现代社会的快速发展,物质生活水平的不断提高和日渐加快的生活工作节奏,肥胖和代谢性疾病呈现了逐年增长的趋势。如本文所述,T2DM和NAFLD的患病率也呈现快速上升趋势,两者不仅具有共同的危险因素,也常常互为合并症。T2DM合并NAFLD的出现则将明显增加患者的不良风险,如肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌等。因此,要重视T2DM合并NAFLD的筛查、诊断和治疗。西医治疗方面除加强健康教育和进行有效的生活方式干预外,应选择合理的降糖、降脂、降压和保肝药等以控制T2DM和NAFLD的进展,同时还应控制其他危险因素如肥胖等。而中医中药在中国已经有2000多年的应用历史,在整体综合调治、未病先防方面具有巨大的优势。但是目前对T2DM合并NAFLD的中医疾病病名、病因病机、辨证分型、理法方药等大样本、多中心、前瞻性研究仍有欠缺,对环节和靶点的研究也缺乏。因此,未来应尽早完善中医理法方药体系,充分发挥中西医结合治疗本病的优势,尽快出具明确的中医指南以供临床借鉴。T2DM合并NAFLD是现代社会中较为常见的代谢疾病,应充分认识对T2DM病患进行NAFLD筛查的重要性,积极对T2DM病患进行NAFLD的监测,这对延缓NAFLD的发展意义重大。

4 参考文献

- 1 International Diabetes Federation. DF Diabetes Atlas. Belgium: International Diabetes Federation 2021
- 2 American Diabetes Association Professional Practice Committee.

2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S17-S38 [PMID: 34964875 DOI: 10.2337/dc22-S002]
- 3 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版). *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 2103-2108 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.010]
- 4 Zhou Q, Wang Y, Wang J, Liu Y, Qi D, Yao W, Jiang H, Li T, Huang K, Zhang W, Huo X. Prevalence and risk factor analysis for the nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24940 [PMID: 33725855 DOI: 10.1097/MD.00000000000024940]
- 5 Song T, Jia Y, Li Z, Wang F, Ren L, Chen S. Effects of Liraglutide on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2021; 12: 1735-1749 [PMID: 34002333 DOI: 10.1007/s13300-021-01072-4]
- 6 Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71: 793-801 [PMID: 31279902 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021]
- 7 张敏, 陈璐, 瞿美娣, 顾红柳, 沙琦, 仇怡, 华飞. 2型糖尿病病人合并非酒精性脂肪性肝病的危险因素分析. *肠外与肠内营养* 2019; 26: 271-275 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2019.05.004]
- 8 Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig* 2022; 13: 930-940 [PMID: 35080136 DOI: 10.1111/jdi.13756]
- 9 Mangla N, Ajmera VH, Caussy C, Sirlin C, Brouha S, Bajwa-Dulai S, Madamba E, Bettencourt R, Richards L, Loomba R. Liver Stiffness Severity is Associated With Increased Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 744-746.e1 [PMID: 31100460 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.003]
- 10 Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R, Huiban L, Cojocariu C, Singeap AM, Girleanu I, Chiriac S, Stanciu C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020; 2020: 6638306 [PMID: 33425804 DOI: 10.1155/2020/6638306]
- 11 李祖寅, 周志杰, 晏滨, 王晓亮. 内质网应激在非酒精性脂肪肝病中的作用. *中华肥胖与代谢病电子杂志* 2020; 6: 122-126
- 12 魏书瑶, 冯珊珊, 马菲菲, 哈小琴. 氧化应激在2型糖尿病发生发展中的作用机制. *西北国防医学杂志* 2021; 42: 557-562 [DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2021.06.027]
- 13 de Oliveira Dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, Detregiachi CRP, Buchaim DV, Buchaim RL, Tofano RJ, Mendes CG, Tofano VAC, Dos Santos Haber JF. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33807959 DOI: 10.3390/ijms22052639]
- 14 Huang R, Dong Y, Levy E, Julien P, Marc I, He H, Xu YJ, Wei SQ, Fraser WD, Luo ZC. Large-for-Gestational-Age, Leptin, and Adiponectin in Infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e688-e697 [PMID: 34477199 DOI: 10.1210/clinem/dgab642]
- 15 Pham DV, Park PH. Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: a critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism-associated diseases. *Arch Pharm Res* 2020; 43: 997-1016 [PMID: 33078304 DOI: 10.1007/s12272-020-01274-7]
- 16 张雨, 纪世博, 李炜, 庄立伟, 李贵, 全敏, 段英, 王笑梅, 欧蔚妮, 成军, 邢卉春. 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白6在脂肪性肝病患者中的表达及意义. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2020; 12: 48-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.04.009]
- 17 Lu H, Yuan X, Zhang Y, Han M, Liu S, Han K, Liang P, Cheng J. HCBP6 deficiency exacerbates glucose and lipid metabolism disorders in non-alcoholic fatty liver mice. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110347 [PMID: 32535386 DOI: 10.1016/

- j.biopha.2020.110347]
- 18 周敏, 刘秀, 吴勇军, 向琴, 喻嵘. 基于AMPK信号通路探讨黄芩甲苷对db/db小鼠2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的作用机制. 中国实验方剂学杂志 2023; 1-10 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232039]
 - 19 黄尹滢, 迪娜·塔吾列, 卢伟焱, 朱章志. 基于AMPK/SREBP-1c通路探讨降糖三黄片防治2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的作用机制. 广州中医药大学学报 2023; 40: 2281-2290 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.09.024]
 - 20 李永强, 唐文娟, 周永健. 肠道菌群及其代谢产物在非酒精性脂肪肝性肝病发生发展及治疗中的作用. 临床肝胆病杂志 2023; 39: 1805-1810 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006]
 - 21 吕生霞, 王章程, 朱颖, 贾玲娟, 朱梦, 陶凌辉, 王一科, 朱飞叶, 张永生. 基于肠道菌群的视角探讨中医药治疗肝纤维化. 世界华人消化杂志 2023; 31: 889-895 [DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.889]
 - 22 王晓宁. 饮食干预对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的影响研究. 中国医药指南 2019; 17: 22-23 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2019.27.017]
 - 23 汪建平, 辛庆锋. 优化性健康行为干预对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗指数和脂肪肝指数的影响. 保健医学研究与实践 2018; 15: 30-33
 - 24 Semmler G, Datz C, Reiberger T, Trauner M. Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver Int* 2021; 41: 2249-2268 [PMID: 34328248 DOI: 10.1111/liv.15024]
 - 25 Li X, Wu X, Jia Y, Fu J, Zhang L, Jiang T, Liu J, Wang G. Liraglutide Decreases Liver Fat Content and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Newly Diagnosed Overweight Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Res* 2021; 2021: 3715026 [PMID: 34660809 DOI: 10.1155/2021/3715026]
 - 26 Wang H, Wang L, Li Y, Luo S, Ye J, Lu Z, Li X, Lu H. The HIF-2 α /PPAR α pathway is essential for liraglutide-alleviated, lipid-induced hepatic steatosis. *Biomed Pharmacother* 2021; 140: 111778 [PMID: 34062416 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111778]
 - 27 Rohr MW, Narasimulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Adv Nutr* 2020; 11: 77-91 [PMID: 31268137 DOI: 10.1093/advances/nmz061]
 - 28 Han X, Ding C, Zhang G, Pan R, Liu Y, Huang N, Hou N, Han F, Xu W, Sun X. Liraglutide ameliorates obesity-related nonalcoholic fatty liver disease by regulating Sestrin2-mediated Nrf2/HO-1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 525: 895-901 [PMID: 32171530 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.032]
 - 29 张文君, 孙文早, 胡绍波, 杨罗刚. 恩格列净、利拉鲁肽与二甲双胍治疗新发2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床疗效及对血清炎症因子、D-二聚体及肝功能的影响. 临床和实验医学杂志 2021; 20: 834-838 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.08.014]
 - 30 朱云峰, 王涛, 覃艳. 利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者糖脂代谢及肝脏脂肪沉积的影响. 药品评价 2021; 18: 254-256 [DOI: 10.19939/j.cnki.1672-2809.2021.04.20]
 - 31 赵延珍, 杜婧. 利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并超重/肥胖的非酒精性脂肪肝患者的疗效观察. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2021; 21: 29-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.17.011]
 - 32 Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-1835 [PMID: 36727674 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323]
 - 33 Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113-1124 [PMID: 33185364 DOI: 10.1056/NEJMoa2028395]
 - 34 范梦迪, 李俊, 付威, 李青菊. SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝. 西部医学 2021; 33: 1496-1499 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.10.018]
 - 35 Latif MU, Schmidt GE, Mercan S, Rahman R, Gibhardt CS, Stejerean-Todoran I, Reutlinger K, Hessmann E, Singh SK, Moed A, Rehman A, Butt UJ, Bohnenberger H, Stroebel P, Bremer SC, Neesse A, Bogeski I, Ellenrieder V. NFATc1 signaling drives chronic ER stress responses to promote NAFLD progression. *Gut* 2022; 71: 2561-2573 [PMID: 35365570 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325013]
 - 36 Meng Z, Liu X, Li T, Fang T, Cheng Y, Han L, Sun B, Chen L. The SGLT2 inhibitor empagliflozin negatively regulates IL-17/IL-23 axis-mediated inflammatory responses in T2DM with NAFLD via the AMPK/mTOR/autophagy pathway. *Int Immunopharmacol* 2021; 94: 107492 [PMID: 33647823 DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107492]
 - 37 Li L, Li Q, Huang W, Han Y, Tan H, An M, Xiang Q, Zhou R, Yang L, Cheng Y. Dapagliflozin Alleviates Hepatic Steatosis by Restoring Autophagy via the AMPK-mTOR Pathway. *Front Pharmacol* 2021; 12: 589273 [PMID: 34093169 DOI: 10.3389/fphar.2021.589273]
 - 38 张小丽, 王旭桃, 王丹杰, 徐文俭. 恩格列净治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床研究. 实用糖尿病杂志 2020; 16: 110-111
 - 39 徐云云, 刘尚全. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的研究. 医学信息 2021; 34: 33-36+45 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.01.010]
 - 40 司慧峰, 火焱, 臧明月, 应长江, 凌宏威. 达格列净对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病患者血清FGF-21水平的影响. 现代生物医学进展 2023; 23: 3387-3392+3386 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.17.036]
 - 41 ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Cusi K, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46: S49-S67 [PMID: 36507651 DOI: 10.2337/dc23-S004]
 - 42 Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, Mechanick JL, Mouzaki M, Nadolsky K, Rinella ME, Vos MB, Younossi Z. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022; 28: 528-562 [PMID: 35569886 DOI: 10.1016/j.jepprac.2022.03.010]
 - 43 Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 615409 [PMID: 33995271 DOI: 10.3389/fendo.2021.615409]
 - 44 路华, 韦华, 杨雪. 吡格列酮治疗非酒精性脂肪肝的疗效评价. 中外医疗 2021; 40: 87-90 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2021.31.087]
 - 45 于综, 欧阳天佐, 周培. 吡格列酮治疗非酒精性脂肪肝有效性及安全性的Meta分析. 医学信息 2020; 33: 60-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.13.017]
 - 46 邹慧, 刘怀珍. 刘怀珍论治2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝临床经验浅析. 江西中医药 2019; 50: 33-35
 - 47 李勤, 谢冰昕, 靳敏, 吴瑞, 李乔, 倪青. 从虚、郁、痰、瘀论治2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝. 陕西中医 2020; 41: 653-655 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2020.05.028]
 - 48 赵晨. 社区人群非酒精性脂肪肝并II型糖尿病中医证候特点分析. 北京: 北京中医药大学 2015
 - 49 郁强, 张声生, 周滔, 熊鹰, 赵鲁卿, 丁洋. 调肝理脾方治疗非酒精性脂肪肝病肝郁脾虚证的随机对照研究. 中国中西医结合杂志 2015; 35: 401-405 [DOI: 10.7661/CJIM.2015.04.0401]
 - 50 吴新颜. 中西医结合治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝临床研究. 新中医 2019; 51: 104-107 [DOI: 10.13457/j.cnki.

jncm.2019.01.026]

51 史丽伟, 倪青. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝中西医结合诊疗方法. 中国临床医生杂志 2018; 46: 1018-1021 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.09.004]

52 梁钰华, 李志家, 邓晓冬, 杨育辉. 铁皮石斛联合二甲双胍对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝小鼠的改善作用和机制研究. 现代医学与健康研究电子杂志 2021; 5: 24-28

53 范景辉, 姚慧欣, 尹松鹤, 赵玉梅. 黄芩苷对糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠瘦素、炎症因子水平及游离脂肪酸代谢的影响. 中国现代医生 2020; 58: 32-34+39

54 焦宏伟. 芍药色素对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝小鼠的保护作用. 医药导报 2020; 39: 436-440 [DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.04.003]

55 张玲娟. 水飞蓟宾胶囊联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床效果. 黑龙江医药科学 2019; 42: 213-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2019.06.095]

56 赵思阳, 赵亚洲, 苏衍进, 赵莉, 王惠玲. 津力达颗粒对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者糖脂代谢的影响. 辽宁中医杂志 2022; 49: 95-99 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2022.06.026]

57 高炎, 陈瑞, 梁凤霞. 针刺治疗非酒精性脂肪肝机制的研究进展与展望. 中国针灸 2018; 38: 109-113 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.2018.01.028]

58 何东盈, 刘天, 谷婷婷, 魏爱生, 王甫能, 刘晓霞, 劳美铃. 电针联合健脾祛湿方治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的临床研究. 中国中医基础医学杂志 2019; 25: 1722-1725 [DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2019.12.027]

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 © 2024 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).

炎症与肿瘤相关性研究进展与展望

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2023-11-21

修回日期: 2023-12-05

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-01-28

Progress in understanding of relationship between inflammation and tumors

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2023-11-21

Revised: 2023-12-05

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-01-28

Abstract

Over the past decade, there has been clear evidence that inflammation plays a key role in tumorigenesis. Tumor extrinsic inflammation is caused by many factors, including bacterial and viral infections, autoimmune diseases, obesity, smoking, excessive alcohol consumption, *etc.*, all of which can increase cancer risk and stimulate malignant progression. Conversely, inflammation inherent in cancer or caused by cancer can be triggered by cancer-initiating

mutations and can promote malignant progression through recruitment and activation of inflammatory cells. Both exogenous and endogenous inflammation can lead to immunosuppression, thus providing a preferred opportunity for tumor development. Studies have confirmed that chronic inflammation is involved in various steps of tumorigenesis, including cell transformation, promotion, survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis. Recent research has shed new light on the molecular and cellular circuits between inflammation and cancer. Two pathways have been preliminarily identified: Intrinsic and extrinsic. In the intrinsic pathway, genetic events leading to tumors initiate the expression of inflammatory related programs and guide the construction of the inflammatory microenvironment. In the extrinsic pathway, inflammatory conditions promote the development of cancer. This article reviews the recent progress in the understanding of the relationship between inflammation and tumors.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic inflammation; Oxidative stress; Tumor cytokines; Immune cells; Senescence; Infection; Obesity; Gene instability

Citation: Chi ZC. Progress in understanding of relationship between inflammation and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 23-40

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/23.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i1.23>

摘要

在过去的十年中, 有明确的证据表明, 炎症在肿瘤发生中起着关键作用. 肿瘤外源性炎症是由许多因素引起的, 包括细菌和病毒感染、自身免疫性疾病、肥胖、吸烟和过度饮酒等, 所有这些因素都会增加癌症风险并刺激恶性进展. 相反, 癌症固有或癌症引发的

炎症可由癌症启动突变触发, 并可通过炎症细胞的募集和激活促进恶性进展. 外源性和内源性炎症均可导致免疫抑制, 从而为肿瘤发展提供了首选的机遇. 研究证实, 慢性炎症与肿瘤发生的各个步骤有关, 包括细胞转化、促进、存活、增殖、侵袭、血管生成和转移. 最近的研究成果对炎症和癌症之间的分子和细胞回路有了新的认识. 已经初步确定了两种途径: 在内在途径中, 导致肿瘤的遗传事件启动炎症相关程序的表达, 引导炎症微环境的构建; 在外在途径中, 炎症条件促进癌症的发展. 本文综述炎症与肿瘤相关的最新进展与展望.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性炎症; 氧化应激; 肿瘤; 细胞因子; 免疫细胞; 衰老; 感染; 肥胖; 基因不稳定

核心提要: 炎症是一把双刃剑, 具有多方面的功能. 一方面, 它或诱导肿瘤细胞凋亡, 或通过抑制肿瘤细胞增殖使肿瘤处于休眠状态; 另一方面, 它或促进肿瘤发生过程, 或唤醒休眠的肿瘤细胞, 导致疾病复发. 因此全面掌握炎症诱导肿瘤发生机制, 将有可能开发出抗肿瘤治疗的新途径.

文献来源: 池肇春. 炎症与肿瘤相关性研究进展与展望. 世界华人消化杂志 2024; 32(1): 23-40

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/23.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.23>

0 引言

炎症是机体抵抗有害刺激物的免疫防御机制, 从消除损伤因子到损伤组织的再生^[1]. 持续的炎症刺激和免疫细胞激活会导致慢性炎症, 包括长期反复的组织破坏和再生. 在此基础上导致系统疾病的发生, 如肿瘤、免疫疾病、肥胖与代谢疾病、纤维化疾病(肝、肾、肺等)、脑病、各种各样炎性疾病及衰老等^[2].

研究显示炎症与癌症最直接的关联是器官DNA受损, 导致DNA突变, 诱发癌症发生^[3-5]. 这是癌症中最常见的分子机制之一. 尽管炎症促进癌症的机制尚不完全清楚, 但已经出现了两个相互关联的假设. 其中一种涉及由基因变化驱动的内部途径, 这种变化会导致肿瘤和炎症. 另一种是炎症通过外部过程增加癌症风险. 炎症诱导的肿瘤促进发生在肿瘤发展的所有阶段, 并导致潜伏多年的癌前病变的激活. 相反, 肿瘤微环境中的炎症促进了恶性细胞的增殖和存活、血管生成、转移、适应性免疫的破坏以及对激素和化疗药物的反应^[6].

慢性炎症可导致DNA损伤和组织损伤^[7]. 慢性炎症

损害细胞稳态和代谢, 从而引发癌症. 此外, 慢性炎症所涉及的DNA损伤为恶性肿瘤的起始提供了一个起点. 一些研究已经很好地描述了癌症和慢性炎症之间的联系. 慢性炎症激活活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的产生, 导致DNA损伤. 因此, 基因组的不稳定性是由DNA损伤引发的, 然后导致癌症的发生^[8].

免疫系统受多种炎症因子的调节, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素(interleukin-IL)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肿瘤生长因子- β , 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β). TNF- α 的表达导致DNA损伤和细胞因子刺激(如IL-17), 这些细胞因子负责肿瘤的生长、侵袭和血管生成. 白细胞介素IL-6和IL-17激活参与癌症过程的信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号^[9], 导致免疫功能失调, 促进癌的形成.

研究显示, 慢性炎症时对多种细胞因子产生影响, 研究发现TNF- α 、IL-1可激活二型环氧化酶(cyclooxygenase-2, COX-2), 而COX-2刺激ROS和RNS的产生^[10]. NF- κ B刺激几种促炎因子, 如激活COX-2和诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS). NF- κ B是癌变过程中参与慢性炎症的主要因素之一. 多项研究表明NF- κ B可刺激TNF- α 、IL-6、IL-8、STAT3、COX-2、BCL-2、金属蛋白酶(metalloproteinases, MMPs)、VEGF的表达, 从而促进ROS的产生^[11]. IL-6和VEGF激活STAT-3通路, 参与增殖、血管生成和转移. 一些癌症表现为STAT-3通路的过度激活^[12]. 此外, iNOS, 一种催化一氧化氮(NO)的酶, 在慢性炎症期间被激活, 并增加p53基因突变. 与此同时, 在癌症中也观察到昼夜节律(circadian rhythms, CRs)的失调. 这种功能障碍导致典型的WNT/ β -catenin通路上调, 从而导致癌症的发生^[13].

1 炎症诱导肿瘤机制

在过去的几十年里, 人们一直试图从进化的角度来研究癌变的发生^[14]. 新一代测序的广泛应用促进了对整个癌症基因组景观的理解.

慢性炎症是癌症发展的先决条件. 新近Liu等^[15]提出一个新的理论, 称为癌症进化-发展(cancer evolution-development, Cancer Evo-Dev). 研究显示遗传易感性和环境暴露(如病毒感染)之间的相互作用维持着慢性非消融性炎症. 污染、代谢综合征、缺乏身体活动、衰老和不良的社会心理暴露也会通过诱发慢性低度阴燃炎症增加癌症的风险. 在炎症微环境下, 促炎因子通过诱导胞苷脱氨酶等致突变力与尿嘧啶-RNA糖基化酶等纠偏力

之间的失衡,促进了体细胞突变和病毒突变的产生.大多数体细胞突变的细胞和变异的病毒在生存竞争中被淘汰.只有一小部分突变细胞存活下来,适应恶劣的环境,进行反向分化,并通过改变信号通路发挥致癌细胞的功能.这些致癌细胞获得干细胞,重新编程代谢模式,并影响微环境.致癌过程遵循“突变-选择-适应”的规律.因此Cancer Evo-Dev理论不仅有助于了解炎症促进癌症发展的机制,而且为有效的预防和靶向治疗各种癌症奠定了基础.

1.1 慢性炎症是癌症进化发展的必要条件 急性炎症作为一种应对外源性感染和损伤的防御机制,对人体是有益的.然而,慢性炎症,也被称为非消炎,对癌变是必不可少的.低水平的慢性炎症也是衰老的一个标志,而衰老是大多数癌症的主要原因.

1.1.1 载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽:载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide, APOBECs)是一种强大的内源性致突变因子,它可以催化胞嘧啶脱胺产生胞嘧啶到尿嘧啶(C>U)和鸟苷到腺苷(G>A)的转变. APOBECs家族成员,包括APOBEC3和激活诱导胞苷脱氨酶,在先天免疫系统中发挥重要作用. APOBEC3s通过将病毒突变负荷增加到超过病毒复制阈值的水平,有助于消除病毒. APOBEC3s还可以诱导宿主基因组的体细胞突变.有3种机制可以防止APOBEC3诱导的体细胞突变超出DNA修复能力.首先, APOBEC3s尤其是APOBEC3A在正常组织中很少表达.短期激活APOBEC3s有利于消灭病原体.其次, APOBEC3s的胞苷脱氨酶活性几乎只适用于单链核苷酸,其突变效率是双链DNA的200-300倍.第三,尿嘧啶诱导的APOBEC3s突变被尿嘧啶DNA糖基化酶(uracil-DNA glycosylase, UNG)抵消, UNG在碱基切除修复机制中起重要作用^[16].然而,在慢性炎症的微环境下, IL-6/STAT3通路和肿瘤TNF- α /NF- κ B通路等信号通路被激活,导致APOBEC3s长期上调^[16,17], DNA修复功能也受到炎症因子的抑制. IL-6可降低UNG的表达,从而增加APOBEC3B的表达. APOBEC3B启动子(rs2267401-G)和UNG增强子(rs3890995-C)的功能多态性易导致IL-6诱导的APOBEC3B-UNG失衡,并增加癌发生的风险^[18].人类尿嘧啶-DNA糖基酶的线粒体(UNG1)和核(UNG2)形式都是由UNG基因编码的,它们是通过利用核形式的N末端特异性外显子的替代转录开始和替代剪接产生的.催化结构域存在于UNG1和UNG2中. UNG1和UNG2的转录受其增强子调控.由于UNG增强子活性可被IL-6显著抑制,因此IL-6的存在有望抑制UNG1的表达.因此,在慢性炎症微环境下,作为抗病毒免疫

的致突变力很容易破坏人类基因组.导致致突变力和纠偏力不平衡的分子在不同的组织类型中是不同的.结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的一项研究表明^[19], APOBEC3G在小鼠模型中促进了CRC的肝转移.参与错配修复(mismatch repair, MMR)途径的基因突变导致Lynch综合征的发展并增加CRC易感性.因此,非化解性炎症可能通过上调APOBEC3A、3B和3G,下调UNG和MMR导致促突变力和纠突变力失衡,促进癌变发生.

致突变活性和细胞对遗传毒性的耐受性之间的平衡对癌症的进化也很重要.可容忍的体细胞突变增加可以改善突变细胞的多样性.然而,如果突变超过可耐受的限度,影响细胞的基本功能,突变细胞就会发生凋亡,而不会发展成致癌细胞. APOBEC3A的致突变效率远高于APOBEC3B.增加APOBEC3A表达的功能多态性可显著降低肾细胞癌的风险. APOBEC3A异位表达增加了肾癌细胞的凋亡^[20].另一项研究也表明,促进APOBEC3A表达的纯合子等位基因改善了膀胱癌的预后,而杂合子基因型与不良预后显著相关.虽然APOBEC3A诱导的突变在癌症中很常见,但APOBEC3A的表达丰度通常非常低.病毒感染激活的炎症途径只能暂时上调APOBEC3A^[21].上述遗传多态性可能通过打破APOBEC3A的严格控制调节来降低癌症的风险.

1.1.2 慢性炎症的维持环境暴露与遗传易感性的相互作用有助于慢性炎症的维持:这在维持慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染中尤为明显. HBV可分为8种基因型(A-H),中国大陆以基因型C为主(68.3%),其次为基因型B(25.5%).基因型B型HBV容易引起急性感染,而基因型C型HBV与慢性感染相关,并主要导致肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发展.编码人白细胞抗原II类(HLA-II)、NF- κ B和STAT3基因座的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SPN)与HBV诱导的HCC风险显著相关^[22].值得注意的是,影响人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)HLA-DP、HLA-DR和HLA-DQ链表达的SPN等位基因频率在不同人种之间差异很大.显著增加慢性炎症、HCC和高危HBV突变风险的多态性基因型在汉族人群中比在欧洲人群中更为常见^[23].这些数据表明,一旦暴露于HBV感染,汉族人比欧洲人更容易发展为慢性感染.

APOBEC3B基因缺失的频率在不同人种之间也有很大差异. APOBEC3B缺失频率在欧洲人群中为6.49%,在非洲人群中为0.9%,在东亚人群中为36.86%. APOBEC3B的缺失产生了一个带有APOBEC3A编码区和APOBEC3B 3'UTR的嵌合体. APOBEC3A-B的致突变

作用强于APOBEC3B^[24,25]. APOBEC3B缺失已被证明会增加中国人发生非小细胞肺癌、口腔鳞状细胞癌和肝细胞癌的风险^[26,27]. APOBEC3B缺失与欧洲人群癌症风险的关联存在争议. 研究表明^[28], APOBEC3B缺失增加了欧洲、美国和日本人群患乳腺癌和膀胱癌的风险. 然而, 在欧洲人群中, 没有观察到癌症风险与APOBEC3B缺失之间的显著关联^[29].

衰老作为癌症最重要的危险因素之一, 在维持低水平慢性炎症方面也起着重要作用. 在衰老细胞中, 普遍存在的表观遗传改变显著增加了促炎细胞因子和趋化因子的分泌^[30]. 衰老细胞的分泌组被称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 包括IL-1 α 、IL-6、IL-8、IL-10和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF). 小酸溶性芽孢蛋白(small acid-soluble spore protein, SASP)因子激活致癌信号通路, 如Wnt通路, 促进癌细胞的增殖和侵袭^[31].

污染、代谢综合征、缺乏身体活动和不良的社会心理暴露也会通过诱发慢性低度炎症促进癌症的发展^[32,33]. 环境和社会心理因素以及营养对低级别慢性炎症的增加起着主要的致病或促进作用, 特别是在老年人中. 代谢综合征的发展可归因于包括肝脏在内的代谢组织中发生的慢性低度炎症^[33]. 葡萄糖耐受不良、久坐不动、肥胖和体力活动水平较低的人有较高水平的循环炎症因子, 这些炎症因子与不同类型癌症(肝癌、子宫内膜癌、结直肠癌、食管癌、肾癌、胰腺癌、贲门癌、卵巢癌、脑膜瘤、绝经后乳腺癌、多发性骨髓瘤、胆囊癌、甲状腺癌和肺癌)的风险增加有关^[34-36]. 炎症可分为“好”和“坏”炎症. 潜伏的慢性炎症是一种“坏”炎症^[37], 对癌症的发展起着很大的作用.

衰老和感染诱导的慢性炎症都通过改变促炎微环境中的免疫去向来调节突变细胞的选择压力. 衰老主要通过减少原发性淋巴生成来影响免疫力. 淋巴祖细胞的质量和数量随着年龄的增长而降低, 细胞免疫向髓系倾斜, 从而导致免疫衰老. 免疫衰老是衰老的标志, 其特征是效应免疫细胞功能障碍, 包括效应T细胞、自然杀伤(natural killing, NK)细胞、巨噬细胞和树突状细胞. 同时, 免疫抑制性骨髓源性抑制细胞(bone marrow-derived suppressor cells, MDSCs)和调节性T细胞(regulatory T-cell, Treg)的水平随着年龄的增长而上调^[38]. 此外, 衰老通过增加IL-1、TNF- α 、IL-6和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等促炎细胞因子的分泌来扰乱炎症状态^[30]. 因此, 衰老证明了恶性细胞的选择压力较弱. 另一个标志SASP也会引起剧烈的代谢变化, 如线粒体功能障碍, 过氧化氢的产生, 以及向有氧

糖酵解的转变. 这些变化导致乳酸和ROS的产生和分泌增加. 如上所述, 线粒体尿嘧啶DNA糖基化酶(uracil-DNA glycosylase preform, UNG1)的表达应该在炎症微环境中受到IL-6的抑制. UNG1基因失活导致酿酒酵母线粒体DNA(Mitochondrial DNA, mtDNA)突变频率比野生型至少增加3倍. 对出芽酵母单链脱氧核糖核酸(single-stranded DNA, ssDNA)氧化还原应激的突变谱和突变特征以及人类线粒体DNA老化特征的解读表明, C向T取代的优势是这两种特征的共同特征^[39]. APOBEC3s脱氨酶相关的mtDNA突变存在于许多类型的癌症中, 并且通常与更恶性的表型相关. mtDNA突变损害有氧代谢, 促进有氧糖酵解. 因此, 慢性炎症和癌症的代谢微环境相似, 都是缺氧, 乳酸水平升高, 营养物质水平低. “不良”炎症下调UNG1可能增加激活诱导胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, AID)/APOBEC引起的母系基因(mtDNA)突变, 影响线粒体功能, 从而影响从氧化磷酸化到有氧糖酵解的能量生成, 促进癌症进化^[40].

1.2 癌变的进化特征

1.2.1 逆向分化和逆向进化: 癌症的进化通常伴随着逆向分化, 这是一个代表逆向发育的过程. 发育是指受精卵发育成个体的过程. 这一过程在形态上类似于有机体从单细胞生物到多细胞生物、从水生生物到陆生生物的长期进化过程. 一些进化上保守的分子, 如氢的氧化物(Hox)、刺猬基因(Hedgehog)和原癌基因(Myc), 对发育过程至关重要, 这表明动物进化和胚胎发育具有内在机制^[41]. 进化和发育生物学的整合被称为进化-发展. 癌变的特点是一个反向发育的过程, 即从已分化的细胞向未分化的细胞反向发育. 出生后沉默的胚胎因子在癌变过程中重新表达. APOBECs可以通过脱氨5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)或5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethyl cytosine, 5hmC)来促进基因去甲基化和去除表观遗传记忆, 从而稳定胚胎干细胞的多能状态^[42]. 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是由E盒结合锌指蛋白1(E-box binding homeobox 1, ZEB1)、ZEB2、蜗牛家族锌指1(snail family zinc finger 1, SNAI1)、SNAI2等转录因子驱动的逆发育过程中的里程碑事件. AID是APOBECs家族的一员, 可通过炎症信号上调, 诱导ZEB1、ZEB2、SNAI1和SNAI2启动子的去甲基化. 沉默AID可导致靠近这些EMT调控因子启动子的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤岛(主要位于基因启动子和外显子区域)甲基化增加, 从而抑制EMT和细胞侵袭. 艾滋病诱导的CpG甲基化依赖性突变被证明是癌症进化的一个共同特征^[43]. 因此, 有理由推测, 癌症中胚胎因子的重新表达可能是由APOBECs家族成员引起的表观遗传重编程引起的, 而APOBECs家族成员通常被促

炎因子上调。

1.2.2 对炎症微环境的适应: 为了支持恶性细胞的快速生长, 即使在有氧气存在的情况下, 肿瘤组织也倾向于使用糖酵解来产生能量。葡萄糖在肿瘤组织中比在正常组织中更容易代谢成乳酸。这种能量代谢模式是奥托·海因里希·瓦尔堡(Otto Heinrich Warburg)在1920年发现的, 并被称为Warburg效应, 指的是癌细胞能够经过大量的酸性滤波, 在低氧环境下通过过氧化物酶(peroxidase)氧化糖进行葡萄糖氧化磷酸化, 而不是通过线粒体氧化葡萄糖生成乙酰辅酶A, 并由乙酰辅酶A生成ATP, 是一种特殊的Warburg效应代谢方式。血清肿瘤相关物质(tumor-associated matter, TAM)(小分子糖蛋白类、糖脂类及羟脯氨酸等)检测, 这种检测主要是检查患者血液当中伴随着肿瘤出现含量通常增加的一些糖类抗原、激素、受体酶, 或者代谢产物, TAM中的Warburg效应促进血管网络的形成, 增加肿瘤细胞的外溢, 并在肿瘤内炎症灶处诱导更高水平的EMT21。在缺氧和低血糖的微环境中, 干细胞、血管生成和EMT生物标志物以及糖蛋白P含量和癌细胞的侵袭性都会增强^[44]。Warburg效应可以为细胞在炎症微环境中的生存提供必需的能量; 此外, 糖酵解为后代细胞的DNA合成提供原料。因此, Warburg效应促进了缺氧和低血糖条件下癌症的进化过程。感染引起的炎症和体细胞突变都可能是Warburg表型的起源。这种主要发生在mtDNA的突变促进了癌细胞的增殖、侵袭和转移^[45]。丙酮酸激酶M2(pyruvate kinas M2, PKM2)是丙酮酸激酶基因的一种选择性剪接变体, 在胚胎发育和癌细胞中优先表达, 改变糖酵解的最后限速步骤, 导致癌症特异性Warburg效应。突变细胞必须适应炎症微环境, 在“生存斗争”中获得生长优势^[8]。

1.3 癌症进化在癌症预防中的作用 癌症进化发展理论可以应用于癌症发生的特定预防, 通过医疗和公共卫生措施, 包括抗病毒感染、定期体育活动、减少污染和改善社会心理环境等来减少全身和局部慢性低度炎症^[46]。慢性体育锻炼是预防免疫衰老和慢性低度炎症的一种安全干预模式, 可以上调CD16⁺ NK和CD56⁺ NK细胞活性和反应, 上调CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、CD3⁺ T细胞、CD19⁺ B细胞、淋巴细胞增殖, 同时还可上调中性粒细胞、naïve CD8⁺ T细胞比例和白细胞端粒长度。慢性体育锻炼还能下调CRP、IL-6、TNF- α 、衰老/衰竭杀伤细胞凝集素样受体G1(killer cell lectin like receptorsG1, KLRG1)/CD57⁺和KLRG1⁺/CD28⁺ T细胞比例、中枢记忆和效应记忆CD8⁺ T细胞比例、和效应记忆CD4⁺ T细胞比例, 表明规律的体育锻炼和频繁的运动能增强免疫能力和调节能力^[47]。因此, 有规律的身体活动和经常的运

动可以限制或延缓免疫系统的衰老, 通过减少慢性低度炎症降低癌症发生和癌症死亡的风险。细胞衰老和端粒长度缩短是衰老过程的两个关键标志。高压氧治疗可以显著增加端粒长度和衰老细胞的清除, 并诱导健康老年人的认知增强, 包括注意力、信息处理速度和执行功能^[48]。其可能的机制涉及脑血流的局部改善和可能的缺氧相关炎症的缓解所致。

1.4 结论 炎症在癌症的发生、维持和传播中的作用已经得到了很好的证实。有研究表明, 由免疫细胞和分子信号传导途径引发的慢性炎症使人们更容易患癌症。高达25%的恶性肿瘤与慢性炎症性疾病有关, 尽管两者之间的联系机制尚不清楚。证据表明, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)可能导致数十年的恶性肿瘤的发展。人类CRC单细胞多组测序研究表明, 表观遗传在CRC的发生和发展中起着关键的调节作用^[49]。研究发现IBD背景下的肿瘤病变主要来自独立的遗传事件, 并且没有基因组变化领域易导致癌症发展。这些病变确实表现出向P53改变和复发性拷贝数改变的趋同进化, 并且与散发性结直肠癌不同, 它们在很大程度上独立于Wnt信号, 可能在肿瘤发生早期经历了远离Wnt信号的转录重布线^[50]。此外, 已经证明肠道微生物群可以直接或间接地影响免疫细胞分化和功能[通过代谢产物如多糖-葡聚糖、LPS、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、丁酸盐和丙酸盐]对癌症产生影响。受影响的免疫细胞包括M2巨噬细胞、中性粒细胞、Treg细胞、T细胞和NKT细胞^[51,52]。大量的免疫抑制细胞限制了慢性炎症环境中T细胞的杀伤活性, 导致免疫逃逸, 增加肿瘤生长。越来越多的证据表明, 持续的炎症应激源增加了癌症的风险, 促进了肿瘤的生长, 并促进了转移^[53]。有证据表明, 慢性不可控炎症是导致HCC形成的潜在机制之一。肠肝循环中胆汁酸稳态失调已成为揭示炎症-癌转化过程发病机制的研究热点。通过基因分析确定了胆汁酸-辅酶A: 长链脂肪酸酰基辅酶A水解酶(bile acid Coenzyme A: Long chain fatty acid acyl CoA hydrolase, BAAT), 它在与炎症-癌症转化过程相关的共轭胆汁酸合成的最后一步中起主导作用。研究结果还表明^[54], 内环境中肠肝循环的破坏是主导炎症-癌症转化过程的重要因素。BAAT的缺乏可能是肠肝循环中断的潜在机制之一^[54]。目前认为, 慢性炎症过程中产生的炎症细胞和细胞因子可能通过影响细胞存活、增殖、侵袭和血管生成而起到肿瘤促进剂的作用。

2 癌症-炎症与肿瘤

据统计只有10%的癌症病例可归因于种系突变引起; 大

多数癌症是由后天因素引起的, 如环境因素, 这些因素通常与慢性炎症密切相关^[55]. 重要的是, 除了肿瘤外在因素外, 肿瘤内在因素也可能是促肿瘤炎症的来源^[56].

2.1 癌症引发的炎症与肿瘤 与肿瘤形成之前发生的其他炎症类型相比, 癌症引发的炎症(cancer-elicited inflammation, CEI)是在肿瘤发生后引发的^[57]. 例如, 只有2%的CRC之前有明显的肠道炎症, 如IBD; 然而, 在大多数散发性CRC组织中观察到有显著的免疫细胞浸润和炎性细胞因子和趋化因子的表达增强. 各种肿瘤内在因素作为CEI的触发因素. 除了癌症细胞的自主效应外, 癌基因(如KRAS和Myc)的激活以及肿瘤抑制因子, 如癌突变基因(TP53)的失活, 还通过过度产生促炎细胞因子和趋化因子、招募免疫细胞, 以及诱导血管生成^[58]. 例如, 乳腺癌癌细胞中p53的缺失会诱导WNT配体的分泌, WNT配体能刺激肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)产生IL-1 β , 从而导致转移性进展, 并增强全身中性粒细胞炎症发生^[59].

由于血管生成异常, 大多数实体瘤都会暴露在严重的微环境中, 如缺氧和营养缺乏, 这会导致肿瘤细胞大量坏死. 坏死肿瘤细胞释放其细胞内成分, 其中一些成分充当功能性炎症介质, 即所谓的损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP), 如IL-1 α 、ATP和高迁移率组蛋白盒1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)^[60]. DAMP通过与模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)[如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)]相互作用激活先天免疫应答, 并促进肿瘤进展. 这些类型的CEI可归类为在没有明显致病性感染的情况下诱导的“无菌炎症”.

然而, 病原体, 如细菌和细菌制品, 也会引发CEI. 例如, CRC中大肠腺瘤性息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因的缺失导致肠屏障恶化, 随后微生物侵入肿瘤床引发炎症反应, 从而促进肿瘤生长^[61]. 因此, 恶性转化导致的组织丢失是CEI的关键驱动因素.

2.2 癌症治疗引起的炎症与肿瘤 虽然这看起来很矛盾, 但根除肿瘤细胞的尝试在某些情况下会诱导促肿瘤炎症反应. 化学治疗剂和辐射导致大量坏死细胞死亡, 肿瘤细胞碎片或释放的DAMP分子刺激免疫细胞产生促炎细胞因子, 导致肿瘤生长、血管生成和转移^[62]. 这种现象可能类似于受伤后正常组织的伤口愈合和组织修复. 抗肿瘤治疗引起的炎症也会导致治疗抵抗. 例如, 给予5-氟尿嘧啶会引发促肿瘤炎症反应, 但细胞因子(如IL-17A)的中和会增强治疗反应性. 重要的是, 正常组织, 如肠道, 也会因化疗而受损, 肠道屏障完整性破坏导致的细菌移位可能会激活全身炎症, 从而加速肿瘤生长. 因此, 细胞毒性癌症治疗是一把双刃剑.

相比之下, 由抗癌治疗引起的癌症细胞死亡通常伴随着肿瘤抗原释放的增加, 这可能会增强抗肿瘤免疫反应^[55]. 因此, 治疗诱导的炎症是否对肿瘤进展有积极影响是有争议的; 多种因素, 可能与癌症细胞的类型和使用的抗癌药物有关, 尤其是与细胞死亡的发生方式相关; 凋亡和自噬细胞死亡的炎症性较低, 而导致DAMPs释放的坏死和坏死下垂是更强有力的炎症诱导剂^[63].

3 线粒体氧化应激与肿瘤

“氧化应激”的主要概念是ROS水平的过度升高, 这是由剧烈的代谢和氧气消耗产生的. 在氧化应激下, 线粒体产生ROS, 是肿瘤发生的主要媒介, 在增殖、迁移/侵袭、血管生成、炎症和免疫逃逸等不同方面, 使癌细胞适应严格的环境. 因此, 氧化应激的动态平衡不仅可以协调癌细胞中复杂的细胞信号事件, 还可以影响肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的其他成分. 线粒体是产生ROS的主要细胞来源. 线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)主要由线粒体有氧呼吸产生或作为代谢酶活性的副产物. 伴侣蛋白是线粒体蛋白质质量控制系统的组成部分. Lon蛋白酶(Lon protease, Lon)与电子传递链复合体I中的人泛醌还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶铁硫蛋白8(human ubiquinone NADH dehydrogenase Fe-S protein 8, NDFUS8)结合, 与吡咯啉-5-羧酸还原酶1(pyrraline-5-carboxylate Reductase 1, PYCR1)还原酶结合, 上调mtROS的生成, 促进细胞增殖和炎症反应. 此外, mtROS引起mtDNA氧化损伤, 诱导IFN信号上调细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)表达, 抑制T细胞活化. 在ROS的作用下, 癌细胞分泌NF- κ B依赖性炎症因子(IL-6、IFN- γ 、TGF β 、VEGF、IL-4和IL-10), 引起巨噬细胞、树突状细胞和调节T细胞的免疫抑制状态. ROS和缺氧对Lon的上调也诱导了携带mtDNA和PD-L1的细胞外囊泡(EVs)的分泌. mtROS诱导的EV进一步诱导巨噬细胞产生IFN和IL-6, 从而减弱TME中的T细胞免疫. 巨噬细胞诱导的ROS导致Treg和regDC的积累. 简而言之, mtROS引起免疫抑制的TME, 促进癌细胞的免疫逃逸、存活和EMT/转移^[64].

3.1 肿瘤细胞中线粒体ROS应激的生存信号 细胞内ROS主要来自功能失调的线粒体呼吸链酶复合物, 是触发细胞信号传导促进和抑制肿瘤发生的关键中间体. 在哺乳动物细胞中, 线粒体参与细胞能量代谢、氧化还原状态、钙稳态和细胞死亡调节. 因此, 线粒体是环境应激的传感器, 并通过调节一系列信号与其他细胞器通信来应对各种应激, 以减少后续应激损伤的影响. mtDNA代谢/损伤、代谢酶缺陷和形态动态变化等因素导致了严

重应激表型下癌细胞线粒体功能障碍. 此外, 作为能量代谢和细胞程序性死亡的中心, 线粒体与细胞内其他细胞器之间的精确协调对癌细胞的存活至关重要^[65].

3.2 线粒体蛋白质量在癌细胞存活中的控制 线粒体蛋白稳态或蛋白质量控制(quality control of mitochondrial proteins, mtPQC)依赖于蛋白酶和伴侣系统的正常功能. mtPQC系统通过试图重新折叠或降解受损蛋白质来维持线粒体中的蛋白质静止是必不可少的. 通常, 错误折叠蛋白的降解是由AAA⁺(与多种细胞功能相关的ATP酶)家族的ATP依赖性蛋白酶进行的. 线粒体含有几种不同的AAA⁺蛋白酶, 包括线粒体离子肽酶1(mitochondrial ionopeptidase 1, LonP1)、酪蛋白水解蛋白酶P(caseinolytic protease P, ClpP)和ATP依赖性锌金属蛋白酶(Atp-dependent zinc metalloproteinases, YME1L1)^[66]. YME1L1是一种AAA⁺蛋白家族的锌依赖性金属蛋白酶, 它具有不同细胞活性的TPase, 是线粒体非折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, mtUPR)的标志, 并调节线粒体形态. MECs是MetaTiME的内核, 即肿瘤免疫微环境的元成分, MECs中线粒体蛋白酶YME1LI(人源重组蛋白)表达减弱增加了细胞氧化还原应激, 降低了线粒体膜电位, 并依赖于热休克转录因子1(heat shock transcription factors 1, HSF1)介导的转录, 并通过细胞外基质(extracellular matrix, ECM)响应机械信号而上调. 线粒体应激通过蛋白酶抑制的解除而产生内部失衡, 从而导致mtUPR. mtUPR可能是由于mtROS升高、mtDNA数量或线粒体质量减少、蛋白质质量控制系统受损以及氧化磷酸化引起的紊乱^[67]. 因此, 细胞激活适应性转录调控反应, 通过线粒体功能的恢复、适应性代谢和先天免疫促进细胞的存活. 越来越多的证据报道, 热休克蛋白60(Heat shock protein, HSP60)和mtHSP70通过维持高质量的基因组并协助未折叠和错误折叠的蛋白重折叠, 在癌症的增殖和转移中发挥伴侣作用. 研究显示转录因子人转录激活因子5(activating transcription factor 5, ATF5)调节HSP60、GRP75(mtHSP70)等蛋白酶的基因表达, 影响癌细胞存活、抗药和凋亡^[68]. HSP60通过与存活和亲环蛋白D的相互作用对细胞死亡起抑制作用^[69]. 同样, 在缺氧时, mtHSP70易位至线粒体外膜, 与缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)相互作用, 导致电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC)截断, 从而通过抑制细胞凋亡产生化疗耐药. 线粒体离子肽酶1(mitochondrial Lon peptidase 1, mtLonP1)是一种高度保守的、主要的、丰富的蛋白酶, 位于线粒体基质中. 线粒体Lon蛋白酶(Lon)是一种多功能蛋白酶, 也是在饥饿、内质网、缺氧、氧化应激等多种应激条件下诱导

的应激蛋白. 去极化线粒体中升高的mtROS通过降解复合体I ROS生成结构域通过Lon-ClpP蛋白水解质量控制轴被抑制. 蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)磷酸化Lon后, Lon蛋白酶活性增加. 此外, Lon与含FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)(是一种线粒体外膜蛋白)的相互作用通过稳定线粒体电子传递链复合物II(ETC Complex II)和Complex V来保护癌细胞免受ROS积累^[70]. Lon和酪蛋白裂解蛋白酶(casein lysis protease, ClpP)的共同底物参与代谢功能的调节, 包括氨基酸、氧化磷酸化(oxidative phosphokylation, OXPHOS)和脂质代谢^[71]. ClpP蛋白是一种保守的肽酶, 可以与不同亚基组成Clp蛋白酶复合体. 在多种病原菌中, ClpP蛋白与细菌致病性密切相关.

Lon蛋白酶是一种同质寡聚环状的ATP依赖的蛋白酶, Lon在快速生长的肿瘤中上调并为癌症生存所必需. 事实上, 线粒体Lon蛋白酶上调已在许多不同的人体癌症中被发现, 包括非小细胞肺癌、恶性B细胞淋巴瘤、宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌、结肠癌和口腔鳞状细胞癌细胞系. 越来越多的证据表明, Lon的下调会损害线粒体的结构和功能, 从而导致细胞死亡^[72]. 线粒体Lon通过调控电子传递链复合体I和吡咯啉-5-羧酸还原酶1(pyrraline-5-carboxylate Reductase 1, PYCR1)上调ROS生成, 促进细胞增殖和转化^[73]. 作为一种细胞保护伴侣, Lon与热休克蛋白60-线粒体热休克蛋白70(heat shock protein60-mitochondrial heat shock protein 70, Hsp60-mtHsp70)复合物相互作用, 并在线粒体基质中隔离p53^[74], 从而抑制细胞凋亡. 最近的一项研究也表明, Lon与线粒体钠钙交换蛋白(Na⁺/Ca²⁺ exchanger proteins, NCLX)相互作用的耐药机制抑制顺铂诱导的过量线粒体钙内流引发细胞死亡. Lon还参与半胱氨酸代谢, 抑制脂质过氧化, 调节铁下垂^[75]. 综上所述, 这些研究表明, 线粒体伴侣蛋白是维持癌细胞持续增殖信号和抵抗细胞死亡的关键因素.

3.3 线粒体ROS应激与EMT和转移 一些研究揭示了线粒体Lon的伴侣活性, 并表明Lon诱导的ROS生成上调在应激信号传导中起作用^[76]. Lon可与其他线粒体蛋白如还原型辅酶I 泛醌氧化还原酶核心亚单位S8(NADH ubiquinone oxidoreductase core subunit S8, NDFUS8)或PYCR1^[73]协同诱导线粒体ROS生成; 相反, Lon的下调减少了线粒体ROS的产生. 在肿瘤细胞模型和裸鼠中均发现Lon的高表达促进肿瘤的进展, 如转移和侵袭^[76,77]. 在癌细胞中, 一些参与肿瘤发生的信号激活被认为是在Lon诱导的ROS的控制下进行的. 例如, RAS-细胞外信号调节激酶(Ras-extracellular signal-regulated kinase, Ras-ERK, ERK1/2)、丝裂原活化蛋白激酶[mitogen-activated

protein kinase, MAPK(P38)]和WNT(β -catenin)信号激活可促进细胞增殖^[77]. 细胞迁移和侵袭是肿瘤生存的策略, 以逃避TME中大量的应激. EMT过程通过Lon诱导的ROS MAPK或NF- κ B途径诱导细胞迁移能力增强^[76].

在Lon过表达的癌细胞释放的细胞因子中, TGF- β 在癌细胞和微环境中均出现上调^[76]. 在大多数实体肿瘤中, 与早期癌症不同, TGF- β 信号促进一系列促瘤作用. 即使在皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)中, TGF- β 介导的细胞迁移也受NF- κ B的调节^[78]. 许多研究提出TGF- β 1通过不同的机制刺激mtROS的产生. Ishikawa等^[79]进一步证明TGF- β 1诱导mtROS的产生, 并为EMT相关基因的激活奠定基础. 既往研究也指出, Lon诱导的ROS通过p38-NF- κ B信号上调TGF- β ^[76], 提示线粒体Lon参与了TGF- β 介导的EMT和炎症反应所需的免疫抑制微环境. 综上所述, 基质中的线粒体Lon可以在不同胁迫下与线粒体中的不同蛋白相互作用, 调节ROS的产生, 进而激活下游ROS介导的信号通路, 促进肿瘤的发生和转移.

3.4 在肿瘤微环境线粒体ROS应激 人们普遍认为TME是一种慢性炎症环境, 促进了大多数肿瘤的发生和发展. 越来越多的证据表明, 线粒体ROS在炎症性TME中起着“核心”作用, 最终加剧了癌症^[80]. 在TME内, 活跃的致癌信号传导促进癌细胞自分泌和旁分泌小分子或细胞因子到周围细胞促进肿瘤发生. 在癌细胞中, 升高的ROS已被证明通过分泌炎症细胞因子、稳定缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和激活AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase, AMPK)信号网络来促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的产生, 从而促进转移和血管生成. TME中的ROS特性与决定癌症状态的免疫细胞激活和抑制有关. TME影响过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC1 α)的表达, 促进肿瘤浸润性T细胞的积累, 恢复抗癌活性, PGC1 α 是线粒体生物发生的重要贡献者. 另一方面, 高ROS通过抑制T细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)抗原复合物的形成来抑制T细胞反应, 从而通过逃避免疫反应促进癌症进展^[81].

癌细胞试图逃避抗肿瘤监视系统, 这被称为适应性免疫抵抗. 为了避免免疫破坏, 肿瘤细胞劫持被激活的T细胞引起的生理免疫反应. 肿瘤细胞和免疫抑制免疫细胞利用mtROS产生对肿瘤的免疫耐受^[82]. 已被证明线粒体Lon通过与线粒体中不同蛋白质的合作来调节mtROS生成的平衡^[76,83]. 此外, 线粒体Lon诱导的mtROS-NF- κ B

轴刺激癌细胞释放炎症细胞因子, 建立对TME的免疫抑制. 重要的是, 线粒体Lon以NF- κ B依赖的方式促进肿瘤发生, 但Lon的表达也被I- κ B激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK)抑制剂VII(IKKi7)抑制^[76]. 在ROS诱导的炎症信号中, NF- κ B在许多不同类型的癌症中都是组成性激活, 并促进多种炎症因子. 响应ROS诱导介导肿瘤发生的信号是MAPK级联反应. ROS诱导的MAPK激活还可以调节NF- κ B信号, 促进IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的分泌^[84]. Kuo等^[73]也特别指出NF- κ B和MAPK促进炎症细胞因子部分, 如IL-6和VEGF受线粒体诱导的ROS调控. 另一种缺氧因子HIF1 α 可协助一系列激酶级联激活, 导致STAT3促进IL-6分泌^[85]. 此外, HIF1 α 是诱导线粒体Lon上调产生ROS的关键刺激物. 最近的一项研究也表明, 在顺铂治疗下, STAT3信号促进IL-6分泌依赖于Lon诱导的细胞内ROS和钙的增加^[86]. 因此, 通过NF- κ B轴的Lon诱导的ROS正反馈增强了下游信号, 促进了肿瘤的进展.

ROS对程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)和程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)的表达有显著影响. PD-L1对ROS调节的可变响应反映了TME中ROS生物学的复杂性. 肿瘤细胞上的PD-L1(B7-H1)通过与PD-1(一种表达于活化免疫细胞上的抑制性免疫检查点受体)结合, 减弱了树突状细胞和巨噬细胞中的效应功能. 此外, HIF-1 α 对PD-L1阳性表达的贡献是ROS依赖的, 这伴随着肿瘤支持免疫细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性T细胞和TAM的浸润^[87]. TAM整合了ROS和PD-L1之间的多个分子联系. 通过氧化还原活性药物MnTE-2-PyP5⁺消除ROS选择性抑制M2巨噬细胞极化和促肿瘤功能^[88]. 氧化应激触发Treg细胞凋亡是TME中一种新的肿瘤免疫逃避机制. 在体外和体内研究发现, 凋亡的Treg细胞通过CD39和CD73有效地将ATP转化为免疫抑制腺苷^[72,89].

3.5 缺氧诱导TME线粒体ROS应激 低氧是实体肿瘤TME的一个显著特征, 被认为是驱动宿主免疫监视逃避的主要因素. 细胞适应缺氧的关键分子机制是通过转录因子HIF. HIF通过转录激活一系列促进肿瘤生长和转移的基因. HIF-1对于将癌细胞的代谢程序从氧化磷酸化转变为糖酵解尤为重要. 与非恶性组织相比, 缺氧肿瘤支持其能量需求更多地依赖于厌氧糖酵解, 其中最终产物丙酮酸代谢为乳酸, 从而限制OXPHOS活性^[90].

相反, van Gisbergen等^[91]的研究表明, OXPHOS的降低会导致HIF-1 α 及其下游靶标, 包括碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase IX, CAIX)、VEGF的稳定性降低. 同样, 有许多缺氧因素影响线粒体应激表型激活, 有助于

癌症适应和抵抗。越来越多的证据表明, ROS产生氧化应激并调节肿瘤发生的免疫反应。缺氧通过线粒体内膜线粒体复合体 I 功能障碍和线粒体 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换剂线粒体钠钙交换蛋白(mitochondrial sodium calcium exchange protein, NCLX)的激活诱导mtROS的产生^[92]。缺氧通过与HIF-1 β 形成二聚体来稳定HIF-1 α , 这是由mtROS产生支持的, 触发缺氧反应基因增加血管生成^[93]。mtDNA的细胞内/细胞外运输可能通过细胞外囊泡(EVs)进行, 这有助于mtDNA触发促炎细胞因子, 导致其自身降解。据报道, 当ROS升高时, mtDNA释放到细胞质中也会触发T细胞抑制癌症进展的功能。缺氧触发大量细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)分泌, 而缺氧肿瘤细胞来源的外泌体含有许多线粒体来源的免疫抑制成分和趋化因子, 通过巨噬细胞分化促进肿瘤进展^[94]。

3.6 线粒体ROS诱导的mtDNA渗漏/细胞外囊泡等有助于炎症和PD-L1介导的免疫逃逸。虽然我们的身体有抑制或杀死癌细胞的策略, 但癌细胞已经发展出几种逃避杀死的方法: (1)癌细胞主要组织相容性复合体分子的低表达使癌细胞逃避免疫系统的识别; (2)癌细胞获得应激表型, 并试图在TME的低氧和高氧化应激下生存, 免疫监视将被抑制; (3)通过向TME释放抑制性细胞因子(如TGF- β)和抑制代谢能量供应来抑制免疫监视; (4)激活免疫检查点, 抑制T细胞的活性。免疫检查点是免疫系统的调节器, 它对自我耐受和防止免疫系统不加选择地攻击细胞至关重要。然而, 研究已证明癌症能够通过刺激免疫系统来保护自己免受攻击。

作为信号介质, ROS还在依赖Toll样受体的调节性和效应T细胞的免疫监测和代谢微环境感知中发挥关键作用^[95]。长期的ROS生成被认为导致慢性炎症, 炎症细胞因子和信号通路如NF- κ B和TGF- β 被诱导导致癌症的形成和进展。大量报道表明, ROS胁迫促进了DAMPs的产生, 而mtDNA是线粒体DAMPs的关键。由于细菌来源的mtDNA可以刺激哺乳动物细胞中的Toll样受体9(toll like receptor 9, TLR9)、NLR家族含Pyrin结构域3(NLR family Pyrin domain containing 3, NLRP3)和环状鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸合酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路等先天免疫系统^[96]。ROS通过多种机制, 包括Bax/Bak(促凋亡蛋白)孔、电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)寡聚物、线粒体通透性转变、线粒体自噬改变、线粒体动力学、细胞外囊泡等作用促进线粒体mtDNA泄漏, 这表明受损mtDNA的细胞外/细胞内释放在肿瘤诱导的线粒体应激反应中具有一定的生理作用。Bao等^[97]证实了动力相关蛋白1(dynamamin-related protein 1, DRP1)诱导的线粒体功

能障碍通过TLR9介导的NF- κ B信号分泌趋化因子配体2(chemokine ligand 2, CCL2)导致肿瘤相关巨噬细胞浸润后, CCL2通过抑制细胞凋亡、坏死和自噬等过程提高癌细胞的存活, 显示了胞质mtDNA应激在癌症进展中的重要意义。他们最近的工作报道了cGAS-STING信号的激活有助于食管鳞状细胞癌细胞质mtDNA应激诱导的自噬。先前的证据也表明, 氧化应激可促进受损的mtDNA逃逸到细胞质中, 上调干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的表达, 激活干扰素(interferon, IFN)信号通路^[83,98]。II型IFN γ 是一种多效性细胞因子, 由于其受体在免疫细胞上的广泛表达, 对先天和适应性免疫系统具有多种作用。IFN- γ 可增强NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的细胞毒功能, 从而抑制癌变^[99]。相反, IFN- γ 诱导许多参与癌细胞免疫逃避的基因, 如PD-L1和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)刺激免疫抑制机制。线粒体ROS可通过STING-IFN轴促进多种癌症中PD-L1、吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)等免疫抑制基因的表达^[91]。也有报道称, ROS诱导巨噬细胞中PD-L1的表达和PD-L1的阻断可以逆转这一作用, 并与紫杉醇协同减少乳腺癌。此外, mtDNA容易受到ROS的损伤, mtDNA突变在化疗耐药中起作用。顺铂耐药癌细胞表现出mtDNA突变和ROS升高, 从而激活NF- κ B介导的凋亡蛋白抑制剂和 Ca^{2+} 依赖性炎症^[86,100]。

应当指出, ROS应激可诱导携带mtDNA和PD-L1的细胞外囊泡的分泌, 从而重塑癌组织周围的环境^[83]。ROS诱导的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)进一步增强巨噬细胞产生IFN和IL-6, 从而减弱TME中的T细胞免疫。最近的报道表明, 各种癌症患者的外泌体PD-L1水平升高, 这与mtDNA和IFN- γ 的产生呈正相关^[101]。mtDNA和蛋白质向肠道的组分泌是细胞间相互发展的重要现象。运输的物质引发了许多细胞事件, 包括有利于或不利于病理生理过程的炎症反应。在过去的十年中, 据报道, 线粒体成分通过新纳入的线粒体质量控制途径[称为线粒体衍生囊泡(Mitochondrial derived vesicles, MDV)]显著促进了细胞器的稳态。线粒体质量控制系统有助于恢复线粒体的重要功能。MDV的产生取决于包括蛋白质和核酸在内的物质分子, 这些物质分子仅限于一个或包括来自线粒体许多不同隔室的物质。此外, MDV允许氧化的mtDNA进入溶酶体途径, 并通过外泌体分泌到细胞外空间, 触发许多炎症和抗炎调节途径, 从而引发免疫反应^[102]。在癌症中, MDV控制mtDNA转运到EV的实际机制目前仍不确定。总的来说, 依赖于MDV的线粒体质量控制机制对于细胞的生存和炎症特性都很重要。

4 长链非编码RNA(MINCR)与癌

长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)在调控表观遗传机制和基因表达水平方面发挥着至关重要的作用,其失调与多种疾病如癌症等密切相关.一些研究已经证明lncRNA在肿瘤进展过程中是失调的.最近,MyC(肿瘤基因)诱导的长链非编码RNA(MINCR)是一种新发现的lncRNA,已被证明在不同的癌症中起致癌基因的作用,包括胆囊癌、肝细胞癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、口腔鳞状细胞癌、鼻咽癌和胶质瘤.此外,据报道^[103],MINCR可作为不同癌症患者预后的生物标志物.

长链非编码RNA是指长度超过200个核苷酸且不具有蛋白质编码功能的RNA.由于其独特的二级和三维结构,lncRNAs同时具有RNA和蛋白质功能.lncRNAs可以通过染色质修饰和重塑、RNA剪接、mRNA转录和转录后调控来调节蛋白质编码基因和蛋白质非编码基因的表达RNA^[104].

MyC诱导的lncRNA(MINCR, ENSG00000253716)是一种新型lncRNA,自其被发现和鉴定以来,多项研究报道了MINCR可以调节多种癌症现象,包括细胞增殖、细胞周期调节、细胞凋亡、迁移、侵袭和EMT^[105].

4.1 人类癌症中的MINCR lncRNA(MINCR)已被证明在不同的癌症中过表达,并与癌基因MyC的表达显著相关.MyC促进了许多人类癌症的发展,针对MyC的靶向治疗可能是当今最有效的癌症治疗方法之一^[106].在多种癌症中,MINCR也是一种致癌基因.最近,一些研究表明MINCR通过转录后基因调控促进临床病理发展^[105].

MINCR在肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)和肺鳞癌(lung squamous carcinoma, LUSC)组织中的表达高于正常组织.MINCR高表达还与预后不良相关^[107].MINCR通过调节细胞周期相关基因如极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)、AURKB和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶2(cyclin-dependent protein kinase 2, CDK2)参与癌症的发展.同样,MINCR通过增强c-MyC及其下游效应物,包括CDK2、CDK4、细胞周期蛋白A(cyclin A)和cyclin D的表达,促进肺癌细胞增殖^[107].此外,抑制MINCR不仅可以抑制迁移和侵袭,还可以通过miR-126降低溶质载体家族7A5(solute carrier family 7A5, SLC7A5)的表达来促进细胞凋亡^[108].

研究表明,抑制MINCR表达可抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭.潜在的机制可能是MINCR下调miR-107的表达,上调CDK2和c-MyC的表达^[109].在HCC中,MINCR通过调节c-MyC和miR-107发挥癌基因的作用.在HCC中,MINCR通过调节c-MyC和miR-107发挥癌基因的作用.

与正常结肠上皮细胞系(NCM460)相比,MINCR在

人结肠癌细胞SW620、HCT116、RKO和HT29 CRC细胞系中的表达显著增加.在生物活性方面,在CRC细胞系中,敲低MINCR表达后,细胞增殖、迁移、侵袭和EMT均受到抑制^[103].

在骨肉瘤中,MINCR的下调抑制了细胞的增殖和迁移,促进了细胞凋亡.此外,在骨肉瘤细胞中,MINCR表达下调后,c-MyC和细胞周期相关基因下调^[110].

4.2 MINCR的监管机制

4.2.1 微小RNA介导的调节:在多种疾病中,lncRNAs作为竞争内源性RNA(competing endogenous RNAs, ceRNAs)和海绵样微小核糖核酸(sponging microRNAs, miRNAs)发挥作用^[111].lncRNAs结合miRNA和miRNA应答元件调控miRNA的表达.此外,miRNA调节lncRNA的稳定性^[112].lncRNA/miRNA/mRNA轴涉及三种RNA类型之间的相互作用,揭示了多种基因在不同疾病中的调控机制.在不同的癌症中,MINCR直接靶向的miRNA有miR-126、miR-876-5p、miR-107、miR-26a-5p、miR-708-5p和miR-28-5p.MINCR可能与其他非编码RNA一起在疾病中调节相同的miRNA,从而改变不同癌症中的靶向miRNA.

4.2.2 致癌信号通路:Wnt/ β -catenin信号通路是经典的致癌信号通路.鉴于MyC是Wnt/ β -catenin信号通路的靶点,MINCR与这种高度保守的信号通路密切相关^[113].在癌症中,Wnt/ β -catenin信号通路异常激活,与肿瘤进展和不良预后相关^[114].一般来说,Wnt蛋白通过结合膜受体卷曲蛋白和脂蛋白受体相关的蛋白5/6(lipoprotein receptor associated protein 5/6, LRP5/6)介导激活这一途径的细胞外信号.一旦激活,Wnt通路稳定 β -catenin, β -catenin易位到细胞核,从而上调参与细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的基因的表达水平^[115].在多种癌症中, β -连环蛋白(β -catenin)激活突变非常常见,在老年结直肠癌患者中,核 β -catenin表达升高预示预后不良.因此,MINCR通过增加 β -catenin的表达激活Wnt/ β -catenin信号通路的作用具有临床意义.此外,MINCR还可以通过miR-107在肝细胞癌中调节Wnt/ β -catenin信号通路.Wnt/ β -catenin通路的激活剂可能部分逆转口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中MINCR敲低的抑制作用^[116].这些结果提示Wnt/ β -catenin信号通路是MINCR促进癌症发展的重要组成部分.但目前尚无文献证实Wnt/ β -catenin信号通路是MINCR调节肿瘤的主要通路.当然,MINCR可能参与更的信号通路这还有待进一步研究.

5 染色体不稳定与癌

染色体不稳定(chromosomal instability, CIN),染色体分离异常率的增加,驱动肿瘤内异质性并影响大多数人

类癌症. 除了染色体拷贝数改变外, CIN还导致染色体片段以微核的形式错误定位到细胞质中. 微核可以通过环状GMP-AMP合成酶(Cyclic GMP AMP Synthase, cGAS), 这将导致第二信使(2'3'-cyclic GMP-AMP sodium, 2'3'-cGAMP)的产生, 引起炎症反应的激活, 以及下游免疫细胞的激活. 然而, CIN诱导的炎症反应背后的分子网络仍然知之甚少. 此外, 有新出现的证据表明, 显示CIN的癌症绕过了CIN诱导的炎症反应, 从而规避了免疫监视. STAT1、STAT3和NF- κ B信号级联似乎在CIN诱导的炎症反应中起重要作用^[117].

众所周知, 肿瘤在本质上是异质性的, 无论是肿瘤之间(肿瘤间异质性)还是单个肿瘤内(肿瘤内异质性). 促进肿瘤内异质性的过程之一是CIN. CIN被定义为在连续的细胞分裂中染色体错分离的频率增加. CIN的直接后果是染色体结构异常和/或染色体(臂)拷贝数改变. 后者也被称为非整倍性. 非整倍性和CIN是相互关联的, 但又不相同. CIN是导致错误分离事件增加的过程, 产生非整倍体状态的细胞. 区分CIN和非整倍体是了解它们对肿瘤进化和生长的独立贡献的关键. CIN通常产生异质肿瘤细胞群, 并提供细胞进行选择进化的能力. 然而, 当CIN率较低时, 肿瘤仍然可能是非整倍体的, 异质性很小, 这可能会降低它们的进化能力. CIN和非整倍体在大多数人类肿瘤中耐受性良好, 这反映在它们在大多数人类癌症中的发生及其与患者转移, 肿瘤侵袭性和治疗耐药性等预后不良的关系^[118,119]. 然而, CIN和稳定的非整倍性对未转化细胞的存活有不利影响. 具有CIN或(稳定的)非整倍体的未转化细胞的增殖缺陷是由它们任一诱导的多种趋同的应激信号通路引起的, 包括蛋白质毒性、代谢应激和炎症反应. 肿瘤细胞和未转化细胞对非整倍体的反应之间的这种悖论被称为非整倍体悖论, 这表明肿瘤细胞应对CIN诱导的这些应激和由此产生的非整倍体的机制^[120].

过去几年的工作揭示了由CIN引起的癌细胞固有炎症信号的重要作用. 先天免疫信号通路蛋白质环GMP-AMP合酶/干扰素基因刺激物(protein loop GMP-AMP synthase/interferon gene stimulus, cGAS/STING)和RIG-I样受体/线粒体抗病毒信号蛋白(RIG-I like receptor/Mitochondrial antiviral signaling protein, RLR/MAVS), 最初都被描述为针对病原体的先天防御机制, 被发现引发这种肿瘤细胞内在炎症反应中发挥着重要作用^[121]. 据Wang等^[122]报道, 这种肿瘤细胞固有的炎症信号可增加CIN肿瘤的免疫原性, 从而增强免疫细胞募集、早期肿瘤检测和肿瘤细胞清除. 然而, 其他研究指出了CIN与免疫监视之间更复杂的关系, 因为在肿瘤发生的背景下, CIN与免疫逃避而不是与免疫监视有关^[116]. 这表明具有

CIN⁺的肿瘤已经进化出更复杂的机制来调节或利用CIN诱导的炎症以促发肿瘤的方式发生.

5.1 CIN诱导的STAT1信号与癌症 CIN诱导的STAT1信号传导具有肿瘤抑制作用, 因为它促进癌细胞凋亡和免疫监视. 然而, 在CIN⁺的癌细胞中调控STAT1活性的机制仍然了解得很少. STAT1是I型(α 和 β)和II型(α)IFN的中心介质, 调节抗病毒和免疫防御转录反应, 并被认为是抗肿瘤免疫中发挥核心作用. STAT1的下游转录反应取决于所诱导的转录复合物的类型, 这在很大程度上取决于刺激IFN的类型以及IFN暴露的持续时间^[123]. 此外, 急性I型IFN表达驱动ISG的表达, 发挥细胞毒性和抗病毒作用, 而慢性或连续的IFN表达驱动ISG的一个子集的表达, 其表达与癌细胞对DNA损伤癌症治疗的抗性相关, 因此, 肿瘤细胞内在STAT1信号的下游后果高度依赖于环境.

在CIN的背景下, 已经发现降低有丝分裂的药物或遗传驱动因素会导致STAT1信号的激活, 这可以通过各种癌症类型中磷酸化STAT1水平的增加而得到证实^[124]. 在机制上, Hong等^[124]发现STAT1信号的激活促进了诱导CIN的乳腺癌细胞的细胞死亡, 这表明STAT1信号在CIN的癌症中具有肿瘤抑制作用. 与STAT1的肿瘤抑制作用相一致, 体内全基因组转座子突变筛选显示, 与整倍体肿瘤相比, 特异性显示CIN的肿瘤通过STAT1失活并增加c-Myc活性来灭活炎症信号. 当STAT1丢失时, 免疫细胞的吸引和激活会减少. 总之, 这些研究表明STAT1信号在CIN的癌细胞中具有肿瘤抑制作用.

5.2 CIN诱导的STAT3信号与癌症 与STAT1相反, 信号传导子和STAT3通常被描述为具有促肿瘤特性, 因为它调节参与细胞增殖、凋亡和转移的基因的表达. STAT3的过度激活在许多癌症中都有报道. STAT3的转录调控特性是在IL-6、IL-10或生长因子, 如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)与相应受体结合^[125]. 与STAT1信号传导一样, STAT3的下游转录反应取决于所诱导的转录复合物的类型, 而转录复合物的类型由刺激细胞因子的类型所决定.

越来越清楚的表明, CIN和DNA损伤可以在各种癌症类型中触发IL-6/STAT3信号传导^[124,126]. IL-6/STAT3促生存信号似乎对CIN癌细胞的存活很重要, 因为IL-6R抑制剂托珠单抗(tocilizumab)抑制IL-6/IL-6R信号可在体外和体内降低卵巢癌、乳腺癌和肺癌细胞系的增殖和/或增加细胞死亡. CIN诱导IL-6/STAT3信号转导的机制依赖于cGAS/STING和非典型NF- κ B信号转导^[124]. cGAS-STING通路能够通过感受细菌、病毒等微生物的DNA,

产生 I 型IFN和其他炎症细胞因子,介导微生物的先天免疫反应。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)是接收异常DNA信号的重要适配体,胞质中游离的DNA被环状鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸合酶-干扰素基因刺激因子合酶(cGAS)识别后催化产生cGAMP,以STING作为衔接受体,诱导APC细胞分泌包括IFN在内的多种细胞因子产生免疫应答^[127]。

在前列腺癌细胞系DU-145中,发现IL-6/STAT3信号通路抑制STING活性,因为当IL-6或JAK/STAT3信号通路被抑制时,这些细胞仅对STING(是一种跨膜蛋白,以二聚体的形式存在于内质网上)激动剂2'3'-cGAMP有反应,这表明STING受IL-6/STAT3信号通路上游调控^[128]。总之,这些研究证明了(cGAS)/STING活性与CIN癌症中STAT3信号传导之间复杂而交织的关系。

5.3 CIN诱导的NF-κB信号与癌症 NF-κB的慢性激活影响肿瘤的炎症、转化、增殖、血管生成、侵袭、转移、化疗耐药和放疗耐药等多个细胞过程,并可导致癌细胞“NF-κB成瘾”。NF-κB的激活是通过来自肿瘤(免疫)微环境的多种刺激介导的,如促炎细胞因子IL-1、TNF和IL-23。研究表明^[124],CIN可激活典型NF-κB信号通路,包括p50和p65,也可激活非典型NF-κB信号通路,包括p52和RelB。并在多项研究中发现可促进肿瘤发生。多项研究表明,CIN诱导的NF-κB信号传导与肿瘤相关。研究发现CIN通过STING诱导的非典型NF-κB信号传导促进转移。此外,非典型NF-κB信号被发现是诱导CIN表型的癌细胞存活所必需的^[124]。另一方面,肿瘤抑制作用也有报道。例如,研究发现急性诱导CIN可抑制几种(癌症)细胞系的侵袭行为,这与非典型NF-κB和下游炎症信号的激活相吻合。在非整倍体癌细胞系中,尽管NF-κB信号上调,但自然杀伤细胞介导的消除并未被诱导,这表明非整倍体癌细胞可以规避免疫激活^[129]。因此,为了更好地了解NF-κB信号在何种条件下对CIN肿瘤具有抑癌或致癌作用,还需要进一步的研究。

6 结论

在全球范围内,工业化国家和发展中国家都认为癌症是一个严重的公共卫生问题。2018年,约有1810万人被诊断患有癌症,预计到2030年,这一数字将上升至2360万。

近10多年的研究结果已有众多的证据表明,慢性炎症可导致各种癌症。炎症与癌症最直接的关联是器官DNA受损,导致DNA突变,诱发癌症。炎症诱导的肿瘤促进发生在肿瘤发展的所有阶段,并导致潜伏多年的癌前病变的激活,反过来癌症又可促进炎症的发生,它们相互串扰,错综复杂。慢性炎症促进了癌症的发生发展,参与了癌症发生、生长、转移过程中的各种病理过程。乳

腺癌、胃癌、肺癌、前列腺癌、肝癌、食管癌、胰腺癌、黑色素瘤、结肠癌等都与早期慢性炎症有关,由于持续炎症的作用,肿瘤微环境会逐渐形成,大量的促炎因子、细胞因子等会被释放到这个环境中,肿瘤微环境中的炎症促进了恶性细胞的增殖和存活、血管生成、转移、适应性免疫的破坏,促进肿瘤细胞的形成、发展和扩散。

目前,越来越多的研究人员致力于探索非编码RNA在肿瘤中的作用,尤其是lncRNA和circRNA,因为它们体内数量丰富,广泛参与肿瘤的发生、发展和转移。到目前为止,lncRNA MINCR与Myc一样被认为是一种致癌基因。MINCR已被证明通过调节致癌基因Myc以及不同的miRNA、信号通路和蛋白质,在一些人类癌症中发挥致癌基因的作用。MINCR有潜力作为一种新的临床生物标志物和治疗人类癌症的靶点,这需要进一步的验证。

线粒体参与多种细胞功能,包括ATP的产生、细胞凋亡、钙信号、线粒体自噬和mtROS信号传导,在细胞存活中起着重要作用。在这里,我们关注线粒体和mtROS对肿瘤微环境中癌症和免疫细胞的影响及其与癌症免疫治疗相关。许多研究发现,线粒体长-活性氧(long-ROS)促进异常细胞增殖、迁移、血管生成、细胞凋亡抵抗和炎症。通过mtROS刺激的血管生成、迁移以及炎症细胞因子和mtDNA/EV的分泌,癌细胞与肿瘤微环境中的不同成分相互作用以逃离免疫抑制微环境。

据报道利用两种相反的策略已被尝试调节肿瘤氧化还原,作为一种预防或治疗癌症的方法。一种方法是通过抗氧化剂减少氧化应激来减少ROS的促肿瘤作用。另一种方法是通过增加癌细胞中的活性氧水平来增加癌细胞的死亡。高水平的活性氧诱导细胞损伤甚至细胞死亡。低至中等水平的ROS促进细胞增殖、上皮-间充质转化、血管生成和炎症。肿瘤微环境中来自癌细胞和各种类型骨髓细胞的ROS增加是慢性炎症的特征,与癌症的发生和进展密切相关。肿瘤细胞、免疫抑制巨噬细胞和树突状细胞利用肿瘤微环境中的ROS为肿瘤创造免疫耐受环境,抑制抗肿瘤免疫治疗。

虽然目前主流的癌症治疗仍是手术、化疗或靶向治疗,但新的癌症治疗理念是试图使肿瘤处于免疫治疗的“热”状态,并找到癌细胞生存的非癌性成癌的弱点,避免转移和复发。目前新兴的调节策略与肿瘤免疫治疗的联合治疗增强了抗肿瘤效果。肿瘤微环境中ROS应激的平衡和免疫监视功能将提高免疫治疗根除肿瘤的疗效。ROS调节剂与免疫疗法的合理结合是一种很有前景的癌症治疗策略。因此迫切需要进一步研究ROS调节剂。

在CIN的癌细胞中,细胞内的炎症信号分别由STAT3(和NF-κB)和STAT1信号介导,具有促癌和抑癌作

用。重要的是, CIN⁺癌细胞与其免疫微环境之间的相互作用可能为用CIN靶向癌症提供新的机会。为了开发这样的疗法, 首先需要更好地了解这种炎症反应的许多下游效应, 它们的确切时间尺度, 以及它们如何相互作用。因此, 进一步揭示具有CIN的癌细胞如何以及何时触发炎症反应以及具有CIN的癌症如何消除这种免疫反应是关键。另外, 在CIN⁺癌症中, STAT1介导的免疫信号的再激活可能提供一种选择性治疗非整倍体癌症的策略。然而, 在这些疗法进入临床之前, 还需要进一步的进行体内研究和临床试验来证实这些假设。

癌症的发展一直是延长寿命的障碍。尽管在过去十年中有了重大的治疗进展, 一些患者受益于基因治疗和免疫治疗, 但总体生存率保持不变。因此, 有必要针对不同的癌症发现新的临床生物标志物和治疗靶点。癌基因Myc是一个重要的治疗靶点。在这一人群中靶向MINCR可能会在治疗表达MINCR的肿瘤方面取得新的突破。

目前, 鉴于炎症导致肿瘤的发病机制尚不完全明了, 因此, 从基础到临床加强发病机制的研究, 从中寻求更多的治疗靶, 期望在肿瘤的防治中不断出现新的突破。

7 参考文献

- Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, Itoh S, Ishimoto T, Sakata-Yanagimoto M, Taniguchi K. Inflammation-Induced Tumorigenesis and Metastasis. *Int J Mol Sci* 2021; 22:5241 [PMID: 34063828 DOI: 10.3390/ijms22115421]
- Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal-redux. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1-11 [PMID: 25568067 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0209]
- Chen Z, Zhou L, Liu L, Hou Y, Xiong M, Yang Y, Hu J, Chen K. Single-cell RNA sequencing highlights the role of inflammatory cancer-associated fibroblasts in bladder urothelial carcinoma. *Nat Commun* 2020; 11: 5077 [PMID: 33033240 DOI: 10.1038/s41467-020-18916-5]
- Izar B, Tirosh I, Stover EH, Wakiro I, Cuoco MS, Alter I, Rodman C, Leeson R, Su MJ, Shah P, Iwanicki M, Walker SR, Kanodia A, Melms JC, Mei S, Lin JR, Porter CBM, Slyper M, Waldman J, Jerby-Arnon L, Ashenberg O, Brinker TJ, Mills C, Rogava M, Vigneau S, Sorger PK, Garraway LA, Konstantinopoulos PA, Liu JF, Matulonis U, Johnson BE, Rozenblatt-Rosen O, Rotem A, Regev A. A single-cell landscape of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Med* 2020; 26: 1271-1279 [PMID: 32572264 DOI: 10.1038/s41591-020-0926-0]
- Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med* 2018; 23: 50 [PMID: 30340457 DOI: 10.1186/s12199-018-0740-1]
- Zhang YG, Niu JT, Wu HW, Si XL, Zhang SJ, Li DH, Bian TT, Li YF, Yan XK. Actin-Binding Proteins as Potential Biomarkers for Chronic Inflammation-Induced Cancer Diagnosis and Therapy. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2021; 2021: 6692811 [PMID: 34194957 DOI: 10.1155/2021/6692811]
- Anuja K, Roy S, Ghosh C, Gupta P, Bhattacharjee S, Banerjee B. Prolonged inflammatory microenvironment is crucial for preneoplastic growth and genome instability: a detailed review. *Inflamm Res* 2017; 66: 119-128 [PMID: 27653961 DOI: 10.1007/s00011-016-0985-3]
- Vallée A, Lecarpentier Y. Crosstalk Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and the Canonical WNT/ β -Catenin Pathway in Chronic Inflammation and Oxidative Stress During Carcinogenesis. *Front Immunol* 2018; 9: 745 [PMID: 29706964 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00745]
- Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Curcumin: a therapeutic strategy in cancers by inhibiting the canonical WNT/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 323 [PMID: 31331376 DOI: 10.1186/s13046-019-1320-y]
- Sobolewski C, Cerella C, Dicato M, Ghibelli L, Diederich M. The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies. *Int J Cell Biol* 2010; 2010: 215158 [PMID: 20339581 DOI: 10.1155/2010/215158]
- Wu Y, Antony S, Meitzler JL, Doroshov JH. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer Lett* 2014; 345: 164-173 [PMID: 23988267 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.014]
- Vanevskii VL, Ivaneev MD. [Interhospital transportation of children in critical condition in the Leningrad region]. *Anesteziol Reanimatol* 1989; 60-62 [PMID: 2534263 DOI: 10.1038/nrc3818]
- Masri S, Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med* 2018; 24: 1795-1803 [PMID: 30523327 DOI: 10.1038/s41591-018-0271-8]
- Thomas F, Fisher D, Fort P, Marie JP, Daoust S, Roche B, Grunau C, Cosseau C, Mitta G, Baghdiguian S, Rousset F, Lassus P, Assenat E, Grégoire D, Missé D, Lorz A, Billy F, Vainchenker W, Delhommeau F, Koscielny S, Itzykson R, Tang R, Fava F, Ballesta A, Lepoutre T, Krasinska L, Dulic V, Raynaud P, Blache P, Quittau-Prevostel C, Vignal E, Trauchessec H, Perthame B, Clairambault J, Volpert V, Solary E, Hübner U, Hochberg ME. Applying ecological and evolutionary theory to cancer: a long and winding road. *Evol Appl* 2013; 6: 1-10 [PMID: 23397042 DOI: 10.1111/eva.12021]
- Liu W, Deng Y, Li Z, Chen Y, Zhu X, Tan X, Cao G. Cancer Evo-Dev: A Theory of Inflammation-Induced Oncogenesis. *Front Immunol* 2021; 12: 768098 [PMID: 34880864 DOI: 10.3389/fimmu.2021.768098]
- Deng Y, Du Y, Zhang Q, Han X, Cao G. Human cytidine deaminases facilitate hepatitis B virus evolution and link inflammation and hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 343: 161-171 [PMID: 24120759 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.041]
- Siriwardena SU, Chen K, Bhagwat AS. Functions and Malfunctions of Mammalian DNA-Cytosine Deaminases. *Chem Rev* 2016; 116: 12688-12710 [PMID: 27585283 DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00296]
- Liu W, Wu J, Yang F, Ma L, Ni C, Hou X, Wang L, Xu A, Song J, Deng Y, Xian L, Li Z, Wang S, Chen X, Yin J, Han X, Li C, Zhao J, Cao G. Genetic Polymorphisms Predisposing the Interleukin 6-Induced APOBEC3B-UNG Imbalance Increase HCC Risk via Promoting the Generation of APOBEC-Signature HBV Mutations. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5525-5536 [PMID: 31152021 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3083]
- Ding Q, Chang CJ, Xie X, Xia W, Yang JY, Wang SC, Wang Y, Xia J, Chen L, Cai C, Li H, Yen CJ, Kuo HP, Lee DF, Lang J, Huo L, Cheng X, Chen YJ, Li CW, Jeng LB, Hsu JL, Li LY, Tan A, Curley SA, Ellis LM, Dubois RN, Hung MC. APOBEC3G promotes liver metastasis in an orthotopic mouse model of colorectal cancer and predicts human hepatic metastasis. *J Clin Invest* 2011; 121: 4526-4536 [PMID: 21985787 DOI: 10.1172/jci45008]
- Tan X, Zheng S, Liu W, Liu Y, Kang Z, Li Z, Li P, Song J, Hou J, Yang B, Han X, Wang F, Jing C, Cao G. Effect of APOBEC3A functional polymorphism on renal cell carcinoma is influenced by tumor necrosis factor- α and transcriptional repressor ETS1. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 4347-4363 [PMID: 34659891]
- Oh S, Bournique E, Bowen D, Jalili P, Sanchez A, Ward I, Dananberg A, Manjunath L, Tran GP, Semler BL, Maciejowski J, Seldin M, Buisson R. Genotoxic stress and viral infection induce transient expression of APOBEC3A and pro-inflammatory genes through two distinct pathways. *Nat Commun* 2021; 12: 4917

- [PMID: 34389714 DOI: 10.1038/s41467-021-25203-4]
- 22 Deng Y, Li P, Liu W, Pu R, Yang F, Song J, Yin J, Han X, Li C, Zhao J, Wang H, Cao G. The genetic polymorphism down-regulating HLA-DRB1 enhancer activity facilitates HBV persistence, evolution and hepatocarcinogenesis in the Chinese Han population. *J Viral Hepat* 2020; 27: 1150-1161 [PMID: 32568442 DOI: 10.1111/jvh.13353]
 - 23 Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? *Emerg Microbes Infect* 2015; 4: e30 [PMID: 26060603 DOI: 10.1038/emi.2015.30]
 - 24 Pan JW, Zabidi MMA, Chong BK, Meng MY, Ng PS, Hasan SN, Sandey B, Bahnu S, Rajadurai P, Yip CH, Rueda OM, Caldas C, Chin SF, Teo SH. Germline APOBEC3B deletion increases somatic hypermutation in Asian breast cancer that is associated with Her2 subtype, PIK3CA mutations and immune activation. *Int J Cancer* 2021; 148: 2489-2501 [PMID: 33423300 DOI: 10.1002/ijc.33463]
 - 25 Chen Z, Wen W, Bao J, Kuhs KL, Cai Q, Long J, Shu XO, Zheng W, Guo X. Integrative genomic analyses of APOBEC-mutational signature, expression and germline deletion of APOBEC3 genes, and immunogenicity in multiple cancer types. *BMC Med Genomics* 2019; 12: 131 [PMID: 31533728 DOI: 10.1186/s12920-019-0579-3]
 - 26 Ben X, Tian D, Liang J, Wu M, Xie F, Zheng J, Chen J, Fei Q, Guo X, Weng X, Liu S, Xie X, Ying Y, Qiao G, Jing C. APOBEC3B deletion polymorphism and lung cancer risk in the southern Chinese population. *Ann Transl Med* 2021; 9: 656 [PMID: 33987354 DOI: 10.21037/atm-21-989]
 - 27 Chen TW, Lee CC, Liu H, Wu CS, Pickering CR, Huang PJ, Wang J, Chang IY, Yeh YM, Chen CD, Li HP, Luo JD, Tan BC, Chan TEH, Hsueh C, Chu LJ, Chen YT, Zhang B, Yang CY, Wu CC, Hsu CW, See LC, Tang P, Yu JS, Liao WC, Chiang WF, Rodriguez H, Myers JN, Chang KP, Chang YS. APOBEC3A is an oral cancer prognostic biomarker in Taiwanese carriers of an APOBEC deletion polymorphism. *Nat Commun* 2017; 8: 465 [PMID: 28878238 DOI: 10.1038/s41467-017-00493-9]
 - 28 Middlebrooks CD, Banday AR, Matsuda K, Udquim KI, Onabajo OO, Paquin A, Figueroa JD, Zhu B, Koutros S, Kubo M, Shuin T, Freedman ND, Kogevinas M, Malats N, Chanock SJ, Garcia-Closas M, Silverman DT, Rothman N, Prokunina-Olsson L. Association of germline variants in the APOBEC3 region with cancer risk and enrichment with APOBEC-signature mutations in tumors. *Nat Genet* 2016; 48: 1330-1338 [PMID: 27643540 DOI: 10.1038/ng.3670]
 - 29 Gansmo LB, Romundstad P, Hveem K, Vatten L, Nik-Zainal S, Lønning PE, Knappskog S. APOBEC3A/B deletion polymorphism and cancer risk. *Carcinogenesis* 2018; 39: 118-124 [PMID: 29140415 DOI: 10.1093/carcin/bgx131]
 - 30 Fane M, Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 89-106 [PMID: 31836838 DOI: 10.1038/s41568-019-0222-9]
 - 31 Webster MR, Xu M, Kinzler KA, Kaur A, Appleton J, O'Connell MP, Marchbank K, Valiga A, Dang VM, Perego M, Zhang G, Slipicevic A, Keeney F, Lehrmann E, Wood W 3rd, Becker KG, Kossenkov AV, Frederick DT, Flaherty KT, Xu X, Herlyn M, Murphy ME, Weeraratna AT. Wnt5A promotes an adaptive, senescent-like stress response, while continuing to drive invasion in melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28: 184-195 [PMID: 25407936 DOI: 10.1111/pcmr.12330]
 - 32 Powers AA, Jones KE, Eisenberg SH, Rigatti LH, Ryan JP, Luketich JD, Lotze MT, LaRue AC, Dhupar R, Soloff AC. Experimental respiratory exposure to putative Gulf War toxins promotes persistent alveolar macrophage recruitment and pulmonary inflammation. *Life Sci* 2021; 282: 119839 [PMID: 34293400 DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119839]
 - 33 Ferriere A, Santa P, Garreau A, Bandopadhyay P, Blanco P, Ganguly D, Sisirak V. Self-Nucleic Acid Sensing: A Novel Crucial Pathway Involved in Obesity-Mediated Metaflammation and Metabolic Syndrome. *Front Immunol* 2020; 11: 624256 [PMID: 33574823 DOI: 10.3389/fimmu.2020.624256]
 - 34 Iyengar NM, Zhou XK, Mendieta H, Giri DD, El-Hely O, Winston L, Falcone DJ, Wang H, Meng L, Landa J, Pollak M, Kirstein L, Morrow M, Dannenberg AJ. Effects of Adiposity and Exercise on Breast Tissue and Systemic Metabo-Inflammatory Factors in Women at High Risk or Diagnosed with Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14: 541-550 [PMID: 33648942 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0507]
 - 35 Ke J, Lin T, Liu X, Wu K, Ruan X, Ding Y, Liu W, Qiu H, Tan X, Wang X, Chen X, Li Z, Cao G. Glucose Intolerance and Cancer Risk: A Community-Based Prospective Cohort Study in Shanghai, China. *Front Oncol* 2021; 11: 726672 [PMID: 34527591 DOI: 10.3389/fonc.2021.726672]
 - 36 Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol* 2021; 15: 790-800 [PMID: 32741068 DOI: 10.1002/1878-0261.12772]
 - 37 Rossi JF, Lu ZY, Massart C, Levon K. Dynamic Immune/Inflammation Precision Medicine: The Good and the Bad Inflammation in Infection and Cancer. *Front Immunol* 2021; 12: 595722 [PMID: 33708198 DOI: 10.3389/fimmu.2021.595722]
 - 38 Verschoor CP, Johnstone J, Millar J, Dorrington MG, Habibagahi M, Lelic A, Loeb M, Bramson JL, Bowdish DM. Blood CD33(+) HLA-DR(-) myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 633-637 [PMID: 23341539 DOI: 10.1189/jlb.0912461]
 - 39 Degtyareva NP, Saini N, Sterling JF, Placentra VC, Klimczak LJ, Gordenin DA, Doetsch PW. Mutational signatures of redox stress in yeast single-strand DNA and of aging in human mitochondrial DNA share a common feature. *PLoS Biol* 2019; 17: e3000263 [PMID: 31067233 DOI: 10.1371/journal.pbio.3000263]
 - 40 Wakae K, Kondo S, Pham HT, Wakisaka N, Que L, Li Y, Zheng X, Fukano K, Kitamura K, Wataishi K, Aizaki H, Ueno T, Moriyama-Kita M, Ishikawa K, Nakanishi Y, Endo K, Muramatsu M, Yoshizaki T. EBV-LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer. *Cancer Med* 2020; 9: 7663-7671 [PMID: 32815637 DOI: 10.1002/cam4.3357]
 - 41 Wang S, Zhang J, Jiao W, Li J, Xun X, Sun Y, Guo X, Huan P, Dong B, Zhang L, Hu X, Sun X, Wang J, Zhao C, Wang Y, Wang D, Huang X, Wang R, Lv J, Li Y, Zhang Z, Liu B, Lu W, Hui Y, Liang J, Zhou Z, Hou R, Li X, Liu Y, Li H, Ning X, Lin Y, Zhao L, Xing Q, Dou J, Li Y, Mao J, Guo H, Dou H, Li T, Mu C, Jiang W, Fu Q, Fu X, Miao Y, Liu J, Yu Q, Li R, Liao H, Li X, Kong Y, Jiang Z, Chourrout D, Li R, Bao Z. Scallop genome provides insights into evolution of bilaterian karyotype and development. *Nat Ecol Evol* 2017; 1: 120 [PMID: 28812685 DOI: 10.1038/s41559-017-0120]
 - 42 Kumar R, DiMenna L, Schrode N, Liu TC, Franck P, Muñoz-Descalzo S, Hadjantonakis AK, Zarrin AA, Chaudhuri J, Elemento O, Evans T. AID stabilizes stem-cell phenotype by removing epigenetic memory of pluripotency genes. *Nature* 2013; 500: 89-92 [PMID: 23803762 DOI: 10.1038/nature12299]
 - 43 Rogozin IB, Lada AG, Goncarencu A, Green MR, De S, Nudelman G, Panchenko AR, Koonin EV, Pavlov YI. Activation induced deaminase mutational signature overlaps with CpG methylation sites in follicular lymphoma and other cancers. *Sci Rep* 2016; 6: 38133 [PMID: 27924834 DOI: 10.1038/srep38133]
 - 44 Marín-Hernández Á, Gallardo-Pérez JC, Hernández-Reséndiz I, Del Mazo-Monsalvo I, Robledo-Cadena DX, Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S. Hypoglycemia Enhances Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasiveness, and Restrains the Warburg Phenotype, in Hypoxic HeLa Cell Cultures and Microspheroids. *J Cell Physiol* 2017; 232: 1346-1359 [PMID: 27661776 DOI: 10.1002/jcp.25617]

- 45 Yin C, Li DY, Guo X, Cao HY, Chen YB, Zhou F, Ge NJ, Liu Y, Guo SS, Zhao Z, Yang HS, Xing JL. NGS-based profiling reveals a critical contributing role of somatic D-loop mtDNA mutations in HBV-related hepatocarcinogenesis. *Ann Oncol* 2019; 30: 953-962 [PMID: 30887045 DOI: 10.1093/annonc/mdz105]
- 46 Lamkin DM, Garland T Jr. Translating Preclinical Research for Exercise Oncology: Take It to the VO(2max). *Front Oncol* 2020; 10: 575657 [PMID: 33123481 DOI: 10.3389/fonc.2020.575657]
- 47 Sellami M, Gasmi M, Denham J, Hayes LD, Stratton D, Padulo J, Bragazzi N. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging? *Front Immunol* 2018; 9: 2187 [PMID: 30364079 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02187]
- 48 Hadanny A, Daniel-Kotovsky M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, Hachmo Y, Abu Hamed R, Sasson E, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, Friedman M, Tal S, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Cognitive enhancement of healthy older adults using hyperbaric oxygen: a randomized controlled trial. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 13740-13761 [PMID: 32589613 DOI: 10.18632/aging.103571]
- 49 Bian S, Hou Y, Zhou X, Li X, Yong J, Wang Y, Wang W, Yan J, Hu B, Guo H, Wang J, Gao S, Mao Y, Dong J, Zhu P, Xiu D, Yan L, Wen L, Qiao J, Tang F, Fu W. Single-cell multiomics sequencing and analyses of human colorectal cancer. *Science* 2018; 362: 1060-1063 [PMID: 30498128 DOI: 10.1126/science.aao3791]
- 50 Chatila WK, Walch H, Hechtman JF, Moyer SM, Sgambati V, Faleck DM, Srivastava A, Tang L, Benhamida J, Ismailgeci D, Campos C, Wu F, Chang Q, Vakiani E, de Stanchina E, Weiser MR, Widmar M, Yantiss RK, Shah MA, Bass AJ, Stadler ZK, Katz LH, Mellinghoff IK, Sethi NS, Schultz N, Ganesh K, Kelsen D, Yaeger R. Integrated clinical and genomic analysis identifies driver events and molecular evolution of colitis-associated cancers. *Nat Commun* 2023; 14: 110 [PMID: 36611031 DOI: 10.1038/s41467-022-35592-9]
- 51 Li R, Zhou R, Wang H, Li W, Pan M, Yao X, Zhan W, Yang S, Xu L, Ding Y, Zhao L. Gut microbiota-stimulated cathepsin K secretion mediates TLR4-dependent M2 macrophage polarization and promotes tumor metastasis in colorectal cancer. *Cell Death Differ* 2019; 26: 2447-2463 [PMID: 30850734 DOI: 10.1038/s41418-019-0312-y]
- 52 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragon L, Jacquilot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]
- 53 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 54 Xing L, Zhang Y, Li S, Tong M, Bi K, Zhang Q, Li Q. A Dual Coverage Monitoring of the Bile Acids Profile in the Liver-Gut Axis throughout the Whole Inflammation-Cancer Transformation Progressive: Reveal Hepatocellular Carcinoma Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 36901689 DOI: 10.3390/ijms24054258]
- 55 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
- 56 Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res* 2015; 128: 173-196 [PMID: 26216633 DOI: 10.1016/bs.acr.2015.04.014]
- 57 Kwak T, Wang F, Deng H, Condamine T, Kumar V, Perego M, Kossenkov A, Montaner LJ, Xu X, Xu W, Zheng C, Schuchter LM, Amaravadi RK, Mitchell TC, Karakousis GC, Mulligan C, Nam B, Masters G, Hockstein N, Bennett J, Nefedova Y, Gabrilovich DI. Distinct Populations of Immune-Suppressive Macrophages Differentiate from Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer. *Cell Rep* 2020; 33: 108571 [PMID: 33378668 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108571]
- 58 Hamarshah S, Groß O, Brummer T, Zeiser R. Immune modulatory effects of oncogenic KRAS in cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 5439 [PMID: 33116132 DOI: 10.1038/s41467-020-19288-6]
- 59 Wellenstein MD, Coffelt SB, Duits DEM, van Miltenburg MH, Slagter M, de Rink I, Henneman L, Kas SM, Prekovic S, Hau CS, Vrijland K, Drenth AP, de Korte-Grimmerink R, Schut E, van der Heijden I, Zwart W, Wessels LFA, Schumacher TN, Jonkers J, de Visser KE. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature* 2019; 572: 538-542 [PMID: 31367040 DOI: 10.1038/s41586-019-1450-6]
- 60 Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene* 2016; 35: 5931-5941 [PMID: 27086930 DOI: 10.1038/onc.2016.104]
- 61 Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
- 62 Gartung A, Yang J, Sukhatme VP, Bielenberg DR, Fernandes D, Chang J, Schmidt BA, Hwang SH, Zurakowski D, Huang S, Kieran MW, Hammock BD, Panigrahy D. Suppression of chemotherapy-induced cytokine/lipid mediator surge and ovarian cancer by a dual COX-2/sEH inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 1698-1703 [PMID: 30647111 DOI: 10.1073/pnas.1803999116]
- 63 Green DR. Ghostly metabolic messages from dying cells. *Nature* 2020; 580: 36-37 [PMID: 32203357 DOI: 10.1038/d41586-020-00641-0]
- 64 Kuo CL, Ponneri Babuhasankar A, Lin YC, Lien HW, Lo YK, Chou HY, Tangeda V, Cheng LC, Cheng AN, Lee AY. Mitochondrial oxidative stress in the tumor microenvironment and cancer immunoescape: foe or friend? *J Biomed Sci* 2022; 29: 74 [PMID: 36154922 DOI: 10.1186/s12929-22-00859-2]
- 65 Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12: 31-46 [PMID: 35022204 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059]
- 66 Voos W, Pollecker K. The Mitochondrial Lon Protease: Novel Functions off the Beaten Track? *Biomolecules* 2020; 10 [PMID: 32046155 DOI: 10.3390/biom10020253]
- 67 Naresh NU, Haynes CM. Signaling and Regulation of the Mitochondrial Unfolded Protein Response. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019; 11 [PMID: 30617048 DOI: 10.1101/cshperspect.a033944]
- 68 Deng P, Haynes CM. Mitochondrial dysfunction in cancer: Potential roles of ATF5 and the mitochondrial UPR. *Semin Cancer Biol* 2017; 47: 43-49 [PMID: 28499833 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.05.002]
- 69 Kim W, Ryu J, Kim JE. CCAR2/DBC1 and Hsp60 Positively Regulate Expression of Survivin in Neuroblastoma Cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30609639 DOI: 10.3390/ijms20010131]
- 70 Li J, Agarwal E, Bertolini I, Seo JH, Caino MC, Ghosh JC, Kossenkov AV, Liu Q, Tang HY, Goldman AR, Languino LR, Speicher DW, Altieri DC. The mitophagy effector FUNDC1 controls mitochondrial reprogramming and cellular plasticity in cancer cells. *Sci Signal* 2020; 13 [PMID: 32723812 DOI: 10.1126/scisignal.aaz8240]

- 71 Bota DA, Ngo JK, Davies KJ. Downregulation of the human Lon protease impairs mitochondrial structure and function and causes cell death. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 665-677 [PMID: 15683722 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.017]
- 72 Gibellini L, Pinti M, Bartolomeo R, De Biasi S, Cormio A, Musicco C, Carnevale G, Pecorini S, Nasi M, De Pol A, Cossarizza A. Inhibition of Lon protease by triterpenoids alters mitochondria and is associated to cell death in human cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6: 25466-25483 [PMID: 26314956 DOI: 10.18632/oncotarget.4510]
- 73 Kuo CL, Chou HY, Chiu YC, Cheng AN, Fan CC, Chang YN, Chen CH, Jiang SS, Chen NJ, Lee AY. Mitochondrial oxidative stress by Lon-PYCR1 maintains an immunosuppressive tumor microenvironment that promotes cancer progression and metastasis. *Cancer Lett* 2020; 474: 138-150 [PMID: 31987921 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.019]
- 74 Sung YJ, Kao TY, Kuo CL, Fan CC, Cheng AN, Fang WC, Chou HY, Lo YK, Chen CH, Jiang SS, Chang IS, Hsu CH, Lee JC, Lee AY. Mitochondrial Lon sequesters and stabilizes p53 in the matrix to restrain apoptosis under oxidative stress via its chaperone activity. *Cell Death Dis* 2018; 9: 697 [PMID: 29899330 DOI: 10.1038/s41419-018-0730-7]
- 75 Wang H, Liu C, Zhao Y, Zhang W, Xu K, Li D, Zhou Y, Li H, Xiao G, Lu B, Gao G. Inhibition of LONP1 protects against erastin-induced ferroptosis in Pancreatic ductal adenocarcinoma PANC1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 1063-1068 [PMID: 31822343 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.187]
- 76 Tangeda V, Lo YK, Babuhasankar AP, Chou HY, Kuo CL, Kao YH, Lee AY, Chang JY. Lon upregulation contributes to cisplatin resistance by triggering NCLX-mediated mitochondrial Ca(2+) release in cancer cells. *Cell Death Dis* 2022; 13: 241 [PMID: 35296653 DOI: 10.1038/s41419-022-04668-1]
- 77 Gibellini L, Losi L, De Biasi S, Nasi M, Lo Tartaro D, Pecorini S, Patergnani S, Pinton P, De Gaetano A, Carnevale G, Pisciotto A, Mariani F, Roncucci L, Iannone A, Cossarizza A, Pinti M. LonP1 Differently Modulates Mitochondrial Function and Bioenergetics of Primary Versus Metastatic Colon Cancer Cells. *Front Oncol* 2018; 8: 254 [PMID: 30038898 DOI: 10.3389/fonc.2018.00254]
- 78 Chang TP, Poltoratsky V, Vancurova I. Bortezomib inhibits expression of TGF- β 1, IL-10, and CXCR4, resulting in decreased survival and migration of cutaneous T cell lymphoma cells. *J Immunol* 2015; 194: 2942-2953 [PMID: 25681335 DOI: 10.4049/jimmunol.1402610]
- 79 Ishikawa F, Kaneko E, Sugimoto T, Ishijima T, Wakamatsu M, Yuasa A, Sampei R, Mori K, Nose K, Shibamura M. A mitochondrial thioredoxin-sensitive mechanism regulates TGF- β -mediated gene expression associated with epithelial-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 821-827 [PMID: 24342608 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.050]
- 80 Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, Yamazaki T, Galluzzi L. Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2023; 23: 159-173 [PMID: 35879417 DOI: 10.1038/s41577-022-00760-x]
- 81 Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity* 2015; 42: 406-417 [PMID: 25786173 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.002]
- 82 Lee YG, Kim HW, Nam Y, Shin KJ, Lee YJ, Park DH, Rhee HW, Seo JK, Chae YC. LONP1 and ClpP cooperatively regulate mitochondrial proteostasis for cancer cell survival. *Oncogenesis* 2021; 10: 18 [PMID: 33637676 DOI: 10.1038/s41389-021-00306-1]
- 83 Cheng AN, Cheng LC, Kuo CL, Lo YK, Chou HY, Chen CH, Wang YH, Chuang TH, Cheng SJ, Lee AY. Mitochondrial Lon-induced mtDNA leakage contributes to PD-L1-mediated immunoescape via STING-IFN signaling and extracellular vesicles. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33268351 DOI: 10.1136/jitc-2020-001372]
- 84 Wang J, Huang J, Wang L, Chen C, Yang D, Jin M, Bai C, Song Y. Urban particulate matter triggers lung inflammation via the ROS-MAPK-NF- κ B signaling pathway. *J Thorac Dis* 2017; 9: 4398-4412 [PMID: 29268509 DOI: 10.21037/jtd.2017.09.135]
- 85 Lu H, Chen I, Shimoda LA, Park Y, Zhang C, Tran L, Zhang H, Semenza GL. Chemotherapy-Induced Ca(2+) Release Stimulates Breast Cancer Stem Cell Enrichment. *Cell Rep* 2017; 18: 1946-1957 [PMID: 28228260 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.001]
- 86 Rhyu DY, Yang Y, Ha H, Lee GT, Song JS, Uh ST, Lee HB.. Role of reactive oxygen species in TGF-beta1-induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 667-675 [PMID: 15677311 DOI: 10.1681/ASN.2004050425]
- 87 Bailly C. Regulation of PD-L1 expression on cancer cells with ROS-modulating drugs. *Life Sci* 2020; 246: 117403 [PMID: 32035131 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117403]
- 88 Shima T, Shimoda M, Shigenobu T, Ohtsuka T, Nishimura T, Emoto K, Hayashi Y, Iwasaki T, Abe T, Asamura H, Kanai Y. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in tumor programmed death-ligand 1 expression in early lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2020; 111: 727-738 [PMID: 31821665 DOI: 10.1111/cas.14272]
- 89 Maj T, Wang W, Crespo J, Zhang H, Wang W, Wei S, Zhao L, Vatan L, Shao I, Szeliga W, Lyssiotis C, Liu JR, Kryczek I, Zou W. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol* 2017; 18: 1332-1341 [PMID: 29083399 DOI: 10.1038/ni.3868]
- 90 Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 211-218 [PMID: 26778478 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001]
- 91 van Gisbergen MW, Offermans K, Voets AM, Lieuwes NG, Biemans R, Hoffmann RF, Dubois LJ, Lambin P. Mitochondrial Dysfunction Inhibits Hypoxia-Induced HIF-1 α Stabilization and Expression of Its Downstream Targets. *Front Oncol* 2020; 10: 770 [PMID: 32509579 DOI: 10.3389/fonc.2020.00770]
- 92 Hernansanz-Agustín P, Choya-Foces C, Carregal-Romero S, Ramos E, Oliva T, Villa-Piña T, Moreno L, Izquierdo-Álvarez A, Cabrera-García JD, Cortés A, Lechuga-Vieco AV, Jadiya P, Navarro E, Parada E, Palomino-Antolín A, Tello D, Acín-Pérez R, Rodríguez-Aguilera JC, Navas P, Cogolludo Á, López-Montero I, Martínez-Del-Pozo Á, Egea J, López MG, Elrod JW, Ruiz-Cabello J, Bogdanova A, Enríquez JA, Martínez-Ruiz A. Na(+) controls hypoxic signalling by the mitochondrial respiratory chain. *Nature* 2020; 586: 287-291 [PMID: 32728214 DOI: 10.1038/s41586-020-2551-y]
- 93 Wang C, Dai X, Wu S, Xu W, Song P, Huang K. FUNDC1-dependent mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes are involved in angiogenesis and neoangiogenesis. *Nat Commun* 2021; 12: 2616 [PMID: 33972548 DOI: 10.1038/s41467-021-22771-3]
- 94 Park JE, Dutta B, Tse SW, Gupta N, Tan CF, Low JK, Yeoh KW, Kon OL, Tam JP, Sze SK. Hypoxia-induced tumor exosomes promote M2-like macrophage polarization of infiltrating myeloid cells and microRNA-mediated metabolic shift. *Oncogene* 2019; 38: 5158-5173 [PMID: 30872795 DOI: 10.1038/s41388-019-0782-x]
- 95 Augustin RC, Delgoffe GM, Najjar YG. Characteristics of the Tumor Microenvironment That Influence Immune Cell Functions: Hypoxia, Oxidative Stress, Metabolic Alterations. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33348579 DOI: 10.3390/cancers12123802]
- 96 Ou L, Zhang A, Cheng Y, Chen Y. The cGAS-STING Pathway: A Promising Immunotherapy Target. *Front Immunol* 2021; 12: 795048 [PMID: 34956229 DOI: 10.3389/fimmu.2021.795048]
- 97 Bao D, Zhao J, Zhou X, Yang Q, Chen Y, Zhu J, Yuan P, Yang J, Qin T, Wan S, Xing J. Mitochondrial fission-induced mtDNA stress promotes tumor-associated macrophage infiltration and HCC progression. *Oncogene* 2019; 38: 5007-5020 [PMID: 30894684]

- DOI: 10.1038/s41388-019-0772-z]
- 98 Li Y, Chen H, Yang Q, Wan L, Zhao J, Wu Y, Wang J, Yang Y, Niu M, Liu H, Liu J, Yang H, Wan S, Wang Y, Bao D. Increased Drp1 promotes autophagy and ESCC progression by mtDNA stress mediated cGAS-STING pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2022; 41: 76 [PMID: 35209954 DOI: 10.1186/s13046-022-02262-z]
- 99 Hu M, Zhou M, Bao X, Pan D, Jiao M, Liu X, Li F, Li CY. ATM inhibition enhances cancer immunotherapy by promoting mtDNA leakage and cGAS/STING activation. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 33290271 DOI: 10.1172/JCI139333]
- 100 Maimela NR, Liu S, Zhang Y. Fates of CD8+ T cells in Tumor Microenvironment. *Comput Struct Biotechnol J* 2019; 17: 1-13 [PMID: 30581539 DOI: 10.1016/j.csbj.2018.11.004]
- 101 Horibe S, Ishikawa K, Nakada K, Wake M, Takeda N, Tanaka T, Kawauchi S, Sasaki N, Rikitake Y. Mitochondrial DNA mutations are involved in the acquisition of cisplatin resistance in human lung cancer A549 cells. *Oncol Rep* 2022; 47 [PMID: 34935060 DOI: 10.3892/or.2021.8243]
- 102 Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, Gooding WE, Whiteside TL. Clinical Significance of PD-L1(+) Exosomes in Plasma of Head and Neck Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 896-905 [PMID: 29233903 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664]
- 103 Chao C, Tang R, Zhao J, Di D, Qian Y, Wang B. Oncogenic roles and related mechanisms of the long non-coding RNA MINCR in human cancers. *Front Cell Dev Biol* 2023; 11: 1087337 [PMID: 37215074 DOI: 10.3389/fcell.2023.1087337]
- 104 Hu X, Li F, He J, Yang J, Jiang Y, Jiang M, Wei D, Chang L, Hejtmančík JF, Hou L, Ma X. LncRNA NEAT1 Recruits SFPQ to Regulate MITF Splicing and Control RPE Cell Proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62: 18 [PMID: 34787639 DOI: 10.1167/iovs.62.14.18]
- 105 Yu Y, Chang Z, Han C, Zhuang L, Zhou C, Qi X, Peng Z. Long non-coding RNA MINCR aggravates colon cancer via regulating miR-708-5p-mediated Wnt/ β -catenin pathway. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110292 [PMID: 32535381 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110292]
- 106 Thng DKH, Toh TB, Chow EK. Capitalizing on Synthetic Lethality of MYC to Treat Cancer in the Digital Age. *Trends Pharmacol Sci* 2021; 42: 166-182 [PMID: 33422376 DOI: 10.1016/j.tips.2020.11.014]
- 107 Chen S, Gu T, Lu Z, Qiu L, Xiao G, Zhu X, Li F, Yu H, Li G, Liu H. Roles of MYC-targeting long non-coding RNA MINCR in cell cycle regulation and apoptosis in non-small cell lung Cancer. *Respir Res* 2019; 20: 202 [PMID: 31481083 DOI: 10.1186/s12931-019-1174-z]
- 108 Wang J, Ding M, Zhu H, Cao Y, Zhao W. Up-regulation of long noncoding RNA MINCR promotes non-small cell of lung cancer growth by negatively regulating miR-126/SLC7A5 axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 508: 780-784 [PMID: 30528230 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.162]
- 109 Li H, Yuan R, Wang H, Li C, Wei J. LncRNA MINCR promotes the development of liver cancer by regulating microRNA-107/ β -catenin. *J BUON* 2020; 25: 972-980 [PMID: 32521894]
- 110 Bai S, Li Y, Wang Y, Zhou G, Liu C, Xiong W, Chen J. Long non-coding RNA MINCR regulates the growth and metastasis of human osteosarcoma cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Acta Biochim Pol* 2022; 69: 551-557 [PMID: 35767742 DOI: 10.18388/abp.2020_5804]
- 111 Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Li W, Rao X, Liu Y, Zhao L, Pu J, Gui S, Yang D, Fang L, Xie P. Integrative Analysis of Long Non-coding RNAs, Messenger RNAs, and MicroRNAs Indicates the Neurodevelopmental Dysfunction in the Hippocampus of Gut Microbiota-Dysbiosis Mice. *Front Mol Neurosci* 2021; 14: 745437 [PMID: 35087377 DOI: 10.3389/fnmol.2021.745437]
- 112 Ballantyne MD, McDonald RA, Baker AH. lncRNA/MicroRNA interactions in the vasculature. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 494-501 [PMID: 26910520 DOI: 10.1002/cpt.355]
- 113 Jahangiri L, Pucci P, Ishola T, Trigg RM, Williams JA, Pereira J, Cavanagh ML, Turner SD, Gkoutos GV, Tsaprouni L. The Contribution of Autophagy and LncRNAs to MYC-Driven Gene Regulatory Networks in Cancers. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34445233 DOI: 10.3390/ijms22168527]
- 114 Hiremath IS, Goel A, Warrior S, Kumar AP, Sethi G, Garg M. The multidimensional role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in human malignancies. *J Cell Physiol* 2022; 237: 199-238 [PMID: 34431086 DOI: 10.1002/jcp.30561]
- 115 Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, Zhou Z, Shu G, Yin G. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 3 [PMID: 34980884 DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6]
- 116 Lyu Q, Jin L, Yang X, Zhang F. LncRNA MINCR activates Wnt/ β -catenin signals to promote cell proliferation and migration in oral squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 924-930 [PMID: 30777615 DOI: 10.1016/j.prp.2019.01.041]
- 117 van den Brink A, Suárez Peredo Rodríguez MF, Foijer F. Chromosomal instability and inflammation: a catch-22 for cancer cells. *Chromosome Res* 2023; 31: 19 [PMID: 37561163 DOI: 10.1007/s10577-023-09730-y]
- 118 Li J, Duran MA, Dhanota N, Chatila WK, Bettigole SE, Kwon J, Sriram RK, Humphries MP, Salto-Tellez M, James JA, Hanna MG, Melms JC, Vallabhaneni S, Litchfield K, Usaite I, Biswas D, Bareja R, Li HW, Martin ML, Dorsaint P, Cavallo JA, Li P, Pauli C, Gottesdiener L, DiPardo BJ, Hollmann TJ, Merghoub T, Wen HY, Reis-Filho JS, Riaz N, Su SM, Kalbasi A, Vasan N, Powell SN, Wolchok JD, Elemento O, Swanton C, Shoushtari AN, Parkes EE, Izar B, Bakhomou SF. Metastasis and Immune Evasion from Extracellular cGAMP Hydrolysis. *Cancer Discov* 2021; 11: 1212-1227 [PMID: 33372007 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0387]
- 119 Ippolito MR, Martis V, Martin S, Tjihuis AE, Hong C, Wardenaar R, Dumont M, Zerbib J, Spierings DCJ, Fachinetti D, Ben-David U, Foijer F, Santaguida S. Gene copy-number changes and chromosomal instability induced by aneuploidy confer resistance to chemotherapy. *Dev Cell* 2021; 56: 2440-2454.e6 [PMID: 34352223 DOI: 10.1016/j.devcel.2021.07.006]
- 120 Zhou L, Jilderda LJ, Foijer F. Exploiting aneuploidy-imposed stresses and coping mechanisms to battle cancer. *Open Biol* 2020; 10: 200148 [PMID: 32873156 DOI: 10.1098/RSOB.200148]
- 121 Beernaert B, Parkes EE. cGAS-STING signalling in cancer: striking a balance with chromosomal instability. *Biochem Soc Trans* 2023; 51: 539-555 [PMID: 36876871 DOI: 10.1042/BST120220838]
- 122 Wang RW, Viganò S, Ben-David U, Amon A, Santaguida S. Aneuploid senescent cells activate NF- κ B to promote their immune clearance by NK cells. *EMBO Rep* 2021; 22: e52032 [PMID: 34105235 DOI: 10.15252/EMBR.202052032]
- 123 Cheon H, Wang Y, Wightman SM, Jackson MW, Stark GR. How cancer cells make and respond to interferon-I. *Trends Cancer* 2023; 9: 83-92 [PMID: 36216730 DOI: 10.1016/j.trecan.2022.09.003]
- 124 Hong C, Schubert M, Tjihuis AE, Requesens M, Roorda M, van den Brink A, Ruiz LA, Bakker PL, van der Sluis T, Pieters W, Chen M, Wardenaar R, van der Vegt B, Spierings DCJ, de Bruyn M, van Vugt MATM, Foijer F. cGAS-STING drives the IL-6-dependent survival of chromosomally instable cancers. *Nature* 2022; 607: 366-373 [PMID: 35705809 DOI: 10.1038/s41586-022-04847-2]
- 125 Tolomeo M, Cascio A. The Multifaced Role of STAT3 in Cancer and Its Implication for Anticancer Therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33435349 DOI: 10.3390/IJMS22020603]
- 126 Vasiyani H, Mane M, Rana K, Shinde A, Roy M, Singh J, Gohel D, Currim F, Srivastava R, Singh R. DNA damage induces STING mediated IL-6-STAT3 survival pathway in triple-negative breast cancer cells and decreased survival of breast cancer patients. *Apoptosis* 2022; 27: 961-978 [PMID: 36018392 DOI: 10.1007/S10495-

- 022-01763-8/FIGURES/6]
- 127 Zhang JM, Genois MM, Ouyang J, Lan L, Zou L. Alternative lengthening of telomeres is a self-perpetuating process in ALT-associated PML bodies. *Mol Cell* 2021; 81: 1027-1042.e4 [PMID: 33453166 DOI: 10.1016/j.molcel.2020.12.030]
- 128 Suter MA, Tan NY, Thiam CH, Khatoo M, MacAry PA, Angeli V, Gasser S, Zhang YL. cGAS-STING cytosolic DNA sensing pathway is suppressed by JAK2-STAT3 in tumor cells. *Sci Rep* 2021; 11: 7243 [PMID: 33790360 DOI: 10.1038/s41598-021-86644-x]
- 129 Santaguida S, Richardson A, Iyer DR, M'Saad O, Zasadil L, Knouse KA, Wong YL, Rhind N, Desai A, Amon A. Chromosome Mis-segregation Generates Cell-Cycle-Arrested Cells with Complex Karyotypes that Are Eliminated by the Immune System. *Dev Cell* 2017; 41: 638-651.e5 [PMID: 28633018 DOI: 10.1016/j.devcel.2017.05.022]

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 © 2024 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出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、补充或删节时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期发回的,作重新投稿处理。

3 版权

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

内镜下CCEST微创干预治疗胰胆管合流异常患者35例分析

徐梦想, 范震, 赵敏楠

徐梦想, 浙江中医药大学第四临床医学院 浙江省杭州市 310053

范震, 杭州市第一人民医院消化科 浙江省杭州市 310022

赵敏楠, 杭州市富阳区第一人民医院 浙江省杭州市 311400

徐梦想, 2021年浙江中医药大学硕士住院医师, 研究方向为消化内科.

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目, No. ZD20220041.

作者贡献分布: 主要实验、数据采集、资料整理和文章起草由徐梦想完成; 课题设计、文章修改、审阅由范震完成; 文章数据采集、数据分析由赵敏楠完成.

通讯作者: 范震, 教授, 310022, 浙江省杭州市笕桥路261号, 杭州市第一人民医院消化内科. fanzhenmd@163.com

收稿日期: 2023-11-10

修回日期: 2023-11-24

接受日期: 2023-12-20

在线出版日期: 2024-01-28

Treatment of pancreaticobiliary maljunction by minimally invasive endoscopic common channel sphincterotomy: Analysis of 35 cases

Meng-Xiang Xu, Zhen Fan, Min-Nan Zhao

Meng-Xiang Xu, The Forth Clinical Medicine College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Zhen Fan, Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Min-Nan Zhao, The First People's Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311400, Zhejiang Province, China

Supported by: Hangzhou Medicine and Health Science and Technology Project, No. ZD20220041.

Corresponding author: Zhen Fan, Professor, Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, No. 261 Huansha Road, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China. fanzhenmd@163.com

Received: 2023-11-10

Revised: 2023-11-24

Accepted: 2023-12-20

Published online: 2024-01-28

Abstract

BACKGROUND

Patients with pancreaticobiliary maljunction (PBM) have a common channel (CC) that is too long, causing the Oddi sphincter not to directly affect the pancreaticobiliary junction. As a result, reflux between pancreatic juice and bile occurs, causing various pathological changes in the bile duct or pancreas. Exploring the application and mechanism of minimally invasive endoscopic shortening of the pancreatic bile duct CC channel in PBM has become particularly important, providing patients with another treatment option.

AIM

To investigate the clinical efficacy and safety of minimally invasive endoscopic common channel sphincterotomy (CCEST) in the treatment of patients with PBM.

METHODS

The clinical data of 35 PBM patients treated by minimally invasive CCEST were analyzed, and there were BP type ($n = 19$) and PB type ($n = 16$) PBM. All 35 patients underwent CCEST with the help of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and the therapeutic effects and complications of minimally invasive CCEST in PBM patients were analyzed.

RESULTS

A total of 35 patients were diagnosed with PBM, of whom 12 were male and 23 were female. The patients ranged in age from 3 to 89 years, with a mean age of (46 ± 26.38) years. CCEST was performed in all patients to reduce the length of the CC. Among the 35 patients with PBM, 18 (51.43%) had combined biliary and pancreatic duct stones and underwent intraoperative lithotripsy. First-time ERCP stone extraction

was successful in 14 patients, with a success rate of 78% (14/18). One week after minimally invasive intervention therapy, the serum biochemistry and C-reactive protein (CRP) and bile amylase in the 35 patients showed a significant decrease compared to the preoperative levels ($P < 0.05$). Post-ERCP pancreatitis was observed in five patients, but no serious complications such as postoperative bleeding, gastrointestinal perforation, and severe pancreatitis occurred after symptomatic treatment. After a mean follow-up period of (22.05 ± 10.67) mo in the 35 patients, one patient was diagnosed with carcinoma of the bile duct and treated by surgery, and four were treated by ERCP again because of stone recurrence and achieved satisfactory efficacy. The total effective rate of the treatment was 88.6% (31/35).

CONCLUSION

PBM patients often present with an insidious onset. ERCP is a valuable procedure for the diagnosis of PBM. CCEST effectively improves biliopancreatic drainage in early-stage PBM patients by reducing the length of the common biliopancreatic confluence channel. CCEST is a safe and effective minimally invasive intervention for the treatment of PBM patients.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreaticobiliary maljunction; Endoscopic common channel sphincterotomy; Biliopancreatic diseases; Minimally invasive treatment

Citation: Xu MX, Fan Z, Zhao MN. Treatment of pancreaticobiliary maljunction by minimally invasive endoscopic common channel sphincterotomy: Analysis of 35 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 41-49

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/41.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.41>

摘要

背景

胰胆管合流异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)患者的共同通道(common channel, CC)过长导致Oddi括约肌的作用不直接影响到胰胆连接处,继而胰液和胆汁相互反流,造成胆道或胰腺的各种病理改变。探索内镜下微创缩短胰胆管CC通道在PBM中的应用及其机制变得尤为重要,为患者提供又一个治疗的技术选择。

目的

探讨经内镜下十二指肠乳头括约肌共同通道切开术(endoscopic common channel sphincterotomy, CCEST)微创干预治疗PBM患者的临床效果及安全性。

方法

观察分析CCEST内镜下微创干预治疗的35例PBM患

者,其中BP型19例、PB型16例,复杂型0例。35例患者均行经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)下CCEST并分析内镜下微创干预治疗对PBM患者的影响作用及并发症等情况。

结果

35例PBM患者中,男性12例,女性23例,平均年龄为(46 ± 26.38)岁(3岁-89岁)。所有患者均给予内镜下CCEST,以缩短共同通道。35例PBM患者中合并胆、胰管结石患者18例(51.43%),14例患者首次ERCP取石成功,成功率为78%(14/18)。ERCP微创干预治疗术后1 wk,35例患者中血清生化、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)指标及胆汁淀粉酶较术前均明显下降($P < 0.05$)。5例患者出现轻度ERCP术后胰腺炎,经对症治疗后均未出现术后出血、消化道穿孔和重症胰腺炎等严重并发症。经过对35例患者(22.05 ± 10.67) mo的随访,其中1例术后确诊胆管癌而行外科手术;有4例患者因结石复发再次行ERCP治疗,也取得满意疗效。治疗总有效率为88.6%(31/35)。

结论

PBM起病较隐匿,ERCP可协助明确PBM诊断。CCEST通过缩短胆胰管汇合部共同通道,早期改善PBM患者胆胰管引流,是内镜微创治疗PBM患者的有效安全方法。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰胆管合流异常; 内镜下十二指肠乳头括约肌共同通道切开术; 胆胰疾病; 微创治疗

核心提要: 本文探讨经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)下缩短共同通道(common channel, CC)在胰胆管合流异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)中的应用及其机制研究。通过缩短CC通道,减少胰胆反流,矫正“合流异常”转化为“分流入肠”,改善CC通道的引流作用,并同时取出胆胰管结石等,最大限度减少局部解剖结构损伤,从而达到内镜下微创干预治疗的目的。评估分析PBM内镜下微创治疗的优劣势及安全性,为内镜下微创治疗PBM奠定理论基础,提出新策略和新思路。

文献来源: 徐梦想, 范震, 赵敏楠. 内镜下CCEST微创干预治疗胰胆管合流异常患者35例分析. *世界华人消化杂志* 2024; 32(1): 41-49

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/41.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.41>

0 引言

胰胆管合流异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)

是一种先天性的胆胰管解剖结构异常,胆总管与主胰管在十二指肠壁外异常汇合,其胆胰管的共同通道过长,导致Oddi括约肌无法正常作用到两者的交汇处,造成了胰液与胆汁的相互逆流,引起胆管炎、胰腺炎、胆胰管结石,甚至胆道恶性肿瘤等并发症^[1]。研究发现,由于内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)介入治疗技术及操作配件发展相对缓慢,以往PBM患者大多采用外科手术治疗甚至开腹手术治疗。近年来随着内镜诊疗技术的迅速发展,ERCP内镜微创技术在诊断及协助解除胆胰管梗阻,甚至在治疗PBM患者方面取得了良好效果。本文对35例诊断为PBM患者进行数据资料统计分析,探讨ERCP内镜下微创干预治疗对PBM患者的影响作用、临床治疗效果及其术后并发症等情况,以期对PBM患者的内镜下ERCP微创干预诊疗提供新的思路和方法。

1 材料和方法

1.1 材料

本资料观察分析2020-03/2023-04经ERCP内镜下微创干预治疗的35例PBM患者,男性12例,女性23例,男女比例约为1:1.9,年龄为(46岁±26.38岁)(3岁-89岁)。其中儿童患者10例(≤12岁),成人患者25例。35例患者均经MRI及ERCP逆行胰胆管造影明确诊断为PBM,其中19例为胆管汇入胰管型(B-P型),16例为胰管汇入胆管型(P-B型),无复杂型患者病例。PBM诊断标准和分型^[2,3]:上腹部磁共振(magnetic resonance imagine, MRI)、ERCP逆行胰胆管造影等影像学提示胰胆管共同通道过长,长度≥15 mm;或共同通道不足15 mm时,其壶腹部收缩段完全居于胆胰管合流处的远端即可以诊断为PBM。Komi分型:根据胆管及胰管汇合的情况分为,胆管汇入胰管型(B-P型)、胰管汇入胆管型(P-B型)和复杂型,即胆胰管以复杂的方式汇合,以至于连接处不能归类为前面两种类型中的任何一种。

PBM患者35例,男性12例,女性23例,其中儿童患者10例,成人患者25例。35例PBM患者中,临床表现为腹痛30例(30/35, 85.7%),发热9例(9/35, 25.7%),呕吐8例(8/35, 22.9%),黄疸4例(4/35, 11.4%),仅有腹部不适症状的患者3例(3/35, 8.6%)。10例(10/35, 28.6%)患者表现为长期慢性腹痛、腹部不适等非特异性临床症状。入院首发断为急性胰腺炎10例(10/35, 28.6%),急性胆管炎伴胆管扩张6例(6/35, 17.1%),胆囊炎1例(1/35, 2.9%),慢性胰腺炎1例(1/35, 2.9%)。术中诊断合并胆总管结石14例(14/35, 40.0%),胰腺结石4例(4/35, 11.4%),胆管扩张23例(23/35, 65.7%),先天性胆总管囊肿1例(2.9%),胰腺完全分裂症2例(5.7%),十二指肠乳头旁憩室1例(2.9%),胆管癌1例(2.9%)。见表1及图1和图2。

1.2 方法

内镜下微创干预治疗方法:所有患者完成术前准备,麻醉方式采用静脉麻醉。将ERCP内镜插至十二指肠降部,观察十二指肠乳头形态,明确有无憩室及肿瘤等。经乳头插管成功,先抽取10 mL胆汁,检测胆汁淀粉酶,然后注射造影剂,X线下动态观察胆、胰管远端形态、胆胰管汇合关系,记录分析汇合位置、形式、分型、胆胰管是否扩张、有无合并结石、共同通道长度及其他合并症等。所有患者均行内镜下十二指肠乳头括约肌共同通道切开术(endoscopic common channel sphincterotomy, CCEST)。结合患者ERCP术中情况,给予内镜下乳头气囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)、胆、胰管取石,内镜下胰管支架引流术(endoscopic retrograde pancreatic drainage, ERPD)、内镜下鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)、内镜下胆道支架引流术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)等。术后7 d再次经鼻胆管抽取原始胆汁测定胆汁淀粉酶活性。

效果评估:对比分析经ERCP内镜微创干预治疗前后1 wk, 35例患者临床变化情况,如腹痛、腹胀、黄疸等临床症状;实验室检查包括血液生化如肝功能、血清淀粉酶、CRP、胆汁淀粉酶等指标变化情况。疼痛评分采用数字评分量表(numerical rating scale, NRS)进行评估:无疼痛为0分,轻度疼痛为1-3分,中度疼痛为4-6分,重度疼痛为7-10分。对比统计分析经ERCP内镜微创干预治疗前后1 wk后,患者疼痛评分变化情况。

统计学处理 SPSS 25.0统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差(mean±SD)表示,各组间比较统计方法符合正态分布的采用 t 检验,不符合正态分布的采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验),计数资料采用采用例数和百分数表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

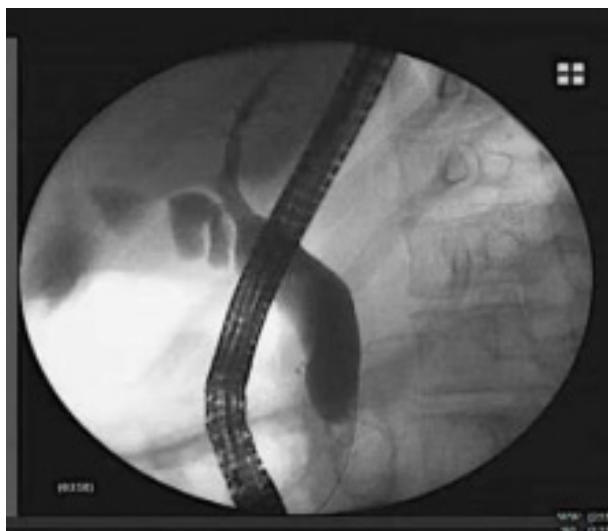
2.1 内镜下ERCP微创干预治疗情况与结果

35例患者共行ERCP内镜下微创干预治疗41次,其中1例患者第一次ERCP插管失败,于3 d后再次行ERCP内镜下治疗成功,首次ERCP插管成功率为97.1%(34/35)。35例患者均给予CCEST(35/35, 100%),以缩短共同通道,改善胆胰管过长及汇合部异常,解除流出道梗阻及胆胰管通畅引流。14例(14/35, 40.0%)患者术中行胆总管取石,4例(4/35, 11.4%)患者ERCP术中行胰管取石。其中有4例(4/14, 28.6%)胆总管结石患者,因结石过大而无法一次性取净结石,置入ENBD后择期行体外静波碎石2-3次后再次取石。18例(18/35, 51.4%)合并胆、胰管结石患者均取石成功。7例(7/25, 28.0%)患者行EPBD,塑形共同通道;14例(14/35, 40.0%)患者行ERP通畅引流;16例(16/35, 45.7%)

表 1 35例胰胆管合流异常患者一般资料, *n*(%)

分型	PB型	BP型
男	5(14.3)	7(20.0)
女	11(31.4)	12(34.3)
年龄(岁, mean ± SD)	49.75 ± 25.95	33.63 ± 35.06
临床表现		
腹痛	13(37.1)	17(48.6)
发热	2(5.7)	7(20.0)
呕吐	4(11.4)	4(11.4)
黄疸	2(5.7)	2(5.7)
仅有腹部不适	2(5.7)	1(2.9)
合并症情况		
胆总管扩张	11(31.4)	12(34.3)
胆总管结石	8(22.9)	6(17.1)
胰管结石	1(2.9)	3(8.6)
胆总管囊肿	0(0.0)	1(2.9)
急性胰腺炎	6(17.1)	4(11.4)
胰腺完全分裂	0(0.0)	2(5.7)
十二指肠憩室乳头	1(2.9)	0(0.0)
胆管癌	0(0.0)	1(2.9)

PB型: 胰管汇入胆管型; BP型: 胆管汇入胰管型.



DOI: 10.11569/wjcd.v32.i1.41 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 1 ERCPC逆行胰胆管造影示胰管汇入胆管, 胆总管扩张伴畸形. ERCPC: 内镜逆行胰胆管造影.



DOI: 10.11569/wjcd.v32.i1.41 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 2 MRI示胰管汇入胆管(PB型). MRI: 磁共振成像.

患者行ENBD; 9例(9/35, 25.7%)患者行ERBD, 胆管通畅引流. 见图3和图4及表2.

2.2 ERCPC内镜微创干预治疗术前与术后1 wk PBM患者实验室指标变化比较 35例患者于ERCPC术后1 wk, 血清ALT、AST、TBil、DBil、CRP等生化指标与术前比较明显改善, 差异具有显著统计学意义($P < 0.05$). 尽管血清GGT指标与术前1 wk比较有所下降, 但差异无显著性统计学意义. 血清淀粉酶较术前升高, 差异无显著性统计学

意义. 胆汁淀粉酶自术前(3247 ± 1032) U/L, 于术后1 wk降至(2876 ± 926) U/L, 差异具有显著统计学意义($P < 0.05$). 30例患者疼痛评分于术后1 wk自(6.9 ± 1.02)分下降至(0.3 ± 0.53)分, 且发热及皮肤黄染等临床症状明显好转或消失. 35例患者中, 有5例(5/35, 14.3%)ERCPC术后出现轻度ERCPC术后胰腺炎(post-ERCPC pancreatitis, PEP), 经过抑酸、抑酶、抗感染补液治疗后好转. 35例患者均无术后出血、消化道穿孔、甚至死亡等严重并发症. 见表3.

表 2 胰胆管合流异常患者经内镜逆行胰胆管造影下微创干预治疗情况, *n*(%)

分型	CCEST	EPBD	取石	ERBD	ENBD	ERPD
PB型	16(45.7)	3(42.8)	7(38.9)	5(55.6)	8(50.0)	7(50.0)
BP型	19(54.3)	4(57.1)	11(61.1)	4(44.4)	8(50.0)	7(50.0)

PB型: 胰管汇入胆管型; BP型: 胆管汇入胰管型. CCEST: 十二指肠乳头扩约肌共同通道切开术; EPBD: 内镜下乳头气囊扩张术; ERBD: 内镜下胆道支架引流术; ENBD: 内镜下鼻胆管引流术; ERPD: 内镜下胰管支架引流术.

表 3 经内镜逆行胰胆管造影下微创干预治疗前、后1 wk胰胆管合流异常患者生化指标变化对比

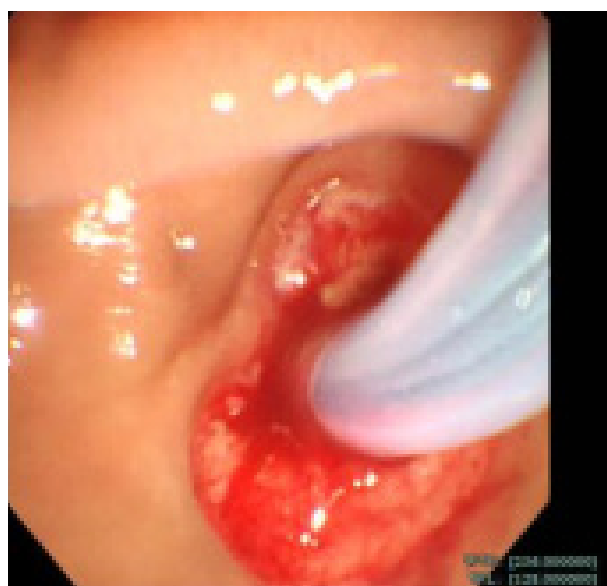
指标	治疗前	治疗后	Z值	P值
ALT(U/L)	43.0(16.0, 143.0)	32.0(14.0, 61.0)	-3.03	<0.05
AST(U/L)	35.0(24.0, 75.0)	29.0(20.0, 34.0)	-3.11	<0.05
GGT(U/L)	99.0(24.0, 305.0)	75.0(22.0, 230.0)	-3.71	>0.05
Tbil(μ mol/L)	14.2(10.8, 19.1)	11.0(9.4, 13.4)	-3.2	<0.05
Dbil(μ mol/L)	5.9(3.6, 7.9)	4.9(3.5, 6.6)	-2.73	<0.05
CRP(mg/L)	4.1(2.4, 19.9)	3.0(0.5, 8.7)	-3.04	<0.05
SAMY(U/L)	247.2(102, 362.0)	393.1(236.4, 703.8)	-3.64	>0.05

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; GGT: γ -谷氨酰转氨酶; TBil: 总胆红素; DBil: 直接胆红素; CRP: C反应蛋白; SAMY: 血清淀粉酶.



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.41 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 3 十二指肠乳头改变.



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.41 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 4 CCEST, 缩短共同通道. CCEST: 十二指肠乳头扩约肌共同通道切开术.

2.3 ERCP内镜微创干预治疗后续随访结果 经过对35例PBM患者(22.05 \pm 10.67) mo的随访, 其中1例患者确诊为合并胆管癌而行外科手术治疗; 有4例因胆总管结石复发再次行ERCP微创治疗, 也取得满意疗效. 治疗总有效率为88.6%(31/35).

3 讨论

PBM的发生与诊断标准: PBM于1916年首次报道, 1969

年Babbitt正式命名为“胰胆合流异常”^[4], PBM是指解剖上主胰管和胆管在十二指肠壁外汇合. 通常情况下Oddi括约肌从胆管末端包围胰胆汇合处, 胆总管内压力较十二指肠压高约10 mmHg-15 mmHg, 而Oddi括约肌基础压力高于胰管及胆管内压力, 因此可有效的防止十二指肠内容物反流, 维持胆、胰管内部生理环境的稳定, 同时又可调节胆汁和胰液的分泌、储存与排泄. 然而, PBM因其解剖结构异常, 致使共同通道过长, 导致Oddi

括约肌无法有效作用于汇合处, 引起胰液与胆汁相互反流而造成胆胰疾病及相关并发症的发生^[5]。

目前关于PBM的发病机制还不完全清楚, 有学者认为主要与遗传因素有关。尽管人类为更好的适应环境而不断地进化、改进自身的解剖结构及其功能, 从而形成一个近似完美的生物体, 但自然进化具有较大的偶然性, 进化过程难免出现不完美的现象或瑕疵。研究发现, PBM形成主要与胚胎时期的异常发育有关。胚胎在妊娠的第4-8周时即可形成胰、胆系统。胆道系统与胰腺均起源于胚胎前肠, 肝憩室本身转化为胆总管、胆囊管、胆囊及左右腹胰腺, 随后在妊娠第5周左右融合成单叶腹侧胰腺^[6]。妊娠第8周时, 随着前肠扭转和十二指肠的形成, 腹侧胰芽和胆管连接背侧胰芽, 后腹胰管与背胰管汇合形成主胰管, 并与胆总管汇合, 开口于十二指肠主乳头, 形成胆胰管汇合部^[7,8]。PBM被认为是由于腹侧胰腺形成时, 腹侧胰腺发育不良而发生的。

目前PBM的诊断标准存在争议, 影像学提示胰胆管共同通道过长, 长度为 ≥ 15 mm, 或共同通道不足15 mm时壶腹部收缩段完全居于胆胰管合流处的远端也可以诊断为PBM^[2]。Komi^[3]将PBM根据胆管及胰管汇合的情况分为三种临床类型: 胆管汇入胰管型(BP型)、胰管汇入胆管型(PB型)和复杂型即胆胰管以复杂的方式汇合, 以至于连接处不能归类为前面两种类型中的任何一种。有学者指出, PBM还可以依据胆总管直径以10 mm为标准进行分型, 以指导临床制定诊疗方案, 将其分为胆管扩张型(先天性胆道扩张)和无胆管扩张型^[9]。据相关报道^[10], PBM在西方人群的发病率明显偏低, 不及亚洲人群的1%。本病女性发病率高于男性, 大约为3:1或2:1, 本文女性占据大多数, 占总人数的65.7%。35例患者中, 伴胆管扩张的较无扩张的患者发病率高, 合并胆总管扩张的有23例(65.71%)患者, 是无扩张型患者(12例, 34.29%)的1.9倍, 所以我们更应该重视该病, 加强这方面的研究。

PBM的病理生理与胆胰疾病: 正常情况下, Oddi括约肌具有自主的收缩及舒张节律, 一般3-10次/min, 通过其紧张性及收缩性, 共同调节胆道和胰管压力, 控制着胰液及胆汁的排泄, 有利于食物的消化吸收。PBM因其异常的解剖结构, 使得其可能存在胰胆反流、胆胰反流及胆、胰相互反流三种模式。胆汁与胰液的相互反流是一系列胆、胰疾病发生的始动原因。由于胰管压力常高于胆总管, 胰液向胆管内逆流现象更为常见, 胰液与胆汁混合形成胆汁酸, 可使大量无活性的胰酶被激活(尤其是磷脂酶A2), 激活的胰酶可引起胆囊及胆管黏膜上皮组织、细胞损伤, 而且胆管上皮细胞因长期不断炎症刺激, 久而久之出现炎性增生性病变、化生、基因突变乃至癌变等。共同通道流出不畅, 以及其异常的解剖结

构使得胆道流体力学发生改变、涡流或胰胆反流, 导致胆汁淤积, 进而形成胆囊及胆管结石^[7]。当因共同通道梗阻, 形成结石或蛋白质栓塞时, 胆汁亦可反流至胰管, 激活的胰酶可损伤胰管黏膜上皮及胰腺组织, 引起组织炎性水肿、坏死, 诱发急慢性胰腺炎, 甚至胰腺肿瘤的发生^[11]。儿童PBM患者多以急性胰腺炎为首发表现。一项研究^[12]分析了PBM的患者, 发现术前急性胰腺炎在儿科患者中(28-32%)比成人患者(9%)更常见。本研究中5例患儿均出现腹痛及血淀粉酶的升高, 呈现急性胰腺炎的明显症状, ERCP术后患者疼痛缓解, 血尿、胆汁淀粉酶复查下降, 影像学未见急性胰腺炎表现, 所以当急性胰腺炎反复发作出现时, 应考虑到如PBM、Oddi括约肌功能障碍(sphincter oddi dysfunction, SOD)、十二指肠乳头旁憩室等胰、胆管解剖结构异常原因所致。临床上常见的胰腺炎病因大多为胆道结石、高脂血症、酒精性、SOD、感染因素、暴饮暴食等, 但常常有一部分胰腺炎患者一时无法找到其发病原因, 笔者认为, 任何事物的发生都有一定的因果关系, 疾病也是如此, 此时应考虑是否存在胆胰管汇合异常、十二指肠乳头旁憩室等。研究发现^[13], 壶腹部解剖结构异常也是导致不明原因胰腺炎的重要原因之一。因此, 当出现无法明确病因的胰腺炎、胆管扩张或肿瘤等一系列胆胰疾病时, 临床医师应进一步检查, 考虑是否存在PBM或其他可引发胰胆反流的发病因素如SOD等。

PBM诊断与ERCP内镜微创干预治疗: PBM患者早期常无临床症状, 部分患者仅表现为长期的上腹部饱胀感或隐痛等, 多数患者未予以重视, 往往出现明显不适前往医院就诊时多已合并相关胆胰疾病, 此时临床上多表现为腹痛、发热、呕吐、黄疸等。本研究中35例患者入院表现为腹痛30例次(85.7%)、发热9例次(25.7%)、呕吐8例次(22.8%)、黄疸4例次(11.4%)、无不适症状的3例次(8.6%); 大部分患者实验室指标中均有一项或多项血液生化如肝酶及胆红素异常升高。PBM患者起病隐匿, 且临床症状不典型, 有时被其他胆胰疾病所掩盖或被临床医生忽视, 因此, 及时明确PBM诊断, 尽早进行有效的内镜微创干预治疗就显得尤为重要。

对于PBM患者诊断, MRCP作为常规首选检查手段, 可以清晰地显示胰胆汇合部的情况, 具有无创、无辐射、经济方便等优点。但据文献报道, 成人诊断灵敏度为82%-100%, 儿童仅为40%-80%, 特别是对于因年龄小共同通道较短如婴幼儿的PBM显像, 普通MRCP检查效果欠佳, 且检查过程中患儿不易配合, 造成图像不清, 并有运动伪影等质量缺点^[14]。随着内镜技术的不断发展, 现代医学微创或超级微创的观念深入人心, 而ERCP的广泛临床应用, 更使胆胰疾病内镜诊断与超级微创干

预治疗融为一体. 对于PBM患者, ERCP不仅可以清晰显示胆胰汇合部的解剖结构, 明确诊断或排除其他相关病变, 还可以在ERCP内镜下微创采集胆汁和组织取样, 而胆汁中的高淀粉酶对PBM具有辅助诊断作用^[15]. 根据日本的一项调查结果显示^[16], PBM合并胆道扩张患者的胆管癌和胆囊癌的发病率分别为32.1%和62.3%, 而不伴胆道扩张的为7.3%和88.1%. 调查发现, PBM患者的胆道肿瘤要比正常患者发病早约15-20年左右. 因此对于PBM合并胆道扩张患者, 预防性手术切除肝外胆管并进行肝空肠吻合术是一种有效的治疗方式^[17]. 但是, 对于肝外胆管未扩张的PBM患者, 是否需要及何时需要预防性外科手术切除胆囊或肝外胆管切除治疗, 目前尚未完全达成共识. 还有学者认为^[18], 预防性的胆囊切除术虽然可以降低胆囊癌的发病率, 但是根据后续不断随访调查发现, 外科手术虽然可以降低癌变的发病率, 但其手术创伤又可造成更进一步的相关部位解剖结构的改变, 手术切除部位之外残存的部位仍然会有出现癌症的风险, 以及术后出现相关并发症等. 对于这部分不合并胆道扩张的患者进行外科手术一切了之更不现实, 而这部分拒绝行外科手术治疗的年轻患者, 则可能会反复发生胰腺炎、胆管炎、胆管结石, 甚至胆道系统癌变等严重后果, 因此, 经ERCP内镜下微创干预治疗就可能成为优先选择. 研究发现, 即使是外科给予预防性胆囊切除术后, PBM患者的胆、胰管的异常解剖病理改变也还是存在的, 甚至因为胆囊或肝外胆管的预防性切除, 导致胆道流体动力学的进一步不可预期的改变. 对于PBM患者, 解除流出道梗阻, 促进胆胰液分流成为解决问题的关键所在. Kobayashi等^[19]报道了在46例有胆道扩张的患者外科行肝外胆管切除后, 随访结果中有3例发生了胆管癌(6.5%). 本文中有3名患者尽管入院前因腹痛、胆囊炎/胆管结石、PBM等原因, 已经采取了胆囊切除术或预防性切除术, 但是仍以首发急性胰腺炎/胆管炎再次入院, 其中1例53岁女性伴胆管扩张的患者, 随诊半年后确诊为肝门部胆管癌后而行外科手术. 因此, 对于PBM患者, 无论是外科的预防性胆囊或肝外胆管切除手术, 还是ERCP内镜下微创干预治疗后, 都应密切随访和检查, 及时发现胆道系统癌变等严重病变.

PBM引发的胆、胰相关疾病的原因主要是胰、胆反流问题. 有研究表明^[20], EST可缩短共同通道的长度, 对异常汇合的胰胆管进行分流, 改善反流情况, 促使胰液及胆汁分流通畅, 甚至可以使胆胰管“合流入肠”矫正为“分流入肠”. 加之, ERCP亦可对PBM患者共同通道狭窄的患者, 进行十二指肠柱状气囊扩张术及胆、胰管取石等操作, 明显改善了胆、胰汇合异常所导致的胆汁流体力学变化及并发症发生^[21,22]. 因此, ERCP在PBM

微创干预治疗中具有重要作用. Zeng等^[23]回顾了经ERCP包括EST等干预治疗PBM患者的临床效果, 结果显示, ERCP是缓解PBM患者胆道或胰腺梗阻症状的安全有效的治疗选择, 具有创伤小、并发症少、可重复性强的特点. Zhang等^[24]学者通过53例胆囊结石或淤泥的患者研究发现, 经EST术治疗后, 发现患者无论在进食或静息状态下, 其术后胆囊的射排分数均较术前明显增加, 超声检查胆囊内结石或污泥消失, 可见ERCP可以缓解其临床症状, 减少胆囊胆汁淤积, 改善胆囊排空能力, 降低胆囊炎及胆囊结石的发病率. 本研究所有患者行CCEST微创干预治疗后, 与EST术前比较, 术后1 wk腹痛疼痛评分从术前(6.9±1.02)分下降至(0.3±0.53)分($P<0.05$); 血清ALT、AST、TBil、DBil、CRP指标显著下降($P<0.05$); 尽管ERCP术后1 wk血清GGT值从99.0 U/L下降至75.0 U/L, 无显著统计学差异, 但考虑可能与本组患者经ERCP微创干预后复查间隔时间较短、该指标下降缓慢且样本量偏少有关. ERCP术后1 wk, 患者血清淀粉酶较术前有所升高, 差异无显著性统计学意义, 考虑与患者术后发生PEP有关. 结果显示, 35例患者胆汁淀粉酶从术前(3247±1032) U/L术后1 wk降至(2876±926) U/L, 差异有显著性统计学意义($P<0.05$). 该研究35例PBM患者经过(22.05±10.67) mo的随访, 其中1例患者确诊为合并胆管癌行外科手术, 术后有4人因胆总管结石复发而再次行ERCP治疗, 相关临床症状消失, 也取得满意疗效, 总有效率为88.6%(31/35). 研究发现^[25], CCEST术不仅可以缩短PBM患者胆、胰管共同通道, 而且对于部分合并胆、胰管结石患者给予内镜下结石取出术, 解决了胆胰管及共同通道梗阻问题, 通畅引流, 使临床症状得到明显缓解或消失.

但对于PBM患者选择内镜下微创治疗或外科手术一直存在一定争议, 尽管内镜微创介入一定程度上改善了胆胰管汇合部合流异常的解剖结构, 通畅引流, 但是仍然面临着PBM患者的胆管癌高发风险的预期问题^[26]. 因此, 对于PBM患者行ERCP内镜微创治疗时更需要把握CCEST的适应症的“度”, 做到对于不同的PBM患者应具体情况具体分析, 充分评估, 这也是PBM患者行内镜微创介入治疗的难点所在, 值得进一步研究. 本组患者经内镜下CCEST微创介入治疗均未出现明显出血、消化道穿孔、急性重症胰腺炎等ERCP相关严重并发症, 为医生提供了更多的临床治疗选择.

4 结论

PBM起病隐匿, 且发病率较低, 引发的胆、胰相关疾病和胆道癌变高风险值得临床医生重视, 尤其是对于年轻PBM患者, 尽早明确诊断及治疗是关键. 相较于常规预

防性外科手术的创伤性, 且术后仍有胆胰汇合解剖结构异常的存在和相关胆胰疾病的发生, 经ERCP内镜下超级微创干预治疗就显得弥足可取, 因此, 无论是儿童还是成人PBM患者, ERCP内镜下微创干预治疗, 尤其是CCEST缩短共同通道有望成为一种优先选择。

文章亮点

实验背景

胰胆管合流异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)指解剖上主胰管和胆管在十二指肠壁外汇合, 于1969年Babbitt正式命名。PBM导致Oddi括约肌的作用不直接影响胰胆连接处, 无法对汇合口发挥管控作用, 导致胰液和胆汁在两管腔之间交互反流, 继而造成胆道或胰腺的各种病理改变。目前单纯的进行外科手术一切了之不现实, 研究探索内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)微创缩短胰胆管共同通道在PBM中的应用及其机制就变得越来越迫切需要, 这也为PBM患者提供又一个治疗的技术选择。

实验动机

本研究的重点是ERCP微创干预治疗PBM, 探讨通过缩短共同通道(common channel, CC)对PBM患者是否具有减少胰胆反流, 矫正“合流异常”转化为“分流入肠”的作用; 同时通过柱状气囊扩张等, 尽量保护括约肌功能, 同时又改善共同通道的引流作用, 防止胰胆反流, 减少反流性胆管炎及复发性胰腺炎等疾病发生, 并同时取出胆胰结石等, 从而达到内镜下微创干预, 最大限度减少局部解剖结构损伤的治疗目的和动机, 为临床内镜治疗PBM提供理论依据。

实验目标

探讨经内镜下十二指肠乳头括约肌共同通道切开术(endoscopic common channel sphinctertomy, CCEST)微创干预治疗PBM患者的临床效果及安全性。

实验方法

对比观察分析经ERCP内镜下CCEST微创干预治疗35例PBM患者前后1 wk的临床症状变化情况、实验室检查结果、疼痛评分变化、结石取出率等。统计学采用 t 检验和非参数检验(Mann-Whitney U 检验)。

实验结果

35例PBM患者均给予内镜下CCEST, 以缩短共同通道, 其中合并胆、胰管结石患者18例(51.43%), 14例患者首次ERCP取石成功, 成功率为78%; ERCP微创干预治疗术后1 wk, 患者腹痛疼痛评分从术前(6.9±1.02)分下降至

(0.3±0.53)分, 差异有显著性统计学意义($P<0.05$); 血清ALT、AST、TBil、DBil、CRP及胆汁淀粉酶指标明显下降, 差异有显著性统计学意义($P<0.05$); 5例患者出现轻度PEP, 经对症治疗后均未出现术后出血、消化道穿孔和重症胰腺炎等严重并发症。

实验结论

CCEST通过缩短胆胰管汇合部共同通道, 早期改善PBM患者胆胰管引流, 使患者临床症状得到改善或消失, 是内镜微创治疗PBM患者的有效安全方法。

展望前景

CCEST术不仅可以缩短PBM患者胆、胰管共同通道, 而且对于部分合并胆、胰管结石患者给予内镜下结石取出术, 解决了胆胰管及共同通道梗阻问题, 通畅引流, 使临床症状得到明显缓解或消失, 为临床医生提供了更多的治疗选择。但考虑本研究纳入患者数较少可能会限制统计分析的可靠性, 其近、远期的临床效果及安全性仍需进一步循证医学研究和探索。

5 参考文献

- 1 张志威, 俞亚红. 胰胆管合流异常研究进展. 临床外科杂志 2022; 30: 1008-1011 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2022.11.003]
- 2 Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, Itoi T, Shimada H; Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 159-161 [PMID: 24307541 DOI: 10.1002/jhbp.57]
- 3 Komi N, Takehara H, Kunitomo K, Miyoshi Y, Yagi T. Does the type of anomalous arrangement of pancreaticobiliary ducts influence the surgery and prognosis of choledochal cyst? *J Pediatr Surg* 1992; 27: 728-731 [PMID: 1306647 DOI: 10.1016/s0022-3468(05)80102-2]
- 4 Babbitt DP. [Congenital choledochal cysts: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb]. *Ann Radiol (Paris)* 1969; 12: 231-240 [PMID: 5401505]
- 5 Kamisawa T, Honda G. Pancreaticobiliary Maljunction: Markedly High Risk for Biliary Cancer. *Digestion* 2019; 99: 123-125 [PMID: 30179869 DOI: 10.1159/000490816]
- 6 Kamisawa T, Kaneko K, Itoi T, Ando H. Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 610-618 [PMID: 28691687 DOI: 10.1016/s2468-1253(17)30002-x]
- 7 Sanada Y, Sakuma Y, Sata N. Embryological etiology of pancreaticobiliary system predicted from pancreaticobiliary maljunction with incomplete pancreatic divisum: a case report. *BMC Surg* 2018; 18: 50 [PMID: 30068344 DOI: 10.1186/s12893-018-0385-4]
- 8 张诚, 杨玉龙. 胰胆反流的临床分型及治疗. 肝胆胰外科杂志 2022; 34: 257-260 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.05.001]
- 9 Kamisawa T, Ando H, Suyama M, Shimada M, Morine Y, Shimada H; Working Committee of Clinical Practice Guidelines for Pancreaticobiliary Maljunction; Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2012; 47: 731-759 [PMID: 22722902 DOI: 10.1007/s00535-012-0611-2]
- 10 Ragot E, Mabrut JY, Ouaiissi M, Sauvanet A, Dokmak S, Nuzzo G, Halkic N, Dubois R, Létoublon C, Cherqui D, Azoulay D, Irtan

- S, Boudjema K, Pruvot FR, Gigot JF, Kianmanesh R; Working Group of the French Surgical Association. Pancreaticobiliary Maljunctions in European Patients with Bile Duct Cysts: Results of the Multicenter Study of the French Surgical Association (AFC). *World J Surg* 2017; 41: 538-545 [PMID: 27620132 DOI: 10.1007/s00268-016-3684-x]
- 11 Yamada K, Ishikawa T, Ohno E, Iida T, Suzuki H, Uetsuki K, Yashika J, Yoshikawa M, Takami H, Inokawa Y, Uchida H, Kawashima H, Fujishiro M. Double common bile duct associated with pancreaticobiliary maljunction. *Nagoya J Med Sci* 2021; 83: 655-661 [PMID: 34552298 DOI: 10.18999/nagjms.83.3.655]
- 12 Morine Y, Mori H, Utsunomiya T, Imura S, Ikemoto T, Ishibashi H, Shimada M. Epidemiology and Clinical features of Pancreaticobiliary Maljunction. *Tando* 2011; 25: 133-140 [DOI: 10.11210/tando.25.133]
- 13 Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch M M, Mayerle J. Clinical Practice Guideline—Acute and Chronic Pancreatitis. *Deutsches Arzteblatt international* 2022; 119: 495-501 [PMID:35945698 DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0223]
- 14 刘宇虹, 邓刚, 陈俊宗, 汤地. 胰胆管汇合异常的诊治进展. *外科理论与实践* 2020; 25: 523-528 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2020.06.018]
- 15 Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, Araida T, Endo I, Kubota M, Toki A, Noda T, Matsumura T, Miyakawa S, Ishibashi H, Kamisawa T, Shimada H. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 472-480 [PMID: 23579999 DOI: 10.1007/s00534-013-0606-2]
- 16 Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Tabata T, Koizumi S, Kikuyama M. Biliary carcinogenesis in pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2017; 52: 158-163 [PMID: 27704265 DOI: 10.1007/s00535-016-1268-z]
- 17 Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, Fujii H, Hamada Y, Kubota M, Urushihara N, Endo I, Nio M, Taguchi T, Ando H; Japanese Study Group on Congenital Biliary Dilatation (JSCBD). Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 1-16 [PMID: 28111910 DOI: 10.1002/jhbp.415]
- 18 Fukuzawa H, Kajihara K, Tajikawa T, Aoki K, Ajiki T, Maeda K. Mechanism of pancreatic juice reflux in pancreaticobiliary maljunction: A fluid dynamics model experiment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27: 265-272 [PMID: 31943809 DOI: 10.1002/jhbp.714]
- 19 Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, Kenmochi T, Nakagohri T, Ochiai T. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery* 1999; 126: 939-944 [PMID: 10568195 DOI: 10.1016/s0039-6060(99)70036-x]
- 20 Parlak E, Köksal AŞ, Eminler AT, Çiçek B, Dişibeyaz S, Bostancı EB, Akoğlu M, Şahin B. Pancreaticobiliary maljunction in Turkish patients: a multicenter case series. *Surg Endosc* 2022; 36: 2042-2051 [PMID: 33844087 DOI: 10.1007/s00464-021-08490-2]
- 21 杨玉龙. 胆胰汇合部疾病的临床思考和诊治策略. *外科理论与实践* 2015; 20(02): 102-107. [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2015.02.004]
- 22 Halász A, Pécsi D, Farkas N, Izbéki F, Gajdán L, Fejes R, Hamvas J, Takács T, Szepes Z, Czákó L, Vincze Á, Gódi S, Szentesi A, Párniczky A, Illés D, Kui B, Varjú P, Márta K, Varga M, Novák J, Szepes A, Bod B, Ihász M, Hegyi P, Hritz I, Erőss B; Hungarian Pancreatic Study Group. Outcomes and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute biliary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1281-1286 [PMID: 31031177 DOI: 10.1016/j.dld.2019.03.018]
- 23 Zeng JQ, Deng ZH, Yang KH, Zhang TA, Wang WY, Ji JM, Hu YB, Xu CD, Gong B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children with symptomatic pancreaticobiliary maljunction: A retrospective multicenter study. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6107-6115 [PMID: 31686766 DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6107]
- 24 Zhang C, Yang YL, Ma YF, Zhang HW, Shi LJ, Li JY, Lin MJ, Qi CC. Endoscopic Sphincterotomy for Gallbladder Muddy Stones or Sludge in Patients With Papillary Disease: A Retrospective Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018; 28: 30-35 [PMID: 28277438 DOI: 10.1097/sle.0000000000000382]
- 25 Jin Z, Bie LK, Tang YP, Ge L, Shen SS, Xu B, Li T, Gong B. Endoscopic therapy for patients with pancreaticobiliary maljunction: a follow-up study. *Oncotarget* 2017; 8: 44860-44869 [PMID: 28415772 DOI: 10.18632/oncotarget.16228]
- 26 赵敏楠, 范震. 胰胆管汇合异常的诊疗进展. *中华肝胆外科杂志* 2022; 28: 636-640 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20220423-00184]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



作业疗法联合rTMS对脊髓损伤伴胃肠功能失调的干预研究

韩作献, 徐婷, 汪加胜

韩作献, 徐婷, 汪加胜, 浙江中医药大学附属金华中医院康复治疗部
浙江省金华市 321000

韩作献, 主管技师, 研究方向为作业治疗(病种包括脑卒中、脊髓损伤).

作者贡献分布: 韩作献负责课题的设计、研究和论文的撰写, 徐婷负责数据的分析, 汪加胜负责提供实验所需的试剂和部分设备.

通讯作者: 韩作献, 主管技师, 321000, 金华市双溪西路439号, 金华中医院康复治疗部. gangongkeguan@163.com

收稿日期: 2023-09-25

修回日期: 2023-11-18

接受日期: 2023-12-20

在线出版日期: 2024-01-28

Occupational therapy combined with repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of spinal cord injury with gastrointestinal dysfunction

Zuo-Xian Han, Ting Xu, Jia-Sheng Wang

Zuo-Xian Han, Ting Xu, Jia-Sheng Wang, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zuo-Xian Han, Technician-in-Charge, Department of Rehabilitation Medicine, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 439 Shuangxi West Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. gangongkeguan@163.com

Received: 2023-09-25

Revised: 2023-11-18

Accepted: 2023-12-20

Published online: 2024-01-28

Abstract

BACKGROUND

In the treatment of spinal cord injury (SCI) with gastrointestinal dysfunction, the recovery of neurological function is not ideal.

Occupational therapy combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is expected to complement each other, exert their respective advantages, and improve the quality of patients' rehabilitation.

AIM

To observe the therapeutic effect of occupational therapy combined with rTMS in patients with SCI accompanied by gastrointestinal dysfunction.

METHODS

A total of 150 patients with SCI and gastrointestinal dysfunction who met the selection criteria from June 2020 to March 2023 were randomly divided into two control groups and one observation group, with 50 patients in each group, using the random number table method. The two control groups were treated with either occupational therapy or rTMS alone, and the observation group was treated with occupational therapy combined with rTMS for three courses. The therapeutic effect was observed, as well as neuroelectrophysiology [tibial somatosensory evoked potential (SEP) and motion-evoked potential (MEP)], peripheral blood cytokines [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)], muscle strength scores of key muscles of lower limbs, intestinal function [neurologic bowel dysfunction (NBD), Cleveland Incontinence Score, Wexner Constipation Score, and Bristol stool grading], limb function recovery indicators [Barthel Index (BI), Functional Independence Measurement (FIM) Scale, and Berg Balance Scale (BBS)] before and after treatment.

RESULTS

The total effective rate in the observation group was 94.00%, which was higher than that of the occupational therapy group (74.00%) and the rTMS group (80.00%) ($P < 0.05$). After 1 and 3 treatment courses, the latent levels of SEP and MEP of the tibial nerve in ascending order were the

observation group, rTMS group, and occupational therapy group, and the peak levels of SEP and MEP of the tibial nerve in descending order were the observation group, rTMS group, and occupational therapy group ($P < 0.05$); the serum levels of IL-1 β , IL-6, and TGF- β 1 in ascending order were the observation group, rTMS group, and occupational therapy group ($P < 0.05$), and the muscle strength scores of key muscle groups of lower limbs in descending order were the observation group, rTMS group, and occupational therapy group ($P < 0.05$); the NBD, Cleveland incontinence score, and Wexner constipation score in ascending order were the observation group, rTMS group, and occupational therapy group, while BI, FEM, and BBS scores in ascending order were the observation group, rTMS group, and occupational therapy group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with either rTMS or occupational therapy alone, their combination can reduce immune inflammatory response, improve impaired limb movement and intestinal function in patients with SCI accompanied by gastrointestinal dysfunction, and help them return to their families and society better.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Spinal cord injury; Repeated transcranial magnetic stimulation; Curative effect; Functional recovery

Citation: Han ZX, Xu T, Wang JS. Occupational therapy combined with repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of spinal cord injury with gastrointestinal dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 50-57

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/50.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.50>

摘要

背景

脊髓损伤伴胃肠功能紊乱的治疗方法对于神经功能的恢复并不十分理想。观察作业疗法联合重复经颅磁刺激有望相互弥补, 发挥各自优势, 提高患者的康复的质量。

目的

观察作业疗法联合重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)伴胃肠功能失调患者中的应用效果。

方法

通过随机数字表法将2020-06/2023-03间符合选例标准的150例SCI伴胃肠功能失调患者分成3组, 每组50例。对照1组采取作业疗法, 对照2组采取rTMS治疗, 观察组采取作业治疗联合rTMS治疗, 治疗3个疗

程。观察患者疗效、治疗前后神经电生理[胫神经体感诱发电位(SEP)、运动诱发电位(MEP)]、外周血细胞因子[白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)]、下肢关键肌群肌力积分、肠道功能[神经源性肠道功能障碍(neurogenic bowel dysfunction, NBD)、Cleveland失禁评分系统、Wexner便秘评分、布里斯托尔(Bristol)大便分级]、肢体功能恢复指标[Barthel指数(Barthel Index, BI)、功能独立性测量(Functional Independence Measure, FIM)、Berg平衡量表(Berg Balance Scale, BBS)]。

结果

观察组总有效率94.00%高于对照1、2组74.00%、80.00%($P < 0.05$); 观察组治疗1、3个疗程后胫神经SEP、MEP潜伏期水平<对照2组<对照1组, 胫神经SEP、MEP峰值水平>对照2组>对照1组($P < 0.05$); 观察组治疗1、3个疗程后血清IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1水平<对照2组<对照1组($P < 0.05$); 观察组治疗1、3个疗程后下肢关键肌群肌力积分>对照2组>对照1组($P < 0.05$); 观察组治疗1、3个疗程后NBD、Cleveland失禁评分、Wexner便秘评分<对照1、2组, BI、FIM、BBS评分>对照1、2组($P < 0.05$)。

结论

与单一康复疗法相比, rTMS联合作业疗法可降低免疫炎症反应, 改善SCI伴胃肠功能失调患者受损的肢体运动及肠道功能, 有助于其更好地回归家庭与社会。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脊髓损伤; 重复经颅磁刺激; 疗效; 功能恢复

核心提要: 脊髓损伤伴胃肠功能失调的患者通过观察作业疗法联合重复经颅磁刺激能够改善受损的神经和肠道功能, 有助于患者尽快康复。

文献来源: 韩作献, 徐婷, 汪加胜. 作业疗法联合rTMS对脊髓损伤伴胃肠功能失调的干预研究. *世界华人消化杂志* 2024; 32(1): 50-57

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/50.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.50>

0 引言

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是多由外力作用引发的脊柱损害, 可造成神经功能受损, 引起运动功能障碍、感觉功能丧失, 胃肠功能紊乱, 对肠道功能及膀胱控制能力造成不良影响^[1]。目前, 针对本病临床多采取亚低温疗法、呼吸训练、抗炎药物、减压手术及干细胞移植等方式治疗, 虽可在一定程度上减轻临床症状, 但神

经功能恢复有限, 患者运动功能及日常生活能力仍有待提升^[2]. 近年来, SCI治疗中出现了多种康复疗法, 并在改善脊髓功能, 减轻继发性损伤方面取得良好效果. 作业疗法是通过治疗活动提升残障人群在闲暇、工作及自理活动中独立能力的一种康复治疗方式, 利于病患日常生活能力的提升. 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是基于经颅磁刺激技术发展而来的新型刺激模式, 可通过生物效应调节大脑皮层兴奋性, 从而改善神经活性及其功能^[3], 且近年来, rTMS在SCI康复治疗中取得显著疗效, 成为治疗SCI人群的十分有价值的康复工具^[4]. 鉴于这一背景, 本研究初次将作业疗法与rTMS联合应用于SCI伴胃肠功能失调患者, 以期通过新型联合治疗方案进一步强化临床治疗效果, 为此类人群的治疗提供更多循证医学证据.

1 材料和方法

1.1 材料 随机将2020-06/2023-03间150例SCI伴胃肠功能失调患者分成3组, 每组50例. 纳入: 年龄>18岁; 符合美国脊髓损伤学会(American Spinal Injury Association, ASIA)于2015年更新的有关诊断标准^[5], 并经MRI检查确诊, 损伤部位以T₁₂-L₂为主, 临床主诉有上腹胀、上腹痛、餐后饱胀、早饱、恶心呕吐、嗝气厌食等胃肠功能失调症状; 认知功能良好, 且无意识障碍; 能积极配合医师进行评估与治疗. 排除: 存在重度下肢痉挛、关节挛缩、骨折等影响下肢运动功能者; 颅内金属医疗器械及安装心脏起搏器、耳蜗植入物者; 伴有心脑肺等严重脏器疾病者; 存在精神病史、癫痫病史者; 同期参与其他研究者; 受新冠疫情影响无法正常实施方案及数据收集者. 本研究经医院伦理委员会审批, 且患者签署知情同意书.

1.2 方法 均给予常规基础治疗, 包括微循环、营养脑神经及糖皮质激素类药物、物理因子治疗等, 并配合使用莫沙必利, 以促进胃肠动力; 同时, 指导患者完成悬吊训练、瘫痪肢体功能训练等常规训练. 在此基础上给予3组不同治疗方案.

对照1组采取作业疗法: 指导患者完成进食、大小便控制、穿脱衣、转移、洗澡、行走及上、下楼梯等上下肢和手功能康复训练, 15-20 min/次, 1次/d, 6 d/wk, 连续3 mo, 可根据患者恢复状况适当调整训练强度和频率. 在训练过程中, 需详细介绍各项训练要领及注意事项, 使患者熟练掌握训练方法, 了解训练意义和作用. 训练期间, 医师及家属需给予充分鼓励和指导, 以增强其信心, 积极主动地按时按量完成作业训练. 同时, 在作业治疗过程中, 医师需耐心为患者答疑解惑, 不断向其强调作业治疗的重要性, 以避免其产生不良情绪.

对照2组采取rTMS治疗: 采用NK-1A04J经颅磁刺激治疗仪, 刺激位置: 大脑两侧运动皮质(M1区). 刺激模式: 采用间歇性theta模式, 行高频刺激, 每10 s间歇8 s, 刺激2 s, 且每侧治疗时长200 s. 1次/d, 6 d/wk, 4 wk/疗程, 共3个疗程.

观察组采取作业治疗联合rTMS治疗, 方法同对照1、2组.

1.3 观察指标 (1)疗效: 治疗结束后参照ASIA分级评定, 显效: 症状消失或明显减轻, ASIA提高>2级; 有效: 症状有所减轻, ASIA提高≥1级; 无效: 未达上述标准^[6]. 有效、显效计入总有效.

(2)神经电生理: 治疗前后采用Keypoint-4肌电图诱发电位仪(丹麦)检测胫神经体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)、运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)变化情况.

(3)外周血细胞因子: 治疗前后采集患者外周血, 离心(3000 r/min, 10 min, 15 cm)留取血清, 利用酶联免疫吸附技术测定白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)含量.

(4)下肢关键肌群肌力积分: 治疗前后通过徒手肌力分级标准^[7]评价, 按肌力等级分别记0-5分, 分数越高, 提示肌力越强. 共10组肌群, 下肢肌力总分50分, 分数越高, 则下肢肌力及运动功能越好.

(5)肠道功能: 治疗前后采用神经源性肠道功能障碍(neurogenic bowel dysfunction, NBD)^[8]、Cleveland失禁评分系统^[9]、Wexner便秘评分系统^[10]、布里斯托尔(Bristol)大便分级进行评估, NBD评分范围0-47分, 评分越高肠道功能障碍越严重; Cleveland失禁评分0-20分, 评分与失禁程度成正比; Wexner便秘评分0-30分, 评分与便秘程度成正比; Bristol评分1-7分, 评分越高, 大便性状越稀.

(6)功能恢复情况: 治疗前后分别采用Barthel指数(Barthel Index, BI)^[11]、功能独立性测量(Functional Independence Measure, FIM)^[12]量表、Berg平衡量表(Berg Balance Scale, BBS)^[13]评估, 其中BI评分范围0-100分, 评分越高, 受试者日常生活能力越高; FIM评分范围18-126分, 评分越高, 运动及认知功能独立性越好; BBS总分56分, 评分越高, 肢体平衡功能越好.

统计学处理 以SPSS 27.0版本软件处理数据, 计数资料n(%)表示, χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, Z表示; 计量资料满足正态分布时以(mean±SD)表示, t检验, 多组间比较行单因素方差分析, 两两比较采用LSD-t检验; 神经电生理、外周血细胞因子、下肢肌力、肠道功能、功能恢复情况不同时间、组间及交互作用以重复测量方差分析. 检验标准 $\alpha = 0.05$.

表 1 3组一般资料分布

组别	n	年龄(岁)	男/女	病程(周)	ASIA分级				损伤原因		
					A级	B级	C级	D级	高处坠落	交通事故	重物挤压
观察组	50	36.58±9.10	30/20	11.02±3.48	11(22.00)	16(32.00)	15(30.00)	8(16.00)	13(26.00)	24(48.00)	13(26.00)
对照1组	50	34.43±8.75	26/24	10.86±3.10	13(26.00)	17(34.00)	12(24.00)	8(16.00)	15(30.00)	20(40.00)	15(30.00)
对照2组	50	37.10±9.67	28/22	9.76±2.96	10(20.00)	14(28.00)	14(28.00)	12(24.00)	12(24.00)	23(46.00)	15(30.00)
Z/F/ χ^2		1188	0.649	2.315			1.479			0.924	
P		0.308	0.723	0.102			0.687			0.921	

ASIA: 美国脊柱损伤协会.

表 2 3组临床疗效分布n(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	50	24(48.00)	23(46.00)	3(6.00)	47(94.00)
对照1组	50	20(40.00)	17(34.00)	13(26.00)	37(74.00)
对照2组	50	22(44.00)	18(36.00)	10(20.00)	40(80.00)
χ^2					7.351
P					0.025

2 结果

2.1 3组一般资料分布 3组一般资料比较, 如年龄、男/女、病程、ASIA分级、损伤原因, 无显著差异, 见表1.

2.2 3组临床疗效分布 观察组总有效率94.00%高于对照1组、对照2组74.00%、80.00%($P<0.05$), 见表2.

2.3 3组神经电生理指标比较 重复测量方差分析, 组间比较: 3组治疗前胫神经SEP、MEP潜伏期、峰值水平无显著差异; 观察组治疗1、3个疗程后胫神经SEP、MEP潜伏期水平<对照2组<对照1组, 胫神经SEP、MEP峰值水平>对照2组>对照1组($P<0.05$); 不同时间点比较: 3组治疗1、3个疗程后胫神经SEP、MEP潜伏期水平呈逐渐降低趋势, 峰值呈逐渐升高趋势($P<0.05$); 组间·时间点交互作用有统计学意义($P<0.05$), 见表3.

2.4 3组外周血细胞因子比较 重复测量方差分析, 组间比较: 3组治疗前血清IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1水平无显著差异($P>0.05$); 观察组治疗1、3个疗程后血清IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1水平<对照2组<对照1组($P<0.05$); 不同时间点比较: 3组治疗1、3个疗程后血清IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1水平呈逐渐降低趋势($P<0.05$); 组间·时间点交互作用有统计学意义($P<0.05$), 见表4.

2.5 3组下肢关键肌群肌力积分比较 重复测量方差分析, 组间比较: 3组治疗前下肢关键肌群肌力积分无显著差异; 观察组治疗1、3个疗程后下肢关键肌群肌力积分>对照2组>对照1组($P<0.05$); 不同时间点比较: 3组治疗1、3个疗程后下肢关键肌群肌力积分呈逐渐升高趋势($P<0.05$); 组间·时间点交互作用有统计学意义($P<0.05$),

见表5.

2.6 3组肠道功能比较 重复测量方差分析, 组间比较: 3组治疗前NBD、Cleveland失禁评分、Wexner便秘评分、Bristol评分无显著差异; 观察组治疗1、3个疗程后NBD、Cleveland失禁评分、Wexner便秘评分低于对照1组、对照2组($P<0.05$), 对照1组、对照2组相比, 无显著差异; 不同时间点比较: 3组治疗1、3个疗程后NBD、Cleveland失禁评分、Wexner便秘评分呈逐渐降低趋势($P<0.05$); 组间·时间点交互作用有统计学意义($P<0.05$); 治疗前后3组间、组内Bristol评分均无显著差异, 见表6.

2.7 3组功能恢复情况比较 重复测量方差分析, 组间比较: 3组治疗前BI、FIM、BBS评分无显著差异; 观察组治疗1、3个疗程后BI、FIM、BBS评分>对照1组、对照2组($P<0.05$), 对照1组、对照2组相比, 无显著差异; 不同时间点比较: 3组治疗1、3个疗程后BI、FIM、BBS评分呈逐渐升高趋势($P<0.05$); 组间·时间点交互作用有统计学意义($P<0.05$), 见表7.

3 讨论

神经功能缺陷是SCI常见表现, 可引起受损平面以下感觉、运动及自主神经功能障碍. 近年来, 临床实践发现, 单一康复疗法难以发挥理想康复效果, 而通过综合康复疗法的协同作用实现最佳康复效果成为可能, 对改善SCI人群的功能状态, 提升生活质量水平具有积极作用.

作业疗法是康复医学的重要组成部分, 是有目的性、有选择性地应用与日常工作、生活、学习及休闲

表 3 3组神经电生理指标比较(mean ± SD)

指标	组别	n	治疗前	治疗1个疗程后	治疗3个疗程后
胫神经SEP潜伏期(ms)	观察组	50	48.32 ± 7.24	32.24 ± 4.62	25.10 ± 3.55
	对照1组	50	46.98 ± 6.33	42.32 ± 5.11	36.48 ± 4.17
	对照2组	50	47.12 ± 5.97	39.10 ± 5.78	32.58 ± 3.96
	F值		$F_{\text{组间}} = 13.120, F_{\text{时间}} = 26.758, F_{\text{交互}} = 17.968$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
胫神经SEP峰值(mV)	观察组	50	1.05 ± 0.32	3.36 ± 0.56	4.16 ± 0.96
	对照1组	50	1.02 ± 0.41	2.03 ± 0.61	2.89 ± 0.75
	对照2组	50	1.10 ± 0.36	2.67 ± 0.59	3.43 ± 1.00
	F值		$F_{\text{组间}} = 17.103, F_{\text{时间}} = 32.754, F_{\text{交互}} = 23.685$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
胫神经MEP潜伏期(ms)	观察组	50	52.10 ± 5.69	36.65 ± 4.13	26.65 ± 3.58
	对照1组	50	53.24 ± 6.78	47.42 ± 5.47	40.23 ± 4.74
	对照2组	50	52.67 ± 5.12	43.29 ± 4.69	37.11 ± 4.30
	F值		$F_{\text{组间}} = 15.341, F_{\text{时间}} = 29.687, F_{\text{交互}} = 21.695$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
胫神经MEP峰值(mV)	观察组	50	2.15 ± 0.69	3.78 ± 0.97	4.63 ± 1.12
	对照1组	50	1.98 ± 0.72	2.43 ± 0.76	3.12 ± 0.98
	对照2组	50	2.03 ± 0.80	3.27 ± 0.85	3.85 ± 1.01
	F值		$F_{\text{组间}} = 9.685, F_{\text{时间}} = 16.937, F_{\text{交互}} = 11.624$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

SEP: 体感诱发电位; MEP: 运动诱发电位.

表 4 3组外周血细胞因子比较(mean ± SD, ng/L)

指标	组别	n	治疗前	治疗1个疗程后	治疗3个疗程后
IL-1β	观察组	50	15.32 ± 3.12	9.33 ± 2.10	6.85 ± 1.65
	对照1组	50	16.17 ± 2.96	13.69 ± 2.36	10.21 ± 1.74
	对照2组	50	15.11 ± 3.24	11.20 ± 1.98	8.36 ± 1.32
	F值		$F_{\text{组间}} = 14.635, F_{\text{时间}} = 26.854, F_{\text{交互}} = 17.295$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
IL-6	观察组	50	13.20 ± 2.12	8.65 ± 1.13	5.11 ± 1.00
	对照1组	50	14.13 ± 3.00	12.36 ± 2.02	10.06 ± 1.20
	对照2组	50	13.85 ± 2.96	10.10 ± 1.24	8.14 ± 1.19
	F值		$F_{\text{组间}} = 17.237, F_{\text{时间}} = 34.105, F_{\text{交互}} = 24.521$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
TGF-β1	观察组	50	1325.25 ± 356.85	832.69 ± 247.69	412.65 ± 52.27
	对照1组	50	1298.98 ± 418.54	1132.10 ± 310.38	900.49 ± 101.54
	对照2组	50	1310.46 ± 379.65	987.48 ± 211.62	757.15 ± 98.62
	F值		$F_{\text{组间}} = 8.657, F_{\text{时间}} = 19.302, F_{\text{交互}} = 11.574$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

IL-1β: 白介素-1β; IL-6: 白介素-6; TGF-β1: 转化生长因子β1.

等相关的训练活动来治疗心理、躯体等方面功能障碍, 以最大限度地提高或恢复病患劳动和独立生活能力. 史海燕等^[14]将作业疗法应用于脑卒中患者, 得出该疗法有助于促进患者肢体功能恢复、提高日常生活能力的结论. 学者李逸清等^[15]发现, 作业疗法可恢复分娩性臂丛

神经受损患者上肢功能. 近年来, 在康复医学不断发展和进步的同时, 磁刺激作为一项神经调节技术在脑卒中康复、脑性瘫痪、神经性疼痛等多种疾病中得以长足发展, 并取得显著效果^[16]. 同时, 研究认为, SCI后运动功能与神经系统重塑存在一定相关性^[17]. 研究显示,

表 5 3组下肢关键肌群肌力积分比较(mean ± SD, 分)

组别	n	治疗前	治疗1个疗程后	治疗3个疗程后
观察组	50	18.96 ± 3.24	27.69 ± 2.96	33.68 ± 3.57
对照1组	50	17.75 ± 4.12	21.11 ± 3.12	23.62 ± 4.11
对照2组	50	18.32 ± 3.96	24.65 ± 3.29	28.19 ± 3.75
F值		$F_{\text{组间}} = 13.206, F_{\text{时间}} = 19.674, F_{\text{交互}} = 15.326$		
P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

表 6 3组肠道功能比较(mean ± SD, 分)

指标	n	n	治疗前	治疗1个疗程后	治疗3个疗程后
NBD	观察组	50	22.32 ± 3.12	15.32 ± 2.19	11.10 ± 1.98
	对照1组	50	21.69 ± 2.98	18.54 ± 3.20	13.78 ± 2.12
	对照2组	50	22.14 ± 3.36	18.13 ± 2.67	14.10 ± 2.65
	F值		$F_{\text{组间}} = 11.364, F_{\text{时间}} = 18.401, F_{\text{交互}} = 13.267$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
Cleveland失禁评分	观察组	50	11.32 ± 1.28	6.68 ± 1.32	4.32 ± 0.85
	对照1组	50	10.98 ± 1.36	8.74 ± 1.12	7.10 ± 1.10
	对照2组	50	11.40 ± 2.01	8.87 ± 1.03	6.78 ± 1.03
	F值		$F_{\text{组间}} = 14.136, F_{\text{时间}} = 21.695, F_{\text{交互}} = 18.302$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
Wexner便秘评分	观察组	50	18.68 ± 2.96	13.20 ± 1.69	8.62 ± 1.13
	对照1组	50	19.00 ± 3.12	17.04 ± 2.13	11.96 ± 1.67
	对照2组	50	17.95 ± 2.47	16.68 ± 2.77	12.32 ± 1.95
	F值		$F_{\text{组间}} = 12.647, F_{\text{时间}} = 20.105, F_{\text{交互}} = 15.237$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
Bristol评分	观察组	50	4.32 ± 0.56	4.28 ± 0.71	4.36 ± 0.82
	对照1组	50	4.10 ± 0.72	4.13 ± 0.69	4.09 ± 0.75
	对照2组	50	4.28 ± 0.63	4.30 ± 0.73	4.25 ± 0.63
	F值		$F_{\text{组间}} = 0.562, F_{\text{时间}} = 0.710, F_{\text{交互}} = 0.577$		
	P值		$P_{\text{组间}} > 0.05, P_{\text{时间}} > 0.05, P_{\text{交互}} > 0.05$		

NBD: 神经源性肠道功能障碍; Cleveland: 克利夫兰; Wexner: 卫克斯奈; Bristol: 布里斯托尔.

受损神经系统存在再生及部分功能恢复的可能性, 而在一定程度上提升神经元活性, 可促使损伤脊髓功能不断恢复^[18]. rTMS作为神经调节技术在高频重复磁刺激时, 能激活大脑皮层兴奋性, 提升神经元细胞活性. 本研究发现, 观察组疗效高于对照1、2组, 可见将作业疗法与rTMS联合可发挥协同作用, 进一步强化疗效, 这与以往研究报道存在一致性^[19]. 既往研究报道^[20], 诱发电位是评价脊髓功能的重要指标, 分为MEP和SEP, 前者是大脑运动皮层得到刺激后在脊髓、肌肉上的反应, 后者是感觉神经获取刺激后在中枢系统产生的综合电位活动. 本研究发现, 治疗后不同时间点观察组胫神经上诱发电位优于对照2组, 而对照2组优于对照1组, 这一结果表明, 相比单一疗法, rTMS联合作业疗法在改善SCI患者诱发电位方面更具优势, 同时rTMS在一定程度上优于作业

疗法. 分析原因在于, 本研究选择在M1区行theta节律刺激, 可促使脊髓束向下传导, 控制肢体远端运动神经元, 并以此达到控制肢体运动的目的, 可使下肢运动功能恢复, 在收缩中能募集更多运动单位, 以逐渐恢复下肢运动及感觉功能, 在胫神经上表现出更好的诱发电位. 同时, 配合作业疗法, 不断强化肢体运动及活动能力, 可进一步改善肢体运动及感觉功能. 另有调查发现, 脊髓损伤后, 肌肉瘫痪、肌力及运动活动能力下降是最明显的损害之一, 通常也是病患及家属对未来功能改善提出期望的第一个关注点^[21]. SCI会造成神经元及胶质细胞出现不同程度的凋亡、坏死、胶质瘢痕、炎症及神经传递受损等. 而在神经改善方面, 有研究报道, theta节律刺激可能存在一定作用, 有助于减轻受损神经元炎症反应, 促进其结构的重建, 发挥神经保护及神经传递作用^[22].

表 7 3组功能恢复情况比较(mean ± SD, 分)

指标	组别	n	治疗前	治疗1个疗程后	治疗3个疗程后
BI	观察组	50	32.65 ± 4.10	42.39 ± 4.54	48.15 ± 5.00
	对照1组	50	31.96 ± 3.54	36.57 ± 5.10	40.96 ± 3.75
	对照2组	50	32.18 ± 3.79	37.96 ± 4.92	41.32 ± 4.29
	F值		$F_{\text{组间}} = 10.321, F_{\text{时间}} = 18.203, F_{\text{交互}} = 11.986$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
FIM	观察组	50	53.69 ± 4.19	58.21 ± 3.96	61.32 ± 4.67
	对照1组	50	52.96 ± 5.00	55.32 ± 4.13	57.87 ± 4.12
	对照2组	50	53.34 ± 4.52	56.10 ± 3.74	58.00 ± 3.96
	F值		$F_{\text{组间}} = 6.102, F_{\text{时间}} = 13.219, F_{\text{交互}} = 8.005$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
BBS	观察组	50	27.32 ± 2.98	36.24 ± 3.32	45.62 ± 4.13
	对照1组	50	28.10 ± 3.32	31.57 ± 4.10	39.51 ± 3.67
	对照2组	50	27.65 ± 3.47	32.00 ± 3.96	40.32 ± 4.33
	F值		$F_{\text{组间}} = 11.695, F_{\text{时间}} = 21.301, F_{\text{交互}} = 13.658$		
	P值		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

BI: Barthel指数; FIM: 功能独立性测量量表; BBS: Berg平衡量表。

本研究显示, 治疗后观察组下肢关键肌群肌力高于单一对照组, 且肢体功能及日常活动能力均优于单一对照组, 可见在作业疗法改善患者肢体运动及活动能力的同时配合rTMS治疗, 可进一步强化SCI患者功能恢复, 提高肢体肌力, 改善预后效果。

SCI涉及多种生理病理机制, 可诱发系列免疫炎症反应, 而细胞因子间炎症级联反应会加重脊髓损伤程度。研究报道, IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1与脊髓受损程度及神经功能缺失程度存在一定相关性, 并可将其作为脊髓损伤修复的评估指标^[23]。本研究发现, 治疗后观察组上述指标水平低于对照2组低于对照1组。rTMS可通过激活大脑皮层兴奋性而提升神经元细胞活性, 从而对受损脊髓产生修复作用, 同时配合作业疗法强化日常生活能力训练, 可提高肢体灵活度及运动能力, 协助受损神经元的修复, 这可能也是本研究联合方案治疗效果更佳的重要原因之一。另外, 胃肠功能紊乱是SCI常见表现, 本研究中相比单一对照组, 观察组肠道功能得到明显改善, 考虑可能与rTMS联合作业疗法能有效修复受损脊髓, 减轻脊髓损伤对胃肠道功能的影响有关。

4 结论

综上, 与单一康复疗法相比, rTMS联合作业疗法可降低免疫炎症反应, 改善SCI伴胃肠功能失调患者受损的肢体运动及肠道功能, 有助于其更好地回归家庭与社会。此外, 虽然单一作业疗法与rTMS均取得良好治疗效果, 且疗效方面无显著差异, 但相比作业疗法, rTMS在改善患者神经电生理、下肢关键肌群肌力及免疫炎症方面

更具优势, 且其是一项无创治疗技术, 无药物依赖性, 患者依从性更好, 而作业疗法虽具有良好效果, 但训练依从性方面需加强监督。临床应用, 可根据患者实际情况合理选择单一或联合治疗方案, 在确保患者依从性的同时提升治疗效果。此外, 本研究尚存不足, 如仅仅实施3个疗程的干预, 若延长干预疗程是否会提高疗效暂未可知, 今后可以此为研究方向, 延长干预时间, 定期评估效果, 以进一步确定最佳干预和治疗时间, 同时进行远期随访, 以评价该方案的远期效益, 为临床提供更为系统、全面、深入的试验数据。

文章亮点

实验背景

脊髓损伤不仅直接影响运动、感觉等神经功能, 而且会导致胃肠功能紊乱, 影响身体的营养吸收, 造成免疫力低下等。目前治疗手段对于脊髓损伤的治疗效果并不十分理想。

实验动机

作业疗法对于脊髓损伤患者日常生活能力的提升有极大的帮助, 重复经颅磁刺激能够改善神经功能, 在治疗脊髓损伤中极具价值潜力。

实验目标

作业疗法与重复经颅磁刺激在改善神经功能方面具有各自的优势, 将二者同时进行脊髓损伤的治疗, 观察是否具有更佳的疗效以及相应胃肠功能紊乱等症状的改

善.

实验方法

本研究采用三种治疗方式对比, 观察疗效、神经电生理、外周血细胞因子、下肢关键肌群肌力积分、肠道功能以及功能恢复情况等多项指标评判联合疗法的优势.

实验结果

联合治疗组在总有效率, 治疗后的胫神经体感诱发电位、运动诱发电位潜伏期水平, 血清白介素1 β 、白介素6、转化生长因子 β 1水平, 下肢关键肌群肌力积分, 肠道功能评分等指标均优于单独疗法.

实验结论

重复经颅磁刺激联合作业疗法可降低脊髓损伤患者的免疫炎症反应, 改善胃肠功能, 有助于受损肢体的运动恢复.

展望前景

联合疗法在治疗脊髓损伤患者中疗效显著, 但是本研究干预的疗程和随访时间较短, 没有确定最佳干预和治疗时间. 因此, 延长干预治疗周期和随访时长, 更科学地对该方案的数据进行评价.

5 参考文献

- 1 Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, Idris J, Ng AMH, Selvi Naicker A, Ismail OHR, Athi Kumar RK, Lokanathan Y. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33066029 DOI: 10.3390/ijms21207533]
- 2 Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurol Clin* 2021; 39: 471-488 [PMID: 33896529 DOI: 10.1016/j.ncl.2021.02.004]
- 3 Duan R, Qu M, Yuan Y, Lin M, Liu T, Huang W, Gao J, Zhang M, Yu X. Clinical Benefit of Rehabilitation Training in Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2021; 46: E398-E410 [PMID: 33620185 DOI: 10.1097/BRS.0000000000003789]
- 4 Kumru H, Flores A, Rodríguez-Cañón M, Soriano I, García L, Vidal-Samsó J. [Non-invasive brain and spinal cord stimulation for motor and functional recovery after a spinal cord injury]. *Rev Neurol* 2020; 70: 461-477 [PMID: 32500525 DOI: 10.33588/m.7012.2019453]
- 5 Kirshblum S, Snider B, Rupp R, Read MS; International Standards Committee of ASIA and ISCoS. Updates of the International Standards for Neurologic Classification of Spinal Cord Injury: 2015 and 2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2020; 31: 319-330 [PMID: 32624097 DOI: 10.1016/j.pmr.2020.03.005]
- 6 高辰, 班妮娅·巴合提, 郝培如, 李晓静. 针灸联合康复治疗对脊髓损伤患者临床疗效、神经功能恢复及神经细胞因子的影响. *四川中医* 2022; 40: 204-208

- 7 杨曼, 刘强, 熊小云, 王瑞. 康复治疗联合等速肌力训练对全膝关节置换术后患者膝关节功能的影响. *新乡医学院学报* 2023; 40: 230-233 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.03.006]
- 8 Kelly MS, Benninga MA, Yang SS, Franco I, Payne C, Wei CH, Rodriguez L, Beierwaltes P, Tanaka ST. Pediatric neurogenic bowel dysfunction: ICCS review document. *J Pediatr Urol* 2023; 19: 232-239 [PMID: 36828731 DOI: 10.1016/j.jpuro.2023.01.015]
- 9 Colbran R, Gillespie C, Ayvaz F, Warwick AM. A comparison of faecal incontinence scoring systems. *Colorectal Dis* 2021; 23: 1860-1865 [PMID: 33724629 DOI: 10.1111/codi.15634]
- 10 Brochard C, Jezequel M, Blanchard-Dauphin A, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Leroi AM, Reymann JM, Peyronnet B, Morcet J, Siproudhis L. Transanal irrigation is a better choice for bowel dysfunction in adults with Spina bifida: A randomised controlled trial. *Colorectal Dis* 2023; 25: 1267-1276 [PMID: 36799340 DOI: 10.1111/codi.16518]
- 11 周静, 刘芳, 周明超, 袁健, 朱晓龙, 骆伟, 吕星, 陈文生, 陈媛, 王玉龙. 一种新型日常生活活动力量表与Barthel指数-5项在康复科中应用的特征比较. *中国康复医学杂志* 2021; 36: 1529-1534 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2021.12.008]
- 12 周青青, 施加加, 倪波业. 扩展Barthel指数与功能独立性量表在评定脑卒中患者日常生活活动功能等级中的对比分析. *中华物理医学与康复杂志* 2021; 43: 602-606 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.07.005]
- 13 何静, 汪伍, 厉坤鹏, 苏剑清, 王晓蕾, 冯伟. 六式太极拳训练对脑卒中患者姿势平衡功能的影响. *中国康复医学杂志* 2022; 37: 482-487 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2022.04.008]
- 14 史海燕, 雒韵韵, 张超, 王兆蒙, 阴秀春, 杨涵涵. 引导式教育理念下的作业疗法小组治疗对脑卒中患者康复疗效的观察. *中国康复医学杂志* 2022; 37: 1558-1561 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2022.11.019]
- 15 李逸清, 李凤岩, 李贺, 张晨, 徐晓萌, 吕忠礼. 作业疗法对分娩性臂丛神经损伤患儿上肢功能的改善作用观察. *山东医药* 2021; 61: 72-74 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.03.018]
- 16 Kesikburun S. Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. *Turk J Phys Med Rehabil* 2022; 68: 1-8 [PMID: 35949977 DOI: 10.5606/tftrd.2022.10608]
- 17 Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, Xu DS, Cheng LM. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation. *Neural Regen Res* 2020; 15: 1437-1450 [PMID: 31997803 DOI: 10.4103/1673-5374.274332]
- 18 Jo HJ, Richardson MSA, Oudega M, Perez MA. Paired corticospinal-motoneuronal stimulation and exercise after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2021; 44: S23-S27 [PMID: 34779722 DOI: 10.1080/10790268.2021.1970908]
- 19 靳静娜, 王会琴, 廖文清, 王欣, 王贺, 刘志朋, 殷涛. rTMS联合运动训练对运动皮质功能影响的研究. *生物医学工程与临床* 2020; 24: 1-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.03.018]
- 20 殷杰, 邵阳, 张旭斌, 王善付, 王建伟. 脊髓康联合电针夹脊穴对脊髓损伤大鼠诱发电位及脊髓组织结构的影响. *中医学报* 2021; 36: 2395-2400 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.11.499]
- 21 Wincek A, Huber J, Leszczyńska K, Fortuna W, Okurowski S, Chmielak K, Tabakow P. The Long-Term Effect of Treatment Using the Transcranial Magnetic Stimulation rTMS in Patients after Incomplete Cervical or Thoracic Spinal Cord Injury. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34279459 DOI: 10.3390/jcm10132975]
- 22 杨潇潇, 杨威. 重复经颅磁刺激在不完全性脊髓损伤患者康复中的应用价值. *中国脊柱脊髓杂志* 2022; 32: 362-368 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.04.11]
- 23 张勇, 申才良, 董福龙, 章仁杰, 葛鹤. 颈部脊髓损伤患者24 h内外周血中细胞因子水平与ASIA功能分级的相关性: 对照组比较. *中国组织工程研究* 2018; 22: 3824-3830 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0809]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



螺杆菌属细菌致病基因系统进化分析

徐乐, 刘兴, 吴琦, 华召来, 杨菲, 张军峰

徐乐, 张军峰, 南京中医药大学医学院 江苏省南京市 210023

刘兴, 杨菲, 南京师范大学生命科学学院 江苏省南京市 210023

吴琦, 中国科学院微生物研究所 北京市 100101

华召来, 扬中市人民医院肿瘤防治研究所 江苏省镇江市 212299

徐乐, 在读研究生, 研究方向为消化道癌前病变的发生机制。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82274369; 江苏省中医药科技发展计划项目, No. MS2021003.

作者贡献分布: 张军峰提出研究思路; 徐乐、刘兴和杨菲共同完成数据分析; 吴琦指导数据分析; 徐乐撰写论文稿件; 张军峰和华召来指导论文修改。

通讯作者: 张军峰, 教授, 210023, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学医学院. zhangjunfeng419@njucm.edu.cn

收稿日期: 2023-11-14

修回日期: 2023-12-01

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-01-28

Phylogenetic analysis of pathogenic genes in *Helicobacter* species

Le Xu, Xing Liu, Qi Wu, Zhao-Lai Hua, Fei Yang, Jun-Feng Zhang

Le Xu, Jun-Feng Zhang, School of Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Xing Liu, Fei Yang, School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Qi Wu, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Zhao-Lai Hua, Institute of Tumor Prevention and Control, People's Hospital of Yangzhong City, Zhenjiang 212299, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82274369; Chinese Medicine Science and Technology Program of Jiangsu Province, No. MS2021003.

Corresponding author: Jun-Feng Zhang, Professor, School of Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, No. 138 Xianlin Avenue, Qixia District, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. zhangjunfeng419@njucm.edu.cn

Received: 2023-11-14

Revised: 2023-12-01

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-01-28

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter bacteria are associated with gastrointestinal diseases, especially *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). With the isolation of many non-*Helicobacter pylori* *Helicobacters* (NHPH) from the liver, intestines, and gallbladder of natural animal reservoirs, NHPH have been potential zoonotic pathogens, but their infection and pathogenic mechanisms are still unclear.

AIM

To explore the phylogenetic relationship of *Helicobacter* species based on their pathogenic genes.

METHODS

The present study collected the genomic sequences of 50 strains in genus *Helicobacter*, including 12 strains of *H. pylori* and 38 strains of NHPH. Based on 16S rRNA gene and several pathogenic genes (flagella, urease, and virulence factors), MAGA software (Version 11.0) was used to align their sequences and construct phylogenetic trees.

RESULTS

The phylogenetic tree of 16S rRNA gene showed that gastric *Helicobacter* (GH) and enterohepatic *Helicobacter* species (EHS) were clustered into two large branches, respectively. All of the GH's hosts were mammals, while the hosts of EHS were many wild poultry and mammals. Based on the flagella motility-related genes (*flaA*, *flaB*, *fliP*, *fliQ*, *fliR*, *fliG*,

fliM, and *fliN*), the phylogenetic trees were divided into two major branches (GH and EHS). Similarly, the phylogenetic trees of lipopolysaccharide (LPS) biosynthesis-related genes (*lptA*, *waaC*, and *waaF*) presented two major branches (GH and EHS), too. The urease genes existed in all of the 12 strains of *H. pylori*, 13 strains of gastric NHPH, and 4 strains of EHS (*H. hepaticus*, *H. muridarum*, *H. bilis*, and *H. anseris*). However, no significant phylogenetic patterns of GH and EHS were observed in the seven urease genes (*ureA*, *ureB*, *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH*, and *ureI*).

CONCLUSION

The phylogenetic relationship of *Helicobacter* species' pathogenic genes is dominated distinctly by the special colonization areas including gastric and enterohepatic niches.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter* species; 16S rRNA; Pathogenicity genes; Phylogenetic analysis

Citation: Xu L, Liu X, Wu Q, Hua ZL, Yang F, Zhang JF. Phylogenetic analysis of pathogenic genes in *Helicobacter* species. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 58-70

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/58.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.58>

摘要

背景

螺杆菌属(*Helicobacter*)与多种消化道疾病相关,除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)外,多种非*H. pylori*螺杆菌属细菌(non-*Helicobacter pylori Helicobacters*, NHPH)也从多种动物宿主的肝脏、肠道和胆囊中分离出来,作为潜在的人畜共患病病原体,其感染和致病机制尚不清楚。

目的

基于*H. pylori*致病基因探讨螺杆菌属细菌的系统进化关系。

方法

调取12株*H. pylori*和38株NHPH的基因组,基于16S rRNA、鞭毛、尿素酶以及毒力因子基因,利用MAGA 11软件进行序列比对并构建系统进化树。

结果

基于16S rRNA基因的系统进化分析结果显示,胃内螺杆菌(Gastric *Helicobacter*, GH)和肝肠螺杆菌(Enterohepatic *Helicobacter* Species, EHS)聚集为2个大支, GH宿主均为哺乳动物,而EHS宿主多为禽类和哺乳动物。基于细菌鞭毛动力相关基因(*flaA*、*flaB*、*fliP*、*fliQ*、*fliR*、*fliG*、*fliM*、*fliN*)的系统进化分析支持基于16S rRNA基因所得到的系统发育关系,基于脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)合成相关基因(*lptA*,

*waaC*和*waaF*)的系统进化关系也具有类似的规律。尿素酶基因存在于12株*H. pylori*和13株胃内NHPH中,仅在4株EHS(*H. hepaticus*、*H. muridarum*、*H. bilis*、*H. anseris*)中存在,但7个尿素酶基因的系统进化树未见明显一致性规律。

结论

螺杆菌属细菌的系统进化受到胃和肝肠定植部位的显著影响。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 螺杆菌属; 16S rRNA; 致病基因; 进化分析

核心提要: 基于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)致病基因,本文分析了12株*H. pylori*和38株非*H. pylori*螺杆菌属细菌的系统进化关系,发现胃和肝肠生态位是系统进化的主要驱动力,为深入研究非*H. pylori*螺杆菌属细菌的进化与感染机制提供了系统发生证据。

文献来源: 徐乐, 刘兴, 吴琦, 华召来, 杨菲, 张军峰. 螺杆菌属细菌致病基因系统进化分析. *世界华人消化杂志* 2024; 32(1): 58-70

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/58.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.58>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的发现结束了胃内无菌论,非培养依赖的分子生物学检测技术发现胃内存在大量非*H. pylori*细菌,如拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、梭杆菌门(Fusobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)等^[1]。研究证实,包括*H. pylori*在内的螺杆菌属是胃内优势菌属(相对丰度可大于50%),不仅参与胃黏膜病变的发生发展,而且深刻影响胃菌群的结构与共生关系^[2]。最新研究发现,慢性萎缩性胃炎患者感染携毒力因子*H. pylori*的比例显著高于非萎缩性胃炎,且胃内菌群多样性降低^[3],在*H. pylori*阴性患者胃内也能检测到螺杆菌属细菌^[4],提示非*H. pylori*螺杆菌属细菌(non-*Helicobacter pylori Helicobacters*, NHPH)可能是胃黏膜病变的新病原体,其详细机制尚不清楚。

最先发现的NHPH是从雪貂胃内分离出的*H. mustelae*,后又从猫、狗胃内分离得到*H. felis*,从赤狐胃内分离得*H. labacensis*、*H. mehlei*、*H. vulpis*^[5]。除定植于胃部,在某些动物的肝脏、肠道和胆囊也能发现螺杆菌属的存在,如*H. hepaticus*和*H. marmot*。目前已鉴定出的NHPH有47种,根据寄居部位分为胃内螺杆菌(Gastric *Helicobacter*, GH)和肝肠螺杆菌(enterohepatic *Helicobacter* species, EHS),多呈隐性感染,参与消化系统疾病的发生发展^[6]。作为螺杆菌属的代表性菌株,*H. pylori*感染全球

约50%的成年人群, 可导致慢性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生甚至胃癌^[7], *H. pylori*感染者罹患胃癌的风险可增加约2-8倍^[8]. 动物实验显示, 多种NHPH与消化系统疾病相关, *H. hepaticus*灌胃BALB/c小鼠可诱导肝脏纤维化和癌前病变^[9], *H. bilis*可诱导小鼠炎症性肠病^[10], *H. suis*与猪胃炎和胃溃疡有关^[11]. 这些结果提示, NHPH感染参与胃、肠、肝等消化器官病变.

*H. pylori*感染致病过程大致分为四个阶段: (1)对胃黏膜酸性环境的适应; (2)利用鞭毛向上皮细胞移动; (3)上皮细胞屏障的穿透与特定受体的附着; (4)毒素的释放及细胞毒性作用^[12]. 尿素酶是辅助*H. pylori*定植的关键因子, 由尿素酶基因簇编码. 在生理pH水平下, 尿素酶阴性的*H. pylori*突变株丧失胃黏膜定植能力, 而尿素酶阳性的*H. pylori*可水解尿素, 释放氨升高胃内pH值^[13]. *H. pylori*鞭毛作为动力提供器官, 能保护细菌免受胃部酸性环境的侵袭, 使致病菌能够迁移到黏膜上皮, 鞭毛基因(*flaA*和*flaB*)突变则会降低*H. pylori*的运动和定植能力^[12]. 组成细菌鞭毛的几种鞭毛蛋白, 如HpA、FlaA或FlaB, 可能在感染后引起体液免疫并刺激特异性抗体反应^[14]. 而在成功定植后, *H. pylori*会释放毒素和侵袭因子, 主要包括血型抗原结合黏附素(blood group antigen-binding adhesion, BabA)、唾液酸结合黏附素(sialic acid-binding adhesin, SabA)、黏附相关脂蛋白(adherence-associated lipoprotein, AlpA/B)、CagA、空泡细胞毒素相关蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA)等, 其中CagA和VacA能够利用IV型分泌系统进入上皮细胞^[12], 参与诱导胃黏膜上皮损伤和持续性炎症, 促进胃癌发生^[15]. 因此, *H. pylori*致病机制为揭示NHPH致病性提供了参考依据.

螺杆菌属与人类共存数万年或更久, 为适应不同的环境, 基因组呈现高度异质性和多样性, 在不同人群和地域间存在显著差异. 为了探索螺杆菌属细菌的感染与进化机制, 本研究调取了50株细菌的基因组, 基于16S rRNA基因、鞭毛基因、尿素酶基因、脂多糖合成相关基因, 构建系统进化树, 为更好理解螺杆菌属致病潜能提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 螺杆菌属菌株筛选: Genus(<https://lpsn.dsmz.de/genus>)网站查找螺杆菌属成员, 根据目前已发表的文献, 确定各螺杆菌的标准株、宿主、寄居部位和致病性, 每种NHPH优先选择标准菌株作为研究对象, 如果无标准株, 则随机选择1个基因组完整的非标准株. *H. pylori*菌株数量很多, 本研究以毒力因子CagA/VacA基因携带状态为标准, 选择CagA⁺/VacA⁺、CagA⁺/VacA⁻、CagA⁻/VacA⁺、CagA⁻/VacA⁻的*H. pylori*各3株,

作为*H. pylori*代表菌株.

1.1.2 螺杆菌属菌株基因序列提取: 美国国家生物技术信息中心(National Center of Biotechnology Information, NCBI)Assembly(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库下载螺杆菌属菌株基因组数据, 包括核酸序列信息文件(fasta nucleic acid file, fna)、基因对应蛋白质序列信息文件(fasta Amino Acid file, faa)和基因组注释文件(general feature format, gff). 在Gene数据库中检索螺杆菌完整16S rRNA序列, 以完整序列作为参照序列, 在TBtools(version 1.098745)软件或NCBI的Blast(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)工具中进行相似性检索, 调取其他菌株16S rRNA基因序列信息, 根据位点信息和匹配度, 选择匹配度较高的序列进行系统进化分析. 基于*H. pylori*致病机制, 选择尿素酶、鞭毛、黏附素和毒力因子等常见致病物质基因进行分析, 观察这些基因在螺杆菌属细菌基因组中的分布, 在核酸序列信息fna文件中调取相应基因序列, 以调取到的完整序列进行系统进化分析.

1.2 方法

1.2.1 基因序列比对: 将调取到的16S rRNA和致病物质基因序列导入MAGA软件(<https://www.megasoftware.net/>)进行序列比对, 核对修正, 去掉首尾两端不规则冗余序列, 筛选标准: (1)菌株名称一致; (2)序列连续性较好, 缺口(gap)≤5; (3)序列长度大于原始序列1/3. 选择符合标准的基因序列, 进行系统进化分析.

1.2.2 系统进化分析: 序列比对完成后采用邻接法(neighbor-joining method, NJ)或最大似然法(maximum likelihood method, ML)在MAGA软件中进行构树, 进化树采用重复抽样分析(Bootstrap Analysis)1000次的方法检验各分支的置信度, 利用Figtree(<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>)软件对进化树进行优化调整.

2 结果

2.1 螺杆菌属细菌基因组信息 首先, 在NCBI Assembly数据库查询“*Helicobacter pylori*”, 共得3385株*H. pylori*基因组信息, 根据毒力因子CagA/VacA基因的4种携带状态, 每种状态选择3个菌株, 其中, CagA⁺/VacA⁺携带状态*H. pylori*菌株为FDAARGOS_298、ATCC 43504和NCTC 11637, CagA⁺/VacA⁻携带状态*H. pylori*菌株为83、J99和MT5135, CagA⁻/VacA⁺携带状态*H. pylori*菌株为B659-C2、280-A-EK1和HUP-B14, CagA⁻/VacA⁻携带状态*H. pylori*菌株为HP14039、LIM-008和HPY. 其次, 查阅文献获得38株正式命名的NHPH, 其中4株(*H. nemestrinae*、*H. westmeadii*、*H. suncus*、*H. apr*)缺失基因组信息. 最后, 本研究纳入50个螺杆菌属菌株作为研究对象, 表1展示了菌株名称、宿主、致病性、基因组编号等信息.

2.2 螺杆菌属细菌16S rRNA基因系统进化分析 NCBI Gene数据库中, *H. pylori*和6株NHPH(*H. felis*、*H. cinaedi*、*H. pullorum*、*H. bilis*、*H. bizzozeronii*、*H. suis*)具有完整的16S rRNA序列, 作为参照序列进行序列调取。*H. nemestrinae*、*H. westmeadii*、*H. suncus*、*H. apr*缺失基因组信息, *H. fennelliae*和*H. salomonis*的16S rRNA基因序列长度少于参照序列的1/3, 均不纳入分析, 最后共获得44株螺杆菌属菌株的16S rRNA基因序列信息, 利用NJ法构建系统进化树(图1)。结果显示, 进化树分为两个大支, 第I支24株螺杆菌的寄生部位均为胃, 宿主集中在猫、鼠、狗、人等哺乳动物; 除*H. mustelae*寄生在胃内, 第II支19株螺杆菌的寄生部位为肝、肠和胆囊, 宿主不仅包括哺乳动物, 也包括鸡、鹅、鸟等禽类。在第I支的24个菌株中, 12个*H. pylori*菌株紧密聚集形成单系分支, 与2个NHPH菌株(*H. acinonychis*、*H. cetorum*)聚成一簇, 属间亲缘关系较近; 其他10株胃内NHPH构成一个独立的大支系。第II支的20个菌株未发现显著的聚群。结果提示, 寄生部位(胃和肝肠)是螺杆菌属菌株系统进化中最重要的影响因素。

2.3 螺杆菌属细菌致病物质基因系统进化分析

2.3.1 螺杆菌属细菌致病物质基因分布情况: 以*H. pylori*为例, 致病物质主要包括侵袭因子和毒素, 本研究检索了35个致病基因在螺杆菌属菌株中的分布状态(表2)。其中, 尿素酶基因存在于12株*H. pylori*和20株NHPH, 鞭毛基因存在全部的44个菌株, 脂多糖合成相关基因分布于12株*H. pylori*和30株NHPH; 然而, AlpA/B、BabA、SabA、OipA、HopE等黏附因子以及毒力因子CagA仅存在于*H. pylori*, VacA还存在于*H. bizzozeronii*, 黏膜接触诱导因子(induced by contact with epithelium, iceA)存在于*H. pylori*菌株和*H. bilis*。结果提示, NHPH具有一定的致病性, 但大多数缺少完整的毒力因子基因, 致病性较弱。

2.3.2 螺杆菌属细菌鞭毛基因系统进化分析: 细菌鞭毛作为动力器官, 可分为丝状体、钩状体和基体三部分。其中, 丝状体由flaA和flaB基因编码的鞭毛结构蛋白多聚体FlaA、FlaB组成^[13]; FlgE是鞭毛钩状体的主要蛋白, FlgE突变则菌株失去动力^[50]; 基体又称为细菌鞭毛马达, 为鞭毛提供动力, 由外膜环(L ring)、周质环(P ring)、内膜环(MS ring)、胞质环(C ring)、联动杆(rod)及分泌装置(export apparatus)组成^[51]。选择完整的基因序列进行系统进化分析, NJ法或ML法构建系统进化树(图2)。

首先, 鞭毛丝状体基因分析显示, 基于28个菌株的flaA基因系统进化树分为2个大支, 第I支主要由12株*H. pylori*和8株胃内NHPH(*H. acinonychis*、*H. cetorum*、*H. labacensis*、*H. vulpis*、*H. baculiformis*、*H.*

cynogastricus、*H. felis*、*H. ailurogastricus*)构成, 而肝肠螺杆菌*H. cholecystus*位于此支基部; 第II支包含的7个菌株(*H. hepaticus*、*H. typhlonius*、*H. cinaedi*、*H. jaachi*、*H. marmotae*、*H. equorum*、*H. winghamensis*)寄生部位均为肝肠, 未发现显著聚群。类似的, 基于33个菌株的flaB基因系统进化树也包括2个大支, 第I支包括12株*H. pylori*和10株胃内NHPH(*H. acinonychis*、*H. cetorum*、*H. bizzozeronii*、*H. mehlei*、*H. ailurogastricus*、*H. cynogastricus*、*H. felis*、*H. labacensis*、*H. baculiformis*、*H. vulpis*); 第II支主要由12株肝肠螺杆菌(*H. jaachi*、*H. cinaedi*、*H. typhlonius*、*H. hepaticus*、*H. marmotae*、*H. canis*、*H. winghamensis*、*H. anseris*、*H. brantae*、*H. pametensis*、*H. bilis*、*H. trogontum*)和胃内螺杆菌*H. mustelae*组成, 提示*H. mustelae*可能在胃和肝肠均可寄生。

其次, 鞭毛钩状体基因分析显示, 基于38个菌株的flgE基因系统树分为2个大支, 5株肝肠螺杆菌(*H. winghamensis*、*H. canadensis*、*H. pullorum*、*H. rodentium*、*H. ganmani*)聚为1支, 12株*H. pylori*、12株胃内NHPH(*H. acinonychis*、*H. cetorum*、*H. heilmannii*、*H. ailurogastricus*、*H. suis*、*H. bizzozeronii*、*H. mehlei*、*H. cynogastricus*、*H. felis*、*H. baculiformis*、*H. labacensis*、*H. vulpis*)和其他9株肝肠螺杆菌(*H. bilis*、*H. trogontum*、*H. muridarum*、*H. equorum*、*H. marmotae*、*H. jaachi*、*H. cinaedi*、*H. hepaticus*、*H. typhlonius*)聚为另一大支, 提示鞭毛钩状体基因的系统进化与寄生部位关系不确定。

最后, 鞭毛马达的组装受到精确的控制, 先合成装配MS环和C环, 其次合成装配分泌装置, 再合成装置联动杆, 最后合成装配P环和L环^[51]。本研究分析了鞭毛马达13个基因的系统进化关系。MS环由蛋白FliF组装, 基于34个菌株的fliF基因系统进化树包括2个大支, 6支肝肠螺杆菌(*H. bilis*、*H. trogontum*、*H. typhlonius*、*H. hepaticus*、*H. jaachi*、*H. cinaedi*)单独聚为一个支, 12株*H. pylori*、11株胃内NHPH和5株肝肠螺杆菌杂聚为另一大支。C环是鞭毛马达的旋转复合体, 控制旋转方向, 由蛋白质FliG、FliM和FliN组成, 基于这3个基因的系统进化树显著受到寄生部位的影响, 譬如, 基于35个菌株的fliG基因系统进化树分为2个大支, 第I支包括12株*H. pylori*和11株胃内NHPH(*H. acinonychis*、*H. cetorum*、*H. suis*、*H. bizzozeronii*、*H. mehlei*、*H. ailurogastricus*、*H. cynogastricus*、*H. felis*、*H. baculiformis*、*H. labacensis*、*H. vulpis*); 第II支中, 除胃内螺杆菌*H. mustelae*外, 其他11株均为肝肠螺杆菌(*H. bilis*、*H. trogontum*、*H. winghamensis*、*H. ganmani*、*H. pullorum*、*H. equorum*、*H. jaachi*、*H. cinaedi*、*H. marmotae*、*H. typhlonius*、*H. hepaticus*)。类似的, 分泌装置由蛋白质FliP、FliQ和FliR构成, 基于这3个基因的系统进化树显著受到寄生部位

表 1 螺杆菌属菌株基本信息

菌种	宿主	寄生部位	致病性	菌株	基因组编号
<i>H. pylori</i> ^[16]	人, 猴, 猫, 狗, 猪, 鼠	胃	慢性胃炎, 消化性溃疡, 胃 淋巴瘤, 胃癌	FDAARGOS_298	GCF_003050665.1
				ATCC 43504	GCF_004295525.1
				NCTC 11637	GCF_900478295.1
				B659-C2	GCF_003639215.1
				280-A-EK1	GCF_006337465.1
				HUP-B14	GCF_000259235.1
				83	GCF_000213135.1
				J99	GCF_000008785.1
				MT5135	GCF_017821535.1
				HP14039	GCF_003636855.2
				LIM-008	GCF_016748795.1
				HPY	GCF_013122115.1
				<i>H. mustelae</i> ^[16]	雪貂
<i>H. felis</i> ^[17]	猫, 狗	胃	慢性胃炎, 胃癌	ATCC 49179	GCF_000200595.1
<i>H. nemestrinae</i> ^[18]	猴	胃	NR	NR	NR
<i>H. cinaedi</i> ^[19]	人, 猫, 狗, 仓鼠	肠道	急性腹泻, 菌血症	DSM 5359	GCF_017979495.1
<i>H. fennelliae</i> ^[19]	人, 狗	肠道	肠炎, 菌血症	NCTC11613	GCF_900451005.1
<i>H. muridarum</i> ^[20]	鼠	胃, 肠道	胃炎	NCTC12714	GCF_900450885.1
<i>H. acinonychis</i> ^[21]	豹	胃	胃炎	NCTC12686	GCF_900461455.1
<i>H. canis</i> ^[22]	人, 猫, 狗	肝脏, 肠道	腹泻, 肝炎	CCUG 32756T	GCF_008693005.1
<i>H. hepaticus</i> ^[23]	鼠	肝肠, 肠道	肝炎, 肝癌, 炎症性肠病	ATCC 51449	GCF_000007905.1
<i>H. pametensis</i> ^[24]	鸟, 猫, 猪	肠道	NR	ATCC 51478	GCF_000518225.1
<i>H. pullorum</i> ^[25]	人, 鸡	肝脏, 肠道	胃肠炎, 慢性肝炎	CCUG 33837	GCF_017979475.1
<i>H. bilis</i> ^[26]	猫, 狗, 人	肝脏, 肠道	慢性肝炎	ATCC 51630	GCF_000765785.2
<i>H. bizzozeroni</i> ^[27]	猫, 狗, 鼠	胃	胃炎	CCUG 35545	GCA_000263275.1
<i>H. trogonum</i> ^[28]	鼠	肠道	NR	ATCC 700114	GCF_000765905.2
<i>H. cholecystus</i> ^[29]	仓鼠	胆囊	胰腺炎, 胆管炎, 肝炎	ATCC 700242	GCF_003364215.1
<i>H. salomonis</i> ^[30]	猫, 狗	胃	NR	CIP 105607	GCF_017979425.1
<i>H. rodentium</i> ^[31]	鼠	肠道	腹泻	ATCC 700285	GCF_000687535.1
<i>H. westmeadi</i> ^[32]	人	肝脏, 肠道	NR	NR	NR
<i>H. suncus</i> ^[33]	麝	胃	慢性胃炎	NR	NR
<i>H. typhlonius</i> ^[34]	鼠	肠道	盲肠炎	MIT 98-6810	GCF_000765765.2
<i>H. canadensis</i> ^[35]	人, 鹅	肝脏, 肠道	腹泻	NCTC13221	GCF_900450815.1
<i>H. ganmani</i> ^[36]	鼠	肝脏, 肠道	NR	MIT 99-5101	GCF_003364315.1
<i>H. winghamensis</i> ^[37]	人	肠道	腹泻, 胃肠炎	2015D-0170	GCF_014931175.1
<i>H. cetorum</i> ^[38]	海豚, 鲸鱼	胃	胃溃疡, 胃炎	MIT 99-5656	GCF_000259275.1
<i>H. marmotae</i> ^[39]	猫, 土拨鼠	肝脏, 肠道	肝癌	MIT 98-6070	GCF_003364255.1
<i>H. cynogastricus</i> ^[40]	狗	胃	NR	NR	GCF_900197855.1
<i>H. anseris</i> ^[41]	鹅	肠道	NR	MIT 04-9362	GCF_003364335.1
<i>H. brantae</i> ^[41]	鹅	肠道	NR	MIT 04-9366	GCF_003364205.1
<i>H. equorum</i> ^[42]	马	肠道	NR	MIT 12-6600	GCF_003364175.1
<i>H. suis</i> ^[43]	猴, 猪	胃	食管及胃部炎症, 胃溃疡	DSM 19735	GCF_017979375.1
<i>H. baculiformis</i> ^[44]	猫, 狗	胃	NR	NR	GCF_900197685.1
<i>H. heilmanni</i> ^[45]	人, 猫, 狗, 猪	胃	胃炎, 胃溃疡	LMG 26292	GCF_017979395.1
<i>H. ailurogastricus</i> ^[46]	猫, 狗	胃	胃炎, 胃溃疡	NR	GCF_900197675.1
<i>H. jaachi</i> ^[47]	猴	胃, 肝脏, 肠道	肝炎, 胆囊炎, 肠炎	MIT 09-6949	GCF_000763135.2
<i>H. apr</i> ^[48]	野猪	胃, 肝脏, 肠道	NR	NR	NR
<i>H. mehlej</i> ^[49]	赤狐	胃	NR	L8b	GCF_007280785.1
<i>H. labacensis</i> ^[49]	赤狐	胃	NR	L9	GCF_003660285.1
<i>H. vulpis</i> ^[49]	赤狐	胃	NR	L2	GCF_003660395.1

NR: 无记录.

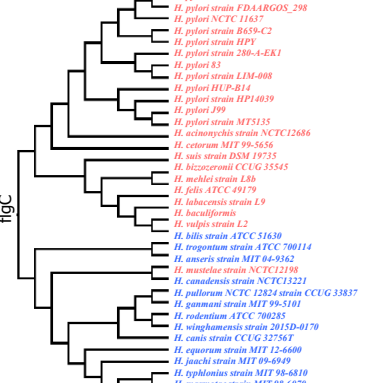
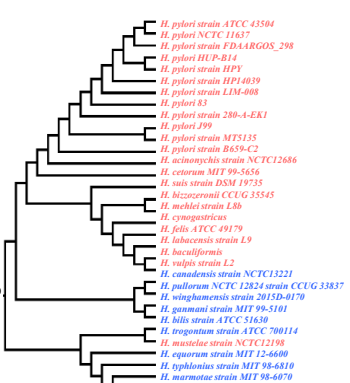
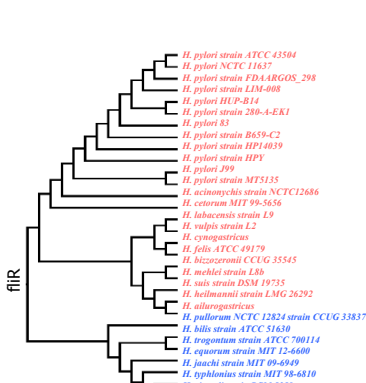
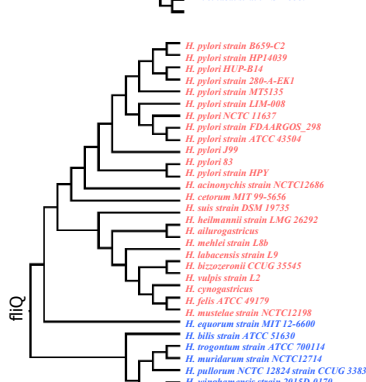
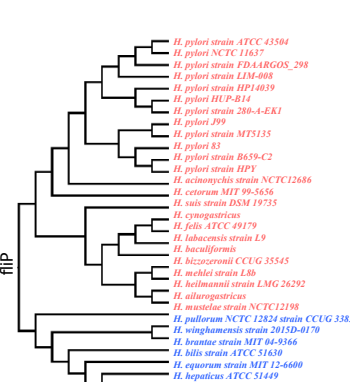
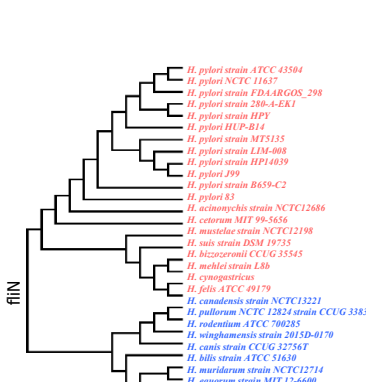
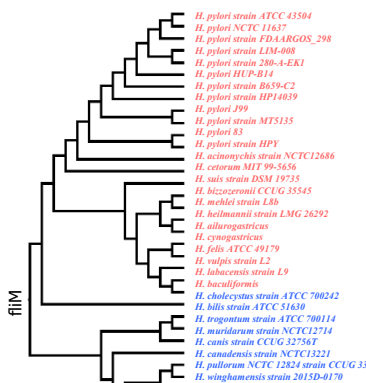
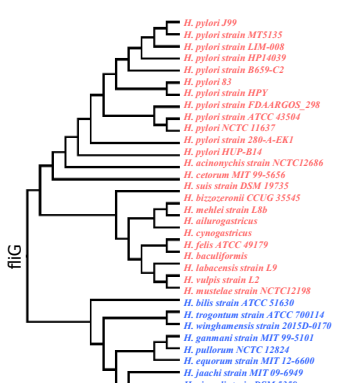
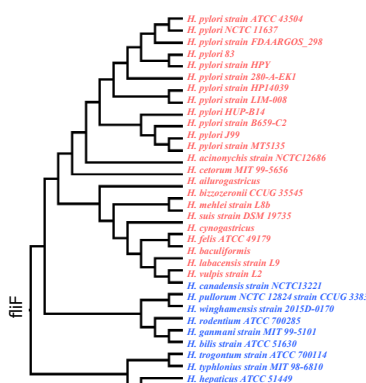
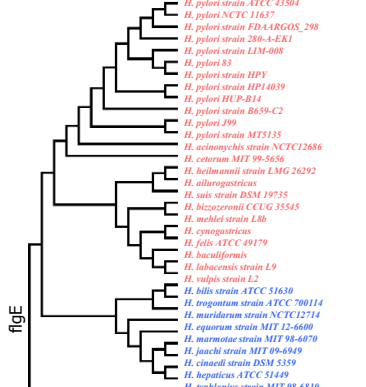
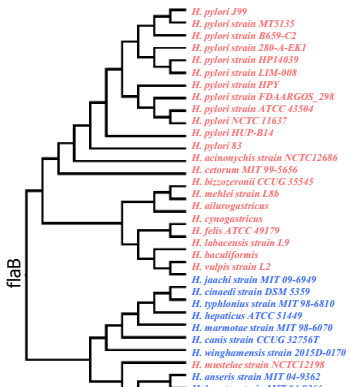
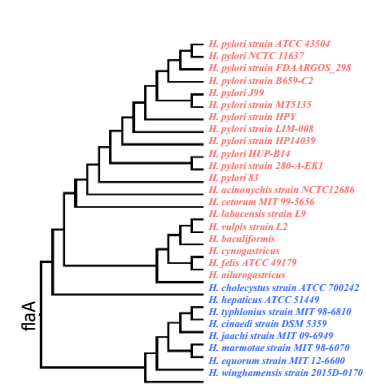
表 2 螺杆菌属致病物质基因在螺杆菌属细菌基因组中的分布

菌种	菌株	侵袭因子							毒素			
		Urease	Flagellin	AlpA/B	BabA	SabA	OipA	HopE	LPS	CagA	VacA	IceA
<i>H. pylori</i>	FDAARGOS_298	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	ATCC 43504	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	NCTC 11637	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	B659-C2	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+
	280-A-EK1	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-
	HUP-B14	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
	83	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
	J99	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
	MT5135	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+
	HP14039	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-
	LIM-008	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-
	HPY	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
<i>H. acinonychis</i>	NCTC12686	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. cetorum</i>	MIT 99-5656	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. suis</i>	DSM 19735	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. labacensis</i>	L9	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. bizzozeronii</i>	CCUG 35545	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>H. cynogastricus</i>	NR	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. felis</i>	ATCC 49179	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. heilmannii</i>	LMG 26292	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. baculiformis</i>	NR	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. vulpis</i>	L2	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. ailurogastricus</i>	NR	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. mehlei</i>	L8b	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. canadensis</i>	NCTC13221	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. equorum</i>	MIT 12-6600	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. pullorum</i>	CCUG 33837	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. winghamensis</i>	2015D-0170	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. rodentium</i>	ATCC 700285	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. ganmani</i>	MIT 99-5101	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. cholecystus</i>	ATCC 700242	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. brantae</i>	MIT 04-9366	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. pametensis</i>	ATCC 51478	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. mustelae</i>	NCTC12198	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. anseris</i>	MIT 04-9362	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. jaachi</i>	MIT 09-6949	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. marmotae</i>	MIT 98-6070	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. cinaedi</i>	DSM 5359	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. bilis</i>	ATCC 51630	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+
<i>H. canis</i>	CCUG 32756	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. trogonum</i>	ATCC 700114	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. hepaticus</i>	ATCC 51449	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. muridarum</i>	NCTC12714	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>H. typhlonius</i>	MIT 98-6810	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-

对于基因在基因组中的分布状态, +: 存在该基因序列, -: 不存在该基因序列.

(ureE、ureF、ureG、ureH、ureI)构成^[54]. 系统进化分析显示, 仅1株EHS(*H. hepaticus*)同时具有完整的ureA、

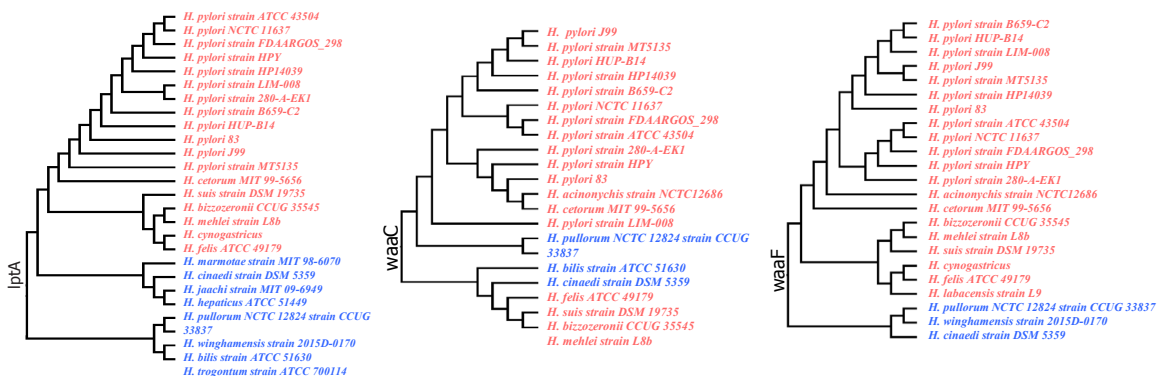
ureB、ureG基因序列, 另外3株EHS(*H. muridarum*、*H. bilis*、*H. anseris*)只具有完整的ureA基因序列. GH具有





DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.58 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 2 螺杆菌属细菌鞭毛相关基因系统进化分析. 红色区域: 胃内螺杆菌; 蓝色区域: 肝肠螺杆菌.



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.58 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 3 螺杆菌属细菌脂多糖合成相关基因系统进化分析.

较为完整的尿素酶基因簇, 系统进化树未见明确的规律 (图4). 结果提示, 在螺杆菌属系统进化中, 尿素酶基因对GH是必需的, 对EHS是非必需的.

3 讨论

螺杆菌属细菌高度多样且深度分化, 广泛定植于多种宿主体内, 根据寄生部位分为GH和EHS. 越来越多的证据显示, 作为新兴的人类病原体 and 潜在的人畜共患病原体, 螺杆菌属与人类急性胃肠炎、炎症性肠病、慢性肝胆疾病的发生发展相关, 因此, 阐明螺杆菌属细菌的宿

主及传播途径是控制此类细菌感染的关键^[6]. Mannion等^[55]对100多个GH和EHS菌株的基因组进行了系统进化分析, 发现GH和EHS基因组之间生理和毒力相关基因具有显著异质性, EHS表现为非糖酵解依赖特性, 更多依赖氨基酸/有机酸进行能量代谢; GH缺乏蛋氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成途径, 依赖于环境摄取途径; 代谢功能预测结果表明, GH和EHS的进化主要是为了适应营养丰富的胃和营养缺乏的肝肠; 毒力因子基因图谱分析发现, GH和EHS可能利用不同的致病机制感染宿主并诱导炎症和组织损伤. Haque等^[56]分析了13

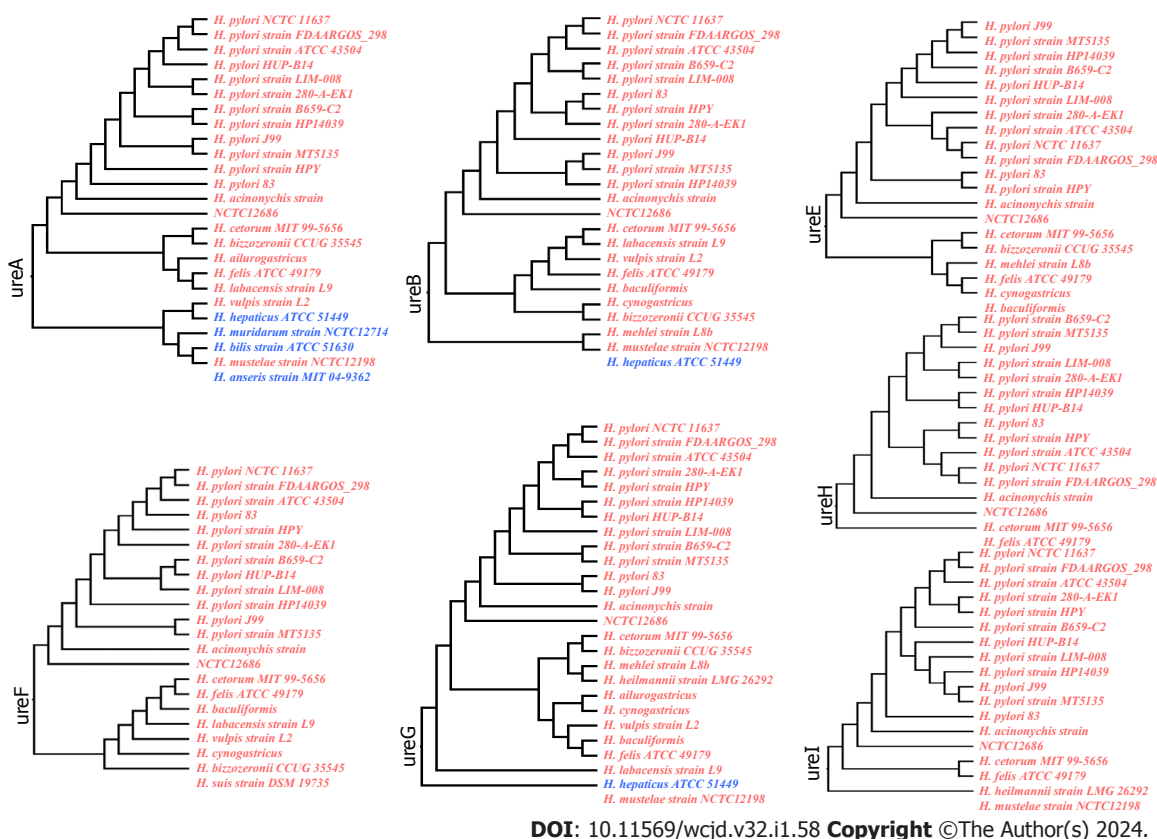


图 4 螺杆菌属细菌尿素酶基因进化分析.

种螺杆菌属细菌的脂肪酸谱, 结果发现, GH的脂肪酸以19-碳环丙烷脂肪酸和十四烷酸为主, EHS的脂肪酸则以十六烷酸和十八烯酸为主. 这些结果提示, 胃与肝肠不同营养环境驱动的新陈代谢差异是螺杆菌属细菌系统进化的关键驱动力.

本研究收集了12株*H. pylori*和38株NHPH的宿主、寄生部位、致病性和基因组, 基于16S rRNA基因的系统进化分析显示, 螺杆菌属细菌的进化树主要根据寄生部位分为两大支, 第I支是在哺乳动物胃内寄生的GH, 第II支是在哺乳动物和禽类肝肠寄生的EHS. 值得注意的是, 从雪貂胃黏膜中分离出的*H. mustelae*和EHS亲缘关系更密切, *H. mustelae*主要定植于雪貂胃部, 但在粪便中也能检测到, 提示*H. mustelae*具有胃、肠、肝跨器官感染的潜力. 本研究还发现, 鞭毛动力和方向控制相关基因的系统进化也受到胃和肝肠寄生部位的显著影响. Bansil等^[57]利用体外实验观察螺杆菌属细菌的运动性, 发现细菌在胃黏液层中的游动速度随着鞭毛数量的增加而增加, 具有双极鞭毛的*H. suis*的游动机制比单极的*H. pylori*更复杂; 在没有尿素的情况下, *H. pylori*在pH<4的猪胃黏蛋白(porcine gastric mucin, PGM)凝胶中无法游动, 鞭毛空转; 添加尿素后, 尿素水解产生NH₃, 升高黏蛋白凝胶的pH值, 促进细菌游动, 提示尿素是*H. pylori*在酸性胃黏液中游动的关键因素. 本研究发现, 尿素酶基

因存在于多数GH中, 仅在4株EHS中表达, 提示尿素酶基因对GH是必需的, 对EHS是非必需的. 动物实验发现, 尿素酶基因敲除的EHS(*H. hepaticus* 3B1)对盲肠定植水平没有影响, 但诱导肝炎发生的能力下降, 提示尿素酶基因能够增强EHS的致病性^[58]. 脂多糖也是革兰阴性螺杆菌的重要致病物质, 糖基转移酶基因是细菌脂多糖合成过程中的关键基因, InterProScan分析显示, GH和EHS拥有不同的糖基转移酶基因, 表明螺杆菌属脂多糖的结构和合成存在显著差异^[55]. 本研究发现, 基于糖基转移酶基因(*waaC*和*waaF*)构建的系统进化树, EHS均单独聚为一支. 综合以上结果, 决定螺杆菌属细菌系统进化的遗传基础更偏向于生态位(即胃和肝肠), 而不是宿主物种.

胃和近端小肠比远端肠环境的酸性更强, 是食物杀菌与消化吸收的主要部位^[59]. 正常状态下, 约85%的碳水化合物、66%-95%的蛋白质和所有脂肪在进入大肠前被吸收^[60]. 由于胃和小肠拥有营养丰富环境, 有研究认为GH可以直接利用环境营养物质, 参与生物合成途径的基因则部分丢失, 形成较小的基因组; EHS的生存环境营养较为匮乏, 需要更大的基因组和更多样化的生物合成途径完成复杂的新陈代谢^[55]. 结果提示, *H. pylori*致病基因在EHS基因组中丢失, 可能是适应肝肠环境新陈代谢的结果. 因此, 毒力较弱的EHS感染致病可能需要依赖其他肠道微生物的协同作用. Whary等^[61]发现罗伊氏

乳杆菌PTA-6475(*L. reuteri* PTA-6475)是一种潜在的益生菌, 在体外具有抗炎作用, 然而, 与*H. hepaticus*共同感染B6.129P2-IL-10^{tm1Cgn}(IL-10^{-/-})小鼠, 能够显著促进结肠炎的发生. Yang等^[62]利用IL-10基因敲除的C57BL/6J小鼠作为感染对象, 发现2种环境(MHH和MIT)饲养的C57BL/6J IL-10^{-/-}小鼠, 对*H. hepaticus*诱导的盲肠结肠炎具有高度可重复的差异, 提示螺旋杆菌属细菌的易感性差异与肠道菌群相关. 此外, GH仅定植于胃黏膜, 而EHS不仅在肠道中定植, 也能在肝脏和胆囊中定植, 提示EHS可能经历了更为复杂的环境进化压力.

随着越来越多的螺杆菌属细菌被发现, 其感染传播已引起广泛关注. 中国是*H. pylori*高感染和胃癌的高发区, 总体感染率约为55.8%, 家庭总体感染率为71.2%, 明显高于个体感染率, 感染者是主要的传播源^[63]. NHPH宿主多为哺乳动物和禽类, 具有潜在的人畜共患性, 人类与动物的密切接触是螺杆菌属致病风险因素^[6]. 譬如, *H. heilmanii*最初发现于人类胃黏膜活检, 也广泛分布于猪、猫、狗等宿主, 临床曾发现1例传染源为宠物狗的慢性胃炎.*H. heilmanii*感染患者. *H. pullorum*最先发现于肉鸡的盲肠及肝脏, 与肉鸡肝炎和肠炎相关, 也能从肠炎患者粪便和菌血症患者血液中分离培养, 提示*H. pullorum*是一种人畜共患病病原体, 肉鸡是传染源, 传播途径可能与粪便污染、饲养环境暴露、食用未煮熟的鸡肉等相关^[64]. 这些结果提示, 螺杆菌属细菌存在跨宿主传播感染的潜力, 但对人类致病性依然不完全清楚.

4 结论

综上, 除某些致病基因(如IV型分泌系统)在NHPH菌株基因组中分布碎片化而无法进行系统进化分析外, 本研究基于*H. pylori*致病物质基因对螺杆菌属菌株进行了系统进化分析, 发现胃和肝肠生态位是GH和EHS系统进化的主要驱动力, 为研究NHPH与*H. pylori*协同进化与感染机制提供了系统发生证据.

文章亮点

实验背景

螺杆菌属与多种消化道疾病相关, 除了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)外, 现已从多种自然动物宿主体内分离出了38种非*H. pylori*螺杆菌属细菌(non-*Helicobacter pylori* *Helicobacters*, NHPH), 但对NHPH的致病性研究尚不充分.

实验动机

全面分析NHPH细菌的系统进化关系, 为深入研究NHPH的进化与感染机制提供系统发生证据.

实验目标

探讨螺杆菌属细菌的系统进化关系.

实验方法

本研究调取了12株*H. pylori*和38株NHPH的基因组, 基于16S rRNA、鞭毛、尿素酶以及毒力因子基因, 利用MAGA 11软件进行序列比对并构建系统进化树.

实验结果

基于16S rRNA基因、细菌鞭毛动力相关基因(*flaA*、*flaB*、*fliP*、*fliQ*、*fliR*、*fliG*、*fliM*、*fliN*)、脂多糖合成相关基因(*lptA*, *waaC*和*waaF*)的系统进化关系显示, 胃内螺杆菌(Gastric *Helicobacter*, GH)和肝肠螺杆菌(Enterohepatic *Helicobacter* Species, EHS)分别聚集为2个大支. GH具有较为完整的尿素酶基因簇, EHS中少见尿素酶基因.

实验结论

寄生部位(胃和肝肠)是螺杆菌属菌株系统进化的主要驱动力.

展望前景

近年来非培养依赖的高通量测序技术证实螺旋杆菌属是胃优势菌群, 本研究发现尿素酶基因对GH是必需的, 对EHS是非必需的, 因此, 临床应用不依赖尿素酶活性的分子生物学诊断技术, 有助于深入研究螺杆菌属细菌(特别是NHPH)参与消化系统疾病的致病机制.

5 参考文献

- 1 Bessède E, Mégraud F. Microbiota and gastric cancer. *Semin Cancer Biol* 2022; 86: 11-17 [PMID: 35533800 DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.05.001]
- 2 Liatsos C, Papaefthymiou A, Kyriakos N, Galanopoulos M, Doulberis M, Giakoumis M, Petridou E, Mavrogiannis C, Rokkas T, Kountouras J. *Helicobacter pylori*, gastric microbiota and gastric cancer relationship: Unrolling the tangle. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 959-972 [PMID: 35646287 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i5.959]
- 3 Hua Z, Xu L, Zhu J, Xiao L, Lu B, Wu J, Wu Z, Zhou Q, Zhang J. *Helicobacter pylori* infection altered gastric microbiota in patients with chronic gastritis. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1221433 [PMID: 37662018 DOI: 10.3389/fcimb.2023.1221433]
- 4 Zhao Y, Gao X, Guo J, Yu D, Xiao Y, Wang H, Li Y. *Helicobacter pylori* infection alters gastric and tongue coating microbial communities. *Helicobacter* 2019; 24: e12567 [PMID: 30734438 DOI: 10.1111/hel.12567]
- 5 Smet A, Menard A. Review: Other *Helicobacter* species. *Helicobacter* 2020; 25 Suppl 1: e12744 [PMID: 32918348 DOI: 10.1111/hel.12744]
- 6 Ochoa S, Collado L. Enterohepatic *Helicobacter* species - clinical importance, host range, and zoonotic potential. *Crit Rev Microbiol* 2021; 47: 728-761 [PMID: 34153195 DOI: 10.1080/1040841X.2021.1924117]
- 7 Yang H, Hu B. Immunological Perspective: *Helicobacter pylori* Infection and Gastritis. *Mediators Inflamm* 2022; 2022: 2944156 [PMID: 35300405 DOI: 10.1155/2022/2944156]

- 8 Huang Y, Wang QL, Cheng DD, Xu WT, Lu NH. Adhesion and Invasion of Gastric Mucosa Epithelial Cells by *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol* 2016; 6: 159 [PMID: 27921009 DOI: 10.3389/fcimb.2016.00159]
- 9 Cao S, Miao J, Qian M, Zhu C, Ding S, Yin J, Zhu L, Zhang Q. *Helicobacter hepaticus* Infection Promotes the Progression of Liver Preneoplasia in BALB/c Mice via the Activation and Accumulation of High-Mobility Group Box-1. *Front Microbiol* 2021; 12: 789752 [PMID: 35046917 DOI: 10.3389/fmicb.2021.789752]
- 10 Peng W, Zhao X, Li X. *Helicobacter bilis* Contributes to the Occurrence of Inflammatory Bowel Disease by Inducing Host Immune Disorders. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 1837850 [PMID: 35983246 DOI: 10.1155/2022/1837850]
- 11 Taillieu E, Chiers K, Amorim I, Gärtner F, Maes D, Van Steenkiste C, Haesebrouck F. Gastric *Helicobacter* species associated with dogs, cats and pigs: significance for public and animal health. *Vet Res* 2022; 53: 42 [PMID: 35692057 DOI: 10.1186/s13567-022-01059-4]
- 12 Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol* 2022; 53: 33-50 [PMID: 34988937 DOI: 10.1007/s42770-021-00675-0]
- 13 Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, Maciejewski R. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells* 2020; 10 [PMID: 33375694 DOI: 10.3390/cells10010027]
- 14 Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol* 2017; 74: 863-869 [PMID: 28444418 DOI: 10.1007/s00284-017-1256-4]
- 15 Muzaheed. *Helicobacter pylori* Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors. *Scientific World Journal* 2020; 2020: 3018326 [PMID: 32765194 DOI: 10.1155/2020/3018326]
- 16 Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1989; 39: 397-405
- 17 Paster BJ, Lee A, Fox JG, Dewhirst FE, Tordoff LA, Fraser GJ, O'Rourke JL, Taylor NS, Ferrero R. Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae*, and related bacteria. *Int J Syst Bacteriol* 1991; 41: 31-38 [PMID: 1704791 DOI: 10.1099/00207713-41-1-31]
- 18 Bronsdon MA, Goodwin CS, Sly LI, Chilvers T, Schoenknecht FD. *Helicobacter nemestrinae* sp. nov., a spiral bacterium found in the stomach of a pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Int J Syst Bacteriol* 1991; 41: 148-153 [PMID: 1995031 DOI: 10.1099/00207713-41-1-148]
- 19 Vandamme P, Falsen E, Rossau R, Hoste B, Segers P, Tytgat R, De Ley J. Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* gen. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1991; 41: 88-103 [PMID: 1704793 DOI: 10.1099/00207713-41-1-88]
- 20 Lee A, Phillips MW, O'Rourke JL, Paster BJ, Dewhirst FE, Fraser GJ, Fox JG, Sly LI, Romaniuk PJ, Trust TJ. *Helicobacter muridarum* sp. nov., a microaerophilic helical bacterium with a novel ultrastructure isolated from the intestinal mucosa of rodents. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42: 27-36 [PMID: 1736969 DOI: 10.1099/00207713-42-1-27]
- 21 Eaton KA, Dewhirst FE, Radin MJ, Fox JG, Paster BJ, Krakowka S, Morgan DR. *Helicobacter acinonyx* sp. nov., isolated from cheetahs with gastritis. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43: 99-106 [PMID: 8379970 DOI: 10.1099/00207713-43-1-99]
- 22 Stanley J, Linton D, Burnens AP, Dewhirst FE, Owen RJ, Porter A, On SL, Costas M. *Helicobacter canis* sp. nov., a new species from dogs: an integrated study of phenotype and genotype. *J Gen Microbiol* 1993; 139: 2495-2504 [PMID: 8254320 DOI: 10.1099/00221287-139-10-2495]
- 23 Fox JG, Dewhirst FE, Tully JG, Paster BJ, Yan L, Taylor NS, Collins MJ Jr, Gorelick PL, Ward JM. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1238-1245 [PMID: 8051250 DOI: 10.1128/jcm.32.5.1238-1245.1994]
- 24 Dewhirst FE, Seymour C, Fraser GJ, Paster BJ, Fox JG. Phylogeny of *Helicobacter* isolates from bird and swine feces and description of *Helicobacter pametensis* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1994; 44: 553-560 [PMID: 7520743 DOI: 10.1099/00207713-44-3-553]
- 25 Stanley J, Linton D, Burnens AP, Dewhirst FE, On SL, Porter A, Owen RJ, Costas M. *Helicobacter pullorum* sp. nov.-genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology (Reading)* 1994; 140 (Pt 12): 3441-3449 [PMID: 7533595 DOI: 10.1099/13500872-140-12-3441]
- 26 Fox JG, Yan LL, Dewhirst FE, Paster BJ, Shames B, Murphy JC, Hayward A, Belcher JC, Mendes EN. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 445-454 [PMID: 7536217 DOI: 10.1128/jcm.33.2.445-454.1995]
- 27 Hänninen ML, Happonen I, Saari S, Jalava K. Culture and characteristics of *Helicobacter bizzozeronii*, a new canine gastric *Helicobacter* sp. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46: 160-166 [PMID: 8573490 DOI: 10.1099/00207713-46-1-160]
- 28 Mendes EN, Queiroz DM, Dewhirst FE, Paster BJ, Moura SB, Fox JG. *Helicobacter trogonotum* sp. nov., isolated from the rat intestine. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46: 916-921 [PMID: 8863417 DOI: 10.1099/00207713-46-4-916]
- 29 Franklin CL, Beckwith CS, Livingston RS, Riley LK, Gibson SV, Besch-Williford CL, Hook RR Jr. Isolation of a novel *Helicobacter* species, *Helicobacter cholecystus* sp. nov., from the gallbladders of Syrian hamsters with cholangiofibrosis and centrilobular pancreatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2952-2958 [PMID: 8940429 DOI: 10.1128/jcm.34.12.2952-2958.1996]
- 30 Jalava K, Kaartinen M, Utriainen M, Happonen I, Hänninen ML. *Helicobacter salomonis* sp. nov., a canine gastric *Helicobacter* sp. related to *Helicobacter felis* and *Helicobacter bizzozeronii*. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 975-982 [PMID: 9336895 DOI: 10.1099/00207713-47-4-975]
- 31 Shen Z, Fox JG, Dewhirst FE, Paster BJ, Foltz CJ, Yan L, Shames B, Perry L. *Helicobacter rodentium* sp. nov., a urease-negative *Helicobacter* species isolated from laboratory mice. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 627-634 [PMID: 9226892 DOI: 10.1099/00207713-47-3-627]
- 32 Trivett-Moore NL, Rawlinson WD, Yuen M, Gilbert GL. *Helicobacter westmeadii* sp. nov., a new species isolated from blood cultures of two AIDS patients. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1144-1150 [PMID: 9114397 DOI: 10.1128/jcm.35.5.1144-1150.1997]
- 33 Goto K, Ohashi H, Ebukuro S, Itoh K, Tohma Y, Takakura A, Wakana S, Ito M, Itoh T. Isolation and characterization of *Helicobacter* species from the stomach of the house musk shrew (*Suncus murinus*) with chronic gastritis. *Curr Microbiol* 1998; 37: 44-51 [PMID: 9625789 DOI: 10.1007/s002849900335]
- 34 Franklin CL, Gorelick PL, Riley LK, Dewhirst FE, Livingston RS, Ward JM, Beckwith CS, Fox JG. *Helicobacter typhlonius* sp. nov., a Novel Murine Urease-Negative *Helicobacter* Species. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3920-3926 [PMID: 11682508 DOI: 10.1128/JCM.39.11.3920-3926.2001]
- 35 Fox JG, Chien CC, Dewhirst FE, Paster BJ, Shen Z, Melito PL, Woodward DL, Rodgers FG. *Helicobacter canadensis* sp. nov. isolated from humans with diarrhea as an example of an emerging pathogen. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2546-2549 [PMID: 10878041 DOI: 10.1128/JCM.38.7.2546-2549.2000]
- 36 Robertson BR, O'Rourke JL, Vandamme P, On SL, Lee A. *Helicobacter ganmani* sp. nov., a urease-negative anaerobe isolated from the intestines of laboratory mice. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;

- 51: 1881-1889 [PMID: 11594622 DOI: 10.1099/00207713-51-5-1881]
- 37 Melito PL, Munro C, Chipman PR, Woodward DL, Booth TF, Rodgers FG. *Helicobacter winghamensis* sp. nov., a novel *Helicobacter* sp. isolated from patients with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2412-2417 [PMID: 11427547 DOI: 10.1128/JCM.39.7.2412-2417.2001]
- 38 Harper CG, Feng Y, Xu S, Taylor NS, Kinsel M, Dewhirst FE, Paster BJ, Greenwell M, Levine G, Rogers A, Fox JG. *Helicobacter cetorum* sp. nov., a urease-positive *Helicobacter* species isolated from dolphins and whales. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4536-4543 [PMID: 12454148 DOI: 10.1128/JCM.40.12.4536-4543.2002]
- 39 Fox JG, Shen Z, Xu S, Feng Y, Dangler CA, Dewhirst FE, Paster BJ, Cullen JM. *Helicobacter marmotae* sp. nov. isolated from livers of woodchucks and intestines of cats. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2513-2519 [PMID: 12089272 DOI: 10.1128/JCM.40.7.2513-2519.2002]
- 40 Van den Bulck K, Decostere A, Baele M, Vandamme P, Mast J, Ducatelle R, Haesebrouck F. *Helicobacter cynogastricus* sp. nov., isolated from the canine gastric mucosa. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56: 1559-1564 [PMID: 16825630 DOI: 10.1099/ijs.0.63860-0]
- 41 Fox JG, Taylor NS, Howe S, Tidd M, Xu S, Paster BJ, Dewhirst FE. *Helicobacter anseris* sp. nov. and *Helicobacter brantae* sp. nov., isolated from feces of resident Canada geese in the greater Boston area. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 4633-4637 [PMID: 16820454 DOI: 10.1128/AEM.02876-05]
- 42 Moyaert H, Decostere A, Vandamme P, Debruyne L, Mast J, Baele M, Ceelen L, Ducatelle R, Haesebrouck F. *Helicobacter equorum* sp. nov., a urease-negative *Helicobacter* species isolated from horse faeces. *Int J Syst Evol Microbiol* 2007; 57: 213-218 [PMID: 17267952 DOI: 10.1099/ijs.0.64279-0]
- 43 Baele M, Decostere A, Vandamme P, Ceelen L, Hellemans A, Mast J, Chiers K, Ducatelle R, Haesebrouck F. Isolation and characterization of *Helicobacter suis* sp. nov. from pig stomachs. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58: 1350-1358 [PMID: 18523177 DOI: 10.1099/ijs.0.65133-0]
- 44 Baele M, Decostere A, Vandamme P, Van den Bulck K, Gruntar I, Mehle J, Mast J, Ducatelle R, Haesebrouck F. *Helicobacter baculiformis* sp. nov., isolated from feline stomach mucosa. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58: 357-364 [PMID: 18218931 DOI: 10.1099/ijs.0.65152-0]
- 45 Smet A, Flahou B, D'Herde K, Vandamme P, Cleenwerck I, Ducatelle R, Pasmans F, Haesebrouck F. *Helicobacter heilmannii* sp. nov., isolated from feline gastric mucosa. *Int J Syst Evol Microbiol* 2012; 62: 299-306 [PMID: 21421932 DOI: 10.1099/ijs.0.029207-0]
- 46 Joosten M, Lindén S, Rossi M, Tay AC, Skoog E, Padra M, Peters F, Perkins T, Vandamme P, Van Nieuwerburgh F, D'Herde K, Van den Broeck W, Flahou B, Deforce D, Ducatelle R, Marshall B, Haesebrouck F, Smet A. Divergence between the Highly Virulent Zoonotic Pathogen *Helicobacter heilmannii* and Its Closest Relative, the Low-Virulence "*Helicobacter ailurogastricus*" sp. nov. *Infect Immun* 2016; 84: 293-306 [PMID: 26527212 DOI: 10.1128/IAI.01300-15]
- 47 Shen Z, Feng Y, Sheh A, Everitt J, Bertram F, Paster BJ, Fox JG. Isolation and characterization of a novel *Helicobacter* species, *Helicobacter jaachi* sp. nov., from common marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Med Microbiol* 2015; 64: 1063-1073 [PMID: 26297446 DOI: 10.1099/jmm.0.000113]
- 48 Zaroni RG, Piva S, Florio D, Bassi P, Mion D, Cnockaert M, Luchetti A, Vandamme P. *Helicobacter apri* sp. nov., isolated from wild boars. *Int J Syst Evol Microbiol* 2016; 66: 2876-2882 [PMID: 27064324 DOI: 10.1099/ijssem.0.001071]
- 49 Gruntar I, Papić B, Pate M, Zajc U, Ocepek M, Kušar D. *Helicobacter labacensis* sp. nov., *Helicobacter mehlei* sp. nov., and *Helicobacter vulpis* sp. nov., isolated from gastric mucosa of red foxes (*Vulpes vulpes*). *Int J Syst Evol Microbiol* 2020; 70: 2395-2404 [PMID: 32068523 DOI: 10.1099/ijssem.0.004050]
- 50 You Y, Ye F, Mao W, Yang H, Lai J, Deng S. An overview of the structure and function of the flagellar hook FlgE protein. *World J Microbiol Biotechnol* 2023; 39: 126 [PMID: 36941455 DOI: 10.1007/s11274-023-03568-6]
- 51 Tan J, Zhang X, Wang X, Xu C, Chang S, Wu H, Wang T, Liang H, Gao H, Zhou Y, Zhu Y. Structural basis of assembly and torque transmission of the bacterial flagellar motor. *Cell* 2021; 184: 2665-2679.e19 [PMID: 33882274 DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.057]
- 52 Li H, Liao T, Debowski AW, Tang H, Nilsson HO, Stubbs KA, Marshall BJ, Benghezal M. Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2016; 21: 445-461 [PMID: 26934862 DOI: 10.1111/hel.12301]
- 53 Hicks G, Jia Z. Structural Basis for the Lipopolysaccharide Export Activity of the Bacterial Lipopolysaccharide Transport System. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30201863 DOI: 10.3390/ijms19092680]
- 54 Woo HJ, Yang JY, Lee P, Kim JB, Kim SH. Zerumbone Inhibits *Helicobacter pylori* Urease Activity. *Molecules* 2021; 26 [PMID: 34062878 DOI: 10.3390/molecules26092663]
- 55 Mannion A, Shen Z, Fox JG. Comparative genomics analysis to differentiate metabolic and virulence gene potential in gastric versus enterohepatic *Helicobacter* species. *BMC Genomics* 2018; 19: 830 [PMID: 30458713 DOI: 10.1186/s12864-018-5171-2]
- 56 Haque M, Hirai Y, Yokota K, Mori N, Jahan I, Ito H, Hotta H, Yano I, Kanemasa Y, Oguma K. Lipid profile of *Helicobacter* spp.: presence of cholesteryl glucoside as a characteristic feature. *J Bacteriol* 1996; 178: 2065-2070 [PMID: 8606185 DOI: 10.1128/jb.178.7.2065-2070.1996]
- 57 Bansil R, Constantino MA, Su-Arcaro C, Liao W, Shen Z, Fox JG. Motility of Different Gastric *Helicobacter* spp. *Microorganisms* 2023; 11 [PMID: 36985208 DOI: 10.3390/microorganisms11030634]
- 58 Ge Z, Lee A, Whary MT, Rogers AB, Maurer KJ, Taylor NS, Schauer DB, Fox JG. *Helicobacter hepaticus* urease is not required for intestinal colonization but promotes hepatic inflammation in male A/JCr mice. *Microb Pathog* 2008; 45: 18-24 [PMID: 18486436 DOI: 10.1016/j.micpath.2008.02.003]
- 59 Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, Matteoli G. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32340206 DOI: 10.3390/nu12041185]
- 60 Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 201-214 [PMID: 22367888 DOI: 10.1177/0884533611436116]
- 61 Whary MT, Taylor NS, Feng Y, Ge Z, Muthupalani S, Versalovic J, Fox JG. *Lactobacillus reuteri* promotes *Helicobacter hepaticus*-associated typhlocolitis in gnotobiotic B6.129P2-IL-10(tm1Cgn) (IL-10(-/-)) mice. *Immunology* 2011; 133: 165-178 [PMID: 21426337 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03423.x]
- 62 Yang I, Eibach D, Kops F, Brenneke B, Woltemate S, Schulze J, Bleich A, Gruber AD, Muthupalani S, Fox JG, Josenhans C, Suerbaum S. Intestinal microbiota composition of interleukin-10 deficient C57BL/6J mice and susceptibility to *Helicobacter hepaticus*-induced colitis. *PLoS One* 2013; 8: e70783 [PMID: 23951007 DOI: 10.1371/journal.pone.0070783]
- 63 Zhou XZ, Lyu NH, Zhu HY, Cai QC, Kong XY, Xie P, Zhou LY, Ding SZ, Li ZS, Du YQ. Large-scale, national, family-based epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection in China: the time to change practice for related disease prevention. *Gut* 2023; 72: 855-869 [PMID: 36690433 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328965]
- 64 Mladenova-Hristova I, Grekova O, Patel A. Zoonotic potential of *Helicobacter* spp. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50: 265-269 [PMID: 28655571 DOI: 10.1016/j.jmii.2016.11.003]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



中国不同地区幽门螺杆菌耐药状况的荟萃分析

王佳悦, 周显祝, 王婵娟, 许诗涵, 朱惠云, 杜奕奇

王佳悦, 周显祝, 王婵娟, 许诗涵, 朱惠云, 杜奕奇, 海军军医大学第一附属医院消化内科 上海市 200433

王佳悦, 临床医学八年制在读学生, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 课题设计由王佳悦、周显祝和杜奕奇完成; 数据分析与文章撰写由王佳悦完成; 文献检索、筛选和文献质量评价由王佳悦、周显祝、王婵娟、许诗涵和朱惠云完成; 文章修改及审阅由周显祝、朱惠云和杜奕奇完成。

通讯作者: 杜奕奇, 教授, 主任医师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学第一附属医院消化内科. duyiqi@hotmail.com

收稿日期: 2023-11-16

修回日期: 2023-12-06

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-01-28

Helicobacter pylori antibiotic resistance in different regions of China: A systematic review and meta-analysis

Jia-Yue Wang, Xian-Zhu Zhou, Chan-Juan Wang, Shi-Han Xu, Hui-Yun Zhu, Yi-Qi Du

Jia-Yue Wang, Xian-Zhu Zhou, Chan-Juan Wang, Shi-Han Xu, Hui-Yun Zhu, Yi-Qi Du, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Yi-Qi Du, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, No. 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. duyiqi@hotmail.com

Received: 2023-11-16

Revised: 2023-12-06

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-01-28

Abstract

BACKGROUND

Increasing drug resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

in China has become one of the major obstacles to the efficacy of empirical eradication therapy. Resistance profiles vary from region to region, which poses an additional challenge to the expansion of empirical eradication therapy.

AIM

To evaluate *H. pylori* antibiotic resistance in various regions of China systematically.

METHODS

A thorough computerized search of various databases, including PubMed, EMBASE, Web of Science, Sinomed, CNKI, Wanfang Data, and VIP, was conducted to identify cross-sectional studies on *H. pylori* resistance in various regions of China. Two researchers independently screened the literature, extracted the data, and evaluated the quality of the literature. R 4.3.1 software was used for Meta-analysis of the resistance rate to each antibiotic and their combinations.

RESULTS

A total of 46 eligible articles were included. Clarithromycin (CLA), levofloxacin (LEV), amoxicillin (AMX), tetracycline (TET), metronidazole (MNZ), and furazolidone (FZD) resistance rates in China were 27.72% (95% confidence interval [CI]: 23.80%-31.82%), 31.23% (95% CI: 26.62%-36.02%), 3.97% (95% CI: 1.96%-6.65%), 4.01% (95% CI: 1.36%-7.98%), 75.30% (95% CI: 70.31%-79.97%), and 0.64% (95% CI: 0.13%-1.53%), respectively. The rate of AMX resistance varied significantly among different regions of China, being the highest in South China (7.15%, 95% CI: 6.16%-76.10%) and the lowest in North China (1.86%, 95% CI: 0.67%-3.64%). CLA resistance in East and Central China, LEV resistance in East and Northwest China, and MNZ resistance in North and Southwest China all increased significantly over time, while AMX and TET resistance in East China notably decreased. CLA + MNZ, LEV + MNZ, and CLA + LEV dual resistance rates in China reached 14.05% (95% CI: 10.70%-17.77%), 15.12% (95% CI: 11.53%-19.10%), and 5.16% (95% CI: 2.87%-8.06%), respectively. CLA + LEV + MNZ, LEV +

MNZ + AMX, and CLA + MNZ + AMX triple resistance rates were 10.36% (95%CI: 7.45%-13.69%), 0.92% (95%CI: 0.12%-2.44%), and 0.85% (95%CI: 0.20%-1.92%), respectively.

CONCLUSION

H. pylori resistance is serious in China, with MNZ resistance rate being the highest, followed by CLA and LEV resistance rates. The detection rate of some multi-resistant organisms has also reached a high level. Antibiotic resistance rates vary slightly across different regions of China, and most of them show an increasing trend over time.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotic resistance; Epidemiology; Meta-analysis

Citation: Wang JY, Zhou XZ, Wang CJ, Xu SH, Zhu HY, Du YQ. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in different regions of China: A systematic review and meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 71-87
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/71.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.71>

摘要 背景

中国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)耐药日趋严重, 已成为阻碍经验性治疗方案根除效果的主要原因之一. 不同地区耐药谱不完全相同, 这对经验性根除方案的推广提出了更大挑战.

目的

通过Meta分析对中国各地区*H. pylori*耐药情况进行系统评价.

方法

计算机全面检索PubMed、EMBASE、Web of Science、Sinomed、中国知网、万方数据库和维普数据库, 收集有关中国各地区*H. pylori*耐药情况的横断面研究. 由2名研究者独立筛选文献、提取文献数据并评价文献质量. 采用R 4.3.1软件对各抗生素及其组合耐药率进行Meta分析.

结果

共纳入符合条件的文献46篇. 全国克拉霉素(clarithromycin, CLA)、左氧氟沙星(levofloxacin, LEV)、阿莫西林(amoxicillin, AMX)、四环素(tetracycline, TET)、甲硝唑(metronidazole, MNZ)和呋喃唑酮(furazolidone, FZD)耐药率分别为27.72%(23.80%-31.82%)、31.23%(26.62%-36.02%)、3.97%(1.96%-6.65%)、4.01%(1.36%-7.98%)、75.30%(70.31%-79.97%)和0.64%(0.13%-1.53%). AMX耐药率在全国不同地区间存在显著差异, 华南地区

最高(7.15%, 95%CI: 6.16%-76.10%), 华北地区最低(1.86%, 95%CI: 0.67%-3.64%). 华东和华中CLA、华东和西北LEV、华北和西南MNZ耐药均随时间推移均显著增长, 而华东地区AMX和TET耐药率显著降低. 全国CLA+MNZ、LEV+MNZ和CLA+LEV双重耐药率分别达14.05%、15.12%(11.53%-19.10%)和5.16%(2.87%-8.06%), 全国CLA+LEV+MNZ、LEV+MNZ+AMX和CLA+MNZ+AMX三重耐药率分别为10.36%(7.45%-13.69%)、0.92%(0.12%-2.44%)和0.85%(0.20%-1.92%).

结论

中国*H. pylori*耐药情况较为严峻, 其中MNZ耐药率最高, CLA和LEV耐药次之, 且部分多重耐药检出率也已达较高水平. 全国不同地区耐药情况存在一定差异, 并大多随时间推移呈升高趋势.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 耐药; 流行病学; Meta分析

核心提要: 中国幽门螺杆菌耐药情况日益严重, 各种经验性治疗方案根除率性降低, 难以达到理想水平. 本文对中国各地区幽门螺杆菌耐药情况进行Meta分析, 为提高各地区医疗机构根除方案的规范性和有效性提供了循证医学相关的可靠证据.

文献来源: 王佳悦, 周显祝, 王婵娟, 许诗涵, 朱惠云, 杜奕奇. 中国不同地区幽门螺杆菌耐药状况的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2024; 32(1): 71-87

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/71.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.71>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种微需氧的螺旋状细菌, 其革兰染色呈阴性, 主要定植于胃上皮细胞. 当前*H. pylori*已成为全世界感染率最高的细菌之一. 中国目前*H. pylori*感染率接近50%, 并呈现逐年降低态势^[1,2].

*H. pylori*感染与多种疾病密切相关, 造成了严峻的医疗卫生挑战^[3,4]. 台北共识表明^[5], 全球89%的非贲门胃癌和60%的贲门癌可归因于*H. pylori*感染. 大规模临床研究和权威国际共识均认可并强调*H. pylori*根除治疗在胃癌管理中的积极影响^[6-9]. Graham等^[10]发现理想的*H. pylori*根除方案成功率应达到90%以上. 但由于抗生素滥用, 近20年间*H. pylori*耐药率增长显著, 绝大部分地区经验性治疗方案的根除率距理想水平仍有较大差距^[11-13]. 同时, 不同地区抗生素耐药谱呈现绝对化差异, 对完善

中国*H. pylori*管理策略、规范胃癌高危人群*H. pylori*根除治疗构成新挑战。

本文拟汇总并归纳中国各地区*H. pylori*耐药现状,从而提高不同层级、不同地区医疗机构根除方案的规范性,为政府制定*H. pylori*防治策略提供可靠的科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索策略:通过对PubMed、EMBASE、Web of Science、Sinomed、中国知网、万方数据库和维普数据库自建库以来至2023-05发表的文献进行了全面检索。检索通过主题词和自由词相结合的方式进行,中文检索词包括“中国”、“幽门螺杆菌”、“*H. pylori*”、“克拉霉素”、“左氧氟沙星”、“阿莫西林”、“四环素”、“甲硝唑”、“呋喃唑酮”和“耐药”,英文检索词包括“China”、“Chinese”、“*helicobacter pylori*”、“*H. pylori*”、“clarithromycin”、“levofloxacin”、“amoxicillin”、“tetracycline”、“metronidazole”、“furazolidone”、“resistant”和“resistance”。

1.1.2 纳入标准:(1)研究对象为年龄 ≥ 18 岁,确诊为*H. pylori*感染的中国患者;(2)运用表型或分子生物学方法检测了*H. pylori*对克拉霉素(clarithromycin, CLA)、左氧氟沙星(levofloxacin, LEV)、阿莫西林(amoxicillin, AMX)、四环素(tetracycline, TET)、甲硝唑(metronidazole, MNZ)、呋喃唑酮(furazolidone, FZD)六种抗生素或其组合耐药性;(3)横断面研究。

1.1.3 排除标准:(1)重复发表的研究;(2)非中、英文文献;(3)不完整的文献;(4)无法提供研究地区、样本大小及*H. pylori*耐药率;(5)队列研究、病例对照研究、随机对照研究、病例报告、信件、综述、动物实验和专家共识。

1.2 方法 文献筛选、数据提取和文献质量评价:2名研究者独立按照纳排标准筛选文献,提取相关数据,包括第一作者、发表时间、研究时间及地区、样本量、对上述抗生素及其组合耐药的*H. pylori*菌株数量,并独立采用AHRQ横断面研究评价标准评估纳入研究质量。随后对提取的资料及文献质量评估结果进行交叉核对,出现分歧时由第3名研究者进行判断。

统计学处理 采用R 4.3.1软件进行Meta分析。计算各研究中*H. pylori*耐药率和95%置信区间(confidence interval, CI),作为效应量纳入统计学分析。根据研究地区及时间(2006年前、2007-2010年、2011-2014年、2015-2018年、2019-2022年)进行亚组分析。未报告研

究时间的研究将研究时间定义为发表前2年。跨越2个时间段的研究归入更接近的时间亚组。通过 χ^2 检验分析研究间异质性, $P \geq 0.01$, $P < 50\%$ 时,表明各研究结果间无明显异质性,采用固定效应模型合并效应量;反之则表明各研究结果间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。 $P < 0.05$ 时,认为差异有统计学意义。对纳入文献 ≥ 10 篇的效应量行Begg's检验以评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选 根据检索策略初检获得文献5621篇,去除重复文献1225篇。通过阅读标题和摘要对剩余4396文献进行初筛,排除4245篇文献,阅读151篇文献全文进一步筛选,最终纳入46篇文献^[14-59]。

2.2 纳入文献的基本特征 纳入研究共涵盖17个省,3个直辖市,3个自治区。分别有41篇、34篇、35篇、26篇、37篇及15篇文献报道了CLA、LEV、AMX、TET、MNZ及FZD耐药情况,而18篇、14篇和13篇文献分别报道了CLA+MNZ、LEV+MNZ和CLA+LEV双重耐药,CLA+LEV+MNZ、LEV+MNZ+AMX及CLA+MNZ+AMX三重耐药则分别被14篇、9篇与9篇文献所报道。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 文献质量评价 所有研究均描述了*H. pylori*菌株来源,分别有18个、6个、16个及1个研究未给出纳排标准、研究对象收集时限、排除部分研究对象原因及缺失值处理方法。16个研究针对*H. pylori*耐药开展了 ≥ 2 次检测,27篇文献描述了控制混杂因素的方法,21篇文献总结了研究数据的完整性。其他可能与偏倚相关的因素均不清楚。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 *H. pylori*单药耐药情况:多项研究调查了全国华北、东北、华东、华中、华南、西南和西北七大地区各*H. pylori*治疗常用抗生素的耐药性。合并效应量后发现,MNZ全国耐药率最高,达75.30%(95%CI: 70.31%-79.97%),CLA及LEV紧随其后,分别达到27.72%(95%CI: 23.80%-31.82%)及31.23%(95%CI: 26.62%-36.02%),AMX及TET耐药率则较低,分别为3.97%(95%CI: 1.96%-6.65%)及4.01%(95%CI: 1.36%-7.98%)。根据不同地区行亚组分析可知,各抗生素耐药存在一定地区差异。总体来说,华南、东北、西北和西南地区耐药率相对较高。华南AMX耐药率显著高于其他地区,达37.15%(95%CI: 6.16%-76.10%)。东北地区LEV及TET耐药率均较高,西北及西南分别是CLA及TET耐药最为严重的地区。华北、华东、华中地区各抗生素耐药率均较低,但华北CLA耐药超过全国平均水平,高于30%,而MNZ耐药形势在华东最严峻,已达

表 1 纳入文献的基本特征

作者	地区	时间	样本量	CLA	LEV	AMX	TET	MNZ	FZD	CLA+MNZ	LEV+MNZ	CLA+LEV	CLA+LEV+MNZ	LEV+MNZ+AMX	CLA+MNZ+AMX
Gong等 ^[14]	北京	2013-2019	138					70.29%							
	黑龙江		25					84.00%							
	山东		76						73.68%						
	湖南		38						92.11%						
	广西		76						72.37%						
	云南		57						78.95%						
	贵州		10						50.00%						
	青海		22						86.36%						
Pan等 ^[15]	上海	1995	81	4.94%											
	广东		15	6.67%											
Gao等 ^[16]	北京	2000-2009	54	14.81%		1.85%		38.89%							
			71	16.90%		0		36.62%							
			27	22.22%		0		59.26%							
			27	29.63%		0		74.07%							
			80	43.75%	27.08%	0	2.04%	81.25%							
			63	57.14%	57.14%	0	0	79.37%							
Wang等 ^[17]	北京	2007-2009	79		55.7%										
Ru等 ^[18]	北京	2012-2018	70	15.71%	12.86%	1.43%		61.43%							
			74	16.22%	21.62%	1.35%		59.46%							
			82	20.73%	18.29%	0		79.27%							
			77	22.08%	20.78%	1.30%		68.83%							
			83	22.89%	20.48%	3.61%		85.54%							
			72	23.61%	23.61%	4.17%		91.67%							
Bai等 ^[19]	北京	2013	181	30.93%		3.87%		61.33%		26.52%					
Li等 ^[20]	北京	2013-2020	365	85.75%	68.77%	2.19%	0	77.53%		16.71%					
Tian等 ^[21]	北京	2014-2015、2018-2019	160	25.63%	67.50%	15.00%	0	96.25%		7.5%	40.00%		18.13%	9.38%	
Lok等 ^[22]	北京	2018-2019	65	52.31%	38.46%						26.15%				
Gao等 ^[23]	北京	2022发表	364	65.06%		7.54%	20.37%								
原素梅等 ^[24]	山西	2011-2012	243	7.41%	12.35%	7.41%		75.31%	8.64%						
Wang等 ^[25]	辽宁	1998-1999、2002-2004、2016-2017	23	39.1%	47.8%	4.3%	13.0%	87.0%							
			50	14.0%	46.0%	2.0%	14.0%	66.0%							
			27	55.6%	81.5%	25.9%	18.5%	92.6%							
Hao等 ^[26]	辽宁	2004发表	30	23.33%		0	6.67%	40.00%							
郎妹莹等 ^[27]	吉林	2010-2011	213	17.84%	30.05%	2.82%		52.11%							
Wu等 ^[28]	上海	1998-1999	153			71.90%	58.82%	77.78%							
Sun等 ^[29]	上海	2000-2009	58	8.62%	10.34%	0	0	48.28%	0						
			100	9.00%	24.00%	0	1.00%	49.00%	0						
			135	20.74%	32.59%	0	0	42.22%	0						
Zheng等 ^[30]	上海	2008-2009	77	20.78%		0	0	41.56%		11.69%					
Wang等 ^[31]	上海	2019-2020	1116	27.78%	31.09%	0.09%	0.09%	79.93%	0.54%	11.56%	15.14%	1.16%	12.01%		
Liu等 ^[32]	上海	2022发表	112	16.07%	34.82%	0		65.18%							
Su等 ^[33]	江苏	2006发表	46						8.70%						
Jiang等 ^[34]	江苏	2017-2019	1533	47.03%	33.59%	2.74%	0.52%	80.76%	0.91%						
Zhang等 ^[35]	江苏	2018-2019	461	41.00%	44.90%	6.30%	1.10%	38.82%		5.86%	9.76%	14.32%	6.72%	0.22%	0.22%
Jiang等 ^[36]	江苏	2018-2021	2772	46.10%	32.47%	0.90%	0.07%	69.70%	0.29%	14.54%	6.17%	3.32%	20.42%	0.04%	0.29%
Su等 ^[37]	江苏	2010-2012	34	20.6%	29.4%			94.1%							

	浙江		17697	21.5%	20.6%			95.3%								
Ji等 ^[38]	浙江	2009	381	14.17%	10.50%	0		100%	0.03%	14.17%	10.50%	0.52%	0.52%			
		2010	360	25.00%	16.94%	0		95.56%	0	22.78%	15.56%	6.39%	5.56%			
		2011	608	26.15%	25.66%	0		93.09%	0	23.85%	25.66%	11.84%	10.36%			
		2012	1108	19.86%	21.84%	0		96.48%	0	18.77%	21.48%	7.40%	7.22%			
		2013	3412	15.36%	17.26%	0		94.26%	0	15.36%	15.74%	6.80%	6.01%			
		2014	3818	17.63%	21.37%	0.03%		96.25%	0	16.63%	20.40%	7.18%	6.84%			
Zhang等 ^[39]	浙江	2011-2020	94509	23.99%	30.29%	0.21%		93.72%		11.16%	17.37%	0.47%	11.63%	0.05%	0.03%	
Shao等 ^[40]	浙江	2013-2016	2283	22.73%	24.75%	1.58%			1.49%			10.16%				
Pan等 ^[41]	浙江	2014	467	26.12%	28.69%	0		96.79%	0							
Dai等 ^[42]	浙江	2017-2020	111	32.43%	35.14%	0	0	90.09%	0	30.63%	33.33%		20.72%			
Wang等 ^[43]	江西	2018-2019	124	35.48%	40.32%			79.84%								
Yakoob等 ^[44]	湖南	1996-1999	50	8.00%			0	50.00%		6.00%						
Hu等 ^[45]	湖南	2023发表	104	38.50%	27.88%	13.46%	0	61.54%	0	27.88%	20.19%	15.38%	13.46%	3.85%	6.73%	
孙剑刚等 ^[46]	湖北	2009-2010	156	12.18%		14.10%	0	65.38%	7.05%							
王松等 ^[47]	湖北	2017-2019	460	21.74%		13.04%	39.13%	43.48%								
Li等 ^[48]	广东	2020	54	50.00%	33.33%	18.52%	12.96%	77.78%		11.11%	7.41%	1.85%	14.81%			
Han等 ^[49]	广东	2021-2022	88	26.14%	31.82%							11.36%				
Huang等 ^[50]	广东	2017-2020	208	38.94%	35.10%	57.21%	12.98%	39.42%	11.05%							
Zhao等 ^[51]	福建															
	广西	2011-2012	115	31.30%												
Tang等 ^[52]	西藏	2018-2020	153	27.45%	31.37%	15.69%	0	86.27%	0.65%				2.61%			0.65%
Yang等 ^[53]	云南	2023发表	276	33.70%	78.99%	11.59%	40.94%	80.43%								
吴芳草等 ^[54]	贵州	2016-2018	351	33.05%	38.46%	13.96%	17.09%	68.38%		5.41%	11.97%	2.28%	5.41%	0.57%	1.42%	
周钢等 ^[55]	重庆	2009	100		4.00%											
		2013	100		12.00%											
Xu等 ^[56]	甘肃	2018-2020	198	55.05%	46.46%	16.16%	7.58%	85.86%		15.66%	12.63%	1.01%	18.69%	0.51%	2.02%	
Yun等 ^[57]	甘肃	2020-2021	112	41.96%	35.71%	15.18%	5.36%	83.04%		11.61%	10.71%		15.18%	1.79%	2.68%	
Hu等 ^[58]	宁夏	2020-2022	1955	40.41%	42.40%	0.87%	0.26%	94.17%	0.05%	16.21%	18.31%	0.82%	21.69%	0.20%	0.10%	
顾勇等 ^[59]	陕西	2016-2017	119	10.08%	14.29%	1.68%		28.57%		5.88%	4.20%					

CLA: 克拉霉素; LEV: 左氧氟沙星; AMX: 阿莫西林; TET: 四环素; MNZ: 甲硝唑; FZD: 呋喃唑酮。

80.40%(95%CI: 71.15%-88.22%)。进一步分析发现, 不同抗生素地区间差异的大小也不尽相同, AMX差异最为显著, 而MNZ差异则相对不明显。见图1-6。

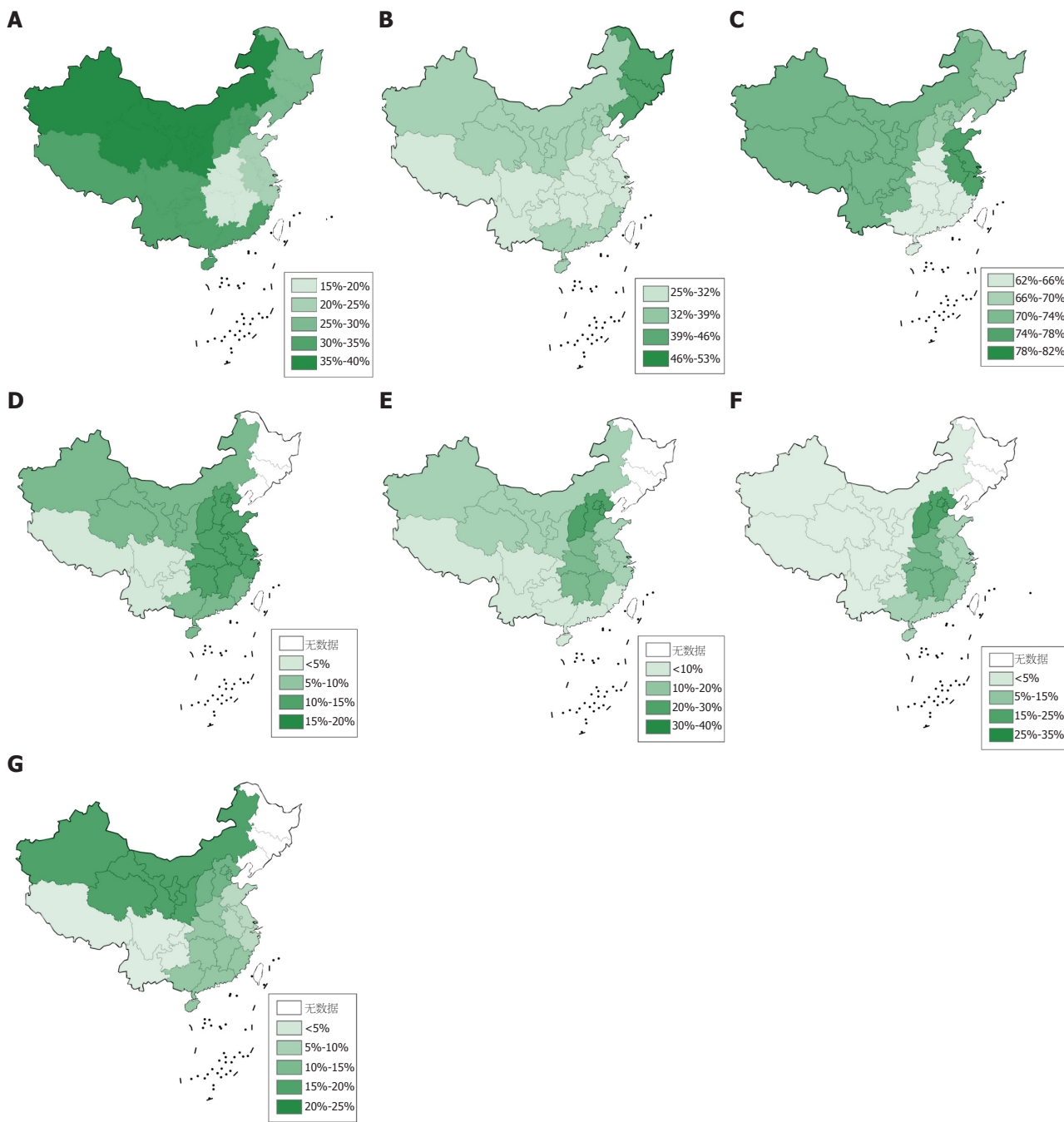
由于FZD目前在*H. pylori*根除治疗方面应用仍较少, 因此FZD耐药情况相关研究也较少。大部分研究均分布于华东和华中地区, 且目前东北地区尚未开展该方面的高质量临床研究。全国耐药率仅为0.64%(95%CI: 0.13%-1.53%), 仍处于较低水平。华东、华中FZD耐药率分别为0.24%(95%CI: 0.03%-0.65%)和1.83%(95%CI: 0-15.11%)。见图7。

2.4.2 *H. pylori*单药耐药的时间变化趋势: 华东和华中CLA、华东LEV、西北LEV、华北和西南MNZ耐药均随时间推移显著增长。华东地区AMX和TET耐药率则显著降低。其余地区*H. pylori*单药耐药均无明显时间差异, 除少数研究之外, 大部分地区各抗生素耐药均呈上升趋势。见表2。

2.4.3 *H. pylori*多药耐药情况: 随着*H. pylori*耐药日趋严重, 中国研究者对*H. pylori*多重耐药的关注度明显

上升。多项研究调查了全国华北、华东、华中、华南、西南和西北六大地区的CLA+MNZ、LEV+MNZ和CLA+LEV三种双重耐药菌株的检出情况。目前, CLA+MNZ及LEV+MNZ双重耐药较高, 全国耐药率分别达14.05%(95%CI: 10.70%-17.77%)及15.12%(95%CI: 11.53%-19.10%)。其中, 华北的CLA+MNZ及华东的LEV+MNZ耐药率最高, 均已超过16%。CLA+LEV耐药率略低于其他两种双重耐药模式, 全国耐药率为5.16%(95%CI: 2.87%-8.06%)。华南耐药率最高, 为5.86%(95%CI: 0.17%-18.72%); 西南和西北耐药率较低, 为1.50%(95%CI: 0.30%-3.60%)和0.84%(95%CI: 0.49%-1.26%)。见图1、表3。

也有研究进一步对中国*H. pylori*三重耐药情况进行了调查。来自华北、华东、华中、华南、西南和西北六大地区的多项研究报道了CLA+LEV+MNZ耐药情况, 发现全国耐药率已达10.36%(95%CI: 7.45%-13.69%), 其中西北耐药率最高, 达21.08%(95%CI: 19.42%-22.78%); 华北和西南耐药率较低, 分别为8.81%(95%CI:



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.71 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 1 中国幽门螺杆菌耐药地图。A: 克拉霉素耐药地图; B: 左氧氟沙星耐药地图; C: 甲硝唑耐药地图; D: 克拉霉素+甲硝唑耐药地图; E: 左氧氟沙星+甲硝唑耐药地图; F: 克拉霉素+左氧氟沙星耐药地图; G: 克拉霉素+左氧氟沙星+甲硝唑耐药地图。

5.51%-12.80%)和4.14%(95%CI: 1.81%-7.36%)。多篇文献提供了华北、华东、华中、西南和西北地区的LEV+MNZ+AMX和CLA+MNZ+AMX耐药率相关数据, 两种耐药模式全国总体耐药率分别为0.92%(95%CI: 0.12%-2.44%)和0.85%(95%CI: 0.20%-1.92%), 均处于较低水平, 各地区相关耐药率也均低于1.2%。见图1、表3。

2.4.4 发表偏倚: 采用Begg's检验评估纳入文献数量≥10篇的效应量的发表偏倚。结果显示, 所有效应量P

值均≥0.05, 不存在发表偏倚。见表4。

3 讨论

本研究共纳入46篇文献, 对中国不同地区*H. pylori*耐药率进行了系统评价和Meta分析。本研究发现当前我国常用抗生素的*H. pylori*耐药存在巨大差异, 其中MNZ耐药最为严重, 与CLA、LEV共同组成*H. pylori*高耐药梯队, AMX、TET及FZD则处于较低耐药水平。同时, 我们发

表 2 中国不同地区幽门螺杆菌对单个抗生素耐药率的时间亚组分析

地区, 时间	耐药率(95%CI)					
华北	CLA	LEV	AMX	TET	MNZ ^a	FZD
2006年前	18.77%(13.41%–24.81%)	27.08%(15.28%–41.85%) ^b	0.17%(0–1.30%)		51.24%(33.83%–68.49%)	
2007–2010年	55.01%(42.42%–67.28%)	58.27%(51.27%–65.10%)	0(0–0.49%)	0.69%(0.02%–2.33%)	80.01%(74.12%–85.31%)	
2011–2014年	17.49%(10.11%–26.38%)	14.76%(11.70%–18.11%)	2.21%(0.31%–5.75%)		67.90%(59.51%–75.74%)	
2015–2018年	36.68%(19.18%–56.22%)	37.00%(21.42%–54.11%)	4.57%(1.72%–8.70%)	0(0–0.18%)	83.96%(75.02%–91.22%)	8.64%(5.43%–12.91%) ^b
2019–2022年	65.06%(59.82%–70.03%) ^b		7.54%(5.03%–10.78%) ^b	20.37%(16.12%–25.17%) ^b		
东北	CLA	LEV	AMX	TET	MNZ	FZD
2006年前	21.65%(14.27%–30.08%)	46.57%(35.32%–58.01%)	7.83%(0–42.50%)	11.42%(6.03%–18.24%)		
2007–2010年						
2011–2014年	17.84%(12.95%–23.65%) ^b	30.05%(23.97%–36.89%) ^b	2.82%(1.04%–6.03%) ^b			
2015–2018年	55.56%(35.33%–74.52%) ^b	81.48%(61.92%–93.70%) ^b	25.93%(11.11%–46.28%) ^b	18.52%(6.30%–38.08%) ^b		
2019–2022年						
华东	CLA ^a	LEV ^e	AMX ^e	TET ^a	MNZ	FZD
2006年前	7.41%(4.44%–11.07%)	16.97%(5.84%–32.37%)	11.03%(0–70.88%)	10.27%(0–58.29%)	59.23%(38.90%–78.04%)	59.23%(38.90%–78.04%)
2007–2010年	19.87%(14.84%–25.44%)	18.99%(8.37%–32.64%)	0(0–0.45%)	0(0–0.45%)	78.29%(36.36%–99.79%)	78.29%(36.36%–99.79%)
2011–2014年	21.70%(18.17%–25.46%)	21.40%(18.35%–24.62%)	0.06%(0–0.17%)		92.41%(84.26%–97.76%)	92.41%(84.26%–97.76%)
2015–2018年	33.59%(24.37%–43.49%)	34.20%(27.34%–41.41%)	2.84%(0.76%–6.18%)	0.63%(0.33%–1.03%)	75.18%(55.45%–90.56%)	75.18%(55.45%–90.56%)
2019–2022年	30.40%(18.81%–43.42%)	32.23%(30.81%–33.66%)	0.19%(0–0.85%)	0.07%(0.01%–0.18%)	76.91%(65.13%–86.86%)	76.91%(65.13%–86.86%)
华中	CLA ^a	LEV	AMX	TET	MNZ	FZD
2006年前	8.00%(2.22%–19.23%) ^b			0(0–7.11%) ^b	50.00%(35.53%–64.47%) ^b	
2007–2010年	12.18%(7.49%–18.36%) ^b		14.10%(9.05%–20.57%) ^b	0(0–2.34%) ^b	65.38%(57.36%–72.81%) ^b	7.05%(3.57%–12.27%) ^b
2011–2014年						
2015–2018年	21.74%(18.05%–25.79%) ^b		13.04%(10.10%–16.47%) ^b	39.13%(34.64%–43.76%) ^b	70.59%(18.38%–99.97%)	
2019–2022年	38.50%(29.09%–48.51%) ^b	27.88%(19.54%–37.53%) ^b	13.46%(7.56%–21.55%) ^b	0(0–3.48%) ^b	61.54%(51.49%–70.91%) ^b	0(0–3.48%) ^b
华南	CLA	LEV	AMX	TET	MNZ	FZD
2006年前	6.67%(0.17%–31.95%) ^b					
2007–2010年						
2011–2014年	31.30%(22.98%–40.62%) ^b					
2015–2018年					72.37%(60.91%–82.01%) ^b	
2019–2022年	37.70%(25.40%–50.87%)	33.99%(29.13%–39.03%)	37.15%(6.16%–76.10%)	12.98%(9.19%–17.31%)	58.92%(21.50%–91.11%)	11.05%(7.14%–16.13%) ^b
西南	CLA	LEV	AMX	TET	MNZ ^a	FZD
2006年前						

2007-2010年		4.00%(1.10%–9.93%) ^b				
2011-2014年		12.00%(6.36%–20.02%) ^b				
2015-2018年	33.05%(28.15%–38.24%) ^b	38.46%(33.35%–43.77%) ^b	13.96%(10.51%–18.03%) ^b	17.09%(13.31%–21.45%) ^b	69.40%(64.91%–73.73%)	
2019-2022年	31.02%(25.13%–37.24%)	55.97%(12.10%–94.56%)	12.99%(9.98%–16.34%)	11.61%(0–73.33%)	83.11%(77.01%–88.44%)	0.65%(0.02%–3.59%) ^b
西北	CLA ^a	LEV ^a	AMX	TET	MNZ ^a	FZD
2006年前						
2007-2010年						
2011-2014年						
2015-2018年	10.08%(5.32%–16.95%) ^b	14.29%(8.55%–21.88%) ^b	1.68%(0.20%–5.94%) ^b		55.08%(8.79%–96.08%)	
2019-2022年	45.59%(36.50%–54.83%)	42.42%(40.39%–44.46%)	8.68%(0.82%–23.62%)	3.32%(0.17%–10.21%)	88.59%(80.59%–94.67%)	0.05%(0–0.28%) ^b

^a亚组间比较, $P < 0.05$; ^b仅纳入1项研究. CLA: 克拉霉素; LEV: 左氧氟沙星; AMX: 阿莫西林; TET: 四环素; MNZ: 甲硝唑; FZD: 呋喃唑酮.

表 3 全国多药耐药情况

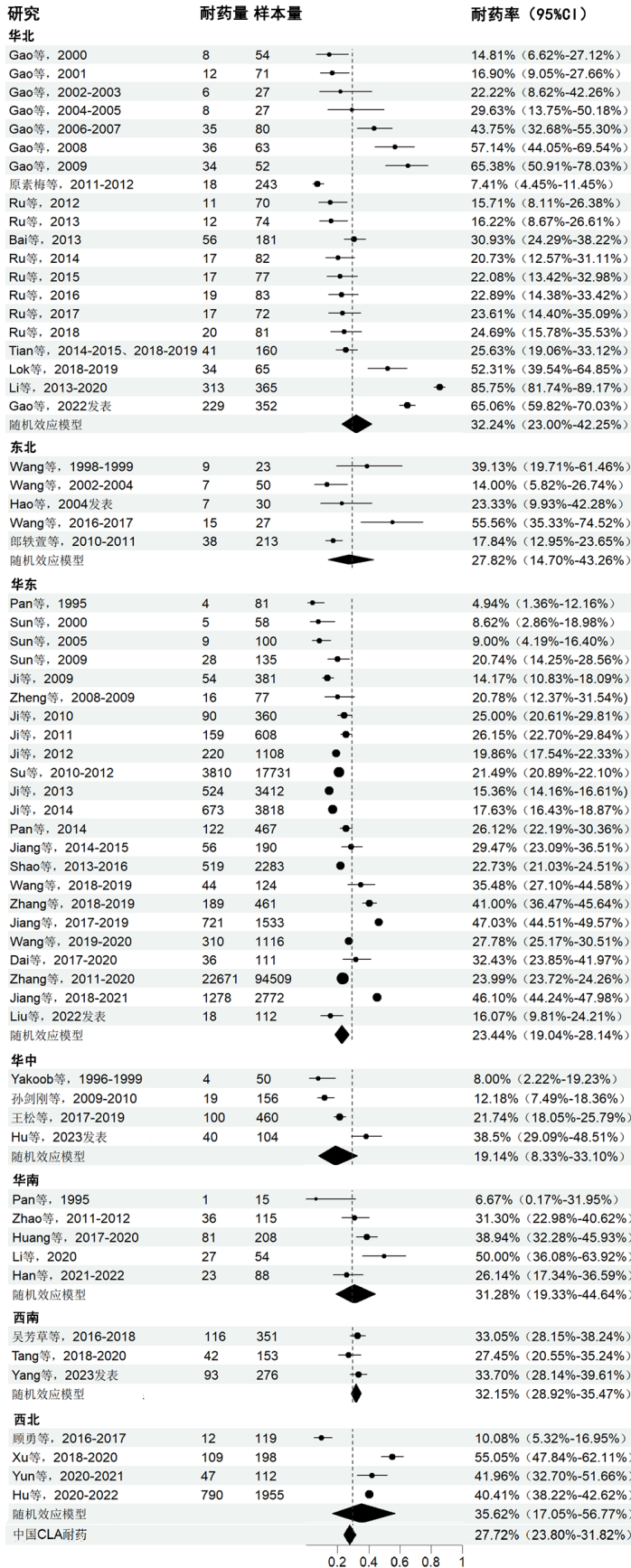
	CLA+MNZ	LEV+MNZ	CLA+LEV	CLA+LEV+MNZ	LEV+MNZ+AMX	CLA+MNZ+AMX
全国	14.05%(10.70%–17.77%)	15.12%(11.53%–19.10%)	5.16%(2.87%–8.06%)	10.36%(7.45%–13.69%)	0.92%(0.12%–2.44%)	0.85%(0.20%–1.92%)
华北	16.16%(6.95%–28.28%)	40.00%(32.35%–48.03%) [§]	26.15%(16.03%–38.54%) [§]	18.13%(12.49%–24.98%) [§]	9.38%(5.34%–14.99%) [§]	
华东	15.76%(12.38%–19.47%)	16.55%(12.48%–21.06%)	5.32%(2.79%–8.60%)	8.81%(5.51%–12.80%)	0.05%(0.04%–0.07%)	0.13%(0.01%–0.39%)
华中	15.60%(1.07%–42.35%)	20.19%(12.96%–29.19%) [§]	15.38%(9.06%–23.78%) [§]	13.46%(7.56%–21.55%) [§]	3.85%(1.06%–9.56%) [§]	6.73%(2.75%–13.38%) [§]
华南	11.11%(4.19%–22.63%) [§]	7.41%(2.06%–17.89%) [§]	5.86%(0.17%–18.72%)	14.81%(6.62%–27.12%) [§]		
西南	2.57%(0.01%–9.40%)	7.60%(1.64%–17.37%)	1.50%(0.30%–3.60%)	4.14%(1.81%–7.36%)	0.57%(0.07%–2.04%) [§]	1.16%(0.41%–2.28%)
西北	12.47%(7.99%–17.78%)	11.28%(5.89%–18.13%)	0.84%(0.49%–1.26%)	21.08%(19.42%–22.78%)	0.27%(0.10%–0.52%)	0.85%(0.20%–1.92%)

[§]仅纳入1项研究. CLA: 克拉霉素; LEV: 左氧氟沙星; AMX: 阿莫西林; TET: 四环素; MNZ: 甲硝唑; FZD: 呋喃唑酮.

表 4 发表偏倚评估结果

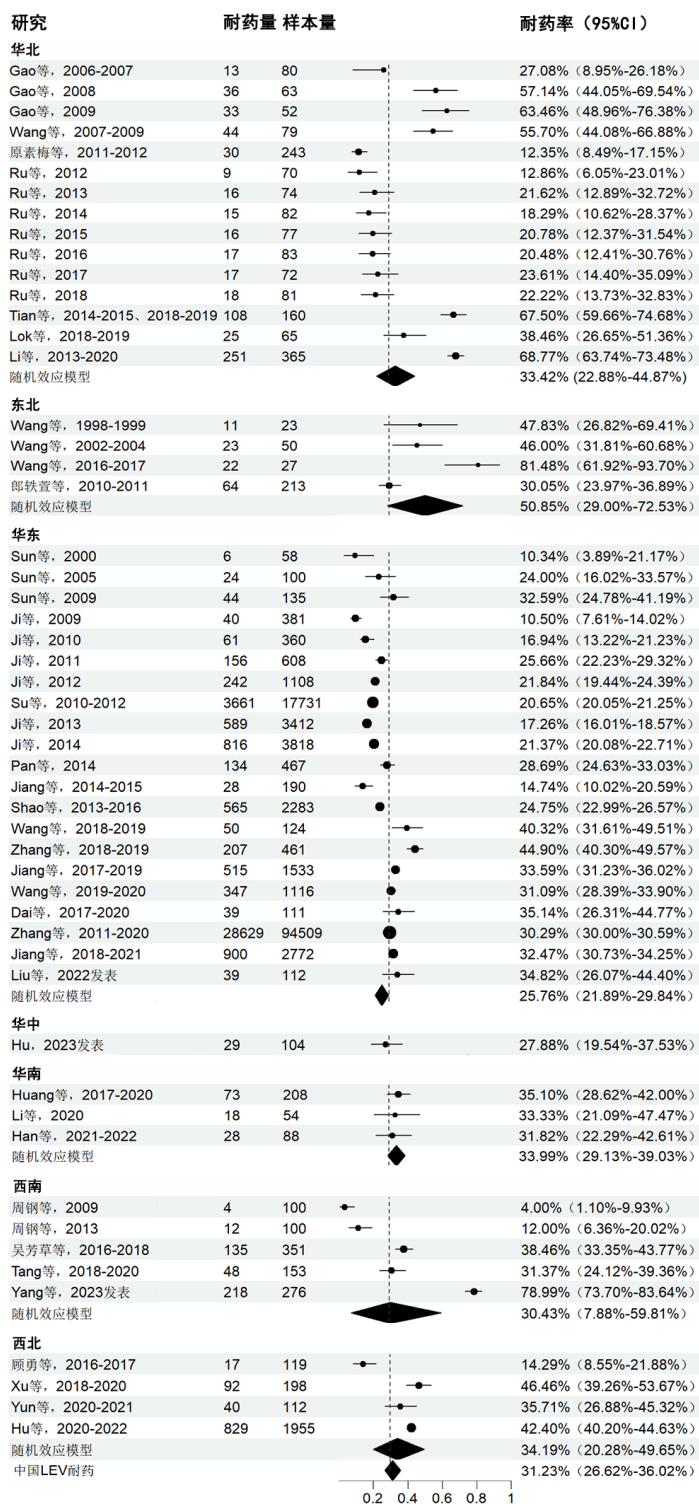
效应量	P值
华东CLA耐药率	0.6534
全国CLA耐药率	0.7898
华东LEV耐药率	0.5459
全国LEV耐药率	0.5913
华东AMX耐药率	0.0994
全国AMX耐药率	0.3223
全国TET耐药率	0.0790
华东MNZ耐药率	0.1072
华东FZD耐药率	0.1611
全国CLA+MNZ耐药率	0.1030
全国LEV+MNZ耐药率	0.3989
全国CLA+LEV耐药率	0.2483
全国CLA+LEV+MNZ耐药率	0.7529

CLA: 克拉霉素; LEV: 左氧氟沙星; AMX: 阿莫西林; TET: 四环素; MNZ: 甲硝唑; FZD: 呋喃唑酮.



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.71 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 2 全国各地地区克拉霉素耐药情况。



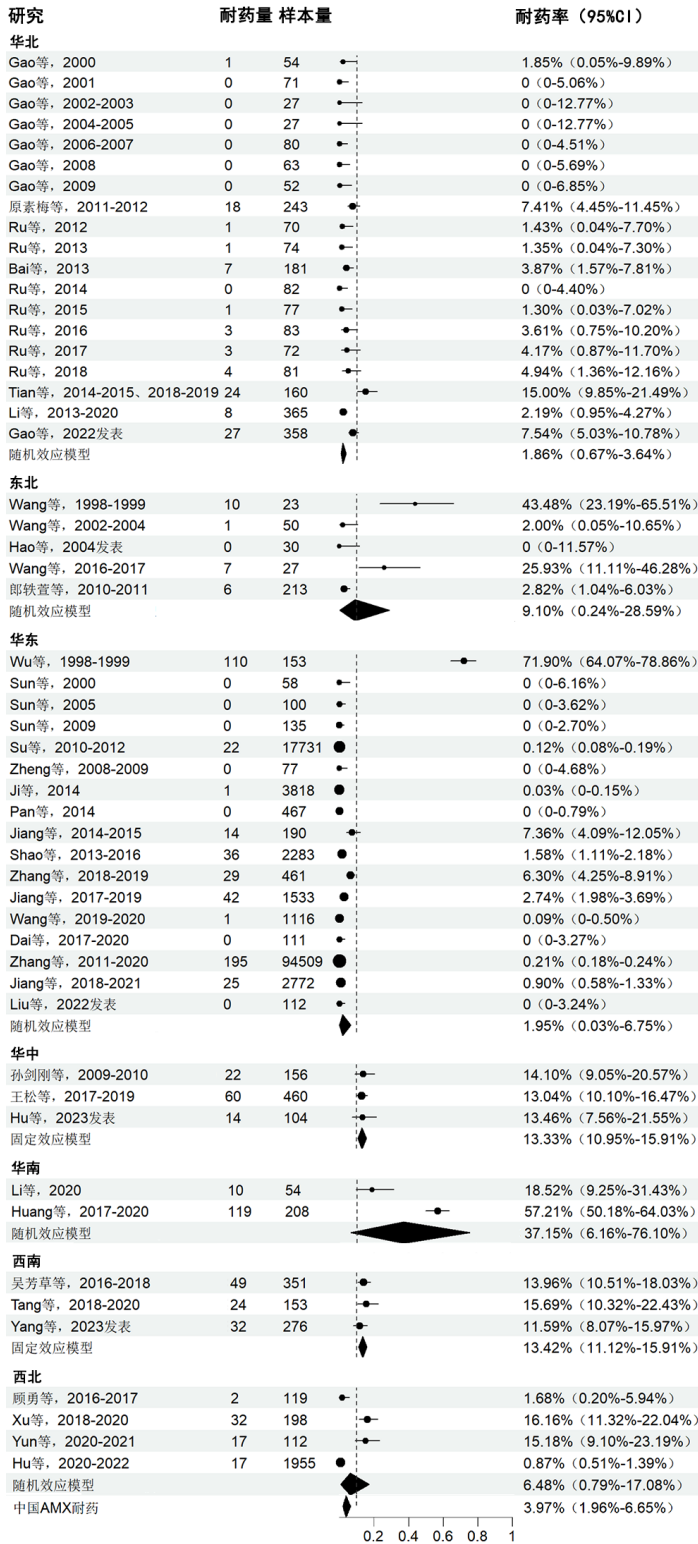
DOI: 10.11569/wjcd.v32.i1.71 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 3 全国各地区左氧氟沙星耐药情况.

现不同地区间抗生素耐药情况也存在差异, AMX地区间耐药率差异最显著, MNZ及FZD的差异则不明显. 上述研究结论支持我国*H. pylori*共识的主要结论, 为我国*H. pylori*的大规模筛查和根除提供了抗生素用药的科学依据, 尤其在各地区*H. pylori*经验性治疗方案缺乏数据支撑的大背景下, 本文结论能为制定针对性更高的根除方

案提供可靠的循证证据.

本文与Hu等^[60]在2017年发表的有关中国*H. pylori*原发耐药的综述得到的结论较为一致. 我们在此基础上进行了进一步Meta分析, 从而较为准确地估计了全国的*H. pylori*耐药情况, 并对地区间差异进行了深入分析. 我们认为, 这种地域差异可能与不同地区间卫生经济条



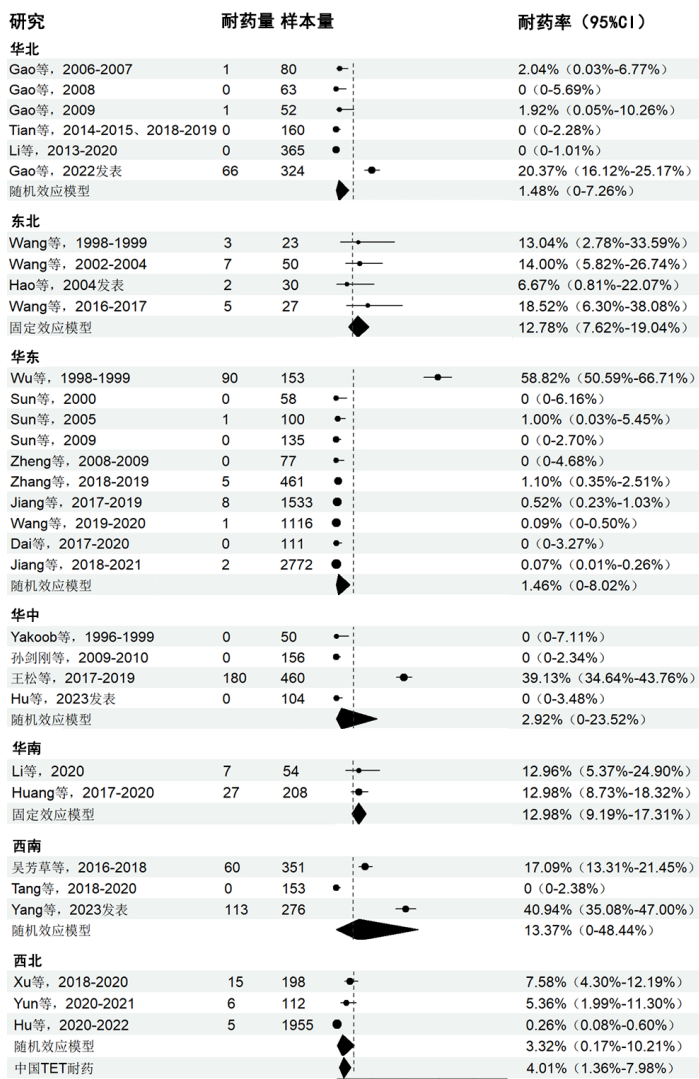
DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.71 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 4 全国各地阿莫西林耐药情况。

件及抗生素使用情况的不同有关。既往抗生素治疗与 *H. pylori* 耐药密切相关, 经济条件较好的患者在出现不适时往往更倾向于前往医院就诊, 导致该人群抗生素用药史更为复杂, 可能更容易诱发 *H. pylori* 耐药。而目前许多医疗条件发达地区的医院大多已严格限制抗生素的使用,

这可能有助于减慢 *H. pylori* 耐药增长的速度。

本研究还发现, *H. pylori* 多重耐药情况已不再少见, 尤其是 CLA+MNZ、LEV+MNZ 及 CLA+LEV+MNZ 三种耐药模式, 其检出率均已超过 10%。这表明, 目前我国耐药形势已十分严峻, 多重耐药菌株的出现也对 *H. pylori*



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.71 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 5 全国各地地区四环素耐药情况。

根除方案, 尤其是一线治疗方案的选择造成了更大的挑战, 为我国 *H. pylori* 治疗敲响警钟, 提示临床医生在 *H. pylori* 治疗过程中更加谨慎选用根治方案, 并严格把控抗生素应用范围, 避免抗生素滥用引起的更多多重耐药菌株的产生。

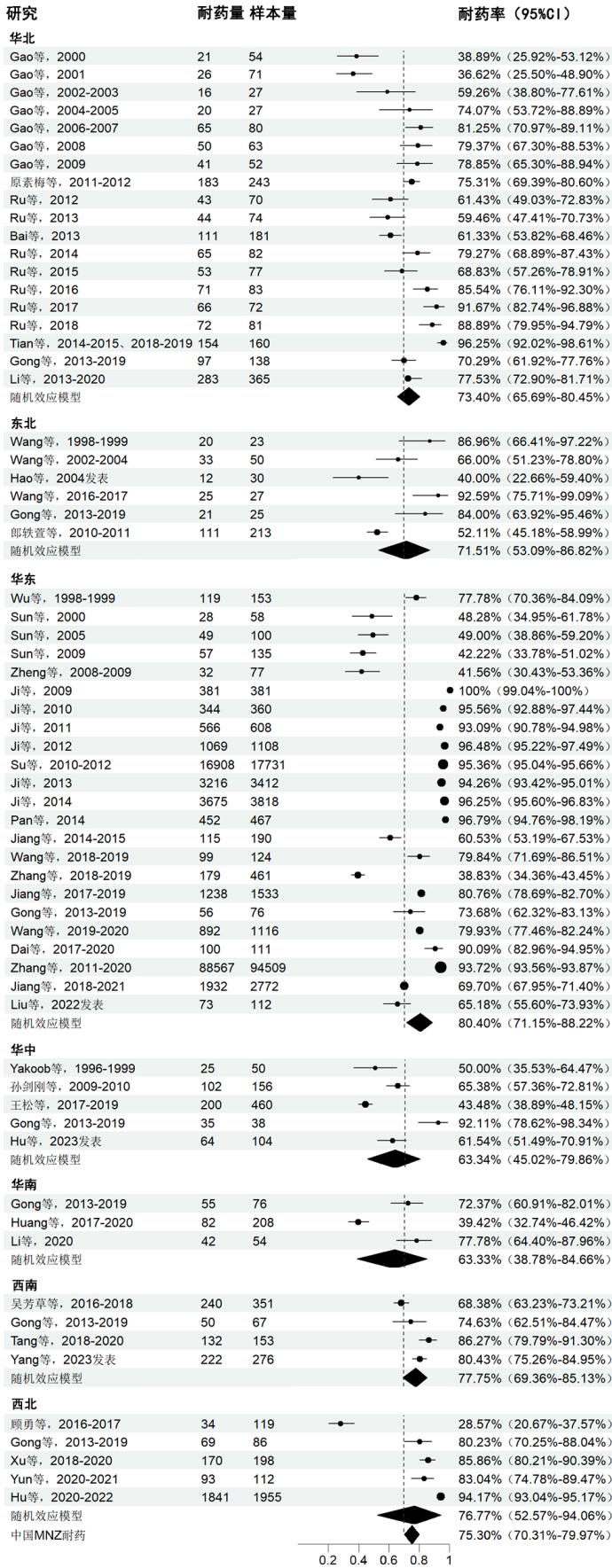
本研究仍存在一些局限性: (1) 纳入研究均为横断面研究, 因此更易受选择、信息等偏倚的影响; (2) 对地区和时间的亚组分析未完全降低异质性, 我们推测可能与年龄、性别、疾病类型、经济条件、检测方法及判断标准等相关因素的影响有关, 但由于纳入研究数量不足且许多研究未报道具体情况, 难以行进一步亚组分析; (3) 部分研究样本量较小, 影响研究结果准确性; (4) 纳入研究并未完全覆盖全国各省份, 且医疗经济条件发达的地区开展研究数量较多, 对研究结果的影响更大。

中国目前 *H. pylori* 耐药情况已十分严峻。欧洲马斯

特里赫特VI共识已推荐常规, 甚至在一线治疗之前进行药敏试验以指导根治方案的选择^[8]。但受制于经济、医疗卫生水平等因素, 中国相关共识只建议在有条件情况下进行药敏指导下的个体化治疗^[61]。目前国内大部分地区 *H. pylori* 感染的用药都依据经验性治疗方案, 但不同地区间耐药情况不尽相同, 全国使用同一经验性治疗方案缺乏针对性, 影响了根治疗效。因此, 需要首先对我国各区域各抗生素耐药情况使用统一的耐药检测方法及判断标准进行大样本的流行病学调查, 从而确切地了解各地真实的 *H. pylori* 耐药率, 然后根据各地耐药情况制定更有针对性的经验性治疗方案, 提升根治方案的疗效。

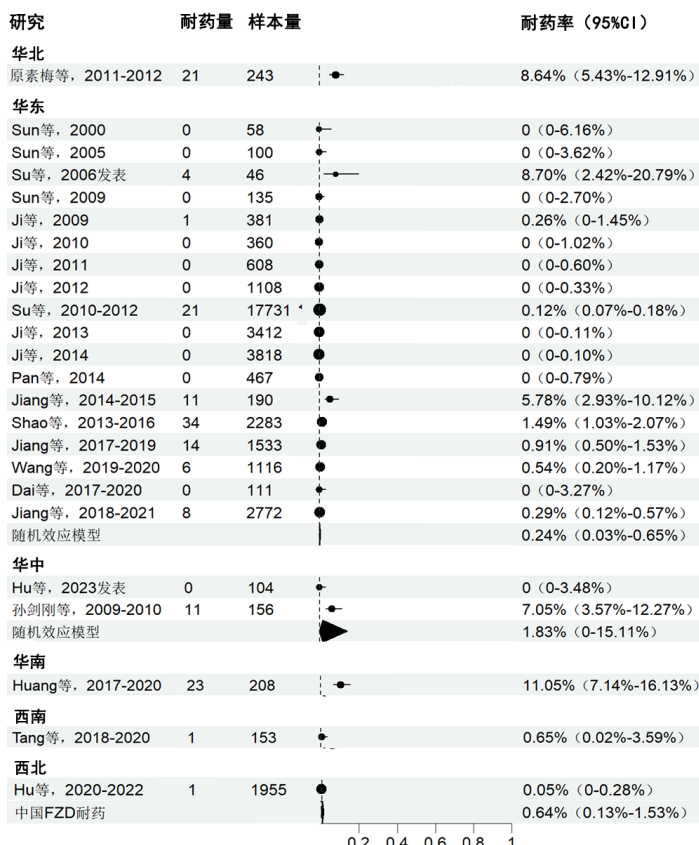
4 结论

综上所述, *H. pylori* 耐药率已达较严重水平, 且呈逐年上升趋势, 多重耐药菌株的出现更应引起临床医生的警惕。



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.71 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 6 全国各地地区甲硝唑耐药情况.



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.71 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 7 全国各地呋喃唑酮耐药情况.

但不同地区间*H. pylori*耐药谱不一致, 因此应制定针对性经验性根除方案.

文章亮点

实验背景

中国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)耐药日趋严重, 但目前中国*H. pylori*治疗大多仍采用经验性根除方案, 因此根除率距理想水平有较大差异.

实验动机

不同地区*H. pylori*耐药情况不完全相同, 采用同样的根除方案缺乏针对性. 目前缺乏对中国各地区*H. pylori*耐药情况的大规模流行病学调查, 因此*H. pylori*耐药地域间差异仍不明确.

实验目标

通过Meta分析对中国各地区*H. pylori*耐药情况进行系统评价.

实验方法

对国内外数据库进行文献搜索, 依据文献纳入及排除标准纳入文献, 使用R软件进行Meta分析.

实验结果

中国甲硝唑(metronidazole, MNZ)耐药率最高, 克拉霉素(clarithromycin, CLA)和左氧氟沙星(levofloxacin, LEV)次之, 阿莫西林(amoxicillin, AMX)、四环素(tetracycline, TET)和呋喃唑酮(furazolidone, FZD)耐药率较低. 全国不同地区间耐药率存在一定差异, 但大多随时间推移呈升高趋势. CLA+MNZ、LEV+MNZ和CLA+LEV+MNZ多重耐药菌株检出率均已超过10%.

实验结论

*H. pylori*耐药已较为严重, 多重耐药情况也已不少见. 不同地区间*H. pylori*耐药谱不一致, 但大多呈升高趋势.

展望前景

希望未来可对我国各区域各抗生素耐药情况开展大规模流行病学调查, 并根据各地耐药情况制定更有针对性的经验性治疗方案, 提升根治方案的疗效.

5 参考文献

- Ren S, Cai P, Liu Y, Wang T, Zhang Y, Li Q, Gu Y, Wei L, Yan C, Jin G. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 464-470 [PMID: 34862656 DOI: 10.1111/jgh.15751]
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl*

- J Med* 2002; 347: 1175-1186 [PMID: 12374879 DOI: 10.1056/NEJMra020542]
- 3 Papagiannakis P, Michalopoulos C, Papalexi F, Dalampoura D, Diamantidis MD. The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological disorders. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 685-690 [PMID: 23523153 DOI: 10.1016/j.ejim.2013.02.011]
 - 4 Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014; 345: 196-202 [PMID: 23981572 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.016]
 - 5 Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, Yeh KG, Hsu PI, Goh KL, Mahachai V, Gotoda T, Chang WL, Chen MJ, Chiang TH, Chen CC, Wu CY, Leow AH, Wu JY, Wu DC, Hong TC, Lu H, Yamaoka Y, Megraud F, Chan FKL, Sung JJ, Lin JT, Graham DY, Wu MS, El-Omar EM; Asian Pacific Alliance on *Helicobacter* and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut* 2020; 69: 2093-2112 [PMID: 33004546 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322368]
 - 6 Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-239 [PMID: 28071659 DOI: 10.1038/ajg.2016.563]
 - 7 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]
 - 8 Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022 [PMID: 35944925 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745]
 - 9 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
 - 10 Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14: 577-585 [PMID: 27077447 DOI: 10.1080/14787210.2016.1178065]
 - 11 Kasahun GG, Demoz GT, Desta DM. Primary Resistance Pattern of *Helicobacter pylori* to Antibiotics in Adult Population: A Systematic Review. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 1567-1573 [PMID: 32547126 DOI: 10.2147/IDR.S250200]
 - 12 Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, Wu JY, Leow AHR, Goh KL, Das R, Lu H, Lin JJ, Tu YK, Yamaoka Y, Wu MS; Asian Pacific Alliance on *Helicobacter* and Microbiota. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 707-715 [PMID: 28781119 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30219-4]
 - 13 Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018; 155: 1372-1382.e17 [PMID: 29990487 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007]
 - 14 Gong Y, Zhai K, Sun L, He L, Wang H, Guo Y, Zhang J. RdxA Diversity and Mutations Associated with Metronidazole Resistance of *Helicobacter pylori*. *Microbiol Spectr* 2023; 11: e0390322 [PMID: 36943041 DOI: 10.1128/spectrum.03903-22]
 - 15 Pan ZJ, Su WW, Tytgat GN, Dankert J, van der Ende A. Assessment of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* among patients in Shanghai and Guangzhou, China, by primer-mismatch PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 259-261 [PMID: 11773126 DOI: 10.1128/JCM.40.1.259-261.2002]
 - 16 Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L, Zheng X. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; 15: 460-466 [PMID: 21083752 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00788.x]
 - 17 Wang LH, Cheng H, Hu FL, Li J. Distribution of *gyrA* mutations in fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* strains. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2272-2277 [PMID: 20458765 DOI: 10.3748/wjg.v16.i18.2272]
 - 18 Ru C, Yin L, Tian L, Wang L, Yao Y, Kang L, Li J. Correlation Analysis between the Characteristics of *Helicobacter pylori* Resistance and the Antibiotic Use Density in a Hospital from 2012 to 2018. *J Healthc Eng* 2021; 2021: 5031667 [PMID: 34804452 DOI: 10.1155/2021/5031667]
 - 19 Bai P, Zhou LY, Xiao XM, Luo Y, Ding Y. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics in Chinese patients. *J Dig Dis* 2015; 16: 464-470 [PMID: 26147515 DOI: 10.1111/1751-2980.12271]
 - 20 Li SY, Li J, Dong XH, Teng GG, Zhang W, Cheng H, Gao W, Dai Y, Zhang XH, Wang WH. The effect of previous eradication failure on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: A retrospective study over 8 years in Beijing. *Helicobacter* 2021; 26: e12804 [PMID: 33860967 DOI: 10.1111/hel.12804]
 - 21 Tian L, Yao Y, Yin L, Wang L, An Z, Kang L, Ru C, Li J. Direct Detection of Antibiotic Resistance in Chinese *Helicobacter pylori* Clinical Isolates by Sequencing-Based Approach. *J Healthc Eng* 2022; 2022: 6436256 [PMID: 35463681 DOI: 10.1155/2022/6436256]
 - 22 Lok CH, Zhu D, Wang J, Ren YT, Jiang X, Li SJ, Zhao XY. Phenotype and Molecular Detection of Clarithromycin and Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori* Clinical Isolates in Beijing. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 2145-2153 [PMID: 32753910 DOI: 10.2147/IDR.S249370]
 - 23 Gao C, Fan YH. Effect and Safety of *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Based on Molecular Pathologic Antibiotic Resistance in Chinese Elderly People. *Infect Drug Resist* 2022; 15: 3277-3286 [PMID: 35769552 DOI: 10.2147/IDR.S371113]
 - 24 原素梅, 李芳, 安彦军, 刘荣臻. 山西省243株幽门螺杆菌药物敏感性及克拉霉素耐药基因突变特征分析. *中国人兽共患病学报* 2014; 30: 541-544 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2014.05.023]
 - 25 Wang D, Guo Q, Yuan Y, Gong Y. The antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to five antibiotics and influencing factors in an area of China with a high risk of gastric cancer. *BMC Microbiol* 2019; 19: 152 [PMID: 31272365 DOI: 10.1186/s12866-019-1517-4]
 - 26 Hao Q, Li Y, Zhang ZJ, Liu Y, Gao H. New mutation points in 23S rRNA gene associated with *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in northeast China. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1075-1077 [PMID: 15052698 DOI: 10.3748/wjg.v10.i7.1075]
 - 27 郎轶莹, 孙远杰, 丁晓燕. 吉林地区幽门螺杆菌耐药性分析及抗CagA抗体检测. *中国老年学杂志* 2013; 33: 3613-3614 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.15.029]
 - 28 Wu H, Shi XD, Wang HT, Liu JX. Resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole, tetracycline and amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 121-123 [PMID: 10882700 DOI: 10.1093/jac/46.1.121]
 - 29 Sun QJ, Liang X, Zheng Q, Gu WQ, Liu WZ, Xiao SD, Lu H. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5118-5121 [PMID: 20976850 DOI: 10.3748/wjg.v16.i40.5118]
 - 30 Zheng Q, Chen WJ, Lu H, Sun QJ, Xiao SD. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *J Dig Dis* 2010; 11: 313-318 [PMID: 20883428 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00457.x]
 - 31 Wang J, Xie X, Zhong Z, Yuan H, Xu P, Gao H, Lai Y. Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Shanghai, China. *Am J Transl Res* 2022; 14: 7831-7841 [PMID: 36505283]
 - 32 Liu Y, Wang S, Yang F, Chi W, Ding L, Liu T, Zhu F, Ji D, Zhou J, Fang Y, Zhang J, Xiang P, Zhang Y, Zhao H. Antimicrobial

- resistance patterns and genetic elements associated with the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains from Shanghai. *Gut Pathog* 2022; 14: 14 [PMID: 35354484 DOI: 10.1186/s13099-022-00488-y]
- 33 Su Z, Xu H, Zhang C, Shao S, Li L, Wang H, Wang H, Qiu G. Mutations in *Helicobacter pylori* *porD* and *oorD* genes may contribute to furazolidone resistance. *Croat Med J* 2006; 47: 410-415 [PMID: 16758519]
- 34 Jiang ZD, He BS, Zhang ZY, Wang SK, Ran D, Wang ZB. Analysis of the Primary and Post-Treatment Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in the Nanjing Area. *Curr Pharm Biotechnol* 2021; 22: 682-685 [PMID: 32811409 DOI: 10.2174/1389201021666200722162613]
- 35 Zhang Y, Feng X, Bian L, Zhang Y, Li Q, Xu Y, She Q, Yan C, Lu G, Wu J, Xiao W, Ding Y, Deng B. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* and Related Risk Factors in Yangzhou, China: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 36769465 DOI: 10.3390/jcm12030816]
- 36 Jiang Z, Qian X, Wang Z, Dong Y, Pan Y, Zhang Z, Wang S. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from patients in Nanjing, China: A cross-section study from 2018 to 2021. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 970630 [PMID: 36159644 DOI: 10.3389/fcimb.2022.970630]
- 37 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
- 38 Ji Z, Han F, Meng F, Tu M, Yang N, Zhang J. The Association of Age and Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori*: A Study in Jiaying City, Zhejiang Province, China. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2831 [PMID: 26937912 DOI: 10.1097/MD.0000000000002831]
- 39 Zhang Y, Meng F, Jin J, Wang J, Gu BB, Peng JB, Ye LP. Ninety-four thousand-case retrospective study on antibacterial drug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Clin Cases* 2021; 9: 10838-10849 [PMID: 35047595 DOI: 10.12998/wjcc.v9.i35.10838]
- 40 Shao Y, Lu R, Yang Y, Xu Q, Wang B, Ye G. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to 16 antibiotics in clinical patients. *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22339 [PMID: 28984385 DOI: 10.1002/jcla.22339]
- 41 Pan J, Shi Z, Lin D, Yang N, Meng F, Lin L, Jin Z, Zhou Q, Wu J, Zhang J, Li Y. Is tailored therapy based on antibiotic susceptibility effective? a multicenter, open-label, randomized trial. *Front Med* 2020; 14: 43-50 [PMID: 31907860 DOI: 10.1007/s11684-019-0706-8]
- 42 Dai J, Zhao J, Mao L, Hu Y, Lv B. Study on the value of antibiotic-resistant gene detection in *Helicobacter pylori* in China. *Exp Ther Med* 2022; 23: 228 [PMID: 35222705 DOI: 10.3892/etm.2022.11153]
- 43 Wang YH, Wang FF, Gong XL, Yan LL, Zhao QY, Song YP, Zhao RL, He YJ, Zhou L, Liu DS, Xie Y. Genotype profiles of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and strains with antimicrobial-induced resistance. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820952596 [PMID: 33029198 DOI: 10.1177/1756284820952596]
- 44 Yakooob J, Fan X, Hu G, Liu L, Zhang Z. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 981-985 [PMID: 11595061 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02553.x]
- 45 Hu L, Zeng X, Ai Q, Liu C, Zhang X, Chen Y, Liu L, Li GQ. Long-Read- and Short-Read-Based Whole-Genome Sequencing Reveals the Antibiotic Resistance Pattern of *Helicobacter pylori*. *Microbiol Spectr* 2023; 11: e0452222 [PMID: 37067452 DOI: 10.1128/spectrum.04522-22]
- 46 孙剑刚, 邓毛子, 朱璇, 包永芬, 梅武轩. 咸宁地区幽门螺杆菌临床分离株耐药性分析. *现代预防医学* 2012; 39: 2841-2842
- 47 王松, 肖丹, 张小红, 于洋. 600例消化性溃疡患者幽门螺杆菌感染状况、耐药性及感染危险因素分析. *中国病原生物学杂志* 2019; 14: 837-839 [DOI: 10.13350/j.cjpb.190721]
- 48 Li Y, Huang Z, Shang Y, Xie X, Yang R, Chen H, Wang Z, Xue L, Pang R, Zhang J, Ding Y, Chen M, Wang J, Chen J, Wu Q. Exploration of the molecular mechanisms underlying the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: A whole-genome sequencing-based study in Southern China. *Helicobacter* 2022; 27: e12879 [PMID: 35124867 DOI: 10.1111/hel.12879]
- 49 Li Y, Huang Z, Shang Y, Xie X, Yang R, Chen H, Wang Z, Xue L, Pang R, Zhang J, Ding Y, Chen M, Wang J, Chen J, Wu Q. Exploration of the molecular mechanisms underlying the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: A whole-genome sequencing-based study in Southern China. *Helicobacter* 2022; 27: e12879 [PMID: 35124867 DOI: 10.1111/hel.12985]
- 50 Huang X, Liu Y, Lin Z, Wu B, Nong G, Chen Y, Lu Y, Ji X, Zhou X, Suo B, Chen Q, Wei J. Minimum inhibitory concentrations of commonly used antibiotics against *Helicobacter Pylori*: A multicenter study in South China. *PLoS One* 2021; 16: e0256225 [PMID: 34473713 DOI: 10.1371/journal.pone.0256225]
- 51 Zhao LJ, Huang YQ, Chen BP, Mo XQ, Huang ZS, Huang XF, Wei LD, Wei HY, Chen YH, Tang HY, Huang GR, Qin YC, Li XH, Wang LY. *Helicobacter pylori* isolates from ethnic minority patients in Guangxi: resistance rates, mechanisms, and genotype. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4761-4770 [PMID: 24782630 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4761]
- 52 Tang X, Wang Z, Shen Y, Song X, Benghezal M, Marshall BJ, Tang H, Li H. Antibiotic resistance patterns of *Helicobacter pylori* strains isolated from the Tibet Autonomous Region, China. *BMC Microbiol* 2022; 22: 196 [PMID: 35964011 DOI: 10.1186/s12866-022-02613-y]
- 53 Yang J, Zhang J, Gu Y, Xiao Y, Chu N, Luo H, Yang J, Wang Q. Antimicrobial Resistance of *Helicobacter Pylori* Among Low-resource Chinese Minorities. *Altern Ther Health Med* 2023; 29: 224-229 [PMID: 36480681]
- 54 吴芳草, 王琼, 朱键, 胡越, 潘科, 蒋强, 雷静静, 刘芳, 文学琴, 糜孟衡, 王彩霞, 崔古贞, 陈峥宏. 贵阳地区351株幽门螺杆菌药物敏感性及pbp1多样性分析. *中国人兽共患病学报* 2019; 35: 587-593 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.092]
- 55 周钢. 渝西地区幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药状况的研究. *中国药房* 2014; 25: 4589-4591 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.26]
- 56 Xu H, Yun J, Li R, Ma X, Gou L, Che T, Zhang D. Antibiotics Resistance Prevalence of *Helicobacter pylori* Strains in Northwest China. *Infect Drug Resist* 2022; 15: 5519-5528 [PMID: 36172620 DOI: 10.2147/IDR.S383444]
- 57 Yun JW, Wang C, Yu Y, Xu HM, Gou LZ, Li XL, Yi GR, Lin YM, Han TY, Zhang DK. High-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Northwest China: A prospective, randomised controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89: 232-241 [PMID: 35947524 DOI: 10.1111/bcp.15488]
- 58 Hu S, Zhou Y, Deng Y, Bo Y, Chen X, Yang W, Shi R, Zhao W, Hou Z, Hu J, Liu J, Zhang X, Yong H, Wang P, Li F, Qi H, Wang X, Jin L, Cui T, Yong H, Li X, Yang B, Yu Y, Ma B, Fu L, Wang X, Ma Z, Tang N, You Y, Guo J, Yu X, Yao L, Gao R, Li Y, Xin R, Liu J, Cao Z, Li H, Ma L, Ma S, Cao Y, Tang Y, Liu J, Hao Q, Li X, Li X, Mu R, Niu M, Su X, Gao H. Characteristics of phenotypic antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* and its correlation with genotypic antibiotic resistance: A retrospective study in Ningxia. *Helicobacter* 2023; 28: e12960 [PMID: 37042045 DOI: 10.1111/hel.12960]
- 59 顾勇, 杨艳, 陈星如, 李娜, 孟宏涛. 陕西地区武警官兵幽门螺杆菌感染及抗生素耐药情况分析. *解放军医学杂志* 2019; 44: 968-972 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.11.13]
- 60 Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in China. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1146-1154



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 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、传递、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人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

胃肠充盈超声造影检查补充诊断胃黏膜下微小占位病灶1例

吕明月, 张新华

吕明月, 张新华, 甘肃中医药大学, 甘肃省人民医院超声医学科 甘肃省兰州市 730000

吕明月, 研究生, 研究方向为胃十二指肠超声造影对胃恶性肿瘤T分期的临床诊断价值。

基金项目: 甘肃省科技厅自然科学基金, No. 20JR5RA148.

作者贡献分布: 吕明月与张新华对此文所作贡献两均等; 此课题由张新华、吕明月设计; 研究过程由张新华及吕明月操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张新华提供; 数据分析由张新华、吕明月完成; 本论文写作由张新华、吕明月完成。

通讯作者: 张新华, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院超声医学科. zhxght@163.com

收稿日期: 2023-12-04

修回日期: 2023-12-20

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-01-28

Gastrointestinal filling ultrasonography for complementary diagnosis of microscopic submucosal space-occupying lesions in the stomach: A case report

Ming-Yue Lv, Xin-Hua Zhang

Ming-Yue Lv, Xin-Hua Zhang, Department of Ultrasound Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China.

Supported by: Natural Science Foundation of Gansu Provincial Science and Technology Department, No. 20JR5RA148.

Corresponding author: Xin-Hua Zhang, Chief Physician, Department of Ultrasound Medicine, Gansu Provincial People's Hospital, No. 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zhxght@163.com

Received: 2023-12-04

Revised: 2023-12-20

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-01-28

Abstract

BACKGROUND

When submucosal lesions of the gastric wall are too small or protrude outside the gastric lumen, they are not easily detected by gastroscopy and may be missed.

CASE SUMMARY

In this case, gastroscopy showed an elevated submucosal mass in the gastric fundus, and computed tomography examination suggested that the elevated submucosal mass was a gastric fundus mesenchymal tumor with hemorrhage. The patient underwent gastrointestinal filling ultrasonography to localize and diagnose this tumor before the operation, and the size, internal echogenicity, and location of the fundus mesenchymal tumor were clarified. Another solid nodule with a size of 5 mm×6 mm was detected at the vertical portion of the gastric body on the side of the lesser curvature. The patient underwent gastric resection of the lesions to confirm the diagnoses for the two lesions.

CONCLUSION

Postoperative pathology and immunohistochemistry confirmed a medium-risk gastric mesenchymal tumor in the fundus and a gastric smooth muscle tumor in the lateral vertical portion of the lesser curvature of the gastric body. Gastrointestinal filling ultrasonography played a complementary role in detecting small submucosal space-occupying lesions in the gastric body that were not diagnosed by previous examinations. Thus, gastrointestinal filling ultrasonography is a complementary imaging tool for gastric diseases because of its simplicity, rapidity, and accuracy in detecting small submucosal lesions and lesions protruding out of the lumen.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric mesenchymal tumor; Gastric smooth muscle tumor; Gastrointestinal filling ultrasonography; Complementary diagnosis; Pathologic diagnosis

Citation: Lv MY, Zhang XH. Gastrointestinal filling ultrasonography for complementary diagnosis of microscopic submucosal space-occupying lesions in the stomach: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 88-92

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/88.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.88>

摘要

背景

胃壁黏膜下病变体积过小或突出于胃腔外时, 胃镜检查不易发现且易造成漏诊。

病例简介

本例患者胃镜首诊提示胃底黏膜下隆起型肿物, 电子计算机断层扫描检查提示胃底黏膜下隆起型肿物为胃底间质瘤伴出血, 该患者术前行胃肠充盈超声造影检查术前定位并补充诊断, 明确了胃底间质瘤大小、内部回声及位置后, 另于胃体小弯侧垂直部检出一大小5 mm×6 mm实性结节, 患者行胃部病灶切除术, 验证了胃底及胃体小弯侧垂直部2个病灶。

结论

术后病理及免疫组化证实胃底肿物为中危型胃间质瘤, 胃体小弯侧垂直部为胃平滑肌瘤。胃肠充盈超声造影检查互补检出了前述两项检查未提示的胃体黏膜下小的占位性病灶。该项检查对胃黏膜下微小病变及向腔外突出的病灶, 因其简便快捷精准有独特优势, 可作为胃肠疾病首选的影像学互补检查手段。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃间质瘤; 胃平滑肌瘤; 胃肠充盈超声造影; 补充诊断; 病理诊断

核心提要: 患者行胃镜检查明确了胃底黏膜下隆起型肿物。随后电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫及CT增强均明确了胃底占位性病变, 在我院行术前胃肠充盈超声检查, 再次定位时不仅明确了胃底间质瘤, 同时在胃体小弯侧又探及一大小约6 mm×5 mm小结节。

文献来源: 吕明月, 张新华. 胃肠充盈超声造影检查补充诊断胃黏膜下微小占位病灶1例. *世界华人消化杂志* 2024; 32(1): 88-92

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/88.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.88>

0 引言

胃肠道间质瘤是消化道最常见的间叶源性肿瘤, 占全部胃肠道肿瘤的1%-3%, 病理学上最初把胃间质瘤归为平滑肌瘤, 随着病理检查、免疫组化技术对间质瘤更为精准的诊断, 才提出了间质瘤这个概念。胃肠道间质瘤是最常见的一种具有潜在恶性倾向的侵袭性肿瘤, 临床并非少见, 可以发生在胃肠道的任何部位, 其中以胃和小肠多发, 现将我院1例以上腹部不适为首发症状的胃间质瘤合并平滑肌瘤报道如下。

1 病例简介

1.1 主诉 上腹部不适十天, 黑便三天。

1.2 现病史 男性, 56岁, 因上腹部不适10 d, 伴黑便3 d入院。遂就诊于当地医院完善胃镜后提示: (1)慢性萎缩性胃炎伴糜烂; (2)胃底隆起型病变性质待查。给予对症处理后, 建议转入上级医院进一步治疗, 患者为求进一步诊治来我院就诊入院。病程中, 患者神志清, 精神尚可, 饮食睡眠欠佳, 尿频, 无尿急、尿痛, 近期体重未见明显增减。

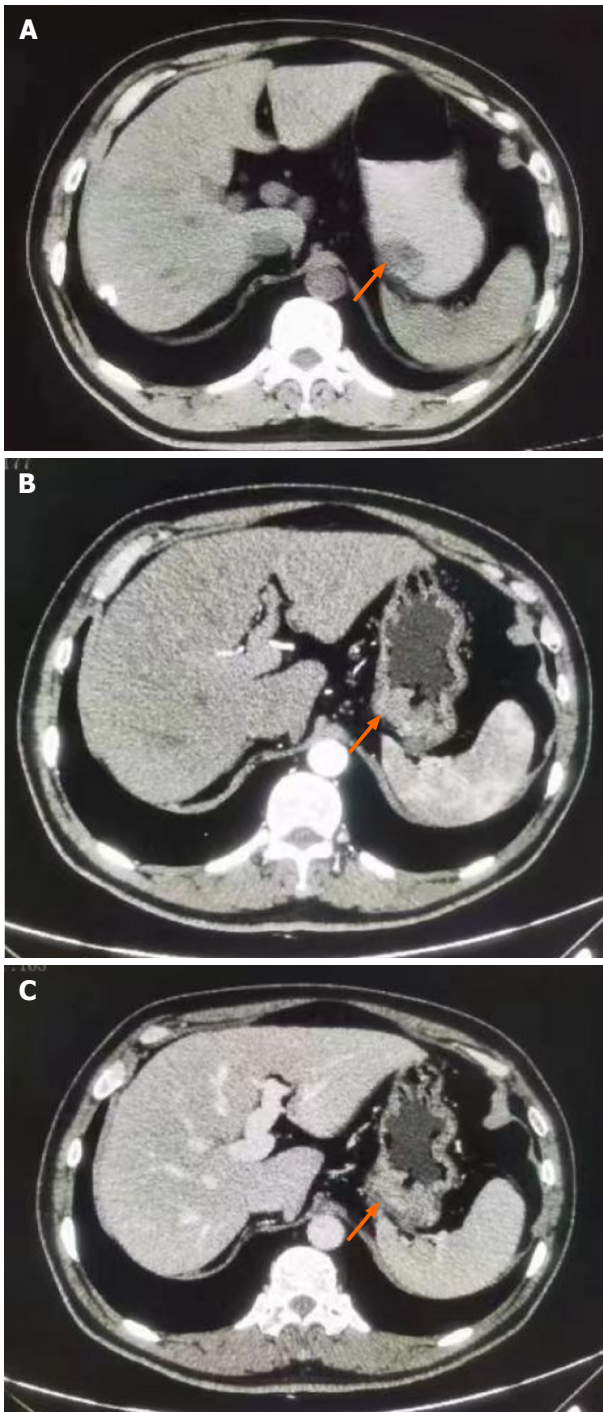
1.3 既往史 平素身体健康状况一般, 有高血压、2型糖尿病。既往疾病史有慢性乙型病毒性肝炎既往传染病史; 无既往外伤史; 无既往手术史; 无既往输血史; 无既往过敏史; 预防接种史不详。

1.4 个人史和家族史 生于原籍, 否认长期外地居住史, 否认疫区居留史, 否认特殊化学品及放射性接触史。吸烟。饮酒。家族中否认遗传性疾病及类似病史。

1.5 查体 T: 36.6 °C P: 74次/分 R: 19次/分 BP: 125/82 mmHg。轻度贫血貌, 腹软, 腹部平坦, 无压痛及反跳痛及肌紧张, 未触及腹部肿块, 肝脾未及, 肾未触及。叩诊, 肝浊音界在, 移动性浊音阴性, 双肾区无叩痛。听诊: 肠鸣音正常, 无气过水声。双下肢无水肿。

1.6 实验室检查 (1)血常规: 红细胞计数[RBC]: $3.27 \times 10^{12}/L$; 白细胞计数[WBC]: $5.0 \times 10^9/L$; 血红蛋白: 99.0 g/L; 血小板计数[PLT]: $169 \times 10^9/L$; (2)生化全套: 总蛋白: 67.90 g/L; 白蛋白: 44.90 g/L; 总胆红素: 12.80 $\mu\text{mol}/L$; 直接胆红素: 3.30 $\mu\text{mol}/L$; 谷丙转氨酶: 54.00 U/L; 谷草转氨酶: 39.00 U/L; 谷氨酰转酞酶: 35.50 U/L; 碱性磷酸酶: 37.00 U/L; 尿素: 4.41 mmol/L; 血肌酐: 64.00 $\mu\text{mol}/L$; 葡萄糖: 7.22 mmol/L; (3)肿瘤全项(男): 甲胎蛋白: 2.36 ng/mL; 癌胚抗原: 2.89 ng/mL; 糖类蛋白(125): 6.9 U/mL; 糖类蛋白(19-9): 2.02 U/mL; 胃蛋白酶原 I : 40.1 ng/mL; (4)粪便常规检查(仪器法): 潜血: 阳性; (5)13C呼气试验: 阳性。

1.7 影像学检查 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫及CT增强检查: 胃底占位(图1)。患者空腹饮胃肠造影剂500 mL后开始扫描, 胃贲门及幽门



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.88 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 1 CT检查. A: CT平扫. 箭头: 胃底部间质瘤; B: CT增强扫描动脉期. 箭头: 胃底部间质瘤; C: CT增强扫描门脉期. 箭头: 胃底部间质瘤. CT: 电子计算机断层扫描.

造影剂通过顺畅, 胃腔内造影剂充盈良好, 胃大小形态正常, 胃底部见大小约31 mm×27 mm低回声肿物, 充盈状态下距贲门4 cm, 内回声不均匀, 可见稀疏血流信号, 病灶来源于固有肌层, 凸向胃腔内, 其表面可见一个大小12 mm×8 mm黏膜凹陷, 表面见强回声斑固定附着, 另于胃体小弯侧垂直部胃壁间见一大约6 mm×5 mm低回声结节, 内回声均匀一致, 可见点状血流信号, 病灶

来源于固有肌层. 胃肠充盈超声造影检查提示: 胃底部低回声肿物伴溃疡形成, 胃体小弯侧垂直部低回声结节(图2). 我院胃镜检查提示: 食管炎; 胃底黏膜下隆起型肿物(图3); 慢性萎缩性胃炎C1; 十二指肠球部炎症.

2 最终诊断

慢性胃炎, 胃占位性病变.

3 治疗

全麻下腹腔镜胃镜双镜联合胃肿物局部切除术, 中转开腹腹腔肿物切除术.

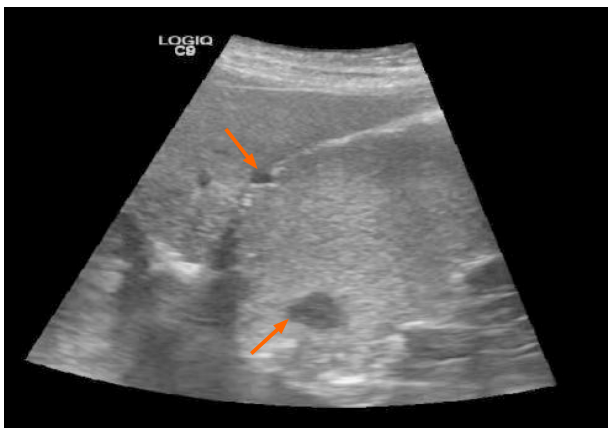
患者依据常规临床诊疗路径, 行胃镜检查明确了胃底黏膜下隆起型肿物. 随后CT平扫及增强均明确了胃底病变为间质瘤, 在临床常规诊疗过程中, 是合理可行的, 因临床常规应用的2种检查手段均未提示胃体小弯侧垂直部病灶(图4). 在我院术前行胃肠充盈超声造影检查不仅明确了胃底部隆起型病灶, 同时在胃体小弯侧垂直部又探及一大约6 mm×5 mm实性病灶. 该结节在腹腔镜下无法探及, 后中转开腹后在手术医生的触诊下完整切除该病灶(图5).

4 结果和随访

病理诊断: (胃底肿物)梭形细胞肿瘤, 间叶源性, 结合临床及免疫组织化学染色结果: 胃肠道间质瘤(图6), 肿瘤大小4 cm×3 cm×1.3 cm.核分裂: <10/50 HPF(8/50 HPF). 危险程度分级: 中度. 组织学类型: 梭形细胞型. 另(胃体小弯侧)肿物, 大小2 cm×1 cm×0.4 cm, 结合免疫组化结果为平滑肌瘤. 该患者(胃底部)病灶病理诊断属中危型间质瘤伴有溃疡, 术后需伊马替尼治疗1年以上, 并长期、定期随访管理; 另外(胃体小弯侧)病灶最终经病理免疫组化确诊为平滑肌瘤, 手术切除即可.

5 讨论

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系统中最常见的间叶源性肿瘤, 起源于胃肠道粘膜下间质的卡哈尔间质细胞或同源的间叶干细胞, 以胃和小肠发病最为常见^[1], CD117、CD34及DOG-1在胃间质瘤中灵敏度高, 多种免疫组化指标的联合检测有助于胃间质瘤及平滑肌瘤的鉴别诊断^[2]. 胃肠道间质瘤, 可发生于胃肠道任何部位且具有多向分化潜能, 临床上以胃部发病较多, 占比高达50%-70%^[3]. 小间质瘤大多为极低恶性度, 生长缓慢, 一般无明显临床症状, 往往在体检、其它手术或尸检时发现. 如肿瘤发生于胃肠道腔内时大多表现为呕吐、腹痛或消化道出血^[4], 而发生于胃肠道腔外大者可表现为腹部包块或对周围脏器的压迫症状, 主要转移部位为肝脏和腹腔, 较少转移至淋巴结、肺、脑. 所有GIST均有不同的恶性潜能, 因此GIST的早期诊断、治



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.88 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 2 胃肠充盈超声造影检查. 箭头(上): 胃体小弯侧平滑肌瘤声像图; 箭头(下): 胃底间质瘤声像图.



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.88 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 3 胃镜检查. 箭头: 胃底部间质瘤图像.



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.88 Copyright ©The Author(s) 2024.

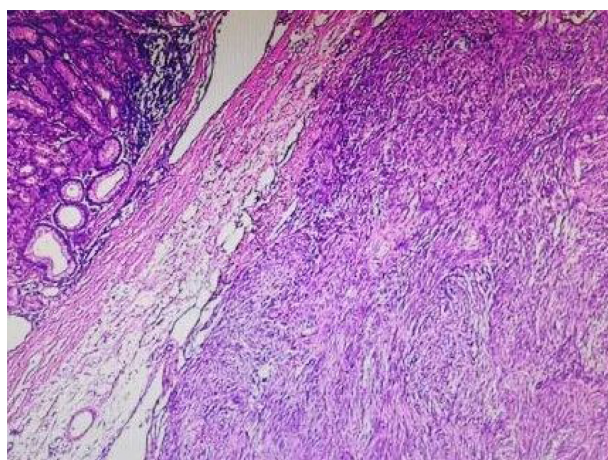
图 4 胃镜检查. 箭头: 胃体小弯侧垂直部.

疗尤为重要^[5]. 胃镜检查能直观观察胃腔内黏膜病变或隆起型病灶的黏膜面特征, 对黏膜下病灶的性质及与周



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.88 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 5 胃间质瘤及平滑肌瘤术后大体标本. 间质瘤4 cm × 3 cm × 1.3 cm(大); 平滑肌瘤性2 cm × 1 cm × 0.4 cm(小).



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.88 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 6 胃间质瘤病理结果(H&E × 200).

围组织的关系判断有局限性, 直径<1 cm的胃黏膜下病灶位于胃壁间或突向胃腔外时, 易漏诊^[6]. 常规腹部CT扫描层厚及层间距为5 mm-10 mm, 当病灶较小且位于扫描层间距时易漏诊^[7].

6 结论

目前, 超声在胃肠道疾病的检查中发挥重要价值, 尤其是胃肠超声造影的应用, 能够借助造影剂的优势, 对病灶进行充分显示, 可避免常规超声检查受到胃肠道内气体、内容物的影响, 减少漏诊或者误诊概率^[8], 该项检查作为一种定位及定性诊断的有效方法, 除急性胃扩张、上消化道活动性出血、消化道穿孔、梗阻及急性胰腺炎患者禁用外, 适用于所有人群胃肠疾病的初筛、治疗后随访、大规模体检筛查等, 该项检查目前已在临床广泛应用并受到广泛好评, 尤其对年老体弱不能耐受胃镜检查、孕妇、儿童或惧怕胃镜检查的患者提供了一种有效简便快捷的备选检查手段^[9], 该项检查耗时5 min-

10 min即可完成检查,对胃黏膜下病灶、微小黏膜小病灶及向腔外突出生长的病灶具有独特的诊断优势,可做出准确的检出并定位,为临床提供可靠的诊断依据^[10].

7 参考文献

- 1 桑节峰,韩磊,李大鹏,孟钢,张虎. 多层螺旋CT增强在胃肠道间质瘤治疗前评估中的价值. 中国CT和MRI杂志 2023; 21: 125-127 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.038]
- 2 张凯. 69例胃间质瘤患者的临床特点及诊疗分析. 吉林大学 2020 [DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2020.003135]
- 3 陆峰,胡道付,丁忠华,赵海光,陈伏庆. 胃间质瘤的MSCT定位及定性价值分析. 现代实用医学 2023; 35: 1331-1334 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2023.10.021]
- 4 程朋华. 胃肠间质瘤的临床病理特征及预后因素分析. 南昌大学 2023 [DOI: 10.27232/d.cnki.gnchu.2021.003927]
- 5 马佳林,徐伟,周春晓. 胃肠间质瘤内镜下诊断和治疗研究进展. 实用临床医药杂志 2023; 27: 131-136 [DOI: 10.7619/jcmp.20231608]
- 6 高志华,简继华,任宏伟,刘桂林. CT检查对胃平滑肌瘤的诊断价值分析. 西南国防医药 2013; 23: 859-861 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2013.08.017]
- 7 舒俊,张劲松,唐永强,孟小丽,袁怀平. 胃平滑肌瘤的MSCT表现. 中国CT和MRI杂志 2017; 15: 115-118 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.09.035]
- 8 张奇增. 胃肠超声造影检查在胃及十二指肠疾病诊断中的应用效果. 现代医学与健康研究电子杂志 2023; 7: 93-96 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.19.031]
- 9 廖秀梅,邓金龙,陈晓填,黄兰珍,罗萍. 胃肠充盈超声造影在胃肠道疾病诊断中的应用价值. 中外医学研究 2022; 20: 79-82 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2022.17.021]
- 10 娄迎阁,李亚珂,时贵阁,岳湘竹. 胃肠超声造影诊断胃占位性疾病的临床价值. 中国临床医学影像杂志 2017; 28: 594-595 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2017.08.018]

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 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

十二指肠型滤泡性淋巴瘤1例临床病理分析

马华玲

马华玲, 武汉市蔡甸区人民医院病理科 湖北省武汉市 430100

马华玲, 副主任医师, 研究方向为肿瘤病理.

作者贡献分布: 此病例报告的收集、文献查阅及论文写作由马华玲完成.

通讯作者: 马华玲, 副主任医师, 430100, 湖北武汉蔡甸区成功大道111号, 武汉市蔡甸区人民医院病理科. 421211095@qq.com

收稿日期: 2023-11-08

修回日期: 2023-12-04

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-01-28

Clinicopathological characteristics of duodenal-type follicular lymphoma: A case report

Hua-Ling Ma

Hua-Ling Ma, Department of Pathology, Caidian District People's Hospital, Wuhan 430100, Hubei Province, China

Corresponding author: Hua-Ling Ma, Associate Chief Physician, Department of Pathology, Caidian District People's Hospital, No. 111 Chenggong Avenue, Caidian District, Wuhan 430100, Hubei Province, China. 421211095@qq.com

Received: 2023-11-08

Revised: 2023-12-04

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-01-28

Abstract

BACKGROUND

Duodenal-type follicular lymphoma (D-FL) is very rare in clinical practice. Since its clinical manifestations are similar to those of intestinal inflammation or polyps, D-FL is prone to misdiagnosis or missed diagnosis.

CASE SUMMARY

Inexperienced clinical physicians are prone to misdiagnosing

D-FL as polyps or inflammation, and it should be distinguished from intense follicular hyperplasia and lymphoma with follicular structure. Immunohistochemistry (IHC) and molecular techniques are required for its clear diagnosis.

CONCLUSION

D-FL mainly occurs in the descending part of the duodenum, but it can also affect the distal small intestine. Endoscopically, the mucosa shows polyp-like proliferation. IHC staining shows that the tumor cells are positive for CD20, CD79 α , CD10, Bcl-6, and Bcl-2, and CD21 labeled follicular dendritic cells show a characteristic "duodenal pattern". BCL2/t(14;18) fusion is often present. D-FL has a good prognosis, and its prognosis needs follow-up observation.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Duodenum; Follicular lymphoma; Clinicopathology

Citation: Ma HL. Clinicopathological characteristics of duodenal-type follicular lymphoma: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 93-96

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/93.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i1.93>

摘要

背景

十二指肠型滤泡性淋巴瘤(duodenal-type follicular lymphoma, D-FL), 临床非常罕见, 其临床表现及镜下形态与黏膜慢性炎症或息肉相似, 容易漏诊或误诊.

病例简介

本例患者胃镜发现十二指肠降部见多个息肉样隆起, 经验不足的临床医师容易误诊为息肉, 镜下与旺炽型滤泡增生及其它具有滤泡样结构的淋巴瘤相似, 需经免疫组化及分子明确诊断.

结论

D-FL主要发于十二指肠降部,但也可能累及远端小肠,内镜下表现为息肉样隆起,显微镜下小肠黏膜固有层及黏膜下层可见异常淋巴滤泡样结节;无极性,滤泡中心为淋巴细胞样细胞,未见“星空”现象.免疫组织化学CD20、CD79 α 、CD10、Bcl-6及Bcl-2均为阳性,CD21染色见滤泡中央滤泡树突网减弱,滤泡边缘滤泡树突网增强.原位免疫荧光显示存在IGH:BCL2/t(14;18)基因融合;D-FL患者大部分预后情况良好,其预后有待随访观察.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 十二指肠; 滤泡性淋巴瘤; 临床病理

核心提要: 十二指肠型滤泡性淋巴瘤(duodenal-type follicular lymphoma, D-FL)非常罕见,主要发于十二指肠降部,临床上与黏膜慢性炎症或息肉相似,容易漏诊或误诊,D-FL有独特的临床病理、免疫组化及分子特征,本文就其临床病理特征、诊断、治疗及预后进行分析,以期提高临床及病理医师对该疾病的认识.

文献来源: 马华玲. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤1例临床病理分析. 世界华人消化杂志 2024; 32(1): 93-96

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/93.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.93>

0 引言

十二指肠型滤泡性淋巴瘤(duodenal-type follicular lymphoma, D-FL)是淋巴造血组织肿瘤WHO(2017版)分类中新提出的一种,它是FL的一种特殊新亚型,非常罕见^[1],病变主要发于十二指肠降部,但也可能累及远端小肠,形态上与黏膜慢性炎症或息肉相似,容易漏诊或误诊.现收集1例D-FL,结合文献复习对本病的临床病理特征、鉴别诊断、治疗及预后进行探讨,旨在提高临床及病理医师对该疾病的认识.

1 病例简介

1.1 主诉 无不适主诉,常规胃镜体检.

1.2 现病史 健康体检.

1.3 既往史 既往体健,无返酸、嗝气、腹痛、腹胀史,否认肝炎等传染病史,无外伤、手术史、无药物过敏史,完成新冠疫苗接种,其它预防接种史不详.

1.4 个人史和家族史 出生并久居武汉,工人,否认疫区接触史,否认放射物质、粉尘、毒物接触史;否认烟酒不良嗜好史,否认冶游史,父母已故,死因不详,否认家族遗传病史.

1.5 查体 发育正常,营养良好,体型略胖.

1.6 实验室检查 血常规、血糖、肾功、肝功均正常,乙肝表面抗原(HbsAg)阴性.

1.7 影像学检查 胃镜示胃底、体黏膜弥漫性充血,胃窦黏膜花斑样充血,有散在糜烂灶;十二指肠球部未见异常,十二指肠降部见多个散在灰红色结节样息肉样凸起,无出血坏死(图1).

2 最终诊断

(十二指肠降部活检组织)十二指肠型滤泡性淋巴瘤.

3 治疗

未经任何治疗.

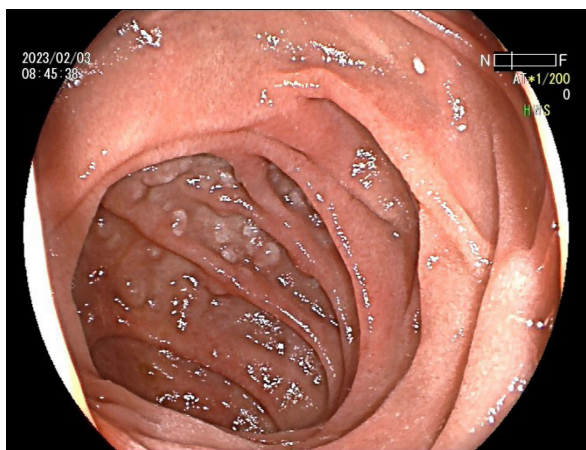
4 结果和随访

该患者行活检后随访观察,于诊断后1 mo、3 mo、6 mo、9 mo随访,患者未经任何治疗,情况良好.

5 讨论

5.1 临床特征 在Abe等^[2]的多中心分析中,D-FL患者年龄在22岁-81岁,发病无明显性别差异,临床表现常无明显症状或仅有非特异性上消化道症状,患者常因健康体检或因其它手术意外发现;内镜检查^[3,4]病变好发于十二指肠,尤其是十二指肠降部,几乎所有病变表现为单发或多发结节或息肉样病变,有时合并溃疡,其大小在1 mm-5 mm之间,为避免取材漏检,建议对附近的黏膜一并进行活检.本文1例患者,男性,52岁,为常规体检胃镜检查偶然发现,病变累及十二指肠降部,内镜下表现为多个散在灰红色结节样息肉样隆起,该病例临床特征与既往报道病例相似.

5.2 病理特征 D-FL肿瘤组织通常累及黏膜内和/或黏膜下层^[5],为膨胀的淋巴滤泡样结构,滤泡生发中心扩大,缺乏明暗分区、未见极性,未见星空现象,细胞单一,滤泡周围套区变薄、消失(图2A);肿瘤性滤泡主要由中心细胞样小淋巴细胞构成,几乎未见巨噬细胞;滤泡性淋巴瘤的分级类似经典型滤泡性淋巴瘤,未见浆细胞和单核细胞样细胞分化(图2B),肿瘤性滤泡表达CD20、CD79 α 、Bcl-6,过度表达Bcl-2和CD10,CD5、CD43、Cyclin-D1均不表达,CD21显示中央区减弱(图3),周围浓聚呈环状围绕在肿瘤性滤泡之外,这是典型的D-FL的表现,而经典型滤泡性淋巴瘤则为滤泡树突网分布于整个滤泡;Ki-67增殖指数很低^[6].有文献报道^[7]在D-FL中深染的小淋巴细胞包绕十二指肠绒毛,导致绒毛增厚,此就是所谓的“绒毛定植”;约70%-80%诊断为D-FL的活检标本存在“绒毛定植”,本文1例未发现“绒毛定植”现象,分析其原因,我们推测



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.93 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 1 十二指肠型滤泡性淋巴瘤内镜观.

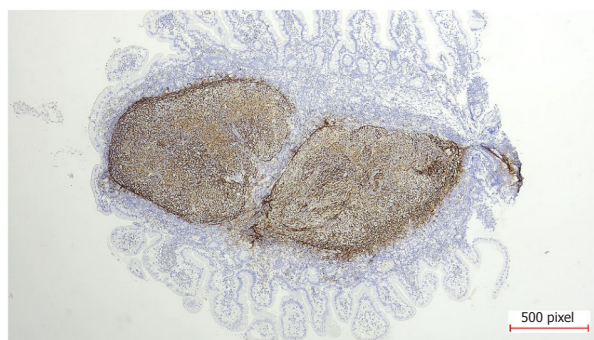


DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.93 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 2 十二指肠型滤泡性淋巴瘤组织学形态(H&E A: × 50; B: × 200). A:低倍镜下观; B: 高倍镜下观.

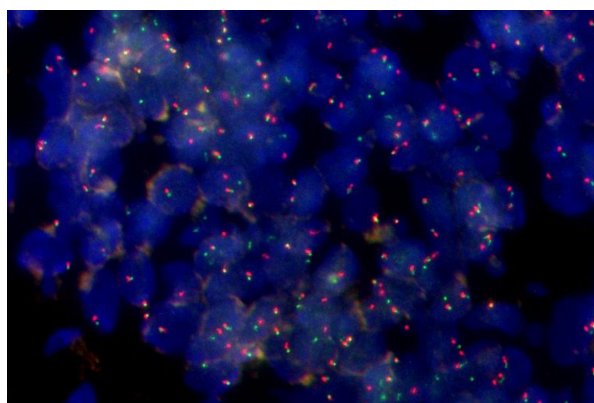
可能与该疾病发生、发展的阶段或取材的位置有关. 近年有关D-FL分子的研究也逐渐增多, D-FL的分子基因表达与MALT淋巴瘤及经典的滤泡性淋巴瘤均有重叠, 80%以上D-FL存在t(14;18)(q32; q21)易位, 导致IGH: BCL2融合; 本例免疫荧光原位杂交法检测出肿瘤组织中IGH: BCL2融合/t(14;18)基因融合(图4), 符合滤泡性淋巴瘤的分子学特征.

5.3 鉴别诊断 基于D-FL相当罕见, 其鉴别诊断尤为重要. (1) 旺炽型滤泡反应性增生: 旺炽型滤泡反应性增生



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.93 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 3 CD21在十二指肠型滤泡性淋巴瘤组织中的特征性阳性表达(免疫组织化学 × 50).



DOI: 10.11569/wcjd.v32.i1.93 Copyright ©The Author(s) 2024.

图 4 十二指肠型滤泡性淋巴瘤组织荧光原位杂交结果.

的淋巴滤泡为不同转化阶段的滤泡, 滤泡大小不等, 形态各异, 生发中心表现出极性, 即有明区有暗区, 并且可见染色小体形成的“星空”现象, 周围可见套区、边缘区及滤泡间区, 保留了完整的FDC网结构, 滤泡生发中心CD10及BCL-6阳性, BCL-2阴性, ki67高表达; CD21显示增生且完整的FDC网, 无IGH: BCL2基因融合; 而D-FL的滤泡样结构无极性、无分区, 由比较一致的中心细胞样小淋巴细胞构成, CD21显示FDC网呈环状围绕在肿瘤性滤泡外, 生发中心BCL-2为阳性, ki67低表达^[6]; (2) 低级别滤泡性淋巴瘤累及十二指肠: 系统性FL常有全身多发淋巴结肿大, 常显示腔外压迫性病变, CD21显示增生的完整的滤泡树突网; 而D-FL病变较局限, 多为黏膜颗粒或息肉样突起, CD21显示FDC网中央斑驳、边缘浓集现象^[8]; (3) 套细胞淋巴瘤: 有时累及胃肠道也经常表现为多发性息肉, 镜下表现浸润常呈结节状, 累及黏膜固有层, 形态单一的小淋巴细胞构成, 常常在腺体间浸润性生长, 间质玻璃样变, 免疫组化表达CD5及Cyclin D1, Ki67高表达, 临床发展迅速^[9]; 而D-FL特异性表达BCL-2, 不表达Cyclin D1、

CD5及SOX-11; (4)黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT淋巴瘤): MALT淋巴瘤在胃中比小肠更常见, 常见淋巴上皮病变及滤泡植入, 由核形略不规则的小淋巴细胞、中心细胞样细胞、单核细胞样B细胞、浆细胞和少数中心母细胞/免疫母细胞组成, Kappa、Lambda可存在轻链限制性, 免疫组化标记CD10及BCL-6均阴性; 而D-FL中CD10及BCL-6均阳性^[9]。

5.4 治疗及预后 目前, 对D-FL的最佳治疗方案还未达成共识, 根据近年国外^[10,11]对D-FL病例的治疗报道可看出, 很多医生选择“watch-and-wait”方案, 接受“watch-and-wait”方案的患者出现病情消退、稳定等情况, 并且获得不错的预后; D-FL还有其它几种治疗措施^[12], 如单用利妥昔单抗、化疗、放疗等, 但有医生认为应该在无疾病进展的情况下随访观察, 应劝阻对其采用激进的治疗方法, 若患者出现B症状(发热、盗汗、体重减轻)则需要用利妥昔单抗、化疗、放疗等治疗。本例患者随访观察, 目前患者情况良好, 其预后有待继续随访观察。

6 结论

总之, D-FL属于极度惰性的特殊类型FL, 临床罕见, 因D-FL常常无明显临床症状, 其发病率可能被低估, 随着人们健康意识的逐步提高, 其被诊断的几率会越来越大, 临床医师及病理医师均应引起重视, 避免误诊及漏诊; 主要发生与十二指肠降部, 具有特殊的临床病理特征, 预后好, 其确切生物学行为、临床病理学特征仍待后期大样本进一步研究。

7 致谢

感谢武汉大学中南医院病理中心陈琼荣教授对该病例诊断的指导和帮助。

8 参考文献

- 1 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390 [PMID: 26980727 DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569]
- 2 Abe R, Mori T, Tanigawa T, Koda Y, Hosoe N, Sakurai M, Kikuchi T, Kato J, Shimizu T, Ogata H, Kanai T, Sasaki A, Kameyama K, Okamoto S. Clinical characteristics and outcomes of duodenal-type follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2020; 61: 3266-3268

- 3 [PMID: 32696685 DOI: 10.1080/10428194.2020.1795162]
- 3 Saburi M, Kondo Y, Ogata M, Soga Y, Abe M, Takano K, Kohno K, Nagai T, Nakayama T. Development of diffuse large B-cell lymphoma from duodenal type follicular lymphoma: a retrospective study of 23 cases. *Int J Hematol* 2020; 112: 658-665 [PMID: 32740764 DOI: 10.1007/s12185-020-02957-z]
- 4 Giotis I, Tribonias G, Zacharopoulou E, Palatianou M, Leontidis N, Pantoula P, Vogiatzi G, Bakasis AD, Papanikolaou A, Tzouvala M. A rare case of duodenal-type follicular lymphoma in rectum appearing as hyperplastic polyp with metachronous appearance in duodenum and stomach. *Clin J Gastroenterol* 2021; 14: 1632-1636 [PMID: 34453280 DOI: 10.1007/s12328-021-01501-8]
- 5 Li HN, Wang RC, Chen JP, Chang ST, Chuang SS. Density and size of lymphoid follicles are useful clues in differentiating primary intestinal follicular lymphoma from intestinal reactive lymphoid hyperplasia. *Diagn Pathol* 2020; 15: 82 [PMID: 32635930 DOI: 10.1186/s13000-020-00991-3]
- 6 普文静, 王玉环, 孙振柱. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤临床病理学特征. *诊断病理学杂志* 2022; 29: 137-141 [DOI: 10.3969/j.issn.2881-9864.2022.02.010]
- 7 Tsuyama N, Yokoyama M, Fujisaki J, Oguchi M, Terui Y, Takeuchi K. Villous colonization (glove balloon sign): A histopathological diagnostic marker for follicular lymphomas with duodenal involvement including duodenal-type follicular lymphoma. *Pathol Int* 2019; 69: 48-50 [PMID: 30582768 DOI: 10.1111/pin.12740]
- 8 Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Puspök A, Jäger U, Mannhalter C, Tiemann M, Ott G, Fischbach W, Herzog P, Seitz G, Stolte M, Raderer M, Chott A. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1445-1451 [PMID: 21383289 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.9193]
- 9 Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 298-308 [PMID: 33249059 DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.008]
- 10 Varanese M, Lauro A, Lattina I, Tripodi D, Daralioti T, Khouzam S, Marino IR, Stigliano V, D'Andrea V, Frattaroli S, Sorrenti S. Duodenal Follicular Lymphoma: Track or Treat? *Dig Dis Sci* 2022; 67: 1733-1738 [PMID: 35394594 DOI: 10.1007/s10620-022-07498-5]
- 11 Iwamuro M, Tanaka T, Ennishi D, Matsueda K, Yoshioka M, Miyahara K, Sakaguchi C, Nishimura M, Nagahara T, Mannami T, Takenaka R, Oka S, Inoue M, Takimoto H, Inaba T, Kobayashi S, Toyokawa T, Tsugeno H, Suzuki S, Sawada S, Tanaka S, Tsuzuki T, Okada H. Long-term outcomes of patients with primary intestinal follicular lymphoma managed with watch-and-wait strategy. *Sci Rep* 2023; 13: 5858 [PMID: 37041184 DOI: 10.1038/s41598-023-32736-9]
- 12 Wu YL, Tsai YN, Wang WL. Magnifying observation of duodenal follicular lymphoma with chromoendoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2021; 94: 1150-1151 [PMID: 34411601 DOI: 10.1016/j.gie.2021.08.007]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





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, 月刊, 每月28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

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

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

E-mail: wjgd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wjgd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

