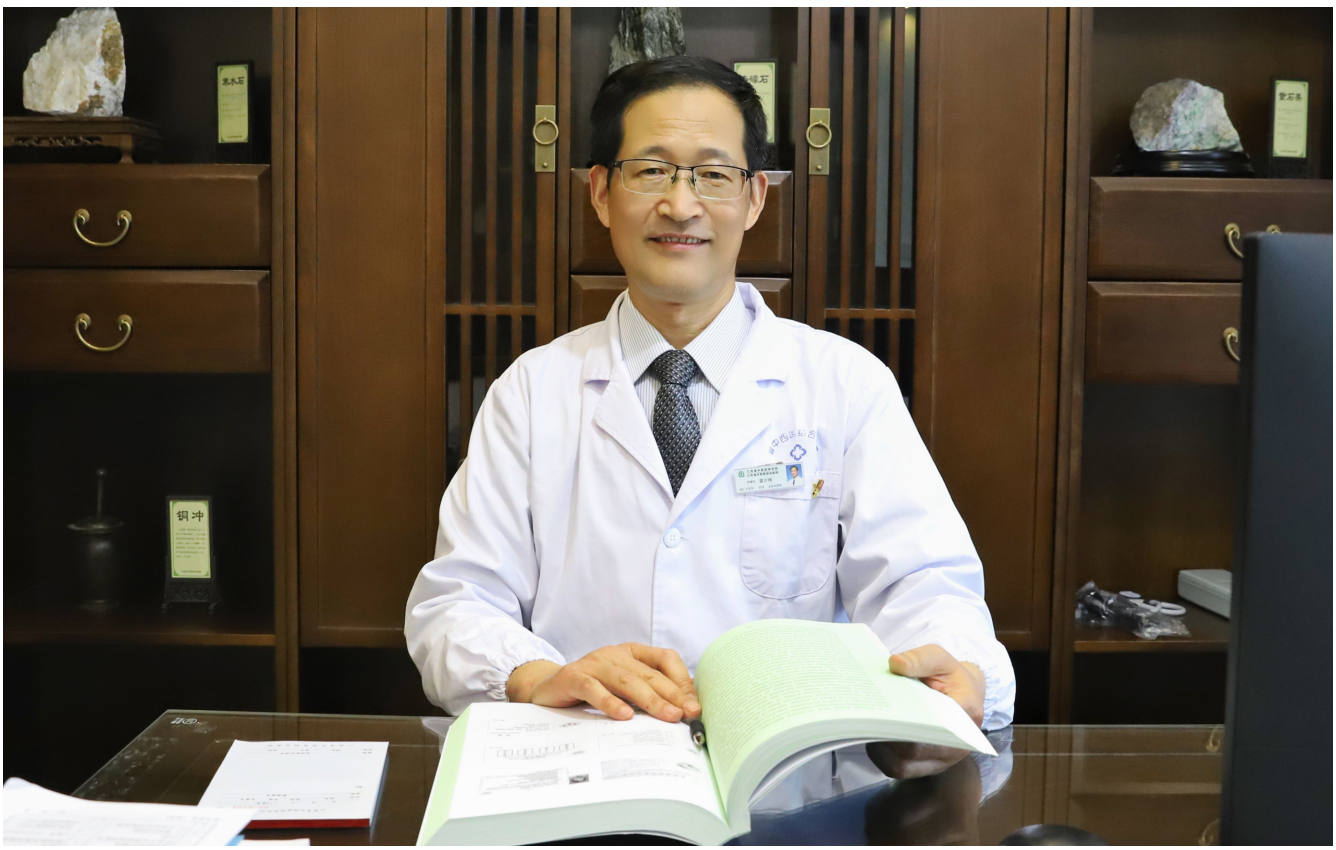
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 7 月 8 日　　第 30 卷　　第 13 期　　(Volume 30 Number 13)



13/2022

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 13>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年七月八日 第三十卷 第十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年7月8日 第30卷 第13期 (总第705期)

述评

555 肠道菌群中苷水解酶的研究进展
黄莉莉, 唐圆, 谢果珍, 谭周进

562 肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展
李翠茹, 彭买姣, 谭周进

基础研究

571 lncRNA NNT-AS1调控miR-518a-3p抑制IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的分子机制
张晶, 王博, 王红霞, 孔凡铭, 李小江, 贾英杰

579 山竹果皮中总氧杂蒽酮通过调控miR-338-3p抑制胃癌细胞AGS增殖、迁移侵袭及炎症反应的实验研究
王芬芬, 王秀芳, 胡剑浩, 王银娟

临床研究

587 早期食管病变内镜黏膜下剥离术后辅助治疗人群的预测模型
古丽斯坦·阿布拉, 宋文轩, 刘航, 任祥凤, 陈鑫

文献综述

599 心血管疾病患者发生消化道出血后抗血小板药物管理
宋晓婷, 许文涛, 李洋, 祁兴顺

消　　息

586　《世界华人消化杂志》参考文献要求
598　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
604　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

霍介格, 主任中医师, 博士生导师, 江苏省中西医结合医院肿瘤科科主任, 江苏省中医消化肿瘤临床医学创新中心主任. 主持国家自然基金等省部级课题20余项, 发表论文近200篇, 其中以第一或通讯作者发表SCI 27篇, 出版著作11部, 获国家发明专利7项, 省部级奖励7项. 江苏省名中医, 江苏省中医领军人才, 江苏省中青年科技领军人才. 目前主要从事消化系统肿瘤的中西医结合临床与科研.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-07-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 13 July 8, 2022

EDITORIAL

555 Progress in research of glycoside hydrolases in the intestine
Huang LL, Tang Y, Xie GZ, Tan ZJ

562 Progress in research of intestinal microbiota related short chain fatty acids
Li CR, Peng MJ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

571 Long noncoding RNA NNT-AS1 inhibits IL-17-induced proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-518a-3p
Zhang J, Wang B, Wang HX, Kong FM, Li XJ, Jia YJ

579 Total xanthone in mangosteen inhibits cell proliferation, migration, invasion, and inflammatory response in gastric cancer cells by regulating miR-338-3p
Wang FF, Wang XF, Hu JH, Wang YJ

CLINICAL RESEARCH

587 Prediction model for selection of adjuvant therapy population after endoscopic submucosal dissection for early esophageal lesions
Abula G, Song WX, Liu H, Ren XF, Chen X

REVIEW

599 Management of antiplatelet drugs after gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease
Song XT, Xu WT, Li Y, Qi XS

COVER Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie-Ge Huo, Chief TCM Physician, Doctoral Supervisor, Director of the Oncology Department, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, No. 100 Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. hjg16688@163.com

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 8, 2022

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: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

COPYRIGHT
© 2022 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月8日; 30(13): 555-561

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.555

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

述评 EDITORIAL

肠道菌群中苷水解酶的研究进展

黄莉莉, 唐 圆, 谢果珍, 谭周进

黄莉莉, 唐圆, 谢果珍, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

黄莉莉, 硕士研究生, 研究方向为方剂配伍疗效的微生态学机理研究.

基金项目: 湖南省自然科学基金青年项目, No. 2020JJ5426.

作者贡献分布: 本文综述由黄莉莉完成; 唐圆整理资料; 谢果珍和谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2022-04-02
修回日期: 2022-04-27
接受日期: 2022-05-25
在线出版日期: 2022-07-08

Progress in research of glycoside hydrolases in the intestine

Li-Li Huang, Yuan Tang, Guo-Zhen Xie, Zhou-Jin Tan

Li-Li Huang, Yuan Tang, Guo-Zhen Xie, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Youth Project of Hunan Natural Science Foundation, No. 2020jj5426.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2022-04-02
Revised: 2022-04-27
Accepted: 2022-05-25
Published online: 2022-07-08

Abstract

Glycoside hydrolases are a class of enzymes that hydrolyze glycosides and play an important role in the metabolic transformation of glycosides in the intestine, but the number of glycoside hydrolases encoded and expressed in the body is limited, and most glycoside hydrolases are produced from intestinal bacteria genes. Gut microbiota and the secreted glycoside hydrolases participate in the deglycosylation of glycosides and improve their bioavailability. In this paper, we review the definition and types of glucoside hydrolases, their sources from the gut microbiota, and transformation of glycosides by the gut microbiota. We also discuss the relationship between the gut microbiota, glucoside hydrolases, and glucoside deglycosylation transformation products, with an aim to provide a reference for efficient production of enzymes and glycoside conversion products, and mining of new drug resources.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glycoside hydrolase; Glycosides; Gut microbiota; Microbial transformation

Citation: Huang LL, Tang Y, Xie GZ, Tan ZJ. Progress in research of glycoside hydrolases in the intestine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(13): 555-561
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/555.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.555

摘要

苷水解酶是水解苷类化合物的一类酶, 对苷类化合物在肠道中的代谢转化具有重要作用, 但机体自身基因编码表达的苷水解酶的数量有限, 绝大部分苷水解酶由肠道菌群基因编码产生. 肠道菌群及其分泌的苷水解酶参与了苷类化合物的脱糖转化并提高其生物利用度, 大多数苷类化合物经脱糖转化后生成药效更强的次级苷或苷元从而提高生物利用度, 也有少数产生毒性. 本文综述了苷水解酶的定义、种类、肠道微生物来源和其对苷类化合物的转化, 并探讨了肠道菌群、苷水解酶及苷脱糖转化产物之间的关系, 为实现

苷水解酶及苷转化产物的高效生产、挖掘新药资源提供参考.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 苷水解酶; 苷类化合物; 肠道菌群; 微生物转化

核心提要: 由肠道菌群分泌的苷水解酶能将苷类化合物脱糖转化成生物利用度更高的次级苷和苷元, 但肠道菌群、苷水解酶及苷脱糖转化产物之间的关系还有待进一步明确.

文献来源: 黄莉莉, 唐圆, 谢果珍, 谭周进. 肠道菌群中苷水解酶的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(13): 555-561
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/555.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.555

0 引言

苷类化合物广泛存在于天然药物中, 并作为一类重要的活性成分广受关注. 研究证实苷类成分具有抗炎、抗肿瘤、提高机体免疫力等重要的药理活性. 苷类化合物由苷元及糖基或糖衍生物构成, 极性较大, 生物利用度低. 苷类成分通常被视为“前药”, 而真正起作用的是极性较小的次级苷或苷元. 因此, 苷类化合物在体内的转化研究成为探明药物的作用机理及挖掘新药的重要基础. 因此, 本综述主要关注肠道菌群中苷水解酶的种类、来源及作用, 以期为苷类药物的研究提供参考.

1 苷水解酶的定义及种类

凡是能改变苷类化合物的结构及生物利用度的一类酶均可称为苷转化酶. 由于其对中药苷类成分药效的发挥产生重要的作用而被广泛关注. 苷转化酶对黄酮苷(黄芩苷、槲皮素、橙皮苷、柚皮苷、芦丁、葛根素等)的转化主要包括糖苷键水解、甲基化反应及羟基化反应, 对萜苷(人参皂苷、栀子苷等)转化涉及糖苷键水解、羟基化、酯化反应和氧化反应[1]. 可见苷转化酶对苷类化合物的代谢转化过程涉及了甲基化、羟基化、水解反应和氧化还原反应, 并以水解反应为主, 氧化还原反应为辅[2]. 羟化酶、酯酶和甲基化酶、氮还原酶、硝基还原酶和P450同工酶参与了苷类化合物在肠道中的代谢和转化, 因其几乎不由肠道菌群分泌, 所以本综述不作重点讨论.

苷水解酶是指参与苷类化合物水解反应的一类酶, 主要作用于不同位点的糖苷键, 其在功能上属于苷转化酶的一类, 在结构上属于碳水化合物活性酶(carbohydrate active enzymes, CAZYmes). CAZYmes目前涵盖的酶类包括糖苷水解酶(glycoside hydrolases, GHs)、糖基转移酶(glycosyl transferases, GTs)、多糖裂解酶(polysaccharide lyases, PLs)、碳水化合物酯酶(carbohydrate esterases, CEs)和辅酶(auxiliary activities, AAs). 其中酯酶主要用于天然多羟基化合物(如人参皂苷、薯蓣皂苷等)的选择性酯化, 而糖苷水解酶和多糖裂解酶主要作用于糖苷键[3]. 多糖裂解酶通过β排除机制降解含糖醛酸的多糖长链参与碳水化合物主链的降解, 在裂解点生成不饱和烯醛酸残基和新的还原端,其对底物的转化过程不需要水分子的参与, 多糖裂解酶通常作用于海洋多糖等复杂碳水化合物的裂解. 糖苷水解酶是一类特异性水解糖苷键的酶,通过插入水分子水解糖苷类化合物中糖基之间或糖基与非糖基之间的糖苷键, 产生糖半缩醛或半缩酮以及相应的游离糖苷配基[4]. 目前研究较多的苷水解酶有: *β-D*-葡萄糖苷酶(*β-D*-glucosidase, EC3.2.1.21)、*β-D*-葡萄糖醛酸酶(*β-D*-glucuronidase, EC 3.2.1.31)、*β*-木糖苷酶(*β*-xylosidase, EC 3.2.1.37)、*β*-半乳糖苷酶(*β*-galactosidase, EC3.2.1.23)、*α-L*-鼠李糖苷酶(*α-L*-rhamnosidase, EC 3.2.1.40).

2 苷水解酶的来源

苷水解酶主要由肠道菌群或机体自身的基因编码, 如*β-D*-葡萄糖醛酸酶既可来源于肝脏, 又可来源于肠道菌群;*β*-半乳糖苷酶既可由小肠黏膜上皮细胞分泌, 也可由肠道菌群分泌. 然而动物和人类基因组编码的苷水解酶数量有限, 据统计, 人类基因组编码的糖苷水解酶约97种. 肠道菌群作为人体重要的“微生态器官”, 是苷水解酶的主要来源.

肠道菌群是以互惠共生的方式生活在人体肠道中的复杂微生物群落, 其结构受到宿主遗传、饮食、环境、药物等因素的影响. 已报道的肠道菌群超过50个菌门, 人体肠道菌群的优势菌门为厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes), 占肠道微生物的90%. 研究表明[5], 肠道菌群中双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、肠球菌属(*Enterococcus*)、大肠杆菌属(*Escherichia coli*)等细菌和曲霉属(*Aspergillus*)、青霉属(*Penicillium*)等真菌均可表达苷水解酶. 有些肠菌能分泌多种苷水解酶, 如乳酸菌(*Lactobacillus*)能分泌*β-D*-葡萄糖苷酶和*β*-半乳糖苷酶, 而拟杆菌能分泌超过260种糖苷水解酶.

2.1 *β-D*-葡萄糖苷酶 *β-D*-葡萄糖苷酶主要分布在糖苷水解酶第1、2、3、5、9、30和116家族中, 其中GH1家族多为细菌、植物来源, GH3家族多为真菌来源, 来源不同的*β-D*-葡萄糖苷酶结构及组成差异很大. *β-D*-葡萄糖苷酶的微生物来源主要有霉菌、酵母菌(*Saccharomyces*)和乳酸菌等. 人肠道细菌中厚壁菌门、拟杆菌门和放线

菌门(Actinobacteria)均可表达*β-D-*葡萄糖苷酶, 其中双歧杆菌和多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)对其有较高的表达. Yang等人[6]发现芽孢杆菌(*Bacillus* sp. 52)、拟杆菌(*Bacteroides* sp. 45、42)和韦荣氏菌(*Veillonella* sp. 32)均能分泌*β-D-*葡萄糖苷酶, 且*Veillonella* sp. 32和*Bacteroides* sp. 42的产酶活性高于*Bacteroides* sp. 45和*Bacillus* sp. 52. Shin和Siddiqi等人[7,8]还报道了*Gordonia terrae*、*Arachidicoccus ginsenosidimutans*、*Paenibacillus mucilaginosus*和*Caldicellulosiruptor bescii*均能分泌*β-D-*葡萄糖苷酶, 且能转化人参皂苷.

2.2 *β-D-*葡萄糖醛酸酶 *β-D-*葡萄糖醛酸酶主要分布在糖苷水解酶第2和79家族中. 30多年前首次在大肠杆菌中被发现. 大肠杆菌对*β-D-*葡萄糖醛酸酶具有高度的特异性, 因此*β-D-*葡萄糖醛酸酶阳性可作为判断大肠杆菌存在的重要指标. 后来陆续发现葡萄球菌(*Staphylococcus*)、乳酸菌和瘤胃球菌(*Ruminococcus*)等细菌和青霉菌、曲霉菌和酵母菌等真菌均可表达*β-D-*葡萄糖醛酸酶. Wang等人[9]总结报道了厚壁菌门的产气荚膜梭菌(*Perfringens*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)和拟杆菌门的脆弱类杆菌(*Bacterooides fragilis*)来源的*β-D-*葡萄糖醛酸酶. Xu等人[10]还报道了丝状真菌*Talaromyces pinophilus* Li-93来源的*β-D-*葡萄糖醛酸酶, 且能精准的将甘草酸(glycyrrhizic acid, GL)转化为单葡萄糖醛酸甘草次酸(glycyrrhetinic acid monoglucuronide, GAMG).

2.3 *β-*木糖苷酶 *β-*木糖苷酶主要分布在糖苷水解酶第1、3、5、28、30、39、43、51、52、54、116和120家族中, 其中来自GH3和GH39家族中的多种*β-*木糖苷酶不仅具有催化活性, 还具有转糖基活性, 采用保留型催化机制将木糖基转移到糖苷类受体的基团上, 形成带有木糖基的生物活性物质. *β-*木糖苷酶的微生物来源主要是细菌和真菌, 真菌中以丝状真菌(*Mycelial fungus*)为主, 能产生多种*β-*木糖苷酶, 双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和酵母菌中比较少见[11]. 肠道中芽孢杆菌(*Bacillus halodurans*)、嗜热脂肪芽孢杆菌(*Stearothermophilus*)、解糖热纤维菌(*Caldocellum saccharolyticum*)、新月柄杆菌(*Caulobacter crescentus*)、粪球梭菌(*Clostridium stercorarium*)、厌氧嗜热杆菌(*Thermoanaerobacterium saccharolyticum*)均可表达*β-*木糖苷酶[12].

2.4 *β-*半乳糖苷酶 *β-*半乳糖苷酶主要分布在糖苷水解酶第1、2、3、35、42、50和59家族中. *β-*半乳糖苷酶的微生物来源主要有曲霉属、克鲁维酵母属(*Kluyveromyces*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属以及大肠杆菌属等[13]. 其中来自霉菌和克鲁维酵母菌的*β-*半乳糖苷酶因其具备食品安全性已被广泛应用于工业生产[29]. *β-*半乳糖苷酶在肠道中主要由双歧杆菌、乳酸菌和嗜热链球菌等肠道益生菌产生, 如罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、两歧双歧杆菌(*B. bifidum*)和乳酸菌(*L. plantarum*70810). Li等人[14]发现, 嗜热链球菌分泌的*β-*半乳糖苷酶可抑制体外培养的结直肠癌细胞增殖, 促进癌细胞凋亡. 同时, 嗜热链球菌通过分泌的*β-*半乳糖苷酶增加了肠道益生菌(双歧杆菌和乳酸菌)的丰度.

2.5 *α-L-*鼠李糖苷酶 *α-L-*鼠李糖苷酶主要分布在糖苷水解酶第28、78和106家族, 广泛分布于机体的细菌(如芽孢杆菌属、拟杆菌属、乳杆菌属等)和自然界的真菌(如曲霉属、青霉属、木霉属(*Trichoderma sp*)中, 研究表明多种益生菌, 如嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、副干酪乳杆菌(*Lactobacillus paracasei*)、乳球菌(*Lactococcus Schleifer*)、双歧杆菌等均可表达*α-L-*鼠李糖苷酶, 细菌中以乳酸菌来源数量最多[15]. 短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)来源的*α-L-*鼠李糖苷酶具有广泛的底物特异性, 可用于多种天然苷类化合物的去鼠李糖基化, Amaretti等人[16]筛选了33株双歧杆菌菌株, 通过研究其对橙皮苷的水解过程证明只有链状双歧杆菌(*Bifidobacterium catenulatum*)和伪链状双歧杆菌(*Bifidobacterium pseudoatenultum*)含有表达*α-L-*鼠李糖苷酶的基因. 目前已报道的肠菌来源的*α-L-*鼠李糖苷酶最适pH大多呈中性或偏酸性, 但梭菌(*Clostridium stercorarium*)和嗜热细菌(*Thermomicrobia bacterium* PRI-1686)来源的*α-L-*鼠李糖苷酶最适pH偏碱性. 也有研究表明多形拟杆菌来源的*α-L-*鼠李糖苷酶的1个基因座包含2个*α-L-*鼠李糖苷酶基因(BtRha78D和BtRha78E)[17], 这两个基因的酶学性质有利于黄酮类化合物脱糖基转化. 苷水解酶的具体来源及其性质见表1.

3 苷水解酶对苷类化合物的转化

中药苷类化合物在肠道中的转化需要多种酶共同参与. 如京尼平苷在肠道的转化过程需要苷水解酶和酯酶的共同参与: 京尼平苷的环烯烃醚萜首先被*β-D-*葡糖苷酶水解为京尼平, 然后再被酯酶转化成京尼平苷酸. 苷水解酶根据其结构和底物特异性的不同能转化不同的苷类化合物. 许多中药中的糖苷类成分必须去除糖基形成相应的次级苷或苷元才能真正发挥药效, 但并非所有的苷类化合物经水解后都能增强药性, 有的苷类化合物经苷水解酶水解后会产生毒性, 如*β-D-*葡萄糖苷酶能将本身没有毒性的氰苷水解生成糖和对应的羟基腈, α-羟基腈裂解酶再将羟基腈化合物转化成氢氰酸和醛酮化合物从而产生毒性(图1)[39].

3.1 *β-D-*葡萄糖苷酶 *β-D-*葡萄糖苷酶属于纤维素酶类,

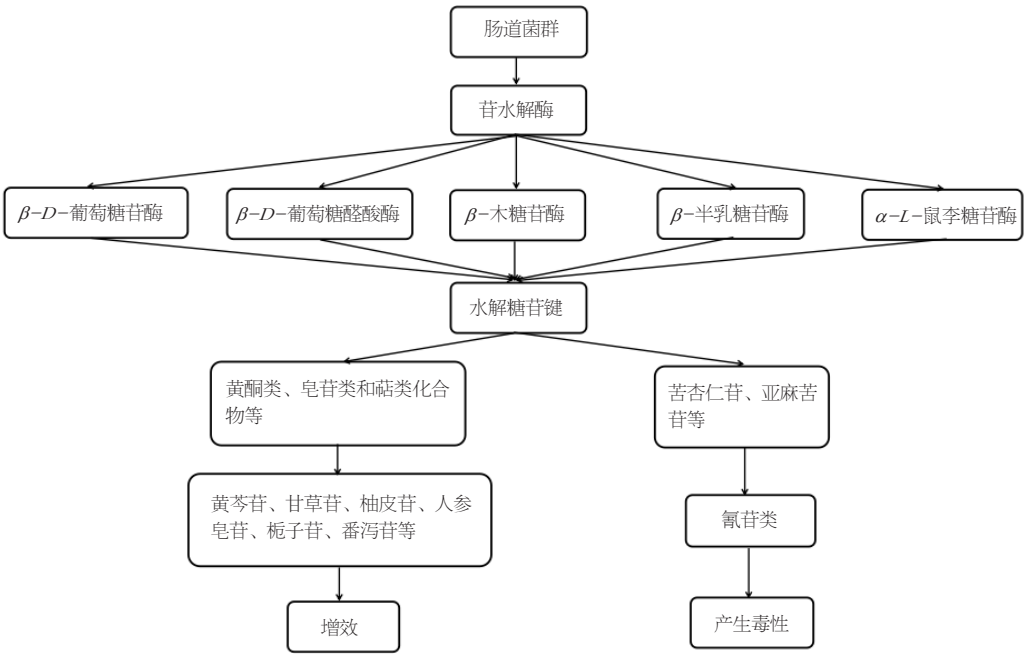
表 1 苷水解酶的来源及其对苷类化合物的转化

苷水解酶	来源	底物	产物	参考文献
	Bifidobacterium sp. strain SEN	番泻苷	番泻苷元	[18]
	Bacillus sp.strain AU3b4(MF612187.1)	人参皂苷Rb_1	稀有人参皂苷CK	[19]
	Paenibacillus sp. MBT213; *Bacillus safensis*	人参皂苷Rb_1	人参皂苷 Rd	[20]
β–*D*–glucosidase	*Lactobacillus plantarum* KFY02	虎杖苷	白藜芦醇	[21]
	Eubacterium sp. A–44	京尼平苷	京尼平	[22]
	Cohnella thermotolerans	人参皂苷Rb_1	稀有人参皂苷CK	[23]
	Bifidobacterium lactis Bi–07	人参皂苷Rb_1	人参皂苷F2	[24]
	penicillium decumbens	人参皂苷Rb_1	人参皂苷Rh_2	[25]
	Extracellular A. usamii	桔梗苷E和桔梗素D3	桔梗素D	[26]
	Bacillus subtilis JY24	黄芩苷	黄芩素	[27]
	E. coli K12	黄芩苷	黄芩素	[28]
β–*D*–glucuronidase	*Talaromyces pinophilus* Li–93	甘草酸	单葡萄糖醛酸甘草次酸	[10]
	Eubacterium L–8	甘草酸	甘草次酸	[29]
	Bifidobacterium breve K–110	人参皂苷Ra_1	人参皂苷Rb_2	[30]
β–xylosidase	*Thermoanaerobacterium thermosaccharolyticum*	三七皂苷R1、R2	人参皂苷Rg1和Rh1	[31]
	Dictyoglomus thermophilum	黄芪甲苷	环黄芪醇	[32]
	Lactobacillus ginsenosidimutans EMML 3041	人参皂苷Rb_1	人参皂苷Rg_3	[33]
β–galactosidase	*Aspergillus* sp.	人参皂苷Rg_3	人参皂苷Rh_2	[34]
	Enterobacter cloacae	红景天苷	酪醇半乳糖苷	[35]
	Aspergillus nidulans	橙皮苷	橙皮素单葡萄糖苷	[36]
α–*L*–rhamnosidase	*Bifidobacterium breve* ATCC 15700	芦丁	异槲皮苷	[37]
	Bacteroides sp. 22	芦丁	槲皮素–3–o–葡萄糖苷	[8]
	Absidia sp.G3	人参皂苷Re	人参皂苷Rg_1	[38]

能水解芳香基或烃基与糖基原子团之间的糖苷键, 同时释放出*β-D-*葡萄糖和相应的配基. *β-D-*葡萄糖苷酶主要作用于β-1, 4-葡萄糖苷键, 也能作用于β-(1, 1)、(1, 2)、(1, 3)、(1, 6)糖苷键, 其底物专一性较差, 对多种蒽醌苷、黄酮苷和萜苷都有高效的水解作用, 可有效水解人参皂苷、柴胡皂苷、甘草苷、番泻苷、虎杖苷、京尼平苷、龙胆苦苷等. 栀子的主要药效成分京尼平具有消炎、利胆、退黄等药理作用, 但其在栀子中的含量很低(0.005%-0.01%), 而栀子的另一种苷类成分京尼平苷的含量则达到 (3.0%-8.0%), *β-D-*葡萄糖苷酶能在肠道中将京尼平苷水解为京尼平, 从而发挥药理作用[22]. *β-D-*葡萄糖苷酶能水解虎杖苷的β-1, 4-葡萄糖苷键将其转化为具有保护心血管和抗氧化等药理作用的白藜芦醇; *β-D-*葡萄糖苷酶能高效地水解大豆异黄酮, 得到具有提高人体免疫力的异黄酮苷元; *β-D-*葡萄糖苷酶通过去除人参皂苷C_3/C_6和C_{20}位点上的单糖, 将天然人参皂苷脱糖基转化为次级苷, 同时也将普通皂苷转化为稀有皂苷, 是参与多种稀有人参皂苷制备的重要酶.*β-D-*葡萄糖苷酶还能将番泻苷转化为具有泻下作用的大黄酸蒽酮. 其中*β-D-*葡萄糖苷酶对番泻苷的转化途径有两条: 一是*β-D-*葡萄糖苷酶先将番泻苷水解为番泻苷8-O-单葡萄糖苷, 后者再脱去一个葡萄糖并通过还原反应生成大黄酸蒽酮;二是番泻苷先被还原成大黄酸蒽酮葡萄糖苷, 再由*β-D-*葡萄糖苷酶水解生成大黄酸蒽酮[40]. 大黄酸蒽酮能激活结肠巨噬细胞增加前列腺素E2(*PGE2*)释放,从而降低水通道蛋白3(aquaporin 3, AQP3)的表达, 促进结肠中水分解滞留从而导致腹泻.

3.2 *β-D-*葡萄糖醛酸酶 *β-D-*葡萄糖醛酸酶可催化各种类型葡萄糖醛酸结合物发生水解反应并释放出β-葡萄糖醛酸和相应配基. 对含β-1,4-葡萄糖醛酸键的黄芩苷、汉黄芩苷和GL具有较好的水解作用. 研究表明[41], *β-D-*葡萄糖醛酸酶在黄芩素和黄芩苷的“肠肝循环”代谢中起重要作用, 黄芩素极性较小, 易经小肠吸收, 经Ⅱ相代谢酶作用生成黄芩苷, 后者又可经胆汁和肠黏膜转运至肠腔, 被肠道菌群水解成黄芩素. 甘草的主要药性成分GL的C_3位连接两个葡萄糖醛酸基, GL的水解途径包括两种: 去掉两个葡萄糖醛酸基和外端一个葡萄糖醛酸基, 分别生成甘草次酸(glycyrrhetinic acid, GA)和GAMG, GAMG的抗炎、抗过敏等药理活性均高于GL. *β-D-*葡萄糖醛酸酶能定向水解GL中的β-1,2-糖苷键生成GAMG, 是酶法制备GAMG的主要途径[42].

3.3 *β-*木糖苷酶 *β-*木糖苷酶是一种外切酶, 能切除某些



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.555 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　肠道中苷水解酶对苷类化合物的转化.

天然物质上的木糖基团, 从而生成具有生物活性的物质, 近年来的研究发现微生物来源的*β*-木糖苷酶可以水解萜类、甾体等苷元与木糖形成的糖苷键, 释放出苷元. 三七皂苷R_1和R_2都含有一个木糖基, 其木糖基由一个β-1,2-糖苷键和一个糖基相连, *β*-木糖苷酶能切除三七皂苷R_1和R_2木糖基中的β-1,2-糖苷键, 生成具有抗过敏、抗氧化、抗炎等功效的人参皂苷Rg_1和Rh_1, Shin等人[31]首次报道了酶法生产人参皂苷Rg_1和Rh_1, *Thermophilum thermosaccharolyticum*表达的*β*-木糖苷酶在4 h和18 h内分别将2 g三七皂苷R_1和R_2完全转化为1.69 g人参皂苷Rg_1和1.63 g人参皂苷Rh_1, 摩尔转化率为100%. *β*-木糖苷酶能与*β-D*-葡萄糖苷酶分别切除黄芪甲苷IV(ASI)上C_3位的木糖基和C_6位的葡萄糖基生成抗衰老等药理作用更强的环黄芪醇(CA), 但目前关于*β*-木糖苷酶转化黄芪甲苷Ⅳ的报道很少, 且转化黄芪甲苷Ⅳ的*β*-木糖苷酶的尚未发现有肠道微生物来源.

3.4 *β*-半乳糖苷酶 *β*-半乳糖苷酶能水解β-1, 4-糖苷键, 具有高度底物专一性, 要求底物的半乳糖基必须以*β*-糖苷键与多糖部分相连. 具有水解乳糖和转糖苷两种功能. 人参皂苷Rh_2能诱导癌细胞凋亡, 具备较高的抗癌活性. *β*-半乳糖苷酶能水解Rg_3的3位外侧葡萄糖而不水解内侧葡萄糖从而将Rg_3转化为Rh_2. 研究表明[33,34], *Aspergillus sp.*和*Aspergillus oryzae*来源的*β*-半乳糖苷酶均可用于Rh_2的制备, 且来源于Aspergillus oryzae的*β*-半乳糖苷酶活性更高,当以25 g/L和6.27 g/L的Rg_3为底物, 转化率分别为90.6%和100%. 红景天苷的类似物半乳糖型红景天苷的抗氧化、抗炎、抗疲劳、心脏和神经保护等药理作用优于红景天苷, 但目前酶法制备半乳糖型红景天苷的产率较低, 不适于大批量生产, *β*-半乳糖苷酶能通过转糖苷功能将红景天苷的苷元一酪醇糖基化生成神经保护和心血管保护作用更强的半乳糖型红景天苷[35], 为半乳糖型红景天苷的规模化生产奠定了基础.

3.5 *α-L-*鼠李糖苷酶 *α-L-*鼠李糖苷酶是一类催化水解非还原性末端*α-L-*鼠李糖残基的糖苷水解酶, 主要作用于α-(1, 2)和α-(1,6)葡萄糖苷键, 也能作用于α-(1, 3)和α-(1, 4)糖苷键. *α-L-*鼠李糖苷酶可水解切割黄酮苷化合物芦丁、橘皮苷、柚皮苷, 人参皂苷化合物Rg_2和Re, 柴胡皂苷C等末端的*α-L-*鼠李糖基. *α-L-*鼠李糖苷酶可水解芦丁生成抗氧化、抗增殖和抗衰老作用更强的异槲皮素. *α-L-*鼠李糖苷酶参与芦丁的脱糖基反应有两种途径: 其一为*α-L-*鼠李糖苷酶先将芦丁水解成异槲皮苷, 异槲皮苷再被*β-D-*葡萄糖苷酶进一步水解成苷元槲皮素, 其二为*α-L-*鼠李糖苷酶和*β-D-*葡萄糖苷酶直接将芦丁转化为无色花青素. *α-L-*鼠李糖苷酶能将柚皮苷水解为普鲁宁, 普鲁宁在*β-D-*葡萄糖苷酶作用下进一步转化为具有抗细胞凋亡等作用的柚皮素[37,43], *α-L-*鼠李糖苷酶能水解人参皂苷Re的C_6位末端上的一个α-鼠李糖基, 生成能发挥抗中枢神经系统和抗心脑血管系统疾病的人参皂苷Rg_1. 还能水解人参皂苷Rg_2的C_6位末端上的一个α-鼠李糖基生成具有抗炎、抗氧化、免疫调节作用的人参皂

苷Rh_1.

4 思考与讨论

酶解法具有条件温和, 操作简单, 价格低廉等优点, 可在体外用酶解法富集生物利用度和药理活性更好的苷元, 并开发为新药. 然而目前自然界现有的苷水解酶大多存在产量低、稳定性差、底物专一性不强、易产生副产物等问题, 不适合定向催化, 也难以实现工业大批量生产. 因此实现苷水解酶的高效生产成了近年来研究的热点. 基因工程和酶工程等现代生物技术的发展成为苷水解酶工业化生产的有力工具. 利用基因重组从微生物中分离出能表达苷水解酶的基因, 将该编码基因导入到“工程菌”中实现同源或异源表达, 从而获得高酶活、耐热或耐酸碱的苷水解酶. 还可通过基因定点突变、体外分子定向进化等方式对苷水解酶分子进行定向改造, 让其更高效的用于工业生产和食品药品开发中. 如*Thermotoga petrophila*来源的耐热*β-D*-葡萄糖苷酶基因*tp bgl 13*(Gen Bank:ABQ46916.1)已经在大肠杆菌中实现了异源表达, 并应用于人参皂苷与黄芩苷的生物制备[44]. Xu等人[45]从丝状真菌(*Talaromyces pinophilus* Li-93)中分离得到一种表达*β-D*-葡萄糖醛酸酶的基因: tpgus79a, 其能特异、精确地将GL转化为GAMG, 无中间产物生成, 将其克隆并在Pichia酵母中实现了异源表达, 克服了*β-D*-葡萄糖醛酸酶底物特异性低的问题, 也为后续GAMG分离纯化降低了难度.

司磊等人[46]在体外利用肠道菌群分泌的*β-D*-葡萄糖醛酸酶将黄芩苷转化为黄芩素, 黄芩素比黄芩苷口服给药后更易吸收, 且黄芩素的抗炎、解热、镇痛等药理作用优于黄芩苷. 刘沛等人[47]用三黄颗粒中的黄芩素代替黄芩苷制备的素代三黄颗粒其药理作用优于三黄颗粒, 为黄芩素代替黄芩苷制备中药复方制剂提供了参考. 人参皂苷Rg_3能够诱导癌细胞凋亡和抑制癌细胞转移, 在体内外均有较强的抗肿瘤的活性, 但其在人参中含量极少, 目前制备Rg_3的主要途径是利用微生物分泌的*β-D*-葡萄糖苷酶水解人参皂苷Rb_1生成Rg_3. 苏敏等人[48]从kefir粒中分离出一株产*β-D*-葡萄糖苷酶的马克斯克鲁维酵母菌, 能将人参皂苷Rb_1转化为Rg_3, 并对酶解工艺进行优化, 使人参皂苷Rg_3的含量比未发酵时提高了3.48倍, 为人参皂苷Rg_3的高效生产提供了途径.

5 结论

研究肠道菌群中的苷水解酶及其对苷类化合物的转化过程, 将有利于筛选高表达苷转化酶的菌株, 明确编码苷水解酶的基因, 选择合适的“工程菌”实现苷水解酶的工业化生产, 进一步用于苷的体外转化, 为新药开发提供支持.

6 参考文献

1 谢果珍, 惠华英, 彭买姣, 谭周进. 肠道微生物对苷类化合物的脱糖转化及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26: 221-227 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i4.221]
2 Gong X, Li X, Bo A, Shi RY, Li QY, Lei LJ, Zhang L, Li MH. The interactions between gut microbiota and bioactive ingredients of traditional Chinese medicines: A review. *Pharmacol Res* 2020; 157: 104824 [PMID: 32344049 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104824]
3 Luis AS, Martens EC. Interrogating gut bacterial genomes for discovery of novel carbohydrate degrading enzymes. *Curr Opin Chem Biol* 2018; 47: 126-133 [PMID: 30326425 DOI: 10.1016/j.cbpa.2018.09.012]
4 张浩雯, 曹浩, 王钰璐, 辛凤姣. 人体肠道菌群来源碳水化合物活性酶(CAZYmes)研究进展. 生物化学与生物物理进展 2020; 47: 607 [DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0059]
5 谢果珍, 黄莉莉, 张水寒, 谭周进. 肠道微生物代谢苷类化合物的研究进展. 天然产物研究与开发 2022; 1-19
6 Yang J, Qian D, Jiang S, Shang EX, Guo J, Duan JA. Identification of rutin deglycosylated metabolites produced by human intestinal bacteria using UPLC-Q-TOF/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 898: 95-100 [PMID: 22583754 DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.04.024]
7 朱大伟, 王宇, 李玉花. 真菌β-葡萄糖苷酶在转化人参皂苷单体中的应用进展. 天然产物研究与开发 2017; 29: 1053-1061 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.6.026]
8 Siddiqi MZ, Ximenes HA, Song BK, Park HY, Lee WH, Han H, Im WT. Enhanced production of ginsenoside Rh2(S) from PPD-type major ginsenosides using BglSk cloned from Saccharibacillus kuerlensis together with two glycosidase in series. *Saudi J Biol Sci* 2021; 28: 4668-4676 [PMID: 34354454 DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.04.079]
9 Wang P, Jia Y, Wu R, Chen Z, Yan R. Human gut bacterial β-glucuronidase inhibition: An emerging approach to manage medication therapy. *Biochem Pharmacol* 2021; 190: 114566 [PMID: 33865833 DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114566]
10 Xu Y, Feng X, Jia J, Chen X, Jiang T, Rasool A, Lv B, Qu L, Li C. A Novel β-Glucuronidase from Talaromyces pinophilus Li-93 Precisely Hydrolyzes Glycyrrhizin into Glycyrrhetinic Acid 3-O-Mono-β-d-Glucuronide. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84 [PMID: 30054355 DOI: 10.1128/AEM.00755-18]
11 李娜, 张蕊, 黄遵锡, 周峻沛. “β-木糖苷酶的生物活性物质转化功能研究进展.” 微生物学通报 2020; 47: 2290-2299 [DOI: 10.13344/j.microbiol.china.200201]
12 Shin KC, Seo MJ, Oh DK. Characterization of β-xylosidase from Thermoanaerobacterium thermosaccharolyticum and its application to the production of ginsenosides Rg1 and Rh 1 from notoginsenosides R 1 and R 2. *Biotechnol Lett* 2014; 36: 2275-2281 [PMID: 25048230 DOI: 10.1007/s10529-014-1604-4]
13 Hyun YJ, Kim B, Kim DH. Cloning and characterization of ginsenoside Ra1-hydrolyzing beta-D-xylosidase from Bifidobacterium breve K-110. *J Microbiol Biotechnol* 2012; 22: 535-540 [PMID: 22534302 DOI: 10.4014/jmb.1110.10001]
14 Li Q, Hu W, Liu WX, Zhao LY, Huang D, Liu XD, Chan H, Zhang Y, Zeng JD, Coker OO, Kang W, Ng SSM, Zhang L, Wong SH, Gin T, Chan MTV, Wu JL, Yu J, Wu WKK. Streptococcus thermophilus Inhibits Colorectal Tumorigenesis Through Secreting β-Galactosidase. *Gastroenterology* 2021; 160: 1179-1193.e14 [PMID: 32920015 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.003]
15 Mueller M, Zartl B, Schleritzko A, Stenzl M, Viernstein H, Unger FM. Rhamnosidase activity of selected probiotics and their ability to hydrolyse flavonoid rhamnoglucosides. *Bioprocess Biosyst Eng* 2018; 41: 221-228 [PMID: 29124335 DOI: 10.1007/s00449-017-

1860-5]
16 Amaretti A, Raimondi S, Leonardi A, Quartieri A, Rossi M. Hydrolysis of the rutinose-conjugates flavonoids rutin and hesperidin by the gut microbiota and bifidobacteria. *Nutrients* 2015; 7: 2788-2800 [PMID: 25875120 DOI: 10.3390/nu7042788]
17 李彬春, 吉亚茹, 李艳琴, 丁国斌. 多形拟杆菌α-L-鼠李糖苷酶序列分析与酶学性质. 中国生物化学与分子生物学报 2017; 33: 391-399 [DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2017.04.12]
18 Akao T, Che QM, Kobashi K, Yang L, Hattori M, Namba T. Isolation of a human intestinal anaerobe, Bifidobacterium sp. strain SEN, capable of hydrolyzing sennosides to sennidins. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60: 1041-1043 [PMID: 8161172 DOI: 10.1128/aem.60.3.1041-1043]
19 徐风娇. 具有人参皂苷转化能力的微生物的筛选及其对Rb1的转化研究. 烟台大学, 2020
20 Renchinkhand G, Cho SH, Urgamal M, Park YW, Nam JH, Bae HC, Song GY, Nam MS. Characterization of Paenibacillus sp. MBT213 Isolated from Raw Milk and Its Ability to Convert Ginsenoside Rb_1 into Ginsenoside Rd from Panax ginseng. *Korean J Food Sci Anim Resour* 2017; 37: 735-742 [PMID: 29147097 DOI: 10.5851/kosfa.2017.37.5.735]
21 何成, 吴言, 孟春雨, 肖亚中, 方泽民, 房伟. 新型β-葡萄糖苷酶BglD2异源表达及水解虎杖苷能力. 生物工程学报 2021; 37: 580-592 [DOI: 10.13345/j.cjb.200314]
22 Long X, Zeng X, Tan F, Yi R, Pan Y, Zhou X, Mu J, Zhao X. Lactobacillus plantarum KFY04 prevents obesity in mice through the PPAR pathway and alleviates oxidative damage and inflammation. *Food Funct* 2020; 11: 5460-5472 [PMID: 32490861 DOI: 10.1039/d0fo00519c]
23 张庆锋, 吕世鑫, 江雨欣, 王丹丹, 王洪涛. 产β-葡萄糖苷酶微生物的筛选鉴定及其在人参皂苷Compound K转化中的应用. 山东农业科学 2021; 53: 63-69 [DOI: 10.14083/j.issn.1001-4942.2021.11.010]
24 Tan JS, Yeo CR, Popovich DG. Fermentation of protopanaxadiol type ginsenosides (PD) with probiotic Bifidobacterium lactis and Lactobacillus rhamnosus. *Appl Microbiol Biotechnol* 2017; 101: 5427-5437 [PMID: 28478490 DOI: 10.1007/s00253-017-8295-4]
25 Kim SY, Lee HN, Hong SJ, Kang HJ, Cho JY, Kim D, Ameer K, Kim YM. Enhanced biotransformation of the minor ginsenosides in red ginseng extract by Penicillium decumbens β-glucosidase. *Enzyme Microb Technol* 2022; 153: 109941 [PMID: 34785432 DOI: 10.1016/j.enzmictec.2021.109941]
26 Ahn HJ, You HJ, Park MS, Johnston TV, Ku S, Ji GE. Biocatalysis of Platycoside E and Platycodin D3 Using Fungal Extracellular β-Glucosidase Responsible for Rapid Platycodin D Production. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30205574 DOI: 10.3390/ijms19092671]
27 孔利华, 高书锋, 雷平, 王升平, 周映华, 龚平, 曾发姣, 缪东, 周小玲, 曾奥, 舒燕, 邬理洋, 刘惠知. 产β-葡萄糖醛酸苷酶菌株胃肠道耐受性与酶学特性研究. 家畜生态学报 2020; 41: 59-64
28 周琪, 窦同意, 丁乐乐, 曲明佳, 翁仔淼, 吴大畅, 侯洁. β-葡萄糖醛酸苷酶的重组表达及对黄芩苷的生物转化. 大连医科大学学报 2017; 39: 110-115
29 Kim DH, Hong SW, Kim BT, Bae EA, Park HY, Han MJ. Biotransformation of glycyrrhizin by human intestinal bacteria and its relation to biological activities. *Arch Pharm Res* 2000; 23: 172-177 [PMID: 10836746 DOI: 10.1007/BF02975509]
30 Hyun YJ, Kim B, Kim DH. Cloning and characterization of ginsenoside Ra1-hydrolyzing beta-D-xylosidase from Bifidobacterium breve K-110. *J Microbiol Biotechnol* 2012; 22: 535-540 [PMID: 22534302 DOI: 10.4014/jmb.1110.10001]
31 Shin KC, Seo MJ, Oh DK. Characterization of β-xylosidase from Thermoanaerobacterium thermosaccharolyticum and its application to the production of ginsenosides Rg1 and Rh 1 from notoginsenosides R 1 and R 2. *Biotechnol Lett* 2014; 36: 2275-2281 [PMID: 25048230 DOI: 10.1007/s10529-014-1604-4]
32 Li Q, Wu T, Qi Z, Zhao L, Pei J, Tang F. Characterization of a novel thermostable and xylose-tolerant GH 39 β-xylosidase from Dictyoglomus thermophilum. *BMC Biotechnol* 2018; 18: 29 [PMID: 29783967 DOI: 10.1186/s12896-018-0440-3]
33 Siddiqi MZ, Srinivasan S, Park HY, Im WT. Exploration and Characterization of Novel Glycoside Hydrolases from the Whole Genome of Lactobacillus ginsenosidimutans and Enriched Production of Minor Ginsenoside Rg3(S) by a Recombinant Enzymatic Process. *Biomolecules* 2020; 10 [PMID: 32059542 DOI: 10.3390/biom10020288]
34 Shin KC, Oh DK. Classification of glycosidases that hydrolyze the specific positions and types of sugar moieties in ginsenosides. *Crit Rev Biotechnol* 2016; 36: 1036-1049 [PMID: 26383974 DOI: 10.3109/07388551.2015.1083942]
35 齐亭亭. β-半乳糖苷酶和环糊精葡萄糖基转移酶合成糖苷化合物的研究. 山东大学, 2017
36 叶德晓, 黄佳俊, 卢宇靖, 林育成, 李慧灵, 谭景航, 周金林. α-L-鼠李糖苷酶AnRhaE在毕赤酵母中的表达及应用. 食品与发酵工业 2021; 47: 25-30 [DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.025498]
37 Zhang R, Zhang BL, Xie T, Li GC, Tuo Y, Xiang YT. Biotransformation of rutin to isoquercitrin using recombinant α-L-rhamnosidase from Bifidobacterium breve. *Biotechnol Lett* 2015; 37: 1257-1264 [PMID: 25724715 DOI: 10.1007/s10529-015-1792-6]
38 韩冰, 付绍平, 金凤燮, 鱼红闪. 两种菌产两种不同天然苷类α-鼠李糖苷酶的研究. 大连工业大学学报 2008; 2: 105-109
39 刘易. 中成药中氰苷类有毒成分的筛查、定量测定和体外转化研究. 中国人民解放军军事医学科学院, 2016
40 Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, Uchiyama M. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Med* 1996; 62: 453-457 [PMID: 8923812 DOI: 10.1055/s-2006-957938]
41 Noh K, Kang Y, Nepal MR, Jeong KS, Oh DG, Kang MJ, Lee S, Kang W, Jeong HG, Jeong TC. Role of Intestinal Microbiota in Baicalin-Induced Drug Interaction and Its Pharmacokinetics. *Molecules* 2016; 21: 337 [PMID: 26978333 DOI: 10.3390/molecules21030337]
42 刘美琴. 甘草酸转化单葡萄糖醛酸甘草次酸中催化酶的选择. 云南化工 2018; 45: 128
43 房仙颖, 章祎唯, 萧伟, 赵林果. 异槲皮素的制备及研究进展. 天然产物研究与开发 2020; 32: 708-717 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.4.022]
44 裴雯雯, 曾艳, 刘娟娟, 张建刚, 王敏, 孙媛霞. β-葡萄糖苷酶的枯草芽孢杆菌表达、酶学性质分析及其在宝藿苷Ⅰ制备中的应用. 食品工业科技 2022; 43: 133-140 [DOI: 10.13386/j.issn1002-0306..2021080167]
45 Xu Y, Feng X, Jia J, Chen X, Jiang T, Rasool A, Lv B, Qu L, Li C. A Novel β-Glucuronidase from Talaromyces pinophilus Li-93 Precisely Hydrolyzes Glycyrrhizin into Glycyrrhetinic Acid 3-O-Mono-β-d-Glucuronide. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84 [PMID: 30054355 DOI: 10.1128/AEM.00755-18]
46 刘伶文, 司磊, 任树勇, 刘永红. 人肠道菌对黄芩苷的生物转化. 天然产物研究与发 2012; 24: 1437-1440 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2012.10.026]
47 刘沛, 马乐, 王琼, 常金花, 刘翠哲, 苗光新. 三黄颗粒中黄芩素代替黄芩苷的药理比较. 中成药 2015; 37: 265-268
48 苏敏, 朴春红, 梁德春, 初琦, 王玉华, 王尚, 陈月, 胡洋, 霍越. 产β-葡萄糖苷酶酵母菌的分离鉴定及其在人参皂苷Rg3转化中的应用. 食品科学 2018; 39: 172-178

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月8日; 30(13): 562-570

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.562

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

述评 EDITORIAL

肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展

李翠茹, 彭买姣, 谭周进

李翠茹, 彭买姣, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

李翠茹, 硕士研究生, 主要从事中医药对脾胃病疗效的微生态机制的研究.

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2021JJ40403.

作者贡献分布: 本文综述由李翠茹完成; 谭周进和彭买姣审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2022-04-08
修回日期: 2022-04-25
接受日期: 2022-05-25
在线出版日期: 2022-07-08

Progress in research of intestinal microbiota related short chain fatty acids

Cui-Ru Li, Mai-Jiao Peng, Zhou-Jin Tan

Cui-Ru Li, Mai-Jiao Peng, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Natural Science Foundation, No. 2021JJ40403.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2022-04-08
Revised: 2022-04-25
Accepted: 2022-05-25
Published online: 2022-07-08

Abstract

Short chain fatty acids (SCFAs) are the end products of the fermentation of difficult-to-digest carbohydrates in the small intestine by gut microbes. Dietary fiber, resistant starch, and oligosaccharides are the main substrates for SCFAs production, while undigested proteins or peptides may also be substrates for intestinal microbe SCFAs. Acetic acid, propionic acid, and butyric acid are the most abundant SCFAs in the intestinal tract, while the contents of formic acid, pentanoic acid, and hexanoic acid are significantly lower. As one of the main metabolites of intestinal flora, SCFAs play an important role in maintaining water and electrolyte balance, regulating intestinal flora balance, improving intestinal function, exerting anti-inflammatory and anti-tumor effects, and regulating gene expression. In this paper, we briefly introduce the generation, action mechanism, absorption, and metabolism of SCFAs, and summarize the related substrates producing SCFAs and the main effects of SCFAs on the intestinal tract, as well as the effects of SCFAs on various organs of the body, with an aim to provide theoretical guidance for clinical application of SCFAs in the intervention of various diseases.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short chain fatty acids; Substrate; Function; Mechanism; Gut microbiota

Citation: Li CR, Peng MJ, Tan ZJ. Progress in research of intestinal microbiota related short chain fatty acids. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(13): 562-570
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/562.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.562

摘要

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是小肠内难以消化的碳水化合物经肠道微生物发酵的最终产物. 膳食纤维、抗性淀粉、低聚糖等是生产SCFAs的主要底物, 未消化的蛋白质或多肽也可能是肠道微生物SCFAs的底物. 乙酸、丙酸和丁酸是肠道中最丰富的SCFAs, 而甲酸、戊酸和己酸的含量明显较低. 作为肠道菌群的主要代谢产物之一, SCFAs在肠道中发挥着

维持水电解质平衡、调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤和调控基因表达等重要作用. 本文简要介绍了SCFAs的产生、作用机制、吸收及代谢等方面, 着重对产生SCFAs的相关底物以及SCFAs对肠道的主要功效进行总结, 并归纳了SCFAs对机体各器官的影响, 从而为临床应用SCFAs干预各种疾病提供理论指导.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 短链脂肪酸; 底物; 功效; 机制; 肠道微生物

核心提要: 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的重要代谢产物之一, 具有重要的生理功能, 可以保护肠黏膜屏障、抑制肿瘤细胞增殖和分化、降低肠道炎症反应、维持肠道内环境稳定, 对高血压、炎症性肠病、肠易激综合征、结肠癌和非酒精性脂肪性肝病等疾病有着一定的治疗作用. 近年来人们对SCFAs的关注度越来越高, 通过对SCFAs的作用机制、相关底物、对肠道的主要功效、吸收及代谢、对机体健康等方面文献进行不断归纳总结, 对临床应用SCFAs干预各种疾病有着重要作用.

文献来源: 李翠茹, 彭买姣, 谭周进. 肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(13): 562-570
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/562.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.562

0 引言

肠道微生物群对人体肠道健康起着重要作用, 其受到饮食物的调节, 特别是人体可利用的碳水化合物. 碳水化合物的微生物分解是一个厌氧过程, 称为发酵. 现阶段有研究表明, 膳食中的多糖, 包括淀粉和非淀粉多糖(膳食纤维), 在人体小肠中无法消化, 可能会由生活在盲肠和结肠中的厌氧菌发酵, 产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为其主要的最终产物, 可以为肠道微生物的生长和维持肠道细胞功能提供能量, 对人体多个器官和代谢产生较大的影响, 对人类健康至关重要. 饮食对肠道微生物群的组成和短链脂肪酸的浓度也有着深远的影响. 近年大量研究发现, SCFAs具有维持水电解质平衡、调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤和调控基因表达等重要作用.

1 SCFAs概述

1.1 SCFAs的来源和组成 SCFAs又称挥发性脂肪酸(volatile fatty acids, VFA), 是由1-6个碳原子组成的有机脂肪酸, 是肠道菌群的重要产物之一, 主要是由胃消化吸收的食物残渣中的碳水化合物(膳食纤维、抗性淀粉、低聚糖等)经结肠内厌氧菌酵解产生, 少量来自于蛋白质(膳食蛋白和内源性蛋白)降解和氨基酸发酵(表1[1]), 主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等.

SCFAs的主要产生部位在结肠, 其在结肠内的浓度为(20-140) mmol/L[其中远端结肠的浓度约为(20-70) mmol/L, 近端结肠的浓度约为(70-140) mmol/L][2]. SCFAs的浓度取决于肠道微生物组成、肠道传递时间、SCFAs的宿主-微生物代谢通量和宿主饲料中的纤维含量[3], 在近端结肠和盲肠中SCFAs的浓度最高. 在一项为期4 wk的人类干预研究中, 每天补充抗性淀粉30 g, 餐后全身乙酸盐和丙酸盐浓度分别增加到280 μmol/L和13 μmol/L[4]. 人体内肠道菌群主要分为四大类: 厚壁菌门(Firmicutes, 占肠道菌群总量的60%)、拟杆菌门(Bacteroidetes, 占肠道菌群总量的20%)、变形菌门(Proteobacteria, 占肠道菌群总量的5%-10%)和放线菌门(Actinobacteria, 占肠道菌群总量的3%), 其中Firmicutes和Bacteroidetes是产生SCFAs的两门优势菌[5], 在结肠中, 乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐的含量约占SCFAs总量的90%左右[3], 且三者比例固定, 约为60:20:20[6]. 细菌连续的代谢活动导致结肠内仅存在极微量的氧, 进而形成一个适合厌氧微生物繁衍的环境. 复杂的碳水化合物经过连续水解成简单的糖, 并受到菌群进一步代谢, 最终成为多种发酵产物, 如SCFAs、甲烷、氢、二氧化碳及其他有机酸等.

1.2 SCFAs的合成和分布 SCFAs可由肠道菌群通过不同的代谢途径产生. 在结肠中普遍存在的厌氧条件下, 碳水化合物将优先在近端结肠中被微生物水解成单糖, 然后通过Embden Meyerof途径发酵成磷酸烯醇丙酮酸, 然后将磷酸烯醇丙酮酸中间体通过不同的反应生成SCFAs[7]. 乙酸盐可由大量的肠道厌氧菌通过乙酰辅酶A, 或通过Wood-Ljungdahl途径生成; 丙酸可以通过琥珀酸、丙烯酸酯或丙二醇途径产生; 丁酸通常是由两个乙酰辅酶A分子通过丁酸激酶或丁基辅酶A: 乙酸辅酶A转移酶缩合而成; 乙酸盐与其他SCFAs相比, 一般在结肠中达到最高水平[7].

在盲肠、升结肠或横结肠吸收的SCFAs进入肠系膜上静脉, 在降结肠和乙状结肠吸收的SCFAs进入肠系膜下静脉, 后进入门静脉和肝脏; 在乙状结肠和直肠吸收的SCFAs也可以通过盆腔丛绕过肝脏, 流入下腔静脉, 从而直接进入体循环[8].

1.3 影响SCFAs生成的因素 影响SCFAs生成的因素主要包括: 肠道微生物种类和数量、底物的来源、底物利用率、肠道内pH环境、在肠道内转运时间长短、肠道气体的产生、宿主自身因素等. 不同微生物作用产生的SCFAs的数量和类型均不相同. 微生物的生长需要一定

表 1 结肠中某些氨基酸发酵厌氧菌的机制和有机酸产物

细菌/log_{10}•g^{-1}干重粪便	氨基酸基质	生成的有机酸
梭菌(9.8)	谷氨酸、赖氨酸、甘氨酸、缬氨酸、苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸	乙酸、丁酸、甲酸、异丁酸、2-甲基丁酸、异戊酸、苯乙酸、羟基-苯乙酸、羟基-苯丙酸、吲哚乙酸、吲哚丙酸
迟缓真杆菌(9.3)	精氨酸、瓜氨酸	乙酸、乳酸、琥珀酸
梭杆菌(8.4)	谷氨酸、赖氨酸	乙酸、丁酸
氨基酸球菌(8.5)	谷氨酸	乙酸、丁酸
消化链球菌(10)	谷氨酸	乙酸、丁酸
产黑素普雷沃氏菌(9.6)	谷氨酸	乙酸、丁酸

表 2 肠道内主要细菌数量及代谢产物

菌属	粪便中平均菌数log_{10}(CFU/g)	主要发酵产物
拟杆菌属	11.3	乙酸、丁酸、琥珀酸
双歧杆菌属	10.2	乙酸、乳酸、甲酸
真杆菌属	10.7	乙酸、丁酸、乳酸
瘤胃球菌属	10.2	乙酸
消化链球菌属	10.1	乙酸、乳酸
梭菌属	9.8	乙酸、丙酸、丁酸、乳酸
乳杆菌属	9.6	乳酸
链球菌属	8.3	乙酸、乳酸

的温度、pH环境: 在肠道内, 不同微生物适宜生长的pH环境不同, 进而影响SCFAs产生, 而肠道pH会随着SCFAs的产生而变化; 宿主机体温度升降与否影响着微生物的生长与繁殖, 最终影响微生物发酵的终产物, 温度还可影响微生物合成的方向[9]. 实验研究表明[10,11], 碳水化合物底物的不同, 发酵产生的SCFAs比例和生理作用也不同. 肠道中各种气体在发酵过程中会产生各种化学反应, 进而影响SCFAs的生成[12,13].

2 SCFAs的种类及作用

微生物发酵后产生的SCFAs参与人体内不同器官的代谢并发挥各自的功效. 发酵基质的数量、种类、降解速率、降解程度以及肠道菌群和宿主生理状态等因素都会影响SCFAs的种类和数量. 结肠细菌的种类或培养条件, 对SCFAs的类型数量有很大的影响(表2)[14].

2.1 乙酸 在机体内, 乙酸盐是结肠内多数厌氧菌发酵小肠未消化吸收的碳水化合物产生的主要代谢产物, 也是胆固醇合成的主要底物, 可提供人体日总能量的10%, 是细菌为宿主提供能量的主要来源[14]. 除未消化吸收的碳水化合物, 乙酸盐也是结肠内蛋白质降解和氨基酸发酵后的主要产物. 在肠道厌氧菌作用下, 谷氨酸、组氨酸、赖氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、甘氨酸和丝氨酸都可以通过氨基酸脱氨基作用生成乙酸盐[15]. 乙酸盐通过门静脉进入肝脏, 在肝脏中的代谢较少, 故而小部分留在肝脏, 大部分系统地释放到体循环中, 随血液运输到各个组织[8,16], 与丙酸(1-13) μmol/L和丁酸(1-12) μmol/L相比, 乙酸盐在肝脏中吸收最多, 并达到最高的外周浓度(19-160) μmol/L[8].

2.2 丙酸 丙酸盐经结肠吸收后, 通过门静脉进入肝脏, 随后由肝细胞代谢, 参与丙酮酸逆转化为葡萄糖的过程. 肝脏是胆固醇体内合成的主要场所, HMG-CoA还原酶是肝细胞合成胆固醇过程中的限速酶, 催化生成甲羟戊酸, 抑制HMG-CoA还原酶能阻碍胆固醇合成[17]. 屠友金等[18]将丙酸钠添加到肥育猪饲料中, 研究其胆固醇代谢, 结果显示, 丙酸盐的添加能够降低血清中胆固醇的含量, 同时还能显著降低肝脏中HMG-CoA还原酶的活性.

2.3 丁酸 丁酸盐能被结肠上皮细胞吸收利用, 是肠道主要能源, 多存在于结肠和盲肠中, 为分离的结肠细胞提供约60%-70%的能量需求[8]. 丁酸盐还能维持结肠黏膜的完整性、调节基因表达、抑制肿瘤细胞的增殖分化、维持肠道内环境稳定, 对结肠炎和结肠癌起到预防作用. 韩蕊蕊[19]通过检测HT-29及Caco-2细胞株中丁酸钠对miR-203和NEDD9表达水平的影响, 得出丁酸盐可通过miR-203/NEDD9通路抑制直肠癌细胞增殖, 诱导细胞

凋亡, 抑制细胞侵袭作用.

3 SCFAs在肠道中的转运和作用机制

3.1 在肠道中的转运 SCFAs主要依靠单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)和钠偶联的单羧酸转运蛋白1(sodium-coupled monocarbixylate transporter 1, SMCT1)在肠道中进行转运. MCT1是一种H^+偶联的低亲和力转运蛋白, 在结肠基底外侧膜和结肠上皮顶膜中表达, 发生电性的SCFA-H^+共转运[13], 也能以质子相互依赖的方式转运乳酸和丙酮酸[7]; SMCT1是一种Na^+偶联的高亲和力转运蛋白, 仅在结肠上皮顶膜表达, 发生电性的SCFA-2Na^+的共转运[13], SMCT1优先转运丁酸盐, 并以较慢的速度运输丙酸盐和乙酸盐[20], 转运后, SCFAs可自由地从结肠上皮细胞流入管腔或从管腔流入细胞[13].

3.2 作用机制 SCFAs主要通过以下两种机制调节肠道功能: 抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)来调节基因表达, 结合SCFAs受体来影响肠道功能. 在结肠中, SCFAs受体主要包括G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPRs)41、GPR42、GPR43、GPR109A、GPR164等. GPR41主要由丙酸激活, 其次是丁酸和乙酸; GPR43被乙酸、丙酸、丁酸以相似的速率激活; 在肠道上皮细胞、脂肪细胞和免疫细胞中表达的GPR109A被发现对丁酸有反应[8]. GPR41和GPR43识别乙酸盐、丁酸盐和丙酸盐的亲和力在物种间存在差异, 而只有丁酸盐激活GPR109A, 丙酸盐和丁酸盐激活GPR41和丁酸激活GPR109A会抑制环磷酸腺苷的积累以及蛋白激酶A和丝裂原活化蛋白激酶的激活[20]. SCFAs抑制HDAC, 一方面促进巨噬细胞(Macrophages, mø)等细胞的分泌, Toll样受体(toll-like receptor, TLR)4等受体的表达、白介素(interleukin, IL)-10等抗炎因子的释放[13]; 另一方面抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-8等细胞因子的表达[13].

4 底物对SCFAs产生的影响

人类肠道微生物群在食物的直接摄入中起着重要作用, 同时在哺乳动物的营养系统中也起着重要作用. 大多数食物的吸收和消化发生在胃肠道, 肠道微生物群的组成部分共生菌在其中发挥着非常重要的作用, 其在蛋白质、脂质和更重要的碳水化合物代谢中也发挥着作用. 这些共生菌将碳水化合物(主要是宿主不易消化的碳水化合物, 如非淀粉多糖、抗性淀粉、低聚糖等)发酵成CO_2、H_2和CH_4, 以及主要是乙酸、丙酸和丁酸的SCFAs. 在肠道中产生的大多数SCFAs随后被宿主吸收, 并为其提供能量.

由于大肠近端碳源尤其是易消化的碳水化合物消耗快, 当残留物向肠道远端移动时, 细菌对底物利用率逐渐减少[21](SCFAs在直肠和近端结肠的浓度最高, 在远端结肠的浓度下降). 大量实验研究表明, 碳水化合物底物的不同, 酵解产生的SCFAs的总量和比例不同, 对肠道的生理作用也不同. 秦雪梅等[10]通过体外培养, 分析低聚果糖、低聚半乳糖和聚葡萄糖对婴儿肠道菌群的益生作用, 通过测定不同时间代谢产物的pH来判断低聚糖和水溶性膳食纤维的抗发酵能力和被降解速率, 分析代谢产物中SCFAs含量, 发现3种碳源的SCFAs总量和比例各不相同, SCFAs含量都有所增加, 其中聚葡萄糖组的丁酸盐含量很少. 姚圣蜜等[11]通过对受试者进行氢呼气试验, 分析不同底物发酵后的气体和SCFAs变化情况, 分别以底物低聚果糖、低聚半乳糖、木糖醇进行体内发酵2 h, 测得各底物血浆总SCFAs的含量和比例各不相同, 其中摄入木糖醇后2 h的丁酸浓度较基础浓度升高.

4.1 非淀粉多糖 非淀粉多糖(non-starch polysaccharides, NSP)是由若干个单糖通过糖苷键连接而成的多聚体, 包括纤维素、果胶、半纤维素、树胶、β-葡聚糖、果聚糖以及半乳糖等, 是大多膳食纤维的主要组成部分, 主要存在于谷物的皮壳、蔬菜和水果中. 不同碳水化合物会影响肠道中不同菌群的发酵能力, 故而不同的多糖发酵可以产生不同总量和比例的SCFAs. 王金全等[22]通过试验发现在肉仔鸡日粮中添加小麦NSP作为微生物发酵底物对肉仔鸡肠道微生物, 特别是厌氧菌微生物产生了增殖效应, 而却抑制了其他微生物的生长, 造成肠道内微生物结构发生改变, 从而改善肠道微生物平衡状态. 燕麦β-葡聚糖的添加可使小鼠肠道和粪便中的双歧杆菌和乳酸杆菌增殖[23]. 白俊英[24]通过研究燕麦β-葡聚糖对肠道菌群代谢的影响, 测定粪便样品中SCFAs含量, 得出补充β-葡聚糖能显著逆转因葡聚糖硫酸钠处理导致的小鼠肠道中乙酸、丙酸和丁酸含量的降低, 进而缓解葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎症. 易中华等[25]以玉米、小麦、豆粕、小麦麸等的NSP提取物进行体外发酵试验, 试验得出以上NSP提取物均在不同程度上提高了SCFAs的产量(尤其是乙酸, 随着发酵时间增加丁酸比例也逐渐增加)以及产生速率.

4.2 抗性淀粉 抗性淀粉(resistant starch, RS)被定义为淀粉中不被小肠降解和吸收, 并到达大肠用作发酵底物的部分, 又称抗酶解淀粉及难消化淀粉, 可被结肠的菌群酵解为SCFAs, 主要存在于谷类、豆类及香蕉等水果中, 特别是高直链淀粉的玉米淀粉含抗性淀粉高达60%. 利用人类粪便接种物进行体外发酵研究的数据表明, 淀粉发酵有利于SCFAs的产生, 可能有利于宿主的生长.

增加SCFAs的产量, 特别是丁酸, 通常对人体健康有益. SCFAs可以降低结肠中的pH值, 从而防止致病菌的过度生长[26]. 张铁涛等[27]模拟大肠的微生物环境, 以健康成人和婴儿新鲜粪便提取物对青香蕉抗性淀粉进行发酵, 随着发酵时间的延长, 发酵产物中SCFAs的总量及丁酸含量逐渐增加(丁酸含量增加显著), 且婴儿新鲜粪便提取物发酵产生的SCFAs总量明显高于同等条件下成人新鲜粪便提取物的发酵产物, 进一步验证了抗性淀粉在肠道内的发酵特性. He等[26]采用体外发酵系统, 通过添加不同水平的玉米抗性淀粉, 研究玉米抗性淀粉对猪大肠蛋白发酵特性的影响. 研究结果表明, 玉米抗性淀粉的加入提高了产气量和SCFAs的浓度, 降低了盲肠和结肠的pH值(SCFAs浓度的增加是pH降低的主要原因). 添加玉米抗性淀粉可促进体外发酵, 增强体外发酵的效果, 在盲肠和结肠培养12 h和24 h时, 总短链脂肪酸、乙酸、丙酸和丁酸浓度均有所增加, 因此, 添加玉米抗性淀粉可改变发酵模式, 有利于营养物质的消化.

4.3 低聚糖 又称寡糖, 由2-10个单糖通过糖苷键连接形成, 包括果寡糖、低聚乳糖、异麦芽糖、乳果糖、大豆寡糖、龙胆寡糖等, 分为普通型和功能型低聚糖. 普通型低聚糖能够被机体消化吸收, 而功能型低聚糖由于在机体内缺乏对应的水解酶而不能被消化吸收, 最终被肠道厌氧菌发酵进而产生短链脂肪酸. 母乳喂养的婴儿产乙酸盐占96%左右, 接近于总SCFAs, 几乎不产丁酸盐, 故而和母乳喂养状态最接近的被认为益生作用最好, 秦雪梅[28]通过实验研究表明, 小鼠服用低聚果糖后, 肠道内有益菌双歧杆菌、乳酸菌明显增加, 且低聚糖组代谢产物的乙酸盐含量较高, 丁酸盐含量较少, 与母乳喂养接近, 进一步验证低聚糖对婴儿的益生作用. 李艳莉[29]通过体外发酵实验表明, 灌胃低聚糖溶液后小鼠回肠中乳酸盐和乙酸盐含量均有所增加, 故而低聚糖的添加能促进肠道菌群酵解代谢, 且培养基中低聚果糖或低聚半乳糖的添加较未添加的培养基对婴儿肠道益生菌的生长繁殖效果更好.

5 SCFAs吸收及代谢

SCFAs生成后大部分被结肠细胞迅速且几乎完全吸收, 或通过门静脉进入肝脏, 或进入体循环, 只有一小部分(约5%-10%)通过粪便排出. 正常生理状况下, SCFAs大多数以阴离子($SCFA^-$)形式存在于肠腔内, 吸收需要肠腔内的阳离子, 机体对SCFAs的吸收主要有分子弥散性吸收和离子转运吸收2种[30], 故而SCFAs在肠内吸收的主要途径为: (1)分子弥散性形式吸收: 在近端结肠通过Na^+/H^+交换, 把细胞内的H^+泵到肠腔, 同时刺激肠腔中Na^+的吸收; 在远端结肠与K^+-H^+交换耦联. 丁酸可通过向肠道上皮细胞供能以增加细胞内CO_2的量, 再经碳酸酐酶作用进而产生H^+, 以促进Na^+ /H^+交换的进行[30,31]; (2)离子转运吸收: 主要以$SCFA^-$/HCO_3^-交换为主[30]. 三种不同的SCFAs在结肠不同节段吸收率不同, 乙酸在盲肠与近端结肠吸收最高, 丁酸在远端结肠吸收最高.

SCFAs在不同的位置被吸收然后被机体利用, 三种SCFAs在体内代谢途径不同: (1)乙酸主要在肌肉、肝脏、心脏、脑内代谢; 少量的乙酸被肌肉细胞利用以供能, 50%-70%的乙酸被肝脏吸收利用; (2)丙酸主要被肝脏吸收, 参与糖异生作用, 能够抑制胆固醇的合成; 肝细胞利用丙酸和丁酸合成糖类物质; (3)丁酸利用率最高, 主要参与糖异生、酮体生成及三酰甘油合成等, 间接影响糖类和脂类的代谢; 盲肠和结肠上皮细胞利用丁酸提供能量[9,14].

6 SCFAs在肠道中发挥的生理功能及其作用机制

近年大量研究发现, SCFAs对肠道不仅具有氧化功能作用, 还具有维持水电解质平衡、调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤和调控基因表达等重要作用.

6.1 维持水电解质平衡(促进肠道电解质平衡和对水的吸收) 水和电解质平衡主要指机体每日摄取和排出的水量以及钠量(细胞外液主要的电解质)是否保持平衡和如何保持平衡. SCFAs都属于弱酸, 在消化道pH正常的情况下, 发酵产生的95%以上的SCFAs主要以离子($SCFA^-$)形式存在于肠道环境中. 机体对SCFAs的吸收主要有分子弥散性吸收和离子转运吸收2种, 因乙酸和丙酸具有水溶性, 故认为乙酸和丙酸大多以离子交换吸收为主. 而丁酸具有水溶性和脂溶性, 认为丁酸以离子交换吸收多, 但以分子弥散性吸收为首选[30]. SCFAs对水和钠吸收有着重要作用, 其中丁酸在肠道中主要以HSCFA形式吸收, 而SCFAs以分子弥散性形式吸收时, 需要通过Na^+/H^+交换, 把细胞内的H^+泵到肠腔, 同时刺激肠腔中Na^+的吸收. 同时丁酸可通过向肠道上皮细胞供能来增加细胞内CO_2的量, 再经碳酸酐酶作用进而产生H^+, 以促进Na^+/H^+交换的进行; 由于离子状态的SCFAs吸收主要以$SCFA^-$/HCO_3^-交换为主, 故而与丁酸相比, 乙酸和丙酸促进水钠吸收的作用就稍弱些[30]. 综上, SCFAs两种形式的吸收促进了HCO_3^-的分泌和Na^+、水的吸收, 对维持肠道水电解质平衡起着重要作用.

Rabbani等[32]通过为家兔灌注SCFAs后观察到, SCFAs能显著减少家兔结肠中水分的分泌, 其中丁酸对家兔结肠中水分分泌量的减少最显著, 其次是丙酸、乙酸. 该实验结果表明, 丁酸能显著减少家兔体内Na^+、K^+和Cl^-的分泌; 丙酸可减少家兔体内HCO_3^-的分泌; 乙酸能

显著抑制Na^+和Cl^-的分泌, 但其抑制K^+、HCO_3^-分泌的程度与对照组无差异. 故而SCFAs能减少由霍乱毒素诱导的家兔近端结肠中水和电解质的分泌, 进而有利于维持家兔机体中水电解质的平衡.

6.2 调节肠道微生态平衡(调节肠道内的pH值) 在肠道内, 大肠杆菌、葡萄球菌、沙门菌等致病菌或条件致病菌适宜生长的pH环境为6.0-7.0, 当处于pH环境低于4.0时基本失活, 而乳酸菌等益生菌最适宜生长的pH环境为3.0-4.5; SCFAs主要以阴离子($SCFA^-$)的形式存在于肠道环境中, 当肠道内SCFAs浓度升高时, 可释放出H^+降低肠道酸碱度, 进而降低肠道内的pH值, 从而促进肠道内益生菌的生长增殖, 抑制大肠杆菌、链球菌、沙门菌等致病菌或条件致病菌的生长[33,34]. 在肠道pH环境下, 质子化形式的SCFAs可通过扩散作用进入病原微生物细胞内解离出H^+, 使膜内外pH差值缩小, 从而影响细菌细胞的正常生理活动[34]. 综上, SCFAs可以在一定程度上降低肠道pH(主要是通过释放H^+), 进而抑制病原微生物的活力来促进肠道微生态平衡.

盲襻综合征是指小肠襻的内容物淤滞, 且因SCFAs含量升高, 肠道内pH值下降, 酸性环境下耐酸菌种(如乳酸杆菌)大量繁殖, 产生D, L-乳酸(D, L-乳酸被吸收入血, 导致体内D, L-乳酸浓度明显升高), 致使肠道环境发生改变, 从而造成的吸收不良综合征[35]. 谭力等[35]通过建立盲襻综合征大鼠模型进行实验得知, 实验组血浆D, L-乳酸和SCFAs水平随着时间的延长而显著上升, 且在第4周使显著高于对照组, 肠液菌落4周后达到1.1×10^9/mL, 能较好地反映肠液菌群的增殖程度, 以达到调节肠道正常菌群平衡的目的.

6.3 改善肠道功能(保护肠道黏膜屏障) 王艳梅等[36]通过实验研究表明, 老龄小鼠的肠内容物SCFAs水平及反映肠粘膜细胞正常功能的钠葡萄糖共转运载体-1表达水平明显低于成年小鼠, 而血浆内毒素和D-乳酸水平均明显高于成年小鼠, 内毒素和D-乳酸易位入血增加, 说明肠屏障功能出现障碍, 其机制与肠道内低水平SCFAs降低肠黏膜细胞的正常功能有关. 完全胃肠外营养是临床营养支持的重要手段, 但该手段对肠黏膜有直接的抑制作用, 且导致肠功能下降, 丁亚萍等[37]通过建立完全胃肠外营养和结肠吻合的大鼠模型, 研究表明化疗组结肠粘膜细胞增殖期百分比以及增殖指数均显著低于对照组和SCFAs组, 从而得出添加SCFAs的完全胃肠外营养能促进术后化疗大鼠结肠粘膜细胞的增殖. 也有实验研究证实, 低浓度的SCFAs对维持肠黏膜屏障的完整性有益, 但高浓度的SCFAs却能通过破坏肠黏膜屏障从而导致胃肠道损伤[38].

6.4 抗炎作用(对肠道炎症的抑制作用) 内皮细胞活化是炎症反应的一个重要特征, 内皮细胞的活化会促使免疫细胞黏附分子(E-选择素、细胞间黏附分子-1, 和血管细胞黏附分子-1等)基因的表达, 从而导致白细胞黏附血管内皮, 向组织中转移, 进而扩大炎症反应. 近年来研究表明, SCFAs可通过促进组蛋白乙酰化或激活GPRs[39]、激活过氧化物酶体增殖物激活受体[40]、抑制NF-κB信号通路[41]、促进T细胞凋亡[42]、促进抗菌肽的产生[43]以及信号传导及转录活化因子-3表达下调[44]来抑制炎症因子的表达或缓解炎症[45].

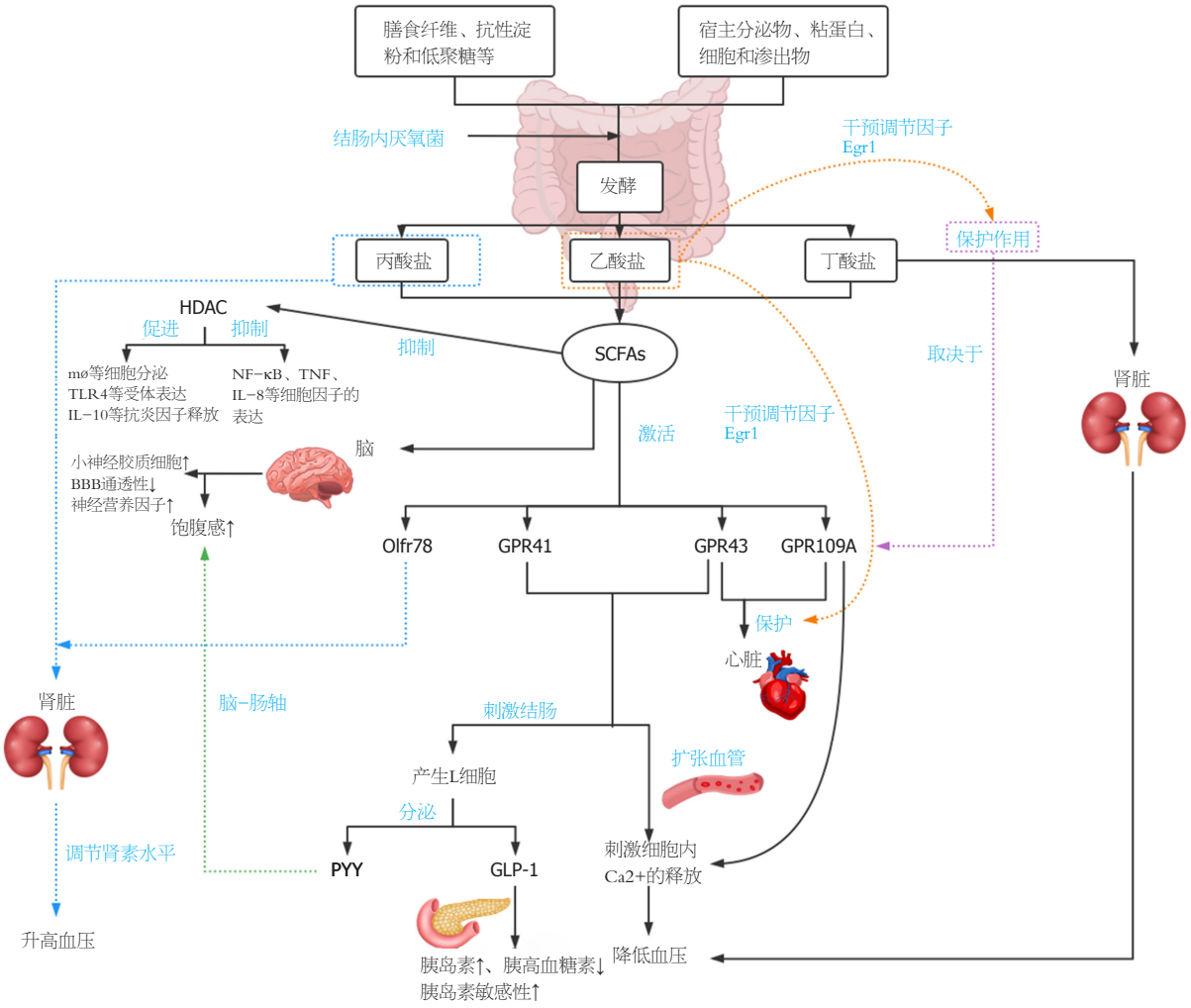
6.5 抗肿瘤作用(对癌细胞的抑制作用) 傅红等[46]以人高分化结肠癌Caco-2为模型, 分析SCFAs对人结肠癌细胞增殖、分化与转移的影响, 结果表明3种SCFAs均显著延长肿瘤细胞倍增时间, 增强癌细胞分化标志物组蛋白酶的表达, 并明显抑制癌细胞的转移, 从而得出: SCFAs通过抑制癌细胞的增殖、分化和转移而起到抗肿瘤的作用. Kobayashi等[47]研究发现, 丙酸盐和铂化合物协同作用, 能通过激活GPR41信号通路减少HDAC, 增加自分泌TNF-α的表达, 从而显著诱导肝癌细胞凋亡. Hague等[48]研究发现, 生理浓度下, 乙酸、丙酸、丁酸均能诱导细胞凋亡, 抑制结直肠肿瘤细胞的生长增殖, 其中丁酸诱导的效果最好; 实验中发现4株癌细胞株中有2株对丁酸诱导的细胞凋亡具有较强的耐药性, 说明有一些癌细胞可能进化出了保护细胞不受丁酸诱导凋亡的机制.

6.6 调控基因表达 SCFAs对宿主的代谢、分化、增殖有广泛的影响, 主要是由于其对基因调控的影响. SCFAs可通过抑制HDAC直接影响基因的转录和表达. 研究表明[49-51], 丁酸盐调节了5%-20%的人类基因的表达. 在细胞内, 丁酸盐和丙酸盐对赖氨酸和HDAC活性具有很强的抑制能力, 其中丁酸盐比丙酸盐更强[52,53]. 此外, 丁酸盐被代谢为乙酰辅酶A, 乙酰辅酶A通过进一步增强组蛋白乙酰化来刺激组蛋白乙酰转移酶.

丁酸盐调节许多转运蛋白的表达, 包括MCT1和SMCT1, 因此可能会增加电解质交换和自身的转运. 丁酸通过抑制Na-K-2Cl共转运蛋白的表达来阻断Cl^-的分泌, 并通过HDAC的抑制和一种特异性蛋白依赖途径来增加Na^+/H^+转运蛋白NHE3的表达[20].

7 SCFAs对机体各器官的影响

GPR41与GPR43作为SCFAs受体被激活后可促进细胞内Ca^{2+}释放, 进而降低血压[54]. 丁酸盐通过保留肾小球基底膜足细胞和减轻肾小球硬化和组织炎症改善蛋白尿. GPR109A在足细胞中表达, 通过小鼠实验表明丁酸酯的保护作用取决于GPR109A的表达, GPR109A的激活最终导致Ca^{2+}通量进入细胞质, 增加细胞内Ca^{2+}水平, Ca^{2+}平衡的调节对于维持足细胞功能和细胞骨架组织至关重



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.562 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 SCFAs对机体各器官的影响. SCFAs: 短链脂肪酸; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; Egr1: 早期生长反应蛋白1; TLR4: Toll样受体4; mø: 巨噬细胞; IL-10: 白介素-10; NF-κB: 核因子-κB; TNF: 肿瘤坏死因子; IL-8: 白介素-8; BBB: 血脑屏障; Olfr78: 嗅觉受体78; GPR41: G蛋白偶联受体41; GPR43: G蛋白偶联受体43; GPR109A: G蛋白偶联受体109A; PYY: 酪酪肽; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1.

要, 同时也可降低血压[55]. 丁酸盐和GPR109A在肾脏疾病的发病机制中发挥作用, 并为饮食、肠道菌群和肾脏疾病之间提供重要的分子连接之一. 低纤维西化饮食的不利影响可能通过SCFAs不足和GPR43/GPR109A信号通路导致高血压, 故而保持一个健康的、产生SCFAs的微生物群对心血管健康很重要. 将SCFAs引入纤维耗尽的小鼠对高血压、心肌肥厚和纤维化的发展有保护作用, SCFAs的心脏保护作用通过同源SCFA受体GPR43/GPR109A介导[56]. Pluznick等[57]通过研究发现两个感觉受体: 嗅觉受体78(olfactory receptor 78, Olfr78)和GPR41, 是新型的血压调节器. Olfr78和GPR41均为SCFAs的受体, 研究发现丙酸以Olfr78依赖的方式修饰肾素释放, 并通过Olfr78和GPR41调节外周阻力(血管张力), 从而影响血压, 其中GPR41有助于丙酸的降压作用, 相反, Olfr78拮抗丙酸的降压作用, 即升高血压[57]. 早期生长反应蛋白1(early growth response protein 1, Egr1)是参与心肌肥厚、心肾纤维化和炎症的主要心血管调节因子, 高纤维和乙酸盐对心肾的保护作用伴随着心脏和肾脏调节因子Egr1的下调[58]. SCFAs能够激活GPR41和GPR43, 刺激结肠内分泌胰高血糖素样肽-1(glucagonlike peptide-1, GLP-1)和酪酪肽(peptide tyrosine tyrosine, PYY)等肠道激素. GLP-1可以促进机体分泌胰岛素, 降低胰高血糖素的分泌并增强机体对胰岛素的敏感性; PYY可以调节肠道运动减缓胃排空, 产生饱腹感, 减少机体摄入食物[59]. SCFAs可通过调控小胶质细胞、影响神经递质和神经营养因子浓度、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的结构完整性和功能的正常发挥以及HDCA对机体脑卒中进行保护[60](图1).

8 结论

SCFAs作为肠道厌氧菌发酵未消化碳水化合物的主要产物, 是肠道菌群的重要代谢产物之一, 对机体肠道具有

维持水电解质平衡、调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤、调节免疫和调控基因表达等重要作用, 对高血压、炎症性肠病、肠易激综合征、结肠癌和非酒精性脂肪性肝病等疾病有着一定的治疗作用.

肠道健康受微生物群落组成和饮食成分的细菌代谢最终产物的影响, 故调整并改善日常膳食结构进而调节肠道内SCFAs的产生, 可维持肠道内环境稳定, 使肠道微生态系统处于良好状态, 维持机体的健康. 通过继续进一步深入探究肠道SCFAs相关底物、作用机制及代谢机制, 对今后开展相关研究具有一定指导意义, 也可为临床治疗相关疾病提供研究方向.

9 参考文献

1 陈燕, 曹郁生, 刘晓华. 短链脂肪酸与肠道菌群. 江西科学 2006; 1: 38-40+69 [DOI: 10.13990/j.issn1001-3679.2006.01.010]
2 Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28: 1221-1227 [PMID: 3678950 DOI: 10.1136/gut.28.10.1221]
3 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
4 Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, Vidal H, Frayn KN. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 559-567 [PMID: 16155268 DOI: 10.1093/ajcn.82.3.559]
5 贲嘉, 罗军涛, 章小英, 于晓巍, 叶建平. 短链脂肪酸在肠道菌群调节人体能量代谢中的作用. 中华糖尿病杂志 2018; 10: 370-373
6 Garcia A, Olmo B, Lopez-Gonzalvez A, Cornejo L, Rupérez FJ, Barbas C. Capillary electrophoresis for short chain organic acids in faeces Reference values in a Mediterranean elderly population. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 46: 356-361 [PMID: 18055154 DOI: 10.1016/j.jpba.2007.10.026]
7 Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, Nauta A, Scott K, Stahl B, van Harsselaar J, van Tol R, Vaughan EE, Verbeke K. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes* 2020; 11: 411-455 [PMID: 32865024 DOI: 10.3920/BM2020.0057]
8 Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 577-591 [PMID: 26260141 DOI: 10.1038/nrendo.2015.128]
9 任傲, 童勤, 张彬. 短链脂肪酸的生成及其吸收机制. 广东饲料 2015; 24: 28-29
10 秦雪梅, 刘静, 霍贵成. 低聚糖与水溶性膳食纤维对婴儿肠道菌群益生作用研究. 食品科技 2011; 36: 96-100 [DOI: 10.13684/j.cnki.spkj.2011.06.038]
11 姚圣蜜. FODMAPs在健康人群体内外发酵的对比研究. 浙江大学 2017
12 Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol* 2017; 199: 2976-2984 [PMID: 28893958 DOI: 10.4049/jimmunol.1700105]
13 杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业. 短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 1102-1109 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i19.1102]
14 刘松珍, 张雁, 张名位, 孙远明, 魏振承. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展. 广东农业科学 2013; 40: 99-103 [DOI: 10.16768/j.issn.1004-874x.2013.11.025]
15 陈福, 何邵平, 田科雄, 贺建华. 短链脂肪酸的生理功能及其在畜禽生产中的应用. 动物营养学报 2019; 31: 3039-3048
16 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
17 Kikuchi T, Nagata Y, Abe T. In vitro and in vivo antiproliferative effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on human glioma cells. *J Neurooncol* 1997; 34: 233-239 [PMID: 9258815 DOI: 10.1023/a:1005753523949]
18 屠友金, 胡彩虹. 低聚果糖和丙酸钠对肥育猪胆固醇代谢的影响. 中国粮油学报 2005; 20: 65-68
19 韩蕊蕊. 丁酸钠上调miR-203抑制结直肠癌细胞增殖. 郑州大学 2017
20 Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* 2021; 80: 37-49 [PMID: 32238208 DOI: 10.1017/S0029665120006916]
21 王子花, 申瑞玲, 李文全. 短链脂肪酸的产生及作用. 畜牧兽医科技信息 2007; 2: 12-13
22 王金全, 蔡辉益, 周岩华, 刘国华, 张姝, 印遇龙. 小麦日粮非淀粉多糖和木聚糖酶对肉仔鸡肠道微生物区系的影响. 畜牧兽医学报 2005; 36: 1014-1020
23 申瑞玲, 王章存, 姚惠源. 燕麦β-葡聚糖对小鼠肠道菌群的影响. 食品科学 2005; 26: 208-212
24 白俊英. 肠道微生物代谢燕麦β-葡聚糖及对小鼠肠道炎症的影响. 江南大学 2021 [DOI: 10.27169/d.cnki.gwqgu.2021.001914]
25 易中华, 朱年华, 黎观红, 宋小珍, 潘珂, 瞿明仁. 鸡饲料中非淀粉多糖体外发酵特性评价的比较研究. 饲料工业 2011; 32: 43-46
26 He X, Sun W, Ge T, Mu C, Zhu W. An increase in corn resistant starch decreases protein fermentation and modulates gut microbiota during in vitro cultivation of pig large intestinal inocula. *Anim Nutr* 2017; 3: 219-224 [PMID: 29767145 DOI: 10.1016/j.aninu.2017.06.004]
27 张铁涛, 徐云升, 武天明. 青香蕉抗性淀粉体外发酵特性研究. 农产品加工(学刊) 2011; 2: 11-14
28 秦雪梅. 低聚糖对婴儿肠道消化率的影响研究. 东北农业大学, 2011
29 李艳莉. 低聚糖对婴儿肠道菌群的益生功能. 东北农业大学, 2012
30 赵怀宝, 任玉龙. 短链脂肪酸在动物体内的生理特点和功能. 饲料研究 2016; 3: 29-32 [DOI: 10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2016.03.007]
31 耿珊珊, 蔡东联. 短链脂肪酸对结肠肿瘤细胞增殖分化的影响. 肠外与肠内营养 2005; 12: 295-298
32 Rabbani GH, Albert MJ, Rahman H, Chowdhury AK. Short-chain fatty acids inhibit fluid and electrolyte loss induced by cholera toxin in proximal colon of rabbit in vivo. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1547-1553 [PMID: 10492131 DOI: 10.1023/a:1026650624193]
33 何荣香, 唐红艳, 杨玲, 马玉静, 欧阳富龙, 贺建华. 短链脂肪酸在单胃动物肠道中的生理功能及其作用机制的研究进展. 中国畜牧杂志 2020; 56: 1-5 [DOI: 10.19556/j.0258-7033.20191212-03]
34 Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547 [PMID: 21270894 DOI: 10.1038/nature09646]
35 谭力, 周济宏, 王羽, 赵小平, 李幼生, 刘放南. 盲襻综合征大鼠D-, L-乳酸和短链脂肪酸的代谢. 肠外与肠内营养 2007; 14: 201-204
36 王艳梅, 韩易, 王红. 老龄小鼠肠短链脂肪酸对肠屏障功能的影响. 上海医学 2008; 31: 352-355
37 丁亚萍, 许勤, 王建华, 沈历宗, 肇毅, 王玲, 吴文溪. 添加短链脂肪酸的TPN对术后化疗大鼠结肠粘膜细胞增殖作用的研究. 实用临床医药杂志 2006; 10: 38-41
38 侯龙龙, 李仲荣. 肠黏膜屏障及短链脂肪酸对其影响的研究进展. 临床小儿外科杂志 2015; 14: 331-334

39 Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Laverty M, Yang X, Zhu F, Liu J, Wang S, Monsma F, Vassileva G, Maguire M, Gustafson E, Bayne M, Chou CC, Lundell D, Jenh CH. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5549-5557 [PMID: 19938193 DOI: 10.3748/wjg.15.5549]

40 Kinoshita M, Suzuki Y, Saito Y. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPARgamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 827-831 [PMID: 12054544 DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00294-2]

41 Lee C, Kim BG, Kim JH, Chun J, Im JP, Kim JS. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int Immunopharmacol* 2017; 51: 47-56 [PMID: 28802151 DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.023]

42 Ogawa K, Yasumura S, Atarashi Y, Minemura M, Miyazaki T, Iwamoto M, Higuchi K, Watanabe A. Sodium butyrate enhances Fas-mediated apoptosis of human hepatoma cells. *J Hepatol* 2004; 40: 278-284 [PMID: 14739099 DOI: 10.1016/j.jhep.2003.09.021]

43 Xiong H, Guo B, Gan Z, Song D, Lu Z, Yi H, Wu Y, Wang Y, Du H. Butyrate upregulates endogenous host defense peptides to enhance disease resistance in piglets via histone deacetylase inhibition. *Sci Rep* 2016; 6: 27070 [PMID: 27230284 DOI: 10.1038/srep27070]

44 Kanauchi O, Serizawa I, Araki Y, Suzuki A, Andoh A, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Takaki K, Toyonaga A, Sata M, Bamba T. Germinated barley foodstuff, a prebiotic product, ameliorates inflammation of colitis through modulation of the enteric environment. *J Gastroenterol* 2003; 38: 134-141 [PMID: 12640526 DOI: 10.1007/s005350300022]

45 冉舒文, 慕春龙, 朱伟云. 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26: 856-861 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i14.856]

46 傅红, 师英强, 莫善兢. 短链脂肪酸对人结肠癌Caco-2细胞增殖分化的影响与临床意义. 中华消化杂志 2003; 23: 21-23

47 Kobayashi M, Mikami D, Uwada J, Yazawa T, Kamiyama K, Kimura H, Taniguchi T, Iwano M. A short-chain fatty acid, propionate, enhances the cytotoxic effect of cisplatin by modulating GPR41 signaling pathways in HepG2 cells. *Oncotarget* 2018; 9: 31342-31354 [PMID: 30140374 DOI: 10.18632/oncotarget.25809]

48 Hague A, Elder DJ, Hicks DJ, Paraskeva C. Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J Cancer* 1995; 60: 400-406 [PMID: 7829251 DOI: 10.1002/ijc.2910600322]

49 Basson MD, Liu YW, Hanly AM, Emenaker NJ, Shenoy SG, Gould Rothberg BE. Identification and comparative analysis of human colonocyte short-chain fatty acid response genes. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 501-512 [PMID: 11077326 DOI: 10.1016/s1091-255x(00)80093-1]

50 Rada-Iglesias A, Enroth S, Ameur A, Koch CM, Clelland GK, Respuela-Alonso P, Wilcox S, Dovey OM, Ellis PD, Langford CF, Dunham I, Komorowski J, Wadelius C. Butyrate mediates decrease of histone acetylation centered on transcription start sites and down-regulation of associated genes. *Genome Res* 2007; 17: 708-719 [PMID: 17567991 DOI: 10.1101/gr.5540007]

51 Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell* 2012; 48: 612-626 [PMID: 23063526 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.08.033]

52 Candido EP, Reeves R, Davie JR. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. *Cell* 1978; 14: 105-113 [PMID: 667927 DOI: 10.1016/0092-8674(78)90305-7]

53 Sealy L, Chalkley R. The effect of sodium butyrate on histone modification. *Cell* 1978; 14: 115-121 [PMID: 667928 DOI: 10.1016/0092-8674(78)90306-9]

54 Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, Brezillon S, Dupriez V, Vassart G, Van Damme J, Parmentier M, Detheux M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 25481-25489 [PMID: 12711604 DOI: 10.1074/jbc.M301403200]

55 Felizardo RJF, de Almeida DC, Pereira RL, Watanabe IKM, Doimo NTS, Ribeiro WR, Cenedeze MA, Hiyane MI, Amano MT, Braga TT, Ferreira CM, Parmigiani RB, Andrade-Oliveira V, Volpini RA, Vinolo MAR, Mariño E, Robert R, Mackay CR, Camara NOS. Gut microbial metabolite butyrate protects against proteinuric kidney disease through epigenetic- and GPR109a-mediated mechanisms. *FASEB J* 2019; 33: 11894-11908 [PMID: 31366236 DOI: 10.1096/fj.201901080R]

56 Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, Tsyganov K, Ziemann M, Kiriazis H, Horlock D, Vijay A, Giam B, Vinh A, Johnson C, Fiedler A, Donner D, Snelson M, Coughlan MT, Phillips S, Du XJ, El-Osta A, Drummond G, Lambert GW, Spector TD, Valdes AM, Mackay CR, Marques FZ. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141: 1393-1403 [PMID: 32093510 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081]

57 Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5: 202-207 [PMID: 24429443 DOI: 10.4161/gmic.27492]

58 Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, Tan JK, Kuruppu S, Rajapakse NW, El-Osta A, Mackay CR, Kaye DM. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation* 2017; 135: 964-977 [PMID: 27927713 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545]

59 王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1179-1186 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1179]

60 刘环环, 李瑞青, 苏凯奇, 袁洁, 李琪, 冯晓东. 短链脂肪酸对脑卒中的保护作用机制及其与脑卒中后认知障碍关系的研究进展. 中国全科医学 2022; 25: 380-386

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月8日; 30(13): 571-578

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.571

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

基础研究 BASIC RESEARCH

lncRNA NNT-AS1调控miR-518a-3p抑制IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的分子机制

张 晶, 王 博, 王红霞, 孔凡铭, 李小江, 贾英杰

张晶, 孔凡铭, 李小江, 贾英杰, 天津中医药大学第一附属医院肿瘤科 天津市 300380

王红霞, 天津中医药大学第一附属医院消化科 天津市 300380

王博, 天津市第三中心医院急诊科 天津市 300380

张晶, 主治医师, 研究方向为中西医结合肿瘤、肿瘤免疫.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81503392.

作者贡献分布: 此课题由张晶、王博、王红霞、孔凡铭、李小江、贾英杰设计; 研究过程张晶、王博、王红霞、孔凡铭、李小江、贾英杰共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张晶、王博、王红霞提供; 数据分析由孔凡铭、李小江、贾英杰完成; 本论文写作由张晶完成.

通讯作者: 张晶, 主治医师, 300380, 天津市西青区昌凌路88号, 天津中医药大学第一附属医院肿瘤科. zhang.jing.1216@163.com

收稿日期: 2022-04-08
修回日期: 2022-04-29
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-08

Long noncoding RNA NNT-AS1 inhibits IL-17-induced proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-518a-3p

Jing Zhang, Bo Wang, Hong-Xia Wang, Fan-Ming Kong, Xiao-Jiang Li, Ying-Jie Jia

Jing Zhang, Fan-Ming Kong, Xiao-Jiang Li, Ying-Jie Jia, Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380

Hong-Xia Wang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380

Bo Wang, Department of Emergency Medicine, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300380

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503392.

Corresponding author: Jing Zhang, Attending Physician, Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, No. 88 Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300380, China. zhang.jing.1216@163.com

Received: 2022-04-08
Revised: 2022-04-29
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-08

Abstract

BACKGROUND

Interleukin 17 (IL-17) is a cytokine secreted in many cell types, which is related to the development of tumor cells. The expression of the long noncoding RNA (lncRNA) nicotinamide nucleotide transhydrogenase antisense RNA1 (NNT-AS1) is up-regulated in gastric cancer tissues. NNT-AS1 may inhibit the proliferation and invasion of gastric cancer cells and arrest cell cycle progression by reducing the expression of miR-363. The regulatory mechanism of NNT-AS1 and IL-17 on gastric cancer cells is still not completely clear.

AIM

To explore the molecular mechanism by which NNT-AS1 inhibits IL-17-induced proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells.

METHODS

IL-17 was used to treat gastric cancer AGS cells, and the cells were divided into Con group, IL-17 group, IL-17 + si-NC group, IL-17 + si-lncRNA NNT-AS1 group, IL-17 + si-lncRNA NNT-AS1 + anti-miR-NC group, and IL-17 + si-lncRNA NNT-AS1 + anti-miR-518a-3p group. Real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect miR-518a-3p and NNT-AS1 expression. Colony

forming assay and Transwell assay were performed to detect AGS cell proliferation, migration, and invasion. Western blot was used to detect relevant protein expression. Dual luciferase assay was used to detect the relationship of miR-518a-3p and NNT-AS1.

RESULTS

Compared with the Con group, the number of cell colonies, the number of migrating cells, and the number of invasive cells in the IL-17 group increased, the expression of Ki-67, N-cadherin, and MMP2 proteins increased, the expression of E-cadherin protein decreased, the expression of NNT-AS1 increased, and the expression of miR-518a-3p decreased. Down-regulation of NNT-AS1 decreased the number of cell colonies formed, the number of migrating cells, and the number of invasive cells in gastric cancer cells treated with IL-17, decreased the expression of Ki-67, matrix metalloproteinase 2 (MMP2), and N-cadherin proteins, and increased the expression of E-cadherin protein. NNT-AS1 targets and regulates the expression of miR-518a-3p. Inhibition of miR-518a-3p can reverse the effect of down-regulation of NNT-AS1 on IL-17-induced proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells.

CONCLUSION

NNT-AS1 inhibits IL-17-induced gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion possibly by regulating the expression of miR-518a-3p.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Proliferation; Migration; invasion

Citation: Zhang J, Wang B, Wang HX, Kong FM, Li XJ, Jia YJ. Long noncoding RNA NNT-AS1 inhibits IL-17-induced proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-518a-3p. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(13): 571-578
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/571.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.571

摘要

背景

白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)是多细胞分泌因子, 与肿瘤细胞发展有关, lncRNA NNT-AS1胃癌组织中lncRNA NNT-AS1表达上调, lncRNA NNT-AS1可能通过降低miR-363的表达抑制胃癌细胞增殖和侵袭, 并阻滞细胞周期的发展.关于lncRNA NNT-AS1与IL-17调控作用对胃癌细胞研究尚不明确.

目的

探究长链非编码RNA烟酰胺核苷酸转氢酶反义RNA1(lncRNA NNT-AS1)调控miR-518a-3p抑制IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的分子机制.

方法

使用IL-17处理胃癌细胞AGS, 将细胞分为对照(Con)组、IL-17组、IL-17+si-NC组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-NC组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-518a-3p组. 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测miR-518a-3p和lncRNA NNT-AS1表达水平; 克隆实验、Transwell检测AGS细胞增殖、迁移、侵袭; 蛋白印迹法(Western blot)检测增殖、转移蛋白表达; 双荧光素酶实验检测miR-518a-3p和lncRNA NNT-AS1关系.

结果

与Con组相比, IL-17组克隆细胞数、迁移细胞数、侵袭细胞数增多, lncRNA NNT-AS1表达水平、细胞核增殖抗原标记物(Ki-67)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、神经钙黏蛋白(N-cadherin)蛋白表达升高, miR-518a-3p表达水平、上皮钙黏蛋白(E-cadherin)蛋白表达降低. 下调lncRNA NNT-AS1降低IL-17处理胃癌细胞克隆细胞数、迁移细胞数、侵袭细胞数, 下调Ki-67、N-cadherin、MMP2蛋白表达, 上调E-cadherin蛋白表达增加. lncRNA NNT-AS1靶向调控miR-518a-3p的表达, 抑制miR-518a-3p可以逆转下调NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响.

结论

lncRNA NNT-AS1靶向调控miR-518a-3p抑制IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: lncRNA NNT-AS1通过调控miR-363抑制胃癌细胞增殖和侵袭, 并阻滞细胞周期. 关于lncRNA NNT-AS1与白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)调控作用对胃癌细胞研究尚不明确. 在线生物信息学软件预测miR-518a-3p是NNT-AS1靶基因, 在三阴性乳腺癌、结直肠癌中miR-518a-3p表达下调, 但是在胃癌中未知.

文献来源: 张晶, 王博, 王红霞, 孔凡铭, 李小江, 贾英杰. lncRNA NNT-AS1调控miR-518a-3p抑制IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的分子机制. 世界华人消化杂志 2022; 30(13): 571-578
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/571.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.571

0 引言

胃癌是常见的恶性消化系统肿瘤, 据统计资料显示, 2020年全球范围内病死率高达7.7%, 而中国高达2.1%,

虽然外科手术、放疗或化疗在治疗胃癌中已经取得了改善, 但是胃癌发病机制十分复杂, 致使患者5年预后生存期限未超过30%[1,2]. 白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)是多细胞分泌因子, 与肿瘤细胞发展有关[3], 研究显示, 胃癌血清中高表达, 与患者分化程度、淋巴结转移有关[4]. lncRNA是一种定义为长度超过200核苷酸的非编码RNA分子的转录本, 因为没有完整的开放阅读框, 不具备编码蛋白的能力[5]. lncRNA烟酰胺核苷酸转氢酶-反义RNA1 (NNT-AS1)在癌症中发挥着重要作用, 胃癌组织中lncRNA NNT-AS1表达增加, lncRNA NNT-AS1可能通过降低miR-363的表达抑制胃癌细胞增殖和侵袭, 并阻滞细胞周期的发展[6]. 然而关于lncRNA NNT-AS1与IL-17调控作用对胃癌细胞研究尚不明确. 通过在线生物信息学软件预测显示, miR-518a-3p是NNT-AS1靶基因之一, 在三阴性乳腺癌、结直肠癌中miR-518a-3p表达下调, 与患者较短生存期有关, miR-518a-3p过表达可抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭[7,8], 但是对胃癌的研究尚不清楚. 本研究使用IL-17处理胃癌细胞, 观察lncRNA NNT-AS1靶向调控miR-518a-3p对IL-17诱导的胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌AGS细胞购于中科院细胞中心; IL-17购于碧云天生物; si-lncRNA NNT-AS1、anti-miR-NC、si-NC、anti-miR-518a-3p、引物购于上海吉玛公司; 胎牛血清、DMEM培养基购于美国Hyclone公司; ECL试剂、双荧光素酶活性试剂盒、BCA试剂盒购于北京索莱宝公司; Trizol试剂盒、荧光定量试剂盒、逆转录试剂盒购于大连宝生生物公司; Matrigel基质胶、Transwell小室购于上海泽迈生物公司; 神经钙黏蛋白(N-cadherin)抗体、上皮钙黏蛋白(E-cadherin)抗体、细胞核增殖抗原标记物(Ki-67抗体、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体、二抗购于上海赛信通公司; Lipofectamin 2000试剂盒购于美国invitrogen公司.

1.2 方法 胃癌细胞AGS用10%胎牛血清的DMEM培养基内, 培养箱内进行孵育. 取对数期胃癌细胞AGS, 细胞分为Con组、IL-17组、IL-17+si-NC组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-NC组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-518a-3p组. 其中Con组未经进行IL-17处理细胞, IL-17组: 使用100 μg/L的IL-17处理细胞; IL-17+si-NC组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-NC组、IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-518a-3p组: 将si-NC、si-lncRNA NNT-AS1、si-lncRNA NNT-AS1和anti-miR-NC、si-lncRNA NNT-A和S1+anti-miR-518a-3p转染细胞, 使用100 μg/L的IL-17处理细胞. 按照Lipofectamin 2000试剂盒进行.

1.3 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测lncRNA NNT-AS1和miR-518a-3p表达水平 取各组AGS细胞培养24 h, Trizol试剂加细胞中提取总RNA, 逆转录合成cDNA, 配置反应体系: 1 μL cDNA、0.5 μL上下游引物、10 μL 2×miRcute miRNA premix, 使用RNase-Free ddH2O补充至20 μL. 用GAPDH、U6作内参, 采用$2^{-\triangle\triangle CT}$法计lncRNA算NNT-AS1和miR-518a-3p表达水平.

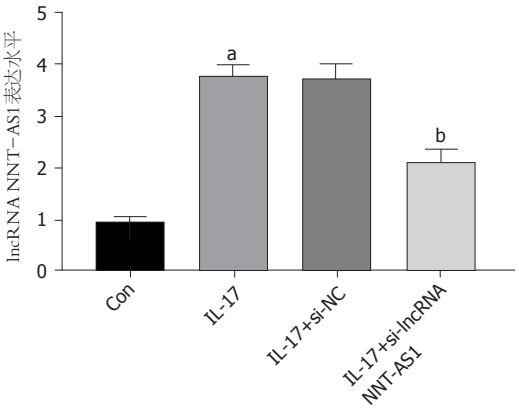
1.4 克隆实验检测细胞增殖活性 取对数期胃癌细胞AGS按照1.2法处理细胞, 将细胞按照500个/孔接种6孔板中, 细胞放到恒温培养箱内培养14 d, 有克隆形成时停止培养. 使用4%多聚甲醇固定细胞, 结晶紫染色, 漂洗细胞, 待自然晾干后, 使用显微镜观察细胞克隆数.

1.5 Transwell检测细胞迁移、侵袭 迁移实验: 各组AGS细胞培养48 h, 用不含血清培养基重悬细胞(2×10^4个/mL), Transwell上室添加细胞悬液200 μL, 下室加500 μL含血清培养基, 培养24 h, 取出小室使用棉签擦掉未穿膜的细胞, 用多聚甲醛固定细胞, 再用结晶紫染色, 显微镜观察细胞迁移数. 侵袭实验: 将50 μL的Matrigel基质胶稀释液铺至Transwell上室内, 凝固5 h, 后续实验同迁移实验一致.

1.6 蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测Ki-67、E-cadherin、N-cadherin、MMP2蛋白表达 收集培养24 h各组AGS细胞, 加放射免疫沉淀法(RIPA)试剂提取细胞总蛋白, BCA法检测蛋白浓度, 经过聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白样品, 结束后转膜, 脱脂奶粉封闭1 h, 将聚偏二氟乙烯(PVDF)膜放在稀释好的一抗溶液中(Ki-67、E-cadherin、N-cadherin、MMP2, 稀释1:600), 4 ℃孵育过夜, 加稀释浓度为1:3000的二抗溶液, 室温孵育1 h, 加电化学发光(ECL)试剂显色, 曝光. 使用Image J软件分析蛋白条带灰度值.

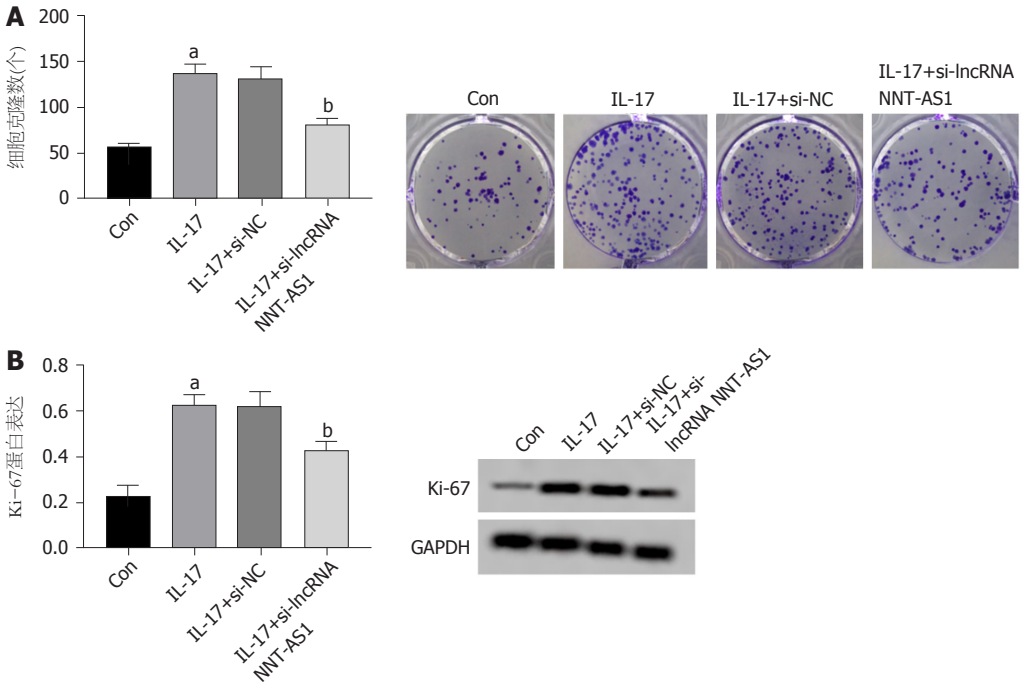
1.7 双荧光素酶实验检测miR-518a-3p和lncRNA NNT-AS1关系 构建miR-518a-3p相互结合位点lncRNA NNT-AS1的荧光素酶载体, 将突变型、野生型报告载体(lncRNA NNT-AS1 MUT、lncRNA NNT-AS1 WT)分别与miR-NC或miR-518a-3p转染至胃癌细胞AGS中, 转染按照脂质体法, 转染48 h, 根据双荧光素酶活性检测试剂盒操作进行, SpectraMax Mini多功能酶标仪(美谷分子仪器有限公司)检测各组荧光素酶活性. 其中萤火虫荧光素酶活性值为内参, 计算各组荧光素酶活性.

统计学处理 实验采用SPSS 19.0软件分析处理数据, 结果以(mean±SD)表示, 多组间比较用单因素方差



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.571 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　上调NNT-AS1对IL-17处理胃癌细胞后lncRNA NNT-AS1表达水平(mean ± SD, *n* = 9). Con: 对照组, IL-17: 白细胞介素-17组; IL-17+si-NC: IL-17+阴性对照; IL-17+si-lncRNA NNT-AS1: IL-17+lncRNA NNT-AS1干扰序列; 与Con组相比, [a]*P*<0.05; 与IL-17+si-NC组相比, [b]*P*<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.571 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞增殖的影响(mean ± SD, *n* = 9). A: 克隆图; B: Western Blot检查Ki-67蛋白表达. Con: 对照组, IL-17: 白细胞介素-17组; IL-17+si-NC: IL-17+阴性对照; IL-17+si-lncRNA NNT-AS1: IL-17+lncRNA NNT-AS1干扰序列; Ki-67: 细胞核增殖抗原标记物; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶. 与Con组相比, [a]*P*<0.05; 与IL-17+si-NC组相比, [b]*P*<0.05.

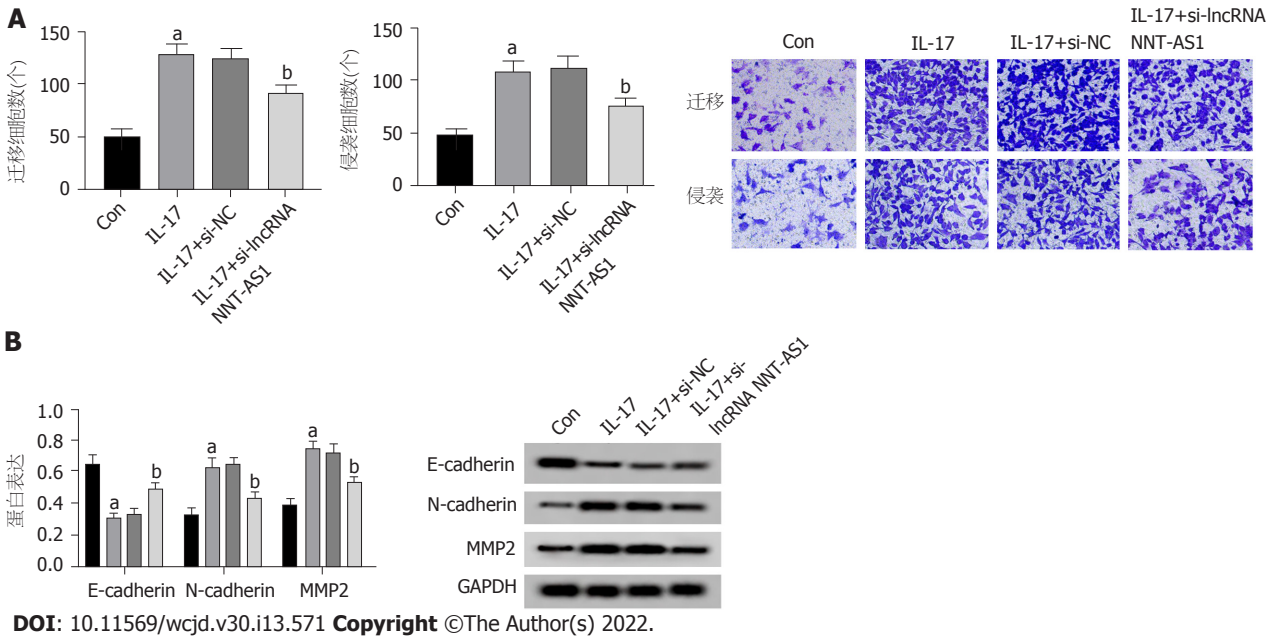
分析, 两组间比较用*t*检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 IL-17处理胃癌细胞降低lncRNA NNT-AS1 与Con组比较, IL-17组lncRNA NNT-S1表达水平显著升高(*P*<0.05); 与IL-17+si-NC组相比, IL-17+si-lncRNA NNT-AS1组lncRNA NNT-S1表达水平显著降低(*P*<0.05). 图1.

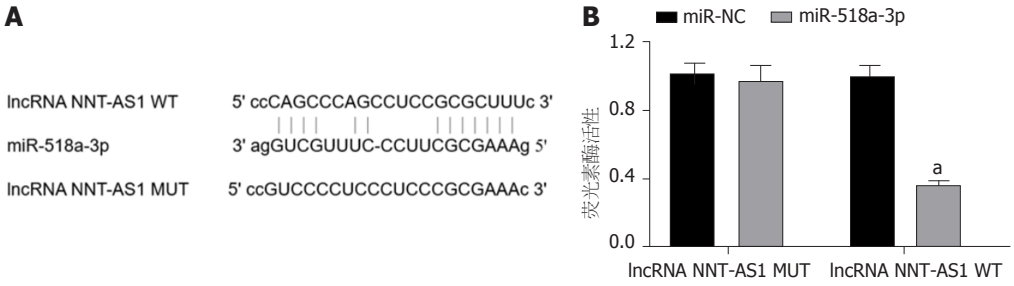
2.2 下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞增殖的影响 与Con组比较, IL-17组Ki-67蛋白表达、克隆细胞数显著升高(*P*<0.05); 与IL-17+si-NC组相比, IL-17+si-lncRNA NNT-AS1组、克隆细胞数Ki-67蛋白表达显著降低(*P*<0.05). 图2.

2.3 下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞迁移和侵袭的影响 与Con组比较, IL-17组迁移细胞数、侵袭细胞数增多(*P*<0.05), E-cadherin蛋白表达降低(*P*<0.05), N-cadherin、MMP2蛋白表达升高(*P*<0.05); 与IL-17+si-NC组相比, IL-17+si-lncRNA NNT-AS1组迁移细胞数、侵袭细胞数减少(*P*<0.05), N-cadherin、MMP2蛋白表达



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.571 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9). A: 迁移、侵袭图; B: Western Blot检测E-cadherin、N-cadherin、MMP2蛋白表达. Con: 对照组, IL-17: 白细胞介素-17组; IL-17+si-NC: IL-17+阴性对照; IL-17+si-lncRNA NNT-AS1: IL-17+ lncRNA NNT-AS1干扰序列; N-cadherin: 神经钙黏蛋白; E-cadherin: 上皮钙黏蛋白; MMP2: 基质金属蛋白酶2. 与Con组相比, ^{a}P<0.05; 与IL-17+si-NC组相比, ^{b}P<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.571 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 lncRNA NNT-AS1和miR-518a-3p结合位点. A: NNT-AS1和miR-518a-3p结合位点; B: 双荧光素酶报告实验.

降低(P<0.05), E-cadherin蛋白表达升高(P<0.05). 图3.

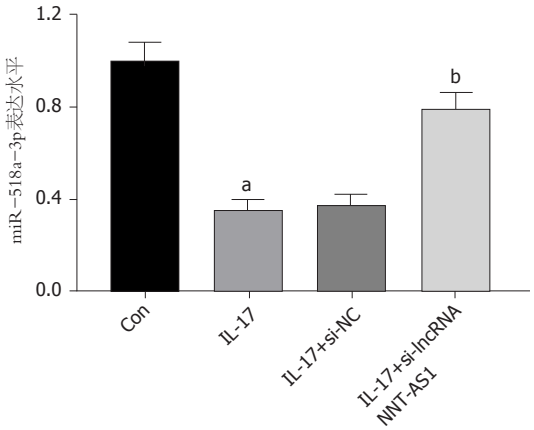
2.4 lncRNA NNT-AS1调控miR-518a-3p的表达 在线生物信息学网站预测显示, lncRNA NNT-AS1和miR-518a-3p存在相互结合位点, 见图3. 与miR-NC组相比, miR-518a-3p组lncRNA NNT-AS1 MUT荧光素酶活性差异不显著, lncRNA NNT-AS1 WT荧光素酶活性显著降低(P<0.05). 图4.

2.5 下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞后miR-518a-3p表达 与Con组比较, IL-17组miR-518a-3p表达水平显著降低(P<0.05); 与IL-17+si-NC组相比, IL-17+si-lncRNA NNT-AS1组miR-518a-3p表达水平显著增加(P<0.05). 图5.

2.6 抑制miR-518a-3p可以逆转下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响 与IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-NC组相比, IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-518a-3p组克隆细胞数、迁移细胞数、侵袭细胞数增多(P<0.05), Ki-67、N-cadherin、MMP2蛋白表达升高, E-cadherin蛋白表达降低(P<0.05). 图6. 并根据以上结果, 绘制了lncRNA NNT-AS1在胃癌细胞中分子机制图, 图7.

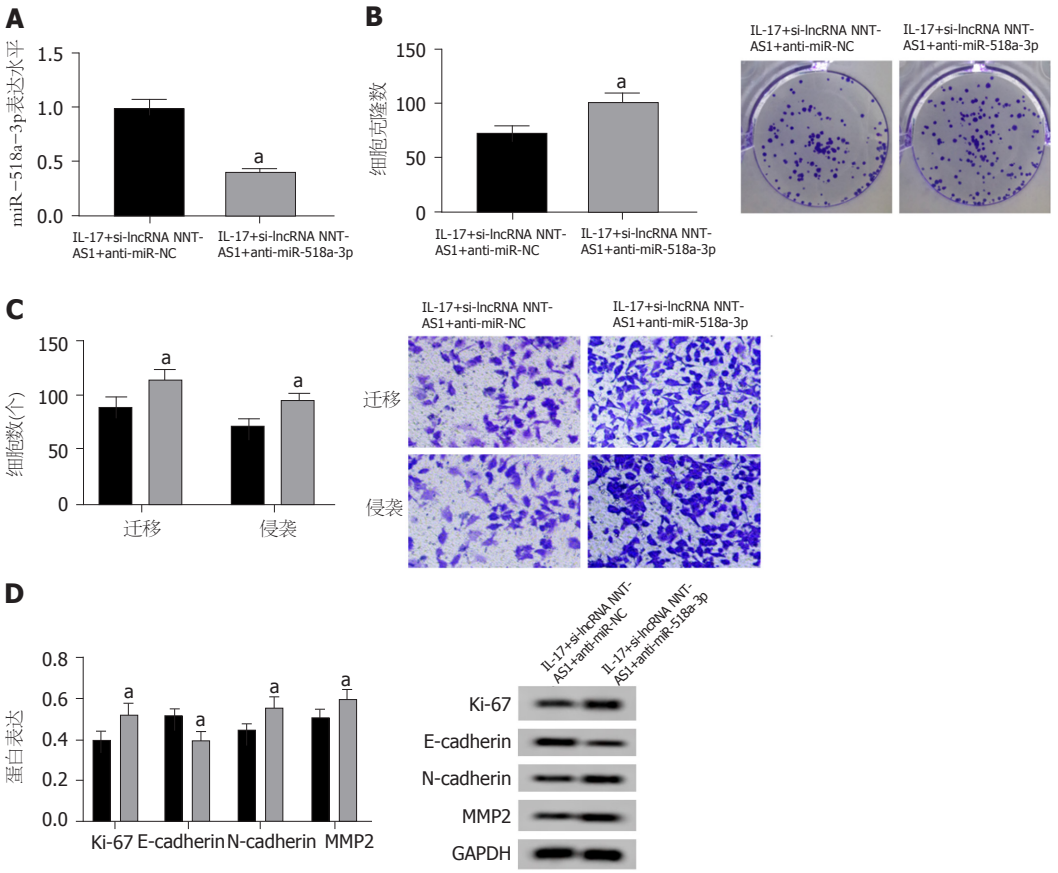
3 讨论

IL-17是Th17细胞分泌的炎性因子, 在肿瘤组织中表达上调, 与肿瘤微环境中血管形成有关系[9]. 研究结果证明[10], IL-17与胃癌发展密切相关, 研究显示, IL-17对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的抑制作用. 本研究结果显示, IL-17处理胃癌细胞AGS, 克隆细胞数、迁移细胞数、侵袭细胞数增多, 下调E-cadherin蛋白表达, 上调Ki-67、N-cadherin、MMP2蛋白表达, 提示IL-17能诱导胃癌细胞增殖、侵袭和侵袭, 这与之前的研究结果[10]一致.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.571 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

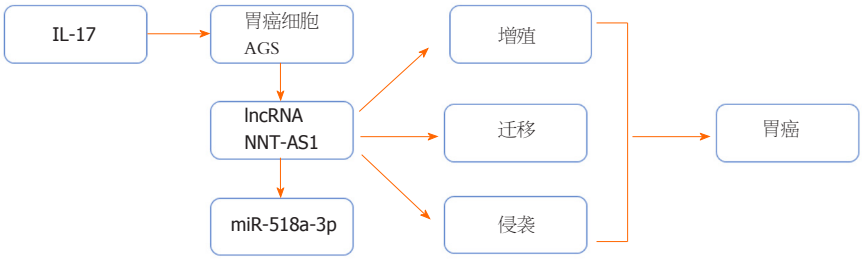
图 5　下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞后miR-518a-3p表达(mean ± SD, *n* = 9). Con: 对照组, IL-17: 白细胞介素-17组; IL-17+si-NC: IL-17+阴性对照; IL-17+si-lncRNA NNT-AS1: IL-17+lncRNA NNT-AS1干扰序列; 与miR-NC组相比, $^aP<0.05$.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.571 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 6　抑制miR-518a-3p可以逆转下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, *n* = 9). A: miR-518a-3p表达水平; B: 克隆图; C: 迁移、侵袭图; D: Western Blot检测Ki-67、E-cadherin、N-cadherin、MMP2蛋白表达. IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-NC: IL-17+lncRNA NNT-AS1干扰序列+抑制物对照; IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-518a-3p: IL-17+lncRNA NNT-AS1干扰序列+ miR-518a-3p抑制物; IL-17: 白细胞介素-17; Ki-67: 细胞核增殖抗原标记物; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; N-cadherin: 神经钙黏蛋白; E-cadherin: 上皮钙黏蛋白; MMP2: 基质金属蛋白酶2. 与IL-17+si-lncRNA NNT-AS1+anti-miR-NC组相比, $^aP<0.05$.

lncRNA是多功能非编码调控转录本, lncRNA NNT-AS1是一种新发现的促癌非编码RNA分子, 既往的研究结果显示, 在乳腺癌、卵巢癌、胶质瘤等癌症中异常表达, 与患者总生存期、TNM分期等有关[11-13]. 前列腺癌研究结果显示, lncRNA NNT-AS1表达水平在前列腺癌细胞中表达增加, 沉默lncRNA NNT-AS1能够抑制前列腺



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.571 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 7　机制示意图. IL-17: 白细胞介素-17.

癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并诱导细胞凋亡[14]. 在胃癌组织和细胞中lncRNA NNT-AS1表达增加, 与患者较差的预后有关, lncRNA NNT-AS1通过降低miR-424抑制胃癌细胞增殖和侵袭, 阻滞细胞周期发展[15]. 胃癌细胞中, lncRNA NNT-AS1还能够通过调控miR-142-5p/性别决定基因-区域转录因子4(SOX4)轴抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡[16]. 以上说明lncRNA NNT-AS1与肿瘤发展相关, 且在胃癌中起促癌作用, 但是关于lncRNA NNT-AS1与IL-17的调控作用不清楚. 本研究结果显示, IL-17处理胃癌细胞后lncRNA NNT-AS1表达增加, 下调lncRNA NNT-AS1降低了IL-17诱导胃癌细胞中lncRNA NNT-AS1表达水平, 提示lncRNA NNT-AS1可能与IL-17诱导胃癌细胞有关. 下调lncRNA NNT-AS1减少IL-17诱导胃癌细胞克隆细胞数、迁移细胞数、侵袭细胞数, 增加E-cadherin蛋白表达, 降低Ki-67、N-cadherin、MMP2相关蛋白表达, 提示下调lncRNA NNT-AS1抑制IL-17诱导的胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

lncRNA还能够作为竞争性内源RNA调控miRNA表达参与肿瘤的发展[17], 在本研究中, 通过双荧光素酶报告实验和RT-qPCR实验验证lncRNA NNT-AS1靶向调控miR-518a-3p的表达. miR-518a-3p在癌症中低表达, 如在非小细胞肺癌细胞中表达降低, LINC00461可充当miR-518a-3p海绵抑制非小细胞肺癌细胞增殖和转移[18]. 在口腔鳞癌细胞中miR-518a-3p表达降低, 功能实验显示, lncRNA HOXA11-AS可能通过降低miR-518a-3p抑制口腔鳞癌细胞增殖、侵袭, 并阻碍细胞周期发展[19]. 本研究发现, IL-17处理胃癌细胞后降低miR-518a-3p表达, 下调lncRNA NNT-AS1增加IL-17处理胃癌细胞后miR-518a-3p, 说明lncRNA NNT-AS1靶向负调控miR-518a-3p. 进一步实验结果显示, 抑制miR-518a-3p可以逆转下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用, 提示lncRNA NNT-AS1靶向负调控miR-518a-3p影响IL-17诱导的胃癌细胞增殖、迁移、侵袭.

4 结论

综上所述, 下调lncRNA NNT-AS1能抑制IL-17诱导的胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 可能与上调miR-518a-3p有关, 旨在为胃癌诊断提供新的作用靶点. 本研究也存在不足之处, 关于lncRNA NNT-AS1体内实验需要我们进行后续实验研究.

文章亮点

实验背景

胃癌是常见的恶性消化系统肿瘤, 虽然外科手术、放疗或化疗在治疗胃癌中已经取得了改善, 但是胃癌发病机制十分复杂, 致使患者5年预后生存期限未超过30%.白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)是多细胞分泌因子, 与肿瘤细胞发展有关,其在胃癌血清中高表达, 与患者分化程度、淋巴结转移有关. lncRNA是一种定义为长度超过200核苷酸的非编码RNA分子的转录本, 可靶向miRNA影响IL-17诱导的胃癌细胞发展.

实验动机

IL-17是多细胞分泌因子,在胃癌血清中高表达, 而lncRNA NNT-AS1在胃癌组织中表达增加, lncRNA NNT-AS1可能通过降低miR-363的表达抑制胃癌细胞增殖和侵袭, 并阻滞细胞周期的发展. lncRNA NNT-AS1与IL-17调控作用对胃癌细胞研究尚不明确. 通过在线生物信息学软件预测显示, miR-518a-3p是NNT-AS1靶基因之一, miR-518a-3p在三阴性乳腺癌、结直肠癌中表达下调, 本研究观察lncRNA NNT-AS1靶向调控miR-518a-3p对IL-17诱导的胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响.

实验目标

验证lncRNA NNT-AS1靶向调控miR-518a-3p对IL-17处理胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用.

实验方法

RT-qPCR检测miR-518a-3p和lncRNA NNT-AS1表达水平; 克隆实验、Transwell检测AGS细胞增殖、迁移、侵袭; Western Blot检测增殖、转移蛋白表达; 双荧光素酶实验检测miR-518a-3p和lncRNA NNT-AS1关系.

实验结果

IL-17能诱导胃癌细胞增殖、侵袭和侵袭; 下调lncRNA NNT-AS1抑制IL-17诱导的胃癌细胞增殖、迁移和侵袭; lncRNA NNT-AS1靶向负调控miR-518a-3p. 进一步实验结果显示, 抑制miR-518a-3p可以逆转下调lncRNA NNT-AS1对IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用.

实验结论

lncRNA NNT-AS1靶向调控miR-518a-3p抑制IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

展望前景

旨在为胃癌诊断提供新的作用靶点.

5 参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]

2 Xia C, Dong X, Li H, Cao M, Sun D, He S, Yang F, Yan X, Zhang S, Li N, Chen W. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)* 2022; 135: 584-590 [PMID: 35143424 DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108]

3 Li X, Bechara R, Zhao J, McGeachy MJ, Gaffen SL. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease. *Nat Immunol* 2019; 20: 1594-1602 [PMID: 31745337 DOI: 10.1038/s41590-019-0514-y]

4 牟晓映, 高美华, 韩春华. 胃癌患者外周血Th17细胞、血清IL-17、IL-6水平检测及临床意义. 海南医学 2020; 31: 3155-3158 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.24.008]

5 Ali T, Grote P. Beyond the RNA-dependent function of LncRNA genes. *Elife* 2020; 9 [PMID: 33095159 DOI: 10.7554/eLife.60583]

6 Wang X, Ren M, Li Y, Hu J, Lu G, Ma W, Guo D, Lu X, He S. Long noncoding RNA NNT-AS1 promotes gastric cancer proliferation and invasion by regulating microRNA-363 expression. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5704-5712 [PMID: 30324628 DOI: 10.1002/jcb.27855]

7 Gan L, Yang H, Xiong Z, Yang Z, Wang T, Lyu G. miR-518a-3p Suppresses Triple-Negative Breast Cancer Invasion and Migration Through Regulation of TMEM2. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820977523 [PMID: 33251982 DOI: 10.1177/1533033820977523]

8 Qu LL, He L, Zhao X, Xu W. Downregulation of miR-518a-3p activates the NIK-dependent NF-κB pathway in colorectal cancer. *Int J Mol Med* 2015; 35: 1266-1272 [PMID: 25812680 DOI: 10.3892/ijmm.2015.2145]

9 Wang X, Yang L, Huang F, Zhang Q, Liu S, Ma L, You Z. Inflammatory cytokines IL-17 and TNF-α up-regulate PD-L1 expression in human prostate and colon cancer cells. *Immunol Lett* 2017; 184: 7-14 [PMID: 28223102 DOI: 10.1016/j.imlet.2017.02.006]

10 母润红, 艾一玖, 李雨澎, 林睿, 叶思萍, 马方, 郭笑. 重组人IL-17A在胃癌组织中的表达及其对胃癌BGC-823细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡的影响. 吉林大学学报(医学版) 2021; 47: 1510-1517 [DOI: 10.13481/j.1671-587X.20210622]

11 Zhou C, Duan S. The Role of Long Non-Coding RNA NNT-AS1 in Neoplastic Disease. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33113895 DOI: 10.3390/cancers12113086]

12 李俊兰, 陈欢, 李瑶. 卵巢癌组织中酰胺核苷酸反义转氢酶及RNA1表达观察患者预后影响因素分析. 山东医药 2021; 61: 10-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.18.003]

13 Zheng D, Chen D, Lin F, Wang X, Lu L, Luo S, Chen J, Xu X. LncRNA NNT-AS1 promote glioma cell proliferation and metastases through miR-494-3p/PRMT1 axis. *Cell Cycle* 2020; 19: 1621-1631 [PMID: 32420808 DOI: 10.1080/15384101.2020.1762037]

14 Yao C, Cheng X, Guo X, Lu X, Bu F, Xu Y. NNT-AS1 modulates prostate cancer cell proliferation, apoptosis and migration through miR-496/DDIT4 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 463 [PMID: 32982585 DOI: 10.1186/s12935-020-01505-3]

15 Chen B, Zhao Q, Guan L, Lv H, Bie L, Huang J, Chen XB. Long non-coding RNA NNT-AS1 sponges miR-424/E2F1 to promote the tumorigenesis and cell cycle progression of gastric cancer. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4751-4759 [PMID: 30006956 DOI: 10.1111/jcmm.13726]

16 Zhang J, Zhang K, Hou Y. Long non-coding RNA NNT-AS1 knockdown represses the progression of gastric cancer via modulating the miR-142-5p/SOX4/Wnt/β-catenin signaling pathway. *Mol Med Rep* 2020; 22: 687-696 [PMID: 32468065 DOI: 10.3892/mmr.2020.11158]

17 Paraskevopoulou MD, Hatzigeorgiou AG. Analyzing MiRNA-LncRNA Interactions. *Methods Mol Biol* 2016; 1402: 271-286 [PMID: 26721498 DOI: 10.1007/978-1-4939-3378-5_21]

18 Wang Z, Lu Y, Sheng B, Ding Y, Cheng X. Long-noncoding RNA LINC00461 promotes proliferation and invasion of nonsmall cell lung cancer cells via targeting miR-518a-3p/WDR1 pathway. *J Recept Signal Transduct Res* 2022; 42: 80-87 [PMID: 33233986 DOI: 10.1080/10799893.2020.1850786]

19 Li B, Wang W, Miao S, Li G, Lv Y, Xiang C, Pei R. HOXA11-AS promotes the progression of oral squamous cell carcinoma by targeting the miR-518a-3p/PDK1 axis. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 140 [PMID: 31139017 DOI: 10.1186/s12935-019-0838-6]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月8日; 30(13): 579-586

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.579

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

基础研究 BASIC RESEARCH

山竹果皮中总氧杂蒽酮通过调控miR-338-3p抑制胃癌细胞AGS增殖、迁移侵袭及炎症反应的实验研究

王芬芬, 王秀芳, 胡剑浩, 王银娟

王芬芬, 王秀芳, 胡剑浩, 王银娟, 绍兴文理学院附属医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

王芬芬, 主治医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 此课题由王芬芬、王秀芳、胡剑浩、王银娟设计; 研究过程由王芬芬、王秀芳、胡剑浩、王银娟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王芬芬、王秀芳、胡剑浩提供; 本论文写作由王芬芬完成.

通讯作者: 王芬芬, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市中兴南路999号, 绍兴文理学院附属医院消化内科. wff2022@126.com

收稿日期: 2022-04-08
修回日期: 2022-05-09
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-08

摘要

背景

山竹果皮中总氧杂蒽酮具有抗肿瘤作用, 但其对胃癌细胞生物学行为的影响仍未知. 微小RNA (miRNAs)在胃癌的发生发展中可发挥重要的调控作用, 可能是胃癌治疗的潜在靶点, 但山竹果皮中总氧杂蒽酮治疗胃癌是否通过miRNAs发挥作用未知.

目的

探讨山竹果皮中总氧杂蒽酮对胃癌AGS细胞生物学行为的影响及可能机制.

方法

将人胃癌AGS细胞随机分为以下组别: NC组、低剂量山竹果皮中总氧杂蒽酮组、中剂量山竹果皮中总氧杂蒽酮组、高剂量山竹果皮中总氧杂蒽酮组、miR-NC组、miR-338-3p组、高剂量山竹果皮中总氧杂蒽酮+anti-miR-NC组、高剂量山竹果皮中总氧杂蒽酮+anti-miR-338-3p组. MTT和Transwell实验检测细胞增殖、迁移和侵袭; ELISA检测TNF-α、IL-6和IL-1β水平; qRT-PCR检测miR-338-3p表达.

结果

山竹果皮中总氧杂蒽酮处理后, 细胞活力及TNF-α、IL-6和IL-1β水平降低($P < 0.05$), 迁移和侵袭细胞数减少($P < 0.05$), miR-338-3p表达升高($P < 0.05$); 与高剂量山竹果皮中总氧杂蒽酮组比较, 高剂量山竹果皮中总氧杂蒽酮+anti-miR-NC组细胞活力及TNF-α、IL-6和IL-1β水平升高($P < 0.05$), 迁移和侵袭细胞数增加($P < 0.05$), miR-338-3p表达降低($P < 0.05$); 与miR-338-3p组比较, 高剂量山竹果皮中总氧杂蒽酮+anti-miR-338-3p组细胞活力及TNF-α、IL-6和IL-1β水平升高($P < 0.05$), 迁移和侵袭细胞数增加($P < 0.05$), miR-338-3p表达降低($P < 0.05$).

结论

山竹果皮中总氧杂蒽酮可抑制胃癌AGS细胞增殖、迁移侵袭及炎症反应, 其机制可能与调控miR-338-3p表达有关.

Total xanthone in mangosteen inhibits cell proliferation, migration, invasion, and inflammatory response in gastric cancer cells by regulating miR-338-3p

Fen-Fen Wang, Xiu-Fang Wang, Jian-Hao Hu, Yin-Juan Wang

Fen-Fen Wang, Xiu-Fang Wang, Jian-Hao Hu, Yin-Juan Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaoxing University of Arts and Sciences, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Fen-Fen Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, No. 999 Zhongxing South Road, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. wff2022@126.com

Received: 2022-04-08
Revised: 2022-05-09
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-08

Abstract

BACKGROUND

Total xanthone in mangosteen has antitumor effect, but its effect on the biological behavior of gastric cancer cells is still unknown. MicroRNAs (miRNAs) can play an important regulatory role in the occurrence and development of gastric cancer and may be a potential target for gastric cancer treatment, but whether they could be potential targets for total xanthone in mangosteen in the treatment of gastric cancer is unknown.

AIM

To explore the effect of total xanthone in mangosteen on the biological behavior of gastric cancer AGS cells and the possible mechanism involved.

METHODS

Human gastric cancer AGS cells were randomly divided into the following groups: NC group, low-dose xanthone group, medium-dose xanthone group, high-dose xanthone group, miR-NC group, miR-338-3p group, high-dose xanthone + anti-miR-NC group, and high-dose xanthone group + anti-miR-338-3p group. MTT and Transwell assays were used to detect cell proliferation, migration, and invasion. ELISA was used to detect the levels of TNF-α, IL-6, and IL-1β. qRT-PCR was used to detect the expression of miR-338-3p.

RESULTS

After treatment with total xanthone in mangosteen, cell viability and the levels of TNF-α, IL-6, and IL-1β were decreased ($P < 0.05$), the number of migrating and invasive cells was decreased ($P < 0.05$), and the expression of miR-

338-3p was increased ($P < 0.05$). After transfection with miR-338-3p mimic, cell viability and the levels of TNF-α, IL-6, and IL-1β were decreased ($P < 0.05$), and the number of migrating and invasive cells was decreased ($P < 0.05$). Transfection with anti-miR-338-3p could reverse the effect of total xanthone in mangosteen on the biological behavior of AGS cells.

CONCLUSION

Total xanthone in mangosteen can inhibit the proliferation, migration, invasion, and inflammatory response of gastric cancer cells by promoting the expression of miR-338-3p.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Mangosteen; Peel; Total xanthone; miR-338-3p; Cell proliferation; Migration; Invasion

Citation: Wang FF, Wang XF, Hu JH, Wang YJ. Total xanthone in mangosteen inhibits cell proliferation, migration, invasion, and inflammatory response in gastric cancer cells by regulating miR-338-3p. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(13): 579-586
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/579.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.579

摘要

背景

山竹果皮中总氧杂蒽酮具有抗肿瘤作用, 但其对胃癌细胞生物学行为的影响尚未可知, miRNA在胃癌发生发展过程中可发挥重要调控作用, 并可能作为胃癌治疗的潜在靶点, 但其是否可作为山竹果皮中总氧杂蒽酮治疗胃癌的潜在靶点尚未可知.

目的

探讨山竹果皮中总氧杂蒽酮对胃癌细胞AGS生物学行为的影响及其可能作用机制.

方法

以人胃癌细胞AGS为研究对象, 随机分组: NC组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、miR-NC组、miR-338-3p组、高剂量组+anti-miR-NC组、高剂量组+anti-miR-338-3p组; MTT法、Transwell实验分别检测细胞增殖、迁移及侵袭; ELISA法检测肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)的水平; qRT-PCR法检测miR-338-3p的表达量.

结果

山竹果皮中总氧杂蒽酮处理后细胞活力、TNF-α、IL-6、IL-1β水平降低($P<0.05$), 迁移及侵袭细胞数减少($P<0.05$), miR-338-3p的表达量升高($P<0.05$); 转染miR-338-3p mimics后细胞活力、TNF-α、IL-6、IL-1β水平降低($P<0.05$), 迁移及侵袭细胞数减少($P<0.05$); 转染anti-miR-338-3p可逆转山竹果皮中总氧杂蒽酮对AGS细胞生物学行为的作用.

结论

山竹果皮中总氧杂蒽酮可通过促进miR-338-3p表达而抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及炎症反应.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 山竹; 果皮; 总氧杂蒽酮; miR-338-3p; 细胞增殖; 迁移侵袭; 炎症

核心提要: 山竹果皮中含有多种氧杂蒽酮衍生物, 其具有抗肿瘤、抗氧化等作用, miR-338-3p在胃癌组织中表达下调, 并可能参与胃癌发生及发展过程, 但miR-338-3p是否可作为山竹果皮中总氧杂蒽酮治疗胃癌的潜在靶点尚未可知, 本研究主要探讨山竹果皮中总氧杂蒽酮是否可通过调控miR-338-3p的表达而影响胃癌细胞生物学行为.

文献来源: 王芬芬, 王秀芳, 胡剑浩, 王银娟. 山竹果皮中总氧杂蒽酮通过调控miR-338-3p抑制胃癌细胞AGS增殖、迁移侵袭及炎症反应的实验研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(13): 579-586
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/579.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.579

0 引言

胃癌是临床常见的一种恶性肿瘤, 其具有复发率高与死亡率高等特点, 化疗、放疗等治疗手段具有毒副作用, 患者易产生耐药性与抵抗性从而降低治疗效果, 患者预后较差[1,2]. 从天然植物中提取的活性成分具有抗肿瘤作用, 研究表明, 部分中医药具有抗胃癌作用[3,4]. 山竹又称山竹子, 山竹果皮中含有多种氧杂蒽酮衍生物, 其具有抗肿瘤、抗氧化等作用, 研究表明, 山竹果皮提取物可抑制非小细胞肺癌细胞增殖、迁移及侵袭[5]. 但山竹果皮中总氧杂蒽酮与胃癌相关研究报道相对较少. 微小RNA(miRNA)可通过调控细胞增殖及转移等过程而发挥作用, 研究表明, miR-338-3p在胃癌组织中表达下调, 并可能参与胃癌发生及发展过程[6]. 但miR-338-3p是否可作为山竹果皮中总氧杂蒽酮治疗胃癌的潜在靶点尚未可知. 因此, 本研究主要探讨山竹果皮中总氧杂蒽酮是否可通过调控miR-338-3p的表达而影响胃癌细胞生物学行为.

1 材料和方法

1.1 材料 山竹果皮粉末(扶风斯诺特生物科技有限公司); 人胃癌细胞AGS(宁波明舟生物科技有限公司); Trizol试剂、Lipofectamine™ 3000 Transfection Reagent(美国Invitrogen); 反转录与荧光定量PCR试剂(美国Thermo

Fisher); miR-NC、miR-338-3p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-338-3p(广州锐博生物); MTT试剂、Transwell小室、Matrigel基质胶(北京索莱宝科技有限公司); 兔抗人基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2, MMP2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)抗体与二抗(美国Abcam); 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)检测试剂盒(上海酶联生物).

1.2 方法

1.2.1 提取山竹果皮中总氧杂蒽酮: 称取50 g山竹果皮粉末, 加入85%乙醇500 mL, 室温孵育24 h, 过滤后提取上清液, 旋蒸至少量, 采用乙酸乙酯萃取, 吸取上清液, 经过硅胶柱, 采用正己烷和乙酸乙酯(5:1)洗脱, 液体烘干后得到山竹果皮中总氧杂蒽酮99.6 mg, 加入DMSO溶解后置于冰箱内备用, 将山竹果皮中总氧杂蒽酮稀释至100 μmol/L、200 μmol/L、400 μmol/L[7].

1.2.2 实验分组: AGS细胞加入含有不同浓度(100 μmol/L、200 μmol/L、400 μmol/L)山竹果皮中总氧杂蒽酮的DMEM培养基培养24 h, 分别记为低剂量组、中剂量组、高剂量组. 同时将正常培养的AGS细胞记为NC组. 采用脂质体转染法将miR-NC、miR-338-3p mimics分别转染至AGS细胞, 分别记为miR-NC组、miR-338-3p组. 采用脂质体转染法将anti-miR-NC、anti-miR-338-3p分别转染至AGS细胞, 转染成功后加入含有浓度为400 μmol/L山竹果皮中总氧杂蒽酮的DMEM培养基培养24 h, 分别记为高剂量组+anti-miR-NC组、高剂量组+anti-miR-338-3p组.

1.2.3 MTT检测细胞增殖: 收集各组AGS细胞加入MTT溶液20 μL, 于培养箱继续培养4 h, 弃上清, 每孔加入150 μL DMSO, 避光振荡孵育5 min, 应用酶标仪检测各孔在490 nm处的吸光度值(A).

1.2.4 Transwell实验检测细胞迁移与侵袭: 迁移实验: 取各组AGS细胞接种于上室, 取600 μL含有10%胎牛血清的培养液加入下室, 培养24 h, 多聚甲醛固定20 min, 0.1%结晶紫染液染色15 min, 于显微镜下统计迁移细胞数. 侵袭实验: 小室包被Matrigel基质胶稀释液后固定5 h, 后续实验步骤同细胞迁移实验.

1.2.5 ELISA法检测TNF-α、IL-6、IL-1β的水平: 收集各组AGS细胞培养上清液, 采用ELISA法检测TNF-α、IL-6、IL-1β的水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作.

1.2.6 qRT-PCR检测miR-338-3p的表达水平: 采用Trizol试剂分别提取各组AGS细胞总RNA, 应用紫外分光光度计测定RNA浓度. 反转录合成cDNA, 以cDNA为模板进行qRT-PCR扩增, 应用ABI StepOnePlus荧光定量PCR仪检测miR-338-3p相对表达量.

1.2.7 Western blot检测MMP2、MMP9蛋白表达量: 提取各组AGS细胞总蛋白, BCA法检测蛋白浓度. 取40 μg蛋白进行SDS-PAGE电泳, 转膜后用5%脱脂牛奶封闭2 h, 加入1:1000稀释的MMP2、MMP9一抗与内参β-actin抗体(1:2000)稀释液, 4 ℃孵育过夜, 加入1:3000稀释的二抗稀释液后室温孵育2 h, 应用Quantity One软件对蛋白条带进行定量.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 不同浓度山竹果皮中总氧杂蒽酮对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响 与NC组比较, 低剂量组、中剂量组、高剂量组细胞MMP2、MMP9蛋白水平和细胞活力降低($P<0.05$), 迁移及侵袭细胞数减少($P<0.05$), 图1, 表1.

2.2 不同浓度山竹果皮中总氧杂蒽酮对AGS细胞炎症反应的影响 与NC组比较, 低剂量组、中剂量组、高剂量组TNF-α、IL-6、IL-1β的水平降低($P<0.05$), 表2.

2.3 不同浓度山竹果皮中总氧杂蒽酮对miR-338-3p表达的影响 与GES-1细胞比较, AGS细胞中miR-338-3p表达量降低; 与NC组比较, 低剂量组、中剂量组、高剂量组miR-338-3p的表达量升高($P<0.05$), 表3, 表4.

2.4 miR-338-3p抑制胃癌细胞细胞AGS增殖、迁移和侵袭以及细胞炎症反应 与miR-NC组比较, miR-338-3p组细胞MMP2、MMP9蛋白水平和细胞活力降低($P<0.05$), 迁移及侵袭细胞数减少($P<0.05$), TNF-α、IL-6、IL-1β的水平降低($P<0.05$), 图2, 表5.

2.5 anti-miR-338-3p可以逆转山竹果皮中总氧杂蒽酮对胃癌细胞细胞AGS增殖、迁移、侵袭以及炎症反应的影响 与高剂量组+anti-miR-NC组比较, 高剂量组+anti-miR-338-3p组细胞MMP2、MMP9水平和细胞活力升高($P<0.05$), 迁移及侵袭细胞数增多($P<0.05$), TNF-α、IL-6、IL-1β的水平升高($P<0.05$), 图3, 表6.

3 讨论

胃癌发病机制较为复杂, 分子靶向治疗成为胃癌的潜在治疗方法, 目前中医药可通过调控基因或信号通路表达而发挥抗胃癌作用[8]. miRNA在胃癌中表达异常, 并可通过靶向调控靶基因表达而参与胃癌发生及发展过程, 还可能作为胃癌靶向治疗的潜在靶点[9,10]. 但miRNA是否可作为中医药治疗胃癌的潜在靶点尚未阐明.

山竹果皮中总氧杂蒽酮具有抗肿瘤作用, 并可抑制结直肠癌细胞增殖及促进细胞凋亡[11,12]. 本研究结果

表 1　不同浓度山竹果皮中总氧杂蒽酮对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, *n* = 9)

组别	A值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)
NC	1.086 ± 0.10	227 ± 18.15	163 ± 14.01
低剂量组	0.824 ± 0.08[a]	187 ± 15.63[a]	135 ± 11.28[a]
中剂量组	0.645 ± 0.07[a]	134 ± 11.14[a]	93 ± 8.18[a]
高剂量组	0.513 ± 0.05[a]	101 ± 8.26[a]	78 ± 6.27[a]
F	92.980	146.541	126.682
P	0.000	0.000	0.000

NC: 对照组; 与NC组比较, [a]*P*<0.05.

表 2　不同浓度山竹果皮中总氧杂蒽酮对AGS细胞炎症反应的影响(mean ± SD, *n* = 9)

组别	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-1β(ng/L)
NC	371.25 ± 30.54	83.96 ± 7.53	28.67 ± 2.37
低剂量组	317.94 ± 27.14[a]	61.47 ± 5.34[a]	22.64 ± 1.91[a]
中剂量组	223.17 ± 20.54[a]	40.89 ± 3.61[a]	13.85 ± 1.06[a]
高剂量组	162.33 ± 11.52[a]	29.78 ± 2.39[a]	9.68 ± 0.92[a]
F	142.069	197.599	234.774
P	0.000	0.000	0.000

NC: 对照组; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6; IL-1β: 白介素-1β; 与NC组比较, [a]*P*<0.05.

表 3　miR-338-3p在正常胃黏膜上皮细胞GES-1和胃癌AGS细胞中的表达(mean ± SD, *n* = 9)

组别	miR-338-3p
GES-1	1.00 ± 0.08
AGS	0.35 ± 0.03[a]
t	22.823
P	0.000

与GES-1细胞比较, [a]*P*<0.05.

表 4　不同浓度山竹果皮中总氧杂蒽酮对miR-338-3p表达的影响(mean ± SD, *n* = 9)

组别	miR-338-3p
NC	1.00 ± 0.10
低剂量组	1.83 ± 0.15[a]
中剂量组	2.21 ± 0.19[a]
高剂量组	2.43 ± 0.22[a]
F	121.813
P	0.000

NC: 对照组; 与NC组比较, [a]*P*<0.05.

显示, 山竹果皮中总氧杂蒽酮处理后胃癌细胞活力降低, 提示山竹果皮中总氧杂蒽酮可抑制胃癌细胞增殖. MMP2、MMP9属于基质金属蛋白酶, 其水平升高可降解细胞外基质沉积从而促进细胞转移[13]. 本研究结果显示, 山竹果皮中总氧杂蒽酮可降低胃癌细胞迁移及侵袭能力, 并可抑制MMP2、MMP9表达, 提示山竹果皮中总氧杂蒽酮可抑制胃癌细胞迁移及侵袭. 慢性炎症与胃癌密切相关, TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症因子释放可促进

表 5　miR-338-3p抑制胃癌细胞细胞AGS增殖、迁移和侵袭以及细胞炎症反应(mean ± SD, n = 9)

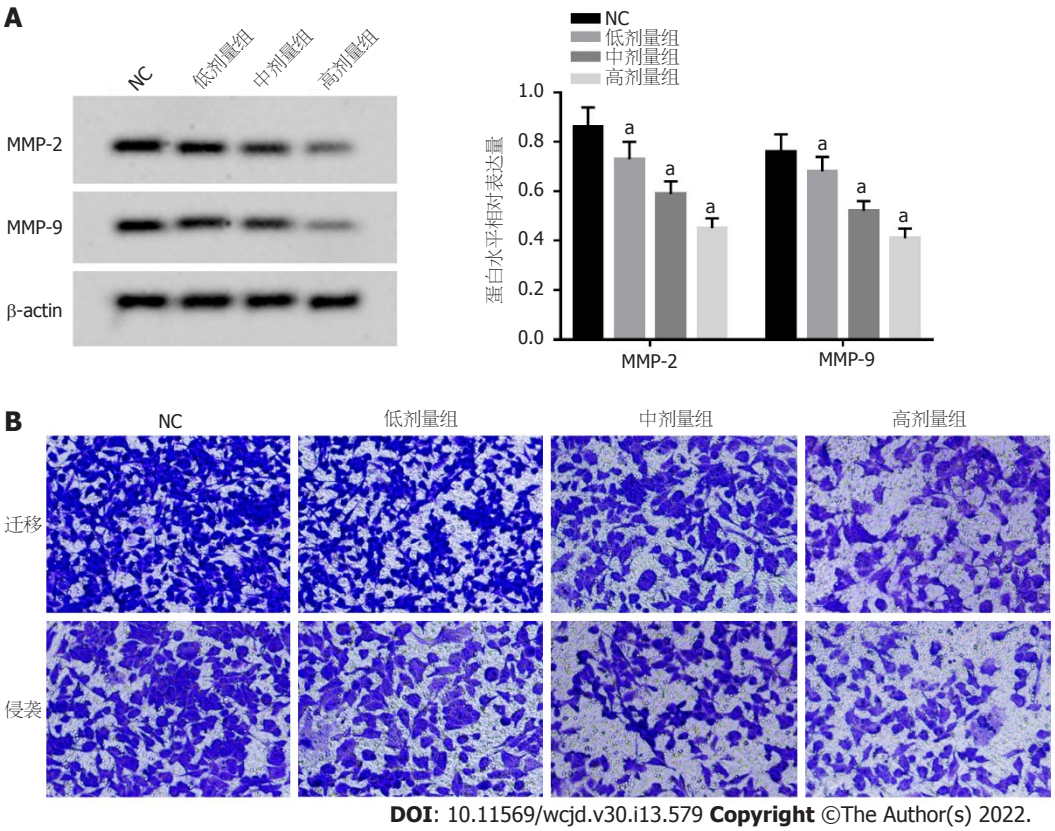
组别	miR-338-3p	A值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-1β(ng/L)
miR-NC	1.00 ± 0.10	1.091 ± 0.10	225 ± 17.93	166 ± 13.58	375.91 ± 28.34	84.22 ± 7.01	28.02 ± 1.91
miR-338-3p	2.45 ± 0.04[a]	0.513 ± 0.05[a]	118 ± 9.83[a]	73 ± 6.34[a]	83.96 ± 7.25[a]	24.65 ± 1.96[a]	10.25 ± 0.87[a]
t	40.389	15.509	15.698	18.616	29.941	24.552	25.400
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6; IL-1β: 白介素-1β; 与miR-NC组比较, [a]P<0.05.

表 6　anti-miR-338-3p可以逆转山竹果皮中总氧杂蒽酮对胃癌细胞细胞AGS增殖、迁移、侵袭以及炎症反应的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-338-3p	A值	细胞迁移数量(个)	细胞侵袭数量(个)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-1β(ng/L)
高剂量组+anti-miR-NC	1.00 ± 0.09	0.518 ± 0.06	104 ± 9.03	75 ± 7.05	164.87 ± 12.05	29.53 ± 2.31	9.76 ± 0.85
高剂量组+anti-miR-338-3p	0.43 ± 0.04[a]	1.125 ± 0.10[a]	236 ± 18.67[a]	158 ± 12.42[a]	405.97 ± 36.98[a]	80.29 ± 7.38[a]	26.18 ± 2.31[a]
t	17.362	15.615	19.094	17.435	18.597	19.692	20.013
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6; IL-1β: 白介素-1β; 与高剂量组+anti-miR-NC组比较, [a]P<0.05.

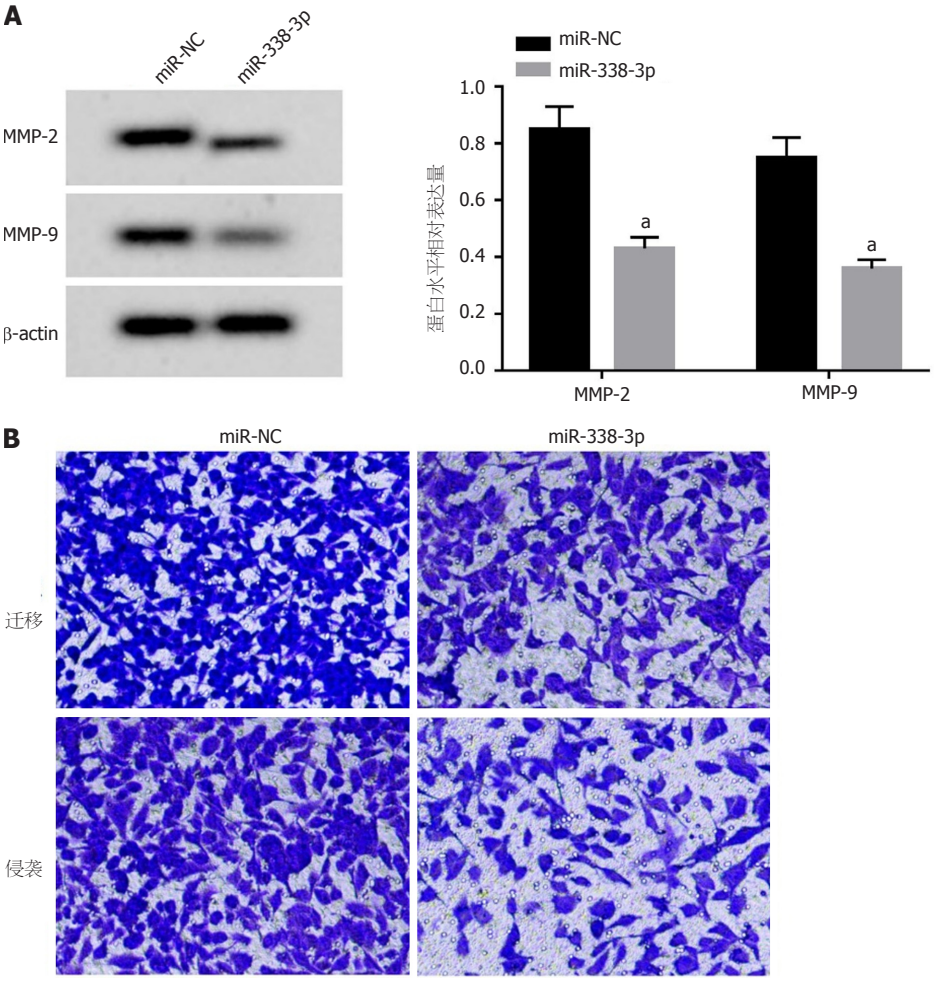


DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.579 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　不同浓度山竹果皮中总氧杂蒽酮对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测MMP2、MMP9蛋白的表达; B: Transwell检测AGS细胞迁移和侵袭; 与NC组比较, [a]P<0.05; NC: 对照组; MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9:基质金属蛋白酶-9; β-actin: β肌动蛋白; [a]P<0.05, 与对照组比较.

胃癌发展[14]. 本研究结果显示, 山竹果皮中总氧杂蒽酮处理后胃癌细胞中TNF-α、IL-6、IL-1β的水平降低, 提示山竹果皮中总氧杂蒽酮可抑制胃癌细胞炎症反应进而减缓胃癌发展进程.

miR-338-3p通过下调ADAM17而抑制人下咽癌细胞迁移和侵袭[15]. miR-338-3p在胃癌中表达下调, 上调其



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.579 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　miR-338-3p抑制胃癌细胞细胞AGS迁移和侵袭. A: Western Blot检测MMP2、MMP9蛋白的表达; B: Transwell检测AGS细胞迁移和侵袭; MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; β-actin: β肌动蛋白; 与miR-NC组比较, $^{a}P<0.05$.

表达可抑制胃癌细胞增殖及转移[16]. miR-338-3p过表达可抑制肺癌细胞增殖及侵袭[17]. 本研究结果显示, 山竹果皮中总氧杂蒽酮处理后胃癌细胞中miR-338-3p的表达量升高, 抑制miR-338-3p表达可拮抗山竹果皮中总氧杂蒽酮对胃癌细胞生物学行为的作用. 提示山竹果皮中总氧杂蒽酮可通过促进miR-338-3p表达而抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及炎症反应.

4 结论

综上所述, 山竹果皮中总氧杂蒽酮可通过上调miR-338-3p表达而抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及炎症反应进而减缓胃癌发展进程, miR-338-3p可能作为山竹果皮中总氧杂蒽酮治疗胃癌的潜在靶点. 但山竹果皮中总氧杂蒽酮是否可通过调控其他基因而发挥抗胃癌作用尚需进一步探究.

文章亮点

实验背景

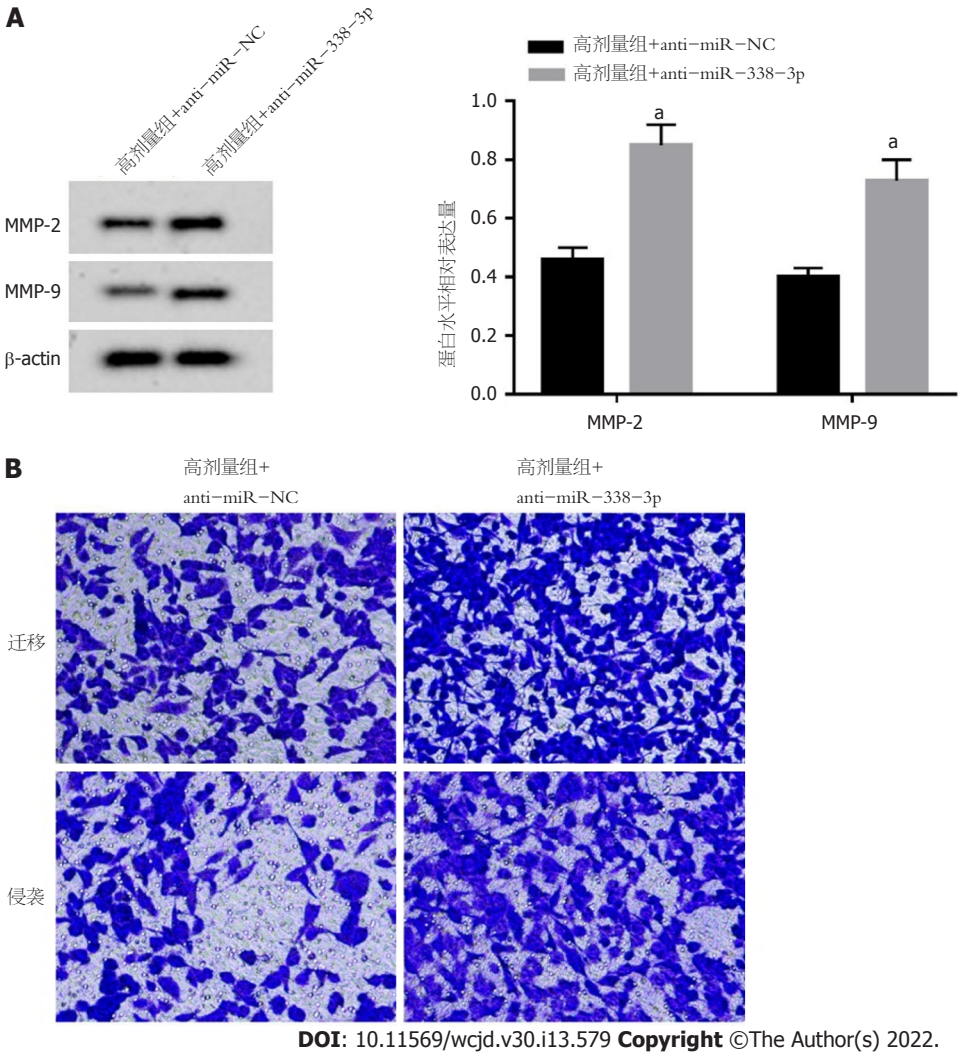
中药及其提取物对胃癌等肿瘤细胞增殖、转移等具有抑制作用, 但山竹果皮中总氧杂蒽酮对胃癌细胞生物学行为的影响及其可能作用机制尚未明确.

实验动机

山竹果皮中总氧杂蒽酮调节胃癌细胞生物学行为的机制尚未可知, 已知miR-338-3p可作为胃癌靶向治疗的潜在靶点, 但其与山竹果皮中总氧杂蒽酮相关性尚未可知.

实验目标

山竹果皮中总氧杂蒽酮可通过调控miR-338-3p表达影响胃癌细胞生物学行为.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.579 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　anti-miR-338-3p可以逆转山竹果皮中总氧杂蒽酮对胃癌细胞细胞AGS迁移、侵袭的影响. A: Western Blot检测MMP2、MMP9蛋白的表达; B: Transwell检测AGS细胞迁移和侵袭; MMP-2: 基质金属蛋白酶-2; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; β-actin: β肌动蛋白; 与高剂量组+anti-miR-NC组比较, $^aP<0.05$.

实验方法

以人胃癌细胞AGS为研究对象, 随机分组: NC组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、miR-NC组、miR-338-3p组、高剂量组+anti-miR-NC组、高剂量组+anti-miR-338-3p组; MTT法、Transwell实验分别检测细胞增殖、迁移及侵袭; ELISA法检测肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)的水平; qRT-PCR法检测miR-338-3p的表达量

实验结果

山竹果皮中总氧杂蒽酮可抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及炎症反应, 并可促进miR-338-3p表达, 抑制miR-338-3p表达可减弱山竹果皮中总氧杂蒽酮对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及炎症反应的抑制作用.

实验结论

山竹果皮中总氧杂蒽酮可通过上调miR-338-3p表达而抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及炎症反应.

展望前景

山竹果皮中总氧杂蒽酮可能用于治疗胃癌, 减缓胃癌发展进程.

5　参考文献

1　Zhang Q, Wang X, Cao S, Sun Y, He X, Jiang B, Yu Y, Duan J, Qiu F, Kang N. Berberine represses human gastric cancer cell growth in vitro and in vivo by inducing cytostatic autophagy via inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt signaling pathways. *Biomed Pharmacother* 2020; 128: 110245 [PMID: 32454290 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110245]

2　Zhang X, Qin Y, Pan Z, Li M, Liu X, Chen X, Qu G, Zhou L, Xu M, Zheng Q, Li D. Cannabidiol Induces Cell Cycle Arrest and Cell Apoptosis in Human Gastric Cancer SGC-7901 Cells. *Biomolecules*

2019; 9 [PMID: 31349651 DOI: 10.3390/biom9080302]
3 Yuan M, Zou X, Liu S, Xu X, Wang H, Zhu M, Xie X, Wang H, Wu J, Sun Q. Modified Jian-pi-yang-zheng decoction inhibits gastric cancer progression via the macrophage immune checkpoint PI3Kγ. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110440 [PMID: 32768942 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110440.]
4 Xu J, Chen Y, Yang R, Zhou T, Ke W, Si Y, Yang S, Zhang T, Liu X, Zhang L, Xiang K, Guo Y, Liu Y. Cucurbitacin B inhibits gastric cancer progression by suppressing STAT3 activity. *Arch Biochem Biophys* 2020; 684: 108314 [PMID: 32088220 DOI: 10.1016/j.abb.2020.108314]
5 麦惠如, 麦敬芳, 麦燕芳. 山竹果皮提取物抑制非小细胞肺癌细胞增殖,迁移和侵袭的机制研究. 河北医药 2020; 42: 56-59 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.18.011]
6 刘超, 王薇, 韩梅, 唐勇. miR-338-3p在胃癌组织中的表达及其意义. 新疆医科大学学报 2016; 39: 308-311 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2016.03.011]
7 赖燕燕, 黄应雯, 黄丹玏, 伍兰岚, 罗彬尤, 李晓龙. 山竹果皮中总氧杂蒽酮对人鼻咽癌CNE2细胞增殖及凋亡的影响. 医药导报 2016; 35: 20-24 [DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.01.006]
8 Yu J, Song S, Jiao J, Liu X, Zhu H, Xiu L, Sun D, Li Q, Yue X. ZiYinHuaTan Recipe Inhibits Cell Proliferation and Promotes Apoptosis in Gastric Cancer by Suppressing PI3K/AKT Pathway. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 2018162 [PMID: 32382534 DOI: 10.1155/2020/2018162.]
9 Li Y, Liu Y, Yao J, Li R, Fan X. Downregulation of miR-484 is associated with poor prognosis and tumor progression of gastric cancer. *Diagn Pathol* 2020; 15: 25 [PMID: 32192507 DOI: 10.1186/s13000-020-00946-8]
10 He X, Zou K. MiRNA-96-5p contributed to the proliferation of gastric cancer cells by targeting FOXO3. *J Biochem* 2020; 167: 101-108 [PMID: 31598681 DOI: 10.1093/jb/mvz080]
11 陈素华, 马天江, 张智慧, 张磊, 史磊. 山竹果皮总氧杂蒽酮通过调控肝癌扩增因子1表达抑制结直肠癌细胞增殖并诱导凋亡. 癌症进展 2020; 18: 1640-1644 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.16.07]
12 Taokaew S, Chiaoprakobkij N, Siripong P, Sanchavanakit N, Pavasant P, Phisalaphong M. Multifunctional cellulosic nanofiber film with enhanced antimicrobial and anticancer properties by incorporation of ethanolic extract of Garcinia mangostana peel. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2021; 120: 111783 [PMID: 33545910 DOI: 10.1016/j.msec.2020.111783]
13 Su YZ, Cui MF, Du J, Song B. LncRNA DCST1-AS1 regulated cell proliferation, migration, invasion and apoptosis in gastric cancer by targeting miR-605-3p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 6827 [PMID: 34859842 DOI: 10.26355/eurrev_202111_27225]
14 张振山, 姚天宇, 许迪. 幽门螺杆菌感染激活NF-κB信号通路促进胃癌SGC-7901细胞炎症因子释放. 基因组学与应用生物学 2019; 38: 493-498 [DOI: 10.13417/j.gab.038.000971]
15 Hong Y, Chen X, Liang Z, Xu Z, Li Y, Pan Y. MiR-338-3p inhibits cell migration and invasion in human hypopharyngeal cancer via downregulation of ADAM17. *Anticancer Drugs* 2020; 31: 925-931 [PMID: 32889897 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000919]
16 Lu H, Zhang Q, Sun Y, Wu D, Liu L. LINC00689 induces gastric cancer progression via modulating the miR-338-3p/HOXA3 axis. *J Gene Med* 2020; 22: e3275 [PMID: 32926751 DOI: 10.1002/jgm.3275.]
17 Liu J, Cao L, Zhao N, Feng Y, Yu Z, Li Y, Teng C, Hu J, Li T. miR-338-3p inhibits A549 lung cancer cell proliferation and invasion by targeting AKT and β-catenin signaling pathways. *Mol Med Rep* 2019; 20: 33-40 [PMID: 31115502 DOI: 10.3892/mmr.2019.10215]

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 © 2022 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码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月8日; 30(13): 587-598

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.587

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

早期食管病变内镜黏膜下剥离术后辅助治疗人群的预测模型

古丽斯坦·阿布拉, 宋文轩, 刘 航, 任祥凤, 陈 鑫

古丽斯坦·阿布拉, 宋文轩, 刘航, 任祥凤, 陈鑫, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

古丽斯坦·阿布拉, 在读硕士研究生, 主要研究消化道早癌方向.

作者贡献分布: 此课题由古丽斯坦·阿布拉、陈鑫设计; 收集数据由宋文轩、刘航完成; 数据整理及统计学分析由古丽斯坦·阿布拉、任祥凤完成; 本文由古丽斯坦·阿布拉撰写; 陈鑫审校.

通讯作者: 陈鑫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. xchen03@tmu.edu.cn

收稿日期: 2022-04-08
修回日期: 2022-05-29
接受日期: 2022-06-01
在线出版日期: 2022-07-08

Prediction model for selection of adjuvant therapy population after endoscopic submucosal dissection for early esophageal lesions

Gulisitan Abula, Wen-Xuan Song, Hang Liu, Xiang-Feng Ren, Xin Chen

Gulisitan Abula, Wen-Xuan Song, Hang Liu, Xiang-Feng Ren, Xin Chen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Xin Chen, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. xchen03@tmu.edu.cn

Received: 2022-04-08
Revised: 2022-05-29
Accepted: 2022-06-01
Published online: 2022-07-08

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic treatment is the first choice for early esophageal lesions without obvious metastasis or infiltration, especially endoscopic submucosal dissection (ESD). However, the occurrence of non-curative resection, recurrence, or metastasis after ESD is inevitable, which may require adjuvant therapy such as additional surgery or chemoradiotherapy.

AIM

To analyze the risk factors for additional surgery or chemoradiotherapy after ESD for early esophageal lesions, and explore the effect of curative resection on additional adjuvant therapy.

METHODS

Patients who underwent ESD for stage T1 esophageal cancer (EC) and precancerous lesions were analyzed retrospectively. Postoperative recurrence, metastasis, and adjuvant treatment were followed, and a prediction model for adjuvant treatment population selection was established.

RESULTS

Non-curative resection was correlated with patient age, proportion of lesions, and microscopic size($P < 0.05$), among which the proportion of lesions > 2/3 (odds ratio [OR] = 7.958, $P = 0.007$) was an independent risk factor. Two of curative and ten of non-curative resection cases received additional treatment, indicating that further treatment after ESD might be required regardless of whether curative resection was performed. Patient age, proportion of lesions, lesion lifting, differentiation, vascular invasion, and tumor invasion depth were correlated with the need for further treatment ($P < 0.05$). Age ≥ 70 years (OR = 4.210, $P = 0.049$), poor lifting (OR = 18.171, $P = 0.047$), and depth of tumor up to SM2 (OR = 38.781, $P = 0.012$) were independent risk factors. The AUC of the nomogram model was 0.864 (95%CI: 0.766-0.962); the specificity and sensitivity were 95.8% and 75.0%, respectively. Calibration curve analysis, decision

curve analysis, and Hosmer and Lemeshow test (χ^2 = 1.5954, P = 0.991) showed that the predictive value of the model was acceptable.

CONCLUSION

For patients with stage T1 EC and precancerous lesions, whether further surgery or chemoradiotherapy is needed after ESD should be comprehensively considered.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Precancerous lesions; Endoscopic submucosal dissection; Noncurative resection; Nomogram

Citation: Abula G, Song WX, Liu H, Ren XF, Chen X. Prediction model for selection of adjuvant therapy population after endoscopic submucosal dissection for early esophageal lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(13): 587-598
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/587.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.587

摘要

背景

早期食管病变在无明显转移或浸润时均可以首选内镜下治疗, 尤其是内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 然而术后非治愈性切除、复发或转移等不良事件的发生是不可避免的, 可能需要追加手术或放化疗等辅助治疗.

目的

分析ESD治疗早期食管病变后需要追加手术或放化疗的危险因素, 并探讨治愈性切除对追加辅助治疗的影响.

方法

回顾性分析本中心因T1期食管癌及癌前病变行ESD者, 随访患者术后复发、转移以及辅助治疗的情况, 并建立辅助治疗人群选择的预测模型.

结果

患者年龄、病灶环周比例、镜下大小与ESD术后非治愈性切除相关(P<0.05), 而且环周比例>2/3(OR = 7.958, P = 0.007)是独立危险因素. 治愈性/非治愈性切除者中分别有2例/10例追加了手术或放化疗, 即不论是否为治愈性切除均有辅助治疗者. 年龄、环周比例、病灶拾举情况、分化情况、脉管侵袭、浸润深度等与ESD术后需要辅助治疗相关(P<0.05), 年龄≥70岁(OR = 4.210, P = 0.049)、病灶拾举不良(OR = 18.171, P = 0.047)、浸润至SM2层(OR = 38.781, P = 0.012)是独立危险因素. 列线图模型的曲线下面积为0.864(95%CI: 0.766-0.962), 特异度和灵敏度分别为95.8%和75.0%, 校准曲线、决策曲线、Hosmer and Lemeshow检验(χ^2 = 1.5954, P = 0.991)等显示该模型预测价值尚可.

结论

T1期食管癌及癌前病变者在ESD术后不能仅靠病理为非治愈性而追加手术或放化疗, 而应结合患者情况、内镜表现及术后病理等综合评估.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管癌; 癌前病变; 内镜粘膜下剥离术; 非治愈性切除; 列线图

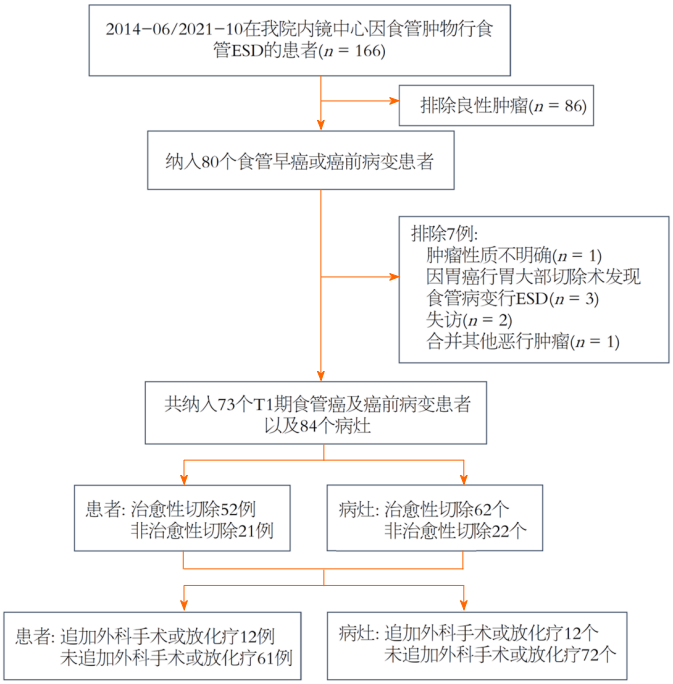
核心提要: T1期食管癌及癌前病变患者内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后不论是治愈性或非治愈性切除均可能需要进一步追加手术或放化疗, 而患者年龄较大、病灶拾举不良、浸润至SM2层等可增加需要辅助治疗的风险.

文献来源: 古丽斯坦·阿布拉, 宋文轩, 刘航, 任祥凤, 陈鑫. 早期食管病变内镜黏膜下剥离术后辅助治疗人群的预测模型. 世界华人消化杂志 2022; 30(13): 587-598
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/587.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.587

0 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是消化系统常见的恶性肿瘤[1], 其早期患者多无症状, 有症状而就诊时已发展至中晚期[2], 因此早诊早治是目前提高食管癌生存率、降低死亡率的有效途径. 随着消化内镜学的不断发展, 近年来对T1期食管癌及其癌前病变行内镜下治疗已成为趋势, 研究显示其5年生存率可达85%-95%[3,4], 且与外科手术疗效相当[3,5,6], 具有创伤小、痛苦少、恢复快的优势. 因此, 目前只要是早期无明显转移或浸润的食管癌患者均首选内镜治疗. ESD是内镜下黏膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)基础上逐渐发展起来的新技术, 可以对较大的病灶实现整体切除并进行精确的组织学检查, 优于EMR[7-9]. 但ESD术后非治愈性切除、复发、转移等不良事件的发生仍然是不可避免的[10].

近期指南表明, ESD术后非治愈性切除者, 应进一步追加外科根治术或放化疗等辅助治疗, 从而预防复发或转移的发生[11]. 然而, 在临床工作中也常发现对这类患者进行补救外科手术治疗后经病理学评估证实无局部残留或淋巴结转移证据. 因此, 目前对于未达到治愈性切除的患者, 其诊疗管理尚存在较大争议, 是否需要追加治疗以及选择适合辅助治疗的人群是临床医师面临



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.587 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　研究对象纳入流程图. ESD: 内镜黏膜下剥离术.

的主要问题. 而且, 结合患者一般情况、术中表现及术后病理结果来预测术后是否应该追加辅助治疗必要性的研究较少.

故本研究对73例T1期食管癌及癌前病变患者的临床病理特征情况进行了回顾性分析, 并长期随访这些患者, 建立了ESD术后需要进行辅助治人群的选择的预测模型, 给临床医师提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料　回顾性分析本中心自2014-06/2021-10行食管ESD手术, 术后经病理证实为T1期食管癌及癌前病变的患者. 纳入标准: (1)术前经超声内镜、放大内镜、组织活检等初步判断为符合内镜下切除的绝对或相对适应症; (2)经CT或B超考虑为cN0; (3)患者资料完整. 排除标准: (1)既往有明确的胃癌或食管癌病史; (2)合并其他恶性肿瘤; (3)有淋巴结转移或远处转移(流程图见图1).

所有纳入本研究的患者术前均详细告知其ESD和传统外科食管全切术两种方法的利弊及可能发生的潜在风险、远期并发症等, 所有患者均为自愿选择ESD治疗并签署知情同意书.

收集内容包括患者一般资料、病灶特征、病理结果、随访情况等, 患者经门诊或电话进行随访, 门诊随访以复查内镜检查为主, 电话随访内容包括患者术后一般情况、复查情况(是否复发、转移)、是否追加手术或放化疗等情况. 随访截止时间到2021-10.

1.2 方法

1.2.1 ESD步骤: ESD术前所有患者均完善肠道准备, 有条件者行全身麻醉. 使用内镜(GIF-H260; 日本Olympus公司)进行ESD, 放大内镜、窄带成像等再一次明确病灶情况, 用高频电刀(ERBE ICC-200; 爱尔博电子医疗仪器公司)、氩气高频电刀(CV-2000Y; 康威电子技术有限公司)等粘膜下标记并逐步剥离病灶. 切除后的标本用细针固定, 标记口侧或肛侧, 10%福尔马林固定, 送至病理检查. 所有内镜检查及ESD手术均由经验丰富的内镜医师进行.

1.2.2 组织病理学评估: 病理医师将固定后的标本用1%-5%碘溶液染色, 以显示黏膜表面不染色区域, 明确病变范围. 以2毫米间隔连续平行切片, 进行脱水、浸蜡、石蜡包埋等制片处理, 行常规HE染色, 并对切除的标本进行准确的病理诊断. 诊断内容包括标本大小、病变大小、组织学类型、浸润深度、切缘情况、脉管侵犯情况等.

1.2.3 变量定义: 肿瘤浸润深度: 肿瘤局限于黏膜层者称为M期癌, 浸润至黏膜下层未达固有肌层者称为SM期癌. 内镜下分型: 根据早期食管癌巴黎分型可分为3种类型, 即0-Ⅰ型(隆起型)、0-Ⅱ型(平坦型)、0-Ⅲ型(凹陷型). 0-Ⅱ型又可分为0-Ⅱa型(浅表隆起型)、0-Ⅱb型(完全平坦型)型和0-Ⅱc型(浅表凹陷型). 整块切除: 病灶在内镜下被整块切除并获得单块标本. 完全切除/R0切除: 内镜下切除标本的侧切缘和基底切缘均无肿瘤

表 1 治愈性与非治愈性切除的特征比较

	治愈性切除(n = 62)	非治愈性切除(n = 22)	P值
年龄, n(%)			**0.005**
<70岁	55(88.7%)	13(59.1%)	
≥70岁	7(11.3%)	9(40.9%)	
环周比例, n(%)			**<0.001**
<1/2	44(71.0%)	5(22.7%)	
1/2–2/3	11(17.7%)	6(27.3%)	
>2/3	7(11.3%)	11(50.0%)	
病灶位置, n(%)			0.381
胸上段	4(5.5%)	2(9.1%)	
胸中段	33(53.2%)	8(36.4%)	
胸下段	25(40.3%)	12(54.5%)	
镜下病灶大小, n(%)			**0.041**
<2 cm	42(67.7%)	9(13.4%)	
≥2 cm	20(32.3%)	13(59.1%)	
外观形态, n(%)			0.857
Ⅰ型	4(6.5%)	1(4.5%)	
0–Ⅱa型	16(25.8%)	5(22.7%)	
0–Ⅱb型	27(43.5%)	8(36.4%)	
0–Ⅱc型	4(6.5%)	2(9.1%)	
多类型	11(17.7%)	6(27.3%)	
伴有溃疡, n(%)			0.219
无	38(61.3%)	10(45.5%)	
有	24(38.7%)	12(54.5%)	
病灶抬举情况, n(%)			0.371
良好	58(93.5%)	19(86.4%)	
不良	4(6.5%)	3(13.6%)	

残留. 治愈性切除: (1)属于R0切除; (2)黏膜内癌或黏膜下层浸润深度不超过200 μm(SM1)的黏膜下癌; (3)无脉管浸润; (4)组织学类型为高、中分化. 当不满足上述四项中的任意一项即可定义为非治愈性切除. 残留: 术后6 mo以内在原切除部位及周围1 cm内黏膜发现肿瘤病灶. 局部复发: 手术6 mo以后在原切除部位及周围1 cm内黏膜发现肿瘤病灶. 异时性癌: 指EGC内镜治疗12 mo后, 原发部位外的新发肿瘤.

统计学处理 利用独立样本t检验、u检验、χ^2检验或F检验等比较各组之间的差异, 通过Logistic回归模型分析非治愈性切除及ESD术后需要追加手术或放化疗的危险因素, 并通过列线图预测模型将适合辅助治疗人群进行可视化. 采用一致性指数(C-index)、受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及其曲线下面积(area under the curve, AUC)、校准曲线和Hosmer and Lemeshow检验等对该模型进行内部验证并评价模型预测能力, 用临床决策曲线评价该模型的临床实用性. 所有检验结果P<0.05即定义为有统计学意义. 所有的统计分析均使用了26.0版SPSS(SPSSInc.,Chicago, IL, USA)和R语言(R version 4.1.2 for windows)完成.

2 结果

2.1 患者及病灶基线特征 最终将73例患者、84个病灶(65例是单个病灶、5例为2个病灶、3例为3个病灶)纳入本研究中, 其中男性54例(74%)、女性19例(26%), 平均年龄64.55±7.913, 病灶整块切除率为84/84(100%), R0切除率为72/84(85.7%), 治愈性切除率为62/84(73.8%), 手术总时长65.0(42, 103) min. 病理结果示癌前病变62例(74.7%), T1期鳞癌20例(24.1%), 腺癌1例(1.2%), 分化差者5例(6.0%), 肿瘤局限在粘膜层者69例(82.1%), 浸润至粘膜下层者15例(17.9%), 切缘阳性12例(14.3%), 脉管侵袭阳性3例(3.6%).

2.2 治愈性和非治愈性切除 将84个病灶分为治愈性切除组(n = 62)和非治愈性切除组(n = 22), 对两组在ESD术前病人情况及ESD术中镜下病灶特征方面进行比较, 并将有统计学意义的因素纳入二元Logistic回归模型中(表1). 首先, 单因素Logistic回归结果显示, 年龄≥70岁、

表 2　非治愈性切除的二元Logistic回归分析结果

	单因素分析			多因素分析		
	OR	95CI%	*P*值	OR	95CI%	*P*值
年龄						
<70岁	1.000	–		1.000	–	
≥70岁	5.440	1.709–17.317	**0.004**	2.824	0.710–11.225	0.140
性别						
男	1.000	–				
女	1.944	0.650–5.820	0.234			
环周比例						
<1/2	1.000	–		1.000	–	
1/2–2/3	4.800	1.234–18.671	**0.024**	3.128	0.708–13.827	0.133
>2/3	13.829	3.678–52.986	**<0.001**	7.958	1.757–36.053	**0.007**
病灶抬举						
阳性	1.000	–				
不良	2.289	0.470–11.161	0.305			
病灶位置						
胸上段	1.000	–				
胸中段	0.485	0.075–3.130	0.447			
胸下段	0.960	0.154–5.994	0.965			
镜下大小						
<2 cm	1.000	–		1.000	–	
≥2 cm	3.033	1.113–8.270	**0.030**	1.682	0.486–5.822	0.420
外观形态						
Ⅰ型	1.000	–				
Ⅱa型	1.250	0.112– 13.924	0.856			
Ⅱb型	1.185	0.115– 12.169	0.886			
Ⅱc型	2.000	0.125– 31.975	0.624			
多类型	2.182	0.197– 24.208	0.525			
伴有溃疡						
无	1.000	–				
有	1.900	0.711–5.075	0.200			

“–”: 参考; CI: 置信区间; OR: 比值比.

环周比例1/2-2/3、病灶大小≥2 cm与非治愈性切除相关(P<0.05), 其中, 病灶环周比例>2/3具有显著相关性(P<0.01). 将上述影响因素纳入多元Logistic回归分析后显示, 病灶环周比例>2/3食管管壁是T1期食管癌及癌前病变ESD术后非治愈性切除的独立危险因素(表2).

2.3 追加手术或放化疗

2.3.1 追加辅助治疗的情况及原因: 对所有纳入研究的患者进行长期随访, 中位随访时间39 mo, 最长随访时间86 mo. 病灶残留率8/73(10.9%), 局部复发率3/73(4.1%), 远处脏器转移率2/73(2.7%), 死亡率4/73(5.5%). 12例(16.4%)于ESD术后追加手术或放疗, 5例追加外科手术, 7例追加放疗, 具体追加治疗原因及情况见表3. 追加组和未追加组死亡率(16.7% *vs* 3.3%, P = 0.124)之间无统计学差异.

21例非治愈性切除患者有10例追加治疗, 而52例治愈性切除者中有2例追加补救治疗, 即治愈性和非治愈性切除患者中均有进一步手术或放化疗者.

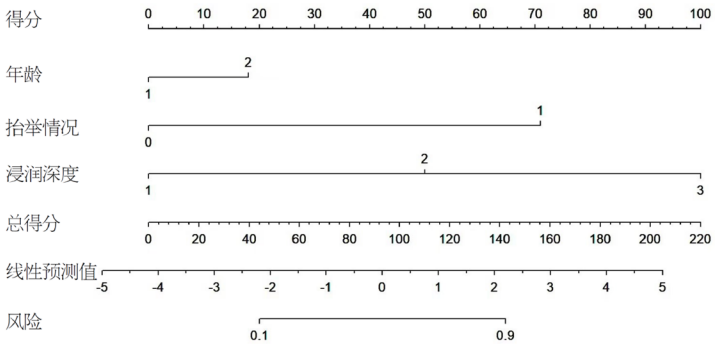
2.3.2 追加和未追加组之间的比较: 本研究进一步将追加(n = 12)和未追加手术或放化疗组(n = 72)的病灶情况进行了比较, 发现两组在年龄、环周比例、病灶抬举情况、肿瘤分化、肿瘤浸润深度等方面具有统计学差异(P<0.05), 其中肿瘤分化情况以及肿瘤浸润深度具有显著相关性(P<0.01), 表4.

2.3.3 追加辅助治疗的危险因素分析: 单因素Logistic分析结果显示, 肿瘤浸润深度达SM2层与ESD术后需要进一步手术或放化疗显著相关(P<0.001), 除此之外, 年龄≥70岁、环周比例>1/2、病灶抬举不良、肿瘤分化不良、脉管侵袭阳性、肿瘤浸润至SM层与ESD术后需要进一步手术或放化疗相关(P<0.05). 而多因素Logistic回归分析

表 3　12例追加手术或放化疗患者的情况及原因

编号	病灶抬举	病理类型	浸润深度	切缘	脉管侵袭	治愈性	追加治疗类型	原因
1	+	高[1]	M3	+	–	非[6]	放疗	转移
2	–	原[2]	M1	+	–	非	外科手术	残留
3	+	原	M3	–	–	是[7]	外科手术	残留, 浸润至SM2
4	–	中[3]	SM2	+	+	非	外科手术	残留
5	+	低[4]	SM2	–	–	非	放疗	残留
6	+	低	SM2	–	–	非	放疗	异时性癌
7	+	低	SM2	–	–	非	外科手术	复发
8	+	中腺[5]	SM2	–	+	非	放疗	残留
9	–	低	SM2	–	–	非	外科手术	复发
10	–	中	SM1	–	–	是	放疗	肺转移
11	+	中	SM2	–	–	非	放疗	残留
12	+	中	SM2	+	–	非	放疗	残留

[1]: 高分化鳞癌; [2]: 原位癌; [3]: 中分化鳞癌; [4]: 低分化鳞癌; [5]: 中分化腺癌; [6]:非治愈性切除; [7]: 治愈性切除.



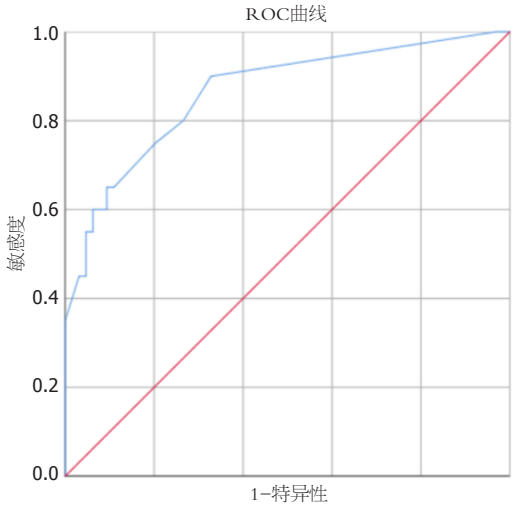
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.587 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　ESD术后需要追加手术或放化疗的列线图预测模型. 变量: 年龄1: <70岁, 年龄2: ≥70岁; 病灶抬举情况: 0: 良好, 1: 不良; 肿瘤浸润深度: 1: M层, 2: SM1层, 3: SM2层. ESD: 内镜黏膜下剥离术.

结果显示, 患者年龄≥70岁、术中病灶抬举不良、肿瘤浸润深度达SM2层是T1期食管癌及癌前病变ESD术后需要进一步追加辅助治疗的独立危险因素, 表5.

2.3.4 列线图预测模型的建立: 本研究用上述多因素Logistic回归分析后P<0.05的变量(包括年龄、术中病灶抬举情况、肿瘤浸润深度)建立列线图模型(图2). 模型中每个变量的不同指标分别对应相应的得分, 比如: 一个患者年龄在70岁以上为18分, ESD术中发现该患者病灶抬举不良为72分、术后病理结果示浸润深度达SM2层为100分, 则总分为190分, 说明该患者有90%以上的可能性需要在ESD术后进一步辅助治疗, 否则可能会导致复发、转移等不良事件发生率的增加.

2.3.5 预测模型的内部验证及评价: 该模型的一致性指数为0.923(95%CI: 0.822-1.000), ROC曲线(图3)的AUC为0.864(95%CI: 0.766-0.962), 特异度和灵敏度分别为95.8%和75.0%, 说明该模型具有良好的区分度. Hosmer and



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.587 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　列线图预测模型的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征曲线.

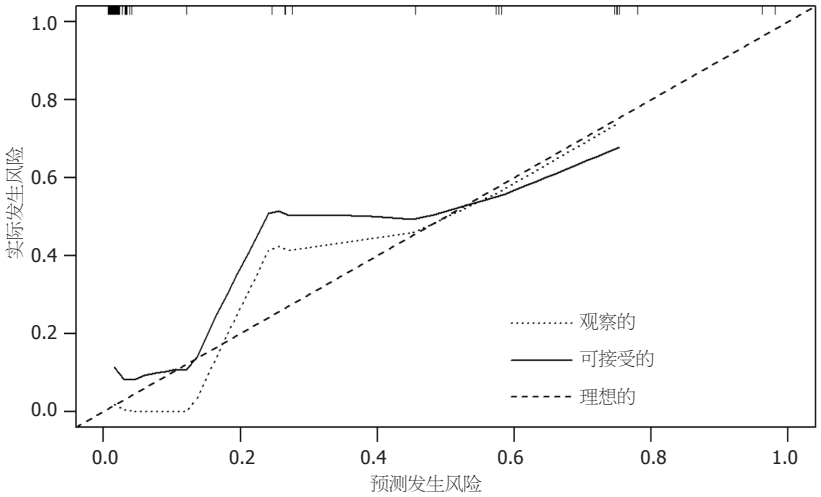
表 4　追加和未追加外科手术或放化疗的病灶特征比较

	总计	未追加组	追加组	*P*值
年龄				**0.046**
<70岁	68(81.0%)	61(84.7%)	7(58.3%)	
≥70岁	16(19.0%)	11(15.3%)	5(41.7%)	
病灶位置				0.244
上	6(7.1%)	6(8.3%)	0(0%)	
中	41(48.8%)	37(51.4%)	4(33.3%)	
下	37(44.0%)	29(40.3%)	8(66.7%)	
环周比例				**0.002**
<1/2	49(58.3%)	47(65.3%)	2(16.7%)	
1/2–2/3	17(20.2%)	13(18.1%)	4(33.3%)	
>2/3	18(21.4%)	12(16.7%)	6(50.0%)	
外观形态				0.250
Ⅰ型	5(6.0%)	4(5.6%)	1(8.3%)	
Ⅱa型	21(25.0%)	19(26.4%)	2(16.7%)	
Ⅱb型	35(41.7%)	32(44.4%)	3(25.0%)	
Ⅱc型	6(7.1%)	5(6.9%)	1(8.3%)	
多分型	17(20.2%)	12(16.7%)	5(41.7%)	
伴有溃疡				1.000
无	48(57.1%)	41(56.9%)	7(58.3%)	
有	36(42.9%)	31(43.1%)	5(41.7%)	
抬举情况				**0.007**
阳性	77(91.7%)	69(95.8%)	8(66.7%)	
不良	7(8.3%)	3(4.2%)	4(33.3%)	
分化情况				**<0.001**
良好	79(94.0%)	71(98.6%)	8(66.7%)	
不良	5(6.0%)	1(1.4%)	4(33.3%)	
肿瘤浸润深度				**<0.001**
M1	53(63.1%)	52(72.2%)	1(8.3%)	
M2	10(11.9%)	10(13.9%)	0(0%)	
M3	6(7.1%)	5(6.9%)	1(8.3%)	
SM1	3(3.6%)	1(1.4%)	2(16.7%)	
SM2	12(14.3%)	4(5.6%)	8(66.7%)	
肿瘤大小				0.478
<10 mm	10(11.9%)	10(13.9%)	0(0%)	
10 mm–20 mm	41(48.8%)	35(48.6%)	6(5.0%)	
20 mm–30 mm	16(19.0%)	14(19.4%)	2(16.7%)	
>30 mm	17(20.2%)	13(18.1%)	4(33.3%)	
切缘				0.064
(–)	72(85.7%)	64(88.9%)	8(66.7%)	
(+)	12(14.3%)	8(11.1%)	4(33.3%)	
距水平切缘(mm)	3.0(2.0,5.0)	3.0(2.0,8.0)	5.0(2.0,6.5)	0.531
距垂直切缘(mm)	0.8(0.23,5.0)	5.0(0.8,8.0)	0.55(0.2,3.9)	0.568
脉管侵袭				0.052
(–)	81(96.4%)	71(98.6%)	10(83.3%)	
(+)	3(3.6%)	1(1.4%)	2(16.7%)	
治愈性切除				**<0.001**
是	62(73.8%)	60(83.3%)	2(16.7%)	
否	22(26.2%)	12(16.7%)	10(83.3%)	

表 5　需要追加手术或放化疗的危险因素分析

	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	*P*	OR	95%CI	*P*
年龄						
<70岁	1.000	–		1.000	–	
≥70岁	3.961	1.063–14.754	**0.040**	4.210	2.219–39.691	**0.049**
环周比例						
<1/2	1.000	–		1.000	–	
1/2–2/3	7.231	1.189–43.967	**0.032**	6.047	0.238–153.118	0.275
>2/3	11.750	2.101–65.703	**0.005**	5.111	0.197–132.306	0.326
抬举情况						
阳性	1.000	–		1.000	–	
不良	11.500	2.173–60.867	**0.004**	18.171	1.044–316.387	**0.047**
分化程度						
良好	1.000	–		1.000	–	
不良	35.500	3.524–357.643	**0.002**	5.081	0.177–146.072	0.343
浸润深度						
M	1.000	–		1.000	–	
SM1	67.000	4.148–1082.278	**0.003**	45.428	0.735–2807.22	0.070
SM2	67.000	10.546–425.660	**<0.001**	38.781	2.221–677.322	**0.012**
脉管侵袭						
(–)	1.000	–		1.000	–	
(+)	14.200	1.177–171.282	**0.037**	8.475	0.065–1102.47	0.390

“–”: 参考; CI: 置信区间; OR: 比值比.



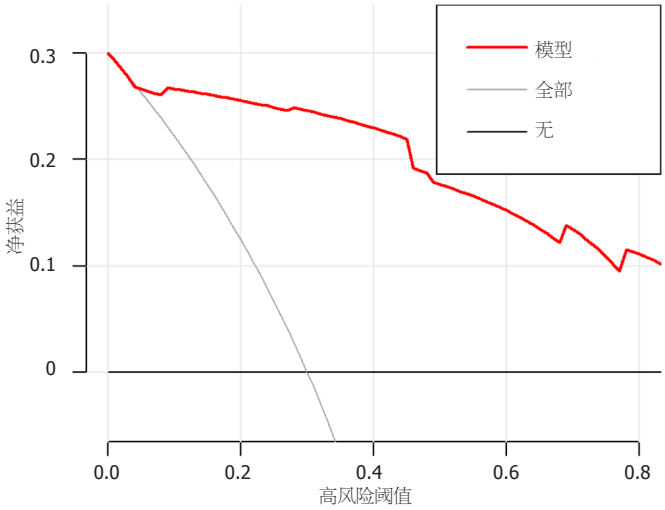
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.587 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　预测模型的校准曲线.

Lemeshow检验($\chi^2 = 1.5954$, 自由度 = 8, $P = 0.991$)表示该模型具有良好的拟合度. 模型校准曲线(图4)显示与离线曲线拟合度尚可, 说明模型具有一定的预测价值. 决策曲线(图5)显示该模型具有良好临床实用性.

3 讨论

食管癌是全球范围内死亡率较高的消化道癌症之一[1], 治疗效果差[12-14], 早诊早治是目前提高食管癌治疗效果的最有效途径. 在过去, 根治性切除术伴淋巴结清扫一直是治疗早期食管肿瘤的金标准, 然而它与术后较高的死亡率相关[15]. 而近年来对于T1期食管癌及其癌前病变行内镜下治疗已经成为趋势, 根据研究报道显示其5年生存率与外科手术相当[3,5], 而且具有保留正常的消化道结构、创伤小、恢复快、花费低、住院时间短、易



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.587 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 5　预测模型的决策曲线.

于被人们接受等优点. 其中, EMR和ESD的应用最广泛, ESD又优于EMR, 因为ESD可以对较大的病灶实现整体切除[7-9,16], 从而获得包括肿瘤浸润深度、分化程度和是否有淋巴管或血管浸润在内的病理信息. 因此, 目前对于较大的病灶, 只要无ESD相对或绝对禁忌症, 均可行ESD治疗. 然而, 其术后非治愈性切除、复发、转移等不良事件的发生仍然是不可避免的[10]. 最近的指南表明, ESD术后为非治愈性切除的患者, 需要进一步追加外科手术或放化疗, 从而预防复发、转移的发生[11]. 然而, 结合患者情况、镜下病灶情况及术后病理结果来预测追加治疗必要性的研究较少, 因此我们开展了这项研究.

首先, 在本研究中病灶的完整切除率为72/84(85.7%), 整块切除率为84/84(100%), 治愈性切除率为62/84(73.8%). 而根据国内外报道, 其完整切除率、整块切除率、治愈性切除率分别为96.35% *vs* 84.5%、98.96% *vs* 96.7%, 92.45% *vs* 76.20%[19,20], 本中心的疗效与国内有所差别, 可能是因为本研究样本量少、技术发展情况等相关.

本研究中发现22个非治愈性病灶中有12个切缘阳性、3个脉管侵袭阳性、5个肿瘤分化不良、11个浸润深度至SM2层, 与治愈性切除组相比均具有统计学差异(P<0.05). 这与以前的研究结果类似[18,21], 他们的结果均提示这四项与非治愈性切除明显相关. 而本研究主要基于是否能内镜下即判断该患者的治愈性/非治愈性结果, 于是将术中病灶情况纳入回归分析后发现, 患者年龄>70岁、环周比例>1/2、镜下病灶大小>2 cm与非治愈性切除相关,而环周比例>2/3是独立危险因素. 首先, 纳入本研究的患者中年龄>70岁者占19%, 有高龄化趋势, 然而也不除外由选择偏倚引起的[22], 因为年龄较大的患者手术风险较高, 更倾向于选择内镜下治疗. 其次, 研究表明非治愈性切除的可能性随着肿瘤大小的增加而增加[22,23], 这与本研究的结果类似, 可能是因为肿瘤越大、手术剥离难度越大. 最后, 本研究认为病灶实际环周比例可能比内镜医师判断的环周比例更大, 标记及切除范围过小, 导致病灶残留. 因此建议ESD前应充分利用色素内镜、NBI、FICE、EUS等明确及准确标记病变范围, 提高治愈性切除率.

既往有研究指出, 表浅性食管癌在ESD术后发现切缘阳性、肿瘤大小较大、浸润深度较深, 会导致非治愈性切除, 这时就需要接受外科手术或放化疗等辅助治疗[18,23,24]. 然而在本研究中, 21例非治愈性切除者中, 最终追加治疗的只有10例, 11例未追加者在后续随访中也未发现复发或转移, 52例治愈性切除者中却有2例因复发和转移等原因而追加治疗. 因此, 结合本研究结果认为治愈性切除者也存在复发、或转移的风险, 判断ESD术后是否需要进一步治疗不能仅靠ESD术后为非治愈性切除而决定.

于是本研究抛开治愈或非治愈因素, 对ESD术后追加和未追加治疗的患者进行了分析, 发现73例中有8例残留、3例局部复发、2例远处转移, 其中12例追加了辅助治疗, 5例追加外科手术, 7例追加放疗. 我们进一步分析需要追加辅助治疗的危险因素, 发现年龄≥70岁、环周比例>1/2、病灶抬举不良、肿瘤分化不良、脉管侵袭阳性、肿瘤浸润深度达SM2层等与ESD术后需要追加辅助治疗相关, 其中, 肿瘤浸润至SM2层具有显著相关性(P<0.01). 而多因素分析发现, 年龄≥70岁、术中病灶抬举不良、肿瘤浸润深度达SM2层是独立危险因素. 认为该结果的原因可能有几种, (1)Qi等人[25]指出在中国≥60岁者往往拒绝辅助治疗, 因为其副作用会使人衰弱, 然

而Yamashina等[26]指出年龄是影响ESD术后生存率的独立危险因素. 本中心认为, 虽然大龄患者追加外科手术或放化疗的副作用大, 但是未追加者生存率可能更低; (2)由于在行ESD前, 都会常规行内镜+活检以判断肿瘤的性质, 然而先前的这种操作会导致粘膜下组织发生纤维化、粘连等, 导致ESD时病灶抬举不充分, 甚至导致切除不干净; (3)已有大量研究表明肿瘤浸润深度与ESD术后的生存、复发及转移等密切相关[18,27], 这与我们的结果类似. 因此, 本研究认为, 病理结果发现肿瘤浸润至SM2层时需要追加辅助治疗.

在既往研究中已有学者表明内镜治疗后放化疗辅助是早期食管癌的一种替代治疗选择[28], 而且与外科手术有相当的总体生存率[29,30]. 内镜下可切除主要的病变并确定浸润深度, 而放化疗可通过对有肿瘤浸润风险的区域淋巴结、阳性切缘或深部病变进行局部控制, 从而提高生存率[28,31-33]. 在我们的研究中, 有7例行放疗治疗, 由于随访时间较短, 我们没能得到放疗后长期治疗的效果, 后续我们将进行大中心、长期随访的研究来证实ESD术后放化疗的疗效.

本研究存在一定的局限性值得讨论. 首先, 这是一项单中心、样本量少的回顾性研究, 研究设计可能存在选择和信息偏差, 而且有几名患者因失访或资料缺失而被排除, 最终纳入研究的患者数量比较少, 导致我们的统计学结果中OR值及95%CI等较大. 其次, 部分患者于外院行内镜复查以及辅助治疗, 电话随访其复查及辅助治疗的结果可能导致了纳入资料的准确性受到一定的影响. 最后, 由于研究的局限性, 我们的模型的结果应谨慎解释.

4 结论

T1期食管癌及癌前病变患者在ESD术后仍然具有一定的复发、转移等风险, 可能需要进一步追加外科根治性手术或放化疗等辅助治疗, 从而减少不良事件的发生, 降低肿瘤进展及死亡率. 然而, 临床上不能仅靠ESD术后病理结果为非治愈性切除而决定下一步治疗方案, 而是应结合患者术前情况、内镜下表现及术后病理结果等综合评估需要辅助治疗的必要性.

文章亮点

实验背景

食管癌是死亡率较高的一种消化系统肿瘤, 早诊早治可提高患者生存率.目前对于T1期食管癌及癌前病变且无远处或淋巴结转移的患者均可首选内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗, 然而多项研究表明ESD后可能会发生非治愈性切除、复发或转移, 而是否需要追加辅助治疗以及选择辅助治疗人群的研究较少.

实验动机

探讨T1期食管癌及癌前病变患者ESD术后需要追加辅助治疗的危险因素, 并分析治愈性切除对追加辅助治疗的影响, 为选择适合辅助治疗人群提供思路.

实验目标

建立ESD术后适合辅助治人群的选择的预测模型, 给临床医师提供参考依据.

实验方法

通过回顾性分析非治愈性切除及ESD术后需要追加手术或放化疗的危险因素,建立列线图预测模型将适合辅助治疗人群进行可视化, 并对该模型进行内部验证、评价模型预测能力以及临床实用性.

实验结果

早期食管病变ESD术后不论是否为治愈性切除均可能需要追加辅助治疗, 患者年龄较大、术中病灶抬举不良、肿瘤浸润至SM2层等可增加需要辅助治疗的概率.

实验结论

本研究结果与既往指南有所差异, 比如指南建议T1期食管病变ESD术后为非治愈性切除者, 则需追加外科手术或放化疗来预防复发转移, 而本研究发现不论是否为治愈性切除均可能需要追加治疗. 因此临床上应结合患者情况、镜下表现及术后病理等综合评估追加治疗的必要性, 对于不同的早期食管病变患者, 应个体化识别其高危因素并指导治疗进一步方案.

展望前景

目前对早期食管病变ESD术后追加治疗必要性的研究较少, 需进一步多中心大样本的临床研究进一步论证, 从而在临床上更快更准确的识别适合辅助治疗的人群, 使患者获益.

5 参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]

2 Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, Cunningham D. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17048 [PMID: 28748917 DOI: 10.1038/nrdp.2017.48]

3 Nishizawa T, Suzuki H. Long-Term Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Squamous

Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33023117 DOI: 10.3390/cancers12102849]
4 Nagami Y, Ominami M, Shiba M, Minamino H, Fukunaga S, Kameda N, Sugimori S, Machida H, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. The five-year survival rate after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasia. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 427-433 [PMID: 28096057 DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.009]
5 Min YW, Lee H, Song BG, Min BH, Kim HK, Choi YS, Lee JH, Hwang NY, Carriere KC, Rhee PL, Kim JJ, Zo JI, Shim YM. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 624-633 [PMID: 29750981 DOI: 10.1016/j.gie.2018.04.2360]
6 Yamauchi K, Iwamuro M, Nakagawa M, Takenaka R, Matsueda K, Inaba T, Yoshioka M, Toyokawa T, Tanaka S, Kanzaki H, Kawano S, Kawahara Y, Shirakawa Y, Okada H; Okayama Gut Study Group. Long-term outcomes of endoscopic versus surgical resection for MM-SM1 esophageal squamous cell carcinoma using propensity score analysis. *Esophagus* 2021; 18: 72-80 [PMID: 32876825 DOI: 10.1007/s10388-020-00775-0]
7 Yang D, Othman M, Draganov PV. Endoscopic Mucosal Resection vs Endoscopic Submucosal Dissection For Barrett's Esophagus and Colorectal Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1019-1028 [PMID: 30267866 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.030]
8 Berger A, Rahmi G, Perrod G, Pioche M, Canard JM, Cesbron-Métivier E, Boursier J, Samaha E, Vienne A, Lépilliez V, Cellier C. Long-term follow-up after endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter Western study. *Endoscopy* 2019; 51: 298-306 [PMID: 30261535 DOI: 10.1055/a-0732-5317]
9 Kawashima K, Abe S, Koga M, Nonaka S, Suzuki H, Yoshinaga S, Oda I, Hikichi T, Ohira H, Saito Y. Optimal selection of endoscopic resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma: endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection according to lesion size. *Dis Esophagus* 2021; 34 [PMID: 32959874 DOI: 10.1093/dote/doaa096]
10 Joseph A, Draganov P, Maluf-Filho F, Aihara H, Fukami N, Sharma NR, Chak A, Yang D, Jawaid S, Dumot J, Alaber O, Chua T, Singh R, Mejia-Perez LK, Lyu R, Zhang X, Kamath S, Jang S, Murthy S, Vargo J, Bhatt A. Outcomes for endoscopic submucosal dissection of pathologically staged T1b esophageal cancer: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2022 [PMID: 35217020 DOI: 10.1016/j.gie.2022.02.018]
11 中国食管鳞癌癌前状态及癌前病变诊治策略专家共识. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 853-867
12 di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology* 2018; 154: 421-436 [PMID: 28778650 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.041]
13 Levy A, Wagner AD, Chargari C, Moehler M, Verheij M, Durand-Labrunie J, Kissel M, Chirat E, Burtin P, Ducreux M, Boige V, Nilsson M, Boku N, Chau I, Deutsch E. Palliation of dysphagia in metastatic oesogastric cancers: An international multidisciplinary position. *Eur J Cancer* 2020; 135: 103-112 [PMID: 32563014 DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.032]
14 Saddoughi SA, Reinersman JM, Zhukov YO, Taswell J, Mara K, Harmsen SW, Blackmon SH, Cassivi SD, Nichols F 3rd, Shen KR, Wigle DA, Allen MS. Survival After Surgical Resection of Stage IV Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 261-266 [PMID: 27623270 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.070]
15 Boshier PR, Klevebro F, Savva KV, Waller A, Hage L, Hanna GB, Low DE. Assessment of Health Related Quality of Life and Digestive Symptoms in Long-term, Disease Free Survivors After Esophagectomy. *Ann Surg* 2022; 275: e140-e147 [PMID: 32068555 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003829]
16 Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2021; 34 [PMID: 32895709 DOI: 10.1093/dote/doaa081]
17 Duan X, Shang X, Yue J, Ma Z, Chen C, Tang P, Jiang H, Yu Z. A nomogram to predict lymph node metastasis risk for early esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2021; 21: 431 [PMID: 33879102 DOI: 10.1186/s12885-021-08077-z]
18 Liu Z, Zhang J, Su Y, Pan J, Yang Y, Huang B, Zhao J, Li Z. Additional Esophagectomy Following Noncurative Endoscopic Resection for Early Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 7149-7159 [PMID: 34269944 DOI: 10.1245/s10434-021-10467-3]
19 Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015; 47: 113-121 [PMID: 25479563 DOI: 10.1055/s-0034-1391086]
20 Jin XF, Chai TH, Gai W, Chen ZS, Guo JQ. Multiband Mucosectomy Versus Endoscopic Submucosal Dissection for Treatment of Squamous Intraepithelial Neoplasia of the Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 948-955 [PMID: 27108794 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.04.018]
21 Omae M, Fujisaki J, Horiuchi Y, Yoshizawa N, Matsuo Y, Kubota M, Suganuma T, Okada K, Ishiyama A, Hirasawa T, Yamamoto Y, Tsuchida T, Hoshino E, Igarashi M. Safety, efficacy, and long-term outcomes for endoscopic submucosal dissection of early esophagogastric junction cancer. *Gastric Cancer* 2013; 16: 147-154 [PMID: 22692465 DOI: 10.1007/s10120-012-0162-5]
22 Libânio D, Pimentel-Nunes P, Afonso LP, Henrique R, Dinis-Ribeiro M. Long-Term Outcomes of Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: Focus on Metachronous and Non-Curative Resection Management. *GE Port J Gastroenterol* 2017; 24: 31-39 [PMID: 28868336 DOI: 10.1159/000450874]
23 Wen J, Linghu E, Yang Y, Liu Q, Wang X, Du H, Wang H, Meng J, Lu Z. Relevant risk factors and prognostic impact of positive resection margins after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal squamous cell neoplasia. *Surg Endosc* 2014; 28: 1653-1659 [PMID: 24380990 DOI: 10.1007/s00464-013-3366-9]
24 Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszkiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829-854 [PMID: 26317585 DOI: 10.1055/s-0034-1392882]
25 Qi ZP, Chen T, Li B, Ren Z, Yao LQ, Shi Q, Cai SL, Zhong YS, Zhou PH. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer in elderly patients with relative indications for endoscopic treatment. *Endoscopy* 2018; 50: 839-845 [PMID: 29548040 DOI: 10.1055/a-0577-2560]
26 Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, Matsuura N, Matsui F, Ito T, Fujii M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Iishi H. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 544-551 [PMID: 23399555 DOI: 10.1038/ajg.2013.8]
27 Hatta W, Koike T, Takahashi S, Shimada T, Hikichi T, Toya Y, Tanaka I, Onozato Y, Hamada K, Fukushi D, Watanabe K, Kayaba S, Ito H, Mikami T, Oikawa T, Takahashi Y, Kondo Y, Yoshimura T, Shiroki T, Nagino K, Hanabata N, Funakubo A, Hirasawa D, Ohira T, Nakamura J, Matsumoto T, Nakamura T, Nakaya N, Iijima K, Fukuda S, Masamune A; Tohoku GI Endoscopy Group. Risk of metastatic recurrence after endoscopic

resection for esophageal squamous cell carcinoma invading into the muscularis mucosa or submucosa: a multicenter retrospective study. *J Gastroenterol* 2021; 56: 620-632 [PMID: 33881632 DOI: 10.1007/s00535-021-01787-y]
28 Kam TY, Kountouri M, Roth A, Frossard JL, Huber O, Mönig S, Zilli T. Endoscopic resection with adjuvant chemo-radiotherapy for superficial esophageal squamous cell carcinoma: A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 124: 61-65 [PMID: 29548487 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.011]
29 Wang CY, Chen BH, Lee CH, Le PH, Tsou YK, Lin CH. cT1N0M0 Esophageal Squamous Cell Carcinoma Invades the Muscularis Mucosa or Submucosa: Comparison of the Results of Endoscopic Submucosal Dissection and Esophagectomy. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 35053586 DOI: 10.3390/cancers14020424]
30 Huang B, Xu MC, Pennathur A, Li Z, Liu Z, Wu Q, Wang J, Luo K, Bai J, Wei Z, Xiang J, Fang W, Zhang J. Endoscopic resection with adjuvant treatment versus esophagectomy for early-stage esophageal cancer. *Surg Endosc* 2022; 36: 1868-1875 [PMID: 33893544 DOI: 10.1007/s00464-021-08466-2]
31 Yu S, Zhang W, Ni W, Xiao Z, Wang Q, Zhou Z, Feng Q, Zhang H, Chen D, Liang J, Lv J, Hui Z, He J, Gao S, Sun K, Fang D, Liu X, Li Y. A propensity-score matching analysis comparing long-term survival of surgery alone and postoperative treatment for patients in node positive or stage III esophageal squamous cell carcinoma after R0 esophagectomy. *Radiother Oncol* 2019; 140: 159-166 [PMID: 31302346 DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.020]
32 Ikeda A, Hoshi N, Yoshizaki T, Fujishima Y, Ishida T, Morita Y, Ejima Y, Toyonaga T, Kakechi Y, Yokosaki H, Azuma T. Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) with Additional Therapy for Superficial Esophageal Cancer with Submucosal Invasion. *Intern Med* 2015; 54: 2803-2813 [PMID: 26567992 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3591]
33 Kang J, Chang JY, Sun X, Men Y, Zeng H, Hui Z. Role of Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma: A meta-analysis of 2165 Patients. *J Cancer* 2018; 9: 584-593 [PMID: 29483964 DOI: 10.7150/jca.20940]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月8日; 30(13): 599-604

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.599

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

文献综述 REVIEW

心血管疾病患者发生消化道出血后抗血小板药物管理

宋晓婷, 许文涛, 李 洋, 祁兴顺

宋晓婷, 许文涛, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

宋晓婷, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

许文涛, 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

李洋, 北部战区总医院心内科 辽宁省沈阳市 110016

宋晓婷, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由宋晓婷查阅文献及撰写; 许文涛、李洋校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

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

收稿日期: 2022-04-20
修回日期: 2022-05-24
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-08

Management of antiplatelet drugs after gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease

Xiao-Ting Song, Wen-Tao Xu, Yang Li, Xing-Shun Qi

Xiao-Ting Song, Wen-Tao Xu, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Xiao-Ting Song, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Wen-Tao Xu, Postgraduate College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Yang Li, Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

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

Received: 2022-04-20
Revised: 2022-05-24
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-08

Abstract

Gastrointestinal bleeding (GIB) is one of the common clinical emergencies and is usually caused by the long-term use of antiplatelet drugs. With the increase in the prevalence of cardiovascular disease (CVD), there are a growing number of patients with GIB secondary to antiplatelet drugs. In this setting, the discontinuation and resumption of antiplatelet drugs in patients with GIB who are receiving antiplatelet drugs for CVD has become a hot research topic. This article aims to comprehensively review the management of antiplatelet drugs after GIB in patients with CVD using aspirin or P2Y12 receptor antagonist alone as well as dual antiplatelet therapy (DAPT) to guide clinical practice.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal bleeding; Cardiovascular disease; Aspirin; P2Y12 receptor antagonist; Dual antiplatelet therapy

Citation: Song XT, Xu WT, Li Y, Qi XS. Management of antiplatelet drugs after gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(13): 599-604
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/599.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.599

摘要

消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)是临床常见的急症之一, 通常可由长期使用抗血小板药物导致. 随着心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)患病率的增加, 抗血小板药物导致发生GIB的患者数量也随

之增加. 使用抗血小板药物的CVD患者发生GIB时, 抗血小板药物是否停用以及如何恢复使用是当前的研究热点. 本文旨在全面回顾单用阿司匹林或P2Y12受体拮抗剂以及双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)的CVD患者发生GIB后抗血小板药物管理的研究证据, 以指导临床实践.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化道出血; 心血管疾病; 阿司匹林; P2Y12受体拮抗剂; 双联抗血小板药物

核心提要: 心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)患者发生消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)后抗血小板药物的管理尤为复杂. 本文通过全面回顾相关文献, 详细介绍了CVD患者在发生GIB后是否停用抗血小板药物以及如何恢复使用这些药物, 以期为临床实践提供指导.

文献来源: 宋晓婷, 许文涛, 李洋, 祁兴顺. 心血管疾病患者发生消化道出血后抗血小板药物管理. 世界华人消化杂志 2022; 30(13): 599-604
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/599.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.599

0 引言

消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)是临床常见的急症之一, 按出血部位可分为上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)和下消化道出血(lower gastrointestinal bleeding, LGIB), UGIB和LGIB的年发病率分别为84-172/10万和33-87/10万[1]. 与UGIB相比, LGIB有更低的死亡率[2]. 长期使用抗血栓药物是GIB常见的病因之一[3]. 其中, 抗血小板药物是临床最常使用的抗血栓药物之一, 其常用于预防和治疗心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)[1]. 随着CVD患病率的增加, 抗血小板药物导致GIB的患者数量也在增加[4]. 发生GIB后, 继续使用抗血小板药物会增加再出血事件的风险, 而停止使用抗小板药物会增加心血管事件和死亡的风险[5]. 因此, CVD患者发生GIB后如何管理抗血小板药物存在严峻挑战. 目前鲜有研究就如何应对发生GIB后抗血小板药物的管理提供具体建议. 本文主要通过概述CVD患者发生GIB后抗血小板药物管理相关文献证据, 以指导临床实践.

1 抗血小板药物

临床常用的抗血小板药物包括阿司匹林和P2Y12受体拮抗剂(氯吡格雷、替格瑞洛以及普拉格雷)[6]. 双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)指的是阿司匹林联合一种P2Y12受体拮抗剂, 常用于经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后或急性冠脉综合征的患者, 以降低新发的动脉粥样硬化血栓形成事件的风险[7]. 然而, 抗血小板药物会导致胃肠道黏膜损伤. 其中, 阿司匹林致胃肠道黏膜损伤机制包括局部和全身作用. 阿司匹林呈弱酸性, 直接作用于胃肠道黏膜表面造成黏膜损伤; 它也可通过抑制COX-1活性, 降低内源性前列腺素的合成, 减少黏膜血流量, 减少黏液及碳酸氢盐的分泌, 使黏膜防御能力下降, 导致胃肠道溃疡和出血[8]. P2Y12受体拮抗剂抑制血小板释放血管内皮生长因子, 使黏膜损伤修复受阻, 延迟胃溃疡的修复或诱导其复发, 加剧胃肠黏膜损伤, 从而导致出血[9]. 与氯吡格雷相比, 普拉格雷和替格瑞洛抗血栓效果更优, 但出血发生率较高[10]. 此外, 虽然DAPT具有协同作用, 能进一步降低心血管事件的发生率, 但其也会增加消化性溃疡及出血风险[11-13].

2 CVD患者发生GIB后阿司匹林的管理

2.1 阿司匹林用于CVD一级预防 CVD一级预防是指对有CVD危险因素如高血压、糖尿病和吸烟等的人群进行预防以防止CVD发生[14]. 我国和美国心血管疾病指南不建议阿司匹林用于年龄<40岁和>70岁CVD人群的一级预防; 40-70岁CVD人群需根据具体情况来判断是否需要一级预防[15,16]. 另外, 欧洲指南也不建议阿司匹林用于CVD的一级预防[17]. 因此, 临床上使用阿司匹林进行一级预防的患者较少. 同样地, 有关使用阿司匹林进行一级预防的CVD患者发生GIB后如何管理阿司匹林的研究也相对匮乏. 目前已有两部指南分别对这类患者发生UGIB和LGIB后阿司匹林的管理策略给予了具体建议. 欧洲消化内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)指南建议, 发生急性UGIB后, 应暂时停用阿司匹林; 仔细重新评估血栓和出血风险后, 可重新开始使用[18]. 英国胃肠病学会(British Society of Gastroenterology, BSG)指南建议, 发生急性LGIB后, 可永久停用阿司匹林[19].

2.2 阿司匹林用于CVD二级预防 CVD二级预防是指对已患CVD的人群采取措施以控制疾病进展[14]. 阿司匹林主要用于CVD的二级预防[20], 这类人群发生GIB后如何管理阿司匹林是目前临床上急需解决的问题. 对于使用阿司匹林进行二级预防的CVD患者发生GIB后, 通常不停用阿司匹林; 若需停止, 应尽快恢复.

GIB患者继续使用阿司匹林可能利大于弊. 在一项回顾性队列研究中, 118例接受低剂量阿司匹林(low-dose aspirin, LDA)治疗心血管并发症的患者发生了消化性溃疡出血; 在随访期间的前6 mo, 与继续使用LDA治疗的患者相比, 停止LDA治疗的患者死亡或急性心血管事件的风险增加了6.9倍(HR = 6.9; 95%CI: 1.4-34.8)[21]. 另

表 1 不同指南对CVD患者发生GIB后抗血小板药物管理的建议

	ESGE	BSG	APAGE/APSDE	ESC/EACTS	中国	韩国	日本
阿司匹林用于CVD一级预防	对于发生UGIB的患者应暂时停用阿司匹林	对于发生LGIB的患者可永久停用阿司匹林	–	–	–	–	–
阿司匹林用于CVD二级预防	尽可能继续使用阿司匹林; 对于发生UGIB的患者若因任何原因中断阿司匹林, 应尽快在3–5 d内重新使用; 而对于发生LGIB的患者最好在5 d内或者在达到止血或没有进一步出血的情况下尽早恢复使用	尽可能继续使用阿司匹林; 若停用, 在止血完成后立即恢复使用阿司匹林治疗	仅在无法进行紧急内镜检查且发生严重或危及生命的出血患者需停用阿司匹林; 在内镜止血治疗后3–5 d内尽早恢复阿司匹林	–	有血流动力学异常或积极治疗后仍出血的患者应停用阿司匹林	内镜止血治疗后尽快重新给予阿司匹林	高血栓风险的患者应继续使用阿司匹林
P2Y12受体拮抗剂用于CVD二级预防	–	–	–	–	–	内镜止血治疗后尽快重新给予P2Y12受体拮抗剂	高血栓风险的患者将P2Y12受体拮抗剂更换为阿司匹林
DAPT用于CVD二级预防	应继续使用阿司匹林, P2Y12受体拮抗剂可停用, 但应在5 d内尽快恢复使用	应继续使用阿司匹林, P2Y12受体拮抗剂可停用, 但应在5 d内尽快恢复使用	应继续使用阿司匹林, 在内镜下止血后停用第二种抗血小板药物5 d	中度、重度和危及生命的出血患者, 特别是UGIB患者, 应该考虑改用P2Y12受体拮抗剂的单联抗血小板治疗	发生轻度出血后, 无需停用DAPT; 发生明显出血后, 可先停用阿司匹林; 发生危及生命的活动性出血后, 可停用所有抗血小板药物; 一般在有效止血3–5 d后恢复氯吡格雷, 5–7 d后恢复阿司匹林	内镜止血后重新使用阿司匹林; 早期咨询心脏病学家恢复第二种抗血小板药物	应继续单独使用阿司匹林

CVD: 心血管疾病; GIB: 消化道出血; ESGE: 欧洲消化内镜学会; BSG: 英国胃肠病学会; APAGE/APSDE: 亚太地区胃肠病学协会联合亚太消化内镜学会; ESC/EACTS: 欧洲心脏病学会联合欧洲心胸外科协会; UGIB: 上消化道出血; LGIB: 下消化道出血; DAPT: 双联抗血小板治疗.

一项随机对照研究将接受LDA治疗的消化性溃疡出血患者分为两组, 经内镜止血治疗后分别接受阿司匹林80 mg/d(n = 78)和安慰剂(n = 78)为期8 wk的维持治疗[22]. 结果显示, 阿司匹林组和安慰剂组30 d内溃疡出血复发率分别为10.3%和5.4%, 8 wk内全因死亡率分别为1.3%和12.9%. 阿司匹林组因心血管、脑血管或胃肠道并发症导致的死亡率低于安慰剂组(1.3% *vs* 10.3%), 说明在消化性溃疡出血的患者中, 持续阿司匹林治疗可能会增加再出血风险, 但可能会降低死亡率. 因此, 内镜可以控制的GIB患者没必要停用阿司匹林. ESGE和BSG指南建议, 使用阿司匹林用于二级预防的CVD患者发生急性GIB后, 应尽可能继续使用阿司匹林[18,19]. 日本胃肠病学会指南建议, 高血栓风险的患者发生消化性溃疡出血后, 应继续使用阿司匹林[23]. 而中国专家共识建议, 有血流动力学异常或积极治疗后仍出血的患者应停用阿司匹林[9]. 亚太地区胃肠病学协会联合亚太消化内镜学会(Asian Pacific Association of Gastroenterology and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy, APAGE/APSDE)指南建议, 仅在无法进行紧急内镜检查且发生严重或危及生命的出血患者需停用阿司匹林[24].

严重GIB患者不得不停用阿司匹林, 何时恢复使用值得进一步商榷. 停止阿司匹林治疗5 d后, 会有50%的

新血小板产生, 显著增加血栓形成风险[25]. 基于此, ESGE指南认为, 对于发生UGIB的患者若因任何原因中断阿司匹林, 应尽快在3-5 d内重新使用, 而对于发生LGIB的患者最好在5 d内或者在达到止血或没有进一步出血的情况下尽早恢复使用[18,26]. 韩国指南建议[27], 在对消化性溃疡出血进行内镜止血治疗后尽快重新给予阿司匹林; 而BSG指南建议, 在止血完成后立即恢复使用阿司匹林治疗[19]. APAGE/APSDE指南建议, 最好在内镜止血治疗后3-5 d内尽早恢复阿司匹林[24].

3 CVD患者发生GIB后P2Y12受体拮抗剂的管理

目前P2Y12受体拮抗剂临床上主要使用氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷. 使用P2Y12受体拮抗剂的CVD患者易发生GIB[28]. 但关于发生GIB后如何管理P2Y12受体拮抗剂的研究证据仍缺乏, 目前有两项指南提供了相关的管理建议.韩国指南建议单用P2Y12受体拮抗剂的CVD患者发生GIB后在内镜止血后应尽快恢复使用[27]. 而日本指南建议对于存在高血栓风险的患者发生GIB后, 应将P2Y12受体拮抗剂更换为阿司匹林[23].

4 CVD患者发生GIB后双联抗血小板药物的管理

目前, 临床上有大量患者使用DAPT防治CVD, 这类患者有着较高的GIB风险; 若发生了GIB, DAPT的管理比较复杂. PCI支架植入的患者发生GIB应尽量继续使用DAPT; 但对于发生严重GIB的患者, 应考虑停用P2Y12受体拮抗剂而继续使用阿司匹林, 并在5 d内恢复P2Y12受体拮抗剂.

PCI支架植入后早期停用DAPT发生主要心血管事件的风险较高, 并且这种风险随着时间的延长而降低. 一项真实世界研究纳入了5018例接受PCI支架植入的患者, 结果显示, 与持续使用DAPT的患者相比, 停用DAPT后发生主要心血管事件的风险明显增加; 停用DAPT后7 d、8-30 d和30 d以上的校正HR分别为7.04(95%CI: 3.31-14.95)、2.17(95%CI: 0.97-4.88)和1.3(95%CI: 0.97-1.76)[29]. 因此, 2016年发表的BSG/ESGE指南建议, 若PCI支架植入术后的前3 mo内发生GIB, 应尽可能不停用DAPT, 并进行内镜止血[30]. 2021年更新的BSG/ESGE指南建议, 对于接受PCI支架植入的患者发生急性GIB后, 应尽可能继续使用DAPT[31].

若接受DAPT用于二级预防的CVD患者发生严重GIB, 继续使用阿司匹林而停用P2Y12受体拮抗剂可能更优于两者同时停用和先停用P2Y12受体拮抗剂再停用阿司匹林. 在一项纳入了84项研究的荟萃分析中, 若患者同时停用两种抗血小板药物, 发生血栓事件的中位时间为停用DAPT后的第7 d; 若患者先停用P2Y12受体拮抗剂再停用阿司匹林, 发生血栓事件的中位时间也是7 d; 若停用P2Y12受体拮抗剂, 而继续使用阿司匹林, 发生血栓事件的中位时间为122 d. 在停用两种药物的48例患者中, 36例(75%)血栓事件发生在停药后的10 d内, 而在94例停用P2Y12受体拮抗剂而继续使用阿司匹林的患者中, 只有6例(6%)血栓事件发生在停药后的10 d内[32]. 因此, ESGE和BSG指南建议, 若接受DAPT用于二级预防的CVD患者发生严重GIB, 应继续使用阿司匹林, P2Y12受体拮抗剂可停用, 但应在5 d内尽快恢复使用[18,19,31]. 其中, 替格瑞洛最好在止血后3 d恢复使用, 而重新开始使用氯吡格雷和普拉格雷的治疗可延迟至5 d. 这种差异归因于不同抗血小板药物停药后的作用机制各异, 替格瑞洛停药后约3-5 d可恢复血小板功能, 而氯吡格雷和普拉格雷需要至少约5-7 d才能恢复血小板功能[33].

然而, 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)在2018年与欧洲心胸外科协会(European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS)合作发表的关于冠心病DAPT的最新报告指出, 中度、重度和危及生命的出血患者, 特别是UGIB患者, 应该考虑改用P2Y12受体拮抗剂的单联抗血小板治疗[34], 但却没有提及相关证据. 而最近Han等人[35]的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究结果显示, 对于接受PCI支架植入的低出血风险患者, 继续单用阿司匹林和单用氯吡格雷治疗导致胃肠道粘膜损伤的发生率相似. 中国专家共识建议, 对于使用DAPT的急性冠脉综合征患者, 发生轻度出血后, 无需停用DAPT; 发生明显出血(血红蛋白下降>30 g/L或需要住院治疗, 但未引起血流动力学异常)后, 可先停用阿司匹林; 发生危及生命的活动性出血后, 可停用所有抗血小板药物. 有效止血且病情稳定后, 尽快恢复抗血小板治疗. 一般在有效止血3-5 d后恢复氯吡格雷, 5-7 d后恢复阿司匹林. 对于不能停用抗血小板治疗的急性非静脉曲张性UGIB患者, 需持续使用PPI治疗[36,37].

5 总结与展望

CVD患者发生GIB后抗血小板药物的管理尤为复杂, 应综合评估血栓与出血风险并及时调整抗血小板药物的管理策略. 使用阿司匹林用于一级预防的CVD患者发生急性UGIB后, 应暂时停用阿司匹林, 而发生急性LGIB后, 可永久停用阿司匹林; 用于二级预防的CVD患者发生GIB后, 通常不停用阿司匹林, 若需停止, 应尽快恢复. 使用P2Y12受体拮抗剂用于二级预防的CVD患者发生GIB后应在内镜止血后尽快恢复使用, 若存在高血栓风险, 应将P2Y12受体拮抗剂更换为阿司匹林. 接受DAPT用于二级预防的CVD患者发生GIB后抗血小板的管理策略仍有较大争议, 但对于这类患者根据血栓和出血风险

进行风险评估后更早地恢复使用这些药物是有益的. 目前, 仍然缺乏有关CVD患者发生GIB后如何管理抗血小板药物的研究. 因此, 在发生GIB后是否停用抗血小板药物治疗以及如何恢复使用这些药物仍有待进一步探究.

6 参考文献

1 Hosni M, Rahal M, Tamim H, Daniel F, Al Hashash J, Sharara AI, Soweid A, Shaib YH, Mourad FH, Wehbeh AN, Rockey DC, Barada K. Increased rebleeding and mortality in patients with gastrointestinal bleeding treated with anticoagulant drugs compared to antiplatelet drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: e490-e498 [PMID: 33867445 DOI: 10.1097/meg.0000000000002148]

2 Laursen SB, Oakland K, Laine L, Bieber V, Marmo R, Redondo-Cerezo E, Dalton HR, Ngu J, Schultz M, Soncini M, Gralnek I, Jairath V, Murray IA, Stanley AJ. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study. *Gut* 2021; 70: 707-716 [PMID: 32723845 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320002]

3 Bouget J, Viglino D, Yvetot Q, Oger E. Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: Characteristics and management. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5463-5473 [PMID: 33024397 DOI: 10.3748/wjg.v26.i36.5463]

4 Iqbal AM, Lopez RA, Hai O. Antiplatelet Medications. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- [PMID: 30725747]

5 Wang XX, Dong B, Hong B, Gong YQ, Wang W, Wang J, Zhou ZY, Jiang WJ. Long-term prognosis in patients continuing taking antithrombotics after peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 723-729 [PMID: 28216980 DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.723]

6 Tscharre M, Michelson AD, Gremmel T. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020; 25: 191-200 [PMID: 31960728 DOI: 10.1177/1074248419899314]

7 Sinnaeve PR, Adriaenssens T. Dual Antiplatelet Therapy De-escalation Strategies. *Am J Cardiol* 2021; 144 Suppl 1: S23-S31 [PMID: 33706987 DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.020]

8 Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88: 1547-1565 [PMID: 18923189 DOI: 10.1152/physrev.00004.2008]

9 中华心血管病杂志编辑委员会. 口服抗栓药物相关消化道损伤防治专家共识. 中华心血管病杂志 2021; 4: 1-8 [DOI: 10.3760/cma.j.cn116031.2021.1000081]

10 Di Minno A, Spadarella G, Prisco D, Scalera A, Ricciardi E, Di Minno G. Antithrombotic drugs, patient characteristics, and gastrointestinal bleeding: Clinical translation and areas of research. *Blood Rev* 2015; 29: 335-343 [PMID: 25866382 DOI: 10.1016/j.blre.2015.03.004]

11 Jensen BE, Hansen JM, Junker AB, Lassen JF, Jensen SE, Schaffalitzky de Muckadell OB. High prevalence of ulcer bleeding risk factors in dual antiplatelet-treated patients after percutaneous coronary intervention. *Dan Med J* 2015; 62 [PMID: 26036886]

12 ACTIVE Investigators., Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2078 [PMID: 19336502 DOI: 10.1056/NEJMoa0901301]

13 Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, Middeldorp S, Donadini MP. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD005158 [PMID: 29240976 DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub4]

14 Hong KN, Fuster V, Rosenson RS, Rosendorff C, Bhatt DL. How Low to Go With Glucose, Cholesterol, and Blood Pressure in Primary Prevention of CVD. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2171-2185 [PMID: 29050566 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.001]

15 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596-e646 [PMID: 30879355 DOI: 10.1161/cir.0000000000000678]

16 中国心血管病一级预防指南. 实用心脑肺血管病杂志 2021; 29: 44+64

17 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381 [PMID: 27222591 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106]

18 Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332 [PMID: 33567467 DOI: 10.1055/a-1369-5274]

19 Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, McPherson S, Metzner M, Morris AJ, Murphy MF, Tham T, Uberoi R, Veitch AM, Wheeler J, Regan C, Hoare J. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68: 776-789 [PMID: 30792244 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317807]

20 Maida M, Sferrazza S, Maida C, Morreale GC, Vitello A, Longo G, Garofalo V, Sinagra E. Management of antiplatelet or anticoagulant therapy in endoscopy: A review of literature. *World J Gastrointest Endosc* 2020; 12: 172-192 [PMID: 32843928 DOI: 10.4253/wjge.v12.i6.172]

21 Derogar M, Sandblom G, Lundell L, Orsini N, Bottai M, Lu Y, Sadr-Azodi O. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 38-42 [PMID: 22975385 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.08.034]

22 Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1-9 [PMID: 19949136 DOI: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179]

23 Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, Kanno T, Sugimoto M, Chiba T, Nomura S, Mieda M, Hiraishi H, Yoshino J, Takagi A, Watanabe S, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol* 2021; 56: 303-322 [PMID: 33620586 DOI: 10.1007/s00535-021-01769-0]

24 Chan FKL, Goh KL, Reddy N, Fujimoto K, Ho KY, Hokimoto S, Jeong YH, Kitazono T, Lee HS, Mahachai V, Tsoi KKF, Wu MS, Yan BP, Sugano K. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut* 2018; 67: 405-417 [PMID: 29331946 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315131]

25 Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, Rocca B, Siegbahn A, Storey RF, Vilahur G. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1760-1776 [PMID: 28958334 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.037]
26 Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, Awadie H, Camus Duboc M, Christodoulou D, Fedorov E, Guy RJ, Hollenbach M, Ibrahim M, Neeman Z, Regge D, Rodriguez de Santiago E, Tham TC, Thelin-Schmidt P, van Hooft JE. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021; 53: 850-868 [PMID: 34062566 DOI: 10.1055/a-1496-8969]
27 Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE, Lee JH, Yang HJ, Cho YK, Bang CS, Kim BJ, Jung HK, Kim BW, Lee YC; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. [Clinical Guidelines for Drug-induced Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition]. *Korean J Gastroenterol* 2020; 76: 108-133 [PMID: 32969360 DOI: 10.4166/kjg.2020.76.3.108]
28 McFarlane M, Disney BR. Editorial - out with the old and in with the new? Gastrointestinal bleeding risk of P2Y12 inhibitors following acute coronary syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 887-888 [PMID: 32852831 DOI: 10.1111/apt.15912]
29 Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382: 1714-1722 [PMID: 24004642 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1]
30 Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith LA, Radaelli F, Knight E, Gralnek IM, Hassan C, Dumonceau JM. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016; 48: 385-402 [PMID: 26890676 DOI: 10.1055/s-0042-102652]
31 Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerrome J, Lester W, Nylander D, Thoufeeq M, Vanbiervliet G, Wilkinson JR, van Hooft JE. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Endoscopy* 2021; 53: 947-969 [PMID: 34359080 DOI: 10.1055/a-1547-2282]
32 Preobrazhenskiĭ DV. [Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents]. *Kardiologiia* 2010; 50: 67 [PMID: 20144160]
33 Sadeghi A, Zali MR, Mohaghegh Shalmani H, Ketabi Moghadam P, Rajabnia Chenari M, Karimi MA, Salari S, Asadzadeh-Aghdaei H. An algorithmic approach to gastrointestinal bleeding in patients receiving antithrombotic agents. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13: S8-S17 [PMID: 33584999]
34 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213-260 [PMID: 28886622 DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419]
35 Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, Qiu M, Deng J, Wang J, Qu P, Jiang C, Jia S, Yang S, Ru L, Feng J, Gao W, Huang Y, Tao L, Han Y, Yang K, Wang X, Zhang W, Wang B, Li Y, Yang Y, Li J, Sheng J, Ma Y, Cui M, Ma S, Wang X, Li Z, Stone GW. Magnetically Controlled Capsule Endoscopy for Assessment of Antiplatelet Therapy-Induced Gastrointestinal Injury. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 116-128 [PMID: 34752902 DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.028]
36 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 全军急救医学专业委员会, 中国急诊专科医联体, 北京急诊医学学会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020版). 中华急诊医学杂志 2021; 30: 15-24 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.01.006]
37 霍勇, 王拥军, 谷涌泉, 黄恺, 徐安定, 郑月宏, 葛均波. 常用口服抗血小板药物不耐受及低反应性人群诊疗专家共识. 中华心血管病杂志(网络版) 2021; 4: 1-13 [DOI: 10.3760/cma.j.cn116031.2021.1000076]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年7月8日; 30(13): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 *作者* 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2022 年 7 月 28 日　　第 30 卷　　第 14 期　　(Volume 30 Number 14)



14/2022

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 14>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年七月二十八日 第三十卷 第十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年7月28日 第30卷 第14期 (总第706期)

述评

605 Barrett食管危险因素的研究进展
马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺

614 肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略
盛霞, 秦建民

基础研究

623 基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型
王海明, 何基安, 王建华

631 松果菊苷通过抗炎和抗氧化作用改善急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤
宁易平, 牟莉, 李柯

639 circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达及其对直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响
李莹, 桑怡, 吴微华

临床研究

647 超声内镜在结直肠及周围病变评估中的临床应用分析
唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽

消　　息

622　《世界华人消化杂志》栏目设置
630　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
638　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王凯峰, 医学博士, 主任医师(内聘). 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科医师、上海仁济医院宁波医院肿瘤科执行主任、宁波市杭州湾医院肿瘤防治中心执行主任、上海交通大学医学院教学督导. 先后主持并作为骨干参加国家自然科学基金(重点项目)、省级自然科学基金、浙江大学青年教师基金、省级教育厅研究项目、省级卫生科技发展项目等相关项目10项. 擅长恶性肿瘤的微创治疗如射频消融和纳米刀等相关治疗、肿瘤姑息治疗、特别是在中晚期消化道肿瘤、呼吸道肿瘤综合治疗方面有深入研究及诊治经验, 在肿瘤营养支持、癌痛治疗等方面也有较高造诣并开展了一系列临床研究, 取得了显著成果.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-07-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 14 July 28, 2022

EDITORIAL

605 Risk factors for Barrett's esophagus: Recent advances
Ma SZ, Chen HX, Liang ZD, Qi XS

614 Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma
Sheng X, Qin JM

BASIC RESEARCH

623 Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related lncRNAs
Wang HM, He JA, Wang JH

631 Echinacoside alleviates pancreatic injury *via* exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis
Ning YP, Mou L, Li K

639 Circ_0000527 regulates proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells by targeting miR-1253
Li Y, Sang Y, Wu WH

CLINICAL RESEARCH

647 Clinical application of endoscopic ultrasonography in evaluation of colorectal and peri-colorectal lesions
Tang XP, Chen JF, Liu AQ, Shen YH, Huang YL

COVER Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai-Feng Wang, Chief Physician, M.D., Department of Oncology, Shanghai Jiaotong University School of Medicine Affiliated Renji Hospital, No. 160 of Pujian Road, Pudong New Area, Shanghai 200000, China. wangkf2000@zju.edu.cn

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 28, 2022

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: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

COPYRIGHT
© 2022 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月28日; 30(14): 605-613

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.605

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

述评 EDITORIAL

Barrett食管危险因素的研究进展

马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺

马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

马韶泽, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

陈鸿鑫, 辽宁中医药大学研究生院 辽宁省沈阳市 110031

马韶泽, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由马韶泽查阅文献及撰写; 陈鸿鑫、梁振东校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

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

收稿日期: 2022-05-09
修回日期: 2022-05-25
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-28

摘要

食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)是西方国家最常见的食管恶性肿瘤. 近年来, 其发病率在我国也呈上升趋势. Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是指食管下段的鳞状上皮被化生的柱状上皮所取代的病理现象. BE与EAC的发生密切相关. 了解BE发生发展的相关危险因素对早期筛查和诊断BE及预防EAC具有重要意义. 本文主要从临床、人口统计学、生活习惯和药物使用四个方面阐述BE的危险因素, 以期为BE的临床防治提供更多有价值的科学依据.

Risk factors for Barrett's esophagus: Recent advances

Shao-Ze Ma, Hong-Xin Chen, Zhen-Dong Liang, Xing-Shun Qi

Shao-Ze Ma, Hong-Xin Chen, Zhen-Dong Liang, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Shao-Ze Ma, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

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

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

Received: 2022-05-09
Revised: 2022-05-25
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-28

Abstract

Esophageal adenocarcinoma (EAC) is the most common malignant tumor of the esophagus in the West. During the past few decades, its morbidity has been increasing in China. Barrett's esophagus (BE) is defined as the replacement of normal squamous epithelium in the lower esophagus by metaplasia of columnar epithelium. BE is closely related to the occurrence of EAC. Knowledge regarding the risk factors for the occurrence and development of BE is of great significance for early screening and diagnosis of BE and prevention of EAC. In this paper, we review the clinical, demographics-related, lifestyle-related, and medications-related risk factors for BE to provide more valuable scientific evidence for the prevention and treatment of BE.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Barrett's esophagus; Esophageal adenocarcinoma; Gastroesophageal reflux disease; Risk factors

Citation: Ma SZ, Chen HX, Liang ZD, Qi XS. Risk factors for Barrett's esophagus: Recent advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(14): 605-613
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/605.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.605

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Barrett食管; 食管腺癌; 胃食管反流病; 危险因素

核心提要: Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的癌前病变. 充分了解BE的危险因素是十分必要的. 本文将从临床、人口统计学、生活习惯和药物四个方面阐述BE的危险因素, 以指导临床防治BE.

文献来源: 马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺. Barrett食管危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 605-613
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/605.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.605

0 引言

食管癌是常见的上消化道恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率分别居世界恶性肿瘤的第8位及第6位[1]. 在西方国家, 食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)已替代食管鳞癌成为最常见的食管癌病理类型[2], 近年来, 其发病率在中国也呈上升趋势[3]. Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是指食管与胃黏膜交界处的连接线(齿状线, 又称Z线)1 cm以上的食管下段的正常复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所取代的一种病理现象[4]. BE是目前唯一已知的EAC的癌前病变[5], 有报道显示[6], 80%的EAC与BE密切相关, BE患者罹患EAC的风险是正常人群的30-40倍[7]. 因此, 识别和了解BE发生发展的相关危险因素对其早期诊治及降低EAC的发病率具有重要意义. 本文通过全面概述BE发生发展的相关危险因素的临床研究证据, 为BE的临床防治提供更多有价值的科学依据.

1 临床相关危险因素

1.1 胃食管反流病和反流症状 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃十二指肠内容物反流至食管引起的相关症状和(或)并发症的疾病, 是公认发生BE最主要的危险因素[8]. 一项基于爱尔兰人群的病例对照研究证实, GERD与发生BE显著相关(OR = 12.0, 95%CI = 7.64-18.70)[9]. 然而, 并非所有的GERD患者均会出现反酸、胃灼热等反流症状[10,11]. 为此, 多项研究也进一步探讨了反流症状与发生BE之间的关系, 它们发现, 反流症状的发作频率和严重程度与BE的发生风险呈正相关[11-18]. 一项纳入了26项研究的荟萃分析发现, 反流症状与短段BE的发生风险无关(OR = 1.15, 95%CI = 0.76-1.73), 但与长段BE的发生风险显著相关(OR = 4.92, 95%CI = 2.01-12.00), 反流症状似乎只能作为长段BE的可靠预测指标[19]. 持续的胃酸反流可诱导食管鳞状上皮改变发育转录因子的表达模式, 使其逐步转化为柱状上皮和肠上皮, 最终发展为BE[20]. 除胃酸反流外, 胆汁反流在BE的发生发展中也可能起着重要作用. 由胆汁酸诱导的食管组织氧化应激和DNA损伤可激活BE细胞的抗凋亡通路并增加炎性反应, 从而促进BE的发生发展[21]. 当前指南认为, 长期GERD病史和(或)>5年的反流症状是BE的危险因素[4,22-25].

1.2 食管裂孔疝 食管裂孔疝(hiatal hernia, HH)是指除食管以外的任何腹腔组织结构通过扩大的食管裂孔进入胸腔形成的疝[26]. BE患者中HH的发病率高达96%[27]. 一项横断面研究发现, BE患者HH的患病率显著高于非BE患者(79.8% *vs* 52.8%, P<0.01); 并且HH是BE的独立危险因素(OR = 3.04, 95%CI = 1.77-5.23, P<0.01)[28]. 一项纳入了13项研究的荟萃分析也证实, HH显著增加了BE的发生风险(OR = 2.74, 95%CI = 1.58-4.75)[29]. 这可能是因为HH可降低食管下括约肌(transient lower esophageal sphincter, LES)压力, 从而加重胃酸和胆汁反流, 最终增加BE的发生风险.

1.3 中心性肥胖 根据脂肪分布部位, 肥胖可分为全身性肥胖和中心性肥胖. 中心性肥胖是指以腹部或内脏脂肪积聚为主引起的肥胖, 比全身性肥胖对健康的危害更大, 是多种慢性病的重要危险因素[30]. 研究表明[15,31-33], 中心性肥胖是发生BE的独立预测因素. 两项病例对照研究比较了有无BE患者的脂肪分布、脂肪含量和体脂百分比, 以探讨肥胖类型与BE的关系; 结果显示, 腰围、腰臀比等中心性肥胖指标与BE的患病风险呈正相关, 而体重指数(body mass index, BMI)、脂肪含量、体脂百分比等全身性肥胖指标与BE的患病风险无关[15,32]. 此外, Nelsen等[33]发现内脏脂肪(OR = 4.88, 95%CI = 1.04-22.85, P<0.01)和胃食管交界处脂肪(OR = 5.97, 95%CI = 1.28-27.74, P<0.01)堆积也会增加BE的患病风险, 且不受BMI的影响. 多项荟萃分析也证实, 通过腰围、腰臀比和(或)内脏脂肪组织面积鉴定的中心性肥胖可独立预测BE的发生风险[34-36]. 这是由于中心性肥胖可以导致腹内压力增加并机械地破坏胃食管交界处屏障的完整性, 从而促进胃酸和胆汁反流, 进而加重反流性食管炎并诱导食管鳞状上皮化生, 最终导致BE形成[37-40]. 另一方面, 中心性肥胖患者内脏脂肪组织代谢活跃, 促进了白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等炎性细胞因子和脂联素(adiponectin, APN)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、瘦素(leptin, LEP)等脂肪因子的释放, 这些生物活性物质通过远距分泌和旁分泌的方式发挥全身慢性炎症作用, 独立或协同地促进BE的发生发展[40-45].

1.4 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是指睡眠期间气道部分或完全阻塞, 导致以间歇性缺氧和低通气为主要临床表现的一种潜在致死性综合征[46]. OSAS患者睡眠时常因呼吸道阻塞导致吸气时胸腔负压和食管内负压增高, 且呼吸暂停后连续吸气会引起胸腔和LES压力降低, 从而加重胃食管反流并诱发BE[47,48]. 此外, OSAS患者多肥胖[49]; 相较于健康人群, 肥胖人群的腹内压力显著更高, 因此更容易引起胃食管返流, 最终导致BE的发生[41]. 最近, Hadi等[50]的研究结果显示, BE患者OSAS的患病率显著高于非BE患者(90.7% *vs* 72.4%, *P*<0.01). 当校正GERD和BMI后, OSAS仍显著增加了BE的发生风险(OR = 3.26, 95%CI = 1.72-6.85, *P*<0.01), 且随着OSAS的程度加重, BE的发生风险随之上升, 这可能与缺氧诱导的全身慢性炎症反应有关, 而不完全依赖于胃食管反流和肥胖[50].

1.5 糖尿病 仅少数研究探讨了糖尿病(diabetes mellitus, DM)与BE之间的关联, 且研究结果并不一致. 一项大型的病例对照研究发现, BE患者的DM患病率显著高于非BE患者(5.8% *vs* 5.3%, *P*<0.05); 校正BMI、GERD等危险因素后, DM仍显著增加了BE的发生风险 (OR = 1.49, 95%CI = 1.16-1.91, *P*<0.01)[51]. 然而, 另一项基于英国人群的病例对照研究发现, DM并不会增加BE的发病风险(OR = 1.07, 95%CI = 0.98-1.18)[52]. 最近一项荟萃分析也发现, DM与BE无关(OR = 0.93, 95%CI = 0.71-1.20), 但显著增加了EAC的发生风险(OR = 1.63, 95%CI = 1.19-2.22). 这些研究结果提示DM可能不会影响BE的发病, 但会促进BE进展至EAC[53].

1.6 代谢综合征 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以胰岛素抵抗、中心性肥胖、高脂血症及高血压等疾病为主的症候群[54]. 多项研究显示, MS是发生BE的高危因素[52,54,55]. 最近, 一项纳入了14项研究的荟萃分析也证实, MS显著增加了BE的发病风险(OR = 1.35, 95%CI = 1.15-1.60, *P*<0.01)[56]. 此外, 一项基于白人男性退伍军人的病例对照研究表明, MS的严重程度与BE的发生风险呈剂量-反应关系, 即BE的发病风险随着MS成分数量的增加而呈线性增加, 且高脂血症对BE的发生风险影响最大[57]. 除了脂肪因子可发挥全身慢性炎症作用外[45], MS患者血清中的高甘油三酯水平还会促进胆囊收缩素的分泌, 从而延缓胃排空并降低LES压力[58], 最终加重胃食管反流并诱导BE形成. 此外, 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-I, IGF-1)与靶细胞表面的相应受体结合可调控食管上皮细胞的增殖和分化[59]. 因此, 继发于MS的血清高IGF-1水平可能会进一步增加MS患者发生BE的风险[60].

1.7 幽门螺杆菌感染和幽门螺杆菌根除治疗 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种定植于胃黏膜的微需氧革兰氏阴性菌, 1994年世界卫生组织将其认定为Ⅰ类致癌原[61]. 多数研究认为, *H. pylori*感染, 尤其是CagA阳性菌株感染, 与BE的发病风险呈负相关[62-65]. 最近, 一项荟萃分析也表明, *H. pylori*感染可能是发生BE的保护因素(OR = 0.70, 95%CI = 0.51-0.96, *P*<0.05), 并且CagA阳性菌株感染对发生BE的保护作用更为明显(OR = 0.28, 95%CI= 0.15-0.54, *P*<0.01)[66]. 这可能是因为持续的*H. pylori*感染通过破坏壁细胞的功能、升高LES压力以及减少一过性食管下括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxations, TLESR)的频率及持续时间, 减少了胃酸的分泌和反流, 最终降低了BE的发生风险[37,67,68]. 目前, 仅有一项基于瑞典人群的前瞻性队列研究探讨了*H. pylori*根除治疗与BE发病风险的关系, 结果显示, *H. pylori*根除治疗后, 瑞典人群BE的发病率显著增加(SIR = 3.67, 95%CI = 3.15-4.25)[69], 提示*H. pylori*根除治疗可能是BE的危险因素.

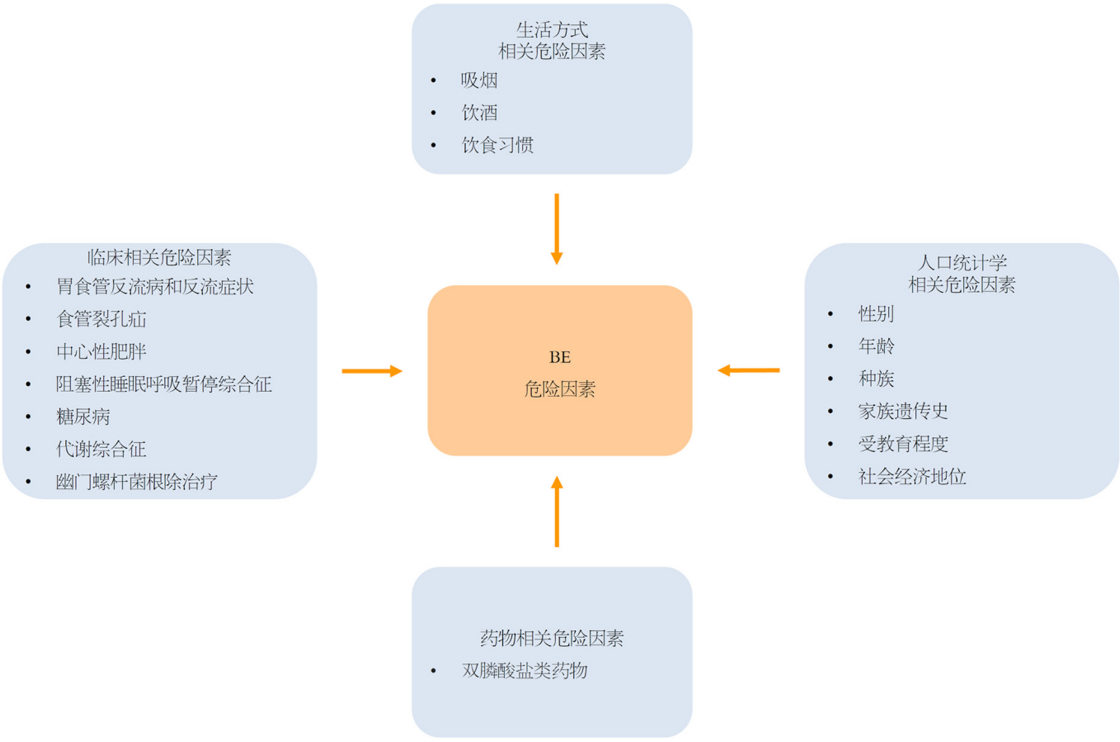
2 人口统计学相关危险因素

2.1 性别 男性BE的发病率是女性的1.5-4.0倍[70-72]. 性激素的差异可能在一定程度上解释了这一现象. 一项基于男性的病例对照研究发现, 游离睾酮(OR = 5.36, 95%CI = 2.21-13.03, *P*<0.01)和游离双氢睾酮(OR = 4.25, 95%CI = 1.87-9.66, *P*<0.01)可显著增加BE的发生风险, 睾酮可降低LES压力并增加TLESR的频率, 从而加重胃食管反流[73]. 一项动物实验也发现, 雌激素可通过抑制壁细胞的功能并减少壁细胞的数量, 以降低基础胃酸分泌, 从而降低BE的发生风险[74].

2.2 年龄 年龄是发生BE的独立危险因素. 年龄每增加10岁, 罹患BE的风险将增加1-2倍[13,75,76]. 一项来自英国和荷兰的多中心、回顾性队列研究比较了不同年龄段人群发生BE的风险; 结果显示, 在40岁-44岁组, 英国和荷兰BE的发病率分别为16/10^5和24/10^5; 在70岁-74岁组, 英国和荷兰BE的发病率分别增至85.6/10^5和87/10^5, BE的发病率与年龄呈线性相关[77]. 目前国内外多项指南也推荐, 年龄>50岁是发生BE的独立预测因素[4,22-25,78].

2.3 种族 全球范围内, 白人种族BE的发病率最高[79]. 一项纳入20412例患者的观察性研究发现, 白人发生BE的风险是黄种人的6倍(OR = 6.03, 95%CI = 3.56-10.22)[72]; 同样, 一项来自美国的大型横断面研究表明, 白人BE的发病率是黑人的5倍[71]. 目前尚不清楚种族对BE发生发展的作用机制. 白人种族肥胖率更高可能是其BE高发病率的原因[80].

2.4 家族遗传史 BE可能是具有遗传倾向的后天性疾病[81],



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 BE的危险因素. BE: Barrett食管.

BE及其相关癌症家族史可增加BE的发生风险. Chak等[82,83]发现, 约7.3%的BE患者有BE或EAC家族史. 目前, 几项全基因组关联研究已确定CRTC1、FOXP1、BARX1、TBX5、GDF7等是BE和EAC的易感基因[84-86].

2.5 *受教育程度* 仅少数研究探讨了受教育程度对BE发病风险的影响. Kendall等[87]发现, 受教育程度与BE的发病风险呈负相关, 随着受教育程度的提高, BE的患病率显著降低. 受教育程度高的患者依从性好, 自身接受能力、自我保健意识、认知疾病的能力强, 有利于控制危险因素[88]. 因此, 受教育程度高的人群罹患BE的风险较低.

2.6 *社会经济地位* 一项英国的病例对照研究表明, 较高的社会经济地位可能是发生BE的独立危险因素(OR = 1.58, 95%CI = 1.15-2.15)[72]. 此外, 一项纳入了20,975例受试者的回顾性队列研究也发现, 与低社会经济地位人群相比, 高社会经济地位人群BE的患病率显著更高(P<0.01), 且确诊为BE时的年龄更小[89]. 这似乎与受教育程度高的人群罹患BE的风险更低的结论相矛盾. 然而我们需要澄清的是, 高社会经济地位人群常有着高糖高脂的饮食习惯[90], 且就医条件更好, 可能会通过更频繁的内镜检查发现BE的患病情况[89].

3 生活方式相关危险因素

3.1 *吸烟* 吸烟可能会增加BE的发生风险. BE患者吸烟史的比例显著高于人群对照组, 且BE的发生风险与吸烟包年数呈正相关[91]. Balasubramanian等[92]进一步指出, 吸烟的GERD患者BE的患病率显著高于无吸烟史的GERD患者(5.2% *vs* 17.0%, P<0.01), 吸烟是GERD患者发生BE的独立危险因素; 随着戒烟时间的延长, BE的发生风险逐渐降低(P for trend<0.01). 此外, 一项随访16年的前瞻性队列研究也发现, 吸烟史和吸烟时长均显著增加了BE的发生风险[93]. 这是由于尼古丁可降低LES压力并导致频繁的TLESR, 从而促进胃食管反流, 最终诱导Barrett上皮生成[94].

3.2 *饮酒* 多数研究未发现饮酒与BE之间存在直接关联[13,89,93,95-98]. 然而, 最近一项纳入了62项观察性研究的荟萃分析却表明, 饮酒可能是发生BE的危险因素(RR = 1.23, 95%CI = 1.13-1.34, P<0.01)[99]. 这可能是由于酒精会导致LES压力降低并加重反流症状, 从而引起食管黏膜损伤并诱导BE形成[98].

3.3 *饮食习惯* 近期, 多项研究探讨了饮食习惯与BE的相关性. 随着糖类[100-102]和脂肪[102,103]摄入量的增加以及膳食纤维[104,105]和富含膳食抗氧化剂的蔬菜、水果[101,102,106-108]摄入量的减少, BE的发生风险将逐渐增加. 高糖高脂和低膳食纤维饮食通过损伤食管黏膜或影响其它危险因素, 如GERD、HH和中心性肥胖, 直接或间接地促进BE的发生发展[109]. 当蔬菜、水果的摄入量过少时, 人体便会缺乏某些抗氧化活性成分(维生素C、维生素E、硒、

镁和β-胡萝卜素)[101,107,108], 从而诱导食管组织氧化应激和DNA损伤, 进而促进BE细胞增殖并增加炎性反应, 最终增加BE的发生风险[110-112].

4 药物相关危险因素

仅少数研究探讨了药物和BE发病风险之间的相关性. 一项基于美国退伍军人的病例对照研究比较了有无BE患者双膦酸盐类药物的使用情况, 结果发现, BE患者双膦酸盐类药物的使用率显著高于非BE患者(4.6% *vs* 2.5%), 且口服双膦酸盐类药物可能是发生BE的危险因素(OR = 2.33, 95%CI = 1.11-4.88, P<0.01)[113]. 双膦酸盐是破骨细胞介导的骨质吸收的选择性抑制剂, 用于治疗和预防骨质疏松症[113]. 它可通过抑制甲羟戊酸途径干扰细胞周期进程, 从而影响食管上皮干细胞的增殖与分化, 最终加重胃食管反流引起的食管损伤并诱导Barrett上皮生成[114]. 此外, 有研究也发现, 非甾体类抗炎药[99,115]和他汀类药物[116]的使用可能会降低BE的发生风险.

5 结论

作为目前唯一已知的EAC的癌前病变, BE在全球的发病率不断升高. 因此, 掌握BE发生发展的危险因素对于EAC的预防、风险分层、早期识别和诊治至关重要. 除性别、种族、遗传等不可变因素外, 以GERD、中心性肥胖、吸烟等为主的可变危险因素应引起重视(图1). 未来应正确引导人们认识这些危险因素, 提高人群健康意识, 保持良好的生活习惯, 从而降低BE和EAC的发病率.

6 参考文献

1 Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7933-7943 [PMID: 26185366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7933]

2 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60643-6]

3 Yeh C, Hsu CT, Ho AS, Sampliner RE, Fass R. Erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Taiwan: a higher frequency than expected. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 702-706 [PMID: 9125635 DOI: 10.1023/a:1018835324210]

4 Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]

5 Thrift AP. Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: How Common Are They Really? *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1988-1996 [PMID: 29671158 DOI: 10.1007/s10620-018-5068-6]

6 Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998; 58: 2929-2934 [PMID: 9679948]

7 Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, Howden CW. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012; 61: 970-976 [PMID: 21997553 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300730]

8 Mikolašević I, Bokun T, Filipec Kanižaj T. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and esophageal adenocarcinoma - where do we stand? *Croat Med J* 2018; 59: 97-99 [PMID: 29972731 DOI: 10.3325/cmj.2018.59.97]

9 Anderson LA, Watson RG, Murphy SJ, Johnston BT, Comber H, Mc Guigan J, Reynolds JV, Murray LJ. Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1585-1594 [PMID: 17461453 DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.1585]

10 Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157: 808-816 [PMID: 23208168 DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00008]

11 Quach DT, Pham QTT, Tran TLT, Vu NTH, Le QD, Nguyen DTN, Dang NLB, Le HM, Le NQ, Sharma P, Ho KY. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors of Barrett esophagus in Vietnamese patients with upper gastrointestinal symptoms. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21791 [PMID: 32846811 DOI: 10.1097/md.0000000000021791]

12 Asreah RH, Abdullhameed A. Risk factors of erosive esophagitis and barrett's esophagus in patients with reflux symptoms. *Med J Islam Repub Iran* 2021; 35: 75 [PMID: 34290999 DOI: 10.47176/mjiri.35.75]

13 Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 306-309 [PMID: 11588545 DOI: 10.1097/00004836-200110000-00010]

14 Johansson J, Håkansson HO, Mellblom L, Kempas A, Johansson KE, Granath F, Nyrén O. Risk factors for Barrett's oesophagus: a population-based approach. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 148-156 [PMID: 17327933 DOI: 10.1080/00365520600881037]

15 Kendall BJ, Macdonald GA, Prins JB, O'Brien S, Whiteman DC; Study of Digestive Health. Total body fat and the risk of Barrett's oesophagus - a bioelectrical impedance study. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 266-272 [PMID: 24726825 DOI: 10.1016/j.canep.2014.03.006]

16 Liu X, Wong A, Kadri SR, Corovic A, O'Donovan M, Lao-Sirieix P, Lovat LB, Burnham RW, Fitzgerald RC. Gastro-esophageal reflux disease symptoms and demographic factors as a pre-screening tool for Barrett's esophagus. *PLoS One* 2014; 9: e94163 [PMID: 24736597 DOI: 10.1371/journal.pone.0094163]

17 Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, Oberg S, Crookes PF, Hagen JA, Bremner CG, Sillin LF 3rd, Mason RJ, DeMeester TR. Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 2001; 136: 1267-1273 [PMID: 11695971 DOI: 10.1001/archsurg.136.11.1267]

18 Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, Richardson PA, El-Serag HB. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 915-922 [PMID: 23567358 DOI: 10.1038/ajg.2013.72]

19 Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1729, 1730-7; quiz 1738 [PMID: 20485283 DOI: 10.1038/ajg.2010.194]

20 Wang DH, Clemons NJ, Miyashita T, Dupuy AJ, Zhang W, Szczepny A, Corcoran-Schwartz IM, Wilburn DL, Montgomery EA, Wang JS, Jenkins NA, Copeland NA, Harmon JW, Phillips

WA, Watkins DN. Aberrant epithelial-mesenchymal Hedgehog signaling characterizes Barrett's metaplasia. *Gastroenterology* 2010; 138: 1810-1822 [PMID: 20138038 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.048]
21 Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, Ramsey L, Dvorakova B, Bernstein H, Holubec H, Sampliner RE, Guy N, Condon A, Bernstein C, Green SB, Prasad A, Garewal HS. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut* 2007; 56: 763-771 [PMID: 17145738 DOI: 10.1136/gut.2006.103697]
22 Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, Hassan C, Pech O, Repici A, Bergman J, di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191-198 [PMID: 28122386 DOI: 10.1055/s-0042-122140]
23 Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30-50; quiz 51 [PMID: 26526079 DOI: 10.1038/ajg.2015.322]
24 ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, Fukami N, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Lightdale J, Malpas PM, Maple JT, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf RN, Shergill A, Dominitz JA, Cash BD; Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1087-1094 [PMID: 23164510 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.004]
25 American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091 [PMID: 21376940 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.030]
26 Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep* 2019; 92: 321-325 [PMID: 31750430 DOI: 10.15386/mpr-1323]
27 Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2054-2059 [PMID: 10445527 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01277.x]
28 Chen YH, Yu HC, Lin KH, Lin HS, Hsu PI. Prevalence and risk factors for Barrett's esophagus in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3231-3241 [PMID: 31333314 DOI: 10.3748/wjg.v25.i25.3231]
29 Eusebi LH, Telese A, Cirota GG, Haidry R, Zagari RM, Bazzoli F, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: risk factors for Barrett's oesophagus in individuals with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 968-976 [PMID: 33705573 DOI: 10.1111/apt.16321]
30 Dhawan D, Sharma S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 203: 105737 [PMID: 32818561 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105737]
31 Usui G, Shinozaki T, Jinno T, Fujibayashi K, Morikawa T, Gunji T, Matsuhashi N. Association between visceral abdominal obesity and long-segment Barrett's esophagus in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2020; 55: 189-197 [PMID: 31667587 DOI: 10.1007/s00535-019-01640-3]
32 Thrift AP, Kramer JR, Alsarraj A, El-Serag HB. Fat mass by bioelectrical impedance analysis is not associated with increased risk of Barrett esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 218-223 [PMID: 23842216 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829ae98c]
33 Nelsen EM, Kirihara Y, Takahashi N, Shi Q, Lewis JT, Namasivayam V, Buttar NS, Dunagan KT, Prasad GA. Distribution of body fat and its influence on esophageal inflammation and dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 728-34; quiz e61-2 [PMID: 22433923 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.007]
34 Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, Iyer PG. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1399-1412.e7 [PMID: 23707461 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009]
35 Kubo A, Cook MB, Shaheen NJ, Vaughan TL, Whiteman DC, Murray L, Corley DA. Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Gut* 2013; 62: 1684-1691 [PMID: 23355549 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303753]
36 Di J, Cheng Y, Chang D, Liu Y. A Meta-Analysis of the Impact of Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Microbiome on the Diagnosis of Barrett's Esophagus. *Dig Dis* 2020; 38: 165-177 [PMID: 31630142 DOI: 10.1159/000502376]
37 Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry C, Rumore GJ, Buffler PA. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 34-41; quiz 311 [PMID: 17631128 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.046]
38 El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007; 56: 749-755 [PMID: 17127706 DOI: 10.1136/gut.2006.100263]
39 Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; 130: 639-649 [PMID: 16530504 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.016]
40 Paris S, Ekeanyanwu R, Jiang Y, Davis D, Spechler SJ, Souza RF. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021; 321: G335-G343 [PMID: 34405732 DOI: 10.1152/ajpgi.00199.2021]
41 Ryan AM, Duong M, Healy L, Ryan SA, Parekh N, Reynolds JV, Power DG. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 309-319 [PMID: 21470937 DOI: 10.1016/j.canep.2011.03.001]
42 Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, Prins JB, Brown I, Walker N, Pandeya N, Green AC, Webb PM, Whiteman DC; Study of Digestive Health. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 448-454 [PMID: 18178609 DOI: 10.1136/gut.2007.131243]
43 Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD, Zhang M, Wang M, Spacek MB, Donovan JL, Bright SD, Shaheen NJ. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut* 2009; 58: 1583-1589 [PMID: 19570765 DOI: 10.1136/gut.2008.171553]
44 Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, Zurakowski A. Serum concentrations of TNF-alpha and soluble TNF-alpha receptors in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1392-1395 [PMID: 11126333 DOI: 10.1038/sj.ijo.0801398]
45 Almers LM, Graham JE, Havel PJ, Corley DA. Adiponectin May Modify the Risk of Barrett's Esophagus in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2256-64.e1-3 [PMID: 25632808 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.009]
46 Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung* 2021; 199: 87-101 [PMID: 33713177 DOI: 10.1007/s00408-021-00426-w]
47 Jaimchariyatam N, Tantipornsinchai W, Desudchit T, Gonlachanvit S. Association between respiratory events and nocturnal gastroesophageal reflux events in patients with coexisting obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med* 2016; 22: 33-38 [PMID: 27544833 DOI: 10.1016/j.sleep.2016.04.013]
48 Elfanagely Y, Atsawarungruangkit A, Scharfen J, Pavlech L, Moss

SF. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3689-3697 [PMID: 33236316 DOI: 10.1007/s10620-020-06709-1]
49 Orr WC, Robert JJ, Houck JR, Giddens CL, Tawk MM. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 330-334 [PMID: 19968010]
50 Hadi YB, Khan AA, Naqvi SFZ, Kupec JT. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 408-411 [PMID: 31290178 DOI: 10.1111/jgh.14779]
51 Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, Das A, Cooper GS, Chak A. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1108-1114.e5 [PMID: 23591277 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.024]
52 Drahos J, Li L, Jick SS, Cook MB. Metabolic syndrome in relation to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Results from a large population-based case-control study in the Clinical Practice Research Datalink. *Cancer Epidemiol* 2016; 42: 9-14 [PMID: 26972225 DOI: 10.1016/j.canep.2016.02.008]
53 Petrick JL, Li N, Anderson LA, Bernstein L, Corley DA, El Serag HB, Hardikar S, Liao LM, Liu G, Murray LJ, Rubenstein JH, Schneider JL, Shaheen NJ, Thrift AP, van den Brandt PA, Vaughan TL, Whiteman DC, Wu AH, Zhao WK, Gammon MD, Cook MB. Diabetes in relation to Barrett's esophagus and adenocarcinomas of the esophagus: A pooled study from the International Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Cancer* 2019; 125: 4210-4223 [PMID: 31490550 DOI: 10.1002/cncr.32444]
54 Drahos J, Ricker W, Parsons R, Pfeiffer RM, Warren JL, Cook MB. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: an analysis of SEER-Medicare Data. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 282-288 [PMID: 24671095 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000119]
55 Lee SW, Lien HC, Chang CS, Lee TY, Peng YC, Yeh HZ. Association of metabolic syndrome with erosive esophagitis and Barrett's esophagus in a Chinese population. *J Chin Med Assoc* 2017; 80: 15-18 [PMID: 27756532 DOI: 10.1016/j.jcma.2016.08.007]
56 Karimian M, Salamati M, Azami M. The relationship between metabolic syndrome and increased risk of Barrett's esophagus: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 138 [PMID: 32375671 DOI: 10.1186/s12876-020-01267-2]
57 Thrift AP, Hilal J, El-Serag HB. Metabolic syndrome and the risk of Barrett's oesophagus in white males. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1182-1189 [PMID: 25801197 DOI: 10.1111/apt.13176]
58 Babaei A, Mittal R. Cholecystokinin induces esophageal longitudinal muscle contraction and transient lower esophageal sphincter relaxation in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G734-G742 [PMID: 29902066 DOI: 10.1152/ajpgi.00127.2018]
59 Frysak Z, Schovanek J, Iacobone M, Karasek D. Insulin-like Growth Factors in a clinical setting: Review of IGF-I. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159: 347-351 [PMID: 26365932 DOI: 10.5507/bp.2015.041]
60 Greer KB, Thompson CL, Brenner L, Bednarchik B, Dawson D, Willis J, Grady WM, Falk GW, Cooper GS, Li L, Chak A. Association of insulin and insulin-like growth factors with Barrett's oesophagus. *Gut* 2012; 61: 665-672 [PMID: 21930730 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300641]
61 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]
62 Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, Metko V, Kao JY. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 239-245 [PMID: 23988686 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.029]
63 Rajendra S, Ackroyd R, Robertson IK, Ho JJ, Karim N, Kutty KM. Helicobacter pylori, ethnicity, and the gastroesophageal reflux disease spectrum: a study from the East. *Helicobacter* 2007; 12: 177-183 [PMID: 17309756 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00489.x]
64 Ackermark P, Kuipers EJ, Wolf C, Breumelhof R, Seldenrijk CA, Timmer R, Segeren KC, Kusters JG, Smout AJ. Colonization with cagA-positive Helicobacter pylori strains in intestinal metaplasia of the esophagus and the esophagogastric junction. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1719-1724 [PMID: 12907324 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07585.x]
65 Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA, El-Serag HB, Rubenstein JH, Thrift AP. Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1148-1155 [PMID: 29880962 DOI: 10.1038/s41395-018-0070-3]
66 Du YL, Duan RQ, Duan LP. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 459 [PMID: 34876031 DOI: 10.1186/s12876-021-02036-5]
67 Hackelsberger A, Günther T, Schultze V, Peitz U, Malfertheiner P. Role of aging in the expression of Helicobacter pylori gastritis in the antrum, corpus, and cardia. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 138-143 [PMID: 10192190 DOI: 10.1080/00365529950172989]
68 Kandulski A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 402-407 [PMID: 24848647 DOI: 10.1097/mog.0000000000000085]
69 Doorakkers E, Lagergren J, Santoni G, Engstrand L, Brusselaers N. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter* 2020; 25: e12688 [PMID: 32175626 DOI: 10.1111/hel.12688]
70 van Blankenstein M, Looman CW, Johnston BJ, Caygill CP. Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 568-576 [PMID: 15743353 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40187.x]
71 Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut* 2009; 58: 182-188 [PMID: 18978173 DOI: 10.1136/gut.2008.163360]
72 Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 454-460 [PMID: 16076833 DOI: 10.1093/aje/kwi218]
73 Cook MB, Wood SN, Cash BD, Young P, Acosta RD, Falk RT, Pfeiffer RM, Hu N, Su H, Wang L, Wang C, Gherman B, Giffen C, Dykes C, Turcotte V, Caron P, Guillemette C, Dawsey SM, Abnet CC, Hyland PL, Taylor PR. Association between circulating levels of sex steroid hormones and Barrett's esophagus in men: a case-control analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 673-682 [PMID: 25158929 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.08.027]
74 Adeniyi KO. Gastric acid secretion and parietal cell mass: effect of sex hormones. *Gastroenterology* 1991; 101: 66-69 [PMID: 2044927 DOI: 10.1016/0016-5085(91)90460-3]
75 Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ. Can symptoms predict endoscopic findings in GERD? *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 661-670 [PMID: 14595298 DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02011-x]
76 Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF Jr, Metko V, Near E, Kellenberg J, Kalish T, Inadomi JM. Prediction of Barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 353-362 [PMID: 23318485 DOI:

10.1038/ajg.2012.446]
77 Masclee GM, Coloma PM, de Wilde M, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. The incidence of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma in the United Kingdom and The Netherlands is levelling off. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1321-1330 [PMID: 24738722 DOI: 10.1111/apt.12759]
78 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 许昌芹. 中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017年, 万宁). 中华消化内镜杂志 2017; 34: 609-620 [DOI: 10.19538/jnk2017090106]
79 Schneider JL, Corley DA. The Troublesome Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27: 353-364 [PMID: 28577761 DOI: 10.1016/j.giec.2017.03.002]
80 Liu B, Du Y, Wu Y, Snetselaar LG, Wallace RB, Bao W. Trends in obesity and adiposity measures by race or ethnicity among adults in the United States 2011-18: population based study. *BMJ* 2021; 372: n365 [PMID: 33727242 DOI: 10.1136/bmj.n365]
81 Fahmy N, King JF. Barrett's esophagus: an acquired condition with genetic predisposition. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1262-1265 [PMID: 8338095]
82 Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, Grady WM, Kinnard M, Willis JE, Elston R, Eng C. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1668-1673 [PMID: 16985029 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-06-0293]
83 Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, Cooper GS, Sivak MV Jr, Goddard KA. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002; 51: 323-328 [PMID: 12171951 DOI: 10.1136/gut.51.3.323]
84 Levine DM, Ek WE, Zhang R, Liu X, Onstad L, Sather C, Lao-Sirieix P, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, Bird NC, Hardie LJ, Murray LJ, Reid BJ, Chow WH, Risch HA, Nyrén O, Ye W, Liu G, Romero Y, Bernstein L, Wu AH, Casson AG, Chanock SJ, Harrington P, Caldas I, Debiram-Beecham I, Caldas C, Hayward NK, Pharoah PD, Fitzgerald RC, Macgregor S, Whiteman DC, Vaughan TL. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat Genet* 2013; 45: 1487-1493 [PMID: 24121790 DOI: 10.1038/ng.2796]
85 Palles C, Chegwidden L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F, Peppelenbosch MP, Kovac M, Adams CL, Prenen H, Briggs S, Harrison R, Sanders S, MacDonald D, Haigh C, Tucker A, Love S, Nanji M, deCaestecker J, Ferry D, Rathbone B, Hapeshi J, Barr H, Moayyedi P, Watson P, Zietek B, Maroo N, Gay L, Underwood T, Boulter L, McMurtry H, Monk D, Patel P, Ragunath K, Al Dulaimi D, Murray I, Koss K, Veitch A, Trudgill N, Nwokolo C, Rembacken B, Atherfold P, Green E, Ang Y, Kuipers EJ, Chow W, Paterson S, Kadri S, Beales I, Grimley C, Mullins P, Beckett C, Farrant M, Dixon A, Kelly S, Johnson M, Wajed S, Dhar A, Sawyer E, Roylance R, Onstad L, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, Bird NC, Hardie LJ, Reid BJ, Ye W, Liu G, Romero Y, Bernstein L, Wu AH, Casson AG, Fitzgerald R, Whiteman DC, Risch HA, Levine DM, Vaughan TL, Verhaar AP, van den Brande J, Toxopeus EL, Spaander MC, Wijnhoven BP, van der Laan LJ, Krishnadath K, Wijmenga C, Trynka G, McManus R, Reynolds JV, O'Sullivan J, MacMathuna P, McGarrigle SA, Kelleher D, Vermeire S, Cleynen I, Bisschops R, Tomlinson I, Jankowski J. Polymorphisms near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015; 148: 367-378 [PMID: 25447851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.041]
86 Becker J, May A, Gerges C, Anders M, Veits L, Weise K, Czamara D, Lyros O, Manner H, Terheggen G, Venerito M, Noder T, Mayershofer R, Hofer JH, Karch HW, Ahlbrand CJ, Arras M, Hofer S, Mangold E, Heilmann-Heimbach S, Heinrichs SK, Hess T, Kiesslich R, Izbicki JR, Hölscher AH, Bollschweiler E, Malfertheiner P, Lang H, Moehler M, Lorenz D, Müller-Myhsok B, Ott K, Schmidt T, Whiteman DC, Vaughan TL, Nöthen MM, Hackelsberger A, Schumacher B, Pech O, Vashist Y, Vieth M, Weismüller J, Neuhaus H, Rösch T, Ell C, Gockel I, Schumacher J. Supportive evidence for FOXP1, BARX1, and FOXF1 as genetic risk loci for the development of esophageal adenocarcinoma. *Cancer Med* 2015; 4: 1700-1704 [PMID: 26383589 DOI: 10.1002/cam4.500]
87 Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, Prins JB, O'Brien S, Whiteman DC; Study of Digestive Health. The risk of Barrett's esophagus associated with abdominal obesity in males and females. *Int J Cancer* 2013; 132: 2192-2199 [PMID: 23034724 DOI: 10.1002/ijc.27887]
88 Cain KK, Flanigan JL, Dalrymple WA, Patrie J, Harrison MB, Barrett MJ. The Effect of Education on Symptom Onset and Severity of Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2021; 8: 555-562 [PMID: 33981788 DOI: 10.1002/mdc3.13195]
89 Wang SE, Kendall BJ, Hodge AM, Dixon-Suen SC, Dashti SG, Makalic E, Williamson EM, Thomas RJS, Giles GG, English DR. Demographic and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in Australia. *Dis Esophagus* 2022; 35 [PMID: 34409990 DOI: 10.1093/dote/doab058]
90 Eini-Zinab H, Shoaibinobarian N, Ranjbar G, Norouzian Ostad A, Sobhani SR. Association between the socio-economic status of households and a more sustainable diet. *Public Health Nutr* 2021; 24: 6566-6574 [PMID: 34551847 DOI: 10.1017/s136898002100402x]
91 Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, Giffen C, Chow WH, Vaughan TL, Whiteman DC, Corley DA. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterology* 2012; 142: 744-753 [PMID: 22245667 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.049]
92 Balasubramanian G, Gupta N, Giacchino M, Singh M, Kanakadandi V, Gaddam S, Wani SB, Higbee AD, Rastogi A, Bansal A, Sharma P. Cigarette smoking is a modifiable risk factor for Barrett's oesophagus. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 430-437 [PMID: 24917994 DOI: 10.1177/2050640613504917]
93 Steevens J, Schouten LJ, Driessen AL, Huysentruyt CJ, Keulemans YC, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 345-358 [PMID: 21173169 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-10-0636]
94 Kadakia SC, Kikendall JW, Maydonovitch C, Johnson LF. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1785-1790 [PMID: 7572895]
95 Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR, McGuigan J, Comber H, Reynolds JV, Murray LJ. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 799-805 [PMID: 19162028 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.005]
96 Thrift AP, Kramer JR, Richardson PA, El-Serag HB. No significant effects of smoking or alcohol consumption on risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 108-116 [PMID: 24114046 DOI: 10.1007/s10620-013-2892-6]
97 Thrift AP, Cook MB, Vaughan TL, Anderson LA, Murray LJ, Whiteman DC, Shaheen NJ, Corley DA. Alcohol and the risk of Barrett's esophagus: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1586-1594 [PMID: 25047401 DOI: 10.1038/ajg.2014.206]
98 Filiberti RA, Fontana V, De Ceglie A, Blanchi S, Grossi E, Della Casa D, Lacchin T, De Matthaeis M, Ignomirelli O, Cappiello R, Rosa A, Foti M, Laterza F, D'Onofrio V, Iaquinto G, Conio M. Alcohol consumption pattern and risk of Barrett's oesophagus and erosive oesophagitis: an Italian case-control study. *Br J Nutr* 2017;

117: 1151-1161 [PMID: 28478792 DOI: 10.1017/s0007114517000940]
99 Zhao Z, Yin Z, Zhang C. Lifestyle interventions can reduce the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis of 62 studies involving 250,157 participants. *Cancer Med* 2021; 10: 5297-5320 [PMID: 34128354 DOI: 10.1002/cam4.4061]
100 Li N, Petrick JL, Steck SE, Bradshaw PT, McClain KM, Niehoff NM, Engel LS, Shaheen NJ, Corley DA, Vaughan TL, Gammon MD. Dietary sugar/starches intake and Barrett's esophagus: a pooled analysis. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 1007-1017 [PMID: 28864851 DOI: 10.1007/s10654-017-0301-8]
101 Dai Q, Cantwell MM, Murray LJ, Zheng W, Anderson LA, Coleman HG; FINBAR study group. Dietary magnesium, calcium:magnesium ratio and risk of reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: a population-based case-control study. *Br J Nutr* 2016; 115: 342-350 [PMID: 26563986 DOI: 10.1017/s0007114515004444]
102 Filiberti RA, Fontana V, De Ceglie A, Blanchi S, Lacchin T, De Matthaeis M, Ignomirelli O, Cappiello R, Rosa A, D'Onofrio V, Iaquinto G, Conio M. Dietary Habits and Risk of Esophagitis and Barrett's Esophagus: A Multicenter Italian Case-Control Study. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3448-3460 [PMID: 33073332 DOI: 10.1007/s10620-020-06658-9]
103 Jiao L, Kramer JR, Chen L, Rugge M, Parente P, Verstovsek G, Alsarraj A, El-Serag HB. Dietary consumption of meat, fat, animal products and advanced glycation end-products and the risk of Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 817-824 [PMID: 23957669 DOI: 10.1111/apt.12459]
104 Mulholland HG, Cantwell MM, Anderson LA, Johnston BT, Watson RG, Murphy SJ, Ferguson HR, McGuigan J, Reynolds JV, Comber H, Murray LJ. Glycemic index, carbohydrate and fiber intakes and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 279-288 [PMID: 18839322 DOI: 10.1007/s10552-008-9242-6]
105 Zhang X, Anandasabapathy S, Abrams J, Othman M, Badr HJ. Lifestyle Risk Factors, Quality of Life, and Intervention Preferences of Barrett's Esophagus Patients: A Prospective Cohort Study. *Glob Adv Health Med* 2021; 10: 21649561211001346 [PMID: 33767920 DOI: 10.1177/21649561211001346]
106 Veugelers PJ, Porter GA, Guernsey DL, Casson AG. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006; 19: 321-328 [PMID: 16984526 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00602.x]
107 Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP Jr, Buffler P, Corley DA. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1614-23; quiz 1624 [PMID: 18494834 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01838.x]
108 Ibiebele TI, Hughes MC, Nagle CM, Bain CJ, Whiteman DC, Webb PM; Study of Digestive Health and Australian Cancer Study. Dietary antioxidants and risk of Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus in an Australian population. *Int J Cancer* 2013; 133: 214-224 [PMID: 23292980 DOI: 10.1002/ijc.28016]
109 De Ceglie A, Fisher DA, Filiberti R, Blanchi S, Conio M. Barrett's esophagus, esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: the role of diet. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 7-16 [PMID: 20970272 DOI: 10.1016/j.gcb.2010.08.015]
110 Luo Y, Henle ES, Linn S. Oxidative damage to DNA constituents by iron-mediated fenton reactions. The deoxycytidine family. *J Biol Chem* 1996; 271: 21167-21176 [PMID: 8702887]
111 Barrett MT, Sanchez CA, Prevo LJ, Wong DJ, Galipeau PC, Paulson TG, Rabinovitch PS, Reid BJ. Evolution of neoplastic cell lineages in Barrett oesophagus. *Nat Genet* 1999; 22: 106-109 [PMID: 10319873 DOI: 10.1038/8816]
112 Corley DA, Kubo A, Levin TR, Habel L, Zhao W, Leighton P, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P, Block G. Iron intake and body iron stores as risk factors for Barrett's esophagus: a community-based study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2997-3004 [PMID: 18853987 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02156.x]
113 Lin D, Kramer JR, Ramsey D, Alsarraj A, Verstovsek G, Rugge M, Parente P, Graham DY, El-Serag HB. Oral bisphosphonates and the risk of Barrett's esophagus: case-control analysis of US veterans. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1576-1583 [PMID: 23857477 DOI: 10.1038/ajg.2013.222]
114 Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 34-41 [PMID: 21111853 DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.008]
115 Schneider JL, Zhao WK, Corley DA. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 436-443 [PMID: 25213077 DOI: 10.1007/s10620-014-3349-2]
116 Beales IL, Dearman L, Vardi I, Loke Y. Reduced Risk of Barrett's Esophagus in Statin Users: Case-Control Study and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 238-246 [PMID: 26386857 DOI: 10.1007/s10620-015-3869-4]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月28日; 30(14): 614-622

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.614

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

述评 EDITORIAL

肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略

盛 霞, 秦建民

盛霞, 复旦大学附属闵行医院病理科 上海市 201100

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

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

基金项目: 上海市闵行区医学特色专科项目, No. 2020MWFC03.

作者贡献分布: 本文由盛霞和秦建民完成; 秦建民修改润色.

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

收稿日期: 2022-05-05
修回日期: 2022-05-24
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-28

Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma

Xia Sheng, Jian-Min Qin

Xia Sheng, Department of Pathology, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201100, China

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

Supported by: Medical Special Project of Minhang District of Shanghai, No. 2020MWFC03.

Corresponding author: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin68@hotmail.com

Received: 2022-05-05
Revised: 2022-05-24
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-28

Abstract

Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma (SiCCA) is a malignant tumor composed of mixed epithelial cells and mesenchymal cells derived from malignant bile duct cells. SiCCA has a low incidence and has no specific clinical manifestations and serological and imaging examinations. The diagnosis of SiCCA relies on histopathology and immunohistochemistry. The very high malignancy of SiCCA makes it prone to liver and other organ metastases. SiCCA has a poor prognosis because it has a low surgical resection rate, is easy to relapse shortly after surgery, and has no effective prevention and treatment measures. Comprehensive analysis integrating imaging, serum tumor markers, and histopathological examination technology is an important measure to improve the diagnosis of SiCCA and reduce the misdiagnosis rate. Early diagnosis, surgical treatment, and comprehensive postoperative treatment based on chemotherapy are the keys to improving the survival and prognosis of patients with SiCCA.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma; Diagnosis; Treatment; Strategy

Citation: Sheng X, Qin JM. Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(14): 614-622
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/614.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.614

摘要

肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)是一种由混杂的恶性胆管细胞来源的上皮细胞和间充质细胞组成的恶性肿

瘤, 发病率低, 临床表现、血清学和影像学检查无特异性, 确诊依靠组织病理和免疫组化. SiCCA恶性程度高, 极易发生肝内或其它脏器转移, 易侵犯临近脏器, 手术切除率低, 且术后短期内易复发, 尚无有效防治措施, 预后差. 利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 是提高SiCCA诊断, 降低误诊率的重要措施, 早期诊断, 手术治疗和以化疗为主的术后综合治疗, 是提高SiCCA患者生存期, 改善患者预后的关键.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肉瘤样肝内胆管细胞癌; 诊断; 治疗; 策略

核心提要: 肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)发病率低, 恶性程度高, 手术切除率低, 预后差; 利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 提高SiCCA早期诊断, 手术治疗和以化疗为主的术后综合治疗, 是提高SiCCA患者生存期, 改善患者预后的关键.

文献来源: 盛霞, 秦建民. 肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 614-622
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/614.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.614

0 引言

肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)是一种由混杂的恶性胆管细胞来源的上皮细胞和间充质细胞组成的恶性肿瘤, 肉瘤样成分来源于普通肝内胆管癌细胞间变性脱分化, 导致癌细胞发生纺锤形改变, SiCCA的梭形细胞成分不是真正的肉瘤, 而是肝内胆管癌细胞的肉瘤样改变, 3.9%-9.4%肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和4.5%肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)存在肉瘤样转化, 胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma, CCC)中肉瘤样变发生率为5%[1,2]. SiCCA临床表现以发热、腹痛为主, 既往有慢性病毒性肝炎(乙肝或丙肝)、肝硬化、胆囊切除病史高于CCC, SiCCA和iCCA临床表现、血清学或影像学检查无明显差异, 只有通过免疫组化染色的组织病理学检查才能准确诊断, 早期诊断困难, 恶性程度极高, 大多数SiCCA确诊时肿瘤已发生肝内扩散, 侵犯邻近器官或转移至远处器官, 手术切除率低, 术后肿瘤复发和转移率高, 患者预后较CCC更差[3-5]. 由于SiCCA发病率低, 临床表现、血清学和影像学检查无特异性, 最终确诊只能通过病理和免疫组化分析, 因此只有早期诊断、手术治疗、术后以化疗为主的综合治疗, 才能提高SiCCA患者长期生存, 为提高临床医师对SiCCA的认识, 减少漏误诊, 结合相关文献, 探讨SiCCA的临床诊断与治疗策略.

1 临床特点

SiCCA患者年龄37岁-87岁(中位年龄61.5岁), 男性69.6%, 女性30.4%, 肿瘤平均大小8.0 cm (2 cm -22 cm), 肝左叶肿瘤占61.9%, 右叶占33.3%, 肝门占4.8%, 单个肿瘤为78.3%, 多发肿瘤为21.7%; 腹痛、黄疸和发热是SiCCA患者最常见的临床症状, 71.4%有腹痛, 57.1%存在体重减轻, 30.8%出现黄疸, 15.4%伴有发热, 14.3%出现背痛, 28.6%患者腹部触及肿块[6,7]. SiCCA患者38.5%伴有肝内胆管结石, 14.8%患者丙型肝炎抗体阳性和7.4%患者乙型肝炎表面抗原阳性, 3.7%存在肝硬化, 伴有慢性病毒性肝炎(乙肝或丙肝)或肝硬化、胆囊切除病史的SiCCA患者高于CCC患者[8]. 肝内胆管结石和反复胆管感染是具有肉瘤样和巨细胞瘤样特征的肝内胆管细胞癌发生的重要危险因素[9]. 与iCCA相比, SiCCA临床表现、血肿瘤标记物或影像学检查结果无特异性, 准确诊断只有通过免疫组化染色的组织病理学, SiCCA早期诊断困难, 具有侵袭性, 易侵及邻近脏器和发生转移[3]. SiCCA患者中位总生存期(overall survival, OS)显著低于非肉瘤样肝内胆管细胞癌患者(11.9 mo *vs* 18.8 mo, $P<0.01$), SiCCA患者1、3、5年OS分别为47.5%、5%、2.5%, 1、3、5年无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为20%、2.5%和2.5%, 显著低于非肉瘤样肝内胆管细胞癌患者1、3、5年OS(66.9%、23.75%、10%)和PFS(49.4%、19.4%、7.5%, $P<0.01$)[5]. SiCCA恶性程度高于iCCA, 预后更差, 早期诊断和手术治疗是改善SiCCA患者预后的关键.

2 病机

肝内胆管癌细胞的肉瘤样改变是上皮来源的原发癌细胞肉瘤样反分化或去分化结果, 与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)或化生转化密切相关, EMT是上皮表型通过生化改变转化为间质表型的生物学过程, 是肉瘤样改变的重要机制, 包括癌细胞迁移能力增强、侵袭性增强、对凋亡的抗性增强、细胞外基质成分的生成增加[10]. 另外肝内胆管细胞癌组织中多能干细胞向不同方向癌或肉瘤的双相分化, 从癌细胞中获得具有多能分化潜能的肉瘤样再分化癌细胞, 与SiCCA发生密切相关[4]. Seol等[11]利用DNA芯片技术研究发现胆管癌肉瘤转分化相关的表达基因, 包括*HOXA9*、*MUC13*和甲基化沉默基因(如*LDHB*、*BNIP3*、*UCHL1*和*NPTX2*), 在具有典型肉瘤表型的胆

管癌细胞株SCK中表达升高, 提示具有肉瘤样改变的胆管癌细胞具有高度侵袭性, DNA去甲基化不仅参与了胆管癌肉瘤样脱分化进程, 而且参与肿瘤侵袭转移. 肉瘤样胆管癌细胞SCK存在p53基因的缺失突变, *Fas*/*FasL* 、*EGFR* mRNA表达水平降低, *PRSS4*基因的表达下降幅度最大(-22.2倍), 细胞骨架结构基因包括*KRT18*、*EPB72*、*MPZL1*、*KRT7*、*KRT14*、*PLEK2*、*KRT8*、*KRT15*、*KRT19*、*LAD1*和*VIL2*表达下降, 而间质细胞标志物vimentin表达增加, 编码粘附分子的基因包括*LGAL1*、*PRG1*、*BYSL*、*ARHE*、*LAMB1*、*VEGF*和*LGAL3*表达上调, 与细胞生长调节相关的基因(如*IGFBP3*、*CSF-1*、*TGFBI*)表达增加, 这些基因均参与了胆管癌细胞的肉瘤样改变或肿瘤进展. *LGALS1*、*TGFBI*、*CES1*、*LDHB*、*UCHL1*、*ASPH*和*VDAC1* mRNA在肉瘤样胆管癌细胞SCK中优先表达, *VIL2*、*CCND2*、*S100P*、*CALB1*、*MAL2*、*GPX2*和*ANXA8* mRNA在普通胆管癌细胞中过表达, 而在肉瘤样胆管癌细胞SCK中表达较弱, 其中*VIL2*和*ANXA8* mRNA表达随胆管癌细胞分化异常程度的降低而降低. *LDHB*、*UCHL1*、*S100P*、*GPX1*分别在分化良好、中等、差、肉瘤的胆管癌组织中表达, 其中*LDHB*和*UCHL1*表达随肿瘤分化异常程度的增加而增加, 而S100P和GPX1则随肿瘤分化异常程度的降低而降低, 提示胆管癌细胞中这些基因表达异常参与了胆管癌细胞异常分化导致肉瘤样变[12]. Nakajima等[2]研究发现胆管癌中肉瘤样改变的发生率约为5%, 肿瘤组织中与EMT相关的蛋白*Vimentin*和*TWIST1*表达上调, 甲基化沉默蛋白*LDHB*、*BNIP3*、*UCHL1*和*NPTX2*在胆管癌肉瘤样转分化过程中表达恢复. 与普通胆管癌细胞相比, *GSTT1*、*TACSTD*、*BST2*、*RAB25*和*MAL2*基因在肉瘤样胆管癌细胞SCK中表达下调, 与肿瘤进展和转移相关的基因(*HOXA9*、*MUC13*、*GAGE*和*CT-45*)表达上调[13-16]. 甲基化沉默基因包括*LDHB*、*Bnip3*、血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)和*UCHL1*仅在肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达, Vimentin和TWIST1表达随肿瘤去分化而增加, 由于*LDHB*、*BNIP3*和*UCHL1*是肿瘤甲基化沉默基因, 表明DNA去甲基化参与了胆管癌细胞去分化[17-19]. HO-1仅在肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达, TWIST1在SCK细胞中过表达, LCN2仅在SCK细胞中表达下调, EFNA1表达随着肿瘤去分化而降低, 表明这些蛋白表达变化参与胆管癌细胞分化和细胞间质转化, 参与癌细胞肉瘤样变[20,21]. Lee等[22]研究发现肉瘤样胆管癌细胞SCK很少表达膜联蛋白A8(Annexin8, ANXA8) 和局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)蛋白, 随着F-肌动蛋白的交互增加和肌动蛋白应力纤维的形成, 出现大量的丝状伪足. 异位过表达ANXA8能够逆转肉瘤样胆管癌细胞的形态变化和分子事件, EGF介导的叉头盒蛋白O4(forkhead box O4, FOXO4)参与ANXA8表达的上游信号通路, ANXA8被EGF介导的FOXO4磷酸化转录下调, 与胆管癌肿瘤进展和转移有关; 肉瘤样胆管癌细胞SCK比其他胆管癌细胞表现出更高的PI3K/Akt/mTOR信号通路激活, 通路中效应因子4EBP1和S6K1磷酸化被激活, 参与EGF介导的胆管癌细胞EMT. Matak等[23]通过对手术切除SiCCA患者肿瘤组织细胞传代培养, 选择阳性、阴性、阳阴性混合表达角蛋白7(keratin-7, K-7)肉瘤样胆管癌细胞亚克隆, 以及甲醛固定或多聚甲醛固定的石蜡包埋肿瘤组织进行核心活检, 收集具有明确形态特征的癌成分、肉瘤成分、移行区、转移肿瘤的组织样本提取总RNA, 然后应用功能注释聚类分析肉瘤样分化(和/或转移)成分中差异表达基因, 结果显示细胞-细胞连接相关基因(*DSP*、*JUP*、*PVRL4*、*GJB3*、*GJB4*、*GJB6*、*TJP3*、*CGN*)和上皮分化相关基因(*CDH1*、*CDH3*、*CRB3*、*OCLN*、*DDR1*、*EPCAM*、*CLDN3*、*FGFR2b*)表达下调, 而与间质细胞分化相关基因(*MMP2*, *MMP11*, *CDH2*, *VIM*, *MCAM*, *SERPINE1*)、侵袭/迁移相关基因(*PDPN*, *VEGFC*, *TLN2*)、EMT相关基因(*TWIST1*, *TGFBR1*, *ZEB1*, *ZEB2*)和干/自我更新基因(*NCAM1*, *PROCR*, *ANPEP*)表达上调; 在K-7阴性表达的肉瘤样胆管癌细胞中E-cadherin表达下调, 纤维连接蛋白(fibronectin)表达上调, 表明K-7阴性表达的肉瘤样胆管癌细胞多处于间质状态, SiCCA肿瘤内异质性发生与肿瘤细胞在有丝分裂期间发生随机表型转换导致建立涉及癌细胞群功能多样化独特的转录程序有关.

由于SiCCA是恶性程度极高的胆管恶性肿瘤, 发生发展是一个多环节、多因子和多基因参与的复杂过程, 目前研究发现一些基因通过调控EMT、DNA去甲基化等参与了SiCCA发生、发展过程, 但其确切机制仍需要进一步深入研究, 明确SiCCA的关键调控基因, 寻找SiCCA候选治疗分子靶点.

3 诊断

虽然SiCCA临床表现与iCCA无特殊差异, 但在临床工作中, 明确肝脏占位病变性质仍然需要依据临床特点结合血肿瘤标记物、影像学和组织病理检查, 仔细分析才能提高SiCCA临床诊断.

3.1 血肿瘤标记物 血肿瘤标记物包括糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等在CCC时出现异常升高, SiCCA时CA19-9升高发生率为45.5%-51.8%, 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)升高为18.2%, CEA升高为9.1%, 与CCC相比, 无显著性差异[8,24]. Ishikawa等[25]研究发现

6.4% SiCCA患者血清AFP升高超过1000 ng/mL, 提示SiCCA可能源于肝干细胞的恶性转化. Lu等[26]研究发现10% SiCCA患者血AFP异常升高, 但显著低于HCC(11.8% *vs* 48%), 高于iCCA (11.8% *vs* 0%), 血清AFP不是无复发生存期(relapse free survival, RFS)的独立预测因子, SiCCA患者CA19-9和CEA升高发生率显著高于HCC(29.4% *vs* 0%, 17.6% *vs* 0%), CA19-9升高发生率明显低于iCCA (29.4% *vs* 60.0%), 血AFP、CA19-9和CEA对SiCCA的诊断和预后价值有限. Kuwano等[27]报告1例SiCCA患者粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)异常升高, 血清G-CSF和白细胞介素-6水平异常升高, 血清AFP、维生素K缺乏或拮抗剂-II诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ, PIVKA-Ⅱ)和CA19-9正常, 血细菌和真菌培养阴性, 提示血清G-CSF异常升高对SiCCA诊断有一定的参考价值. 目前虽然用于HCC和CCC的肿瘤标记物在诊断和鉴别诊断SiCCA特异性无统计学差异, 但AFP、CA19-9和CEA等异常升高仍具有重要参考价值, 尤其一些特殊分子如G-CSF等异常变化能否成为SiCCA特异性标记物, 需要多中心、大样本临床实践验证, 相信随着对SiCCA基础和临床研究的不断深入, 能够发现特异性肿瘤标记物用于SiCCA早期诊断与鉴别诊断.

3.2 影像学检查 B超是常用简便易行的检查, 肝脏肉瘤样肿瘤中27.3%为低回声、27.3%为高回声、45.5%为混合回声, 肝脏超声造影表现为动脉期肿块实性成分呈高增强, 门静脉及延迟期呈低增强, 且肿块内均出现不规则囊性改变, 与肿块黏液基质有关[28]. SiCCA增强CT检查动脉期45.5%肿瘤呈不规则边缘强化、45.5%为周围强化、9%为弥漫性不均匀强化, 门脉期54.5%呈逐渐向心强化、27.3%为不规则边缘强化、9%为外周不规则强化, 增强MRI检查27.3%肿瘤不均一强化, 18.2%出现向心性逐渐强化, 9%出现边缘强化, 27.3%弥散加权扩散受限[24]. SiCCA肿瘤在超声检查表现为不均匀低回声肿块, CT平扫表现为低密度肿瘤, MRI检查肿瘤在T1加权图像为低信号, T2加权图像为高信号, 或者在T1和T2加权图像均为混合信号, 呈马赛克征, CT和MRI动态增强扫描在动脉期、门静脉期和静脉晚期, 肿瘤呈现外周增强, 从外周到中心呈进行性增强模式, 肝动脉血管造影发现肿瘤具有乏血管低血供特征[3,29,30]. CT增强扫描上以逐渐向心增强为主, MRI检查具有卫星结节的肿瘤和内部混合信号强度是SiCCA重要影像学特征, SiCCA出现毗邻胆管扩张、肝内转移和淋巴结肿大发生率高于HCC (52.9% *vs* 6.0%, 47.1% *vs* 12.0%, 41.2% *vs* 2.0%). 肿瘤内坏死和假囊的发生率显著高于HCC(35.3% *vs* 8.0%, 47.1% *vs* 12.0%), 靶征发生率明显低于HCC(11.8% *vs* 42.0%), 差异有统计学意义(P<0.05); 与iCCA相比, SiCCA在肿瘤数量、部位、大小、形态、信号强度及异质性(T1WI、T2WI、DWI)、肿瘤边界、毗邻胆管扩张、瘤内坏死、动脉期强化、动脉期强化一致性、灌注异常、造影剂进入和消退、肝包膜皱缩、静脉瘤栓、强化模式、镶嵌征、肝内转移或淋巴结肿大等方面无显著性差异. 肝脏肉瘤样肿瘤MRI表现为肿瘤体积大、异质性明显、出血、进行性强化、假包膜、淋巴结肿大等影像学特点, 其中马赛克征(52.9%)、假囊(47.1%)、肿瘤内出血(35.3%)等影像学特征有助于肝肉瘤样癌与HCC或iCCA鉴别诊断[24,26,31,32]. Seo等[31]应用肝脏成像报告和数据系统2017版(liver imaging reporting and data system v2017, LI-RADS)回顾性分析MRI检查原发性肝脏肉瘤样肿瘤、HCC和iCCA影像学特点, 结果发现72.7%肝肉瘤样肿瘤为LR-M, 归类为LR-4/5/5V的肝肉瘤样肿瘤直径(1.0 cm-4.2 cm, 平均1.9 cm)显著小于LR-M/MV(1.3 cm-20.6 cm, 平均4.3 cm , P<0.01). 肝肉瘤样肿瘤MRI影像学特征与HCC不同, 而与iCCA相似, 但靶样外观和包膜回缩出现特征高于iCCA(P<0.01), 肝肉瘤样肿瘤在MRI上主要归类为LR-M, 归类为LR-4/5/5V均表现为非边缘动脉强化和消退模式, LR-4/5/5V中57.1%有包膜、28.6有马赛克征, LR-M/MV诊断肝肉瘤样肿瘤的敏感性、特异性和准确性分别为81.8%、85.3%和83.7%. Wang等[33]研究发现增强CT和MRI检查肿瘤表现为多房囊肿、低血供和进行性强化, MRI增强检查T1加权图像表现为蜂窝状连续强化, 周围轻度短暂性肝实质强化, 邻近近端胆管扩张伴管壁强化, 是SiCCA影像学特征, 类似于非典型肝脓肿影像学特点. Li等[34]回顾性分析发现影像学检查SiCCA误诊为HCC发生率为 72%, 肝脓肿为12%, 淋巴瘤为4%.

因此, CT和MRI目前仍是诊断SiCCA的主要影像学检查方法, 对于动态增强CT或 /和MRI检查动脉期肿瘤表现为以环形、花环状边缘强化和以实性成分为主的团块状不均匀强化, 边缘或实性成分于门静脉期及实质期呈持续性强化, 实质期延迟强化, 肿瘤可见马赛克征、假囊或肿瘤内出血等为主, 病灶强化方式与肿块内所含肉瘤样癌和胆管细胞癌两种成分所占比例不同而改变等影像学特点时, 应考虑到SiCCA.

3.3 组织病理学 SiCCA病理表现为多形性和多角形细胞的梭形特征, 胆管癌细胞由不同分化程度的腺癌细胞组成, 上皮成分为不同分化程度的胆管细胞癌及特征性表达CK19的梭形细胞和巨细胞癌, 间叶性成分为纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤和平滑肌肉瘤以及上述不同间叶成分的组合. 0.9% SiCCA出现类似肉瘤样肝细胞癌-胆管细胞癌

的混合组织病理学表现, 由癌细胞衍生而来的多潜能性癌细胞的“肉瘤样再生”可能是肉瘤样胆管细胞癌发生的机制之一, 免疫化学染色显示100% Vimentin表达阳性、90.9% CK19表达阳性, 另外pCEA、CK(Pan)、CK7、CK18、CK19、S-100、CD68、α-SMA、Desmin和EMA表达阳性, 而肝细胞特异抗原(hepatocyte-specific antigen, HAS)、HepPar 1、AFP、CD117、CD56染色为阴性, Ki-67阳性指数为20%-60%[24,35]. SiCCA肿瘤细胞起源于上皮细胞, 主要由梭形细胞、巨细胞和奇异细胞组成, 通常具有恶性上皮性胆管细胞和肉瘤样双相成分以及混合表型区, 梭形细胞肉瘤样成分排列成片状或束状, 并与数量不等的多形性巨细胞混杂在一起, 上皮性肿瘤标志物(CK、Keratin、EMA)与间叶性肿瘤标志物(Vimentin、SMA、CD68)同时呈阳性表达, 中间性角蛋白(CAM5.2、CK8 、CK18、CK19) 可呈阳性表达[5,36]. 胆管上皮肿瘤细胞在肿瘤发生的最后阶段失去了限制, 伴随上皮特征的丧失和获得运动行为, 这些改变促进了从上皮形态向间质纤维母细胞(肉瘤样)表型的转变, 肉瘤样细胞被认为是普通胆管癌细胞脱分化的结果, 肉瘤样肿瘤细胞比普通胆管癌细胞具有更高侵袭性[37,38]. 胆管癌细胞在肉瘤样转化过程中, 基因表达和表型发生了改变, 免疫组化染色显示腺癌成分中E-cadherin呈弥漫性膜表达, 圆形细胞中呈胞浆弱阳性, β-catenin在腺癌成分中为弱阳性表达, 圆形细胞中为阴性, 提示E-cadherin和β-catenin膜性表达的缺失可能在破坏圆形细胞的组织结构和侵袭转移中发挥重要作用; 圆形细胞膜CD44s表达增加, 比腺癌细胞表达更强, 表明CD44s异常过表达参与了肉瘤样胆管癌细胞的淋巴管浸润, 具有圆形细胞表型的SiCCA是肝内胆管细胞癌的一种侵袭性变异, 细胞膜上E-cadherin和β-catenin表达减少或缺失以及圆形细胞中CD44s表达上调与淋巴血管高渗透性有关[39,40]. 电镜下SiCCA肿瘤细胞中存在基底膜和微绒毛, 可见丝蛋白, 细胞内间质较少, 肉瘤样细胞间有桥粒连接, 胞质内有前黑色素颗粒等上皮细胞的超微形态特征, 并可见两种成分的移行状态[41,42]. 恶性上皮性胆管细胞和肉瘤样双相成分同时存在, 上皮性肿瘤标志物与间叶性肿瘤标志物共同阳性表达, 肉瘤样细胞间存在桥粒连接, 是SiCCA病理学特征性表现, 亦是目前诊断SiCCA的金标准.

3.4 鉴别诊断 SiCCA临床表现、影像学特征和血肿瘤标志物无特殊, 不易与HCC、iCCA等恶性肿瘤相鉴别, 目前利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 仍然是提高SiCCA诊断, 降低误诊率的重要措施.

3.4.1 *肝细胞癌*: 既往有乙肝或丙肝、肝硬化病史, 血AFP、PIVKA-Ⅱ升高, CT平扫常表现为肝内稍低密度结节或肿块, 病灶可单发或多发, 常见门静脉或肝静脉癌栓, 增强扫描动脉期病灶常明显强化, 门静脉期造影剂消退, 病灶较周围肝实质呈稍低密度, 延迟期病灶密度较周围肝实质进一步减低, 呈现“快进快出”的增强模式. 与SiCCA相比, HCC强化过程无边缘向中心填充的增强表现[43]. 病理检查可见典型的肝细胞样肿瘤细胞, 核仁突出, 胞质更嗜碱性, 免疫组织化学显示肿瘤细胞Hep Par1、Arg-1、AFP、GPC3 表达阳性, 而CK、EMA、CK19表达阴性[44].

3.4.2 *肉瘤样肝细胞肝癌*: 有慢性乙或丙型病毒性肝炎、肝硬变、肝细胞癌经皮射频或乙醇局部消融治疗或肝动脉化疗栓塞等治疗病史, 患者AFP大多数正常, 仅9%大于500 ng/mL; CT和MRI平扫发现肝脏不规则低密度肿块, 内有坏死及分隔, 增强扫描动脉期肿块边缘强化, 门脉期及延迟期肿块强化明显, 病灶内部实性成分呈向心性不均匀强化; 肿瘤组织病理检查可见癌和肉瘤样成分, 肿瘤细胞形态不规则, 细胞异型性明显, 核分裂易见, 缺乏真正的腺管结构, 有血窦及毛细血管, 无黏液分泌, 产生胆汁, 排列呈束状或漩涡状, 两种成分可见移行区, 肿瘤细胞HepPar1不同程度阳性、Vimentin和CK19强阳性表达[45,46].

3.4.3 *肝内胆管细胞癌*: 多有肝内胆管结石、乙肝或丙肝、血吸虫感染等病史, 好发于肝左叶, 临床上患者常伴有黄疸、CA19-9、CEA等标志物升高, CT平扫肝脏稍低密度肿块, 不规则分叶状, 肿瘤内常见坏死囊变区, 增强扫描动脉期肿瘤周边明显强化, 密度高于周围肝实质, 门静脉期或延迟期肿瘤向中心延迟强化、填充, 但密度较周围肝实质低, 肝门淋巴结肿大, 增强MRI动脉期肿块环状强化或不强化, 或出现断环征, 门静脉期及延迟期渐进性强化. 原发肝肉瘤样CT或MRI检查表现为肿瘤体积大, 肿瘤中心出现不规则厚壁分隔囊变、延迟期肿瘤实质出现等密度影像学征象, 有助于两者鉴别. 肿瘤组织病理表现为分化不一的腺癌, 核异型, 管状排列, 常有丰富的间质反应, 间质内纤维组织增生明显, 可见钙化, 肿瘤细胞CK7、CK19、Glypican-4表达阳性[47,48].

3.4.4 *混合型肝癌*: 乙肝或丙肝感染率及肝硬化发生率为15%, CT平扫不规则低密度肿块, 增强动脉期肿块呈结节状或团块状强化, 门脉期和延迟期逐渐延向肿瘤内部, 肿瘤中央坏死区始终无强化, 在不同的增强时相中, 同一肿瘤内不同肿瘤成分表现为“此起彼伏”强化模式, MRI表现为病灶部分区域动脉期强化, 门静脉期和/或延迟期廓清, 部分区域延迟强化. 肿瘤组织病理表现为单一肿瘤内有肝细胞癌和胆管细胞癌两种组织形态, 存在不同程度的移行区, 免疫组化染色显示肝

细胞癌肿瘤细胞Glypcian-3阳性和/或HAS阳性, 胆管细胞癌肿瘤细胞CK7阳性和/或CK19阳性[47,49-51].

3.4.5 肝脏血管肉瘤: 患者既往有杀虫剂等致癌物接触史, 多见于50-70岁, 男女比例为3:1, 临床有肝区隐痛、低热、乏力等表现, 血AFP、CEA、CA19-9等肿瘤标志物正常, CT和MRI平扫发现单发或多发肝脏低密度肿块, 动脉期肿块周边和/或中心欠规则斑片状强化, 门静脉及延迟期呈不完全性充填式强化, 且强化程度稍减低, 延迟期肿块实性部分呈等密度, 边界不清. 肿瘤组织病理有许多增生的血管, 肿瘤细胞呈梭形或多形性, 核异型性明显, 沿血管分布, 肿瘤细胞呈梭形或多角形, 异型性大, 沿肝窦生长肝细胞萎缩或消失, 但血管肉瘤中可见相互连接的鹿角样血管结构及单细胞围成的管腔和红细胞, 血管内皮免疫标志物, 如CD31、CD34及FⅧRAg表达阳性, 但HAS、AFP、CK表达阴性[52].

3.4.6 肝脓肿: 既往有肝胆管结石、糖尿病等病史, 临床常有肝区疼痛、畏寒、发热、乏力等表现, 血常规白细胞、中性粒细胞和降钙素原升高, 血AFP、PIVKA-Ⅱ、CA9-9、CEA等肿瘤标记物正常, CT或MRI检查平扫病变呈多房囊性, 囊内可见多发条索状分隔, 囊壁厚薄不一, 增强扫描动脉期病变囊内分隔及囊壁一过性轻度强化, 病灶边缘见环状稍低密度影, 呈“双环征”, 门脉期、延迟期病变出现“蜂窝征”、“花瓣征”、“簇形征”、“持续强化征”、“病灶缩小征”以及“积气征”等表现[53].

由于SiCCA发病率低, 发病原因与CCC相似, 临床表现与HCC或iCCA相似, 血清学无特异性肿瘤标志物, 影像学检查缺乏特异性表现, 确诊需依靠病理及免疫组化检查, 导致对其认识不足, 易发生误诊. 因此, 对于肝内占位病变患者临床出现腹痛、非感染因素引起的难以控制的发热, 血肿瘤标志物升高(AFP、CEA、CA19-9等), MRI表现为肿块体积大、进行性强化、不均匀信号及强化、假包膜、瘤内出血、肝内转移、淋巴结肿大, 应高度怀疑SiCCA, 需要结合组织病理学检查明确诊断.

4 治疗

SiCCA恶性程度高, 极易发生肝内或其它脏器转移, 易侵犯临近脏器, 手术切除率低, 且术后短期内易复发, 如何提高SiCCA治疗效果, 降低复发和转移率, 延长患者生存期, 是目前SiCCA治疗面临的关键问题.

4.1 手术 手术切除仍然是SiCCA首选治疗方法, 手术切除患者平均生存为11 mo, 未手术者仅为3 mo(iCCA为8 mo), 手术治疗的患者生存期优于非手术治疗, 但患者预后较CCC差[34]. 目前尚无成熟的治疗方法能显著延长术后SiCCA患者生存期, 术后高的复发率导致患者预后差[4]. 糖尿病、胆管结石、肿瘤大小、肿瘤数量、不完全肿瘤包膜、微血管侵犯、肉眼血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移、组织学肉瘤样亚型与SiCCA患者术后高的肿瘤复发率密切相关(P<0.05), 其中糖尿病、微血管侵犯、肉眼血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移和组织学类肉瘤亚型是影响SiCCA患者RFS的独立危险因素[5]. Kim等[10]报告1例手术治疗左肝伴有肝内胆管结石的破骨细胞样巨细胞肉瘤样SiCCA, 术后病理检查提示肿瘤内有癌性和肉瘤性两种不同成分, 肉瘤部分Vimentin阳性, CK19阴性, hepar-1和AFP均为阴性, 破骨细胞样巨细胞CD68阳性(PG-M1), 提示破骨细胞样巨细胞不是上皮细胞来源, 而是单核细胞/组织细胞来源的具有破骨样巨细胞肉瘤样SiCCA, 早期发现和根治性手术切除是改善患者预后的唯一机会, 术后6个月无复发. Wang等[33]报告1例类似于肝脓肿的SiCCA患者, 术前AFP为66.91 ng/mL, 余CA19-9、CEA、CA125正常, 增强CT和MR检查肿瘤表现为多房囊肿、低血供和进行性强化的影像学特征, T1加权图像可见蜂窝状连续强化, 周围轻度短暂性肝实质强化, 邻近近端胆管扩张伴管壁强化, 类似于非典型肝脓肿影像特点, 术后病理表现为肿瘤由腺癌成分和肉瘤成分组成, 免疫组化检查显示CD34、CK19、细胞角蛋白AE1/AE3阳性, CA19-9、AFP、HMBE-1、G3、TG、TTF1、CK5/6阴性, 由于未进行化疗等治疗, 患者于术后2.5 mo死于多脏器功能衰竭. 51.8% SiCCA患者在诊断时肿瘤已侵犯邻近器官或转移到远处器官, 40%患者生存率仅为6 mo, 未手术治疗患者平均生存时间1.9 mo(0 mo-3.8 mo), 手术治疗患者为11.3 mo(1.1 mo-48 mo)[54]. Kaibori等[3]回顾分析16例SiCCA患者, 7例未接受手术治疗患者于确诊后5个月内死亡, 9例接受肝脏肿瘤切除患者术后5例生存7 mo以上, 提示手术治疗的患者生存率明显高于未手术者. 因此对于明确诊断为SiCCA患者, 手术治疗是改善患者预后至关重要的治疗方法.

4.2.化疗 目前SiCCA尚无公认的化疗方案, 用于CCC治疗的化疗方案(如GP、GS或GEMOX等)治疗SiCCA有一定的治疗效果, 未化疗仅接受保守治疗的SiCCA患者3周内死亡(17 d±3.2 d, 中位为17.7 d), 而接受化疗患者生存期明显长于单纯保守治疗患者(67.2 d±53.4 d, 中位为47 d, P<0.05)[24]. Malhotra等[42]报告1例手术治疗SiCCA患者, 术后5周增强CT扫描证实肿瘤复发, 伴有多发腹膜和肝转移, 患者开始接受吉西他滨(第1天和第8天1000 mg/m^2)和顺铂(第1天60 mg/m^2)化疗, 为期21 d, 共接受6个周期的化疗, 增强CT证实部分缓解(partial response, PR), 临床随访10 mo病情进一步恶化, 再次用相同剂量的吉西他滨和顺铂化疗, 增强CT显示部分反应, 生存29 mo, 表

明吉西他滨/顺铂联合辅助化疗对术后SiCCA患者具有潜在益处. 笔者1例SiCCA侵犯升结肠行右肝肿瘤联合胆囊、升结肠切除, 术后1 mo出现肝脏多发转移, 应用肝动脉栓塞化疗3次, 联合GS方案(吉西他滨+替吉奥)、安罗替尼和替雷利珠单抗(PD-1抑制剂)进行综合治疗, 目前肝脏转移肿瘤处于PR状态, 已生存5 mo, 仍在随访之中. 由于SiCCA具有高的生物恶性潜能, 术后应以化疗为主的综合治疗, 是降低SiCCA患者术后复发率, 改善患者生活质量, 提高患者生存期的主要治疗措施.

4.3 分子靶向药物 肉瘤样胆管癌细胞是普通胆管癌细胞脱分化的结果, 在胆管癌细胞肉瘤样转化过程中, 许多基因表达和表型发生异常改变发挥了重要的生物学作用. HO-1仅在低分化肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达, TWIST1在低分化胆管癌细胞和SCK细胞中过表达, LCN2仅在SCK细胞中表达下调, 而EFNA1的表达随着肿瘤去分化而降低, 表明这些蛋白表达变化参与胆管癌细胞分化和细胞间质转化, SCK细胞间质抗原Vimentin和转录因子TWIST1在肿瘤去分化过程中表达上调, 这些蛋白过表达参与SCK细胞的细胞间质转化, 表明这些基因可以作为SiCCA靶向药物治疗的候选分子靶点[11,20,21]. Hong等[55]研究发现SCK细胞中AKT/mTOR信号通路相关分子[p-AKT(S473), p-mTOR(S2448)]表达上调, AKT、mTOR、S6K1和4EBP1高度磷酸化, mTORC1下游的S6 K1和4EBP1仅在SCK细胞中被高度磷酸化, 雷帕霉素作为一个mTOR信号通路抑制剂, 有效干扰mTORC1和mTORC2装配, 能够快速阻断mTORC1激酶活性和下游分子(S6k1、4EBP1)的磷酸化, 雷帕霉素通过破坏mTORC2在SCK细胞中装配而降低p-STAT3(S727)水平. 在雷帕霉素(100 ng/mL)作用下, SCK细胞的侵袭能力显著降低(88%), 表明雷帕霉素显著抑制肉瘤样胆管癌细胞SCK的迁移、侵袭; 长期应用雷帕霉素可以破坏SCK细胞mTORC2组装, 并减少Ser 727位点STAT3磷酸化, 雷帕霉素可以降低SCK细胞MMP2、Twist1 mRNA和蛋白水平, 抑制肿瘤细胞侵袭转移, 提示雷帕霉素抑制肉瘤样胆管癌细胞的迁移和侵袭, 与雷帕霉素通过阻断mTORC2组装抑制STAT3在Ser727位点的磷酸化有关, 从而通过降低MMP2和Twist1的表达抑制肉瘤样胆管癌细胞的转移能力, MMP2和Twist1在肿瘤转移和促进EMT中发挥关键作用. 雷帕霉素能够显著抑制肉瘤样胆管细胞癌裸鼠肿瘤结节数量和腹膜播散转移, 延长荷瘤裸鼠生存期, 表明雷帕霉素通过抑制AKT/mTOR上调的信号通路治疗类肉瘤样胆管细胞癌, 是一种潜在的分子靶向治疗药物. Younger等[56]研究发现神经纤维瘤蛋白2 (neurofibromin 2, Nf2)的功能缺失与突变的RAS相互作用, 在不依赖于Trp53状态的情况下启动iCCA肿瘤形成, RAS突变细胞并不严格依赖Trp53缺失启动iCCA; 通过CRISPR-spCas9基因编辑技术使Trp53和Nf2基因共缺失, 导致小鼠侵袭性和低分化肉瘤样iCCA形成, 肿瘤具有肉瘤样表现, 癌细胞为纺锤状形态, 分散在整个肝脏, 肿瘤生长迅速, 由Wnt-PI3K信号失调驱动, 当Trp53和Nf2基因共缺失时, 丝氨酸-473位点磷酸化的AKT比例显著增加, pAKT和Wnt活性增加抑制胆管癌细胞凋亡, 促进SiCCA发展; 应用Wnt抑制剂LGK974或PI3K抑制剂pictilisib, 可阻止PIP2向PIP3转化, 降低AKT磷酸化, 显著延长荷瘤小鼠生存期, 但两种抑制剂联合应用中位生存期(24.5 d)显著高于单独应用(21 d、22.5 d), 但两种抑制剂之间中位生存期无显著性差异, Wnt和PI3K抑制剂为SiCCA治疗提供了一种极具潜力的分子靶向药物治疗方法.

5 结论

由于临床表现、血清肿瘤标志物和影像学检查不能区分SiCCA、iCCA或肉瘤样肝细胞癌等恶性肿瘤诊断, 肿瘤组织病理检查是明确诊断、制定治疗方案和预测预后的关键. 肿瘤大小、血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移、患者免疫状况等是影响SiCCA患者预后的重要因素. 虽然SiCCA目前治疗方法较少, 疗效差, 但手术切除仍然是首选的治疗方法, 对于无法手术患者通过辅助化疗可以提高生存率, 分子靶向药物和以PD-1/PD-L1为主的免疫治疗仍处于临床探索阶段, 尚未有多中心、大样本的临床报道, 相信随着对SiCCA认识和基础研究的不断深入, 进行多中心、前瞻性的临床研究, 进一步阐明其发病机制, 探索早期诊断方法和以手术为主的综合治疗方案, 才能显著提高SiCCA患者生存期, 改善患者的预后.

6 参考文献

1 Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. *Cancer* 1987; 59: 310-316 [PMID: 2433017 DOI: 10.1002/1097-0142(19870115)59:2<310::aid-cncr2820590224>3.0.co;2-s]

2 Nakajima T, Tajima Y, Sugano I, Nagao K, Kondo Y, Wada K. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical evaluation of seven cases. *Cancer* 1993; 72: 1872-1877 [PMID: 7689920 DOI: 10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1872::aid-cncr2820720614>3.0.co;2-n]

3 Kaibori M, Kawaguchi Y, Yokoigawa N, Yanagida H, Takai S, Kwon AH, Uemura Y, Kamiyama Y. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1097-1101 [PMID: 14673730 DOI: 10.1007/s00535-003-1203-y]

4 Lee DH, Han KH, Ahn SY, Kim SS, Shin HS, Bang KB, Choi JH, Kim SB. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma: a rare case of primary liver cancer. *J Liver Cancer* 2016; 16: 139-144 [DOI: 10.17998/jlc.16.2.139]

5 Wang T, Kong J, Yang X, Shen S, Zhang M, Wang W. Clinical

features of sarcomatoid change in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma and prognosis after surgical liver resection: A Propensity Score Matching analysis. *J Surg Oncol* 2020; 121: 524-537 [PMID: 31867746 DOI: 10.1002/jso.25815]
6 Tsou YK, Wu RC, Hung CF, Lee CS. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: clinical analysis of seven cases during a 15-year period. *Chang Gung Med J* 2008; 31: 599-605 [PMID: 19241900]
7 贺亚琼, 刘鹏, 毛志群, 刘宇, 余毅龙, 刘宇. 肝内肉瘤样胆管细胞癌的病理与影像表现. 临床放射学杂志 2020; 39: 1780-1784 [DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2020.09.023]
8 Albrechtsen NJW, Zhang D, Abdulkarim B, Damjanov I. Sarcomatoid change in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Sanamed* 2013; 8: 51-53
9 Haratake J, Yamada H, Horie A, Inokuma T. Giant cell tumor-like cholangiocarcinoma associated with systemic cholelithiasis. *Cancer* 1992; 69: 2444-2448 [PMID: 1314689 DOI: 10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2444::aid-cncr2820691010>3.0.co;2-r]
10 Kim HM, Kim H, Park YN. Sarcomatoid cholangiocarcinoma with osteoclast-like giant cells associated with hepatolithiasis: A case report. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 309-313 [PMID: 26523274 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.3.309]
11 Seol MA, Chu IS, Lee MJ, Yu GR, Cui XD, Cho BH, Ahn EK, Leem SH, Kim IH, Kim DG. Genome-wide expression patterns associated with oncogenesis and sarcomatous transdifferentation of cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 78 [PMID: 21333016 DOI: 10.1186/1471-2407-11-78]
12 Yoo HJ, Yun BR, Kwon JH, Ahn HS, Seol MA, Lee MJ, Yu GR, Yu HC, Hong B, Choi K, Kim DG. Genetic and expression alterations in association with the sarcomatous change of cholangiocarcinoma cells. *Exp Mol Med* 2009; 41: 102-115 [PMID: 19287191 DOI: 10.3858/emm.2009.41.2.013]
13 Tedeschi FA, Zalazar FE. HOXA9 gene expression in the chronic myeloid leukemia progression. *Leuk Res* 2006; 30: 1453-1456 [PMID: 16630659 DOI: 10.1016/j.leukres.2006.02.022]
14 Walsh MD, Young JP, Leggett BA, Williams SH, Jass JR, McGuckin MA. The MUC13 cell surface mucin is highly expressed by human colorectal carcinomas. *Hum Pathol* 2007; 38: 883-892 [PMID: 17360025 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.020]
15 Kong U, Koo J, Choi K, Park J, Chang H. The expression of GAGE gene can predict aggressive biologic behavior of intestinal type of stomach cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1519-1523 [PMID: 15362791]
16 Chen YT, Scanlan MJ, Venditti CA, Chua R, Theiler G, Stevenson BJ, Iseli C, Gure AO, Vasicek T, Strausberg RL, Jongeneel CV, Old LJ, Simpson AJ. Identification of cancer/testis-antigen genes by massively parallel signature sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7940-7945 [PMID: 15905330 DOI: 10.1073/pnas.0502583102]
17 Leiblich A, Cross SS, Catto JW, Phillips JT, Leung HY, Hamdy FC, Rehman I. Lactate dehydrogenase-B is silenced by promoter hypermethylation in human prostate cancer. *Oncogene* 2006; 25: 2953-2960 [PMID: 16547507 DOI: 10.1038/sj.onc.1209262]
18 Abe T, Toyota M, Suzuki H, Murai M, Akino K, Ueno M, Nojima M, Yawata A, Miyakawa H, Suga T, Ito H, Endo T, Tokino T, Hinoda Y, Imai K. Upregulation of BNIP3 by 5-aza-2′-deoxycytidine sensitizes pancreatic cancer cells to hypoxia-mediated cell death. *J Gastroenterol* 2005; 40: 504-510 [PMID: 15942716 DOI: 10.1007/s00535-005-1576-1]
19 Yu J, Tao Q, Cheung KF, Jin H, Poon FF, Wang X, Li H, Cheng YY, Röcken C, Ebert MP, Chan AT, Sung JJ. Epigenetic identification of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 as a functional tumor suppressor and biomarker for hepatocellular carcinoma and other digestive tumors. *Hepatology* 2008; 48: 508-518 [PMID: 18666234 DOI: 10.1002/hep.22343]
20 Dandachi N, Hauser-Kronberger C, Moré E, Wiesener B, Hacker GW, Dietze O, Wirl G. Co-expression of tenascin-C and vimentin in human breast cancer cells indicates phenotypic transdifferentiation during tumour progression: correlation with histopathological parameters, hormone receptors, and oncoproteins. *J Pathol* 2001; 193: 181-189 [PMID: 11180164 DOI: 0.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH752>3.0.CO;2-V]
21 Lee TK, Poon RT, Yuen AP, Ling MT, Kwok WK, Wang XH, Wong YC, Guan XY, Man K, Chau KL, Fan ST. Twist overexpression correlates with hepatocellular carcinoma metastasis through induction of epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5369-5376 [PMID: 17000670 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2722]
22 Lee MJ, Yu GR, Yoo HJ, Kim JH, Yoon BI, Choi YK, Kim DG. ANXA8 down-regulation by EGF-FOXO4 signaling is involved in cell scattering and tumor metastasis of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 1138-1150, 1150.e1-1150.e9 [PMID: 19376120 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.015]
23 Matak A, Lahiri P, Ford E, Pabst D, Kashofer K, Stellas D, Thanos D, Zatloukal K. Stochastic phenotype switching leads to intratumor heterogeneity in human liver cancer. *Hepatology* 2018; 68: 933-948 [PMID: 29171037 DOI: 10.1002/hep.29679]
24 Kim DK, Kim BR, Jeong JS, Baek YH. Analysis of intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: Experience from 11 cases within 17 years. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 608-621 [PMID: 30774275 DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.608]
25 Ishikawa K, Sasaki A, Haraguchi N, Yoshikawa Y, Mori M. A case of an alpha-fetoprotein-producing intrahepatic cholangiocarcinoma suggests probable cancer stem cell origin. *Oncologist* 2007; 12: 320-324 [PMID: 17405896 DOI: 10.1634/theoncologist.12-3-320]
26 Lu J, Zhang J, Xiong XZ, Li FY, Ye H, Cheng Y, Zhou RX, Lin YX, Cheng NS. Primary hepatic sarcomatoid carcinoma: clinical features and prognosis of 28 resected cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1027-1035 [PMID: 24647927 DOI: 10.1007/s00432-014-1641-3]
27 Kuwano A, Narutomi F, Nagasawa S, Tanaka K, Morita Y, Yada M, Ohishi Y, Masumoto A, Motomura K. A case of granulocyte colony-stimulating factor-producing intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2021; 14: 881-887 [PMID: 33786704 DOI: 10.1007/s12328-021-01405-7]
28 谭艳, 肖恩华. 原发性肝脏肉瘤CT表现与病理对照研究. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2012; 2: 272-276 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2012.04.007]
29 Schneider G, Massmann A, Fries P, Kramann B, Remberger K. MRI of sarcomatoid carcinoma of the liver. *Eur J Radiol Ext* 2005; 54: 63-67 [DOI: 10.1016/j.ejrex.2005.03.008]
30 Lim JH, Kim JW, Heo SH, Jeong YY, Kang HK. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma with portal vein thrombosis: a case report. *J Korean Soc Radiol* 2009; 60: 333-337 [DOI: 10.3348/jksr.2009.60.5.333]
31 Seo N, Kim MJ, Rhee H. Hepatic sarcomatoid carcinoma: magnetic resonance imaging evaluation by using the liver imaging reporting and data system. *Eur Radiol* 2019; 29: 3761-3771 [PMID: 30859282 DOI: 10.1007/s00330-019-06052-8]
32 Zhang H, Chai S, Chen L, Wang Y, Cheng Y, Fang Q, Wu G, Wang X, Liang W, Xiao W. MRI Features of Hepatic Sarcomatoid Carcinoma Different From Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 611738 [PMID: 34221954 DOI: 10.3389/fonc.2021.611738]
33 Wang Y, Ming JL, Ren XY, Qiu L, Zhou LJ, Yang SD, Fang XM. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma mimicking liver abscess: A case report. *World J Clin Cases* 2020; 8: 208-216 [PMID: 31970189 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i1.208]
34 Li X, Li J, Liu K, Tan L, Liu Y. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with poor prognosis: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520969473 [PMID: 33161814 DOI: 10.1177/0300060520969473]

35 张树辉, 陈颖, 王洋, 倪灿荣, 朱明华. 肝内胆管肉瘤样癌16例临床病理分析. 诊断病理学杂志 2012; 19: 161-164 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2012.03.001]
36 张西坤, 石学涛, 周武元, 蔡淑萍. 肝肉瘤样癌的诊断及治疗. 山东医药杂志 2008; 48: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2008.33.030]
37 Boyer B, Roche S, Denoyelle M, Thiery JP. Src and Ras are involved in separate pathways in epithelial cell scattering. *EMBO J* 1997; 16: 5904-5913 [PMID: 9312048 DOI: 10.1093/emboj/16.19.5904]
38 Aishima S, Kuroda Y, Asayama Y, Taguchi K, Nishihara Y, Taketomi A, Tsuneyoshi M. Prognostic impact of cholangiocellular and sarcomatous components in combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2006; 37: 283-291 [PMID: 16613323 DOI: 10.1016/j.humpath.2005.08.019]
39 Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, Iihara K, Doki Y, Hirano S, Takeichi M. Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991; 139: 17-23 [PMID: 1713020]
40 Sato K, Murai H, Ueda Y, Katsuda S. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma of round cell variant: a case report and immunohistochemical studies. *Virchows Arch* 2006; 449: 585-590 [PMID: 17033799 DOI: 10.1007/s00428-006-0291-5]
41 张哉根, 叶明福, 谢 青, 王亚丽, 汤金梁. 肉瘤样癌的病理诊断与鉴别诊断研究. 第三军医大学学报 2002; 24: 958-960
42 Malhotra S, Wood J, Mansy T, Singh R, Zaitoun A, Madhusudan S. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *J Oncol* 2010; 2010: 701476 [PMID: 20454704 DOI: 10.1155/2010/701476]
43 李万湖, 董帅, 胡旭东, 黄勇, 张波, 崔永春. 多层螺旋CT血管造影对原发性肝癌动静脉瘘和肝外供血动脉评估价值. 中华肿瘤防治杂志 2017; 24: 755-758 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2017.11.007]
44 成琳, 黄文斌, 赵有财, 赵建华, 王劲松. Arg-1、HepPar-1、GPC3和AFP检测在肝细胞癌诊断中的价值. 诊断病理学杂志 2015; 22: 598-601 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2015.10.006]
45 Koo HR, Park MS, Kim MJ, Lim JS, Yu JS, Jin H, Kim KW. Radiological and clinical features of sarcomatoid hepatocellular carcinoma in 11 cases. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 745-749 [PMID: 18830104 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181591ccd]
46 简远熙, 朱黎, 韩磊, 王家平. 肉瘤样肝细胞癌的影像学表现. 中国医学影像学杂志 2018; 26: 853-856 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.11.014]
47 周燕, 李丹, 龙磊, 丁建民, 王凤梅, 王彦冬, 周洪雨, 经翔. 混合型肝癌的增强模式分析及超声造影联合增强CT/MRI及肿瘤标志物的诊断价值. 中华超声影像学杂志 2020; 29: 754-760 [DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20200317-00196]
48 张士波. CT与MRI诊断肝内胆管细胞癌的价值. 影像研究与医学应用杂志 2022; 6: 98-100
49 Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Klimstra D. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002; 94: 2040-2046 [PMID: 11932907 DOI: 10.1002/cncr.103921]
50 章娟. 多层螺旋CT和MRI在混合型肝癌临床诊断中的应用分析. 现代诊断与治疗杂志 2016; 27: 2084-2085
51 Bosman FT, Carneiro F , Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2010:225-227
52 宋承汝, 程敬亮, 张勇, 谢珊珊, 刘洁, 张晓楠. 肝脏血管肉瘤的影像学表现及临床病理分析. 中国医学影像学杂志 2021; 29: 703-708 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.07.012]
53 邢友全. 肝脓肿的影像诊断. 中国城乡企业卫生杂志 2021; 36: 138-140 [DOI: 10.16286/j.1003-5052.2021.10.057]
54 Inoue Y, Lefor AT, Yasuda Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous changes. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 1-4 [PMID: 22379464 DOI: 10.1159/000335883]
55 Hong SM, Park CW, Cha HJ, Kwon JH, Yun YS, Lee NG, Kim DG, Nam HG, Choi KY. Rapamycin inhibits both motility through down-regulation of p-STAT3 (S727) by disrupting the mTORC2 assembly and peritoneal dissemination in sarcomatoid cholangiocarcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 177-187 [PMID: 22875246 DOI: 10.1007/s10585-012-9526-9]
56 Younger NT, Wilson ML, Martinez Lyons A, Jarman EJ, Meynert AM, Grimes GR, Gournopanos K, Waddell SH, Tennant PA, Wilson DH, Guest RV, Wigmore SJ, Acosta JC, Kendall TJ, Taylor MS, Sproul D, Mill P, Boulter L. In Vivo Modeling of Patient Genetic Heterogeneity Identifies New Ways to Target Cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2022; 82: 1548-1559 [PMID: 35074757 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2556]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月28日; 30(14): 623-630

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.623

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

基础研究 BASIC RESEARCH

基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型

王海明, 何基安, 王建华

王海明, 何基安, 王建华, 北辰中医医院外科 天津市 300400

王海明, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为肝癌与免疫.

作者贡献分布: 此课题由王海明设计; 数据获取、数据统计和文章撰写由王海明和何基安共同完成; 王建华负责最终审校.

通讯作者: 王海明, 主治医师, 300400, 天津市北辰区京津路436号, 天津市北辰区中医医院普外科. whmishere@126.com

收稿日期: 2022-04-24
修回日期: 2022-05-26
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-28

Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related long non-coding RNAs

Hai-Ming Wang, Ji-An He, Jian-Hua Wang

Hai-Ming Wang, Ji-An He, Jian-Hua Wang, Department of General Surgery, Beichen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Corresponding author: Hai-Ming Wang, Attending Physician, Department of General Surgery, Beichen Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 436 Jingjin Road, Beichen District, Tianjin 300400, China. whmishere@126.com

Received: 2022-04-24
Revised: 2022-05-26
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

Long non-coding RNAs (lncRNAs) play a key regulatory role in modulating gene expression and are closely related to iron death. At present, biomarkers for hepatocellular carcinoma (HCC) based on iron death-related lncRNAs are rarely studied.

AIM

To explore the prognostic significance of ferroptosis-related lncRNAs in HCC, and to develop a survival prognosis prediction model for HCC to provide a basis for its individualized treatment and immune research.

METHODS

HCC transcriptome data and clinical information were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and ferroptosis-related genes were obtained from the FerrDb database. Ferroptosis-related lncRNAs were screened by co-expression method, and R software was used to perform differential analysis of ferroptosis genes and their related lncRNAs. Cox regression analysis was used to screen out ferroptosis-related lncRNAs related to the prognosis of HCC, and to construct a prediction model of survival and prognosis for HCC patients. Survival analysis, univariate and multivariate independent prognostic analyses, and ROC curve analysis were performed to verify the accuracy and practicability of the prediction model. ssGSEA enrichment analysis was performed to evaluate the immune response in high and low risk groups.

RESULTS

A total of 147 ferroptosis-related lncRNAs were obtained. Survival analysis showed that the survival rate of the high-risk group was significantly lower than that of the low-risk group ($P < 0.001$). Independent prognostic analysis showed that the model risk score was an independent risk factor predicting the prognosis of HCC patients. Immune function analysis showed that the immune cell lysis activity and type Ⅱ interferon response were suppressed in the high-risk group, while the MHC class Ⅱ molecular pathway was highly reactive in the high-risk group.

CONCLUSION
A prediction model based on ferroptosis-related lncRNA has been constructed for HCC patients, which provides a theoretical basis for clinical evaluation of the prognosis of HCC patients, and for targeted therapy related to ferroptosis levels.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ferroptosis; LncRNA; Hepatocellular carcinoma

Citation: Wang HM, He JA, Wang JH. Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related lncRNAs. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(14): 623-630
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/623.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.623

摘要

背景
长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系. 目前肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中基于铁死亡相关lncRNA作为生物标志物研究鲜见.

目的
探讨铁死亡相关lncRNA与HCC之间的相关性, 并构建HCC生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据.

方法
利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库下载HCC转录组数据与临床信息, 利用FerrDb数据库下载铁死亡基因, 通过共表达方法筛选出铁死亡相关lncRNA, 利用R软件对铁死亡基因和其相关lncRNA进行差异分析. 利用Cox回归分析筛选出与HCC预后相关的铁死亡相关lncRNA, 构建HCC患者生存预后预测模型. 计算TCGA数据库中各HCC样本的预测模型风险值, 根据风险值中位数分为高低风险组. 利用生存分析、单、多因素独立预后分析和ROC曲线, 验证预测模型的准确性和实用性. 利用ssGSEA富集分析评估高、低风险组中免疫反应情况.

结果
筛选共获得147个铁死亡相关lncRNA, 单、多因素Cox回归分析分别获得49个和11个与HCC生存预后相关的铁死亡相关lncRNA. 生存分析结果显示, 高风险组生存率显著低于低风险组(P<0.001). 独立预后分析结果表明, 模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素. 免疫功能分析结果提示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和Ⅱ型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC Ⅱ类分子途径呈高反应状态.

结论
本研究在HCC患者中构建了基于铁死亡相关lncRNA预测模型, 为临床评估HCC患者预后提供了理论依据, 并为铁死亡水平相关靶向治疗提供了一定参考.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁死亡; 长链非编码RNA; 肝细胞癌

核心提要: 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系. 本研究通过生物信息学方法证实铁死亡相关lncRNA模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素.

文献来源: 王海明, 何基安, 王建华. 基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 623-630
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/623.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.623

0 引言
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是起源于肝脏上皮组织的恶性肿瘤, 约占原发性肝癌的75%-85%, 具有高致死率和高转移复发率的特性[1]. HCC为高度异质性肿瘤, 具有高度侵袭性、表型耐药和代谢紊乱等生物学特征, 多层次制约了总体临床治疗效果[2,3]. 因此, 迫切需要探究HCC发生发展机制、新治疗策略和潜在生存预后预测模型, 以指导临床个体化治疗方案的制订.

铁死亡是近年来发现的一类新型铁离子依赖性调节性细胞死亡模式, 其主要是通过铁离子的积累、自由基的产生、脂肪酸供应与脂质过氧化物增加等途径诱导细胞死亡[4]. 目前研究表明[5], 铁死亡在HCC的发生发展过程中发挥着重要调控作用, 铁死亡基因靶向治疗有可能成为治疗HCC的新手段. 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系[6]. 目前HCC中基于铁死亡基因作为生物标志物研究鲜见, 本研究旨在通过探究铁死亡相关lncRNA与HCC患者预后之间的关系, 构建生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据.

1 材料和方法
1.1 材料 通过癌症基因组图谱(TCGA, https://portal.gdc.cancer.gov)数据库下载HCC患者正常样本和肿瘤样本转录组数据及其临床相关信息, 资料截止至2021-10-29. 转录组数据共得到HCC肿瘤样本374例, 正常样本50例; 临床相关样本共370例, 其中临床信息完整样本350例. 转

录组数据通过Perl软件注释并区分为mRNA和lncRNA. 铁死亡基因表达数据与mRNA取交集获取, 其中铁死亡基因通过铁死亡数据库(Ferrdb)获取. 通过共表达分析方法获得与铁死亡基因密切相关的lncRNA(r>0.5, P<0.05).

1.2 方法

1.2.1 HCC预后相关铁死亡相关lncRNA筛选: 利用R软件(4.1.2版)对共表达分析方法获得的铁死亡相关lncRNA进行差异分析. 具体筛选标准设定为|logFC|>1, P<0.05. 差异铁死亡相关lncRNA与临床相关信息中生存时间和生存状态合并, 利用“survival”包对合并数据进行单因素Cox回归分析(P<0.05), 获得各个差异铁死亡相关lncRNA风险值(hazard ratio, HR). 单因素Cox回归分析获得lncRNA进一步行多因素Cox分析, 获得HCC各样本风险评分和影响HCC患者的关键铁死亡相关lncRNA.

1.2.2 构建HCC预后风险评分模型: 根据单、多因素Cox回归分析筛选获得的铁死亡相关lncRNA, 构建基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型. 模型公式: 风险评分 = $\sum_{i=1}^{n}coef_i*X_i$, 利用该模型公式计算出各个样本相应的风险评分, 取其中位值作为截断值, 将HCC患者分为高低风险两组. 模型公式中n代表铁死亡相关lncRNA数, $coef_i$代表相应lncRNA多因素分析获得的回归系数, X_i代表相应lncRNA表达量.

1.2.3 预后风险评分模型验证: 本研究利用三种方式对基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型进行验证. 利用R软件“survival”和“survminer”包对高低风险组进行Kaplan-Meier生存分析, 并绘制相关生存曲线. 单多因素Cox回归分析, 验证风险评分能否作为评估HCC患者生存预后的独立风险因子. 利用R软件“timeROC”包验证风险评分模型的特异性和灵敏度, 并绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC).

1.2.4 免疫功能分析: 整合预后风险评分模型中11个铁死亡相关lncRNA的表达量及相应样本风险评分. 利用ssGSEA富集分析评估高低风险组中免疫反应情况.

统计学处理 采用t检验分析铁死亡相关lncRNA在正常样本和肿瘤样本中的表达差异. 共表达分析采用皮尔逊相关系数(Pearson correlation coefficient)法. 生存曲线通过Kaplan-Meier方法绘制, 运用对数秩检验(Log-rank test)进行分析.

2 结果

2.1 铁死亡基因及相关lncRNA提取结果 TCGA数据库下载得到HCC肿瘤样本(374例)和正常样本(50例)的转录组数据和临床相关信息. Ferrdb数据库下载得到铁死亡基因259个, 并提取铁死亡基因表达量. 按照FDR < 0.05且logFC>1标准分析, 筛选得到差异表达铁死亡基因共84个, 表达上调及下调基因数目分别为71个和13个. 按照r>0.5且P<0.05筛选标准, 共表达分析得到铁死亡相关lncRNA共233个, 其中呈差异表达的lncRNA共147个.

2.2 HCC预后相关关键铁死亡相关lncRNA筛选结果 HCC中呈差异表达铁死亡相关lncRNA, 与生存时间和生存状态合并后, 纳入单因素Cox回归分析. 筛选条件设置为P<0.05, 统计分析发现49个lncRNA与生存预后显著相关. 多因素Cox回归将单因素Cox回归分析结果再次进行筛选, 共得到11个lncRNA. 结果如表1所示.

2.3 预后风险评分模型构建结果 根据多因素Cox回归分析筛选得到lncRNA构建预后风险评分模型. 风险评分计算方法为11个lncRNA表达水平与风险系数的乘积. 具体风险评分模型为: 风险评分 = LINC01224*0.569+SREBF2-AS1*0.430+NRAV*0.153+KDM4A-AS1*0.654+ZFPM2-AS1*0.043+SNHG20*(-0.287)+SNHG4*0.232+MKLN1-AS*0.982+PTOV1-AS1*(-0.502)+LINC009-42*0.023+ZNF232-AS1*0.066.

2.4 预后风险评分模型验证结果 根据预后风险评分模型, 计算各个样本的风险值. 风险值中位数(0.852)作为截断值, 根据截断值将370例HCC样本分为高、低风险组, 每组各185例. Kaplan-Meier生存分析结果显示, 高、低风险组平均生存时间分别为(1.76±1.85)年和(2.50±2.04)年, 两组生存时间存在显著差异(P<0.001), 见图1. Cox回归分析评价预后风险评分模型对HCC生存状态的影响. 单因素Cox回归分析结果显示, 风险评分模型与生存时间和生存状态显著相关[风险比(hazard ratio, HR) = 1.211; 95%置信区间(confidence interval, CI) = (1.159-1.266); P<0.001]. 进一步行多因素Cox回归分析结果显示, 预后风险评分模型是预测生存情况的独立危险因子(HR = 1.190; 95%CI = 1.135-1.247; P<0.001), 见表2. ROC分析结果显示, 风险评分模型预测HCC患者1年、2年和3年生存率的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.784、0.780和0.743, 如图2. ROC曲线进一步分析, 临床特征与风险评分模型对HCC患者生存率的影响, 结果提示风险评分模型和TNM分期对HCC患者生存具有显著影响, AUC值分别为0.784和0.672, 风险评分模型优于TNM分期, 如图3.

2.5 免疫功能分析 高低风险组ssGSEA富集分析结果显示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和Ⅱ型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC Ⅱ类分子途径呈高反应

表 1　多因素Cox回归分析HCC预后影响lncRNA

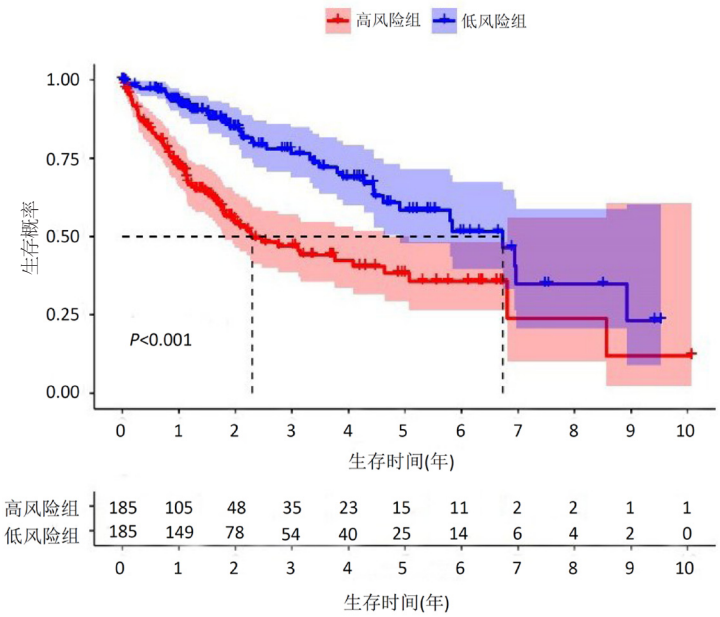
基因	系数(coef)	HR	95%CI		*P*值
			下限	上限	
LINC01224	0.569	1.767	1.223	2.553	2.42E−3
SREBF2−AS1	0.430	1.537	1.149	2.055	3.76E−3
NRAV	0.153	1.165	1.008	1.346	3.81E−2
KDM4A−AS1	0.654	1.923	1.071	3.452	2.86E−2
ZFPM2−AS1	0.043	1.044	0.993	1.097	9.17E−2
SNHG20	−0.287	0.751	0.554	1.018	6.54E−2
SNHG4	0.232	1.261	0.954	1.667	0.103
MKLN1−AS	0.982	2.671	1.602	4.454	1.66E−4
PTOV1−AS1	−0.502	0.605	0.423	0.866	6.03E−3
LINC00942	0.023	1.023	1.003	1.044	2.76E−2
ZNF232−AS1	0.066	1.068	0.986	1.157	0.108

HCC: 肝细胞癌.

表 2　影响HCC患者生存情况的单因素和多因素COX回归分析

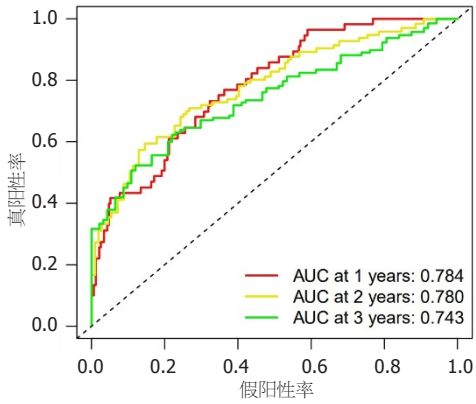
变量	单因素分析		多因素分析	
	HR值(95%CI)	*P*值	HR值(95%CI)	*P*值
年龄	1.010(0.995−1.025)	0.181	1.008(0.993−1.023)	0.313
性别	0.824(0.560−1.214)	0.328	0.838(0.557−1.262)	0.398
组织分级	1.124(0.871−1.450)	0.368	1.091(0.832−1.431)	0.531
TNM分期	1.674(1.361−2.059)	1.044E−6[a]	1.573(1.269−1.951)	3.649E−5[a]
风险评分	1.211(1.159−1.266)	1.931E−17[a]	1.190(1.135−1.247)	4.340E−13[a]

[a]*P*<0.001. HCC: 肝细胞癌.



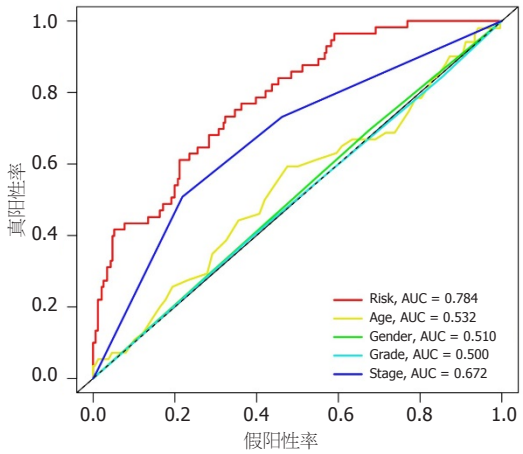
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.623 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　高风险组和低风险组生存分析.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.623 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　模型预测HCC患者生存情况ROC. HCC: 肝细胞癌; ROC: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.623 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　临床病理特征与模型预测生存ROC曲线. Stage: TNM分期; ROC: 受试者工作特征曲线.

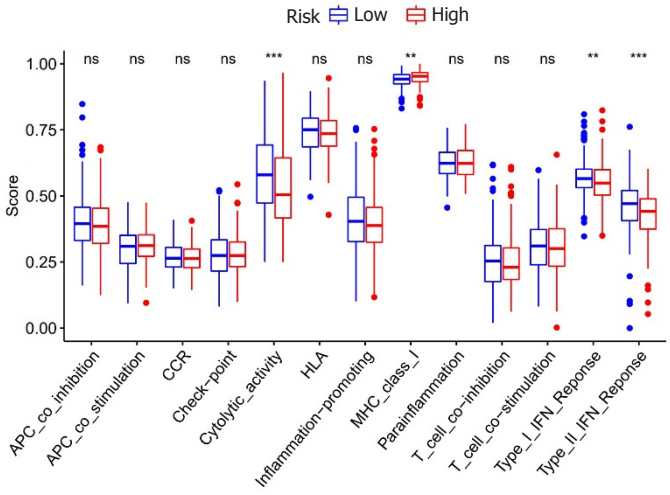
状态, 均具有统计学差异(P<0.05), 如图4.

3 讨论

HCC是我国常见的恶性肿瘤, 目前其发生和发展的具体分子机制尚不明确. 近年来研究发现, 铁死亡基因和lncRNA在多种恶性肿瘤的发生发展过程中发挥着重要调控作用, 如胶质母细胞瘤[7]、肺癌[8]、卵巢癌[9]和胰腺导管腺癌[6]等, 并构建了相关模型预测预后. 然而, 铁死亡相关lncRNA在HCC分子层面中的机制尚不明确, 同时预测模型构建方面研究较少.

铁死亡在HCC发生和发展过程中发挥着重要调控作用. 目前研究已证实, 胱氨酸-谷氨酸反向转运体(system XC)和GPX4可以调控铁死亡. Tang等研究表明, 索拉菲尼是常见的铁死亡诱导剂, 其可以通过抑制system XC系统和影响GSH, 诱导肝癌细胞发生铁死亡[10]. 肿瘤抑制基因p53亦可以通过调控铁死亡, 影响HCC的发展. Chen等[11]研究提示, p53可以通过调控SLC7A11转录, 影响system XC系统活性, 诱发肝癌细胞铁死亡. 此外, miRNA-214、BRCA1相关蛋白1等分子均可影响肝癌细胞铁死亡[12].

本研究通过利用生物信息学技术, 分析了233个铁死亡相关lncRNA. 最终得到11个铁死亡相关lncRNA, 并成功构建了HCC生存预后预测模型. 我们得出, 高风险组总体生存率显著低于低风险组(P<0.001). 预测HCC患者1年、2年及3年生存率的ROC曲线下面积均大于0.7, 提示该模型具有较好的特异性和敏感性. 我们进一步通过检索文献发现, 11个预后lncRNA均与肿瘤的发生发展关系密切. Sun等[13]研究显示, LINC01224通过调控MiR-193a-5p/CDK8轴影响胃癌细胞凋亡和肿瘤进展. Chen等[14]通过将KDM4A-AS1过表达肝癌细胞株Hep3B移植到裸鼠皮下, 发现过表达组肿瘤组织内Ki-67、N-钙粘蛋白和波形蛋白表达水平较敲减组明显升高, 肿瘤负荷明显增大. 进一步研究发现, KDM4A-AS1通过调控KPNA2/HIF-1α信号通路, 促进肝癌的发生和发展. 提示



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.623 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　高风险组和低风险组免疫功能分析.

KDM4A-AS1在HCC发挥促癌作用. Ren等研究发现[15], 甲状腺癌组织中ZFPM2-AS1较癌旁组织显著升高; 同时体外实验研究提示, ZFPM2-AS1过表达可以促进甲状腺癌细胞株SW579增殖和侵袭. Xing等[16]通过分析30对卵巢癌组织, 发现SNHG20在卵巢癌组织中呈过表达状态; SNHG20过表达促进SKOV3和A2780细胞株增殖和侵袭. 以上研究均提示, 铁死亡相关lncRNA在恶性肿瘤的进展过程中发挥着重要调控作用. 然而, 铁死亡相关lncRNA目前在HCC中的研究罕见, 其影响HCC发生及发展的分子机制和其在HCC临床实践中的指导作用有待进一步探究.

近年来研究表明, 铁死亡在恶性肿瘤免疫调控过程中发挥着重要作用. 铁死亡在T细胞、B细胞、粒细胞及单核巨噬细胞等免疫细胞调控中发挥着重要调控作用[17]. Wang等在肿瘤小鼠模型中研究发现, CD8+ T细胞通过分泌干扰素γ诱导肿瘤细胞中SLC3A2 和SLC7A11的表达, 从而降低肿瘤细胞对胱氨酸的摄取, 致使肿瘤细胞发生铁死亡[18]. Muri Jonathan等实验表明, 敲除B1细胞和边缘区B细胞中铁死亡关键调控基因GPX4, 可以诱导细胞铁死亡, 从而影响B细胞的免疫应答[19]. 本研究分析提示, 铁死亡相关lncRNA可以通过调控免疫细胞溶解活性、Ⅱ型干扰素应答及MHC Ⅱ类分子途径影响HCC免疫状态, 从而影响HCC患者预后.

4 结论

综上, 本研究筛选得到11个与HCC患者预后关系密切的铁死亡相关lncRNA, 其构成的预后风险评分模型对HCC患者预后具有较好的预测价值. 同时与其它临床指标相结合, 可能为制定个体化治疗方案或随访方案提供更多的理论依据. 本课题组下一步拟设计分子实验, 验证铁死亡相关lncRNA在HCC发生、发展中的确切分子机制.

文章亮点

实验背景

肝细胞癌是我国高发恶性肿瘤之一, 70%-80%首诊时已是晚期, 居我国恶性肿瘤相关死亡原因第三位. 尽管近年来, 外科手术治疗、介入治疗、化学药物治疗等传统方法和靶向、免疫治疗等创新疗法均取得了显著进步, 但是肝细胞癌患者总体生存期仍待进一步提升. 因此, 探究肝细胞癌发生发展机制、新治疗策略和潜在生存预后预测模型, 来指导临床个体化治疗显得十分迫切.

实验动机

铁死亡是一种铁依赖性的、非细胞凋亡性的新型细胞死亡方式. 研究表明, 铁死亡基因及其相关lncRNA可以调控多种恶性肿瘤的发生发展过程, 如胶质母细胞瘤、肺癌、卵巢癌和胰腺导管腺癌等, 并初步构建了相关模型预测预后. 然而, 铁死亡相关lncRN肝细胞癌分子层面中的机制尚不明确, 同时预测模型构建方面研究较少.

实验目标

本研究通过生物信息学方法, 探究铁死亡相关lncRNA与肝细胞癌患者预后之间的关系, 并构建生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据.

实验方法

检索癌症基因组图谱数据库, 获取肝细胞癌患者正常样

本和肿瘤样本转录组数据及其临床相关信息. 采用共表达分析方法获得与铁死亡基因密切相关lncRNA. 采用单、多因素Cox回归分析方法获取与肝细胞癌患者预后密切相关铁死亡相关lncRNA, 构建基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型, 并进行验证.

实验结果

分析癌症基因组图谱数据库下载数据, 筛选共获得147个铁死亡相关lncRNA. 单、多因素Cox回归分析分别获得49个和11个与HCC生存预后相关的铁死亡相关lncRNA. 生存分析结果显示, 高风险组生存率显著低于低风险组($P<0.001$). 独立预后分析结果表明, 模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素. 免疫功能分析结果提示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和Ⅱ型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC Ⅱ类分子途径呈高反应状态.

实验结论

铁死亡相关lncRNA模型风险评分是预测肝细胞癌患者预后的独立风险因素. 机制可能时通过调控免疫细胞溶解活性、Ⅱ型干扰素应答及MHC Ⅱ类分子途径发挥调控作用.

展望前景

铁死亡相关lncRNA模型有望成为临床评估肝细胞癌患者预后的评分工具之一, 同时该模型中相关lncRNA可能成为肝细胞癌靶向或免疫治疗的潜在靶点.

5 参考文献

1 Rodriguez S, Skeet K, Mehmetoglu-Gurbuz T, Goldfarb M, Karri S, Rocha J, Shahinian M, Yazadi A, Poudel S, Subramani R. Phytochemicals as an Alternative or Integrative Option, in Conjunction with Conventional Treatments for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34830907 DOI: 10.3390/cancers13225753]

2 Myojin Y, Kodama T, Maesaka K, Motooka D, Sato Y, Tanaka S, Abe Y, Ohkawa K, Mita E, Hayashi Y, Hikita H, Sakamori R, Tatsumi T, Taguchi A, Eguchi H, Takehara T. ST6GAL1 Is a Novel Serum Biomarker for Lenvatinib-Susceptible FGF19-Driven Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 1150-1161 [PMID: 33288659 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3382]

3 Arechederra M, Bazai SK, Abdouni A, Sequera C, Mead TJ, Richelme S, Daian F, Audebert S, Dono R, Lozano A, Gregoire D, Hibner U, Allende DS, Apte SS, Maina F. ADAMTSL5 is an epigenetically activated gene underlying tumorigenesis and drug resistance in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2021; 74: 893-906 [PMID: 33197513 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.008]

4 Chen X, Yu C, Kang R, Kroemer G, Tang D. Cellular degradation systems in ferroptosis. *Cell Death Differ* 2021; 28: 1135-1148 [PMID: 33462411 DOI: 10.1038/s41418-020-00728-1]

5 Gao R, Kalathur RKR, Coto-Llerena M, Ercan C, Buechel D, Shuang S, Piscuoglio S, Dill MT, Camargo FD, Christofori G, Tang F. YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis. *EMBO Mol Med* 2021; 13: e14351 [PMID: 34664408 DOI: 10.15252/emmm.202114351]

6 Tang R, Wu Z, Rong Z, Xu J, Wang W, Zhang B, Yu X, Shi S. Ferroptosis-related lncRNA pairs to predict the clinical outcome and molecular characteristics of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Brief Bioinform* 2022; 23 [PMID: 34553745 DOI: 10.1093/bib/bbab388]

7 Chen Q, Wang W, Wu Z, Chen S, Chen X, Zhuang S, Song G, Lv Y, Lin Y. Over-expression of lncRNA TMEM161B-AS1 promotes the malignant biological behavior of glioma cells and the resistance to temozolomide via up-regulating the expression of multiple ferroptosis-related genes by sponging hsa-miR-27a-3p. *Cell Death Discov* 2021; 7: 311 [PMID: 34689169 DOI: 10.1038/s41420-021-00709-4]

8 Yao J, Chen X, Liu X, Li R, Zhou X, Qu Y. Characterization of a ferroptosis and iron-metabolism related lncRNA signature in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 340 [PMID: 34217273 DOI: 10.1186/s12935-021-02027-2]

9 Peng J, Hao Y, Rao B, Zhang Z. A ferroptosis-related lncRNA signature predicts prognosis in ovarian cancer patients. *Transl Cancer Res* 2021; 10: 4802-4816 [PMID: 35116333 DOI: 10.21037/tcr-21-1152]

10 Tang H, Chen D, Li C, Zheng C, Wu X, Zhang Y, Song Q, Fei W. Dual GSH-exhausting sorafenib loaded manganese-silica nanodrugs for inducing the ferroptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Pharm* 2019; 572: 118782 [PMID: 31678528 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118782]

11 Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 280-296 [PMID: 33514910 DOI: 10.1038/s41571-020-00462-0]

12 Zhang Y, Shi J, Liu X, Feng L, Gong Z, Koppula P, Sirohi K, Li X, Wei Y, Lee H, Zhuang L, Chen G, Xiao ZD, Hung MC, Chen J, Huang P, Li W, Gan B. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 1181-1192 [PMID: 30202049 DOI: 10.1038/s41556-018-0178-0]

13 Sun H, Yan J, Tian G, Chen X, Song W. LINC01224 accelerates malignant transformation via MiR-193a-5p/CDK8 axis in gastric cancer. *Cancer Med* 2021; 10: 1377-1393 [PMID: 33655711 DOI: 10.1002/cam4.3726]

14 Chen T, Liu R, Niu Y, Mo H, Wang H, Lu Y, Wang L, Sun L, Wang Y, Tu K, Liu Q. HIF-1α-activated long non-coding RNA KDM4A-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression via the miR-411-5p/KPNA2/AKT pathway. *Cell Death Dis* 2021; 12: 1152 [PMID: 34903711 DOI: 10.1038/s41419-021-04449-2]

15 Ren R, Du Y, Niu X, Zang R. ZFPM2-AS1 transcriptionally mediated by STAT1 regulates thyroid cancer cell growth, migration and invasion via miR-515-5p/TUSC3. *J Cancer* 2021; 12: 3393-3406 [PMID: 33976749 DOI: 10.7150/jca.51437]

16 Xing X, An M, Chen T. LncRNA SNHG20 promotes cell proliferation and invasion by suppressing miR-217 in ovarian cancer. *Genes Genomics* 2021; 43: 1095-1104 [PMID: 34302635 DOI: 10.1007/s13258-021-01138-4]

17 Wang P, Lu YQ. Ferroptosis: A Critical Moderator in the Life Cycle of Immune Cells. *Front Immunol* 2022; 13: 877634 [PMID: 35619718 DOI: 10.3389/fimmu.2022.877634]

18 Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. $CD8^+$ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]

19 Muri J, Thut H, Bornkamm GW, Kopf M. B1 and Marginal Zone B Cells but Not Follicular B2 Cells Require Gpx4 to Prevent Lipid

Peroxidation and Ferroptosis. *Cell Rep* 2019; 29: 2731-2744.e4 [PMID: 31775041 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.10.070]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月28日; 30(14): 631-638

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.631

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

基础研究 BASIC RESEARCH

松果菊苷通过抗炎和抗氧化作用改善急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤

宁易平, 牟 莉, 李 柯

宁易平, 李柯, 丽水市人民医院重症医学科 浙江省丽水市 323000

牟莉, 丽水市人民医院急诊外科 浙江省丽水市 323000

宁易平, 副主任医师, 主要从事重症医学方面的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由牟莉和宁易平设计; 研究过程由宁易平和李柯操作完成; 研究所用试剂由宁易平提供; 数据分析由牟莉和李柯完成; 本论文写作由牟莉和宁易平完成.

通讯作者: 宁易平, 本科, 副主任医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院重症医学科. ningyiping411@aliyun.com

收稿日期: 2022-05-05
修回日期: 2022-05-31
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-28

Echinacoside alleviates pancreatic injury *via* exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis

Yi-Ping Ning, Li Mou, Ke Li

Yi-Ping Ning, Ke Li, Department of Critical Care Medicine, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Li Mou, Department of Emergency Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi-Ping Ning, Associate Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, Lishui People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. ningyiping411@aliyun.com

Received: 2022-05-05
Revised: 2022-05-31
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

Echinacoside (ECH) has anti-inflammatory and antioxidant effects, and can improve multiple organ injuries. However, the effect and potential mechanism of action of ECH on severe acute pancreatitis (SAP) are still unclear.

AIM

To investigate the protective effect of ECH on the pancreas of SAP model rats and the potential mechanism involved.

METHODS

Rats were randomly divided into sham group (Sham), ECH control group (Sham + ECH), SAP model group (SAP), and ECH treatment group (SAP + ECH), with 10 rats each. Ascites volume and the activities of amylase and lipase in serum were determined. HE staining was used to analyze the histological changes in each group, and TUNEL assay was used to observe the apoptosis of pancreatic acinar cells. The levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), and malondialdehyde (MDA) and the activities of glutathione peroxidase (GSH-PX), superoxide dismutase (SOD), and myeloperoxidase (MPO) in pancreatic tissues were measured by tissue biochemistry. The expression levels of B cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl2-associated X protein (Bax), cleaved caspase-3, nuclear factor E2-related factor 2 (NRF-2), Toll-like receptor 4 (TLR-4), and nuclear factor κB (NF-κB) p65 proteins in pancreatic tissue were detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the SAP group, ascites volume and serum amylase and lipase activities in the SAP + ECH group were decreased ($P < 0.05$); pancreatic tissue edema, inflammatory

cell infiltration, and necrosis scores and total histological score were decreased ($P < 0.05$); the number of TUNEL positive cells was reduced; the levels of TNF-α, IL-6, MDA, and MPO activity in pancreatic tissue homogenate were decreased ($P < 0.05$), and the activities of SOD and GSH-Px were increased ($P < 0.05$); the expression levels of Bax, cleaved caspase-3, TLR-4, and NF-κB p65 were decreased ($P < 0.05$), and the expression levels of Bcl-2 and NRF-2 were increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ECH has anti-inflammatory, anti-oxidant, and anti-injury effects in pancreatic tissues of SAP model rats, which may be related to the downregulation of TLR-4, NF-κB p65, and Bax expression and the upregulation of NRF-2 and Bcl-2 expression.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Echinacoside; Acute pancreatitis; Pancreatic injury; Oxidative stress; Inflammation; TLR-4/NF-κB signaling; NRF-2 signaling

Citation: Ning YP, Mou L, Li K. Echinacoside alleviates pancreatic injury *via* exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(14): 631-638
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/631.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.631

摘要

背景

松果菊苷(echinacoside, ECH)具有抗炎和抗氧化的药理作用, 且能改善多种器官损伤,而其对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的作用及潜在机制尚不清楚.

目的

探究ECH对SAP模型大鼠的胰腺的保护作用及其潜在机制.

方法

将大鼠随机分为假手术组(Sham)、ECH对照组(Sham+ECH)、SAP模型组(SAP)和ECH治疗组(SAP+ECH), 每组10只. 测定各组大鼠的腹水量以及血清淀粉酶和脂肪酶活性; HE染色分析各组大鼠胰腺组织学表现; TUNEL染色观察胰腺腺泡细胞死亡情况; 组织生化法检测胰腺组织中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平以及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性; Western blot分析胰腺组织中B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl2-associated X protein, Bax)、裂解的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶蛋白酶-3(Cleaved cysteinyl aspartate-specific proteinase-3, Cleaved caspase-3)、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf-2)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)和核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)p65蛋白的表达情况.

结果

相对于SAP组, SAP+ECH组大鼠腹水量、血清淀粉酶和脂肪酶活性均降低($P<0.05$), 胰腺组织水肿、炎性细胞浸润、坏死和总组织学的积分均降低($P<0.05$), TUNEL染色阳性细胞减少, 胰腺组织匀浆液中TNF-α、IL-6和MDA水平和MPO活性降低($P<0.05$)以及SOD、GSH-Px活性增加($P<0.05$), 胰腺组织中Bax、Cleaved caspase-3、TLR-4和NF-κB p65表达降低($P<0.05$)而Bcl-2和Nrf-2表达增高($P<0.05$).

结论

ECH可在SAP模型大鼠胰腺组织中发挥抗炎、抗氧化和抗损伤的作用, 这些作用可能与其降低病变组织中TLR-4、NF-κB p65和Bax表达并升高Nrf-2和Bcl-2表达有关.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 松果菊苷; 急性胰腺炎; 胰腺损伤; 氧化应激; 炎症; TLR-4/NF-κB信号; Nrf-2信号

核心提要: 松果菊苷能减轻重症急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤和炎症反应, 且此作用与其降低胰腺组织中氧化应激与炎症反应以及抑制腺泡细胞死亡有关.

文献来源: 宁易平, 牟莉, 李柯. 松果菊苷通过抗炎和抗氧化作用改善急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 631-638
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/631.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.631

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的急腹症, 分为轻症AP(约占80%以上)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)(约占20%). 其中, SAP发作时引起的炎性风暴可造成胰腺坏死和多器官衰竭[1]. 目前, 尽管对SAP的治疗取得了很大改善, 但据报道与此疾病相关的死亡率仍高达20%[2]. SAP的发病机制一直是许多研究的重点. 目前, 氧化应激、促炎细胞因子的过度释放、钙过载和自噬失调被认为是导致SAP病理的主要机制[3-6].

特别是, 炎性反应和氧化应激在SAP的进展中起着关键作用[7,8], 因此, 用抗炎和抗氧化剂治疗可能提供一种很好的替代疗法.

松果菊苷(echinacoside, ECH)是一种从传统中草药肉苁蓉中分离出的苯乙醇苷类化合物. 最近的研究表明[9-12], ECH具有很强的抗炎和抗氧化活性, 其在动物模型中能改善如肠、肝和肾等多种器官损伤. 而ECH对SAP的作用及潜在机制尚不清晰. 因此, 本研究通过胆胰管逆行注射5%牛磺胆酸钠溶液构建大鼠SAP模型, 采用生化、病理和Western blot分析法探究ECH对SAP大鼠模型所致的胰腺损伤的作用及潜在机制.

1 材料和方法

1.1 材料 ECH(纯度98%)和牛磺胆酸钠(纯度98%)试剂购自上海源叶生物科技有限公司; 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、脂肪酶和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)大鼠ELISA试剂盒购自江苏酶免实业有限公司; 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、淀粉酶大鼠ELISA试剂盒购自江苏晶美生物科技有限公司; 丙二醛试剂盒(malondialdehyde, MDA)、β-actin抗体、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶蛋白酶-3(cysteinyl aspartate-specific proteinase-3, Caspase-3)抗体和原位末端转移酶标记技术(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling assay, TUNEL)染色试剂盒(FITC标记)均购自上海碧云天生物科技有限公司; B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)抗体、Bcl-2相关X蛋白(Bcl2-associated X protein, Bax)抗体、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf-2)抗体、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4)抗体、核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)p65抗体和羊抗兔IgG-HRP二抗均购自南京巴傲得生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 SAP模型建立和实验方案: 成年雄性Sprague-Dawley大鼠(清洁级, 230 -250) g购于浙江维通利华实验动物技术有限公司(许可证号: SCXK(浙)2019-0001), 饲养在12 h光照-黑暗周期循环、稳定湿度(50%-65%)和恒温(23±2) ℃的屏障环境中, 大鼠可自由进食和饮水. 实验前, 让大鼠适应环境一周. 大鼠在造模前12 h禁食不禁水, 按照文献[13,14]方法诱导SAP大鼠模型: 用3%戊巴比妥钠(60 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠, 开腹, 将5%牛磺胆酸钠溶液(1 mL/kg)以3 mL/h的恒定速率逆行输注到胆胰管中, 输注完成后, 将进入十二指肠的部分导管夹闭5 min以保证牛磺胆酸钠进入胰腺小叶, 接着取下血管夹并缝合伤口; 手术过程在2%异氟醚维持麻醉下进行.

将大鼠随机分为四组(每组n = 10): A组: 假手术组(Sham); B组: ECH对照组(Sham+ECH); C组: SAP模型组(SAP); D组: ECH治疗组(SAP+ECH). Sham组除不进行输注牛磺胆酸钠外, 进行了同模型组所有的手术程序. Sham+ECH和SAP+ECH组大鼠在术后0.5 h用ECH(20 mg/kg)灌胃, 间隔12 h灌胃一次; ECH的剂量和给药方案是根据文献11, 12及本实验室预实验决定. Sham和SAP组大鼠给予灌胃等体积生理盐水.

1.2.2 标本准备: 治疗后24 h后, 大鼠给予过量戊巴比妥钠麻醉处死, 开腹, 收集腹水并用量筒测体积, 右心室取血, 并用左心室注射生理盐水将血液排空, 收集胰腺. 取部分胰腺组织在4%多聚甲醛中固定24 h, 在含有30%蔗糖的PBS中于4 ℃脱水24 h, 然后石蜡包埋, 切5 μm厚组织附于载玻片上, 用于组织学分析. 同部位胰腺组织迅速放入液氮中, 然后转移至-80 ℃冰箱, 用于后续生化和Western blot实验.

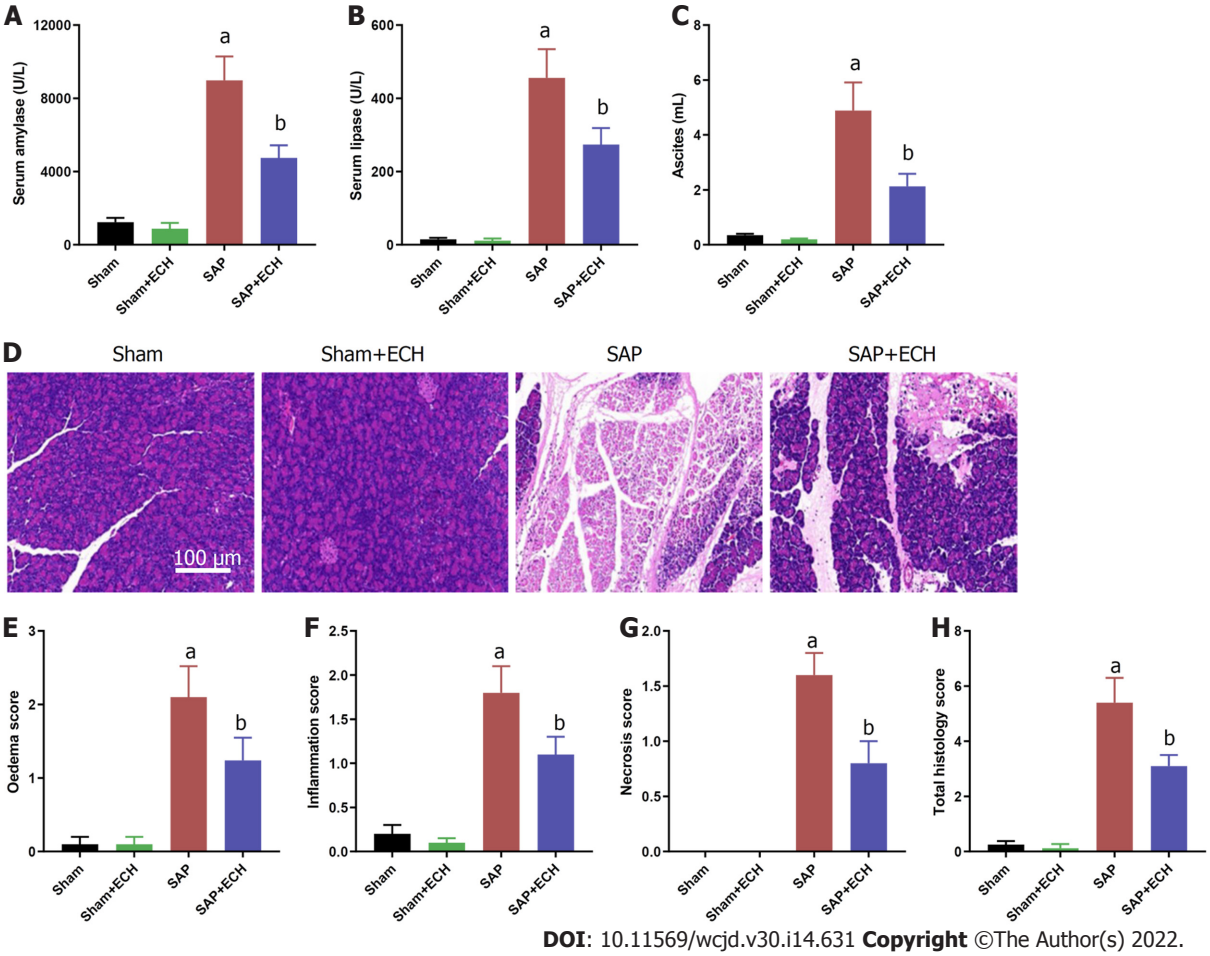
1.2.3 胰腺组织学分析: 取石蜡包埋的胰腺组织, 切成5 μm厚组织附于载玻片上, 脱蜡至水化后进行苏木精和曙红(hematoxylin-eosin, HE)染色. 在光学显微镜下观察HE染色情况, 在400×视野下对每个切片的6个视野下根据Van Laethem等[15]方法进行胰腺组织病理学评分. 评分包括: 水肿: 从0到3级(0: 不存在; 1: 小叶之间局灶性增加; 2: 小叶之间弥漫性增加; 3: 腺泡破裂和分开); 炎性细胞浸润: 从0到3分级[0: 不存在; 1: 在导管中(导管边缘周围); 2: 在实质, <50%的小叶; 3: 在实质中, >50%的小叶]; 腺泡坏死: 从0到3分级(0: 不存在; 1: 导管周围坏死, <5%; 2: 局灶性坏死, 5%-20%; 3: 弥漫性实质坏死, 20-50%).

1.2.4 TUNEL法: 取石蜡包埋的胰腺组织, 切成5 μm厚组织附于载玻片上, 脱蜡至水化后, 按照试剂盒说明步骤进行, 室温孵育20 μg/mL蛋白酶K溶液10 min, 洗涤后, 室温孵育FITC标记的TUNEL检测液45 min, 含DAPI封片剂封片, 荧光显微镜下观察TUNEL阳性细胞情况.

1.2.5 血生化检测: 按试剂盒说明, 分离各组大鼠血清, 并用ELISA法检查血清淀粉酶和脂肪酶活性.

1.2.6 组织生化检测: 大鼠胰腺组织用生理盐水按1:9比例匀浆后, 3000×g离心10 min收集上清匀浆液. BCA法测定胰腺组织的匀浆液中蛋白浓度. 分别根据相应的试剂盒, 用ELISA法测定TNF-α和IL-6含量以及MPO、GSH-Px和SOD活性, 用TBA法测定MDA含量. 然后根据匀浆液中蛋白浓度, 对上述指标进行标准量化.

1.2.7 Western blot分析: 用RIPA裂解缓冲液提取胰腺组织中蛋白质, 并用BCA法测定量蛋白浓度. 按常规Western blot转印方法, 通过10%SDS-PAGE凝胶分离等量(20 μg/样本)蛋白, 然后转移到聚偏二氟乙烯膜上. 封闭后, 将膜



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.631 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 松果菊苷减轻大鼠重症急性胰腺炎. A: 各组大鼠血清淀粉酶活性; mean ± SD, n = 10; ^{a}P<0.05, 与Sham组相比; ^{b}P<0.05, 与SAP组相比; B: 各组大鼠血清脂肪酶活性; mean ± SD, n = 10; ^{a}P<0.05, 与Sham组相比; ^{b}P<0.05,与SAP组相比; C: 各组大鼠腹水量; mean ± SD, n = 10; ^{a}P<0.05, 与Sham组相比; ^{b}P<0.05, 与SAP组相比; D: 各组大鼠胰腺组织的HE染色代表图像; E: 胰腺组织的水肿评分; mean ± SD, n = 10; ^{a}P<0.05,与Sham组相比; ^{b}P<0.05,与SAP组相比; F: 胰腺组织的炎症评分; mean ± SD, n = 10; ^{a}P<0.05,与Sham组相比; ^{b}P<0.05, 与SAP组相比; G: 胰腺组织的坏死评分; mean ± SD, n = 10; ^{a}P<0.05,与Sham组相比; ^{b}P<0.05, 与SAP组相比; H: 胰腺组织的总组织学评分; mean ± SD, n = 10; ^{a}P<0.05, 与Sham组相比; ^{b}P<0.05, 与SAP组相比. Sham: 假手术组; ECH: 松果菊苷; SAP: 重症急性胰腺炎.

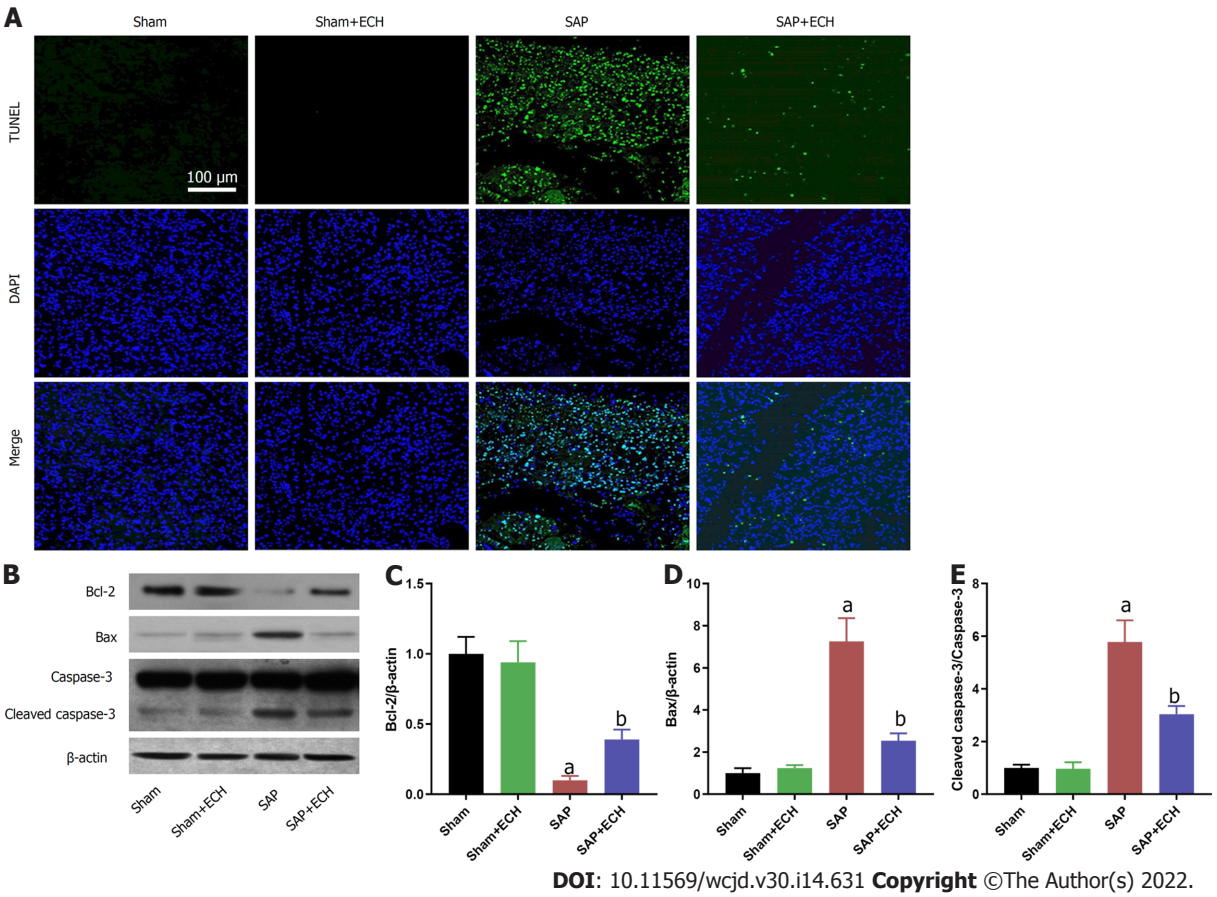
分别与一抗(Bax、Bcl-2、Caspase-3、Nrf-2、TLR-4、NF-κB p65, 均1:1000; β-actin, 1:5000)在4 ℃过夜: 洗涤后, 加入羊抗兔IgG第二抗体孵育1 h后, 通过电化学发光检测试剂使用ChemiDoc XRS成像系统扫描和分析条带. β-actin用作内部对照.

统计学处理 所有统计分析均使用SPSS 19.0软件进行. 定量数据表示为平均值±标准差(mean±SD). 多组之间使用单因素方差分析, 均数两两比较用SNK-q事后检验. 对于所有统计分析, 以P<0.05为界限判断有无统计学意义.

2 结果

2.1 ECH减轻SAP 如图1A-C所示, 相对于Sham组, Sham+ECH组血清淀粉酶和脂肪酶活性以及腹水量均无明显变化, 而SAP组血清淀粉酶和脂肪酶活性以及腹水量均明显升高(均P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组血清淀粉酶和脂肪酶活性以及腹水量均明显降低(均P<0.05). HE染色组织学(图1D)显示, Sham组和Sham+ECH组胰腺组织正常, SAP组胰腺组织水肿、有炎性细胞浸润和部分胰腺坏死情况, SAP+ECH组相对于SAP组的胰腺病理学有明显改善; 与之一致, 评分结果(图1E-H)显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺的水肿、炎症、坏死以及总组织学评分均无明显变化, 而SAP组胰腺的水肿、炎症、坏死以及总组织学评分均明显升高(均P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组大鼠上述指标评分均明显降低(均P<0.05).

2.2 ECH降低SAP模型大鼠的胰腺组织腺泡细胞死亡 TUNEL染色(图2A)显示, Sham组和Sham+ECH组胰腺组织几乎未见TUNEL阳性细胞; SAP组胰腺组织可见大面积TUNEL阳性细胞; SAP+ECH组相对于SAP组的胰腺组织中TUNEL阳性细胞范围和数量均减少. Western blot结果(图2B-E)显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.631 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 松果菊苷减轻重症急性胰腺炎模型大鼠胰腺组织腺泡细胞死亡. A: 各组大鼠胰腺组织的TUNEL染色代表性图像; B: 各组大鼠胰腺组织中代表性Bcl-2、Bax和Cleaved caspase-3表达的Western blot条带; C: Bcl-2蛋白表达水平的统计结果; mean ± SD, n = 10; [a]P<0.05, 与Sham组相比; [b]P<0.05, 与SAP组相比; D: Bax蛋白表达水平的统计结果; mean ± SD, n = 10; [a]P<0.05, 与Sham组相比; [b]P<0.05, 与SAP组相比; E: Cleaved caspase-3蛋白表达水平的统计结果; mean ± SD, n = 10; [a]P<0.05, 与Sham组相比; [b]P<0.05, 与SAP组相比. Sham: 假手术组; ECH: 松果菊苷; SAP: 重症急性胰腺炎; Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; Cleaved caspase-3: 裂解的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶蛋白酶-3.

组织中Bcl-2、Bax和裂解的caspase-3(Cleaved caspase-3)的表达水平均无明显变化, 而SAP组胰腺组织中Bax和Cleaved caspase-3的表达水平均明显升高(均P<0.05)和Bcl-2表达水平明显降低(P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组胰腺组织中Bax和Cleaved caspase-3的表达水平均降低(均P<0.05)和Bcl-2表达水平明显升高.

2.3 ECH降低SAP模型大鼠的胰腺组织中炎症和氧化应激 炎症指标生化检测结果显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺组织的炎症指标(促炎性因子TNF-α和IL-6水平、MPO活性)均无明显变化, 而SAP组上述炎症指标均明显升高(均P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组炎症指标均明显降低(均P<0.05). 氧化应激指标生化检测结果显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺组织中MDA水平和抗氧化酶SOD和GSH-Px活性均无明显变化(均P>0.05), 而SAP组胰腺组织中MDA水平明显升高(P<0.05)和SOD和GSH-Px活性明显降低(P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组MDA水平明显降低和SOD和GSH-Px活性明显升高(P<0.05)(表 1).

2.4 ECH对SAP模型大鼠胰腺组织中Nrf-2以及TLR-4/NF-κB信号的影响 Western blot结果(图3)显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺组织中Nrf-2、TLR-4和NF-κB p65蛋白表达水平无明显变化, 而SAP组Nrf-2表达水平明显降低(P<0.05)和TLR-4和NF-κB p65表达水平明显升高(均P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组Nrf-2表达水平明显升高(P<0.05)和TLR-4和NF-κB p65表达水平明显降低(P<0.05).

3 讨论

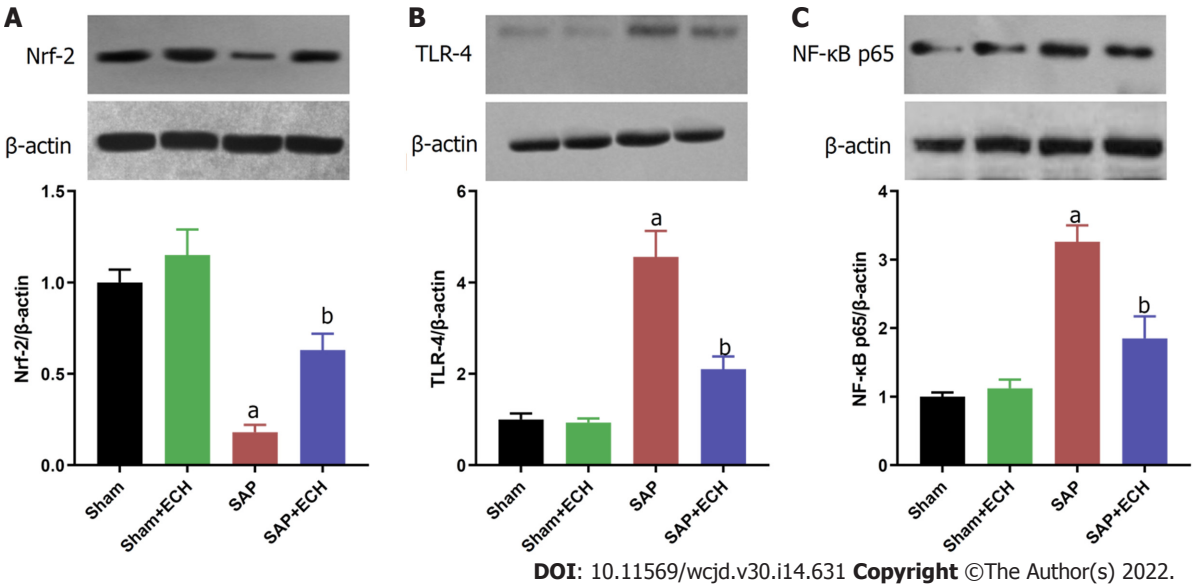
目前, SAP的总体治疗效果差强人意[2], 因此研究潜在的SAP的治疗措施具有现实意义. 本研究在SAP模型大鼠中发现ECH能降低AP标记物胰蛋白酶和脂肪酶活性, 减轻胰腺组织水肿、炎性细胞浸润和坏死病理改变, 说明ECH可能是SAP的潜在治疗剂.

SAP的病理机制复杂, 但其病理特征主要为胰腺腺

表 1 各组大鼠胰腺组织中TNF-α水平、IL-6水平、MPO活性、MDA水平、SOD活性和GSH-Px活性(mean ± SD, n = 10)

组别	TNF-α (pg/mg)	IL-6 (pg/mg)	MPO (U/g)	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	GSH-Px (U/mg)
Sham组	83.15 ± 12.78	35.02 ± 5.23	0.05 ± 0.02	0.25 ± 0.07	23.42 ± 2.32	162.74 ± 15.86
Sham+ECH组	94.36 ± 21.07	42.18 ± 9.31	0.03 ± 0.01	0.31 ± 0.09	21.53 ± 1.84	173.47 ± 21.02
SAP组	512.75 ± 69.83[a]	213.56 ± 34.71[c]	0.75 ± 0.10[e]	2.34 ± 0.31[g]	4.42 ± 0.53[i]	35.03 ± 7.07[k]
SAP+ECH组	278.06 ± 35.24[b]	124.33 ± 18.56[d]	0.34 ± 0.05[f]	0.83 ± 0.11[h]	14.71 ± 2.29[j]	104.15 ± 18.25[l]

TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白细胞介素-6; MPO: 髓过氧化物酶; MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; Sham: 假手术组; ECH: 松果菊苷; SAP: 重症急性胰腺炎. ([a]P, [c]P, [e]P, [g]P, [i]P, [k]P)<0.05, 与Sham组相比; ([b]P, [d]P, [f], [h]P, [j]P, [l]P)<0.05, 与SAP组相比.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.631 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 松果菊苷对重症急性胰腺炎模型大鼠胰腺组织中Nrf-2、TLR-4和NF-κB p65蛋白表达的影响. A: 各组大鼠胰腺组织中Nrf-2蛋白表达水平; mean ± SD, n = 10; [a]P<0.05, 与Sham组相比; [b]P<0.05, 与SAP组相比; B: 各组大鼠胰腺组织中TLR-4蛋白表达水平; mean ± SD, n = 10; [a]P<0.05, 与Sham组相比; [b]P<0.05, 与SAP组相比; C: 各组大鼠胰腺组织中NF-κB p65蛋白表达水平; mean ± SD, n = 10; [a]P<0.05, 与Sham组相比; [b]P<0.05,与SAP组相比. Sham: 假手术组; ECH: 松果菊苷; SAP: 重症急性胰腺炎; Nrf-2: 核因子E2相关因子2; TLR-4: Toll样受体4; NF-κB p65: 核因子κB p65.

泡细胞死亡以及局灶或全身炎症反应[16]. 已有研究证实[17], 胰腺腺泡细胞死亡能增加胰酶活化进而加重胰腺损伤, 减少胰腺腺泡细胞死亡能减轻AP的严重程度. 而胰腺腺泡细胞死亡程序可受到Bcl-2、Bax以及Cleaved caspase-3表达控制. Bcl-2水平升高和Bax水平降低说明细胞对死亡的抵抗性增强, 反之则相反[18]. Cleaved caspase-3是细胞死亡的执行蛋白, Cleaved caspase-3表达增加说明能增加细胞死亡. 本研究证实了, ECH能减少SAP模型大鼠胰腺腺泡细胞的TUNEL阳性细胞数、增加Bcl-2表达并降低Bax和Cleaved caspase-3表达, 说明ECH能降低SAP模型大鼠胰腺腺泡细胞的死亡. 另外, 胰腺腺泡细胞坏死还能引起炎症, 而如TNF-α和白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等促炎因子也可通过细胞凋亡或坏死发生可导致腺泡细胞死亡, 并且级联式放大促炎介质也加重胰腺组织损伤并可触发全身炎症反应综合征[19]. 氧化应激在AP中发挥关键作用. 在AP进展中, 氧自由基的产生和积累以及抗氧化防御系统的下降, 引起不饱和脂肪酸脂质过氧化, 加重胰腺损伤[20]. Li等[20]研究表明ECH在缺血再灌注大鼠视网膜中可阻止脂质过氧化(降低MDA水平)并诱导抗氧化酶(SOD、CAT和GSH-Px)的活化, 同时抑制炎症因子TNF-α、IL-1β和IL-6产生. 同时, ECH已被证明在实验性结肠炎、肝缺血再灌注以及脓毒症等模型大鼠中可发挥抗炎和抗氧化作用[9-12]. 本研究检测了胰腺组织匀浆中炎症相关指标TNF-α、IL-6和MPO(反映白细胞浸润的炎症生物标志物)以及氧化应激相关指标MDA、GSH-Px和SOD, 结果显示, ECH能降低SAP模型大鼠胰腺组织中促炎介质TNF-α和IL-6水平以及MPO活性, 降低脂质过氧化损伤(抑制MDA水平)并提高抗氧化酶SOD和GSH-Px活性, 说明ECH在SAP中也发挥抗炎和抗氧化作用.

本研究进一步对ECH在SAP模型大鼠中的抗炎和抗氧化作用的机制进行了探索. TLR-4/NF-κB通路是机体参与免疫和炎症调节的主要通路. 有研究[21]显示, SAP模型胰腺组织中TLR-4和NF-κB p65表达增加, 反之抑制TLR-4/NF-κB活性可减轻SAP模型的胰腺损伤和胰腺炎. 在动物和细胞模型中研究显示, ECH可能通过抑制TLR-4/NF-κB活性来减轻急性结肠炎和肺泡炎[9,11]. 本研究结果同样显示, ECH在SAP模型的胰腺组织中可抑制TLR-4/NF-κB信号关键蛋白TLR-4和NF-κB p65表达, 提示ECH至少能通过减弱TLR-4/NF-κB活性降低SAP大鼠胰腺组织中炎性反应. Nrf-2信号是机体参与抗氧化的主要信号通路. 当SAP发生后, 通过药物干预增强Nrf-2信号活性能进而增加抗氧化酶SOD和GSH-Px合成, 并可抑制氧化酶合成, 加快自由基清除, 从而恢复氧化/抗氧化平衡, 降低胰腺氧化损伤[22,23]. 本研究结果显示, ECH能上调SAP大鼠胰腺组织中Nrf-2表达, 体现ECH可能激活Nrf-2活性进而激活下游抗氧化酶GSH-Px和SOD生成, 发挥抗氧化作用.

4 结论

总之, 本研究提示ECH能通过抗氧化、抗炎以及抑制腺泡细胞死亡来改善SAP导致的胰腺损伤. 另外, ECH可能是潜在的抗AP药物.

文章亮点

实验背景

从抗炎和抗氧化活性的化合物中可能筛选到具有治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的潜在药剂.

实验动机

松果菊苷(echinacoside, ECH)具有较强的抗炎和抗氧化的活性, 且已在动物模型中被发现具有改善多种器官损伤的作用, 提示其可能在SAP中也能发挥有益作用.

实验目标

检测ECH在SAP中的作用并进一步分析其机制.

实验方法

构建SAP模型大鼠, 并给予ECH治疗. 收集血清和胰腺组织, 通过生化、组织学以及Western blot检测评估ECH是否在SAP中能发挥有益作用.

实验结果

ECH治疗能减轻SAP大鼠胰腺炎的严重程度, 改善胰腺组织形态表现, 抑制炎症反应以及氧化应激并减少腺泡细胞死亡; 此外, ECH能减弱SAP大鼠胰腺组织中TLR-4/NF-κB活性和增强Nrf-2信号活性.

实验结论

ECH在SAP中具有有益作用, 且此作用可能与其抗炎、抗氧化以及抑制腺泡细胞死亡有关.

展望前景

ECH可能是潜在的抗SAP的药物.

5 参考文献

1 Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ* 2019; 367: l6227 [PMID: 31791953 DOI: 10.1136/bmj.l6227]
2 Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology* 2019; 156: 1994-2007.e3 [PMID: 30776347 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.269]
3 Ge P, Luo Y, Okoye CS, Chen H, Liu J, Zhang G, Xu C, Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother* 2020; 132: 110770 [PMID: 33011613 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110770]
4 Hu F, Lou N, Jiao J, Guo F, Xiang H, Shang D. Macrophages in pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110693 [PMID: 32882586 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110693]
5 Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. Ca(2+) signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca(2+) channel blockade. *J Physiol* 2016; 594: 281-293 [PMID: 26442817 DOI: 10.1113/JP271468]
6 Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology* 2017; 153: 1212-1226 [PMID: 28918190 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.071]
7 Jung KH, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Lee H, Lee DH, Lee SY, Hong SS. Melatonin ameliorates cerulein-induced pancreatitis by the modulation of nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB in rats. *J Pineal Res* 2010; 48: 239-250 [PMID: 20210857 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00748.x]
8 Tsai K, Wang SS, Chen TS, Kong CW, Chang FY, Lee SD, Lu FJ. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 850-855 [PMID: 9691925 DOI: 10.1136/gut.42.6.850]
9 贺璐璐, 韩佳瑞, 计树灵, 左振魁, 段晓宇, 范飒, 祝康杰. 松果菊苷对葡聚糖硫酸钠诱导的实验性结肠炎模型大鼠的保护作用. 中国病理生理杂志 2021; 37: 2050-2056 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.11.018]
10 周海银, 隆彩霞, 罗兰, 陈艳瑛, 刘萍萍, 肖政辉, 张树菊. 松果菊苷调控SIRT1/STAT3信号通路改善CLP大鼠肝损伤及糖代谢紊乱的研究. 中国医师杂志 2021; 23: 1379-1385 [DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20210201-00153]
11 崔艳红, 李克芳, 金博, 彭飞, 刘培培, 曲伟伟, 门翔, 赵江. 松果菊苷抑制博来霉素诱导的肺上皮细胞损伤及炎症反应. 中国病理生理杂志 2021; 37: 2024-2030 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.11.014]
12 李露, 刘晓茜, 王清艳, 魏茹. 松果菊苷对严重烧伤大鼠急性肾损伤的保护作用及其机制. 山西医科大学学报 2021; 52: 1171-1179 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.09.014]

13 肖懿, 冯志乔, 张桂贤, 沈洪昇, 李文畅, 李霞, 高瑞芳, 刘洪斌. 血必净注射液调节线粒体N-甲酰肽/NLRP3炎症通路对重症急性胰腺炎大鼠模型的治疗机制. 中国实验方剂学杂志 2022; 28: 88-94 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220738]
14 宋冰, 汪永锋, 余四九, 张延英, 康万荣. 基于TLR4/MYD88信号通路探讨大黄牡丹汤对急性胰腺炎大鼠模型的保护作用. 中国实验动物学报 2021; 29: 17-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.003]
15 Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A, Goldman M, Robberecht P, Velu T, Devière J. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1917-1922 [PMID: 7539389 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90158-2]
16 Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 2008-2023 [PMID: 30768987 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041]
17 Shen Y, Wen L, Zhang R, Wei Z, Shi N, Xiong Q, Xia Q, Xing Z, Zeng Z, Niu H, Huang W. Dihydrodiosgenin protects against experimental acute pancreatitis and associated lung injury through mitochondrial protection and PI3Kγ/Akt inhibition. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 1621-1636 [PMID: 29457828 DOI: 10.1111/bph.14169]
18 Wang Q, Liu S, Han Z. miR-339-3p regulated acute pancreatitis induced by caerulein through targeting TNF receptor-associated factor 3 in AR42J cells. *Open Life Sci* 2020; 15: 912-922 [PMID: 33817278 DOI: 10.1515/biol-2020-0084]
19 Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 155-159 [PMID: 28381378 DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60163-7]
20 Song YD, Liu YY, Li DJ, Yang SJ, Wang QF, Liu YN, Li MK, Mei CP, Cui HN, Chen SY, Zhu CJ. Galangin ameliorates severe acute pancreatitis in mice by activating the nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase 1 pathway. *Biomed Pharmacother* 2021; 144: 112293 [PMID: 34634559 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112293]
21 Zhong K. Curcumin Mediates a Protective Effect Via TLR-4/NF-κB Signaling Pathway in Rat Model of Severe Acute Pancreatitis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73: 175-180 [PMID: 25711190 DOI: 10.1007/s12013-015-0664-y]
22 Liu X, Zhu Q, Zhang M, Yin T, Xu R, Xiao W, Wu J, Deng B, Gao X, Gong W, Lu G, Ding Y. Isoliquiritigenin Ameliorates Acute Pancreatitis in Mice via Inhibition of Oxidative Stress and Modulation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 7161592 [PMID: 29854090 DOI: 10.1155/2018/7161592]
23 Liang X, Hu C, Liu C, Yu K, Zhang J, Jia Y. Dihydrokaempferol (DHK) ameliorates severe acute pancreatitis (SAP) via Keap1/Nrf2 pathway. *Life Sci* 2020; 261: 118340 [PMID: 32860805 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118340]

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 © 2022 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月28日; 30(14): 639-646

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.639

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

基础研究 BASIC RESEARCH

circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达及其对直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响

李 莹, 桑 怡, 吴微华

李莹, 浙江中医药大学附属杭州市中医院特检科 浙江省杭州市 311700

桑怡, 浙江中医药大学附属杭州市中医院消化科 浙江省杭州市 311700

吴微华, 浙江中医药大学附属杭州市中医院ICU 浙江省杭州市 311700

李莹, 主治医师, 研究方向为内科学.

作者贡献分布: 此课题由李莹、桑怡、吴微华设计; 研究过程由李莹、桑怡、吴微华操作完成; 数据分析由桑怡、吴微华完成; 本论文写作由李莹完成.

通讯作者: 李莹, 本科, 主治医师, 310000, 浙江省杭州市西湖区体育场路453号,浙江中医药大学附属杭州市中医院特检科. hzliying0806@163.com

收稿日期: 2022-04-20
修回日期: 2022-05-30
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-28

Circ_0000527 regulates proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells by targeting miR-1253

Ying Li, Yi Sang, Wei-Hua Wu

Ying Li, Department of Special Examination, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Yi Sang, Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Wei-Hua Wu, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine ICU, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ying Li, Department of Special Examination, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University, No. 453 Tiyuchang Road, Xihu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. hzliying0806@163.com

Received: 2022-04-20
Revised: 2022-05-30
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

The expression of circular RNAs (circRNAs) may be up-regulated/down-regulated in colorectal cancer, and they act as sponge molecules of microRNAs (miRNAs), negatively regulate the expression of miRNAs, and participate in the occurrence and development of colorectal cancer. It is known that circ_0000527 is highly expressed in tumor tissues such as osteosarcoma, and circ_0000527 has a complementary sequence with miR-1253, which is down-regulated in colorectal cancer tissues and cells. However, it is unknown whether circ_0000527 can regulate the expression of miR-1253 and thus affect the biological behavior of colorectal cancer cells.

AIM

To investigate the effect of circ_0000527 targeting miR-1253 on the proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells.

METHODS

Tumor and tumor-adjacent tissue samples were collected from 41 colorectal cancer patients treated at our hospital from March 2020 to August 2020, and the expression of circ_0000527 and miR-1253 was detected by qRT-PCR. Human colorectal cancer SW620 cells were divided into si-NC group, si-circ_0000527 group, miR-NC group, miR-1253 group, si-circ_0000527 + anti-miR-NC group, and si-

circ_0000527 + anti-miR-1253 group. CCK-8 assay, plate clone formation assay, scratch assay, and Transwell assay were used to detect cell proliferation, clone formation, migration, and invasion, respectively. Dual luciferase reporter assay was used to detect the targeting relationship between circ_0000527 and miR-1253.

RESULTS

In colorectal cancer tissues, the expression of circ_0000527 was increased ($P < 0.05$), and the expression of miR-1253 was decreased ($P < 0.05$). After transfection of SW620 cells with si-circ_0000527 or miR-1253 mimic, cell viability and wound healing rate were decreased ($P < 0.05$), and the number of cell clones and invasive cells was decreased ($P < 0.05$). Circ_0000527 could target and bind miR-1253. Co-transfection of si-circ_0000527 and anti-miR-1253 could reverse the effect of si-circ_0000527 on the biological behavior of SW620 cells.

CONCLUSION

Interference with the expression of circ_0000527 attenuates the ability of colorectal cancer cells to proliferate, form closes, migrate, and invade by up-regulating the expression of miR-1253.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; circ_0000527; miR-1253; Cell proliferation; migration; Invasion

Citation: Li Y, Sang Y, Wu WH. Circ_0000527 regulates proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells by targeting miR-1253. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(14): 639-646
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/639.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.639

摘要

背景

circRNA在结直肠癌中表达上调/下调, 并可充当miRNA的海绵分子, 负向调控miRNA表达, 进而参与结直肠癌发生发展过程, 目前已知circ_0000527在骨肉瘤等肿瘤组织中呈高表达, circ_0000527与miR-1253存在互补序列, miR-1253在结直肠癌组织和细胞中表达下调, 但circ_0000527是否可调控miR-1253表达从而影响结直肠癌细胞生物学行为尚未可知.

目的

探讨circ_0000527靶向miR-1253调控结直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响.

方法

收集2020-03/2020-08本院收治的41例结直肠癌患者的癌组织及其癌旁组织标本, qRT-PCR法检测circ_0000527、miR-1253的表达量; 将人结直肠癌细胞SW620分为si-NC组、si-circ_0000527组、miR-NC组、miR-1253组、si-circ_0000527+anti-miR-NC组、si-circ_0000527+anti-miR-1253组; CCK-8、平板克隆形成、划痕实验、Transwell实验检测增殖、克隆形成、迁移和侵袭; 双荧光素酶报告实验检测circ_0000527与miR-1253靶向.

结果

在结直肠癌组织中circ_0000527表达量升高($P<0.05$), miR-1253表达量降低($P<0.05$); 转染si-circ_0000527或转染miR-1253 mimics后, 细胞活力、划痕愈合率降低($P<0.05$), 细胞克隆形成数和侵袭细胞数减少($P<0.05$); circ_0000527可靶向结合miR-1253; 共转染si-circ_0000527、anti-miR-1253可逆转si-circ_0000527对SW620细胞生物学行为的作用.

结论

干扰circ_0000527表达可通过上调miR-1253表达而减弱结直肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; circ_0000527; miR-1253; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: circ_0000527调节结直肠癌细胞生物学行为的分子机制尚未可知, circ_0000527与miR-1253存在靶向结合位点, miR-1253在结直肠癌中表达下调,探讨circ_0000527是否通过靶向调控miR-1253表达影响结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭.

文献来源: 李莹, 桑怡, 吴微华. circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达及其对直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 639-646
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/639.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.639

0 引言

结直肠癌是我国常见的一种恶性肿瘤, 虽然结直肠癌诊断与治疗技术有所提高, 但中晚期结直肠癌患者预后较差, 因而仍需探究结直肠癌发生及发展的分子机制[1,2]. 环状RNA(circular RNA, circRNA)在结直肠癌中表达异常, 并可发挥重要调控作用[3,4]. circ_0000527在骨肉瘤组织中高表达, 上调其表达可促进骨肉瘤细胞的增殖[5]. Circular RNA Interactome预测显示circ_0000527与miR-1253存在互补序列. 研究表明[6], miR-1253在结直肠癌组织和细胞中表达下调, 抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 因此, 本研究主要探讨circ_0000527是否通过靶向调控miR-1253表达影响结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2020-03/2020-08本院收治的经病理学诊断确诊为41例结直肠癌患者, 癌组织及其癌旁组织标本, 置于-80 ℃超低温冰箱内保存. 女20例, 男21例, 年龄(50-68)岁, 平均年龄(56.32±4.19)岁.

人结直肠癌细胞SW620(美国ATCC); Trizol试剂、Lipofectamine™ 3000转染试剂(美国Invitrogen); 反转录与荧光定量PCR试剂盒(北京天根生化); si-NC、si-circ_0000527、miR-NC、miR-1253 mimics、pcDNA、pcDNA-circ_0000527、anti-miR-NC、anti-miR-1253(上海吉玛); CCK-8试剂盒(北京索莱宝); Matrigel基质胶(美国BD); Transwell小室(美国Corning); 兔抗人E-cadherin、N-cadherin抗体、GAPDH(美国Abcam); 二抗(北京中杉金桥生物).

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 将miR-NC、miR-1253 mimics、si-NC、si-circ_0000527分别转染至SW620细胞, 分别记为miR-NC组、miR-1253组、si-NC组、si-circ_0000527组. 采用脂质体转染法将si-circ_0000527和anti-miR-NC、si-circ_0000527和anti-miR-1253分别共转染至SW620细胞, 分别记为si-circ_0000527+anti-miR-NC组、si-circ_0000527+anti-miR-1253组.

1.2.2 qRT-PCR检测circ_0000527、miR-1253的表达水平: 采用Trizol试剂分别提取癌旁组织、结直肠癌组织与SW620细胞总RNA. 应用紫外分光光度计测定RNA浓度. 反转录合成cDNA. qRT-PCR扩增反应体系: cDNA 2 μL, Real-Time Master Mix 10 μL, 正反向引物各1 μL, RNase-Free ddH_2O补足体系至20 μL; 反应条件: 95 ℃ 2 min, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 1 min, 72 ℃ 30 s(循环40次). 应用ABI StepOnePlus荧光定量PCR仪检测circ_0000527、miR-1253相对表达量.

1.2.3 CCK-8实验检测细胞增殖: 各组SW620细胞接种于96孔板, 每孔加CCK-8 10 μL, 培养2 h, 应用酶标仪检测各孔在450 nm处的光密度值(OD).

1.2.4 平板克隆形成实验: 取各组SW620细胞接种于6孔板(500个/孔), 于培养箱内培养直至出现肉眼可见的细胞克隆团, 每隔2 d更换一次培养基, 弃培养基, 预冷PBS洗涤, 加入500 μL甲醇固定20 min, 加入400 μL 1%结晶紫染色液染色15 min, 蒸馏水洗涤后晾干, 拍照并观察细胞克隆形成数.

1.2.5 划痕实验: 收集各组SW620细胞接种于6孔板(2×10^5个/孔), 于培养箱内培养直至细胞长满, 用200 μL移液枪枪头在细胞单层划一道痕, 于显微镜下拍照并记录(0 h), 于培养箱内培养24 h后取出6孔板后再次于显微镜下拍照, 应用ImageJ软件检测各组细胞迁移距离并计算细胞划痕愈合率[0 h划痕宽度-24 h划痕宽度/0 h划痕宽度×100%].

1.2.6 Transwell实验检测细胞侵袭: 取Matrigel基质胶稀释液加入小室的上室(40 μL/孔), 于培养箱内固定5 h, 收集各组SW620细胞接种于上室(1×10^5个/孔), 下室加入600 μL含有10%胎牛血清的培养液, 于培养箱内培养48 h, 弃培养液, PBS洗涤, 加入500 μL 4%多聚甲醛固定20 min, 1%结晶紫染色液染色10 min, PBS洗涤后晾干, 于显微镜下统计侵袭细胞数.

1.2.7 双荧光素酶报告实验检测circ_0000527与miR-1253的靶向关系: 美国Promega公司构建野生型载体WT-circ_0000527和缺失miR-1253结合区域的突变型载体MUT-circ_0000527, 采用脂质体转染法将miR-NC/WT-circ_0000527、miR-NC/MUT-circ_0000527、miR-1253 mimics/WT-circ_0000527、miR-1253 mimics/MUT-circ_0000527共转染至SW620细胞, 培养24 h后收集细胞并检测细胞相对荧光素酶活性. 采用脂质体转染法将pcDNA、pcDNA-circ_0000527、si-NC、si-circ_0000527分别转染至SW620细胞, 培养48 h后收集细胞, 用qRT-PCR法检测miR-1253的表达量.

1.2.8 Western blot检测E-cadherin、N-cadherin蛋白表达量: PBS洗涤各组SW620细胞后加入400 μL RIPA裂解液提取细胞总蛋白, 采用BCA法检测蛋白浓度. 每孔道加入40 μg蛋白进行SDS-PAGE, 将分离的蛋白凝胶转移至PVDF膜, 用5%脱脂牛奶室温封闭PVDF膜2 h, 分别加入E-cadherin(1:1000)、N-cadherin(1:1000)一抗与内参GAPDH抗体(1:2000)稀释液, 4 ℃孵育24 h, TBST洗涤, 加入1:3000稀释的二抗后, 37 ℃孵育2 h, 滴加ECL, 暗室内曝光显影, 应用Quantity One软件对蛋白条带进行定量.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较可用LSD检验, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达 结直肠癌组织中circ_0000527的表达量高于癌旁组织($P<0.05$), miR-1253的表达量低于癌旁组织($P<0.05$), 表1.

2.2 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞增殖的影响 转染si-circ_0000527可降低细胞增殖、克隆形成能力($P<0.05$), 见图1、表2.

2.3 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭的影响 转染si-circ_0000527可降低划痕愈合率、侵袭细胞数, 促进E-cadherin表达, 抑制N-cadherin

表 1　circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达(mean ± SD, n = 41)

分组	circ_0000527	miR-1253
癌旁组织	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.15
结直肠癌组织	3.43 ± 0.29[a]	0.39 ± 0.03[a]
t	51.243	25.534
P	0.000	0.000

与癌旁组织比较, [a]P<0.05.

表 2　干扰circ_0000527表达抑制结直肠癌SW620细胞增殖(mean ± SD, n = 9)

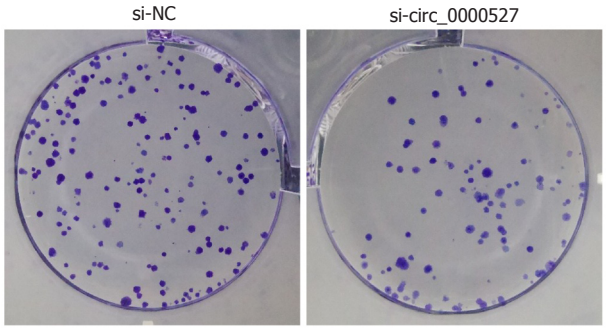
分组	circ_0000527	OD值(450nm)	细胞克隆形成数(个)
si-NC	1.00 ± 0.00	0.67 ± 0.05	102.49 ± 9.13
si-circ_0000527	0.24 ± 0.03[a]	0.31 ± 0.03[a]	46.54 ± 4.32[a]
t	76.000	18.522	16.618
P	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, [a]P<0.05.

表 3　干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	划痕愈合率(%)	侵袭细胞数(个)	E-cadherin蛋白	N-cadherin蛋白
si-NC	64.44 ± 5.18	121.22 ± 11.29	0.25 ± 0.02	0.58 ± 0.04
si-circ_0000527	23.14 ± 2.28[a]	55.69 ± 5.08[a]	0.74 ± 0.06[a]	0.18 ± 0.02[a]
t	21.892	15.879	23.243	26.833
P	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, [a]P<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.639 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　干扰circ_0000527表达抑制结直肠癌SW620细胞克隆形成的影响.

表达(P<0.05), 见图2、表3.

2.4 circ_0000527靶向调控miR-1253的表达 circ_0000527序列中与miR-1253存在互补核苷酸序列, 图3. 与miR-NC组相比, miR-1253降低WT-circ_0000527荧光素酶活性(P<0.05), 表4. circ_0000527可负向调节miR-1253表达(P<0.05), 表5.

2.5 miR-1253过表达对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭的影响 转染miR-1253 mimics可减弱SW620细胞OD值、克隆形成、划痕愈合率、侵袭细胞数, 并可促进E-cadherin表达, 抑制N-cadherin表达(P<0.05), 图4、表6.

2.6 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭的作用 共转染si-circ_0000527、anti-miR-1253可逆转si-circ_0000527对SW620细胞生物学行为的作用(P<0.05), 见图5、表7.

3 讨论

circRNA是通过反向剪接形成的一种闭合环状结构, 其不易被核酸外切酶降解, circRNA具有稳定性与保守性, circRNA可调控结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭等生物学行为[7,8]. circRNA与miRNA竞争性结合而调控基因表达从而参与结直肠癌发生及发展过程, 并可能作为结直肠癌靶向治疗的潜在靶点[9].

本研究结果显示, 结直肠癌组织中circ_0000527的

表 4　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, *n* = 9)

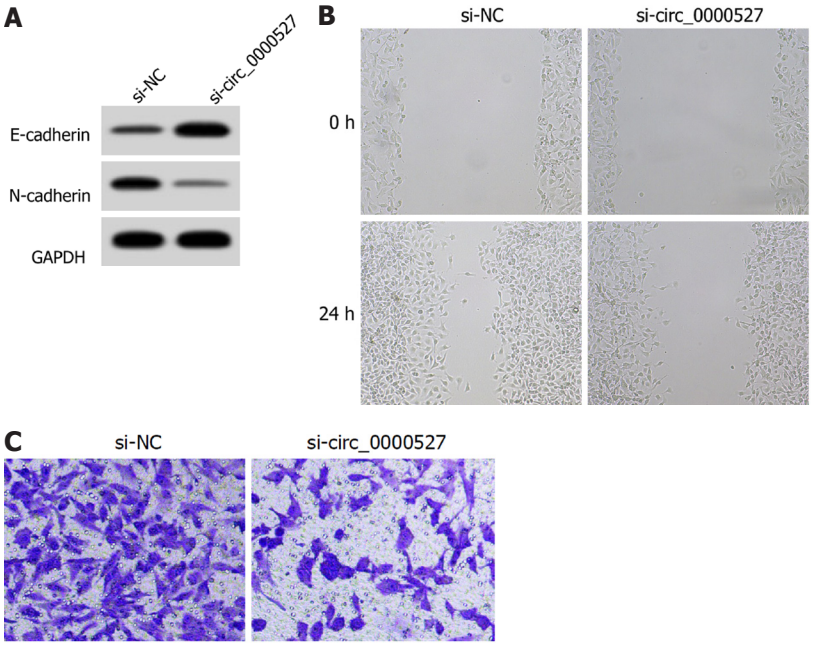
分组	WT-circ_0000527	MUT-circ_0000527
miR-NC	0.98 ± 0.06	0.99 ± 0.06
miR-1253	0.36 ± 0.03[a]	0.96 ± 0.05
t	27.727	1.152
P	0.000	0.266

与miR-NC组比较, [a]*P* <0.05.

表 5　circ_0000527调控miR-1253的表达(mean ± SD, *n* = 9)

分组	miR-1253
pcDNA	1.00 ± 0.00
pcDNA-circ_0000527	0.42 ± 0.05[a]
t	34.800
P	0.000
si-NC	0.97 ± 0.06
si-circ_0000527	2.86 ± 0.22[b]
t	24.865
P	0.000

与pcDNA组比较, [a]*P*<0.05; 与si-NC组比较, [b]*P*<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.639 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭的影响. A: 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭相关蛋白表达的影响; B: 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移的影响; C: 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞侵袭的影响.

表达量上升. circ_0000527在视网膜母细胞瘤组织和细胞中高表达, 过表达circ_0000527可促进视网膜母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡[10,11]. circ_0000527在视网膜母细胞瘤细胞中表达上调, 并可通过充当miR-646的海绵分子而促进BCL-2表达从而促进视网膜母细胞瘤细胞增殖、迁移及侵袭[12]. 本研究结果显示, 干扰circ_0000527表达可降低结直肠癌细胞活力, 细胞克隆形成数减少, 提示干扰circ_0000527可抑制结直肠癌

表 6　miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭(mean ± SD, n = 9)

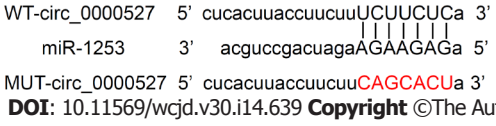
分组	miR-1253	OD值(450nm)	细胞克隆形成数(个)	划痕愈合率(%)	侵袭细胞数(个)	E-cadherin蛋白	N-cadherin蛋白
miR-NC	1.00 ± 0.00	0.69 ± 0.05	105.17 ± 10.84	67.17 ± 5.14	123.43 ± 10.61	0.23 ± 0.02	0.57 ± 0.04
miR-1253	3.62 ± 0.23[a]	0.40 ± 0.04[a]	53.98 ± 4.94[a]	31.58 ± 3.15[a]	62.32 ± 5.86[a]	0.69 ± 0.05[a]	0.26 ± 0.02[a]
t	34.174	13.587	12.891	17.711	15.125	25.626	20.795
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组比较, [a]P<0.05.

表 7　下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭的作用(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1253	OD值(450nm)	细胞克隆形成数(个)	划痕愈合率(%)	侵袭细胞数(个)	E-cadherin蛋白	N-cadherin蛋白
si-circ_0000527+anti-miR-NC	1.00 ± 0.00	0.30 ± 0.03	44.96 ± 4.25	22.14 ± 2.16	53.32 ± 5.16	0.77 ± 0.06	0.17 ± 0.03
si-circ_0000527+anti-miR-1253	0.26 ± 0.03[a]	0.58 ± 0.05[a]	89.68 ± 6.82[a]	56.79 ± 5.48[a]	110.59 ± 10.31[a]	0.34 ± 0.03[a]	0.47 ± 0.04[a]
t	74.000	14.406	16.699	17.648	14.902	19.230	18.000
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-circ_0000527+anti-miR-NC组比较, [a]P<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.639 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　circ_0000527的序列中含有与miR-1253互补的核苷酸序列.

细胞增殖及克隆形成. 间充质细胞标志物N-cadherin与上皮细胞标志物E-cadherin是上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的主要标志物, EMT转化可促使迁移及侵袭发生[13]. 本研究结果显示, 干扰circ_0000527可降低结直肠癌细胞划痕愈合率、侵袭细胞数, 并可下调N-cadherin表达, 上调E-cadherin表达, 提示干扰circ_0000527表达可抑制结直肠癌细胞迁移及侵袭, 其作用机制与调节EMT有关.

本研究证实circ_0000527与miR-1253存在靶向调控作用, circ_0000527可通过吸附miR-1253而发挥作用. 研究表明[14], miR-1253在非小细胞肺癌组织中下调表达, 上调其表达可抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭. miR-1253在非小细胞肺癌中表达水平降低, 上调其表达可抑制非小细胞肺癌细胞增殖及转移[15]. miR-1253过表达可抑制乳腺癌细胞生长[16]. 本研究结果显示, 结直肠癌组织中miR-1253的表达量低于癌旁组织, 下调miR-1253表达可降低干扰circ_0000527表达对结直肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭的抑制作用. 提示circ_0000527可通过负向调控miR-1253表达影响结直肠癌细胞结直肠癌的发展进程.

4 结论

综上所述, circ_0000527可竞争性结合miR-1253, 干扰circ_0000527表达可通过上调miR-1253表达而抑制结直肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭, circ_0000527/miR-1253分子轴在结直肠癌发生及发展过程中可能发挥重要调控作用.

文章亮点

实验背景

circRNA可参与结直肠癌发生发展过程, 可作为结直肠癌诊断、治疗靶点, 并调控miRNA表达进而调节结直肠癌细胞生物学行为, 目前circ_0000527对结直肠癌细胞生物学行为的影响尚未可知.

实验动机

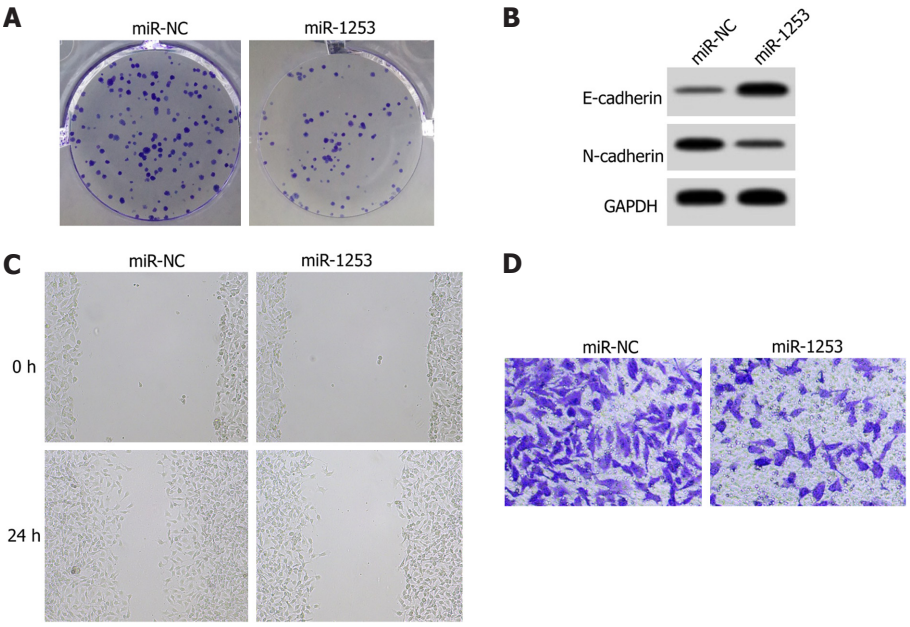
Circular RNA Interactome预测显示circ_0000527与miR-1253可能存在靶向调控关系, miR-1253在结直肠癌中发挥抑癌基因作用, circ_0000527/miR-1253轴是否可参与结直肠癌发生发展过程尚需进一步阐明.

实验目标

circ_0000527通过靶向调控miR-1253表达影响结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭.

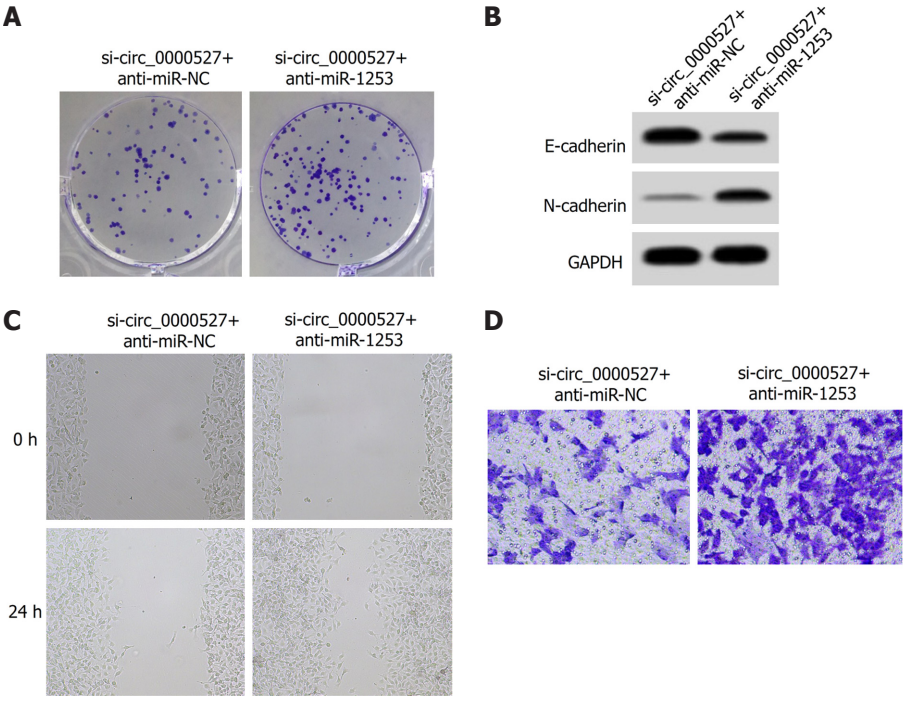
实验方法

qRT-PCR法检测结直肠癌患者的癌组织及其癌旁组织



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.639 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭. A: miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞的克隆形成; B: miR-1253过表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭相关蛋白表达的影响; C: miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞迁移; D: miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞侵袭.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.639 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 5　下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭的作用. A: 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞克隆形成的作用; B: 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭相关蛋白表达的作用; C: 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移的作用; D: 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞侵袭的作用.

标本中circ_0000527、miR-1253的表达量; 将人结直肠癌细胞SW620分为si-NC组、si-circ_0000527组、miR-NC组、miR-1253组、si-circ_0000527+anti-miR-NC组、si-circ_0000527+anti-miR-1253组; CCK-8、平板克隆形成、划痕实验、Transwell实验检测增殖、克隆形成、迁移和侵袭; 双荧光素酶报告实验检测circ_0000527与miR-

1253靶向.

实验结果

结直肠癌组织中circ_0000527上调表达, miR-1253下调表达, 抑制circ_0000527或miR-1253过表达可减弱细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力, 证实circ_0000527可靶向调控miR-1253表达, 下调miR-1253表达可减弱抑制circ_0000527表达对细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力的抑制作用.

实验结论

circ_0000527表达可通过抑制miR-1253表达而促进结直肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭.

展望前景

circ_0000527/miR-1253可能作为结直肠癌分子靶向治疗的潜在靶点.

5 参考文献

1 Xu H, Liu Y, Cheng P, Wang C, Liu Y, Zhou W, Xu Y, Ji G. CircRNA_0000392 promotes colorectal cancer progression through the miR-193a-5p/PIK3R3/AKT axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 283 [PMID: 33317596 DOI: 10.1186/s13046-020-01799-1]

2 Chen LY, Wang L, Ren YX, Pang Z, Liu Y, Sun XD, Tu J, Zhi Z, Qin Y, Sun LN, Li JM. The circular RNA circ-ERBIN promotes growth and metastasis of colorectal cancer by miR-125a-5p and miR-138-5p/4EBP-1 mediated cap-independent HIF-1α translation. *Mol Cancer* 2020; 19: 164 [PMID: 33225938 DOI: 10.1186/s12943-020-01272-9]

3 Li C, Zhou H. Circular RNA hsa_circRNA_102209 promotes the growth and metastasis of colorectal cancer through miR-761-mediated Ras and Rab interactor 1 signaling. *Cancer Med* 2020; 9: 6710-6725 [PMID: 32706154 DOI: 10.1002/cam4.3332]

4 Wu M, Kong C, Cai M, Huang W, Chen Y, Wang B, Liu X. Hsa_circRNA_002144 promotes growth and metastasis of colorectal cancer through regulating miR-615-5p/LARP1/mTOR pathway. *Carcinogenesis* 2021; 42: 601-610 [PMID: 33347535 DOI: 10.1093/carcin/bgaa140]

5 Wu X, Yan L, Liu Y, Shang L. Circ_0000527 promotes osteosarcoma cell progression through modulating miR-646/ARL2 axis. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 6091-6102 [PMID: 33617480 DOI: 10.18632/aging.202602]

6 Yang D, Zhang D. miR-1253, a novel tumor suppressor gene in colon cancer, is associated with poor patients prognosis. *Clin Exp Med* 2021; 21: 563-571 [PMID: 33837882 DOI: 10.1007/s10238-021-00706-y]

7 Deng Q, Wang CJ, Hao R, Yang QY. Circ_0001982 accelerates the progression of colorectal cancer via sponging microRNA-144. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 2458 [PMID: 33829421 DOI: 10.26355/eurrev_202103_25394]

8 Li H, Jin X, Liu B, Zhang P, Chen W, Li Q. CircRNA CBL.11 suppresses cell proliferation by sponging miR-6778-5p in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 826 [PMID: 31438886 DOI: 10.1186/s12885-019-6017-2]

9 Li Z, Yao H, Wang S, Li G, Gu X. CircTADA2A suppresses the progression of colorectal cancer via miR-374a-3p/KLF14 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 160 [PMID: 32799891 DOI: 10.1186/s13046-020-01642-7]

10 Yu B, Zhao J, Dong Y. Circ_0000527 Promotes Retinoblastoma Progression through Modulating miR-98-5p/XIAP Pathway. *Curr Eye Res* 2021; 46: 1414-1423 [PMID: 33629639 DOI: 10.1080/02713683.2021.1891255]

11 Zhang L, Wu J, Li Y, Jiang Y, Wang L, Chen Y, Lv Y, Zou Y, Ding X. Circ_0000527 promotes the progression of retinoblastoma by regulating miR-646/LRP6 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 301 [PMID: 32669977 DOI: 10.1186/s12935-020-01396-4]

12 Chen NN, Chao DL, Li XG. Circular RNA has_circ_0000527 participates in proliferation, invasion and migration of retinoblastoma cells via miR-646/BCL-2 axis. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 1036-1046 [PMID: 32266733 DOI: 10.1002/cbf.3535]

13 Xing Y, Jing H, Zhang Y, Suo J, Qian M. MicroRNA-141-3p affected proliferation, chemosensitivity, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting EGFR. *Int J Biochem Cell Biol* 2020; 118: 105643 [PMID: 31704502 DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105643]

14 Liu M, Zhang Y, Zhang J, Cai H, Zhang C, Yang Z, Niu Y, Wang H, Wei X, Wang W, Gao P, Li H, Zhang J, Sun G. MicroRNA-1253 suppresses cell proliferation and invasion of non-small-cell lung carcinoma by targeting WNT5A. *Cell Death Dis* 2018; 9: 189 [PMID: 29415994 DOI: 10.1038/s41419-017-0218-x]

15 Li L, Wan K, Xiong L, Liang S, Tou F, Guo S. CircRNA hsa_circ_0087862 Acts as an Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting miR-1253/RAB3D Axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 2873-2886 [PMID: 32308420 DOI: 10.2147/OTT.S243533]

16 Ding X, Zheng J, Cao M. Circ_0004771 Accelerates Cell Carcinogenic Phenotypes via Suppressing miR-1253-Mediated DDAH1 Inhibition in Breast Cancer. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 1-11 [PMID: 33442289 DOI: 10.2147/CMAR.S273783]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年7月28日; 30(14): 647-654

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.647

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

超声内镜在结直肠及周围病变评估中的临床应用分析

唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽

唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽, 广西医科大学附属肿瘤医院内镜中心 广西壮族自治区南宁市 530021

唐曦平, 主任医师, 研究方向为急性胰腺炎、胰腺癌、消化内镜.

基金项目: 广西卫生适宜推广项目, No. S2020103; 广西自然科学基金面上项目, No. 2020GXNSFAA297062; 广西中医药管理局科研项目, No. GZZC2020235.

作者贡献分布: 课题设计、数据分析和文章起草由唐曦平完成; 病例选择、临床资料整理由唐曦平、陈金凤、刘爱群、沈妍华、黄月丽操作完成; 课题设计、文章修改和审阅由唐曦平完成.

通讯作者: 唐曦平, 主任医师, 530021, 南宁市青秀区河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院内镜中心. tangxiping108@hotmail.com

收稿日期: 2022-03-08
修回日期: 2022-03-22
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-07-28

Clinical application of endoscopic ultrasonography in evaluation of colorectal and peri-colorectal lesions

Xi-Ping Tang, Jin-Feng Chen, Ai-Qun Liu, Yan-Hua Shen, Yue-Li Huang

Xi-Ping Tang, Jin-Feng Chen, Ai-Qun Liu, Yan-Hua Shen, Yue-Li Huang, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Health Appropriate Promotion Project of Guangxi, No. S2020103; Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2020GXNSFAA297062; Project of Chinese Medicine Administration of Guangxi, No. GZZC2020235.

Corresponding author: Xi-Ping Tang, Chief Physician, Guangxi Medical University Cancer Hospital, No. 71 Embankment Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tangxiping108@hotmail.com

Received: 2022-03-08
Revised: 2022-03-22
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic ultrasonography (EUS) has the functions of both endoscopy and ultrasound. Due to the complex anatomical structure of the intestine, there are few studies on EUS in colorectal lesions.

AIM

To explore the clinical application value of EUS in the diagnosis of colorectal and peri-colorectal lesions.

METHODS

We retrospectively analyzed the examination results of 95 patients detected by endoscopic miniprobe sonography (MPS) and linear EUS from September 2018 to July 2021, which were then compared to postoperative pathology. The *kappa* test was used in statistical analysis.

RESULTS

Using postoperative pathology as the golden standard, the accuracy of linear EUS in diagnosing the depth of rectal cancer invasion (T stage) was 73.9% (17/23 cases), including T1 (2/4 cases), T2 (4/6 cases), T3 (6/7 cases) , and T4 (5/ 5 cases) stages. The accuracy of linear EUS in diagnosing regional lymph node metastasis (N stage) was 91.3% (21/23 cases), including N0 (14/15 cases) and N1 (7/8 cases) stages. The consistency was high (*kappa* value = 0.782, $P < 0.01$). During preoperative evaluation of colorectal adenoma or early cancer before endoscopic submucosal dissection (ESD), the accuracy of MPS in diagnosing the depth of tumor invasion was 87.1% (27/31 cases), and the consistency was moderate (*kappa* value = 0.665, $P < 0.01$). The accuracy of MPS in diagnosing the origin and type of colorectal submucosal lesions was 95.5% (21/22 cases), and the consistency was high (*kappa* value = 0.919, $P < 0.01$). The accuracy of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration in determining rectal and peri-rectal lesions was 70.0% (7/10 cases), and the consistency was moderate (*kappa*

value = 0.565, $P < 0.01$).

CONCLUSION

According to the specific location and size of colorectal and peri-colorectal lesions, selective use of the MPS and linear EUS is of great value with regard to T/N staging of rectal cancer, preoperative evaluation of ESD, determination of the characteristics of colorectal-submucosal bulging lesions, and acquisition of lesion tissue of rectal and peri-rectal lesions.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasonography; Colorectal lesions; Clinical analysis

Citation: Tang XP, Chen JF, Liu AQ, Shen YH, Huang YL. Clinical application of endoscopic ultrasonography in evaluation of colorectal and peri-colorectal lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(14): 647-654
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/647.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.647

摘要

背景

超声内镜兼具内镜检查和超声扫描功能, 由于肠道解剖结构较为复杂, 在结直肠病变中对超声内镜的研究较少, 通过探讨超声内镜检查在结直肠病变中的作用, 可为临床工作提供一定的诊断价值.

目的

探讨超声内镜检查在结直肠及周围病变诊断中的临床应用价值.

方法

回顾性分析2018-09/2021-07, 95例结直肠及周围病变患者的小探头和大探头超声内镜检查结果, 并与术后病理对照. 统计学方法采用*kappa*检验.

结果

与术后病理相比: (1)大探头超声内镜检查判断直肠癌浸润深度T分期的准确率为73.9%(17/23): T1期2/4, T2期4/6, T3期6/7, T4期5/5; 判断评估区域淋巴结转移N分期的准确率为91.3%(21/23): N0 14/15, N1 7/8; 一致性较好(*kappa*值为0.782, $P<0.01$); (2)小探头超声内镜在结直肠腺瘤或早癌内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术前评估中判断肿瘤浸润深度的准确率为87.1%(27/31), 一致性一般(*kappa*值为0.665, $P<0.01$); (3)小探头超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变起源和类型的准确率为95.5%(21/22), 一致性高(*kappa*值为0.919, $P<0.01$). (4)超声内镜引导细针穿刺诊断直肠及其周围病变的准确率为70.0%(7/10), 一致性一般(*kappa*值为0.565, $P<0.01$).

结论

根据结直肠及其周围病变具体部位、大小, 选择性应用小探头或大探头超声内镜检查,对直肠癌TN分期、ESD术前评估、判断结直肠黏膜下隆起性病变特点及获取直肠及其周围病变组织标本具有重要价值.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声内镜; 结直肠病变; 临床分析

核心提要: 本研究通过回顾性分析我院超声内镜检查结直肠及周围病变病例的结果, 并与术后病理结果进行比较, 为临床诊断及治疗提供一定的理论基础.

文献来源: 唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽. 超声内镜在结直肠及周围病变评估中的临床应用分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 647-654
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/647.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.647

0 引言

超声内镜检查是将超声和内镜相结合的检查技术, 在内镜直视下可以将超声探头接近病灶进行实时扫查, 避免了皮下脂肪及消化道管腔内气体的干扰. 当消化道管壁各层有实质性病灶生长、浸润, 或管壁外病变对消化道有压迫时, 超声内镜可以通过扫描, 清晰地将这些影像信息显示出来, 并且对病变累及管壁层次做出初步判断. 因此超声内镜检查适用于很多胃肠道及食管局部病变的治疗前诊断. 但由于肠道解剖结构对超声内镜操作的挑战性, 有关超声内镜在结直肠病变检查中的报道较少. 本文旨在回顾性分析我院超声内镜检查结直肠及周围病变病例的结果, 首次较全面的探讨其临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2018-09/2021-07在我院进行肠道超声内镜检查的95例患者. 接受小探头超声内镜检查者62例, 接受大探头超声内镜检查者23例, 接受超声内镜引导细针穿刺者10例. 其中男性61例, 女性34例, 年龄(25-81)岁, 平均(56.2±12.6)岁.

结肠镜为Olympus PCF-Q260JF; 内镜用超声小探头为Olympus UM-BS20-26R, 扫描频率为20 MHz; 大探头超声内镜为Olympus UC-UCT260, 扫描频率为7.5 MHz; 穿刺针为COOKECHO 3-22.

1.2 方法 术前常规予口服肠道清洁剂或灌肠清洁行肠道准备, 检查时取左侧卧位, 体位同肠镜检查体位. 行小

表 1 超声内镜与CT术前诊断直肠癌T分期结果比较

病理分期	例数	超声内镜				准确率(%)	CT				准确率(%)
		T1	T2	T3	T4		T1	T2	T3	T4	
T1	4	2	2			50.0	2	2			50.0
T2	7	1	4	2		57.1	1	3	3		42.9
T3	7	0	1	6		85.7	1	1	5		71.4
T4	5				5	100.0				5	100.0
总计	23	4	6	8	5	73.9	4	6	8	5	65.2

探头超声检查时, 在肠镜显示病变后, 注入蒸馏水, 使病变浸入水中, 将超声小探头经内镜活检钳道插入, 采用直接接触法或脱气充水法进行实时超声扫描, 扫查过程中应尽量使探头与病灶平行, 从而获得清晰的声像图. 行大探头超声检查前, 行肠镜检查确定病变位置, 大探头超声内镜常规插镜、观察, 到达与肠镜所见一致病变的部位并观察到病变后, 调整超声内镜位置, 清楚呈现病变目标的超声图像, 选取肿瘤周围正常结直肠壁层次作为判断侵犯深度的基线标准, 观察并采集病变部位、大小、浸润深度、回声特点、局部淋巴结、周围组织及器官的转移情况等信息.

根据《中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活体组织检查术应用指南(2021年, 上海)》[1],不同粗细的穿刺针对实性病变或淋巴结穿刺的诊断准确率无统计学差异, 并且由于22G穿刺针灵活性和超声下可视性均较好, 可获得足量的细胞学或组织学样本, 同时不增加操作并发症风险, 因此目前在临床应用最广泛. 本院行超声内镜引导下细针穿刺时, 经内镜活检钳道插入22G穿刺针, 主要使用5或10 mL负压及慢提拉技术来施加最小负压, 每次穿刺进针后, 反复提拉30次, 每个病灶穿刺2-3针, 获取的标本送组织病理学及细胞学检查. 操作医师均为具有5年以上超声内镜诊断经验的高年资内镜医师.

1.3 诊断标准

1.3.1 正常肠壁超声内镜图像判断标准: 正常肠壁在超声内镜下分为5层结构(自靠近探头开始); 第一层呈高回声, 为黏膜层; 第二层呈低回声, 为黏膜肌层; 第三层呈高回声, 为黏膜下层; 第四层呈低回声, 为固有肌层; 第五层呈高回声, 为浆膜层.

1.3.2 直肠癌TN分期: 直肠癌超声内镜影像主要表现为不规则、边界破坏、内部回声不均匀的低回声区域, 可累及一层或多层肠壁结构, 按照直肠癌超声分期方法[2], 根据肿瘤侵犯肠壁的层次确定T分期: T1: 低回声影局限于黏膜下层以内, 未达到固有肌层; T2: 低回声影侵犯固有肌层但未突破浆膜层; T3: 低回声影累及全层并突破浆膜层, 浸润到直肠周围组织; T4: 低回声影穿透浆膜并侵犯邻近器官. 在直肠肿物周围或狭窄近端扫查盆腔淋巴结, 根据淋巴结良恶性确定区域淋巴结转移N分期: (1)良性: 边界不清楚、椭圆形、回声较均匀的强回声, 直径<0.5 cm; (2)恶性: 边界清楚、圆形、内为不均匀的低回声. 对于任何区域的淋巴结转移都被定为N1, 无淋巴结转移定为N0.

统计学处理 数据采用SPSS 26.0统计软件分析处理. 呈正态分布的计量资料采用mean±SD表示; 计数资料采用百分率及构成比描述; 采用*kappa*检验对多分类变量做一致性评价, *kappa*值越接近1表示一致性越高, >0.9为一致性高, >0.7为一致性较好, 0.4-0.7为一致性一般, <0.4为一致性较差. $P<0.05$为有统计学意义.

2 结果

2.1 大探头超声内镜在直肠癌治疗前分期中的应用价值 18例经肠镜活检病理组织学确诊直肠癌(其中肿块型14例, 溃疡型4例)患者及5例怀疑直肠癌性狭窄患者进行治疗前超声内镜分期评估, 与术后病理相比, 超声内镜检查判断直肠癌浸润深度T分期的准确率为73.9%(17/23): T1期2/4, T2期4/6, T3期6/7, T4期5/5; 判断评估区域淋巴结转移N分期的准确率为91.3%(21/23): N0 14/15, N1 7/8; 一致性较好(*kappa*值为0.782, $P<0.01$).我们同时分析CT判断直肠癌TN分期的结果, T分期的准确率为65.2%(15/23), N分期的准确率为73.9%(17/23), 一致性一般(*kappa*值为0.619, $P<0.01$, 表1, 表2).

2.2 小探头超声内镜在结直肠腺瘤或早癌病变ESD术前评估中的应用价值 本研究中共有62例患者接受小探头超声内镜检查. 其中对术前活检病理或放大染色内镜评估怀疑腺瘤或局部伴高级别上皮内瘤变、大小≥2 cm的结直肠肿物(其中根据山田分型, Ⅰ型10例, Ⅱ型4例, Ⅲ型4例, Ⅳ型0例, 侧向发育型13例), 进行小探头超声内镜检查共31例. 经超声内镜评估肿瘤浸润黏膜肌层19例, 浸润黏膜下层5例, 浸润固有肌层7例; 行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)完整切除21例, 行外科手术切术7例, ESD术后追加外科手术3例; 与术后病理相比, 超声内镜判断肿瘤浸润深度的准确率为87.1%(27/31), 一致性一般(*kappa*值为0.665,

表 2　超声内镜与CT术前诊断直肠癌N分期结果比较

病理分期	例数	超声内镜		准确率(%)	CT		准确率(%)
		N0	N1		N0	N1	
N0	15	14	1	93.3	12	2	85.7
N1	8	1	7	87.5	4	5	55.6
总计	23	15	8	91.3	16	7	73.9

表 3　小探头超声内镜与术后病理评估结直肠腺瘤或早癌病变浸润深度结果比较

术后病理	例数	超声内镜		准确率(%)
		黏膜下层内	固有肌层	
黏膜下层内	22	21	1	95.5
固有肌层	9	3	6	66.7
总计	31	24	7	87.1

P<0.01, 表3, 图1).

2.3 小探头超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变的应用价值　对31例经肠镜诊断的结直肠黏膜下隆起性病变进行小探头超声内镜检查, 包括以下类型: (1)脂肪瘤8例, 超声内镜表现为起源于黏膜下层的高回声; (2)神经内分泌肿瘤13例, 超声内镜表现为起源于黏膜肌层或黏或黏膜下层的低回声, 与黏膜层境界不清晰; (3)囊肿6例, 超声内镜表现为起源于黏膜肌层或黏膜下层的囊性无回声; (4)混合痔与脓肿各2例, 超声内镜表现为主要局限于黏膜层或黏膜下层以内的无回声或混有不均匀回声的高回声影像. 31例患者中, 除2例混合痔、2例脓肿病变、3例囊肿和2例脂肪瘤外, 其余22例病变进行了手术或内镜下切除. 其中9例病变(6例脂肪瘤、3例囊肿)行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), 13例神经内分泌瘤分别行ESD切除(7例)、腹腔镜手术切除(4例)、ESD后追加手术根治切除(2例). 与术后病理相比, 超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变起源和类型的准确率为95.5%(21/22), 一致性高(*kappa*值为0.919, *P*<0.01, 表4, 图2).

2.4 超声内镜引导细针穿刺对诊断直肠及周围病变的应用价值　10例直肠及其周围病变由于肠腔狭窄或内镜下黏膜活检未获得阳性病理, 予行超声内镜引导下细针穿刺, 穿刺后病理提示直肠癌4例, 神经内分泌瘤1例, 间质瘤2例, 无阳性表现3例. 与术后病理相比, 超声内镜引导细针穿刺明确病理类型的准确率为70.0%(7/10), 一致性一般(*kappa*值为0.565, *P*<0.01, 图3).

3 讨论

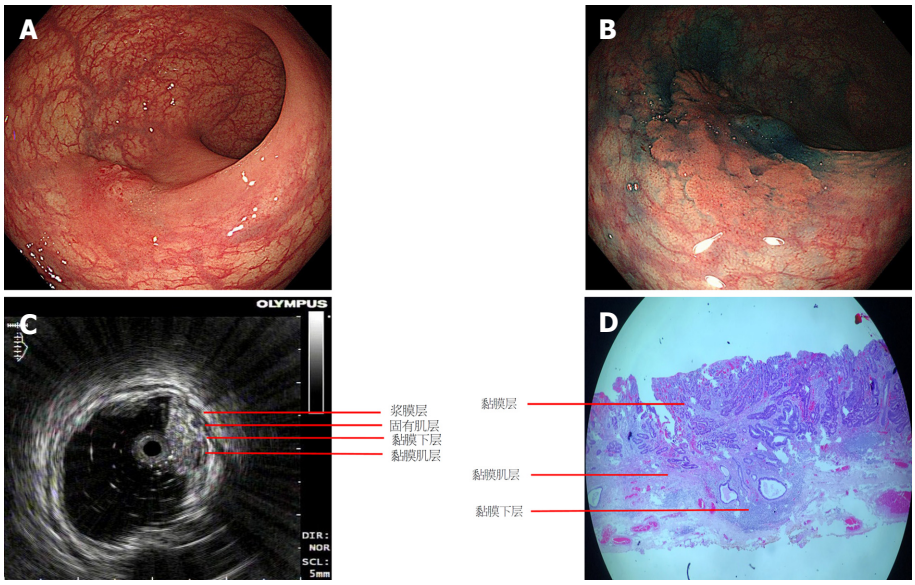
目前临床采用的超声内镜分为两种: 一种是将超声探头直接固定于内镜前端, 称为大探头超声内镜; 另一种是将超声探头经内镜活检孔道导入, 称为小探头(或微探头)超声内镜. 根据扫描方式分为两类: 一类是与内镜轴相垂直的扇形扫描, 能作360°旋转环形扫描, 其扫描范围广, 能清楚显示消化管壁各层次结构; 另一类是与内镜轴相平行的线阵扫描, 能定向作90°-120°线性扫描, 主要用于超声内镜引导下细针穿刺/活检术(endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration/ biopsy, EUS-FNA/FNB). 我院目前所采用的超声内镜是小探头超声内镜和大探头线阵超声内镜两种.

结直肠癌治疗前的准确分期, 特别是对肿瘤的浸润深度和区域淋巴结的转移情况进行准确判断将直接关系到治疗方法的正确选择, 目前的评估方法主要依靠超声内镜、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)等影像检查. 尽管CT可显示直肠肿瘤厚度和外侵情况, 但反映肿瘤浸润深度的准确率较低, 仅为65%-75%[3]. 而超声内镜进行直肠癌T分期的准确率可达83%以上, 敏感度达92.5%; N分期方面准确率和敏感度分别为76.67%、79.31%[4]. 大探头超声内镜功率较高, 对肠壁及邻近组织的穿透性较强, 适合于较大病变或肠壁周围组织的扫查; 然而由于大探头线阵超声内镜为斜视镜、直径粗且质硬, 操作上的局限性使其不易进入近端结肠, 故大探头线阵超声内镜在肠道病变检查中主要应用于直肠及周围病变的扫查. 此外, 我们注意到越早期的病变, 超声内镜诊断T分期的准确率越低, 可能与我们在直肠癌分期中采用大探头超声内镜进行评估有关, 由于小探头超声内镜有利于发现适合内镜切除的T1期病变[5,6], 因此我们推测对于较早的T1、T2期病变应用小探头超声内镜进行评估将有可能进一步提高结直肠癌分期的准确率.

近年来, 随着内镜下微创治疗技术的迅速发展, 尤

表 4　小探头超声内镜与术后病理评估结直肠黏膜下隆起性病变的结果比较

术后病理	例数	超声内镜		
		脂肪瘤	神经内分泌肿瘤	囊肿
脂肪瘤	6	6	0	0
神经内分泌肿瘤	13	0	13	0
囊肿	2	0	0	2
黏液性肿瘤	1	0	0	1
总计	22	6	13	3
准确率(%)		95.5		

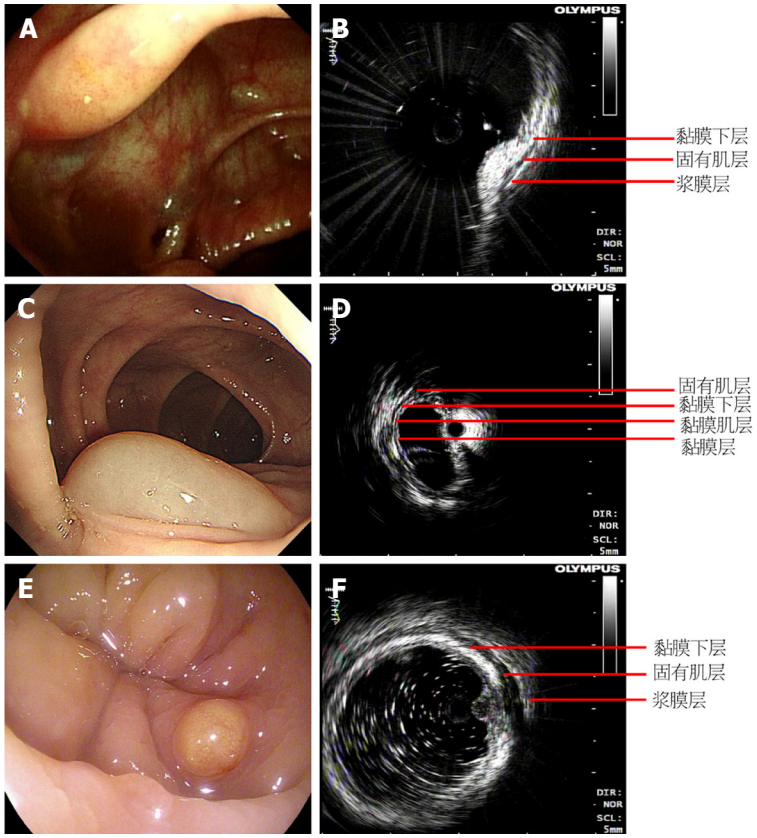


DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.647 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　直肠腺瘤伴局部黏膜内癌ESD术前肠镜、小探头超声内镜评估及术后标本组织病理学. A: 直肠腺瘤伴局部黏膜内癌肠镜表现; B: 直肠腺瘤伴局部黏膜内癌靛胭脂染色后肠镜表现; C: 直肠腺瘤伴局部黏膜内癌小探头超声内镜表现; D:直肠腺瘤伴局部黏膜内癌ESD切除标本组织病理学表现. ESD: 内镜黏膜下剥离术.

其是对于范围较小、浸润较浅的病灶, CT、MRI等影像学检查很难获得清晰信息, 而超声内镜从腔内扫查的优势则使其成为此类手术前评估最重要的检查方法. 尽管小探头超声由于功率较低, 对结直肠周围组织穿透性不够, 扫查较大肿物时远场回声减弱, 但其优点在于当肠镜检查发现病变时, 可立即经活检管道插入超声微探头, 从而获得实时声像图信息, 因此, 小探头超声内镜适用于较小结直肠肿物浸润深度的判断. 尤其当结直肠腺瘤或侧向发育型息肉可能存在局部癌变者, 而内镜下观察或活检不能做出全面评估时, 小探头超声内镜则能够明确病变范围与浸润深度, 从而确定手术方式的选择并提高操作的安全性. 文献报道超声内镜对术前早期胃癌侵犯深度的诊断准确率为70%-85%[7], 但尚无对术前早期结直肠癌评估统计的相关报道. 根据日本癌症协会[8]定义的ESD指征, 本组研究中应用小探头超声内镜对31例大小≥2 cm的结直肠腺瘤及早癌病变进行术前评估, 其中侵犯黏膜肌层19例、侵犯黏膜下层5例、侵犯固有肌层7例. 根据小探头超声内镜评估病变浸润深度的结果, 21例黏膜下层内病变进行了ESD完整切除, 另有3例ESD切除病变因病变组织残留追加外科手术, 其余7例直接行外科手术切除. 与术后病理对比, 小探头超声内镜对病变浸润深度判断的准确率达87.1%. 提示小探头超声内镜对结直肠早期癌浸润深度的判断及ESD术前评估具有重要价值. 此外, 小探头超声内镜对直径<3 cm的肠壁黏膜下隆起性病变可获得非常清晰的肠壁结构层次信息, 从而判断病变的起源. 本研究采用20 Mhz高频微型探头超声对较小的结直肠黏膜下隆起性病变进行探查, 诊断神经内分泌瘤13例、囊肿6例、脂肪瘤8例, 混合痔或脓肿各2例. 与术后病理对比, 小探头超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变起源和类型的准确率高达95.5%.

超声内镜除扫查病变外, 还可以在其引导下进行



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.647 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

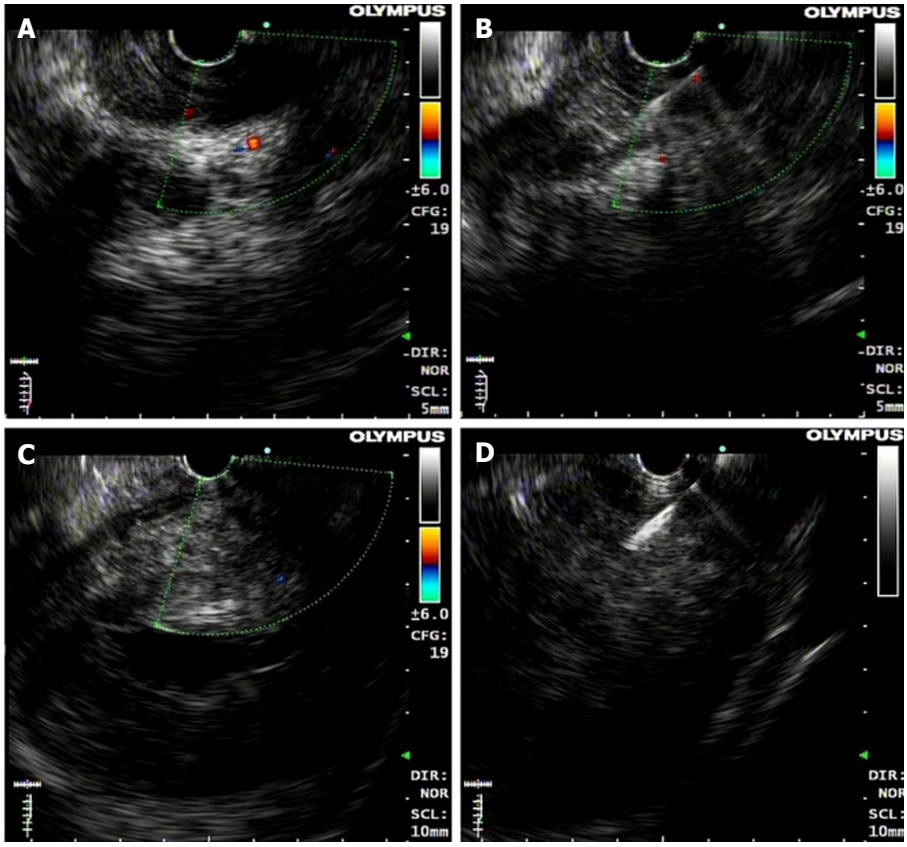
图 2　小探头超声内镜扫查结直肠黏膜下隆起性病变. A: 升结肠脂肪瘤肠镜下表现; B: 升结肠脂肪瘤小探头超声内镜下表现; C: 降结肠囊肿肠镜下表现; D: 降结肠囊肿小探头超声内镜下表现; E: 直肠神经内分泌瘤肠镜下表现; F: 直肠神经内分泌瘤小探头超声内镜下表现.

细针穿刺, 获取细胞或组织以确定病变的病理性质, 因此EUS-FNA已成为上消化道及邻近器官病变诊治的重要手段[9-18]. 然而, 由于肠道解剖结构对超声内镜进镜的挑战及超声内镜移动装置在直肠乙状结肠周围扫查的技术挑战, 使得EUS-FNA在下消化道中使用受限, 因此有关的研究报道相对较少[19]. 本组研究中, 经直肠EUS-FNA病例共10例, 与术后病理对比, 超声内镜引导细针穿刺活检的准确率达70.0%, 表明超声内镜引导下的直肠或盆腔肿块穿刺活检可以为鉴别直肠局部的良恶性狭窄和明确盆腔肿块性质提供了一种可获取组织标本的、准确的补充诊断技术.

同时本研究也存在一定的不足之处: (1)本组研究应用大探头线阵超声内镜评估23例治疗前直肠癌分期, 结果提示, 与术后病理相比, 超声内镜对T分期和N分期诊断的准确率分别为73.9%、91.3%, T分期诊断的准确率低于之前的文献报道, 可能与我们评估的病例数较少及应用线阵超声探头进行检查有关, 但其准确率仍高于CT对直肠癌TN分期的准确率(65.2%、73.9%), 说明大探头超声内镜可以作为直肠癌治疗前分期的重要检查方法; (2)准确的超声内镜诊断还与内镜医师的操作技术、探头频率及超声内镜种类的选择应用等因素有关, 比如在用小探头超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变起源和类型时, 与术后病理诊断不一致的1例在小探头超声内镜诊断中考虑为回盲部脂肪瘤, 其术后病理为阑尾低级别黏液性肿瘤. 可能由于阑尾低级别黏液性肿瘤较少见, 诊断医生经验不足, 加上病变继发感染后表现为高回声, 从而引起小探头超声内镜误诊.

4 结论

综上所述, 本研究结合两种超声探头各自优缺点, 应用小探头超声内镜评估全结肠和直肠3 cm以下黏膜或黏膜下隆起性病变起源层次、浸润深度及回声特点, 其操作方便、准确性高, 为内镜下治疗提供了指导性意见, 同时为减少并发症、提高患者安全性起到了积极作用. 对于进展期直肠癌、直肠狭窄或盆腔肿块, 应用大探头超声内镜不仅可以精准反映组织浸润深度和周围淋巴结转移情况, 有助于直肠乙状结肠癌TN分期, 还可以通过超声内镜引导下细针穿刺活检获得组织标本进一步行病理组织学诊断, 为制定治疗方案提供一定的应用价值.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.647 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　直肠及周围病变超声内镜引导下细针穿刺. A: 直肠癌大探头超声内镜下表现; B: 直肠癌EUS-FNA; C: 盆腔间质瘤经直肠大探头超声内镜检查表现; D: 盆腔间质瘤经直肠EUS-FNA. EUS-FNA: 超声内镜引导下细针穿刺/活检术.

文章亮点

实验背景

肠道解剖结构复杂, 超声内镜检查能够清楚显示结直肠病变的起源及浸润深度等情况, 探讨大小超声探头在结直肠病变中的应用能为临床诊断和治疗提供一定的参考价值.

实验动机

探讨大小超声探头在结直肠病变中的应用, 对于内镜治疗具有重要意义.

实验目标

研究超声内镜检查在结直肠及其周围病变中的应用价值.

实验方法

回顾性分析我院95例结直肠及周围病变患者的小探头和大探头超声内镜检查结果, 并与术后病理结果进行比较, 进行统计分析.

实验结果

与术后病理结果相比: 大探头超声内镜检查判断直肠癌浸润深度T分期的准确率为73.9%(17/23), 判断评估区域淋巴结转移N分期的准确率为91.3%(21/23); 小探头超声内镜在结直肠腺瘤或早癌ESD术前评估中判断肿瘤浸润深度的准确率为87.1%(27/31), 判断结直肠黏膜下隆起性病变起源和类型的准确率为95.5%(21/22); 超声内镜引导细针穿刺诊断直肠及其周围病变的准确率为70.0%(7/10).

实验结论

可根据结直肠及其周围病变的部位、大小、起源等, 选择性应用不同探头超声内镜检查,从而提高诊断的准确性, 制定合适的治疗策略.

展望前景

随着超声内镜在结直肠病变中的临床研究不断积累, 相信对于结直肠病变的内镜诊断和内镜下治疗技术会得到极大的提高.

5　参考文献

1　中国医师协会超声内镜专家委员会. 中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术应用指南(2021, 上海). 中华消化内镜杂志 2021; 38: 337-360 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210302-00143]
2　张兴, 王继见. 超声内镜在直肠癌治疗前分期方面的应用. 中国实

用医药 2008: 188-189 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2008.18.148]
3 Marone P, de Bellis M, D'Angelo V, Delrio P, Passananti V, Di Girolamo E, Rossi GB, Rega D, Tracey MC, Tempesta AM. Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 688-701 [PMID: 26140096 DOI: 10.4253/wjge.v7.i7.688]
4 Patel S, Soni R, Gupta KC, Sharma J, Meena K. Role of Transrectal Ultrasound in Preoperative Local Staging of Carcinoma Rectum and It's Histopathological Correlation. *Indian J Surg* 2014; 76: 21-25 [PMID: 24799779 DOI: 10.1007/s12262-012-0613-6]
5 Gall TM, Markar SR, Jackson D, Haji A, Faiz O. Mini-probe ultrasonography for the staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014; 16: O1-O8 [PMID: 24119196 DOI: 10.1111/codi.12445]
6 Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1221-1229 [PMID: 19517233 DOI: 10.1007/s10620-009-0862-9]
7 Takamaru H, Yoshinaga S, Takisawa H, Oda I, Katai H, Sekine S, Taniguchi K, Saito Y. Endoscopic Ultrasonography Miniature Probe Performance for Depth Diagnosis of Early Gastric Cancer with Suspected Submucosal Invasion. *Gut Liver* 2020; 14: 581-588 [PMID: 31816675 DOI: 10.5009/gnl19243]
8 Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Sugihara KI, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Kusunoki M, Koike K, Fujimoto K, Tajiri H. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2020; 32: 219-239 [PMID: 31566804 DOI: 10.1111/den.13545]
9 Cazacu IM, Luzuriaga Chavez AA, Saftoiu A, Vilmann P, Bhutani MS. A quarter century of EUS-FNA: Progress, milestones, and future directions. *Endosc Ultrasound* 2018; 7: 141-160 [PMID: 29941723 DOI: 10.4103/eus.eus_19_18]
10 Yoshinaga S, Itoi T, Yamao K, Yasuda I, Irisawa A, Imaoka H, Tsuchiya T, Doi S, Yamabe A, Murakami Y, Ishikawa H, Saito Y. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: A prospective multicenter study. *Dig Endosc* 2020; 32: 114-126 [PMID: 31166046 DOI: 10.1111/den.13457]
11 Yoon SB, Moon SH, Song TJ, Kim JH, Kim MH. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus biopsy for diagnosis of autoimmune pancreatitis: Systematic review and comparative meta-analysis. *Dig Endosc* 2021; 33: 1024-1033 [PMID: 33030283 DOI: 10.1111/den.13866]
12 Chen L, Li Y, Gao X, Lin S, He L, Luo G, Li J, Huang C, Wang G, Yang Q, Shan H. High Diagnostic Accuracy and Safety of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration in Malignant Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 2763-2775 [PMID: 32979158 DOI: 10.1007/s10620-020-06554-2]
13 Vazquez-Sequeiros E, Levy MJ, Van Domselaar M, González-Panizo F, Foruny-Olcina JR, Boixeda-Miquel D, Juzgado-Lucas D, Albillos A. Diagnostic yield and safety of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of central mediastinal lung masses. *Diagn Ther Endosc* 2013; 2013: 150492 [PMID: 23818747 DOI: 10.1155/2013/150492]
14 Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, Seki Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1169-1177 [PMID: 24930616 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.023]
15 Mehmood S, Jahan A, Loya A, Yusuf MA. Onsite cytopathology evaluation and ancillary studies beneficial in EUS-FNA of pancreatic, mediastinal, intra-abdominal, and submucosal lesions. *Diagn Cytopathol* 2015; 43: 278-286 [PMID: 25088987 DOI: 10.1002/dc.23207]
16 Nieuwoudt M, Lameris R, Corcoran C, Rossouw TM, Slavik T, Du Plessis J, Omoshoro-Jones JA, Stivaktas P, Potgieter F, Van der Merwe SW. Polymerase chain reaction amplifying mycobacterial DNA from aspirates obtained by endoscopic ultrasound allows accurate diagnosis of mycobacterial disease in HIV-positive patients with abdominal lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 2031-2038 [PMID: 25023118 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.04.006]
17 Lopes CV, Zereu M, Furian RD, Furian BC, Remonti TA. Retroperitoneal schwannoma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E287-E288 [PMID: 24906104 DOI: 10.1055/s-0034-1365816]
18 Sengupta S, Pal S, Biswas BK, Chakrabarti S, Bose K, Jana S. Fine-needle aspiration cytology of retroperitoneal lesions: a 5-year experience with an emphasis on cytohistological discrepancy. *Acta Cytol* 2014; 58: 138-144 [PMID: 24513521 DOI: 10.1159/000358001]
19 Pinto-Pais T, Sousa-Fermandes S, Pontes JM, Proença L, Fernandes C, Ribeiro I, Costa AP, Rodrigues H, Carvalho J, Fraga J. Atypical pelvic recurrence of anal squamous cell carcinoma: successful endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration through the sigmoid colon. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 139-140 [PMID: 24997718 DOI: 10.1007/s00384-014-1955-2]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年7月28日; 30(14): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

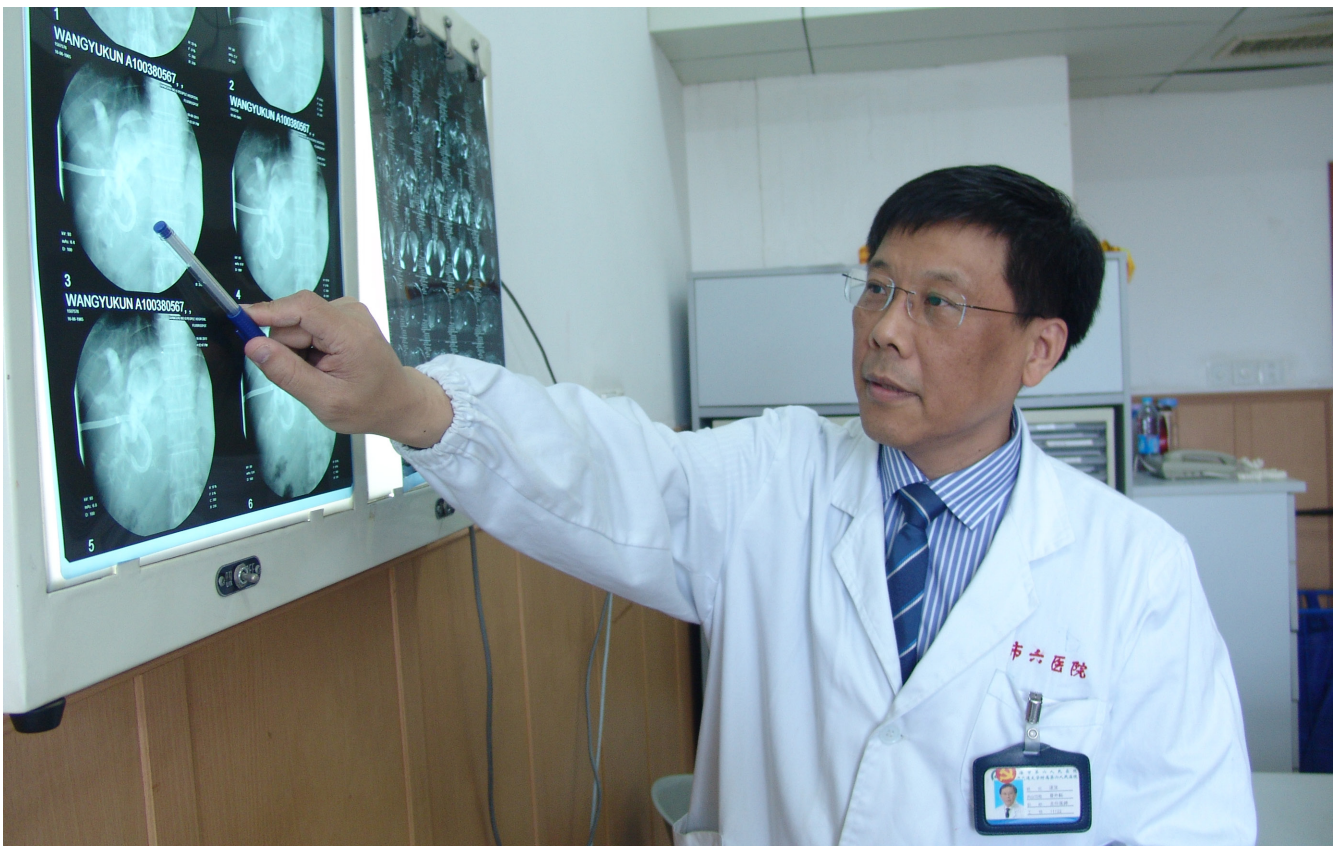
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 8 月 8 日　　第 30 卷　　第 15 期　　(Volume 30 Number 15)



15/2022

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 15>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年八月八日 第三十卷 第十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年8月8日 第30卷 第15期 (总第707期)

述评

665 重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值

封波, 郑佳睿

661 葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展

舒雁, 惠华英, 谭周进

文献综述

668 紧密连接蛋白Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展

许祖知, 费书珂

674 STING信号通路在肝脏疾病中的作用及研究进展

魏霞, 张定棋, 张霖璋, 刘伟, 刘平, 徐莹

临床实践

680 牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤中的应用

许捷鸿, 陈志新

686 酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响

王凌, 林霞, 戚国勇

消　　息

660　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
679　《世界华人消化杂志》修回稿须知
692　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

汪昱, 教授, 硕士研究生导师, 上海交通大学附属第六人民医院普外科主任医师, 致力于胃肠道肿瘤的临床诊治及研究30余年, 擅长胃肠道肿瘤的腹腔镜微创手术、开腹手术及手术前后的综合治疗. 主要从事胃肠道肿瘤转移及术后复发的分子机制研究. 主持并完成多项治疗大肠癌的药物临床试验. 主编或参编《胃肠肿瘤治疗学》、《胃肠肿瘤手术学》、《肠屏障功能基础与临床》等著作, 主持或参与完成国家自然科学基金课题2项、上海市科委课题3项. 累计发表SCI及核心期刊论文20余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-08-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 15 August 8, 2022

EDITORIAL

655 Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B
Feng B, Zheng JR

661 Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction
Shu Y, Hui Y, Tan ZJ

REVIEW

668 Progress in research of tight junction protein claudin-3 in hepatobiliary systemic diseases
Xu ZZ, Fei SK

674 Role of STING signaling pathway in liver diseases
Wei X, Zhang DQ, Zhang LZ, Liu W, Liu P, Xu Y

CLINICAL PRACTICE

680 Application of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in treatment of gastric submucosal tumors
Xu JH, Cheng ZX

686 Effect of live *Clostridium typhimurium* tablets on nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones
Wang L, Lin X, Qi Y

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu Wang, Chief Physician, Department of Surgery, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, No. 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. wangyu11122@sina.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 8, 2022

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: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月8日; 30(15): 655-660

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i15.655

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

述评 EDITORIAL

重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值

封 波, 郑佳睿

封波, 郑佳睿, 北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所 北京市 100044

封波, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事病毒性肝炎的基础和临床研究.

基金项目: 国家科技重大专项-艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治资助项目, No. 2017ZX10302201-004-001, No. 2017ZX10203202-003-003.

作者贡献分布: 封波负责设计、部分撰写、校稿; 郑佳睿负责部分撰写.

通讯作者: 封波, 教授, 主任医师, 100044, 北京市西城区西直门南大街11号, 北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所. fengbo@pkuph.edu.cn

收稿日期: 2022-04-20
修回日期: 2022-05-24
接受日期: 2022-07-26
在线出版日期: 2022-08-08

Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B

Bo Feng, Jia-Rui Zheng

Bo Feng, Jia-Rui Zheng, Department of Hepatology, Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing 100044, China

Supported by: National Major Project for Infectious Diseases Prevention and Treatment, No. 2017ZX10302201-004-001 and No. 2017ZX10203202-003-003.

Corresponding author: Bo Feng, Professor, Chief Physician, Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing Key Laboratory of Hepatitis C and Immunotherapy for Liver Diseases, No. 11 Xizhimen South Street, Xicheng District, Beijing 100044, China. fengbo@pkuph.edu.cn

Received: 2022-04-20
Revised: 2022-05-24
Accepted: 2022-07-26

Published online: 2022-08-08

Abstract

HBsAg is the earliest known serum marker for hepatitis B virus (HBV). It plays an important role in the pathogenesis, diagnosis, and prevention of chronic hepatitis B (CHB). In the era of antiviral therapy, the concept of functional cure is put forward. HBsAg, as an old marker of HBV infection, has been found to have more and more new applications in the management of CHB patients. Positive HBsAg is taken as the indication of antiviral treatment in special CHB patients. The level of HBsAg is conducive to the selection of treatment regimens, and the dynamics of HBsAg is conducive to the adjustment of treatment scheme. HBsAg level and its kinetics can predict the therapeutic effect and disease outcome, and guide drug withdrawal. Further research is needed on the sensitivity of HBsAg, its impact on long-term outcomes, and its value in functional cure and complete cure.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; HBsAg; Antiviral treatment

Citation: Feng B, Zheng JR. Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(15): 655-660
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/655.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.655

摘要

乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)是最早发现的关于乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)的血清标志物, 在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)发病机制、诊断、预防等方面发挥了重要作

用. 随着CHB进入抗病毒治疗时代以及功能性治愈概念的提出, HBsAg作为HBV感染的老指标, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的新价值. 特殊CHB患者以HBsAg阳性作为抗病毒治疗的适应症, HBsAg水平高低有助于治疗方案的选择, HBsAg的动力学有助于治疗期间方案的调整, HBsAg水平及其变化趋势可以预测疗效及疾病的结局、并指导停药. 针对HBsAg的灵敏度、作为功能性治愈标志物、对远期结局的影响及在彻底治愈中的价值等方面, 需要进一步研究.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒表面抗原; 抗病毒治疗

核心提要: 随着慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)进入抗病毒治疗时代以及功能性治愈概念的提出, 乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)作为乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)感染的老指标, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的新价值, 对治疗方案的选择、治疗期间方案的调整、疗效和疾病结局的预及并指导停药方面至关重要.

文献来源: 封波, 郑佳睿. 重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 655-660
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/655.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.655

0 引言

乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)俗称“澳大利亚抗原”, 是Blumberg在1963年从澳大利亚土著患者血液中首次发现, 并因此获得诺贝尔医学奖. HBsAg是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的标志, 全球范围HBsAg的流行率约为3.61%, 基于HBsAg流行率的不同, 可以将不同国家和地区区别为高、中、低流行区. 血清HBsAg水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展, 并在乙型肝炎的发病机制中发挥作用[1]. 绝大多数乙型肝炎患者HBsAg为阳性(隐匿性感染毕竟是少数), 因此对于HBV感染者的筛查、诊断也是基于HBsAg的检出.

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)早已进入抗病毒治疗的时代, 无论是直接抑制病毒复制的核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]还是兼具免疫调节功能的聚乙二醇干扰素α(pegylated interferon α, PegIFNα)已得到广泛应用. 基于HBsAg消失的临床治愈被提出并不断发展. HBsAg作为HBV感染的“老指标”, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的“新价值”.

1 HBsAg在抗病毒治疗适应症中的价值

慢性HBV感染者是否需要抗病毒治疗, 主要基于HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和/或肝脏炎症及纤维化程度[2-4]. 但在一些特殊人群, HBsAg是确定抗病毒与否的重要指标. 对于HBV相关终末期肝病如失代偿期肝硬化、肝细胞癌、拟行肝移植、各种类型肝衰竭患者, 只要HBsAg阳性, 不管HBV DNA阳性与否和ALT水平如何, 均建议口服NAs抗病毒治疗[3]. 抗HBV治疗可改善HBV相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的长期预后、有效降低ACLF的病死率. HBsAg阳性而HBV DNA阴性的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者接受肝脏切除、肝动脉化学治疗栓塞术、放射治疗或全身化学治疗时, 都可能出现HBV再激活, 建议进行抗病毒治疗. 对于肝移植患者, 如移植前HBsAg阳性而HBV DNA定量阴性, 在术前尽早使用强效低耐药的NAs预防HBV再激活.

所有接受化学治疗或免疫抑制剂治疗的患者, 起始治疗前应常规筛查HBsAg、抗-HBc. HBsAg阳性者应尽早在开始使用免疫抑制剂及化学治疗药物之前(通常为1 wk)或最迟与之同时应用NAs抗病毒治疗[3]. 慢性HBV感染者接受肿瘤化学治疗或免疫抑制剂治疗有可能导致HBV再激活, 重者可导致肝衰竭甚至死亡[5]. 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和HBV合并感染者应用直接抗病毒药物(direct acting agents, DAA)治疗HCV时, 若HBsAg阳性, 需给予NAs预防HBV再激活. HCV RNA定量阳性者均需应用治疗. 此类患者有发生HBV再激活的风险, 因此在应用抗HCV治疗期间和停药后3 mo内, 建议联合恩替卡韦(entecavir, ETV)、替诺福韦酯(tenofovir dipivoxil, TDF)或丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)抗病毒治疗并密切监测[6].

2 HBsAg在抗病毒治疗方案选择中的价值

目前针对CHB的抗病毒药物有两大类, 其中ETV、TDF、TAF和聚乙二醇化干扰素α(PegIFNα)均是一线用药. 三种NAs均具有强效低耐药的特点, NAs只是抑制HBV DNA聚合酶, 无法作用到共价、闭合、环状DNA分子(covalently closed circular DNA, cccDNA), 因此其对HBsAg抑制作用很弱, 8年HBsAg转阴率1%-

2%[7]; PegIFNα尽管抑制HBV DNA的作用远弱于NAs, 但促进HBsAg下降的作用较强, 48 wk PegIFNα后停药24 wk HBsAg转阴率3%-7%, 并随着停药时间的延长而增加. 因此对于初治的CHB患者而言, 上述一线药物均可选择. 从提高临床治愈的角度, 可以考虑PegIFNα单药或联合NAs抗病毒治疗, 特别是对于HBsAg水平较低的患者. Zheng等[8]将143例CHB初治患者分为PegIFNα联合TDF组和PegIFNα单药组, 48 wk HBsAg转阴率分别是13%和3%(P = 0.032), 基线较低的HBsAg水平是48 wk HBsAg转阴的独立预测因素(OR = 0.22, P = 0.005). Hu等[9]进行了一项真实世界研究, 330例CHB初治患者分为三组: PegIFNα联合TDF组、PegIFNα单药组、TDF单药组, 72 wk HBsAg转阴率分别是11.5%、5.7%、0%, 其中抗病毒治疗24 wk HBsAg下降超过1.5log可以很好的预测72 wk HBsAg阴转[ROC曲线下面积(area under ROC, AUC): 0.846]. 王福生院士团队[10]进行的一项荟萃分析显示, 与NAs单药治疗相比, 初始联合(PegIFNα联合NAs)治疗HBsAg清除率显著升高(RR: 15.59, 95%CI 3.22-75.49), 但与PegIFNα单药相比, 联合治疗没有显著升高HBsAg清除率.

非活动性HBsAg携带者(inactive chronic hepatitis B virus carrier, IHC)的抗病毒治疗: 既往对于HBV携带者, 并不主张抗病毒治疗. 但近期诸多研究发现, 低水平HBsAg的免疫控制期患者, PegIFNα治疗后显著提升HBsAg转阴率. 中南大学湘雅医院[11]分析了HBsAg阳性>6 mo、HBV DNA<2000 IU/mL、ALT正常的HBV感染者, PegIFNα治疗48 wk并随访24 wk, HBsAg总的清除率为84.2%, 其中HBsAg<100 IU/mL和HBsAg<10 IU/mL的患者HBsAg清除率分别为93.3%和100%. 曾庆磊等[12]分析了HBsAg<20 IU/mL、HBV DNA<200 IU/mL甚至测不到的慢性HBV感染者, PegIFNα治疗24 wk, HBsAg的清除率为93.8%. 最近一项荟萃分析发现[13], Peg-IFN治疗后, HBsAg清除率为47%, 血清学转化率为26%, 基线HBsAg低水平和较长的治疗持续时间与IHC中HBsAg清除率相关.

3 HBsAg在抗病毒治疗方案调整中的价值

HBsAg在PegIFNα抗病毒治疗中的指导作用: PegIFNα治疗24 wk时, HBV DNA下降<2 log IU/mL且HBsAg定量>2×10^4 IU/mL(HBeAg阳性者)或下降<1 log IU/mL(HBeAg阴性者), 建议停用PegIFNα治疗, 改为NAs治疗[3].

HBsAg在NAs抗病毒治疗中的指导作用: 对NAs经治CHB患者中符合条件的优势人群联合PegIFNα可使部分患者获得临床治愈. 加用PegIFNα前HBsAg低水平(<1500 IU/mL)及加用PegIFNα后HBsAg快速下降(12 wk或24 wk时HBsAg<200 IU/mL或下降>1 log IU/mL)的患者, 可获得较高的HBsAg阴转率[3].

4 HBsAg在抗病毒治疗疗效预测中的价值

PegIFNα抗病毒疗效的基线预测因素中, 低HBsAg水平(<25000 IU/mL)是提示干扰素疗效较好的预测指标. PegIFNα治疗12 wk时的HBsAg定量及其动态变化, 可用于预测干扰素疗效[3].

Ning等[14]最早进行了CHB临床治愈的探索, ETV经治CHB患者(HBV DNA≤1000 copies/mL、HBeAg<100 PE IU/mL)随机分为两组: 换用PegIFN组和继续ETV组, 继续治疗48 wk HBsAg转阴率分别是8.5%和0, 对于HBV DNA和HBeAg阴性、HBsAg<1500 IU/L, HBsAg转阴率达22.2%. Wu等[15]分析了195例NA治疗1年以上HBsAg≤1500 IU/mL、HBeAg阴性和HBV DNA<100 IU/mL的CHB患者, 加用PegIFN48 wk和继续原NA继续, 72 wk HBsAg转阴率分别是37.4%和1.9%, 基线HBsAg水平低、12 wk和24 wk HBsAg较基线下降幅度大是加用PegIFN组HBsAg转阴的强烈预测因素.

5 HBsAg在抗病毒治疗停药的指导价值

如上所述, 对治疗过程中PegIFN应答不佳的患者, 其停药已有明确推荐意见. 而对于PegIFNα治疗24 wk应答较好的患者, 即HBV DNA下降≥2 log IU/mL且HBsAg定量≤2×10^4 IU/mL(HBeAg阳性者)或下降≥1 log IU/mL(HBeAg阴性者), 继续PegIFNα治疗至48 wk, 根据情况可以适当延长疗程, 但不宜超过96 wk.

关于NAs的停药标准, 指南也有推荐: 采用ETV、TDF或TAF治疗, HBeAg阳性CHB患者治疗1年若HBV DNA低于检测下限、ALT复常和HBeAg血清学转换后, 再巩固治疗至少3年仍保持不变, 可考虑停药; HBeAg阴性CHB患者建议HBsAg消失且HBV DNA检测不到后停药随访[3]. 即使按此标准停药, HBeAg阳性和阴性CHB患者仍会有50%以上的病毒学复发, 但HBeAg阳性CHB患者NAs停药时, HBsAg<100 IU/mL和HBV DNA阴性, 停药2年后累积病毒学复发率最低[16]. Sonneveld等[17]分析了1216例NAs经治HBeAg阴性并停药的CHB患者, 发现停药时HBsAg<100 IU/mL是预测停药后HBsAg持续阴转的指标之一. 其他研究也有类似发现, 认为NAs治疗结束时HBsAg<100 IU/mL可能是停药最好的指标[18,19].

6 HBsAg在预测抗病毒治疗结局中的价值

目前CHB的治疗已进入“功能性治愈(临床治愈)”的

新阶段[20]. 所谓功能性治愈, 是指完成疗程后, HBsAg持续清除(即低于0.05 IU/mL的检测下限), 血清HBV DNA检测不到, 伴或不伴HBsAg血清转化. 2019年EASL-AASLD HBV治疗终点会议报告明确指出, HBsAg的消失是功能性治愈的替代指标[21], 一旦获得功能性治愈, HBsAg的消失具有持久性, 而且与HBsAg持续阳性的患者相比, HBsAg的阴转意味着HBV DNA更为持久的抑制和HCC风险的进一步降低[22]. Yip等[23]分析了20263例ETV/TDF经治CHB患者, 不完全病毒学应答组、完全病毒学应答组、HBsAg血清学清除组(376例)随访8年HCC发生率分别是7.8%、5.6%、0.6%.

对于HBV相关HCC患者, HBsAg具有预测HCC切除术后远期复发和死亡的作用. Lee等[24]回顾性分析了522例行部分肝切除术的HBV相关HCC患者, 平均随访59 mo, 分别有308例、146例患者复发、死亡, 多变量分析显示: 术前HBsAg>50 IU/mL是切除术5年后HCC复发和死亡的独立预测因素之一.

7 存在的问题和展望

HBsAg检测的灵敏度需要提高: 以HBsAg阳性作为抗病毒治疗适应症的人群, HBsAg检测的灵敏度很重要. 指南要求[3]: HBsAg阳性者使用免疫抑制剂及化疗药物前(通常为1 wk)或最迟与之同时应用NAs抗病毒治疗; 对于HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者(B细胞单克隆抗体或造血干细胞移植需要预防性抗病毒治疗), 需要密切监测, 一旦HBV DNA或HBsAg转阳, 应立即启动抗病毒治疗. 近期Cerva等[25]研究发现, 107例HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者基线血清, 高敏HBsAg和/或HBV DNA阳性者出现HBV再激活的风险显著高于阴性者. 当然新的检测方法提高了灵敏度, 但低水平HBsAg(0.005-0.05 IU/mL)的临床相关性尚不清楚[26,27].

关于HBsAg作为临床治愈的标志仍存在争议: 血液中的HBsAg有两个来源, 即cccDNA和整合的HBV DNA, 后者是HBeAg阴性患者HBsAg主要来源. 因此, 对于抗病毒治疗的CHB患者, 血清HBsAg可能反映整合HBV DNA而非源于cccDNA的转录和翻译. 目前的诊断试剂无法区分是整合HBV DNA还是cccDNA来源的HBsAg. 在一些HBeAg阴性患者中, 转录活跃的整合HBV可以存在于整个肝脏, 这种广泛存在的HBsAg并不依赖于HBV复制, 因此HBsAg可能不是功能性治愈的替代标志物[28].

功能性治愈患者的远期结局和管理, 需要进一步研究: 尽管有文献报告, HBsAg转阴后肝硬化和终末期肝病的风险大为下降, 仍有发生HCC的风险[29]. 总体而言, 功能性治愈后CHB患者的远期结局尚不十分清楚, 还可能与HBsAg转阴时的年龄、肝病状态(是否肝硬化)、治疗方案(NAs还是IFN诱导的转阴)、HBV感染的时长、是否存在HBV的整合、家族史等因素相关.

彻底治愈还比较遥远, 衡量彻底治愈的标志物尚不明确: 尽管以HBsAg转阴作为功能性治愈的标志取得初步成绩, 但距离cccDNA和整合状态的DNA均被清除的彻底治愈, 仍然有很长的路要走. 作为CHB诊治过程中发挥重要作用的标志物, HBsAg在完全治愈中的价值如何, 值得深入探讨.

8 结论

作为HBV感染最早发现的血清标志物, HBsAg在CHB患者管理特别是治疗方面有越来越多的新价值. 抗病毒治疗前, 部分慢性HBV感染患者如HBV相关肝硬化失代偿期、HCC、肝衰竭、以及肿瘤化疗或免疫抑制治疗的、合并HCV感染抗HCV治疗等, 均是以HBsAg是否阳性作为抗病毒治疗的重要指标; 为了达到功能性治愈, 特别是针对免疫控制期低水平HBsAg的患者, 可以选用基于PegIFNα的治疗方案. 抗病毒治疗12 wk或24 wk, 如果HBsAg下降不明显, PegIFNα治疗的患者可以换用NA; 而NAs经治患者, 如果HBsAg降至1500 IU/mL以下, 可以考虑加用PegIFNα; HBsAg水平可以预测疗效及疾病结局、并指导停药. 针对HBsAg作为CHB功能性治愈和彻底治愈等方面的价值, 需要深入研究.

9 参考文献

1 戴二黑, 李敏然. HBsAg定量检测技术进展及其临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2322-2328 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i26.2322]

2 Martin P, Nguyen MH, Dieterich DT, Lau DT, Janssen HLA, Peters MG, Jacobson IM. Treatment Algorithm for Managing Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2021 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34329775 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.036]

3 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中华肝脏病杂志 2019: 938-939

4 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]

5 Axiaris G, Zampeli E, Michopoulos S, Bamias G. Management of hepatitis B virus infection in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 3762-3779 [PMID: 34321842 DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3762]

6 European Association for the Study of the Liver. 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]
7 Hsu YC, Jun DW, Peng CY, Yeh ML, Trinh HN, Wong GLH, Kim SE, Chen CH, Oh H, Lin CH, Yoon E, Ahn SB, Huang D, Cho YK, Jeong JY, Jeong SW, Kim HS, Xie Q, Liu L, Barciela MR, Tsai PC, Vargas-Accarino E, Toyoda H, Enomoto M, Preda C, Marciano S, Hoana J, Huang CF, Kozuka R, Yasuda S, Istratescu D, Lee DH, Su JY, Huang YT, Huang JF, Dai CY, Chuang WL, Yuen MF, Gadano AC, Cheung RC, Lim SG, Buti M, Wong VWS, Yu ML, Nguyen M. Entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate for seroclearance of hepatitis B surface antigen in an international real-world cohort. *Hepatology* 2021; 74: 434-435
8 Zheng C, Yan H, Zeng J, Cai S, Wu X. Comparison of pegylated interferon monotherapy and de novo pegylated interferon plus tenofovir combination therapy in patients with chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 845-854 [PMID: 31114265 DOI: 10.2147/IDR.S195144]
9 Hu C, Song Y, Tang C, Li M, Liu J, Liu J, Liao M, Zhou F, Zhang YY, Zhou Y. Effect of Pegylated Interferon Plus Tenofovir Combination on Higher Hepatitis B Surface Antigen Loss in Treatment-naive Patients With Hepatitis B e Antigen -positive Chronic Hepatitis B: A Real-world Experience. *Clin Ther* 2021; 43: 572-581.e3 [PMID: 33516527 DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.022]
10 Liu J, Wang T, Zhang W, Cheng Y, He Q, Wang FS. Effect of combination treatment based on interferon and nucleos(t)ide analogues on functional cure of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020; 14: 958-972 [PMID: 33185803 DOI: 10.1007/s12072-020-10099-x]
11 Chen J, Qi M, Fan XG, Hu XW, Liao CJ, Long LY, Zhao XT, Tan M, Li HF, Chen RC, Huang ZB, Huang Y. Efficacy of Peginterferon alfa-2b in Nucleoside Analogue Experienced Patients with Negative HBeAg and Low HBsAg: A Non-Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 2259-2270 [PMID: 34309813 DOI: 10.1007/s40121-021-00497-5]
12 Zeng QL, Yu ZJ, Shang J, Xu GH, Sun CY, Liu N, Li CX, Lv J, Liu YM, Liang HX, Li ZQ, Pan YJ, Hu QY, Li W, Zhang DW, Wang FS. Short-term Peginterferon-Induced High Functional Cure Rate in Inactive Chronic Hepatitis B Virus Carriers With Low Surface Antigen Levels. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa208 [PMID: 32626791 DOI: 10.1093/ofid/ofaa208]
13 Song A, Lin X, Lu J, Ren S, Cao Z, Zheng S, Hu Z, Li H, Shen C, Chen X. Pegylated Interferon Treatment for the Effective Clearance of Hepatitis B Surface Antigen in Inactive HBsAg Carriers: A Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021; 12: 779347 [PMID: 34804072 DOI: 10.3389/fimmu.2021.779347]
14 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
15 Wu FP, Yang Y, Li M, Liu YX, Li YP, Wang WJ, Shi JJ, Zhang X, Jia XL, Dang SS. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen ≤ 1500 IU/mL: An observational study. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1525-1539 [PMID: 32308352 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525]
16 Xie Y, Li M, Ou X, Zheng S, Gao Y, Xu X, Yang Y, Ma A, Li J, Huang Y, Nan Y, Zheng H, Feng B. HBeAg-positive patients with HBsAg <100 IU/mL and negative HBV RNA have lower risk of virological relapse after nucleos(t)ide analogues cessation. *J Gastroenterol* 2021; 56: 856-867 [PMID: 34292372 DOI: 10.1007/s00535-021-01812-0]
17 Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, Brakenhoff SM, Kaewdech A, Seto WK, Tanaka Y, Carey I, Papatheodoridi M, van Bömmel F, Berg T, Zoulim F, Ahn SH, Dalekos GN, Erler NS, Höner Zu Siederdissen C, Wedemeyer H, Cornberg M, Yuen MF, Agarwal K, Boonstra A, Buti M, Piratvisuth T, Papatheodoridis G, Chen CH, Maasoumy B; CREATE study group. Probability of HBsAg loss after nucleo(s)tide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels. *J Hepatol* 2022; 76: 1042-1050 [PMID: 35092743 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.007]
18 Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, Yuen MF. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2021; 15: 833-851 [PMID: 34297329 DOI: 10.1007/s12072-021-10223-5]
19 Tseng TN, Hu TH, Wang JH, Kuo YH, Hung CH, Lu SN, Jeng WJ, Chen CH. Incidence and Factors Associated With HBV Relapse After Cessation of Entecavir or Tenofovir in Patients With HBsAg Below 100 IU/mL. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2803-2812.e2 [PMID: 32360818 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.037]
20 Tsounis EP, Tourkochristou E, Mouzaki A, Triantos C. Toward a new era of hepatitis B virus therapeutics: The pursuit of a functional cure. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 2727-2757 [PMID: 34135551 DOI: 10.3748/wjg.v27.i21.2727]
21 Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference‡. *J Hepatol* 2020; 72: 539-557 [PMID: 31730789 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.003]
22 Gehring AJ, Protzer U. Targeting Innate and Adaptive Immune Responses to Cure Chronic HBV Infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 325-337 [PMID: 30367834 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.032]
23 Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KL, Lui GC, Wong VW. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2019; 70: 361-370 [PMID: 30367899 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.014]
24 Lee IC, Lei HJ, Chau GY, Yeh YC, Wu CJ, Su CW, Huo TI, Chao Y, Lin HC, Hou MC, Huang YH. Predictors of long-term recurrence and survival after resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: the role of HBsAg. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 3711-3725 [PMID: 34354870]
25 Cerva C, Salpini R, Alkhatib M, Malagnino V, Piermatteo L, Battisti A, Bertoli A, Gersch J, Holzmayer V, Kuhns M, Cloherty G, Ferrari L, Laura C, Teti E, Cantonetti M, Arcese W, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, Andreoni M, Svicher V, Sarmati L. Highly Sensitive HBsAg, Anti-HBc and Anti HBsAg Titres in Early Diagnosis of HBV Reactivation in Anti-HBc-Positive Onco-Haematological Patients. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 35203653 DOI: 10.3390/biomedicines10020443]
26 Lou S, Taylor R, Pearce S, Kuhns M, Leary T. An ultra-sensitive Abbott ARCHITECT® assay for the detection of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). *J Clin Virol* 2018; 105: 18-25 [PMID: 29843004 DOI: 10.1016/j.jcv.2018.05.009]
27 Deguchi M, Kagita M, Yoshioka N, Tsukamoto H, Takao M, Tahara K, Maeda I, Hidaka Y, Yamauchi S, Kaneko A, Miyakoshi H, Isomura M. Evaluation of the highly sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay "Lumipulse HBsAg-HQ" for hepatitis B virus screening. *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22334 [PMID: 28984383 DOI: 10.1002/jcla.22334]
28 Meier MA, Calabrese D, Suslov A, Terracciano LM, Heim MH, Wieland S. Ubiquitous expression of HBsAg from integrated HBV DNA in patients with low viral load. *J Hepatol* 2021; 75: 840-847 [PMID: 34004216 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.051]
29 Choi J, Yoo S, Lim YS. Comparison of Long-Term Clinical Outcomes Between Spontaneous and Therapy-Induced HBsAg

Seroclearance. *Hepatology* 2021; 73: 2155-2166 [PMID: 33131063 DOI: 10.1002/hep.31610]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月8日; 30(15): 661-667

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i15.661

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

述评 EDITORIAL

葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展

舒 雁, 惠华英, 谭周进

舒雁, 惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学, 湖南省长沙市 410208

舒雁, 硕士研究生, 研究方向为方剂配伍疗效的微生态学机理研究.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由舒雁完成; 谭周进和惠华英审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2022-05-09
修回日期: 2022-05-28
接受日期: 2022-06-21
在线出版日期: 2022-08-08

Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction

Yan Shu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Yan Shu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2022-05-09
Revised: 2022-05-28
Accepted: 2022-06-21
Published online: 2022-08-08

Abstract

Gegen Qinlian decoction is a classical compound prescription of traditional Chinese medicine, and modern research shows that it has many pharmacological effects, such as anti-oxidative, anti-inflammatory, immunity-enhancing, intestinal mucosal barrier-protecting, and intestinal flora-regulating effects. Gegen Qinlian decoction has been used to treat various intestinal diseases, which embodies the dialectical treatment feature of " treating the same disease with different therapies" in traditional Chinese medicine; its mechanism of "treating the same disease" may be related to regulating the intestinal flora, anti-inflammation, regulating immunity, and maintaining intestinal barrier function. This article reviews the pathogenic factors and pathogenesis of infectious diarrhea, irritable bowel syndrome-diarrhea, ulcerative colitis, and colorectal cancer, as well as the therapeutic mechanism and clinical research of Gegen Qinlian decoction in treating these intestinal diseases, and explores the effect of Gegen Qinlian decoction on intestinal diseases, with an aim to provide a theoretical basis for treating intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gegen Qinlian decoction; Intestinal diseases; Research progress

Citation: Shu Y, Hui Y, Tan ZJ. Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(15): 661-667
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/661.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.661

摘要

葛根芩连汤是中医经典复方, 现代研究表明其具有抗氧化、抗炎、增强机体免疫、保护肠黏膜屏障以及调节肠道菌群等多种药理作用. 葛根芩连汤用于治疗多种肠道疾病, 体现了中医学异病同治的辨治特色, 其同治机制可能与其具有调节肠道菌群、抗炎和维护肠道屏障功能有关. 本文从感染性腹泻、腹泻型肠易激综合征、溃疡性结肠炎和结直肠癌四种肠道疾病的发病因素、病机以及葛根芩连汤对其疗效机制和临床研究方面出发, 探讨葛根芩连汤对于肠道疾病

的作用, 以冀为葛根芩连汤治疗肠道疾病提供更多理论依据.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 葛根芩连汤; 肠道疾病; 研究进展

核心提示: 葛根芩连汤作用广泛, 安全有效, 用于治疗多种肠道疾病(湿热型), 体现了中医学异病同治的辨治特色, 其同治机制可能与其具有调节肠道菌群、抗炎和维护肠道屏障功能有关. 临床上, 葛根芩连汤结合西药、针灸、穴位敷贴以及心理干预等手段, 疗效更加显著.

文献来源: 舒雁, 惠华英, 谭周进. 葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 661-667
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/661.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.661

0 引言

葛根芩连汤源于张仲景所著《伤寒论·辨太阳病脉证并治》第34条: “太阳病, 桂枝证, 医反下之, 利遂不止, 脉促者, 表未解也, 喘而汗出, 葛根黄芩黄连汤主之”[1]. 方中由葛根、黄芩、黄连、甘草四药组成, 具有清热利湿、解表清里之功. 由于葛根芩连汤的病机、主治与现代肠道炎性疾病相似, 因此也用于治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、感染性腹泻等肠道疾病[2]. 现代研究表明[3,4]葛根芩连汤中含有葛根素、大豆苷、黄芩苷、小檗碱、黄连碱、甘草酸等多种有效成分, 具有解热、抗菌、抗炎、抗肿瘤、止泻、解痉、增强免疫功能、降糖降脂、抗心律失常等多种药理作用. 近年来, 由于葛根芩连汤能够影响多种靶点信号通路以及具有多种作用机制, 其治疗肠道疾病受到越来越多的关注[5,6]. 肠道疾病的发生与肠道微生态的失调密切相关, 而葛根芩连汤对肠道微生态包括肠道菌群、肠道结构、肠道免疫系统在内的微生态系统, 有调节作用[7]. 葛根芩连汤可通过调节肠道菌群、维护肠道屏障功能、抗炎等作用来恢复肠道微生态的平衡, 进而达到治疗疾病的目的. 葛根芩连汤对肠道菌群的作用表现为“双向调节菌群”, 如上调双歧杆菌属等益生菌属, 下调Tyzzerlla属等机会致病菌属, 抑制大肠埃希菌等致病菌属, 使肠道菌群结构向正常状态转归. 葛根芩连汤还可通过影响肠道菌群增加体内肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的含量、减少肠道炎症因子和加强肠道紧密连接, 维持肠道屏障和内环境的稳定, 从而发挥对疾病的防治作用[8]. 本文综述了感染性腹泻、腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D)、UC和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)四种肠道疾病的发病因素、中西医病机以及葛根芩连汤对其发挥的疗效机制和临床研究.

1 葛根芩连汤治疗感染性腹泻

1.1 感染性腹泻 腹泻分为感染性腹泻和非感染性腹泻, 感染性腹泻是由细菌、病毒、肠道寄生虫等病原体引起的, 以腹泻、发热、腹痛为主要症状[9]. 根据病原体不同将感染性腹泻分为细菌性腹泻、病毒性腹泻、寄生虫性腹泻、真菌性腹泻, 主要致病菌为大肠埃希菌、霍乱弧菌、空肠弯曲菌, 主要致病病毒为轮状病毒、诺如病毒和星状病毒[10]. 细菌性腹泻致病机制包括肠毒素性、侵袭性和黏附性, 肠毒素性的病原菌产生肠毒素影响肠黏膜细胞分泌功能, 侵袭性的病原菌侵袭破坏上皮细胞、固有层、肠系膜淋巴结等, 并在体内繁殖, 产生炎性因子导致炎症反应, 黏附性的病原菌黏附于上皮细胞刷状缘, 使之变钝、扭曲, 可致吸收障碍性腹泻或渗透性腹泻. 病毒性腹泻致病机制是病毒破坏肠上皮细胞, 又使刷状缘表面的双糖酶活性降低, 引起吸收障碍性腹泻或渗透性腹泻[11]. 西医治疗感染性腹泻以补液、抗感染为主, 诺氟沙星胶囊是广谱抗菌药, 虽可以缓解腹泻症状, 但治疗效果不理想、副作用大且不良反应较多. 感染性腹泻在中医学中属于“泄泻”“暴泻”范畴, 中医学认为, 感染性腹泻的根本原因是肠道湿热郁结, 湿热可伤肠道气血, 导致气血相搏结、损伤脂膜、耗伤气阴, 则见黏液便、腹痛和腹泻[12,13]. 故治疗应以清热利湿、解表清里为原则, 可用葛根芩连汤治疗.

1.2 葛根芩连汤治疗感染性腹泻的作用机制 葛根芩连汤治疗感染性腹泻发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制病原体增殖等作用. 葛根芩连汤通过升高有益菌群来调节感染性腹泻肠道菌群失衡. 研究表明[14], 葛根芩连汤调节了大肠埃希菌感染小型腹泻猪肠道菌群结构, 增加了产生SCFAs细菌的相对丰度, 包括*Akkermansia*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus*和*Phascolarctobacterium*, 而SCFAs可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶和核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路发挥抗炎作用. 葛根芩连汤抑制感染性腹泻炎性因子释放发挥抗炎作用. 研究表明[15], 葛根芩连汤降低感染性腹泻肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 从而减轻了肠黏膜炎症反应. 葛根芩连汤还可保护感染性腹泻肠道黏膜屏障. 姜东旭等[16]发现葛根芩连汤可降低感染性腹泻(湿热型)患者血清内毒素、可溶性白细胞分化抗原14水平, 抑制其炎性反应及肠壁损伤, 改善患者症状. Liu等[17]发现葛根素、黄芩苷和盐酸小檗碱预处理后, 减

少肠毒素性大肠杆菌粘附, 改善上皮细胞形态, 保护肠道黏膜屏障, 盐酸小檗碱预处理可通过调节猪肠上皮细胞NF-κB信号通路降低炎症反应. 葛根芩连汤可抑制感染性腹泻致病病原体大肠杆菌和大肠埃希菌的增殖. 凌霄[18,19]发现葛根芩连汤治疗大肠杆菌感染性腹泻主要通过吸收入血的葛根素、黄芩苷发挥抗炎作用和滞留在肠道而未透肠吸收的功效成分产生局部抑菌作用, 还发现葛根芩连汤可抑制大肠埃希菌感染性腹泻的细菌增殖和减少TNF-α和IL-6释放. 上述表明, 葛根芩连汤可抑制致病菌生长, 促进有益菌生长和定植, 促进肠道菌群代谢产物SCFAs产生, 抑制炎性信号通路以及炎性因子释放改善肠道黏膜炎症, 恢复肠道微生态来治疗感染性腹泻.

1.3 葛根芩连汤治疗感染性腹泻的临床研究 为了在临床上取得更好的治疗效果, 葛根芩连汤可联合西药治疗感染性腹泻, 且治疗效果比单用西药好. 研究发现[20-22], 葛根芩连汤以及加味葛根芩连汤联合西药治疗感染性腹泻(湿热型)比单用西药治疗效果好, 患者症状明显改善. 葛根芩连汤联合西药治疗小儿轮状病毒感染性腹泻比单用西药黏膜损伤程度低, 并且有效缩短发热和呕吐的时间[23].

2 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征

2.1 腹泻型肠易激综合征 IBS-D以反复腹痛、腹胀、排便频率和大便性状改变为特征的功能性肠道疾病[24]. 目前IBS-D发病因素和病机仍未十分明确, 可能与肠道微生态紊乱、胃肠道动力异常、肠黏膜通透性和肠上皮屏障功能改变、内脏高敏感性增加、“脑－肠－菌”轴失调、肠道免疫功能失调、遗传与环境因素、精神心理因素异常(如应激和焦虑)等有关[25]. 参与调控IBS-D的常见信号通路有Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)/NF-κB信号通路等[26]. 中医认为IBS-D多为感受外邪、饮食所伤、情志失调、病后体虚等因素导致脏腑功能、肠道分清泌浊及正常传导功能失常[27]. IBS-D证型主要分为脾虚湿盛证、脾胃湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证及寒热错杂证[28]. 张声生等[29]研究发现, 试验组的脾胃湿热型IBS-D采用葛根芩连汤加减, 与匹维溴胺对照组比较, 试验组临床疗效显著, 说明葛根芩连汤可用于治疗脾胃湿热型IBS-D.

2.2 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制 葛根芩连汤治疗IBS-D可能发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制胃肠道运动等作用. 由于IBS-D存在肠道菌群的失调[30], 葛根芩连汤又有促进肠道菌群平衡的作用, 葛根芩连汤可能通过调节菌群对IBS-D发挥疗效作用, 但葛根芩连汤治疗IBS-D对于肠道菌群的作用机制和信号通路尚待进一步研究. 葛根芩连汤对IBS-D还发挥抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制胃肠道运动等作用. 刘瑞娟等[31]研究表明了加味葛根芩连汤可减少, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、TNF-α的分泌, 促进IL-10的生成, 从而达到减少脾胃湿热型IBS-D胃肠分泌, 抑制胃肠道运动, 促进促炎因子与抗炎因子的动态平衡, 减少肠道黏膜的损伤, 促进肠道黏膜的修复的目的.

2.3 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究 袁兵等[32]研究发现葛根芩连汤在脾胃湿热型IBS-D的治疗中与复方谷氨酰胺肠溶胶囊联合匹维溴铵片、双歧杆菌三联活菌胶囊治疗疗效无明显差异, 但效价比高, 值得临床推广应用. 但司徒淳羽[33]研究发现, 葛根芩连汤治疗脾胃湿热型IBS-D的有效率比双歧杆菌三联活菌高. 葛根芩连汤加减用药对治疗脾胃湿热型IBS-D也有较好的临床效果[34]. 加味葛根芩连汤临床上能改善脾胃湿热型IBS-D患者的腹泻、腹痛、口渴、小便短黄、肛门灼热等临床症状, 其联合穴位贴敷治疗疗效更佳[35]. 李慧敏等[36]发现葛根芩连汤灌肠结合针灸治疗IBS-D比单纯匹维溴铵片治疗的效果更好. 多数IBS-D患者有惊恐、烦躁、不安、紧张等心态, 产生消极的应对方式又加重了腹痛腹泻的症状[37]. 在药物治疗的同时给予合理情绪疗法可以减少患者的焦虑和抑郁, 改善IBS-D患者的腹痛和腹泻的症状[38]. 研究发现[39], 在脾胃湿热型IBS-D药物治疗的同时, 重视患者的情绪状况, 配合心理干预, 症状缓解明显, 生活质量提高. 加以心理疏导、心理治疗等心理干预, 其中医病机是疏肝理气, 调畅气机, 运化复建, 诸症得除. 说明临床上葛根芩连汤可联合西药、针灸、穴位贴敷以及心理干预等治疗方式治疗IBS-D, 效果更佳.

3 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎

3.1 溃疡性结肠炎 UC是发生在结肠和直肠的一种慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层, 炎症容易反复发作, 有癌变的可能. UC病因尚未完全清楚, 发病机制包括遗传、环境、精神、肠上皮屏障功能障碍、肠道菌群和免疫失调因素等, 其中免疫失调是重要因素. UC以腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重为主要临床表现, 属于中医“泄泻”“痢疾”“肠澼”等范畴[40]. 中医学认为UC多由外感邪毒、情志失调、饮食不节及脏腑虚损所致, 其基本病机为湿热蕴肠, 酿腐成脓, 气滞络瘀导致肠膜血络受损, 腐败成疡[41]. 目前, UC的常规治疗主要包括5-氨基水杨酸、糖皮质激素和免疫抑制等药物, 这可能有助于缓解患者的部分症状, 但长期服用有药物毒性、感染等副作用, 并且短期复发率

表 1 葛根芩连汤治疗UC的信号通路

信号通路	信号通路在UC中的作用	葛根芩连汤对UC作用
IL-6/JAK2/STAT3信号通路	JAK2/STAT3信号通路可引起炎症介质IL-6的表达, 引起UC结肠黏膜的免疫反应	葛根芩连汤显著抑制JAK2和STAT3的磷酸化, 减少炎症介质IL-6的表达. 改善代谢, 抑制炎性反应, 减轻UC结肠黏膜损伤[45]
TLRs/NF-κB信号通路	TLRs/NF-κB信号通路过渡激活导致TNF-α、IL-6、IL-8等炎症介质的过度表达, 引起炎症反应, 造成UC肠黏膜屏障的损伤	葛根芩连汤通过下调的UC小鼠结肠黏膜NF-κB、TNF-α蛋白相对表达量减少黏膜损伤[46]
MMP-9/p38 MAPK信号通路	MMP-9能够通过诱导p-p38 MAPK来破坏紧密连接蛋白, p38 MAPK磷酸化促发炎症反应, 活化的p38 MAPK 通路还可促进胞内TNF-α, IL-1β等细胞因子的分泌, 介导UC炎症的发生	葛根芩连汤抑制MMP-9和TNF-α, IL-1β的表达, 阻止p38 MAPK信号通路磷酸化, 增加紧密连接蛋白的表达, 从而修复UC肠道黏膜屏障功能[47]
IL-17信号通路	Th17细胞主要通过释放炎性因子IL-17加剧UC炎性反应, 而Treg细胞可抑制抗原呈递细胞及T细胞功能, 减少炎性细胞因子及抗体产生	葛根芩连汤可降低结肠组织中维甲酸相关孤儿受体γt蛋白表达来降低外周血中Th17细胞比例, 上调叉状头/翅膀状螺旋转录因子表达来提高Treg比例, 维持Th17/Treg平衡, 减少结组织中γ-干扰素表达, 发挥抗炎作用[48]
TNF信号通路	TNF通路的核心因子TNF-α是UC发生、发展过程中的重要炎症介质, 可通过调节中性粒细胞和巨噬细胞浸润参与UC	葛根芩连汤调控TNF通路发挥抗炎作用[49]
Notch信号通路	Notch信号在急性UC小鼠中异常活跃, 而在慢性UC小鼠中异常低活跃	急性/慢性UC模型中, 葛根芩连汤通过双向调节Notch信号通路维持黏膜稳态, 从而恢复结肠上皮损伤[50]

UC: 溃疡性结肠炎; IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8; IL-1β: 白细胞介素-1β; IL-17: 白介素-17; JAK2: Janus酪氨酸蛋白激酶2; STAT3: 信号转导及转录激活因子3; TLRs: Toll样受体; NF-κB: 核因子-κB; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; MMP-9: 基质金属蛋白-9; p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶; Th17细胞: 17型辅助性T细胞; Treg细胞: 调节性T细胞.

高[42]. 目前的研究表明, 中药可以作为UC的辅助治疗, 其优势有疗效高、患者可接受性好、安全性好和相关的经济成本较低. 葛根芩连汤为仲景名方, 被广泛用于治疗腹泻相关疾病, 用于治疗UC取得良好疗效.

3.2 葛根芩连汤对UC作用机制 葛根芩连汤治疗UC发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠黏膜屏障功能和抗氧化应激损伤等作用. 葛根芩连汤可能通过恢复肠道菌群失衡和发挥抗炎作用治疗UC. 研究表明[43], 葛根芩连汤显著升高了有益菌乳酸杆菌属丰度, 降低了有害菌韦荣球菌科未定属、埃希菌-志贺菌属和肠球菌属丰度, 同时, 葛根芩连汤的处理降低了单核细胞比例和肠道菌群紊乱释放的脂多糖水平, 增加了分泌型免疫球蛋白A水平. 赵益等[44]发现葛根芩连汤通过升高UC白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)表达和降低白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)的表达抑制炎性反应, 从而发挥治疗作用. 大量的研究表明[45-50], 葛根芩连汤通过调节免疫反应, 抑制炎症反应、保护肠道黏膜屏障功能发挥对UC治疗作用, 表1对这些方面所涉及到的细胞信号通路进行了综合. 葛根芩连汤对于UC抗炎以及保护肠黏膜屏障信号通路已有较多研究, 更加说明葛根芩连汤可从通过多靶点、多通路等对UC发挥作用. 精神压力过大和饮食刺激等会导致UC患者出现氧化应激反应破坏肠黏膜组织, 而研究发现[44,51], 葛根芩连汤可改善UC大鼠的氧化应激反应导致的结肠组织损伤, 通过增加血浆中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和降低髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和NO的表达发挥抗氧化作用, 还可通过上调核因子E2相关因子2(nuclear related factor 2, Nrf2)/醌氧化还原酶(quinone oxidoreductase, NQO1)信号通路对抗结肠组织中的氧化应激损伤.

3.2 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎的临床研究 临床上, 温针灸配合葛根芩连汤加减保留灌肠、葛根芩连汤加减联合美沙拉嗪治疗湿热型UC患者, 可缓解肠道症状, 提高临床疗效[52,53]. 葛根芩连汤联合益生菌治疗UC有效率极高, 可有效改善患者的睡眠状态[54]. 说明临床上葛根芩连汤可联合西药、针灸或益生菌治疗UC, 尤其是益生菌, 治疗效果好.

4 葛根芩连汤治疗结直肠癌

4.1 结直肠癌 CRC是发生于结肠或者直肠的慢性、高度异质性的恶性肿瘤, 以直肠、乙状结肠最为常见, 其发病率、病死率分别居全球恶性肿瘤的第三位和第二位. CRC患者临床主要表现为便秘、腹胀、腹痛、腹泻, 严重者出现血便、呕吐, 若肿瘤转移至其它器官还可能出现其它疾病, 严重影响患者生存质量和时间. CRC发病率升高的因素有遗传性、不良生活习惯(缺乏锻炼、

久坐、不健康的饮食和吸烟等)、长期控制不佳的慢性炎症(溃疡性结肠炎、炎症性肠病史)、肠道菌群紊乱(致病微生物: 梭菌属、卟啉单胞菌、大肠埃希氏菌、幽门螺杆菌等)等因素[55]. CRC的发病机制非常复杂多样且尚未彻底明确, 包括CRC基因或表观遗传的不稳定性(CRC发生发展基本特征)、肿瘤血管生成(诱发CRC的重要原因)、癌细胞DNA 转录扩增和细胞黏附能力(癌灶形成和扩散的重要原因), 人表皮生长因子受体2和细胞增殖核抗原的高表达(晚期CRC发生转移)[56]. CRC发病分子机制有Wnt家族分泌蛋白(Wnt)/β-catenin通路、血管内皮生长因子(vascular endothelial growthfactor, VEGF)通路、法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)信号传导、NF-κB信号通路等[57]. 其中Wnt通路的异常激活是导致CRC发生、发展的主要原因[58]. CRC除手术治疗外, 还有放化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合治疗方案广泛应用于临床[59]. 5-氟尿嘧啶和盐酸伊立替康是CRC化疗和广谱细胞毒性药物, 在临床上被广泛使用. 但化疗耐药性以及药物致命的腹泻脱水、胃肠道损伤和腹部痉挛性疼痛等不良反应仍广受诟病[60]. 最近研究发现[61-63], 中医药是CRC综合治疗的重要组成部分, 能缓解化疗、靶向治疗、免疫治疗产生的毒副作用, 提高患者免疫力, 防止肿瘤复发和转移, 进而改善预后. 中医指出, CRC属于“肠覃”“肠癖”等范畴, 为脾不健运, 湿热蕴毒下迫、热伤肠络和毒邪成痈所致, 治疗采取辨证施治的原则[64]. 葛根芩连汤可通过发挥清热利湿功效来治疗CRC.

4.2 葛根芩连汤治疗结直肠癌作用机制 葛根芩连汤对CRC发挥调控肠道菌群、减轻炎症反应、改善肠黏膜屏障功能和抑制肿瘤生长等作用. 多数CRC患者会发生不同程度的肠道菌群失衡. 研究发现[65], 葛根芩连汤升高了拟杆菌属、普雷沃菌属和阿克曼菌属的丰度, 这些有益菌群增加了肠黏膜ZO-1和occludin的表达, 保护了CRC患者肠黏膜屏障功能和改善了腹痛、腹泻、里急后重等症状. 黄连素是葛根芩连汤中黄连提取物, 可通过抑制癌细胞增殖及迁移、诱导癌细胞凋亡、阻滞细胞周期、介导炎症反应、逆转耐药性及调节肠道菌群发挥对CRC作用[66]. 黄连素主要通过调节转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路、活性氧(reactive oxygenn, ROS)相关信号通路JNK/p38、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activatedprotein kinase, MAPK)及激活凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF)等来介导线粒体相关途径诱导CRC细胞的凋亡[67]. NF-κB和TNF-α是肠黏膜相关炎症性指标, NF-κB可引起咬合蛋白(occludin)分布异常, 引起紧密连接的断裂造成肠屏障的破坏, 促进肿瘤发生发展. 葛根芩连汤抑制了NF-κB相关炎症信号通路, 降低了血液和肿瘤组织中炎症因子TNF-α水平, 抑制了CRC肠道炎症的发展[68]. 葛根芩连汤还对免疫细胞的有整体调节作用, 通过增加$CD8^+$T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)数量, 抑制肿瘤进展[69]. Zeng等[70]研究发现, CRC患者肠黏膜屏障功能受到了破坏, 表现在闭合小带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、occludin等肠黏膜屏障相关紧密连接蛋白的水平降低. 癌组织的肠黏膜屏障功能受到破坏会影响肿瘤进展, 而给予相应治疗和恢复肠黏膜屏障功能后, 可抑制结肠肿瘤的发生发展[71]. 葛根芩连汤提取物能够通过激活Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(kelch-like epichlorohydrin-related protein 1, Keap1)/Nrf2通路, 上调ZO-1和occludin的表达, 从而修复肠黏膜屏障功能[12], 说明葛根芩连汤可通过修复肠黏膜屏障功能, 抑制CRC肿瘤的发生发展. 葛根芩连汤提取物葛根素能有效抑制结肠肿瘤的生长, 可望成为结肠炎相关性大肠癌的治疗策略[72]. 以上说明葛根芩连汤可通过调节肠道菌群、减轻炎症反应、增强机体的免疫功能, 改善肠黏膜屏障功能和抑制CRC肿瘤生长.

4.3 葛根芩连汤治疗结直肠癌临床研究 临床上, 葛根芩连汤用于常规治疗, 也可以用于手术以及化疗后来减轻炎症反应、提高免疫力以及防止肿瘤复发和转移等. 临床研究发现[73], 加味葛根芩连汤联合mFOLFOX6方案化疗可以提高湿热蕴结型CRC术后患者的化疗疗效, 加味葛根芩连汤还可以改善湿热蕴结型CRC术后化疗患者的免疫功能, 化疗患者的生活质量, 减轻毒副作用.

5 总结与展望

综上, 从诸多实验和临床研究, 均能证明葛根芩连汤可以运用于治疗感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC. 肠道菌群失调、炎症和肠道屏障功能破坏是感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC发生和发展的重要因素, 葛根芩连汤治疗多种肠道疾病(湿热型), 体现了中医异病同治思想, 得出了同治机理是葛根芩连汤通过调节肠道菌群、抗炎、维护肠道屏障功能发挥疗效, 值得注意的是NF-κB信号通路是葛根芩连汤调节感染性腹泻、UC和CRC三种疾病的共同信号通路, 葛根芩连汤可以抑制NF-κB炎症信号通路, 降低 TNF-α水平, 减轻肠道炎症反应. 葛根芩连汤对感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC疾病又具有不同程度的调整作用, 如抑制感染性腹泻病原体增殖作用、减少5-HT分泌抑制IBS-D胃肠道运动、抗氧化应激修复UC肠黏膜组织和抑制CRC肿瘤生长. 葛根芩连汤治疗肠道疾病给予临床上一些提示, 要学会辩证治疗, 加减用药, 针对病因不同要学会对症治疗, 如针对IBS-D患者精神心理异常病因应给予心理干预, 会有效改善

患者症状以及生活质量. 在临床上, 葛根芩连汤结合针灸、穴位敷贴以及心理干预等手段, 疗效更加显著. 葛根芩连汤结合西药治疗肠道疾病, 比单用西药治疗有效, 说明中西医联合治疗是治疗疾病的大趋势. 本文阐述葛根芩连汤治疗肠道疾病的作用机制以及临床研究能够更好的解释中医药治疗疾病的科学性, 并为葛根芩连汤治疗肠道疾病提供强有力的科学依据及为进一步开展基础研究和临床提供思路. 中药复方治疗疾病有多靶点、多机制、多途径的优势, 因而多种靶点信号通路以及治疗机制成为日后的研究重点.

6 参考文献

1 张仲景. 伤寒论. 北京: 中医古籍出版社 1997: 22-23
2 黄鑫磊, 贾雪雯, 丁元庆. 葛根芩连汤临床应用进展. 山东中医药大学学报 2020; 44: 215-220 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2020.02.020]
3 Lu JZ, Ye D, Ma BL. Constituents, Pharmacokinetics, and Pharmacology of Gegen-Qinlian Decoction. *Front Pharmacol* 2021; 12: 668418 [PMID: 34025427 DOI: 10.3389/fphar.2021.668418]
4 刘莲萱, 吴威, 庞琳琳, 宋芷琪, 史晨旭, 杨关林, 张会永. 葛根芩连汤化学成分、药理作用及临床应用研究进展.中华中医药学刊 2022; 40: 147-154 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.03.034]
5 厉越, 高凌卉, 刘瑶萍, 韩昌鹏. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎作用机制研究. 中医学报 2021; 36: 2221-2227 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.10.462]
6 Li X, Zhang C, Tan Z, Yuan J. Network Pharmacology-Based Analysis of Gegenqinlian Decoction Regulating Intestinal Microbial Activity for the Treatment of Diarrhea. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 5520015 [PMID: 34354757 DOI: 10.1155/2021/5520015]
7 朱文俊, 高梓博, 冯铭敏, 刘凡露, 王辉, 刘登, 史玉聪, 邓力. 葛根芩连汤对肠道微生态的影响. 中国中医药现代远程教育 2021; 19: 97-100
8 俞仪萱, 鲁星妤, 张静怡, 董慧静, 胡紫馨, 李嘉, 薛崇祥, 崔慧娟. 葛根芩连汤调节肠道菌群的研究进展. 中医药导报 2022; 28: 147-151 [DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2022.03.029]
9 梁丹, 车荣飞, 石倩萍, 黎聪荣, 景艺, 柯昌文. 感染性腹泻疾病负担及其病原谱变化研究进展. 中国公共卫生 2020; 36: 1651-1654
10 黄萍. 感染性腹泻病原学研究进展. 临床医药文献电子杂志 2019; 6: 197-198 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2019.11.139]
11 金凤华, 邓莉. 感染性腹泻的研究进展. 首都食品与医药 2016; 23: 27-30
12 Wu Y, Wang D, Yang X, Fu C, Zou L, Zhang J. Traditional Chinese medicine Gegen Qinlian decoction ameliorates irinotecan chemotherapy-induced gut toxicity in mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 2252-2261 [PMID: 30551482 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.095]
13 李永玉, 江慧星, 赵鼎铭, 刘金霞. 固定加味葛根芩连汤直肠滴注治疗小儿感染性腹泻的临床研究. 湖北中医杂志 2015; 37: 7-9
14 刘昌顺. 葛根芩连汤与感染性腹泻小型猪肠道菌群相互作用的研究. 南方医科大学 2019
15 Liu CS, Liang X, Wei XH, Jin Z, Chen FL, Tang QF, Tan XM. Gegen Qinlian Decoction Treats Diarrhea in Piglets by Modulating Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids. *Front Microbiol* 2019; 10: 825 [PMID: 31057525 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00825]
16 姜东旭, 白鸽, 李偲. 葛根芩连汤治疗感染性腹泻对肠道损伤因子、大便病原学的影响. 世界中医药 2020; 15: 2617-2619+2624
17 Liu X, Liu F, Ma Y, Li H, Ju X, Xu J. Effect of Puerarin, Baicalin and Berberine Hydrochloride on the Regulation of IPEC-J2 Cells Infected with Enterotoxigenic Escherichia coli. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 7438593 [PMID: 30891078 DOI: 10.1155/2019/7438593]
18 凌霄. 葛根芩连汤在大肠杆菌致泻小型猪体内药代动力学及药效动力学研究. 南方医科大学 2017 [DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2017.000024]
19 凌霄, 项煜强, 陈飞龙, 谭晓梅. 西藏小型猪大肠埃希菌感染性腹泻模型的建立及葛根芩连汤对其作用分析. 中国实验方剂学杂志 2018; 24: 125-131 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2018030125]
20 张永丽, 张俊臻. 葛根芩连汤+西药治疗小儿轮状病毒感染性腹泻的临床应用与观察. 智慧健康 2020; 6: 182-183 [DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2020.31.074]
21 谢伟锋, 王祖棣. 葛根芩连汤联合左氧氟沙星治疗湿热下注型感染性腹泻的效果分析. 北方药学 2021; 18: 30-31
22 王华龙. 加味葛根芩连汤治疗肠道湿热证急性感染性腹泻的疗效观察. 中国疗养医学2017; 26: 1321-1322 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2017.12.039]
23 马艳芳, 王喜娟, 罗世杰, 金瑄. 葛根芩连汤联合西药治疗病毒感染性腹泻疗效及对肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响. 四川中医 2020; 38: 119-122
24 Pimentel M. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Manag Care* 2018; 24: S35-S46 [PMID: 29372991]
25 汪龙德, 张萍, 任培培, 刘俊宏, 王淼蕾, 牛媛媛, 金三省, 李正菊. 腹泻型肠易激综合征相关发病机制及治疗的研究进展. 实用中医内科杂志 2022; 36: 16-19 [DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20210274]
26 白婷婷, 杨欣, 孙宏文. 信号通路调控腹泻型肠易激综合征的研究进展. 广西医学 2021; 43: 1505-1508
27 黄兰叶, 唐一洲, 韦维, 龙丹, 周志鹏. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的研究进展.湖南中医杂志 2021; 37: 207-210 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.11.063]
28 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017). 中医杂志 2017; 58: 1614-1620
29 张声生, 汪红兵, 李振华, 唐旭东, 王新月, 刘建平, 张福文, 陈明, 陶琳, 唐博祥, 朱培一, 吴兵, 李保双, 宋秀江, 刘敏, 查波. 中医药辨证治疗腹泻型肠易激综合征多中心随机对照研究. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 9-12
30 丁妲月, 孙宏文. 肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展. 中国微生态学杂志 2019; 31: 119-125 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201901028]
31 刘瑞娟, 时昭红. 加味葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征疗效观察. 山西中医 2021; 37: 17-19
32 袁兵, 刘红书, 睢勇. 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征临床观察. 中国民间疗法2016; 24: 58-59 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2016.08.049]
33 司徒淳羽. 葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征的临床效果. 内蒙古中医药 2022; 41: 65-66 [DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2022.02.006]
34 盛天骄, 耿晓, 孙笑然, 巩阳. 加减葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征临床疗效. 临床军医杂 2020; 48: 1039-1041 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.09.16]
35 金月萍, 李学军. 穴位贴敷联合加味葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证临床疗效观察. 安徽中医药大学学报 2021; 40: 49-52
36 李慧敏, 张龙基, 万惠萍, 张淑红, 朱海林, 黄楠, 马小妹. 葛根芩连汤灌肠结合针灸治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察. 中国肛肠病杂志 2020; 40: 32-34
37 王芳, 吴帮启, 韩林, 徐妙, 张香香, 王旭慧. 调神针法改善肠易激综合征患者情绪的研究进展[J/OL]. 中医药信息: 1-5 [2022-05-27] Available from: http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1194.R.20220413.1414.026.html
38 高玉杰, 张涛. 合理情绪疗法联合体力活动对肠易激综合征影响. 社区医学杂志 2021; 19: 117-121 [DOI: 10.19790/j.cnki.JCM.2021.02.14]
39 袁兵, 刘红书, 张永. 葛根芩连汤联合心理干预治疗腹泻型肠易激综合征43例. 中国中医药现代远程教育 2016; 14: 84-85
40 张天涵, 沈洪. 沈洪教授运用六经辨证治疗溃疡性结肠炎经验探

析. 天津中医药 2019; 36: 784-787
41 高威, 张昱, 张伟, 刘杰, 任延明, 曹成珠, 纪巧荣, 寇娜, 李杰. DSS模型小鼠结肠组织变化及葛根芩连汤干预的实验研究. 时珍国医国药 2019; 30: 510-512
42 孙中美, 胡立明, 毛堂友, 陈晓伟, 李军祥. 溃疡性结肠炎中西医治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2018; 20: 171-175 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.11.048]
43 郑晨曦, 郭兴华, 吴天鸽, 徐少宇, 冯嘉轩, 孙聪. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群及炎性因子的影响. 中国兽医学报: 1-8
44 赵益, 赖小东, 叶争荣, 刘红宁 ,徐国良. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎模型大鼠抗氧化及抗炎的作用机制. 中华中医药杂志 2016; 31: 1741-1745
45 安明伟, 王艳茹, 汤卢伟, 易思彬, 付文强, 姚玉乔. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎大鼠IL-6/JAK/STAT信号通路的影响. 时珍国医国药 2021; 32: 2081-2084
46 陈丽. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠模型肠黏膜内NF-κB、TNF-α、MFG-E8及occludin表达的影响. 实用医院临床杂志 2018; 15: 12-16
47 李亚兰, 刘佳静, 马沛广, 董瑞娟, 葛东宇, 刘红双, 彭桂英, 李军祥. 葛根芩连汤调控MMP-9/p38 MARK途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能. 中国实验方剂学杂志 2021; 27: 8-15 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20210436]
48 黄文娟, 卢学嘉, 房其军, 朱欣佚. 葛根芩连汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠病理损伤及Th17/Treg的影响. 中成药 2021; 43: 3497-3501
49 李彤, 刘芬, 张新悦, 许铭珊, 赵晔, 孙静, 徐文娟, 董玲. 基于网络药理学解析葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的配伍机制. 中国中药杂志: 1-10 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20211227.701]
50 Zhao Y, Luan H, Jiang H, Xu Y, Wu X, Zhang Y, Li R. Gegen Qinlian decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Phytomedicine* 2021; 84: 153519 [PMID: 33640781 DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153519]
51 林川, 王菲, 王鸿卿, 王新宏, 安馘. 葛根芩连汤及配伍调控Nrf2/NQO1信号通路抑制溃疡性结肠炎大鼠氧化应激损伤. 中国实验方剂学杂志: 1-9 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220602]
52 方娴, 邱宇洁, 施言. 温针灸配合葛根芩连汤加减保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察. 现代实用医学 2019; 31: 1440-1442
53 谷丽瑶, 罗敏. 葛根芩连汤加减联合美沙拉嗪治疗湿热型溃疡性结肠炎临床观察. 山西中医 2021; 37: 25-27
54 周玮. 葛根芩连汤联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及睡眠状态分析. 世界睡眠医学杂志 2021; 8: 420-421
55 Ebrahimzadeh S, Ahangari H, Soleimanian A, Hosseini K, Ebrahimi V, Ghasemnejad T, Soofiyani SR, Tarhriz V, Eyvazi S. Colorectal cancer treatment using bacteria: focus on molecular mechanisms. *BMC Microbiol* 2021; 21: 218 [PMID: 34281519 DOI: 10.1186/s12866-021-02274-3]
56 王唯全, 李萍, 王楚盈, 李超英, 张大方. 结直肠癌的病因病机与药物治疗的研究进展. 长春中医药大学学报 2020; 36: 194-197 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.01.053]
57 李瑞, 袁宇, 蔡挺. 结直肠癌发病机制及中西医治疗研究进展. 世界科学技术-中医药现代化: 1-9
58 焉秀章, 夏文龙, 夏俊伟, 张海山. Wnt/β-catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展. 中国实验诊断学 2021; 25: 1856-1861
59 钱雨凡, 刘宇婧, 陆璐, 徐汉辰. 中医药调节结直肠癌免疫微环境的研究进展. 上海中医药大学学报 2021; 35: 94-100 [DOI: 10.16306/j.1008-861x.2021.04.014]
60 Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol Ther* 2020; 206: 107447 [PMID: 31756363 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447]
61 杨宇飞. 中医药在结直肠癌治疗中的优势与展望. 中国中西医结合杂志 2020; 40: 1294-1297
62 Qiao L, Han M, Gao S, Shao X, Wang X, Sun L, Fu X, Wei Q. Research progress on nanotechnology for delivery of active ingredients from traditional Chinese medicines. *J Mater Chem B* 2020; 8: 6333-6351 [PMID: 32633311 DOI: 10.1039/d0tb01260b]
63 赵彪, 杜欣颖. 中医在大肠癌整合治疗中的应用. 医学争鸣 2021; 12: 18-23
64 徐立群, 张荣华. 中药围方配合化疗治疗结直肠癌的思路与方法探讨. 云南中医中药杂志 2018; 39: 21-24
65 Li Y, Li ZX, Xie CY, Fan J, Lv J, Xu XJ, Lv J, Kuai WT, Jia YT. Gegen Qinlian decoction enhances immunity and protects intestinal barrier function in colorectal cancer patients via gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7633-7651 [PMID: 33505141 DOI: 10.3748/wjg.v26.i48.7633]
66 孙强, 刘茂伦, 任珊, 杨寒, 曾沙, 陈莉, 赵晖, 明天琪, 徐海波. 黄连素抗结直肠癌的作用机制研究进展. 药学学报 2022; 57: 343-352 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0783]
67 Tong M, Liu H, Hao J, Fan D. Comparative pharmacoproteomics reveals potential targets for berberine, a promising therapy for colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2020 [PMID: 32087971 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.052]
68 李扬. 葛根芩连汤对结直肠癌患者肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响. 华北理工大学 2020 [DOI: 10.27108/d.cnki.ghelu.2020.000102]
69 Lv J, Jia Y, Li J, Kuai W, Li Y, Guo F, Xu X, Zhao Z, Lv J, Li Z. Gegen Qinlian decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment. *Cell Death Dis* 2019; 10: 415 [PMID: 31138779 DOI: 10.1038/s41419-019-1638-6]
70 Zeng Z, Li Y, Pan Y, Lan X, Song F, Sun J, Zhou K, Liu X, Ren X, Wang F, Hu J, Zhu X, Yang W, Liao W, Li G, Ding Y, Liang L. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun* 2018; 9: 5395 [PMID: 30568162 DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w]
71 Liang J, Li H, Chen J, He L, Du X, Zhou L, Xiong Q, Lai X, Yang Y, Huang S, Hou S. Dendrobium officinale polysaccharides alleviate colon tumorigenesis via restoring intestinal barrier function and enhancing anti-tumor immune response. *Pharmacol Res* 2019; 148: 104417 [PMID: 31473343 DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104417]
72 Deng XQ, Zhang HB, Wang GF, Xu D, Zhang WY, Wang QS, Cui YL. Colon-specific microspheres loaded with puerarin reduce tumorigenesis and metastasis in colitis-associated colorectal cancer. *Int J Pharm* 2019; 570: 118644 [PMID: 31465837 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118644]
73 孙栋. 加味葛根芩连汤联合化疗改善湿热蕴结型结肠癌术后患者免疫功能的研究. 山东中医药大学 2020 [DOI: 10.27282/d.cnki.gsdzu.2020.000359]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月8日; 30(15): 668-673

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i15.668

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

文献综述 REVIEW

紧密连接蛋白Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展

许祖知, 费书珂

许祖知, 费书珂, 南华大学衡阳医学院附属第二医院肝胆胰脾外科 湖南省衡阳市 421000

许祖知, 硕士研究生, 研究方向为肝胆疾病发病机制.

基金项目: 湖南省教育厅优秀青年项目, No. 16B232; 南华大学研究生科研创新项目, No. 203YXC026.

作者贡献分布: 本文综述写作由许祖知完成; 费书珂审校.

通讯作者: 费书珂, 副主任医师, 副教授, 421000, 湖南省衡阳市蒸湘区解放大道35号, 南华大学衡阳医学院附属第二医院肝胆胰脾外科. pretender8129@hotmail.com

收稿日期: 2022-05-12
修回日期: 2022-05-31
接受日期: 2022-07-26
在线出版日期: 2022-08-08

Research progress of tight junction protein claudin-3 in hepatobiliary systemic diseases

Zu-Zhi Xu, Shu-Ke Fei

Zu-Zhi Xu, Shu-Ke Fei, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, The Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421000, Hunan Province, China

Supported by: Outstanding Youth Program of Hunan Education Department, No. 16B232; Graduate Research Innovation Project of University of South China, No. 203YXC026.

Corresponding author: Shu-Ke Fei, Professor, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, The Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, No. 35 Jiefang Road, Zhengxiang District, Hengyang 421000, Hunan Province, China. pretender8129@hotmail.com

Received: 2022-05-12
Revised: 2022-05-31
Accepted: 2022-07-26
Published online: 2022-08-08

Abstract

Claudin-3 is an important member of the claudin family of tight junction proteins and is the most abundant tight junction protein in the hepatobiliary system. It plays an important role in building tight junctions of hepatobiliary cells, and maintaining cellular barrier function and molecular delivery function. Dysregulation of hepatic claudin-3 expression leads to disruption of hepatobiliary system junctions, metabolic function, barrier function, proliferation capacity, and molecular delivery function, and is closely related to the development of various hepatobiliary diseases such as hepatic malignancies, cholesterol stones, and chronic liver diseases. In this paper, we review the progress in the research of claudin-3 in hepatobiliary diseases.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tight junction; Claudin-3; Hepatic systemic diseases

Citation: Xu ZZ, Fei SK. Progress in research of tight junction protein claudin-3 in hepatobiliary systemic diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(15): 668-673
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/668.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.668

摘要

紧密连接蛋白Claudin-3是紧密连接蛋白家族Claudins的重要成员之一, 是肝胆系统中含量最多的紧密连接蛋白. 在构建肝胆管细胞紧密连接、维持细胞屏障功能和分子传递功能等方面发挥重要的作用. 肝脏Claudin-3的表达失调会导致肝胆系统紧密连接破坏、代谢功能、屏障功能、增殖能力和分子传递功能受损, 与肝脏恶性肿瘤、胆固醇结石、慢性肝病等多种肝胆疾病的发生发展密切相关. 本文就Claudin-3

在肝胆疾病中的研究进展进行综述.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 紧密连接; Claudin-3; 肝胆系统疾病

核心提要: Claudin-3是机体紧密连接的重要组成部分, 也是肝脏中表达最高的紧密连接蛋白. 本文主要概述了Claudin-3在肝胆恶性肿瘤、胆固醇结石、慢性肝病等多种肝胆疾病中的作用, 在诊断、特异治疗和预后判断等方面有着广泛的应用前景.

文献来源: 许祖知, 费书珂. 紧密连接蛋白Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 668-673
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/668.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.668

0 引言

各种上皮细胞以及内皮细胞之间的相邻面主要由细胞连接构成, 这些细胞连接是细胞旁转运的重要组成部分, 除了维持细胞屏障的完整性, 还限制分子的细胞旁路转运, 其主要分为紧密连接(tight junction, TJ)、桥粒、中间连接和缝隙连接等. TJ是主要位于细胞膜最顶端的连接装置, 在细胞连接中占主要部分, 由3种跨膜蛋白, 紧密连接蛋白(Claudins)、闭合蛋白、连接黏附分子以及闭合小环蛋白ZO-1、ZO-2、ZO-3等组成, 其中主要结构为Claudins. 肝脏紧密连接主要由Claudin-1、-2、-3、-12和-25组成, 其中Claudin-3是肝胆系统中含量最多的紧密连接蛋白[1,2]. 肝脏Claudin-3的表达失调会导致肝胆系统中的紧密连接破坏, 代谢功能、屏障功能、增殖能力和分子传递功能受损, 与多种肝胆系统疾病的发生发展密切相关. 本文就Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展进行综述.

1 紧密连接蛋白Claudin-3的概述

Claudins由Furuse等[3]于1998年首次发现, 相对分子质量20 kDa-34 kDa, 是紧密连接中最重要的骨架蛋白, 也是紧密连接发挥维持细胞屏障完整性功能和限制物质运输的一个关键分子, 它的表达数量和分布结构的变化直接影响TJ的结构和功能. Claudins蛋白家族是一种至少拥有27个家族成员的蛋白[4], 根据功能的差异可将其分为两类[5]: 一类与形成屏障功能有关, 如Claudin-1、-3、-4和-5等; 另一类则与构成特定的通道有关, 可通过分子大小及电荷选择决定物质的细胞旁转运, 如 Claudin-2、-7、-10和-16等. Claudins是一种跨膜蛋白[6], 在结构上, Claudins由面向细胞质的N'末端、C'末端, 2个细胞外环、4个跨膜结构域组成, 其中面向胞浆的C'末端还含有由80-90个氨基酸残基组成的PDZ结构域, 它与ZO1、ZO2、ZO3和多PDZ结构域蛋白1(MUPP1)相互作用, 这是紧密连接蛋白复合体与其他多种蛋白的结合位点[7-9]. 在该结构域还包含与蛋白质翻译后修饰相关的氨基酸残基, 如丝氨酸-苏氨酸磷酸化、酪氨酸磷酸化、小泛素化(sumoylation, SUMO)化和棕榈酰化等, 这些都可能影响着Claudins的定位和功能[10-14]. 同时, Claudins调节相邻细胞的离子选择性主要是由于Claudins的细胞外环所携带的氨基酸的带电性质, 形成电荷选择性通道[15]. 例如, Claudin-2的过度表达显著增加了上皮细胞的离子电导, 形成阳离子选择性的细胞旁通道[16]. Claudin-1、-6、-9的细胞外链可能是丙型肝炎病毒的结合位点[17]. Claudin-1缺失可能导致罕见的遗传性疾病(新生儿鱼鳞病)和硬化性胆管炎, 由于紧密连接中Claudin-1的缺乏, 肝细胞和胆管细胞会出现胆汁的渗漏, 这会导致患者出现胆汁淤积, 谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、血清γ-谷氨酰转移酶活性和胆红素明显升高[18]. 而Claudin-3作为肝脏中表达最多的TJ蛋白, 主要在肝细胞和胆管细胞中表达[19]. 在先天性胆道闭锁的小儿患者中, 肝脏内的Claudin-3含量无明显变化, 而周围肝细胞和肝脏胆管管腔表面的Claudin-3排列明显紊乱[20]. 因此, Claudin-3在肝细胞和胆管细胞屏障功能、分泌功能、物质代谢等多个方面发挥重要作用, 进而影响肝脏生理, 一旦Claudin-3表达失调, 则会导致多种肝脏疾病的发生发展.

2 紧密连接蛋白Claudin-3的生物学作用

紧密连接蛋白Claudin-3定位于7q11.23, 是参与血脑屏障、肠道屏障、血睾屏障构成的重要组成部分[21]. 同时Claudin-3不仅在人体前列腺、胰腺细胞、肝细胞等多种腺细胞, 同时还在乳腺导管上皮、子宫内膜、食管黏膜、肺泡上皮、和胆管上皮细胞等多种上皮细胞内均有表达[2]. Claudin-3是TJ的主要跨膜蛋白之一, 是细胞间黏附功能的结构基础, 并在细胞间的传输转运中发挥着重要的接头作用. 除此之外, Claudin-3在维持上皮细胞极性、基因转录、抑制肿瘤、细胞增殖分化、新陈代谢相关的基因和炎症免疫反应等方面有着重大的作用. 上皮TJ蛋白组成的复杂变化会影响细胞极性, 如Claudin-3的减少与极性复合蛋白(partition defective-3, PAR-3)和丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(protein phosphatase-1, PP-1)的定位和表达改变有关[22]. 有研究表明[23], Claudin-3在不同的肿瘤组织中表达不同, 作用也不尽相同. Claudin-3在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌等肿瘤中表达增多, 而在结直肠癌、食管 癌等肿

瘤中的表达则下降[24-29]. Claudin-3在胃癌组织中的表达高于癌旁正常组织, 但在胃癌黏膜下侵袭的表面表达较低, 胃癌肿瘤晚期合并远处淋巴转移的患者其Claudin-3表达也低[30]. 在增生期子宫内膜进展成为子宫内膜癌的疾病演变过程中, Claudin-3的表达明显升高, 并且其递增与子宫肌层的浸润密切相关[31]. Claudin-3除了与肿瘤及增殖相关之外, 还与机体的代谢有着密不可分的关系. 在Claudin-3敲除的小鼠, 其脂肪酸、氨基酸以及脂质的代谢相关基因在肝脏的表达显著下调, 而炎症免疫相关基因表达明显上调. Claudin-3的敲除也会降低肝脏内相关胆汁酸代谢基因(Cyp27a1、Ces1b和Akr1c6)的表达[32]. 胆汁酸是脂肪生成的重要调节因子, 胆汁酸代谢改变可能对肝脏能量代谢产生负面影响[33]. 所以, 可以推测胆汁酸组成的改变可能是Claudin-3敲除小鼠脂肪酸、脂质等明显下调的一个重要因素.

3 紧密连接蛋白Claudin-3与肝胆疾病

3.1 Claudin-3与肝胆系统恶性肿瘤 肝胆系统恶性肿瘤主要包括原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)等, 其中HCC是肝内最常见的恶性肿瘤, 其在我国的发病率以及死亡率居高不下[34]. 目前HCC患者术后5年生存率仅为30%左右, 这主要与HCC的高侵袭性和高转移率密切相关[35]. E-钙粘蛋白(E-cadherin)的缺失是上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的标志, 通过EMT, 肿瘤细胞获得了突破基底膜侵入周围组织或转移到远处器官的能力[36,37]. Lin等[38]的研究表明, 抑制Claudin-3表达可以促进肿瘤体内生长, 其中Claudin-3可能通过维持E-cadherin的表达和限制β-连环蛋白(β-catenin)信号转导, 介导了与体内其他细胞的相互作用, 从而抑制了生长和转移潜能. Che等[39]研究表明, Claudin-3能够抑制Wnt/β-catenin途径, 进而抑制肿瘤细胞的上皮转移. Jiang等[40]研究表明, Claudin-3能够通过下调糖原合成酶激酶3B(glycogen synthase kinase 3B, GSK3B)、钙黏蛋白相关蛋白(catenin beta1, CTNNB1)、锌指家族转录抑制因子2(snail family transcriptional repressor 2, SNAI2)和血管钙黏蛋白(cadherin-2, CDH2)的表达, 使Wnt/β-catenin-EMT转移轴失活, 从而显著抑制肝癌的转移. 基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)是基质金属蛋白家族中的重要一员, 其可能通过降解肿瘤细胞周围的细胞外基质, 从而促进肿瘤的深层浸润, 这其实本质上就是EMT过程[41]. 李娟[42]等通过临床病例对照研究发现, 与肿瘤周边正常的肝组织相比, HCC 组织中Claudin-3阳性表达率降低, MMP-2阳性表达率升高, HCC组织中Claudin-3与MMP-2呈负相关, 这可能是因为HCC组织中的MMP-2的表达升高, 使上皮组织细胞外基质降解、上皮表型丢失, 导致Claudin-3下降, 最终促进HCC的EMT过程及肿瘤浸润. Bodnar等[43]的研究表明, HCC患者Claudin-3的表达与肿瘤的临床分期密切相关, 表明Claudin-3影响了HCC患者的细胞稳定性及肿瘤的演进过程. Claudin-3在HCC组织中的异常表达和分布, 有望成为靶向治疗HCC的新方向. 同时, 既往有研究表明Claudin-3与CCA同样密切相关, Németh[44]等通过研究发现, CCA患者Claudin-3的表达明显降低. 最近, 在Ikeda[45]等的研究中发现, CCA患者组的胆汁细胞外小泡(extracellular vesicles, EVS)中的Claudin-3较结石组相比显著升高, 其敏感性为87.5%, 特异性为87.5%, AUC值为0.945(95%可信区间: 0.84-1). 这表明了人胆汁来源的EVS中的Claudin-3可能是胆管癌的一种新的生物标志物, 具有重大的临床意义.

3.2 Claudin-3与胆固醇结石 胆囊结石是消化系统常见的一种疾病, 其主要分为胆固醇结石(cholesterol gallstone disease, GSD)、胆色素结石和磷酸盐结石等. 既往的研究表明, 胆固醇的过饱和为GSD的主要原因, 在GSD形成的过程中, 胆固醇结石核心发现的磷酸钙沉淀也促进了GSD的形成[46]. Tanaka等[47]研究表明, Claudin-3在小鼠的GSD的形成中起着重要的作用. Claudin-3特异性敲除会明显增加小鼠的胆汁流量, 稀释胆汁中胆固醇、磷脂、胆汁酸、胆红素的浓度, 其主要通过增加肝上皮细胞TJ对水的细胞旁通透性. 同时, Claudin-3的缺乏会影响小鼠肝胆管上皮中磷酸根离子(PO_4^{3-})的细胞旁转运, 同时增加胆汁中钙离子(Ca^{2+})的浓度, 导致磷酸钙核心形成, 诱发GSD形成. Claudin-3敲除的小鼠会自发的形成黑色的磷酸盐结石, 用红外吸收分光光度法分析胆结石的成分发现其超过98%为磷酸钙的组成[47]. 在高胆固醇致石饮食的饲养条件下, Claudin-3特异性敲除的小鼠形成的胆囊结石, 主要成分同样为过饱和的胆固醇结晶形成的胆固醇结石, 但是通过红外吸收分光光度法分析发现结石核心仍为磷酸钙沉淀[47]. 所以, Claudin-3影响着GSD的形成, 同时Claudin-3在小鼠肝脏中的表达随着年龄的增加而逐渐降低, 这有助于我们更好地理解GSD的发病率与年龄之间的关系[48].

3.3 Claudin-3与肝部分切除术后 在临床诊治中, 部分肝内外胆管结石的患者以及原发性肝癌患者, 行肝脏部分切除手术(partial hepatectomy, PHX)是有必要的[49]. 除了术中的精细操作, 术前患者的肝功能情况、以及患者的基础身体条件之外, 肝脏部分切除术后肝功能的恢复以及残肝的再生对于患者的恢复同样也起着至关重要的作用. Claudin-3是识别肝干细胞的标志物之一, Claudin-3在肝细胞增殖再生中的起着不可或缺

的作用[50]. Zhang[51]等研究表面, 层粘连蛋白α-3(laminin alpha-3)和血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1)通过影响Claudin-3来改变局部组织微环境, 促进患病肝脏的再生. Ando等[52]研究表明, PHX术后的大鼠, 在机械应力作用下, 肝细胞和Kupffer细胞立即释放细胞外ATP, 促进肝再生. 这表明在行PHX术后, 肝脏的增殖能力会代偿性的升高, 其增殖分数会明显升高. Baier等[32]的研究表明, 野生小鼠在肝脏部分切除(PHX)后, Claudin-3mRNA和蛋白的表达在术后3-6 h后下降, 并在24 h后开始高于初始水平. 而Claudin-3敲除的小鼠行PHX术后, 相比于正常野生型PHX小鼠, 其增殖指数(Ki67)明显降低. 在PHX小鼠中, 与细胞分裂、细胞周期调节、胆固醇合成和葡萄糖代谢相关的基因在Claudin-3敲除小鼠肝中的表达水平较低, 而与昼夜节律、代谢负调控、脂质分解代谢、钙离子结合以及其他相关基因的表达上调. 所以, 在肝再生以及再生肝代谢调节中, Claudin-3起着重要的作用[32]. 针对Claudin-3这一靶点治疗, 可能成为肝部分切除患者术后恢复治疗的一个非常重要的治疗方式.

3.4 Claudin-3与慢性肝病 慢性肝病主要是由于一种或者多种病因, 长期、反复刺激导致肝脏引起的, 其中包括以肝脏弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成为组织学特征的肝硬化(liver cirrhosis, LC), 以肝功能不全、全身炎性反应综合征、免疫麻痹为临床特征的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)等. 肝硬化在我国最常见的病因为慢性乙型病毒性肝炎. 在肝硬化的疾病演变过程中, 门脉高压、免疫功能的异常和肠黏膜屏障功能障碍会导致肠道细菌内毒素入血, 导致肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM), 肠道细菌易位进入腹腔, 导致自发性腹膜炎等. 同时, 肠道屏障功能还与多种慢性肝病密切相关, 例如非酒精性脂肪肝(nonalcoholic steatosis hepatitis, NASH)[53]. Claudin-3缺失被认为是紧密连接断裂和肠通透性(intestinal permeability, IP)改变的标志[54,55], 血浆Claudin-3浓度升高提示肠上皮屏障功能障碍[56-58]. Wang的研究表明[59], 包括代偿期LC、失代偿性LC、LC导致的肠源性内毒素血症、ACLF等慢性肝病患者血浆Claudin-3水平均升高, 且与血浆内毒素水平呈正相关. 肠道黏膜的通透性与血浆Claudin-3的水平密切相关, 肠道黏膜的损伤会导致血浆Claudin-3的水平升高, 最终可能导致IETM的发生. 总之, 血浆Claudin-3, 是这各种肝病患者肠黏膜通透性的标志物. 临床干预保护肠道机械屏障免受损伤可能会减少IETM造成的损伤, 应该作为肝病的治疗方法进行研究.

4 结论

目前的研究发现Claudin-3在维持机体正常屏障、代谢、增殖等功能中发挥重要作用. 一旦Claudin-3的表达出现异常, 则可能导致多种疾病的发生发展, 尤其是在肝胆系统相关疾病. 本文主要介绍了Claudin-3在原发性肝癌、胆固醇结石、慢性肝病肠道菌群失调等疾病中的致病机制, 胆管癌中的生物标志物作用, 以及对肝部分切除术后增殖代谢影响, 这表明研究Claudin-3与肝胆系统疾病发生、发展的过程密切相关, 在诊断、特异治疗和预后判断等方面有着广泛的应用前景. 对Claudin-3的表达情况和其调节因子对肝胆系统其他疾病的作用机制的深入探索, 寻找或设计与其特异性结合的靶向因子, 干扰细胞表型从而达到治疗目的, 有待进一步研究和探讨.

5 参考文献

1 Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology* 2001; 120: 411-422 [PMID: 11159882 DOI: 10.1053/gast.2001.21736]
2 Ionescu Popescu C, Liliac L, Ceauşu RA, Balan R, Grigoraş A, Căruntu ID, Amălinei C. CLDN3 expression and significance - breast carcinoma versus ovarian carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54: 99-106 [PMID: 23529315]
3 Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1998; 141: 1539-1550 [PMID: 9647647 DOI: 10.1083/jcb.141.7.1539]
4 Mineta K, Yamamoto Y, Yamazaki Y, Tanaka H, Tada Y, Saito K, Tamura A, Igarashi M, Endo T, Takeuchi K, Tsukita S. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett* 2011; 585: 606-612 [PMID: 21276448 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.01.028]
5 Krause G, Winkler L, Mueller SL, Haseloff RF, Piontek J, Blasig IE. Structure and function of claudins. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 631-645 [PMID: 18036336 DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.10.018]
6 Ding L, Lu Z, Lu Q, Chen YH. The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective. *Cancer Manag Res* 2013; 5: 367-375 [PMID: 24232410 DOI: 10.2147/CMAR.S38294]
7 Huo L, Wen W, Wang R, Kam C, Xia J, Feng W, Zhang M. Cdc42-dependent formation of the ZO-1/MRCKβ complex at the leading edge controls cell migration. *EMBO J* 2011; 30: 665-678 [PMID: 21240187 DOI: 10.1038/emboj.2010.353]
8 Capaldo CT, Koch S, Kwon M, Laur O, Parkos CA, Nusrat A. Tight function zonula occludens-3 regulates cyclin D1-dependent cell proliferation. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 1677-1685 [PMID: 21411630 DOI: 10.1091/mbc.E10-08-0677]
9 Tabariès S, Siegel PM. The role of claudins in cancer metastasis. *Oncogene* 2017; 36: 1176-1190 [PMID: 27524421 DOI: 10.1038/onc.2016.289]
10 González-Mariscal L, Tapia R, Chamorro D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 729-756 [PMID: 17950242 DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.08.018]
11 Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 285-293 [PMID: 11283726 DOI: 10.1038/35067088]
12 Van Itallie CM, Gambling TM, Carson JL, Anderson JM. Palmitoylation of claudins is required for efficient tight-junction localization. *J Cell Sci* 2005; 118: 1427-1436 [PMID: 15769849 DOI: 10.1242/jcs.01735]
13 Van Itallie CM, Mitic LL, Anderson JM. SUMOylation of claudin-2. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1258: 60-64 [PMID: 22731716

DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06541.x]
14 Van Itallie CM, Tietgens AJ, LoGrande K, Aponte A, Gucek M, Anderson JM. Phosphorylation of claudin-2 on serine 208 promotes membrane retention and reduces trafficking to lysosomes. *J Cell Sci* 2012; 125: 4902-4912 [PMID: 22825868 DOI: 10.1242/jcs.111237]
15 Suzuki H, Tani K, Tamura A, Tsukita S, Fujiyoshi Y. Model for the architecture of claudin-based paracellular ion channels through tight junctions. *J Mol Biol* 2015; 427: 291-297 [PMID: 25451028 DOI: 10.1016/j.jmb.2014.10.020]
16 Yu AS, Cheng MH, Angelow S, Günzel D, Kanzawa SA, Schneeberger EE, Fromm M, Coalson RD. Molecular basis for cation selectivity in claudin-2-based paracellular pores: identification of an electrostatic interaction site. *J Gen Physiol* 2009; 133: 111-127 [PMID: 19114638 DOI: 10.1085/jgp.200810154]
17 Meertens L, Bertaux C, Cukierman L, Cormier E, Lavillette D, Cosset FL, Dragic T. The tight junction proteins claudin-1, -6, and -9 are entry cofactors for hepatitis C virus. *J Virol* 2008; 82: 3555-3560 [PMID: 18234789 DOI: 10.1128/JVI.01977-07]
18 Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, Hamel-Teillac D, Jacquemin E, Fabre M, Lyonnet S, De Prost Y, Munnich A, Hadchouel M, Smahi A. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 1386-1390 [PMID: 15521008 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.022]
19 Matsumoto K, Imasato M, Yamazaki Y, Tanaka H, Watanabe M, Eguchi H, Nagano H, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T, Tamura A, Tsukita S. Claudin 2 deficiency reduces bile flow and increases susceptibility to cholesterol gallstone disease in mice. *Gastroenterology* 2014; 147: 1134-45.e10 [PMID: 25068494 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.033]
20 Zhou Y, Ji H, Xu Q, Zhang X, Cao X, Chen Y, Shao M, Wu Z, Zhang J, Lu C, Yang J, Shi Y, Bu H. Congenital biliary atresia is correlated with disrupted cell junctions and polarity caused by Cdc42 insufficiency in the liver. *Theranostics* 2021; 11: 7262-7275 [PMID: 34158849 DOI: 10.7150/thno.49116]
21 Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev* 2013; 93: 525-569 [PMID: 23589827 DOI: 10.1152/physrev.00019.2012]
22 Schumann M, Günzel D, Buergel N, Richter JF, Troeger H, May C, Fromm A, Sorgenfrei D, Daum S, Bojarski C, Heyman M, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut* 2012; 61: 220-228 [PMID: 21865402 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300123]
23 Morin PJ. Claudin proteins in human cancer: promising new targets for diagnosis and therapy. *Cancer Res* 2005; 65: 9603-9606 [PMID: 16266975 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2782]
24 Szade J, Kunc M, Pieczyńska-Uziębło B, Świerblewski M, Biernat W, Jassem J, Senkus E. Comparison of claudin-3 and claudin-4 expression in bilateral and unilateral breast cancer. *Neoplasma* 2021; 68: 283-289 [PMID: 33147053 DOI: 10.4149/neo_2020_200816N867]
25 Ye X, Zhao L, Kang J. Expression and significance of PTEN and Claudin-3 in prostate cancer. *Oncol Lett* 2019; 17: 5628-5634 [PMID: 31186785 DOI: 10.3892/ol.2019.10212]
26 Yuan M, Chen X, Sun Y, Jiang L, Xia Z, Ye K, Jiang H, Yang B, Ying M, Cao J, He Q. ZDHHC12-mediated claudin-3 S-palmitoylation determines ovarian cancer progression. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 1426-1439 [PMID: 32963941 DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.008]
27 Okugawa T, Oshima T, Chen X, Hori K, Tomita T, Fukui H, Watari J, Matsumoto T, Miwa H. Down-regulation of claudin-3 is associated with proliferative potential in early gastric cancers. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1562-1567 [PMID: 22290341 DOI: 10.1007/s10620-012-2043-5]
28 Ahmad R, Kumar B, Chen Z, Chen X, Müller D, Lele SM, Washington MK, Batra SK, Dhawan P, Singh AB. Loss of claudin-3 expression induces IL6/gp130/Stat3 signaling to promote colon cancer malignancy by hyperactivating Wnt/β-catenin signaling. *Oncogene* 2017; 36: 6592-6604 [PMID: 28783170 DOI: 10.1038/onc.2017.259]
29 Takala H, Saarnio J, Wiik H, Soini Y. Claudins 1, 3, 4, 5 and 7 in esophageal cancer: loss of claudin 3 and 4 expression is associated with metastatic behavior. *APMIS* 2007; 115: 838-847 [PMID: 17614851 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_656.x]
30 Zhang Z, Yu W, Chen S, Chen Y, Chen L, Zhang S. Methylation of the claudin-3 promoter predicts the prognosis of advanced gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2018; 40: 49-60 [PMID: 29749528 DOI: 10.3892/or.2018.6411]
31 Pan XY, Wang B, Che YC, Weng ZP, Dai HY, Peng W. Expression of claudin-3 and claudin-4 in normal, hyperplastic, and malignant endometrial tissue. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 233-241 [PMID: 17291259 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00748.x]
32 Baier FA, Sánchez-Taltavull D, Yarahmadov T, Castellà CG, Jebbawi F, Keogh A, Tombolini R, Odriozola A, Dias MC, Deutsch U, Furuse M, Engelhardt B, Zuber B, Odermatt A, Candinas D, Stroka D. Loss of Claudin-3 Impairs Hepatic Metabolism, Biliary Barrier Function, and Cell Proliferation in the Murine Liver. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021; 12: 745-767 [PMID: 33866021 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.04.003]
33 Herrema H, Meissner M, van Dijk TH, Brufau G, Boverhof R, Oosterveer MH, Reijngoud DJ, Müller M, Stellaard F, Groen AK, Kuipers F. Bile salt sequestration induces hepatic de novo lipogenesis through farnesoid X receptor- and liver X receptor alpha-controlled metabolic pathways in mice. *Hepatology* 2010; 51: 806-816 [PMID: 19998408 DOI: 10.1002/hep.23408]
34 Wei KR, Yu X, Zheng RS, Peng XB, Zhang SW, Ji MF, Liang ZH, Ou ZX, Chen WQ. Incidence and mortality of liver cancer in China, 2010. *Chin J Cancer* 2014; 33: 388-394 [PMID: 25104174 DOI: 10.5732/cjc.014.10088]
35 Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491.e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065]
36 Tania M, Khan MA, Fu J. Epithelial to mesenchymal transition inducing transcription factors and metastatic cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 7335-7342 [PMID: 24880591 DOI: 10.1007/s13277-014-2163-y]
37 Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. *Mol Oncol* 2017; 11: 28-39 [PMID: 28085222 DOI: 10.1002/1878-0261.12017]
38 Lin X, Shang X, Manorek G, Howell SB. Regulation of the Epithelial-Mesenchymal Transition by Claudin-3 and Claudin-4. *PLoS One* 2013; 8: e67496 [PMID: 23805314 DOI: 10.1371/journal.pone.0067496]
39 Che J, Yue D, Zhang B, Zhang H, Huo Y, Gao L, Zhen H, Yang Y, Cao B. Claudin-3 Inhibits Lung Squamous Cell Carcinoma Cell Epithelial-mesenchymal Transition and Invasion via Suppression of the Wnt/β-catenin Signaling Pathway. *Int J Med Sci* 2018; 15: 339-351 [PMID: 29511369 DOI: 10.7150/ijms.22927]
40 Jiang L, Yang YD, Fu L, Xu W, Liu D, Liang Q, Zhang X, Xu L, Guan XY, Wu B, Sung JJ, Yu J. CLDN3 inhibits cancer aggressiveness via Wnt-EMT signaling and is a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 7663-7676 [PMID: 25277196 DOI: 10.18632/oncotarget.2288]
41 Ren T, Zhu L, Cheng M. CXCL10 accelerates EMT and metastasis by MMP-2 in hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res* 2017; 9: 2824-2837 [PMID: 28670372]
42 李娟, 胡晓松, 周方方, 李帅. 肝细胞癌组织中Claudin-3、MMP-2表达观察.山东医药 2017; 57: 45-47
43 Bodnar M, Szylberg Ł, Kazmierczak W, Marszalek A. Tumor progression driven by pathways activating matrix

metalloproteinases and their inhibitors. *J Oral Pathol Med* 2015; 44: 437-443 [PMID: 25244188 DOI: 10.1111/jop.12270]
44 Németh Z, Szász AM, Tátrai P, Németh J, Gyorffy H, Somorácz A, Szíjártó A, Kupcsulik P, Kiss A, Schaff Z. Claudin-1, -2, -3, -4, -7, -8, and -10 protein expression in biliary tract cancers. *J Histochem Cytochem* 2009; 57: 113-121 [PMID: 18854598 DOI: 10.1369/jhc.2008.952291]
45 Ikeda C, Haga H, Makino N, Inuzuka T, Kurimoto A, Ueda T, Matsuda A, Kakizaki Y, Ishizawa T, Kobayashi T, Sugahara S, Tsunoda M, Suda K, Ueno Y. Utility of Claudin-3 in extracellular vesicles from human bile as biomarkers of cholangiocarcinoma. *Sci Rep* 2021; 11: 1195 [PMID: 33441949 DOI: 10.1038/s41598-021-81023-y]
46 Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, van Erpecum KJ, van Laarhoven CJ, Wang DQ. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16024 [PMID: 27121416 DOI: 10.1038/nrdp.2016.24]
47 Tanaka H, Imasato M, Yamazaki Y, Matsumoto K, Kunimoto K, Delpierre J, Meyer K, Zerial M, Kitamura N, Watanabe M, Tamura A, Tsukita S. Claudin-3 regulates bile canalicular paracellular barrier and cholesterol gallstone core formation in mice. *J Hepatol* 2018; 69: 1308-1316 [PMID: 30213590 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.025]
48 D'Souza T, Sherman-Baust CA, Poosala S, Mullin JM, Morin PJ. Age-related changes of claudin expression in mouse liver, kidney, and pancreas. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 1146-1153 [PMID: 19692671 DOI: 10.1093/gerona/glp118]
49 Yagi S, Hirata M, Miyachi Y, Uemoto S. Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33182515 DOI: 10.3390/ijms21218414]
50 Schmelzer E, Wauthier E, Reid LM. The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors. *Stem Cells* 2006; 24: 1852-1858 [PMID: 16627685 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0036]
51 Zhang S, Sharaf Eldin HE, Gu WL, Li TS. Laminin alpha-3 and thrombospondin-1 differently regulate the survival and differentiation of hepatocytes and hepatic stem cells from neonatal mice. *Am J Transl Res* 2021; 13: 12684-12693 [PMID: 34956483]
52 Ando T, Ito H, Kanbe A, Hara A, Seishima M. Deficiency of NALP3 Signaling Impairs Liver Regeneration After Partial Hepatectomy. *Inflammation* 2017; 40: 1717-1725 [PMID: 28656530 DOI: 10.1007/s10753-017-0613-6]
53 Sakai Y, Arie H, Ni Y, Zhuge F, Xu L, Chen G, Nagata N, Suzuki T, Kaneko S, Ota T, Nagashimada M. Lactobacillus pentosus strain S-PT84 improves steatohepatitis by maintaining gut permeability. *J Endocrinol* 2020; 247: 169-181 [PMID: 33032263 DOI: 10.1530/JOE-20-0105]
54 Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2017; 1397: 66-79 [PMID: 28493289 DOI: 10.1111/nyas.13360]
55 Assunção R, Alvito P, Kleiveland CR, Lea TE. Characterization of in vitro effects of patulin on intestinal epithelial and immune cells. *Toxicol Lett* 2016; 250-251: 47-56 [PMID: 27067107 DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.04.007]
56 Typpo KV, Larmonier CB, Deschenes J, Redford D, Kiela PR, Ghishan FK. Clinical characteristics associated with postoperative intestinal epithelial barrier dysfunction in children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 37-44 [PMID: 25162512 DOI: 10.1097/PCC.0000000000000256]
57 Yuan B, Zhou S, Lu Y, Liu J, Jin X, Wan H, Wang F. Changes in the Expression and Distribution of Claudins, Increased Epithelial Apoptosis, and a Mannan-Binding Lectin-Associated Immune Response Lead to Barrier Dysfunction in Dextran Sodium Sulfate-Induced Rat Colitis. *Gut Liver* 2015; 9: 734-740 [PMID: 25717051 DOI: 10.5009/gnl14155]
58 Volynets V, Rings A, Bárdos G, Ostaff MJ, Wehkamp J, Bischoff SC. Intestinal barrier analysis by assessment of mucins, tight junctions, and α-defensins in healthy C57BL/6J and BALB/cJ mice. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1208468 [PMID: 27583194 DOI: 10.1080/21688370.2016.1208468]
59 Wang Z, Wang A, Gong Z, Biviano I, Liu H, Hu J. Plasma claudin-3 is associated with tumor necrosis factor-alpha-induced intestinal endotoxemia in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43: 410-416 [PMID: 31053499 DOI: 10.1016/j.clinre.2018.11.014]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月8日; 30(15): 674-679

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i15.674

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

文献综述 REVIEW

STING信号通路在肝脏疾病中的作用及研究进展

魏 霞, 张定棋, 张霖璋, 刘 伟, 刘 平, 徐 莹

魏霞, 张霖璋, 徐莹, 上海中医药大学 上海市 201203

张定棋, 刘伟, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所, 上海市中医临床重点实验室 上海市 201203

刘平, 上海中医药大学, 上海中医药大学附属曙光医院, 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, 上海市中医临床重点实验室 上海市 201203

魏霞, 硕士, 主要从事中医药防治慢性肝病的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然基金青年科学基金项目, No. 82004162; 国家自然科学基金重点项目, No. 82130120; 上海市青年科技英才扬帆计划, No. 20yf1449500; 中国博士后基金, No. 2020M681367.

作者贡献分布: 魏霞负责查阅文章, 撰写论文; 刘伟、张定棋、张霖璋参与查阅文献, 修改论文; 徐莹、刘平负责拟定写作思路, 指导撰写文章并最后定稿.

通讯作者: 徐莹, 讲师, 201203, 上海市浦东新区张江科技园区蔡伦路1200号, 上海中医药大学. xuying.911@163.com

收稿日期: 2022-05-30
修回日期: 2022-06-17
接受日期: 2022-07-26
在线出版日期: 2022-08-08

Role of STING signaling pathway in liver diseases

Xia Wei, Ding-Qi Zhang, Lin-Zhang Zhang, Wei Liu, Ping Liu, Ying Xu

Xia Wei, Ying Xu, Lin-Zhang Zhang, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Ding-Qi Zhang, Wei Liu, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Ministry of Education) & Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai 201203, China

Ping Liu, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Ministry of Education) & Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai 201203, China

Supported by: Youth Science Fund Project of National Natural Science Foundation of China, No. 82004162; National Natural Science Foundation of China, No. 82130120; Shanghai Youth Science and technology Talents Sailing Plan, No. 20yf1449500; China Postdoctoral Fund, No. 2020M681367.

Corresponding author: Ying Xu, Associate Professor, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 1200 Cailun Road, Zhangjiang Science Park, Pudong New Area, Shanghai 201203, China. xuying.911@163.com

Received: 2022-05-30
Revised: 2022-06-17
Accepted: 2022-07-26
Published online:2022-08-08

Abstract

The cGAS-STING signaling pathway is an important part of the innate immune system, which could trigger the expression of a series of inflammatory factors represented by interferon type 1 (IFN-1). This pathway plays an important role in many diseases such as infectious diseases, autoimmune diseases, and tumors. In recent years, it has been found that the cGAS-STING signaling pathway is important in the physiological and pathological processes of the liver, and is closely related to the progression of liver diseases. This paper reviews the role of the cGAS-STING signaling pathway in common liver diseases such as chronic hepatitis B, alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, and liver cancer, as well as its application in the treatment of liver diseases.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: cGAS-STING; Signaling pathway; Liver diseases; Innate immune system; Inflammatory reaction

Citation: Wei X, Zhang DQ, Zhang LZ, Liu W, Liu P, Xu Y. Role of STING signaling pathway in liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(15): 674-679

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/674.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.674

摘要

cGAS-STING信号通路是固有免疫系统的重要组成部分, 可以触发以Ⅰ型干扰素(interferon type 1, IFN-1)为代表的一系列炎症因子的表达, 其在感染性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤等多种疾病中发挥着重要作用. 近年来, 研究发现cGAS-STING信号通路与肝脏疾病的进展密切相关. 本文就cGAS-STING信号通路在慢性乙型肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝癌等常见肝脏疾病中的作用及其在肝脏疾病治疗中的应用现状作一综述.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: cGAS-STING; 信号通路; 肝脏疾病; 固有免疫系统; 炎症反应

核心提要: cGAS-STING信号通路是天然免疫领域的重要发现, 近年来, 研究发现cGAS-STING信号通路与肝脏疾病的进展密切相关, 本文总结了cGAS-STING信号通路在多种肝脏疾病中的作用及其潜在治疗意义, 深入了解cGAS-STING信号通路可能为治疗肝脏疾病提供新的思路.

文献来源: 魏霞, 张定棋, 张霖璋, 刘伟, 刘平, 徐莹. STING信号通路在肝脏疾病中的作用及研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 674-679
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/674.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.674

0 引言

常见的肝脏疾病包括病毒性肝炎、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)以及相关的肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等. 由于肝脏疾病的病理机制复杂, 其发生与发展是多因素、多步骤的复杂过程, 药物及手术治疗存在一定的局限性, 肝移植是终末期肝病唯一有效的治疗方法, 但肝源的缺乏和终身用药的副作用限制了其应用. 因此, 积极探索肝脏疾病的病理机制及药物治疗方法具有重要意义. 已有证据表明cGAS-STING信号通路参与多种肝脏疾病的病理过程, 它触发了与自噬、免疫逃逸和有丝分裂相关的炎症风暴, 同时在宿主抵抗病毒和细菌入侵过程也起到至关重要的作用, 是目前肝脏疾病机制及治疗研究的一个重要潜在方向.

1 cGAS-STING信号通路概述

STING(stimulator of interferon genes, STING), 也称干扰素激活基因, 首次在2008年被揭示是先天性免疫信号的调节剂. cGAS-STING信号通路是天然免疫领域的重大发现. 当存在病毒或其他致病因素所导致的细胞DNA损伤时, 损伤的DNA会诱导环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)构象变化, 并催化环鸟嘌呤腺嘌呤(cyclic GMP-AMP, cGAMP)的产生. cGAMP作为第二信使, 招募位于内质网上的效应器蛋白STING, 促进STING从内质网通过高尔基体到核周围的运输, STING作为通路的关键效应蛋白, 会促使TANK结合激酶1(TANK-bingding kinase 1, TBK1)磷酸化激活, 随后一方面促进干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)核转位, 产生Ⅰ型干扰素(interferons, IFNs); 另一方面, STING会活化IκB激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK), IKK将细胞内NF-κB-IκB复合物的IκB亚基调节位点的丝氨酸磷酸化, 进而被蛋白酶降解, 从而释放NF-κB二聚体进入细胞核, 与有NF-κB结合位点的基因结合, 启动转录进程, 促进炎性因子分泌, 发挥促进炎症的作用[1]. 由于STING在多种细胞类型中广泛表达, 并能调控不同的程序性细胞死亡途径, 所以对cGAS-STING信号通路的认识在过去十年中迅速增长, 许多研究表明cGAS-STING信号通路参与多种疾病, 包括炎症、感染、自身免疫性疾病、代谢紊乱和肿瘤等[2,3]. 最近的研究表明[4-7], cGAS-STING信号通路也参与了病毒性肝炎、ALD、NAFLD、肝损伤和HCC等多种疾病的病理过程, 我们总结了cGAS-STING信号通路在多种肝脏疾病中的作用及其潜在治疗意义, 深入了解cGAS-STING信号通路可能为治疗肝脏疾病提供新的思路.

2 cGAS-STING信号通路与肝脏疾病

2.1 cGAS-STING信号通路与慢性肝炎 病毒性肝炎是一个重大的公共卫生问题, 从流行趋势来看, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)仍是慢性肝炎、肝硬化和HCC最重要的致病因素[8]. 因此, 探讨HBV感染的细胞内分子机制至关重要. 有研究报道显示cGAS-STING信号通路有着优越的抗病毒能力, 可检测细胞质中的病毒DNA, 如单纯疱疹病毒-1、人类免疫缺陷病毒、腺病毒、人类巨细胞病毒等[9, 10]. 当然, 除了识别DNA病毒, 它也可以识别并抵抗RNA病毒, 特别是阳性的单链RNA(single stranded RNA, ssRNA)病毒[11]. 在对HBV的研究过程中, 有研究者发现cGAS-STING信号通路通过激活下游Toll样受体3(toll-like receptor 3, TLR3)产生干扰素β(interferon

β, IFN-β)抑制HBV的复制[12-14]. 另一方面, HBV可逃避cGAS效应通路及免疫系统的识别和攻击, 导致肝细胞慢性感染, 例如HBV聚合酶可破坏STING的K63泛素化, 并通过与STING相互作用最终抑制IFN-Ⅰ的产生[4]. Hu等[14]将HBV病毒质粒(pHBv1.3)与表达cGAS和STING质粒共转染至HepG2细胞, 发现当HepG2细胞被共转染后, 乙肝病毒RNA水平显著降低,而HBV DNA水平和e抗原分泌减少5倍, 乙肝病毒RNA在细胞中比例明显减少, 并且在人肝细胞系L02和pHBV1.3转染的小鼠模型中也获得了类似的结果. 相比于肝细胞, Kupffer细胞(kupffer cells, KCs), 即肝巨噬细胞有更高的STING蛋白表达量, 它可以吞噬病毒感染细胞, 减轻机体病毒携带量, 但同时, HBV病毒核心也可以通过cGAS-STING信号通路激活Kupffer细胞上的Toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR2), 并通过产生白介素10(interleukin 10, IL-10)抑制HBV特异性T细胞应答[15-17]. 肝细胞中cGAS-STING表达水平的降低以及针对cGAS-STING信号转导的HBV逃逸机制在一定程度上促进了肝细胞慢性HBV感染. 在HCV与STING相关的研究中. 有报道称HCV编码的非结构蛋白4B(non-structuralprotein4B, NS4B)能够直接与STING结合削弱了STING和TBK1之间的相互作用, 阻断干扰素信号的转导[18-20]. 另有研究显示在机体受到外来刺激时, 内质网局部的STING可以移位到细胞质并与TBK1结合, 这时NS4B蛋白可能在内质网保留STING, 从而抑制STING与TBK1的相互作用[21]. NS4B还可能通过竞争性地与STING结合干扰线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS), 阻断STING和MAVS之间的相互作用, 强烈抑制MAVS介导的IRF-3的磷酸化. 综上所述, cGAS-STING信号通路与HBV及HCV之间有着密切关联, 靶向cGAS-STING信号通路可能是增强宿主对HBV及HCV免疫应答的一种治疗选择.

2.2 cGAS-STING信号通路与酒精性肝病 ALD造成肝硬化的死亡率占肝硬化相关疾病的50%, ALD的病因和发病机制复杂, 目前先天免疫功能障碍和过度炎症反应已被证实是ALD发生的重要原因之一[22], 对ALD患者肝细胞的基因分析结果显示, cGAS-STING通路的激活水平与ALD的严重程度相关. cGAS可通过连接蛋白(主要是Cx32)组成的细胞间通道驱动肝细胞和非实质细胞中IRF3的激活[23-25], IRF3的激活可引起酒精诱导的肝细胞细胞凋亡, 继而促进炎症反应, 导致ALD的发生. 因此, cGAS和Cx32是ALD发病机制的关键, 可作为潜在的ALD治疗靶点.

2.3 cGAS-STING信号通路与非酒精性脂肪性肝病 NAFLD已成为全球最主要的慢性肝病之一[26], 是当下研究的热点, 但同时, 其预防和治疗也存在诸多难点, 目前尚无批准上市的特异性药物[5]. NAFLD常发生于肥胖人群和代谢综合征患者, 主要以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征, 病程包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎和NASH相关肝硬化[27]. 有研究表明, 在高脂肪饮食(high fatty diet, HFD)的小鼠模型中, STING参与了糖脂代谢过程, 喂养高果糖而不表达STING的小鼠表现出肝脏脂肪、炎症及纤维化的减少, 这表明STING的激活可能促进了肝脏脂肪及炎症的生成[28]. 此外, STING-IRF3轴参与了NAFLD和早期ALD中凋亡通路的激活, STING-IRF3轴可通过与线粒体上相关蛋白Bcl-2、Bax相互作用, 激活线粒体凋亡通路, 造成肝细胞凋亡, 上调炎症通路[29,30]. 另有研究发现单核细胞源性巨噬细胞和肝脏KCs中STING的激活促进了TBK1、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)和NF-kB的磷酸化[31], 导致转化生长因子α(transforming growth factor-α, TGF-α)和白介素1β(interleukin-1β, IL-1β)生成, 这些细胞因子的产生触发肝细胞炎症通路, 并产生转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1), 诱导肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活, 造成脂肪沉积和纤维化, 最终驱动NAFLD发生[32], 甚至进一步发生肝硬化和HCC.

2.4 cGAS-STING信号通路与肝癌 病毒性肝炎, 如HBV、HCV是HCC发生的重要原因, 此外还有过度饮酒、脂肪肝等. 目前, 现代医学治疗肝癌方式主要包括手术切除、射频消融术、肝动脉栓塞化疗术及放化疗等, 但临床疗效有限, 预后较差, 严重影响了患者的生存质量[33]. 近年来, 发现cGAS-STING在抗肿瘤免疫反应中起着积极的作用, 其与HCC的发生发展也密切相关. 有报道显示, 在一定的条件下, 癌细胞的细胞核和线粒体DNA会以多种形式泄漏到胞质中, cGAS-STING信号通路被激活, 促进IFN-Ⅰ的释放, IFN-Ⅰ的产生增强了宿主抵抗肿瘤细胞的能力. 同时, IFN-Ⅰ对树突状细胞(dendritic cells, DCs)的成熟至关重要[34], DCs中cGAS-STING信号可以通过吞噬死亡或受损的癌细胞、外泌体转移和cGAMP连接被激活, 然后, DCs在IFN-Ⅰ的诱导下迁移到肿瘤组织, 激活肿瘤特异性CD8+T细胞, 从而诱导全身抗肿瘤免疫来控制局部和远处的肿瘤生长[35]. 此外, 癌细胞中cGAS-STING信号通路的激活也会招募免疫细胞清除癌细胞, 例如增强癌细胞对自然杀伤细胞(natural killer cells, NKs)和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的免疫攻击的敏感性[36]. 同时, 基于对多个数据库的分析, 确定了cGAS-STING通路的关键基因与人类样本的HCC表型之间的联系, 发现丝氨酸-苏氨酸激酶PI3家族成员ATR和ATM是HCC中潜在的激酶

靶点, ATR抑制剂增强了肝癌放疗的抗肿瘤活性, 并且可激活胞质中cGAS-STING通路[37].

2.5 cGAS-STING信号通路其他肝脏疾病 综上所述, cGAS-STING也可能参与其他肝脏疾病发生发展过程, 如肝纤维化、自身免疫性肝病和肝损伤[38,39]. 有报道显示, 在NAFLD患者中, STING表达水平与肝纤维化程度呈正相关, 巨噬细胞中STING激活诱导TGF-b1释放, 从而刺激肝星状细胞活化而导致纤维化. 关于cGAS-STING信号转导和其他原因引起的肝纤维化的研究报道尚未出现. 因此, cGAS-STING信号通路参与肝纤维化发生和逆转的机制也需要进一步的研究. 基于cGAS-STING信号通路在固有免疫和适应性免疫调节过程中的重要性, cGAS-STING信号通路可能与自身免疫性肝病密切相关. 近年来, cGAS和STING被发现参与肝脏酒精、辐射和缺血/再灌注(ischemia/reperfusion injury, IRI)等肝损伤相关进程[40]. 有研究证明[41,42], 酒精喂养的小鼠体内表现出cGAS-STING信号水平的升高, 这是因为酒精刺激使得内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激引发cGAS-STING通路激活和IRF3磷酸化, 进而导致肝细胞凋亡并伴有早期肝纤维化, 而cGAS驱动的IRF3激活是通过肝细胞间的缝隙连接传递实现的, 这个过程可加重肝损伤的程度. 另一项研究报告称[43], cGAS敲除小鼠在IRI反应中表现出更严重的肝损伤, 而被STING siRNA转染的小鼠表现出更低水平的肝损伤[44]. 还有报道将IRI的改善归因于cGAS对肝细胞自噬的诱导[43]. 总的来说, cGAS- STING信号通路激活加剧炎症和组织损伤的证据目前是充分的, 但仍然需要进一步研究cGAS是通过经典细胞因子的产生加重组织损伤, 还是通过自噬减轻组织损伤, 以及哪种作用占主导地位.

3 cGAS–STING信号通路临床应用进展

如前所述, 激活cGAS-STING信号通路对肝病毒感染和肿瘤具有显著的抑制作用, 因此成为近年来肝病免疫学和肿瘤学领域的热门靶点. 目前, 研究的重点主要集中在蛋白水平的临床应用靶向药物, 包括STING激动剂和抑制剂. 在基因水平上的治疗研究进展主要集中在肝炎病毒, 特别是HBV感染. 有临床研究报道称cGAS-STING信号通路在肝癌放疗免疫应答的过程中发挥关键作用, 放疗诱导的外源DNA损伤可作为胞质DNA激活cGAS-STING信号通路, 诱导产生IFN-Ⅰ, 促进放疗效果[45]. 此外, cGAS-STING信号通路激动剂还可以与免疫检查点阻断剂治疗、CAR-T治疗、溶瘤病毒治疗等联合使用[46]. 当然, 最常见的临床应用研究是STING激动剂作为癌症疫苗佐剂[47], 适当的使用可在克服免疫耐受和增强肿瘤特异性免疫中起着重要作用.

4 结论和展望

综上所述, 越来越多的证据表明cGAS-STING信号通路在多种肝脏疾病的发病机制中发挥重要作用. 在乙型病毒性肝炎和HCC中, cGAS-STING信号通路抑制疾病进展, 激活该通路可显著提高治疗效果. 而在ALD和NAFLD中该通路起促进疾病进展的作用. 作为新发现的通路, cGAS-STING具有广阔的临床应用前景, 是治疗研究的一个重要潜在方向, 如何用好这把“双刃剑”是我们要思考的问题.

5 参考文献

1 Murthy AMV, Robinson N, Kumar S. Crosstalk between cGAS-STING signaling and cell death. *Cell Death Differ* 2020; 27: 2989-3003 [PMID: 32948836 DOI: 10.1038/s41418-020-00624-8]

2 Bai J, Liu F. The cGAS-cGAMP-STING Pathway: A Molecular Link Between Immunity and Metabolism. *Diabetes* 2019; 68: 1099-1108 [PMID: 31109939 DOI: 10.2337/dbi18-0052]

3 Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 657-674 [PMID: 31358977 DOI: 10.1038/s41576-019-0151-1]

4 Dansako H, Imai H, Ueda Y, Satoh S, Shimotohno K, Kato N. High-level expression of STING restricts susceptibility to HBV by mediating type III IFN induction. *FASEB Bioadv* 2019; 1: 67-80 [PMID: 32123822 DOI: 10.1096/fba.1022]

5 Luo X, Li H, Ma L, Zhou J, Guo X, Woo SL, Pei Y, Knight LR, Deveau M, Chen Y, Qian X, Xiao X, Li Q, Chen X, Huo Y, McDaniel K, Francis H, Glaser S, Meng F, Alpini G, Wu C. Expression of STING Is Increased in Liver Tissues From Patients With NAFLD and Promotes Macrophage-Mediated Hepatic Inflammation and Fibrosis in Mice. *Gastroenterology* 2018; 155: 1971-1984.e4 [PMID: 30213555 DOI: 10.1053/j.gastr.2018.09.010]

6 Du S, Chen G, Yuan B, Hu Y, Yang P, Chen Y, Zhao Q, Zhou J, Fan J, Zeng Z. DNA sensing and associated type 1 interferon signaling contributes to progression of radiation-induced liver injury. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 1718-1728 [PMID: 32203191 DOI: 10.1038/s4143-020-0395-x]

7 Thomsen MK, Skouboe MK, Boularan C, Vernejoul F, Lioux T, Leknes SL, Berthelsen MF, Riedel M, Cai H, Joseph JV, Perouzel E, Tiraby M, Vendelbo MH, Paludan SR. The cGAS-STING pathway is a therapeutic target in a preclinical model of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2020; 39: 1652-1664 [PMID: 31740782 DOI: 10.1038/s41388-019-1108-8]

8 刘刚, 刘芳, 向慧玲, 张亚苹, 史利利, 叶青, 吕洪敏, 梁静. 直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎48周临床观察. 世界华人消化杂志 2022; 30: 49-55 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.49]

9 Li XD, Wu J, Gao D, Wang H, Sun L, Chen ZJ. Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. *Science* 2013; 341: 1390-1394 [PMID: 23989956 DOI: 10.1126/science.1244040]

10 Paijo J, Döring M, Spanier J, Grabski E, Nooruzzaman M, Schmidt T, Witte G, Messerle M, Hornung V, Kaever V, Kalinke U. cGAS Senses Human Cytomegalovirus and Induces Type I Interferon Responses in Human Monocyte-Derived Cells. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005546 [PMID: 27058035 DOI: 10.1371/journalppat.1005546]

11 Schoggins JW, MacDuff DA, Imanaka N, Gainey MD, Shrestha B, Eitson JL, Mar KB, Richardson RB, Ratushny AV, Litvak V, Dabelic R, Manicassamy B, Aitchison JD, Aderem A, Elliott RM, García-Sastre A, Racaniello V, Snijder EJ, Yokoyama WM, Diamond MS, Virgin HW, Rice CM. Pan-viral specificity of IFN-induced genes reveals new roles for cGAS in innate immunity.

Nature 2014; 505: 691-695 [PMID: 24284630 DOI: 10.103/nature12862]
12 Verrier ER, Yim SA, Heydmann L, El Saghire H, Bach C, Turon-Lagot V, Mailly L, Durand SC, Lucifora J, Durantel D, Pessaux P, Manel N, Hirsch I, Zeisel MB, Pochet N, Schuster C, Baumert TF. Hepatitis B Virus Evasion From Cyclic Guanosine Monophosphate-Adenosine Monophosphate Synthase Sensing in Human Hepatocytes. *Hepatology* 2018; 68: 1695-1709 [PMID: 29679386 DOI: 10.102/hep.30054]
13 Guo F, Han Y, Zhao X, Wang J, Liu F, Xu C, Wei L, Jiang JD, Block TM, Guo JT, Chang J. STING agonists induce an innate antiviral immune response against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1273-1281 [PMID: 25512416 DOI: 10.1128/AC.04321-14]
14 He J, Hao R, Liu D, Liu X, Wu S, Guo S, Wang Y, Tien P, Guo D. Inhibition of hepatitis B virus replication by activation of the cGAS-STING pathway. *J Gen Virol* 2016; 97: 3368-3378 [PMID: 27902332 DOI: 10.1099jgv.0.000647]
15 Lauterbach-Rivière L, Bergez M, Mönch S, Qu B, Riess M, Vondran FWR, Liese J, Hornung V, Urban S, König R. Hepatitis B Virus DNA is a Substrate for the cGAS/STING Pathway but is not Sensed in Infected Hepatocytes. *Viruses* 2020; 12 [PMID: 32485908 DOI: 10.390/v12060592]
16 Guo F, Tang L, Shu S, Sehgal M, Sheraz M, Liu B, Zhao Q, Cheng J, Zhao X, Zhou T, Chang J, Guo JT. Activation of Stimulator of Interferon Genes in Hepatocytes Suppresses the Replication of Hepatitis B Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 [PMID: 28717041 DOI: 10.1128AAC.00771-17]
17 Li M, Sun R, Xu L, Yin W, Chen Y, Zheng X, Lian Z, Wei H, Tian Z. Kupffer Cells Support Hepatitis B Virus-Mediated CD8+ T Cell Exhaustion via Hepatitis B Core Antigen-TLR2 Interactions in Mice. *J Immunol* 2015; 195: 3100-3109 [PMID: 26304988 DOI: 10.4049/jimunol.1500839]
18 Sun W, Li Y, Chen L, Chen H, You F, Zhou X, Zhou Y, Zhai Z, Chen D, Jiang Z. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 8653-8658 [PMID: 19433799 DOI: 10.1073/pnas.0900850106]
19 Zhong B, Yang Y, Li S, Wang YY, Li Y, Diao F, Lei C, He X, Zhang L, Tien P, Shu HB. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity* 2008; 29: 538-550 [PMID: 18818105 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.09.003]
20 Tanaka Y, Chen ZJ. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway. *Sci Signal* 2012; 5: ra20 [PMID: 22394562 DOI: 10.1126/scisignal.2002521]
21 Saitoh T, Fujita N, Hayashi T, Takahara K, Satoh T, Lee H, Matsunaga K, Kageyama S, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Kawai T, Ishii K, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S. Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 20842-20846 [PMID: 19926846 DOI: 10.1073/pnas.0911267106]
22 Nagy LE. The Role of Innate Immunity in Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Res* 2015; 37: 237-250 [PMID: 26695748]
23 Luther J, Khan S, Gala MK, Kedrin D, Sridharan G, Goodman RP, Garber JJ, Masia R, Diagacomo E, Adams D, King KR, Piaker S, Reinecker HC, Yarmush ML, Argemi J, Bataller R, Dienstag JL, Chung RT, Patel SJ. Hepatic gap junctions amplify alcohol liver injury by propagating cGAS-mediated IRF3 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11667-11673 [PMID: 32393626 DOI: 10.1073/pns.1911870117]
24 Segretain D, Falk MM. Regulation of connexin biosynthesis, assembly, gap junction formation, and removal. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1662: 3-21 [PMID: 15033576 DOI: 10.1016/j.bbame.2004.01.007]
25 Ablasser A, Schmid-Burgk JL, Hemmerling I, Horvath GL, Schmidt T, Latz E, Hornung V. Cell intrinsic immunity spreads to bystander cells via the intercellular transfer of cGAMP. *Nature* 2013; 503: 530-534 [PMID: 24077100 DOI: 10.103/nature12640]
26 吴锦婷, 贺博武, 曹婕露, 严峻彬, 陈芝芸. STING信号通路参与NAFLD的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 1396-1401 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i24.1396]
27 Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 901-910 [PMID: 24731669 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4]
28 Papatheodoridi AM, Chrysavgis L, Koutsilieris M, Chatzigeorgiou A. The Role of Senescence in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2020; 71: 363-374 [PMID: 31230380 DOI: 10.102/hep.30834]
29 Sze A, Belgnaoui SM, Olagnier D, Lin R, Hiscott J, van Grevenynghe J. Host restriction factor SAMHD1 limits human T cell leukemia virus type 1 infection of monocytes via STING-mediated apoptosis. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 422-434 [PMID: 24139400 DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.009]
30 Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Csak T, Satishchandran A, Kodys K, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA, Szabo G. STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 16544-16549 [PMID: 24052526 DOI: 10.1073/pns.1308331110]
31 Wang X, Rao H, Zhao J, Wee A, Li X, Fei R, Huang R, Wu C, Liu F, Wei L. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest* 2020; 100: 542-552 [PMID: 31745210 DOI: 10.1038/s4374-019-0346]
32 Qiao JT, Cui C, Qing L, Wang LS, He TY, Yan F, Liu FQ, Shen YH, Hou XG, Chen L. Activation of the STING-IRF3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2018; 81: 13-24 [PMID: 29106945 DOI: 10.1016/j.metabo.2017.09.010]
33 秦建民. 原发性肝癌转化治疗指征与选择策略. 世界华人消化杂志 2021; 29: 501-510 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i10.501]
34 Ranoa DRE, Widau RC, Mallon S, Parekh AD, Nicolae CM, Huang X, Bolt MJ, Arina A, Parry R, Kron SJ, Moldovan GL, Khodarev NN, Weichselbaum RR. STING Promotes Homeostasis via Regulation of Cell Proliferation and Chromosomal Stability. *Cancer Res* 2019; 79: 1465-1479 [PMID: 30482772 DOI: 10.1158/0008-547.can-18-1972]
35 Papewalis C, Jacobs B, Wuttke M, Ullrich E, Baehring T, Fenk R, Willenberg HS, Schinner S, Cohnen M, Seissler J, Zacharowski K, Scherbaum WA, Schott M. IFN-alpha skews monocytes into CD56+-expressing dendritic cells with potent functional activities in vitro and in vivo. *J Immunol* 2008; 180: 1462-1470 [PMID: 18209041 DOI: 10.4049/jimmunl.180.3.1462]
36 Chen B, Rao X, Wang X, Luo Z, Wang J, Sheng S, Liu Y, Zhang N, Jin S, Chen H, Sun C, Xu T, Du Y. cGAS-STING Signaling Pathway and Liver Disease: From Basic Research to Clinical Practice. *Front Pharmacol* 2021; 12: 719644 [PMID: 34483930 DOI: 10.3389/fphar.2021.719644]
37 Qi Z, Yan F, Chen D, Xing W, Li Q, Zeng W, Bi B, Xie J. Identification of prognostic biomarkers and correlations with immune infiltrates among cGAS-STING in hepatocellular carcinoma. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 33006365 DOI: 10.1042/BSR20202603]
38 Wang X, Rao H, Zhao J, Wee A, Li X, Fei R, Huang R, Wu C, Liu F, Wei L. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest* 2020; 100: 542-552 [PMID: 31745210 DOI: 10.1038/s41374-019-0342-6]

39 Luedde T, Schwabe RF. NF-κB in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 108-118 [PMID: 21293511 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213]
40 Chen R, Du J, Zhu H, Ling Q. The role of cGAS-STING signalling in liver diseases. *JHEP Rep* 2021; 3: 100324 [PMID: 34381984 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100324]
41 Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Csak T, Satishchandran A, Kodys K, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA, Szabo G. STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 16544-16549 [PMID: 24052526 DOI: 10.1073/pnas.1308331110]
42 Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyongyosi B, Satishchandran A, Lowe P, Kodys K, Catalano D, Calenda CD, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA, Szabo G. Endoplasmic Reticulum Stress-induced Hepatocellular Death Pathways Mediate Liver Injury and Fibrosis via Stimulator of Interferon Genes. *J Biol Chem* 2016; 291: 26794-26805 [PMID: 27810900 DOI: 10.1074/jbc.M116.736991]
43 Lei Z, Deng M, Yi Z, Sun Q, Shapiro RA, Xu H, Li T, Loughran PA, Griepentrog JE, Huang H, Scott MJ, Huang F, Billiar TR. cGAS-mediated autophagy protects the liver from ischemia-reperfusion injury independently of STING. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314: G655-G667 [PMID: 29446653 DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2017]
44 Shen A, Zheng D, Luo Y, Mou T, Chen Q, Huang Z, Wu Z. MicroRNA-24-3p alleviates hepatic ischemia and reperfusion injury in mice through the repression of STING signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 47-52 [PMID: 31735332 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.182]
45 Wang C, Sun Z, Zhao C, Zhang Z, Wang H, Liu Y, Guo Y, Zhang B, Gu L, Yu Y, Hu Y, Wu J. Maintaining manganese in tumor to activate cGAS-STING pathway evokes a robust abscopal anti-tumor effect. *J Control Release* 2021; 331: 480-490 [PMID: 33545219 DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.01.036]
46 Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 905-910 [PMID: 29995439 DOI: 10.1080/14712598.2018.1499722]
47 Xie Y, Xiang Y, Sheng J, Zhang D, Yao X, Yang Y, Zhang X. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Advances and Future Expectations. *J Immunol Res* 2018; 2018: 8740976 [PMID: 29785403 DOI: 10.1155/2018/8740976]

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 © 2022 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, 修改并最终审核复核稿; (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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月8日; 30(15): 680-685

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i15.680

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤中的应用

许捷鸿, 陈志新

许捷鸿, 广西医科大学第四附属医院内镜诊疗室 广西壮族自治区柳州市 545027

陈志新, 广西医科大学第四附属医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545027

许捷鸿, 副主任医师, 研究方向为消化系统疾病及内镜诊疗.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81760324.

作者贡献分布: 许捷鸿负责文章设计、撰写及修改; 陈志新负责数据收集、统计及查找文献资料.

通讯作者: 许捷鸿, 副主任医师, 545027, 广西柳州市和平路156号, 柳州市工人医院总院内镜诊疗室. gyxhnk2010@163.com

收稿日期: 2022-05-09
修回日期: 2022-06-15
接受日期: 2022-07-26
在线出版日期: 2022-08-08

Application of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in treatment of gastric submucosal tumors

Jie-Hong Xu, Zhi-Xin Cheng

Jie-Hong Xu, Department of Endoscopy, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545027, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zhi-Xin Cheng, Department of Gastroenterology, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545027, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81760324.

Corresponding author: Jie-Hong Xu, Deputy Chief Physician, Department of Endoscopy, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545027, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. gyxhnk2010@163.com

Received: 2022-05-09
Revised: 2022-06-15
Accepted: 2022-07-26
Published online: 2022-08-08

Abstract

BACKGROUND

Gastric submucosal tumors often invade the muscle layer, and the boundary is difficult to identify, which makes endoscopic submucosal excision (ESE) difficult to operate and prolongs the operation process. The dental floss traction assisted technique is simple and can fully reveal the surgical field of vision, reduce the difficulty of the operation, and effectively shorten the operative time.

AIM

To investigate the efficacy and safety of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in the treatment of gastric submucosal tumors.

METHODS

Seventy-five patients with gastric submucosal tumors who underwent ESE at our hospital from January 2017 to March 2022 were retrospectively analyzed. They were divided into two groups to undergo either traditional ESE (group A; $n = 41$) or dental floss traction assisted ESE (group B; $n = 34$). The operative time, intraoperative submucosal supplementary injection dosage, intraoperative blood loss, postoperative delayed bleeding, fever, and other complications were compared between the two groups.

RESULTS

The mean operation time was 77.61 ± 7.84 min in group A and 66.24 ± 4.24 min in group B, intraoperative blood loss was 13.51 ± 10.25 mL in group A and 7.91 ± 4.23 mL in

group B, and intraoperative submucosal supplementary injection amount was 44.85 ± 4.75 mL in group A and 38.50 ± 4.73 mL in group B; these indexes in group A were all significantly higher than those in group B ($P < 0.05$). The rate of complete resection was 95.1% in group A and 97.2% in group B, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Postoperative bleeding was delayed in one case (2.4%) and fever occurred in two cases (4.9%) in group A. There was no delayed bleeding and one case (2.9%) suffered postoperative fever in group B ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Floss traction assisted technology can provide good surgical field for ESE of gastric submucosal tumors, achieve accurate dissection and removal of submucosal tumors, shorten the operation time, and reduce the risk of surgery-related complications to a certain extent.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric submucosal tumor; ESE; Dental floss traction; Assisted

Citation: Xu JH, Cheng ZX. Application of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in treatment of gastric submucosal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(15): 680-685
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/680.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.680

摘要

背景

胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)往往侵及肌层, 边界难以辨认, 导致内镜下黏膜挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)操作难度增高, 手术过程延长. 牙线牵引辅助技术方法简便, 能充分显露手术视野, 降低手术难度, 有效缩短手术操作时间.

目的

探讨牙线牵引辅助对内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤的疗效及安全性.

方法

回顾性分析2017-01/2022-03在我院行内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)的胃黏膜下肿瘤患者75例, 分为AB两组, A组行传统ESE术, 共41例; B组行牙线牵引辅助ESE术, 共34例; 比较两组患者手术操作时间、术中黏膜下注射补充用量、术中出血量及术后迟发出血、发热等并发症.

结果

A组手术平均时间为(77.61±7.84) min、B组为(66.24±4.24) min; 术中出血量A组为(13.51±10.25) mL, B组为(7.91±4.23) mL;术中黏膜下补充注射量A组为(44.85±4.75) mL、B组为(38.50±4.73) mL, 2组手术平均时间、术中出血量及黏膜下补充注射量比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). A组的平均手术时间、术中出血量、术中黏膜下补充注射量均大于B组; 而两组一次完整切除率, A组为 95.1%、B 组为97.2%, 两组差异无统计学意义($P>0.05$). 术后A组患者迟发出血1例(2.4%), 发热2例(4.9%); B组患者无迟发性出血, 术后发热1例(2.9%)组间差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

牙线牵引辅助技术可为ESE治疗胃黏膜下肿瘤提供良好的手术视野, 实现针对黏膜下肿瘤的精准剥离和挖除, 缩短手术时间, 从而一定程度上降低手术相关并发症发生风险.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃黏膜下肿瘤; 内镜黏膜下挖除术; 牙线牵引; 辅助

核心提要: 本文比较了传统内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)和牙线牵引辅助ESE治疗胃黏膜下肿物的效果和安全性. 相较传统方法, 牙线牵引辅助技术简单有效, 视野更好, 明显缩短手术时间, 减少并发症. 同时本文也对该技术存在的不足提出了具体的解决方法.

文献来源: 许捷鸿, 陈志新. 牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤中的应用. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 680-685
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/680.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.680

0 引言

胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)是常见消化道肿瘤, 以间质瘤和平滑肌瘤多见, 多数为良性病变, 但部分有潜在恶变, 尽早发现并及时切除可明确病变性质, 并对预防病情恶化、改善预后具有重要意义[1]. 随着内镜技术的不断发展, 有着比外科手术损伤小、康复快、经济负担小等优点的内镜下肿瘤切除术应运而生, 并且得到不断发展、进步. 当前, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜下黏膜挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)等内镜下肿瘤切除术式, 已成为全球治疗消化道黏膜下肿瘤的常用治疗方式[2,3]. 然而, 黏膜下肿瘤往往侵及肌层, 病灶边界常难以辨认, 导致无法持久保证良好的操作术野和空间, ESE操作难度高, 明显延长手术过程, 因此, 黏膜下的视野暴

露是手术成功的关键之一. 为了提高黏膜下的视野暴露, 诸如牙线牵引、橡皮圈牵引辅助等各种辅助牵引技术被发明应用, 为进一步探讨牙线牵引对ESE技术的作用效果, 本研究对传统ESE技术和牙线牵引辅助ESE技术对治疗胃黏膜下肿物的手术效果和安全性进行比较, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2017-01/2022-03在我院诊治的胃黏膜下肿物病变患者共75例, 按是否进行钛夹牙线辅助牵引分为两组, A组为传统ESE术, B组为钛夹牙线辅助牵引ESE术. 所有患者术前超声内镜和腹部增强CT检查评估病灶形态大小、来源层次、内部回声强度、边界、生长类型, 证实无淋巴结转移和远处脏器转移; 停用阿司匹林等抗凝剂至少1 wk; 同时排除合并严重心、脑、肺、肾等重要脏器功能不全无法耐受内镜手术者, 以及排除凝血功能异常和对麻醉药物过敏者. 操作医师均为副高级及以上职称, 临床经验丰富, 均已熟练开展ESD和ESE. 本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者术前均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 器械: ERBE VIO 300S 高频电外科系统; Olympus GIF-Q260J胃镜; 富士能内镜超声系统; 一次性使用注射针M-400U-0423; 一次性使用黏膜切开刀(KD-611L IT刀; KD-650L Dual刀; 南京微创“黄金刀”); Olympus FD-410LR 热活检钳; 尼龙绳; 钛夹(OlympusROCC-D-26-195 ; 南京微创“和谐夹”).

1.2.2 手术方法: 患者全程左侧卧位, 插管麻醉, CO2泵注气, 胃镜头端置透明帽, 操作步骤: A组: (1)标记: 应用Dual刀或微创“黄金刀”于肿物旁标记; (2)黏膜下注射: 于标记点旁多点黏膜下注射生理盐水+肾上腺素+亚甲蓝/靛胭脂+玻璃酸钠或生理盐水+肾上腺素+亚甲蓝/靛胭脂+甘油果糖混合液; (3)切开病变外侧缘黏膜: 应用Dual刀或微创“黄金刀”沿标记点外缘高频黏膜切开电刀逐层切开黏膜、黏膜下层, 暴露瘤体; (4)挖除病灶: 借助透明帽显露操作视野, 沿瘤体与肌层间隙逐渐剥离肿物, 过程中随时予电凝止血及预处理血管; (5)创面处理: 切除肿物后予氩离子凝固(argon plasma coagulation, APC)或热活检钳处理创面可见血管预防迟发出血, 止血夹缝合或止血夹联合尼龙绳荷包缝合法闭合创面. B组: (1)(2)(3)同A组; (4)挖除病灶: 采用牙线联合钛夹辅助牵引, 首先经胃镜活检钳道置入钛夹装置, 伸出并打开钛夹, 将牙线固定于钛夹一侧臂, 保留足够长的牙线并附在镜身外侧待牵引, 再次进镜, 根据视野暴露需要夹持部分瘤体及其表面黏膜, 确认夹持牢靠后释放钛夹, 由助手牵拉牙线显露操作视野, 沿瘤体与肌层间隙逐渐剥离肿物, 过程中随时予电凝止血及预处理血管; (5)创面处理: 切除肿物后予氩离子凝固(argon plasma coagulation, APC)或热活检钳处理创面可见血管预防迟发出血, 钛夹缝合或钛夹联合尼龙绳荷包缝合法闭合创面. 具体操作步骤见图1.

1.3 观察指标 记录两组患者的基本资料, 包括: 性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤病理结果、肿瘤大小; 比较两组手术情况: 手术时间、术中出血量[术前清洗胃腔并吸净胃腔液体, 记录吸引瓶内容量, 记为A(mL); 记录术中冲洗液量, 记为B(mL); 术后吸净胃腔液体, 记录吸引瓶内液体总容量, 记为T(mL). 术中出血量(mL) = T-A-B]、术中补充注射量、一次性完整切除率; 术后恢复情况: 术后并发症(发热、迟发性出血); 术后随访: 1 mo、3 mo、6 mo, 了解术后复发情况及远期并发症情况.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 23.0进行数据分析, 手术相关指标等计量资料采用mean±SD表示, 采用独立样本t检验或方差分析; 术后并发症及一次性完整切除率等计数资料采用χ^2检验. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基本资料及手术情况 2组患者基本临床资料比较, 差异均无统计学意义. (如表1所示).

2.2 两组手术相关情况比较 2组患者均完成ESE术. A组手术平均时间为(77.61±7.84) min、 B组为(66.24±4.24) min; 术中出血量A组为(13.51±10.25) mL, B组为(7.91±4.23) mL; 术中黏膜下补充注射量A组为(44.85±4.75) mL、B组为(38.50±4.73) mL, 2组手术平均时间、术中出血量及黏膜下补充注射量比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). A组的平均手术时间、术中出血量、术中黏膜下补充注射量均大于B组; 而两组一次完整切除率, A组为95.1%、B组为97.2%, 两组差异无统计学意义. 见表2.

2.3 两组患者术后并发症发生率、术后恢复情况与随访情况 A组患者迟发出血1例(2.4%), 发热2例(4.9%); B组患者无迟发性出血, 术后发热1例(2.9%)组间差异无统计学意义. 见表3. 术后随访1 mo-12 mo不等, 两组患者均未见明显远期并发症, 无肿瘤复发和死亡病例.

3 讨论

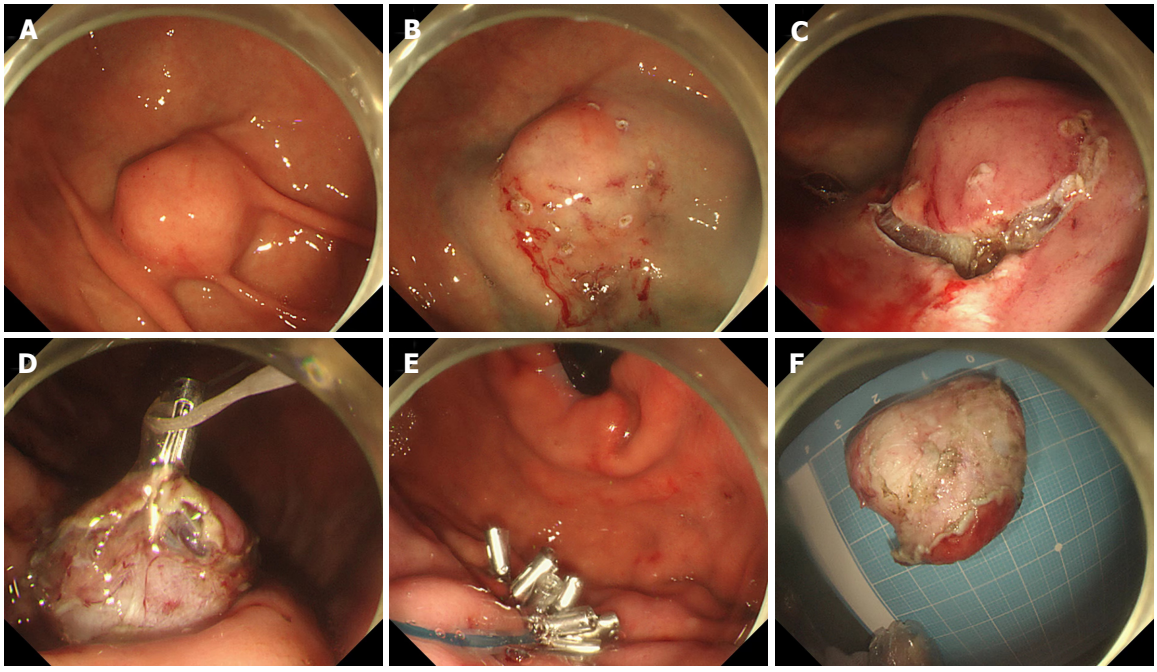
胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)是临床上常见的一种消化道系统疾病, 以良性肿瘤病变为主, 有潜在恶性病变可能, 且增大的肿瘤可能对患者消化道功能带来一定的影响. 随着人们自我保健意识的提高及内镜检查

表 1　纳入病例患者的一般资料

组别	性别(*n*, %)		年龄(岁)	肿瘤性质(*n*, %)			肿瘤大小	肿瘤部位(*n*, %)		
	男	女		间质瘤	平滑肌瘤	其他	(cm)	胃底	胃体	胃窦
A组	9(22%)	32(78%)	49.31 ± 12.90	18(43.9%)	20(48.8%)	3(7.3%)	1.67 ± 0.63	17(41.5%)	19(46.3%)	5(12.2%)
B组	10(29.4%)	24(70.6%)	51.88 ± 8.88	17(50.0%)	15(44.1%)	2(5.9%)	1.52 ± 0.57	17(50%)	15(44.1%)	2(5.9%)
χ^2/F	0.547		2.594	0.292			0.849	1.113		
P	0.595		0.329	0.864			0.289	0.573		

表 2　两组病例的手术效果比较

组别	手术时间(min)	术中出血量(mL)	补充注射量(mL)	一次性完整切除率(*n*, %)
A组	77.61 ± 7.84	13.51 ± 10.25	44.85 ± 4.75	39(95.1%)
B组	66.24 ± 4.24	7.91 ± 4.23	38.50 ± 4.73	33(97.2%)
χ^2/F	10.748	7.669	0.035	0.182
P	0.000	0.002	0.000	0.67



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i15.680 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术操作过程. A: 内镜所见胃底黏膜下肿物; B: 肿物标记及黏膜下注射; C: 黏膜切开刀切开黏膜及黏膜下层显露部分瘤体; D: 钛夹联合牙线辅助牵引, 充分暴露后逐渐挖除肿物; E: 尼龙绳+钛夹“荷包缝合”创面; F: 完整挖除的肿物.

的普及, 超声内镜技术在临床上的逐步开展, 使得黏膜下肿瘤检出率明显提高[4]. 针对胃黏膜下肿瘤以往临床上常采用外科开腹手术治疗, 但创伤较大, 术后并发症多, 在一定程度上延长了患者术后康复时间, 增加了治疗费用及术后复发的风险[5] . 随着外科微创化的发展, 目前外科主要通过腹腔镜对患者病变部位行楔形切除, 但是其切除的范围仍然较大. 近年来内镜技术快速发展, 内镜微创治疗已较为普及, 令狐恩强[6]提出“超级微创”的新概念, 即在保留组织解剖结构完整和保证器官功能的基础上, 最大可能性地切除病变部位, 从而达到治愈患者的目的.

ESD及其衍生出来的ESE即是超级微创内镜技术中主要的术式, 目前已在较大内镜中心普及. ESE因其具有微创性、术后恢复快的特点, 在SMT的治疗中获得广泛应用[7,8]. 与传统外科手术一样, ESE也必须有良好的手术视野, 才能最大限度降低术中出血、穿孔等并发症, 尤其是位于胃角、胃底以及高位胃体等ESE/ESD操作困难部位[9,10]. 然而, 传统ESE反复黏膜下注射及单纯使用

表 3 两组患者的术后并发症情况比较

组别	迟发性出血(*n*, %)	术后发热(*n*, %)
A组	1(2.4%)	2(4.9%)
B组	0	1(2.9%)
χ^2/F	0.840	0.182
P	0.359	0.670

透明帽已经无法满足术者对手术视野的需求, 因此, 为保证手术安全, 通过辅助技术帮助ESE获得最佳手术视野至关重要. 当前, 国内外学者逐渐研究多种黏膜下暴露方法, 而牵引辅助技术是ESE治疗消化道肿瘤中应用较为广泛的技术, 其中包括牙线牵引技术、橡皮圈牵引技术、体外磁铁辅助牵引技术等[11,12]. 目前, 广泛应用的为牙线牵引辅助技术最早由日本学者Oyama[13]发明并报道, 并证实该辅助牵引技术是众多辅助牵引技术中较为简单且有效的.

本研究结果显示, 相对传统的ESE术, 牙线牵引辅助技术起到类似“第三只手”的作用, 能充分显露手术视野, 明显降低手术难度, 从而有效减少术中出血量, 同时也减少因术中反复黏膜下注射而增加补充注射液的用量, 有效缩短手术操作时间. 然而, 对于一次性肿瘤完整切除率、术后并发症及复发等情况, 牙线牵引辅助技术并无明显优势. 同时, 牙线牵引辅助技术存在以下不足之处[14]: (1)牙线牵引辅助技术不能直接从活检管道内安装牙线, 需要进退镜安装牙线, 止血夹前端裸露于透明帽外, 操作过程中镜身需要反复进退, 容易引起牙线断裂,甚至损伤黏膜; (2)牵引过程中止血夹受力不均, 反复牵拉过程中可能导致止血夹易脱落, 需消耗更多止血夹; (3)经口牵拉牙线暴露黏膜下层情况, 牙线质地硬且反复牵拉牙线过程中容易损伤食管及口咽部黏膜, 且牵拉过度则出现肿物断裂等情况. 本研究中出现的未能一次性完整切除肿瘤的病例, 即因牙线牵拉过度导致肿物破裂, 导致无法一次性完整切除. 这可能对后期病理完整性诊断带来一定的缺陷, 因此需要更加谨慎的操作. 助手需根据术者的操作和病灶的暴露情况, 随时调整牵引力, 避免过度牵引导致夹子脱落、撕裂瘤体或损伤食管贲门及口咽黏膜, 也要保持一定的牵引力以更好显露病灶; 钛夹同时夹持部分瘤体及其表面黏膜, 避免单独夹持瘤体, 可以减少夹子脱落和瘤体破裂的风险. 诚然, 作为回顾性研究, 本研究仍存在许多不足之处, 例如缺少对于止血夹脱落次数的统计、对食管胃黏膜损伤的比较、与其他诸如橡皮圈牵引技术的对比、以及黏膜切开前预牵引是否更能缩短手术时间等, 这些可作为今后前瞻性研究中的观察指标, 旨在进一步明确牙线牵引辅助技术的安全性和有效性.

4 结论

综上所述, 牙线牵引辅助技术可为内镜下黏膜挖除术(ESE)治疗胃黏膜下肿物提供良好的手术视野, 实现针对黏膜下肿物的精准剥离和挖除, 缩短手术时间, 从而一定程度上降低手术相关并发症发生风险.

文章亮点

实验背景

胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)往往侵及肌层, 边界难以辨认, 导致内镜下黏膜挖除术(endoscopic submucosal excision, ESE)操作难度增高, 手术过程延长. 牙线牵引辅助技术能充分显露手术视野, 降低手术难度, 有效缩短手术操作时间.

实验动机

本研究对传统ESE技术和牙线牵引辅助ESE技术对治疗胃黏膜下肿物的手术效果和安全性进行比较, 旨在探讨牙线牵引对ESE技术的作用效果.

实验目标

探讨牙线牵引辅助对内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤的疗效及安全性.

实验方法

回顾性分析2017-01/2022-03在我院行ESE的胃黏膜下肿瘤患者75例, 分为AB两组, A组行传统ESE术, 共41例; B组行牙线牵引辅助ESE术, 共34例; 比较两组患者手术操作时间、术中黏膜下注射补充用量、术中出血量及术后迟发出血、发热等并发症.

实验结果

A组的平均手术时间、术中出血量、术中黏膜下补充注射量均大于B组, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$);一次完整切除率, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$); 术后并发迟发出血、发热情况, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$).

实验结论

牙线牵引辅助技术可为ESE治疗胃黏膜下肿瘤提供良好的手术视野, 黏膜下肿瘤的剥离和挖除更精准, 缩短手术时间, 降低了手术并发症.

展望前景

辅助牵引技术降低了内镜治疗难度, 其运用将越来越广

泛, 但仍存在需要不断改进的方面, 如牵引时机、牵引方式、牵引材料选择、牵引过程中牵拉部位的选择, 以及不同牵引方法间的比较等, 需要有更进一步的研究.

5 参考文献

1 周平红, 钟芸诗, 李全林. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018版). 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 841-852 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.08.02]
2 张艳飞, 苏秉忠. 内镜黏膜下剥离术和挖除术治疗消化道黏膜下肿瘤的研究进展. 中国微创外科杂志 2019; 19: 173-177
3 张余黄, 殷鹏飞, 姚书鹏. 内镜黏膜下挖除术治疗胃固有肌层肿瘤的疗效观察. 中国肿瘤临床与康复 2019; 26: 1192-1195 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2019.10.10]
4 吴锋, 王婷婷, 刘宇新, 刘鸿儒, 杨幼林. 常见消化道黏膜下肿物的临床特点及治疗方法. 现代生物医学进展 2016; 16: 5276-5279 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.27.019]
5 曹守莉, 孙琦, 姜经伟, 张晓琦, 凌亭生, 吕瑛, 王雷, 邹晓平, 黄勤, 徐桂芳. 内镜切除与手术切除治疗胃神经鞘瘤安全性及成本效益比较. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 567-572 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200108-00841]
6 令狐恩强. 消化内镜学的发展方向和未来-中华医学会消化内镜学分会的工作. 中华胃肠内镜电子杂志 2019; 6: 161-162 [DOI: 10.3877 /cma.j.issn.2095-7157.2019.04.003]
7 夏永欣, 张萌, 张向东, 方玲, 罗冲. 内镜黏膜下肿物挖除术及内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗胃食管连接处固有肌层肿瘤的对比分析. 临床研究 2020; 28: 47-48 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.006]
8 陈展浩, 彭志华, 曾利娟. 内镜黏膜下肿瘤挖除术治疗胃黏膜下肿瘤的疗效及安全性观察. 现代诊断与治疗 2019; 30: 1856-1857
9 刘靖正, 钟芸诗, 周平红, 姚礼庆. 体外牵引技术辅助内镜黏膜下剥离术治疗胃角及胃窦早癌二例. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 288-289 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.05.017]
10 Sakurazawa N, Kato S, Miyashita M, Kiyama T, Fujita I, Yamashita N, Saitou Y, Tajiri T, Uchida E. An innovative technique for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer using a new spring device. *Endoscopy* 2009; 41: 929-933 [PMID: 19802774 DOI: 10.1055/s-0029-1215191]
11 刘嵩, 杨林, 郭洁, 刘怡, 余琼, 时昭红. 两种圈套器改良牵引法辅助内镜黏膜下剥离术治疗上消化道早癌和黏膜下肿瘤的临床对比研究. 中国内镜杂志 2020; 26: 54-61 [DOI: 10.12235/E20200052]
12 Yoshida M, Takizawa K, Ono H, Igarashi K, Sugimoto S, Kawata N, Tanaka M, Kakushima N, Ito S, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H. Efficacy of endoscopic submucosal dissection with dental floss clip traction for gastric epithelial neoplasia: a pilot study (with video). *Surg Endosc* 2016; 30: 3100-3106 [PMID: 26487208 DOI: 10.1007/s00464-015-4580-4]
13 Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, Miyata Y. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S67-S70 [PMID: 16013002 DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00291-0]
14 陈相波, 许婷婷, 吴秋丽, 郑清凤. 橡皮圈牵引与牙线牵引辅助内镜黏膜下剥离术治疗消化道肿瘤的临床对比研究. 上海交通大学学报(医学版) 2017; 37: 1010-1014 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.07.022]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月8日; 30(15): 686-692

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i15.686

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响

王 凌, 林 霞, 戚国勇

王凌, 戚国勇, 浙江中医药大学/临海市中医院 浙江省临海市 317000

林霞, 临海市第一人民医院病理科 浙江省临海市 317099

王凌, 住院医师, 研究方向为肝胆消化外科方向.

作者贡献分布: 王凌负责该课题的大部分研究和文章的撰写; 戚国勇和林霞主要负责数据的处理.

通讯作者: 王凌, 住院医师, 317000, 临海市中医院台州府路, 临海市中医院肝胆消化科. liangluqinyi@163.com

收稿日期: 2022-03-28
修回日期: 2022-06-13
接受日期: 2022-07-26
在线出版日期: 2022-08-08

Effect of live *Clostridium typhimurium* tablets on nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones

Ling Wang, Xia Lin, Guo-Yong Qi

Ling Wang, Guo-Yong Qi, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine/Linhai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Xia Lin, Department of Pathology, First People's Hospital of Linhai City, Linhai 317099, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ling Wang, Resident Physician, Digestive Department of Linhai Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhoufu Road, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. liangluqinyi@163.com

Received: 2022-03-28
Revised: 2022-06-13
Accepted: 2022-07-26

Published online: 2022-08-08

Abstract

BACKGROUND

Diarrhea after simple laparoscopic cholecystolithiasis is obvious, and the effect of traditional antidiarrheal drugs is limited. *Clostridium butyricum* viable tablets can prevent and treat diarrhea by correcting immune disorders and maintaining the balance of intestinal flora, but its application in patients with diarrhea after laparoscopic cholecystolithiasis lacks evidence-based support.

AIM

To investigate the effects of live *Clostridium typhimurium* tablets on the nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones.

METHODS

Prospectively, 200 patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones at Linhai Hospital of Traditional Chinese Medicine from August 2017 to August 2021 were selected and divided into either a control group or an experimental group using the random number table method, with 100 cases in each group. Both groups received roperamide hydrochloride capsules, and the experimental group was additionally given *Clostridium typhimurium* live tablets. The treatments lasted 4 weeks in both groups. The prognosis and symptom scores, number of bowel movements, Th1/Th2 cells and their characteristic cytokines [interferon (INF-γ) and interleukin-4 (IL-4)], intestinal flora (Enterococcus, Bifidobacterium, and *Escherichia coli*), intestinal barrier function indexes [intestinal fatty acid binding protein (IFABP), diamine oxidase (DAO), and urinary lactose/mannitol (L/M)], and nutritional

status [albumin (ALB), transferrin (TEN), and prealbumin (PA)] were compared between the two groups.

RESULTS

After 4 weeks of treatment, the scores of stool properties and abdominal discomfort in the experimental group were lower than those of the control group, and the number of bowel movements was less than that of the control group ($P < 0.05$); IFABP, DAO, L/M, INF-γ, and Th1/Th2 ratio in the experimental group were lower than those of the control group, and IL-4 was higher than that of the control group ($P < 0.05$); enterococci and *Escherichia coli* of the experimental group were lower than those of the control group, and Bifidobacterium was higher than that of the control group ($P < 0.05$). TFN, PA, and ALB after 4 weeks of treatment were higher in both groups than those before treatment ($P < 0.05$). When follow-up was performed at 12 weeks after treatment, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of disease recurrence rate ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Clostridium typhimurium tablets help to relieve clinical symptoms, reduce Th1/Th2 cell expression, and improve nutritional status in patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones, and the mechanism may be related to the regulation of intestinal microecological balance.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallbladder stones; Laparoscopic surgery; Diarrhea; *Clostridium typhimurium* live tablets; Nutritional status; Th1/Th2 cells; Prognosis

Citation: Wang L, Lin X, Qi Y. Effect of live *Clostridium typhimurium* tablets on nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(15): 686-692
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/686.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.686

摘要

背景

单纯胆囊结石腹腔镜术后腹泻明显, 传统止泻药物作用有限, 酪酸梭菌活菌片可通过纠正免疫紊乱、维持肠道菌群平衡等途径防治腹泻, 但其在胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者中应用缺乏循证支持.

目的

探讨酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响.

方法

前瞻性选取2017-08/2021-08临海市中医院200例胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者, 随机数字表法分组, 各100例. 对照组采取盐酸罗哌丁胺胶囊, 实验组基于对照组采取酪酸梭菌活菌片, 均治疗4 wk. 统计两组预后及治疗前后症状评分、排便次数、Th1/Th2细胞及其因子[干扰素(interferon-gamma, INF-γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)]、肠道菌群(肠球菌、双歧杆菌、大肠埃希菌)、肠屏障功能指标[肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、尿乳果糖/甘露醇(lactulose/mannitol, L/M)]、营养状况[白蛋白(albumin, ALB)、转铁蛋白(transferrin, TEN)、前白蛋白(prealbumin, PA)].

结果

治疗4 wk后实验组大便性状、腹部不适评分低于对照组, 排便次数少于对照组($P<0.05$); 治疗4 wk后实验组IFABP、DAO、L/M、INF-γ、Th1/Th2比值低于对照组, IL-4高于对照组($P<0.05$); 治疗4 wk后实验组肠球菌、大肠埃希菌低于对照组, 双歧杆菌高于对照组($P<0.05$); 治疗4 wk后两组TFN、PA、ALB高于治疗前($P<0.05$); 治疗后12 wk进行随访, 两组疾病复发率比较, 差异无统计学意义.

结论

酪酸梭菌活菌片有助于缓解胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者临床症状, 降低Th1/Th2细胞表达, 改善营养状况, 机制可能与其调节肠道微生态平衡有关.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆囊结石; 腹腔镜手术; 腹泻; 酪酸梭菌活菌片; 营养状况; Th1/Th2细胞; 预后

核心提要: 酪酸梭菌活菌片在各种急慢性腹泻、腹泻型肠易激综合征辅助治疗中效果已得到证实, 本研究将其用于胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者, 试图从营养状况、Th1/Th2细胞、肠屏障功能方面阐述其作用机制, 为本病治疗提供临床借鉴.

文献来源: 王凌, 林霞, 戚国勇. 酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 686-692
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/686.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.686

0 引言

腹腔镜手术具有创伤小、疼痛轻、术后恢复快等优点, 现已成为胆囊结石首选治疗方案[1]. 但近年研究表明, 腹腔镜术后2 d-4 d内腹泻发生率为15%-25%, 若未积极处理, 可持续数周以上, 诱发营养不良、免疫抑制, 影响疾

表 1 比较两组一般资料

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	胆囊结石病程(mo)	腹泻病程(mo)	腹泻分级		
						Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
实验组	100	55/45	40.95±6.66	19.95±4.36	4.42±0.89	23(23.00)	54(54.00)	23(23.00)
对照组	100	58/42	42.28±4.92	21.02±3.25	4.50±0.77	28(28.00)	50(50.00)	22(22.00)
t/χ^2		0.183	1.606	1.971	0.680	0.567		
P		0.668	0.110	0.050	0.497	0.572		

病预后[2,3]. 盐酸洛哌丁胺胶囊是临床常用止泻药物, 在急慢性腹泻症状改善方面取得确切效果, 但单纯用药效果有限. 资料显示, 肠道微生态失调及肠黏膜屏障受损是影响腹泻发生发展重要机制[4]. 酪酸梭菌活菌片主要是通过改善宿主微生态环境来维护肠屏障功能, 调节肠道菌群, 对腹泻具有一定预防作用[5]. 但目前尚未见酪酸梭菌活菌片联合盐酸洛哌丁胺胶囊治疗胆囊结石腹腔镜术后腹泻的循证依据, 因此本研究试图从肠道菌群、肠黏膜屏障功能、营养状态等方面阐述两者联合作用机制, 为本病确定合理治疗方案提供依据. 如下.

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2017-08/2021-08临海市中医院200例胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者, 随机数字表法分组, 各100例. 两组一般资料均衡可比(P>0.05). 本研究经医院伦理委员会审核批准. 见表1.

纳入标准: 符合胆囊结石诊断标准[6], 结合B超、CT等影像学检查证实; 符合腹泻诊断标准[7]: 术后排便次数≥3次/d, 大便性状稀薄, 伴排便失禁或急迫症状, 病程≥2 mo; 术前无腹泻症状; 均由同一组医师团队实施腹腔镜手术; 年龄18-65岁, 不限性别; 患者知晓并签署同意书.

排除标准: 腹部手术史; 研究药物不耐受; 其他消化系统器质性疾病; 肝肾异常; 妊娠期及哺乳期女性; 术前1 mo接受同类止泻药或改善肠道菌群药; 正在参与其他临床试验.

1.2 方法 两组术后均采取抗感染、止痛、维持水电解质及酸碱平衡、营养支持、补液等对症处理. 对照组采取盐酸洛哌丁胺胶囊(西安杨森制药有限公司, 国药准字H10910085, 2 mg/粒), 口服, 2 mg/次, 3次/d; 实验组基于对照组采取酪酸梭菌活菌片(日本米雅利桑制药株式会社, 批准文号S20140080, 350 mg/片, 每片含酪酸梭菌活菌数不低于0.35×10^6 CFU), 口服, 3片/次, 3次/d. 两组均于治疗4 wk后进行效果评价.

1.3 观察指标 (1)根据术后腹泻主要症状[8](大便性状、腹部不适)严重程度评分, 大便性状: 0分为正常; 1分为不成形大便, 为轻度; 2分为糊状大便, 为中度; 3分为水样大便, 为重度; 腹部不适: 0分为无腹部不适, 为正常; 1分为轻微腹部不适, 持续时间短, 不影响工作, 为轻度; 2分为腹部不适反复出现, 较频繁, 对工作略有影响, 为中度; 3分为腹部不适症状严重, 难以忍受, 影响工作, 为重度. 同时记录排便次数; (2)采集空腹外周肘静脉血2 mL, 静置20 min, 离心10 min(2500 r/min), 取上清液, 采用改良酶学分光光度法测定二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO), 采用酶联免疫吸附法测定肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、干扰素(interferon-gamma, INF-γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白蛋白(albumin, ALB)、转铁蛋白(transferrin, TEN)、前白蛋白(prealbumin, PA)、Th1、Th2细胞, 计算Th1/Th2细胞比值; (3)取1 g左右新鲜粪便, 加入9 mL PBS缓冲液, 充分混匀后取上清液, 重复3次, 4 ℃环境下离心30 min(3000 r/min, r = 15 cm), 收集上清液, 考马斯亮蓝法蛋白定量, -80 ℃冰箱冻存, 应用上海核所日环光电仪器有限公司生产的SN-695B型放免检测分析仪测定肠球菌、双歧杆菌、大肠埃希菌; (4)收集6 h尿液, 加入1-2滴2%硫柳汞, 取5 mL混匀后尿液, -80 ℃冰箱保存待测, 采用高效液相色谱法测定尿乳果糖/甘露醇(lactulose/mannitol, L/M); (5)治疗后12 wk采用电话或门诊形式随访两组复发率.

统计学处理 应用SPSS 22.0处理数据, 计量资料以(mean±SD)表示, t检验, 计数资料以n(%)表示, χ^2检验, P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组症状改善 治疗前两组症状改善比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 治疗4 wk后实验组大便性状、腹部不适评分低于对照组, 排便次数少于对照组(P<0.05). 见表2.

2.2 两组Th1/Th2细胞及因子 治疗前两组Th1/Th2细胞及因子比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 治疗4 wk后实验组INF-γ、Th1/Th2比值低于对照组, IL-4高于对照组(P<0.05). 见表3.

2.3 两组肠屏障功能 治疗前两组肠屏障功能指标比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 治疗4 wk后实验组IFABP、DAO、L/M水平低于对照组(P<0.05). 见表4.

表 2 比较两组症状改善(mean ± SD)

时间	组别	*n*	大便性状(min)	排便次数(次/wk)	腹部不适(min)
治疗前	实验组	100	2.02 ± 0.28	22.24 ± 4.91	2.11 ± 0.34
	对照组	100	1.95 ± 0.31	20.89 ± 6.11	2.06 ± 0.41
	t		1.675	1.722	0.938
	P		0.095	0.087	0.350
治疗4 wk后	实验组	100	0.65 ± 0.15	8.61 ± 0.33	0.88 ± 0.22
	对照组	100	1.24 ± 0.20	14.58 ± 2.46	1.33 ± 0.24
	t		23.600	24.053	13.822
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3 比较两组Th1/Th2细胞及因子(mean ± SD)

时间	组别	*n*	INF-γ(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	Th1/Th2
治疗前	实验组	100	32.36 ± 4.48	90.95 ± 10.03	0.32 ± 0.06
	对照组	100	30.95 ± 6.13	92.28 ± 8.46	0.33 ± 0.04
	t		1.857	1.014	1.387
	P		0.065	0.312	0.167
治疗4 wk后	实验组	100	24.12 ± 3.36	124.45 ± 15.12	0.20 ± 0.01
	对照组	100	26.71 ± 4.02	114.08 ± 16.67	0.26 ± 0.03
	t		4.943	4.608	18.974
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

INF-γ: 干扰素-γ; IL-4: 白细胞介素-4.

表 4 比较两组肠屏障功能(mean ± SD)

时间	组别	*n*	IFABP(μg/L)	DAO(μg/L)	L/M
治疗前	实验组	100	23.50 ± 6.88	17.30 ± 5.12	0.30 ± 0.08
	对照组	100	24.42 ± 5.24	15.95 ± 6.64	0.32 ± 0.07
	t		1.064	1.610	1.881
	P		0.289	0.110	0.061
治疗4 wk后	实验组	100	9.30 ± 2.72	6.72 ± 1.82	0.20 ± 0.05
	对照组	100	15.83 ± 3.68	10.52 ± 3.34	0.26 ± 0.04
	t		14.270	9.990	9.370
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

IFABP: 肠脂肪酸结合蛋白; DAO: 二胺氧化酶; L/M: 尿乳果糖/甘露醇.

2.4 两组肠道菌群 治疗前两组肠道菌群比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗4 wk后实验组肠球菌、大肠埃希菌低于对照组, 双歧杆菌高于对照组($P<0.05$). 见表5.

2.5 两组营养状况 治疗前、治疗4 wk后两组营养状况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗4 wk后两组TFN、PA、ALB水平高于治疗前($P<0.05$). 见表6.

2.6 两组预后 治疗后12 wk进行随访, 两组均无失访病例. 实验组和对照组疾病复发率分别为3.00%(3/100)、6.00%(6/100), 组间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.465$, $P = 0.495$).

3 讨论

3.1 胆囊结石腹腔镜术后腹泻发病机制 腹腔镜手术是目前治疗胆囊结石理想手段, 其效果已得到诸多研究者肯定[9,10], 但术后腹泻发生率高, 具有病情迁延、反复发作、癌变风险高等特点, 临床治疗难度大. 目前临床普遍认为腹腔镜术后腹泻与肠道免疫功能异常、肠道菌群失调密切相关[11,12]. Th1、Th2是反映肠道免疫功能重

表 5　比较两组肠道菌群(mean ± SD, logCFU/g)

时间	组别	*n*	大肠埃希菌	双歧杆菌	肠球菌
治疗前	实验组	100	8.80 ± 2.21	7.02 ± 2.02	9.77 ± 2.54
	对照组	100	8.68 ± 2.36	7.10 ± 1.95	9.62 ± 2.63
	t		0.371	0.285	0.411
	P		0.711	0.776	0.682
治疗4 wk后	实验组	100	6.56 ± 1.56	8.21 ± 2.46	7.34 ± 1.89
	对照组	100	7.34 ± 1.89	7.28 ± 1.65	8.26 ± 2.44
	t		3.183	3.140	2.981
	P		0.002	0.002	0.003

表 6　比较两组营养状况(mean ± SD)

时间	组别	*n*	ALB(g/L)	PA(mg/L)	TFN(g/L)
治疗前	实验组	100	28.03 ± 4.42	178.85 ± 45.56	1.55 ± 0.34
	对照组	100	26.92 ± 5.51	180.11 ± 43.97	1.61 ± 0.29
	t		1.571	0.199	1.343
	P		0.118	0.843	0.181
治疗4 wk后	实验组	100	32.24 ± 5.68[a]	236.62 ± 65.52[a]	1.80 ± 0.42[a]
	对照组	100	30.95 ± 6.77[a]	234.46 ± 66.88[a]	1.75 ± 0.55[a]
	t		1.460	0.231	0.723
	P		0.145	0.818	0.471

ALB: 白蛋白; TEN: 转铁蛋白; PA: 前白蛋白; 与本组治疗前比较, [a]$P < 0.05$.

要指标, Th1可分泌INF-γ、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12), Th2可分泌IL-4、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10), 生理条件下两者呈动态平衡, 在腹泻患者出现Th1/Th2漂移, 以Th1反应增强为主[13]. 而Th1过表达可活化细胞毒性T细胞及自然杀伤细胞, 释放大量炎症因子, 刺激肠道神经元及平滑肌, 破坏肠道黏膜上皮屏障功能, 引起水钠吸收障碍, 还可破坏肠道优势菌群耐受状态, 导致肠道菌群失调, 增加腹泻发生风险[14]. 部分研究显示, 腹腔镜胆囊切除术后患者双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌数量减少, 肠球菌、大肠埃希菌等致病菌数量增加, 损害肠黏膜生物学屏障, 加剧肠道免疫功能紊乱, 形成恶性循环[15,16].

肠黏膜生物学屏障主要生物屏障、化学屏障、免疫屏障及机械屏障构成, 在维护肠道功能稳定方面意义重大. 肠道解剖层次复杂, 若想采用一个指标准确、全面反映黏膜层、黏膜下层及平滑肌肌层的黏膜损伤相对困难, 联合多指标进行综合考虑显得尤为重要. DAO位于肠腔内, 当肠道发生急性损伤时, 大量DAO释放入血. 资料显示, DAO水平升高与黏膜结构改变密切相关, 可反映肠黏膜上皮损伤情况[17]; IFABP位于肠黏膜层, 器官特异性好, 其水平升高提示患者存在胃肠损伤[18]; L/M主要反映肠黏膜通透性, 其在腹泻、腹泻型肠易激综合征患者中均呈过量表达[19]. 因此, 如何提高胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者肠道免疫功能, 调节肠道菌群, 控制腹泻症状, 有望成为本病治疗新途径.

3.2 酪酸梭菌活菌片治疗胆囊结石腹腔镜术后腹泻作用机制　以往临床多采取盐酸洛哌丁胺胶囊, 止泻机制为激动肠壁μ阿片受体, 抑制前列腺素及乙酰胆碱生成, 拮抗平滑肌收缩, 减少肠蠕动, 延长肠内容物滞留时间, 但腹腔镜术后腹泻发病机制复杂, 单纯用药仅能抑制某一病理机制, 效果有限, 建议在此基础上联合用药. 酪酸梭菌活菌片是新型益生菌制剂, 多项研究证实, 其在缓解腹泻症状、改善肠道微生态环境方面具有确切效果[20,21], 但关于其在胆囊结石腹腔镜术后腹泻中仍缺乏循证支持. 本研究显示, 酪酸梭菌活菌片结合盐酸洛哌丁胺胶囊有利于调节肠道免疫, 改善肠道微生态环境, 控制腹泻症状, 促进预后改善. 具体机制为: (1)酪酸梭菌活菌片活性成分为酪酸梭菌CGMCC0313.1, 口服给药后可合成酪酸菌素, 清除肠道内致病菌及毒性物质, 还可将多糖分解为低聚糖, 促使有益菌生成, 维持肠道菌群平衡; (2)外源性补充肠道有益菌, 减少肠内细菌及内毒素移位, 降低炎症因子表达, 刺激肠道局部免疫反应, 提高机体抵抗力; (3)酪酸梭菌可在肠道内发酵糖类, 生成短链脂肪酸, 增加肠道内酸度, 阻碍致病菌发酵产气, 减

轻腹泻、腹胀等症状. 同时本研究还发现, 治疗4 wk后两组TFN、PA、ALB高于治疗前, 可能机制与酪酸梭菌活菌片可减轻肠道免疫紊乱, 调节肠道菌群有关. 但组间比较并无显著差异, 推测原因与样本量过小、观察时间过短有关.

4 结论

综上, 酪酸梭菌活菌片有助于控制胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者临床症状, 降低Th1/Th2细胞表达, 调节肠道菌群, 恢复肠黏膜屏障功能, 改善营养状况. 但本研究样本来源单一, 样本量小, 研究结果存在一定偏差, 日后需多中心、多渠道选取样本, 扩大样本量进行证实.

文章亮点

实验背景

胆囊结石在我国属于常见肝胆疾病, 尤其高发于中老年阶段. 腹腔镜手术目前是治疗的最佳手段, 但是腹腔镜术后2 d-4 d内腹泻发生率较高, 若不重视, 可持续数周以上, 易导致身体出现其他的不良症状.

实验动机

腹腔镜手术有较高的概率会发生腹泻, 长时间的腹泻对人体的营养状况、免疫抑制和疾病预后均会造成不良的影响. 因此, 通过方法降低手术造成的腹泻发生率, 或者缩短腹泻的时间均可以降低腹腔镜手术对腹泻的不良影响, 提高患者的术后恢复质量.

实验目标

酪酸梭菌活菌片能够改善和修复手术对消化道菌群的破坏, 从而影响腹泻的发生, 改善胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响.

实验方法

本研究通过对比实验的方法, 在基础治疗的基础上加入酪酸梭菌活菌片, 对各项指标进行观察和数据分析, 既保证了患者能得到有效的治疗, 又能够反映出酪酸梭菌活菌片对改善腹泻患者各项指标的影响.

实验结果

治疗4 wk后实验组大便性状、腹部不适评分低于对照组, 排便次数少于对照组; 实验组INF-γ、Th1/Th2比值低于对照组, 白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)高于对照组; 实验组肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、尿乳果糖/甘露醇(lactulose/mannitol, L/M)水平低于对照组; 实验组肠球菌、大肠埃希菌低于对照组, 双歧杆菌高于对照组.

实验结论

酪酸梭菌活菌片有助于控制胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者临床症状, 降低Th1/Th2细胞表达, 调节肠道菌群, 恢复肠黏膜屏障功能, 改善营养状况.

展望前景

本研究证实了酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者的积极作用, 但是由于样本量收集渠道的限制, 会存在样本量不足带来的统计学误差. 因此, 需要增加更广渠道的病例收集, 进一步对机理方面进行研究, 以便使结论更具有科学性和说服力.

5 参考文献

1 耿国旺, 邢秀云. 胆囊结石合并轻中度胰腺炎行腹腔镜胆囊切除术的手术时机探讨. 腹腔镜外科杂志2020; 25: 134-137, 144 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2020.02.134]
2 Lyu Y, Cheng Y, Li T, Cheng B, Jin X. Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 3275-3286 [PMID: 30511313 DOI: 10.1007/s00464-018-06613-w]
3 陈佩云, 李子慧, 黄厚强, 郑思琳. 腹腔镜下胆囊切除术后腹泻非药物管理的最佳证据总结. 中国普外基础与临床杂志 2020; 27: 1121-1127 [DOI: 10.7507/1007-9424.201911111]
4 林金, 江淑萍. 盐酸洛哌丁胺胶囊联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗老年急性感染性腹泻的疗效观察. 海峡药学 2021; 33: 173-175 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2021.04.067]
5 刘岩红, 袁凤云, 蒋立会. 酪酸梭菌活菌胶囊对行早期肠内营养支持的感染性休克患者胃肠道症状改善作用观察. 中国微生态学杂志 2021; 33: 209-213 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202102017]
6 中国医师协会内镜医师分会, 保胆委员会.中药在内镜微创保胆手术治疗胆囊结石中应用专家共识(2016版). 中国内镜杂志 2016; 22: 111-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2016.10.028]
7 葛均波, 徐永健. 内科学(8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 402-405
8 贺安利. 补中益气丸干预对腹腔镜胆囊切除术后腹泻的疗效. 宁夏医科大学学报 2018; 40: 1105-1108 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2018.09.033]
9 张亮. 内镜联合腹腔镜与传统开腹手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床观察. 中国药物与临床 2020; 20: 3069-3070 [DOI: 10.11655/zgywylc2020.18.039]
10 Dong Z, Min Q, Zeng Q, Liu J. Laparoscopic and choledochoscopic gallbladder-preserving cholecystolithotomy for an intrahepatic gallbladder with cholecystolithiasis: A case report. *Asian J Surg* 2021; 44: 1182-1183 [PMID: 34148745 DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.05.049]
11 朱泽荃, 吴文忠, 郑曼, 徐道明, 李莎, 王晓秋. 基于"肝郁-脾虚-气血失衡"探讨胆囊切除术后腹泻的病机及治疗进展. 辽宁中医杂志 2020; 47: 218-220 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.08.063]
12 高婧雅, 谢炎, 李俊杰. 不同年龄良性胆囊疾病患者腹腔镜胆囊切除术前后肠道菌群变化对比观察. 山东医药 2020; 60: 59-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.12.015]
13 郭苗苗, 张佳慧. 抗生素相关性腹泻患儿肠道菌群变化与血清细胞因子的关系. 中国微生态学杂志 2020; 32: 1056-1059, 1064 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202009013]
14 Li L, Yan Q, Ma N, Chen X, Li G, Liu M. Analysis of intestinal flora and inflammatory cytokine levels in children with non-infectious diarrhea. *Transl Pediatr* 2021; 10: 1340-1345 [PMID: 34189092 DOI:

10.21037/tp-21-168]
15 李铁, 刘平, 及东林. 参苓白术散联合盐酸洛哌丁胺胶囊治疗腹腔镜胆囊切除术后腹泻疗效及对肠道菌群及胃肠激素的影响. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 2097-2101 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.19.014]
16 Díaz Alcázar MDM, Martín-Lagos Maldonado A, López Hidalgo JL. Intestinal spirochetosis: normal intestinal flora or etiology of diarrhea? *Rev Esp Enferm Dig* 2021; 113: 549-550 [PMID: 33244988 DOI: 10.17235/reed.2020.7464/2020]
17 马建利. 四联双歧杆菌联合蒙脱石散治疗小儿急性水样腹泻的疗效分析. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 744-747 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.06.019]
18 肖武强, 徐敏丹, 吴先正. 脓毒症患者血清肠型脂肪酸结合蛋白, 二胺氧化酶水平检测对早期肠组织损伤及预后的评估价值. 现代检验医学杂志 2021; 36: 10-13, 140 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.003]
19 Ługowska-Umer H, Umer A, Kuziemski K, Sein-Anand Ł, Korolkiewicz RP. The protective effect of endothelin receptor antagonists against surgically induced impairment of gastrointestinal motility in rats. *J Smooth Muscle Res* 2019; 55: 23-33 [PMID: 31527357 DOI: 10.1540/jsmr.55.23]
20 马明, 齐双辉, 魏兵. 蒙脱石散单药治疗与蒙脱石散合并酪酸梭菌二联活菌散剂联用治疗小儿急性腹泻有效率的荟萃分析. 内蒙古医科大学学报 2020; 42: 350-353 [DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2020.04.004]
21 朱满连. 酪酸梭菌活菌胶囊在轻中度阿尔茨海默病中的应用. 中国医师杂志 2021; 23: 291-293 [DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20191226-01465]

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 © 2022 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位胃肠病学和肝病学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学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学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、中医药学、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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年8月8日; 30(15): I-V

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

1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

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

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2022 年 8 月 28 日　　第 30 卷　　第 16 期　　(Volume 30 Number 16)



16/2022

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 16>

世界华人消化杂志　https://www.wjgnet.com　二零二二年八月二十八日　第三十卷　第十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年8月28日 第30卷 第16期 (总第708期)

述评

693 中医脾气虚证现代实质研究进展
刘婧, 乔波, 谭周进

临床研究

701 NLRC5基因多态性与胃癌易感性的关系
倪栋琼, 谭惠城, 张欣怡, 邵欢, 黄宣
710 Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值
吕永才, 姚燕华, 吴德彪, 雷静静

文献综述

718 铁死亡抑癌机制及其在消化系统肿瘤中的研究进展
李佳佳, 夏宣平, 吴利敏, 朱正, 史宇宁, 张徐昭, 夏豫珊, 卢光荣
729 特发性非肝硬化门脉高压症的肝脏病理及影像特征
谭明洁, 刘晖, 丁惠国
735 脂肪生成抑制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展
杨柳, 李锦忠, 李敏然

消　　息

700　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
709　《世界华人消化杂志》栏目设置
717　《世界华人消化杂志》参考文献要求
734　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

汪余勤, 主任医师, 研究生导师, 上海交通大学附属新华医院消化内科. 长期工作在临床一线, 国内率先探讨ERCP技术对胆源性肝损害诊疗的安全性和可靠性, 并发表了相关论文. 作为项目负责人主持和参与包括国家自然科学基金项目在内的多项课题, 研究方向为慢性肝病、肝纤维化、肝癌的发病机制及诊疗对策等. 以第一作者和通讯作者发表论文50余篇, 其中SCI文章12篇. 作为参与人曾获上海科技进步奖、华夏医学科技奖和中华医学科技奖等奖项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-08-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 16 August 28, 2022

EDITORIAL

693 Progress in modern research on substance of spleen qi deficiency in Chinese medicine
Liu J, Qiao B, Tan ZJ

CLINICAL RESEARCH

701 Relationship between *NLRC5* gene polymorphisms and gastric cancer susceptibility
Ni DQ, Tan HC, Zhang XY, Shao H, Huang X

710 Value of BISAP score for predicting severity of hyperlipidemic acute pancreatitis: A meta-analysis
Lv YC, Yao YH, Wu DB, Lei JJ

REVIEW

718 Cancer suppression by ferroptosis and its role in digestive system tumors
Li JJ, Xia XP, Wu LM, Zhu Z, Shi YN, Zhang XC, Xia YS, Lu GR

729 Pathological and imaging features of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension
Tan MJ, Liu H, Ding HG

735 Progress in research of lipogenesis inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease
Yang L, Li JZ, Li MR

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu-Qin Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, No. 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. wangyvqin00@sina.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 28, 2022

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: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月28日; 30(16): 693-700

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.693

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

述评 EDITORIAL

中医脾气虚证现代实质研究进展

刘 婧, 乔 波, 谭周进

刘婧, 乔波, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

刘婧, 硕士研究生, 主要从事中医药对脾胃病疗效的微生态机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由刘婧完成; 乔波和谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2022-05-19
修回日期: 2022-06-13
接受日期: 2022-08-18
在线出版日期: 2022-08-28

Progress in modern research on substance of spleen qi deficiency in Chinese medicine

Jing Liu, Bo Qiao, Zhou-Jin Tan

Jing Liu, Bo Qiao, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2022-05-19
Revised: 2022-06-13
Accepted: 2022-08-18
Published online: 2022-08-28

Abstract

The spleen is the source of qi and blood production, and the foundation of acquired constitution, which governs transportation and transformation, control of the blood, and ascent of the clear. It is the hub of the body's digestion and absorption of food, water and grain essence, and fluid distribution. The function of the spleen in Chinese medicine consists of the spleen essence, spleen qi, spleen yin, spleen yang, and other physiological roles, of which the spleen qi is transformed by the spleen essence, with the role of transporting water and grain, transporting fluids, transforming qi and blood, *etc*. Spleen qi deficiency is characterized by the deficiency of spleen qi and the failure of transportation and transformation, resulting in metabolic disorders and reduced ability to defend the body against external evil, with poor appetite and digestion, poor food intake, unformed stool, and qi deficiency as the main manifestations. Modern scholars, guided by the theory of Chinese medicine, have conducted extensive research on the common symptoms and nature of spleen qi deficiency through scientific research methods and techniques, combined with animal experiments and clinical practice. Based on the traditional theory of Chinese medicine, this paper explores the internal mechanism of spleen qi deficiency by summarizing the symptoms of spleen qi deficiency in the digestive system, blood circulation system, immune system, and movement system, and discusses the association between spleen qi deficiency and each system, with an aim to further explain the essence of the Chinese medicine of spleen qi deficiency and deepen the understanding of the objective material basis of the Chinese medical evidence, as well as to provide reference for modern experimental research on spleen qi deficiency and the treatment of related diseases.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Spleen; Spleen qi deficiency; Digestion; Immunity; Circulation; Movement;

Citation: Liu J, Qiao B, Tan ZJ. Progress in modern research on substance of spleen qi deficiency in Chinese medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(16): 693-700
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/693.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.693

摘要
脾为气血生化之源, 后天之本, 主运化、统血与升清, 是机体饮食消化吸收、水谷精微及津液输布的枢纽. 中医脾的功能由脾精、脾气、脾阴、脾阳等构成, 其中脾气由脾精所化, 具有运化水谷、输布津液、化生气血等作用, 脾气虚证以脾气不足, 运化失职为主要病机, 导致机体代谢紊乱及防御外邪能力下降, 以纳呆、食少、便溏及气虚症状为主要表现. 现代学者以中医学理论为指导, 通过科学研究方法与技术, 结合动物实验与临床实践, 对脾气虚证的常见症状及本质开展广泛的研究. 本文基于中医学传统理论, 通过总结脾气虚在消化系统、血液循环系统、免疫系统、运动系统等方面的症状表现探究脾气虚的内在机制, 并探讨脾气虚与各个系统之间的关联, 以期深入阐释脾气虚证的中医学实质, 加深对中医症候客观物质基础的认识, 同时为脾气虚证的现代实验研究以及相关疾病的治疗提供参考.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脾; 脾气虚; 消化; 免疫; 循环; 运动

核心提要: 脾气虚会导致消化、免疫、内分泌、血液循环和运动系统紊乱, 引起多系统和多器官功能衰弱, 通过总结归纳脾气虚发病机制, 了解脾气虚实质, 探索对症治疗与靶向治疗的结合对于中医实质研究有重要意义.

文献来源: 刘婧, 乔波, 谭周进. 中医脾气虚证现代实质研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(16): 693-700
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/693.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.693

0 引言
脾为气血生化之源, 若先天禀赋不足, 或素体脾胃虚弱, 或饮食不节、劳倦过度、情志失调、年老体衰等, 导致元气未复, 失于调养, 脾气亏虚, 运化功能失常, 气血生化乏源, 形成脾气虚证[1]. 随着古代哲学的发展和临床经验的积累, 中医脾的概念不断完善, 逐渐发现中医脾包含了胃、大小肠及胰腺在内的消化系统, 也包括“神经-内分泌-免疫”系统, 其可调控人体消化吸收、血液生成、能量转化、水液代谢等一系列生理功能, 维持人体各系统的生理平衡[2]. 现代研究发现脾气虚主要与脑肠肽、神经调节相关指标、下丘脑-腺垂体轴指标和水盐代谢等指标变化相关, 主要体现在消化吸收功能障碍, 神经、免疫、内分泌和运动等系统调节紊乱, 表现为多系统和多器官功能衰弱的综合病理变化[3]. 因此, 中医脾包含了西医学的消化系统、神经系统、内分泌系统、血液循环系统、免疫系统、运动系统等, 是一个功能的集合. 从现代医学来看, 脾居中焦, 运化水谷、输布精微以濡养全身脏腑、四肢百骸, 消化系统能摄取、转运、消化食物和吸收营养、排泄废物; 运动系统能够维持人体简单和高级运动, 构成机体基本形态, 若运化、升清失常, 则消化、运动功能失常; 脾主统血, 血液循环系统使血液在血管内流动, 将氧、各种营养物质、激素等供给器官和组织, 以保持机体内环境的稳态、新陈代谢的进行和维持正常的生命活动; 脾旺不受邪, 免疫系统能识别和排除抗原性异物、与机体其他系统相互协调, 共同维持机体内环境稳定和生理平衡的功能, 若脾气亏虚则血液代谢紊乱、免疫低下. 本文基于上述四个系统从脾气虚证实质的相关研究进行综述, 探讨脾气虚证的实质来明确脾气虚证物质基础, 有望通过确定脾气虚靶点来提高中医药疗效及进一步优化临床治疗方案.

1 脾气虚证的中医内涵
1.1 脾气的生理功能 中医脾位于腹腔上, 膈膜下, 与胃以膜相连, “形如犬舌, 状如鸡冠”, 其生理功能包括主运化、主统血、主升, 为“气血生化之源”, 又称为“后天之本”. 脾气指脾的运化功能以及其赖以产生的精微物质或动力[4], 脾的精气主要表现为可滋养肌肉、四肢乃至全身脏腑经络的精气[5]. 中医学对于脾及脾气功能的描述很多, 如《医学入门》[6]“脾居于中, 合和四象, 中理五气”、《灵枢》[7]“脾气通于口, 脾和则口能知五谷矣”、《素问》[8]“饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱”, 脾气是机体饮食消化、吸收及输布的基础. 气一元论认为, 气是物质的基础, 是万物的本源, 是万事万物相互联系的中介, 气的运动是万物变化的根源, 因此气虚则整体运动及物质都会出现虚弱症状.

1.2 脾气虚的症候表现 脾虚证是一组比较集中地反映脾的生理功能减退的综合症候群, 是机体消化、神经、内分泌、免疫等系统功能降低或紊乱而产生综合病理状态, 包括脾气虚、脾阳虚、脾气下陷、脾不统血等多种证型, 而脾阳虚证、脾虚气陷证、脾不统血证均以脾气虚为发病基础, 具有脾气虚的一般见症[9]. 因此脾气虚是脾虚证的基础, 其内在动力是气机的升降运动. 脾气充足才能运化水谷以补充机体元气, 维持一身之气, 若脾气虚损则百病由生, 如《脾胃论》[10]“元气之充足, 皆由脾胃之气无所伤, 而后能滋养元气. 若胃气之本弱, 饮食自倍, 则脾胃之气既伤, 而元气亦不能充, 而诸痛之

所由生也”; 脾气虚则功能失常, 出现脏腑虚损, 津液失常, 如《灵枢》[7]“脾气虚则四支不用, 五藏不安, 实则腹胀, 经溲不利”. 脾气虚作为中医症候的重要对象研究, 其病机主要为脾失健运、脾不升清、脾失统摄等, 导致水谷精微运化失常、气血化生不足及精微输布失常等问题, 临床主要表现为不欲食或纳少, 腹胀, 食后胀甚, 便溏, 神疲乏力, 少气懒言, 肢体倦怠, 或浮肿, 或消瘦, 或肥胖, 面色萎黄, 舌淡苔白, 脉缓或弱等虚弱症状. 临床疾病多伴有脾气虚症状表现, 加强对脾气虚现代机制的探讨, 有助于明确脾气虚的发病机理, 辅助疾病诊治.

2 脾气虚与消化系统

脾主运化是脾最主要的生理功能, 是后天生命活动的基础, 生命活动所需的营养物质均来自脾胃运化水谷所化生的精微物质, 如《医学入门》[6]“脾气壮则能消磨水谷, 以荣养四脏”; 中医学认为脾胃为“后天之本”、“气血生化之源”, 因此, 脾气虚最根本的本质为饮食物的消化吸收障碍, 主要体现在消化吸收功能紊乱.

2.1 脾气虚与消化道 胃肠激素是一类由胃肠及胰腺的内分泌细胞和旁分泌细胞分泌、由胃肠壁的神经末梢所释放的一组小分子高效能生物活性物质. 其中促使胃肠平滑肌兴奋的胃肠激素主要有胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL), 使其抑制的胃肠激素主要有生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等[11]. 田茸等[12]发现脾气虚证模型大鼠肠管收缩不规律、幅度小、力度轻, 小肠组织和血清中GAS和MTL降低, SS和VIP升高, 脾气虚可能导致胃肠激素紊乱从而导致消化功能下降, 出现有食少、纳呆、食欲减退、泄泻或便秘等消化系统表现. 李静儒等[13]也发现脾气虚大鼠胃窦VIP含量显著升高, VIP的mRNA表达水平显著升高, 可能是导致胃肠道运动功能降低, 食量显著减少的机制之一. 郑小伟、施旭光等[14,15]发现脾气虚模型组GAS水平、GAS mRNA表达下降, 经用益气健脾类方药治疗后, 胃窦GAS mRNA表达增强, GAS回升, 脾气虚症状逐渐减轻.

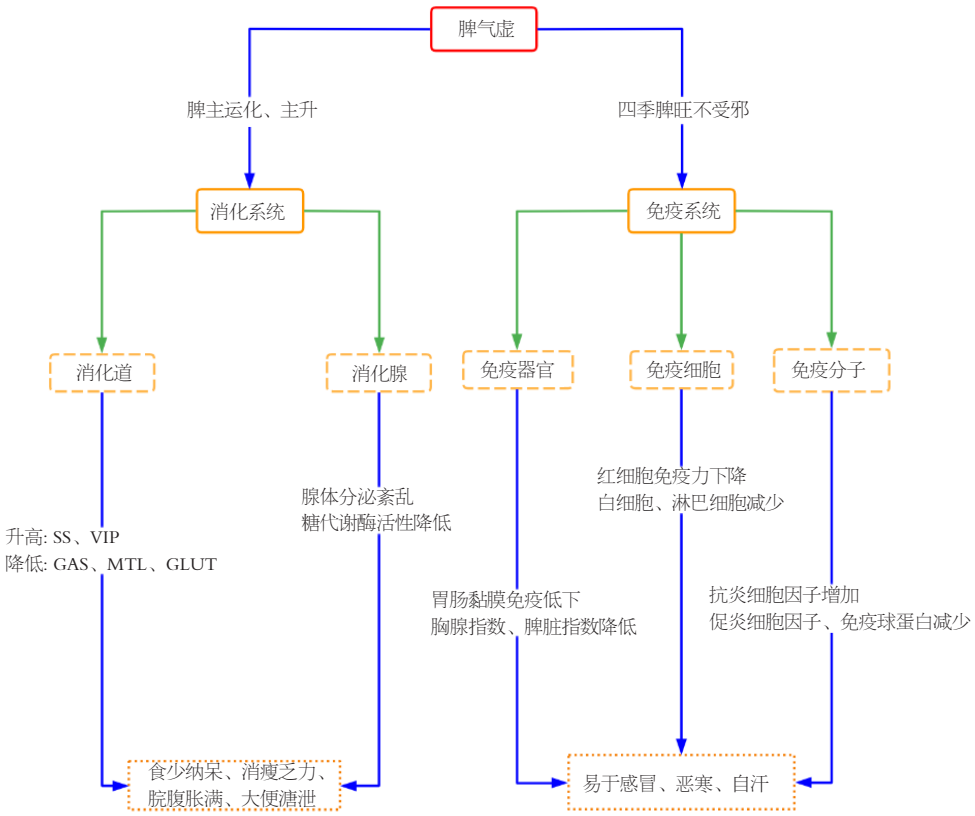
修宗昌等[16]发现脾气虚大鼠小肠VIP含量降低, 平滑肌张力增强, 导致小肠收缩力增强, 推动性肠蠕动加快, 吸收障碍, 见脘腹胀满、大便溏泄、食少纳呆、消瘦乏力等. 碳水化合物大部分在小肠上皮被分解为单糖, 通过小肠上皮吸收转运进入血循环, 从而提供机体的绝大部分能量, 这一过程需要依赖一种葡萄糖转运体(glucose transport, GLUT)来完成, GLUTs家族(GLUT1-GLUT5)是细胞葡萄糖转运的主要载体, 研究发现脾气虚组大鼠下丘脑葡萄糖转运体(GLUT)1、GLUT3 mRNA表达水平及其蛋白表达水平降低, 大鼠空肠组织GLUT5 mRNA及其蛋白表达水平均降低[17,18], 因此推测, 脾气虚时小肠对葡萄糖的消化吸收减少, 从而导致机体糖代谢紊乱. 综上, 脾气虚会导致胃肠激素紊乱, 胃肠运动失常, 引起胃肠吸收功能障碍、机体能量代谢通路紊乱.

2.2 脾气虚与消化腺 李庆明等[19]发现脾气虚患者胃蛋白酶储备不足、G细胞分泌能力差, 分泌功能下降、餐后血清GAS分泌减少, 胃黏膜超氧化物歧化酶含量升高. 慢性非萎缩性胃炎及重症肌无力脾气虚患者唾液淀粉酶(salivary amylase, sAA)活性均显著低于健康人, 且sAA比值与脘腹胀满、食后腹胀、疼痛性质及脘腹疼痛呈正相关[20]. 施旭光等[21,22]发现脾气虚大鼠肝组织葡萄糖激酶活力、胃黏膜H^+, K^+-ATPase升高、血清淀粉酶、血清乳酸脱氢酶降低, 糖代谢酶活性紊乱, 葡萄糖生成减少. 基于中医脾胰同源的理论认为脾的散精作用包含胰脏的生理功能, 胰脏内分泌细胞所分泌的激素属于脾气散“精”的物质基础, “脾气散精”是津液代谢中的重要生理环节、血糖波动异常是津液代谢失常的外在表现, “脾气散精”障碍是糖尿病的关键病机[23]. 脾气亏虚, 运化失常, 枢机不利, 津液代谢失常, 机体组织对糖的吸收利用障碍导致糖尿病的发生, 因此, 脾气虚弱是糖尿病的基本病机之一. 研究发现脾气虚大鼠胰岛素介体活性降低, 胰岛素在周围组织摄取和清除葡萄糖的作用降低, 脾气虚证显著影响并加重2型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗[24]. 因此, 脾气虚影响消化腺的分泌功能来调节机体代谢, 导致代谢紊乱. (见图1).

3 脾气虚与免疫系统

“四季脾旺不受邪”, 提出脾气健旺是避免外邪入侵的关键. 气具有温煦、气化、固摄、防御等作用, 当机体气不足时就会导致脏腑组织功能低下或衰退, 抗病能力下降, 气虚则防御固摄能力低下, 与现代免疫功能低下有着相似之处[25]. 因此, 脾气虚时卫气化生减少, 气的防御固摄能力低下, 卫外不固, 脾气虚损通常伴有免疫功能低下的表现.

3.1 脾气虚与免疫器官 胸腺是一种初级淋巴器官, 对协调适应性免疫反应的T淋巴细胞的发育至关重要; 脾脏是体内最大的次级淋巴器官, 具有广泛的免疫功能, 对机体的免疫功能起重要的调节作用, 若胸腺、脾脏的功能受到影响, 则机体的免疫功能也会受到影响. 研究发现脾气虚大鼠脾脏质量、胸腺质量、胸腺指数、脾脏指数均显著降低, 淋巴细胞数量减少, 脾脏萎缩、病变严重, 脾脏组织形态及淋巴细胞破坏, 提示脾气虚模型组大鼠免疫功能受损, 免疫力降低[26-28]. 肠道不仅是消化吸收



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.693 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　脾气虚对消化系统、免疫系统的影响. SS: 生长抑素; VIP: VIP: 血管活性肠肽; GAS: 胃泌素胃泌素; MTL: MTL: 胃动素; GLUT: 葡萄糖转运体.

的重要场所, 同时也是机体防御外界病原入侵的重要免疫器官, 肠道黏膜免疫系统在免疫防御方面发挥了重要作用, 研究发现脾气虚大鼠胃肠黏膜免疫功能低下[29]. 综上, 脾气虚免疫低下可能与胸腺、脾、肠相关淋巴组织结构异常, 从而导致免疫功能低下.

3.2 脾气虚与免疫细胞 免疫细胞包括淋巴细胞、固有免疫细胞、各种吞噬细胞、骨髓红细胞和白细胞等, 淋巴细胞是免疫系统的基本成分, 主要是T淋巴细胞, T淋巴细胞源于骨髓, 在胸腺中分化、发育成熟后, 通过淋巴和血液循环而分布到全身的免疫器官和组织中发挥免疫功能. 研究发现T淋巴细胞亚群数目与比值参与了脾气虚型亚健康状态大鼠的生理变化过程[30], 脾气虚大鼠白细胞计数、淋巴细胞数、淋巴细胞百分比均降低[31-33], 脾气虚可能导致免疫细胞减少, 引发免疫功能低下. 罗云坚等发现[34]脾气虚证慢性胃炎与溃疡性结肠炎患者外周血白细胞中CD9, CD164等基因表达下调, 脾气虚证患者有免疫相关基因组学表达异常. 因此推测, 脾虚时机体免疫功能紊乱, 细胞免疫低下. 此外, 红细胞(red blood cell)C3b受体花环率活性最能反映红细胞免疫功能状态, 研究发现脾气虚大鼠RBC C3b降低, 慢性阻塞性肺疾病脾气虚证患者红细胞免疫指标C3b受体花环率、红细胞免疫复合物受体花环率下降[35,36], 说明脾气虚可能导致红细胞免疫力下降. 综上, 脾气虚会导致免疫细胞功能低下, 从而导致机体免疫功能下降.

3.3 脾气虚与免疫分子 细胞因子由活化的免疫细胞及某些组织细胞分泌的一类具有多种生物学活性的小分子蛋白质, 包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)、白细胞介素(interleukins, IL)、淋巴因子、单核因子、干扰素(interferons, IFN)和转化生长因子(transforming growth factors, TGF)等, 其中IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF-α、IFN等促进炎症反应, 为促炎细胞因子, 而IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-13、TGFβ等为抗炎细胞因子[37]. 研究发现[26,27,31], 脾气虚与小肠黏膜能量代谢功能相关酶活性和细胞因子免疫应答平衡紊乱相关, 脾气虚大鼠IL-2、IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-γ等促炎因子水平明显增高, 而IL-4、IL-10等抗炎因子水平明显降低. 李成等[28]发现脾气虚犬小肠分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, SIgA)蛋白阳性表达水平、小肠各段免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)-A、IgG、IgM mRNA、血清中IFN-γ、IL-2 水平均降低, 血清IL-4、IL-6 水平显著升高. 徐文等[32]发现脾气虚质大鼠IgA、IgG、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine

monophosphate, cGMP)均明显下降, IL-1β、TNF-α增加, 炎症反应加重. 邹明等[33]发现脾气虚大鼠IgA、IgG、cGMP水平显著降低, IL-1β和TNF-α水平均显著升高. 综上, 脾气虚大鼠免疫功能低下, 可能与免疫相分子分泌紊乱相关. (图1).

4 脾气虚与血液循环系统

中医脾能够生成、运行血液; 中焦脾胃功能正常, 能运化水谷精微上输心肺, 奉心化赤为血, 如《灵枢》[7]曰: “中焦受气取汁, 变化而赤, 是谓血”; 脾气固摄功能正常, 能使血液运行于脉道内, 如《血证论》[38]曰: “脾统血, 血之运行上下, 全赖乎脾”、“运血者, 气也”. 若脾气亏虚, 则血液生成、运行障碍.

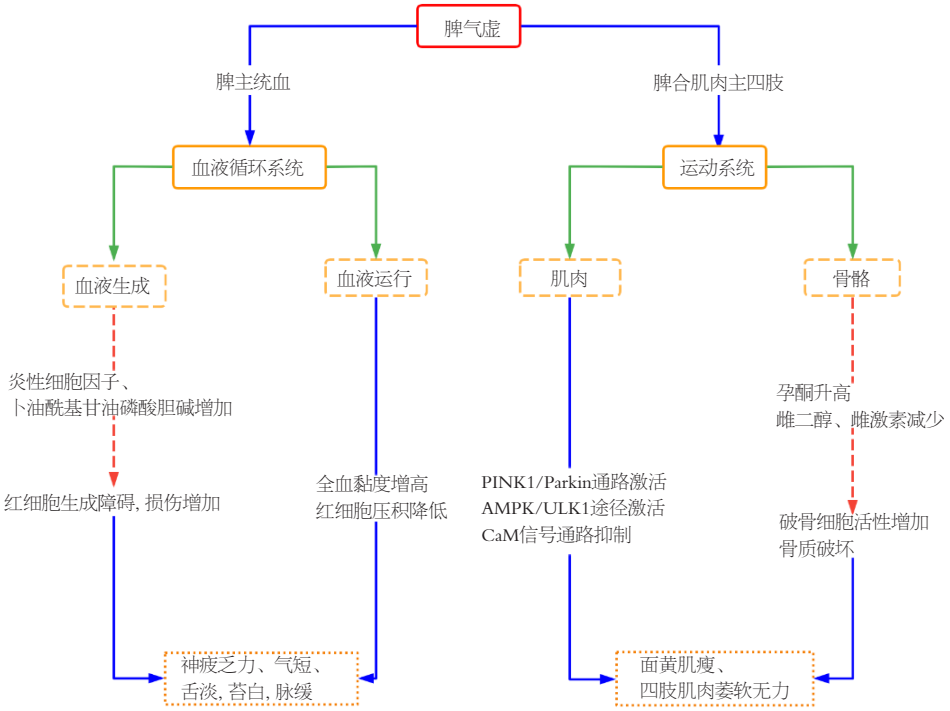
4.1 脾气虚与血液生成 气与血都源自水谷精微, 气虚与血虚密切相关. 贫血症是血红蛋白低于正常的一类疾病, 临床多种疾病可出现贫血症, 贫血症多伴有气虚症状, 气能生血, 临床补气中药对贫血有很好疗效, 而单用补血药则疗效一般[39], 气血同源, 气能生血, 气虚运化失常, 常伴有血液生成减少, 表现为血虚症状. 徐文等[40]发现脾气虚质大鼠TNF-α、IL-1β明显高于对照组, 表明机体处于炎症状态, 而炎性细胞因子的过高表达会影响红细胞生成, 通过抑制红细胞成熟、铁代谢受损以及抑制促红细胞生成素的产生或反应及增加细胞凋亡等损害红细胞的存活, 导致未成熟红细胞过早的进入血液循环. 现代医学认为[25]红细胞是人体内携带氧气的重要物质, 红细胞和血红蛋白下降会影响人体气体交换, 出现气短、倦怠、易于感冒、恶寒、自汗等类似于气虚的症状, 脾气虚可能引起红细胞、血红蛋白减少而见气虚症状. 林贺等[41]研究发现脾气虚大鼠红细胞、血红蛋白减少, 脾气虚引起脾主生血不足, 导致机体失于濡养而致气短乏力等症状. 卜油酰基甘油磷酸胆碱是一种溶血磷脂, 溶血磷脂是一类具有较强表面活性的磷脂, 能使红细胞及其他细胞膜破裂, 引起溶血或细胞坏死, 而溃疡性结肠炎脾气虚证患者血清中卜油酰基甘油磷酸胆碱、溶血磷脂丰度升高, 脾气虚可能导致红细胞损伤, 可能与“脾主生血”相关[42]. 研究发现不同类型脾气虚小鼠的红细胞计数、血红蛋白含量、红细胞比容、平均红细胞体积、平均红细胞浓度、红细胞分布宽度具有不同程度的降低[43]. 综上所述, 气能生血, 脾气虚导致血液生成减少或红细胞破坏过多, 与炎症因子、溶血磷脂升高等因素相关, 从而导致机体红细胞分布宽度改变、红细胞减少等.

4.2 脾气虚与血液运行 气为血之帅, 血为气之母, 气能行血, 血能载气, 气血相互依存. 血液的生成与运行需要气的温煦、推动功能, 因此气虚会导致血液循环障碍. 脾气虚会导致水液、血液、食物运化失常, 从而形成病理产物痰瘀, 痰瘀进一步胶结在血管壁形成动脉粥样硬化, 益气健脾类药物对动脉粥样硬化有显著疗效, 因此脾气虚生痰瘀、痰瘀互结导致动脉粥样硬化, 从而影响血液的正常运行[44]. 乔海峰等[45]发现脾气虚大鼠胰腺、胃、小肠和肠系膜血流量均显著减少, 血清血栓素A2和血清血栓素A2/前列环素I2比值也明显下降, 因此, 脾气虚会导致气的推动减弱、温煦功能降低, 导致血液瘀滞, 瘀血不去, 新血不生, 进一步导致血液生成减少, 同时气虚推动减弱导致血流量减少, 从而导致机体器官血供不足, 引起消化、吸收障碍. 综上, 脾气虚血液运行障碍, 导致血液流变异常. (见图2).

5 脾气虚与运动系统

营气由脾胃所运化, 是水谷精微的精华部分所化, 中焦脾胃生成营气以充养肌肉、温煦四肢, 《四圣心源》[46]曰: “肌肉者, 脾土之所生也, 脾气盛则肌肉丰满而充实”. 《类经》[47]曰: “脾主运化水谷以长肌肉, 五脏六腑皆赖其养”, 脾胃运化水谷, 营养肌肉及脏腑, 因此脾胃之气充足, 则肌肉满盛; 若脾气产生的精气不足, 则四肢肌肉萎软无力.

5.1 脾气虚与肌肉 研究发现[48,49]脾气虚大鼠股四头肌三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)下降; 微管相关蛋白1轻链3B蛋白表达增加、选择性自噬接头蛋白表达减少; 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、类似自噬激活激酶1(uncoordinated like autophagy activating kinase 1, ULK1)升高, “脾气虚四肢不用”可能与AMPK/ULK1途径激活所致的线粒体自噬水平降低有关, 脾气虚时股四头肌线粒体损伤, 异常线粒体无法及时清除从而诱导细胞凋亡. 宋飞飞等发现[50,51]ATP、MMP、PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase protein 1, PINK1)、帕金森蛋白(Parkin)、LC3-Ⅱ表达均明显下降, ATP和超氧化物岐化酶水平下降, 反应性氧簇水平升高, MMP下降可激活PINK1/Parkin通路而启动线粒体自噬, 超氧化物岐化酶及反应性氧簇与氧化应激相关, 脾气虚时股四头肌线粒体内出现了氧化应激, 相关蛋白可能因此受损. 因此, 脾气虚股四头肌线粒体损伤可能与PINK1/Parkin通路激活有关. 成映霞等发现[52,53]脾气虚大鼠骨骼肌组织钙调蛋白(calmodulin, CaM)信号通路中CaM、钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ(calmodulin-dependentprotein kinase Ⅱ, CaMK Ⅱ)基因低水平表达, 在CaM细胞信号通路中, CaM可与游离钙离子可逆性结合, 并激活CaM依赖的蛋白激酶-CaMK Ⅱ, 还能调节肌肉收缩和舒张、神经递质的合成与释



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.693 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　脾气虚对血液循环系统、运动系统的影响. PINK1/Parkin: PTEN诱导激酶/帕金森蛋白; AMPK/ULK1: 腺苷酸活化蛋白激酶/类似自噬激活激酶1; CaM: 钙调蛋白.

放、调节糖代谢等. 因此, 脾气虚肌肉无力可能与CaM信号通路相关. 综上, 脾气虚会导致线粒体结构异常, 通过影响线粒体自噬系统, 诱导细胞凋亡, 从而导致结构损伤、肌肉能量减少, 引起肌无力, 还能通过信号通路来调节蛋白表达从而导致肌无力.

5.2 脾气虚与骨骼　“脾合肌肉主四肢”, 四肢运动与骨骼结构密不可分, 脾运化水谷滋养全身, 骨骼康健则运动灵活. 骨质疏松症以脾虚为本, 多发生于女性, 与女性闭经有密切关系; 脾失健运, 则气血生化乏源, 气血亏虚、营血不足, 从而导致任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 加速月经的闭止和骨质疏松症的发生[54]. 脾气虚时, 雌二醇分泌减少、雌激素受体减少, 孕酮升高, 由于雌二醇和雌激素受体的水平下降, 影响下丘脑神经递质分泌, 从而对下丘脑—垂体—性腺轴产生抑制, 导致了子宫的萎缩[55]; 脾气虚证可导致大鼠血清雌二醇、血清睾酮、性激素水平下降[56], 而骨质疏松症的发生与年龄相关, 绝经女性雌激素水平低下, 雌激素缺乏通过增加破骨细胞再吸收活性而不相应增加成骨细胞活性来损害正常循环, 因此再吸收的骨量大于沉积的量, 导致骨的净损失, 骨质疏松发病率升高[57]. 综上, 脾气虚是骨质疏松症的重要病机, 脾气虚时会引起性激素分泌紊乱从而导致骨质破坏. (图2).

6 思考

脾为气血生化之源, 能够化生水谷精微以濡养全身, 对于人体生长发育至关重要. 现代医学消化系统、血液循环系统、免疫系统、运动系统等疾病都存在脾气虚损的情况, 可见脾气虚证的证候表现, 临床辨证分型具有脾气虚证辨证类型. 近现代以来, 随着医药科技的不断进步及中医药研究的不断深入, 现代医学对于脾气虚证的研究更加深入, 对脾气虚的机理进一步明确, 各学者们基于中医传统理论与现代科学技术深入探索了脾气虚证的本质, 目前对脾气虚证的研究已从消化吸收障碍、胃肠运动障碍、免疫功能低下、四肢无力等宏观表现逐渐过渡到胃肠激素、免疫因子、信号通路等微观指标, 这为中医的微观辨证提供了依据. 现代研究发现, 中医学脾气虚证的证候表现与现代医学中物质与能量代谢、内分泌、组织结构等相关, 病因复杂, 中医药在治疗此类疾病多以益气健脾为主. 本文对脾气虚证与消化系统、血液循环系统、免疫系统、运动系统的关系进行综述, 深入探讨了脾气虚证的中医学本质, 为现代中医证型的规范化研究提供了一种思路. 此外, 深入了解脾气虚的本质, 了解疾病的发病机制, 有助于临床靶向治疗, 提高中医药的有效性、科学性, 为中医药全球化、科学化发展奠定了丰厚的研究基础.

7 参考文献

1 任健主编. 中医诊断学. 济南: 山东科学技术出版社 2020; 157
2 汪永锋, 杨丽霞, 康开彪, 徐晓艳. 基于现代医学理论剖析中医脾的解剖位置及脏腑功能. 中医研究 2016; 29: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2016.02.01]
3 南梦蝶, 程诺, 贺倩, 刘远欧, 刘玥芸. 脾气虚证与神经内分泌相关的生化指标的关联性研究概述. 环球中医药 2020; 13: 930-937 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2020.05.043]
4 高希言, 朱平生, 田力主编. 中医大辞典. 太原: 山西科学技术出版社 2017; 1069-1070
5 王庆其, 陈晓主编. 实用内经词句辞典(修订版). 上海: 上海科学技术出版社2017; 200-378
6 李挺(明). 医学入门. 南昌: 江西科学技术出版社 1988; 135
7 张玉萍主编; 包来发等注. 黄帝内经•灵枢. 福州: 福建科学技术出版社2012; 65-125
8 王冰(唐)撰注; 鲁兆麟主校. 黄帝内经•素问. 沈阳: 辽宁科学技术出版社 1997; 40
9 钟森杰, 李静, 李琳, 黄淑敏, 杨梦, 邱宏, 程彬, 胡志希. 脾气虚证的诊断标准及客观化研究述评. 时珍国医国药 2021; 32: 421-423 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.02.51]
10 程传浩. 脾胃论白话解. 郑州: 河南科学技术出版社 2019; 5
11 王欢. 胃肠激素与胃肠道功能及疾病的关系. 医学综述 2013; 19: 2735-2738 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.15.016]
12 田苇, 巩子汉, 杨晓轶, 朱立鸣, 段永强, 成映霞, 杜娟, 李兰珍, 王燕. 脾气虚证大鼠脑肠肽动态变化及四君子汤干预效应研究. 中国中医药信息杂志 2015; 22: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2015.09.019]
13 李静儒, 王艳杰, 何涛, 赵丹玉, 丛培玮, 冯晓帆, 崔勇, 郭隽馥, 王德山. 脾气虚模型大鼠胃窦血管活性肠肽表达变化及四君子丸对其的影响. 时珍国医国药 2016; 27: 757-758 [DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2016.03.092]
14 郑小伟, 包素珍, 王颖, 宋红. 实验性脾气虚大鼠血清胃泌素、胃窦G细胞的变化及黄芪建中汤的干预. 浙江中医药大学学报 2009; 33: 665-667 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2009.05.031]
15 施旭光, 王闽予, 翟理祥, 邓淙友, 吴美音. 补中益气汤配伍对脾气虚大鼠胃泌素及其基因表达的影响. 中药新药与临床药理 2012; 23: 609-612 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2012.06.004]
16 修宗昌, 陈群, 尚文璠. 脾气虚证小肠运动异常的VIP/NO信号转导机制初探. 上海中医药杂志 2006; 40: 55-56 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2006.02.025]
17 尚冰, 丛培玮, 王艳杰, 赵丹玉, 冯晓帆, 张林. 脾气虚和脾阳虚模型大鼠空肠组织葡萄糖转运体5表达水平变化的实验研究. 中国全科医学 2016; 19: 332-336 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.03.019]
18 丛培玮, 尚冰, 王艳杰, 赵丹玉, 张林, 王德山. 脾气虚和脾阳虚模型大鼠脑肠肽与下丘脑葡萄糖转运体1及葡萄糖转运体3表达水平变化的实验研究. 中国全科医学 2016; 19: 2201-2205 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.18.018]
19 李庆明, 吴义芳, 吴金浪, 陈卫, 王连源, 罗汉川, 黄启辉, 邓宇飞. 脾气虚证壁细胞线粒体, G细胞分泌颗粒与血清胃泌素, 胃粘膜SOD、MDA的变化. 中山医科大学学报 1995; 16: 45-48
20 谢海媚, 梁裕琪, 黄也, 杨龙, 王丽辉, 邱向红, 陶双友, 林传权. 慢性非萎缩性胃炎及重症肌无力脾气虚证患者唾液淀粉酶活性比值上升的影响因素研究. 中华中医药杂志 2021; 36: 3648-3652
21 施旭光, 曾元桂, 林荣锋, 吴美音, 黄曼婷. 补中益气汤不同黄芪药量对脾气虚大鼠糖代谢酶的影响. 中医药信息 2014; 31: 23-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2406.2014.05.008]
22 黄娟, 施家希, 刘海涛, 黄张杰, 吴美音, 施旭光. 补中益气汤不同配伍对脾虚大鼠血清淀粉酶、H+, K+-ATPase及糖代谢酶活性的影响. 中药材 2017; 40: 2191-2194 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.09.043]
23 富晓旭, 刘桎, 高泓, 谢红艳, 钟文, 谢春光. “脾气散精”环节在机体糖调节中发挥核心作用的理论探讨. 中国中医基础医学杂志 2021; 27: 398-399+426 [DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.03.010]
24 朱章志, 黄从强, 何敏. 健脾益气中药对脾气虚证2型糖尿病大鼠胰岛素介体的影响. 中药新药与临床药理 2004; 15: 107-109 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2004.02.011]
25 张少崇, 李灿东, 黄守清. 气虚、血虚与红细胞、血红蛋白值相关性研究. 甘肃中医学院学报 2006; 23: 21-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8450.2006.05.009]
26 牛江涛, 曹瑞, 司昕蕾, 边甜甜, 辛二旦, 张爱霞, 李越峰. 红芪与炙红芪对脾气虚大鼠免疫功能的干预作用. 中国医院药学杂志 2020; 40: 265-268+343 [DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.03.05]
27 张育贵, 张淑娟, 牛江涛, 司昕蕾, 边甜甜, 吴红伟, 李东辉, 李越峰. 炙黄芪和炙红芪干预脾气虚大鼠的药效比较研究. 中国中药杂志 2021; 46: 5641-5649 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210310.301]
28 李成, 贺濛初, 舒迎霜, 何嫣婷, 冯士彬, 李玉, 王希春, 吴金节. 加味四君子汤对脾气虚犬血清细胞因子水平、肠道免疫球蛋白水平以及脾脏组织形态及功能的影响. 甘肃农业大学学报 2019; 54: 17-25 [DOI: 10.13432/j.cnki.jgsau.2019.02.003]
29 张楠, 贾波, 祝捷, 罗云波, 贺晓芳, 刘兴隆, 彭腾, 彭成. 白术茯苓汤提取分离组分对脾气虚大鼠血浆胃肠激素及肠道局部免疫功能的影响. 中国医药导报 2009; 6: 17-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2009.29.008]
30 王坤芳, 冯玉华, 梁志刚, 杨育同. 脾气虚型亚健康状态大鼠的细胞免疫功能.山西中医学院学报 2015; 16: 25-26, 29 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2015.02.012]
31 刘兴隆, 贾波, 闫华, 祝捷, 张丰华, 彭腾, 姜岑, 林薇, 莫书容, 李晓红, 岳美颖, 钟强. 基于肠“神经-免疫”网络的白术茯苓汤不同配比干预脾气虚型克罗恩病机制研究的探讨. 世界科学技术-中医药现代化 2014; 16: 2060-2064 [DOI: 10.11842/wst.2014.09.038]
32 徐文, 高丕明, 虞亚明, 罗小兵, 黄玉霞, 季闻涛, 郭莉, 邹明. 脾气虚质大鼠模型免疫学指标研究. 中国血液流变学杂志 2018; 28: 135-137 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2018.02.003]
33 邹明, 高丕明, 虞亚明, 罗小兵, 张红梅, 刘小莉, 张静, 季闻涛, 郭莉. 不同强度运动训练对脾气虚质大鼠免疫学指标的影响研究. 中国医学前沿杂志(电子版) 2019; 11: 50-55 [DOI: 10.12037/YXQY.2019.03-09]
34 罗云坚, 修宗昌, 黄穗平, 周丹, 林莉. 脾气虚证免疫相关基因组学机制初探. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 311-314 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2005.04.006]
35 林立佳. 小西洋参汤治疗脾气虚证的实验研究. 中国中医基础医学杂志 2004; 10: 22-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2004.12.009]
36 陈志斌, 刘中友, 连林辉, 陈比特, 陈国通. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证型与红细胞免疫功能的相关性. 福建中医药大学学报 2012; 22: 1-3 [DOI: 10.13261/j.cnki.jfutcm.002592]
37 Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh)* 2021; 8: e2004433 [PMID: 34114369 DOI: 10.1002/advs.202004433]
38 彭勃. 血证论. 上海: 第二军医大学出版社 2005; 18
39 薛海滨. 贫血当从气虚论治浅析. 陕西中医 2012; 331102-1103 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2012.08.102]
40 徐文, 邹明, 高丕明, 张红梅, 刘小莉, 张静, 郭莉, 虞亚明. 红细胞分布宽度对气虚质大鼠辅助诊断的评价. 实用医院临床杂志 2020; 17: 105-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.02.032]
41 林贺, 皮子凤, 门丽慧, 陈维佳, 刘志强, 刘忠英. 非靶向代谢组学用于藜芦妨害人参治疗脾气虚的机制研究. 分析化学 2016; 44: 1755-1762 [DOI: 10.11895/j.issn.0253-3820.160224]
42 连紫宇, 朱磊, 刘亚军, 胡静怡, 程成, 沈洪. 溃疡性结肠炎脾气虚证患者代谢特征研究. 南京中医药大学学报 2021; 37830-836 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0830]
43 李锦灵, 梁一彪, 梁丽萍, 罗琳, 王晖. 不同大鼠脾气虚证模型对血常规指标的影响. 广东药科大学学报 2017; 33: 217-220 [DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2017022003]
44 李金双, 刘子怡, 郭宇鹏, 侯美琪, 朱爱松. 基于水血食论脾气虚是动脉粥样硬化的始动因素. 云南中医中药杂志 2020; 41: 100-102 [DOI: 10.16254/j.cnki.53-1120/r.2020.03.030]
45 乔海峰, 刘文俊, 刘旭东, 王凌志, 刘慧慧, 王德山, 单德红. 脾气虚大鼠主要消化吸收结构表面血流量及血清TXA_2/PGI_2

比值的研究. 中国医学创新 2017; 14: 45-48 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.05.011]
46 黄元御(清). 四圣心源. 北京: 中国医药科技出版社 2020; 5
47 张景岳(明). 类经. 太原: 山西科学技术出版社 2013; 95
48 刘文俊, 李振钰, 许欣竹, 冷雪, 陈文娜, 穆靖洲, 单德红. 脾气虚证大鼠股四头肌线粒体自噬水平及AMPK/ULK1途径变化的研究. 北京中医药大学学报 2019; 42: 760-765 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.09.010]
49 段志园, 许欣竹, 谢鑫, 刘文俊, 陈靖, 柴纪严, 吴成举, 单德红. 四君子汤对脾气虚证模型大鼠股四头肌线粒体自噬和细胞凋亡水平的影响. 世界科学技术-中医药现代化 2020; 22: 3900-3905 [DOI: 10.11842/wst.20200108009]
50 宋飞飞, 范英丽, 刘慧慧, 刘旭东, 于化新, 单德红. 脾气虚大鼠股四头肌细胞线粒体动力学和自噬相关蛋白表达的研究. 时珍国医国药 2021; 32: 2046-2048 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.08.76]
51 宋飞飞, 范英丽, 刘文俊, 马丹, 王路, 单德红. 脾气虚大鼠股四头肌线粒体蛋白质控的研究. 中华中医药学刊 2019; 37: 915-918 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.04.034]
52 成映霞, 段云燕, 段永强, 程卫东, 杨晓轶, 杜娟, 刘靓, 朱立鸣, 梁玉杰, 安耀荣, 高建德, 田革. 脾气虚大鼠骨骼肌组织钙调蛋白信号通路中CaM及CaMKⅡ基因表达变化. 中国老年学杂志 2015; 35: 3489-3492 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.13.001]
53 成映霞, 段永强, 梁玉杰, 杨晓轶, 杜娟, 刘靓, 程卫东, 朱立鸣, 安耀荣, 高建德. 脾气虚大鼠肝组织三磷酸腺苷酶活性和CaMKⅡ通路CaM、CaMKⅡ蛋白表达的变化.中国实验动物学报 2015; 23: 40-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.01.008]
54 盛彤, 谢培凤, 王新祥, 郭翔宇, 商学征, 关菘, 周晖, 易文明, 张涛静. 骨质疏松症中医脾虚病机认识的现代医学基础. 中国骨质疏松杂志 2013; 19: 509-513 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2013.05.019]
55 陈家旭, 陈易新, 季绍良, 瞿德竑, 徐洪雁, 唐已婷, 赵歆, 刘晓兰, 康纯洁, 刘燕. 健脾益气止血方对脾气虚大鼠血清E2、P及下丘脑、子宫ER、PR的影响. 北京中医药大学学报 2002; 25: 17-20 [DOI: 10.3321/j.issn:1006-2157.2002.04.007]
56 林立佳, 肖承悰. 脾气虚证对性激素影响的实验研究. 四川中医 2005; 23: 21-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3649.2005.06.012]
57 Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 155-170 [PMID: 24176761 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008]

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 © 2022 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病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 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).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月28日; 30(16): 701-709

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.701

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

NLRC5基因多态性与胃癌易感性的关系

倪栋琼, 谭惠城, 张欣怡, 邵 欢, 黄 宣

倪栋琼, 绍兴文理学院附属医院 浙江省绍兴市 312000

谭惠城, 张欣怡, 邵欢, 黄宣, 浙江中医药大学附属第一医院 浙江省杭州市 310006

倪栋琼, 住院医师, 研究方向为消化道恶性肿瘤的发病机制与治疗.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81673745; 浙江省医药卫生科技计划, No. 2020RC025.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由倪栋琼完成; 病例选择、样本取材、临床资料整理由张欣怡, 邵欢完成; 免疫电泳分析和基因分型由谭惠城完成; 课题设计、文章修改和审阅由黄宣完成.

通讯作者: 黄宣, 博士, 教授, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. huangxuan1976@163.com

收稿日期: 2022-05-20
修回日期: 2022-06-23
接受日期: 2022-08-18
在线出版日期: 2022-08-28

Relationship between *NLRC5* gene polymorphisms and gastric cancer susceptibility

Dong-Qiong Ni, Hui-Cheng Tan, Xin-Yi Zhang, Huan Shao, Xuan Huang

Dong-Qiong Ni, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Hui-Cheng Tan, Xin-Yi Zhang, Huan Shao, Xuan Huang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673745; Zhejiang Medical and Health Science and Technology Project, No. 2020RC025.

Corresponding author: Xuan Huang, PhD, Doctor, Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. huangxuan1976@163.com

Received: 2022-05-20
Revised: 2022-06-23
Accepted: 2022-08-18
Published online: 2022-08-28

Abstract

BACKGROUND

The NF-κB signaling pathway exerts a synergistic effect on gastric carcinogenesis. NLRC5 is an upstream regulator of the NF-κB signaling pathway, which is closely related to gastric carcinogenesis. Since NLRC5 expression is different among gastric cancer patients, we speculated that it might be related to *NLRC5* gene polymorphisms. We explored the associations between *NLRC5* gene polymorphism and gastric carcinogenesis through gene sequencing.

AIM

To investigate the associations of the *NLRC5* rs56315364 and rs289726 gene polymorphisms with gastric cancer susceptibility and prognosis.

METHODS

A total of 75 gastric cancer patients and 59 healthy volunteers (age- and sex-matched) were enrolled in the study from September 2014 to October 2016. The *NLRC5* rs56315364 and rs289726 genotypes were determined by first-generation sequencing of PCR products. Sequencing products were analyzed using MegAlign and Chromas 2.4.3 software. Differences in *NLRC5* gene polymorphisms between patients with gastric cancer and healthy volunteers were identified to investigate the relationship between *NLRC5* gene polymorphisms and the prognosis of gastric cancer.

RESULTS

The *NLRC5* rs56315364 CC genotype increased the risk of gastric cancer [odds ratio (OR) = 7.06, 95% confidence interval (CI): 2.81-17.72], as did the rs289726 TC and CC

genotypes (OR = 11.04, 95%CI: 4.29-28.43; OR = 4.77, 95%CI: 1.57-14.48, respectively). There was no significant difference in the genotype frequency of *NLRC5* rs56315364 and rs289726 between the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-negative group and the *H. pylori*-positive group ($P > 0.05$). Survival analysis showed that the *NLRC5* rs289726 genotype was correlated with the prognosis of gastric cancer ($P < 0.05$), and the *NLRC5* rs289726 CC genotype was associated with the worst prognosis. Multivariate Cox regression analysis showed that age and tumor-node-metastasis (TNM) stage were correlated with the prognosis of gastric cancer patients ($P < 0.05$)

CONCLUSION

The *NLRC5* rs56315364 CC and rs289726 TC genotypes significantly increase the risk of gastric cancer. Older age and higher TNM stage are associated with the worse prognosis of patients with gastric cancer. The prognosis of gastric cancer patients with *NLRC5* rs289726 CC genotype is the worst.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *NLRC5*; Gene polymorphism; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Prognosis

Citation: Ni DQ, Tan HC, Zhang XY, Shao H, Huang X. Relationship between *NLRC5* gene polymorphisms and gastric cancer susceptibility. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(16): 701-709
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/701.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.701

摘要

背景

NF-κB信号通路对胃癌的发生起协同作用, 而NLRC5作为其上游因子, 与胃癌的发生密切相关. 但是NLRC5在不同胃癌患者中的表达不同, 可能与NLRC5基因多态性有关, 我们通过基因测序来研究NLRC5基因多态性与胃癌的关系.

目的

探讨NLRC5基因多态性与胃癌易感性及胃癌患者预后的关系.

方法

选用2014-09/2016-10浙江中医药大学附属第一医院胃癌患者75例和同期健康人群59例(年龄和性别匹配)作为研究对象, 采用PCR产物一代测序法检测NLRC5rs56315364和rs289726基因型, 测序产物采用MegAlign和Chromas 2.4.3软件进行分析, 比较胃癌患者和健康人群NLRC5基因多态性与胃癌患者预后的关系.

结果

NLRC5rs56315364 CC基因型增加胃癌发病风险(OR = 7.06, 95%CI: 2.81-17.72), rs289726TC、CC基因型增加胃癌发病风险(OR = 11.04, 95%CI: 4.29-28.43; OR = 4.77, 95%CI = 1.57-14.48), 且幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阴性和阳性组间无显著差异($P>0.05$). 生存分析结果显示NLRC5rs289726基因型与胃癌预后有关($P<0.05$), 且CC基因型的胃癌患者预后最差. COX多因素回归分析发现年龄和TNM分期与胃癌患者预后显著相关($P<0.05$).

结论

NLRC5rs56315364CC基因型和NLRC5rs289726TC基因型增加胃癌的发病风险. 年龄越大、TNM分期越高, 胃癌患者预后越差, NLRC5 rs289726携带CC基因型的胃癌患者预后最差.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: NLRC5; 基因多态性; 胃癌; 幽门螺杆菌; 预后

核心提要: NLRC5通过参与调控NF-κB信号通路, 与胃癌的发生密切相关, 其机制尚不明确. 不同胃癌患者中NLRC5表达不同, 其基因多态性与胃癌和幽门螺杆菌相关胃癌的易感性及患者预后密切相关.

文献来源: 倪栋琼, 谭惠娴, 张欣怡, 邵欢, 黄宣. NLRC5基因多态性与胃癌易感性的关系. 世界华人消化杂志 2022; 30(16): 701-709
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/701.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.701

0 引言

我国是胃癌的高发地区, 发病率位于全部恶性肿瘤的第二位, 死亡率也位居前列, 造成严重的经济负担[1,2]. 胃癌的病因还不完全清楚, 由多种环境因素和遗传因素共同导致的, 其中环境因素包括微生物如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、EB病毒感染等, 从而改变了细胞增殖、凋亡, 最终可能导致肿瘤发生[3]. 核转录因子-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB)信号通路是细胞内重要的核因子, 在机体的免疫应答, 细胞增殖, 肿瘤的发生等方面发挥重要作用[4], 在炎症和肿瘤的关系中的作用受到广泛关注. 核苷酸结合结构域受体家族含CARD结构域-5(NLRC family, CARD domin containing 5, NLRC5)可以在胃癌、恶性黑色素瘤、肾癌、肝癌、宫颈癌、结直肠癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤中广泛表达[5,6]. 胃癌的发生与慢性炎症密切相关, 研究

表 1　研究对象的一般资料

		胃癌患者*n*(%)	健康对照人群*n*(%)	χ^2	*P*
性别	男	39(52.0)	30(50.8)	0.18	0.90
	女	36(48.0)	29(49.2)		
年龄(mean ± SD)(岁)		64.76 ± 9.99	62.05 ± 9.02		0.11
幽门螺杆菌感染	阳性	37(49.3)	30(50.8)	0.03	0.86
	阴性	38(50.7)	29(49.2)		
TNM分期	Ⅰ期	8(10.7)	–	–	–
	Ⅱ期	23(30.7)	–	–	–
	Ⅲ期	39(52.0)	–	–	–
	Ⅳ期	5(6.6)	–	–	–
分化程度	低分化	43(57.3)	–	–	–
	中分化	27(36.0)	–	–	–
	高分化	5(6.7)	–	–	–
肿瘤部位	贲门	17(22.7)	–	–	–
	非贲门	58(77.3)	–	–	–
肿瘤大小(T)	TⅠ/Ⅱ期	10(13.3)	–	–	–
	TⅢ/Ⅳ期	65(86.7)	–	–	–
出现淋巴结转移		48(64.0)	–	–	
出现远处转移		5(6.7)	–	–	
术后进行化疗		29(38.7)	–	–	
随访患者情况	存活	29(38.7)	–	–	–
	死亡	46(61.3)	–	–	–

发现*H. pylori*感染胃黏膜细胞后, 产生的炎性细胞因子如[肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白细胞间介素-1(interleukin-1, IL-1)]可以激活NF-κB信号通路, 导致多种细胞趋化因子的产生上调, 对胃癌发生发挥协同作用[7,8]. 其中NLRC5是NF-κB信号通路的上游因子, 参与调控NF-κB信号通路. 但是目前NLRC5在胃癌中的作用尚不明确. NLRC5在不同胃癌患者之间表达不同, 72.2%的胃癌患者NLRC5表达阳性, 而27.8%表达阴性, 并且与胃癌患者的TNM分期和淋巴结转移存在一定关系[5].

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是一组基于基因组水平单核苷酸变异的多态性. 作为第三代遗传标记, SNP被应用于疾病的精细定位, 尤其是复杂的疾病易感基因. 研究表明XPG、ERCC1、LIG3基因多态性可能影响胃癌发病风险[9-11]. NLRC5在胃癌患者之间表达不同, 我们推测可能与NLRC5基因多态性有关. 因此本研究采用病例对照方法, 研究NLRC5rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性及预后的关系.

1 材料和方法

1.1 材料　本研究纳入病例组共计75例及对照组59例. 具体一般资料见表1, 显示两组性别年龄匹配(*P*>0.05). 我们通过电话随访的方式获得胃癌患者的生存资料, 随访时间至2019-12-31, 生存时间是从手术之日起至随访结束的时间或两次不同的事件发生之间的时间, 平均生存时间(34.44±16.39) mo, 至随访日期结束为止胃癌患者死亡46人(61.3%), 存活29人(38.7%). 本研究经过浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会的批准(2020-K-199-01).

纳入标准和排除标准: 病例组为浙江中医药大学附属第一医院2014-09/2017-10期间经手术切除后病理确诊为胃癌且一般资料齐全的患者. 排除标准: (1)排除患有自身免疫性疾病及炎症性疾病, 如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等; (2)排除有胃癌家族史的患者; (3)排除于手术治疗前曾行放化疗的患者.

对照组为同期进行胃镜检查的健康体检人群, 除*H. pylori*感染外无其他消化道疾病史. 排除标准: 排除其他心脏、肺脏、肝脏、肾脏等重大脏器疾病、无高血压、糖尿病等慢性疾病史, 无各种恶性肿瘤、自身免疫性疾病、炎症性疾病及传染病等疾病史.

1.2 方法

1.2.1 观察指标及评价标准: 胃癌的分化程度由经验丰富的的病理科医师来进行分类; 胃癌的组织大小、肿

表 2 胃癌组与健康对照组NLRC5基因多态性的比较结果

基因型	GC组(%)	对照组(%)	OR(95%CI)	P^a
rs56315364				
TT	10(13.3)	24(40.7)	1.0	–
TC	15(20)	18(30.5)	2.00(0.73–5.47)	0.18
CC	50(66.7)	17(28.8)	7.06(2.81–17.72)	0.00
rs289726				
TT	8(10.6)	30(50.8)	1.0	–
TC	53(70.7)	18(30.5)	11.04(4.29–28.43)	0.00
CC	14(18.6)	11(18.7)	4.77(1.57–14.48)	0.006

^aP<0.05与对照组比较.

瘤对胃壁的浸润深度、是否出现淋巴结转移及远处转移等情况采用国际抗癌联合会(Union Internationale Contre le Cancer, UICC)的最新胃癌TNM分级标准进行评判.

1.2.2 基因分型: 采用GeneJET FFPE DNA Purification Kit进行提取, 操作步骤严格按照说明书进行, PCR引物设计采用Primer Premier 6.0软件进行, 引物序列为然后由引物生工生物工程(上海)股份有限公司负责合成, 再进行PCR扩增, rs56315364引物序列为GGAGAGGTGGAGGTTGCACCGCTATCAGCACATCATACCTT, 扩增长度为447bp, rs289726引物序列为GGACTACTGAAGGCTCGATTCGAGGCCATCACTGTACCTCAT, 扩增长度为422 bbp. PCR结束后, 取5 ul进行电泳分析, 剩余PCR产物送往生工生物工程(上海)股份有限公司进行一代测序, 测序产物采用MegAlign和Chromas 2.4.3软件进行分析, 用人工比对的方法获得SNP位点的基因型.

统计学处理 统计分析在SPSS 19.0软件中完成, 以P<0.05为具有统计学意义. 采用χ^2检验对NLRC5基因型的分布差异进行分析; 采用二元Logistic回归分析计算基因型与胃癌发病风险因素优势比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence intervals, CI), 来表示NLRC5各基因型与胃癌发病风险的相关性; NLRC5基因多态性与胃癌患者预后的关系采用Log-Rank检验和Kaplan-Meier生存曲线进行单因素分析, 同时采用COX回归进行多因素分析.

2 结果

2.1 基因测序结果 见图1、图2.

2.2 NLRC5基因多态性检测分析结果 NLRC5rs56315364位点中, 胃癌组TT基因型占10例(13.3%), TC基因型占15例(20%), CC基因型占50例(66.7%). 对照组TT、TC、CC基因型则分别为24例(40.7%)、18例(30.5%)和17例(28.8%). 与TT基因型相比, CC基因型增加胃癌发病风险(OR = 7.06, 95%CI = 2.81-17.72, P = 0.00), 而TC基因型无显著差异(OR = 2.00, 95%CI = 0.73-5.47, P = 0.18) . NLRC5rs289726位点中, 胃癌组TT基因型占8例(10.6%), TC基因型占53例(70.7%), CC基因型占14例(18.6%). 对照组TT、TC、TC基因型则分别30例(50.8%)、18例(30.5%)和11例(18.7%). 与TT型相比, TC、CC基因型可以增加胃癌发病风险(OR = 11.04, 95%CI = 4.29-28.43; OR = 4.77, 95%CI = 1.57-14.48)(表2).

2.3 NLRC5基因多态性和*H. pylori*感染对胃癌的作用 在胃癌患者中*H. pylori*阳性组和*H. pylori*阴性组中NLRC5rs56315364和rs289726的基因型频率无显著差异(χ^2 = 1.71, P = 0.43; χ^2 = 0.79, P = 0.66). 在对照组中*H. pylori*阳性组和*H. pylori*阴性组中NLRC5rs56315364和rs289726的基因型频率无显著差异(χ^2 = 0.43, P = 0.81; χ^2 = 2.59, P = 0.27)(表3).

2.4 NLRC5基因多态性与胃癌患者预后的关系 采用Kaplan-Meier生存曲线分别对NLRC5rs56315364、NLRC5rs289726的不同基因型胃癌患者进行生存分析. NLRC5rs56315364不同基因型的胃癌患者生存率无明显差别(Log Rank P = 0.40)(图3). NLRC5rs289726不同基因型的胃癌患者生存率存在显著差异(Log Rank P = 0.009), NLRC5 rs289726出现CC基因型胃癌患者的预后最差(图4). Cox回归多因素分析结果显示, 年龄和TNM分期与胃癌患者预后显著相关(P = 0.00, P = 0.026)(表4).

3 讨论

NLRC5在先天性和适应性免疫应答中发挥重要的作用, 参与调控Ⅰ类MHC基因表达和Ⅰ类MHC抗原提呈过程中相关基因表达, 参与调控NF-κB信号通路、IFN信号通路和抗病毒免疫反应等[12,13]. NLRC5可以阻断IKK复合物, 通过与IKKα/IKKβ反应并抑制其磷酸化负调控NF-κB信号通路[14]. 研究显示NLRC5特异性敲除能够促

表 3　胃癌患者中*H. pylori*阳性组与*H. pylori*阴性组NLRC5基因多态性的比较结果

	基因型	*H. pylori*阳性(%)	*H. pylori*阴性(%)	χ^2	P^a	OR(95%CI)
胃癌组	rs56315364					
	TT	6(16.2)	4(10.5)			1.0
	TC	9(24.3)	6(15.8)	1.71	0.43	1.00(0.20–5.12)
	CC	22(59.5)	28(73.7)			0.52(0.13–2.09)
	rs289726					
	TT	3(8.1)	5(13.2)			1.0
	TC	26(70.3)	27(71.1)	0.79	0.66	1.61(0.35–7.41)
	CC	8(21.6)	6(15.7)			2.22(0.38–13.18)
对照组	rs56315364					
	TT	11(36.7)	13(44.8)			1.0
	TC	10(33.3)	8(27.6)	0.43	0.81	1.48(0.43–5.05)
	CC	9(30.0)	8(27.6)			1.33(0.38–4.62)
	rs289726					
	TT	14(46.7)	16(55.2)			1.0
	TC	10(33.3)	8(27.6)	2.59	0.27	1.43(0.44–4.62)
	CC	6(20.0)	5(17.2)			1.37(0.34–5.49)

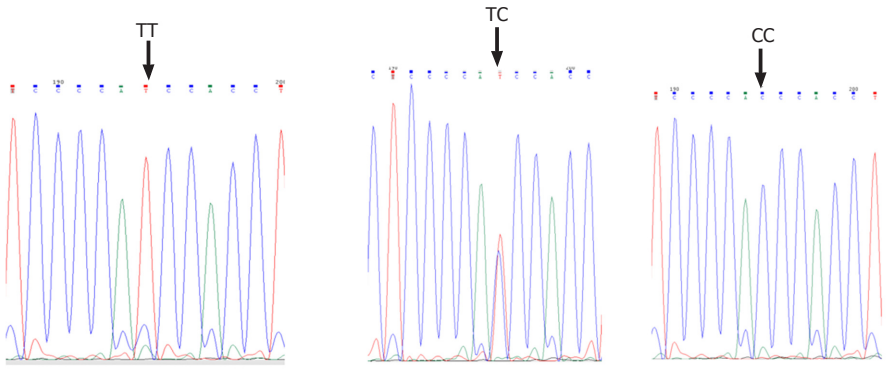
[a]*P*<0.05与胃癌患者中*H. pylori*阴性组比较. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 4　影响胃癌患者预后因素的多变量Cox回归分析

因素	B	SE	Wald	HR(95%CI)	*P*
年龄	0.077	0.021	13.047	1.08(1.04–1.13)	0.00
性别					
女	–	–	–	1.00	–
男	–0.256	0.32	0.63	0.77(0.41–1.46)	0.43
TNM分期					
TNM Ⅰ/Ⅱ期	–	–	–	1.00	–
TNMⅢ/Ⅳ期	0.74	0.33	5.16	2.12(1.11–4.07)	0.023
肿瘤部位					
非贲门癌	–	–	–	1.00	–
贲门癌	0.34	0.37	0.85	1.41(0.68–2.92)	0.36
分化程度					
低分化	–	–	–	1.00	0.67
中分化	–0.32	0.35	0.81	0.73(0.36–1.46)	0.37
高分化	–0.081	0.64	0.016	0.92(0.26–3.24)	0.90
幽门螺杆菌感染	0.015	0.33	0.002	1.02(0.54–1.92)	0.96
rs56315364					
TT	–	–	–	1.00	–
TC	0.39	0.40	0.12	1.15(0.53–2.49)	0.73
CC	0.15	0.54	0.034	0.91(0.32–2.61)	0.86
rs289726					
TT	–	–	–	1.00	0.008
TC	–0.15	0.49	0.093	0.86(0.33–2.25)	0.76
CC	1.02	0.57	3.20	2.77(0.91–8.47)	0.073

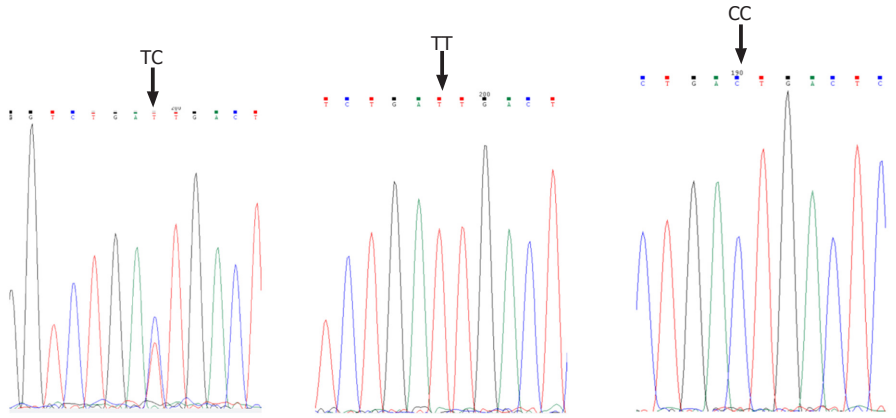
进NF-κB信号转导, 且诱导其下游炎症因TNF-α和IL-6表达[15].

研究表明[16-22], 炎症反应相关的基因遗传多态性与胃癌易感性及预后相关, 如IL、TLRs基因多态性等. 目



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.701 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　NLRC5 rs56315364位点的测序结果显示的三种基因型(TT基因型、TC基因型、CC基因型).



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.701 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

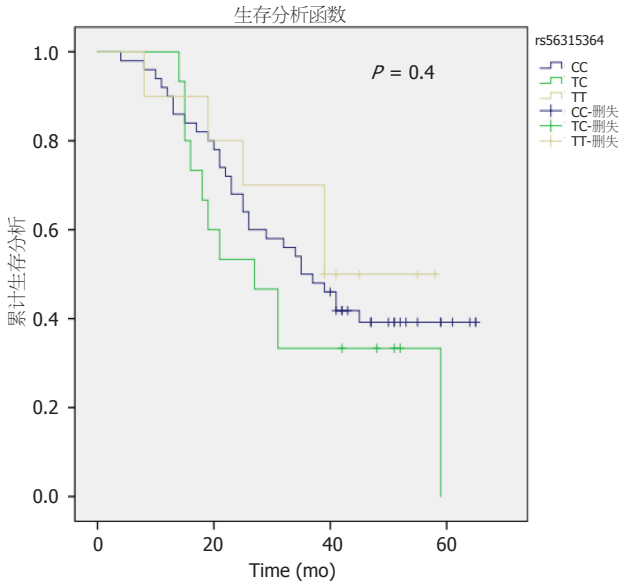
图 2　NLRC5 rs289726位点的测序结果示的三种基因型(TC基因型、TT基因型、CC基因型).

前研究发现NLRC5rs289723与慢性轻度牙周炎和慢性局部牙周炎的风险增加密切相关, 特别是A/A基因型与慢性牙周炎发生相关[23], 另外NLRC5 rs27194和rs289747基因多态性与结直肠恶性肿瘤的发生及5-FU化疗预后相关[24]. 而NLRC5基因多态性与胃癌的关系尚未有过报道. *H. pylori*导致胃癌发生的具体机制不明, 但是并非所有人感染*H. pylori*后均会发生胃癌, 这可能与NLRC5基因多态性有关. 本研究通过病例对照研究, 探讨了NLRC5基因多态性与胃癌易感性及*H. pylori*感染相关胃癌之间的关系. 我们发现rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性之间存在显著相关性, rs56315364 CC基因型和rs289726 TC及CC基因型与胃癌的发病风险增加有关(P<0.05).

已经有不少研究发现NF-κB信号通路参与*H. pylori*相关胃癌的发生[25-28]. 一些研究结果显示在*H. pylori*感染后, 胃黏膜NLRC5水平升高, 并且与胃炎的严重程度有关[29]. 另外一项研究分别从胃癌患者和胃炎患者中分离的两种*H. pylori*菌株感染单核巨噬细胞(THP-1细胞)后, 结果发现NLRC5的表达是下调至少两倍[8]. 但是遗憾的是, 我们分别比较了*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性胃癌患者的rs56315364和rs289726的基因型频率, 结果显示这两个位点的基因多态性与*H. pylori*感染在胃癌发生中无协同作用(P>0.05). 这与我们先前的猜测不符, 可能是*H. pylori*感染导致NLRC5的其他位点发生突变. 因此, 我们可能需要进一步分析NLRC5的其他几个位点基因多态性与*H. pylori*感染之间的关系, 并增加研究的样本量, 来进一步探索NLRC5基因多态性与*H. pylori*感染及*H. pylori*相关胃癌的易感性的关系.

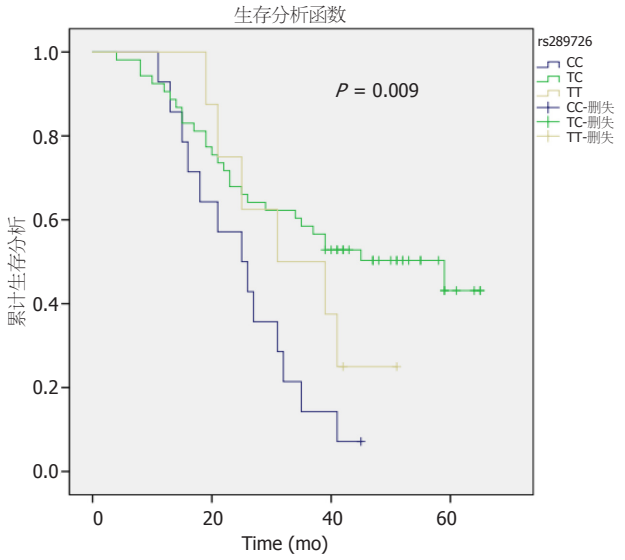
胃癌患者的预后与多种因素密切相关, 如年龄、肿瘤部位、TNM分期、肿瘤大小、病理类型、营养状况、HER2表达等[30-32]. 本研究进行生存分析后发现, rs289726基因多态性与胃癌患者的预后显著相关(P<0.05), TC基因型的胃癌患者术后生存时间较TT基因型和CC基因型的患者长. COX回归多因素分析结果显示, 年龄、TNM分期及rs289726TC基因型与胃癌患者预后相关(P<0.05).

本研究的创新性在于以往没有NLRC5基因多态性与胃癌相关性的研究, 我们纳入胃癌患者和健康对照人



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.701 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3 NLRC5rs56315364与胃癌预后的生存曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.701 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4 NLRC5rs289726与胃癌预后的生存曲线.

群对两者关系进行研究, 发现NLRC5rs56315364CC基因型和rs289726TC、CC基因型基因多态性与胃癌发病风险增加有关. 当然, 本研究也存在一些局限性: (1)本研究的样本量不够多, 选择的胃癌患者和健康人群都是来自同一个医院, 地区局限, 并不能代表整个人群, 需要扩大样本量, 对不同医院不同地区的胃癌患者和健康人群进行研究; (2)我们对于胃癌患者和对照组的标本选取人群只是在年龄、性别等情况没有显著差异, 并没有对研究对象的病史、家族史及生活饮食习惯、生活方式、种族、遗传背景等各方面因素进行调查. 因为导致胃癌的发生不仅仅是包括遗传因素, 也包括了各种环境因素, 所以有条件的情况下对这些因素也应该进行匹配.

4 结论

综上所述, 本研究评估NLRC5基因多态性与胃癌易感性及预后的关系. 研究数据表明NLRC5rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性相关, 但与*H. pylori*感染对胃癌的发生无协同关系. 另外, 年龄、TNM分期和NLRC5 rs289726基因型与胃癌的预后有关. 年龄越大、TNM分期越高, 胃癌患者预后越差, NLRC5 rs289726携带CC基因型的胃癌患者预后最差.

文章亮点

实验背景

胃癌在我国发病率和死亡率高, 其发病机制目前不明. 其中核转录因子-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB)信号通路是细胞内重要的核因子, 通过调节众多基因的转录参与细胞增殖、免疫反应、炎症等众多的生理、病理过程, 作用十分广泛, 在炎症和肿瘤中的作用日益受到广泛关注. 而核苷酸结合结构域受体家族含CARD结构域-5(NLRC family, CARD domin containing 5, NLRC5)作为其上游因子, 参与调控NF-κB信号通路. NLRC5在胃癌患者之间表达不同, 我们猜测可能与NLRC5基因多态性相关.

实验动机

本研究探索研究NLRC5rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性及预后的关系, 进一步探索其影响NLRC5与胃癌易感性及及预后的关系的机制.

实验目标

本研究通过病例对照研究, 研究NLRC5rs56315364和rs289726基因多态性与胃癌易感性及预后的关系, 以及分析幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是否能在胃癌发病中起到协同作用. 通过研究了NLRC5基因多态性与中国人群胃癌发病风险、胃癌临床病理特征及其预后的关系, 增加了炎症因子基因在胃癌发病中的认识, 丰富了我国胃癌分子流行病学资料.

实验方法

本研究提取胃癌患者及健康人群的胃组织标本核酸, 进行引物设计并合成引物, 再进行PCR扩增, 对PCR产物进行测序, 对测序产物进行分析. 患者临床病理资料和生存资料通过查阅病历资料和电话随访方式获得. 本研究采用χ^2检验对每组等位基因频率的分布差异进行分析,

采用二元Logistic回归分析计算基因型与胃癌发病风险因素OR值及95%可信区间来表示NLRC5各基因型与胃癌及*H. pylori*相关胃癌发病风险的相关性. 基因多态性与预后的关系分别采用Log-rank检验及Kaplan-Meier生存曲线分析.

实验结果

NLRC5rs56315364 CC基因型、NLRC5rs289726TC基因型和NLRC5rs289726CC基因型增加胃癌发病风险, 但是是否存在*H. pylori*感染在NLRC5rs56315364和rs289726与胃癌的发病中无协同关系. NLRC5rs289726基因型与胃癌预后有关, 其中携带NLRC5rs289726CC基因型的胃癌患者预后最差. 年龄和TNM分期与胃癌患者预后相关, 年龄越大、TNM分期越高, 胃癌患者的预后越差.

实验结论

NLRC5rs56315364CC携带基因型和NLRC5rs289726携带TC基因型胃癌发病风险更高. 年龄越大、TNM分期越高, 胃癌患者预后越差. 另外NLRC5 rs289726携带CC基因型的胃癌患者预后最差.

展望前景

国内外研究尚未有过NLRC5基因多态性与胃癌易感性的研究, 本研究首次提出NLRC5基因多态性与胃癌的关系, 对进一步筛选并保护易感人群, 对胃癌的基因治疗具有重要的临床意义. 下一步我们将进一步分析混杂因素包括抽烟、饮酒、高盐饮食、进食速度等在NLRC5与胃癌易感性中的作用. 探索NLRC5rs56315364CC基因型和NLRC5rs289726TC基因型增加胃癌的发病风险的机制以及NLRC5 rs289726携带CC基因型的胃癌患者预后最差的机制.

5 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
3 Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-362 [PMID: 16489633 DOI: 10.3748/wjg.v12.i3.354]
4 Manikandan P, Vinothini G, Vidya Priyadarsini R, Prathiba D, Nagini S. Eugenol inhibits cell proliferation via NF-κB suppression in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Invest New Drugs* 2011; 29: 110-117 [PMID: 19851710 DOI: 10.1007/s10637-009-9345-2]
5 Li Y, Zhang M, Zheng X. High Expression of NLRC5 Is Associated with Prognosis of Gastric Cancer. *Open Med (Wars)* 2018; 13: 443-449 [PMID: 30426081 DOI: 10.1515/med-2018-0066]
6 Yoshihama S, Roszik J, Downs I, Meissner TB, Vijayan S, Chapuy B, Sidiq T, Shipp MA, Lizee GA, Kobayashi KS. NLRC5/MHC class I transactivator is a target for immune evasion in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 5999-6004 [PMID: 27162338 DOI: 10.1073/pnas.1602069113]
7 Xu YH, Li ZL, Qiu SF. IFN-γ Induces Gastric Cancer Cell Proliferation and Metastasis Through Upregulation of Integrin β3-Mediated NF-κB Signaling. *Transl Oncol* 2018; 11: 182-192 [PMID: 29306706 DOI: 10.1016/j.tranon.2017.11.008]
8 Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM. The NOD-like receptor signalling pathway in Helicobacter pylori infection and related gastric cancer: a case-control study and gene expression analyses. *PLoS One* 2014; 9: e98899 [PMID: 24901306 DOI: 10.1371/journal.pone.0098899]
9 Hua RX, Zhuo ZJ, Zhu J, Jiang DH, Xue WQ, Zhang SD, Zhang JB, Li XZ, Zhang PF, Jia WH, Shen GP, He J. Association between genetic variants in the XPG gene and gastric cancer risk in a Southern Chinese population. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 3311-3320 [PMID: 27929383 DOI: 10.18632/aging.101119]
10 He J, Zhuo ZJ, Zhang A, Zhu J, Hua RX, Xue WQ, Zhang SD, Zhang JB, Li XZ, Jia WH. Genetic variants in the nucleotide excision repair pathway genes and gastric cancer susceptibility in a southern Chinese population. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 765-774 [PMID: 29695933 DOI: 10.2147/CMAR.S160080]
11 Hua RX, Zhuo Z, Zhu J, Zhang SD, Xue WQ, Li XZ, He J, Jia WH. LIG3 gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a Southern Chinese population. *Gene* 2019; 705: 90-94 [PMID: 31034940 DOI: 10.1016/j.gene.2019.04.072]
12 Yao Y, Wang Y, Chen F, Huang Y, Zhu S, Leng Q, Wang H, Shi Y, Qian Y. NLRC5 regulates MHC class I antigen presentation in host defense against intracellular pathogens. *Cell Res* 2012; 22: 836-847 [PMID: 22491475 DOI: 10.1038/cr.2012.56]
13 Meissner TB, Li A, Biswas A, Lee KH, Liu YJ, Bayir E, Iliopoulos D, van den Elsen PJ, Kobayashi KS. NLR family member NLRC5 is a transcriptional regulator of MHC class I genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13794-13799 [PMID: 20639463 DOI: 10.1073/pnas.1008684107]
14 Cui J, Zhu L, Xia X, Wang HY, Legras X, Hong J, Ji J, Shen P, Zheng S, Chen ZJ, Wang RF. NLRC5 negatively regulates the NF-kappaB and type I interferon signaling pathways. *Cell* 2010; 141: 483-496 [PMID: 20434986 DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.040]
15 Benko S, Magalhaes JG, Philpott DJ, Girardin SE. NLRC5 limits the activation of inflammatory pathways. *J Immunol* 2010; 185: 1681-1691 [PMID: 20610642 DOI: 10.4049/jimmunol.0903900]
16 Tian J, Liu G, Zuo C, Liu C, He W, Chen H. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: a comprehensive review synopsis from meta-analysis and genome-wide association studies. *Cancer Biol Med* 2019; 16: 361-389 [PMID: 31516756 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0290]
17 Moghimi M, Dastgheib SA, Heiranizadeh N, Zare M, Sheikhpour E, Neamatzadeh H. Association of il-8 -251t>a (rs4073) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on 33 case-control studies. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 91-99 [PMID: 32294742 DOI: 10.1590/S0004-2803.202000000-16]
18 Heydari-Mehrabadi A, Kordi Tamandani DM, Baranzehi T, Hemati S. Analysis of Polymorphism and Expression Profile of ASIC1 and IL-6 Genes in Patients with Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19: 3451-3455 [PMID: 30583668 DOI: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3451]
19 Cárdenas DM, Sánchez AC, Rosas DA, Rivero E, Paparoni MD, Cruz MA, Suárez YP, Galvis NF. Preliminary analysis of single-nucleotide polymorphisms in IL-10, IL-4, and IL-4Rα genes and profile of circulating cytokines in patients with gastric Cancer. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 184 [PMID: 30526523 DOI: 10.1186/s12876-018-0913-9]
20 Liu S, Wang X, Shi Y, Han L, Zhao Z, Zhao C, Luo B. Toll-like

receptor gene polymorphisms and susceptibility to Epstein-Barr virus-associated and -negative gastric carcinoma in Northern China. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 95-103 [PMID: 25843196 DOI: 10.4103/1319-3767.153832]
21 Tahara T, Arisawa T, Wang F, Shibata T, Nakamura M, Sakata M, Hirata I, Nakano H. Toll-like receptor 2 -196 to 174del polymorphism influences the susceptibility of Japanese people to gastric cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1790-1794 [PMID: 17711514 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00590.x]
22 Zeng HM, Pan KF, Zhang Y, Zhang L, Ma JL, Zhou T, Su HJ, Li WQ, Li JY, Gerhard M, Classen M, You WC. Genetic variants of toll-like receptor 2 and 5, helicobacter pylori infection, and risk of gastric cancer and its precursors in a chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2594-2602 [PMID: 21994405 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0702]
23 Zupin L, Navarra CO, Robino A, Bevilacqua L, Di Lenarda R, Gasparini P, Crovella S. NLRC5 polymorphism is associated with susceptibility to chronic periodontitis. *Immunobiology* 2017; 222: 704-708 [PMID: 28122660 DOI: 10.1016/j.imbio.2017.01.001.]
24 Catalano C, da Silva Filho MI, Jiraskova K, Vymetalkova V, Levy M, Liska V, Vycital O, Naccarati A, Vodickova L, Hemminki K, Vodicka P, Weber ANR, Försti A. Short article: Influence of regulatory NLRC5 variants on colorectal cancer survival and 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 838-842 [PMID: 29762254 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001154]
25 Bontems P, Aksoy E, Burette A, Segers V, Deprez C, Mascart F, Cadranel S. NF-κB activation and severity of gastritis in Helicobacter pylori-infected children and adults. *Helicobacter* 2014; 19: 157-167 [PMID: 24661597 DOI: 10.1111/hel.12118]
26 Peng C, Ouyang Y, Lu N, Li N. The NF-κB Signaling Pathway, the Microbiota, and Gastrointestinal Tumorigenesis: Recent Advances. *Front Immunol* 2020; 11: 1387 [PMID: 32695120 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01387]
27 Gall A, Gaudet RG, Gray-Owen SD, Salama NR. TIFA Signaling in Gastric Epithelial Cells Initiates the cag Type 4 Secretion System-Dependent Innate Immune Response to Helicobacter pylori Infection. *mBio* 2017; 8: e01168-17 [PMID: 28811347 DOI: 10.1128/mBio.01168-17]
28 Hartung ML, Gruber DC, Koch KN, Grüter L, Rehrauer H, Tegtmeyer N, Backert S, Müller A. H. pylori-Induced DNA Strand Breaks Are Introduced by Nucleotide Excision Repair Endonucleases and Promote NF-κB Target Gene Expression. *Cell Rep* 2015; 13: 70-79 [PMID: 26411687 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.074.]
29 Chonwerawong M, Ferrand J, Chaudhry HM, Higgins C, Tran LS, Lim SS, Walker MM, Bhathal PS, Dev A, Moore GT, Sievert W, Jenkins BJ, D'Elios MM, Philpott DJ, Kufer TA, Ferrero RL. Innate Immune Molecule NLRC5 Protects Mice From Helicobacter-induced Formation of Gastric Lymphoid Tissue. *Gastroenterology* 2020; 159: 169-182.e8 [PMID: 32169428 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.009]
30 Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R. The Pattern of Signatures in Gastric Cancer Prognosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1658 [PMID: 29867026 DOI: 10.3390/ijms19061658]
31 Sun Z, Chen H, Han Z, Huang W, Hu Y, Zhao M, Lin T, Yu J, Liu H, Jiang Y, Li G. Genomics Score Based on Genome-Wide Network Analysis for Prediction of Survival in Gastric Cancer: A Novel Prognostic Signature. *Front Genet* 2020; 11: 835 [PMID: 32849822 DOI: 10.3389/fgene.2020.00835]
32 Ma X, Zhang C, Wang C, Miao W, Zhou W, An J, Qiao W, Li M, Lai M, Yu P. Comparison of clinicopathologic profiles and prognosis of gastric cancer in the upper, middle and lower third of the stomach: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21261 [PMID: 32791705 DOI: 10.1097/MD.0000000000021261]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月28日; 30(16): 710-717

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.710

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值

吕永才, 姚燕华, 吴德彪, 雷静静

吕永才, 吴德彪, 镇宁布依族苗族自治县人民医院消化科 贵州省安顺市 561200

姚燕华, 镇宁布依族苗族自治县中医院B超室 贵州省安顺市 561200

雷静静, 贵州医科大学附属医院老年医学科 贵州省贵阳市 550004

吕永才, 硕士研究生, 从事内镜及胰腺疾病的诊疗.

基金项目: 贵阳市科技局大健康科技合作计划项目, No. [2018]1-72.

作者贡献分布: 该课题由吕永才设计; 论文检索与筛选由吕永才、姚燕华及吴德彪完成; 论文写作由吕永才完成; 雷静静负责审校.

通讯作者: 雷静静, 博士, 副教授, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院老年医学科. 1330858@163.com

收稿日期: 2022-05-12
修回日期: 2022-06-18
接受日期: 2022-08-18
在线出版日期: 2022-08-28

Value of BISAP score for predicting severity of hyperlipidemic acute pancreatitis: A meta-analysis

Yong-Cai Lv, Yan-Hua Yao, De-Biao Wu, Jing-Jing Lei

Yong-Cai Lv, De-Biao Wu, Department of Gastroenterology, Zhenning Buyi and Miao Autonomous County People's Hospital, Zhenning 561200, Guizhou Province, China

Yan-Hua Yao, Department of Ultrasound, Zhenning Buyi and Miao Autonomous County Traditional Chinese Hospital, Zhenning 561200, Guizhou Province, China

Jing-Jing Lei, Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Guiyang Municipal Bureau of Science and Technology, No. [2018]1-72.

Corresponding author: Jing-Jing Lei, PhD, Associate Professor, Department of Geriatric Medicine, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, No. 28 Guiyi Street, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. 1330858@163.com

Received: 2022-05-12
Revised: 2022-06-18
Accepted: 2022-08-18
Published online: 2022-08-28

Abstract

BACKGROUND

Early identification of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) patients at risk of developing potentially lethal complications is of great clinical significance. Studies have suggested that the bedside index for in acute pancreatitis (BISAP) score is associated with adverse outcomes.

AIM

To assess the accuracy of BISAP score as a prognostic marker for severity of HLAP.

METHODS

A systematic search of main computerized databases was performed to identify eligible cohort studies on the predictive value of BISAP score for severity of HLAP. The STATA software and Meta-disc software were applied to carry out the meta-analysis.

RESULTS

Ten studies (n = 1591) were included. The overall sensitivity and specificity of BISAP score ⩾ 3 for predicting mortality in HLAP were 0.85 (95% confidence interval [CI]: 0.65-0.96) and 0.86 (95%CI: 0.82-0.88), respectively; the area under the curve (AUC) was 0.937, and the diagnostic odds ratio (DOR) was 42.00 (95%CI: 12.86-139.12). Regarding the increase of BISAP score for prediction of severe acute pancreatitis (SAP), the pooled sensitivity was 0.69 (95%CI: 0.61-0.76), and the specificity was 0.82 (95%CI: 0.78-0.85), with AUC and DOR being 0.900 and 18.47 (95%CI: 6.82-42.03), respectively. The pooled sensitivity, specificity, and DOR for prediction of moderately severe acute pancreatitis (MASP) + SAP were 0.54 (95%CI: 0.50-0.63), 0.91 (95%CI: 0.89-0.93), and 15.55 (95%CI: 6.91-34.99), respectively; the

AUC was 0.724. BISAP score was superior to APACH Ⅱ and Ranson score in predicting the severity of HLAP.

CONCLUSION
BISAP score is a reliable tool to identify the severity of HLAP, but it has a suboptimal sensitivity for predicting SAP and SAP + MSAP.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperlipidemic acute pancreatitis; Bedside index for in acute pancreatitis; Mortality; Severe acute pancreatitis

Citation: Lv YC, Yao YH, Wu DB, Lei JJ. Value of BISAP score for predicting severity of hyperlipidemic acute pancreatitis: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(16): 710-717
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/710.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.710

摘要

背景
高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)需要早期识别其潜在的致命性并发症, 研究已表明急性胰腺炎严重程度床旁指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分与这些并发症相关.

目的
通过Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值.

方法
检索国内外主要数据库, 收集BISAP评分预测HLAP严重性的研究, 用Stata及Meta-disc软件行Meta分析.

结果
本Meta纳入10篇文章(n = 1591). BISAP评分≥3分预测HLAP发生死亡的总敏感性、特异性、曲线下面积(area under curve, AUC)、诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)分别为0.85(95%CI: 0.65-0.96)、0.86(95%CI: 0.82-0.88)、0.937、42.00(95%CI: 12.86-139.12).BISAP评分升高预测HLAP发生重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的总敏感性、特异性、AUC、DOR分别为0.69(95%CI: 0.61-0.76)、0.82(95%CI: 0.78-0.85)、0.900、18.47(95%CI: 6.82-42.03); 预测中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)+SAP的总敏感性、特异性、AUC、DOR分别为0.54(95%CI: 0.50-0.63)、0.91(95%CI: 0.89-0.93)、0.724、15.55(95%CI: 6.91-34.99). BISAP评分与急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)、Ranson评分相比, 结合自身优点, 预测HLAP严重性更具优势.

结论
BISAP评分是预测HLAP严重性的有利工具, 但预测SAP、MSAP+SAP的敏感性偏低.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高脂血症性急性胰腺炎; 急性胰腺炎严重程度床旁指数评分; 重症急性胰腺炎; 死亡

核心提要: 本Meta分析评估急性胰腺炎严重程度床旁指数评分对高脂血症性急性胰腺炎严重性的预测价值, 表明其是预测高脂血症性急性胰腺炎严重性的有利工具.

文献来源: 吕永才, 姚燕华, 吴德彪, 雷静静. Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值. 世界华人消化杂志 2022; 30(16): 710–717
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/710.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.710

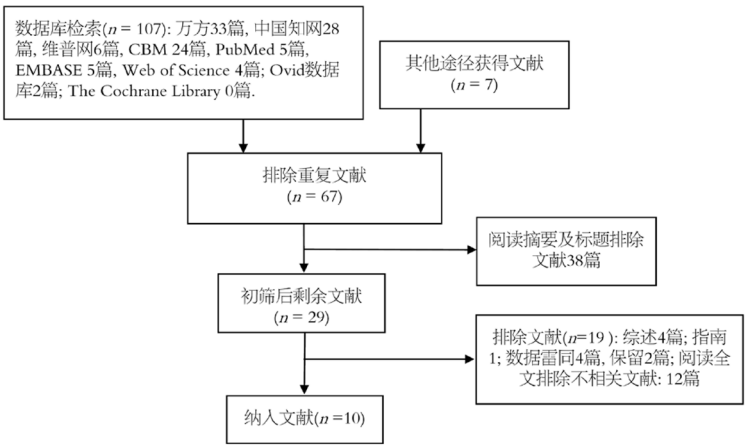
0 引言

近年, 随着我国人民生活水平提高及生活方式改变, 肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗等代谢性疾病的发病增高[1-3]. 我国高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)10年间已由8.1%上升至18.2%, 目前仅次于胆源性急性胰腺炎[4]. 因HLAP起病时合并症多、病情进展快、诱因隐匿、临床易被忽视等, 常在早期重症化而导致患者花费高、住院时间长、并发症多、生活质量下降, 甚至导致死亡[5-12], 故需早期识别其严重性并加予干预, 改善患者预后.

目前, 预测HLAP严重性常用急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的评分系统, 其中最为常用的有急性胰腺炎严重程度床旁指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分、Ranson评分、急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)等[1,13]. 但Ranson需入院48 h获得, 而APACHE Ⅱ参数多且常用于重症医学病人, 从而导致它们的临床应用受限. 然而BISAP评分有操作简单、参数少、易实施、入院24 h获得的优点[14,15], 故是早期预测HLAP严重性的理想指标. 但因缺乏大样本、多中心研究, 结果有争议.本文运用Meta分析评估BISAP评分对HLAP严重性的预测价值, 望对临床决策有一定帮助.

1 材料和方法

1.1 材料 以“胰腺炎”、“高脂血症”、“高甘油三脂血症”、“急性胰腺炎严重程度床旁指数评分”、“pancreatitis”、“hyperlipidemic”、



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.710 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　纳入研究流程图.

“hypertriglyceridemic”、“bedside index for severity in acute pancreatitis”、“BISAP”为中英文检索词在PubMed、Cochrane Library、EMBASE、Web of science、Ovid、CNKI、CBM、万方及维普数据库中检索相关的临床研究, 并于原始文献、有关综述的参考文献中行手工检索有关文献.检索时间为2008-01/2022-04, 不限语种与国别.

纳入标准: (1)BISAP评分诊断HLAP严重性全文, 同时也收集Ranson、APACHE Ⅱ诊断HLAP严重性全文; (2)AP及严重性诊断满足2012年亚特兰大标准[16]; (3)文献能计算BISAP评分诊断AP严重性的四格表.

排除标准: (1)综述、指南、动物研究、个案报道、会议摘要及记录、不能提取数据的文章; (2)雷同文献(纳入资料较完整的研究).

1.2 *方法* 应用QUADAS-2评分对纳入文献行质量评估[17], QUADAS-2评分从四个域(病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况)和两方面(适用性和偏倚风险)行评估, 偏倚风险以“低”、“高”、“不确定”来评定.

1.3 *资料提取* 文献提取由吕永才、姚燕华、吴德彪完成, 若出现异议时, 通过与雷静静讨论后达成一致. 提取的变量:第一作者、发表年份、总例数、年龄、BISAP评分的临界值、本文研究终点、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的例数及占比、HLAP及AP严重性的定义.

1.4 *本文相关定义* 本文的严重性包括死亡、SAP、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)+SAP, SAP及MSAP定义见2012年亚特兰大标准[16]. 本文研究终点指本Meta分析观察的严重性, 可从原始研究中提取BISAP评分诊断HLAP严重性的数据. BISAP的临界值及SAP的占比从原始研究中通过直接或间接法计算.

1.5 *伦理* 本文纳入的患者来源于已发表的研究, 故不需伦理审查.

统计学处理 Meta分析采用STATA(version 12.1)、Meta-disc(version 1.4)软件.用灵敏性对数值与(1-特异性)对数值的*Spearman*相关系数、合并受试者工作特征(summary receiver operating characteristic, sROC)曲线是否“肩臂状”来检验阈值效应, 当r>0.6, P<0.05或sROC曲线呈“肩臂状”时有阈值效应;运用I^2值评估非阈值效应, 当I^2>50%, 说明研究间有非阈值效应.运用亚组分析探讨异质性的来源, 敏感性分析探讨结果不受任何单个研究的影响.本文预先推断几个潜在的异质性来源, 包括: 样本量、BISAP评分的临界值、SAP的占比、本文观察终点, 若P<0.05考虑有异质性. 合并效应量: 同质性研究用随机效应模型, 异质性研究用固定效应模型.漏斗图用来评估发表偏倚.

2 结果

2.1 *文献检索* 本次研究共检索到114篇文献. 29篇与本研究相关.再次阅读文献发现不相关全文17篇, 4篇文献数据雷同[14,18-20], 保留Qiu[14]等和Yang等[19]数据较完整的研究, 最后10篇文献纳入本Meta分析(图1).

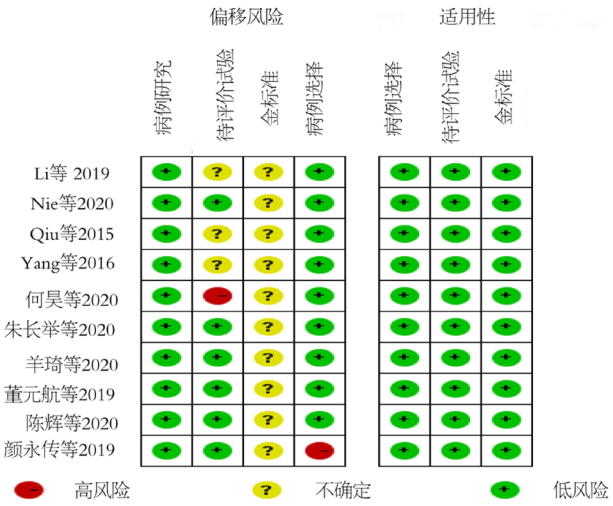
2.2 *研究的特点* 本Meta分析纳入1591例患者, 最大样本量326人, 最小样本量82人, 均为单中心研究, 病例全来自我国, 其中男性1016例, 女性575人; 文献发表时间跨度: 2015-2020. 6篇文章BISAP评分临界值≥3分, 4篇临界值<2分. 10篇文献AP严重性诊断符合2012年亚特兰大诊断标准[16]. 5篇研究观察终点有SAP, 3篇有死亡, 5篇有MSAP+SAP, 故纳入敏感性分析及检验发表偏倚时被视为13篇研究(表1).

2.3 *质量评估* 根据QUADAS-2对纳入研究行质量评估,

表 1 纳入原始文章的一般资料

第一作者/年份	研究类型	总例数(男/女)	平均年龄/范围(岁)	BISAP评分临界值	本文观察终点	SAP的例数/占比	HLAP的定义	AP严重性的定义
Qiu等[14], 2015	回顾性	129(76/53)	57.0±17.3	1	SAP	20(16%)	TG>11.3 mmol/L或TG>5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血并排除其他原因	2012亚特兰大标准[16]
Yang等[19], 2016	回顾性	326(184/142)	44	3	MAP+SAP、死亡	–(<20%)	TG>11.3 mmol/L或TG>5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血并排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南[30]
董元航等[24], 2019	回顾性	157(106/51)	–	3	SAP	51(32%)	TG>11.3 mmol/L或TG>5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
Li等[15], 2019	回顾性	238(167/71)	39.76±9.83	2	SAP	60(25%)	TG>11.3 mmol/L并排除其他原因	2012亚特兰大标准
颜永传等[25], 2019	回顾性	115(83/32)	40.4±10.2	<3	SAP	14(<20%)	TG>11.3 mmol/L或TG>5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2012亚特兰大标准
何昊等[26], 2020	回顾性	82(53/29)	57.62±16.73	3	MAP+SAP、死亡	–(<20%)	TG>11.3 mmol/L或TG>5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
朱长举等[23], 2020	回顾性	101(73/28)	–	<3	SAP	28(27%)	TG>11.3 mmol/L或TG>5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
陈辉等[27], 2020	回顾性	160(93/67)	45.82±13.52	3	MAP+SAP、死亡	–(<20%)	TG>11.3mmol/L或TG>5.65–11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
羊琦等[28], 2020	回顾性	116(67/49)	23–94	3	MAP+SAP	–(<20%)	TG>11.3 mmol/L或TG>5.65 –11.3 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2013年中国胰腺炎指南
Nie等[29], 2020	回顾性	167(114/63)	–	3	MAP+SAP	–(<20%)	TG>11.0 mmol/L或TG>5.65 –11.0 mmol/L伴乳糜血, 且排除其他原因	2012亚特兰大标准

AP: 急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; TG: 甘油三脂; HLAP: 高脂血症性急性胰腺炎; “–”表示该文献未提供此数据.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.710 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 纳入研究偏倚风险评价汇总图.

结果纳入研究满足文献评价要求, 但也提示未来研究应注意在金标准结果判读中使用盲法及病例流程的筛选, 以提高文章质量(图2).

2.4 异质性检验 阈值效应: 合并SAP、死亡、MSAP+SAP的sROC曲线不呈“肩臂状”, 灵敏度对数与(1-特异度)对数的*Spearman*相关系数分别为$r=0.700$($P=0.188$)、$r=0.500$($P=0.667$)、$r=0.00$($P=1.00$), 提示不存在阈值效应, 纳入原始研究可合并效应量. 而合并死亡、SAP、MSAP+SAP效应量的I^2值均有>50%, 表明研究间存在非阈值效应, 采用随机效应模型合并效应量, 用亚组分析及敏感性分析寻找异质性来源.

2.5 Meta分析结果 BISAP评分升高预测SAP的合并敏感性、特异性、阳性似然比(positive likelihood rations, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ration, NLR)分别为0.69(95%CI: 0.61-0.76)、0.82(95%CI: 0.78-0.85)、4.54(95%CI: 2.56-8.07)、0.36(95%CI: 0.22-0.58), 合并曲线下面积(area under curve, AUC)0.900, 合并诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)18.47(95%CI: 6.82-42.03)(表2).

BISAP评分升高预测死亡的合并敏感性、特异性、PLR、NLR分别为0.85(95%CI: 0.65-0.96)、0.86(95%CI: 0.82-0.88)、7.19(95%CI: 3.4-15.23)、0.22(95%CI: 0.07-0.64), 合并AUC0.937, 合并DOR42.00(95%CI: 12.86-139.12)(表2).

BISAP评分升高预测SAP+MASP的合并敏感性、特异性、PLR、NLR为0.54(95%CI: 0.50-0.63)、0.91(95%CI: 0.89-0.93)、7.05(95%CI: 3.74-13.32)、0.49(95%CI: 0.41-0.59), 合并AUC0.724, 合并DOR15.55(95%CI: 6.91-34.99)(表2).

BISAP评分与APACH Ⅱ、Ranson评分比较: Ranson

表 2 比较BISAP评分、Ranson与APACHE Ⅱ对HLAP严重性的预测价值

	研究数	曲线下面积	敏感性	特异性	诊断比值比	阳性似然比	阴性似然比
BISAP评分							
SAP	5	0.900	0.69(95%CI: 0.61–0.76)	0.82(95%CI: 0.78–0.85)	18.47(95%CI: 6.82–42.03)	4.54(95%CI: 2.56–8.07)	0.36(95%CI: 0.22–0.58)
死亡	3	0.937	0.85(95%CI: 0.65–0.96)	0.86(95%CI: 0.82–0.88)	42.00(95%CI: 12.86–139.12)	7.19(95%CI: 3.4–15.23)	0.22(95%CI: 0.07–0.64)
MASP+SAP	5	0.724	0.54(95%CI: 0.50–0.63)	0.91(95%CI: 0.89–0.93)	15.55(95%CI: 6.91–34.99)	7.05(95%CI: 3.74–13.32)	0.49(95%CI: 0.41–0.59)
Ranson评分							
SAP	2	–	0.90(95%CI: 0.81–0.96)	0.77(95%CI: 0.72–0.82)	10.83(95%CI: 5.80–20.22)	4.29(95%CI: 2.17–8.51)	0.24(95%CI: 0.02–0.70)
死亡	3	0.90	0.85(95%CI: 0.65–0.96)	0.83(95%CI: 0.80–0.86)	10.83(95%CI: 5.80–20.22)	5.41(95%CI: 2.85–10.27)	0.24(95%CI: 0.11–0.55)
MASP+SAP	4	0.761	0.49(95%CI: 0.42–0.57)	0.88(95%CI: 0.84–0.90)	8.40(95%CI: 3.39–20.80)	4.27(95%CI: 2.51–7.26)	0.58(95%CI: 0.47–0.72)
APACHE Ⅱ							
SAP	2	–	0.67(95%CI: 0.57–0.75)	0.78(95%CI: 0.73–0.83)	10.83(95%CI: 5.80–20.22)	3.10(95%CI: 2.18–4.41)	0.43(95%CI: 0.33–0.56)
死亡	3	0.963	0.92(95%CI: 0.75–0.99)	0.82(95%CI: 0.79–0.85)	48.03(95%CI: 12–.62–182.71)	6.17(95%CI: 3.03–12.55)	0.12(95%CI: 0.04–0.38)
MASP+SAP	4	0.665	0.55(95%CI: 0.47–0.62)	0.88(95%CI: 0.84–0.91)	48.03(95%CI: 12–.62–182.71)	5.15(95%CI: 3.30–8.05)	0.51(95%CI: 0.44–0.60)

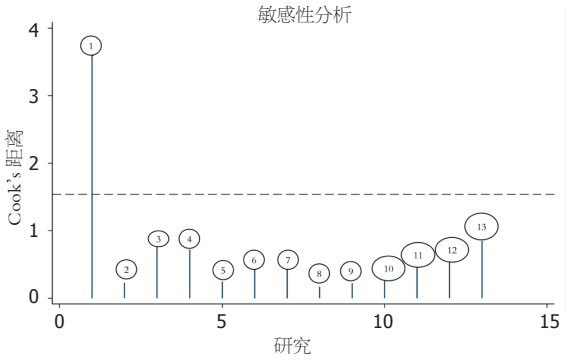
SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床旁指数; APACHE Ⅱ: 急性生理与慢性健康评分Ⅱ; “–”表示数据不能合并; CI: 置信区间.

评分预测HLAP发生SAP有敏感性高(0.90)的趋势, 但因APACHE Ⅱ、Ranson评分研究少, 未能进行统计合并; 对于死亡的预测, 最佳为APACHE Ⅱ, 次之为BISAP评分(表2).

2.6 敏感性分析 敏感性分析表明Qiu等[14]的Cook’s距离值超过阈值(图3虚线), 故这篇文章可能影响Meta结果, 但因纳入研究少, 未进行排除后再次行效应量的合并.

2.7 亚组分析 根据亚组分析结果样本量(P<0.05)可能是异质性来源. 结果也表明BISAP评分≥3时, 预测HLAP的死亡无异质性, 同时BISAP评分升高预测SAP、MSAP+SAP也无异质性, 进一步证明此次Meta分析结果是可信的(表3).

2.8 发表偏奇 Deeks’漏斗图对称(P>0.05), 本Meta分析不存在发表偏移(图4).



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.710 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 纳入研究敏感性分析图. ①: Qiu等; ②: Yang等(严重性: 死亡); ③: Yang等(严重性: MSAP+SAP); ④: 董元航等; ⑤: Li等; ⑥: 何昊等(严重性: 死亡); ⑦: 何昊等(严重性: MSAP+SAP); ⑧: 朱长举等; ⑨: 陈辉等(严重性: 死亡); ⑩: 陈辉等(严重性: MSAP+SAP); ⑪: 羊琦等; ⑫: 颜永传等; ⑬Nie等. MSAP: 中重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎.

3 讨论

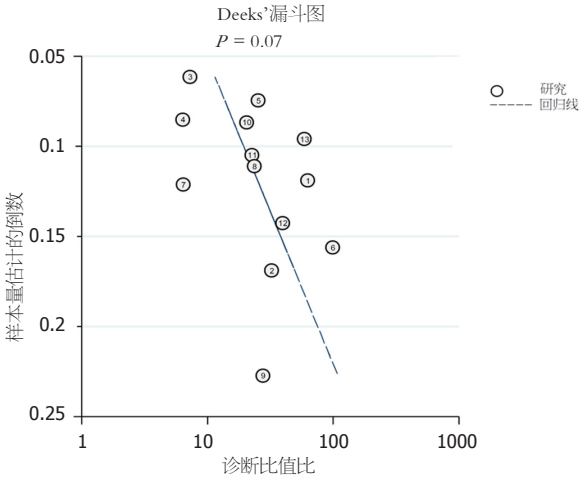
该文探讨BISAP评分对HLAP发生严重性的诊断价值, 结果表明BISAP评分升高对HLAP发生SAP(AUC0.900)、死亡(AUC0.937)有较高的准确性, 尤其是死亡(总敏感性0.85、总特异性0.86, 结合亚组分析此时临界值≥3分), 而对SAP预测的敏感性偏低(0.69), 但特异性偏高(0.82); 该结果与Yang等[21]、Gao等[22]Meta分析BISAP评分对AP发生SAP结果相似, 但对死亡预测的敏感性高于Gao等[22]结果(总敏感性0.56); 识别MSAP+SAP有中等程度预测价值(总敏感性0.52、总特异性0.91、AUC0.724), 意味着对于BISAP评分不升高患者, 诊断MAP不易漏诊, 升高易误诊严重病例.亚组分析表明BISAP≥3时, BISAP评分预测HLAP发生死亡无异质性, 评分升高预测MSAP+SAP、SAP也无异质性, 进一步说明Meta分析结果可靠. 研究中朱长举等[23]发现BISAP评分联合D2聚体时敏感性提高(0.79), 但联合诊断目前仅一篇报道, 未来可能是研究的热点.

临床上, BISAP评分、Ranson评分、APACHE Ⅱ已是AP严重性的预测指标. 但目前谁对HLAP发生严重性的预测更有优势, 结果存在争议. Qiu等[14]发现Ranson评分对HLAP发生SAP预测最佳, 次之为BISAP评分; 而Yang等[19]、董元航等[24]、Li等[15]发现BISAP评分预测最佳;但颜永传等[25]发现三者对 HLAP严重性预测无差异. 本Meta分析发现BISAP评分对HLAP发生SAP的预测最佳, Ranson评分有较高敏感性趋势, 但APACHE-Ⅱ、

表 3　纳入文章的亚组分析结果

亚组	研究数	诊断比值比	曲线下面积	Cochrane-Q	*P*	I^2
样本量						
≥200	2	13.15(95%CI: 3.86-44.82)	-	6.62	0.01	85
<200	8	24.69(95%CI: 12.28-49.64)	0.92	15.47	0.03	55
BISAP临界值						
≥3	6	11.80(95%CI: 6.16-22.61)	0.83	6.67	0.15	40
<3	4	31.60(95%CI: 18.26-54.68)	0.92	1.98	0.58	0
SAP占比						
≥20%	3	34.42(95%CI: 9.69-122.35)	0.92	0.33	0.85	0
<20%	7	41.45(95%CI: 21.76-78.98)	0.94	2.09	0.91	0
本文观察终点						
SAP	5	18.47(95%CI: 6.82-42.03)	0.9	9.15	0.06	56
MASP+SAP	5	15.55(95%CI: 6.91-34.99)	0.72	14.28	0.06	72
死亡	3	42.00(95%CI:12.86-139.12)	0.93	0.85	0.65	0

SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床旁指数; "-"表示数据不能合并, CI: 置信区间.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.710 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　纳入研究Deeks'漏斗图. ①: Qiu等; ②: Yang等(严重性: 死亡); ③: Yang等(严重性: MSAP+SAP); ④: 董元航等; ⑤: Li等; ⑥: 何昊等(严重性: 死亡); ⑦: 何昊等(严重性: MSAP+SAP); ⑧: 朱长举等; ⑨: 陈辉等(严重性: 死亡); ⑩: 陈辉等(严重性: MSAP+SAP); ⑪: 羊琦等; ⑫: 颜永传等; ⑬Nie等. MSAP: 中重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎.

Ranson评分因纳入研究少, 不能进行统计合并; 而对死亡的预测, 最佳为APACHE Ⅱ, 次之为BISAP评分; 对MSAP+SAP预测最佳为BISAP评分, 但结合BISAP评分优点, 笔者认为临床上BISAP评分对HLAP严重性的预测更具优势, 尤其是死亡患者.

本文纳入10篇文章, 质量符合纳入标准, 但据结果建议未来研究应遵循QUADAS-2标准, 以提高研究质量. 经过异质性分析原始文章的异质性源于非阈值效应, 纳入文章的效应量可合并. 随后对10篇文章进行亚组分析, 而潜在异质性来源纳入样本量(≥200例、<200例)、SAP占比(≥20%、<20%)、本文观察终点(死亡、SAP、SAP+MSAP)、BISAP评分的临界值(≥3分、<3分), 发现样本量是异质性来源, 故提示对于样本量小的研究, 效应大小可能被高估, 从而导致更高的DOR, 故建议未来的研究应注意样本量纳入, 以提高诊断试验的结果.

本文优点: (1)首次Meta分析讨论BISAP评分对HLAP发生严重性的预测价值, 填补指南空白; (2)10篇文章的HLAP严重性的定义符合最新2012年亚特兰大标准[16], 做到观察基线统一, 利于临床决策; (3)分别探讨了BISAP评分对HLAP发生死亡、SAP、SAP+MSAP的预测; (4)将BISAP评分与传统的Ranson评分、APACHE Ⅱ进行比较; (5)纳入原始文章为近5年发表.

本文局限性: (1)研究中的病例均来自我国, 可能导致结果应用受限, 这主要因我国与其他国家AP的病因不同有关; (2)纳入文献的样本量少, 且为单中心研究, 未来需大样本、多中心前瞻性研究进行该结果验证; (3)本文纳入文献在质量仍存在一些条目不符合QUADAS-2评分, 建议未来研究报道遵循该标准, 以提高诊断报告质量; (4)本次研究设计类型均为回顾性研究, 可能存在盲法偏移而影响该结果; (5)因纳入研究少, 未据敏感性分析排除Qiu等[14]文献后进行效应量合并, 也可能导致结果受限, 建议未来Meta分析谨慎该篇文章纳入.

4 结论

本文表明BISAP评分与Ranson评分、APACHE Ⅱ相比, 结合自身优点, 目前是预测HLAP发生SAP、死亡最佳评分系统. 未来进一步大样本、多中心的前瞻性研究仍

需验证该结果.

文章亮点

实验背景

高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)因其早期易重症化, 故需识别其严重性; 而急性胰腺炎严重程度床旁指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)简单易行, 目前研究表明其是预测高脂血症性急性胰腺炎严重性最佳指标.

实验动机

BISAP评分已被作为预测急性胰腺炎的严重性, 但预测HLAP的严重性因缺乏大样本、多中心的研究, 故结果存在争议.

实验目标

通过Meta分析得到BISAP评分对HLAP严重性的预测价值.

实验方法

在国内外常见的数据库进行文献搜索, 依据文献纳入及排除标准, 对符合的文献进行诊断性Meta分析.

实验结果

BISAP评分是预测HLAP严重性的有利工具, 尤其是死亡患者, 但预测重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)+SAP的敏感性偏低, 与急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)、Ranson评分相比, 结合自身优点,目前预测HLAP严重性更具优势.

实验结论

目前BISAP评分是预测HLAP发生SAP、死亡最佳评分系统.

展望前景

BISAP评分联合其他实验室指标可能会提高对HLAP严重性的预测, 同时进一步大样本、多中心的前瞻性研究仍需验证该结果.

5 参考文献

1 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊共识专家组. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识. 中华急诊医学杂志 2021; 30: 937-947 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.005]

2 孙昀. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展. 世界华人消化杂志 2020; 28: 1223-1228 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i24.1223]

3 姜景平, 盛锦义, 方聪.不同程度高甘油三酯血症对于急性胰腺炎病情严重性的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28: 730-734 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i15.730]

4 刘敏, 刘立新. 近20年国内外急性胰腺炎酒精病因构成比变化特征的Meta分析. 中华胰腺病 2020; 20: 221-228 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20190805-00067]

5 Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology* 2016; 16: 469-476 [PMID: 27012480 DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.011]

6 Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2015; 15: 313-320 [PMID: 25800175 DOI: 10.1016/j.pan.2015.02.010]

7 Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, Yadav D, Papachristou GI. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1497-1503 [PMID: 26323188 DOI: 10.1038/ajg.2015.261]

8 De Pretis N, De Marchi G, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020; 66: 238-245 [PMID: 32724030 DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02641-2]

9 Pascual I, Sanahuja A, García N, Vázquez P, Moreno O, Tosca J, Peña A, Garayoa A, Lluch P, Mora F. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatology* 2019; 19: 623-629 [PMID: 31229460 DOI: 10.1016/j.pan.2019.06.006]

10 Gubensek J, Andonova M, Jerman A, Persic V, Vajdic-Trampuz B, Zupunski-Cede A, Sever N, Plut S. Comparable Triglyceride Reduction With Plasma Exchange and Insulin in Acute Pancreatitis - A Randomized Trial. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 870067 [PMID: 35492338 DOI: 10.3389/fmed.2022.870067]

11 Marić N, Mačković M, Bakula M, Mucić K, Udiljak N, Marušić M. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis treated with continuous insulin infusion-Case series. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 96: 139-143 [PMID: 34263462 DOI: 10.1111/cen.14554.]

12 Cao L, Zhou J, Chen M, Chen T, Liu M, Mao W, Lin J, Hong D, Yao W, Sun Y, Qin K, Guo F, Zhou Y, Jiao Q, Chen Y, Li G, Ye B, Ke L, Tong Z, Liu Y, Li W; Chinese Acute Pancreatitis Clinical Trials Group (CAPCTG). The Effect of Plasma Triglyceride-Lowering Therapy on the Evolution of Organ Function in Early Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis Patients With Worrisome Features (PERFORM Study): Rationale and Design of a Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 756337 [PMID: 34966749 DOI: 10.3389/fmed.2021.756337]

13 Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2021; 325: 382-390 [PMID: 33496779 DOI: 10.1001/jama.2020.20317]

14 Qiu L, Sun RQ, Jia RR, Ma XY, Cheng L, Tang MC, Zhao Y. Comparison of Existing Clinical Scoring Systems in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e957 [PMID: 26061329 DOI: 10.1097/MD.0000000000000957]

15 Li M, Xing XK, Lu ZH, Guo F, Su W, Lin YJ, Wang DH. Comparison of Scoring Systems in Predicting Severity and Prognosis of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1206-1211 [PMID: 31515723 DOI: 10.1007/s10620-019-05827-9]

16 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification

Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
17 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536 [PMID: 22007046 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]
18 孙瑞青. 不同评分系统预测高脂血症性急性胰腺炎严重程度的比较研究. 江苏: 苏州大学 2014 [DOI: 10.7666/d.D504972]
19 Yang L, Liu J, Xing Y, Du L, Chen J, Liu X, Hao J. Comparison of BISAP, Ranson, MCTSI, and APACHE II in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 1834256 [PMID: 27882045 DOI: 10.1155/2016/1834256]
20 杨立新, 杜丽川, 刘欣, 陈婧, 郝建宇. 四种评分标准对高脂血症性急性胰腺炎病情和预后的评估作用. 中华内科杂志 2016; 55: 695-699 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.09.008]
21 Yang YX, Li L. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Med Princ Pract* 2016; 25: 137-42 [DOI: 10.1159/000441003]
22 Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0130412 [PMID: 26091293 DOI: 10.1371/journal.pone.0130412]
23 朱长举, 刘艳娜, 程波, 宋耀东, 王巧芳, 刘燕燕, 李孟可. 急性胰腺炎严重程度床边指数评分联合D-二聚体对高脂血症性急性胰腺炎严重程度的早期预测价值. 中国急救医学 2020; 40: 952-955 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.10.009]
24 董元航, 李宗远, 吴洪玉, 李磊, 朱建伟, 杜奕奇, 孔祥毓. 生物化学标志物预测高脂血症性急性胰腺炎脏器衰竭的临床价值. 中华胰腺病杂志 2019; 19: 252-255 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.04.003]
25 颜永传. BISAP和HAPS评分对高脂血症性急性胰腺炎病情及预后的分析. 厦门大学 2019 [DOI: 10.27424/d.cnki.gxmdu.2019.000335]
26 何昊, 郑克春, 刘伟平. BISAP评分、D-D及炎症因子水平与HLAP患者病情进展及预后的关系. 国际检验医学杂志 2020; 41: 1970-1974, 1978 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.012]
27 陈辉, 兰涛, 张培君, 孟繁斌, 姚长存, 孙思. BISAP、Ranson和APACHEⅡ评分系统对高脂血症性急性胰腺炎患者病情和预后的评估价值. 现代生物医学进展 2020; 20: 361-365, 396 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.034]
28 羊琦, 黄宁, 吴万春. 四种评分系统对中重度高脂血症性急性胰腺炎的预测价值. 齐齐哈尔医学院学报 2021; 42: 1307-1310 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2021.15.006]
29 Nie L , Cheng Y , Yao F , Wu S, Fang X. Comparison of BISAP and MCTSI for Predicting the Severity of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis. *Front Med Case Rep* 2020; 1: 1-9 [DOI: 10.47746/FMCR.2020.1304]
30 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.04.001]

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 © 2022 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码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月28日; 30(16): 718-728

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.718

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

文献综述 REVIEW

铁死亡抑癌机制及其在消化系统肿瘤中的研究进展

李佳佳, 夏宣平, 吴利敏, 朱 正, 史宇宁, 张徐弼, 夏豫珊, 卢光荣

李佳佳, 夏宣平, 吴利敏, 卢光荣, 温州医科大学附属第二医院消化内科 浙江省温州市 325000

朱正, 史宇宁, 张徐弼, 夏豫珊, 温州医科大学附属第二临床医学院 浙江省温州市 325000

李佳佳, 住院医师, 从事消化系统肿瘤研究.

作者贡献分布: 本论文由卢光荣设计统筹; 校对由李佳佳完成; 写作由李佳佳及夏宣平完成; 文献查找汇总由吴利敏、朱正、史宇宁、张徐弼及夏豫珊完成.

通讯作者: 卢光荣, 主治医师, 325000, 浙江省温州市龙湾区温州大道1111号, 温州医科大学附属第二医院消化内科. 290636246@qq.com

收稿日期: 2022-03-31
修回日期: 2022-05-02
接受日期: 2022-08-18
在线出版日期: 2022-08-28

Cancer suppression by ferroptosis and its role in digestive system tumors

Jia-Jia Li, Xuan-Ping Xia, Li-Min Wu, Zheng Zhu, Yu-Ning Shi, Xu-Chao Zhang, Yu-Shan Xia, Guang-Rong Lu

Jia-Jia Li, Xuan-Ping Xia, Li-Min Wu, Guang-Rong Lu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Zheng Zhu, Yu-Ning Shi, Xu-Chao Zhang, Yu-Shan Xia, The Second Clinical Medical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guang-Rong Lu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, No. 1111 Wenzhou Avenue, Longwan District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 290636246@qq.com

Received: 2022-03-31
Revised: 2022-05-02
Accepted: 2022-08-18
Published online: 2022-08-28

Abstract

Cancer is the second leading cause of death worldwide, and digestive system tumors remain the leading malignancy in China, seriously endangering national health and imposing a huge economic burden. Ferroptosis is a form of cell death characterized by increased intracellular reduced iron and accumulated lipid peroxide. Recent studies have revealed that ferroptosis is closely related to the occurrence and treatment of cancer. Therefore, this paper reviews the studies on ferroptosis and cancer to explore the potential of ferroptosis in the treatment of malignant tumors, especially digestive system tumors, and to provide a new direction for developing treatment options.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignancy; Ferroptosis; Digestive system tumor; Cancer therapy; Resistance

Citation: Li JJ, Xia XP, Wu LM, Zhu Z, Shi YN, Zhang XC, Xia YS, Lu GR. Cancer suppression by ferroptosis and its role in digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(16): 718-728
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/718.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.718

摘要

癌症是全球第二大死亡原因, 而消化系统的癌症仍是我国主要的恶性肿瘤, 严重危害国民健康, 带来巨大的经济负担. 铁死亡是以细胞内还原铁增加和脂质过氧化物蓄积为特点的细胞死亡方式, 近年来的研究揭示铁死亡与癌症发生及治疗有着密切联系. 因此本文回顾铁死亡与癌症相关研究, 探讨铁死亡在恶性肿瘤尤其是消化系统肿瘤治疗中的潜力, 为研发新的治疗方案提供新思路.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 恶性肿瘤; 铁死亡; 消化系统肿瘤; 肿瘤治疗; 耐药

核心提要: 铁死亡通过促进肿瘤细胞死亡、增强肿瘤对放化疗敏感性、调节肿瘤对免疫治疗的反应等方式发挥抗癌作用, 在消化系统肿瘤中, 铁死亡参与癌症相关基因以及索拉非尼、顺铂等药物调控肿瘤发生发展的过程.

文献来源: 李佳佳, 夏宣平, 吴利敏, 朱正, 史宇宁, 张徐弼, 夏豫珊, 卢光荣. 铁死亡抑癌机制及其在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(16): 718-728

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/718.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.718

0 引言

癌症是第二大死亡原因, 是严重威胁人类生命健康的主要疾病之一, 2020年全球估计有1930万新发癌症病例, 近1000万人死于癌症[1]. 我国癌症中心公布的数据显示, 恶性肿瘤死亡占居民全部死因的23.91%, 而其中肝癌、胃癌等起源消化系统的癌症仍是我国主要的恶性肿瘤, 严重危害国民健康, 带来巨大的经济负担[2]. 铁死亡(Ferroptosis)2012年首次由Brent R. Stockwell提出, 以细胞内还原铁蓄积和脂质过氧化物蓄积为特点, 是不同于凋亡、自噬的新型细胞程序性死亡(regulated cell death, RCD)方式[3]. 研究表明[4-6], 铁死亡参与神经病变、缺血再灌注损伤、急性肾功能不全和恶性肿瘤等多种疾病的发生发展, 但其确切的调控机制和生物学功能尚不明确, 现就铁死亡的抑癌机制作一综述, 探讨铁死亡在恶性肿瘤尤其是消化系统肿瘤治疗中的潜力.

1 铁死亡概述

1.1 铁死亡的特点 铁死亡的主要特点是细胞内Fe^{2+}与过氧化物发生芬顿反应(Fenton chemistry)生成羟基自由基或烷氧基自由基等活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS在细胞内蓄积与不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)发生反应形成脂质过氧化物, 而脂质过氧化物又能够在Fe^{2+}催化下生成脂质自由基, 最终导致细胞膜损伤从而诱发细胞死亡. 不同于凋亡、自噬等坏死模式铁死亡具有其独特的表现, 在形态学方面可以观察到线粒体萎缩, 线粒体膜皱缩、破裂, 细胞核正常但缺乏染色质凝集; 细胞代谢方面表现为细胞内亚铁离子和ROS聚集, 发生显著的磷脂过氧化(phospholipid peroxidation, pLPO)、脂质过氧化物修复功能受损[3,7].

1.2 铁死亡的调控机制

1.2.1 System XC--GSH-GPX4通路: 谷氨酸/胱氨酸逆向转运体(glutamate/cystine antiporter, System X_C^-)是位于细胞膜的转运蛋白, 由轻链SLC7A11和重链SLC3A2组成的异二聚体, 其中SLC7A11(又名xCT)是其催化亚基, 能够实现细胞内谷氨酸与细胞外胱氨酸的相互置换[8]. 胱氨酸在细胞内转换为半胱氨酸, 半胱氨酸是内源性谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成的原材料之一, 而GSH是一种重要的细胞抗氧化剂, 起到维持细胞氧化平衡的作用, 同时也是激活谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)所必需的辅助因子[9]. GPX4是一种重要的过氧化物还原酶, 能够清除细胞内蓄积的ROS, 将有毒的脂质过氧化物(LOOH)还原为无毒的脂质醇(L-OH), 保护细胞免受氧化应激反应的伤害[10]. GPX4的功能缺失则会导致细胞内蓄积的ROS无法得到有效的清除, 使蓄积的脂质过氧化物损伤细胞, 最终引起铁死亡. 当System X_C^-受到抑制, 细胞摄取胱氨酸减少, 导致GSH合成减少, 降低细胞内GSH水平, 进而使GPX4失活, 最终引起铁死亡.

1.2.2 NADH-FSP1-CoQ10通路: Conrad团队和Olzmann团队分别通过基因抑制剂和CRISPR-Cas9技术筛选出线粒体相关凋亡诱导因子2(apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 2, *AIFM2*)基因, 鉴定为非GPX4依赖的内源性铁死亡抑制因子, 并将其重命名为铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)[11]. AIFM2最初描述为促凋亡基因, 研究发现FSP1具有NADH依赖的泛醌氧化还原酶活性, 能够利用NADH将泛醌(CoQ_{10})还原为二氢泛醌(CoQ_{10}-H2), 而CoQ_{10}-H2是一种亲脂氧自由基清除剂[12], 进而终止脂质过氧化反应, 在GPX4缺失的情况下抑制铁死亡[11,13].

1.2.3 GCH1-BH4-DHFR通路: Kraft等人[14]通过基因技术筛选出鸟苷三磷酸环水解酶1(GTP cyclohydrolase-1, GCH1), 发现过表达GCH1的细胞株能够抵御GPX4缺失所诱发的铁死亡, 鉴定为独立于GXP4的铁死亡负调控因子. 进一步研究发现作为四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)合成的限速酶, GCH1过表达能够促进内源性BH4的合成, 而BH4本身是一种强效的亲脂氧自由基清除剂, 同时还参与CoQ_{10}前体的合成, 可以促进可以抑制细胞内脂质过氧化, 进而阻止铁死亡发生. 另一团队研究发现[15], 除GCH1外二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)作为二氢叶酸(dihydrofolate, BH2)合成BH4的关键酶, 能够使氧化的BH4再生, 同样是重要的铁死亡负调控因子.

1.2.4 DHODH-CoQH2通路: 二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是线粒体内膜上的黄素依赖性酶, 参与催化二氢乳清酸氧化为乳清酸.

Mao等人发现[16], 抑制DHODH能够在GPX4低表达的细胞系中诱发线粒体脂质过氧化和铁死亡, 深入研究发现, DHODH能够催化线粒体膜上的CoQ_{10}还原为抗氧化剂CoQH2, 进而抑制铁死亡. 因此, 将DHODH鉴定为独立于GXP4的另一个铁死亡防御因子.

1.3 铁死亡的诱导剂及抑制剂

1.3.1 铁死亡诱导剂: I类诱导剂: 通过抑制System X_C^-减少摄取胱氨酸, 导致GSH合成减少, 细胞内GSH水平下降进而抑制GPX4活性, 诱发铁死亡, 代表药物为Erastin、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)和索拉非尼(sorafenib). Ⅱ类诱导剂: 是一类小分子物质, 通过与GPX4活性位点结合直接抑制GPX4活性, 导致细胞内脂质过氧化物蓄积, 最终诱发铁死亡, 包括RAS选择性致死蛋白3(RAS-selective lethality protein 3, RSL3)、altretamine等[3,17].

1.3.2 铁死亡抑制剂: 常见的铁死亡抑制剂可分为以下几类: 第一类以去铁胺(deferoxamine, DFO)为代表的铁螯合剂, 通过与细胞内Fe2+结合, 降低细胞内Fe2+水平抑制Fenton反应; 第二类包括Ferrostatin-1(Fer-1)和Liproxstatins, 通过抑制脂质过氧化, 减少细胞内ROS生成, 从而抑制铁死亡发生[18].

2 铁死亡抑制肿瘤的机制研究进展

2.1 铁死亡与肿瘤细胞死亡 正常细胞死亡对维持机体生理平衡和预防过度细胞增殖是至关重要的, 而恶性肿瘤常表现为转化细胞的不受控制地生长和增殖[19], 因此诱发肿瘤细胞死亡是首先被考虑的癌症治疗策略. 目前临床上使用的抗癌药物大多基于凋亡通路诱导癌细胞死亡[20], 但在使用过程中出现的药物抗性性限制了相应药物的使用, 使我们需要寻求新机制诱发癌细胞死亡. 铁死亡作为新发现的细胞程序性死亡模式, 近年来被证实在杀伤肿瘤细胞方面起着关键性作用.

青蒿素是从青蒿中提取的天然化合物, 是一种耐受性良好的抗疟疾药物, 近年来青蒿素及其衍生物在肿瘤治疗方面的应用受到广泛关注, 并被证实对多种肿瘤细胞均具有细胞毒性作用[21]. Ooko等人[22]报道青蒿素衍生物能够在非小细胞肺癌、白血病等多种肿瘤中诱导细胞死亡, 而铁死亡抑制剂能够显著降低青蒿素衍生物的细胞毒性. 青蒿琥酯(artesunate, ART)是青蒿素的半合成衍生物, 有文献报道青蒿琥酯处理后卵巢癌HEY1和HEY2细胞增殖受到抑制, 细胞中ROS水平明显升高, 而铁死亡抑制剂能够降低青蒿琥酯介导的细胞毒性[23]. Markowitsch和Wang团队[24,25]则分别证实ART能够通过诱导铁死亡抑制舒尼替尼耐药的肾细胞癌细胞和Burkitt淋巴瘤细胞的生长, 双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA)作为青蒿素衍生物同样被证实能够在胶质瘤细胞中诱导铁死亡依赖的细胞死亡[26].

转录激活因子-4(activating transcription factor 4, ATF4)在氨基酸消耗、氧化应激等因素刺激下表达增加, 研究发现ATF4在肿瘤组织中高表达, 并且能够改善肿瘤细胞在缺氧和营养缺乏的肿瘤微环境中的生存[27,28]. Chen等人[29]发现在胶质瘤细胞中ATF4高表达促进细胞增殖, 而诱导铁死亡可以减弱ATF4促进增殖的效果, 进一步研究发现, 在过表达ATF4的胶质瘤细胞中通过siRNA技术沉默xCT可以抑制细胞增殖, 在敲低ATF的胶质瘤细胞中过表达xCT则能够有效促进细胞增殖, 推测ATF4正是通过靶向调控xCT进而抑制铁死亡从而达到促进胶质瘤细胞的增殖的作用. Bai等人[30]报道MicroRNA-214-3p能够靶向抑制ATF4表达, 进而诱导肝癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡. 除此之外, Alvarez等[31]证实缺氧环境能够上调铁硫簇生物合成酶(NFS1)的表达, 而NFS1能够保护细胞免于氧化损伤所诱发的铁死亡, 帮助肺腺癌细胞在低氧环境下存活. 上述研究展示了铁死亡在药物、基因调控肿瘤细胞死亡中的作用, 进一步阐释铁死亡调控细胞死亡的机制, 对于研发新的抗癌药物有重大意义.

2.2 铁死亡与肿瘤化学治疗 化疗药物是无法手术的肿瘤病人的主要治疗方式之一, 为改善病人预后做出巨大贡献, 然而在化学治疗过程中肿瘤细胞会对化疗药物产生抵抗性, 这种现象被称为肿瘤的多药耐药性(multidrug resistance, MDR)[32] . MDR的形成可以大致分为两种情况: (1)肿瘤在接受化学治疗之前对该种化疗药物就具有抵抗性, 称为固有抵抗; (2)在有效的化学治疗后, 肿瘤对化疗药物产生了抵抗, 称为获得性抵抗[33]. MDR的发生使得化疗的临床疗效十分受限, 因此研究肿瘤耐药性的产生机制, 寻求减弱药物耐药的方法对提高化疗疗效具有重要意义.

三磷酸腺苷结合基因(ATP-binding cassette subfamily B member 1, *ABCB1*)基因可以编码多种转运蛋白和通道蛋白, 将细胞内的底物主动泵出至细胞外, 从而降低细胞内药物的蓄积[34], 研究表明ABCB1的过表达可以减少细胞内化疗药物的积累, 并导致蒽环类(阿霉素), 长春花生物碱(长春碱)等多种常用化疗药物产生耐药性[35,36]. Zhou[37]等人发现ABCB1的过表达导致卵巢癌对多烯紫杉醇产生耐药性, 而Erastin能够抑制ABCB1的药物外排活性增强过表达ABCB1的卵巢癌细胞对多烯紫杉醇的敏感性. 另外, 研究表明作为铁死亡的关键分子谷胱甘肽(GSH)能够与顺铂的结合形成Pt(GS)2偶联物, 并通过多药耐药相关蛋白(multidrug-resistant-associated proteins, MRPs)转运至细胞外, 降低细胞内顺铂浓度, 从而使细胞

获得顺铂耐药性[38,39]. 在急性白血病、非小细胞肺癌等多种肿瘤中所展开的研究也证实了GSH水平升高是产生顺铂耐药的主要因素[40-42]. Roh团队[43]和Zhang团队[44]通过体内和体外实验同样证实Erastin、柳氮磺吡啶等铁死亡诱导剂或基因敲除xCT能有效诱导细胞发生铁死亡, 增强耐药头颈癌细胞系和舌鳞状细胞癌对顺铂的敏感性, 进一步证实铁死亡与肿瘤耐药之间的潜在联系.

调节细胞内ROS水平也是逆转药物MDR的策略之一[45], Gentric等人[46]通过蛋白质组学、代谢组学和生物遗传分析等技术将高度浆液性卵巢癌(High-grade serous ovarian cancer, HGSOC)分为高氧化磷酸化(high-OXPHOS)和低氧化磷酸化(low-OXPHOS)两个亚群, 并报道high-OXPHOS亚群能够通过增加细胞内ROS和Fe^{2+}水平, 促进脂质过氧化, 增强细胞对卡铂和紫杉醇敏感性, 提示铁死亡可能起到关键作用. 针对多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)的研究表明过表达xCT能够调节细胞氧化还原反应, 降低细胞内ROS水平, 从而使GBM细胞对替莫唑胺敏感性下降[47], 而通过铁死亡诱导剂Erastin或基因敲除抑制xCT表达均能够促进细胞ROS生成和谷胱甘肽(GSH)消耗, 从而增强GBM细胞对替莫唑胺的敏感性[47,48], 提示增强铁死亡是克服肿瘤MDR的潜在机制.

2.3 铁死亡与肿瘤放射治疗 放射治疗是癌症治疗的重要方式之一, 广泛应用于肺癌、食管癌、鼻咽癌等多种实体肿瘤的治疗[49], 辐射造成的DNA损伤被认为是放疗的主要作用机制, 而DNA损伤程度和修复速度被认为是决定受辐射细胞死亡的关键因素2, 因此过往放疗抗性的研究主要涉及DNA修复激活和细胞凋亡抑制[50-52]. 除DNA损伤外, 辐射还会引起细胞中的脂质过氧化[53], 随着铁死亡被人们所知, 铁死亡是否介导辐射诱导的细胞死亡, 能否参与放疗抗性调节也引起了广泛关注.

Pan等人[54]发现Erastin联合放疗能够增强放疗对放疗抗性的非小细胞肺癌细胞(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞的杀伤效果, 而铁死亡抑制剂去铁胺(deferoxamine)可以缓解联合治疗诱导细胞死亡, 而凋亡抑制剂和坏死抑制剂则没有这样的效果. Lei等人[55]的研究进一步揭示放射治疗可以通过上调ACSL4表达诱导非小细胞肺癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡, 同时也能够调控SLC7A11和GPX4表达并抑制放疗所诱导的铁死亡, 进而导致放疗抵抗. 而铁死亡诱导剂(Erastin和RSL3)能够提高耐辐射的癌细胞对放疗的敏感性, 并在动物模型中证实铁死亡诱导剂能够有效增强非小细胞肺癌的放疗敏感性. Ling的团队[56]同样发现铁死亡抑制剂而不是凋亡或坏死抑制剂能够拮抗放疗诱导的细胞死亡, 而铁死亡诱导剂与放疗协同治疗能够增强细胞内脂质过氧化却不增加细胞DNA损伤, 并通过体外细胞模型和体内小鼠移植瘤模型证实铁死亡诱导剂能够增强肺腺癌和神经胶质瘤对放疗的敏感性. 除此之外, Erastin、RSL3和柳氮磺胺吡啶等铁死亡诱导剂还被证实能够增强黑色素瘤、乳腺癌等恶性肿瘤对放疗的敏感性[57-59], 进一步揭示了铁死亡有望成增强放疗敏感性、改善放疗疗效的新方向.

2.4 铁死亡与肿瘤免疫治疗 肿瘤发展的过程中肿瘤细胞能够通过多种方式使人体免疫系统无法正常识别并清除肿瘤细胞, 从而保障肿瘤的生存发展, 这个过程被称为肿瘤免疫逃逸[60]. 免疫治疗就是通过调节免疫系统关键分子, 以恢复免疫系统对肿瘤的正常监视和清除功能[61], 而程序性细胞死亡1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)是最经典的免疫治疗靶点[61].

肿瘤免疫治疗可以激活肿瘤微环境的$CD8^+$ T细胞, 并通过穿孔素-颗粒酶和Fas-Fas配体途径诱导细胞死亡来清除肿瘤[62,63]. Wang等人[64]研究表明免疫疗法激活的$CD8^+$T细胞可以通过释放干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)下调 SLC3A2和SLC7A11表达, 抑制System X_C^-活性并诱导肿瘤细胞发生铁死亡, 而所诱导的铁死亡又能够增强$CD8^+$ T细胞对肿瘤细胞的损伤. 同时, 他们通过回顾性分析发现xCT表达情况与$CD8^+$ T细胞、IFN-γ水平、免疫治疗疗效等呈负相关, 进一步证实免疫治疗期间$CD8^+$ T细胞促进的肿瘤铁死亡是一种抗肿瘤机制, 是改善肿瘤免疫疗法的潜在靶点[64]. Lang等发现[65]放射治疗诱导的共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia-mutated, ATM)及免疫治疗激活的$CD8^+$T细胞能够协同抑制SLC7A11表达诱导铁死亡发生, 而抑制铁死亡会减低放射治疗及免疫治疗的疗效, 提示铁死亡诱导剂可以增强肿瘤细胞对放射治疗和免疫治疗的敏感性, 同时能够作为两者协同作用的“桥梁”.

3 铁死亡在消化系统肿瘤中的研究进展

根据国际癌症研究结构公布的数据, 来源消化系统的结直肠癌、肝癌、胃癌是2020年全球癌症相关死亡的主要原因, 分别是位于全球癌症死亡病因的第二、第三、第四位[1]. 而在我国, 肝癌、胃癌等起源消化系统的恶性肿瘤仍是主要的恶性肿瘤[2], 研究消化系统肿瘤的发病机制, 寻找新的治疗方案有重大意义. 本文对铁死亡在消化系统肿瘤中的研究进展进行概述(表1), 探讨铁死亡在消化系统肿瘤治疗中的潜力, 为研发新的治疗方案提供新思路.

3.1 肝癌 肝癌是世界范围内癌症相关死亡的前几位原因, 由于慢性丙型肝炎病毒感染、非酒精性脂肪性肝

表 1 铁死亡在消化系统肿瘤中的作用机制

肿瘤类型	作用机制	参考文献
肝癌	Rb可以调节索拉非尼在人肝细胞癌中诱发的铁死亡	[69]
	TP53S47突变使P53对SLC7A11的抑制的作用减弱, 进而抑制铁死亡发生	[70]
	索拉非尼诱导人肝细胞癌发生铁死亡依赖的细胞死亡	[74]
	MT-1G通过抑制铁死亡促进人肝癌细胞产生索拉非尼耐药	[77]
	氟哌啶醇通过促进铁死亡增强索拉非尼对肝癌细胞的细胞毒性作用	[78]
	LDL-DHA处理后人干细胞癌发生铁死亡依赖的细胞死亡	[79,80]
胰腺癌	高表达xCT可以促进胰腺癌增殖和吉西他滨耐药性	[83,84]
	HSPA5通过与GPX4结合抑制铁死亡导致胰腺癌细胞对吉西他滨耐药	[85]
	荜拨酰胺诱导胰腺癌细胞铁死亡依赖的细胞死亡	[86]
	CN-A联合PEITC诱导胰腺癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡	[87]
胃癌	CAF分泌的miR-522通过抑制铁死亡促进胃癌细胞获得性化疗耐药性	[89]
	线粒体功能障碍通过调节xCT表达增强胃癌细胞对顺铂的耐药	[90]
	过表达CDO1可以增强Erastin诱导的铁死亡	[93]
	SCD1通过抑制铁死亡促进胃癌细胞的增殖能力	[96]
结直肠癌	TP53通过调控SLC7A11转录表达和阻断DPP4抑制结直肠癌细胞发生铁死亡	[98]
	柳氮磺胺吡啶通过抑制xCT增强结直肠癌对顺铂的敏感性	[100]
	RSL3通过抑制GPX4增强顺铂抗结直肠癌的作用	[103]
食管癌	Ori通过抑制GGT1和GCLC诱导食管癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡	[105]
	异土木香内酯诱导食管癌细胞发生铁死亡依赖的细胞死亡	[106]
	IDH1 R132C突变能够通过靶向调节GPX4增强食管癌细胞对铁死亡的敏感性	[109]

病、饮酒等事件的增多, 肝癌的发病率正在上升, 虽然近年来肝动脉靶向化疗等治疗的开展为肝癌治疗带来显著的变化, 但目前仍缺乏有效的肝癌治疗方案[66].

肝癌的发生发展与抑癌基因失活息息相关, 视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)功能缺失是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展过程中的一个重要事件[67,68], Louandre等人[69]发现索拉非尼在低表达Rb的HCC细胞表现出更强的细胞杀伤效果, 同时也诱导更强的铁死亡反应, 提示铁死亡或与低表达Rb的肝癌细胞对索拉非尼更敏感有关. p53是最重要的肿瘤抑制基因之一, Jennis等报道[70]P53密码子第47位丝氨酸(TP53S47)在非洲人中存在多样性, 而S47突变可能增加非裔个体的患癌风险. 与野生型P53相比S47变体表现出显著的顺铂耐药性, 并增加小鼠模型患肝癌的风险, 进一步研究发现S47突变会减弱P53靶向抑制SLC7A11的能力, 进而抑制铁死亡. 上述研究提示, 铁死亡可能是Rb、P53等抑癌基因调控肝癌发生发展的潜在机制.

索拉非尼是一种新型多靶向性抗癌药物, 能够抑制多种激酶的活性, 从而发挥广泛的抗癌作用, 被批准用于晚期肝细胞肝癌的治疗. Lachaier[71]发现索拉非尼能诱导肝癌、胰腺癌等多种癌细胞发生铁死亡且索拉非尼的细胞毒性与铁死亡呈正相关, 而吉非替尼、伊马替尼等10种其他激酶抑制剂却没有显示出铁死亡诱导效应, 进一步研究发现, 索拉非尼可能通过抑制System X_C^-、促进ROS生成发挥独特的诱导铁死亡效应[72,73]. Louandre等[74]使用去铁胺 (deferoxamine, DFX) 消耗细胞内铁储存发现可以通过抑制氧化应激反应保护HCC 细胞免受索拉非尼的细胞毒性作用, 但却不会抑制索拉非尼诱导的细胞凋亡、自噬和激酶阻断活性, 由此证实索拉非尼能够诱导HCC发生铁死亡依赖的细胞死亡. 金属硫蛋白(metallothionein, MT)是一类广泛表达的金属结合蛋白, 近年来被证实与多种癌症的发生发展及耐药性相关, 常作为肿瘤的分子标志物进行研究[75,76]. Sun团队发现[77]索拉非尼同样可以特异性上调MT-1G表达, 而通过基因技术敲低MT-1G, 可以促进HCC细胞内谷胱甘肽消耗和脂质过氧化, 增强索拉非尼诱导的铁死亡, 同时增强HCC细胞以及移植瘤模型对索拉非尼的敏感性. 上述研究提示铁死亡有望成为改善索拉非尼疗效的潜在靶点.

Bai等人报道[78], 氟哌啶醇可以促进Fe2+的积累、脂质过氧化和谷胱甘肽的消耗, 进而增强索拉非尼所诱导的细胞死亡, 而铁死亡抑制剂(ferrostatin-1)可以阻断氟哌啶醇所增强的细胞死亡, 但凋亡和坏死的抑制剂(ZVAD-FMK和necrosulfonamide)却不能, 证明氟哌啶醇能够促进HCC细胞发生铁死亡, 却不会促进细胞凋亡和坏死. Wen和Moss的研究团队报道[79,80]天然omega-3脂肪酸二十二碳六烯酸(LDL-DHA)重组的低密度脂蛋白纳米颗粒可选择性地杀死肝癌细胞并减少大鼠原位肝肿瘤的生长, 而凋亡、自噬和坏死抑制剂都不能阻止LDL-

DHA介导的肝癌细胞死亡. 进一步研究发现, LDH-DHA处理后的HCC细胞中可以捕捉到显著的脂质过氧化物增加、谷胱甘肽消耗和GPX4失活, 提示肿瘤细胞经历了铁死亡依赖的细胞死亡[81], 提示诱导铁死亡是研发新的抗肝癌药物的新思路.

3.2 *胰腺癌* 胰腺癌是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 因其高侵袭性, 早期转移, 对放化疗反应不佳的特点, 胰腺癌的5年生存率仅有5%左右. 手术和以吉西他滨为主的化学治疗是目前胰腺癌的主要治疗方式, 近年来虽有新的药物用于胰腺癌治疗, 但均不能收获良好的临床疗效[82].

Lo等[83]报道xCT在胰腺癌中表达水平高于正常胰腺组织, 进一步研究发现, 过表达xCT的胰腺癌细胞表现出更强的吉西他滨耐药性, 而xCT特异性抑制剂处理后胰腺癌细胞的生长受到显著抑制, 提示xCT与胰腺癌的增殖能力和耐药性相关. Daher等[84]同样证实不论是通过基因技术敲低还是Erastin等抑制剂预处理来抑制xCT均可以增强胰腺癌细胞对吉西他滨和顺铂的敏感性. Zhu的团队报导[85]热休克蛋白家族A成员5(heat shock 70kDa protein 5, HSPA5)能够与GPX4蛋白结合并抑制其降解, 从而抑制铁死亡的发生. HSPA5或GPX4敲低的PDAC细胞中, 吉西他滨能够诱导更显著的细胞死亡, 而铁死亡抑制剂能够抑制吉西他滨诱导的细胞死亡, 而凋亡和坏死抑制剂则没有这样的效果.

荜拔酰胺(piperlongumine, PL)是一种天然产物, 能够在胰腺癌细胞中能发挥显著的杀伤效果, 且铁死亡抑制剂和铁螯合剂能够抑制PL的细胞毒性, 但不受凋亡抑制剂和坏死抑制剂的影响, 提示PL主要通过增强铁死亡诱导胰腺癌细胞死亡[86]. Cotylenin A(CN-A)是一种髓系白血病细胞分化诱导剂, 在多种癌细胞中均表现出抑癌活性, Takashi等人报道CN-A联合异硫氰酸苯乙酯(PEITC)能够有效抑制胰腺癌细胞增殖, 而ferrostatin-1、liproxstatin和去铁胺作为铁死亡抑制剂均能有效消除了这种协同作用, 自噬抑制能够部分消除, 而凋亡和坏死的抑制剂没有这种效果, 提示CN-A与PEITC主要通过诱导铁死亡发挥抗胰腺癌作用[87]. 上述研究提示, 铁死亡能够在改善吉西他滨等现役药物的疗效或是研发新的抗胰腺癌药物方面作出贡献.

3.3 *胃癌* 胃癌是全球最常见的癌症之一, 在东亚、东欧和南美洲胃癌的发病率最高, 手术是唯一有可能根治胃癌的方式, 而基于5-氟尿嘧啶(5-FU)或顺铂的化疗是晚期胃癌的患者最有效的治疗方式, 但化疗毒性, 肿瘤耐药性等因素限制了最终疗效[88].

Zhang等[89]报道顺铂和紫杉醇能够激活肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibro-blasts, CAFs)并分泌外泌体miR-522抑制花生四烯酸脂氧合酶15(ALOX15)活性, 减少细胞内脂质ROS积累, 从而抑制胃癌细胞发生铁死亡, 最终导致化疗敏感性下降. Wang[90]等发现顺铂耐药的胃癌细胞具有xCT高表达, 并通过Kaplan-Meier生存分析发现xCT高表达是胃癌患者辅助化疗的不良预后因素, 进一步研究发现线粒体功能障碍能够增强顺铂耐药性和促进xCT表达, 而抑制xCT活性能够部分逆转胃癌细胞因线粒体功能障碍导致的顺铂耐药性, 进一步证实提示铁死亡可能是胃癌获得性化疗耐药的新机制.

半胱氨酸双加氧酶1(cysteine dioxygenase 1, CDO1)是一种含铁金属酶, 参与半胱氨酸向牛磺酸的转换, 在结直肠癌、胃癌等多种肿瘤中发现CDO1启动子甲基化是肿瘤预后的独立危险因素, 被认为是新发现的抑癌基因[91,92]. Hao[93]等人发现铁死亡诱导剂Erastin在胃癌细胞中能够有效触发铁死亡依赖的细胞死亡, 而敲低CDO1能够有效抑制Erastin诱导的铁死亡和细胞毒性, 而过表达CDO1则有相反的结果, 提示CDO1介导胃癌细胞中铁死亡的调控. 硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是一种重要的内质网相关脂肪合酶, 可以促进肺癌、卵巢癌多种癌症的肿瘤发生[94,95]. Wang等[96]报道SCD1在胃癌中高表达, 且是胃癌的独立预后危险因素, 高表达 SCD1提示患者预后不佳, 进一步研究发现SCD1能够促进胃癌在体内、体外的生长和能力并保护胃癌细胞免于铁死亡. 上述研究提示铁死亡可能是CDO1、SCD1等分子的潜在作用机制.

3.4 *结直肠癌* 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见肿瘤之一, 根据国际癌症研究机构公布的数据, 结直肠癌是2020年癌症相关死亡的第二大病因, 甚至超过了肝癌和胃癌, 寻找有效的治疗方案迫在眉睫.

结直肠癌常发生TP53缺失或突变[97], Xie等报道[98] TP53缺失使CRC细胞对Erastin诱发的铁死亡更敏感, 提示TP53能够抑制Erastin所诱导的铁死亡依赖的细胞死亡, 进一步研究发现TP53能够通过调控SLC7A11转录表达和促进二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)入核的双层机制抑制CRC发生铁死亡, 提示抑癌基因TP53可能通过铁死亡参与调控结直肠癌的发生发展.

以铂为基础的化疗广泛应用于各种恶性肿瘤的治疗, 但是耐药性的产生却极大限制了顺铂等药物在临床上的应用, 过去的研究已经证实, 细胞内GSH高水平是产生顺铂耐药的主要因素[40-42]. System X_C^-能够调节胱氨酸的摄取对GSH合成至关重要, 抑制System X_C^-可以抑制细胞内GSH的合成. Sugano等人[99]检测了304例结直肠癌组织标本中xCT蛋白的表达水平, 发现其中208例组织中xCT表达呈阳性, 而这部分患者术后复发风险显著高于xCT表达阴性的患者, 提示xCT表达增加是结直肠癌复发的独立预测因子. 另一研究团队[100] 同样报道了xCT

高表达于结直肠癌组织, 同时他们还发现柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine, SSZ)-xCT的有效抑制剂[101,102], 能够有效消耗CRC细胞内GSH并诱导ROS积累, 但在正常结肠组织中却没有如此显著的效果. 进一步研究发现, SSZ联合顺铂能够显著提高CRC细胞内铂浓度, 与顺铂产生协同的细胞毒性作用. GPX4作为铁死亡的关键调节分子, 同样被发现在结直肠癌等癌组织中的表达高于正常组织, 并且与患者的预后呈负相关, 通过RSL3抑制GPX4可以增强顺铂在体外和体内的抗癌作用[103]. 上述研究揭示, 铁死亡可能是结直肠癌耐药的潜在机制.

3.5 食管癌 食管癌是最具侵袭性的胃肠道恶性肿瘤之一, 尽管目前有手术、放化疗等方式可用于食管癌治疗, 但由于药物副作用等原因上述治疗方式未能收获很好的疗效, 食管癌的5年总生存率仍然很低[104].

萜类化合物是一类具有抗癌作用的天然化合物, Zhang等人报道[105]冬凌草甲素(oridonin, Ori)能够诱导食管癌细胞发生显著的细胞死亡, 同时检测到细胞内Fe^{2+}、丙二醛和ROS水平升高, 而铁死亡抑制剂能够干扰Ori的作用, 说明Ori在食管癌细胞中诱导铁死亡依赖的细胞死亡. 深入研究发现Ori能够抑制γ-谷酰胺转酞酶(gamma-glutamyl transpeptidase 1, GGT1)和谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)的活性, 导致GHS合成减少, 降低细胞内GSH水平, 进而抑制GPX4活性, 最终触发铁死亡发挥抗癌活性. 异土木香内酯(Isoalantolactone)同属于萜类化合物, Lu等人[106] 报道异土木香内酯处理后食管癌细胞可以观察到显著的细胞内ROS升高和细胞增殖受抑, 而异土木香内酯对食管癌细胞的细胞毒性能够被凋亡和铁死亡抑制剂逆转. 上述研究提示, 萜类化合物在食管癌中发挥铁死亡依赖的杀伤效果.

异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)是三羧酸循环的关键酶, 近年来在胆管癌、骨肉瘤[107,108]等多种恶性肿瘤中均有报道IDH1突变. Wang等人[109]发现$IDH1^{R132C}$突变可以增强Erastin在食管癌细胞中诱导的铁死亡, 进一步研究发现$IDH1^{R132C}$突变能够通过靶向调节GPX4的蛋白质水平增强细胞对铁死亡的敏感性, 提示铁死亡可能是IDH1突变的潜在作用机制.

4 展望

自铁死亡被报道以来就受到了广泛的关注, 并被证实与多种疾病的发生发展具有相关性, 但其确切的调控机制和生物学功能尚不明确, 本文通过回顾铁死亡与肿瘤相关研究, 对铁死亡抑制恶性肿瘤尤其是消化系统肿瘤的机制作一综述. 本如本文所述, 诱导铁死亡能够通过促进肿瘤细胞死亡、增强肿瘤对放化疗敏感性、调节肿瘤对免疫治疗的反应等方式发挥抗癌作用, 然而铁死亡在肿瘤侵袭性、肿瘤能量代谢、肿瘤微环境等方面中的作用还鲜为人知, 有待进一步完善相关研究. 在消化系统肿瘤中, 铁死亡参与TP53、Rb、CDO1等癌症相关基因以及索拉非尼、顺铂、苇拔酰胺等药物调控肿瘤发生发展的过程, 但是上述基因和药物调控铁死亡的具体靶点仍是未知数, 有待从基因突变、表观遗传学等角度进一步研究分析. 总的来说, 作为新发现的细胞程序性死亡方式, 铁死亡展示出强大的抗癌潜力, 深入研究消化道肿瘤中铁死亡的分子机制, 有助于研发新的治疗方式以改善消化道肿瘤的预后.

5 参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]

2 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀琰, 魏文强, 赫捷. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2019; 28: 1-11 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]

3 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]

4 Skouta R, Dixon SJ, Wang J, Dunn DE, Orman M, Shimada K, Rosenberg PA, Lo DC, Weinberg JM, Linkermann A, Stockwell BR. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 4551-4556 [PMID: 24592866 DOI: 10.1021/ja411006a]

5 Gao M, Monian P, Quadri N, Ramasamy R, Jiang X. Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. *Mol Cell* 2015; 59: 298-308 [PMID: 26166707 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011]

6 Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, Herbach N, Aichler M, Walch A, Eggenhofer E, Basavarajappa D, Rådmark O, Kobayashi S, Seibt T, Beck H, Neff F, Esposito I, Wanke R, Förster H, Yefremova O, Heinrichmeyer M, Bornkamm GW, Geissler EK, Thomas SB, Stockwell BR, O'Donnell VB, Kagan VE, Schick JA, Conrad M. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 1180-1191 [PMID: 25402683 DOI: 10.1038/ncb3064]

7 Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends Cell Biol* 2016; 26: 165-176 [PMID: 26653790 DOI: 10.1016/j.tcb.2015.10.014]

8 Sato H, Tamba M, Ishii T, Bannai S. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins. *J Biol Chem* 1999; 274: 11455-11458 [PMID: 10206947 DOI: 10.1074/jbc.274.17.11455]

9 Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Kang R, Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ* 2016; 23: 369-379 [PMID: 26794443 DOI: 10.1038/cdd.2015.158]

10 Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156: 317-331 [PMID: 24439385 DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010]

11 Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, Roberts MA, Tong B, Maimone TJ, Zoncu R, Bassik MC,

Nomura DK, Dixon SJ, Olzmann JA. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 2019; 575: 688-692 [PMID: 31634900 DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2]
12 Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4879-4883 [PMID: 2352956 DOI: 10.1073/pnas.87.12.4879]
13 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]
14 Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, Ringelstetter L, Müller C, Zandkarimi F, Merl-Pham J, Bao X, Anastasov N, Kössl J, Brandner S, Daniels JD, Schmitt-Kopplin P, Hauck SM, Stockwell BR, Hadian K, Schick JA. GTP Cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling. *ACS Cent Sci* 2020; 6: 41-53 [PMID: 31989025 DOI: 10.1021/acscentsci.9b01063]
15 Soula M, Weber RA, Zilka O, Alwaseem H, La K, Yen F, Molina H, Garcia-Bermudez J, Pratt DA, Birsoy K. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nat Chem Biol* 2020; 16: 1351-1360 [PMID: 32778843 DOI: 10.1038/s41589-020-0613-y]
16 Mao C, Liu X, Zhang Y, Lei G, Yan Y, Lee H, Koppula P, Wu S, Zhuang L, Fang B, Poyurovsky MV, Olszewski K, Gan B. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *Nature* 2021; 593: 586-590 [PMID: 33981038 DOI: 10.1038/s41586-021-03539-7]
17 Feng H, Stockwell BR. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis? *PLoS Biol* 2018; 16: e2006203 [PMID: 29795546 DOI: 10.1371/journal.pbio.2006203]
18 Shimada K, Skouta R, Kaplan A, Yang WS, Hayano M, Dixon SJ, Brown LM, Valenzuela CA, Wolpaw AJ, Stockwell BR. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2016; 12: 497-503 [PMID: 27159577 DOI: 10.1038/nchembio.2079]
19 Roquette R, Painho M, Nunes B. Spatial epidemiology of cancer: a review of data sources, methods and risk factors. *Geospat Health* 2017; 12: 504 [PMID: 28555468 DOI: 10.4081/gh.2017.504]
20 Pistritto G, Trisciuoglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 603-619 [PMID: 27019364 DOI: 10.18632/aging.100934]
21 Efferth T. Willmar Schwabe Award 2006: antiplasmodial and antitumor activity of artemisinin--from bench to bedside. *Planta Med* 2007; 73: 299-309 [PMID: 17354163 DOI: 10.1055/s-2007-967138]
22 Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O, Sarvi S, Colak M, Elmasaoudi K, Janah R, Greten HJ, Efferth T. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. *Phytomedicine* 2015; 22: 1045-1054 [PMID: 26407947 DOI: 10.1016/j.phymed.2015.08.002]
23 Greenshields AL, Shepherd TG, Hoskin DW. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti-malarial drug artesunate. *Mol Carcinog* 2017; 56: 75-93 [PMID: 26878598 DOI: 10.1002/mc.22474]
24 Markowitsch SD, Schupp P, Lauckner J, Vakhrusheva O, Slade KS, Mager R, Efferth T, Haferkamp A, Juengel E. Artesunate Inhibits Growth of Sunitinib-Resistant Renal Cell Carcinoma Cells through Cell Cycle Arrest and Induction of Ferroptosis. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33121039 DOI: 10.3390/cancers12113150]
25 Wang N, Zeng GZ, Yin JL, Bian ZX. Artesunate activates the ATF4-CHOP-CHAC1 pathway and affects ferroptosis in Burkitt's Lymphoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 519: 533-539 [PMID: 31537387 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.023]
26 Chen Y, Mi Y, Zhang X, Ma Q, Song Y, Zhang L, Wang D, Xing J, Hou B, Li H, Jin H, Du W, Zou Z. Dihydroartemisinin-induced unfolded protein response feedback attenuates ferroptosis via PERK/ATF4/HSPA5 pathway in glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 402 [PMID: 31519193 DOI: 10.1186/s13046-019-1413-7]
27 Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J* 2005; 24: 3470-3481 [PMID: 16148948 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600777]
28 Ameri K, Lewis CE, Raida M, Sowter H, Hai T, Harris AL. Anoxic induction of ATF-4 through HIF-1-independent pathways of protein stabilization in human cancer cells. *Blood* 2004; 103: 1876-1882 [PMID: 14604972 DOI: 10.1182/blood-2003-06-1859]
29 Chen D, Fan Z, Rauh M, Buchfelder M, Eyupoglu IY, Savaskan N. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner. *Oncogene* 2017; 36: 5593-5608 [PMID: 28553953 DOI: 10.1038/onc.2017.146]
30 Bai T, Liang R, Zhu R, Wang W, Zhou L, Sun Y. MicroRNA-214-3p enhances erastin-induced ferroptosis by targeting ATF4 in hepatoma cells. *J Cell Physiol* 2020; 235: 5637-5648 [PMID: 31960438 DOI: 10.1002/jcp.29496]
31 Alvarez SW, Sviderskiy VO, Terzi EM, Papagiannakopoulos T, Moreira AL, Adams S, Sabatini DM, Birsoy K, Possemato R. NFS1 undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis. *Nature* 2017; 551: 639-643 [PMID: 29168506 DOI: 10.1038/nature24637]
32 Pérez-Tomás R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1859-1876 [PMID: 16842198 DOI: 10.2174/092986706777585077]
33 Nikolaou M, Pavlopoulou A, Georgakilas AG, Kyrodimos E. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clin Exp Metastasis* 2018; 35: 309-318 [PMID: 29799080 DOI: 10.1007/s10585-018-9903-0]
34 Nanayakkara AK, Follit CA, Chen G, Williams NS, Vogel PD, Wise JG. Targeted inhibitors of P-glycoprotein increase chemotherapeutic-induced mortality of multidrug resistant tumor cells. *Sci Rep* 2018; 8: 967 [PMID: 29343829 DOI: 10.1038/s41598-018-19325-x]
35 Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 3-29 [PMID: 12535572 DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00169-2]
36 Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, Gill S, Eichhoff OM, Seashore-Ludlow B, Kaffenberger SD, Eaton JK, Shimada K, Aguirre AJ, Viswanathan SR, Chattopadhyay S, Tamayo P, Yang WS, Rees MG, Chen S, Boskovic ZV, Javaid S, Huang C, Wu X, Tseng YY, Roider EM, Gao D, Cleary JM, Wolpin BM, Mesirov JP, Haber DA, Engelman JA, Boehm JS, Kotz JD, Hon CS, Chen Y, Hahn WC, Levesque MP, Doench JG, Berens ME, Shamji AF, Clemons PA, Stockwell BR, Schreiber SL. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature* 2017; 547: 453-457 [PMID: 28678785 DOI: 10.1038/nature23007]
37 Zhou HH, Chen X, Cai LY, Nan XW, Chen JH, Chen XX, Yang Y, Xing ZH, Wei MN, Li Y, Wang ST, Liu K, Shi Z, Yan XJ. Erastin Reverses ABCB1-Mediated Docetaxel Resistance in Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 1398 [PMID: 31921655 DOI: 10.3389/

fonc.2019.01398]
38 Cui Y, König J, Buchholz JK, Spring H, Leier I, Keppler D. Drug resistance and ATP-dependent conjugate transport mediated by the apical multidrug resistance protein, MRP2, permanently expressed in human and canine cells. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 929-937 [PMID: 10220572]
39 Chen HH, Kuo MT. Role of glutathione in the regulation of Cisplatin resistance in cancer chemotherapy. *Met Based Drugs* 2010; 2010 [PMID: 20885916 DOI: 10.1155/2010/430939]
40 Wu WJ, Zhang Y, Zeng ZL, Li XB, Hu KS, Luo HY, Yang J, Huang P, Xu RH. β-phenylethyl isothiocyanate reverses platinum resistance by a GSH-dependent mechanism in cancer cells with epithelial-mesenchymal transition phenotype. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 486-496 [PMID: 23219523 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.11.017]
41 Di Pasqua AJ, Hong C, Wu MY, McCracken E, Wang X, Mi L, Chung FL. Sensitization of non-small cell lung cancer cells to cisplatin by naturally occurring isothiocyanates. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 1307-1309 [PMID: 20707406 DOI: 10.1021/tx100187f]
42 Dedoussis GV, Andrikopoulos NK. Glutathione depletion restores the susceptibility of cisplatin-resistant chronic myelogenous leukemia cell lines to Natural Killer cell-mediated cell death via necrosis rather than apoptosis. *Eur J Cell Biol* 2001; 80: 608-614 [PMID: 11675936 DOI: 10.1078/0171-9335-00193]
43 Roh JL, Kim EH, Jang HJ, Park JY, Shin D. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer. *Cancer Lett* 2016; 381: 96-103 [PMID: 27477897 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.035]
44 Zhang P, Wang W, Wei Z, Xu LI, Yang X, DU Y. xCT expression modulates cisplatin resistance in Tca8113 tongue carcinoma cells. *Oncol Lett* 2016; 12: 307-314 [PMID: 27347143 DOI: 10.3892/ol.2016.4571]
45 Cui Q, Wang JQ, Assaraf YG, Ren L, Gupta P, Wei L, Ashby CR Jr, Yang DH, Chen ZS. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer. *Drug Resist Updat* 2018; 41: 1-25 [PMID: 30471641 DOI: 10.1016/j.drup.2018.11.001]
46 Gentric G, Kieffer Y, Mieulet V, Goundiam O, Bonneau C, Nemati F, Hurbain I, Raposo G, Popova T, Stern MH, Lallemand-Breitenbach V, Müller S, Cañeque T, Rodriguez R, Vincent-Salomon A, de Thé H, Rossignol R, Mechta-Grigoriou F. PML-Regulated Mitochondrial Metabolism Enhances Chemosensitivity in Human Ovarian Cancers. *Cell Metab* 2019; 29: 156-173.e10 [PMID: 30244973 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.09.002]
47 Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, Marinov GK, Cassady K, Aboody KS. Increased Expression of System xc- in Glioblastoma Confers an Altered Metabolic State and Temozolomide Resistance. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 1229-1242 [PMID: 27658422 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0028]
48 Chen L, Li X, Liu L, Yu B, Xue Y, Liu Y. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine-γ-lyase function. *Oncol Rep* 2015; 33: 1465-1474 [PMID: 25585997 DOI: 10.3892/or.2015.3712]
49 Tafreshi NK, Doligalski ML, Tichacek CJ, Pandya DN, Budzevich MM, El-Haddad G, Khushalani NI, Moros EG, McLaughlin ML, Wadas TJ, Morse DL. Development of Targeted Alpha Particle Therapy for Solid Tumors. *Molecules* 2019; 24 [PMID: 31779154 DOI: 10.3390/molecules24234314]
50 Goldstein M, Kastan MB. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy. *Annu Rev Med* 2015; 66: 129-143 [PMID: 25423595 DOI: 10.1146/annurev-med-081313-121208]
51 Kim BM, Hong Y, Lee S, Liu P, Lim JH, Lee YH, Lee TH, Chang KT, Hong Y. Therapeutic Implications for Overcoming Radiation Resistance in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26880-26913 [PMID: 26569225 DOI: 10.3390/ijms161125991]
52 Morgan MA, Lawrence TS. Molecular Pathways: Overcoming Radiation Resistance by Targeting DNA Damage Response Pathways. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2898-2904 [PMID: 26133775 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3229]
53 Waldenjr TL, Hughes HN, Prostaglandin and lipid metabolism in radiation injury, prostaglandin and lipid metabolism in radiation. *Injury* 1987
54 Pan X, Lin Z, Jiang D, Yu Y, Yang D, Zhou H, Zhan D, Liu S, Peng G, Chen Z, Yu Z. Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis. *Oncol Lett* 2019; 17: 3001-3008 [PMID: 30854078 DOI: 10.3892/ol.2019.9888]
55 Lei G, Zhang Y, Koppula P, Liu X, Zhang J, Lin SH, Ajani JA, Xiao Q, Liao Z, Wang H, Gan B. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. *Cell Res* 2020; 30: 146-162 [PMID: 31949285 DOI: 10.1038/s41422-019-0263-3]
56 Ye LF, Chaudhary KR, Zandkarimi F, Harken AD, Kinslow CJ, Upadhyayula PS, Dovas A, Higgins DM, Tan H, Zhang Y, Buonanno M, Wang TJC, Hei TK, Bruce JN, Canoll PD, Cheng SK, Stockwell BR. Radiation-Induced Lipid Peroxidation Triggers Ferroptosis and Synergizes with Ferroptosis Inducers. *ACS Chem Biol* 2020; 15: 469-484 [PMID: 31899616 DOI: 10.1021/acschembio.9b00939]
57 Nagane M, Kanai E, Shibata Y, Shimizu T, Yoshioka C, Maruo T, Yamashita T. Sulfasalazine, an inhibitor of the cystine-glutamate antiporter, reduces DNA damage repair and enhances radiosensitivity in murine B16F10 melanoma. *PLoS One* 2018; 13: e0195151 [PMID: 29649284 DOI: 10.1371/journal.pone.0195151]
58 Shibata Y, Yasui H, Higashikawa K, Miyamoto N, Kuge Y. Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo. *PLoS One* 2019; 14: e0225931 [PMID: 31800616 DOI: 10.1371/journal.pone.0225931]
59 Sleire L, Skeie BS, Netland IA, Førde HE, Dodoo E, Selheim F, Leiss L, Heggdal JI, Pedersen PH, Wang J, Enger PØ. Drug repurposing: sulfasalazine sensitizes gliomas to gamma knife radiosurgery by blocking cystine uptake through system Xc-, leading to glutathione depletion. *Oncogene* 2015; 34: 5951-5959 [PMID: 25798841 DOI: 10.1038/onc.2015.60]
60 de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 24-37 [PMID: 16397525 DOI: 10.1038/nrc1782]
61 Lin Y, Okada H. Cellular immunotherapy for malignant gliomas. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 1265-1275 [PMID: 27434205 DOI: 10.1080/14712598.2016.1214266]
62 Golstein P, Griffiths GM. An early history of T cell-mediated cytotoxicity. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 527-535 [PMID: 29662120 DOI: 10.1038/s41577-018-0009-3]
63 Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 273-290 [PMID: 26977780 DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.25]
64 Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8$^+$ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]
65 Lang X, Green MD, Wang W, Yu J, Choi JE, Jiang L, Liao P, Zhou J, Zhang Q, Dow A, Saripalli AL, Kryczek I, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Stone EM, Georgiou G, Cieslik M, Wahl DR, Morgan MA, Chinnaiyan AM, Lawrence TS, Zou W. Radiotherapy and Immunotherapy Promote Tumoral Lipid Oxidation and Ferroptosis via Synergistic Repression of SLC7A11. *Cancer Discov*

2019; 9: 1673-1685 [PMID: 31554642 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0338]
66 Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 6 [PMID: 33479224 DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3]
67 Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Deregulation of RB1 expression by loss of imprinting in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2014; 233: 392-401 [PMID: 24838394 DOI: 10.1002/path.4376]
68 Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatocellular tumors. *Oncogene* 2006; 25: 3778-3786 [PMID: 16799619 DOI: 10.1038/sj.onc.1209547]
69 Louandre C, Marcq I, Bouhlal H, Lachaier E, Godin C, Saidak Z, François C, Chatelain D, Debuysscher V, Barbare JC, Chauffert B, Galmiche A. The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2015; 356: 971-977 [PMID: 25444922 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.014]
70 Jennis M, Kung CP, Basu S, Budina-Kolomets A, Leu JI, Khaku S, Scott JP, Cai KQ, Campbell MR, Porter DK, Wang X, Bell DA, Li X, Garlick DS, Liu Q, Hollstein M, George DL, Murphy ME. An African-specific polymorphism in the TP53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model. *Genes Dev* 2016; 30: 918-930 [PMID: 27034505 DOI: 10.1101/gad.275891.115]
71 Lachaier E, Louandre C, Godin C, Saidak Z, Baert M, Diouf M, Chauffert B, Galmiche A. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors. *Anticancer Res* 2014; 34: 6417-6422 [PMID: 25368241]
72 Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, Skouta R, Lee ED, Hayano M, Thomas AG, Gleason CE, Tatonetti NP, Slusher BS, Stockwell BR. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *Elife* 2014; 3: e02523 [PMID: 24844246 DOI: 10.7554/eLife.02523]
73 Coriat R, Nicco C, Chéreau C, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Weill B, Chaussade S, Goldwasser F, Batteux F. Sorafenib-induced hepatocellular carcinoma cell death depends on reactive oxygen species production in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2284-2293 [PMID: 22902857 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0093]
74 Louandre C, Ezzoukhry Z, Godin C, Barbare JC, Mazière JC, Chauffert B, Galmiche A. Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib. *Int J Cancer* 2013; 133: 1732-1742 [PMID: 23505071 DOI: 10.1002/ijc.28159]
75 Chun JH, Kim HK, Kim E, Kim IH, Kim JH, Chang HJ, Choi IJ, Lim HS, Kim IJ, Kang HC, Park JH, Bae JM, Park JG. Increased expression of metallothionein is associated with irinotecan resistance in gastric cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 4703-4706 [PMID: 15256434 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1063]
76 Gumulec J, Raudenska M, Adam V, Kizek R, Masarik M. Metallothionein - immunohistochemical cancer biomarker: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e85346 [PMID: 24416395 DOI: 10.1371/journal.pone.0085346]
77 Sun X, Niu X, Chen R, He W, Chen D, Kang R, Tang D. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis. *Hepatology* 2016; 64: 488-500 [PMID: 27015352 DOI: 10.1002/hep.28574]
78 Bai T, Wang S, Zhao Y, Zhu R, Wang W, Sun Y. Haloperidol, a sigma receptor 1 antagonist, promotes ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 491: 919-925 [PMID: 28756230 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.136]
79 Wen X, Reynolds L, Mulik RS, Kim SY, Van Treuren T, Nguyen LH, Zhu H, Corbin IR. Hepatic Arterial Infusion of Low-Density Lipoprotein Docosahexaenoic Acid Nanoparticles Selectively Disrupts Redox Balance in Hepatoma Cells and Reduces Growth of Orthotopic Liver Tumors in Rats. *Gastroenterology* 2016; 150: 488-498 [PMID: 26484708 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.008]
80 Moss LR, Mulik RS, Van Treuren T, Kim SY, Corbin IR. Investigation into the distinct subcellular effects of docosahexaenoic acid loaded low-density lipoprotein nanoparticles in normal and malignant murine liver cells. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860: 2363-2376 [PMID: 27418237 DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.07.004]
81 Ou W, Mulik RS, Anwar A, McDonald JG, He X, Corbin IR. Low-density lipoprotein docosahexaenoic acid nanoparticles induce ferroptotic cell death in hepatocellular carcinoma. *Free Radic Biol Med* 2017; 112: 597-607 [PMID: 28893626 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.002]
82 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]
83 Lo M, Ling V, Wang YZ, Gout PW. The xc- cystine/glutamate antiporter: a mediator of pancreatic cancer growth with a role in drug resistance. *Br J Cancer* 2008; 99: 464-472 [PMID: 18648370 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604485]
84 Daher B, Parks SK, Durivault J, Cormerais Y, Baidarjad H, Tambutte E, Pouysségur J, Vučetić M. Genetic Ablation of the Cystine Transporter xCT in PDAC Cells Inhibits mTORC1, Growth, Survival, and Tumor Formation via Nutrient and Oxidative Stresses. *Cancer Res* 2019; 79: 3877-3890 [PMID: 31175120 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3855]
85 Zhu S, Zhang Q, Sun X, Zeh HJ 3rd, Lotze MT, Kang R, Tang D. HSPA5 Regulates Ferroptotic Cell Death in Cancer Cells. *Cancer Res* 2017; 77: 2064-2077 [PMID: 28130223 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1979]
86 Yamaguchi Y, Kasukabe T, Kumakura S. Piperlongumine rapidly induces the death of human pancreatic cancer cells mainly through the induction of ferroptosis. *Int J Oncol* 2018; 52: 1011-1022 [PMID: 29393418 DOI: 10.3892/ijo.2018.4259]
87 Kasukabe T, Honma Y, Okabe-Kado J, Higuchi Y, Kato N, Kumakura S. Combined treatment with cotylenin A and phenethyl isothiocyanate induces strong antitumor activity mainly through the induction of ferroptotic cell death in human pancreatic cancer cells. *Oncol Rep* 2016; 36: 968-976 [PMID: 27375275 DOI: 10.3892/or.2016.4867]
88 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909 [PMID: 16782930 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.0245]
89 Zhang H, Deng T, Liu R, Ning T, Yang H, Liu D, Zhang Q, Lin D, Ge S, Bai M, Wang X, Zhang L, Li H, Yang Y, Ji Z, Wang H, Ying G, Ba Y. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 43 [PMID: 32106859 DOI: 10.1186/s12943-020-01168-8]
90 Wang SF, Chen MS, Chou YC, Ueng YF, Yin PH, Yeh TS, Lee HC. Mitochondrial dysfunction enhances cisplatin resistance in human gastric cancer cells via the ROS-activated GCN2-eIF2α-ATF4-xCT pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 74132-74151 [PMID: 27708226 DOI: 10.18632/oncotarget.12356]
91 Brait M, Ling S, Nagpal JK, Chang X, Park HL, Lee J, Okamura J, Yamashita K, Sidransky D, Kim MS. Cysteine dioxygenase 1 is a tumor suppressor gene silenced by promoter methylation in multiple human cancers. *PLoS One* 2012; 7: e44951 [PMID: 23028699 DOI: 10.1371/journal.pone.0044951]
92 Yamashita K, Hosoda K, Nishizawa N, Katoh H, Watanabe M. Epigenetic biomarkers of promoter DNA methylation in the new era of cancer treatment. *Cancer Sci* 2018; 109: 3695-3706 [PMID: 30264476 DOI: 10.1111/cas.13812]
93 Hao S, Yu J, He W, Huang Q, Zhao Y, Liang B, Zhang S, Wen Z, Dong S, Rao J, Liao W, Shi M. Cysteine Dioxygenase 1 Mediates Erastin-Induced Ferroptosis in Human Gastric Cancer Cells. *Neoplasia* 2017; 19: 1022-1032 [PMID: 29144989 DOI: 10.1016/

j.neo.2017.10.005]
94 She K, Fang S, Du W, Fan X, He J, Pan H, Huang L, He P, Huang J. SCD1 is required for EGFR-targeting cancer therapy of lung cancer via re-activation of EGFR/PI3K/AKT signals. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 103 [PMID: 31019378 DOI: 10.1186/s12935-019-0809-y]
95 Tesfay L, Paul BT, Konstorum A, Deng Z, Cox AO, Lee J, Furdui CM, Hegde P, Torti FM, Torti SV. Stearoyl-CoA Desaturase 1 Protects Ovarian Cancer Cells from Ferroptotic Cell Death. *Cancer Res* 2019; 79: 5355-5366 [PMID: 31270077 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0369]
96 Wang C, Shi M, Ji J, Cai Q, Zhao Q, Jiang J, Liu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang J. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 15374-15391 [PMID: 32726752 DOI: 10.18632/aging.103598]
97 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual review of pathology* 2011; 6: 479-507 [DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
98 Xie Y, Zhu S, Song X, Sun X, Fan Y, Liu J, Zhong M, Yuan H, Zhang L, Billiar TR, Lotze MT, Zeh HJ 3rd, Kang R, Kroemer G, Tang D. The Tumor Suppressor p53 Limits Ferroptosis by Blocking DPP4 Activity. *Cell Rep* 2017; 20: 1692-1704 [PMID: 28813679 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.055]
99 Sugano K, Maeda K, Ohtani H, Nagahara H, Shibutani M, Hirakawa K. Expression of xCT as a predictor of disease recurrence in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 677-682 [PMID: 25667445]
100 Ma MZ, Chen G, Wang P, Lu WH, Zhu CF, Song M, Yang J, Wen S, Xu RH, Hu Y, Huang P. Xc- inhibitor sulfasalazine sensitizes colorectal cancer to cisplatin by a GSH-dependent mechanism. *Cancer Lett* 2015; 368: 88-96 [PMID: 26254540 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.031]
101 Zhang W, Trachootham D, Liu J, Chen G, Pelicano H, Garcia-Prieto C, Lu W, Burger JA, Croce CM, Plunkett W, Keating MJ, Huang P. Stromal control of cystine metabolism promotes cancer cell survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 276-286 [PMID: 22344033 DOI: 10.1038/ncb2432]
102 Doxsee DW, Gout PW, Kurita T, Lo M, Buckley AR, Wang Y, Xue H, Karp CM, Cutz JC, Cunha GR, Wang YZ. Sulfasalazine-induced cystine starvation: potential use for prostate cancer therapy. *Prostate* 2007; 67: 162-171 [PMID: 17075799 DOI: 10.1002/pros.20508]
103 Zhang X, Sui S, Wang L, Li H, Zhang L, Xu S, Zheng X. Inhibition of tumor propellant glutathione peroxidase 4 induces ferroptosis in cancer cells and enhances anticancer effect of cisplatin. *J Cell Physiol* 2020; 235: 3425-3437 [PMID: 31556117 DOI: 10.1002/jcp.29232]
104 Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O, Goto T, Amanuma Y, Muto M. Recent Advances From Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1700-1715 [PMID: 26376349 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.054]
105 Zhang J, Wang N, Zhou Y, Wang K, Sun Y, Yan H, Han W, Wang X, Wei B, Ke Y, Xu X. Oridonin induces ferroptosis by inhibiting gamma-glutamyl cycle in TE1 cells. *Phytother Res* 2021; 35: 494-503 [PMID: 32869425 DOI: 10.1002/ptr.6829]
106 Lu Z, Zhang G, Zhang Y, Hua P, Fang M, Wu M, Liu T. Isoalantolactone induces apoptosis through reactive oxygen species-dependent upregulation of death receptor 5 in human esophageal cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 352: 46-58 [PMID: 29800641 DOI: 10.1016/j.taap.2018.05.026]
107 Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan PF, Liu Y, Jeck WR, Andersen JB, Jiang W, Savich GL, Tan TX, Auman JT, Hoskins JM, Misher AD, Moser CD, Yourstone SM, Kim JW, Cibulskis K, Getz G, Hunt HV, Thorgeirsson SS, Roberts LR, Ye D, Guan KL, Xiong Y, Qin LX, Chiang DY. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013; 32: 3091-3100 [PMID: 22824796 DOI: 10.1038/onc.2012.315]
108 Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, Pollock R, O'Donnell P, Grigoriadis A, Diss T, Eskandarpour M, Presneau N, Hogendoorn PC, Futreal A, Tirabosco R, Flanagan AM. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol* 2011; 224: 334-343 [PMID: 21598255 DOI: 10.1002/path.2913]
109 Wang TX, Liang JY, Zhang C, Xiong Y, Guan KL, Yuan HX. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 sensitizes cells to ferroptosis. *Cell Death Dis* 2019; 10: 755 [PMID: 31591388 DOI: 10.1038/s41419-019-1984-4]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月28日; 30(16): 729-734

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.729

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

文献综述 REVIEW

特发性非肝硬化门脉高压症的肝脏病理及影像特征

谭明洁, 刘 晖, 丁惠国

谭明洁, 丁惠国, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心 北京市 100069

刘晖, 首都医科大学附属北京佑安医院病理科 北京市 100069

谭明洁, 硕士, 主要从事肝脏病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81970525.

作者贡献分布: 文献查阅、思路拟定及文章撰写由谭明洁完成; 文章审阅及修改由刘晖完成; 指导性意见提出及最终定稿由丁惠国完成.

通讯作者: 丁惠国, 教授, 主任医师, 100069, 北京市首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心. dinghuiguo@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2022-05-23
修回日期: 2022-06-17
接受日期: 2022-08-18
在线出版日期: 2022-08-28

Pathological and imaging features of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension

Ming-Jie Tan, Hui Liu, Hui-Guo Ding

Ming-Jie Tan, Hui-Guo Ding, Department of Gastrointestinal and Hepatology, Beijing You'An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hui Liu, Department of Pathology, Beijing You'An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81970525.

Corresponding author: Hui-Guo Ding, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal and Hepatology, Beijing You'An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China. dinghuiguo@ccmu.edu.cn

Received: 2022-05-23
Revised: 2022-06-17
Accepted: 2022-08-18
Published online: 2022-08-28

Abstract

Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension (INCPH), a kind of portal sinus vascular disease with unknown etiology, is characterized by the presence of clinical signs and symptoms of portal hypertension (PH) in the absence of liver cirrhosis or known risk factors accountable for PH. It has an extremely high rate of initial misdiagnosis and underdiagnosis. Liver biopsy is the only way to make a definitive diagnosis. Non-invasive modalities, such as CT imaging, are becoming a hot topic of interest in recent years. This article summarizes the pathological and CT/MRI features of INCPH and the key points of differentiation from cirrhosis, to improve clinicians' understanding of INCPH and reduce the rate of initial misdiagnosis and missed diagnoses.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal hypertension; Non-cirrhotic; Pathology; Electronic computed tomography; Magnetic resonance imaging

Citation: Tan MJ, Liu H, Ding HG. Pathological and imaging features of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(16): 729-734
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/729.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.729

摘要

特发性非肝硬化门脉高压症(idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, INCPH)是一种病因不明的肝门窦血管性疾病. 临床以门脉高压的症状和体征, 而无肝硬化为特征, 初次误诊漏诊率极高. 肝活检为明确诊断的唯一途径. 近年来, CT影像等非侵入性诊断INCPH成为关注的热点. 本文归纳了INCPH的病理、CT/MRI特征以及与肝硬化的鉴别要点, 旨在提高临

床医生对INCPH的认识, 减少初次诊断的误诊漏诊率.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 门静脉高压; 非肝硬化; 病理学; 电子计算机X射线断层扫描; 核磁共振成像

核心提要: 特发性非肝硬化门脉高压症(idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, INCPH)临床容易误诊和漏诊, 肝活检病理诊断仍是INCPH的金标准. 在临床实践中, 首先要根据相关指南掌握肝硬化的诊断要点, 而CT/MRI的影像特征在INCPH早期诊断及与肝硬化的鉴别中具有了较重要价值.

文献来源: 谭明洁, 刘晖, 丁惠国. 特发性非肝硬化门脉高压症的肝脏病理及影像特征. 世界华人消化杂志 2022; 30(16): 729-734
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/729.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.729

0 引言

临床上大约90%的门脉高压症(portal hypertension, PH)由肝硬化引起[1], 由于专业知识的匮乏和经验不足, 非肝硬化性门脉高压症(non-cirrhotic portal hypertension, NCPH)常被临床医生误诊或漏诊. 特发性非肝硬化门脉高压症(idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, INCPH)是在排除肝硬化和其他已知原因非肝硬化门脉高压症的情况下, 以门脉高压的症状与体征为临床特征的原因不明的肝门窦血管异常(porto-sinusoidal vascular disease, PSVD). 肝活检是INCPH诊断的唯一方法. 近年, 增强电子计算机断层扫描影像(computed tomography imaging, CT)和核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示了对INCPH较好的诊断价值[2], 为INCPH的早期诊断和鉴别诊断提供了新的希望. 为此, 本文概述了INCPH的病理、CT/MRI特征以及与肝硬化的鉴别要点, 旨在提高临床医生对INCPH的认识, 减少初次诊断的误诊漏诊率.

1 INCPH的流行病学及危险因素

INCPH在不同国家和地区的发病率差别较大, 在印度估计高达23%以上, 而西方国家估计3%-5%, 全球患病率仍不清楚[3]. INCPH的病因和发病机制尚不明确, 目前认为可能归因于肝内微小门静脉的闭塞和损伤[4], 导致在窦前水平对门脉血流的阻力增加[5]. 几种引起血管损伤的全身性疾病及毒物或药物的慢性暴露, 被认为是INCPH发病相关因素(图1). 在中国, 药物似乎是INCPH的一个重要发病因素[6]. 此外, INCPH诊断的最大挑战是与肝硬化的鉴别[7]. 有研究报道[2], INCPH误诊为肝硬化的概率高达72.1%, 诊断延迟远超肝硬化(中位延迟时间: 32 mo *vs* 4 mo). 由于INCPH与肝硬化门脉高压症的治疗与预后存在差异, 因此, 临床医生应重视INCPH的早期鉴别诊断.

2 INCPH的病理特征

2.1 肝脏大体特征 INCPH的宏观特征主要来源于肝移植及尸解标本[3]. 早期肝脏体积正常或增大, 表面光滑. 随着病程进展还可观察到肝包膜不规则, 包膜下区域实质萎缩等改变. 晚期肝脏明显萎缩, 体积减小, 表面凹凸不平, 可见小而相对均匀的浅黄褐色结节[3]. 横切面可见肝内门静脉主干血管壁增厚, 中小门静脉分支相互靠近或临近肝包膜. 肝门附近的切面可能出现轻微的结节改变[10]. 此外, 陈旧性血栓常在较大的门静脉分支中被发现, 近期的新鲜血栓反而更少见[11]. 所有的大体特征几乎均可以通过CT/MRI影像检查获得.

2.2 组织病理特征 INCPH的组织学具有异质性, 在不同临床阶段, 同一疾病表现为多种病理的重叠与随机组合. 因此, 高质量的肝活检标本对INCPH的诊断非常重要. 肝活检标本必须满足: 足够长(≥20 mm)且排除肝硬化; 不能太碎(≥10个汇管区); 由病理专家阅片[8]. INCPH相对特异的三种组织学特征[8]包括: 闭塞性门静脉病(obliterative portal venopathy, OPV)、结节性再生性增生(nodular regenerative hyperplasmia, NRH)以及不完全间隔性肝硬化(incomplete septal cirrhosis, ISC). 需注意, INCPH与PSVD在自然病程上存在差异, 后者涵盖的范围更广[12], 必须区分两者的定义要素(图2).

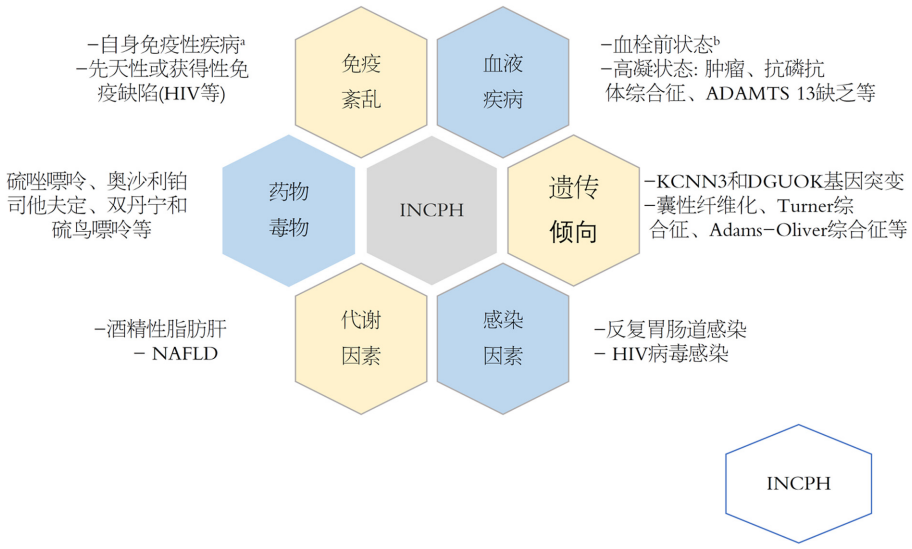
2.2.1 OPV: OPV是INCPH唯一强有力的独立组织学预测因子[13], 被认为是INCPH/PSVD的标志性特征. 其主要特点是门静脉纤维化、血管壁不规则增厚及管腔偏心性狭窄, 有时甚至完全闭塞或门静脉缺失[8]. 正常组织学变异的汇管区二联体结构可能会与门静脉缺失相混淆, 阅片时需仔细辨别. 门静脉闭塞引起代偿性血管增生, 包括汇管区周围异常血管和肝动脉血流量代偿性增加及门体侧枝形成, 如食管胃静脉曲张等. Sato等[14]研究了28例INCPH患者肝组织谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)的表达发现, 71.4%患者GS阳性, 提示门静脉旁侧枝分流形成.

2.2.2 NRH: NRH是由正常肝实质转化而成的小结节, 直径1 mm-3 mm, 可分布在整个肝脏或局限于单个肝段[15]. 与肝硬化相比, 因结节周围不受纤维化包绕, 因此边界不清. 网状纤维染色可观察到结节由再生性增生和外周受压萎缩的单层肝细胞板组成, 未见纤维间隔[16]. 尽管NRH在INCPH中较少见, 但它与门脉高压的形成密不可分.

表 1 INCPH的非特异性组织学表现[3,8,9,20,21]

	命名	定义
汇管区	门静脉疝	与汇管区周围实质直接毗邻的异常门静脉
	汇管区高度血管化	汇管区内多个薄壁血管腔
	汇管区周围异常血管	位于汇管区外但紧邻汇管区的单个或多个不同口径的薄壁血管腔, 形成分流
肝小叶	肝窦扩张	肝窦宽度大于1个肝细胞板, 通常非区域分布
	窦周纤维化	胶原染色显示肝窦周围胶原沉积
	中央静脉异常	中央静脉扩张、中央静脉增厚或中央静脉多腔

INCPH: 特发性非肝硬化门脉高压症.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.729 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 特发性非肝硬化门脉高压症的发病相关因素[8,9]. a: 系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎、干燥综合征、硬皮病、类风湿性关节炎等; b: 蛋白C或蛋白S缺乏、凝血因子Ⅱ或凝血因子Ⅴ基因突变. HIV: 人类免疫缺陷病毒; ADAMTS13: 温韦伯氏因子裂合酶-13; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病.

2.2.3 ISC: 特征是从汇管区发出的细薄纤维隔[16], 在肝小叶内以盲端形式终止, 不与其他细隔发生桥接. 有时可见模糊的结节, 但未见肝硬化样再生结节形成[8,17]. ISC可能是汇管区纤维化进展至终末期的表现.

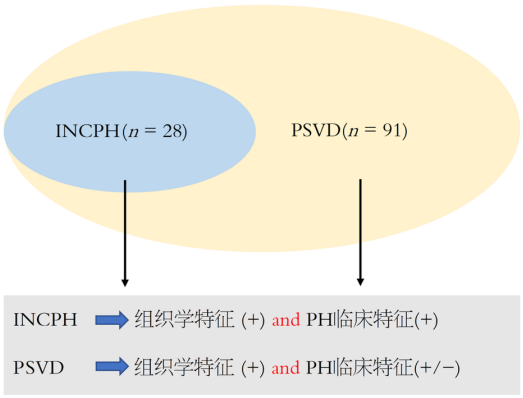
除上述三个特征外, 其他的非特异性病理改变对于INCPH的诊断也有一定的价值, 主要包括汇管区异常、肝窦扩张及窦周纤维化等(表1).

总之, INCPH组织学异质性较大[18,19], 病理专家对INCPH的组织诊断标准也未达成一致共识, 最终诊断的确定仍需要结合临床和影像学改变.

3 INCPH的CT/MRI特征

近年来, 放射影像学研究结果在INCPH的诊断中显示了较好的应用前景.

3.1 门静脉系统异常 大约71%的INCPH患者出现肝内外门静脉异常[22]. 与肝硬化的区别为: (1)门静脉通畅度: INCPH比肝硬化患者门脉通畅度低. 表现为不同程度的肝内外门静脉血栓形成、血管钙化、肝内门静脉二、三级分支的突然变细或截断及中小口径的门静脉视野不显影. INCPH患者门静脉或其主要分支异常和肝外血栓形成的概率分别为58.0%和43.0%[22], 而92.3%肝硬化患者肝内外门静脉系统均未发生闭塞[2]; (2)门静脉管壁: INCPH比肝硬化患者的门脉壁厚, 管腔直径更小. Zhao等人[23]比较了INCPH患者、肝硬化患者和健康人门静脉主干、矢状支和第3级分支的参数, 发现INCPH组和健康组的管腔直径均小于肝硬化组(P<0.05). 而相较于其他两组, INCPH组的延迟期可见门静脉系统低增强区域, 血管壁更厚, 管壁更粗糙, 门静脉主干和矢状静脉厚径比(即壁厚与管腔直径的比值)更大(P<0.05). 门静脉的异常改变可能与组织学中门脉壁增厚及纤维化有关. 因此, 对门静脉狭窄程度的定量或半定量界定, 即门静脉通畅度, 可作为INCPH严重程度的影像学分层标志.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.729 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 特发性非肝硬化门脉高压症与门窦血管病的定义要素. INCPH与PSVD临床过程对比研究[12], 91例PSVD患者中仅28例(30.8%)符合INCPH诊断. 鉴别要点: 在组织学特征(+)的前提下, INCPH的诊断必须伴有PH的临床特征, 而PSVD可伴或不伴PH临床特征. INCPH是一种特殊的PSVD. INCPH: 特发性非肝硬化门脉高压症; PSVD: 门窦血管病; PH: 门脉高压症.

3.2 肝脏实质异常

3.2.1 *尾右比异常*: 80%以上的INCPH患者有肝脏形态学改变[22], 表现为尾状叶肥大和右叶萎缩. 可能归因于肝内门静脉阻塞引起灌注不足, 导致同侧节段性肝萎缩, 尾状叶代偿性肥大或灌注相对保留. 相反, 肝硬化患者更容易出现尾状叶肥大伴肝Ⅳ段的萎缩, 常用尾右比(caudate-to-right lobe ratio, C/RL), 即尾状叶与右叶的比率来描述. INCPH的尾右比明显高于肝硬化[2]. 全肝萎缩只在晚期病例中偶见, 可能代表该疾病更晚期的诊断[24,25].

3.2.2 *肝脏局灶性结节性增生*: 局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH)是INCPH较常见的表现. 这是一种由于门静脉血流量减少, 动脉血流代偿性增加导致灌注紊乱的良性增生性病变[9,26]. FNH通常单发, 典型外观为分叶状, 中央瘢痕是它的特征性表现. 钆塞酸二钠增强MRI显示, 动脉期呈高强化, 门脉期未见门脉冲洗或“快进快出”现象, 肝胆期显示周围高强度伴中央低信号瘢痕[26]. FNH在INCPH中发生率约14%, 但尚未在肝硬化患者中发现[8,27].

FNH与肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)同样都是高度血管化改变, 对于FNH在随访期间是否会发生HCC或恶性转化的结论仍不一致[2], 还需要更大的队列进行评估.

3.2.3 *肝脏实质增强模式*: INCPH动脉期或门脉期的异质性实质增强比肝硬化更常见. 由于门脉长期灌注不足, 肝外周动脉灌注代偿性增加, 在INCPH的动脉期或门静脉期可观察到斑片状的高信号影, 为异质性实质增强的表现. 肝实质增强程度受肝功能的显著影响[28,29]. 钆塞酸二钠增强MRI检查显示, INCPH患者肝实质信号强度比肝硬化组高[2].

3.2.4 *肝包膜光滑*: INCPH病变主要集中在门静脉周围[23], 因此在影像学上很少见到肝脏表面结节及肝包膜异常, 而大多数肝硬化患者都有较典型的弥漫性结节样改变[2]. INCPH肝脏表面结节的生成可能是因为远端门静脉阻塞导致局灶性肝脏表面回缩. 肝包膜结节样、不规则多出现在进展晚期, 此时与肝硬化较难辨别. 可以推测, 门脉高压表现严重, 但未见肝脏表面结节可能是INCPH与肝硬化的鉴别特征.

此外, MRI显示肝Ⅳ段萎缩导致的胆囊窝增大, 即胆囊窝扩大征, 是肝硬化的一种早期特征, 其诊断肝硬化的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值分别为68%, 98%, 80%, 98%[30], 在INCPH的影像特征中, 也可作为一个潜在的标志物.

3.3 *胃静脉曲张与脾脏肿大* 由于汇管区纤维化及中、小门静脉病变, INCPH的门脉高压程度明显重于肝硬化患者[2], 表现为: (1)脾脏体积明显大于肝硬化, 且多为不规则的巨脾[2,23]. 脾脏肿大还可在CT或MRI上显示多个钙化Gamna-Gandy小体, 而肝脏边缘光滑[31]; (2)食管胃底静脉曲张及出血的发生率更高. INCPH患者的死亡与静脉曲张再出血、肝性脑病及门静脉血栓形成显著相关, 几乎没有肝衰竭或肝癌的发生. 经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)常用于内镜和药物治疗无效的食管胃底静脉曲张出血患者的二级预防, 但肝性脑病和血栓形成的风险增加, 尽管INCPH患者TIPS术后肝性脑病的发生率明显低于肝硬化. Bissonnette等[32]一项研究发现, 作为有TIPS指征的INCPH患者, 基础疾病的严重程度、血清肌酐浓度和腹水与不良结局相关. 因此, TIPS用于肾功能正常或无严重肝外疾病的INCPH患者. TIPS一级预防INCPH患者食管胃静脉曲张出血仍无临床研究证据.

3.4 *其他影像学检查* 瞬时弹性成像肝脏硬度测定(transient elastography-liver stiffness measurement, TE-LSM)被证实在INCPH的鉴别诊断中发挥良好效能. INCPH患者的肝脏硬度值正常或稍高[7.9(6.2-11.6) kPa][33], 脾脏与肝脏硬度的比值远高于肝硬化[34,35]. 在有门脉高压症状的患者中, LSM＜10 kPa高度提示INCPH, 需要肝活检以确定诊断. LSM＞20 kPa时INCPH的可能性非常小[33]. 有趣的是, 当INCPH患者发生NRH时, LSM值较高接近肝硬化的阈值, 此时很难将二者区分[7,36,37], 值得临床医生重视.

此外, INCPH患者的肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)明显低于肝硬化患者, 且与门脉高压的程度不成比例. 有研究表明[38], INCPH患者的

HVPG平均为(8.3±4.5) mmHg, 约60%INCPH患者的HVPG正常或轻度升高(≤10 mmHg). 这也是与肝硬化的重要鉴别特征之一.

4 总结

常见门脉高压症的表现, 而少见门脉高压症的病因, 这就是NCPH的临床特点. 迄今, 肝活检病理诊断仍是INCPH的金标准. 在临床实践中, 首先要根据相关指南, 掌握肝硬化的诊断要点, 而CT/MRI的影像特征在INCPH早期诊断及与肝硬化的鉴别中显示了较好价值. 未来, 通过多学科协作, 建立CT/MRI影像组学模型, 可能为提高INCPH的早期精准诊断带来新的希望.

5 参考文献

1 赵连晖, 贾继东. 特发性非肝硬化性门脉高压. 肝脏 2019; 24: 219-221 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.03.002]
2 Kang JH, Kim DH, Kim SY, Kang HJ, Lee JB, Kim KW, Lee SS, Choi J, Lim YS. Porto-sinusoidal vascular disease with portal hypertension versus liver cirrhosis: differences in imaging features on CT and hepatobiliary contrast-enhanced MRI. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 1891-1903 [PMID: 33095310 DOI: 10.1007/s00261-020-02831-w]
3 Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011; 54: 1071-1081 [PMID: 21574171 DOI: 10.1002/hep.24422]
4 Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol* 2014; 60: 421-441 [PMID: 23978714 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.013]
5 Guido M, Sarcognato S, Sacchi D, Colloredo G. Pathology of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Virchows Arch* 2018; 473: 23-31 [PMID: 29644430 DOI: 10.1007/s00428-018-2355-8]
6 Sun Y, Lan X, Shao C, Wang T, Yang Z. Clinical features of idiopathic portal hypertension in China: A retrospective study of 338 patients and literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1417-1423 [PMID: 30462857 DOI: 10.1111/jgh.14552]
7 Nicoară-Farcău O, Rusu I, Stefănescu H, Tanțău M, Badea RI, Procopeț B. Diagnostic challenges in non-cirrhotic portal hypertension - porto sinusoidal vascular disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 3000-3011 [PMID: 32587444 DOI: 10.3748/wjg.v26.i22.3000]
8 De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad SD, Vilgrain V, Hernandez-Gea V, Nery F, Plessier A, Berzigotti A, Bioulac-Sage P, Primignani M, Semela D, Elkrief L, Bedossa P, Valla D, Garcia-Pagan JC; VALDIG group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 399-411 [PMID: 30957754 DOI: 10.1016/s2468-1253(19)30047-0]
9 Kmeid M, Liu X, Ballentine S, Lee H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterology Res* 2021; 14: 49-65 [PMID: 34007347 DOI: 10.14740/gr1376]
10 Lee H, Rehman AU, Fiel MI. Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: An Appraisal. *J Pathol Transl Med* 2016; 50: 17-25 [PMID: 26563701 DOI: 10.4132/jptm.2015.09.23]
11 Albuquerque A, Cardoso H, Lopes J, Cipriano A, Carneiro F, Macedo G. Familial occurrence of nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 150-151 [PMID: 23287953 DOI: 10.1038/ajg.2012.370]
12 Wöran K, Semmler G, Jachs M, Simbrunner B, Bauer DJM, Binter T, Pomej K, Stättermayer AF, Schwabl P, Bucsics T, Paternostro R, Lampichler K, Pinter M, Trauner M, Mandorfer M, Stift J, Reiberger T, Scheiner B. Clinical Course of Porto-Sinusoidal Vascular Disease Is Distinct From Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e251-e266 [PMID: 33279774 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.11.039]
13 Liang J, Shi C, Dupont WD, Salaria SN, Huh WJ, Correa H, Roland JT, Perri RE, Washington MK. Key histopathologic features in idiopathic noncirrhotic portal hypertension: an interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2021; 34: 592-602 [PMID: 32958831 DOI: 10.1038/s41379-020-00676-8]
14 Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Altered intrahepatic microcirculation of idiopathic portal hypertension in relation to glutamine synthetase expression. *Hepatol Res* 2015; 45: 1323-1330 [PMID: 25692330 DOI: 10.1111/hepr.12506]
15 Sempoux C, Balabaud C, Paradis V, Bioulac-Sage P. Hepatocellular nodules in vascular liver diseases. *Virchows Arch* 2018; 473: 33-44 [PMID: 29804132 DOI: 10.1007/s00428-018-2373-6]
16 刘晖, 孔贺利, 宋晨朝, 李磊, 丁惠国. 非硬化性门脉高压性肝脏病变的病理特. 北京医学 2019; 41: 884-887 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2019.10.005]
17 Aggarwal S, Fiel MI, Schiano TD. Obliterative portal venopathy: a clinical and histopathological review. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2767-2776 [PMID: 23812828 DOI: 10.1007/s10620-013-2736-4]
18 Elkrief L, Rautou PE. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: the tip of the obliterative portal venopathies iceberg? *Liver Int* 2016; 36: 325-327 [PMID: 26872111 DOI: 10.1111/liv.13048]
19 Riggio O, Gioia S, Pentassuglio I, Nicoletti V, Valente M, d'Amati G. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectives. *Hepat Med* 2016; 8: 81-88 [PMID: 27555800 DOI: 10.2147/hmer.S85544]
20 Schouten JN, Verheij J, Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 67 [PMID: 26025214 DOI: 10.1186/s13023-015-0288-8]
21 Guido M, Alves VAF, Balabaud C, Bathal PS, Bioulac-Sage P, Colombari R, Crawford JM, Dhillon AP, Ferrell LD, Gill RM, Hytiroglou P, Nakanuma Y, Paradis V, Quaglia A, Rautou PE, Theise ND, Thung S, Tsui WMS, Sempoux C, Snover D, van Leeuwen DJ; International Liver Pathology Study Group. Histology of portal vascular changes associated with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: nomenclature and definition. *Histopathology* 2019; 74: 219-226 [PMID: 30129657 DOI: 10.1111/his.13738]
22 Glatard AS, Hillaire S, d'Assignies G, Cazals-Hatem D, Plessier A, Valla DC, Vilgrain V. Obliterative portal venopathy: findings at CT imaging. *Radiology* 2012; 263: 741-750 [PMID: 22474672 DOI: 10.1148/radiol.12111785]
23 Zhao ZL, Wei Y, Wang TL, Peng LL, Li Y, Yu MA. Imaging and Pathological Features of Idiopathic Portal Hypertension and Differential Diagnosis from Liver Cirrhosis. *Sci Rep* 2020; 10: 2473 [PMID: 32051517 DOI: 10.1038/s41598-020-59286-8]
24 Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, Francoz C, Denninger MH, Durand F, Bedossa P, Valla DC. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol* 2011; 54: 455-461 [PMID: 21087805 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.038]
25 Cuadrado Lavín A, Aresti Zárate S, Delgado Tapia A, Figols Ladrón De Guevara FJ, Salcines Caviedes JR. Hepatoportal sclerosis: a cause of portal hypertension to bear in mind. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 104 [PMID: 18279649 DOI: 10.1157/13116079]
26 Yoneda N, Matsui O, Kitao A, Kozaka K, Kobayashi S, Sasaki M, Yoshida K, Inoue D, Minami T, Gabata T. Benign Hepatocellular Nodules: Hepatobiliary Phase of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging Based on Molecular Background. *Radiographics* 2016; 36: 2010-2027 [PMID: 27740898 DOI: 10.1148/rg.2016160037]
27 Zuo C, Chumbalkar V, Ells PF, Bonville DJ, Lee H. Prevalence

of histological features of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in general population: a retrospective study of incidental liver biopsies. *Hepatol Int* 2017; 11: 452-460 [PMID: 28597108 DOI: 10.1007/s12072-017-9801-6]
28 Verloh N, Haimerl M, Zeman F, Schlabeck M, Barreiros A, Loss M, Schreyer AG, Stroszczynski C, Fellner C, Wiggermann P. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2014; 24: 1013-1019 [PMID: 24531844 DOI: 10.1007/s00330-014-3108-y]
29 Kim JY, Lee SS, Byun JH, Kim SY, Park SH, Shin YM, Lee MG. Biologic factors affecting HCC conspicuity in hepatobiliary phase imaging with liver-specific contrast agents. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 322-331 [PMID: 23883212 DOI: 10.2214/ajr.12.9478]
30 Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hussain SM. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology* 1999; 211: 723-726 [PMID: 10352597 DOI: 10.1148/radiology.211.3.r99ma31723]
31 Arora A, Sarin SK. Multimodality imaging of obliterative portal venopathy: what every radiologist should know. *Br J Radiol* 2015; 88: 20140653 [PMID: 25514699 DOI: 10.1259/bjr.20140653]
32 Bissonnette J, Garcia-Pagán JC, Albillos A, Turon F, Ferreira C, Tellez L, Nault JC, Carbonell N, Cervoni JP, Abdel Rehim M, Sibert A, Bouchard L, Perreault P, Trebicka J, Trottier-Tellier F, Rautou PE, Valla DC, Plessier A. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2016; 64: 224-231 [PMID: 26990687 DOI: 10.1002/hep.28547]
33 Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, Rubbia-Brandt L, Moga L, Durand F, Payancé A, Plessier A, Chaffaut C, Valla D, Malphettes M, Diaz A, Nault JC, Nahon P, Audureau E, Ratziu V, Castera L, Garcia Pagan JC, Ganne-Carrie N, Rautou PE; ANRS CO12 CirVir Group. Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. *Hepatology* 2021; 74: 364-378 [PMID: 33345307 DOI: 10.1002/hep.31688]
34 Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* 2017; 67: 399-411 [PMID: 28223101 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.003]
35 Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, García-Pagán JC. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 855-860 [PMID: 22721839 DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.005]
36 Laharie D, Vergniol J, Bioulac-Sage P, Diris B, Poli J, Foucher J, Couzigou P, Drouillard J, de Lédinghen V. Usefulness of noninvasive tests in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 487-493 [PMID: 19940782 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328334098f]
37 Vuppalanchi R, Mathur K, Pyko M, Samala N, Chalasani N. Liver Stiffness Measurements in Patients with Noncirrhotic Portal Hypertension-The Devil Is in the Details. *Hepatology* 2018; 68: 2438-2440 [PMID: 30014586 DOI: 10.1002/hep.30167]
38 Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Turon F, Hernandez-Gea V, Bosch J, Garcia-Pagán JC. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014; 59: 2276-2285 [PMID: 24155091 DOI: 10.1002/hep.26904]

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 © 2022 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位胃肠病学和肝病学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学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学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、中医药学、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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年8月28日; 30(16): 735-742

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.735

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

文献综述 REVIEW

脂肪生成抑制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

杨 柳, 李锦忠, 李敏然

杨柳, 李锦忠, 李敏然, 暨南大学附属第一医院感染科 广东省广州市 510630

杨柳, 硕士研究生, 研究方向为肝脏疾病的基础和临床研究.

作者贡献分布: 文献搜集及论文撰写由杨柳完成; 李锦忠协助文献搜集; 李敏然对文章框架构思及写作进行指导修改.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82000556.

通讯作者: 李敏然, 副教授, 主任医师, 510630, 广州市天河区黄埔大道西613号, 暨南大学附属第一医院感染科. muziran@126.com

收稿日期: 2022-07-14
修回日期: 2022-08-02
接受日期: 2022-08-18
在线出版日期: 2022-08-28

Progress in research of lipogenesis inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease

Liu Yang, Jin-Zhong Li, Min-Ran Li

Liu Yang, Jin-Zhong Li, Min-Ran Li, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82000556.

Corresponding author: Min-Ran Li, Associate Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Jinan University, No. 613 West Huangpu Avenue, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. muziran@126.com

Received: 2022-07-14
Revised: 2022-08-02
Accepted: 2022-08-18
Published online: 2022-08-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause of chronic liver disease. At present, the main clinical treatment for NAFLD is diet adjustment, exercise, and weight loss, but the effect is poor, and there is still a lack of recognized drugs with significant efficacy in NAFLD. In recent years, with the in-depth study of the pathogenesis of NAFLD, it has been found that the core enzymes that inhibit intrahepatic *de novo* lipogenesis (DNL), including citrate/isocitrate carrier (CIC), ATP-citrate lyase (ACLY), acetyl-CoA carboxylase (ACC), fatty acid synthase (FASN), and stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1), can improve hepatic steatosis and provide a new method for the treatment of NAFLD. This article reviews the research progress of five different types of lipogenesis inhibitors for treatment of NAFLD.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; *De novo* lipogenesis; Lipogenesis inhibitors

Citation: Yang L, Li JZ, Li MR. Progress in research of lipogenesis inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(16): 735-742
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/735.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.735

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝病的主要病因, 目前临床上治疗NAFLD的主要方法是饮食调整、运动及减重, 但效果欠佳, 仍缺乏公认的对NAFLD有明显疗效的药物. 近年来随着对NAFLD发病机制的深入研究, 发现抑制肝内从头脂肪生成(de novo lipogenesis, DNL)的核心酶, 包括柠檬酸/异柠檬酸载体(citrate/isocitrate carrier, CIC)、ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶(FASN)和硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA

desaturase 1, SCD1), 能够改善肝脏脂肪变性, 为治疗NAFLD提供了一种新的方法. 目前已有几种新型合成的脂肪生成抑制剂进入了临床研究阶段, 本文对上述五种不同类型的脂肪生成抑制剂治疗NAFLD的研究进展进行综述.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病;非酒精性脂肪性肝炎;从头脂肪生成; 脂肪生成抑制剂

核心提要: 临床上治疗非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的主要方法是饮食调整和运动减重, 但效果欠佳, 仍缺乏有效治疗NAFLD的药物.近年来, 研究发现抑制肝内从头脂肪生成(de novo lipogenesis, DNL)的核心酶, 能够改善NAFLD患者的肝脏脂肪变性、炎症以及纤维化, 成为目前治疗NAFLD有吸引力的新靶点.

文献来源: 杨柳, 李锦忠, 李敬然. 脂肪生成抑制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(16): 735-742
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i16/735.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i16.735

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为发病率最高的慢性肝病, 影响全球超过25%的人群[1], 高达30%的NAFLD患者会发生非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)[2], NASH可引起肝损伤并导致进行性肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 然而, NAFLD进展为NASH的发病机制相当复杂, 仍未明确. 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)尚未批准用于治疗NAFLD的药物[3], 治疗选择仅限于饮食调整、运动及减重, 临床上对NAFLD可行的治疗靶点和治疗策略的需求仍未得到满足.

肝脏脂肪变性是由肝脏脂质代谢失衡引起的, 使脂质在肝脏内储存[4], 触发肝脏炎症, 导致肝脏纤维化, 促进NAFLD进展. 长期以来, 肝脏从头脂肪生成(de novo lipogenesis, DNL)不被认为是肝脏脂肪变性的相关原因, 因为在健康人体中仅约5%的肝脏甘油三酯(triglyceride, TG)来源于DNL, 其余大部分脂肪酸来源于膳食和外周脂解[5]. 但近年来的研究证明, DNL是NAFLD发生的关键介质[6,7], 在NAFLD患者中, 20%-25%的肝脏TG来源于DNL[8], 另外, 由DNL衍生的脂质也可能促进脂肪酸代谢物的蓄积, 引起脂毒性肝细胞损伤和炎症通路上调[9]. 因此, 抑制肝脏DNL成为治疗NAFLD的一个有吸引力的治疗靶点. 目前,针对DNL过程中核心酶的抑制剂正处于临床研发阶段, 包括柠檬酸盐/异柠檬酸盐载体(citrate/isocitrate carrier, CIC)、ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)抑制剂(图1), 本文就脂肪生成抑制剂治疗NAFLD的研究进展作如下阐述.

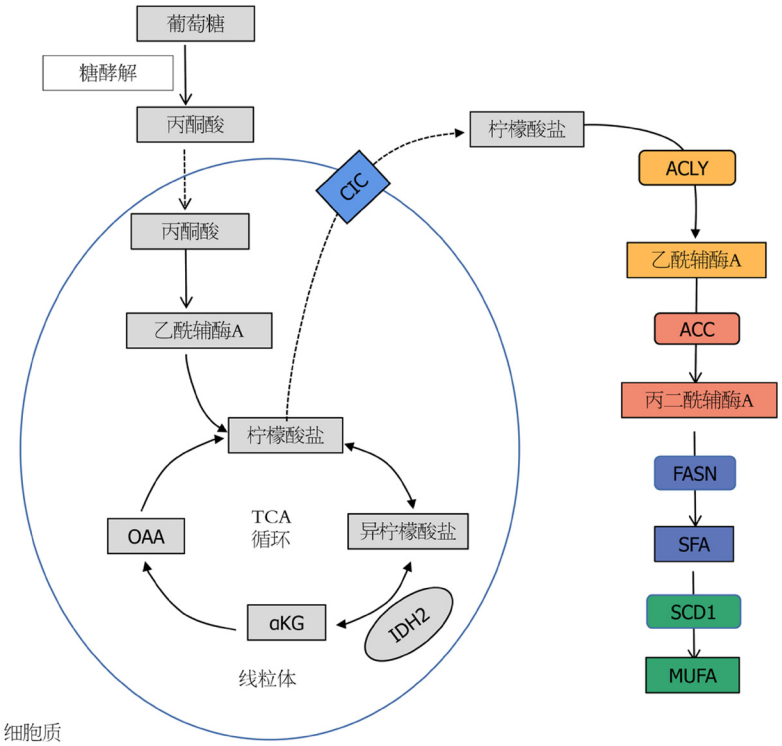
1 柠檬酸盐/异柠檬酸盐载体抑制剂

柠檬酸盐/异柠檬酸盐载体(citrate/isocitrate carrier, CIC)又称柠檬酸盐转运蛋白(citrate transport protein, CTP)、溶质载体家族25成员1(SLC25A1), 在肝脏、脂肪组织中高表达, 位于线粒体内膜内. 当底物过量(相对于细胞能量需求)导致线粒体柠檬酸盐增加时, DNL启动, 柠檬酸盐通过CIC从线粒体输出到细胞质中, 成为脂肪生成的前体, 最终转化为脂肪酸. 研究发现通过抑制在NAFLD人群肝脏中表达增加的CIC, 降低细胞质柠檬酸盐,可降低ACLY和ACC的底物可用性及变构激活来抑制DNL[10].

第一代CIC抑制剂是苯三羧酸盐(benzenetricarboxylate, BTC), 结构上与柠檬酸盐相似, 亲和力高于任何底物, 以混合竞争和非竞争方式抑制CIC[11]. 然而, BTC具有与其它柠檬酸盐结合蛋白的潜在结合性, 限制了它在治疗方面的研发. 第二代抑制剂柠檬酸盐转运蛋白抑制剂-1(citrate transport protein inhibitor-1, CTPI-1), 与柠檬酸盐无结构相似性, 可竞争性结合CIC柠檬酸盐结合位点, 亲和力略高于BTC, 但它是在酵母中发现, 与人的CIC结合欠佳,需要高剂量才能在人体内发挥活性[12]. 为了优化得到针对人类CIC的特异性抑制剂, Tan等[13]研究出了柠檬酸盐转运蛋白抑制剂-2(citrate transport protein inhibitor-2, CTPI-2), 相对于CTPI-1, 结合亲和力提高了20倍, 可在较低浓度下抑制柠檬酸转运; 并使用CTPI-2治疗NAFLD/NASH小鼠模型, 发现能够逆转肝细胞脂肪变性, 阻止向脂肪性肝炎进展, 减少肝脏中炎性巨噬细胞浸润, 对治疗NAFLD可能产生有利影响. 遗憾的是上述研究未评价CTPI-2的安全性, CTPI-2尚未进入临床试验, 仍需要进一步研究验证其有效性和安全性.

2 ATP-柠檬酸裂解酶抑制剂

ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)是一种细胞质酶, 在脂肪组织、肝脏中高表达, 负责催化柠檬酸盐和辅酶A(coenzyme A, CoA)转化为乙酰CoA和草酰乙酸, 用于脂肪酸(fatty acid, FA)和胆固醇的从头合成[14]. ACLY通过控制葡萄糖碳流向胞质的乙酰CoA及控制TG合成, 将细胞葡萄糖分解代谢与脂质生物合成联系起来. 研



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i16.735 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 肝脏从头脂肪生成过程及其关键酶示意图. 葡萄糖经糖酵解产生的丙酮酸在线粒体中转化为乙酰辅酶A, 乙酰辅酶A进入TCA循环产生柠檬酸盐. 在碳水化合物过量的情况下, 柠檬酸盐通过CIC输出到细胞质中, 并通过ACLY分解成乙酰辅酶A和OAA . 乙酰辅酶A随后被ACC羧化, 生成丙二酰辅酶A, 之后, 利用7个丙二酰辅酶A和1个乙酰辅酶A为引物, 由FASN催化, 经过7次缩合、还原、脱水、再还原循环, 合成SFA, 然后由SCD1催化为MUFA. TCA: 三羧酸循环; IDH2: 异柠檬酸脱氢酶2; αKG: α-酮戊二酸; CIC: 柠檬酸盐/异柠檬酸盐载体; ACLY: ATP-柠檬酸裂解酶; OAA: 草酰乙酸; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; FASN: 脂肪酸合成酶; SFA: 饱和脂肪; SCD1: 硬脂酰辅酶A去饱和酶1; MUFA: 单不饱和脂肪酸.

究发现NAFLD患者的ACLY mRNA量高于健康者, 刺激DNL[15,16]. 虽然ACLY不是限速酶, 但由于其在脂肪酸、胆固醇和葡萄糖代谢方面的战略地位, 使ACLY被认为是治疗脂质代谢相关疾病的有效靶点[17].

第一个被广泛研究的ACLY抑制剂是羟基柠檬酸(hydroxycitric acid, HCA), 结构与柠檬酸盐相似, 对ACLY的亲和力远大于柠檬酸盐, 能够有效竞争性抑制ACLY, 减少乙酰CoA的供应从而抑制DNL[18,21], 并具有抗肥胖、抗氧化和抗炎的潜在作用[19,20]. 除了抑制ACLY, 临床前研究发现HCA可通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)介导的信号通路减轻鸡肝细胞脂肪变性、氧化应激和炎症[22]; 还能通过激活核因子红细胞2相关因子2-抗氧化反应元件(NRF2-ARE)的抗氧化作用, 来调节脂肪生成和凋亡, 进一步改善NAFLD[23]. HCA用于治疗肥胖患者显示安全性良好, 副作用和安慰剂组相比无差异[24]. 目前HCA用于治疗NAFLD的临床研究较少, 其疗效及安全性仍需进一步研究. 首次合成的脂肪酸样ACLY抑制剂之一是化合物MEDICA16, 它与柠檬酸盐竞争性抑制ACLY, 早期研究显示MEDICA16能够抑制大鼠肝细胞中的脂肪酸和胆固醇合成[25]. 遗憾的是, MEDICA16特异性差, 也能与乙酰CoA和ATP竞争性抑制ACC[26], 近年来对它的研究较少, 且未超出临床前研究.

随后研究发现了一种肝脏特异性ACLY抑制剂-苯甲酸, 又称ETC1002或ESP-55016, 它在肝脏中通过酰基CoA合成酶(仅在肝脏中高度表达)转化为具有活性的ETC-1002CoA, 能够抑制ACLY和增加AMPK的活性, 从而避免了抑制肌肉和脂肪组织中ACLY导致的肌无力和脂肪代谢障碍不良反应的发生[27,28]. Sanjay等[29]研究苯甲酸在长期高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导的NASH动物模型中的作用, 结果显示苯甲酸能够通过降低肝脏TG和总胆固醇、抑制体重增加、降低血糖、调节炎症和纤维化基因以及改善NAS评分来减轻HFD诱导的NASH. 可见苯甲酸可能是代谢综合征和NAFLD的一种潜在的治疗选择, 但目前对苯甲酸的研究未进入到临床阶段, 苯甲酸是否能有效逆转NAFLD和纤维化仍有待确定.

3 乙酰CoA羧化酶抑制剂

乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)存在于胞液中, 由生物素羧化酶(biotin carboxylase, BC)、生物素羧

基载体蛋白(biotin carboxyl carrier protein, BCCP)和羧基转移酶(carboxyl transferase, CT)3个结构域组成, 是DNL的第一个限速酶, 主要催化依赖ATP的乙酰CoA转化为丙二酰CoA(Malonyl-CoA, M-CoA). ACC有两种亚型, ACC1主要存在于脂肪生成组织(肝脏和脂肪组织)的细胞质中, 催化产生的M-CoA是脂肪酸的合成单位; ACC2主要存在于氧化组织(骨骼肌、心脏)的线粒体中, 催化生成的M-CoA是肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmityl transferase 1, CPT-1)的抑制剂. 因为CPT-1是负责将长链脂肪酸酰基CoA运输到线粒体进行β-氧化的关键酶, 所以ACC2能够抑制脂肪酸的β-氧化[30]. Savage等[31]使用反义寡核苷酸抑制NAFLD大鼠模型ACC1、ACC2的表达, 抑制ACC1可减少脂肪生成, 抑制ACC2可增加线粒体脂肪酸氧化, 导致肝脏脂肪变性减少; 可见ACC1、ACC2在DNL和脂肪酸β-氧化中的核心作用, 为治疗NAFLD/NASH提供了一种有吸引力的方法.

3.1 ACC1、ACC2双重抑制剂 2003年, 国外某公司研究出了ACC抑制剂关键先导化合物CP-640186, 是一种非选择性、可逆性和ATP非竞争性的ACC1、ACC2双重抑制剂. 在乙酰基转化为丙二酰基过程中, CP-640186能够占据生物素-羧基复合物作用于CT域的位置, 阻断羧化反应的发生从而起到抑制ACC活性的作用[32]. CP-640186能降低大鼠肝脏、比目鱼肌、股四头肌和心肌M-CoA水平[半最大效应浓度EC50分别为(55、6、15、8) mg/kg], 对ACC1、ACC2的半抑制浓度相似[33], 但该公司对CP-640186的研究停留在临床前阶段. 随后, 该公司进一步研发出了PF-05221304, 是一种强效、选择性、口服生物可利用的可逆性ACC1、ACC2双重抑制剂. 由ACC1催化生成的脂肪酸对调节血小板功能和活化具有重要作用, 过度抑制DNL时, 可能导致巨核细胞分界膜形成受损, 从而导致血小板减少[34], 而PF-05221304能够优先分布于肝脏, 使肝脏DNL抑制最大化, 同时对外周组织(包括骨髓)的DNL抑制最小化[35], 从而降低抑制血小板生成的不良反应. 临床前研究表明, PF-05221304能够直接改善多种NAFLD/NASH致病因素, 包括脂肪变性、炎症和纤维化[36], 但可导致高甘油三酯血症发生[37]. Ⅰ期临床试验显示, 在健康受试者中耐受良好的PF-05221304剂量可使NASH患者的DNL正常化, 以剂量依赖性方式抑制肝脏DNL, 并且安全性良好, 在抑制肝脏DNL达到80%的剂量下, 未观察到血小板计数降低及血清TG异常升高[38]. Ⅱ期临床试验显示, PF-05221304单药治疗NAFLD患者, 当剂量≥10 mg/每天时, 肝脏脂肪呈剂量依赖性减少达到50%-65%, 同时还可降低糖化血红蛋白; 305例患者中有23例血清TG呈剂量依赖性升高, 但不良事件的总体发生率不随PF-05221304剂量增加而增加; 当PF-05221304和二酰基甘油酰基转移酶2(diacylgycerol acyltransferase 2, DGAT2)抑制剂联合给药后, ACC抑制剂介导的血清TG类化合物升高效应减轻, 两者联合给药有可能解决ACC单独抑制的一些局限性[39].

另一公司研究出了与BC结构域结合, 阻断ACC二聚化, 从而抑制ACC酶活性的强效ACC1、ACC2非选择性抑制剂GS-0976(又称ND-630、NDI 010976、Firsocostat). 由于它被设计为对肝脏具有组织特异性的有机阴离子转运肽的底物, 从而具有肝脏特异性. 临床前研究表明, GS-0976可减少肝脏DNL并增加氧化, 从而减少肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗[40]. 一项NASH患者的II期随机安慰剂对照试验中评价了GS-0976的安全性和疗效, 将126例肝脏脂肪变性高于8%且肝脏硬度至少为2.5 kPa的患者随机分配至GS-0976 20 mg(n = 49)、GS-0976 5mg(n = 51)及安慰剂组(n = 26)治疗12 wk, 结果显示GS-0976 20mg组患者的DNL相对于基线中位水平下降了22%, 纤维化标志物组织金属蛋白酶抑制剂1(tissue metalloproteinase inhibitors 1, TIMP-1)显著降低; 三组中达到磁共振成像估计的质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging estimates of proton density fat fraction, MRI-PDFF)缓解(相对基线下降至30%)的患者比例分别48%、23%和15%; 三组间磁共振弹性成像测量的硬度变化无差异; 安全性良好, 未观察到对血小板计数或出血风险的影响, 但在接受GS-0976 20 mg及5 mg治疗的患者观察到血清TG水平升高, 中位相对增幅分别为11%和13%. 对于血清TG异常升高的原因, 可能是ACC抑制剂过度抑制DNL导致的, 因此监测血清TG水平可能对ACC抑制剂的研究至关重要[41]. 另两项临床研究同样表明GS-0976可抑制肝脏DNL, 以及能够改善MRI-PDFF、磁共振弹性成像和肝纤维化标志物[42,43]. 上述研究虽然存在治疗时间短、未包括肝硬化患者等局限性, 但研究结果在一程度上支持了未来研究GS-0976靶向抑制ACC治疗NASH患者的安全性和有效性.

3.2 选择性ACC1抑制剂 早期研究提出在NAFLD患者肝脏中是ACC1表达上调而非ACC2[44], 单独抑制ACC1可能有改善肝脏脂肪变性和纤维化的潜力, 并避免ACC1、ACC2双重抑制剂过度抑制ACC活性诱导的不良反应, 如血浆TG升高. 2018年Mizojiri等[45]研究出一种新型人选择性ACC1抑制剂, 对ACC1的选择性是ACC2的17000倍以上, 体外抑制ACC1和ACC2的IC50值分别为0.58 nM和>10000 nM. 随后Tamura等[46]进一步在临床前NASH模型研究该种选择性ACC1抑制剂(化合物-1)的疗效, 结果显示化合物-1抑制实验小鼠ACC1和ACC2的IC50值分别为1.9 nM和>10000 nM, 呈剂量依赖性降低实验小鼠肝脏M-CoA含量, 30 mg/kg时疗效最大, 比对照组

低62%; 分别以3 mg/kg、10 mg/kg和30 mg/kg的化合物-1给药实验组小鼠, 每日1次, 连续8 wk, 与对照组相比, 肝脏总重量分别降低了9.1%、23.8%和57.1% , 此外, 化合物-1能显著降低炎症标志物(MCP-1、F4/80)及肝脏纤维化活性标志物(Col1a1、Col1a2、αSMA、TGF-β1)的基因表达水平; 研究结果表明化合物-1能够改善肝脂肪变性和肝纤维化, 且安全性良好, 未显著升高血浆TG浓度. 该研究首次表明选择性ACC1抑制剂在临床前模型中具有足够的疗效, 从而为治疗NAFLD/NASH提供了一种可行的方法.

4 脂肪酸合成酶抑制剂

脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)位于细胞质中, 在肝脏、脂肪组织中高表达, 将乙酰辅酶a和丙二酰辅酶a转化为棕榈酸酯. 棕榈酸酯在肝脏产生过量脂肪及生成某些脂毒性分子中起主要作用, 在实验模型中可直接引起肝损伤和NASH[47]. NAFLD患者的FASN基因表达水平升高[48], 临床前研究表明在FASN基因敲除小鼠模型中, DNL减少和M-CoA增加[49]. 初步临床试验显示, 在代谢综合征患者中, 抑制FASN可抑制DNL, 且不使循环TG升高[50]; 针对ACC和FASN抑制剂对循环TG的不同影响, 可以用二者对肝脏M-CoA浓度的相反作用解释, M-CoA是合成多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)所必需的中间体,抑制ACC可降低M-CoA水平, 可能影响PUFA的合成, 进而导致LXR/SREBP1c靶基因表达增加, 随后刺激VLDL分泌和血浆TG浓度升高[51], 而抑制FASN则使M-CoA水平升高. 因此, 抑制FASN成为一种有吸引力的治疗NAFLD的方法.

TVB-2640是第一个进入临床试验的FASN抑制剂, 具有高效(IC50: 0.05 μM)、选择性和可逆性特点, 通过靶向β-酮酰基还原酶结构域抑制FASN. Syed-Abdul等[50]研究中首次检测该药物对DNL通路作用, 12例代谢综合征受试者接受TVB-2640(剂量范围50 mg/d-150 mg/d)治疗10 d, DNL呈剂量依赖性降低, 降低程度高达90%, 但需要进一步的研究来确定长期使用的适当剂量和效果. 随后, 一项随机、安慰剂对照2期临床研究评估TVB-2640的安全性并检测对NASH患者肝脏脂肪及肝脏代谢标志物的影响, 结果显示经TVB-2640口服治疗12 wk后肝脏脂肪含量显著呈剂量依赖性降低, 50 mg/d治疗时, 肝脏脂肪平均减少了28.1%; 61%的受试者达到了MRI-PDFF缓解, 纤维化血清生物标志物蛋白C3和TIMP-1显著降低; 且安全性良好, 不会导致TG升高. 但该研究的局限性在于样本量相对较小和给药持续时间较短, 可能混淆对患者血浆中纤维化生物标志物的评估, 因此需要进一步的研究来直接评估TVB-2640对肝组织学的影响[52].

另一个靶向β-酮酰基还原酶结构域的FASN抑制剂是FT-4101, 它是一种强效(IC50: 23 nM)、选择性、口服生物可利用的小分子化合物. Beysen等[53]在健康受试者中研究FT-4101单次口服给药对肝脏DNL抑制的剂量反应, 结果示FT-4101呈剂量依赖性抑制DNL, 最高剂9 mg下的抑制率为68%. 随后进一步纳入了NAFLD受试者随机(2:1)接受3 mg FT-4101(n = 9)或安慰剂(n = 5)间歇性治疗12 wk(3 wk、6 wk、9 wk和12 wk暂停给药), 评价FT-4101对肝脏脂肪变性的安全性、耐受性和疗效, 结果显示能够改善肝脏脂肪变性并抑制了肝脏DNL, 22%的受试者达到相对MRI-PDFF降低≥30%, 安全性良好, 未发现皮肤干燥、脱发及TG升高. 但该研究的局限性在于未纳入确诊NASH或肝纤维化受试者, 不能得出FT-4101对NASH缓解和纤维化改善有效性的结论, 需要进一步的研究来评价更高剂量和延长治疗时间的疗效和安全性.

5 SCD1抑制剂

硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是一种内质网结合的微粒体酶, 主要在脂肪组织和肝脏中表达, 是催化饱和脂肪酸向单不饱和脂肪酸转化的关键限速酶, 在DNL的最后阶段发挥关键作用[54]. 研究已证明[55]SCD1是脂质代谢和体重控制的关键因素, SCD1过表达可使脂肪酸合成增加, 脂肪酸β氧化降低, 导致肝脏脂质蓄积, 可能与NAFLD的发生和进展有关[56,57]. 因此, 抑制SCD1可能成为治疗NAFLD的新方法 . 由于在SCD1缺陷的小鼠研究中报告了皮肤异常和眼裂狭窄不良反应, 因此, 强效全身分布的SCD1抑制剂可能导致基于机制的不良反应发生[58], 为了提高SCD1抑制剂安全性, Iida等[59]开发了一种强效肝脏选择性SCD1抑制剂, 即噻唑-4-乙酸类似物48, 它在肝脂肪变性动物模型中呈剂量依赖性降低肝脏TG, 并有足够的安全剂量范围(10-81-fold, AUC水平), 安全性良好, 治疗期间无显著的不良事件发生, 具有治疗NAFLD潜在价值.

3β-花生四烯酸酰胺胆酸(Aramchol)是另一种肝脏靶向的SCD1部分抑制剂, 在体外模型中, Aramchol对SCD1活性的抑制率达到70%-83%. 在动物模型中可部分抑制肝脏SCD1蛋白表达并降低肝脏TG和纤维化[60]. 一项NASH患者的Ⅱb期随机安慰剂对照试验研究了Aramchol的疗效和安全性[61], 纳入的247例患者随机分为Aramchol 400 mg(n = 101)、600 mg(n = 98)、安慰剂组(n = 48), 结果显示Aramchol 600 mg和安慰剂组分别有16.7%和5%的受试者达到 NASH 缓解不伴纤维化恶化(OR = 4.74, 95%CI: 0.1-22.7), 分别有29.5%和17.5%达到纤维化改善≥1期不伴NASH恶化(OR = 1.88, 95%CI: 0.7-5.0); Aramchol 600 mg组的肝脏甘油三酯(通过MRS测量)

与安慰剂组相比降低, 但无明显差异; Aramchol安全且耐受性良好, 因AE提前终止的发生率<5%. 虽然该研究种aramchol 600 mg组的肝脏脂肪减少未达到显著性水平, 但其安全性以及肝脏组织学变化为SCD1抑制剂作为治疗NAFLD/NASH提供了依据, 还需要进一步在III期临床实验中进行相关评价.

6 总结与展望

目前通过治疗性生活方式改变来减重仍是NAFLD/NASH的一线治疗方法, 尚无FDA批准的药物用于治疗该患者人群. 近年来, 通过探索DNL在NAFLD/NASH疾病发生、发展过程中的作用机制, 开发出了数种用于治疗NAFLD/NASH的DNL抑制剂, 并取得了一定的进展. 虽然CIC和ACLY抑制剂大部分停留在临床前研究阶段, 但ACC抑制剂GS-0976、FASN抑制剂TVB-2640和SCD1抑制剂Aramchol的II期临床试验结果显示的疗效令人鼓舞. 然而, 抑制DNL可能导致循环TG的增加、血小板减少以及皮肤和眼睛等不良反应发生, 因此, 提高疗效的同时保证安全性对DNL抑制剂的研究亦至关重要. DNL抑制剂的疗效和安全性是否足以用作单药治疗或与其他疗法联合使用以增强疗效或减轻不良反应, 以阻止NAFLD/NASH进展为肝硬化, 仍需进一步临床研究.

7 参考文献

1 Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 22-27 [PMID: 30335697 DOI: 10.1097/TP.0000000000]

2 Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27213358 DOI: 10.3390/ijms17050774]

3 Esler WP, Bence KK. Metabolic Targets in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 247-267 [PMID: 31004828 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.007]

4 Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science* 2011; 332: 1519-1523 [PMID: 21700865 DOI: 10.1126/science.1204265]

5 Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 829-838 [PMID: 18317565 DOI: 10.1172/JCI34275]

6 Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-97.e10 [PMID: 25935633 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043]

7 Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 726-735 [PMID: 24316260 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049]

8 Tong J, Han CJ, Zhang JZ, He WZ, Zhao GJ, Cheng X, Zhang L, Deng KQ, Liu Y, Fan HF, Tian S, Cai J, Huang Z, She ZG, Zhang P, Li H. Hepatic Interferon Regulatory Factor 6 Alleviates Liver Steatosis and Metabolic Disorder by Transcriptionally Suppressing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Mice. *Hepatology* 2019; 69: 2471-2488 [PMID: 30748020 DOI: 10.1002/hep.30559]

9 Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinilkunnil T, Chen ZP, O'Neill HM, Ford RJ, Palanivel R, O'Brien M, Hardie DG, Macaulay SL, Schertzer JD, Dyck JR, van Denderen BJ, Kemp BE, Steinberg GR. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med* 2013; 19: 1649-1654 [PMID: 24185692 DOI: 10.1038/nm.3372]

10 Wei X, Schultz K, Bazilevsky GA, Vogt A, Marmorstein R. Molecular basis for acetyl-CoA production by ATP-citrate lyase. *Nat Struct Mol Biol* 2020; 27: 33-41 [PMID: 31873304 DOI: 10.1038/s41594-019-0351-6]

11 Aluvila S, Sun J, Harrison DH, Walters DE, Kaplan RS. Inhibitors of the mitochondrial citrate transport protein: validation of the role of substrate binding residues and discovery of the first purely competitive inhibitor. *Mol Pharmacol* 2010; 77: 26-34 [PMID: 19843634 DOI: 10.1124/mol.109.058750]

12 Fernandez HR, Gadre SM, Tan M, Graham GT, Mosaoa R, Ongkeko MS, Kim KA, Riggins RB, Parasido E, Petrini I, Pacini S, Cheema A, Varghese R, Ressom HW, Zhang Y, Albanese C, Üren A, Paige M, Giaccone G, Avantaggiati ML. The mitochondrial citrate carrier, SLC25A1, drives stemness and therapy resistance in non-small cell lung cancer. *Cell Death Differ* 2018; 25: 1239-1258 [PMID: 29651165 DOI: 10.1038/s41418-018-0101-z]

13 Tan M, Mosaoa R, Graham GT, Kasprzyk-Pawelec A, Gadre S, Parasido E, Catalina-Rodriguez O, Foley P, Giaccone G, Cheema A, Kallakury B, Albanese C, Yi C, Avantaggiati ML. Inhibition of the mitochondrial citrate carrier, Slc25a1, reverts steatosis, glucose intolerance, and inflammation in preclinical models of NAFLD/NASH. *Cell Death Differ* 2020; 27: 2143-2157 [PMID: 31959914 DOI: 10.1038/s41418-020-0491-6]

14 Lemus HN, Mendivil CO. Adenosine triphosphate citrate lyase: Emerging target in the treatment of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 384-389 [PMID: 26073398 DOI: 10.1016/j.jacl.2015.01.002]

15 Ahrens M, Ammerpohl O, von Schönfels W, Kolarova J, Bens S, Itzel T, Teufel A, Herrmann A, Brosch M, Hinrichsen H, Erhart W, Egberts J, Sipos B, Schreiber S, Häsler R, Stickel F, Becker T, Krawczak M, Röcken C, Siebert R, Schafmayer C, Hampe J. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab* 2013; 18: 296-302 [PMID: 23931760 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.07.004]

16 Siculella L, Giannotti L, Testini M, Gnoni GV, Damiano F. In Steatotic Cells, ATP-Citrate Lyase mRNA Is Efficiently Translated through a Cap-Independent Mechanism, Contributing to the Stimulation of De Novo Lipogenesis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32054087 DOI: 10.3390/ijms21041206]

17 Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends Mol Med* 2017; 23: 1047-1063 [PMID: 28993031 DOI: 10.1016/j.molmed.2017.09.001]

18 Ishihara K, Oyaizu S, Onuki K, Lim K, Fushiki T. Chronic (-)-hydroxycitrate administration spares carbohydrate utilization and promotes lipid oxidation during exercise in mice. *J Nutr* 2000; 130: 2990-2995 [PMID: 11110858 DOI: 10.1093/jn/130.12.2990]

19 Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of Garcinia cambogia. *Fitoterapia* 2015; 102: 134-148 [PMID: 25732350 DOI: 10.1016/j.fitote.2015.02.012]

20 Han J, Li L, Wang D, Ma H. (-)-Hydroxycitric acid reduced fat deposition via regulating lipid metabolism-related gene expression in broiler chickens. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 37

[PMID: 26912252 DOI: 10.1186/s12944-016-0208-5]
21 Li L, Peng M, Ge C, Yu L, Ma H. (-)-Hydroxycitric Acid Reduced Lipid Droplets Accumulation Via Decreasing Acetyl-Coa Supply and Accelerating Energy Metabolism in Cultured Primary Chicken Hepatocytes. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 812-831 [PMID: 28954258 DOI: 10.1159/000481564]
22 Li L, Chu X, Yao Y, Cao J, Li Q, Ma H. (-)-Hydroxycitric Acid Alleviates Oleic Acid-Induced Steatosis, Oxidative Stress, and Inflammation in Primary Chicken Hepatocytes by Regulating AMP-Activated Protein Kinase-Mediated Reactive Oxygen Species Levels. *J Agric Food Chem* 2020; 68: 11229-11241 [PMID: 32940033 DOI: 10.1021/acs.jafc.0c04648]
23 Han JH, Park MH, Myung CS. Garcinia cambogia Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting Oxidative Stress-Mediated Steatosis and Apoptosis through NRF2-ARE Activation. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 [PMID: 34439474 DOI: 10.3390/antiox10081226]
24 Márquez F, Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Evaluation of the safety and efficacy of hydroxycitric acid or Garcinia cambogia extracts in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012; 52: 585-594 [PMID: 22530711 DOI: 10.1080/10408398.2010.500551]
25 Rose-Kahn G, Bar-Tana J. Inhibition of lipid synthesis by beta beta'-tetramethyl-substituted, C14-C22, alpha, omega-dicarboxylic acids in cultured rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1985; 260: 8411-8415 [PMID: 4008497]
26 Atkinson LL, Kelly SE, Russell JC, Bar-Tana J, Lopaschuk GD. MEDICA 16 inhibits hepatic acetyl-CoA carboxylase and reduces plasma triacylglycerol levels in insulin-resistant JCR: LA-cp rats. *Diabetes* 2002; 51: 1548-1555 [PMID: 11978655 DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1548]
27 Zagelbaum NK, Yandrapalli S, Nabors C, Frishman WH. Bempedoic Acid (ETC-1002): ATP Citrate Lyase Inhibitor: Review of a First-in-Class Medication with Potential Benefit in Statin-Refractory Cases. *Cardiol Rev* 2019; 27: 49-56 [PMID: 29939848 DOI: 10.1097/CRD.0000000000000218]
28 Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, Birch CM, Smith BK, Filippov S, Groot PHE, Steinberg GR, Lalwani ND. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; 7: 13457 [PMID: 27892461 DOI: 10.1038/ncomms13457]
29 Sanjay KV, Vishwakarma S, Zope BR, Mane VS, Mohire S, Dhakshinamoorthy S. ATP citrate lyase inhibitor Bempedoic Acid alleviate long term HFD induced NASH through improvement in glycemic control, reduction of hepatic triglycerides & total cholesterol, modulation of inflammatory & fibrotic genes and improvement in NAS score. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100051 [PMID: 34909677 DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100051]
30 Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ. The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1444-1449 [PMID: 10677481 DOI: 10.1073/pnas.97.4.1444]
31 Savage DB, Choi CS, Samuel VT, Liu ZX, Zhang D, Wang A, Zhang XM, Cline GW, Yu XX, Geisler JG, Bhanot S, Monia BP, Shulman GI. Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *J Clin Invest* 2006; 116: 817-824 [PMID: 16485039 DOI: 10.1172/JCI27300]
32 Shen Y, Volrath SL, Weatherly SC, Elich TD, Tong L. A mechanism for the potent inhibition of eukaryotic acetyl-coenzyme A carboxylase by soraphen A, a macrocyclic polyketide natural product. *Mol Cell* 2004; 16: 881-891 [PMID: 15610732 DOI: 10.1016/j.molcel.2004.11.034]
33 Harwood HJ Jr, Petras SF, Shelly LD, Zaccaro LM, Perry DA, Makowski MR, Hargrove DM, Martin KA, Tracey WR, Chapman JG, Magee WP, Dalvie DK, Soliman VF, Martin WH, Mularski CJ, Eisenbeis SA. Isozyme-nonselective N-substituted bipiperidylcarboxamide acetyl-CoA carboxylase inhibitors reduce tissue malonyl-CoA concentrations, inhibit fatty acid synthesis, and increase fatty acid oxidation in cultured cells and in experimental animals. *J Biol Chem* 2003; 278: 37099-37111 [PMID: 12842871 DOI: 10.1074/jbc.M304481200]
34 Kelly KL, Reagan WJ, Sonnenberg GE, Clasquin M, Hales K, Asano S, Amor PA, Carvajal-Gonzalez S, Shirai N, Matthews MD, Li KW, Hellerstein MK, Vera NB, Ross TT, Cappon G, Bergman A, Buckeridge C, Sun Z, Qejvanaj EZ, Schmahai T, Beebe D, Pfefferkorn JA, Esler WP. De novo lipogenesis is essential for platelet production in humans. *Nat Metab* 2020; 2: 1163-1178 [PMID: 32929234 DOI: 10.1038/s42255-020-00272-9]
35 Ross T, Kelly K , Rinaldi A,Lech M,Esler W.PS-132-The acetyl-CoA carboxylase inhibitor PF-05221304 exerts direct effects on hepatic inflammation and fibrosis independent of benefits on steatosis. *Journal of Hepatology* 2019; 70: 86 [DOI: 10.1016/S0618-8278(19)30150-1]
36 Ross TT, Crowley C, Kelly KL, Rinaldi A, Beebe DA, Lech MP, Martinez RV, Carvajal-Gonzalez S, Boucher M, Hirenallur-Shanthappa D, Morin J, Opsahl AC, Vargas SR, Bence KK, Pfefferkorn JA, Esler WP. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Improves Multiple Dimensions of NASH Pathogenesis in Model Systems. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 10: 829-851 [PMID: 32526482 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.06.001]
37 Goedeke L, Bates J, Vatner DF, Perry RJ, Wang T, Ramirez R, Li L, Ellis MW, Zhang D, Wong KE, Beysen C, Cline GW, Ray AS, Shulman GI. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Reverses NAFLD and Hepatic Insulin Resistance but Promotes Hypertriglyceridemia in Rodents. *Hepatology* 2018; 68: 2197-2211 [PMID: 29790582 DOI: 10.1002/hep.30097]
38 Bergman A, Carvajal-Gonzalez S, Tarabar S, Saxena AR, Esler WP, Amin NB. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a Liver-Targeting Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor (PF-05221304): A Three-Part Randomized Phase 1 Study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020; 9: 514-526 [PMID: 32065514 DOI: 10.1002/cpdd.782]
39 Calle RA, Amin NB, Carvajal-Gonzalez S, Ross TT, Bergman A, Aggarwal S, Crowley C, Rinaldi A, Mancuso J, Aggarwal N, Somayaji V, Inglot M, Tuthill TA, Kou K, Boucher M, Tesz G, Dullea R, Bence KK, Kim AM, Pfefferkorn JA, Esler WP. ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: two parallel, placebo-controlled, randomized phase 2a trials. *Nat Med* 2021; 27: 1836-1848 [PMID: 34635855 DOI: 10.1038/s41591-021-01489-1]
40 Stiede K, Miao W, Blanchette HS, Beysen C, Harriman G, Harwood HJ Jr, Kelley H, Kapeller R, Schmalbach T, Westlin WF. Acetyl-coenzyme A carboxylase inhibition reduces de novo lipogenesis in overweight male subjects: A randomized, double-blind, crossover study. *Hepatology* 2017; 66: 324-334 [PMID: 28470676 DOI: 10.1002/hep.29246]
41 Loomba R, Kayali Z, Noureddin M, Ruane P, Lawitz EJ, Bennett M, Wang L, Harting E, Tarrant JM, McColgan BJ, Chung C, Ray AS, Subramanian GM, Myers RP, Middleton MS, Lai M, Charlton M, Harrison SA. GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 1463-1473.e6 [PMID: 30059671 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.027]
42 Lawitz EJ, Coste A, Poordad F, Alkhouri N, Loo N, McColgan BJ, Tarrant JM, Nguyen T, Han L, Chung C, Ray AS, McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Middleton MS, Sirlin C, Loomba R, Nyangau E, Fitch M, Li K, Hellerstein M. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor GS-0976 for 12 Weeks Reduces Hepatic De Novo Lipogenesis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic

Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1983-1991.e3 [PMID: 29705265 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.042]
43 Harrison S,Noureddin M ,Herring R, Ruane P,Lawitz E.Preliminary efficacy and safety of acetyl-CoA carboxylase inhibitor GS-0976 in patients with compensated cirrhosis due to NASH. *Gastroenterology* 2018; 154: 1166 [DOI: 10.1016/S0168-8278(18)31425-9]
44 Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Yoshimoto T, Fujino T, Yada M, Yada R, Harada N, Takayanagi R, Nakamuta M. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2007; 20: 351-358 [PMID: 17671740]
45 Mizojiri R, Asano M, Tomita D, Banno H, Nii N, Sasaki M, Sumi H, Satoh Y, Yamamoto Y, Moriya T, Satomi Y, Maezaki H. Discovery of Novel Selective Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) 1 Inhibitors. *J Med Chem* 2018; 61: 1098-1117 [PMID: 29232514 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01547]
46 Tamura YO, Sugama J, Iwasaki S, Sasaki M, Yasuno H, Aoyama K, Watanabe M, Erion DM, Yashiro H. Selective Acetyl-CoA Carboxylase 1 Inhibitor Improves Hepatic Steatosis and Hepatic Fibrosis in a Preclinical Nonalcoholic Steatohepatitis Model. *J Pharmacol Exp Ther* 2021; 379: 280-289 [PMID: 34535562 DOI: 10.1124/jpet.121.000786]
47 Ogawa Y, Imajo K, Honda Y, Kessoku T, Tomeno W, Kato S, Fujita K, Yoneda M, Saito S, Saigusa Y, Hyogo H, Sumida Y, Itoh Y, Eguchi K, Yamanaka T, Wada K, Nakajima A. Palmitate-induced lipotoxicity is crucial for the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in cooperation with gut-derived endotoxin. *Sci Rep* 2018; 8: 11365 [PMID: 30054551 DOI: 10.1038/s41598-018-29735-6]
48 Dorn C, Riener MO, Kirovski G, Saugspier M, Steib K, Weiss TS, Gäbele E, Kristiansen G, Hartmann A, Hellerbrand C. Expression of fatty acid synthase in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 505-514 [PMID: 20606731]
49 Wu M, Singh SB, Wang J, Chung CC, Salituro G, Karanam BV, Lee SH, Powles M, Ellsworth KP, Lassman ME, Miller C, Myers RW, Tota MR, Zhang BB, Li C. Antidiabetic and antisteatotic effects of the selective fatty acid synthase (FAS) inhibitor platensimycin in mouse models of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 5378-5383 [PMID: 21389266 DOI: 10.1073/pnas.1002588108]
50 Syed-Abdul MM, Parks EJ, Gaballah AH, Bingham K, Hammoud GM, Kemble G, Buckley D, McCulloch W, Manrique-Acevedo C. Fatty Acid Synthase Inhibitor TVB-2640 Reduces Hepatic de Novo Lipogenesis in Males With Metabolic Abnormalities. *Hepatology* 2020; 72: 103-118 [PMID: 31630414 DOI: 10.1002/hep.31000]
51 Kim CW, Addy C, Kusunoki J, Anderson NN, Deja S, Fu X, Burgess SC, Li C, Ruddy M, Chakravarthy M, Previs S, Milstein S, Fitzgerald K, Kelley DE, Horton JD. Acetyl CoA Carboxylase Inhibition Reduces Hepatic Steatosis but Elevates Plasma Triglycerides in Mice and Humans: A Bedside to Bench Investigation. *Cell Metab* 2017; 26: 394-406.e6 [PMID: 28768177 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.07.009]
52 Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, Gutierrez JA, Perry RG, Trotter JF, Rahimi RS, Harrison SA, Ajmera V, Wayne JD, O'Farrell M, McCulloch W, Grimmer K, Rinella M, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Gores GJ, Neuschwander-Tetri BA, Kemble G. TVB-2640 (FASN Inhibitor) for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: FASCINATE-1, a Randomized, Placebo-Controlled Phase 2a Trial. *Gastroenterology* 2021; 161: 1475-1486 [PMID: 34310978 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.025]
53 Beysen C, Schroeder P, Wu E, Brevard J, Ribadeneira M, Lu W, Dole K, O'Reilly T, Morrow L, Hompesch M, Hellerstein MK, Li K, Johansson L, Kelly PF. Inhibition of fatty acid synthase with FT-4101 safely reduces hepatic de novo lipogenesis and steatosis in obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease: Results from two early-phase randomized trials. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 700-710 [PMID: 33289350 DOI: 10.1111/dom.14272]
54 García-Serrano S, Moreno-Santos I, Garrido-Sánchez L, Gutierrez-Repiso C, García-Almeida JM, García-Arnés J, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, García-Escobar E, Rojo-Martinez G, Tinahones F, Soriguer F, Macias-Gonzalez M, García-Fuentes E. Stearoyl-CoA desaturase-1 is associated with insulin resistance in morbidly obese subjects. *Mol Med* 2011; 17: 273-280 [PMID: 21060977 DOI: 10.2119/molmed.2010.00078]
55 Flowers MT, Ntambi JM. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 248-256 [PMID: 18460915 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282f9b54d]
56 Cao B, Liu C, Zhang Q, Dong Y. Maternal High-Fat Diet Leads to Non-alcoholic Fatty Liver Disease Through Upregulating Hepatic SCD1 Expression in Neonate Rats. *Front Nutr* 2020; 7: 581723 [PMID: 33282902 DOI: 10.3389/fnut.2020.581723]
57 Miyazaki M, Flowers MT, Sampath H, Chu K, Otzelberger C, Liu X, Ntambi JM. Hepatic stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency protects mice from carbohydrate-induced adiposity and hepatic steatosis. *Cell Metab* 2007; 6: 484-496 [PMID: 18054317 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.10.014]
58 Zhang Z, Dales NA, Winther MD. Opportunities and challenges in developing stearoyl-coenzyme A desaturase-1 inhibitors as novel therapeutics for human disease. *J Med Chem* 2014; 57: 5039-5056 [PMID: 24295027 DOI: 10.1021/jm401516c]
59 Iida T, Ubukata M, Mitani I, Nakagawa Y, Maeda K, Imai H, Ogoshi Y, Hotta T, Sakata S, Sano R, Morinaga H, Negoro T, Oshida S, Tanaka M, Inaba T. Discovery of potent liver-selective stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) inhibitors, thiazole-4-acetic acid derivatives, for the treatment of diabetes, hepatic steatosis, and obesity. *Eur J Med Chem* 2018; 158: 832-852 [PMID: 30248655 DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.003]
60 Iruarrizaga-Lejarreta M, Varela-Rey M, Fernández-Ramos D, Martínez-Arranz I, Delgado TC, Simon J, Juan VG, delaCruz-Villar L, Azkargorta M, Lavin JL, Mayo R, Van Liempd SM, Aurrekoetxea I, Buqué X, Cave DD, Peña A, Rodríguez-Cuesta J, Aransay AM, Elortza F, Falcón-Pérez JM, Aspichueta P, Hayardeny L, Noureddin M, Sanyal AJ, Alonso C, Anguita J, Martínez-Chantar ML, Lu SC, Mato JM. Role of Aramchol in steatohepatitis and fibrosis in mice. *Hepatol Commun* 2017; 1: 911-927 [PMID: 29159325 DOI: 10.1002/hep4.1107]
61 Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, Flores-Figueroa J, Arrese M, Fracanzani AL, Ben Bashat D, Lackner K, Gorfine T, Kadosh S, Oren R, Halperin M, Hayardeny L, Loomba R, Friedman S; ARREST investigator study group, Sanyal AJ. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med* 2021; 27: 1825-1835 [PMID: 34621052 DOI: 10.1038/s41591-021-01495-3]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年8月28日; 30(16): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2022 年 9 月 8 日　　第 30 卷　　第 17 期　　(Volume 30 Number 17)



17/2022

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 17>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年九月八日 第三十卷 第十七期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年9月8日 第30卷 第17期 (总第709期)

述评

743 结肠冗长症的外科治疗及研究进展
刘凯, 闫峰

临床研究

748 内镜下胃底组织胶注射联合套扎术后早期再次套扎术预防肝硬化食管胃静脉曲张再出血作用
刘慧民, 龚志斌
756 不同剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉应用于老年肥胖无痛肠镜的效果及对神经认知紊乱的影响
郭红烨, 周海燕
762 超低位直肠癌保肛手术术后患者生存分析及预后影响因素分析
赵蕾, 徐天生, 龚江, 蔡颖畅

文献综述

769 难治性胃食管反流病发病机制研究进展
齐梅, 周悦, 周宇轩, 方盛泉
775 肝硬化胃静脉曲张内镜下组织黏合剂注射治疗的并发症及防治策略
谭玉勇, 龚箭, 刘德良

消　　息

747　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
755　《世界华人消化杂志》栏目设置
768　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

施宏, 主任医师、副教授, 福建省肿瘤医院、福建医科大学附属肿瘤医院内镜中心主任. 擅长各种消化内镜诊断和治疗, 尤其是消化道肿瘤早诊早治、内镜腔镜联合微创治疗技术、经自然腔道内镜外科技术、机器人内镜等领域研究. 参与制定《食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见》、《结直肠癌筛查及内镜诊治专家共识意见》等相关内镜诊治指南和共识意见. 参与主编《胃镜图谱》、编译《内镜手术学》(第二版), 主编《预防胃癌的第一步–全面防控幽门螺杆菌感染》等科普书籍, 主译《上消化道内镜初学者手册》. 承担多项省厅级自然科学基金项目. 现任《微创医学》杂志常务编委、《世界华人消化杂志》编委、*World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*编委、*World Journal of Gastroenterology*审稿专家.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-09-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1–925–3991568
E–mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1–925–3991568
E–mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 17 September 8, 2022

EDITORIAL

743 Advances in surgical treatment of dolichocolon
Liu K, Yan F

CLINICAL RESEARCH

748 Efficacy of early re-ligation after endoscopic gastric glue injection combined with endoscopic variceal ligation in preventing rebleeding of esophagogastric varices in patients with cirrhosis
Liu HM, Gong ZB

756 Intravenous anesthesia with different doses of propofol combined with etomidate for painless colonoscopy in elderly obese patients: Effectiveness and impact on neurocognitive disorders
Guo HY, Zhou HY

762 Survival and prognostic factors of ultra-low rectal cancer patients after anus-preserving surgery
Zhao L, Xu TS, Gong J, Cai YC

REVIEW

769 Progress in research of pathogenesis of refractory gastroesophageal reflux disease
Qi M, Zhou Y, ZhouYX, Fang SQ

775 Endoscopic tissue adhesive injection for gastric varices secondary to hepatic cirrhosis: Complications and management strategies
Tan YY, Gong J, Liu DL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 17 September 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Shi, Chief Physician, Endoscopy Center, Fujian Cancer Hospital, No. 420 Fuma Road, Jin'an District, Fuzhou 350014, Fujian Province, China. endoshihong@hotmail.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 8, 2022

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: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月8日; 30(17): 743-747

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.743

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

述评 EDITORIAL

结肠冗长症的外科治疗及研究进展

刘 凯, 闫 峰

刘凯, 闫峰, 厦门大学附属中山医院胃肠外科 福建省厦门市 361004

刘凯, 住院医师, 研究方向为慢性重症便秘、结肠癌、直肠癌.

作者贡献分布: 闫峰与刘凯对此文所作贡献两均等; 此课题由闫峰设计; 本论文写作由刘凯完成; 文中评论部分、腹腔镜分析、未来展望等部分由闫峰指导下完成; 文章由闫峰审核修改.

通讯作者: 闫峰, 副教授, 主任医师, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201-209号, 厦门大学附属中山医院胃肠外科, 厦门大学医学院胃肠肿瘤研究所. yanfeng@xmzsh.com

收稿日期: 2022-05-23
修回日期: 2022-07-09
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-08

Advances in surgical treatment of dolichocolon

Kai Liu, Feng Yan

Kai Liu, Feng Yan, Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Corresponding author: Feng Yan, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Zhongshan Hospital, Xiamen University, No. 201-209 Hubin South Road, Siming District, Xiamen 361004, Fujian Province, China. yanfeng@xmzsh.com

Received: 2022-05-23
Revised: 2022-07-09
Accepted: 2022-08-25
Published online: 2022-09-08

Abstract

Slow transit constipation (STC) is a common disease with an increasing incidence in recent years. Studies have shown that dolichocolon is the most common cause of STC. For patients with severe symptoms, the effect of medical treatment is unsatisfactory, and most patients need surgical treatment. Through comparison, our team found that subtotal colon colectomy is an ideal surgical method for the treatment of STC caused by dolichocolon, and the operation can significantly improve the patient's defecation. In addition, the application of laparoscopic natural orifice specimen extraction surgery to subtotal colon colectomy effectively reduces postoperative complications, shortens hospital stay, and improves patient satisfaction. Future deep clinical research of STC can promote the improvement of the overall level of its diagnosis and treatment.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Slow transit constipation; Dolichocolon; Subtotal colon colectomy; Laparoscopic technique

Citation: Liu K, Yan F. Advances in surgical treatment of dolichocolon. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(17): 743-747
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/743.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.743

摘要

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是近年来发病率逐渐升高的一种常见疾病. 研究表明结肠冗长症是STC最常见的病因. 症状严重的患者, 内科治疗效果不佳, 大部分患者需要外科手术治疗. 通过研究对比, 结肠次全切除术是治疗结肠冗长症导致的STC较为理想的手术方式, 手术能够明显改善患者的排便情况. 另外, 腹腔镜技术及结合自然腔道取标本(natural orifice specimen extraction surgery, NOSES)技术应用于结肠次全切除术, 有效地减少了术后并发症, 缩短了住院时间, 提高了患者的满意度. 未来我们应紧跟国际前沿并结合国情, 深化慢传输型便秘的临床研究, 推进我国慢传输型便秘诊疗整体水平的提高.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢传输型便秘; 结肠冗长症; 结肠次全切除术; 腹腔镜技术

核心提要: 结肠次全切除术是治疗结肠冗长症导致的慢传输型便秘的有效手段, 见效快, 复发率低, 结合现在的微创技术, 极大提高了患者的满意度. 研究发现, 长期反复的便秘会给部分患者造成心理影响, 比如焦虑、抑郁等, 这一负面影响不可忽视.

文献来源: 刘凯, 闫峰. 结肠冗长症的外科治疗及研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(17): 743-747
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/743.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.743

0 引言

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是以结肠推动力不足、结肠蠕动收缩活动减少、结肠传输时间延长为特点的慢性顽固性便秘,是功能性便秘常见的临床类型之一[1]. 是由于大肠功能紊乱, 传导失常导致的排便时间延长和排便困难. 可以对人们的日常工作生活产生严重的影响, 是较为常见的一种疾病. 慢传输型便秘的诊断标准主要包括: (1)每周排便≤3次; (2)排便费力; (3)粪便硬结或呈团块状; (4)有排便不尽感; (5)没有便意; (6)病程至少为6 mo; (7)影像学检查证实便秘病人有结肠冗长及动力障碍; (8)必要时需要人工辅助排便, 符合以上三点即可诊断为慢传输型便秘[2-5].

临床相关数据表明, 结肠冗长是慢传输型便秘最常见的原因[6]. 正常成年人右半结肠平均长度约为15 cm, 横截长平均长度约为55 cm, 左半结肠平均长度约为20 cm, 乙状结肠平均长度约为40 cm; 上述任意一个阶段或多个阶段的冗长均可导致STC的发生. 国内学者通常将结肠冗长症分为三个类型: 单节段冗长为Ⅰ型, 两个节段冗长为Ⅱ型, 三个或四个阶段冗长为Ⅲ型; 其中乙状结肠冗长最常见. 目前, 现代医学认为结肠冗长症导致的慢传输型便秘的病因病理机制尚未完全明了, 可能与结肠神经系统及肠壁相关神经及内分泌细胞有关[7]. 在患者的肠道组织中, 肠神经调节系统功能异常, 导致结肠的运动传输功能障碍, 肠内容物长时间滞留于结肠中, 使水电解质被机长过量吸收, 进而致使粪便干结. 由于粪便的长期刺激, 排便反射渐渐失调, 致使患者便意减退[8]. 这一系列机制导致了STC的发生.

1 外科手术是治疗结肠冗长所致慢传输型便秘的有效手段

慢性便秘的治疗原则是根据临床症状的严重程度、分型、病因等, 采用个体化综合性的治疗方案, 以求恢复正常的排便功能[9]. 对于结肠冗长症导致的慢传输型便秘, 症状较轻者, 一般通过调整饮食, 改善生活习惯, 口服一些生态制剂及排泄制剂, 即可改善症状. 而对于重症慢性便秘患者, 使用一些作用温和的渗透性缓泻剂通常效果有限甚至没有效果, 需要作用更强烈的刺激性泻剂可缓解症状; 而且对药物具有一定的依赖性, 停药后症状又会反复发作. 刺激性泄剂长期大量使用会对肠壁的粘膜造成损伤, 导致结肠黑变病. 外科手术是治疗重症STC的有效手段, 外科治疗结肠冗长症导致的慢传输型便秘需要严格把握手术指征. 主要包括: (1)患者的便秘症状符合罗马Ⅲ功能性便秘诊断标准风险中的慢传输型便秘, 同时可以排除出口梗阻型便秘和混合型便秘; (2)钡灌肠大肠造影已明确诊断为结肠冗长症; (3)非手术治疗无效, 病程在两年以上; (4)便秘症状对患者的日常工作生活造成了严重的影响, 患者手术意愿强烈; (5)钡灌肠大肠造影或电子结肠镜检查已排除器质性病变; (6)患者无精神障碍, 对于有抑郁症、重度焦虑等心理问题的患者不宜采取手术治疗[10-12].

2 手术方式及术后疗效

随着STC诊断和治疗的不断完善, 外科治疗结肠冗长症导致的STC已经证实可以获得确切的疗效, 但是手术方式的选择目前还存在许多争议. 手术技术经历了从发展到成熟的过程, 不同术式的术后疗效有待于更多的研究和考证. 目前常见的手术方式有: 全结肠切除+回肠-直肠吻合术(total colectomy with ileorectal anastomosis, TAC-IRA)、次全结肠切除+盲肠-直肠吻合术(subtotal colectomy cecal-rectal anastomosis, SCC-CRA)及结肠部分切除术(hemicolectomy)三种. 另外STC的手术治疗方式还包括回肠造口术和结肠旷置术. 回肠造口术改变了正常的排便功能, 术后生活质量并没有提高, 患者难以接受, 因此暂无此术式的相关应用报道; 结肠旷置术是回肠末端直接和乙状结肠行端侧吻合, 不切除结肠, 此术式虽有操作简单、创伤小、术后恢复快等优点, 但旷置的结肠对胃肠道会产生怎样的影像以及"空虚"的肠道将来会产生怎样的病理生理变化仍需要进一步的观察研究[8]. 因此, 这两种手术方式并未被各大医疗机构列为常规术式, 相关的病历报道也比较少.

结肠部分切除术理论上讲是治疗结肠冗长症的理想术式. 优点是手术切除范围小、手术难度低; 保留了更多的结肠, 术后腹泻及肛门失禁的概率大大降低. 国内部分文献报道了结肠部分切除术治疗STC, 手术中根据探查结肠冗长症的类型决定手术切除的范围, 原则是单纯切除冗长节段的结肠, 不主张扩大切除范围[13]. 但

是术后便秘复发率高, 远期效果不佳. 国外也有相关报道, 此种术式患者术后便秘症状复发率高达百分之五十以上[14]. 结肠冗长症导致的慢传输型便秘通常是全结肠传输功能异常, 单纯切除冗长节段并未从根本上解决问题. 部分结肠切除术目前已不作为治疗STC的常规术式. 全结肠切除术和结肠次全切除术很好的解决了便秘复发的问题.

检索国内相关文献, 2010年以前, 国内报道的手术方式大多为全结肠切除+回肠直肠吻合术. 部分专家学者认为, 全结肠切除术切除了包括回盲部在内的所有结肠, 手术效果明显, 便秘复发率极低, 患者满意度高达80%. 术后出现腹泻者, 可以口服易蒙停控制症状[15]. 此术式成为比较有效的治疗结肠冗长症的外科治疗手段, 被广泛应用. 随着随访时间的延长, 有相关报道证实全结肠切除术由于切除了肠道的回盲瓣, 术后出现腹泻的概率较高, 严重者甚至出现肛门失禁, 并且部分患者术后腹泻的症状并没有随恢复时间的延长而缓解. 术后长期服用止泻剂控制腹泻症状, 降低了患者的生活质量. 部分研究表明, 除了远期并发症腹泻的概率高, 对比结肠部分切除术, 全结肠切除术近期并发症的发生概率也明显升高, 主要包括术后吻合口瘘、腹痛、大便失禁等. 分析其中原因, 主要与切除了盲肠和回盲瓣有关. 因此, 全结肠切除术并非治疗结肠冗长症的最佳手术方式.

检索近7年发表的文献, 大部分专家学者认为保留回盲瓣功能的次全结肠切除术治疗结肠冗长症导致的慢传输型便秘可以取得比较满意的效果. 南京军区总医院普外科研究所于2000年开始进行顽固性混合型便秘的外科治疗的研究, 结果表明结肠次全切除+升结肠直肠吻合术, 同时改善直肠出口梗阻和结肠慢传输的病理生理症状, 近期及远期均取得了满意的效果[16,17]. 为探究结肠次全切除术治疗结肠冗长症的具体疗效, 我院也开展了临床研究. 收集了42例患者的临床资料, 42例患者均是结肠冗长症导致的STC, 包括Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型. 所有患者均有外科干预的指征, 手术方式均采用结肠次全切除术. 对所有患者进行了为期三年的随访, 随访结果显示: 42例患者每周排便次数均大于3次(术后半年平均每天排便2-3次, 术后1年平均每天排便1-2次), 无患者出现排便费力症状, 无患者出现粪便为块状或大便干结症状. 有23%的患者术后1-2 mo出现腹泻, 通过饮食及药物的调整, 均在1 mo左右恢复正常排便. 在一项发表于2017年的实验性研究中[18], 实验组为25例STC患者接受结肠次全切除术治疗, 对照组为25例STC患者接受全结肠切除术治疗; 结果表明次全切除治疗组每日大便次数及Wexner肛门失禁指数均低于全切治疗组. 多项研究证据表明, 结肠次全切除术更优于结肠全切除术, 结肠次全切除术是治疗治疗结肠冗长症的理想术式.

结肠次全切除术治疗结肠冗长导致的STC疗效确切, 患者术后便秘症状明显改善, 且腹泻发生率低, 考虑与下列因素有关: (1)次全结肠切除术切除了足够长度的肠袢, 不仅可以确保术后短期内便秘症状不会复发, 还可防止术后远期便秘症状复发; (2)保留的5 cm左右的升结肠不仅可防止因结肠保留过长导致术后便秘复发, 还可防止因结肠过短导致术后并发腹泻; (3)保留了距离回盲部5 cm左右的升结肠不仅具有吸收水分、电解质、维生素等吸收功能, 还有贮存粪便的功能; (4)保留的回盲瓣可以防止小肠内容物过快进入残留的结肠而减少术后腹泻的发生[19,20]. 部分患者行次全结肠切除术后短期内(术后1-3 mo)可能会出现排便次数增多、大便性状为糊状. 术后3 mo随访结果显示: 患者每天平均排便约4±2次、粪便性状为糊状、无排便费力症状. 术后指导患者调整饮食结构后, 患者每天排便次数会逐渐减少, 大便性状由糊状便逐渐过度为成型粪便. 术后6 mo随访结果显示: 患者每天平均排便3±1次、粪便性状为柔软团块或松散碎片状, 无排便费力症状. 1年术后随访结果显示: 患者排便次数为约1-2次/d, 粪便成型, 无排便费力症状, 远期疗效确切.

结肠次全切除术保留了回盲瓣的功能, 可以防止直肠及盲肠内容物反流进入回肠引起的小肠细菌过度增殖和紊乱[19]. 另外, 回盲瓣能控制食糜进入盲肠的速度; 盲肠在水分的吸收方面作用显著, 吸收的量明显多于其他部分的结肠; 保留的盲肠及部分升结肠有良好的储便功能; 因此可以明显改善术后腹泻的症状.

3 微创外科的发展提供了更优的治疗条件

微创外科技术(包括各类腔镜、显微和介入等技术)高速发展, 其中具有划时代意义和里程碑作用的是腹腔镜技术. 目前腹腔镜技术已广泛应用于胃肠外科手术, 它的优势也得到了充分的肯定. 结肠次全切除术本身手术范围大、平面多、手术视野有限、且需要翻转回盲部180度, 操作复杂, 而腹腔镜下结肠次全切除术与传统手术方式相比, 具有明显的优势: 切口小、创伤小、出血少、疼痛轻、恢复快、住院时间短、患者满意度高等. 腹腔镜下结肠次全切除术有效的降低了手术的难度, 而且并没有明显增加手术时间.

经自然腔道取标本(natural orifice specimen extraction surgery, NOSES)是微创外科领域又一新的进步. NOSES的定义为: 使用腹腔镜设备、经肛门显微内镜、达芬奇机器人等设备完成腹腔盆腔内的各种手术相关操作(包括切除、重建), 手术标本通过直肠等人体自然存在的腔道取出[21]. 其最大的特点在于手术标本是经过人体自

然腔道取出(如通过直肠、阴道), 手术后不需要在腹壁另取辅助切口取出标本, 仅仅留存5个微小的腹腔镜操作孔的手术疤痕, 微创效果十分显著. 在我院手术治疗的42例患者中, 24例患者行腹腔镜辅助经自然腔道取标本的NOSES结肠次全切除术, 18例患者行小切口取出标本的传统腹腔镜辅助结肠次全切除术, 手术切除范围、吻合方式均相同. 经过统计发现, 两种术式在手术时间及术中出血量方面无明显差异. NOSES术式其手术标本通过直肠取出, 比传统腹腔镜手术更为微创, 使术后疼痛程度更加轻微, 可减少阿片类镇痛药物的使用量, 有利于患者术后早期离床活动、术后胃肠功能恢复, 术后早期进食[22]. NOSES术式腹壁的手术创面小, 可减少切口感染率, 减轻患者的心理负担, 缓解术后焦虑, 此外, NOSES术式结肠切除及吻合均在腹腔内完成, 胃肠道受外界直接干扰少, 更有利于患者术后早期康复.

4 我国慢性便秘患者的治疗现状及展望

近年来, 我国慢传输型便秘的发病率逐渐增加, 考虑主要原因有两方面. 一是导致慢性便秘的诱因不断增多; 例如生活习惯改变, 熬夜、抽烟、喝酒增多, 工作压力、生活压力增大, 饮食健康水平下降等, 这一系列因素都会导致便秘症状的发生; 二是因便秘到医院的就诊率增加; 重症慢性便秘一般会严重影响人们的生活和工作, 随着生活水平的提高, 人们对便秘症状也越来越重视, 渐渐开始接受外科手术治疗慢传输型便秘.

在治疗慢性便秘患者过程中, 心理问题是我们不可忽视的一个重要方面. 大多数患者因为长期便秘导致生活质量下降, 进而影响心理健康, 伴有不同程度的焦虑症, 抑郁症等. 在手术治疗之前, 可采用焦虑评分量表对患者的心理状态进行评估, 如有严重的焦虑症或抑郁症等, 应先进行心理疏导及治疗, 待情况好转后再进一步治疗. 心理因素通与胃肠道症状有较大的相关性, 我们应该与患者详细沟通病情及治疗方案, 告知患者可能出现的不适症状及术后并发症, 引导患者以积极的心态配合治疗. 通常, 患者心理问题的改善对胃肠道功能的恢复具有积极的作用.

由于结肠冗长症导致的慢传输型便秘是一种良性疾病, 本身不危及患者生命, 患者求助于手术是为了提高生活质量. 因此, 对手术结果要求很高, 不但希望取得满意的治疗效果, 同时也希望尽可能减少创伤和避免出现各种并发症. 这就对我们的技术提出了很高的要求. 通过了解, 所有患者都希望非手术方式解决便秘问题. 对于一些重症需要手术的患者, 他们对手术方式的接受程度: 腹腔镜辅助经自然腔道取标本的NOSES结肠次全切除术>小切口取出标本的传统腹腔镜辅助结肠次全切除术>传统开腹结肠次全切除术; 说明越来越多的患者对于微创更加重视. 未来手术发展的方向必然是由微创向更微创发展, 接下来我们将继续完善和提高腹腔镜辅助经自然腔道取标本的NOSES结肠次全切除术这一术式, 加强机器人辅助结肠次全切除术的临床研究, 不断完善和规范慢传输型便秘的诊断和治疗.

5 参考文献

1 中国慢性便秘专家共识意见(2019, 广州). 中华消化杂志 2019; 9: 577-598
2 王垂杰. 功能性便秘诊疗指南. 中国中医药现代远程教育 2011; 9: 127-128 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
3 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 5: 291-297
4 刘宝华, 刘沂. 国内外便秘诊治指南比较分析. 第三军医大学学报 2019; 41: 1846-1851
5 Tanner S, Chaudhry A, Goraya N, Badlani R, Jehangir A, Shahsavari D, Malik Z, Parkman HP. Prevalence and Clinical Characteristics of Dyssynergic Defecation and Slow Transit Constipation in Patients with Chronic Constipation. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34065116 DOI: 10.3390/jcm10092027]
6 王正康. 结肠冗长症的外科治疗. 中国实用外科杂志 2002; 12: 8-9
7 Keetley CB. Why and How the Surgeon should attempt to Preserve the Appendix Vermiformis-its Value in the Surgical Treatment of Constipation. With a Series of Cases briefly reported. *Proc R Soc Med* 1909; 2: 67-106 [PMID: 19974059]
8 Bassotti G, Villanacci V. Slow transit constipation: a functional disorder becomes an enteric neuropathy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4609-4613 [PMID: 16937428 DOI: 10.3748/wjg.v12.i29.4609]
9 魏雨, 杨向东, 蓝海波, 樊文彬, 汪丽娜. 《2017版便秘的分度与临床策略专家共识》与《便秘外科诊治指南》联合解读. 中华胃肠外科杂志 2020; 23: 1220-1222 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.441530-20200209-00043]
10 闫峰, 白利平, 徐垚, 王振发, 庄伊凡, 王涛, 刘俊波. 全腹腔镜下结肠次全切除术治疗结肠冗长症. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 828
11 王夫景, 杨维良. 提高对结肠冗长症的认识、诊断及外科治疗. 中华结直肠疾病电子杂志 2015; 4: 8-10
12 Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Tee SZY, Scott SM, Knowles CH. Slow-transit constipation and criteria for colectomy: a cross-sectional study of 1568 patients. *BJS Open* 2021; 5 [PMID: 34052848 DOI: 10.1093/bjsopen/zrab049]
13 胡波, 张开晓. 外科治疗结肠冗长症的心得体会. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 317+320
14 Patton V, Balakrishnan V, Pieri C, Doherty P, Phan-Thien KC, King DW, Lubowski DZ. Subtotal colectomy and ileorectal anastomosis for slow transit constipation: clinical follow-up at median of 15 years. *Tech Coloproctol* 2020; 24: 173-179 [PMID: 31907721 DOI: 10.1007/s10151-019-02140-5]
15 刘宝华. 结肠慢传输性便秘外科治疗中的热点问题. 中华胃肠外科杂志 2007; 2: 107-108
16 杨向东, 岳朝驰, 陈小朝, 赵向东. 慢传输型便秘结肠次全切治疗. 结直肠肛门外科 2008; 4: 297-300
17 Jiang J, Chen Q. [Operation key points and efficacy evaluation of Jinling procedure for mixed refractory constipation]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2016; 19: 1329-1334 [PMID: 28000183]
18 李朋桧. 结肠次全切除术治疗慢传输型便秘的临床效果. 河南医学研究 2017; 26: 3400
19 Wu CW, Pu TW, Kang JC, Hsiao CW, Chen CY, Hu JM, Lin KH, Lin TC. Preservation of superior rectal artery in laparoscopically assisted subtotal colectomy with ileorectal anastomosis for slow transit constipation. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 3121-3129 [PMID: 34168413 DOI: 10.3748/wjg.v27.i22.3121]

20 Xie XY, Sun KL, Chen WH, Zhou Y, Chen BX, Ding Z, Yu XQ, Wu YH, Qian Q, Jiang CQ, Liu WC. Surgical outcomes of subtotal colectomy with antiperistaltic caecorectal anastomosis vs total colectomy with ileorectal anastomosis for intractable slow-transit constipation. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7: 449-454 [PMID: 31857907 DOI: 10.1093/gastro/goz014]
21 王锡山. NOSES的发展历程与合理应用. 中华普通外科学文献(电子版) 2020; 14: 153
22 He J, Hu JF, Shao SX, Yao HB, Zhang XF, Yang GG, Shen Z. The Comparison of Laparoscopic Colorectal Resection with Natural Orifice Specimen Extraction versus Mini-Laparotomy Specimen Extraction for Colorectal Tumours: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short-Term Outcomes. *J Oncol* 2020; 2020: 6204264 [PMID: 32454825 DOI: 10.1155/2020/6204264]

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 © 2022 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病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 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).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月8日; 30(17): 748-755

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.748

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

内镜下胃底组织胶注射联合套扎术后早期再次套扎术预防肝硬化食管胃静脉曲张再出血作用

刘慧民, 龚志斌

刘慧民, 湖州市南浔区练市人民医院内科 浙江省湖州市 313013

龚志斌, 江西省人民医院消化内科 江西省南昌市 330006

刘慧民, 本科, 副主任医师, 研究方向为内科.

作者贡献分布: 刘慧民负责文章立题结构设计和撰写; 龚志斌负责资料查询整理.

通讯作者: 刘慧民, 副主任医师, 313013, 浙江省湖州市南浔区练市镇湖盐中路131-1号, 湖州市南浔区练市人民医院内科. zvlbhj@163.com

收稿日期: 2022-03-28
修回日期: 2022-06-25
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-08

Efficacy of early re-ligation after endoscopic gastric glue injection combined with endoscopic variceal ligation in preventing rebleeding of esophagogastric varices in patients with cirrhosis

Hui-Min Liu, Zhi-Bin Gong

Hui-Min Liu, Department of Internal Medicine, Lianshi People's Hospital, Nanxun District, Huzhou 313013, Zhejiang Province, China

Zhi-Bin Gong, Department of Gastroenterology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Hui-Min Liu, Deputy Chief Physician, Department of Internal Medicine, Lianshi People's Hospital, No. 131-1 Middle Huyan Road, Lianshi Town, Nanxun District, Huzhou 313013, Zhejiang Province, China. zvlbhj@163.com

Received: 2022-03-28
Revised: 2022-06-25
Accepted: 2022-08-25

Published online: 2022-09-08

Abstract

BACKGROUND

The rate of rebleeding after successful hemostasis by endoscopic gastric glue injection (EGGI) combined with endoscopic variceal ligation (EVL) in ruptured esophagogastric varices (EHV) in cirrhosis is still high, and a second EVL is often required, but the optimal interval between the first and second EVL has not been determined.

AIM

To explore the effect of timing of the second EVL after EGGI combined with EVL in the prevention of rebleeding from esophagogastric varices in patients with liver cirrhosis.

METHODS

A total of 121 patients with cirrhosis and hemorrhage who were treated at our hospital from May 2017 to September 2019 were retrospectively selected and divided into 1 mo group (n = 27), 2 mo group (n = 32), 3 mo group (n = 37), and > 3 mo group (n = 25) based on the interval between the first and second EVL. The curative effect, rebleeding rate, fatality rate, rate of complications and portal hemodynamic changes (splenic vein, portal vein, and left gastric vein diameter and mean blood flow velocity) after the completion of the second EVL were compared among the groups.

RESULTS

The total effective rate in the 1 mo group was 100.00% (27/27), significantly higher than those of the 2 mo [78.13% (25/32)], 3 mo [75.68% (28/37)], and > 3 mo [68.00% (17/25)] groups (P < 0.05). The rebleeding rate in the 1 mo group [3.70% (1/27)] was significantly lower than those of the 2 mo [31.25% (10/32)], 3 mo [37.84% (14/32)], and > 3 mo [68.00% (17/25)]

groups ($P < 0.05$); the rebleeding rate in the 2 mo group was significantly lower than that of the > 3 mo group ($P < 0.05$). The mortality rate in the 1 mo group (0) was significantly lower than that of the > 3 mo group [24.00% (6/25)] ($P < 0.05$). The average blood flow velocity of the splenic vein and portal vein after the second EVL in the 1 mo group [(32.42 ± 3.36) cm/s and (27.51 ± 2.79) cm/s, respectively] were significantly higher than those of the 2 mo [(30.02 ± 2.77) cm/s and (24.55 ± 2.61) cm/s, respectively], 3 mo [(29.11 ± 3.24) cm/s and (24.19 ± 2.38) cm/s, respectively], and > 3 mo [(29.04 ± 2.81) cm/s and (23.89 ± 2.11) cm/s, respectively] groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Early re-ligation after EGGI combined with EVL can effectively, safely, and reliably improve the severity of varicose veins and reduce the rebleeding rate, and has a positive impact on the portal venous system.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopy; Gastric tissue glue injection; Ligation; Cirrhosis; Rebleeding; Portal hemodynamics

Citation: Liu HM, Gong ZB. Efficacy of early re-ligation after endoscopic gastric glue injection combined with endoscopic variceal ligation in preventing rebleeding of esophagogastric varices in patients with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(17): 748-755

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/748.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.748

摘要

背景

肝硬化食管胃底静脉曲张(esophagogastric varices, EGV)破裂出血经内镜下胃底组织胶注射(endoscopic gastric glue injection, EGGI)联合食管静脉曲张套扎术(endoscopicvariceal ligation, EVL)成功止血后再出血率仍较高, 常需给予二次EVL治疗, 但首次与二次EVL最佳间隔时间尚未确定.

目的

探讨EGGI联合EVL术后再次EVL时机对预防肝硬化食管胃静脉曲张患者再出血影响.

方法

回顾性选取2017-05/2019-09我院收治的121例初次EGGI联合EVL成功止血的肝硬化出血患者, 根据再次EVL治疗时机不同分为1个月组($n = 27$)、2个月组($n = 32$)、3个月组($n = 37$)、3个月以上组($n = 25$), 比较各组第二次EVL完成后疗效、再出血率、病死率、并发症发生率、门脉血流动力学变化(脾静脉、门静脉、胃左静脉内径与平均血流速度).

结果

1个月组总有效率为100.00%(27/27), 高于2个月组的78.13%(25/32)、3个月组75.68%(28/37)、3个月以上组68.00%(17/25)($P<0.05$); 1个月组再出血率为3.70%(1/27), 低于2个月组31.25%(10/32)、3个月组37.84%(14/37)、3个月以上组的68.00%(17/25), 2个月组再出血率低于3个月以上组($P<0.05$); 1个月组病死率为0, 低于3个月以上组的24.00%(6/25)($P<0.05$); 1个月组第二次EVL后脾静脉、门静脉平均血流速度分别为(32.42±3.36) cm/s、(27.51±2.79) cm/s, 高于2个月组的(30.02±2.77) cm/s、(24.55±2.61) cm/s, 3个月组的(29.11±3.24) cm/s、(24.19±2.38) cm/s, 3个月以上组的(29.04±2.81) cm/s、(23.89±2.11) cm/s($P<0.05$).

结论

内镜下胃底组织胶注射联合套扎术后早期再次套扎术能改善静脉曲张严重程度, 降低再出血率, 疗效显著, 安全可靠, 并能对门静脉系统产生积极影响.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜; 胃底组织胶注射; 套扎术; 肝硬化; 再出血; 门脉血流动力学

核心提要: 内镜下胃底组织胶注射(endoscopic gastric glue injection, EGGI)联合食管静脉曲张套扎术(endoscopicvariceal ligation, EVL)成功止血后仍存在再出血风险, 一旦发生再出血将显著增加病死率. 二次EVL能预防再出血的发生, 但其最佳治疗时机目前尚未形成统一意见, 本研究探讨二次EVL最佳时机, 以最大程度减少再出血, 促进预后改善.

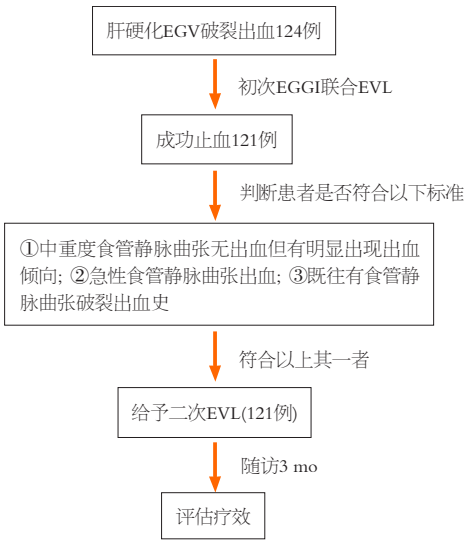
文献来源: 刘慧民, 龚志斌. 内镜下胃底组织胶注射联合套扎术后早期再次套扎术预防肝硬化食管胃静脉曲张再出血作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(17): 748-755

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/748.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.748

0 引言

食管胃底静脉曲张(esophagogastric varices, EGV)破裂出血是晚期肝硬化患者最危急并发症, 调查显示, 胃静脉曲张出血率为10%-36%, 食管静脉曲张出血率为30%-40%, 若未得到及时有效治疗, 病死率可高达33%, 且再出血危险性较高, 会进一步影响患者预后[1,2]. 内镜下胃底组织胶注射(endoscopic gastric glue injection, EGGI)联合食管静脉曲张套扎术(endoscopicvariceal ligation, EVL)是治疗肝硬化EGV破裂出血的常用手段, 以往大量研究[3-5]已证实其具



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.748 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　流程图. EGV: 食管胃底静脉曲张; EGGI: 下胃底组织胶注射; EVL: 食管静脉曲张套扎术.

有有效性, 但各研究治疗时机异质性较大, 对再次出血的预防效果目前尚不明确. 本研究选取121例肝硬化出血患者, 探讨内镜下胃底组织胶注射联合套扎术预防肝硬化患者再出血的治疗时机, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 *材料*　回顾性选取2017-05/2019-09我院收治的121例初次EGGI联合EVL成功止血的肝硬化出血患者(入组流程见图1), 均为食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)2型. 根据治疗时机不同分为1个月组(n = 27)、2个月组(n = 32)、3个月组(n = 37)、3个月以上组(n = 25). 本研究患者及其近亲属自愿签署知情同意书, 且研究内容经医院伦理委员会审核通过(伦理批号: GY9698).

纳入标准: 首次发生出血; 符合肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊断标准[6], 初次EGGI联合EVL治疗后72 h内无活动性出血; 有明确乙肝、丙肝、酒精性肝病史; 无胃镜、内镜检查禁忌症; GOV分型为GOV2型; 临床资料完整; 首次成功止血后行2次EVL治疗者.

排除标准: 首诊合并肝癌者; 首诊存在肝性脑病者; 既往有脾切除术、断流术者; 合并急性心肌梗死、脑卒中者; 存在其他系统恶性肿瘤者; 由消化性溃疡、贲门黏膜撕裂、急性食管胃黏膜病变等引起的出血者; 未完成治疗及失访者; 严重凝血功能障碍者.

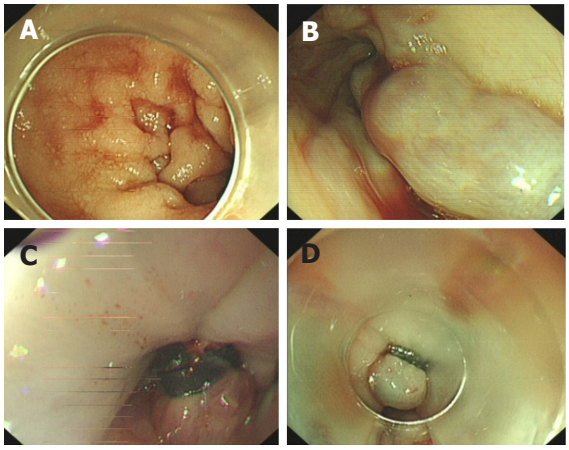
1.2 *方法*

1.2.1 *主要器械、材料*: 电子胃镜(日本奥林巴斯公司; GIF—H260); 套扎器: 内镜用6连发橡皮圈套扎器(天津市天医医用生物材料研究有限公司); 人体组织胶黏合剂α氰基丙烯酸烷基酯(北京东林富士医疗器械有限公司); 聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司, 国药准字H20080445); 50%葡萄糖注射液(石家庄四药有限公司, 国药准字H13022392).

1.2.2 *术前准备*: 各组均详细了解既往病史、脏器功能等, 对乙肝、丙肝、酒精性肝病病因根据病因给予对症治疗, 存在出血休克患者, 给予输血止血、扩容补液等对症治疗, 生命体征平稳后, 实施内镜治疗, 长期服用抗凝药物者术前停用＞1 wk, 指导患者术前禁食禁饮＞8 h.

1.2.3 *治疗方法*: 均行EGGI联合EVL, 治疗前所有患者均签署知情同意书, EGGI用于胃底曲张静脉, EVL用于食管曲张静脉. (1)建立静脉通道, 取左侧卧位, 给予心电监护、吸氧、全麻, 循腔进镜, 行胃镜检查, 观察EGV位置、大小、数目等; (2)内镜下选择靶静脉, 通过聚桂醇-人体组织胶-50%葡萄糖“三明治”法, 根据血管血流走行, 先在靶血管注射聚桂醇3 mL-10 mL, 再迅速注射人体组织胶, 注射量根据曲张静脉团大小确定, 一般曲张静脉团直径1 cm注射1 mL, 最后注射50%葡萄糖3 mL, 拔针后, 通过注射针头探测血管硬度, 明确栓塞到位; (3)辅助胃镜, 选择靶血管与套扎点, 保持胃镜头靠近曲张静脉, 套扎点选取胃贲门上2 cm, 持续负压吸引, 进镜实施皮圈套扎, 释放套扎皮圈的时机是静脉球为红色, 顺时针旋转操作牵引钮, “咔”声后, 注入少量气体, 解除负压状态, 套扎成功标志是静脉球为紫色, 再选取其他点继续套扎, 从食管下段往食管上段进行, 套扎点间隔1 cm-4 cm, 在不同水平面上套扎, 操作过程中, 根据患者食管曲张数目, 选择套扎的环数, 一般一次套扎的环数为7环数, 即1付套扎器. 观察明确是否存在出血, 若观察困难, 可注入少量水, 以提高视野清晰度, 但不宜过多, 避免误吸, 套扎结果满意后, 退镜. 初次各组均按照步骤(1)、(2)、(3)进行. 止血成功后: 对符合以下标准患者进行二次EVL治疗: ①中重度食管静脉曲张无出血但有明显出现出血倾向; ②急性食管静脉曲张出血; ③既往有食管静脉曲张破裂出血史, 1个月组在1 mo内完成2次EVL治疗, 2个月组间隔2 mo后完成2次EVL治疗, 3个月组间隔3 mo后完成2次EVL治疗, 3个月以上组间隔＞3 mo后完成2次EVL治疗, EVL实施方法均参考步骤(1)、(2)、(3), 治疗目标是静脉曲张消失或基本消失. 见图2.

1.2.4 *术后处理*: 各组术后均禁食2-3 d, 酌情给予心电监护、吸氧, 并密切关注患者呕血、黑便、发热等情况, 必要时复查血常规、肝肾功能等, 继续补液, 给予抗生素预防感染, 质子泵抑制剂抗酸护胃, 并嘱患者避



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.748 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 治疗前后内镜下图片. A, B: 治疗前; C, D: 治疗后.

免做剧烈咳嗽等增加腹压动作.

1.3 观察指标 第二次EVL完成后随访3 mo, 对各项观察指标进行统计. (1)比较各组第二次EVL完成后疗效: 参照中华外科学分会门静脉高压症学组中EGV轻、中、重度标准[5]变化划分疗效, 显效为EGV完全消失或转变为轻度, 有效为EGV由中度转变为轻度或重度转变为中度, 无效为治疗前后EGV程度无明显变化, 总有效取显效、有效之和; (2)比较各组再出血率、病死率、并发症发生率: 再出血判断标准: 第二次EVL完成后随访3 mo, 患者出现低血量休克或再次出现黑便、呕血, 血红蛋白下降>20 g/L, 从胃管抽出液体时带有鲜血, 测量收缩压<90 mmHg; (3)比较各组治疗前、第二次EVL完成后门脉血流动力学变化, 采用彩色多普勒超声(日立, 7500型)测定脾静脉、门静脉、胃左静脉内径与平均血流速度.

统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据, 计量资料非正态分布计量资料以中位数[M(Q1, Q2)]表示, 采用Mann-Whitney *U*检验, 正态分布以(mean±SD)表示, 多组间比较以单因素方差分析, 两两比较以LSD-*t*检验, 计数资料用*n*(%)表示、χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 各组性别、年龄、体质量指数、病因、Child分级、出血程度、合并疾病等资料均衡可比(*P*>0.05), 见表1.

2.2 疗效 各组组织胶注射后均未发生异位栓塞. 第二次EVL完成后, 各组疗效比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 1个月组总有效率高于2个月组、3个月组、3个月以上组(χ^2 = 4.773、5.762、7.900, *P* = 0.029、0.016、0.005). 见表2.

2.3 再出血率、病死率、并发症发生率 各组再出血率、病死率比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 1个月组再出血率低于2个月组、3个月组、3个月以上组, 2个月组再出血率低于3个月以上组(χ^2 = 7.326、10.135、23.710, *P* = 0.007、0.002、<0.001); 1个月组病死率低于3个月以上组(χ^2 = 5.163, *P* = 0.023); 各组并发症发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05). 见表3.

2.4 门脉血流动力学变化 治疗前、第二次EVL后, 各组脾静脉、门静脉、胃左静脉内径比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05); 第二次EVL后各组脾静脉、门静脉平均血流速度比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 1个月组第二次EVL后脾静脉平均血流速度高于2个月组、3个月组、3个月以上组(*t* = 2.997、4.267、3.974, *P* = 0.003、<0.001、<0.001), 1个月组第二次EVL后门静脉平均血流速度高于2个月组、3个月组、3个月以上组(*t* = 4.553、5.272、5.242, *P*均<0.001)见表4. 治疗前、第二次EVL后, 各组胃左静脉平均血流速度比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 但各组胃左静脉血流方向发生明显变化, 各组第二次EVL后胃左静脉血流方向分布比较, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 见表5.

3 讨论

由于肝细胞结构改变和功能减退, 肝硬化患者门静脉阻力和血流量增加, 形成门静脉高压, 表现为以EGV为主的侧支循环建立, 易发生出血[7,8]. EVL具有操作简便易行的特点, 利用负压直接吸引曲张静脉入透明帽内, 通过套扎的皮圈分段套扎曲张静脉, 可中断血流, 促进曲张静脉形成血栓闭塞, 但对曲张静脉压力改善效果有限, 且曲张严重的静脉实施EVL, 可能引起套扎失败、套扎环脱落, 加重出血[9,10]. 采用EGGI对上游血流干预, 能消除或改善胃底静脉曲张, 减少曲张静脉压力, 从而增强套扎效果, 降低破裂出血的概率[11]. α氰基丙烯酸烷基酯注射栓塞接触血液后, 可在短时间内发生聚合反应, 形成堵塞球形扩张静脉的固体, 增强止血效果, 且固体黏合剂外可形成一层膜, 完全隔离血管与黏合剂, 并能在血管最薄弱位置排胶, 引起曲张血管塌陷、闭塞、消失[12]. Chirapongsathorn等[13]研究显示, EGGI联合EVL治疗EGV可获满意的止血效果, 证实其具有较高的应用价值.

但长期工作经验发现, 首次止血后再次出血率较高, 不仅增加治疗难度, 亦提高不良预后发生率, 因此预防再出血意义重大. 现阶段关于EGGI联合EVL预防肝硬化患者再出血治疗时机的报道较少, 本研究探讨发现, 1个月组总有效率高于2个月组、3个月组、3个月以上组, 再出血率低于2个月组、3个月组、3个月以上组(*P*<0.05), 与既往报道[14]相似, 表明早期治疗EGV能改善静脉曲张严重程度, 降低再出血率, 疗效显著. 刘淼等[15]报道纳入肝

表 1　各组临床资料对比

资料	1个月组(n = 27)	2个月组(n = 32)	3个月组(n = 37)	3个月以上组(n = 25)	F/χ^2	P
年龄(岁)	40–65(56.86 ± 4.03)	38–68(55.47 ± 6.12)	37–66(56.09 ± 4.91)	39–67(55.89 ± 5.42)	0.361	0.782
性别(男/女)	12/15	14/18	18/19	10/15		
体质量指数(kg/m^2)	19–26(22.71 ± 1.52)	19–25(22.83 ± 1.02)	19–26(22.75 ± 1.60)	19–26(22.86 ± 1.42)	0.469	0.926
病因						
乙肝	11(40.74)	13(40.63)	15(40.54)	11(44.00)	0.265	0.999
丙肝	10(37.04)	12(37.50)	14(37.84)	8(32.00)		
酒精性肝病	6(22.22)	7(21.88)	8(21.62)	6(24.00)		
Child分级						
A	8(29.63)	9(28.13)	12(32.43)	6(24.00)	0.787	0.992
B	16(59.26)	19(59.38)	21(56.76)	15(60.00)		
C	3(11.11)	4(12.50)	4(10.81)	4(16.00)		
静脉曲张程度						
中度	18(66.67)	22(68.75)	25(67.57)	17(68.00)	0.030	0.999
重度	2(7.41)	2(6.25)	3(8.11)	2(8.00)		
合并疾病						
高脂血症	4(14.81)	5(15.63)	5(13.51)	4(16.00)	0.093	0.993
糖尿病	3(11.11)	4(12.50)	4(10.81)	3(12.00)	0.058	0.996
心脏病	0(0)	2(6.25)	1(2.70)	1(4.00)	1.871	0.599
高血压	2(7.41)	1(3.13)	2(5.41)	1(4.00)	0.636	0.888

表 2　各组疗效比较n(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
1个月组	27	21(77.78)	6(22.22)	0(0)	27(100.00)
2个月组	32	12(37.50)	13(40.63)	7(21.88)	25(78.13)[a]
3个月组	37	10(27.03)	18(48.65)	9(24.32)	28(75.68)[a]
3个月以上组	25	7(28.00)	10(40.00)	8(32.00)	17(68.00)[ab]
χ^2					9.560
P					0.023

与1个月组相比, [a]P < 0.05; 与2个月组相比, [b]P < 0.05.

硬化EGV出血且初次EVL成功止血患者, 随机分为1 wk间隔和2 wk间隔EVL, 发现与2 wk间隔相比, 1 wk间隔EVL能更快速地达到EGV消失或改善的目的, 支持本研究结论. 其原因可能与早期实施EGGI联合EVL术, 可更早改善静脉曲张有关, 故能降低再出血率. 秦宝山等[16]报道显示, 间隔＜1 mo EVL治疗在促进静脉曲张消除、减少再出血率方面较间隔1-2 mo具有优势. 但Sheibani等[17]研究发现, 间隔1 wk实施EVL可促进静脉曲张消除的同时, 伴有更高的食管溃疡发生率. 以上学者的报道虽然研究了EVL间隔时间, 看似与本研究相似, 但本研究各组间隔时间与以上各报道均不同. 国内对相关指南报道解读显示[18], 首次EVL间隔2-4 wk后, 可实施第二次EVL. 因此EVL并非越早越好, 根据本人经验, EVL实施时机与上次间隔＜2 wk, 可受套扎后未愈合食管溃疡的影响, 增加再出血发生率, 故EVL实施时机与上次间隔3 wk左右为宜. 临床上理想的EVL时间间隔是不仅能快速、有效改善静脉曲张, 亦能最大限度减少并发症发生. 本研究发现, 各组并发症发生率相似, 提示首次EGGI联合EVL止血成功后1 mo内实施EVL安全可靠, 具有临床可行性. 郑凤敏[19]、Wang等[20]报道指出, 不同时机EVL治疗EGV破裂出血在病死率方面效果相似, 与本研究各组病死率无显著差异的结论一致, 可能是患者发病后及时来院就诊, 而未增加病死率.

生理状态下, 胃左静脉压力高于门静脉主干, 血流方向向肝, 血流注入门脉. 当肝硬化门脉高压时, 血流反流入胃左静脉, 持续存在的门静脉压力可增加胃左静脉离肝血流流速, 故发生EGV[21]. 本研究发现: (1)治疗前后门静脉主干内径无明显变化, 血流速度增加, 可能是

表 3　比较各组再出血率、病死率、并发症发生率*n*(%)

组别	例数	再出血率	病死率	并发症		
				发热	吞咽梗阻感	胸闷或胸骨后疼痛
1个月组	27	1(3.70)	0(0)	3(11.11)	2(7.41)	4(14.81)
2个月组	32	10(31.25)[a]	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	6(18.75)
3个月组	37	14(37.84)[a]	4(10.81)	2(5.41)	1(2.70)	7(18.92)
3个月以上组	25	17(68.00)[ab]	6(24.00)[a]	1(4.00)	2(8.00)	3(12.00)
χ^2		24.008	10.935	1.977	1.462	0.697
P		< 0.001	0.012	0.577	0.691	0.874

与1个月组相比, [a]*P* < 0.05; 与2个月组相比, [b]*P* < 0.05.

表 4　各组门脉血流动力学变化比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	脾静脉		门静脉		胃左静脉	
			血管内径	平均血流速度	血管内径	平均血流速度	血管内径	平均血流速度
治疗前	1个月组	27	10.26 ± 2.04	28.55 ± 5.74	13.29 ± 1.85	23.36 ± 3.89	3.42 ± 0.26	21.88 ± 2.16
	2个月组	32	10.19 ± 1.97	28.49 ± 4.37	13.51 ± 1.12	23.44 ± 1.97	3.36 ± 0.30	21.92 ± 1.77
	3个月组	37	10.20 ± 0.95	28.42 ± 5.81	13.49 ± 1.08	23.40 ± 2.55	3.40 ± 0.33	21.90 ± 2.05
	3个月以上组	25	10.24 ± 1.06	28.50 ± 3.06	13.56 ± 1.66	23.28 ± 2.07	3.38 ± 0.27	21.85 ± 2.32
	F		0.013	0.004	0.189	0.018	0.226	0.006
	P		0.998	0.999	0.904	0.997	0.878	0.999
第二次EVL后	1个月组	27	10.33 ± 0.81	32.42 ± 3.36	13.41 ± 1.22	27.51 ± 2.79	3.41 ± 0.25	21.94 ± 1.86
	2个月组	32	10.28 ± 1.24	30.02 ± 2.77[a]	13.25 ± 1.34	24.55 ± 2.61[a]	3.40 ± 0.24	21.91 ± 2.23
	3个月组	37	10.35 ± 1.15	29.11 ± 3.24[a]	13.38 ± 0.95	24.19 ± 2.38[a]	3.45 ± 0.21	21.87 ± 1.95
	3个月以上组	25	10.30 ± 0.90	29.04 ± 2.81[a]	13.55 ± 1.07	23.89 ± 2.11[a]	3.39 ± 0.32	21.89 ± 2.04
	F		0.028	7.447	0.069	12.465	0.360	0.007
	P		0.994	< 0.001	0.976	< 0.001	0.782	0.999

血管内径单位为mm, 血流速单位为cm/s; 与1个月组第二次EVL后相比, [a]*P* < 0.05. EVL: 食管静脉曲张套扎术.

表 5　各组胃左静脉血流方向比较*n*(%)

时间	组别	例数	离肝	双向	向肝
治疗前	1个月组	27	24(88.89)	2(7.41)	1(3.70)
	2个月组	32	28(87.50)	3(9.38)	1(3.13)
	3个月组	37	34(91.89)	2(5.41)	1(2.70)
	3个月以上组	25	23(92.00)	2(8.00)	0(0)
	χ^2			1.274	
	P			0.973	
第二次EVL后	1个月组	27	1(3.70)	3(11.11)	23(85.19)
	2个月组	32	9(28.13)	11(34.38)	12(37.50)[a]
	3个月组	37	12(32.43)	11(29.73)	14(37.84)[a]
	3个月以上组	25	11(44.00)	4(16.00)	10(40.00)[a]
	χ^2			22.395	
	P			0.001	

与1个月组第二次EVL后相比, [a]*P* < 0.05. EVL: 食管静脉曲张套扎术.

治疗前门体分流量较大, 治疗后, 由于食道静脉的血流被阻断, 通过胃左静脉的血流量减少所致. 肝硬化门脉高压症患者肝功能的维持, 依赖门静脉系统高血流量向肝灌注, 所以EGGI联合EVL能改善患者肝脏的血流灌注, 可能有助于肝脏功能的恢复[22,23]; (2)胃左静脉、血流速度治疗前后相似, 血流方向发生变化. 而离肝血流是EGV破裂出血的主要原因, 治疗后向肝血流患者占比增加, 对减少EGV复发与再出血具有重要意义[24,25]; (3)脾静脉治疗前后主干内径无明显变化, 血流速度增加, 可能与胃左静脉由离肝血流方向改变有关[26,27]. 本研究不足之处在于, 为单中心实验, 病例数较少, 后续仍需扩大样本量进行进一步的完善、验证.

4 结论

综上所述, 肝硬化再出血患者早期实施内镜下胃底组织胶注射联合套扎术, 能改善静脉曲张严重程度, 降低再出血率, 疗效显著, 安全可靠, 并能对门静脉系统产生积极影响.

文章亮点

实验背景

肝硬化食管胃底静脉曲张(esophagogastric varices, EGV)破裂出血病情危急, 再出血的发生可显著增加病死率, 危及患者生命安全, 故研究防治再出血的方法意义重大. 目前普遍认同对符合指征患者给予二次食管静脉曲张套扎术(endoscopicvariceal ligation, EVL)有助于改善静脉曲张, 降低复发率, 但关于二次EVL最佳时机尚存在争议, 所以有必要进行探讨.

实验动机

本研究旨在探讨初次内镜下胃底组织胶注射(endoscopic gastric glue injection, EGGI)联合EVL成功止血后, 二次EVL时机对患者病情转归的影响, 拟解决当前二次EVL时机不确定的问题, 并确立二次EVL最佳时机, 从而为临床应用提供参考依据.

实验目标

本研究围绕二次EVL不同时机防治肝硬化再出血的效果进行探讨, 结果表明二次EVL不同时机可影响总有效率、再出血率、病死率、门脉血流动力学, 其中1 mo内实施二次EVL被证实在多方面具有应用优势, 为防治肝硬化再出血提供了客观的参考依据.

实验方法

本研究采用回顾性方法, 选取121例初次EGGI联合EVL成功止血的肝硬化出血患者, 根据再次EVL治疗时机不同分为4组, 比较各组第二次EVL完成后疗效、再出血率、病死率、并发症发生率、门脉血流动力学变化(脾静脉、门静脉、胃左静脉内径与平均血流速度), 所获得的数据根据是否正态分布采用不同的表示形式与统计学检验方法, 可保证统计学分析结果的准确性、客观性.

实验结果

本研究结果表明, EGGI联合EVL术后再次EVL时机对预防肝硬化食管胃静脉曲张患者再出血效果不同, 1 mo内实施能减少再出血和病死率, 并有助于优化脾静脉、门静脉血流动力学, 为二次EVL的实施提供了客观的参考.

实验结论

二次EVL间隔1 mo内实施不仅能快速、有效改善静脉曲张, 减少再出血, 亦能最大限度减少不良预后发生, 并能改善门脉血流动力学, 增加患者获益.

展望前景

本研究为肝硬化EGV破裂出血EGGI联合EVL成功止血后二次EVL的应用时机提供了循证支持, 能为临床选取最佳时机提供参考, 在减少再出血的发生、促进病情良好转归中呈现出巨大应用前景. 而在1 mo内, 如间隔2 wk、3 wk实施的效果差异尚不明确, 可作为下一步的前瞻性随机对照试验的研究方向.

5 参考文献

1 Lesmana CRA, Raharjo M, Gani RA. Managing liver cirrhotic complications: Overview of esophageal and gastric varices. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 444-460 [PMID: 33053928 DOI: 10.3350/cmh.2020.0022]

2 Su CW, Fang KC, Lee RC, Liu CA, Chen PH, Lee PC, Kao WY, Huang YH, Huo TI, Hou MC, Lin HC, Wu JC. Association between esophagogastric varices in hepatocellular carcinoma and poor prognosis after transarterial chemoembolization: A propensity score matching analysis. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 610-620 [PMID: 31542334 DOI: 10.1016/j.jfma.2019.09.003]

3 Onofrio FQ, Pereira-Lima JC, Valença FM, Azeredo-da-Silva ALF, Tetelbom Stein A. Efficacy of endoscopic treatments for acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019; 7: E1503-E1514 [PMID: 31673624 DOI: 10.1055/a-0901-7146]

4 Song JE, Kim BS. Endoscopic Therapy and Radiologic Intervention of Acute Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Clin Endosc* 2019; 52: 407-415 [PMID: 31591278 DOI: 10.5946/ce.2019.178]

5 Chevallier O, Guillen K, Comby PO, Mouillot T, Falvo N, Bardou M, Midulla M, Aho-Glélé LS, Loffroy R. Safety, Efficacy, and Outcomes of N-Butyl Cyanoacrylate Glue Injection through the Endoscopic or Radiologic Route for Variceal Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34070534 DOI: 10.3390/jcm10112298]

6 中华医学会外科学分会门静脉高压学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血的诊治共识(2015版). 中华外科杂志 2015; 53: 917-921 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.12.007]

7 Jakab SS, Garcia-Tsao G. Evaluation and Management of

Esophageal and Gastric Varices in Patients with Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 335-350 [PMID: 32620275 DOI: 10.1016/j.cld.2020.04.011]
8 Ravi D, Oza F, Sharma N, Milekic B, Khalaf M. An Unusual Presentation of Gastric Variceal Hemorrhage. *Cureus* 2019; 11: e5406 [PMID: 31632860 DOI: 10.7759/cureus.5406]
9 Shiratori Y, Nakamura K, Ikeya T, Takagi K, Fukuda K. Hemostasis With Endoscopic Band Ligation for Rupture of Jejunal Varices. *ACG Case Rep J* 2019; 6: e00211 [PMID: 31750379 DOI: 10.14309/crj.0000000000000211]
10 Ishikawa T, Sasaki R, Nishimura T, Aibe Y, Saeki I, Iwamoto T, Hidaka I, Takami T, Sakaida I. A novel therapeutic strategy for esophageal varices using endoscopic treatment combined with splenic artery embolization according to the Child-Pugh classification. *PLoS One* 2019; 14: e0223153 [PMID: 31557230 DOI: 10.1371/journal.pone.0223153]
11 Butt N, Abbasi A, Ali Khan M, Butt S, Ahmad SM. Esophageal Variceal Band Ligation Interval and Number Required for the Obliteration of Varices: A Multi-center Study from Karachi, Pakistan. *Cureus* 2019; 11: e4993 [PMID: 31497424 DOI: 10.7759/cureus.4993]
12 Al-Khazraji A, Curry MP. The current knowledge about the therapeutic use of endoscopic sclerotherapy and endoscopic tissue adhesives in variceal bleeding. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 893-897 [PMID: 31389265 DOI: 10.1080/17474124.2019.1652092]
13 Chirapongsathorn S, Manatsathit W, Farrell A, Suksamai A. Safety and efficacy of endoscopic cyanoacrylate injection in the management of gastric varices: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open* 2021; 5: 1047-1055 [PMID: 34584974 DOI: 10.1002/jgh3.12629]
14 Ren T, Wei J, Han B, Chen X, Zhong J, Lan F. The clinical effect of emergency gastroscopy on upper gastrointestinal hemorrhage patients. *Am J Transl Res* 2021; 13: 3501-3507 [PMID: 34017528]
15 刘淼, 徐辉. 不同时间间隔内镜下套扎术治疗肝硬化食管静脉曲张出血的疗效观察. 中国地方病防治杂志 2018; 33: 369, 379
16 秦宝山, 刘贯华, 杨娇楠, 韩际奥, 冯军安. 不同间隔时间EVL术治疗肝硬化再出血的临床分析. 中国老年保健医学 2020; 18: 39-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2020.06.013]
17 Sheibani S, Khemichian S, Kim JJ, Hou L, Yan AW, Buxbaum J, Dara L, Laine L. Randomized trial of 1-week versus 2-week intervals for endoscopic ligation in the treatment of patients with esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2016; 64: 549-555 [PMID: 27082942 DOI: 10.1002/hep.28597]
18 丁惠国, 徐小元, 令狐恩强, 贾继东. 《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》解读. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 220-222 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.003]
19 郑凤敏, 吕源, 武永乐, 平春霞, 宋燕明. 间隔一个月和两周行内镜下食管静脉曲张套扎术预防肝硬化患者再出血的随机对照研究. 中国全科医学 2016; 19: 4328-4332 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.35.008]
20 Wang HM, Lo GH, Chen WC, Chan HH, Tsai WL, Yu HC, Tsay FW, Hsu PI. Randomized controlled trial of monthly versus biweekly endoscopic variceal ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1229-1236 [PMID: 24955452 DOI: 10.1111/jgh.12538]
21 黄龙, 于庆生, 王佳佳. 脾切除联合贲门周围血管离断术治疗肝硬化门静脉高压合并脾动脉盗血综合征. 中华肝胆外科杂志 2018; 24: 304-308 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.05.005]
22 张云峰, 魏璇琳, 黄进, 周传力. 采用改良的Sugiura术治疗肝硬化并发门脉高压症患者疗效研究. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 553-556 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.04.026]
23 邓黎严琰, 陈勇, 叶鹏, 缪洪飞, 马硕一, 曾庆乐. 经TIPS途径造影观察肝硬化门静脉高压失代偿期患者门体静脉侧支血管. 中国介入影像与治疗学 2019; 16: 657-661 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201905019]
24 张彦, 董磊, 王惠, 尹萍, 刘玉东. 声脉冲辐射力成像测定肝实质硬度与食管胃底静脉曲张相关性的初步研究. 中国超声医学杂志 2019; 35: 706-708 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2019.08.012]
25 王娟, 郑鸽之. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血相关因素分析. 中国肝脏病杂志(电子版) 2019; 11: 42-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.008]
26 严茂林, 吴嘉艺, 魏少明, 白燕南, 肖德贤, 王耀东. 贲门周围血管离断联合脾切除及胃底部分切除术治疗肝硬化门静脉高压症胃底静脉重度曲张伴胃肾分流的临床疗效. 中华消化外科杂志 2018; 17: 1024-1029 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.10.011]
27 黄景香, 李智岗, 武中林, 吴勇超, 李博. 肝癌并发脾功能亢进患者肝脾双介入对肝功能及门静脉血流动力学的影响. 河北医科大学学报 2017; 38: 914-917 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2017.08.011]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月8日; 30(17): 756-761

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.756

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

不同剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉应用于老年肥胖无痛肠镜的效果及对神经认知紊乱的影响

郭红烨, 周海燕

郭红烨, 周海燕, 绍兴文理学院附属医院药剂科 浙江省绍兴市 312000

郭红烨, 本科, 主管药师, 研究方向为药事管理方面.

作者贡献分布: 郭红烨负责文章撰写和修改润色; 周海燕负责资料搜集和统计分析.

通讯作者: 郭红烨, 主管药师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴南路999号, 绍兴文理学院附属医院药剂科. lianmeng131719@163.com

收稿日期: 2022-06-20
修回日期: 2022-08-05
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-08

Intravenous anesthesia with different doses of propofol combined with etomidate for painless colonoscopy in elderly obese patients: Effectiveness and impact on neurocognitive disorders

Hong-Ye Guo, Hai-Yan Zhou

Hong-Ye Guo, Hai-Yan Zhou, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shaoxing University of Arts and Sciences, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Ye Guo, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shaoxing University of Arts and Sciences, No. 999 Zhongxing South Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province. China. lianmeng131719@163.com

Received: 2022-06-20
Revised: 2022-08-05
Accepted: 2022-08-25
Published online: 2022-09-08

Abstract

BACKGROUND

Painless colonoscopy in elderly obese patients is an invasive examination and requires good anesthesia and analgesia. Intravenous anesthesia with propofol combined with etomidate has good analgesic and sedative effects. However, there is no uniform standard for propofol dosage.

AIM

To investigate the effectiveness of intravenous anesthesia with different doses of propofol compounded with etomidate for painless colonoscopy in elderly obese patients and the effect on neurocognitive disorders.

METHODS

One hundred and twelve elderly obese patients who underwent painless colonoscopy at our hospital from January 2021 to March 2022 were selected and divided into either a control group or a study group (56 patients each) according to the odd-even nature of admission serial number. The control group (odd serial number) underwent intravenous anesthesia with a regular dose of propofol and etomidate for intravenous anesthesia, and the study group (even serial number) was given a small dose of propofol with etomidate for intravenous anesthesia. The anesthetic effect, time of colonoscopy, heart rate (HR) at different time points in the perioperative period, mean arterial pressure (MAP), incidence of adverse effects, use of anesthetic drugs, and cognitive function (Mini-mental State Examination [MMSE] score) before and after surgery were compared between the two groups.

RESULTS

There was no statistically significant difference in the onset of anesthesia, anesthesiologist's satisfaction with anesthesia, or colonoscopy time between the two groups, and the time to awakening and post-awakening observation room stay were significantly shorter in the

study group than in the control group ($P < 0.05$). HR and MAP at T1 and T2 were lower than those at T0 in both groups ($P < 0.05$), and HR and MAP at all time points did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). The dosage of propofol in the study group was significantly less than that of the control group ($P < 0.05$), though the dosage of etomidate and the number of propofol additions were not significantly different between the two groups. The incidence of adverse reactions in the study group (8.93%) was significantly lower than that in the control group (23.21%; $P < 0.05$). The postoperative 1-h MMSE score was lower than the preoperative score in both groups, but it was significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The use of intravenous anesthesia with low-dose propofol with etomidate in painless colonoscopy in elderly obese patients can ensure the effectiveness of anesthesia, improve the quality of postoperative awakening, reduce adverse effects, and mitigate the impact on cognitive function.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Painless colonoscopy; Propofol; Etomidate; Elderly; Obesity

Citation: Guo HY, Zhou HY. Intravenous anesthesia with different doses of propofol combined with etomidate for painless colonoscopy in elderly obese patients: Effectiveness and impact on neurocognitive disorders. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(17): 756-761
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/756.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.756

摘要

背景

老年肥胖患者无痛肠镜检查属于侵袭性检查, 需要良好的麻醉和镇痛, 丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉具有良好镇痛镇静效果, 但在老年肥胖患者无痛肠镜检查中丙泊酚剂量尚无统一标准.

目的

探究不同剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉应用于老年肥胖无痛肠镜的效果及对神经认知紊乱的影响.

方法

选取2021-01/2022-03于我院行无痛肠镜检查的112例老年肥胖患者, 按照入院序号奇偶性分为两组, 各56例. 对照组(奇数序号)给予常规剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉, 研究组(偶数序号)给予小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉. 比较两组麻醉效果、肠镜检查时间、围术期不同时间点心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、不良反应发生率、麻醉药物使用情况、手术前后认知功能[简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分].

结果

两组麻醉起效时间、麻醉医生对麻醉满意度及肠镜检查时间比较, 差异无统计学意义, 研究组苏醒及醒后观察室停留时间均短于对照组($P<0.05$); 两组T1、T2时HR、MAP均较T0时降低($P<0.05$), 两组T0、T1、T2、T3时HR、MAP比较, 差异无统计学意义; 研究组丙泊酚用量少于对照组($P<0.05$), 依托咪酯用量、丙泊酚追加次数与对照组比较, 差异无统计学意义; 研究组不良反应发生率(8.93%)低于对照组(23.21%)($P<0.05$); 两组术后1 h MMSE评分均较术前降低, 但研究组高于对照组($P<0.05$).

结论

老年肥胖患者无痛肠镜检查中采用小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉能保证麻醉效果, 改善术后苏醒质量, 减少不良反应, 减轻对认知功能的影响.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 无痛肠镜; 丙泊酚; 依托咪酯; 老年人; 肥胖

核心提要: 老年肥胖人群无痛肠镜检查中的并发症发生率较高. 且结肠镜检查属于侵袭性检查, 需要良好的麻醉和镇痛. 丙泊酚、依托咪酯均为无痛内镜检查的常用麻醉药物, 两者联用能产生协同麻醉作用, 减少丙泊酚用量, 但在老年肥胖患者中丙泊酚剂量尚无统一标准. 本研究重点探究丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉应用于老年肥胖无痛肠镜中的不同剂量效果差异, 及对神经认知紊乱的影响.

文献来源: 郭红烨, 周海燕. 不同剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉应用于老年肥胖无痛肠镜的效果及对神经认知紊乱的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(17): 756-761
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/756.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.756

0 引言

结肠镜检查属于侵袭性检查, 需要良好的麻醉和镇痛[1]. 随着国内老年社会的到来, 老年人中无痛肠镜检查越来越多[2]. 特别是老年肥胖人群存在体内脂肪堆积、呼吸道管腔狭窄、左心负荷增加等因素, 无痛肠镜检查中的并发症发生率较高[3]. 因此, 优化麻醉方案对提高老年肥胖患者无痛肠镜检查的有效性、安全性至关重要. 丙泊酚、依托咪酯均为无痛内镜检查的常用麻醉药物, 麻醉效果好. 报道指出, 丙泊酚复合依托咪酯能产生协同麻

表 1　2组一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m^2)	合并症				ASA分级	
					高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症	Ⅰ级	Ⅱ级
研究组	56	27/29	60-78(68.24±4.10)	28.2-32.0(29.31±0.55)	8(14.29)	6(10.71)	7(12.50)	4(7.14)	39(69.64)	17(30.36)
对照组	56	26/30	60-76(67.51±3.75)	28.0-31.5(29.19±0.59)	6(10.71)	5(8.93)	3(5.36)	7(12.50)	43(76.79)	13(12.21)
χ^2/t值		0.962	0.983	1.113	0.327	0.101	1.757	0.907	0.729	
P值		0.328	0.328	0.268	0.568	0.751	0.185	0.341	0.393	

ASA: 美国麻醉师协会.

醉作用, 减少丙泊酚用量, 更有效维持患者无痛肠镜诊疗中生命体征稳定, 改善患者术后认知功能[4,5]. 但丙泊酚会影响血流动力学[6]. 在老年肥胖无痛肠镜检查中, 丙泊酚的用量尚无统一标准, 本研究重点探究不同剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉应用于老年肥胖无痛肠镜的效果及对神经认知紊乱的影响.

1 材料和方法

1.1 材料　经我院伦理委员会审批通过, 选取2021-01/2022-03于我院行无痛肠镜检查的112例老年肥胖患者, 按照入院序号奇偶性分为对照组(奇数序号)、研究组(偶数序号), 各56例. 对比两组性别、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级[7]等一般资料, 均差异无统计学意义. 见表1.

纳入标准: (1)均需进行无痛肠镜检查; (2)年龄60-79岁; (3)ASA分级Ⅰ-Ⅱ级; (4)认知功能正常; (5)体重指数28.0-32.0 kg/m^2; (6)患者已签署同意书.

排除标准: (1)严重心脑肝肾功能不全者; (2)麻醉药物过敏者.

1.2 方法　入室后开放静脉, 检测心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)等生命体征, 患者取左侧卧位, 静脉注射0.06 μg/kg舒芬太尼, 最大剂量5 μg, 2 min后, 对照组静脉注射(1.0-1.5) mg/kg丙泊酚, 再注射(0.15-0.25) mg/kg依托咪酯. 研究组静脉注射(0.4-0.6) mg/kg丙泊酚, 再注射(0.15-0.25) mg/kg依托咪酯. 肠镜检查中密切关注患者生命体征及麻醉深度, 追加丙泊酚(0.5-1.0) mg/kg维持麻醉, 控制Ramsay镇静评分3-4分, 肠镜抵达回盲部时停止给药, 检查结束后送至观察室.

1.3 观察指标　(1)两组麻醉效果(麻醉起效时间、麻醉医生对麻醉满意度、苏醒时间、醒后观察室停留时间)、肠镜检查时间, 麻醉医生对麻醉满意度采用数字等级评分法(numerical rating scale, NRS)评价, 分值范围0-10分, 分值越高满意度越好[8]; (2)两组围术期不同时间点[麻醉前(T0)、麻醉用药后(T1)、肠镜过肝曲时(T2)、苏醒时(T3)]HR、MAP; (3)两组麻醉药物使用情况, 包括依托咪酯用量、丙泊酚用量、丙泊酚追加次数; (4)两组不良反应(恶心/呕吐、嗜睡乏力、注射痛、呼吸抑制、肌痉挛)发生率; (5)两组术前、术后1 h、6 h、24 h认知功能, 通过简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评估, 分值0-30分, ＜27分存在认知功能障碍, 分值越低认知功能越差[9].

统计学处理　软件采用SPSS 22.0计数资料、计量资料分别以例数、(mean±SD)描述, 采用χ^2、t检验.

2 结果

2.1 麻醉效果、肠镜检查时间　研究组麻醉起效时间、麻醉医生对麻醉满意度及肠镜检查时间与对照组比较, 均差异无统计学意义, 但研究组苏醒及醒后观察室停留时间均较对照组短(P＜0.05). 见表2.

2.2 HR、MAP　两组T1、T2时HR、MAP均较T0时降低(P＜0.05); 研究组T0、T1、T2、T3时HR、MAP与对照组比较, 均差异无统计学意义. 见表3.

2.3 麻醉药物使用情况　研究组丙泊酚用量较对照组少(P＜0.05); 研究组依托咪酯用量、丙泊酚追加次数与对照组比较, 均差异无统计学意义. 见表4.

2.4 不良反应　研究组不良反应发生率较对照组低(P＜0.05). 见表5.

2.5 认知功能　与术前比较, 两组术后1 h MMSE评分均明显降低, 但研究组高于对照组(P＜0.05); 研究组术前、术后6 h、24 h MMSE评分与对照组比较, 均差异无统计学意义. 见表6.

3 讨论

研究显示[10], 对于肥胖患者, 采用无痛肠镜检查的疾病检出率高, 且不良反应少、术后满意度高, 是一种较普通肠镜更安全可靠的检查方法. 无痛肠镜检查中麻醉方案的选择, 一直是临床研究的重点内容.

丙泊酚给药后40 s即可使患者进入睡眠状态, 镇静效果好, 麻醉后苏醒时间短, 不良反应少, 在无痛内镜检查中广泛应用[11,12]. 依托咪酯属于非苯巴比妥类镇静药

表 2　2组麻醉效果、肠镜检查时间比较(mean ± SD)

组别	*n*	麻醉起效时间(min)	麻醉医生对麻醉满意度(分)	苏醒时间(min)	醒后观察室停留时间(min)	肠镜检查时间(min)
研究组	56	1.75 ± 0.51	9.19 ± 0.62	7.35 ± 1.76	6.84 ± 2.13	13.02 ± 2.24
对照组	56	1.66 ± 0.48	9.33 ± 0.54	8.23 ± 1.88	8.41 ± 2.26	12.85 ± 2.11
*t*值		0.962	1.274	2.557	3.783	0.413
*P*值		0.338	0.205	0.012	< 0.001	0.680

表 3　2组HR、MAP比较(mean ± SD)

指标	组别	*n*	T0	T1	T2	T3
HR(次/min)	研究组	56	83.29 ± 9.65	72.51 ± 8.37[a]	75.12 ± 9.03[a]	81.67 ± 9.52
	对照组	56	81.71 ± 9.24	70.34 ± 8.19[a]	72.18 ± 8.67[a]	80.35 ± 9.19
	*t*值		0.885	1.387	1.758	0.747
	*P*值		0.378	0.168	0.082	0.457
MAP(mmHg)	研究组	56	90.38 ± 10.29	83.17 ± 9.52[a]	85.22 ± 9.35[a]	89.35 ± 9.78
	对照组	56	89.54 ± 10.67	80.66 ± 9.15[a]	81.90 ± 9.24[a]	88.29 ± 10.15
	*t*值		0.424	1.423	1.890	0.563
	*P*值		0.672	0.158	0.061	0.575

a: 表示与本组T0时比较, $P < 0.05$; HR: 心率; MAP: 平均动脉压.

表 4　2组麻醉药物使用情况比较(mean ± SD)

组别	*n*	依托咪酯用量(mg)	丙泊酚用量(mg)	丙泊酚追加次数
研究组	56	16.25 ± 2.48	151.28 ± 17.69	2.51 ± 0.91
对照组	56	15.69 ± 2.23	160.83 ± 19.12	2.32 ± 0.87
*t*值		1.257	2.744	1.129
*P*值		0.212	0.007	0.261

表 5　2组不良反应发生率比较[*n*(%)]

组别	*n*	恶心/呕吐	嗜睡乏力	注射痛	呼吸抑制	肌痉挛	总发生率
研究组	56	1(1.79)	1(1.79)	2(3.57)	0(0.00)	1(1.79)	5(8.93)
对照组	56	3(5.36)	2(3.57)	4(7.14)	2(3.57)	2(3.57)	13(23.21)
χ^2值							4.236
*P*值							0.040

物, 其麻醉起效快, 同样适用于无痛内镜检查[13]. 临床常联合应用丙泊酚与依托咪酯, 这是因为二者能分别作用于γ-氨基丁酸受体上不同的功能亚单位, 有助于提高麻醉效果. 报道指出, 丙泊酚、依托咪酯单独或联合用药均会对人体心、脑、肺等脏器产生一定影响, 二者联合应用时合理配比有助于减轻上述影响[14]. 依托咪酯对呼吸、循环功能影响较小, 能维持检查过程中血流动力稳定[15]. 因此本研究认为可重点对联合麻醉中丙泊酚的剂量进行探讨, 本研究结果显示, 老年肥胖患者无痛肠镜检查中采用常规剂量或小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉的麻醉起效时间、肠镜检查时间接近, 麻醉医生对麻醉满意度评分相近, 且两种剂量丙泊酚对患者围术期HR、MAP的影响无明显差异. 说明常规剂量或小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉均能满足老年肥胖患者无痛肠镜检查的麻醉需求, 获得良好麻醉效果. 赵咪等[16]研究结果显示, 在胃肠镜检查中, 与常规剂量丙泊酚比较, 小剂量丙泊酚能获得更稳定的围术期HR、MAP, 生命体征波动较小. 与本研究结果存在一定差异, 这可能与研究对象及复合麻醉药物不同有关, 本研究主要研究对象为老年肥胖患者, 麻醉方案为丙泊酚复合依托咪酯静脉麻

表 6　2组MMSE评分比较(mean ± SD, 分)

组别	*n*	术前	术后1 h	术后6 h	术后24 h
研究组	56	28.35 ± 0.79	27.71 ± 0.95[a]	28.15 ± 0.82	28.30 ± 0.80
对照组	56	28.51 ± 0.83	26.98 ± 1.02[a]	27.90 ± 0.91	28.25 ± 0.84
*t*值		1.045	3.918	1.527	0.323
*P*值		0.298	< 0.001	0.130	0.748

a: 表示与本组术前比较, $P < 0.05$; MMSE: 简易精神状态检查量表.

醉, 赵咪等[16]研究对象为老年高血压患者, 麻醉方案为瑞芬太尼联合丙泊酚, 导致研究结果存在差异.

本研究结果显示, 小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉能明显降低丙泊酚用量, 且不会明显增加依托咪酯用量及丙泊酚追加次数, 进一步说明小剂量丙泊酚复合依托咪酯能满足麻醉需求, 同时能减少丙泊酚用量. 本研究发现, 采用小剂量丙泊酚的患者术后苏醒时间、醒后观察室停留时间均短于采用常规剂量丙泊酚的患者, 不良反应发生率明显降低, 说明与常规剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉比较, 小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉能提高苏醒质量, 可行性及安全性更高. 这与丙泊酚剂量减少有关, 丙泊酚对人体呼吸、循环系统的抑制作用较明显, 其剂量减少能减轻对呼吸、循环系统的抑制作用, 在满足麻醉深度的基础上能减轻对神经系统的影响, 从而改善苏醒质量, 降低不良反应发生率[17,18]. 此外, 本研究结果显示不同剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉术后1 h MMSE评分均明显低于术前, 术后6 h、24 h MMSE评分逐渐恢复至术前水平. 与相关研究[19-20]结果接近, 说明麻醉药物会影响患者认知功能, 但这种认知功能障碍是一过性的, 术后可逐渐恢复正常. 而本研究中小剂量丙泊酚能提高患者术后1 h MMSE评分, 说明小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉对患者认知功能的影响更小, 进一步说明其安全性更高.

4 结论

综上可知, 小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉能满足老年肥胖患者无痛肠镜检查的麻醉要求, 且能减轻对患者认知功能的影响, 具有较高可行性及安全性. 但本研究仍存在一定不足, 未探究不同剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉在肥胖、非肥胖老年患者中的差异, 未来工作中仍需进一步深入探讨.

文章亮点

实验背景

老年肥胖人群, 由于其体内脂肪堆积、左心负荷增加, 无痛肠镜检查中的并发症发生率较高. 且结肠镜检查属于侵袭性检查, 需要良好的麻醉和镇痛. 无痛肠镜检查中麻醉方案的选择, 一直是老年肥胖人群临床研究的重点内容. 丙泊酚、依托咪酯均为无痛内镜检查的常用麻醉药物, 两者联用能产生协同麻醉作用, 减少丙泊酚用量, 但在老年肥胖患者中丙泊酚剂量尚无统一标准.

实验动机

因此本研究重点对联合麻醉中丙泊酚的剂量进行探讨, 为老年肥胖人群无痛肠镜检查中麻醉方案的选择提供参考.

实验目标

本研究探究丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉应用于老年肥胖无痛肠镜中的不同剂量效果差异, 及对神经认知紊乱的影响.

实验方法

选取2021-01/2022-03于我院行无痛肠镜检查的112例老年肥胖患者, 按照入院序号奇偶性分为对照组(奇数序号)给予常规剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉, 研究组(偶数序号)给予小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉. 比较两组麻醉效果、肠镜检查时间、围术期不同时间点心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、不良反应发生率、麻醉药物使用情况、手术前后认知功能简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分差异. 软件采用SPSS 22.0.计数资料、计量资料分别以例数、(mean±SD)描述, 采用χ^2、*t*检验.

实验结果

研究组苏醒及醒后观察室停留时间均短于对照组($P<0.05$); 两组T1、T2时HR、MAP均较T0时降低($P<0.05$), 两组T0、T1、T2、T3时HR、MAP比较, 差异无统计学意义; 研究组丙泊酚用量少于对照组($P<0.05$), 依托咪酯用量、丙泊酚追加次数与对照组比较, 差异无统计学意义; 研究组不良反应发生率(8.93%)低于对照组(23.21%)($P<0.05$); 两组术后1 h MMSE评分均较术前降低, 但研

究组高于对照组($P<0.05$).

实验结论

小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉能满足老年肥胖患者无痛肠镜检查的麻醉要求, 且能减轻对患者认知功能的影响, 具有较高可行性及安全性.

展望前景

应用常规剂量或小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉从临床和实验证明是有效的, 均能满足老年肥胖患者无痛肠镜检查的麻醉需求, 获得良好麻醉效果. 小剂量丙泊酚复合依托咪酯静脉麻醉能提高苏醒质量, 且对患者认知功能的影响更小,可行性及安全性更高. 设计合理, 数据详实, 值得推广继承和研究, 对老年肥胖患者无痛肠镜检查麻醉药物及剂量选择的具有借鉴意义.

5 参考文献

1 Abu Baker F, Mari A, Aamarney K, Hakeem AR, Ovadia B, Kopelman Y. Propofol sedation in colonoscopy: from satisfied patients to improved quality indicators. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; 12: 105-110 [PMID: 30881077 DOI: 10.2147/CEG.S186393]

2 陈小明, 童生元, 杨婉. 不同剂量依托咪酯复合丙泊酚在老年病人结肠镜检查中安全性及效果的比较. 蚌埠医学院学报 2019; 44: 463-465, 469 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.012]

3 曾小莉, 王左锋, 周铣, 胡晓允. 小剂量右美托咪定在肥胖患者无痛肠镜检查中的临床效果. 西北国防医学杂志 2021; 42: 112-117 [DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2021.02.009]

4 杨薇, 张敏, 栾秀妹, 葛明非, 王天龙. 小剂量羟考酮复合依托咪酯、丙泊酚在无痛结肠镜诊疗中的疗效观察. 北京医学 2020; 42: 734-737 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2020.08.010]

5 张春燕. 依托咪酯联合丙泊酚麻醉在老年患者无痛胃肠镜检查中的应用效果观察. 中国肛肠病杂志 2021; 41: 26-28 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2021.01.010]

6 Szeligowska J, Przybyłkowski A, Szymańska M, Niewiński G. Safety of propofol-based anesthesia for colonoscopy in older patients. *Adv Gerontol* 2019; 32: 843-848 [PMID: 32145179]

7 Small LT, Lampkin M, Vural E, Moreno MA. American Society of Anesthesiologists Class as Predictor for Perioperative Morbidity in Head and Neck Free Flaps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161: 91-97 [PMID: 30912990 DOI: 10.1177/0194599819832812]

8 林峰, 黄文广, 徐丹兵, 张涛. 超声引导下喉上神经阻滞联合环甲膜穿刺在支气管镜介入治疗中的应用. 中国内镜杂志 2020; 26: 49-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2020.09.009]

9 Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa MLG, Ximenes RCC, Sougey EB. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr* 2019; 31: 491-504 [PMID: 30426911 DOI: 10.1017/S1041610218001370]

10 何凤娟. 肥胖患者行无痛肠镜检查的效果及安全性分析. 石河子大学 2020 [DOI: 10.27332/d.cnki.gshzu.2020.000709]

11 Sneyd JR, Absalom AR, Barends CRM, Jones JB. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2022; 128: 610-622 [PMID: 34916051 DOI: 10.1016/j.bja.2021.10.044]

12 Chen S, Wang J, Xu X, Huang Y, Xue S, Wu A, Jin X, Wang Q, Lyu J, Wang S, Li Y, Yu Y, Ai D, Luo A, Min S, Li L, Zou X, Liu J, Lv P, Chai X, Sun X, Zhao Z, Zhang J. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial. *Am J Transl Res* 2020; 12: 4594-4603 [PMID: 32913533]

13 Han SJ, Lee TH, Yang JK, Cho YS, Jung Y, Chung IK, Park SH, Park S, Kim SJ. Etomidate Sedation for Advanced Endoscopic Procedures. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 144-151 [PMID: 30054843 DOI: 10.1007/s10620-018-5220-3]

14 和优娟, 喻倩. 不同比例依托咪酯与丙泊酚混合用于无痛胃肠镜检查的麻醉效果. 海南医学 2019; 30: 2954-2956 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.22.029]

15 Lee JM, Min G, Keum B, Lee JM, Kim SH, Choi HS, Kim ES, Seo YS, Jeen YT, Chun HJ, Lee HS, Um SH, Kim CD. Using Etomidate and Midazolam for Screening Colonoscopies Results in More Stable Hemodynamic Responses in Patients of All Ages. *Gut Liver* 2019; 13: 649-657 [PMID: 30970436 DOI: 10.5009/gnl18514]

16 赵咪, 张竹青. 瑞芬太尼联合小剂量丙泊酚对行胃肠镜检查的老年高血压患者镇痛、血压控制及安全性影响. 医学临床研究 2021; 38: 1261-1263 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2021.08.043]

17 胡克石, 王苗苗, 杨美华, 冯泽国. 不同剂量丙泊酚复合依托咪酯全麻诱导效果比较. 武警医学 2021; 32: 231-234 [DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2021.03.012]

18 张浩然, 张运淳. 小剂量丙泊酚或氯胺酮对小儿扁桃体切除术麻醉苏醒后咳嗽的影响. 蚌埠医学院学报 2021; 46: 642-644, 648 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.021]

19 唐毅, 李玉娟, 陈亚, 赵炬仙, 汪惠文. 丙泊酚联合依托咪酯麻醉诱导对腹腔镜胆囊切除术患者血流动力学、炎性因子和认知功能的影响. 现代生物医学进展 2020; 20: 4705-4709 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.023]

20 雷锦瑞, 徐鹏. 依托咪酯联合丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查的麻醉效果及对患者认知功能的影响. 贵州医药 2020; 44: 765-767 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2020.05.042]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月8日; 30(17): 762-768

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.762

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

超低位直肠癌保肛手术术后患者生存分析及预后影响因素分析

赵 蕾, 徐天生, 龚 江, 蔡颖畅

赵蕾, 徐天生, 龚江, 蔡颖畅. 温州医科大学附属衢州医院(衢州市人民医院) 浙江省衢州市 324000

赵蕾, 研究生, 主治医师, 研究方向为中西医结合对肠癌术后的综合治疗等.

作者贡献分布: 赵蕾负责文章撰写; 徐天生、龚江负责资料收集; 蔡颖畅负责统计学分析.

通讯作者: 赵蕾, 主治医师, 324000, 浙江省衢州市柯城区智慧新城闽江大道100号, 衢州市人民医院肛门盆底外科. zvlbhj@163.com

收稿日期: 2022-04-18
修回日期: 2022-05-23
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-08

Survival and prognostic factors of ultra-low rectal cancer patients after anus-preserving surgery

Lei Zhao, Tian-Sheng Xu, Jiang Gong, Ying-Chang Cai

Lei Zhao, Tian-Sheng Xu, Jiang Gong, Ying-Chang Cai, Quzhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University (Quzhou People's Hospital), Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Lei Zhao, Attending Physician, Department of Anal and Pelvic Surgery, Quzhou People's Hospital, No. 100 Minjiang Avenue, Smart New Town, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. zvlbhj@163.com

Received: 2022-04-18
Revised: 2022-05-23
Accepted: 2022-08-25
Published online: 2022-09-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer is a highly malignant tumor. Anus-preserving surgery can effectively prolong the survival of patients with ultra-low rectal cancer. However, the postoperative survival of patients is affected by many factors. Identification of the relevant prognostic factors is of important guiding value in enhancing postoperative intervention and improving the quality of life of patients.

AIM

To explore the survival of patients with ultra-low rectal cancer after anus-preserving surgery, and to analyze the prognostic factors.

METHODS

A total of 152 patients with low rectal cancer were selected from March 2016 to March 2018 at our hospital, all of whom received anus-preserving surgery for ultra-low rectal cancer. The overall survival rate and disease-free survival rate at 1, 2, and 3 years after surgery were analyzed. The perioperative clinical data of patients with different prognostic conditions were compared, and the prognostic factors were analyzed.

RESULTS

The 1-, 2-, and 3-year overall survival rates were 100%, 89.8% and 70.75%, respectively, and the 1-, 2-, and 3-year disease-free survival rates were 91.16%, 76.19%, and 60.54%, respectively. Age at surgery, tumor diameter, serum carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), hypoxia-inducing-factor 1α (HIF-1α) levels, TNM stage, and postoperative catheter indwelling time of patients who survived 3 years after surgery were all lower than those of patients who died, and the incidence of lymph node metastasis, vascular invasion, and nerve invasion was lower than that of patients who died. The distance from anal margin, serum miR-192 level, differentiation degree, and PNAG score were all significantly higher than those of dead patients ($P < 0.05$). The distance to the anal margin, serum CA125, CEA, HIF-1α, and miR-192 levels, PNAG score, and postoperative catheter indwelling time were significantly

correlated with the prognosis of patients with ultra-low rectal cancer after anus-preserving surgery ($P < 0.05$).

CONCLUSION
The 3-year overall survival rate of patients with ultra-low rectal cancer after anus-preserving surgery is more than 70%. The distance between tumor and anal margin, serum CA125, CEA, HIF-1α, and miR-192 levels, PNAG score, and postoperative catheter indwelling time are prognostic factors for these patients.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Anus-preserving surgery for ultra-low rectal cancer; Survival; Prognostic factors

Citation: Zhao L, Xu TS, Gong J, Cai YC. Survival and prognostic factors of ultra-low rectal cancer patients after anus-preserving surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(17): 762-768
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/762.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.762

摘要

背景
结直肠癌是一种恶性程度较高的肿瘤, 采用超低位直肠癌保肛手术肿瘤科有效延长患者生存期, 但患者术后生存状况受多方面因素影响, 积极探究相关影响因素对临床加强术后干预、改善患者生存质量具有重要指导价值.

目的
探究超低位直肠癌保肛手术术后患者生存状况, 并分析其预后影响因素.

方法
选取2016-03/2018-03我院152例低位直肠癌患者, 均行超低位直肠癌保肛手术治疗, 统计术后1年、2年、3年总存活率、无病存活率, 比较不同预后患者围术期临床资料, 分析预后影响因素.

结果
超低位直肠癌保肛手术术后患者1年、2年、3年总存活率分别为100%、89.8%、70.75%, 无病存活率分别为91.16%、76.19%、60.54%; 术后3年存活患者围术期年龄、肿瘤直径、血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor α, HIF-1α)水平、TNM分期、术后尿管留置时间均小于死亡患者, 淋巴结转移、脉管侵犯、神经侵犯发生率均低于死亡患者, 距肛缘距离、血清微小RNA-192(microRNA-192, miR-192)水平、分化程度、营养预后指数和白球比(prognostic nutritional index and albumin to globulin ratio, PNAG)评分均高于死亡患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); 距肛缘距离、血清CA125、CEA、HIF-1α、血清miR-192水平、PNAG评分、术后尿管留置时间与超低位直肠癌保肛手术术后患者预后显著相关($P<0.05$).

结论
超低位直肠癌保肛手术术后患者3年总存活率超过70%, 肿瘤距肛缘距离、血清CA125、CEA、HIF-1α、miR-192水平、PNAG评分、术后尿管留置时间均为预后影响因素.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; 超低位直肠癌保肛手术; 生存状况; 影响因素

核心提要: 超低位直肠癌保肛手术治疗低位直肠癌可获得良好临床效果. 但直肠癌手术预后存在不确定性, 多种因素均会影响患者预后转归方向, 早期明确预后影响因素, 对临床积极开展相关干预措施具有重要指导价值. 本研究以超低位直肠癌保肛手术治疗的低位直肠癌患者为研究对象, 以3年总存活率为研究终点, 探究出肿瘤距肛缘距离、血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor α, HIF-1α)、血清微小RNA-192(microRNA-192, miR-192)水平、距肛缘距离、血清微小RNA-192(microRNA-192, miR-192)水平、分化程度、营养预后指数和白球比(prognostic nutritional index and albumin to globulin ratio, PNAG)评分、术后尿管留置时间均为预后影响因素, 要改善临床疗效, 仍需进一步研究治疗方案, 加强术后血清学指标检测及术后尿管留置护理, 改善术后营养, 可作为术后进一步个体化治疗指导.

文献来源: 赵蕾, 徐天生, 龚江, 蔡颖畅. 超低位直肠癌保肛手术术后患者生存分析及预后影响因素分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(17): 762-768
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/762.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.762

0 引言

结直肠癌是威胁我国居民生命健康的主要癌症之一, 具有较高发病率及病死率, 造成了严重的社会负担, 结直肠癌的筛查与早诊早治是降低人群结直肠癌死亡率的有效措施, 对改善患者预后具有重要意义[1,2]. 我国以直肠癌为多见, 占结直肠癌发病率的60%, 且多数是位于腹膜返折以下的低位直肠癌[3]. 既往临床治疗低位直肠癌首选手术方式是Miles术式, 随着直肠癌发病率的低

龄化及患者对生活质量要求的提高, 超低位直肠癌保肛手术成为了研究热点[4]. 近年来, 越来越多的临床资料表明[5,6], 超低位直肠癌保肛手术治疗低位直肠癌可获得良好临床效果. 但鲜有术后生存分析及影响因素的相关报道. 本研究以超低位直肠癌保肛手术治疗的低位直肠癌患者为研究对象, 以3年总存活率为研究终点, 探究患者术后生存状况, 并分析其预后影响因素, 旨在为临床加强术后干预提供参考. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-03/2018-03我院152例低位直肠癌患者, 纳入标准: (1)符合直肠癌诊断标准[7]; (2)首次确诊; (3)无手术禁忌; (4)自主行为能力良好, 无神经系统疾病; (5)患者知晓本研究, 已签署同意书. 排除标准: (1)合并其他原发恶性肿瘤者; (2)肿瘤发生肝、肺等远处转移者; (3)自身免疫性疾病患者; (4)严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍者; (5)严重感染性疾病患者; (6)伴有其他严重消化系统疾病者. 其中男92例, 女60例; 年龄(42-78)岁, 平均(56.81±7.40)岁; 体质量指数(body mass index, BMI)(18.1-28.6) kg/m^2, 平均(23.56±2.51) kg/m^2. 本研究经我院伦理委员会审核通过.

1.2 方法 采用我院自制“低位直肠癌患者围术期临床资料统计表”, 对患者临床资料进行统计, 包括: (1)人口学资料: 性别、年龄、BMI、民族、居住地、饮酒史、吸烟史、合并疾病; (2)病理特征: 肿瘤直径、距肛缘距离、营养预后指数和白球比(prognostic nutritional index and albumin to globulin ratio, PNAG)评分、TNM分期、病理分型、分化程度、淋巴结转移、脉管侵犯、神经侵犯、术后化疗、术后尿管留置时间; (3)血清学指标: 血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor α, HIF-1α)、微小RNA-192(microRNA-192, miR-192)水平. 其中肿瘤直径、距肛缘距离、TNM分期、病理分型、分化程度、淋巴结转移、脉管侵犯、神经侵犯均为术前评估, TNM分期、病理分型等均参照《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》[8]判定. PNAG评分于术后第3 d评估, 分值范围0-4分, 评分越低提示机体炎症状况越严重[9]. 采集患者术后第3 d外周静脉血5 mL, 离心处理取血清, 采用蛋白芯片-化学发光法测定血清CA125、CEA水平, 试剂盒购自上海裕隆生物科技有限公司; 于治疗前、后, 采集3 mL空腹静脉血, 3000 r/min离心分离血清后, 采用酶联免疫吸附试验检测血清HIF-1α水平, 试剂盒购自中国西唐生物科技有限公司; 于治疗前、后, 采集3 mL空腹静脉血, 3000 r/min离心分离血清后, 采用实时荧光免疫PCR检测血清miR-192水平, PCR试剂盒购自德国Qiagen公司, 应用公式$2^{-\Delta\Delta ct}$计算miR-146a相对表达水平(Δct = ct目标-ct内参, ΔΔct = Δct实验-Δct对照). 对患者进行为期三年的随访.

1.3 质量控制 本研究实施严格的质量控制, 保证本研究方案的可操作性和科学性. 对参加本研究工作的样本采集人员、数据录入人员, 前期进行统一的技术培训. 样本采集后立即粘贴条形码, 确保条形码上全部信息与样本提供者完全一致. 对采集的血液样本及时(2 h内)进行离心处理, 并分装血清于-70 ℃统一保存, 检测操作均由专业人员严格按照试剂盒说明书完成. 手术过程需兼顾肿瘤根治和肛门功能、全直肠系膜切除原则、安全的远切缘和环周切缘. 课题相关数据录入时采用双录入方法, 以确保所有数据的完整性和有效性.

1.4 观察指标 (1)统计术后1年、2年、3年总存活率、无病存活率; (2)不同预后患者围术期临床资料; (3)分析超低位直肠癌保肛手术患者预后影响因素.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以*n*描述, 采用χ^2检验, 等级资料行Ridit检验, 计量资料以mean±SD描述, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 通过Logistic进行多因素回归分析, 均采用双侧检验, *P*＜0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后生存状况 本研究共纳入152例低位直肠癌患者, 随访至第3年, 共有5例患者失访, 最终完成随访的147例患者中, 术后1年、2年、3年总存活率分别为100.00%(147/147)、89.80%(132/147)、70.75%(104/147), 无病存活率分别为91.16%(134/147)、76.19%(112/147)、60.54%(89/147).

2.2 不同预后患者围术期临床资料对比 以3年总存活率为研究终点, 比较存活患者与死亡患者围术期临床资料, 结果显示, 不同预后患者年龄、肿瘤直径、距肛缘距离、血清CA125、CEA、HIF-1α、miR-192水平、PNAG评分、TNM分期、分化程度、淋巴结转移、脉管侵犯、神经侵犯、术后尿管留置时间比较, 差异有统计学意义(*P*＜0.05). 见表1.

2.3 影响因素分析 以低位直肠癌患者超低位直肠癌保肛手术术后3年预后情况作为因变量(存活＝0, 死亡＝1), 将结果2.2中差异有统计学意义指标作为自变量, 考虑到样本量尤其是阳性样本量较少, 同临床和统计专家会商后, 将影响作用已知或临床共识的年龄、肿瘤直径、TNM分期、分化程度、淋巴结转移、脉管侵犯、神经侵犯剔除, 不纳入回归分析, 同时将部分为连续数值的自变量, 参考两组总均值进行分层, 转化成两分类变量, 以提高统计效率并使回归结果清晰, 自变量赋值见表2;

表 1　不同预后患者围术期临床资料比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

项目	存活(*n* = 104)	死亡(*n* = 43)	$t/\chi^2/u$	*P*
性别(男/女)	65/39	24/19	0.569	0.451
年龄(岁)			5.659	0.017
＜60	68(65.38)	19(44.19)		
≥60	36(34.62)	24(55.81)		
BMI(kg/m^2)			0.575	0.566
＜18.5	23(22.12)	11(25.58)		
18.5–23.9	36(34.62)	16(37.21)		
24.0–27.9	30(28.85)	10(23.26)		
＞27.9	15(14.42)	6(13.95)		
民族			0.072	0.789
汉族	91(87.50)	39(90.70)		
少数民族	13(12.50)	4(9.30)		
居住地			0.460	0.498
城镇	69(66.35)	26(60.47)		
农村	35(33.65)	17(39.53)		
饮酒史(有/无)	50/54	24/19	0.729	0.393
吸烟史(有/无)	61/43	22/21	0.695	0.405
合并疾病				
高血压	35(33.65)	16(37.21)	0.170	0.680
冠心病	16(15.38)	9(20.93)	0.663	0.416
糖尿病	24(23.08)	13(30.23)	0.827	0.363
高脂血症	30(28.85)	14(32.56)	0.200	0.655
肿瘤直径(cm)			8.336	0.004
＜5	68(65.38)	17(39.53)		
≥5	36(34.62)	26(60.47)		
距肛缘距离(cm)			5.010	0.025
≤5	35(33.65)	23(53.49)		
＞5	69(66.35)	20(46.51)		
CA125(U/mL)	46.73 ± 5.90	63.80 ± 7.82	14.452	＜0.001
CEA(ng/mL)	58.63 ± 5.97	74.79 ± 8.15	13.353	＜0.001
HIF-1α(ng/mL)	60.79 ± 7.36	79.24 ± 8.83	13.023	＜0.001
miR-192	1.73 ± 0.39	1.25 ± 0.26	7.411	＜0.001
PNAG评分(分)			5.659	0.017
＜2	36(34.62)	24(55.81)		
≥2	68(65.38)	19(44.19)		
TNM分期			3.170	0.002
Ⅰ期	41(39.42)	8(18.60)		
Ⅱ期	50(48.08)	19(44.19)		
Ⅲ期	13(12.50)	16(37.21)		
病理分型			0.504	0.777
隆起型	45(43.27)	18(41.86)		
溃疡型	16(15.38)	5(11.63)		
浸润型	43(41.35)	20(46.51)		
分化程度			3.166	0.002
高分化	28(26.92)	5(11.63)		
中分化	55(52.88)	17(39.53)		
低分化	21(20.19)	21(48.84)		
淋巴结转移(是/否)	18/86	16/27	6.777	0.009
脉管侵犯(是/否)	30/74	21/22	5.366	0.021
神经侵犯(是/否)	21/83	17/26	5.938	0.015

术后化疗(是/否)	62/42	29/14	0.790	0.374
术后尿管留置时间(d)			5.907	0.015
< 4	77(74.04)	23(53.49)		
≥4	27(25.96)	20(46.51)		

BMI: 体质量指数; CA125: 血清糖类抗原125; CEA: 癌胚抗原; HIF-1α: 缺氧诱导因子1α; miR-192: 微小RNA-192.

表 2　自变量赋值

自变量	赋值
距肛缘距离	≤5 cm = 2, > 5 cm = 1
CA125	< 55.27 U/mL = 1, ≥55.27 U/mL = 2
CEA	< 66.71 ng/mL = 1, ≥66.71 ng/mL = 2
HIF-1α	< 70.02 ng/mL = 1, ≥70.02 ng/mL = 2
miR-192	< 1.49 = 2, ≥1.49 = 1
PNAG评分	< 2 = 2, ≥2 = 1
术后尿管留置时间	< 4 d = 1, ≥4 = 2

CA125: 血清糖类抗原125; CEA: 癌胚抗原; HIF-1α: 缺氧诱导因子1α; miR-192: 微小RNA-192; PNAG: 营养预后指数和白球比.

回归过程采用逐步后退法, 以进行自变量的选择和剔除, 设定$a_{剔除}$ = 0.10, $a_{入选}$ = 0.05, Logistic回归分析结果显示, 距肛缘距离、血清CA125、CEA、HIF-1α、miR-192水平、PNAG评分、术后尿管留置时间均为低位直肠癌患者超低位直肠癌保肛手术预后的影响因素(P<0.05). 见表3.

3 讨论

目前, 临床治疗低位直肠癌首选保肛手术治疗, 在改善患者生存质量方面具有重要价值[10]. 超低位直肠癌保肛手术可最大限度保护盆腔部位神经及肛门, 减少对神经及血管的损伤, 具有创伤小、并发症少、术后恢复快等优势, 临床应用越来越广泛. 本研究结果显示, 超低位直肠癌保肛手术术后患者1年、2年、3年总存活率分别为100%、89.8%、70.75%, 2年、3年总存活率略高于李宝等[11]报道的86.2%、62.1%, 其原因可能在于上述研究对象为TNM分期III期低位直肠癌患者, 而本研究研究对象为TNM分期Ⅰ期-III期患者. 本研究中, 患者无病存活率分别为91.16%、76.19%、60.54%, 进一步证实超低位直肠癌保肛手术是治疗低位直肠癌患者的良好术式.

然而, 直肠癌手术预后存在不确定性, 多种因素均会影响患者预后转归方向, 早期明确预后影响因素, 对临床积极开展相关干预措施具有重要指导价值. 本研究发现, 术后3年不同预后低位直肠癌患者的围术期年龄、肿瘤直径、血清CA125水平等多项指标间存在明显差异, 其中年龄、肿瘤直径、TNM分期、分化程度、淋巴结转移、脉管侵犯、神经侵犯均为影响作用已知或临床共识的因素, 本研究不再进行重复分析, 通过建立纳入Logistic回归模型分析, 发现距肛缘距离、血清CA125、CEA、HIF-1α、miR-192水平、PNAG评分、术后尿管留置时间与超低位直肠癌保肛手术术后患者预后显著相关. 其中距肛缘距离是指肿瘤与肛门边缘的距离, 国内学者庄静等[12]研究发现, 肿瘤下缘距肛缘距离≤5 cm是直肠癌保肛术后吻合口漏发生的独立危险因素. 且有研究证实[13], 保留低位直肠癌足够的肿瘤下切缘可保证肿瘤的成功切除, 并保留肛门功能, 有助于降低局部复发率. 由此可见, 距肛缘距离越大, 术后发生吻合口漏的风险越低, 肿瘤切除效果越好, 从而改善患者预后. 血清CA125、CEA是诊断、评估恶性肿瘤病情及预后的常用生物学标志物, 二者在结直肠癌等多种恶性肿瘤患者血清中的表达水平均明显升高, 与肿瘤增殖、转移等恶性生物学行为密切相关[14,15]. 在恶性实体肿瘤的微环境改变中最明显的特征便是缺氧, 血管生成和细胞对缺氧的适应性也是导致肿瘤发生、发展的重要因素, 而在此过程中, HIF-1α的作用十分关键. HIF-1α是一种具有转录活性的核蛋白, 其靶基因谱较广泛, 包括缺氧适应、炎症发展及肿瘤生长等, 其水平升高被证实可通过刺激血管内皮生长因子分泌、释放, 从而促进肿瘤血管的生成, 增加微血管通透性, 为肿瘤细胞转移、浸润提供基础[16]. 且有研究证实HIF-1α表达异常是导致肿瘤转移、复发的主要原因之一[17]. miR-192水平被证实是一种抑癌基因, 具有靶向抑制二氢叶酸还原酶的作用, 从而控制细胞周期, 抑制肿瘤细胞增殖, 其表达缺失与肿瘤的增殖、迁移和侵袭能力增加密切相关[18,19]. 由此可见, 血清CA125、CEA、HIF-1α水平增加、miR-192水平降低, 可通过促进直肠癌的增殖、转移和侵袭影响患者预后. 罗志民等[20]报道显示, 全身炎性反应与直肠癌术后生存率密切相关, 高全身炎性反应可明显增加患者预后不良风险. PNAG评分由白蛋白、球蛋白和淋巴细胞等因素构成, 为一项反映直肠癌围手术期全身炎症状况的综合指标, 对于患者术后存活率预测具有重要意义. PNAG评分<2分提示患者存在明显的全身炎性反应, 从而增加预后不良发生率. 此外, 相关研究指出[21], 超低位直肠癌根治保肛术后尿管拔除时机对患者术后

表 3 低位直肠癌患者超低位直肠癌保肛手术预后影响因素分析

自变量	β	S.E.	Waldχ^2	*P*	OR	95%CI
距肛缘距离	−0.934	0.394	5.625	< 0.001	0.393	0.203−0.760
CA125	1.743	0.537	10.535	< 0.001	5.714	3.184−10.256
CEA	1.657	0.552	9.010	< 0.001	5.243	2.851−9.643
HIF−1α	1.627	0.568	8.210	< 0.001	5.091	2.770−9.357
miR−192	−0.553	0.225	6.047	< 0.001	0.575	0.365−0.906
PNAG评分	−0.637	0.254	6.291	< 0.001	0.529	0.316−0.885
术后尿管留置时间	1.191	0.453	6.914	< 0.001	3.291	1.643−6.591

CA125: 血清糖类抗原125; CEA: 癌胚抗原; HIF−1α: 缺氧诱导因子1α; miR−192: 微小RNA−192; PNAG: 营养预后指数和白球比.

康复具有一定影响, 术后尿管留置时间超过4 d会明显增加拔管后急性尿潴留再次插管的发生率和患者排尿功能障碍, 且能增加患者泌尿系统感染风险, 影响术后康复. 而术后合并多种并发症, 如泌尿系统感染, 被证实是直肠癌患者长期生存的独立危险因素[22]. 由此可见, 超低位直肠癌保肛手术术后应尽早拔除尿管, 有助于改善患者预后.

4 结论

综上可知, 超低位直肠癌保肛手术是治疗低位直肠癌的良好方法, 患者远期预后与肿瘤距肛缘距离、血清CA125、CEA、HIF-1α、miR-192水平、PNAG评分、术后尿管留置时间等因素密切相关. 但本研究为单中心研究, 存在样本量较少的不足, 仍需通过大样本研究进一步验证.

文章亮点

实验背景

超低位直肠癌保肛手术可最大限度保护盆腔部位神经及肛门, 减少对神经及血管的损伤, 具有创伤小、并发症少、术后恢复快等优势, 是治疗低位直肠癌患者的良好术式. 然而, 直肠癌手术预后存在不确定性, 多种因素均会影响患者预后转归方向, 早期明确预后影响因素, 对临床积极开展相关干预措施具有重要指导价值. 本研究发现, 术后3年不同预后低位直肠癌患者的多项指标、影响作用已知或临床共识的因素进行Logistic进行多因素回归分析.

实验动机

探讨超低位直肠癌保肛手术术后患者生存分析及预后影响因素分析, 旨在为临床加强术后干预提供参考.

实验目标

本研究以超低位直肠癌保肛手术治疗的低位直肠癌患者为研究对象, 以3年总存活率为研究终点, 探究患者术后生存状况, 并分析其预后影响因素.

实验方法

选取2016-03/2018-03我院152例低位直肠癌患者, 均行超低位直肠癌保肛手术治疗, 统计术后1年、2年、3年总存活率、无病存活率, 采用我院自制“低位直肠癌患者围术期临床资料统计表”, 以术后3年不同预后低位直肠癌患者的多项指标、影响作用已知或临床共识的因素进行Logistic多因素预后分析.

实验结果

超低位直肠癌保肛手术术后患者1年、2年、3年总存活率分别为100%、89.8%、70.75%, 无病存活率分别为91.16%、76.19%、60.54%. Logistic多因素分析显示: 距肛缘距离、血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor α, HIF-1α)、血清微小RNA-192(microRNA-192, miR-192)水平、营养预后指数和白球比(prognostic nutritional index and albumin to globulin ratio, PNAG)评分、术后尿管留置时间与超低位直肠癌保肛手术术后患者预后显著相关(P<0.05).

实验结论

超低位直肠癌保肛手术术后患者3年总存活率超过70%, 肿瘤距肛缘距离、血清CA125、CEA、HIF-1α、miR-192水平、PNAG评分、术后尿管留置时间均为预后影响因素, 超低位直肠癌保肛手术术后临床医师应更多的关注上述相关因素, 尽早拔除不利影响, 有助于改善患者预后.

展望前景

超低位直肠癌保肛手术仍然是治疗低位直肠癌患者的良好术式. 为改善直肠癌手术预后存在不确定性, 临床医生应多关注肿瘤距肛缘距离、血清CA125、CEA、

HIF-1α、miR-192水平、PNAG评分、术后尿管留置时间等多种影响患者预后转归方向的不利影响因素, 对临床积极开展相关干预措施具有重要指导价值.

5 参考文献

1 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京). 中华肿瘤杂志 2021; 43: 16-38 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.01.A001]
2 陈功, 王峰. 结直肠癌分子检测高通量测序中国专家共识. 临床肿瘤学杂志 2021 26: 253-264 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.03.011]
3 朱晓明, 张卫. 低位直肠癌切除术后影响功能因素分析及对策. 中华结直肠疾病电子杂志 2019; 8: 221-226 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.03.002]
4 Du P, Wang SY, Zheng PF, Mao J, Hu H, Cheng ZB. Comparison of overall survival and quality of life between patients undergoing anal reconstruction and patients undergoing traditional lower abdominal stoma after radical resection. *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 1390-1397 [PMID: 31006088 DOI: 10.1007/s12094-019-02106-x.]
5 张勇, 王雁军, 黄天臣. 腹腔镜超低位直肠癌保肛手术应用价值分析. 四川解剖学杂志 2020; 28: 178-179 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1457.2020.02.085]
6 肖鹏, 文刚. 超低位直肠癌保肛手术术后患者的生存时间和生活质量分析. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 26-28 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.08.011]
7 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 783-799 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.10.001]
8 国家卫生计生委医政医管局中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 92-106 [DOI: 10.3760/j.issn.1671-0274.2018.01.022]
9 胡焕新, 禹汇川, 张兴伟, 蔡永华, 窦若虚, 侯煜杰, 罗双灵, 康亮. 直肠癌术后存活率围手术期影响因素分析与PNAG评分建立的研究. 中国实用外科杂志 2017; 37: 654-659 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.06.15]
10 Wu XD, Fu CF, Chen YL, Kong LH, Pan ZZ, Zheng MC. [Intervention effect of biofeedback combined with pelvic floor muscle exercise on low anterior resection syndrome in patients with low anus-preserving rectal cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2019; 99: 2337-2343 [PMID: 31434413 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.30.004]
11 李宝, 潘晓飞, 张千. 腹腔镜下Dixon与Miles手术治疗Ⅲ期低位直肠癌的远期疗效比较及影响因素. 中国现代普通外科进展 2019; 22: 135-137 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2019.02.014]
12 庄静, 胡春颖, 李娇, 焦明文. 直肠癌保肛术后吻合口漏的影响因素和预后分析. 中国现代普通外科进展 2019; 22: 663-666 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2019.08.023]
13 邓伟, 劳景茂, 韦小波. 腹腔镜下TME术联合ISR术治疗超低位直肠癌的效果分析. 中外医学研究 2021; 19: 12-14 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.06.005]
14 Björkman K, Mustonen H, Kaprio T, Kekki H, Pettersson K, Haglund C, Böckelman C. CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9 or CA242. *Tumour Biol* 2021; 43: 57-70 [PMID: 33935125 DOI: 10.3233/TUB-200069]
15 Cai D, Huang ZH, Yu HC, Wang XL, Bai LL, Tang GN, Peng SY, Li YJ, Huang MJ, Cao GW, Wang JP, Luo YX. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen/tumor size in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4945-4958 [PMID: 31543685 DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4945]
16 王章奇, 杨俊, 彭享, 翁锦泉, 黄新爱, 温小平. 血清HIF-1α、CA125、CEA、CA19-9联合检测对结直肠癌患者术后早期复发转移的预测价值. 中国医药科学 2019; 9: 7-10 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2019.06.004]
17 Jin J, Qiu S, Wang P, Liang X, Huang F, Wu H, Zhang B, Zhang W, Tian X, Xu R, Shi H, Wu X. Cardamonin inhibits breast cancer growth by repressing HIF-1α-dependent metabolic reprogramming. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 377 [PMID: 31455352 DOI: 10.1186/s13046-019-1351-4]
18 范盼红, 赵文月, 贾琳娇, 刘秋雨, 赵跃武. MicroRNA-192对结肠癌RKO细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响及机制研究. 现代肿瘤医学 2020; 28: 374-379 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.03.005]
19 Chen P, Feng Y, Zhang H, Shi X, Li B, Ju W, Yu X, Zhang N, Luo X. MicroRNA-192 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human breast cancer by targeting caveolin 1. *Oncol Rep* 2019; 42: 1667-1676 [PMID: 31485620 DOI: 10.3892/or.2019.7298]
20 罗志民, 张家驹, 赵恩宏. 全身炎性反应与直肠癌术后生存率的相关分析. 临床外科杂志 2019; 27: 395-398 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.05.012]
21 陆鸣. 超低位直肠癌根治保肛术后尿管拔除时机的探讨. 护士进修杂志 2019; 34: 1408-1411 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2019.15.017]
22 蒋富兵. 腹腔镜直肠癌根治术后患者的长期生存及其影响因素. 医学理论与实践 2020; 33: 3938-3940 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2020.23.028]

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 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月8日; 30(17): 769-774

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.769

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

文献综述 REVIEW

难治性胃食管反流病发病机制研究进展

齐 梅, 周 悦, 周宇轩, 方盛泉

齐梅, 周悦, 周宇轩, 方盛泉, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海市 200080

齐梅, 硕士研究生在读, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病临床及基础研究.

基金项目: 上海市中医药三年行动计划重点项目, No. ZY(2021-2023)-0302; 上海市卫健委临床专项, No. 202140171; 上海市自然基金面上项目, No. 20ZR1459300.

作者贡献分布: 本论文文献查阅及写作由齐梅完成; 部分文献资料由周悦、周宇轩提供; 论文写作指导由方盛泉完成.

通讯作者: 方盛泉, 教授, 200080, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院. fsq20032003@163.com

收稿日期: 2022-06-02
修回日期: 2022-08-06
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-08

Progress in research of pathogenesis of refractory gastroesophageal reflux disease

Mei Qi, Yue Zhou, Yu-Xuan Zhou, Sheng-Quan Fang

Mei Qi, Yue Zhou, Yu-Xuan Zhou, Sheng-Quan Fang, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200080, China

Supported by: Key Project of Shanghai Three Year Action Plan of Traditional Chinese Medicine, No. ZY(2021-2023)-0302; Special Clinical Project of Shanghai Municipal Health Commission, No. 202140171; General Transfer Project of Shanghai Natural Science Foundation, No. 20ZR1459300.

Corresponding author: Sheng-Quan Fang, Professor, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200080, China. fsq20032003@163.com

Received: 2022-06-02
Revised: 2022-08-06
Accepted: 2022-08-25
Published online: 2022-09-08

Abstract

Refractory gastroesophageal reflux disease (rGERD) is a common clinical disease with many pathogenic factors, complex mechanisms, and increasing incidence. At present, scholars believe that the pathogenesis of rGERD is closely related to intra- and extra-esophageal factors. Elucidating the mechanism of rGERD can contribute to the diagnosis and treatment of the disease. This paper summarizes the current progress in the research of the pathogenesis of rGERD, and puts forward our own thoughts and prospects for the disease, in order to provide ideas for the in-depth study of the pathogenesis of rGERD.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux; Pathogenesis; Intraesophageal factors; Extraesophageal factors

Citation: Qi M, Zhou Y, ZhouYX, Fang SQ. Progress in research of pathogenesis of refractory gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(17): 769-774
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/769.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.769

摘要

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, rGERD)是一种发病因素繁多, 机制复杂, 发病率逐年攀升的临床常见疾病. 目前认为其发病机制多与食管内因素以及食管外因素密切相关. 对rGERD机制深入研究有助于该病的诊断以及治疗, 本文通过文献检索, 在总结rGERD发病机制研究现状基础上提出对该病的思考及展望, 以期为rGERD发病机制的深入研究提供思路.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 难治性胃食管反流; 发病机制; 食管内因素; 食管外因素

核心提要: 本文通过文献检索, 以“refractory gastroesophageal reflux disease”、“gastroesophageal reflux disease”和“Pathophysiology”为主题词, 在PubMed、Scopus、GeenMedical、知网、万方等数据库中查阅了近五年关于难治性胃食管反流病发病机制相关文献, 从食管内因素与食管外因素总结论述该病发病机制.

文献来源: 齐梅, 周悦, 周宇轩, 方盛泉. 难治性胃食管反流病发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(17): 769-774
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/769.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.769

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指上消化道内容物反流至食管引起烧心、反酸等症状的疾病. GERD治疗首选质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs), 而经双倍剂量PPIs治疗8 wk, 烧心和(或)反流症状仅部分缓解或完全无缓解则为难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, rGERD)[1]. 据报道[2], GERD全球患病率为8%-33%, 我国患病率高达3.7%-10.19%, 其中rGERD患病率约占20%-42%[3]. 胃食管反流病的诊断技术虽逐渐完善, 然该病的诊断手段仍存在一定的局限性. 由于患者进行24 h-pH监测时无法完全复刻患者疾病发作时的状态, 与患者主观意愿相关, 存在一定误差, 误诊率虽有所降低但仍趋高. 加之rGERD患者因长期存在相关反流症状, 严重影响个人生活, rGERD的诊断以及治疗一直是临床上的难题, 是对临床工作的一大挑战.

近年来, 对于难治性胃食管反流病的发病机制研究取得了一定进展, 本文通过文献检索,以“refractory gastroesophageal reflux disease”、“gastroesophageal reflux disease”和“Pathophysiology”为主题词, 在PubMed、Scopus、GeenMedical、知网、万方等数据库中查阅了近五年关于难治性胃食管反流病发病机制相关文献, 认为该病发病机制可分为食管内因素(食管抗反流屏障受损; 食管廓清能力减弱; 括约肌收缩障碍; 酸袋; 十二指肠胃食管反流; 胃排空障碍[4-7]; 其他食管疾病)以及食管外因素(抑酸不充分、漏诊; 患者代谢PPI基因型差异; 体脂分数异常、生活方式、血糖代谢异常等因素).

1 食管内因素

1.1 食管抗反流屏障损伤 一项通过前瞻性数据库分析存在病理性食管酸暴露的研究得出[8]抗反流屏障功能及解剖学改变在病理性胃食管反流中起重要作用. 有动物研究表明[9], 发生胃食管反流病的病理变化为食管上皮长期暴露于反流物质中, 产生组织损伤和(或)相关临床症状. 保护食管的第一道屏障为覆着在其表面的黏液层, 当中存在具有特定保护机制的黏蛋白[10], 一种蛋白结构(mucin 2, MUC2)为分泌型, 可通过食管上皮细胞根尖膜中释放, 在细胞表面形成一种保护性凝胶, 原本存在GERD的患者经过长时间强酸、胃蛋白酶及其他有害物质侵袭, 食管黏膜下腺体结构易发生改变, 进一步引起MUC2型黏蛋白分泌受损, 导致食管上皮细胞脱离屏障庇护受腐蚀, 细胞膜进一步解离, 内部器质成分遭破坏, 致使细胞间隙扩张而发为难治性GERD; 食管上皮的完整性依附于细胞之间的机械性粘合是否紧密, 因此, 上皮细胞内扩张的细胞间隙(expanded intercellular space, DIS)通常被认为是食管黏膜完整性呈现早期损伤的结构标志[11].

除此之外, 食管鳞状上皮细胞之间存在紧密连接的复合体蛋白是第二道保护防线, 即在食管上皮顶端膜表达并与之结合的跨膜结合型黏蛋白(MUC1), 该复合体蛋白具有封闭细胞旁干预通路功能, 可形成细胞旁离子和溶质的通道并充当转运蛋白, rGERD患者常存在食管括约肌压力偏低而反酸频发, 该复合体对酸性物质敏感性高, 易受影响造成复合体定位失敏致黏膜损伤, 发为rGERD. 体外细胞培养实验表明[9], 酸性和酸性胆汁盐可通过浓度剂量积累效应降低跨上皮阻力(transepithelial resistance, TER), 并借助于调节通道特异性靶点通路数量增加酸性物质通透性损伤黏膜保护屏障致病, 有关具体黏蛋白的作用机制及信号通路, 可通过模型构造模拟相似环境, 通过干预性试验论证, 以此验证说明rGERD发病的确切因素.

1.2 食管廓清能力下降 食管廓清功能是疾病进一步发生发展尤为重要的预防过程, 此过程包含蠕动以及吞咽唾液等通过上消化道的碳酸氢盐物质; 源于食管下括约肌出现一过性或功能性松弛[12], rGERD患者经食管测压及24 h-pH阻抗监测多存在食团清除时间延长、食管括约肌压力降低或松弛, 结果, 本存在于胃中的酸性物质、胆汁以及胃蛋白酶和胰酶的反流加速, 食管容量清除阶段受限; 抑或由于饮食等因素造成食管下括约肌压力异常, 食物排除因重力作用向下运动因素外, 食管自主蠕动带动食物等进入胃的过程阻力增加[13], 速度减慢, 导致食管粘膜损伤促进诱发rGERD. 另外, 相关研究[14]

提出唾液分泌降低可延长酸清除时间, 这与吞咽频率密切相关, 由于唾液分泌增加时, 吞咽次数明显提升, 这一过程带动食管蠕动, 加快物质进入胃内的运动速度, 促进胃酸分泌, 缩短胃酸清除时间. 此外, 唾液pH值约7.8-8.0, 吞咽唾液的过程同样是完成食管酸清除及中和恢复食管正常酸碱度的过程; 无效食管运动影响食管化学清除率[15], 而rGERD患者食管测压多数存在明确命名的食管运动障碍, 无效食管运动位居rGERD食管运动障碍分类首位; 患者一旦出现睡眠期间或之前的唾液分泌减少, 则会导致酸清除时间明显延长, rGERD经24 h-pH监测多存在食团清除时间延长、病理性酸反流等现象, 极易导致食管黏膜长期暴露于酸环境致病. 研究证实中医治疗本病具有的优势, 能较好改善rGERD患者的临床症状、食管黏膜炎症和生活质量, 安全性更高. 因此该病的病因以及机制深入研究亟需优化.

1.3 食管运动障碍 食管运动障碍包括以下几种类型: 因食道中组织病变异常增生隆起使通道狭窄的原发性流出通道梗阻者; 因膈肌痉挛等原因运动亢进者和顺行蠕动减弱运动不足者[16]; 有研究表明[17], 超过73%的GERD患者食管测压结果显示为正常运动或未分类的运动障碍, rGERD患者多表现为食管体部蠕动减弱或无效食管运动, 或仅表现为上和(或)下食管括约肌压力偏低而无明确命名的食管运动障碍. 根据人体解剖构造, 在吞咽过程中, 下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)处于放松状态, 保证食团通过食管胃交界区域(esophagogastric junction, GEJ)[18], LES相当于单向压力开关阀门, 仅允许食团由食道进入胃而禁止胃内容物反流至食道, 最终防线即为GEJ. 相关神经生理学研究证明[19], 下食管括约肌所属区域存在迷走神经传入与传出通路, 其一过性松弛属于一种内脏反射; 当胃内容物出现排空延迟, 酸性胃内物质则会通过刺激胃近端控制收缩与舒张的受体加速排空, 该信号传递可经由通路传递, 诱发短暂性下食管括约肌松弛(transient relaxation of lower esophageal sphincter, TLESR)[20], 当机体因食管运动障碍延长胃排空时间则更易诱发rGERD. 食管正常运动依赖于其粘膜肌层与外肌层收缩[21], 当食团进入食道顺行蠕动时, 靠近食团的环形肌层收缩以防止发生倒流, 远端环形肌层扩张降低食团运动阻力, 同时伴随食团周围纵向环肌收缩推动其运动. 然而, 在高应变下, 部分黏膜变硬, 食团经过时肌层收缩和(或)扩张受限, UES和(或)LES压力降低, 长期刺激诱发抗反流屏障功能减弱而致rGERD[22].

1.4 十二指肠胃食管反流、胃排空障碍 十二指肠胃食管反流(duodenal gastroesophageal reflux, DGER)是指十二指肠内容物经过胃反流进入食管, 与rGERD之间存在显著关联, 研究表明[23], 约88%rGERD患者存在DGER. 主要反流物质胆汁酸可能通过弱酸性或非酸性回流在rGERD中发挥作用. pH值在4-7范围内的弱酸在rGERD症状中作用突出, 研究发现[24], 暴露于弱酸会诱导食管上皮细胞释放与胃灼热症状相关的前列腺素. Nikolic等[25]研究提出未接受PPIs治疗的症状性反流通常因酸反流引起, 而接受PPIs疗法后的反流多为弱酸反流, 即弱酸反流是大多数反流发作的基础[26]. 最主要因素为食管黏膜及固有层存在酸敏感神经末梢, 该末梢上附着有作为酸诱导感受传感器的受体, 可将胃灼热及胸痛等感觉传递至中枢神经, 实验证明弱酸刺激亦可激活部分化学受体并使其增敏, 诱发食管症状; 非酸性物质如胃蛋白酶被证实可损伤黏膜, 胆盐可通过破坏脂质膜释放胞内如组胺类的介质, 均具有引起食道敏感的作用[27].

胃排空障碍引起的反流可由以下三种因素导致[28], 首先, 当摄入食物过量以及胃动力不足致胃充盈时间过久, 食物与胃酸融合后清除延迟; 第二, 胃有效容积缩小, 胃顺应性降低, 而排空胃需增加压力, 当胃内压力高于LES, 压力失衡, 反流产生; 第三, 胃内压力增加除了可利用的酸物质回流量以外, 还可通过胃扩张, 与此同时, 反流发生率亦上升.

1.5 其他食管疾病

1.5.1 反流高敏感: 临床实践研究发现[29], 随着内脏神经-电生理学等技术方面的发展, 人们逐步认识到反流高敏感性可能是引起rGERD又一因素. 研究发现, 食管黏膜中存在很多酸敏蛋白酶受体; 主要包括TRPV1、酸敏离子通道及PAR2[30], 易受化学、机械、压力等刺激食管神经末梢改变酸敏受体表达, 进而影响神经递质释放或食管黏膜电生理改变诱发反流症状. 有研究结果显示[31], 大部分GERD患者食管测压均存在上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)压力偏低, 处于胃食管交界区或移行区的酸囊[32]作为机体本身存在的一种生理现象, 更容易刺激食管黏膜反复诱发反流而致rGERD.

1.5.2 嗜酸性食管炎: 嗜酸性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)[33]是一种临床表现为食管功能障碍、反流清除障碍的慢性免疫介导疾病. GERD与EoE之间存在矛盾关系, GERD通过病理性反流损伤黏膜抗反流屏障, 借助细胞因子募集嗜酸性粒细胞而发生免疫反应致EoE[34,35]; 而EoE表现为生理性反流清除障碍发为GERD. 当GERD患者合并EoE时, 极易表现为具有明确食管运动障碍以及酸反流阳性的rGERD.

2 食管外因素

2.1 抑酸不充分 因内窥镜检查与常规阻抗pH监测诊断具有病理性反流的患者方面仍不完善, 因此仍存在

大部分患者虽有胃灼热等症状, 治疗却未重视. 除此之外, 在临床诊疗过程中虽以食管pH监测作为诊断GERD的金标准, 部分rGERD患者其参数指标如[Demeester评分、酸暴露时间(acid exposure time, AET)、反流次数、食团清除时间]未见异常, 对诊断及鉴别rGERD无法提供有效证据; 尽管最新临床共识指南提出, 借助于反映食管黏膜完整性反流指标的平均夜间基线阻抗值(mean nighttime baseline impedance, MNBI)可作为辅助诊断GERD的新指标, 当常规参数正常而MNBI异常时, 不排除rGERD的诊断, 以此说明可能存在食管黏膜屏障受损, 而一项回顾性研究证明[36]仅29.2%难治性GERD患者可证实具有胃食管反流病, 由于诊出率偏低, 导致部分患者发病初期虽已出现咽部不适等轻微症状, 并未有意识选择进行正规抑酸治疗, 加之rGERD患者症状变化多端[37], 并与众多疾病表现重叠, 仅凭症状鉴别诊断治疗较为困难, 当疾病发展至出现反酸、胸骨后烧灼感等明显临床症状时, 患者使用标准剂量抑酸多无效果. 诊断该病目前标准为双倍剂量PPI治疗8 wk后, 烧心和(或)反流症状仅部分缓解或完全无缓解. 据统计, 约10%-40%患者对标准剂量PPI反应不完全或完全无效[38], 而根据目前临床上常用四种PPI, 不同PPI之间疗效差异的报告结果大相径庭, 鉴于药物和剂量的选择取决于医生的临床经验, 目前尚无证据支持标准治疗方案, 相关研究证明用药时间亦可左右治疗效果[39], 加之部分患者服药期间依从性欠缺, 难以达到治疗效果. 因此对于该疾病的治疗可通过进行科普以及规范化用药指导解决依从性欠缺.

2.2 漏诊 目前针对于rGERD的检测技术存在一定的局限性, 错诊、漏诊率高占比同样影响治疗效果. 尽管监测时置入患者食道内的导管仅3 mm-4 mm, 但仍会存在咽部异物感; 加之检测过程中需限制患者饮食结构, 从而呈现非特征性的反流模式, 易增加假阴性结果[40]. 一项随机对照试验表明[41], 在进行标准食管测压后, 24 h多通道阻抗pH检测食道酸暴露灵敏度为70%-80%, 其中约55%的患者存在明显的咽部异物感和(或)胸痛, 因此患者主观临床症状或受检测仪器干扰. rGERD是一种长期反复的慢性疾病, 仅通过24-48 h动态监测患者食管内pH变化无法准确捕捉疾病典型特征, 检测手段的精准化是目前亟需解决的问题.

2.3 基因型差异 酸抑制剂PPIs经肝脏细胞色素内P450[42]特异性同工酶(如CYP2C19、3A4等)代谢, 这种酶存在三种基因型: 广泛代谢、中等代谢、低代谢[43]; 虽然患者之间基因型差异相对较小, 但该同工酶代谢PPIs的能力会根据遗传学发生变异[44,45], 即PPIs代谢的速度改变. 其中PPIs的“快速代谢者”抑酸效果偏低或减弱, 表现为胃酸缓慢下降, 因此PPIs有效率降低, 症状减轻不明显. 不同的是, 在“中等”或“低代谢者”中, PPIs的作用时间因代谢速度减慢而延长[46]. 研究表明[47], 三组基因型在GERD人群中PPIs平均应答率分别为52.2%、56.7%、61.3%, 此外, 相比较于低代谢者, 经标准剂量PPIs治疗后的广泛代谢者出现rGERD概率高达66%[48], 证明PPIs代谢与rGERD发生相关.

3 其他因素

一项回顾性横断面研究证明[49], 酸反流症状负担与体重指数(body mass index, BMI)呈正相关性. 因脂肪堆积, 胃食管交界区组织的形态发生改变并产生压力梯度[50], 裂孔疝由此形成, 因交界区压力不均, 当胃内压力升高, 酸性胃内容物易反流并涌入贮存在裂孔疝, 增加反流负担; 另外, 腹部肥胖使腹压升高, 同时引起LES松弛[51], rGERD患者通常表现为食管括约肌松弛或压力偏低, 腹压增高则更容易将食管黏膜暴露于酸性环境而致病. 临床研究证明[52], 当人体摄入高脂肪、高胆固醇、过量饱和脂肪酸等物质容易加剧反流症状, 其致病机理与高BMI类似; 吸烟易引致唾液碳酸氢盐分泌减少[53], rGERD患者因抗反流屏障损伤或酸清除障碍, 不良的生活方式容易影响食管酸清除能力, 减弱酸缓冲能力导致疾病反复. 有学者认为, 机体在饥饿状态下分泌大量胃饥饿素, 胃饥饿素是由胃底分泌的前胃泌素分解产生[54], 该激素可激活胃酸分泌促进胃排空运动, 国外研究发现, 糖尿病相关并发症中, 食管功能障碍尤为常见, 这种功能障碍与自主神经病变延迟胃排空相关[55]; 当机体处于过度分泌胃酸失衡状态时, 加之食管功能障碍, 则更容易凸显胃灼热感、反酸症状, 提升rGERD患病率. 有关胃食管反流病影响因素研究显示[56], 碳水化合物可以影响LES功能的介质, 其潜在机制为碳水化合物能够刺激肠道激素分泌, 尤其是胃泌素, 进而促进胃酸分泌, 降低LES压力致病.

4 结语

rGERD的产生与抑酸不充分、代谢基因型差异、抗反流屏障损伤、食管廓清能力下降、运动障碍以及持续性弱酸/非酸反流、胃排空障碍、合并食管其他疾病、不良生活方式等多因素相关, 胃食管反流病的病理变化为食管上皮长期暴露于反流物质中, 产生组织损伤和(或)相关临床症状. 由于rGERD诊断过程中需要患者配合改善食管功能, 修复抗反流屏障为主要治疗目的. 目前在反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的发生发展过程中与其相关的蛋白(如具有特定保护机制的黏蛋白MUC1-MUC6等)表达是研究热点, 其在修复抗反流屏障

中具有重要作用, 需要进一步探讨; 同时, rGERD检测手段的精准化也是需要密切关注的问题.

5 参考文献

1 Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, Lambiase C, Pancetti A, Berti G, Marchi S, de Bortoli N, Zerbib F, Savarino E, Bellini M. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 765061 [PMID: 34790683 DOI: 10.3389/fmed.2021.765061]

2 Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Park JK, Gong EJ, Shin JE, Lim HC, Lee SK, Jung DH, Choi YJ, Seo SI, Kim JS, Lee JM, Kim BJ, Kang SH, Park CH, Choi SC, Kwon JG, Park KS, Park MI, Lee TH, Kim SY, Cho YS, Lee HH, Jung KW, Kim DH, Moon HS, Miwa H, Chen CL, Gonlachanvit S, Ghoshal UC, Wu JCY, Siah KTH, Hou X, Oshima T, Choi MY, Lee KJ; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 453-481 [PMID: 34642267 DOI: 10.5056/jnm21077]

3 Patel A, Yadlapati R. Diagnosis and Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2021; 17: 305-315 [PMID: 34602892]

4 Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am* 2019; 103: 15-27 [PMID: 30466671 DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.002]

5 Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, Sifrim D, Vaezi M, Yadlapati R, Gyawali CP. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14075 [PMID: 33368919 DOI: 10.1111/nmo.14075]

6 Hamada S, Ihara E, Ikeda H, Muta K, Ogino H, Chinen T, Tanaka Y, Ogawa Y. Clinical Characterization of Vonoprazan-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion* 2021; 102: 197-204 [PMID: 31578027 DOI: 10.1159/000503340]

7 Greenfield A, Cook T, Pruskowski J. Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease #377. *J Palliat Med* 2019; 22: 998-1000 [PMID: 31380718 DOI: 10.1089/jpm.2019.0263]

8 Fuchs KH, Lee AM, Breithaupt W, Varga G, Babic B, Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 53 [PMID: 34805575 DOI: 10.21037/tgh.2020.02.12]

9 Meloni M, Buratti P, Carriero F, Ceriotti L. In Vitro Modelling of Barrier Impairment Associated with Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GERD). *Clin Exp Gastroenterol* 2021; 14: 361-373 [PMID: 34526798 DOI: 10.2147/CEG.S325346]

10 Niv Y, Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 55-59 [PMID: 22064520 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.211]

11 Gadelha KKL, Batista-Lima FJ, de Oliveira DMN, Carvalho EF, Sifrim D, Santos AAD, Magalhães PJC. Impairment of rat oesophageal muscle contractility associated with experimental non-erosive oesophageal mucosal damage. *Exp Physiol* 2019; 104: 199-208 [PMID: 30561099 DOI: 10.1113/EP087244]

12 Dao HV, Matsumura T, Kaneko T, Takahashi S, Tokunaga M, Oura H, Ishikawa K, Akizue N, Kikuchi A, Fujie M, Saito K, Okimoto K, Maruoka D, Nakagawa T, Arai M, Kato J, Kato N. Impact of ineffective esophageal motility on chemical clearance in patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dis Esophagus* 2020; 33 [PMID: 32409817 DOI: 10.1093/dote/doaa026]

13 Cho YK, Lee JS, Lee TH, Hong SJ, Park SJ, Jeon SR, Kim HG, Kim JO. The Relationship of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Esophageal Baseline Impedance with Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 237-244 [PMID: 28044052 DOI: 10.5056/jnm16115]

14 De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 241-246 [PMID: 17345925]

15 Sun YM, Gao Y, Gao F. Role of Esophageal Mean Nocturnal Baseline Impedance and Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index in Discriminating Chinese Patients With Heartburn. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 515-520 [PMID: 31587542 DOI: 10.5056/jnm19056]

16 Takahashi S, Matsumura T, Kaneko T, Tokunaga M, Oura H, Ishikawa T, Nagashima A, Shiratori W, Akizue N, Ohta Y, Kikuchi A, Fujie M, Saito K, Okimoto K, Maruoka D, Nakagawa T, Arai M, Kato J, Kato N. Clinical Characteristics of Esophageal Motility Disorders in Patients With Heartburn. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 545-554 [PMID: 34642275 DOI: 10.5056/jnm20131]

17 de Padua F, Herbella FAM, Patti MG. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in named manometric patterns of dysmotility according to the Chicago Classification 4.0. *Dis Esophagus* 2022 [PMID: 35470401 DOI: 10.1093/dote/doac023]

18 Wang Y, Ding Y, Lin L, Jiang LQ. Esophagogastric junction contractile integral abnormalities in patients with proton pump inhibitor-refractory symptoms. *J Dig Dis* 2021; 22: 529-535 [PMID: 34387020 DOI: 10.1111/1751-2980.13038]

19 Bonavina L, Boyle N, Dunn C, Horbach T, Knowles TB, Lipham JC, Louie BE, Markar S, Schppmann SF, Zehetner J. Comment on: Systematic review of the introduction and evaluation of magnetic augmentation of the lower oesophageal sphincter for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2020; 107: e209 [PMID: 32320049 DOI: 10.1002/bjs.11567]

20 Yadlapati R, Pandolfino JE. Personalized Approach in the Work-up and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; 30: 227-238 [PMID: 32146943 DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.002]

21 Vogt CD, Panoskaltsis-Mortari A. Tissue engineering of the gastroesophageal junction. *J Tissue Eng Regen Med* 2020; 14: 855-868 [PMID: 32304170 DOI: 10.1002/term.3045]

22 Zheng Z, Shang Y, Wang N, Liu X, Xin C, Yan X, Zhai Y, Yin J, Zhang J, Zhang Z. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 4154-4164 [PMID: 34803489 DOI: 10.7150/ijbs.65066]

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

24 Sadatomi D, Kono T, Mogami S, Fujitsuka N. Weak acids induce PGE_2 production in human oesophageal cells: novel mechanisms underlying GERD symptoms. *Sci Rep* 2020; 10: 20775 [PMID: 33247192 DOI: 10.1038/s41598-020-77495-z]

25 Nikolic M, Matic A, Feka J, Gensthaler L, Kristo I, Osmokrovic B, Riegler FM, Mosleh BO, Schoppmann SF. Expanded Indication for Magnetic Sphincter Augmentation: Outcomes in Weakly Acidic Reflux Compared to Standard GERD Patients. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 532-541 [PMID: 34590216 DOI: 10.1007/s11605-021-05152-5]

26 Frazzoni M, Frazzoni L, Tolone S, De Bortoli N, Savarino V, Savarino E. Lack of improvement of impaired chemical clearance characterizes PPI-refractory reflux-related heartburn. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 670-676 [PMID: 29681623 DOI: 10.1038/s41395-018-0044-5]

27 Fisher J, McLaughlin F, Fawkes N, Tipple H, Coyle C, Dettmar PW. A Novel In Vitro Model for Determining the Optimum pH and Dose Volume of New Liquid Alginate for Infant Reflux Suppression. *Drugs R D* 2021; 21: 331-339 [PMID: 34283413 DOI: 10.1007/s40268-021-00356-1]

28 Chan FSY, Wong IYH, Chan DKK, Wong CLY, Law BTT, Chow VLY, Law S. Gastric peroral endoscopic myotomy for delayed gastric conduit emptying after pharyngo-laryngo-esophagectomy: a case report. *Hong Kong Med J* 2022; 28: 169-171 [PMID: 35470804 DOI: 10.12809/hkmj209154]

29 Choksi Y, Slaughter JC, Sharda R, Higginbotham T, Lal P, Vaezi

MF. Symptom association probability does not reliably distinguish functional heartburn from reflux hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 958-965 [PMID: 29372566 DOI: 10.1111/apt.14528]
30 Xu C, Niu X. Progress on the Mechanism of Visceral Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2022; 2022: 4785077 [PMID: 35096053 DOI: 10.1155/2022/4785077]
31 Wu J, Liu D, Feng C, Luo Y, Nian Y, Wang X, Zhang J. The Characteristics of Postprandial Proximal Gastric Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Sci Monit* 2018; 24: 170-176 [PMID: 29309401 DOI: 10.12659/msm.904964]
32 Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KE. The Role of the Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 111-119 [PMID: 26535479 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000439]
33 Frazzoni M, Penagini R, Frazzoni L, de Bortoli N, Mauro A, Tolone S, Bertani H, Marsico M, Marocchi M, Marchi S, Conigliaro R, Savarino E. Role of Reflux in the Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: Comprehensive Appraisal With Off- and On PPI Impedance-pH Monitoring. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1606-1613 [PMID: 31449157 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000379]
34 Okimoto K, Arai M, Ishigami H, Saito K, Minemura S, Maruoka D, Matsumura T, Nakagawa T, Katsuno T, Suzuki M, Nakatani Y, Yokosuka O. A Prospective Study of Eosinophilic Esophagitis and the Expression of Tight Junction Proteins in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms. *Gut Liver* 2018; 12: 30-37 [PMID: 29032661 DOI: 10.5009/gnl16600]
35 Anis K, Chandnani A, Ahmed MU, Shaukat F. Retrospective Analysis of Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus* 2019; 11: e5252 [PMID: 31572637 DOI: 10.7759/cureus.5252]
36 Wu Y, Guo Z, Zhang C, Zhan Y. Role of the Mean Nocturnal Baseline Impedance in Identifying Evidence Against Pathologic Reflux in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms as Classified by the Lyon Consensus. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 121-130 [PMID: 34980695 DOI: 10.5056/jnm20277]
37 Fuchs HF, Babic B, Fuchs KH, Breithaupt W, Varga G, Musial F. Do patients with gastroesophageal reflux disease and somatoform tendencies benefit from antireflux surgery? *World J Gastroenterol* 2019; 25: 388-397 [PMID: 30686906 DOI: 10.3748/wjg.v25.i3.388]
38 Dellon ES. Management of refractory eosinophilic oesophagitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 479-490 [PMID: 28536485 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.56]
39 Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2020; 16: 196-205 [PMID: 34035721]
40 Törnblom H, Tsoposidis A, Wallenius V, Kostic S, Axelsson H, Lundell L, Håkanson B, Simrén M, Thorell A. [Management of patients with gastroesophageal reflux disease can be optimized]. *Lakartidningen* 2022; 119 [PMID: 35452126]
41 Iluyomade A, Olowoyeye A, Fadahunsi O, Thomas L, Libend CN, Ragunathan K, Fenster J, Vignesh S. Interference with daily activities and major adverse events during esophageal pH monitoring with bravo wireless capsule versus conventional intranasal catheter: a systematic review of randomized controlled trials. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-9 [PMID: 26952638 DOI: 10.1111/dote.12464]
42 Perbtani YB, Westerveld DR, Yang DJ, Draganov PV. CYP2C19 genotype variability in patients with refractory gastroesophageal reflux after per-oral endoscopic myotomy (POEM). *Endosc Int Open* 2021; 9: E843-E847 [PMID: 34079865 DOI: 10.1055/a-1401-9853]
43 Cicali EJ, Blake K, Gong Y, Mougey EB, Al-Atrash H, Chambers N, Denham J, Evans J, George DE, Gomez R, Palomo P, Taufiq S, Johnson JA, Lima JJ, Franciosi JP. Novel Implementation of Genotype-Guided Proton Pump Inhibitor Medication Therapy in Children: A Pilot, Randomized, Multisite Pragmatic Trial. *Clin Transl Sci* 2019; 12: 172-179 [PMID: 30341969 DOI: 10.1111/cts.12589]
44 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012– [PMID: 31643176]
45 Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, Johnson JA, Cavallari LH, Shakhnovich V, Thacker DL, Scott SA, Schwab M, Uppugunduri CRS, Formea CM, Franciosi JP, Sangkuhl K, Gaedigk A, Klein TE, Gammal RS, Furuta T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 109: 1417-1423 [PMID: 32770672 DOI: 10.1002/cpt.2015]
46 El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 447-460 [PMID: 29620484 DOI: 10.1080/17425255.2018.1461835]
47 Ma SD, Patel V, Yadlapati R. Factors that Impact Day-to-Day Esophageal Acid Reflux Variability and Its Diagnostic Significance for Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 2730-2738 [PMID: 35441274 DOI: 10.1007/s10620-022-07496-7]
48 Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 161-173 [PMID: 24503366 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009]
49 Ribeiro M, Forcelini CM, Navarini D, Soder RB, Fornari F. Disruption of the brain-esophagus axis in obese patients with heartburn. *Dis Esophagus* 2022 [PMID: 35428882 DOI: 10.1093/dote/doac021]
50 Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol* 2022; 37: 747-754 [PMID: 35119566 DOI: 10.1007/s10654-022-00842-z]
51 Schlottmann F, Dreifuss NH, Patti MG. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett´s esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14: 425-433 [PMID: 32441160 DOI: 10.1080/17474124.2020.1764348]
52 Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem* 2019; 26: 3497-3511 [PMID: 28521699 DOI: 10.2174/0929867324666170515123807]
53 Gray SM, Page LC, Tong J. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12705 [PMID: 30849212 DOI: 10.1111/jne.12705]
54 Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3085-3092 [PMID: 25780309 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3085]
55 Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymisławski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med* 2018; 27: 567-572 [PMID: 29533548 DOI: 10.17219/acem/67961]
56 Rogers BD, Patel A, Wang D, Sayuk GS, Gyawali CP. Higher Esophageal Symptom Burden in Obese Subjects Results From Increased Esophageal Acid Exposure and Not From Dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1719-1726 [PMID: 31442604 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.019]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月8日; 30(17): 775-782

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.775

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

文献综述 REVIEW

肝硬化胃静脉曲张内镜下组织黏合剂注射治疗的并发症及防治策略

谭玉勇, 龚 箭, 刘德良

谭玉勇, 龚箭, 刘德良, 中南大学湘雅二医院消化内科, 中南大学消化病研究中心 湖南省长沙市 410011

谭玉勇, 主治医师, 主要研究方向为肝病及门脉高压及临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由谭玉勇和龚箭完成; 刘德良审校.

通讯作者: 刘德良, 教授, 主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科, 中南大学消化病研究中心. deliangliu@csu.edu.cn

收稿日期: 2022-06-02
修回日期: 2022-06-11
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-08

Endoscopic tissue adhesive injection for gastric varices secondary to hepatic cirrhosis: Complications and management strategies

Yu-Yong Tan, Jian Gong, De-Liang Liu

Yu-Yong Tan, Jian Gong, De-Liang Liu, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Research Center of Digestive Diseases of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Corresponding author: De-Liang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Research Center of Digestive Diseases of Central South University, No. 139 Middle Renmin Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. deliangliu@csu.edu.cn

Received: 2022-06-02
Revised: 2022-06-11
Accepted: 2022-08-25
Published online: 2022-09-08

Abstract

Gastric varices is a common clinical presentation of portal hypertension induced by hepatic cirrhosis, and gastric variceal bleeding is an emergency with high mortality. Endoscopic tissue adhesive injection plays an important role in the primary and secondary prophylaxis of gastric variceal bleeding, and acute bleeding control. However, this is a technique-demanding operation with nonnegligible complications, of which some may be fatal, such as ectopic embolism. Therefore, the prevention and treatment of such complications are of great importance. Herein, we present a review summarizing the complications and treatment strategies of endoscopic tissue adhesive injection for gastric varices secondary to hepatic cirrhosis.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric varices; Endoscopic tissue adhesive injection; Hepatic cirrhosis; Complication

Citation: Tan YY, Gong J, Liu DL. Endoscopic tissue adhesive injection for gastric varices secondary to hepatic cirrhosis: Complications and management strategies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(17): 775-782
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/775.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.775

摘要

胃静脉曲张是肝硬化门静脉高压常见的临床表现之一, 胃静脉曲张破裂出血是临床常见急症, 病死率高. 内镜下组织黏合剂注射在胃静脉曲张出血的一级预防、控制急性出血和二级预防起着至关重要的作用. 然而该操作有一定难度, 存在一定的并发症风险, 部分并发症比如异位栓塞, 严重时可危及生命, 因此其防治非常重要. 本文就肝硬化胃静脉曲张内镜下组织黏合剂注射治疗的并发症及防治策略作一综述.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃静脉曲张; 内镜下组织黏合剂注射; 肝硬化; 并发症

核心提要: 内镜下组织黏合剂注射在肝硬化胃静脉曲张出血的一级预防、控制急性出血和二级预防起着至关重要的作用.本综述系统介绍了该技术的并发症, 包括操作器械相关并发症、异位栓塞、排胶出血、感染、其他并发症, 并概述了其防治策略.

文献来源: 谭玉勇, 龚箭, 刘德良. 肝硬化胃静脉曲张内镜下组织黏合剂注射治疗的并发症及防治策略. 世界华人消化杂志 2022; 30(17): 775-782

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i17/775.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i17.775

0 引言

肝硬化临床工作中是引起门静脉高压最常见的原因, 胃静脉曲张破裂出血(gastric variceal bleeding, GVB)是肝硬化门静脉高压的常见并发症, 也是消化内科临床常见急症, 病死率高. 内镜下组织黏合剂注射在GVB的一级预防、控制急性出血和二级预防起着至关重要的作用. 然而该操作有一定难度, 存在一定的并发症风险, 部分并发症比如异位栓塞, 严重时可危及生命, 因此其防治非常重要.

1 胃静脉曲张概述

门静脉高压症(portal hypertension, PH)是指各种原因所致的门静脉系统压力升高所引起的一组临床综合征, 其中90%以上由各种原因所致的肝硬化引起[1,2]. PH的基本病理生理特征为门静脉系统血流受阻和/或血流量增加, 门静脉及其属支内静力压升高并伴侧支循环形成, 可引起腹水、食管胃静脉曲张及出血、肝性脑病等. 胃静脉曲张(gastric varices, GV)见于17%-25%的肝硬化门脉高压患者, 其3年出血率为16%-45%, 一旦出血其死亡率较EVB高[3].目前GV常用分型国外为Sarin分型[4], 我国为LDRf分型[5]. Sarin将GV分为GOV1[食管静脉曲张(esophageal varices, EV)沿胃小弯侧延伸]、GOV2型(EV沿胃大弯侧延伸)、IGV1(孤立胃静脉曲张位于胃底)和IGV2(孤立胃静脉曲张位于胃体或胃窦). LDRf是具体描述静脉曲张在消化管道内所在位置(location, L)、直径(diameter, D)与危险因素(risk factor, Rf)的分型记录方法, 统一表示方法为: LXx D0.3-5 Rf0,1,2, 具体描述方法参考我国相应指南[5]. 2021年美国胃肠病学会提出了一种新的GV分类方法, 将GOV1定义为小弯GV, GOV2和IGV1定义为贲门胃底GV, GOV2定义为远端GV, 并根据有无胃肾分流分为不同亚型[6]. 不同类型GV的发生率和出血概率有所区别(表1).

2 组织黏合剂在胃静脉曲张治疗中的作用

2.1 组织黏合剂概述 广义的组织黏合剂包括了氰基丙烯酸盐、凝血酶和纤维蛋白胶, 虽然后面两种组织黏合剂在欧洲指南中有提及且有部分应用于GVB治疗的研究结果发表[7-10], 我国指南对其并未作出推荐, 故本综述中组织黏合剂主要是指氰基丙烯酸盐. 氰基丙烯酸盐的作用机理为: 在血液、组织液中阴离子作用下, 快速聚合, 固化成膜, 产生一层具有高抗拉强度的弹性薄胶膜, 胶膜的网状结构可阻止血细胞、血小板通过, 封闭创面断裂的小血管网从而达到有效封闭止血的目的. 目前常用的氰基丙烯酸盐包括正丁酯、正辛酯. 目前尚缺乏关于各种类型组织粘合剂疗效对比的高质量研究, 我国目前市场上有的商标类型主要包括康派特(α-氰基丙烯酸正丁酯)、Glubrans胶(α-氰基丙烯酸正丁酯+甲基丙烯磺酸钠)、贝朗(曲妥克, α-氰基丙烯酸正丁酯)、福爱乐(α-氰基丙烯酸正丁酯+正辛酯混合物)、白云(α-氰基丙烯酸正丁酯).

2.2 组织黏合剂在胃静脉曲张中的作用 组织黏合剂最早于20世纪80年代应用于急性GVB的治疗[11], 我国于90年代最早由解放军总医院报道[12]. 研究显示内镜下组织黏合剂注射在GVB的一级预防、控制急性出血和二级预防方面均发挥重要作用. 在GVB的一级预防方面, 一项随机对照临床研究(randomized controlled tirals, RCT)结果显示: 与非选择性β受体阻滞剂(non-selective receptor blocker, NSBB)相比, 组织黏合剂注射可降低首次出血概率[13]. 组织黏合剂治疗GVB的即时止血率为86.8%-100%, 再出血率为7%-28%[14-19]. 一项纳入3项RCT研究的Meta分析结果显示: 内镜下组织黏合剂治疗GVB的即时止血率高于内镜下套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)(93.9% *vs* 79.5%), GOV2型再出血率二者相当(35.7% *vs* 34.8%), 而GOV1型和IGV1型组织粘合剂治疗后再出血率低于EVL(26.1% *vs* 47.7%, 17.6% *vs* 85.7%)[20]. 在GVB二级预防方面, 一项RCT结果显示, 与NSBB相比, 组织黏合剂注射可减少再出血率(15% *vs* 55%)及死亡率(3% *vs* 25%), 并发现不同预防措施、伴门脉高压性胃病和曲张静脉直径≥2 cm是再出血的高危因素[21]. 一项纳入9项RCT的Meta分析结果显示: 与NSBB相比, 组织黏合剂注射可减少GVB二级预防患者的再出血率及死亡率[22]. 目前国内外各大指南均对内镜下组织黏合剂注射在GV中的应用做了明确推荐(表2).

3 组织黏合剂治疗胃静脉曲张的并发症及防治策略

3.1 操作器械相关并发症 操作器械相关并发症在临床

表 1　不同Sarin分型肝硬化门脉高压症GV的比率及出血概率[4]

Sarin分型	描述	比率	未治疗者出血概率
GOV1	EV沿胃小弯延续	70%	28%
GOV2	EV沿胃大弯延续	21%	55%
IGV1	GV位于胃底	7%	78%
IGV2	GV位于胃体、胃窦	2%	9%

GOV1: 食管胃静脉曲张1型; GOV2: 食管胃静脉曲张2型; IGV1:孤立性胃静脉曲张1型; IGV2:孤立性胃静脉曲张2型; GV: 胃静脉曲张; EV:食管静脉曲张.

表 2　目前国内外代表性指南对GVB一级预防、控制急性出血和二级预防的建议

指南	一级预防	控制急性出血	二级预防
中国指南[5]	Leg型: NSBB/EVL; Lg型: NSBB/组织黏合剂	Lg型: 组织黏合剂、外科手术、TIPS均有效; Leg型: ①食管EIS; ②胃组织黏合剂注射; ③联合序贯治疗(先对胃进行组织黏合剂注射, 择期或同时对食管EVL或EIS)	Leg型: NSBB、EVL、EIS或NSBB与EVL或EIS联合; Lg型: 组织黏合剂、TIPS、外科手术
Baveno Ⅶ[2]	高风险GV: NSBB; GOV2和IGV1: 可考虑使用组织黏合剂	GOV1: EVL、组织黏合剂; GOV2和IGV: 组织黏合剂; Child-Pugh C级评分<14或Child-Pugh B级评分>7内镜治疗失败或出血时HVPG>20: TIPS; 有分流道GOV2、IGV1: 可考虑BRTO	NSBB/卡维地洛和/或EVL; TIPS可作为GV二级预防的选择
AASLD[23]	GOV1: EVL; GOV2和IGV1: NSBB	GOV 1 : EVL或组织胶注射; GOV2和IGV1: TIPS、组织胶	GOV1: NSBB+EVL; GOV2和IGV1: TIPS/BRTO, 亦可考虑组织黏合剂
EASL[24]	GOV1: NSBB/EVL; GOV2和IGV1: NSBB	GOV1: EVL; GOV2和IGV1: 组织黏合剂; 伴SPSS的GOV2和IGV1: BRTO/BATO	GOV1: NSBB+EVL; GOV2和IGV1: TIPS
AGA[6]	/	组织黏合剂、TIPS; 有胃肾分流: BRTO	/

EIS: 内镜下硬化治疗; EVL: 内镜下套扎术; TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术; BRTO: 球囊导管逆行性静脉栓塞术; BATO: 球囊导管顺行性静脉栓塞术; NSBB: 非选择性β受体阻滞剂; GVB: 胃静脉曲张出血; GV: 胃静脉曲张; HVPG: 肝静脉压力梯度; AASLD: 美国肝病学会; EASL: 欧洲肝病学会; AGA: 美国胃肠病学会; GOV: 食管胃静脉曲张; IGV: 孤立性胃静脉曲张.

工作中偶尔可遇见, 其发生与医师的操作水平及是否规范有关, 包括粘滞/堵塞并发症(与组织粘合剂特性有关)及穿刺点出血. 一篇纳入628例次内镜下组织黏合剂注射的文献报道显示[25], 9例(1.43%)发生注射针粘滞在曲张静脉内、17例(2.71%)发生鞘管堵塞、1例(0.159%)发生内镜粘滞致取出困难, 2例(0.318%)在后续套扎治疗时出现套扎器粘滞. 其中注射针粘滞及鞘管堵塞多与组织黏合剂用量过大、使用未稀释的组织黏合剂原液、注射过程中注射针或鞘管未及时回退、针鞘刺入曲张静脉内等有关, 因此合理控制组织黏合剂用量、针及针鞘及时回退、使用三明治法注射组织黏合剂等可减少此类并发症发生率. 内镜粘滞多见于GOV1或IGV1型曲张静脉治疗时, 与组织粘合剂用量过大、内镜对曲张静脉压迫有关, 因此合理控制组织黏合剂量、使用角度好的治疗内镜可减少其发生率. 为减少套扎器粘滞的发生率, 我们要合理控制组织黏合剂用量, 在食管下段及贲门附近行套扎前先观察曲张静脉颜色及硬度, 判断是否已被组织黏合剂充填.

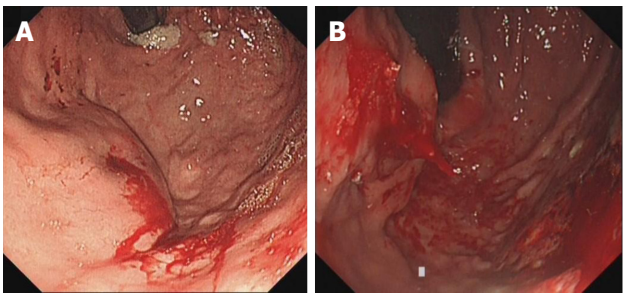
穿刺点出血(图1)主要与反复穿刺、提前穿刺及组织黏合剂用量不足有关, 因此在治疗过程中我们建议穿刺见回血后注射, 但不强求回血, 尤其是对于直径较小的曲张静脉, 因为刺入静脉后有明显落空感, 而且注射过程中曲张静脉隆起形态也可判断是否为曲张静脉内注射. 如判断曲张静脉需要治疗, 一定要等到组织黏合剂等准备好再行穿刺. 如为用量不足所致, 可先使用针鞘堵住出血点, 待药物准备完毕后补充治疗.

3.2 异位栓塞　异位栓塞是组织黏合剂治疗后最严重的并发症, 常见的为肺栓塞、脑栓塞和脾梗死[18,26-40]. 虽然术后影像学检查发现较大比例患者肺内可出现少量碘化油, 但绝大多数无症状, 真正有症状、需要抗凝疗治疗的患者极少. 目前文献报道异位栓塞发生率为0%-10.71%, 截至目前报道的样本例数在60例以上的存在异

表 3　目前较大样本量文献报道的异位栓塞并发症发生情况

研究者	发表年	病例数	组织胶用法	异位栓塞发生率	异位栓塞分布情况	栓塞结局
Zhou[26]	2021	439	硬化剂+组织胶+硬化剂	3.19%(14/439)	1肺栓塞、1脑栓塞、12门静脉栓塞	肺栓塞患者死亡, 余存活
Tseng[27]	2018	652	硬化剂+组织胶+硬化剂	0.77%(5/652)	1肺栓塞、1脾栓塞、2脑栓塞、1肠系膜上动脉栓塞	肺栓塞及肠系膜上动脉栓塞患者死亡, 余存活
Al-Bawardy[28]	2016	95	盐水+组织胶+盐水	2.1%(2/95)	2肺栓塞	1例死亡, 1例存活
Bhat[29]	2016	152	EUS引导弹环圈+组织胶	0.66(1/152)	1肺栓塞	存活
Jun[30]	2014	455	碘油+组织胶	0.22%(1/455)	NA	存活
Prachayakul[31]	2013	90	碘油+组织胶	4.44%(4/90)	NA	存活
黄湘俊[32]	2012	150	碘油+组织胶	10.71%	7肺栓塞、5脑栓塞、2门静脉栓塞、1脾栓塞	存活
Mosca[33]	2012	65	碘油+组织胶	1.54%(1/65)	1脾栓塞	存活
Kang[34]	2011	127	碘油+组织胶	1.57%(2/127)	1肺栓塞、1脾栓塞	存活
Sato[35]	2010	129	碘油+组织胶	2.33%(3/129)	1肺栓塞、2脾栓塞	存活
Cheng[36]	2010	753	碘油+组织胶	0.66%(5/753)	1肺栓塞、1脑栓塞、3脾栓塞	存活
Paik[18]	2008	121	碘油+组织胶	1.65%(2/121)	1脑栓塞、1脾栓塞	存活
Caldwell[37]	2007	92	碘油+组织胶	2.17%(2/92)	1脑栓塞、1冠脉栓塞(心脏骤停死亡)	冠脉栓塞患者死亡, 脑栓塞患者存活
Joo[38]	2007	85	碘油+组织胶	2.35%(2/85)	1肺栓塞、1脾栓塞	存活
Mostafa[39]	1997	80	碘油+组织胶	1.25%(1/80)	1肺栓塞	死亡
D'Imperio[40]	1996	80	碘油+组织胶	2.50%(2/80)	2肺栓塞、1脾栓塞	存活

NA: 文中未具体交代异位栓塞类型. EUS: 超声内镜.



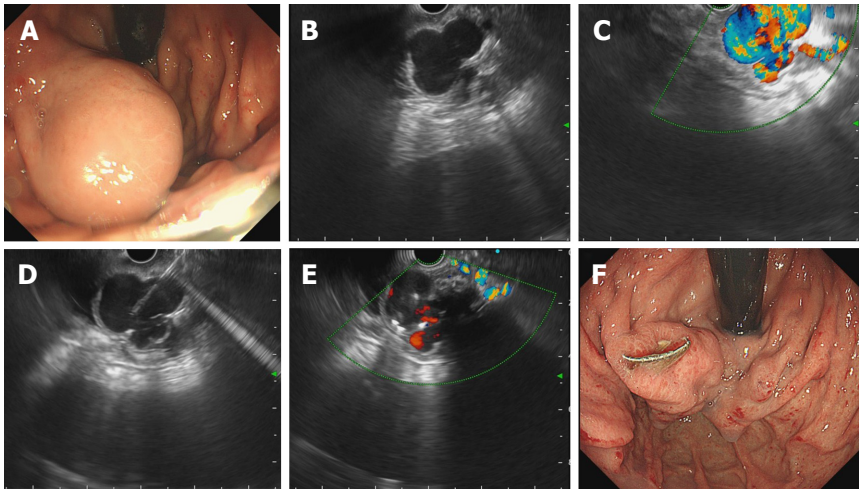
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.775 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　穿刺点出血. A: 组织黏合剂注射治疗完成后穿刺点少量渗血(可自行停止, 多无需追加治疗); B: 组织黏合剂注射治疗穿刺点出血量较大(常因组织黏合剂量不足所致, 需要补充注射).

位栓塞并发症的文献总结见表3. 此外, 其他少见的异位栓塞包括肾静脉[41]、肾上腺静脉[42]、冠状静脉[43,44]、横隔栓塞[45]等.

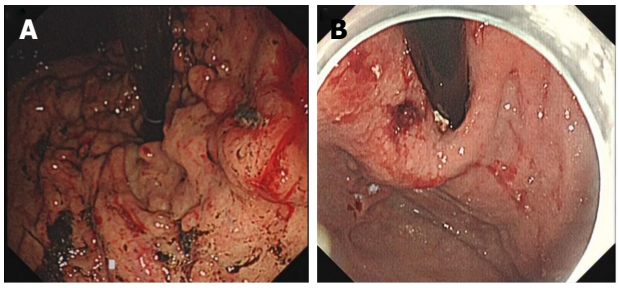
发生异位栓塞的危险因素目前尚未完全明确, 目前认为其可能的危险因素包括门体分流道的存在、使用碘油做预充剂、组织黏合剂用量过大、推注速度过快等[32,36,46,47]. 因此建议内镜下注射组织黏合剂时使用三明治法, 使用盐水、高渗糖或聚桂醇作为预充剂, 同时控制推注速度. 对于非急性出血患者, 建议完善门静脉CT成像明确有无门体分流道的存在[48,49], 如存在脾肾或胃肾分流, 建议使用球囊闭塞下经静脉逆行栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)或超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下弹环圈+组织黏合剂注射(图2), 或使用金属夹[2,6,24,50-52], 目前Baveno Ⅶ[2]、美国胃肠病学会[6]和E欧洲肝病学会[24]均推荐BRTO用于伴脾肾或胃肾分流GV患者的治疗. 研究显示BRTO治疗GVB的再出血率低于组织粘合剂治疗[53,54]. 我国华西医院的一项随机对照临床研究结果显示, 在GOV2和IGV1型的二级预防方面: 与内镜下组织粘合剂注射相比, BRTO可降低再出血率(33.4% *vs* 15.6%), 二者并发症发生率和死亡率相当[55].

3.3 排胶出血　内镜下组织黏合剂注射治疗后, 大部分患



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.775 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　EUS引导下弹环圈+组织黏合剂治疗. A: 胃底见巨大曲张静脉团; B: EUS下曲张静脉图; C: EUS下曲张静脉团内见丰富血彩; D: EUS引导下弹环圈+组织黏合剂治疗; E: 治疗后曲张静脉内血彩基本消失; F: 5 mo后复查, 见弹环圈排出, 曲张静脉坍陷. EUS: 超声内镜.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i17.775 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　排胶溃疡出血. A: 胃底静脉曲张内镜下组织黏合剂治疗后, 可见多个排胶面出血; B: 胃底小弯侧近后壁排胶出血.

者在1 mo-3 mo内开始排胶, 平均时间为术后23天, 并在6 mo-12 mo内基本排完, 但亦有少数患者排胶过程长达1-2年. 排胶出血的发生率约为3.1%-14.2%[36,56-58], 发生排胶出血(图3)危险因素尚未完全明确, 研究显示Child-Pugh评分越高、组织黏合剂剂量越大(GV直径越粗)、组织胶用量不足者发生排胶出血的风险越高[36,56-58]. 此外, 组织黏合剂误注射入黏膜下层而非曲张静脉内, 术后发生排胶出血的概率也会增加. 因此, 合理选择治疗对象、结合术CT等影像学技术评估曲张静脉容积, 个体化设计组织黏合剂用量, 术中仔细确认曲张静脉是否固化, 可能有助于降低排胶出血的发生率. EUS可显示实时曲张静脉固化情况, 对于判别排胶出血的原因有一定价值[59]. 如为排胶溃疡出血, 可使用质子泵抑制剂及黏膜保护剂进行治疗; 如为残留静脉曲张出血, 则可追加组织黏合剂注射治疗. 研究显示, 与组织黏合剂相比, TIPS治疗可减低GV治疗后再出血率, 然而TIPS发生肝性脑病的概率增加[60]. 对于急性GVB患者, 组织黏合剂治疗比TIPS的经济效益比更优[61].

3.4 感染　虽然高达31.9%患者组织黏合剂治疗后可出现菌血症, 但多为一过性[62], 真正引起症状、需要治疗的感染发生率仅为1%左右, 且常见于急性出血期患者[36,62-64]. 报道的感染并发症包括败血症、纵隔炎症、腹腔炎症甚至脓肿[65]、肾脓肿[66]、肾上腺脓肿[42]、吸入性肺炎等[36,62-64]. 研究显示, 感染致病菌多为口腔或消化道定植菌, 与注射针或内镜腔道培养的菌种高度同源[62,63], 现在随着内镜清洗消毒的进一步规范, 此类感染已明显减少. 研究显示注射次数、注射总量、输血量、Child-Pugh评分是发生菌血症的危险因素[62]. 急性食管胃静脉曲张破裂出血患者各大指南均建议急性出血患者预防性使用抗生素, 疗程为3 d-7 d[2,5,6,10,24], 如感染仍持续存在, 可适当延长抗生素应用时间. 不过值得一提的是, 组织黏合剂注射治疗后出现的发热并不一定提示感染, 大部分为吸收热, 体温多<38 ℃, 可自行缓解, 应加以鉴别. 对于使用组织黏合剂行一级、二级预防患者是否预防性使用抗生素, 目前仍有争议[63,67], 建议结合患者情况综合评估感染风险后酌情应用.

3.5 其他并发症　其他报道的并发症包括腹部不适、胸骨后不适或烧灼感、腹痛、非感染性低热、白细胞升高、

呃逆或呕吐, 最高达60.4%, 这些多为一过性, 无需特殊处理, 可自行恢复正常, 症状严重者可予对症处理[32,34,47]. 其他少见的并发症包括胃黏膜坏死, 该并发症多见于序贯治疗的患者, 可能是由于组织黏合剂误注射入动脉或局部存在动静脉瘘所致[36]. 此外还有2例并发急性心包炎的病例报道, 主要表现为术后胸痛明显, 严重时可危及生命, 可能是组织黏合剂从胃曲张静脉通过交通静脉转至膈、纵隔、心包交通静脉[44,68].

4 结论

GVB是肝硬化门静脉高压的常见并发症之一, 是消化内科常见急症之一. 内镜下组织黏合剂注射在GVB的一级预防、控制急性出血和二级预防中起到重要作用, 疗效确切, 即时止血率高. 该治疗的并发症发生率相比较低, 且大部分经内科保守治疗可获得缓解, 然而仍有极少部分患者发生严重并发症, 如异位栓塞、急性心包炎等, 因此要引起足够重视. 并发症的发生率与患者病情(如GV直径、门体分流、Child-Pugh评分等)及医生的操作水平有关, 因此准确的术前评估及规范化操作时减少并发症的前提. 近年来随着一些新型治疗技术的兴起, 如EUS引导下曲张静脉治疗、BRTO等, 这些方法是否有助于减少并发症的发生率仍有待于进一步研究. 此外, 三明治法使用不同预充剂的疗效与并发症的对比, 其他类型组织黏合剂如凝血酶、止血粉、纤维蛋白胶与组织黏合剂疗效及安全性的对比等均需要进一步研究证实.

5 参考文献

1 Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int* 2018; 12: 1-10 [PMID: 29064029 DOI: 10.1007/s12072-017-9827-9]
2 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974 [PMID: 35120736 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022]
3 Mehta G, Abraldes JG, Bosch J. Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices. *Gut* 2010; 59: 701-705 [PMID: 20551449 DOI: 10.1136/gut.2009.201434]
4 Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1244-1249 [PMID: 2679046]
5 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 203-219 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002]
6 Henry Z, Patel K, Patton H, Saad W. AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1098-1107.e1 [PMID: 33493693 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.027]
7 ASGE Technology Committee., Bhat YM, Banerjee S, Barth BA, Chauhan SS, Gottlieb KT, Konda V, Maple JT, Murad FM, Pfau PR, Pleskow DK, Siddiqui UD, Tokar JL, Wang A, Rodriguez SA. Tissue adhesives: cyanoacrylate glue and fibrin sealant. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 209-215 [PMID: 23867370 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.166]
8 Datta D, Vlavianos P, Alisa A, Westaby D. Use of fibrin glue (beriplast) in the management of bleeding gastric varices. *Endoscopy* 2003; 35: 675-678 [PMID: 12929063 DOI: 10.1055/s-2003-41517]
9 Lo GH, Lin CW, Tai CM, Perng DS, Chen IL, Yeh JH, Lin HC. A prospective, randomized trial of thrombin versus cyanoacrylate injection in the control of acute gastric variceal hemorrhage. *Endoscopy* 2020; 52: 548-555 [PMID: 32289853 DOI: 10.1055/a-1127-3170]
10 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-1704 [PMID: 25887380 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262]
11 Soehendra N, Nam VC, Grimm H, Kempeneers I. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy* 1986; 18: 25-26 [PMID: 3512261 DOI: 10.1055/s-2007-1013014]
12 程留芳, 令狐恩强, 王志强, 史晓林. 孤立性胃底静脉曲张病因分析与治疗方法. 中华消化杂志 2000; 20: 42-44 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2000.01.014]
13 Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011; 54: 1161-1167 [PMID: 21145834 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.031]
14 Al-Ali J, Pawlowska M, Coss A, Svarta S, Byrne M, Enns R. Endoscopic management of gastric variceal bleeding with cyanoacrylate glue injection: safety and efficacy in a Canadian population. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 593-596 [PMID: 21037987 DOI: 10.1155/2010/276273]
15 Marques P, Maluf-Filho F, Kumar A, Matuguma SE, Sakai P, Ishioka S. Long-term outcomes of acute gastric variceal bleeding in 48 patients following treatment with cyanoacrylate. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 544-550 [PMID: 17597405 DOI: 10.1007/s10620-007-9882-5]
16 Dhiman RK, Chawla Y, Taneja S, Biswas R, Sharma TR, Dilawari JB. Endoscopic sclerotherapy of gastric variceal bleeding with N-butyl-2-cyanoacrylate. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 222-227 [PMID: 12192197 DOI: 10.1097/00004836-200209000-00005]
17 Iwase H, Maeda O, Shimada M, Tsuzuki T, Peek RM Jr, Nishio Y, Ando T, Ina K, Kusugami K. Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 585-592 [PMID: 11323583 DOI: 10.1067/mge.2001.113921]
18 Paik CN, Kim SW, Lee IS, Park JM, Cho YK, Choi MG, Chung IS. The therapeutic effect of cyanoacrylate on gastric variceal bleeding and factors related to clinical outcome. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 916-922 [PMID: 18645533 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31811edcd1]
19 Chandra S, Holm A, El Abiad RG, Gerke H. Endoscopic Cyanoacrylate Glue Injection in Management of Gastric Variceal Bleeding: US Tertiary Care Center Experience. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8: 181-187 [PMID: 29892182 DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.002]
20 Qiao W, Ren Y, Bai Y, Liu S, Zhang Q, Zhi F. Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding: Meta-Analysis of Randomized, Controlled Studies Based on the PRISMA Statement. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1725 [PMID: 26469912 DOI: 10.1097/MD.0000000000001725]
21 Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010; 59: 729-735 [PMID: 20551457 DOI: 10.1136/gut.2009.192039]
22 Osman KT, Nayfeh T, Abdelfattah AM, Alabdallah K, Hasan B,

Firwana M, Alabaji H, Elkhabiry L, Mousa J, Prokop LJ, Murad MH, Gordon F. Secondary Prophylaxis of Gastric Variceal Bleeding: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Liver Transpl* 2022; 28: 945-958 [PMID: 34860458 DOI: 10.1002/lt.26383]

23 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335 [PMID: 27786365 DOI: 10.1002/hep.28906]

24 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460 [PMID: 29653741 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024]

25 Guo YW, Miao HB, Wen ZF, Xuan JY, Zhou HX. Procedure-related complications in gastric variceal obturation with tissue glue. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7746-7755 [PMID: 29209115 DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7746]

26 Zhou J, Liu C, Ma L, Chen J, Luo T, Li F, Wang J, Zeng X, Chen S. Complications and management of elective endoscopic cyanoacrylate injection with lauromacrogol for gastric varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: 680-685 [PMID: 33731585 DOI: 10.1097/MEG.0000000000002099]

27 Tseng Y, Ma L, Luo T, Zeng X, Wei Y, Li L, Xu P, Chen S. Thromboembolic Events Secondary to Endoscopic Cyanoacrylate Injection: Can We Foresee Any Red Flags? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 1940592 [PMID: 29850452 DOI: 10.1155/2018/1940592]

28 Al-Bawardy B, Gorospe EC, Saleem A, Buttar NS, Wong Kee Song LM. Outcomes and Predictors of Rebleeding After 2-Octyl Cyanoacrylate Injection in Acute Gastric Variceal Hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 458-463 [PMID: 26890326 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000487]

29 Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, Binmoeller KF. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1164-1172 [PMID: 26452992 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040]

30 Jun CH, Kim KR, Yoon JH, Koh HR, Choi WS, Cho KM, Lim SU, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Clinical outcomes of gastric variceal obliteration using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with acute gastric variceal hemorrhage. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 437-444 [PMID: 25045291 DOI: 10.3904/kjim.2014.29.4.437]

31 Prachayakul V, Aswakul P, Chantarojanasiri T, Leelakusolvong S. Factors influencing clinical outcomes of Histoacryl® glue injection-treated gastric variceal hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2379-2387 [PMID: 23613633 DOI: 10.3748/wjg.v19.i15.2379]

32 黄湘俊. 内镜下组织黏合剂注射治疗胃静脉曲张并发症的防治. 中南大学 2012

33 Mosca I, Ligorría R, Tufare F, Villaverde A, Baldoni F, Martínez H, Chopita N. [N-butyl-2-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42: 27-32 [PMID: 22616494]

34 Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110 DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.1494]

35 Sato T, Yamazaki K. Evaluation of therapeutic effects and serious complications following endoscopic obliterative therapy with Histoacryl. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3: 91-95 [PMID: 21694852 DOI: 10.2147/ceg.s12189]

36 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 760-766 [PMID: 20621678 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.019]

37 Caldwell SH, Hespenheide EE, Greenwald BD, Northup PG, Patrie JT. Enbucrilate for gastric varices: extended experience in 92 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 49-59 [PMID: 17555421 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03351.x]

38 Joo HS, Jang JY, Eun SH, Kim SK, Jung IS, Ryu CB, Kim YS, Kim JO, Cho JY, Kim YS, Lee JS, Lee MS, Shim CS, Kim BS. [Long-term results of endoscopic histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices--a 10-year experience]. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 320-326 [PMID: 17525520]

39 Mostafa I, Omar MM, Nouh A. Endoscopic control of gastric variceal bleeding with butyl cyanoacrylate in patients with schistosomiasis. *J Egypt Soc Parasitol* 1997; 27: 405-410 [PMID: 9257978]

40 D'Imperio N, Piemontese A, Baroncini D, Billi P, Borioni D, Dal Monte PP, Borrello P. Evaluation of undiluted N-butyl-2-cyanoacrylate in the endoscopic treatment of upper gastrointestinal tract varices. *Endoscopy* 1996; 28: 239-243 [PMID: 8739740 DOI: 10.1055/s-2007-1005435]

41 Vincent M, Lerat F, Trogrlic S, Laurent V, Feray C, Dupas B. [Left renal vein thrombosis following sclerotherapy for gastric varices]. *J Radiol* 2009; 90: 745-746 [PMID: 19623130 DOI: 10.1016/s0221-0363(09)74732-8]

42 Lee BY, Jang JY, Jeong SW, Bok GH, Ham JH, Cho JY, Lee JS, Shim CS. Two Cases of Adrenal Abscesses Following Histoacryl® (N-butyl-2-cyanocrylate) Injection. *Gut Liver* 2011; 5: 242-244 [PMID: 21814609 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.242]

43 Roesch W, Rexroth G. Pulmonary, cerebral and coronary emboli during bucrylate injection of bleeding fundic varices. *Endoscopy* 1998; 30: S89-S90 [PMID: 9865574 DOI: 10.1055/s-2007-1001406]

44 Chen YY, Shen TC, Soon MS, Lai JH. Life-threatening pericarditis after N-butyl-2-cyanoacrylate injection for esophageal variceal bleeding: Case report. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 487-489 [PMID: 15758933 DOI: 10.1016/s0016-5107(05)00078-7]

45 Yu CF, Lin LW, Hung SW, Yeh CT, Chong CF. Diaphragmatic embolism after endoscopic injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 860.e5-860.e6 [PMID: 17870508 DOI: 10.1016/j.ajem.2007.02.013]

46 Suga T, Akamatsu T, Kawamura Y, Saegusa H, Kajiyama M, Nakamura N, Takei M, Matsumoto A. Actual behaviour of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) in a blood vessel: a model of the varix. *Endoscopy* 2002; 34: 73-77 [PMID: 11778133 DOI: 10.1055/s-2002-19384]

47 杨喜艳, 卢放根. 内镜下组织胶注射在胃静脉曲张治疗中的并发症. 医学与哲学 2013; 34: 59-61, 88

48 吴琼, 吴兴旺, 许建明, 孔德润. CT血管造影成像对门脉高压症胃底静脉曲张分流状态的评估价值. 世界华人消化杂志 2015: 2268-2273 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i14.2268]

49 Zhu H, Shi B, Upadhyaya M, Wu Z, Lin X, Wu Y, Chen K. Therapeutic endoscopy of localized gastric varices: pretherapy screening and posttreatment evaluation with MDCT portography. *Abdom Imaging* 2010; 35: 15-22 [PMID: 19030919 DOI: 10.1007/s00261-008-9477-4]

50 Mohan BP, Chandan S, Khan SR, Kassab LL, Trakroo S, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided therapy versus direct endoscopic glue injection therapy for gastric varices: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2020; 52: 259-267 [PMID: 32028533 DOI: 10.1055/a-1098-1817]

51 许秋泳, 陈和清, 许耀斌, 黄文宝, 林淑惠, 许宝慧, 郑毅超, 赖亚栋. 内镜下钛夹辅助组织胶联合聚桂醇治疗合并胃肾或脾肾分流道的胃底静脉曲张. 中国内镜杂志 2019; 25: 78-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2019.10.014]

52 Li H, Ye D, Li P, Kong D. Endoscopic clipping prior to GVO vs. GVO in IGV1 bleeding: a multicenter retrospective clinical trial.

Endosc Int Open 2019; 7: E1365-E1370 [PMID: 31673606 DOI: 10.1055/a-0902-4384]
53 Hong CH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Hong HP, Shin JH. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 372-378 [PMID: 19032446 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05651.x]
54 Stein DJ, Salinas C, Sabri S, Onyeali R, Caldwell S, Henry Z. Balloon Retrograde Transvenous Obliteration Versus Endoscopic Cyanoacrylate in Bleeding Gastric Varices: Comparison of Rebleeding and Mortality with Extended Follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 187-194 [PMID: 30717949 DOI: 10.1016/j.jvir.2018.12.008]
55 Luo X, Xiang T, Wu J, Wang X, Zhu Y, Xi X, Yan Y, Yang J, García-Pagán JC, Yang L. Endoscopic Cyanoacrylate Injection Versus Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration for Prevention of Gastric Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 2021; 74: 2074-2084 [PMID: 33445218 DOI: 10.1002/hep.31718]
56 Nakayama S, Murashima N. Extrusion of Glue Cast after Sclerotherapy. *Intern Med* 2015; 54: 2781 [PMID: 26521912 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.5599]
57 马佳丽, 李坪, 魏红山, 周玉玲, 梁秀霞, 胡居龙, 艾正琳, 陈旭. 食管胃底静脉曲张出血内镜治疗后排胶出血的危险因素分析. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 89-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.01.018]
58 刘琪. 肝硬化胃底静脉曲张组织胶注入术后排胶出血的多因素分析. 济南大学 2019
59 Thiruvengadam SS, Sedarat A. The Role of Endoscopic Ultrasound (EUS) in the Management of Gastric Varices. *Curr Gastroenterol Rep* 2021; 23: 1 [PMID: 33389241 DOI: 10.1007/s11894-020-00801-2]
60 Bai M, Qi XS, Yang ZP, Wu KC, Fan DM, Han GH. EVS vs TIPS shunt for gastric variceal bleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 97-104 [PMID: 24868490 DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i2.97]
61 Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2688-2693 [PMID: 14687818 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08769.x]
62 Chen WC, Hou MC, Lin HC, Yu KW, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Bacteremia after endoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 214-218 [PMID: 11474393 DOI: 10.1067/mge.2001.116566]
63 Rerknimitr R, Chanyaswad J, Kongkam P, Kullavanijaya P. Risk of bacteremia in bleeding and nonbleeding gastric varices after endoscopic injection of cyanoacrylate. *Endoscopy* 2008; 40: 644-649 [PMID: 18561097 DOI: 10.1055/s-2008-1077294]
64 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Cai FC, Huang QY, Linghu EQ, Li W, Chai GJ, Sun GH, Mao YP, Wang YM, Li J, Gao P, Fan TY. Treatment of gastric varices by endoscopic sclerotherapy using butyl cyanoacrylate: 10 years' experience of 635 cases. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 2081-2085 [PMID: 18167180]
65 Hussain I, Kwek AEB, Meyyur Aravamudan V, Chong CH, Ang TL. A Rare Case of Retrogastric Abscess Occurring Six Months after N-Butyl-2-Cyanoacrylate Injection into Gastric Varices. *Case Rep Med* 2018; 2018: 7028578 [PMID: 29535766 DOI: 10.1155/2018/7028578]
66 Yip SWY, Li YL, Chu YLE, Mak JYH, Li JYY, Lee KH, Lee R. Adrenal and renal abscesses following glue embolization of gastric varices: a case description. *Quant Imaging Med Surg* 2020; 10: 1566-1569 [PMID: 32676374 DOI: 10.21037/qims-19-1026]
67 Liu C, Ma L, Wang J, Li F, Tseng Y, Luo T, Zeng X, Chen S. Prophylactic use of antibiotics in endoscopic injection of tissue adhesive for the elective treatment of gastric varices: A randomized controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1486-1491 [PMID: 31245885 DOI: 10.1111/jgh.14769]
68 Soualy A, Walter A, Sutter O, Nault JC. Acute pericarditis: A rare complication of gastric variceal obturation with cyanoacrylate glue. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: e25-e28 [PMID: 31401042 DOI: 10.1016/j.clinre.2019.06.016]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年9月8日; 30(17): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2022 年 9 月 28 日　　第 30 卷　　第 18 期　　(Volume 30 Number 18)



18/2022

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 18>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年九月二十八日 第三十卷 第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年9月28日 第30卷 第18期 (总第710期)

述评

783 代谢相关脂肪性肝病与病毒感染疾病相关性研究进展
池肇春

基础研究

795 新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性分析
李燕, 闫婧爽, 闫斌, 孟科

临床研究

803 H101对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的调控作用及其相关机制研究
邵苏, 徐鹏飞, 占小平
810 非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析
宣骏梅, 李刚, 马建永

文献综述

817 抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式研究新进展
郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳, 杨薇
823 炎症性肠病患者心理弹性水平及影响因素的研究进展
赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴

消　　息

794　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
802　《世界华人消化杂志》修回稿须知
809　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

李德春, 主任医师, 硕士生导师, 徐州市中心医院放射科主任, 儿童生长发育中心主任. 科技部重点专项评审专家, 江苏省重点专科学科带头人, 江苏省“333工程”高层次人才, 江苏省卫生拔尖人才, 徐州市优秀专家. 获江苏省医学新技术引进奖4项; 徐州市科技进步奖5项; 徐州市医学新技术引进奖6项; 国家实用新型专利4项. 发表中华级论文26篇, SCI论文6篇, 主编专著5部. 重点研究方向为消化道影像、动力与消化道疾病介入治疗.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-09-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 18 September 28, 2022

EDITORIAL

783 Progress in understanding of association between metabolic associated fatty liver disease and viral infectious diseases
Chi ZC

BASIC RESEARCH

795 Feasibility and safety of a novel string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal and gastric examination in a porcine model
Li Y, Yan JS, Yan B, Meng K

CLINICAL RESEARCH

803 Effects of H101 on proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells and underlying mechanisms
Shao S, Xu PF, Zhan XP

810 Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and coronary plaque stability and risk factors for composite cardiovascular adverse events
Xuan JM, Li G, Ma JY

REVIEW

817 Recent advances in research of modes of hepatocyte death in anti-tuberculosis drug-induced liver injury
Guo YQ, Zhang YJ, Pan YZ, Wu MY, Liu J, Yang W

823 Progress in research of level of psychological resilience and its influencing factors in patients with inflammatory bowel disease
Zhao YE, He XF, Zhu XQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 18 September 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De-Chun Li, Chief Physician, Xuzhou Central Hospital, No. 199 Jiefang South Road, Quanshan District, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China. lidechun7878@sina.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 28, 2022

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: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 783-794

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.783

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

述评 EDITORIAL

代谢相关脂肪性肝病与病毒感染疾病相关性研究进展

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: 2022-05-26
修回日期: 2022-06-13
接受日期: 2022-08-25
在线出版日期: 2022-09-28

Progress in understanding of association between metabolic associated fatty liver disease and viral infectious diseases

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: 2022-05-26
Revised: 2022-06-13
Accepted: 2022-08-25
Published online: 2022-09-28

Abstract

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic liver disease with the highest incidence in the world, which affects 1/4-1/3 of the world population and has a serious effect on people's health. As is a multi-systemic disease, MAFLD is closely related to the occurrence and prognosis of many diseases. Studies have shown that MAFLD is associated with viral infectious diseases, and their interaction affects the prognosis of the disease. This paper reviews the research progress in this field in recent years.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabolic associated fatty liver disease; Viral infection; Diseases; Pathogenesis; Prognosis

Citation: Chi ZC. Progress in understanding of association between metabolic associated fatty liver disease and viral infectious diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 783-794
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/783.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.783

摘要

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是当前世界上发病率最高的慢性肝病, 其发病率约占世界人口的1/4-1/3, 严重影响人民健康. MAFLD又是一种多系统疾病, 与众多疾病的发生和预后密切相关. 随着研究的深入, 研究显示MAFLD也与病毒感染疾病相关, 相互作用影响疾病预后. 本文就对这方面的近年研究进展进行评述.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 病毒感染; 疾病; 发病机制; 预后

核心提要: 代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是一个多系统疾病, 本文介绍其与病毒感染性疾病的相关性, 由于相互影响加重了各自疾病的严重度, 也增加了治疗难度. 本文主要对COVID-19、乙肝病毒和丙肝病毒与代谢相关脂肪性肝病的相关性研究现状进行评述.

文献来源: 池肇春. 代谢相关脂肪性肝病与病毒感染疾病相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 783-794
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/783.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.783

0 引言

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是与肥胖、胰岛素对抗(insulin resistance, IR)和代谢综合征紧密相关的一种代谢疾病, 虽然MAFLD被认为是代谢综合征的肝脏表现, 但有多种因素可以加速疾病的进展. 这些危险因素包括饮食、生活方式、遗传特性、药物摄入、男性性别和特殊感染等.

代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohe-patitis, MASH)患者经常表现出肠道功能失调和肠屏障通透性增加[1]. 这可能导致致病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)易位, 其中最重要的是脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS). 值得注意的是, 几种传染病如新型冠状病毒(corona virus disease 2019, COVID-19)、肝炎病毒感染也可直接或间接导致肝脏脂质积聚和炎症从而加重MAFLD, 并相互作用加重肝脏疾病. 据报道最多见的感染因素是幽门螺杆菌[2]、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、冠状病毒和人体免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)[3,4]. 本文就MAFLD与病毒感染疾病的相关性研究进行评述.

1 冠状病毒与代谢相关脂肪性肝病

与新冠肺炎相关的肝损害, 其患病率从14%-50%以上[5-7]. 在多系列病人的研究中, 检测到的主要生化改变为20%患者呈现氨基转移酶增高, 氨基转移酶的升高通常是为期短暂的. 其次是10%的病例出现胆红素略有增加. 另一方面, 胆汁淤积的其他指标, 如γ-谷氨酰基转移酶(γ-glutamyl transferase, γ-GT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的升高相对较少. 在严重新冠肺炎患者中, 低白蛋白血症通常是一种比较常见的发现; 然而, 它并没有伴随着其他显示肝衰竭的数据发生. 迄今为止, 尚无报告COVID-19感染继发严重急性肝损害的病例报告[8].

在临床上与COVID-19感染和肝损害有关的主要因素是肺受累导致缺氧、静脉充血伴肝脂肪变性、免疫细胞作用、药物性肝损害、合并凝血障碍和细胞因子风暴. MAFLD本身可能是由于持续的脂肪毒性、慢性炎症状态、代谢综合征、氧化应激反应和免疫反应所致, 也可能是其他同时存在的代谢紊乱, 这些代谢紊乱将加重新冠肺炎的临床进程. 患者也可能会因持续感染新冠肺炎造成的损害而加重先前的肝病[9].

1.1 COVID-19引起MAFLD肝损伤的发病机制 新冠肺炎患者肝损害的机制复杂, 其中病毒或免疫系统对肝细胞的作用及药物的肝毒性作用尤为突出. 包括几种损伤机制: (1)一旦COVID-19在肠道内发生可直接引起细胞损伤, 同时病毒还可通过门静脉流向肝脏, 并通过血管紧张素转化酶2受体(angiotensin converting enzyme 2 receptor, ACE2 receptor)在肝细胞内复制病毒而直接引起肝损害, 而库普弗细胞试图对抗这种损伤也会引发局部炎症而导致肝脏损伤[10]; (2)慢性肝病伴新冠肺炎患者肝细胞缺氧可能导致ACE2受体和缺氧诱导因子(hypoxia inducible factors, HIFs)表达增加, HIFs是由缺氧激活的转录因子家族. 这种改变可能进一步加重代谢疾病, 如加重MAFLD的进展[11]; (3)系统和肝脏的先天免疫失调[12]. 肠细胞中的ACE2受体易发生病毒易位到肝脏, 具有通过网状系统进行病毒循环的潜能[13]. 由于细胞因子的产生而引起炎症, 它激活先天免疫细胞, 致使严重新冠肺炎感染患者的炎症标志物升高; ⑷肝脏的脂类生成和分解可驱动天然免疫激活, 可直接触发和放大肝脏炎症[14].

最近的研究表明, COVID-19病毒可能与位于肝细胞上的ACE2受体结合, 尤其是在胆管细胞中, 后者的表达更为丰富[15]. 健康肝脏可检测到低水平的ACE2 mRNA, 而肝硬化时ACE2 mRNA水平上调34倍, ACE2蛋白水平升高97倍. 在与受体结合并进入细胞后, 产生新的病毒RNA并合成组装和释放新病毒颗粒所需的结构蛋白. 相反, ACE2受体在肝细胞中的表达很少, 这可以解释缺乏出现典型的病毒性肝炎的分析数据和组织学特征[16].

在肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中, AngⅡ与其受体[AngⅡ1型受体(AT1R)]相连, 而Ang(1-7)与巨噬细胞活化综合征1(macrophage activation syndrome 1, MAS1)癌基因结合, 导致血管舒张, 减少炎症、细胞增殖、肥大和纤维化[17-19]. AngⅡ可激活肝细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族, 含3个嘧啶结构域(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体, 诱导caspase-1依赖的细胞凋亡, 促进-1β和白细胞介素-18的大量释放, 从而支持肝脏炎症、三酰甘油沉积和胰岛素对抗的过程, 触发MAFLD的进展和加重肝损害[20].

在一些严重的情况下, 过度觉醒已经发生了亲炎症的免疫系统, 其后果可能比病毒本身的细胞病变更具致命性. 然而, 在新冠肺炎的背景下, 这种免疫功能失调在肝脏上的后果还不清楚[21].

严重新冠肺炎患者常出现肝脏实验室参数改变. 感染COVID-19的患者通常也会出现肝脏脂肪变性, 而MAFLD将会加重新冠肺炎. COVID-19可诱导PAMP从肠道转移到肝脏, 启动Kupffer细胞和星状细胞活化, 从而促进急性炎症反应. 此外, 在细胞因子风暴期间, 肝脏可能会受到细胞因子的破坏或继发性打击. 直到今天, 胆管细胞是唯一已知的表达病毒进入受体ACE2的细胞, 目前认为, 新冠肺炎期间MAFLD进展的可能原因之一是与ACE2在小肠肠细胞上的高表达有关. 这可能会导致肠通透性增加和病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)转运到肝脏. 因此, 肝细胞因子风暴是对COVID-19和MERS-CoV感染的全身炎症反应, 包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、干扰素(interferon, IFN)-α、IFN-β、IFN-γ和趋化因子配体(chemokine ligand, CCL)2的释放, 加剧了肝脏炎症, 并促进MAFLD的进展[22].

在小鼠模型中研究指出, 肝脏脂肪变性通过核因子κB蛋白(nuclear factor kappa-B, NF-κB)活化和下游细胞因子生成引起炎症. MAFLD和MASH患者血清IL-6和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平均明显高于健康对照组. 此外, 在MAFLD和MASH患者中, 调节单核细胞/巨噬细胞迁移和浸润的趋化因子配体2/单核细胞趋化蛋白-1(chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1, CCL2/MCP-1)也被发现增加. 研究表明, MAFLD的特点是全身炎症程度较低, 且与健康人相比, 晚期肝纤维化患者的全身循环功能障碍指标明显增高, 促炎细胞因子如TNF-α、IL-6、IL-8、MCP-1、干扰素-γ诱导蛋白10(interferon gamma induced protein 10, IP-10)、巨噬细胞炎性蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)-1b水平明显增高. 另一方面, 在新冠肺炎患者中, 出现高度炎症, 被描述为高细胞分裂症或“细胞因子风暴”, 免疫亢进, 甚至在某些情况下, 已被报道出现继发性淋巴组织细胞增生症[5,23]. 据报道, 新冠肺炎患者的细胞因子之一是IL-1B, 它是下游的最终效应, 这是已知的肝细胞死亡机制[24]. 除IL-1B外, 其他细胞因子在新冠肺炎中也有增加, 包括IL-6、IP-10、 TNF、IFN-γ、血管内皮生长因子、巨噬细胞炎性蛋白(macrophage macrophage inflammatory protein, MIP)-1α和1β. 患有新冠肺炎的肥胖患者比非肥胖的COVID-19患者表现出更明显的炎症特征[25]. 地塞米松对严重新冠肺炎患者因为它能够抑制细胞因子的产生及其有害作用, 因此可降低病死率. 对于包括肝纤维化患者和新冠肺炎患者在内的MAFLD患者而言, 对“急性慢性炎症”过程的可能影响, 包括对地塞米松等皮质激素产生不同的抗炎反应的可能性值得进一步研究.

新冠肺炎与代谢疾病(如MAFLD)的另一个汇合点是内皮功能障碍. 肝脂肪变性患者的内皮功能障碍已被描述. 健康人比活检证实的MAFLD患者具有更好的内皮功能[26], 这在一定程度上解释了该人群心血管疾病风险增加的原因[27]. 内皮功能障碍引起血栓前状态导致新冠肺炎患者的血管闭塞和微血栓形成[28]. 此外, 内皮功能障碍可导致一氧化氮不足并导致血管收缩, 是致使患者血栓发生率增高的原因[29]. 最后, 参与肝纤维化的一些途径是决定MAFLD患者预后的关键事件, 在新冠肺炎患者中可能起着重要的作用. 其中重要作用的是RASS参与了肝纤维化的发展, 血管紧张素Ⅱ在星状细胞中诱导成纤维前表型, 在肝硬化的病理生理过程中起着重要的作用[30], 提示COVID-19可促进肝纤维化影响肝病预后 .

1.2 MAFLD可能促进细胞因子风暴综合征 观察研究表明[31], MAFLD合并COVID-19感染时血液中有较高水平的炎症标记物(C-反应蛋白、铁蛋白和D-二聚体)、中性粒细胞/淋巴细胞比率的增加以及炎症细胞因子和趋化因子的增加, 这些与疾病严重程度和预后不良有关.

先天免疫反应失调可能是新冠肺炎肝损伤的一个方面, 致使患者血清CRP、淋巴细胞、中性粒细胞和细胞因子水平异常等炎症标志物的激活. 暴发性和致命性高细胞分裂素血症可导致包括肝脏在内的组织和多器官损伤或衰竭. 炎症反应可引起肝肿大、血清转氨酶升高、黄疸和肝性脑病[32].

先天免疫细胞丰富的肝脏, 适应性反应的功能状态可能影响COVID-19感染的临床严重程度. 脂肪肝的存在由于功能状态降低可能影响免疫适应性反应. 此外, MASH的存在与细胞因子、氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激和NOD样受体家族pyrin域3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP 3)炎症小体激活有关. 因此, 新冠肺炎患者的MASH可以促进病毒诱导的细胞因子风暴综合征(cytokine storm syndrome, Css)发生[33]. 通过肝脏释放多种炎症介质, 导致发生严重的新冠肺炎. 肝脏中含巨噬细胞数量最多, 是一种强大的细胞因子产生者. 肝巨噬细胞由不同的细胞群组成, 包括以吞噬细胞为主的常住巨噬细胞(kupffer cells, KCs)和骨髓来源的单核细胞. 巨噬细胞在肝脏疾病的发生发展中起着重要的作用. 促炎巨噬细胞促进MAFLD的进展, 并决定疾病的

严重程度. 极化过程将肝巨噬细胞分化为亚表型, 由细胞因子、生长因子、脂肪酸、前列腺素和病原体分子组成微环境的信号[34]. 巨噬细胞亚表型根据对不同的炎症信号的反应可分为M1和M2两类. 巨噬细胞被Toll样受体(toll-like receptors, TLR)配体和辅助性T淋巴细胞1(helper T lymphocyte 1, Th1)免疫因子激活和刺激, 介导宿主以防御细菌、病毒或原生动物等病原体. 因此, M1巨噬细胞通过高水平的促炎细胞因子的表达来启动炎症过程, 并产生大量的活性氧和氮物种[36]. M2巨噬细胞具有抗炎作用, 促进组织修复和重塑, 但与M1巨噬细胞相比具有吞噬活性和表达不同的趋化因子谱[34,35].

同样, 在肝损伤的不同阶段, 常驻杀伤细胞(killer cells, KCs)和募集的单核巨噬细胞在炎症、纤维化和纤维溶解过程中都有重要的调节作用[35]. 认为MAFLD患者肝巨噬细胞的极化状态可被M1型巨噬细胞扭曲, 从而促进炎症抑制M2型巨噬细胞, 最后导致新冠肺炎发生[36].

研究认为, 肠道微生物失调是肝巨噬细胞产生促炎细胞因子的一种强有力的激活剂[37]. 肠道微生物失调是微生物群的一种扰动, 它促进微生物和微生物产物进入门静脉循环(代谢性内毒素血症). 肠道微生物群在MAFLD的进展中起着关键作用, 导致MASH和肝纤维化发生. 这表明来自不同器官的分子介质, 特别是脂肪组织和肠道, 参与了触发炎症途径的过程, 炎症途径可能随后发展为纤维化, 最终发展为肝硬化和癌变[38]. 小肠中ACE 2高表达, 新冠肺炎患者粪便中存在较高的病毒载量, 提示ACE在病毒感染和炎症中起着重要作用. 它与新冠肺炎患者中常见的胃肠道症状与肝损伤标志物有关, 表明肝脏病原体相关分子模式增加, 这可能是Css扩增的一个原因. 肠道微生物群影响肺部疾病的作用已得到充分讨论, 肠道微生物群可能对冠状病毒疾病的感染具有保护作用, 这可能解释了为什么一些新冠肺炎患者是无症状的[39]. 新冠肺炎患者消化道症状的严重程度随着呼吸道症状和肝脏损害的加重而加重, 目前尚不清楚这是否会导致高水平的细胞死亡或增加肠道屏障的通透性. 然而, 肠道症状与肝损害标志物相关, 这支持了病原体相关分子模式(PAMP向肝脏传播的理论. 这一过程可以通过“触发”免疫系统的过度活动来增加新冠肺炎的严重性. MAFLD患者的危险性增加可能是由于肠道感染COVID-19, 导致严重新冠肺炎的全身免疫功能障碍有关, 这一过程也可能是肥胖、2型糖尿病(type2 diabetes mellitus, T2DM)甚至IBD发病风险增加的原因之一, 此与肠道微生物群、肠道炎症和屏障完整性紊乱有关. 由于代谢性疾病, 肠-肝轴改变可能导致严重的新冠肺炎进展[40].

研究发现MAFLD增加了严重新冠肺炎的风险, 这与以前的研究是一致的. MAFLD患者过多的游离脂肪酸进入肝脏, 然后启动Kupffer细胞. 由于MAFLD患者肝脏先天免疫紊乱, Kupffer细胞的极化状态由抗炎M2向促炎M1转变, 从而增加TNF-α、IL-6其他细胞因子的产生[41]. 研究表明白细胞介素-6参与了细胞因子“风暴”, 这种“风暴”可能是新冠肺炎病恶化的主要原因[42]. 因此, 推测这可能是MAFLD加重新冠肺炎的机制之一.

1.3 MAFLD对新冠肺炎患者预后的影响 代谢疾病是影响新冠肺炎严重程度的危险因素, COVID-19合并代谢性疾病(即肥胖和糖尿病)患者的死亡率明显高于对照组[43].

在几份报告中, 已经观察到有脂肪肝的新冠肺炎患者与无脂肪肝的患者相比, 患严重急性脂肪肝的风险增加了4倍[44]. MAFLD患者发生肝生化异常的可能性较高, 呼吸疾病进展的风险也较高, 住院期间肝损伤较多, 病毒消失时间较长[45]. 目前认为代谢相关脂肪性肝病的存在可能是出现新冠肺炎症状、严重和进展性的危险因素[44,46,47].

Sachdeva等人[48]的一项综合分析显示, 即使在对肥胖进行调整后, MAFLD与严重新冠肺炎的风险也会增加. 在MAFLD患者中, 新冠肺炎的进展似乎与年龄有关. 一项多中心的初步分析报告, 60岁以下的MAFLD患者与无MAFLD的患者相比, 严重型MAFLD的新冠肺炎的患病率高出2倍以上, 而在多变量分析中, 老年MAFLD患者与疾病的严重程度无关[49], 值得进一步研究.

MAFLD肝纤维化的存在, 会增加新冠肺炎恶化的风险(机械通气、急性肾损伤和高死亡率)[50]. 纤维化4记分(fibrosis 4 score, FIB-4)或代谢相关脂肪性肝病纤维化记分(MAFLD fibrosis score, MFS)增高的MAFLD患者更有可能患有严重的新冠肺炎. 因此, MAFLD患者可能容易发生COVID-19感染及其并发症. 目前对MAFLD和新冠肺炎之间的联系还不完全清楚, 特别是因为在大多数情况下, 缺乏有关感染前肝脏疾病病史的信息[22]. 有待进一步的研究. 到目前为止, 需要更多的研究来了解MAFLD的遗传倾向对新冠肺炎的易感性和严重程度的影响, 特别是住院风险和死亡率, 其中还包括与肥胖、血脂异常和T2DM的关系.

2 乙型肝炎与代谢相关脂肪性肝病

根据MAFLD的定义, 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)与MAFLD(HBV-MAFLD)的结合将成为MAFLD的一

个重要亚型. 研究结果表明, HBV-MAFLD患者的代谢特征与单纯MAFLD相似, 可能由于HBV感染的存在致使MAFLD的脂肪变性程度较低有关, 但MAFLD的炎症和纤维化程度较高[51].

HBV-MAFLD是亚洲国家MAFLD的一种特殊亚型. 研究发现, HBV感染前后MAFLD患者的代谢成分无明显差异. 肝脂肪变性与HBV感染的关系尚不清楚. 实验结果表明, 乙肝病毒X蛋白通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ、甾醇调节元件结合蛋白1和肝脂肪酸结合蛋白1诱导肝脏脂肪沉积, 提示乙肝病毒本身可能导致肝脏脂肪变性. 几项大规模的样本研究显示, HBsAg与未来MAFLD的风险呈负相关[52,53]. 结果表明, 伴随HBV感染导致的脂肪变性程度较低. 提示MAFLD的新定义对HBV感染与脂肪肝的相关性影响不大, 即HBV感染与MAFLD脂肪变性程度较低有关. 但HBV感染单独增加了炎症和纤维化的风险. 乙肝病毒感染使晚期纤维化的几率增加至少3倍, 炎症增加4倍. 这一结果提示HBV感染是MAFLD纤维化的独立危险因素. 因此, 对于MAFLD合并HBV感染的患者, 需要对这两种肝病进行更密切的监测和干预, 因为两种致病风险的存在可能会加速疾病的进展.

随着MAFLD在HBV感染最常见的地区的流行率迅速上升, 大量人群有可能出现2种伴随性肝病, 这可能会对HCC、肝硬化和死亡的风险产生协同效应. 因此, 严重肝脂肪变性与慢性乙型肝炎患者导致更严重的肝纤维化和更高的肝癌风险有关[54-56].

在一大型多种族多中心队列研究中发现, 在MAFLD患者中, 伴发的脂肪性肝炎并没有增加不良结果的风险. 最近的各种研究表明, 肥胖大流行已在西方世界以外蔓延到乙型肝炎流行地区, 导致慢性乙型肝炎患者脂肪肝疾病的发病率增加[57-59]. 慢性乙型肝炎患者合并脂肪变性的临床相关性一直存在争议, 因为包括Meta分析在内的几项研究无法确定脂肪变性是不良反应的危险因素. 造成这些矛盾结果的原因之一可能是与HBV感染的脂肪效应有关. 研究发现, 乙型肝炎和脂肪变性患者的HBsAg清除率也可能增加3倍. 这种复杂的相互作用可能导致低估HBV的脂肪形成效应, 从而使对慢性乙型肝炎患者脂肪肝疾病的临床相关性研究复杂化.

另一个观察发现有14%的脂肪肝患者不符合MAFLD标准. 这可能反映出乙肝相关脂肪变性或所谓的瘦型脂肪肝病. 与无脂肪肝的慢性乙型肝炎患者相比, 这些患者的不良结果风险没有增加. 这些发现进一步证明代谢功能障碍的重要性, 而不是脂肪肝本身具有不良结果[60].

鉴于代谢健康在慢性乙型肝炎患者中的重要性, 建议对疾病管理采取多学科方法. 这包括检查和治疗代谢性共病和提供生活方式干预方案. 此外, 为了防止因慢性乙型肝炎而导致的疾病进展, 早期抗病毒治疗在这一人群中的作用值得商榷. MAFLD的回归、代谢健康的改善或早期治疗对慢性乙型肝炎患者肝脏相关的结果是否有利, 尚有待确定.

总之, 研究表明, MAFLD与CHB患者的肝受损、肝细胞癌有着独立的联系. 在MAFLD患者中, 伴发的脂肪性肝炎不影响不良结局的风险. 这些发现为新的MAFLD标准在CHB中的临床应用提供了第一证据, 并强调了代谢健康在这些患者中的重要性[61].

3 丙型肝炎

丙肝病毒进入肝细胞是由清道夫受体B类Ⅰ型(secavenger receptor class B type 1, SR-BI)、分化簇(cluster of differentiation, CD)81和连接蛋白1(claudin 1, CLDN 1)介导的[62]. 在人类和黑猩猩中CD81的细胞外大环区高度保守, 这可能与HCV感染具有种属特异性的特性有关. HCV还被证明与其核衣壳核心结合在二酰甘油酰基转移酶-1(diacylglycerol acyltransferase-1, DGAT1)上, 进一步强调了HCV感染与肝细胞脂质代谢之间的密切联系.

全世界约有2.5%的人口感染丙型肝炎病毒. 这些病例中有70%伴有肝脏脂肪变性, 约20%患有肝硬化. 同时存在的慢丙肝(chronic hepatitis C, CHC)和MAFLD被证明会导致疾病进展或阻止有效的治疗. 与无CHC的高危患者相比, 患有CHC的患者患2型糖尿病的风险高11倍. 此外, 患有CHC似乎也增加了在没有易感因素的患者中患2型糖尿病的风险. 慢性HCV感染期间的肝脂肪变性可促进坏死、炎症和纤维化. 此外, “HCV相关代谢异常综合征”的存在被认为是型肝炎患者存在代谢综合征特征的一个可能的分子基础[63].

3.1 HCV相关性脂肪变性的分子机制 各种研究表明, 肝脏中过多的脂质是维持HCV生命周期的关键. 根据一些证据, HCV可能直接导致肝细胞脂质积聚. 有几种机制与HCV相关脂肪变性的发展有关(图1).

3.1.1 HCV病毒蛋白直接参与肝细胞内三酰甘油的积累: G-3型丙肝患者脂肪变性较多见, 强调HCV核心蛋白和非结构蛋白5A(nonstructural protein5A, NS5A)在干预脂质代谢中的作用. 这些蛋白质抑制微粒体三酰甘油转移蛋白(triacylglycerol transfer protein, MTP), MTP是一种负责极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)组装的酶, 从而导致肝细胞中三酰甘油的积累, 结果导致脂肪变. 线粒体功能障碍还

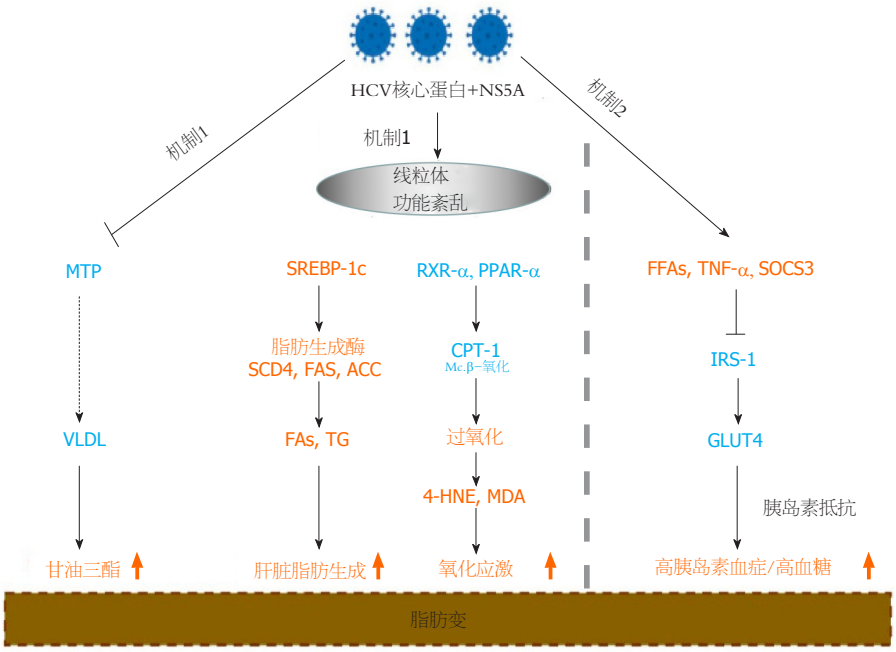


图 1　丙型肝炎病毒对肝脏脂肪变性的影响. 橘色和蓝色分别表示上调和下调. HCV: 丙型肝炎病毒; MTP: 微粒体三酰甘油转运蛋白; VLDL: 极低密度脂蛋白; SREBP−1c: 甾醇调节元件结合蛋白1c; SCD4: 甾醇辅酶4; FAS: 脂肪酸合成酶; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; PPAR−α: 过氧化物酶体增殖物激活受体α; CPT−1: 肉碱棕榈酸转移酶−1; 4−HNE: 4−羟基壬烯醛; MDA: 丙二醛; FFA: 游离脂肪酸; TNFα: 肿瘤坏死因子α; SOCS3: 细胞因子信号转导抑制因子3; IRS−1: 胰岛素受体; Mc.β−oxidation: 线粒体β−氧化; GLUT−4: 葡萄糖转运体4型;; NS5A: HCV非结构蛋白5A; RXR−α: 维甲酸核内受体α. Citation: Siphepho PY, Liu YT, Shabangu CS, Huang JF, Huang CF, Yeh ML, Yu ML, Wang SC. The Impact of Steatosis on Chronic Hepatitis C Progression and Response to Antiviral Treatments. *Biomedicines* 2021; 17; 9: 1491.

可能通过激活甾醇调节元件结合蛋白(sterol sterol regulatory element binding protein, SREBP 1c)信号通路或抑制维甲酸X受体α(retinoic acid X receptor α, RXR-α)和过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome peroxisome proliferator activated receptor α, PPAR-α), 作为脂肪酸β-氧化的关键调节因子, 与HCV患者的脂肪变性有关. HCV核心蛋白上调SREBP-1c, 从而激活甾醇辅酶A脱氢酶4(sterol sterol CoA dehydrogenase 4, SCD4)、乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty fatty acid synthase, FAS), 从而促进肝脏中脂肪酸的产生和三酰甘油的积累. 该蛋白进一步抑制RXR-α和过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferation activated receptor-α, PPAR-α), 它们是调控线粒体肉碱棕榈酰基转移酶1(carnitine carnitine palmitoyl transferase 1, CPT-1)的转录因子, CPT-1是一种催化脂肪酸进入线粒体进行β氧化的酶. 因此, 由于CPT-1被下调, 导致线粒体功能障碍和脂质氧化激活过氧化物酶体和雌激素受体(estrogen receptor, ER). 结果产生的过氧化产物4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malondialdehyde, MDA), 加重了氧化应激, 导致脂肪变性发生[64].

3.1.2 *肝脏脂肪变性与胰岛素对抗的密切联系*[65]: 在肝脏胰岛素抵抗中, 肝脏葡萄糖的清除受到损害, 后来由于胰腺分泌胰岛素的增加而得到补偿; 然而, 这不仅导致高胰岛素血症, 而且导致过度刺激脂肪生成, 最终导致脂肪变性. IR可能是由于过量的游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)或细胞因子信号抑制因子3(Cytokine signal inhibitor 3, SOCS 3)导致胰岛素受体底物信号通路1(insulin receptor substract-1, IRS-1)的下调所致. 其中丙型肝炎病毒核心蛋白再次涉及到促进FFA吸收. 这会抑制葡萄糖转运体4型(glucose transporter type 4, GLUT-4)摄取葡萄糖, 从而增加血糖和胰岛素水平, 导致脂肪变[66]. 虽然在HCV患者中这一确切的机制仍不清楚, 但已经提出的一些观点表明, HCV核心与NS5A蛋白之间存在着相互作用, 以及参与调节脂质代谢的其他因素, 其详细机制有待进一步证实.

3.2 HCV基因型特异性脂肪发生的分子机制 脂肪变性对CHC进展的影响似乎是基因型特异性的, 脂肪变性主要与宿主因素(肥胖、糖尿病、高血压和代谢综合征)(G-1/2)[64]和病毒蛋白(G-3)感染有关. 考虑到HCV脂肪变性与MAFLD模式的相似性, HCV相关脂肪发生可能通过以下步骤发生: 脂肪底物增加, 新生脂肪生成增加, 脂肪底物氧化减少, 肝脂肪底物向血流输出减少. 此外, 这些类似MAFLD的脂肪形成机制也适用于所有HCV基因型, 其中G-3 CHC似乎通过MTP、

PPAR-α、SREBP-1c及磷酸和张力素同源物(磷酸酶-张力蛋白基因, (phosphatase and tensin homologue gene, PTEN)的显著变化, 扩增了与MAFLD相关的脂肪性分子机制所致. 与G-1/2相反, G-3CHC患者MTP和PPAR-α活性明显降低, 并分别下调了脂质生成和β-氧化的输出. 另外, G-3 CHC通过PTEN失活而比G1更有效地激活SREBP-1c, 从而导致新的脂肪生成[67]. 这些G-3CHC放大的脂肪形成机制可能是由于该基因型核心蛋白氨基酸序列的特殊差异所致. 另一方面, HCV相关脂肪变性“代谢型”的致病机制仍不明确. 然而, 最近的研究表明胰岛素对抗、肥胖和脂肪细胞因子的失调可能是其中的因素.

此外, 氧化损伤对CHC的组织学和代谢特征的影响在非G-3中更为明显, CHC感染的患者在这组中经历了更严重的脂肪变性. 因此, 胰岛素对抗和氧化应激被认为是这组脂肪变性的独立危险因素. 此外, 一项研究中的基因表达分析揭示了G-1与G-3肝脏相比, 如何诱导某些脂肪性途径增加脂肪酸降解和降低胆固醇输出[67].

事实上, 在87%的G-3和56%的G1型HCV患者中, 发现脂代谢调节因子碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate carbohydrate response element binding protein, ChREBP)在G1感染的肝脏中显著表达, 碳水化合物反应元件结合蛋白在脂类稳态中的确切作用仍存在争议, 该蛋白的过度表达维持了胰岛素信号的敏感性, 并诱导了脂肪酸调节的乙酰辅酶A羧化酶的表达, 同时, 敲除该基因可改善肥胖小鼠的肝脏脂肪变性和胰岛素对抗[67].

3.3 HCV相关性脂肪变性与肝外表现 HCV与多种肝外疾病有关, 包括代谢紊乱, 如代谢综合征、动脉粥样硬化、糖尿病和胰岛素对抗[68,69]. CHC通常与脂肪变性相关, 这反过来又与代谢综合征有关, 代谢综合征是一种宿主相关因子, 可显著加速CHC肝纤维化的进展[70,71]. 代谢综合征影响发达国家约33%的人口, 其中33%的代谢综合征患者出现MASH. 胰岛素对抗被认为是MAFLD/MASH和代谢综合征之间的关键致病因素[72], 显然, 由此可见CHC与代谢综合征, MAFLD和代谢综合征以及MAFLD和CHC之间的联系已经建立起来[73].

如上所述考虑到代谢综合征是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和T2DM的一个既定危险因素, MAFLD和CHC与CVD和T2D的发病率增加有关[74]. 脂肪堆积和肝纤维化可能是MAFLD、HCV或HIV患者发生T2DM和CVD的常见决定因素.

MAFLD患者的类似并发症已被进一步研究证实. Mets分析显示合并MAFLD患者的高CVD风险可能是由FFAs共同引起的纤维化分期、脂肪变性程度或氧化应激的增加所致. HCV感染同样被认为是T2DM和CVD相关并发症的潜在危险因素[74]. 丙型肝炎病毒核心蛋白上调TNF-α和细胞因子信号转导抑制因子3, 分别引起胰岛素对抗受体-1/胰岛素对抗受体-2(IRS-1/IRS-2)的磷酸化和泛素化, 阻止其与胰岛素受体的结合, 进一步阻断其激活. 胰岛素对抗时通过蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)调节多种代谢功能作用, 包括脂解、蛋白质和糖原合成、糖异生和葡萄糖转运体-4. 最后, 胰岛素对可能通过激活胞内丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路(参与心脏和血管疾病的发病机制)而导致T2DM患者引起高血糖和CVD[75].

3.4 抗病毒治疗对HCV相关脂肪变性、肝外表现的影响 针对病毒复制机制的无干扰素的二丙酮醇直接抗病毒药(direct-acting/antiviral/agents, DAA)已经取代了丙型肝炎治疗中基于IFN的治疗, 成功地治愈了大量的患者, 包括那些高风险的肝癌患者或相关疾病, 如肾功能不全、冠心病和代谢综合征. 虽然DAAs显著提高了HCV感染患者的治疗效果[76], 但在此治疗后肝脂肪变性对持续病毒应答率(sustained virological response, SVR)影响机制尚不清楚. 然而, 已经提出的是DAAs和SVR对HCV脂肪变性的影响. 大量研究表明, HCV感染上调了甾醇调节元件结合蛋白(SREBP-1c), 同时下调了MTP和肉碱棕榈酰基转移酶1(CPT-1), 这两种元素可促进脂肪生成、VLDL-C分泌和线粒体β-氧化的调节. 因此, 根据Kawagishi等人[77]的研究, 通过DAA法疗根除HBV应成功下调SREBP 1c, 同时上调MTP和CPT-1. 因此, 脂肪生成减少, VLDL分泌增加[78]. 这就进一步论证了DAAs根除HCV是如何影响肝脏脂肪变性和动脉粥样硬化风险的. 结果表明, SVR24h受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)的总体变化显著升高, 而且这些变化与脂肪变性的基线值呈负相关, 因此, 重度脂肪变性患者的CAP值下降, 而较低的脂肪变性患者的CAP值升高. 由于降低MTP而导致VLDL分泌受损, 已被认为可导致HCV患者低胆固醇血症和三酰甘油水平下降, 结果DAA治疗成功地减少了大多数患者的脂肪变性和肝脏炎症[79].

除了脂肪变性的改善外, DAAs还与胰岛素对抗减轻有关, 从而显著减少了CHC的两种主要的肝外表现: 即T2DM和CVD. 在研究SVR对HCV患者DAA治疗后颈动脉粥样硬化程度的影响时, 报告指出获持续病毒应答率(SVR)后9-12 mo颈动脉内膜中层增厚减少. 可

见HCV感染患者的HCV清除率与心血管疾病的减轻有关[80].

总之, 虽然有人认为肝脂肪变性通过Janut酪氨酸激酶/信号传导及转录激活蛋白(janus tyrosine Kinase/Signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号传导缺陷对IFN基础治疗后的SVR产生负面影响, 但无IFN DAA治疗却明显改善了脂肪变性. 研究证实, 以G-3 HCV感染患者脂肪变性的显著变化与获得SVR最为明显, 因此, 进一步明确了HCV不同基因型的分子通路可能会提高干扰素和无干扰素DAA治疗的成功率.

4 人体免疫缺陷病毒与代谢相关脂肪性肝病

HIV是一种单链RNA病毒, 属于病毒科, 分为HIV-1和HIV-2. 每天约有14000人感染艾滋病毒[81]. HIV感染者脂肪肝发生率高达48%. 与未感染的患者相比, 伴有炎症和纤维化[82,83]. 除了代谢诱导剂外, 多个HIV特异性因素包括病毒本身、肠-肝轴和高活性抗逆转录病毒治疗, 被认为有助于HIV感染者发生MAFLD.

抗HIV治疗促进MAFLD的发展, 即摄入核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIS)、非核苷类逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂, 往往伴随着脂肪营养不良, 这一过程最终导致脂肪细胞储存缺乏, 过多的脂肪酸和三酰甘油导致脂肪肝发生[83].

NRTIS, 特别是胸苷类似物, 可引起低脂联素血症、高三酰甘油血症和脂肪营养不良. 同时也具有线粒体毒性, 可导致活性氧的生成和脂肪酸的β氧化, 引起微囊状肝脂肪变性. 另一方面, 摄入蛋白酶抑制剂聚异戊二烯(polyisoprene, PIs), 会通过抑制葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT 4)而导致胰岛素抵抗. 利托那韦(Ritonavir)能诱导小鼠SREBP-1和SREBP-2易位, 促进脂肪生成和胆固醇生物合成的转录因子, 可能与脂肪肝的发生发展有关. 高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)还能改变与脂肪营养不良相关的生长激素分泌, 胰岛素抵抗以及诱导的脂肪营养不良, 可导致体脂再分布和脂肪肝发生[84,85].

5 人巨细胞病毒与代谢相关脂肪性肝病

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, CMV)CMV感染与发生MAFLD的代谢危险因素之间的相关性似乎与性别和体重指数(body mass index, BMI)有关. CMV感染似乎只与女性的代谢综合征有关. 正常体重的CMV免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)血清阳性女性的血脂异常和代谢综合征的人巨细胞病毒感染患者发生MAFLD的患病率较高. CMV可通过新生脂肪生成和氧化应激促进MAFLD发生. 体外分析表明, CMV感染的人成纤维细胞乙酰辅酶A羧化酶(acetyl coenzyme A, ACC)活性增加, ACC是新生脂肪生成途径中的第一个限速酶, 受SREBP-1c的调控[86]. 表达CMV衍生调节即刻早期蛋白IE2(由基因UL122编码)的小鼠SREBP-1c基因和蛋白表达增加, 与肝脏脂肪变性有关[87]. 感染CMV的成纤维细胞表现出有增加质量和线粒体膜电位的压力增高[88], 这可能引起氧化应激, 诱发高三酰甘油和高脂肪酸血症发生, 从而导致MAFLD的进展.

6 结语

由于非酒精脂肪性肝病改名定义为《代谢相关脂肪性肝病》, 明确了其核心是脂质代谢、胰岛素抵抗、肥胖、免疫紊乱、菌群失调相关性疾病, 新的命名可以更好的定义MAFLD患者群体, 并有助于患者的疾病分型; 新的命名论证了MAFLD的高度异质性, 提出了MASH新药研发和肝纤维化无创诊断的临床研究对策. 修订后的名称的预期效益可与先前的建议相媲美. 首先, 向包容性诊断标准的转变即代谢功能障碍的存在, 而不是没有其他疾病--更好地反映了我们对主要驱动MAFLD的潜在代谢功能障碍的了解. 第二, 这个术语应该更好地定义MAFLD患者的数量, 从而改进患者的分型, 为个性化的医学和更好的临床试验铺平道路. 第三, 这个定义没有提及酒精, 避免了酒精性肝病的诊断和MAFLD之间的竞争, 减少了羞辱患者的风险[89]. 随着定义上的改变和研究的开展与深入, 将会给MAFLD及其与系统疾病的相关性带来新的认识与结果, 期待MAFLD新贡献, 为MAFLD的诊治提出更多可行的新策略, 奋斗谱新篇, 一起向未来.

7 参考文献

1 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-295 [PMID: 29154964 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014]

2 Tang DM, Kumar S. The Association Between Helicobacter pylori Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 5 [PMID: 28155087 DOI: 10.1007/s11894-017-0545-1]

3 van Welzen BJ, Mudrikova T, El Idrissi A, Hoepelman AIM, Arends JE. A Review of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients: The Next Big Thing? *Infect Dis Ther* 2019; 8: 33-50 [PMID: 30607807 DOI: 10.1007/s40121-018-0229-7]

4 Boeckmans J, Rombaut M, Demuyser T, Declerck B, Piérard D, Rogiers V, De Kock J, Waumans L, Magerman K, Cartuyvels R, Rummens JL, Rodrigues RM, Vanhaecke T. Infections at the nexus of metabolic-associated fatty liver disease. *Arch Toxicol*

2021; 95: 2235-2253 [PMID: 34027561 DOI: 10.1007/s00204-021-03069-1]
5 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506 [PMID: 31986264 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5]
6 Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020; 40: 998-1004 [PMID: 32170806 DOI: 10.1111/liv.14435]
7 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513 [PMID: 32007143 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
8 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720 [PMID: 32109013 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032]
9 Cordeiro A, Ribamar A, Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46: 101807 [PMID: 34543756 DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101807]
10 Lozano-Sepulveda SA, Galan-Huerta K, Martínez-Acuña N, Arellanos-Soto D, Rivas-Estilla AM. SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? *Ann Hepatol* 2020; 19: 592-596 [PMID: 32858226 DOI: 10.1016/j.aohep.2020.08.062]
11 Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 18-24 [PMID: 32274342 DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018]
12 Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-1034 [PMID: 32192578 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0]
13 Ji D, Xu J, Qin E, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Reply to: 'No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic-associated fatty liver disease'. *J Hepatol* 2020; 73: 718-719 [PMID: 32387073 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.039]
14 Bai L, Li H. Innate immune regulatory networks in hepatic lipid metabolism. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97: 593-604 [PMID: 30891617 DOI: 10.1007/s00109-019-01765-1]
15 Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020; 130: 2202-2205 [PMID: 32217834 DOI: 10.1172/JCI137647]
16 Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020; 33: 1007-1014 [PMID: 32291399 DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x]
17 Kim KM, Roh JH, Lee S, Yoon JH. Clinical implications of renin-angiotensin system inhibitors for development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2021; 11: 2884 [PMID: 33536442 DOI: 10.1038/s41598-021-81959-1]
18 Grace JA, Casey S, Burrell LM, Angus PW. Proposed mechanism for increased COVID-19 mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Int* 2020; 14: 884-885 [PMID: 32886332 DOI: 10.1007/s12072-020-10084-4]
19 Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 905-919 [PMID: 33389262 DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6]
20 Zhang WJ, Chen SJ, Zhou SC, Wu SZ, Wang H. Inflammasomes and Fibrosis. *Front Immunol* 2021; 12: 643149 [PMID: 34177893 DOI: 10.3389/fimmu.2021.643149]
21 Cordeiro A, Ribamar A, Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46:101807 [PMID: 34543756 DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101807]
22 Assante G, Williams R, Youngson NA. Is the increased risk for MAFLD patients to develop severe COVID-19 linked to perturbation of the gut-liver axis? *J Hepatol* 2021; 74: 487-488 [PMID: 32574578 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.051]
23 Kalfaoglu B, Almeida-Santos J, Tye CA, Satou Y, Ono M. T-cell dysregulation in COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 538: 204-210 [PMID: 33220925 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.079]
24 Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363-374 [PMID: 32346093 DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8]
25 McNeill JN, Lau ES, Paniagua SM, Liu EE, Wang JK, Bassett IV, Selvaggi CA, Lubitz SA, Foulkes AS, Ho JE. The role of obesity in inflammatory markers in COVID-19 patients. *Obes Res Clin Pract* 2021; 15: 96-99 [PMID: 33390322 DOI: 10.1016/j.orcp.2020.12.004]
26 Al-Hamoudi W, Alsadoon A, Hassanian M, Alkhalidi H, Abdo A, Nour M, Halwani R, Sanai F, Alsharaabi A, Alswat K, Hersi A, Albenmousa A, Alsaif F. Endothelial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis with low cardiac disease risk. *Sci Rep* 2020; 10: 8825 [PMID: 32483260 DOI: 10.1038/s41598-020-65835-y]
27 Forlano R, Mullish BH, Nathwani R, Dhar A, Thursz MR, Manousou P. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2021; 19: 269-279 [PMID: 32188385 DOI: 10.2174/1570161118666200318103001]
28 Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 2020; 24: 353 [PMID: 32546188 DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7]
29 Ji D, Zhang M, Qin E, Zhang L, Xu J, Wang Y, Cheng G, Wang F, Lau G. Letter to the Editor: Obesity, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction associated fatty liver disease are proinflammatory hypercoagulable states associated with severe disease and thrombosis in Covid-19. *Metabolism* 2021; 115: 154437 [PMID: 33220249 DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154437]
30 Di Pascoli M, La Mura V. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis: There's room to try!. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 297-298 [PMID: 30220630 DOI: 10.1016/j.dld.2018.07.038]
31 Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 355-362 [PMID: 32376901 DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4]
32 Gao F, Zheng KI, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Chen YP, Targher G, Byrne CD, George J, Zheng MH. Association and Interaction Between Serum Interleukin-6 Levels and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 604100 [PMID: 33763027 DOI: 10.3389/fendo.2021.604100]
33 Vasques-Monteiro IML, Souza-Mello V. Coronavirus disease 2019 severity in obesity: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in the spotlight. *World J Gastroenterol* 2021; 27:

1738-1750 [PMID: 33967554 DOI: 10.3748/wjg.v27.i16.1738]
34 Alharthi J, Latchoumanin O, George J, Eslam M. Macrophages in metabolic associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1861-1878 [PMID: 32390698 DOI: 10.3748/wjg.v26.i16.1861]
35 Lichtnekert J, Kawakami T, Parks WC, Duffield JS. Changes in macrophage phenotype as the immune response evolves. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 555-564 [PMID: 23747023 DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.013]
36 Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 825-827 [PMID: 32540736 DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.013]
37 Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L, Grieco A, Van Vlierberghe H, Fahrner R, Patuto N, Bernsmeier C, Ronchi F, Wyss M, Stroka D, Dickgreber N, Heim MH, McCoy KD, Macpherson AJ. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237ra66 [PMID: 24848256 DOI: 10.1126/scitranslmed.3008618]
38 Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology* 2021; 73: 833-842 [PMID: 32780879 DOI: 10.1002/hep.31518]
39 Gasbarrini G, Dionisi T, Franceschi F, Gasbarrini A. Editorial - COVID-19 and the microbiota: new kids on the block. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 5189-5191 [PMID: 32432790 DOI: 10.26355/eurrev_202005_21218]
40 Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 766-773 [PMID: 32287140 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620]
41 Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 825-827 [PMID: 32540736 DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.013]
42 Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92: 424-432 [PMID: 31981224 DOI: 10.1002/jmv.25685]
43 Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. Nat Rev *Endocrinol* 2020; 16: 297-298 [PMID: 32242089 DOI: 10.1038/s41574-020-0353-9]
44 Gao F, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Chen YP, George J, Zheng MH. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 204-207 [PMID: 32436622 DOI: 10.1111/jgh.15112]
45 Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73: 451-453 [PMID: 32278005 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044]
46 Hegyi PJ, Váncsa S, Ocskay K, Dembrovszky F, Kiss S, Farkas N, Erőss B, Szakács Z, Hegyi P, Pár G. Metabolic Associated Fatty Liver Disease Is Associated With an Increased Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 626425 [PMID: 33777974 DOI: 10.3389/fmed.2021.626425]
47 Pan L, Huang P, Xie X, Xu J, Guo D, Jiang Y. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 153-157 [PMID: 33011088 DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.007]
48 Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med* 2020; 2: 2726-2729 [PMID: 33173850 DOI: 10.1007/s42399-020-00631-3]
49 Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Chen YP, George J, Zheng MH. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis. *J Hepatol* 2020; 73: 719-721 [PMID: 32348790 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.027]
50 Campos-Murguía A, Román-Calleja BM, Toledo-Coronado IV, González-Regueiro JA, Solís-Ortega AA, Kúsulas-Delint D, Cruz-Contreras M, Cruz-Yedra N, Cubero FJ, Nevzorova YA, Martínez-Cabrera CF, Moreno-Guillén P, Lozano-Cruz OA, Chapa-Ibargüengoitia M, Gulías-Herrero A, Aguilar-Salinas CA, Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU. Liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for adverse outcomes in COVID-19. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 525-533 [PMID: 33551355 DOI: 10.1016/j.dld.2021.01.019]
51 Wang MF, Wan B, Wu YL, Huang JF, Zhu YY, Li YB. Clinic-pathological features of metabolic associated fatty liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 336-344 [PMID: 33584066 DOI: 10.3748/wjg.v27.i4.336]
52 Wu YL, Peng XE, Zhu YB, Yan XL, Chen WN, Lin X. Hepatitis B Virus X Protein Induces Hepatic Steatosis by Enhancing the Expression of Liver Fatty Acid Binding Protein. *J Virol* 2016; 90: 1729-1740 [PMID: 26637457 DOI: 10.1128/JVI.02604-15]
53 Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, Ryu S. Hepatitis B virus infection and decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. *Hepatology* 2017; 65: 828-835 [PMID: 28035771 DOI: 10.1002/hep.28917]
54 Zhu L, Jiang J, Zhai X, Baecker A, Peng H, Qian J, Zhou M, Song C, Zhou Y, Xu J, Liu H, Hang D, Hu Z, Shen H, Zhang ZF, Zhu F. Hepatitis B virus infection and risk of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Liver Int* 2019; 39: 70-80 [PMID: 30025200 DOI: 10.1111/liv.13933]
55 Mak LY, Hui RW, Fung J, Liu F, Wong DK, Cheung KS, Yuen MF, Seto WK. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020; 73: 800-806 [PMID: 32504663 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.040]
56 Seto WK, Hui RWH, Mak LY, Fung J, Cheung KS, Liu KSH, Wong DK, Lai CL, Yuen MF. Association Between Hepatic Steatosis, Measured by Controlled Attenuation Parameter, and Fibrosis Burden in Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 575-583.e2 [PMID: 28970146 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.044]
57 Lee YB, Ha Y, Chon YE, Kim MN, Lee JH, Park H, Kim KI, Kim SH, Rim KS, Hwang SG. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019; 25: 52-64 [PMID: 30360031 DOI: 10.3350/cmh.2018.0040]
58 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
59 Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, Fujii H, Wu Y, Kam LY, Ji F, Li X, Chien N, Wei M, Ogawa E, Zhao C, Wu X, Stave CD, Henry L, Barnett S, Takahashi H, Furusyo N, Eguchi Y, Hsu YC, Lee TY, Ren W, Qin C, Jun DW, Toyoda H, Wong VW, Cheung R, Zhu Q, Nguyen MH. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 389-398 [PMID: 30902670 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30039-1]
60 Wong MCS, Huang JLW, George J, Huang J, Leung C, Eslam M, Chan HLY, Ng SC. The changing epidemiology of liver

diseases in the Asia-Pacific region. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 57-73 [PMID: 30158570 DOI: 10.1038/s41575-018-0055-0]
61 van Kleef LA, Choi HSJ, Brouwer WP, Hansen BE, Patel K, de Man RA, Janssen HLA, de Knegt RJ, Sonneveld MJ. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 2021; 3: 100350 [PMID: 34557660 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100350]
62 Miao Z, Xie Z, Miao J, Ran J, Feng Y, Xia X. Regulated Entry of Hepatitis C Virus into Hepatocytes. *Viruses* 2017; 9 [PMID: 28486435 DOI: 10.3390/v9050100]
63 Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* 2008; 47: 2127-2133 [PMID: 18446789 DOI: 10.1002/hep.22269]
64 Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152 [PMID: 15254578 DOI: 10.1172/JCI22422]
65 Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 3313-3327 [PMID: 29936596 DOI: 10.1007/s00018-018-2860-6]
66 Chen W, Li XM, Li AL, Yang G, Hu HN. Hepatitis C Virus Increases Free Fatty Acids Absorption and Promotes its Replication Via Down-Regulating GADD45α Expression. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2347-2356 [PMID: 27381636 DOI: 10.12659/msm.899591]
67 d'Avigdor WMH, Budzinska MA, Lee M, Lam R, Kench J, Stapelberg M, McLennan SV, Farrell G, George J, McCaughan GW, Tu T, Shackel NA. Virus Genotype-Dependent Transcriptional Alterations in Lipid Metabolism and Inflammation Pathways in the Hepatitis C Virus-infected Liver. *Sci Rep* 2019; 9: 10596 [PMID: 31332246 DOI: 10.1038/s41598-019-46664-0]
68 Chaudhari R, Fouda S, Sainu A, Pappachan JM. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 1267-1282 [PMID: 33833481 DOI: 10.3748/wjg.v27.i13.1267.]
69 Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Hepatitis C and Its Metabolic Complications in Kidney Disease. *Ann Hepatol* 2017; 16: 851-861 [PMID: 29055921 DOI: 10.5604/01.3001.0010.5275]
70 Nevola R, Acierno C, Pafundi PC, Adinolfi LE. Chronic hepatitis C infection induces cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and management. *Minerva Med* 2021; 112: 188-200 [PMID: 33205641 DOI: 10.23736/S0026-4806.20.07129-3]
71 Shyu YC, Huang TS, Chien CH, Yeh CT, Lin CL, Chien RN. Diabetes poses a higher risk of hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis B: A population-based cohort study. *J Viral Hepat* 2019; 26: 718-726 [PMID: 30739359 DOI: 10.1111/jvh.13077]
72 Rajkumar P, Dwivedi AK, Dodoo CA, Shokar NK, Salinas J, Lakshmanaswamy R. The association between metabolic syndrome and Hepatitis C virus infection in the United States. *Cancer Causes Control* 2020; 31: 569-581 [PMID: 32300943 DOI: 10.1007/s10552-020-01300-5]
73 Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 133-140 [PMID: 29128053 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.010]
74 Ambachew S, Eshetie S, Geremew D, Endalamaw A, Melku M. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among hepatitis C virus-infected patients: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2019; 8: 60 [PMID: 30803444 DOI: 10.1186/s13643-019-0976-x]
75 Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, DeFronzo RA, Asaad N, Al-Suwaidi J. Insulin Resistance the Link between T2DM and CVD: Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 17: 153-163 [PMID: 29032755 DOI: 10.2174/1570161115666171010115119]
76 McGlynn EA, Adams JL, Kramer J, Sahota AK, Silverberg MJ, Shenkman E, Nelson DR. Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e194765 [PMID: 31173117 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4765]
77 Kawagishi N, Suda G, Nakamura A, Kimura M, Maehara O, Suzuki K, Nakamura A, Ohara M, Izumi T, Umemura M, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Kudo Y, Nishida M, Miyoshi H, Sakamoto N. Liver steatosis and dyslipidemia after HCV eradication by direct acting antiviral agents are synergistic risks of atherosclerosis. *PLoS One* 2018; 13: e0209615 [PMID: 30576386 DOI: 10.1371/journal.pone.0209615]
78 Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, Cammà C, Ciaccio M, Di Marco V, Grimaudo S, Licata A, Marrone A, Nevola R, Pipitone RM, Pinto A, Rinaldi L, Torres D, Tuttolomondo A, Valenti L, Fargion S, Craxì A. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol* 2018; 69: 18-24 [PMID: 29505844 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.015]
79 Sidorkiewicz M. Hepatitis C Virus Uses Host Lipids to Its Own Advantage. *Metabolites* 2021; 11 [PMID: 33925362 DOI: 10.3390/metabo11050273]
80 Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Coppola C, Narciso V, Nevola R, Rinaldi L, Calvaruso V, Staiano L, Di Marco V, Marrone A, Pafundi PC, Solano A, Lombardi R, Sasso FC, Saturnino M, Rini F, Guerrera B, Troina G, Giordano M, Craxì A. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: A prospective multicentre study. *Atherosclerosis* 2020; 296: 40-47 [PMID: 32005004 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.010]
81 Eilami O, Nazari A, Dousti M, Sayehmiri F, Ghasemi M. Investigation of HIV/AIDS prevalence and associated risk factors among female sex workers from 2010 to 2017: a meta-analysis study. *HIV AIDS (Auckl)* 2019; 11: 105-117 [PMID: 31191036 DOI: 10.2147/HIV.S196085]
82 Papagianni M, Tziomalos K. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with HIV Infection. *AIDS Rev* 2018; 20: 171-173 [PMID: 30264828 DOI: 10.24875/AIDSRev.18000008]
83 Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. *Metabolism* 2019; 96: 66-82 [PMID: 31071311 DOI: 10.1016/j.metabol.2019.05.001]
84 Rochira V, Guaraldi G. Growth hormone deficiency and human immunodeficiency virus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31: 91-111 [PMID: 28477736 DOI: 10.1016/j.beem.2017.02.006]
85 Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. Nonalcoholic fatty liver disease and HIV infection. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 158-166 [PMID: 22760655 DOI: 10.1055/s-0032-1316471]
86 Boeckmans J, Natale A, Rombaut M, Buyl K, Rogiers V, De Kock J, Vanhaecke T, M Rodrigues R. Anti-NASH Drug Development Hitches a Lift on PPAR Agonism. *Cells* 2019; 9 [PMID: 31877771 DOI: 10.3390/cells9010037]
87 Zhang X, Wang Y, Qian D, Wang Z, Qin Z, Liu X, Liu T, Wang B. HCMV-encoded IE2 promotes NAFLD progression by up-regulation of SREBP1c expression in UL122 genetically modified mice. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 4213-4220 [PMID: 31949816]
88 Combs JA, Norton EB, Saifudeen ZR, Bentrup KHZ, Katakam

PV, Morris CA, Myers L, Kaur A, Sullivan DE, Zwezdaryk KJ. Human Cytomegalovirus Alters Host Cell Mitochondrial Function during Acute Infection. *J Virol* 2020; 94 [PMID: 31694945 DOI: 10.1128JVI.01183-19]

89 The Lancet Gastroenterology Hepatology. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 419 [PMID: 32277896 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30091-1]

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 © 2022 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病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 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).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 795-802

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795

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

基础研究 BASIC RESEARCH

新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性分析

李 燕, 闫婧爽, 闫 斌, 孟 科

李燕, 闫斌, 孟科, 解放军总医院第一医学中心消化内科医学部 北京市 100853

闫婧爽, 南开大学医学院 天津市 300071

李燕, 主治医师, 主要从事消化动力相关疾病和胶囊内镜方面的临床研究.

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2019YFC0120303.

作者贡献分布: 此课题由孟科和闫斌设计; 孟科提供基金支持; 李燕和闫婧爽完成数据分析和论文写作; 孟科和闫斌完成动物实验操作.

通讯作者: 孟科, 主治医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 解放军总医院第一医学中心消化内科医学部. mengke301@126.com

收稿日期: 2022-06-29
修回日期: 2022-08-22
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Feasibility and safety of a novel string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal and gastric examination in a porcine model

Yan Li, Jing-Shuang Yan, Bin Yan, Ke Meng

Yan Li, Bin Yan, Ke Meng, Department of Gastroenterology and Hepatology, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Jing-Shuang Yan, School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Supported by: National Key R&D Program of China, No. 2019YFC0120303.

Corresponding author: Ke Meng, Attending Doctor, Department of Gastroenterology and Hepatology, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, No. 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. mengke301@126.com

Received: 2022-06-29
Revised: 2022-08-22
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-09-28

Abstract

BACKGROUND

Currently used magnetically controlled capsule gastroscope has many shortcomings, such as low resolution and frame rate, incomplete examination of the esophagus due to rapid passage, and risk of capsule retention. A novel string magnetically controlled capsule endoscopy with high frame rate and resolution can examine the esophagus comprehensively, and has no risk of capsule retention.

AIM

To verify the feasibility and safety of a novel string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal and gastric examination by animal experiments.

METHODS

Magnetically controlled capsule endoscopy (MCE) and traditional gastroscopy were performed on three Bama minipigs successively. The examination time for the esophagus and stomach was recorded. The MCE maneuverability and mucosal visualization in each part of the esophagus and stomach (upper, middle, and lower part of the esophagus, Z-line, and gastric cardia, fundus, body, angulus, antrum, and pylorus). Routine blood and biochemistry parameters of experimental animals before and after examination were analyzed, and adverse reactions occurring during the experiment were recorded.

RESULTS

Compared with traditional gastroscopy, MCE showed no significant difference in esophageal examination

time (104.67 s ± 7.02 s *vs* 88.33 s ± 3.51 s, P = 0.093). The gastric examination time of MCE was longer than that of traditional gastroscopy (25.67 min ± 5.69 min *vs* 6.00 min ± 1.00 min, P = 0.019). The MCE maneuverability and mucosal visualization were better in the esophagus, Z-line, and gastric body, antrum, and pylorus than in the gastric cardia and fundus. No obvious adverse reactions occurred in experimental animals.

CONCLUSION

The novel string magnetically controlled capsule endoscopy has satisfactory feasibility and safety for esophageal and gastric examination in the porcine model.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capsule endoscopy; Animal experimentation; Feasibility

Citation: Li Y, Yan JS, Yan B, Meng K. Feasibility and safety of a novel string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal and gastric examination in a porcine model. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 795-802
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/795.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.795

摘要

背景

现有的磁控胶囊胃镜存在诸多不足, 如分辨率和拍摄帧率低, 通过食管时的速度不可控而无法全面观察食管, 且存在胶囊内镜滞留的风险. 新型系线式磁控胶囊内镜可实现高帧率、高分辨率, 能全面观察食管且无胶囊滞留风险.

目的

通过动物实验验证一种新型系线式磁控胶囊内镜对食管和胃检查的可行性和安全性.

方法

对3只巴马小型猪先后行磁控胶囊内镜和传统胃镜检查, 记录食管和胃的检查时间, 评估磁控胶囊内镜在食管和胃的各个部位(食管上、中、下段、齿状线、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦、幽门)的可控性和粘膜可视度.分析实验动物检查前、后的血常规和生化指标, 观察实验过程中的不良反应.

结果

与传统胃镜相比, 磁控胶囊内镜在食管检查时间上无显著差异(104.67 s±7.02 s *vs* 88.33 s±3.51 s, P = 0.093), 对胃的检查耗时较长(25.67 min±5.69 min *vs* 6.00 min±1.00 min, P = 0.019). 磁控胶囊内镜的可控性和粘膜可视度在食管、齿状线、胃体、胃窦及幽门处较好, 在贲门和胃底处稍差. 实验动物无明显不良反应发生.

结论

这一新型的系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃的检查具有良好的可行性和安全性.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胶囊内镜; 动物实验; 可行性研究

核心提要: 本文通过动物实验验证了一款新型系线式磁控胶囊内镜具有良好的可控性和安全性, 该胶囊内镜具有高拍摄速度(30帧/秒)、高分辨率(1280 ppi×720 ppi)和可取出的特点, 能实现对食管和胃的全面观察, 并且没有胶囊滞留的风险.

文献来源: 李燕, 闫婧爽, 闫斌, 孟科. 新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 795-802
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/795.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.795

0 引言

传统的电子胃镜检查是目前诊断和筛查上消化道疾病的主要手段, 但是作为一种侵入性检查, 其存在患者耐受度差, 合并出血、穿孔、误吸、心脑血管不良事件、交叉感染等风险的缺点. 胶囊内镜于2000年首次被批准用于临床, 由于其无痛苦、风险小、易被患者接受等特点在临床上被广泛用于小肠疾病的检查[1]. 早期的胶囊内镜是通过胃肠自身蠕动而被动地在胃肠道内推进, 其推进速度和方向不受人为控制, 无法对可疑病变或感兴趣区域反复观察, 因而不适用于推进速度特别快的食管和空间较大的胃部检查. 2006年Carpi等[2]首次提出磁控胶囊内镜的概念, 磁控胶囊内镜系统通过外部磁场控制装置操控胶囊内镜的运动, 使其能在胃内主动移动和改变方向, 同时结合患者的体位变化, 实现对胃内各个部位的充分观察, 弥补了传统胶囊内镜在胃腔内检查不可控的缺陷[3]. 目前已用于临床的磁控胶囊内镜系统有日本奥林巴斯和德国西门子公司联合开发的EndoCapsule MGCE系统, 韩国Intromedic公司的MircoCam-Navi系统、中国安翰科技公司的NaviCam系统、中国深圳资福公司的大圣磁控胶囊内镜系统和中国重庆金山公司的OMOM磁控胶囊胃镜系统[4,5]. 尽管现有的磁控胶囊内镜对胃部疾病诊断的特异性和敏感性均较高[5], 但仍存在诸多不足. 目前的磁控胶囊内镜均使用内置电池, 由于电池容量的限制导致其拍摄速度和分辨率均较低, 且现有的磁控胶囊内镜仍无法控制其在食管内的通过速度.

这些不足限制了磁控胶囊内镜探查食管和鉴别消化道黏膜微小病变的能力. 另外, 所有的无线胶囊内镜系统都存在胶囊滞留的风险, 总发生率达1.4%-2.6%[6]. 本研究的目的, 是通过动物实验验证一款新型的系线式、高帧率、高分辨率且无胶囊滞留风险的磁控胶囊内镜系统用于食管和胃检查的可行性和安全性.

1 材料与方法

1.1 材料 本研究中使用的胶囊内镜系统是由北京善行医疗科技有限公司研发的一款新型系线式磁控胶囊内镜系统, 该内窥镜系统由一次性无菌胶囊式内窥镜(图1A)、图像处理器(图1B)和磁控装置(图1C)三部分组成. 其中进入上消化道的一次性无菌胶囊式内窥镜由磁控胶囊内镜和超柔性导线两部分组成, 超柔性导线连接胶囊内镜和外置的电源系统, 为胶囊内镜提供电源, 并在完成检查后将胶囊内镜回收. 该胶囊内镜大小为25.0 mm×4.5 mm, 分辨率为1280 ppi×720 ppi, 拍摄速度为30帧/秒. 研究中使用的传统电子胃镜是由上海成运医疗器械公司生产的兽用电子胃镜(型号: GVE-68Q).

实验用巴马小型猪3只(由北京通和立泰生物科技有限公司提供), 雄性, 体重25 kg±5 kg. 动物术前禁食12 h, 禁水6 h. 手术麻醉: 舒泰50和拜特速眠新肌肉注射诱导麻醉, 采用左侧卧位将实验猪固定于操作台, 手术过程中使用异氟烷吸入麻醉, 术中常规生命体征监护. 动物实验在北京通和立泰生物科技有限公司模型动物中心开展, 动物实验伦理批号: IACUC-2021059.

1.2 方法 实验过程中的磁控胶囊内镜操作和传统胃镜操作由1名经过培训能熟练操作实验中所用的磁控胶囊内镜, 且有10年以上消化内镜操作经验的消化内科医师完成. 具体操作步骤如下: (1)将实验猪麻醉后经口插入胃管, 将祛粘液剂(链霉蛋白酶颗粒20000单位+碳酸氢钠1 g, 北京泰德制药)溶于80 mL温水中后经胃管注入胃内. 适当变换猪的体位, 使祛粘液剂与胃粘膜充分接触; (2)检查前经胃管向胃内缓慢注入清水约1000 mL, 以使胃腔充盈; (3)应用传统胃镜, 在异物钳的辅助下将系线式磁控胶囊内镜送至猪胃内, 然后通过体外磁控装置操控胶囊内镜按照贲门-胃底-胃体-胃角-胃窦-幽门的顺序观察胃粘膜, 通过超柔导线回收胶囊内镜时观察齿状线和食管粘膜(图2); (4)随后应用传统胃镜按上述步骤对实验猪食管和胃进行检查; (5)分别记录磁控胶囊内镜和传统胃镜检查胃和食管的时间.

1.3 可行性评价 对食管和胃的10个解剖部位(食管上段、中段、下段、齿状线、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦、幽门)进行胶囊内镜可控性和粘膜可视度评价, 可控性和可视度均按照优秀、良好、中等、较差4个等级进行评分(表1). 全面观察的定义为根据检查需要可随意旋转胶囊内镜观察方向, 且保持相对位置不变, 并能维持足够长的时间停留在目标位置, 以观察感兴趣区域.

1.4 安全性评价 术中监测试验动物的生命体征, 观察有无出血、穿孔、误吸等并发症. 在术前及术后第3天分别采血化验血常规和生化指标(肝肾功能相关指标), 记录术前及术后每天的行为活动和精神状态, 术后第3天处死动物, 解剖食管及胃, 评估有无试验相关损伤情况.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析, 检查时间、血常规及血生化指标等计量资料以mean±SD表示, 采用配对t检验进行比较. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 操作时间 磁控胶囊内镜和传统胃镜对实验动物食管的检查时间分别为104.67 s±7.02 s和88.33 s±3.51 s, 无显著差异($P = 0.093$). 对胃的检查时间分别为25.67 min±5.69 min和6.00 min±1.00 min, 磁控胶囊内镜对胃的检查时间要显著长于传统胃镜($P = 0.019$)(表2).

2.2 可行性评价 所有实验动物均顺利完成了磁控胶囊内镜检查和传统胃镜检查, 磁控胶囊内镜在食管、齿状线、胃窦及幽门处的可控性和粘膜可视度较高, 全部达到了优秀(图3, 视频1). 在贲门和胃底处磁控胶囊内镜的可控性和粘膜可视度稍差. 在粘膜可视度方面, 这两个部位的评分均为2分(良好, 可视度较好, 可观察到>75%的粘膜). 在可控性方面, 这两个部位均有一例仅为1分(中等, 目标部位能够出现在视野中, 但无法靠近和全面观察), 其余两例为2分(良好, 目标部位能够出现在视野中, 能靠近但无法全面观察)(表3).

2.3 安全性评价 所有实验动物在实验过程中均生命体征平稳, 均未发生出血、穿孔、误吸等并发症. 术后行为活动和精神状态无异常, 术前及术后3 d的血常规和生化指标无显著差异(表4). 解剖动物后显示食管、胃标本外观正常, 粘膜无破损、穿孔、灼伤等实验相关损伤(图4).

3 讨论

本研究通过动物实验, 初步评估了一种新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性. 结果显示该磁控胶囊内镜在食管、齿状线、胃窦及幽门等解剖部位具有很好的可控性和粘膜可视度. 通过外部磁控装置的引导, 能够操控胶囊内镜对上述部位进行全面观察, 能够完整显露上述部位的消化道管壁粘膜. 在贲门和胃底, 该磁控胶囊内镜的可控性和对粘膜的可视度相

表 1　磁控胶囊内镜可控性和粘膜可视度评价标准

评价指标	评价标准	等级	评分
胶囊内镜可控性	目标部位能够靠近并全面观察[a]	优秀	3
	目标部位能够出现在视野中, 能靠近但无法全面观察	良好	2
	目标部位能够出现在视野中, 但无法靠近和全面观察	中等	1
	无法操控胶囊内镜观察到目标部位	较差	0
粘膜可视度	可视度好, 可观察到目标解剖部位100%的粘膜	优秀	3
	可视度较好, 可观察到目标解剖部位 > 75%的粘膜	良好	2
	可视度一般, 可观察到目标解剖部位50%–75%的粘膜	中等	1
	可视度差, 可观察到目标解剖部位 < 50%的粘膜	较差	0

[a]: 根据检查需要可随意旋转胶囊内镜观察方向, 且保持相对位置不变, 并能维持足够长的时间停留在目标位置, 以观察感兴趣区域.

表 2　磁控胶囊内镜和传统胃镜检查食管和胃的时间

部位	胶囊内镜				传统胃镜				*t*值	*P*值
	动物1	动物2	动物3	mean ± SD	动物1	动物2	动物3	mean ± SD		
食管(s)	112	104	98	104.67 ± 7.02	88	85	92	88.33 ± 3.51	3.045	0.093
胃(min)	32	21	24	25.67 ± 5.69	7	5	6	6.00 ± 1.00	7.208	0.019

表 3　各例实验动物胶囊内镜可控性和粘膜可视性评分结果

部位	可控性评分[b]			可视度评分[b]		
	动物1	动物2	动物3	动物1	动物2	动物3
食管上段	3	3	3	3	3	3
食管中段	3	3	3	3	3	3
食管下段	3	3	3	3	3	3
齿状线	3	3	3	3	3	3
贲门	2	1	2	2	2	2
胃底	2	2	1	2	2	2
胃体	2	3	3	3	3	3
胃角	2	2	3	2	3	3
胃窦	3	3	3	3	3	3
幽门	3	3	3	3	3	3

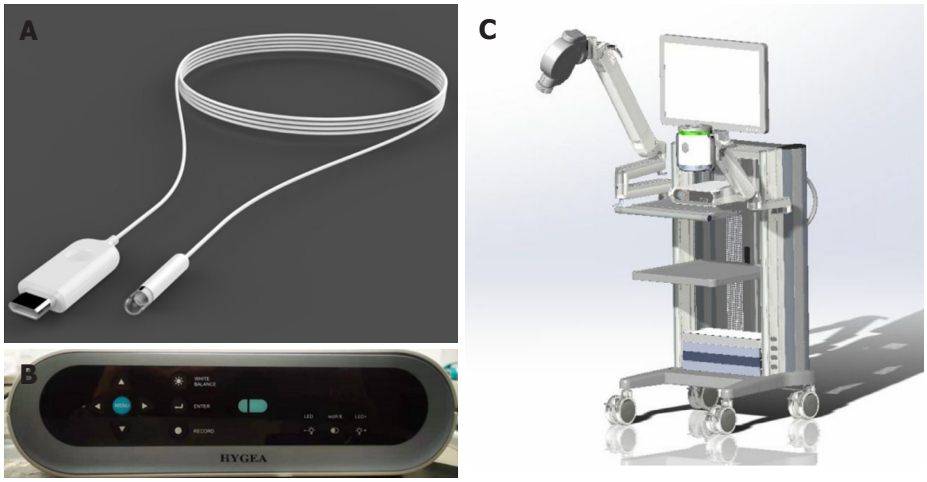
[b]: 3 = 优秀; 2 = 良好; 1 = 中等; 0 = 较差.

对较差, 仅能靠近相应部位但无法全面观察. 该磁控胶囊内镜检查食管所用的时间与传统胃镜类似, 而对胃的检查所需时间要大于传统电子胃镜, 在21 min-32 min之间. 在安全性方面, 所有实验动物在术中、术后都未出现与实验相关的并发症, 术后的采血化验显示血常规和肝肾功能相关指标与术前无明显差异.

由于重力和食管蠕动的作用, 传统的胶囊内镜在食管内的通过速度过快而无法对食管粘膜进行全面的检查. 为了克服上述不足, 提高胶囊内镜对食管检查的质量, Eliakim等[7]在2004年推出了具有双摄像头的食管胶囊内镜“PillCam ESO”, 改善了胶囊内镜对食管粘膜的可视度. 之后随着技术的改进, 拍摄速度达到35帧/秒的第三代食管胶囊内镜“PillCam UGI”于2016年被验证了用于食管检查的可行性[8]. 虽然上述食管胶囊内镜通过提高拍摄速度改善了对食管的检查质量, 但仍然无法使胶囊内镜在食管内主动运动并对可疑病变进行仔细观察. 国内廖专教授团队对现有的磁控胶囊胃镜进行了改良, 在安翰磁控胶囊胃镜上加装了一根可分离的系线, 通过系线牵拉可反复观察食管[9] . 但由于该胶囊内镜内置电池的限制, 依然存在拍摄速度慢(2帧/秒)和分辨率低(480 ppi×480 ppi)的不足, 限制了其对食管病变探查能力. 本研究中所使用的系线式磁控胶囊内镜, 通过导

表 4　各例动物实验前后血清化验指标结果

化验项目		术前				术后第3天				t值	P值
		动物1	动物2	动物3	mean ± SD	动物1	动物2	动物3	mean ± SD		
血常规	红细胞计数(×10^{12}/L)	7.24	7.35	6.75	7.11 ± 0.32	7.26	6.73	7.85	7.28 ± 0.56	−0.332	0.771
	血红蛋白(g/L)	144	138	140	140.67 ± 3.06	152	134	146	144.00 ± 9.17	−0.898	0.464
	白细胞计数(×10^{9}/L)	28.2	21.9	23.4	24.50 ± 3.29	32.0	19.8	21.3	24.37 ± 6.65	0.068	0.952
	血小板计数(×10^{9}/L)	341	359	366	355.33 ± 12.90	415	345	382	380.67 ± 35.02	−0.981	0.430
血生化	谷丙转氨酶(U/L)	48.4	38.3	40.3	42.33 ± 5.35	38.6	37.9	36.4	37.63 ± 1.12	1.714	0.229
	总蛋白(g/L)	74.3	76.2	76.9	75.80 ± 1.35	75.8	70.2	71.3	72.43 ± 2.97	1.382	0.301
	白蛋白(g/L)	37.6	37.5	40.1	38.40 ± 1.47	36.7	39.8	38.8	38.43 ± 1.58	−0.029	0.979
	肌酐(umol/L)	97.2	101	112	103.40 ± 7.69	124	152	100	125.33 ± 26.03	−1.195	0.354
	尿素氮(mmol/L)	7.5	6.5	4.8	6.27 ± 1.37	7.0	7.2	5.2	6.47 ± 1.10	−0.555	0.635



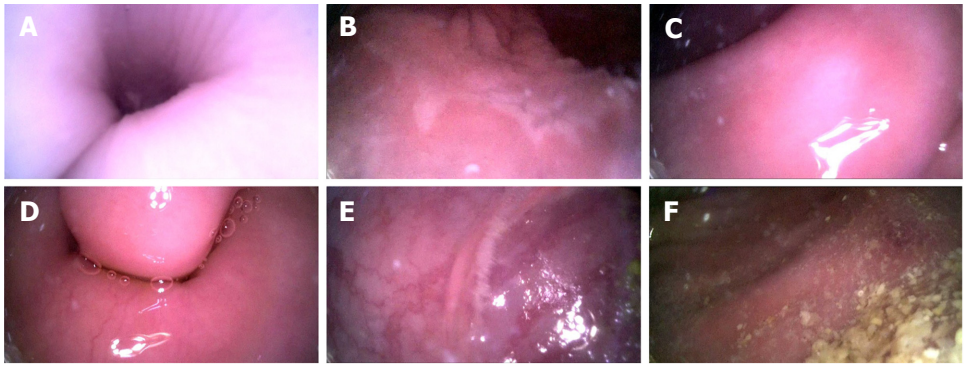
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　新型系线式磁控胶囊内镜系统, 由一次性无菌胶囊式内窥镜、图像处理器和磁控装置三部分组成. A: 一次性无菌胶囊式内窥镜; B: 图像处理器; C: 磁控装置.



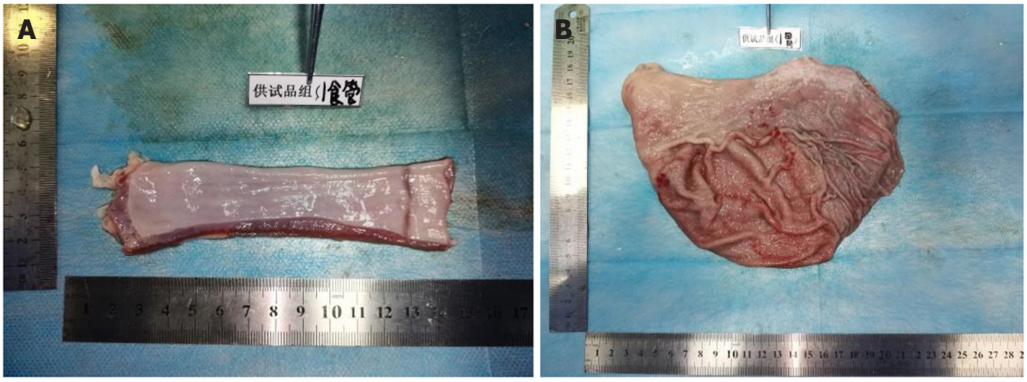
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　系线式磁控胶囊内镜检查, 通过带有机械臂的永磁体控制胶囊内镜完成对实验动物食管和胃的检查.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　磁控胶囊内镜在不同部位的粘膜可视情况. A: 食管; B: 贲门; C: 胃角; D:幽门; E: 胃底; F: 胃体.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.795 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　解剖后的标本显示食管和胃粘膜无破损、穿孔、灼伤等实验相关损伤. A: 食管标本; B: 胃标本.

线提供电源从而摆脱了电池的限制, 实现了高拍摄速度(30帧/秒)和高分辨率(1280 ppi×720 ppi), 同时可以通过导线控制胶囊内镜在食管内通过的速度, 可反复观察和在局部停留仔细观察感兴趣区域, 对食管的检查达到了类似于传统胃镜检查的效果.

胃的结构与小肠相比, 空间更大且不规则, 因而传统的被动式胶囊内镜无法实现对胃腔的全面检查. 随着磁控技术应用到胶囊内镜中, 现有的多款磁控胶囊内镜可通过外部磁体对胶囊内镜进行主动控制, 从而实现对胃内各个方向的全面观察, 其对胃腔检查的安全性和有效性已经得到了充分的验证[10-13]. 国内廖专教授团队报道的一项多中心临床研究显示, 磁控胶囊胃镜对胃局灶性病变诊断的灵敏度和特异度分别达到了90.4%和94.7%, 验证了磁控胶囊胃镜诊断胃疾病的准确性[10]. 本研究中所使用的系线式磁控胶囊内镜, 通过固定于外部机械臂上的永磁体对胶囊内镜进行操控, 实现了对胃内各个解剖部位良好的可控性和粘膜可视度, 尤其是胃下部区域(胃体下部、胃角、胃窦和幽门). 既往的研究显示, 由于贲门和胃底等胃上部区域解剖位置的特殊性和粘液残留等因素, 磁控胶囊内镜在这些部位的可控性和粘膜可视度要低于胃下部[14], 本研究使用的磁控胶囊内镜在猪胃内的检查情况也是如此, 在胃下部的可控性和可视度要优于胃上部. 在人体检查中, 可通过变化受试者体位、追加饮水、加服祛泡剂等方法改善胃上部的检查效果.

胶囊内镜本身具有较高的安全性, 无创、耐受性好是其突出的特点. 本研究中使用的系线式磁控胶囊内镜显示出了良好的稳定性和安全性, 在实验中无机械故障出现, 实验动物在术中及术后均未出现明显不良反应. 胶囊滞留是目前应用于临床的各型磁控胶囊内镜的主要并发症, 一旦出现胶囊滞留, 则需要通过小肠镜或外科手术来将胶囊取出, 因而限制了合并有胃肠道梗阻、狭窄的患者接收磁控胶囊内镜检查. 本研究中的系线式磁控胶囊内镜在完成上消化道检查后, 可通过导线将胶囊内镜取出, 从而消除了胶囊滞留的风险.

4 结论

综上所述, 本研究通过动物实验, 验证了一款新型的系线式磁控胶囊内镜在对食管和胃的检查方面具有良好的可行性和安全性, 为进一步的临床试验提供了依据.

5 志谢

感谢史岩、王闯、杨菲、杨飞霞在动物试验中给予的大力支持和帮助.

文章亮点

实验背景

传统电子胃镜检查会对患者造成明显的不适感, 患者耐受度差.现有的磁控胶囊内镜安全、舒适, 对胃部病变的检出率接近传统胃镜检查, 但依然存在许多不足, 如由于受到内置电池的限制导致拍摄速度慢, 分辨率低, 由于在食管内通过速度过快而无法全面观察食管等不足, 且存在胶囊内镜滞留的风险.

实验动机

为了克服现有磁控胶囊内镜的不足, 本研究开发了一种新型的系线式磁控胶囊内镜系统.该胶囊内镜由超柔导线连接外置电源提供电力, 能实现高帧率(30帧/秒)和高分辨率(1280 ppi×720 ppi). 并能通过超柔导线控制胶囊内镜通过食管的速度, 从而实现对食管全面的观察. 检查结束后可通过导线将胶囊内镜回收, 消除了胶囊内镜滞留的风险.

实验目标

通过动物实验验证这款新型系线式磁控胶囊内镜对食管和胃检查的可行性和安全性, 为后续的临床试验提供理论基础.

实验方法

采用自身对照的动物实验, 实验动物为巴马小型猪. 对3只猪先后行磁控胶囊内镜和传统电子胃镜检查, 记录食管和胃的检查时间, 评估磁控胶囊内镜在食管和胃的各个部位(食管上、中、下段、齿状线、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦、幽门)的可控性和粘膜可视度. 分析实验动物检查前、后的血常规和生化指标, 观察和记录实验过程中的不良反应.

实验结果

与传统电子胃镜相比, 新型系线式磁控胶囊内镜在食管检查时间上无显著差异(108.00 s± 12.49 s *vs* 71.67 s±6.51 s, $P = 0.242$), 对胃的检查耗时较长(25.67 min±5.69 min *vs* 6.00 min± 1.00 min, $P = 0.019$). 磁控胶囊内镜的可控性和粘膜可视度在食管、齿状线、胃体、胃窦及幽门处较好, 在贲门和胃底处稍差. 实验动物在检查中和检查后无明显不良反应发生.

实验结论

这款新型系线式磁控胶囊内镜在对猪食管和胃的检查中具有良好的可控性和粘膜可视度, 能够全面观察猪食管和大部分胃粘膜, 对猪食管和胃的检查具有良好的可行性和安全性.

展望前景

本研究通过小样本动物实验验证了新型系线式磁控胶囊内镜对猪食管和胃检查的可行性和安全性, 为以后的临床试验提供了良好的理论基础. 将通过后续大样本的临床实验进一步验证该款磁控胶囊内镜诊断人食管和胃疾病的有效性和安全性, 有望为临床提供一款用于上消化道检查的高清、无痛苦和无胶囊滞留风险的磁控胶囊内镜.

6 参考文献

1 廖专, 李兆申. 胶囊内镜廿年之发展: 弱冠之年, 而立之心. 中华内科杂志 2020; 59: 89-94 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.02.001]
2 Carpi F, Galbiati S, Carpi A. Magnetic shells for gastrointestinal endoscopic capsules as a means to control their motion. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 370-374 [PMID: 16935464 DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.001]
3 Slawinski PR, Obstein KL, Valdastri P. Capsule endoscopy of the future: What's on the horizon? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10528-10541 [PMID: 26457013 DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10528]
4 闫婧爽, 闫斌, 孟科. 上消化道胶囊内镜现状及研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 960-965 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.960]
5 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化内镜质控中心, 中华医学会消化内镜学分会胶囊内镜协作组, 上海市医学会消化内镜专科分会胶囊内镜学组. 中国磁控胶囊胃镜临床应用指南(2021, 上海). 中华消化内镜杂志 2021; 38: 949-963 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210522-00329]
6 Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 280-286 [PMID: 20152309 DOI: 10.1016/j.gie.2009.09.031]
7 Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, Suissa A, Eisen GM. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1083-1089 [PMID: 15569110 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02206.x]
8 Ching H-L, Phillips V, Healy A, Sidhu R, McAlindon M. PTH-022 A Novel Experience of The Pillcam® ESO 3 Capsule Endoscope In Patients Unwilling To Undergo Conventional Upper GI Endoscopy. *Gut* 2016; 65(Suppl 1): A228-A228. [DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312388.427]
9 Chen YZ, Pan J, Luo YY, Jiang X, Zou WB, Qian YY, Zhou W, Liu X, Li ZS, Liao Z. Detachable string magnetically controlled capsule endoscopy for complete viewing of the esophagus and stomach. *Endoscopy* 2019; 51: 360-364 [PMID: 30822803 DOI: 10.1055/a-0856-6845]
10 Liao Z, Hou X, Lin-Hu EQ, Sheng JQ, Ge ZZ, Jiang B, Hou XH, Liu JY, Li Z, Huang QY, Zhao XJ, Li N, Gao YJ, Zhang Y, Zhou JQ, Wang XY, Liu J, Xie XP, Yang CM, Liu HL, Sun XT, Zou WB, Li ZS. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared With Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1266-1273.e1 [PMID: 27211503 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.013]

11 Rahman I, Pioche M, Shim CS, Lee SP, Sung IK, Saurin JC, Patel P. Magnetic-assisted capsule endoscopy in the upper GI tract by using a novel navigation system (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 889-895.e1 [PMID: 26405045 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.015]
12 Rauya E, Sha O, Darwazeh R, Zhang BQ. Efficacy and safety of magnetic guided capsule gastroscopy in gastric diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 2019; 82: 507-513 [PMID: 31950806]
13 Lai HS, Wang XK, Cai JQ, Zhao XM, Han ZL, Zhang J, Chen ZY, Lin ZZ, Zhou PH, Hu B, Li AM, Liu SD. Standing-type magnetically guided capsule endoscopy versus gastroscopy for gastric examination: multicenter blinded comparative trial. *Dig Endosc* 2020; 32: 557-564 [PMID: 31483889 DOI: 10.1111/den.13520]
14 顾元婷, 朱曙光, 苏松, 杜寒, 于金, 赵朕华, 安薇, 苏晓菊, 赵安静, 廖专. 磁控胶囊内镜500例胃部检查的临床应用分析. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 778-783 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.11.012]

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 © 2022 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, 修改并最终审核复核稿; (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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 803-809

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

H101对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的调控作用及其相关机制研究

邵 苏, 徐鹏飞, 占小平

邵苏, 浙江中医药大学(淳安县第一人民医院)普外科 浙江省杭州市 310053

徐鹏飞, 占小平, 淳安县第一人民医院普外科 浙江省杭州市 311700

邵苏, 本科, 副主任医师, 研究方向为普外科.

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目, No. B20210327.

作者贡献分布: 邵苏负责研究设计、数据分析和文章撰写; 徐鹏飞负责实验的操作; 占小平负责提供实验仪器和试剂.

通讯作者: 占小平, 主任医师, 311700, 鸟湖镇环湖北路1869号, 淳安县第一人民医院普外科. zhanpi832165@163.com

收稿日期: 2022-04-27
修回日期: 2022-07-22
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Effects of H101 on proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells and underlying mechanisms

Su Shao, Peng-Fei Xu, Xiao-Ping Zhan

Su Shao, Zhejiang Chinese Medical University (Department of General Surgery of Chun An First People's Hospital), Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Peng-Fei Xu, Xiao-Ping Zhan, Department of General Surgery, Chun An First People's Hospital, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Supported by: Hangzhou Medical and Health Science and Technology Project, No. b20210327.

Corresponding author: Xiao-Ping Zhan, Chief Physician, Department of General Surgery, Chun An First People's Hospital, No. 1869 Huanhu North Road, Hudao Town, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China. zhanpi832165@163.com

Received: 2022-04-27
Revised: 2022-07-22
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-09-28

Abstract

BACKGROUND

As a new means of cancer treatment, oncolytic virus has the characteristics of rapid efficacy, strong targeting, and no cytotoxicity. H101, as a commercially marketed oncolytic virus, has shown stable anticancer effect, which provides a possibility for the treatment of peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer.

AIM

To investigate the effects of H101 on proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells and the underlying mechanisms.

METHODS

The gastric cancer cell lines BGC-823 and SGC-7901were cultured in 6-well plates, and H101 with multiplicity of infection (MOI) values of 1, 5, 10, and 15 were added, respectively. After treatment for 48 h, MTS method was used to detect the cell survival rate, and Western blot was used to detect the expression of E1A. SGC-7901 cells were then selected and cell mobility was detected by the scratch test. Hoechst33342 dye was used to observe the formation of apoptotic bodies after treatment with H101 for 48 h. The expression of apoptosis-related proteins was detected by Western blot.

RESULTS

Western blot analysis showed that EIA expression in cells treated with H101 was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). MTS assay showed that H101

with an MOI value of 15 could more significantly kill BGC-823 and SGC-79012 cells *in vitro* than in that with an MOI value of 1 ($P < 0.05$). After 48 h, the migration distance of cells in the MOI = 5, MOI = 10, and MOI = 15 groups was significantly lower than that of the control group and MOI = 1 group ($P < 0.05$). Compared with the MOI = 1 group, the MOI = 5, MOI = 10, and MOI = 15 groups had significantly more apoptotic bodies ($P < 0.05$), and the expression levels of Bcl-2, Bax, and Caspase were significantly higher in the MOI = 5, MOI = 5, and MOI = 10 groups than in the control group and MOI = 1 group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

H101 can inhibit the proliferation and migration of gastric cancer cells, increase the expression of apoptosis-related proteins, and accelerate the apoptosis of gastric cancer cells.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: H101; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Apoptosis

Citation: Shao S, Xu PF, Zhan XP. Effects of H101 on proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells and underlying mechanisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 803-809
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/803.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.803

摘要

背景

溶瘤病毒作为治疗癌症的新手段, 具有疗效快, 靶向性强, 无细胞毒性等特点, H101作为商品化上市的溶瘤病毒表现出了稳定的抗癌特效, 为中晚期胃癌患者的腹膜转移治疗提供了可能.

目的

探讨H101对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的调控作用及其相关机制研究.

方法

将BGC-823和SGC-7901两种胃癌细胞系培养在6孔板中, 分别加入感染复数(multiplicity of infection, MOI)值为1、5、10、15的H101, 作用48 h后, 用MTS法检测细胞的存活率, 免疫印迹法(western blot, WB)检测腺病毒早期区1(adenovirus early region 1, E1A)的表达. 选取SGC-7901细胞, 用划痕法检测各组细胞48 h的迁移率, Hoechst33342染液, 观察H101作用48 h后凋亡小体的形成情况. Western blot检测细胞凋亡相关蛋白的表达.

结果

WB结果显示, H101中的EIA表达量比对照组更高, 差异具有统计学意义($P<0.05$). MTS结果显示与MOI值为1时相比, MOI值为15的时候, H101在体外可以明显杀伤BGC-823和SGC-79012种胃癌肿瘤细胞($P<0.05$). 在增殖实验中发现相对于BGC-823细胞, SGC-7901细胞对H101的敏感性更差, 因此选取敏感性相对较差的SGC-7901细胞作为研究重点. 48 h后, 与对照组和MOI = 1组的迁移距离相比, MOI = 5组, MOI = 10组和MOI = 15组的迁移距离明显更低, (P均<0.05). 与MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 10和MOI = 15组的凋亡小体数量更多(P均<0.05), 与对照组和MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 5和MOI = 10组的B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达量较低(P均<0.05), 而凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)、半胱氨酸蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)表达量均更高(P均<0.05).

结论

H101能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移, 提高细胞凋亡相关蛋白的表达量, 加速细胞的凋亡.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: H101; 胃癌; 增殖; 迁移; 凋亡

核心提要: 溶瘤病毒在一定的感染复数(multiplicity of infection, MOI)值下, 通过影响Caspase信号通路的相关蛋白, 对胃癌细胞作用48 h能够有效抑制胃癌细胞的增值和转移, 并促进癌细胞的凋亡.

文献来源: 邵苏, 徐鹏飞, 占小平. H101对胃癌细胞增殖、迁移、凋亡的调控作用及其相关机制研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 803-809
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/803.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.803

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤. 据美国癌症学会2018年全球癌症统计数据报告, 2018年全球胃癌发病率第6位, 死亡率第2位. 据中国癌症中心2019年发布的年度报告, 在我国胃癌高居恶性肿瘤发病率第2位,死亡率第3位[1,2]. 胃癌患者由于缺乏有效筛查手段, 通常在被诊断时就是晚期阶段, 或已发生远处转移而失去手术根治的机会. 胃癌腹膜转移是晚期胃癌患者首要死亡原因之一, 也是临床胃癌治疗的难点. 对于胃癌腹膜转移的患者, 化疗药物是治疗的首要选择. 面临着毒副作用大、治愈率低、易出现药物耐受等问题[3,4]. 溶瘤病毒作为有效抗癌剂, 在治疗胃癌的腹膜转移, 加快肿瘤的消退速度中展现了不错的效果. 但是给药方式也是治疗胃癌中非常重要的环节, 相比较其他给药方式, 反复腹膜内给药更适应临床环境[5]. 在临床试验中, H101在显示了良好的抗肿瘤疗效和安全性, 其上市后临床应

用显示对头颈部肿瘤、肝癌、胰腺癌等消化道肿瘤均有良好的治疗效果[6,7]. H101是第一个在全球批准上市的溶瘤病毒类抗肿瘤新药, 但是目前尚无将其用于治疗胃癌腹膜转移模型的相关报道. 因此, 本研究通过溶瘤病毒H101对胃癌细胞的体外作用, 观察其对胃癌细胞的影响, 并探讨发生机制, 以期为胃癌腹膜转移患者的治疗提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 BGC-823细胞系(ATCC), SGC-7901(ATCC), MTS检测试剂盒(Abcam), Hoechst33342荧光染料(北京索莱宝), 鼠抗人E1A、B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)、半胱氨酸蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase-3)的特异性抗体(Abcam), 羊抗鼠辣根过氧化物酶标记的二抗(Abcam), H101(上海三维生物技术有限公司, 规格: 5.0×10^{11}/支).

1.2 方法

1.2.1 MTS检测细胞活率: 取对数生长期的胃癌细胞, 消化收集细胞, 调整细胞浓度, 接种至96孔板, 每孔10^3个细胞, 贴壁过夜; 加入不同浓度的H101[感染复数(multiplicity of infection, MOI)值分别为1、5、10、15], 继续培养48 h, 加入MTS, 继续培养4 h后用酶标仪检测吸光值. 将不加H101的对照组看做100%, 各个浓度组的吸光度与对照组的比值, 即为细胞存活率. MOI值 = 病毒滴度×病毒体积/细胞个数.

1.2.2 细胞划痕实验: 先用marker笔在6孔板背后, 用直尺比着, 均匀地划横线, 大约每隔0.5 cm-1 cm一道, 横穿过孔. 每孔至少穿过5条线. 每孔加入约5×10^5个细胞, 培养过夜. 第二天用枪头比着直尺, 尽量垂直于背后的横线划痕. 用PBS洗细胞3次, 去除划下的细胞, 加入不同浓度的H101(MOI值分别为1、5、10、15)和无血清培养基. 放入37 ℃, 5% CO_2培养箱培养, 48 h后取样, 拍照, 每孔随机选择5处计算划痕宽度, 取平均值.

1.2.3 Hoechst33342染色检测细胞凋亡: 胃癌细胞BGC-823接种于24孔细胞板的细胞爬片上, 每孔2×10^4个细胞, 加入不同浓度的溶瘤腺病毒H101(MOI值分别为1、5、10、15)处理48 h. 向24孔板中加入Hoechst33342染液, 避光室温染色10 min, 滴加含有DAPI(4,6-diamino-2-phenyl indole)的封片剂于载玻片上, 随后放上细胞爬片进行封片操作, 荧光显微镜下观察, 结果显示H101可以有效诱导凋亡小体的形成.

1.2.4 Western blot检测细胞相关蛋白的表达: 取对数生长期的胃癌细胞, 消化收集细胞, 调整细胞浓度, 接种至6孔板, 每孔10^5个细胞, 贴壁过夜; 加入不同浓度的H101(MOI值分别为1、5、10、15)继续培养48 h; 利用RIPA(Radio Immunoprecipitation Assay)裂解液提取细胞总蛋白, 进行Western blot, 检测Bcl-2、Bax和Caspase-3通路的表达调控作用.

统计学处理 用SPSS 25.0统计学软件分析, 计量资料用mean±SD表示, 方差齐性行F检验, 符合正态分布行t检验, 其余行校正t检验. 计数资料用%表示, 行χ^2检验, P<0.05表示有统计学意义.

2 结果

2.1 H101对胃癌细胞增殖的影响 溶瘤腺病毒H101处理48 h后, 把对照组看做100%, MTS结果显示与MOI值为1时相比, MOI值为15的时候, H101在体外可以明显杀伤BGC-823和SGC-79012种胃癌肿瘤细胞, 差异具有统计学意义($P_{BGC-823}$ = 0.024, $P_{SGC-79012}$ = 0.004), 如图1. Western blot检测E1A表达情况, 进而验证H101可以在胃癌细胞中有效复制(图2). 在增殖实验中发现相对于BGC-823细胞, SGC-7901细胞对H101的敏感性更差, 因此选取敏感性较差的SGC-7901细胞作为研究重点.

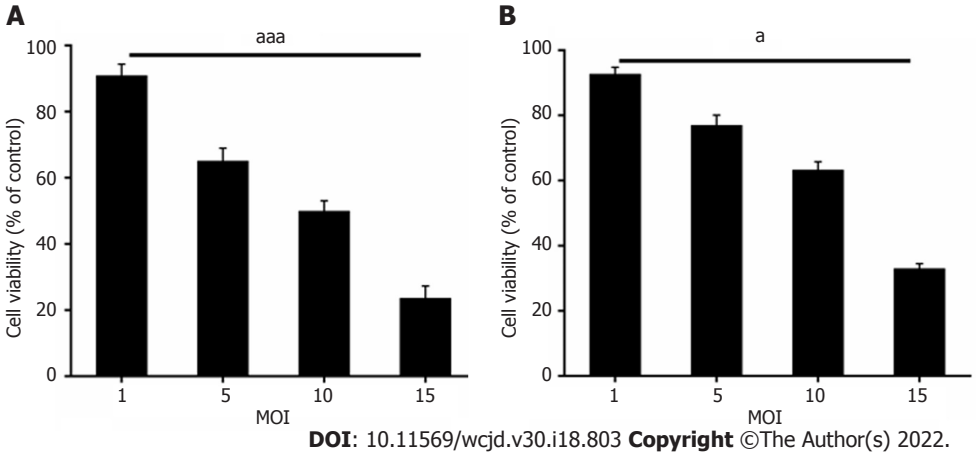
2.2 H101对胃癌细胞迁移能力的影响 48 h后, 与对照组的迁移距离(0.42±0.07) mm和MOI = 1组的迁移距离(0.38±0.08) mm相比, MOI = 5组, MOI = 10组和MOI = 15组的迁移距离(0.25±0.05) mm, (0.15±0.04) mm, (0.16±0.04) mm明显更低,, (P_{MOI5} = 0.032, P_{MOI10} = 0.022, P_{MOI15} = 0.026), 如图3.

2.3 H101对胃癌细胞凋亡的影响 48 h后, 与MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 10和MOI = 15组的凋亡小体数量更多(P_{MOI5} = 0.044, P_{MOI10} = 0.035, P_{MOI15} = 0.021), 如图4.

2.4 Western blot检测细胞凋亡相关蛋白 与对照组和MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 5和MOI = 10组的Bcl-2表达量较低(P_{MOI5} = 0.035, P_{MOI10} = 0.028, P_{MOI15} = 0.016); 而Bax表达量更高(P_{MOI5} = 0.036, P_{MOI10} = 0.021, P_{MOI15} = 0.019); Caspase-3表达量更高(P_{MOI5} = 0.035, P_{MOI10} = 0.027, P_{MOI15} = 0.011), 如图5.

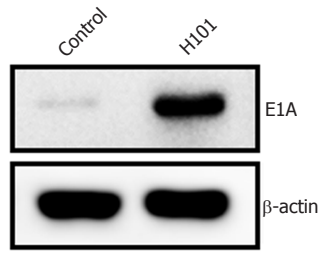
3 讨论

胃癌腹膜转移的具体机制尚未完全明确, 目前大多数学者较为认同的发病机制为“种子土壤”学说[8,9]. 早期胃癌腹膜转移无明显的症状, 很难被检测. 晚期的腹膜转移容易被检测, 但术后效果差. 常用的腹膜转移检测方法有影像学检查、腹腔冲洗液细胞学检查、标记物检测等, 但都不能作为唯一的诊断依据, 需要多种方法共同诊断做出精确的判断[10,11]. 由于胃癌患者发生腹膜转移治疗效果不佳且预后效果差, 因此腹膜转移的发生机制、诊断以及治疗方案问题亟待解决. 研究显示, 化



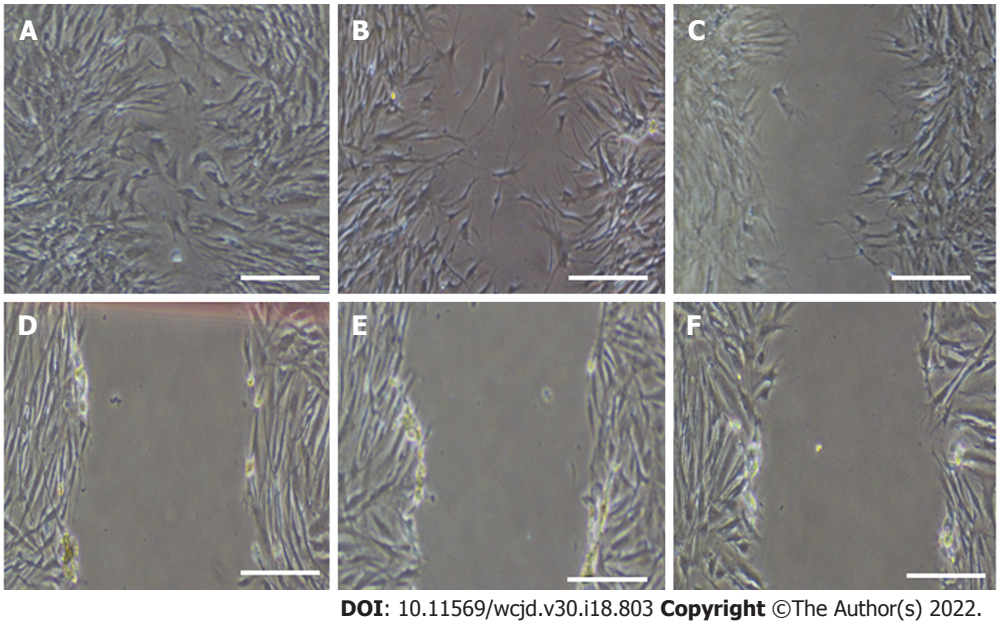
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　四氮唑蓝颜化合物MTS检测胃癌细胞存活率. A: 人胃腺癌细胞−823; B: BGC−823; 人胃腺癌细胞−7901(SGC−7901). 与MOI = 1组相比, $^{a}P<0.05$, $^{aaa}P<0.005$. MOI: 感染复数.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

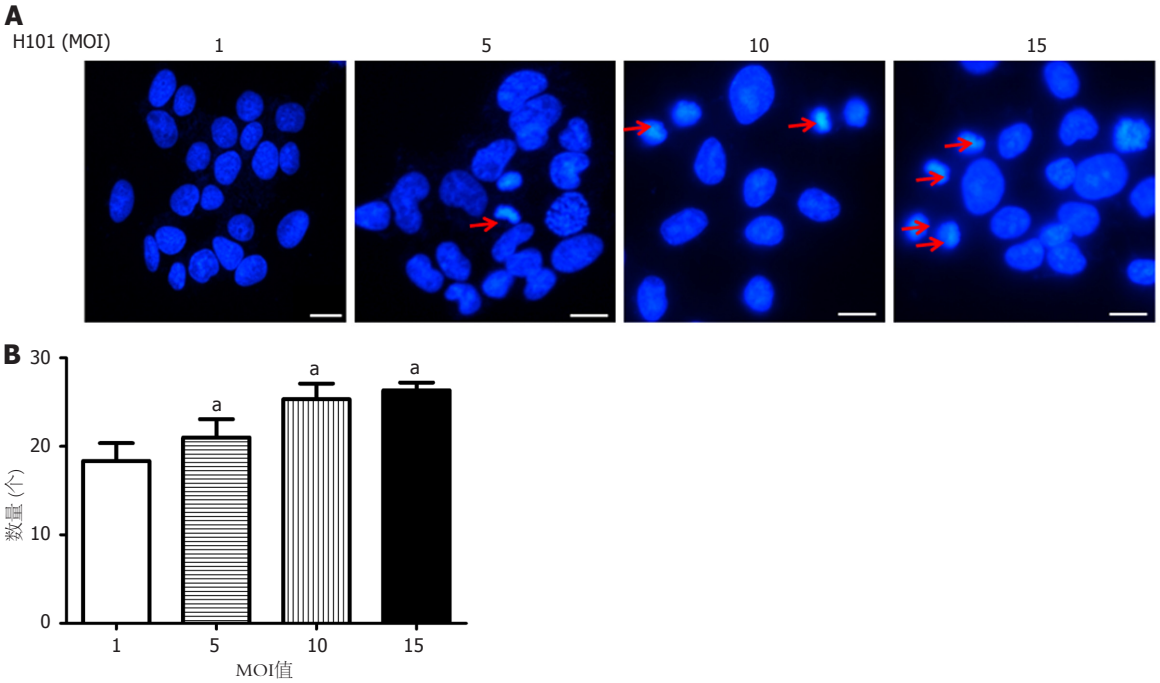
图 2　Western blot检测E1A表达.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

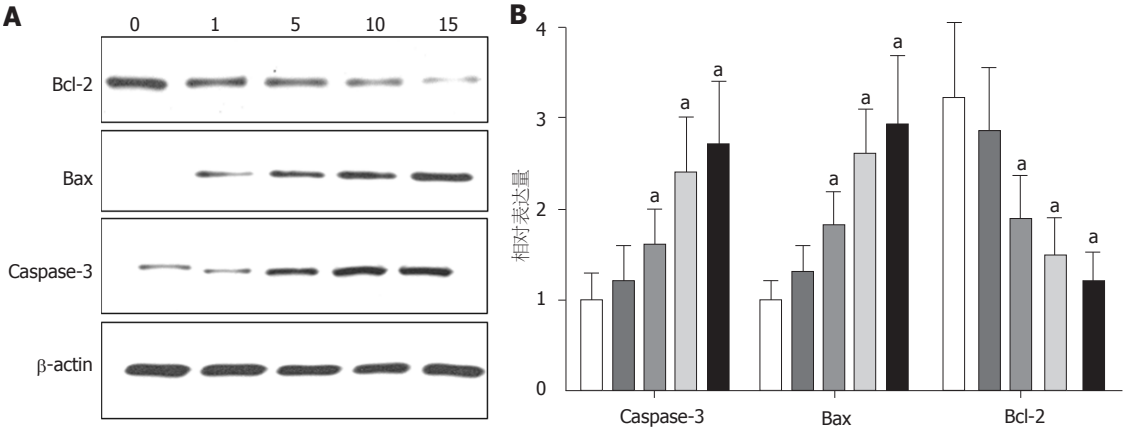
图 3　划痕实验检测细胞的迁移能力. A: 对照组; B: MOI = 1; C: MOI = 5; D: MOI = 10; E: MOI = 15; F: 0H的划痕. 图示长度为200 μm. MOI: 感染复数.

疗、腹腔灌注化疗、腹腔热灌注化疗、免疫治疗及手术等多种方法联合进行预防式治疗及治疗, 提高患者的生存质量. 溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是指一类天然或者经过基因改造后可以特异性靶向和杀死癌细胞的病



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　细胞凋亡情况. A: Hoechst33342染色. 图示长度为100 μm; B: 凋亡小体统计结果. 与MOI = 1组相比, $^{a}P<0.05$. MOI: 感染复数.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.803 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 5　细胞相关凋亡蛋白的表达. A: Western Blot结果; B: 各组凋亡蛋白的相对表达量. 与MOI = 1组相比, $^{a}P<0.05$. MOI: 感染复数. Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2蛋白; Bax: 凋亡蛋白; Caspase-3: 半胱氨酸蛋白酶-3.

毒, 同时它还能激发免疫反应, 吸引更多免疫细胞来继续杀死残余癌细胞[12,13]. 相较于其他肿瘤免疫疗法, 溶瘤病毒具有杀伤效率高、靶向性好、副作用小、多种肿瘤杀伤途径以避免耐药性以及成本低廉等优点[14,15]. 因此, 溶瘤病毒疗法作为一种新型癌症治疗策略, 在癌症治疗领域受到越来越多的关注. 目前已在多种体内肿瘤模型和临床试验中得到证实溶瘤病毒在肿瘤治疗中具有良好的安全性和耐受性.

H101为的线性双链DNA病毒, 删除了E1B-55KD基因和E3部分基因片段的人5型腺病毒. E1B-55KD可以抑制p53, 利于病毒复制、并协助晚期mRNA的出核转录翻译, 删除后P53将导致细胞周期停滞或诱导凋亡, 阻碍病毒复制并影响晚期mRNA出核. 肿瘤细胞由于遗传的不稳定性, 细胞核的核孔变大, 弥补E1B-55KD的作用, 即使病毒删除了E1B-55KD, 病毒晚期mRNA的出核仍不受影响, 可顺利完成复制. E3主要是破坏宿主的免疫防御机制, 删除后将会增强溶瘤反应, 提高免疫诱导能力, 杀死肿瘤细胞, 诱导全身、长期特异性抗肿瘤免疫反[16,17]. Kawaguchi等[18]将溶瘤病毒作为有效抗癌剂治疗胃癌腹膜转移, 发现肿瘤消退程度增加, 同时也验证了相比于其他给药方式, 反复腹膜内给药更适应临床环境. 在临床试验中, H101在显示了良好的抗肿瘤疗效和

安全性, 其上市后临床应用显示对头颈部肿瘤、肝癌、胰腺癌等消化道肿瘤、宫颈癌、其它肿瘤伴恶性胸腹腔积液等均有良好的治疗效果[19,20]. 本研究通过对不同浓度H101对胃癌细胞的作用发现, 在MOI值大于5的时候能明显抑制胃癌细胞的生长, 并诱导胃癌细胞凋亡, 当MOI值大于10的时候抑制胃癌细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡的效果达到最大化, 表现出了强烈的抗胃癌肿瘤作用. 在增殖实验中发现相对于BGC-823细胞, SGC-7901细胞对H101的敏感性更差, 因此选取敏感性较差的SGC-7901细胞作为研究重点.

Caspase-3作为caspase级联反应下游最关键的凋亡执行者, 在很大程度上依赖于cyt-c的释放, 而bcl-2和bax基因是目前已知的细胞凋亡中最重要的调节基因, 可以通过线粒体途径介导cyt-c等物质的释放. bcl-2和bax不仅可以作为Caspase-3的上游调控机制, 参与对Caspase-3的调节, 还可以作为Caspase-3的直接底物作用于Caspase-3的下游[21,22]. 本研究通过不同MOI值的H101对胃癌细胞的作用发现与对照组和MOI = 1组相比, MOI = 5、MOI = 5和MOI = 10组的Bcl-2均更低, 而Bax、Caspase-3表达量均更高. 表明高浓度的H101可以调节凋亡蛋白Bcl-2、Bax、Caspase-3的表达.

4 结论

综上所述, H101能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移, 提高细胞凋亡相关蛋白的表达量, 加速细胞的凋亡.

文章亮点

实验背景

胃癌作为发病率较高的消化道肿瘤, 以手术治疗为主, 但是在发病的中晚期癌细胞易发生腹膜的转移, 手术无法根除, 死亡风险提升.

实验动机

胃癌患者发生腹膜转移的发生机制和治疗方案问题亟待解决. 晚期患者手术无法根除, 化疗效果不理想, 加重身体负担, 溶瘤病毒不仅可以靶向杀死癌细胞, 还能激发免疫反应.

实验目标

溶瘤病毒H101作为稳定的上市产品在治疗多种癌症方面都取得一定的疗效, 本研究旨在探讨H101对胃癌细胞的体外生存影响以及相关发生机制.

实验方法

本研究主要通过体外细胞培养, MTS检测细胞活率, 划痕检测细胞迁移, WB法检测蛋白表达等方法进行, 数据分析采用统计学软件SPSS 25.0.

实验结果

处理48 h后, 感染复数(multiplicity of infection, MOI)值为15的时候, H101在体外可以明显杀伤BGC-823和SGC-7901胃癌细胞, SGC-7901细胞对H101的敏感性更差; MOI = 5组, MOI = 10组和MOI = 15组的迁移距离更低, 凋亡小体数量更多, B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达量较低, 凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)和半胱氨酸蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase-3)表达量更高.

实验结论

H101在抑制胃癌细胞的增殖、迁移的同时, 还能通过调节Caspase相关的凋亡蛋白的表达, 进而促进胃癌细胞的凋亡.

展望前景

本研究主要从体外细胞层面探讨研究H101对胃癌的抑制效果, 但是治疗是在体内进行, 因此为了进一步证实研究结论的正确性仍需开动物实验、临床试验等数据的支持.

5 参考文献

1 朱正纲. 预防与治疗胃癌腹膜转移的若干关键问题. 外科理论与实践 2021; 26: 1-6 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2021.01.001]
2 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
3 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
4 Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3537-3541 [PMID: 31080234 DOI: 10.12659/MSM.916475]
5 Zhang H, Li Y, Wang HB, Zhang A, Chen ML, Fang ZX, Dong XD, Li SB, Du Y, Xiong D, He JY, Li MZ, Liu YM, Zhou AJ, Zhong Q, Zeng YX, Kieff E, Zhang Z, Gewurz BE, Zhao B, Zeng MS. Ephrin receptor A2 is an epithelial cell receptor for Epstein-Barr virus entry. *Nat Microbiol* 2018; 3: 1-8 [PMID: 29292383 DOI: 10.1038/s41564-017-0080-8]
6 Wei D, Xu J, Liu XY, Chen ZN, Bian H. Fighting Cancer with Viruses: Oncolytic Virus Therapy in China. *Hum Gene Ther* 2018; 29: 151-159 [PMID: 29284308 DOI: 10.1089/hum.2017.212]
7 Duan Y, Bai H, Li X, Wang D, Wang Y, Cao M, Zhang N, Chen H, Wang Y. Oncolytic Adenovirus H101 Synergizes with Radiation in Cervical Cancer Cells. *Curr Cancer Drug Targets* 2021; 21: 619-630 [PMID: 33687882 DOI: 10.2174/1568009621666210308103541]
8 Chen D, Liu Z, Liu W, Fu M, Jiang W, Xu S, Wang G, Chen F, Lu J, Chen H, Dong X, Li G, Chen G, Zhuo S, Yan J. Predicting postoperative peritoneal metastasis in gastric cancer with serosal invasion using a collagen nomogram. *Nat Commun* 2021; 12: 179 [PMID: 33420057 DOI: 10.1038/s41467-020-20429-0]
9 Dong D, Tang L, Li ZY, Fang MJ, Gao JB, Shan XH, Ying XJ,

Sun YS, Fu J, Wang XX, Li LM, Li ZH, Zhang DF, Zhang Y, Li ZM, Shan F, Bu ZD, Tian J, Ji JF. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 431-438 [PMID: 30689702 DOI: 10.1093/annonc/mdz001]
10 Kodera Y. Gastric cancer with minimal peritoneal metastasis: is this a sign to give up or to treat more aggressively? *Nagoya J Med Sci* 2013; 75: 3-10 [PMID: 23544263]
11 Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 52307-52316 [PMID: 27447571 DOI: 10.18632/oncotarget.10740]
12 Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 52307-52316 [PMID: 27447571 DOI: 10.18632/oncotarget.10740]
13 Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 140 [PMID: 30514385 DOI: 10.1186/s40425-018-0458-z]
14 Taguchi S, Fukuhara H, Todo T. Oncolytic virus therapy in Japan: progress in clinical trials and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 201-209 [PMID: 30462296 DOI: 10.1093/jjco/hyy170]
15 Fu LQ, Wang SB, Cai MH, Wang XJ, Chen JY, Tong XM, Chen XY, Mou XZ. Recent advances in oncolytic virus-based cancer therapy. *Virus Res* 2019; 270: 197675 [PMID: 31351879 DOI: 10.1016/j.virusres.2019.197675]
16 Li Y, He J, Qiu C, Shang Q, Qian G, Fan X, Ge S, Jia R. The oncolytic virus H101 combined with GNAQ siRNA-mediated knockdown reduces uveal melanoma cell viability. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5766-5776 [PMID: 30320917 DOI: 10.1002/jcb.27863]
17 Zhang R, Cui Y, Guan X, Jiang X. A Recombinant Human Adenovirus Type 5 (H101) Combined With Chemotherapy for Advanced Gastric Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Front Oncol* 2021; 11: 752504 [PMID: 34956877 DOI: 10.3389/fonc.2021.752504]
18 Kawaguchi K, Etoh T, Suzuki K, Mitui MT, Nishizono A, Shiraishi N, Kitano S. Efficacy of oncolytic reovirus against human gastric cancer with peritoneal metastasis in experimental animal model. *Int J Oncol* 2010; 37: 1433-1438 [PMID: 21042711 DOI: 10.3892/ijo_00000795]
19 Ma J, Li N, Zhao J, Lu J, Ma Y, Zhu Q, Dong Z, Liu K, Ming L. Histone deacetylase inhibitor trichostatin A enhances the antitumor effect of the oncolytic adenovirus H101 on esophageal squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *Oncol Lett* 2017; 13: 4868-4874 [PMID: 28599488 DOI: 10.3892/ol.2017.6069]
20 Lu W, Zheng S, Li XF, Huang JJ, Zheng X, Li Z. Intra-tumor injection of H101, a recombinant adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with advanced cancers: a pilot phase II clinical trial. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3634-3638 [PMID: 15534920 DOI: 10.3748/wjg.v10.i24.3634]
21 Zhang Y, Yang X, Ge X, Zhang F. Puerarin attenuates neurological deficits via Bcl-2/Bax/cleaved caspase-3 and Sirt3/SOD2 apoptotic pathways in subarachnoid hemorrhage mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 726-733 [PMID: 30551525 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.161]
22 Changizi Z, Moslehi A, Rohani AH, Eidi A. Chlorogenic acid induces 4T1 breast cancer tumor's apoptosis via p53, Bax, Bcl-2, and caspase-3 signaling pathways in BALB/c mice. *J Biochem Mol Toxicol* 2021; 35: e22642 [PMID: 33058431 DOI: 10.1002/jbt.22642]

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 © 2022 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码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 810-816

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.810

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析

宣骏梅, 李 刚, 马建永

宣骏梅, 李刚, 马建永, 绍兴市人民医院全科医疗科 浙江省绍兴市 312000

宣骏梅, 本科, 主治医师, 研究方向为全科医学.

作者贡献分布: 宣骏梅负责文章撰写、修改; 李刚负责资料文献收集、图表制作; 马建永负责文章部分润色.

通讯作者: 宣骏梅, 本科, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴北路568号, 绍兴市人民医院全科医疗科. que012480@163.com

收稿日期: 2022-03-15
修回日期: 2022-04-08
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and coronary plaque stability and risk factors for composite cardiovascular adverse events

Jun-Mei Xuan, Gang Li, Jian-Yong Ma

Jun-Mei Xuan, Gang Li, Jian-Yong Ma, Department of General Medicine, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun-Mei Xuan, Attending Physician, Shaoxing People's Hospital, No. 568 Zhongxing North Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. que012480@163.com

Received: 2022-03-15
Revised: 2022-04-08
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-09-28

Abstract

BACKGROUND

Cardiovascular disease is a major disease threatening human life and health. In recent years, the relationship between cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease has become a research hotspot. Non-alcoholic fatty liver disease is closely related to the severity of coronary heart disease, which can be used for preliminary assessment of the risk of cardiovascular events in coronary heart disease.

AIM

To explore the relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and coronary plaque stability and the multivariate analysis of prognosis.

METHODS

A total of 320 patients who underwent coronary CT angiography at our hospital from January 2019 to January 2021 were selected and divided into an NAFLD group (n = 91) and a non-NAFLD group (n = 229) according to the presence or absence of NAFLD. The general data and coronary plaque presence (plaque presence rate and plaque number) were compared between the two groups, and coronary plaque stability (soft plaque, mixed plaque, and hard plaque) in NAFLD patients with different degrees of fatty liver degeneration were compared. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the degree of fatty liver degeneration and coronary plaque stability and Gensini score. All patients were followed for 12 mo, and composite cardiovascular adverse events (coronary revascularization, myocardial infarction, all-cause death, and cardiac death) were counted. The clinical data of patients with different prognoses were compared, and the prognostic factors were analyzed by multivariate Logistic regression.

RESULTS

The proportion of patients with coronary plaques (76.92%) and the proportion of patients with ≥ 2 coronary plaques

(12.09%) in the NAFLD group were significantly higher than those in the non-NAFLD group (58.08% and 4.37%, respectively, $P < 0.05$). Patients with severe fatty liver degeneration had the highest proportion of soft plaques and Gensini score followed by those with moderate and mild fatty liver degeneration ($P < 0.05$); the degree of fatty liver degeneration in the NAFLD group was positively correlated with coronary plaque stability and Gensini score ($P < 0.05$). Body mass index, proportion of patients with diabetes, TG level, proportion of patients with NAFLD, and proportion of soft plaques in patients with composite adverse cardiovascular events were higher than those in patients without ($P < 0.05$). BMI, diabetes, TG level, NAFLD, and soft plaque were independent risk factors for compound cardiovascular adverse events ($P < 0.05$).

CONCLUSION

NAFLD is closely related to the stability of coronary plaque and the degree of coronary stenosis in CVD patients, and both NAFLD and coronary plaque instability are prognostic risk factors for composite cardiovascular adverse events.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Cardiovascular disease; Coronary plaque stability; Prognosis; Influencing factors

Citation: Xuan JM, Li G, Ma JY. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and coronary plaque stability and risk factors for composite cardiovascular adverse events. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 810-816
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/810.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.810

摘要

背景

心血管疾病是威胁人类生命健康的主要疾病, 近年来, 心血管疾病与非酒精性脂肪性肝病的关系成研究热点, 非酒精性脂肪性肝病与冠心病严重程度密切相关, 可用于初步评估冠心病心血管事件发生风险.

目的

探究非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析.

方法

选取2019-01/2021-01于我院接受冠脉CT造影检查的患者320例, 根据是否存在NAFLD分为NAFLD组(n = 91)和非NAFLD组(n = 229), 统计比较两组一般资料、冠脉斑块存在情况(斑块存在率、斑块数量), 并比较NAFLD组不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性(软斑块、混合斑块、硬斑块)、冠脉狭窄程度(Gensini评分), 通过Spearman相关系数模型分析脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分的相关性, 所有患者均随访12 mo, 统计复合心血管不良事件(冠状动脉血运重建、心肌梗死、全因死亡、心源性死亡)发生情况, 比较不同预后患者临床资料, 通过Logistic多因素回归模型分析预后影响因素.

结果

NAFLD组存在冠脉斑块患者比例(76.92%)、冠脉斑块数量≥2个比例(12.09%)均高于非NAFLD组(58.08%、4.37%)(P<0.05); 脂肪肝变性程度重度患者软斑块比例、Gensini评分均>中度患者>轻度患者(P<0.05); NAFLD组脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分呈正相关关系(P<0.05); 发生复合心血管不良事件患者体重指数、糖尿病比例、甘油三酯(triglyceride, TG)水平、NAFLD比例、软斑块比例均高于未发生复合心血管不良事件患者(P<0.05); 体重指数、糖尿病、TG水平、NAFLD、软斑块均为复合心血管不良事件发生的独立危险因素(P<0.05).

结论

NAFLD与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)患者冠脉斑块稳定性及冠脉狭窄程度密切相关, 且NAFLD、冠脉斑块不稳定均是预后的危险因素.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 心血管疾病; 冠脉斑块稳定性; 预后; 影响因素

核心提要: 本研究重点探究非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性的相关性, 并分析NAFLD对冠心病患者预后的影响, 以明确NAFLD在冠心病进展中的作用, 积极早期控制NAFLD有助于降低心血管疾病进展的风险.

文献来源: 宣骏梅, 李刚, 马建永. 非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 810-816
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/810.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.810

0 引言

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是威胁人类生命健康的主要疾病, 2018年CVD死亡占我国城乡居民总死亡原因的首位, 城市为43.81%, 农村为46.66%[1]. 近年来, CVD与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的关系成研究热点[2,3]. 有报道显示[4], NAFLD是CVD发生发展的危险因素, 其促进CVD发生发展的机制可能涉及胰岛素抵抗、血管内皮损伤、炎

症反应、氧化应激、血脂异常等多方面. 且有研究指出, NAFLD与冠心病严重程度密切相关, 可用于初步评估冠心病心血管事件发生风险[5]. 既往研究[6,7]多集中在NAFLD与CVD风险之间的关系, NAFLD与CVD患者冠脉斑块稳定性及预后关系的研究较少, 本研究重点探究NAFLD与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析, 旨在明确NAFLD与CVD发生发展的关系及对预后的影响. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过, 选取2020-01/2021-01于我院接受冠脉CT造影检查的患者320例, 其中男167例, 女153例; 年龄(18-82)岁, 平均(65.14±7.52)岁. 参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)》[8]判断是否存在NAFLD, 根据是否存在NAFLD分为NAFLD组(n = 91)和非NAFLD组(n = 229).

纳入标准: (1)因怀疑冠心病在本院接受冠脉CT造影检查; (2)年龄≥18岁; (3)认知功能良好, 无沟通交流障碍; (4)无血管检查禁忌; (5)患者知晓本研究, 已签署同意书.

排除标准: (1)过量饮酒者, 饮酒折合乙醇量: 女性≥70 g/wk, 男性≥140 g/wk; (2)病毒性肝炎、肝癌等其他肝脏疾病患者; (3)有心脏手术史、肝脏手术史者; (4)妊娠期或哺乳期女性; (5)肺肾功能障碍者; (6)感染性疾病、自身免疫疾病、血液系统疾病患者.

1.2 方法 冠脉CT造影检查入院当天采用TOSHIBA, Aquilion ONE, 320排螺旋CT检查, 患者平躺, 心率控制在70 次/min以下, 经肘静脉注射(1.0-1.5) mL/kg造影剂(欧耐派克, 浓度300 mg/mL), 速度(4.5-5.0) mL/s, 采用等剂量生理盐水冲管, 扫描时嘱咐患者屏气(10-12) s, 应用对比剂示踪法进行自动触发扫描, 全剂量曝光范围为30%-80% R-R间期. 由2名高年资(5年以上工作经验)放射科医师共同阅片, 观察是否存在冠脉斑块, 并根据冠脉斑块螺旋CT值判定冠脉斑块稳定性, CT值＜60 HU为软斑块, (60-129) HU为混合斑块, ≥130 HU为硬斑块[9]. 并采用Gensini评分评估冠脉狭窄程度, Gensini评分 = 狭窄程度评分+病变部位评分, 总分≤24分为轻度狭窄, (25-49)分为中度狭窄, ≥50分为重度狭窄[10].

实验室指标检查入院次日清晨, 采集患者空腹静脉血5 mL, 采用贝克曼AU5800全自动生化分析仪检测血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)水平.

随访方法所有患者均通过电子病历信息系统或病历提供的联系方式, 进行电话随访, 结合门诊随访, 随访截止时间2021-12-31, 统计随访期间复合心血管不良事件发生情况, 包括冠状动脉血运重建、心肌梗死、全因死亡、心源性死亡.

1.3 观察指标 (1)两组一般资料(性别、年龄、体重指数)、冠脉斑块存在情况(斑块存在率、斑块数量); (2)NAFLD组不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性(软斑块、混合斑块、硬斑块)、Gensini评分; (3)所有患者均随访12 mo, 统计复合心血管不良事件(冠状动脉血运重建、心肌梗死、全因死亡、心源性死亡)发生情况, 比较不同预后患者临床资料, 包括性别、年龄、体重指数、吸烟史、冠心病家族史、高血压、糖尿病、BUN、Cr、TC、TG、WBC、NAFLD、软斑块.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验. 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以mean±SD描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用SNK-q检验, 两组间比较采用独立样本t检验. 通过Spearman相关系数模型分析脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分的相关性. 通过Logistic多因素回归模型分析预后影响因素. P＜0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组一般资料、冠脉斑块存在情况比较 两组性别、年龄、体重指数比较, 差异无统计学意义; NAFLD组存在冠脉斑块患者比例、冠脉斑块数量≥2比例均较非NAFLD组高(P＜0.05). 见表1.

2.2 不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性、Gensini评分比较 NAFLD组患者脂肪肝变性程度: 轻度46例, 中度27例, 重度18例. 脂肪肝变性程度重度患者软斑块比例、Gensini评分均较中度、轻度患者高, 中度患者均较轻度患者高(P＜0.05). 见表2.

2.3 脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分的相关性 经Spearman相关性分析显示, NAFLD组脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分呈正相关关系(r = 0.752、0.866, P＜0.05). 见图1.

2.4 不同预后患者临床资料比较 随访12 mo, 3例患者失访(均为非NAFLD组患者), 完成随访的317例患者中, 有28例患者发生复合心血管不良事件, 其中冠状动脉血运重建9例, 心肌梗死12例, 全因死亡5例, 心源性死亡2例. 发生复合心血管不良事件患者体重指数、糖尿病比例、TG水平、NAFLD比例、软斑块比例均较未发生复合心血管不良事件患者高(P＜0.05). 见表3.

2.5 预后影响因素分析 以患者是否发生复合心血管不良事件为因变量(否 = 0, 是 = 1), 将体重指数、糖尿病、

表 1　两组一般资料、冠脉斑块存在情况比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

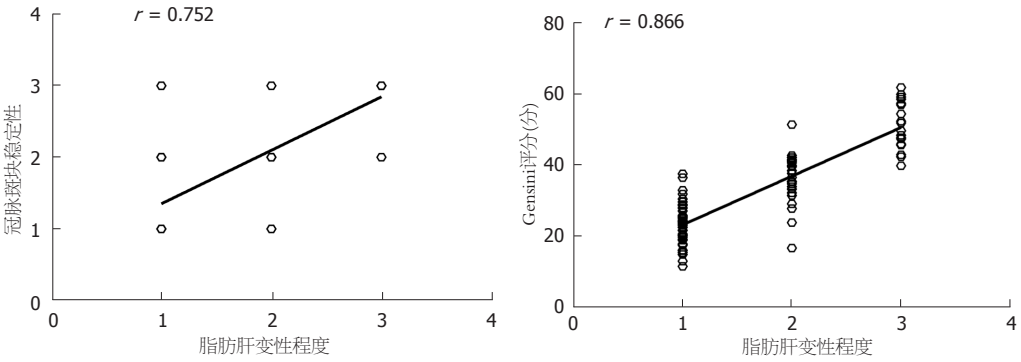
组别	*n*	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m^2)	冠脉斑块存在		冠脉斑块数量≥2个
					是	否	
NAFLD组	91	42/49	66.12 ± 7.61	24.21 ± 2.20	70(76.92)[b]	21(23.08)[b]	11(12.09)[a]
非NAFLD组	229	125/104	64.75 ± 7.29	23.72 ± 2.11	133(58.08)	96(41.92)	10(4.37)
χ^2/t		1.855	1.498	1.851	9.970		6.331
P		0.173	0.135	0.065	0.002		0.012

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01与非NAFLD组相比.

表 2　不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性、Gensini评分比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

脂肪肝变性程度	*n*	冠脉斑块稳定性			Gensini评分(分)
		软斑块	混合斑块	硬斑块	
轻度	46	11(23.91)	5(10.87)	15(32.61)	22.89 ± 5.42
中度	27	12(44.44)[a]	3(11.11)	7(25.93)	35.67 ± 7.18[b]
重度	18	13(72.22)[bc]	3(16.67)	1(5.56)	49.24 ± 8.35[bd]
χ^2/t		13.011	0.444	5.022	108.985
P		0.002	0.801	0.081	< 0.001

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01与轻度相比; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01与中度相比.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.810 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　脂肪肝变性程度与冠脉狭窄程度、Gensini评分的相关性.

TG水平、NAFLD、软斑块作为自变量, 纳入Logistic多因素回归模型分析, 结果显示, 体重指数、糖尿病、TG水平、NAFLD、软斑块均为复合心血管不良事件发生的影响因素(*P*<0.05). 见表4.

3 讨论

NAFLD是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤, 近年来其患病率居高不下, 已经成为危害人类身体健康的全球性公共卫生问题[11]. 研究发现, NAFLD真正的危害不仅局限于对肝脏的损害, 其对心血管的损害致使其成为了CVD发生发展的主要因素之一[12]. 本研究纳入的320例患者中, 28.44%存在NAFLD, 与既往研究报道[13]的29.6%相近, 符合我国人群的NAFLD患病率.

冠状动脉粥样硬化是冠心病的患病基础, 相关研究显示[14], NAFLD可能通过炎症反应、氧化应激等途径对动脉内膜造成损伤, 从而促进冠状动脉粥样硬化的形成和发展. 本研究结果显示, NAFLD患者存在冠脉斑块患者比例、冠脉斑块数量均明显高于非NAFLD患者, 提示NAFLD可能具有促进冠脉斑块形成、增加冠脉斑块数量的作用, 从而促进CVD的发生发展. 本研究进一步分析发现, NAFLD患者脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分呈正相关关系, 说明随着NAFLD患者肝脏脂肪含量的增加, 患者的冠脉斑块不稳定、冠脉狭窄

表 3　不同预后患者临床资料比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

项目	发生复合心血管不良事件(*n* = 28)	未发生复合心血管不良事件(*n* = 289)	t/χ^2	*P*
性别			1.113	0.291
男	12(42.86)	154(53.29)		
女	16(57.14)	135(46.71)		
年龄(岁)	67.21 ± 8.13	64.93 ± 7.45	1.534	0.126
体重指数(kg/m^2)	25.12 ± 2.31[b]	23.71 ± 2.06	3.421	0.001
吸烟史			0.213	0.645
有	9(32.14)	81(28.03)		
无	19(67.86)	208(71.97)		
冠心病家族史			1.793	0.181
有	11(39.29)	79(27.34)		
无	17(60.71)	210(72.66)		
高血压			3.580	0.059
有	19(67.86)	142(49.13)		
无	9(32.14)	147(50.87)		
糖尿病			6.375	0.012
有	8(28.57)[a]	30(10.38)		
无	20(71.43)	259(89.62)		
BUN(mmol/L)	5.71 ± 1.52	5.49 ± 1.46	0.759	0.449
Cr(μmol/L)	78.20 ± 21.35	75.61 ± 20.42	0.638	0.524
TC(mmol/L)	5.23 ± 0.98	5.06 ± 0.95	0.902	0.368
TG(mmol/L)	1.86 ± 0.52[b]	1.27 ± 0.39	7.401	< 0.001
WBC	6.37 ± 1.88	5.94 ± 1.79	1.208	0.228
NAFLD			15.374	< 0.001
有	17(60.71)[b]	74(25.61)		
无	11(39.29)	215(74.39)		
软斑块			27.390	< 0.001
有	20(71.43)[b]	71(24.57)		
无	8(28.57)	218(75.43)		

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; BUN: 血尿素氮; Cr: 肌酐; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; WBC: 白细胞计数. [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01与未发生复合心血管不良事件相比.

程度越明显, 这是因为NAFLD与冠状动脉粥样硬化存在共同高危因素, 且NAFLD会介入动脉粥样硬化的发生发展[15]. 陈敏灵等[16]研究也发现肝脏脂肪含量是NAFLD患者发生冠状动脉狭窄的独立危险因素. 支持本研究结果.

本研究还分析了NAFLD、软斑块与CVD患者预后的关系, 结果显示, 发生复合心血管不良事件患者NAFLD比例、软斑块比例均高于未发生复合心血管不良事件患者, 进一步通过多因素分析发现NAFLD、软斑块均为复合心血管不良事件发生的影响因素, 说明二者与CVD患者预后密切相关. 但李晨怡等[17]研究结果显示, NAFLD并不是冠心病患者心血管终点事件发生的独立危险因素. 与本研究结果存在一定差异, 造成此项差异的原因可能与患者年龄、基础疾病等不同有关. 而杨小艳等[13]开展的一项大样本研究, 纳入了1069例患者, 结果发现NAFLD合并冠状动脉易损斑块患者的预后更差. 支持本研究结果. 分析其原因在于, NAFLD是影响冠状动脉侧支循环形成不良的一个独立危险因素[18], 即NAFLD患者形成不良冠状动脉侧支循环的风险更高, 导致患者心肌血液供应受阻, 增加心肌缺血程度, 从而增加复合心血管不良事件发生风险. 且NAFLD的发生与胰岛素抵抗密切相关, 国外有报道指出[19], 胰岛素抵抗可导致血液中NO合酶活性降低, 引起NO含量减少, 且能抑制胰岛素诱导的血管舒张反应, 最终引起血管内皮功能障碍. 国内也有研究证实[20]NAFLD可导致血管内皮功能降低, 从而促进冠心病的发生发展. 此外, 炎症反应是NAFLD发病的核心环节, NAFLD患者血液中多种炎性因子水平明显升高, 存在不同程度血管炎症[21]. 血管炎症可导致血管及血管周围组织损伤, 促进冠状动脉受损及冠状动脉粥样硬化形成、发展[22], 从而增加CVD患者不良预后的发生风险. 而软斑块又被称为易损斑块, 是一种具有

表 4 预后影响因素分析

变量	β	S.E.	Waldχ^2	OR	95%CI	*P*
体重指数	1.089	0.416	6.858	2.973	1.159–7.624	< 0.001
糖尿病	1.185	0.429	7.627	3.270	1.227–8.715	< 0.001
TG	1.332	0.453	8.646	3.789	1.416–10.137	< 0.001
NAFLD	1.642	0.512	10.291	5.168	1.856–14.390	< 0.001
软斑块	1.813	0.426	18.109	6.128	2.013–18.654	< 0.001

变量赋值: 体重指数 < 24 kg/m^2 = 0, ≥24 kg/m^2 = 1; 糖尿病, 无 = 0, 有 = 1; TG水平 < 1.69 mmol/L = 0, > 1.69 mmol/L = 1; NAFLD, 无 = 0, 有 = 1; 软斑块, 无 = 0, 有 = 1. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; TG: 甘油三酯.

破裂倾向的粥样硬化斑块, 易发生破裂并促进血栓形成, 从而导致急性管腔严重狭窄或闭塞, 最终导致不良心血管事件风险增加[23]. 本研究还发现体重指数、糖尿病、TG水平均为复合心血管不良事件发生的独立危险因素, 这是因为肥胖、合并糖尿病以及血脂异常均是动脉粥样硬化的危险因素, 对于存在上述因素的患者应加强干预, 通过控制危险因素降低复合心血管不良事件发生风险.

4 结论

综上可知, NAFLD与CVD患者冠脉斑块的形成、发展密切相关, 且NAFLD、冠脉斑块不稳定均会增加不良预后发生风险, 早期加强对NAFLD或许有助于控制CVD病情进展.

文章亮点

实验背景

心血管疾病是威胁人类生命健康的主要疾病, 近年来,心血管疾病与非酒精性脂肪性肝病的关系成研究热点, 非酒精性脂肪性肝病与冠心病严重程度密切相关, 可用于初步评估冠心病心血管事件发生风险.

实验动机

本研究重点探究非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析, 旨在明确非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病发生发展的关系及对预后的影响.

实验目标

本实验探讨非酒精性脂肪性肝病与冠脉斑块稳定性的关系及预后多因素分析, 为今后治疗非酒精性脂肪性肝病提供参考方向.

实验方法

选取2019-01/2021-01于我院接受冠脉CT造影检查的患者320例, 根据是否存在非酒精性脂肪性肝病分为非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)组(*n* = 91)和非NAFLD组(*n* = 229), 统计比较两组一般资料、冠脉斑块存在情况(斑块存在率、斑块数量), 并比较NAFLD组不同脂肪肝变性程度患者冠脉斑块稳定性(软斑块、混合斑块、硬斑块)、冠脉狭窄程度(Gensini评分), 通过Spearman相关系数模型分析脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分的相关性, 所有患者均随访12 mo, 统计复合心血管不良事件(冠状动脉血运重建、心肌梗死、全因死亡、心源性死亡)发生情况, 比较不同预后患者临床资料, 通过Logistic多因素回归模型分析预后影响因素.

实验结果

非酒精性脂肪性肝病组存在冠脉斑块患者比例(76.92%)、冠脉斑块数量≥2个比例(12.09%)均高于非酒精性脂肪性肝病组(58.08%、4.37%)(*P*＜0.05); 脂肪肝变性程度重度患者软斑块比例、Gensini评分均＞中度患者＞轻度患者(*P*＜0.05); 非酒精性脂肪性肝病组脂肪肝变性程度与冠脉斑块稳定性、Gensini评分呈正相关关系(*P*＜0.05); 发生复合心血管不良事件患者体重指数、糖尿病比例、甘油三酯水平、非酒精性脂肪性肝病比例、软斑块比例均高于未发生复合心血管不良事件患者(*P*＜0.05); 体重指数、糖尿病、甘油三酯水平、非酒精性脂肪性肝病、软斑块均为复合心血管不良事件发生的独立危险因素(*P*＜0.05).

实验结论

非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病患者冠脉斑块稳定性及冠脉狭窄程度密切相关, 且非酒精性脂肪性肝病、冠脉斑块不稳定均是预后的危险因素.

展望前景

本研究证实非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病患者冠脉斑块稳定性及冠脉狭窄程度密切相关, 且体重指数、糖尿病、甘油三酯水平均为复合心血管不良事件发生

的独立危险因素, 这是因为肥胖、合并糖尿病以及血脂异常均是动脉粥样硬化的危险因素, 对于存在上述因素的患者应加强干预, 通过控制危险因素降低复合心血管不良事件发生风险. 但本研究选取样本量较少, 建议加大样本量进行进一步随机对照实验对本次研究结果加以证实.

5 参考文献

1 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要. 中国循环杂志 2021; 36: 521-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001]
2 Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, Steffen HM. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 921-937 [PMID: 32696080 DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7]
3 Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab* 2020; 42: 101092 [PMID: 33010471 DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101092]
4 Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 948-963 [PMID: 30819364 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.050]
5 匡兆年. 老年冠心病患者非酒精性脂肪性肝病患病率调查及危险因素分析. 中华心脏与心律电子杂志 2019; 7: 99-101
6 池肇春. 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病相关性研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2020; 28: 313-329 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i9.313]
7 Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* 2020; 69: 1691-1705 [PMID: 32321858 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622]
8 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版). 中华肝脏病杂志 2018; 26: 195-203 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]
9 巩红, 李季, 胡永刚, 陈志功. 64层螺旋CT冠状动脉粥样硬化斑块稳定性分析.医学影像学杂志 2012; 22: 1303-1305 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2012.08.019]
10 Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis* 2019; 287: 181-183 [PMID: 31104809 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012]
11 Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264-1281.e4 [PMID: 30660725 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036]
12 Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2138-2147.e10 [PMID: 33348045 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.12.022]
13 杨小艳, 蹇贻, 钟玉全, 王康, 林德智, 唐贵超, 张旭. 非酒精性脂肪性肝病合并冠状动脉易损斑块患者的调查及预后分析. 中华内科杂志 2020; 59: 623-628 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20191117-00755]
14 Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia* 2020; 63: 253-260 [PMID: 31713012 DOI: 10.1007/s00125-019-05024-3]
15 文洁. 血浆致动脉粥样硬化指数与非酒精性脂肪性肝病的相关性. 临床荟萃 2022; 37: 35-38 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2022.01.006]
16 陈敏灵, 杨柳清, 李亮, 衡先培, 吴韦贤, 林伟. 非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂肪含量与冠状动脉狭窄的相关性研究. 血管与腔内血管外科杂志 2020; 6: 283-289 [DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2020.04.001]
17 李晨怡, 陈佳, 施向凡. 非酒精性脂肪性肝病与冠心病患病率和严重程度以及预后的相关性.中国医学科学院学报 2019; 41: 156-161 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.10512]
18 吴慧婷, 李秀琪. 非酒精性脂肪性肝病与冠状动脉侧枝循环形成的相关性研究. 中国循证心血管医学杂志 2018; 10: 475-478 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.04.25]
19 Persico M, Masarone M, Damato A, Ambrosio M, Federico A, Rosato V, Bucci T, Carrizzo A, Vecchione C. "Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans". *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 35 [PMID: 28264657 DOI: 10.1186/s12876-017-0592-y]
20 戴欣, 张俊文. 非酒精性脂肪性肝病患者Hyc及血管内皮功能与冠心病发病风险相关性. 现代临床医学 2020; 46: 27-30, 33 [DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2020.01.010]
21 王子媛, 郑涛, 陈黎, 郝新才. NLRP3炎症小体在非酒精性脂肪性肝病中作用的研究进展. 山东医药 2021; 61: 84-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.10.021]
22 孙一博, 孙莉萍, 董建增. 血管炎的冠状动脉风险及手术治疗进展. 心血管病学进展 2020; 41: 821-825 [DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.010]
23 刘洋, 张舒媛, 司斌, 侯志辉, 杨云云, 冯聪蕊, 吕滨, 张伟丽. 冠状动脉CT血管成像检测对冠状动脉易损斑块和主要不良心血管事件风险预测的评估. 中国循环杂志 2020; 35: 894-899 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.008]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 817-822

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.817

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

文献综述 REVIEW

抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式研究新进展

郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘 佳, 杨 薇

郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳, 杨薇, 苏州大学附属传染病医院药剂科 江苏省苏州市 215131

郭雨晴, 中药师, 研究方向为药物性肝损伤.

基金项目: 第五批姑苏卫生人才培养项目, No. GSWS2019069, No. GSWS2020094; 江苏省药学会-天晴医院药学基金, No. Q202027; 苏州市科技计划项目, No. SLT2021010; 苏州市医疗卫生科技创新项目, No. SKJY2021139.

作者贡献分布: 本综述由郭雨晴完成; 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳协助本文撰写; 杨薇审校.

通讯作者: 杨薇, 主任药师, 215131, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州大学附属传染病医院药剂科. xu_wei_look@163.com

收稿日期: 2022-05-19
修回日期: 2022-07-18
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Recent advances in research of modes of hepatocyte death in anti-tuberculosis drug-induced liver injury

Yu-Qing Guo, Yi-Jie Zhang, Yun-Zhi Pan, Mei-Ying Wu, Jia Liu, Wei Yang

Yu-Qing Guo, Yi-Jie Zhang, Yun-Zhi Pan, Mei-Ying Wu, Jia Liu, Wei Yang, Department of Pharmacy, Hospital for Infectious Diseases, Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

Supported by: The Fifth Batch of Gusu Health Talents Training Project, No. GSWS2019069 and No. GSWS2020094; Jiangsu Pharmaceutical Association-Tianqing Hospital Pharmaceutical Foundation, No. Q202027; Science and Technology Project of Suzhou, No. SLT2021010; Suzhou Medical Science and Technology Innovation Project, No. SKJY2021139.

Corresponding author: Wei Yang, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Infectious Diseases, Soochow University, No.10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. xu_wei_look@163.com

Received: 2022-05-19
Revised: 2022-07-18
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-09-28

Abstract

Antituberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI) is the most common and most serious side effect of antituberculous drug therapy, which brings great challenges to drug treatment of tuberculosis. Isoniazid and rifampicin as first-line anti-tuberculosis drugs produce a variety of toxic metabolites that directly cause liver cell necrosis, and a large amount of free radicals that induce oxidative stress, leading to programmed death of liver cells such as apoptosis, ferroptosis, and autophagy. Iron death is a recently discovered mode of cell death, and its role in ATB-DILI has not been fully elucidated. Blocking the pathway of hepatocyte death is an important means to treat ATB-DILI. In this paper, we discuss the mechanism and characteristics of different cell death modes in order to help identify new diagnostic markers and therapeutic drug targets.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anti-tuberculosis drug-induced liver injury; Cell death; Oxidative stress; Apoptosis; Ferroptosis

Citation: Guo YQ, Zhang YJ, Pan YZ, Wu MY, Liu J, Yang W. Recent advances in research of modes of hepatocyte death in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 817-822
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/817.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.817

摘要

抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是抗结核药物治疗中最常见也是最严重的副作用, 给结核病的药物治疗带来了巨大

的挑战. 异烟肼和利福平等一线抗结核药物在代谢过程中一方面产生多种毒性代谢产物直接造成肝细胞坏死, 另一方面产生大量自由基, 诱导细胞氧化应激, 导致肝细胞凋亡、铁死亡和自噬等程序性死亡. 铁死亡是最近发现的细胞死亡方式, 其在ATB-DILI中的作用尚未完全阐明. 阻断肝细胞死亡通路, 是治疗ATB-DILI的重要手段. 本文针对不同细胞死亡方式的机制和特点进行探讨, 以期寻找新的诊断标志物和治疗药物靶点.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI); 细胞死亡; 氧化应激; 凋亡; 铁死亡

核心提要: 抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是抗结核药物治疗中最常见也是最严重的副作用, 给结核病的药物治疗带来了巨大的挑战. 本文描述在抗结核药物代谢中肝细胞死亡方式的研究进展. 为阻断肝细胞死亡通路、针对不同细胞死亡方式寻找新的诊断标志物和治疗靶点.

文献来源: 郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳, 杨薇. 抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式研究新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 817-822
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/817.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.817

0 引言

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)引起的慢性传染病. 我国结核病患者总量居世界第三位, 是结核病高负担国家[1]. 药物治疗是结核病最主要的治疗手段, 而抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是临床治疗中最常见的不良反应, 也是我国药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的常见原因之一[2]. ATB-DILI是指在抗结核药物使用过程中, 由于药物及其代谢产物引起的肝细胞毒性损害或肝脏对药物及其代谢产物的超敏反应所致的病理过程. 轻者表现为一过性的转氨酶升高, 重者可致肝衰竭, 甚至危及生命. 部分患者不得不中止抗结核治疗, 从而影响结核病的治疗效果[3,4]. 在肝脏中 , 抗结核药物可通过诱导内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和激活死亡受体(death receptor, DR)等方式诱导肝细胞凋亡或坏死[5]. 除凋亡和坏死外, ATB-DILI的发病过程中也伴随着自噬、焦亡和铁死亡[5]. 然而不同药物引起的肝细胞死亡方式不同, 需要阻断的死亡通路也不同, 因此急需要研究抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式并寻找针对死亡通路的治疗性药物.

1 细胞坏死与ATB-DILI

异烟肼(isoniazid, INH)和利福平(rifampicin, RFP)等一线抗结核药物在肝脏代谢时会产生一系列代谢产物, 这些产物可与细胞内蛋白质、核酸等大分子物质共价结合, 导致细胞内外环境紊乱, 最终造成肝细胞死亡. 抗结核药物性肝损伤可分为肝细胞性、胆汁淤积型和混合型肝损伤[6]. 临床上, 异烟肼引起的肝损伤主要表现为转氨酶水平升高, 提示存在肝细胞的直接死亡, 而利福平的毒性作用表现为胆红素和血清碱性磷酸酶水平升高, 提示利福平诱导的肝损伤以胆汁淤积性肝损伤为主[7].

1.1 抗结核药物诱导的肝细胞直接坏死 异烟肼通过N-乙酰基转移酶2(N-acetyltransferase2, NAT2)的乙酰化作用生成乙酰异烟肼, 进而水解为异烟酸和乙酰肼. 乙酰肼进一步乙酰化成无毒的二乙酰肼. 除此之外, 异烟肼还可直接水解为异烟酸和肼, 后者也可继续乙酰化为乙酰肼. 异烟肼的代谢产物肼及乙酰肼具有明显的细胞毒性, 可与细胞内蛋白质、核酸等大分子物质共价结合, 引起肝细胞坏死[8]. 同时药物在代谢过程中产生大量自由基, 细胞内自由基的积累导致肝细胞出现空泡化和严重的斑片状坏死[9]. 因此, 异烟肼导致的肝损伤多为急性肝细胞损伤, 病理上表现为肝细胞脂肪变性和坏死(包括桥接样坏死和多小叶性坏死). 肝损害多发生于给药6 wk内, 少部分患者在用药1年后仍然发生肝损伤[8].

目前利福平的肝损害机制尚不完全清楚. 利福平在肝脏中的主要代谢物是去乙酰利福平, 与异烟肼相比, 利福平的直接肝毒性较低. 但是利福平是孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)的激动剂, PXR是重要的核受体, 在肝脏中表达较高, 可诱导肝脏中多种代谢酶的表达, 加重配伍药物的肝毒性[10]. 研究表明, 利福平与异烟肼联用, 不仅肝损害发生率增高, 程度加重且发生时间更早, 肝损伤在给药10 d之内便可发生[8].

此外, 原卟啉IX(protoporphyrin IX, PPIX)的毒性作用近年来也受到明显关注. PPIX是血红素生物合成的重要中间体, 具有一定的肝脏毒性, 因此PPIX的体内表达受到多方面的调控[11]. 氨基乙酰丙酸合成酶1(delta-aminolevulinate synthase 1, ALAS1)是PPIX的合成限速酶, 亚铁螯合酶(ferrochelatase, FECH)是PPIX的代谢限速酶[12]. 在生理条件下, 肝内PPIX的转化和转运速度很快, 在肝脏中的浓度很低, 一旦PPIX动态平衡被破坏, 肝脏会受到显著损伤甚至导致急性肝功能衰竭[13]. 有研究表明[14], 异烟肼/利福平联用后一方面通过抑制FECH降低PPIX的代谢, 另一方面通过上调ALAS1增加PPIX的表

达, 引起肝脏内PPIX的积累, 导致肝毒性明显增强, 最终引起肝损伤.

1.2 抗结核药物诱导胆汁转运失调引起胆汁淤积型坏死 胆汁在肝实质细胞形成, 分泌到排列成网状的小胆管或肝实质细胞之间的胆小管中. 肝细胞是一种高度极化的上皮细胞, 它的基侧膜面向肝窦, 顶端膜形成毛细胆管腔, 基侧膜和顶端膜上分布有不同的特异性转运体, 具有促进胆汁酸盐及其他化合物的吸收和分泌的作用[15,16]. 研究表明[17], 利福平通过多种方式抑制胆汁分泌, 持续的胆汁淤积可引起肝脏大面积坏死、肝纤维化、甚至导致肝功能衰竭.

利福平诱导的胆汁淤积可能与肝胆转运蛋白的抑制有关[18]. 肝胆转运蛋白多分布在肝细胞的小管膜上, 将胆汁酸和胆红素输送到胆道以减轻胆汁酸、胆红素和有毒物质在肝脏中的积聚[19]. 利福平可以引起胆盐输出泵蛋白(bile salt export pump, BSEP)、多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)、多药耐药蛋白1(multidrug resistant transporter 1, MDR1)、Na^+牛磺酸共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptides, OATPS)、有机溶质转运蛋白β(organic solute transporterβ, OSTβ)等胆汁酸转运蛋白的mRNA和蛋白水平的表达下降, 引起毒性物质在肝细胞中累积[20]. 这种调控可能是利福平通过抑制转录因子NRF2实现的. 敲除NRF2后, BSEP、MDR1、MRP2、NTCP、OATPS和OSTβ的mRNA和蛋白质的表达水平均有不同程度的下降, 引起胆汁转运的失衡和有毒物质在肝脏中的积累, 导致肝损伤[20].

异烟肼也可诱导胆汁酸转运的失调. SIRT1是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的组蛋白去乙酰化酶, 参与脂质、葡萄糖和胆汁酸的代谢. SIRT1可调控FXR的转录从而控制FXR的激活[21]. 研究表明[21-23], 异烟肼可以通过抑制SIRT1进而抑制FXR信号通路, 引起MRP2和BSEP的表达降低引起胆汁酸转运失调最终导致肝细胞损伤.

2 氧化应激与ATB-DILI

在抗结核药物代谢过程中肝细胞内会产生大量自由基, 诱导细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加, 同时消耗大量的还原性物质, 导致超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, D6PD)等抗氧化物酶的活性和含量降低, 引起显著的氧化应激状态[24]. 氧化应激被认为是抗结核药物诱导引起肝损伤的核心机制之一[25]. 目前, 与氧化应激有关的细胞死亡主要包括凋亡、铁死亡和自噬.

2.1 细胞凋亡与ATB-DILI 细胞凋亡(Apoptosis)是最早发现的细胞为维持内环境稳定, 由基因控制的自主性死亡[26]. 与细胞坏死不同, 细胞凋亡是一个主动过程, 它涉及一系列基因的激活、表达以及调控等作用, 具有明显的形态学特征: 细胞体积变小, 胞质浓缩, 核染色质固缩于边缘, DNA降解, 最后形成多个凋亡小体而被吞噬[26]. 研究表明[27-29]异烟肼主要通过改变线粒体膜电位诱导细胞凋亡. 在细胞模型中, 经异烟肼处理后线粒体膜电位明显降低, 抗凋亡蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)以特异性的剂量依赖方式下调, 同时促凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)的表达上调, Bcl-2/Bax的比例明显下降, 最终引起细胞凋亡. 异烟肼还会诱导细胞色素C从线粒体转移到胞浆, 激活半胱氨酸蛋白酶(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase)-9和Caspase-3引起线粒体功能障碍进而诱导细胞凋亡[30]. 在异烟肼和利福平诱导的小鼠模型中, 肝细胞的大量凋亡引起小鼠肝脏炎症细胞浸润增加, 引起肝星状细胞的活化最终导致小鼠肝脏纤维化[31]. 在异烟肼诱导的斑马鱼模型中, 斑马鱼的肝脏体积明显缩小, 凋亡相关因子(Bax、Cyt、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、p53和Cyt)以及Nrf2信号通路相关分子(Nrf2、Ho-1、Nqo1、Gclm和Gclc)的mRNA水平显著上调[32,33], 进一步说明异烟肼可通过诱导细胞凋亡引起肝损伤.

利福平也可以通过多种方式诱导氧化应激进而导致细胞凋亡. 研究表明, 利福平可在上皮来源的多种细胞(肾、肝、肺)中积聚, 诱导上皮细胞发生上皮样形态向成纤维细胞样改变. 在上皮细胞中可见线粒体向核周区域的显著聚集, 线粒体呈圆形, 嵴的大小和数量减小, 出现单一或环状嵴的线粒体, 部分线粒体甚至发生断裂, 引起线粒体功能障碍, 诱导ROS的过度产生和内部细胞色素C从线粒体的释放, 最终引起细胞凋亡[34]. 利福平处理人正常肝细胞L02细胞可以激活 PERK-ATF4-CHOP信号通路, 引起ERS, 诱导凋亡[35]. 经异烟肼和利福平处理后, 小鼠肝脏细胞发生氧化应激, 导致线粒体通透性转变, 引起脂肪变性和肝细胞凋亡[36]. 这些研究表明凋亡有可能成为治疗ATB-DILI的重要靶点.

2.2 铁死亡与ATB-DILI 铁死亡(Ferroptosis)是近年来新发现的细胞死亡方式, 在形态、生化特征和调控机制上与其他死亡方式明显不同. 在形态学上, 铁死亡表现为细胞膜起泡但不破裂、线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或消失、细胞核正常且不发生染色质凝聚; 其生化特性表现为铁离子和ROS水平异常升高、半胱氨酸摄取减少、花生四烯酸介导因子释放增多等[37]. 铁死亡是铁离子依赖性的脂质过氧化导致的程序性细胞死亡新

方式, 该过程中铁离子发生胞内转运和聚集, 细胞内谷胱甘肽耗竭, GPX4功能失活, 丧失对脂质过氧化物的清除功能, 最终导致脂质过氧化和细胞死亡.

脂质过氧化在铁死亡中具有重要作用, 以亚油酸(linoleic acid, LA)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)为代表的多不饱和脂肪酸的积累是引起细胞铁死亡的重要原因[38]. 长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-coa synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)参与脂质过氧化物的产生[39,40].

ACSL4是长链脂酰COA合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSLs)家族的一员, 在体内催化合成脂酰 COA, 作为脂肪酸分解代谢的第1步反应[41]. 已发现ACSL4是铁死亡通路中关键基因, ACSL4能将花生四烯酸和肾上腺酸分别合成为花生四烯酰COA和肾上腺酰COA, 以参与膜磷脂合成[42]. 在铁死亡诱导剂RSL3等处理下, 膜上的长链多不饱和脂肪酸容易被氧化, 从而引发细胞铁死亡[41]. 研究证实敲除ACSL4后, 细胞对铁死亡的激动剂Erastin表现出很高的抗性[43,44]. ACSL4通过参与易被氧化的膜磷脂而成为铁死亡发生的必需分子. 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶(lysophosphatidylcholine acyltransferases, LPCATs)是一组调节磷脂代谢的关键酶, 通过脱酰基-再酰化作用, 介导细胞内磷脂的合成和重构[45]. 在磷脂重塑酶中, LPCAT3 在脂质代谢中的作用是研究最为深入的. LPCAT3在肝、肠和脂肪组织等代谢组织中高表达, 参与极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)分泌和脂肪合成等脂代谢调节活动[46]. LPCAT3催化合成花生四烯酸磷脂酰胆碱和亚油酰基磷脂酰胆碱, 与 LPCAT1不同, LPCAT3催化多不饱和磷脂的生成[47]. 同时ACSL4和LPCAT3共同作用可以促进含有花生四烯酸的细胞膜磷脂酰乙醇胺(PE-AA)的合成诱导细胞铁死亡[48,49].

在抗结核药物代谢过程中, 肝细胞消耗大量谷胱甘肽(glutathione, GSH), 导致氧化应激和脂质过氧化, 符合铁死亡的相关指征. 鉴于此, 笔者课题组使用透射电镜观察发现ATB-DILI的小鼠肝细胞中存在线粒体萎缩变小, 线粒体脊减少, 膜密度增高, 而细胞核形态正常, 缺乏染色质凝集等铁死亡的形态学特征. 同时, 肝细胞中线粒体膜电位、ROS、脂质过氧化水平和铁离子浓度升高. 分子水平上, 铁死亡相关分子ACSL4的表达升高, 而GPX4表达显著降低. 笔者课题组进一步通过免疫组织化学方法检测了ATB-DILI患者的肝脏活检组织中GPX4和ACSL4的表达. 结果显示[50], GPX4在ATB-DILI区域的表达相对较低, 而ACSL4的表达相对较高. 这一系列结果表明, 在抗结核药物性肝损伤中存在铁死亡. 此外, 笔者课题组发现, 在ATB-DILI模型中, 补充外源性铁显著增加细胞脂质过氧化水平和肝损伤程度, 而谷胱甘肽的补充会逆转这一结果. 340例接受异烟肼和利福平联合治疗的结核病患者的回顾性分析结果显示, 服用铁补剂患者的肝损伤几率提高近三倍, 比服用谷胱甘肽保肝组的肝损伤几率高出七倍, 进一步说明额外补充铁会显著增强抗结核药物诱导的脂质过氧化以及铁死亡, 进而引起肝损伤[50]. 表明铁死亡有可能成为治疗ATB-DILI的重要靶点.

2.3 自噬与ATB-DILI 自噬是真核生物通过吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物的过程, 借此实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新. 自噬发生需要经过以下几个阶段: (1)自噬前体形成; (2)自噬前体延长包裹自噬的底物, 自噬泡形成; (3)自噬泡与溶酶体融合完成底物降解[51]. 众多研究表明[52], 细胞在氧化应激状态下, 来源于线粒体的ROS是自噬的主要诱导者, ROS能通过介导自噬形成过程中的各个信号通路诱导自噬产生. mTOR是控制细胞自噬的关键蛋白, 能感受细胞的多种变化信号从而加强或降低自噬的发生. 在自噬诱导阶段中, ROS能通过调控mTOR而诱导自噬发生. 细胞自噬与许多病理过程密切相关, 如药物性肝损伤、神经退行性疾病、癌症、病原微生物感染等[51].

抗结核药物性肝损伤中自噬相关研究较少. 有研究发现异烟肼处理后细胞微管相关蛋白1轻链3-Ⅱ(microtubule associated protein 1 light chain 3-Ⅱ, LC3-Ⅱ)表达上调、GFP-LC3和单丹磺酰尸胺(monodansylcadaverine, MDC)的荧光强度升高, 说明异烟肼可以诱导肝细胞自噬[53]. 进一步的研究揭示, 在分子水平上, 异烟肼可以降低mTOR的蛋白磷酸化水平进而增强细胞自噬相关通路[53]. 在异烟肼处理后的斑马鱼模型中, 自噬相关因子(Beclin-1、LC3、Atg3和Atg12)的表达水平显著提高[54]. 自噬相关通路表明自噬有可能成为治疗ATB-DILI的重要靶点.

4 结语

ATB-DILI的发病机制复杂, 目前对其机制研究较为匮乏. 抗结核药物在代谢过程中产生的毒物直接引起细胞坏死, 同时产生大量自由基, 消耗细胞内的还原性物质, 导致肝细胞发生氧化应激, 引起线粒体功能障碍, 导致细胞凋亡、铁死亡、自噬等程序性死亡. 在ATB-DILI中不只有一种细胞死亡方式, 其必然是多靶点诱导的多种细胞死亡共同作用的结果, 针对肝细胞的不同损伤机制, 在临床上要关注不同药物的综合使用: (1)通过还原型谷

胱甘肽、甘草甜素、苦参素、五味子等药物抗氧化、清除自由基; (2)通过水飞蓟素, 异甘草酸镁、复方甘草酸苷、甘草酸二铵等药物保护肝细胞生物膜; (3)通过熊去氧胆酸等药物促进肝脏分泌和排泄胆汁酸盐. 此外, 随着技术进步和理论创新, 近年来发现了诸多新的细胞死亡方式, 其在ATB-DILI中的作用和机制有待进一步研究, 以期寻找新的诊断标志物和治疗药物靶点.

5 参考文献

1 Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 19 [PMID: 31706931 DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30418-7]
2 Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-259 [PMID: 25755441 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.002]
3 Su Q, Liu Q, Liu J, Fu L, Liu T, Liang J, Peng H, Pan X. Study on the associations between liver damage and antituberculosis drug rifampicin and relative metabolic enzyme gene polymorphisms. *Bioengineered* 2021; 12: 11700-11708 [PMID: 34872459 DOI: 10.1080/21655979.2021.2003930]
4 王黎霞, 成诗明, 陈明亭, 赵雁林, 张慧, 姜世闻, 何广学, 吕青, 杜昕, 陈伟, 刘小秋, 阮云洲, 王胜芬, 夏愔愔, 于兰, 李峻, 李雪. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志 2012; 8: 485-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001]
5 Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28486401 DOI: 10.3390/ijms18051018]
6 陈熙. 利福平引起的肝内胆汁淤积及其分子机理. 安徽医科大学 2009 [DOI: 10.7666/d.D129004]
7 Goodman ZD. Phenotypes and Pathology of Drug-Induced Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 89-101 [PMID: 27842777 DOI: 10.1016/j.cld.2016.08.006]
8 张志华. 异烟肼和利福平合用致肝细胞毒性及药物保护机制探讨. 河北医科大学 2009 [DOI: 10.7666/d.y1637685]
9 Yue J, Dong G, He C, Chen J, Liu Y, Peng R. Protective effects of thiopronin against isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology* 2009; 264: 185-191 [PMID: 19683030 DOI: 10.1016/j.tox.2009.08.006]
10 Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 192-202 [PMID: 17995946 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x]
11 Maitra D, Elenbaas JS, Whitesall SE, Basrur V, D'Alecy LG, Omary MB. Ambient Light Promotes Selective Subcellular Proteotoxicity after Endogenous and Exogenous Porphyrinogenic Stress. *J Biol Chem* 2015; 290: 23711-23724 [PMID: 26205816 DOI: 10.1074/jbc.M114.636001]
12 Ratajewski M, Grzelak I, Wiśniewska K, Ryba K, Gorzkiewicz M, Walczak-Drzewiecka A, Hoffmann M, Dastych J. Screening of a chemical library reveals novel PXR-activating pharmacologic compounds. *Toxicol Lett* 2015; 232: 193-202 [PMID: 25455453 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.10.009]
13 Casanova-González MJ, Trapero-Marugán M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4526-4531 [PMID: 20857522 DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4526]
14 Li F, Lu J, Cheng J, Wang L, Matsubara T, Csanaky IL, Klaassen CD, Gonzalez FJ, Ma X. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med* 2013; 19: 418-420 [PMID: 23475203 DOI: 10.1038/nm.3104]
15 Javitt NB. Hepatic bile formation: bile acid transport and water flow into the canalicular conduit. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319: G609-G618 [PMID: 32935994 DOI: 10.1152/ajpgi.00078.2020]
16 Eshmuminov D, Schuler MJ, Becker D, Bautista Borrego L, Mueller M, Hagedorn C, Häusler S, Steiger J, Tibbitt MW, Dutkowski P, Rudolf von Rohr P, Stieger B, Hefti M, Clavien PA. Bile formation in long-term ex situ perfused livers. *Surgery* 2021; 169: 894-902 [PMID: 33422346 DOI: 10.1016/j.surg.2020.11.042]
17 韩平, 田德安. 肝内胆汁淤积发病机制及药物治疗新进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 5: 584-588 [DOI: 10.7666/d.y1504457]
18 Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res* 2007; 24: 1803-1823 [PMID: 17404808 DOI: 10.1007/s11095-007-9289-1]
19 Schuetz JD, Swaan PW, Tweedie DJ. The role of transporters in toxicity and disease. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 541-545 [PMID: 24598705 DOI: 10.1124/dmd.114.057539]
20 Zhang W, Chen L, Feng H, Wang W, Cai Y, Qi F, Tao X, Liu J, Shen Y, Ren X, Chen X, Xu J, Shen Y. Rifampicin-induced injury in HepG2 cells is alleviated by TUDCA via increasing bile acid transporters expression and enhancing the Nrf2-mediated adaptive response. *Free Radic Biol Med* 2017; 112: 24-35 [PMID: 28688954 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.003]
21 Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab* 2008; 34: 685-691 [PMID: 19195631 DOI: 10.1016/s1262-3636(08)74605-6]
22 Yang J, Sun L, Wang L, Hassan HM, Wang X, Hylemon PB, Wang T, Zhou H, Zhang L, Jiang Z. Activation of Sirt1/FXR Signaling Pathway Attenuates Triptolide-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Front Pharmacol* 2017; 8: 260 [PMID: 28536529 DOI: 10.3389/fphar.2017.00260]
23 Qu X, Zhang Y, Zhang S, Zhai J, Gao H, Tao L, Song Y. Dysregulation of BSEP and MRP2 May Play an Important Role in Isoniazid-Induced Liver Injury via the SIRT1/FXR Pathway in Rats and HepG2 Cells. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 1211-1218 [PMID: 30068870]
24 Bhadauria S, Mishra R, Kanchan R, Tripathi C, Srivastava A, Tiwari A, Sharma S. Isoniazid-induced apoptosis in HepG2 cells: generation of oxidative stress and Bcl-2 down-regulation. *Toxicol Mech Methods* 2010; 20: 242-251 [PMID: 20433247 DOI: 10.3109/15376511003793325]
25 Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 37-49 [PMID: 25755470 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001]
26 Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer* 2015; 14: 48 [PMID: 25743109 DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5]
27 Isoniazid. *Tuberculosis (Edinb)* 2008; 88: 112-116 [PMID: 18486045 DOI: 10.1016/s1472-9792(08)70011-8]
28 Fatima R, Ashraf M, Ejaz S, Rasheed MA, Altaf I, Afzal M, Batool Z, Saleem U, Anwar K. In vitro toxic action potential of anti tuberculosis drugs and their combinations. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36: 501-513 [PMID: 23806997 DOI: 10.1016/j.etap.2013.05.008]
29 Lee KK, Boelsterli UA. Bypassing the compromised mitochondrial electron transport with methylene blue alleviates efavirenz/isoniazid-induced oxidant stress and mitochondria-mediated cell death in mouse hepatocytes. *Redox Biol* 2014; 2: 599-609 [PMID: 25460728 DOI: 10.1016/j.redox.2014.03.003]
30 Zhang Y, Zhang W, Tao L, Zhai J, Gao H, Song Y, Qu X. Quercetin protected against isoniazide-induced HepG2 cell apoptosis by activating the SIRT1/ERK pathway. *J Biochem Mol Toxicol* 2019; 33: e22369 [PMID: 31332904 DOI: 10.1002/jbt.22369]
31 Biswas A, Santra S, Bishnu D, Dhali GK, Chowdhury A, Santra A. Isoniazid and Rifampicin Produce Hepatic Fibrosis through an

Oxidative Stress-Dependent Mechanism. *Int J Hepatol* 2020; 2020: 6987295 [PMID: 32373368 DOI: 10.1155/2020/6987295]
32 Jia ZL, Cen J, Wang JB, Zhang F, Xia Q, Wang X, Chen XQ, Wang RC, Hsiao CD, Liu KC, Zhang Y. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity in zebrafish larvae: Activation of ROS-mediated ERS, apoptosis and the Nrf2 pathway. *Chemosphere* 2019; 227: 541-550 [PMID: 31004821 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.04.026]
33 Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 678-687 [PMID: 24783247 DOI: 10.1111/jgh.12516]
34 Erokhina MV, Kurynina AV, Onishchenko GE. Mitochondria are targets for the antituberculosis drug rifampicin in cultured epithelial cells. *Biochemistry (Mosc)* 2013; 78: 1155-1163 [PMID: 24237150 DOI: 10.1134/s0006297913100106]
35 Zhang W, Chen L, Shen Y, Xu J. Rifampicin-induced injury in L02 cells is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-ATF4-CHOP pathway. *Toxicol In Vitro* 2016; 36: 186-196 [PMID: 27470132 DOI: 10.1016/j.tiv.2016.07.017]
36 Chowdhury A, Santra A, Bhattacharjee K, Ghatak S, Saha DR, Dhali GK. Mitochondrial oxidative stress and permeability transition in isoniazid and rifampicin induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2006; 45: 117-126 [PMID: 16545483 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.027]
37 Wu Y, Zhang S, Gong X, Tam S, Xiao D, Liu S, Tao Y. The epigenetic regulators and metabolic changes in ferroptosis-associated cancer progression. *Mol Cancer* 2020; 19: 39 [PMID: 32103754 DOI: 10.1186/s12943-020-01157-x]
38 Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E4966-E4975 [PMID: 27506793 DOI: 10.1073/pnas.1603244113]
39 Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis. *FEBS J* 2021 [PMID: 34092035 DOI: 10.1111/febs.16059]
40 Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021; 31: 107-125 [PMID: 33268902 DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1]
41 Luoqian J, Yang W, Ding X, Tuo QZ, Xiang Z, Zheng Z, Guo YJ, Li L, Guan P, Ayton S, Dong B, Zhang H, Hu H, Lei P. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 913-924 [PMID: 35676325 DOI: 10.1038/s41423-022-00883-0]
42 Lei G, Horbath A, Li Z, Gan B. PKCβII-ACSL4 pathway mediating ferroptosis execution and anti-tumor immunity. *Cancer Commun (Lond)* 2022; 42: 583-586 [PMID: 35674490 DOI: 10.1002/cac2.12319]
43 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Irmler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Angeli JP, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 91-98 [PMID: 27842070 DOI: 10.1038/nchembio.2239]
44 Cui Y, Zhang Y, Zhao X, Shao L, Liu G, Sun C, Xu R, Zhang Z. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2021; 93: 312-321 [PMID: 33444733 DOI: 10.1016/j.bbi.2021.01.003]
45 Liu G, Kaneko M, Yoshioka K, Obara K, Tanaka Y. Platelet-activating factor (PAF) strongly enhances contractile mechanical activities in guinea pig and mouse urinary bladder. *Sci Rep* 2022; 12: 2783 [PMID: 35177680 DOI: 10.1038/s41598-022-06535-7]
46 Reed A, Ichu TA, Milosevich N, Melillo B, Schafroth MA, Otsuka Y, Scampavia L, Spicer TP, Cravatt BF. LPCAT3 Inhibitors Remodel the Polyunsaturated Phospholipid Content of Human Cells and Protect from Ferroptosis. *ACS Chem Biol* 2022; 17: 1607-1618 [PMID: 35658397 DOI: 10.1021/acschembio.2c00317]
47 Zhang X, Zhang X, Liu K, Li W, Wang J, Liu P, Ma W. HIVEP3 cooperates with ferroptosis gene signatures to confer adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Cancer Med* 2022 [PMID: 35535739 DOI: 10.1002/cam4.4806]
48 Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthonymuthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayır H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 81-90 [PMID: 27842066 DOI: 10.1038/nchembio.2238]
49 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell* 2017; 171: 273-285 [PMID: 28985560 DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021]
50 Pan Y, Tang P, Cao J, Song Q, Zhu L, Ma S, Zhang J. Lipid peroxidation aggravates anti-tuberculosis drug-induced liver injury: Evidence of ferroptosis induction. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 533: 1512-1518 [PMID: 33121683 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.140]
51 Onorati AV, Dyczynski M, Ojha R, Amaravadi RK. Targeting autophagy in cancer. *Cancer* 2018; 124: 3307-3318 [PMID: 29671878 DOI: 10.1002/cncr.31335]
52 Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ* 2015; 22: 377-388 [PMID: 25257172 DOI: 10.1038/cdd.2014.150]
53 Zhang TG, Wang YM, Zhao J, Xia MY, Peng SQ, Ikejima T. Induction of protective autophagy against apoptosis in HepG2 cells by isoniazid independent of the p38 signaling pathway. *Toxicol Res (Camb)* 2016; 5: 963-972 [PMID: 30090405 DOI: 10.1039/c5tx00470e]
54 Zhang Y, Cen J, Jia Z, Hsiao CD, Xia Q, Wang X, Chen X, Wang R, Jiang Z, Zhang L, Liu K. Hepatotoxicity Induced by Isoniazid-Lipopolysaccharide through Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Apoptosis Pathways in Zebrafish. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 [PMID: 30858204 DOI: 10.1128/aac.01639-18]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 823-828

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.823

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

文献综述 REVIEW

炎症性肠病患者心理弹性水平及影响因素的研究进展

赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴

赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴, 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部 湖北省武汉市 430030

赵豫鄂, 主管护师, 研究方向为消化系统疾病护理, 护理管理.

基金项目: 华中科技大学同济医学院附属同济医院中青年基金, No. 2019D10.

作者贡献分布: 本综述由赵豫鄂完成; 朱秀琴、何细飞指导及审校.

通讯作者: 朱秀琴, 主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部. 389660474@qq.com

收稿日期: 2022-07-06
修回日期: 2022-08-20
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-09-28

Progress in research of level of psychological resilience and its influencing factors in patients with inflammatory bowel disease

Yu-E Zhao, Xi-Fei He, Xiu-Qin Zhu

Yu-E Zhao, Xi-Fei He, Xiu-Qin Zhu, Nursing Department of Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: Youth Fund of Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, No. 2019D10.

Corresponding author: Xiu-Qin Zhu, Chief Nurse, Nursing Department of Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. 389660474@qq.com

Received: 2022-07-06
Revised: 2022-08-20
Accepted: 2022-09-20

Published online: 2022-09-28

Abstract

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) are often accompanied by varying degrees of anxiety or depression. These negative emotions may increase the frequency and severity of IBD attacks and form a vicious cycle. Psychological resilience is a kind of ability that reflects an individual's ability to maintain a good state in the face of suffering and crisis. A higher level of psychological resilience is helpful for IBD patients to improve their psychological state, and actively adapt to and treat the disease. This article reviews the level of psychological resilience and its influencing factors in IBD patients.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Psychological resilience; Influencing factors

Citation: Zhao YE, He XF, Zhu XQ. Progress in research of level of psychological resilience and its influencing factors in patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 823-828
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/823.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.823

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者常伴随不同程度焦虑或抑郁, 此类负性情绪又可能增加IBD发作频率和严重程度, 形成恶行循环. 心理弹性是一种反应个体在面对苦难和危机时, 保持良好状态的能力. 较高水平心理弹性有助于IBD患者改善心理状态, 积极适应及治疗疾病. 本文就IBD患者心理弹性水平及影响因素进行综述.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 心理弹性; 影响因素

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的负性情绪源于疾病, 亦可增加疾病发作频率和严重程度.提升心理弹性, 有助于患者积极应对IBD. 经调查IBD患者心理弹性水平显著低于常模. 本篇旨在探究心理弹性影响因素, 为拟定IBD患者心理弹性改善策略提供支持.

文献来源: 赵豫鄂, 何细飞, 朱秀琴. 炎症性肠病患者心理弹性水平及影响因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 823-828
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/823.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.823

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种类型, 是一组病因和发病机制尚不明确的慢性非特异性肠道炎症, 青壮年多见[1,2]. 全球范围内IBD患病率仍在持续上升[3], 目前美国IBD患者人数超300万, 欧洲国家患病总人数高达250万, 我国IBD患者人数不断上升, 发病率居于亚洲第一[4], 预计到2025年我国患者数可能超过150万[5,6]. IBD患者由于腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状, 加之长期用药, 如使用激素、免疫抑制剂、生物制剂、肠内营养等治疗及外科手术等, 极易造成身体形象的改变以及高额治疗费用, 致使该疾病患者普遍存在焦虑、抑郁等心理问题, 而负性情绪又可能增加IBD发作频率和严重程度, 形成恶性循环[7,8]. 因此医务人员有必要帮助日渐增多的IBD患者调整心态, 积极面对疾病.心理弹性也被称为心理韧性、心理复原力等, 是一种反应个体在面对苦难和危机时, 适应并积极做出改变从而应对压力, 保持良好心理状态的能力, 对帮助患者适应及治疗疾病均具有重要的作用[9,10], 有横断面调查发现心理弹性水平越高, IBD患者的焦虑、抑郁水平越低[11], 疾病的活动度、手术率越低, 生活质量越高[12], 提升患者的心理弹性已经上升为疾病潜在治疗目标之一. 截至目前, 有关卒中、糖尿病、风湿性关节炎等慢性疾病以及各类型肿瘤患者的心理弹性研究越来越多, 而关于IBD患者心理弹性的相关研究却报道较少. 本研究通过查阅文献, 综合分析IBD患者心理弹性水平及影响因素, 以及心理弹性的研究现状, 希望对今后拟定提升IBD患者心理弹性干预策略, 促进心身健康, 提高患者生活质量具有一定参考价值.

1 心理弹性概述

1.1 概念 目前, 国内外将心理弹性定义为3类: 能力性、结果性及过程性定义. 三者中, 过程性定义认为个体的心理弹性水平可伴随所处环境、个人经历等不断变化.目前, 越来越多的学者更认可这一定义. 美国心理学会对心理弹性定义是个体能正确面对和较好地适应创伤、逆境、威胁、悲剧或其他重大压力的过程, 即面对消极经历的反弹或复原能力. 心理弹性发展至今, 虽然没有明确的定义, 但可以明确的是必须具备以下2个关键要素: 以逆境、创伤、压力、疾病等为前提; 心理上的积极适应为结果[13], 且两者间相互影响.

1.2 心理弹性测量的工具

1.2.1 Connor-Davidson心理弹性量表(connor-davidson resilience scale, CD-RISC): 该量表于2003年由Connor等[14]美国杜克大学学者基于特质论的认识编制的心理弹性问卷, 该问卷以自评方式进行, 共25个项目, 量表采用从0(从来不)到4(一直如此)5级评分法, 总分越高, 则表明个体的心理弹性水平越高. Cronbach's α系数为0.89, 重测信度0.87. 到目前为止, CD-RISC已被翻译成70多种不同的语言, 是迄今为止使用最广泛的心理弹性量表. 该量表的中文版由我国学者于肖楠[15]修订, 并进一步将量表分为三个维度: 坚韧性(13个条目)、力量性(8个条目)和乐观性(4个条目), 中文版量表经检验具有较好的信效度[16]. 中文版CD-RISC的优势在于能根据患者评估得分划分为高、低心理弹性组, 识别高风险人群. 且该量表应用范围广泛, 目前已被应用于多种不同职业、多种系统疾病、不同年龄层次以及经历巨大创伤后的患者等, 具备极强的普适性.

Connor-Davidson心理弹性量表简化版10(10-item CD-RISC)是Campbell等[17]从CD-RISC的25个条目中提取10个条目, 构成了CD-RISC的简化版10, Cronbach's α系数为0.85, 有良好的结构效度. 该量表采用0(从不)到4(总是)5级评分. 总分由各条目得分相加, 满分40分, 得分越高, 表明心理弹性水平越高. 中文版由Wang等[18]翻译并进行修订, 其Cronbach's α为0.91, 同一人群2周后重测信度为0.90, 适合在我国成年人中应用, 且与CD-RISC相比更为简便. 10-item CD-RISC目前也已经被应用于IBD患者, 经验证具备良好的信效度[12]. 目前使用CD-RISC或其简化版进行IBD患者心理弹性调查较为常见[12,19-21], 在IBD患者心理弹性调查时, 两量表之间具备可替代性.

1.2.2 炎症性肠病心理弹性量表(resilience scale for inflammatory bowel Disease, RS-IBD): 2018年, 我国学者罗丹以Kumpfer心理韧性框架为指导, 经过质性研究

构建炎症性肠病疾病心理弹性模型条目池, 进而采用德尔菲专家咨询法研制适用于中国IBD患者的心理弹性量表(RS-IBD)[22]. 该量表包含6个维度: 疾病自我管理、困难主动应对、积极认知、情绪调控、家庭支持和病友支持共计25个条目, 采用5级评分法(0-4分), 总分0-100分, 该量表总Cronbach's α值为0.941, 具备良好的信度. 量表研制成功后被应用于湖南地区及南京地区IBD患者调查, 两研究均验证该量表具备良好的信度[23,24].

1.2.3 心理弹性量表(resilience scale, RS): 该量表由美国护理学家Wagnild等[25], 以24名成功适应人生重大负性事件的质性研究为基础, 后期通过810名社区老年人为样本研究编制而成的心理弹性自评量表, 共25个条目, 包含个人能力和对自我与生活的接受2个维度. 该量表采用Likert7级计分, 1分(不同意)到7分(同意), 总分25-175分, Cronbach's α系数波动在0.85-0.91[26].尽管RS量表源于对女性的访谈, 但在随后对青少年和年轻人的调查分析[27], 以及在53-95岁的成年人样本中, RS证明了足够的可靠性和结构效度[25]. RS被认为是具较强普适性的心理弹性评估工具[28]. 2019年一位韩国学者将该量表应用于IBD患者心理弹性调查中, 经检验该量表在该研究中的Cronbach's α为0.90, 可靠性较高[29].

我国学者晁粉芳[30]对该量表中文版进行翻译修订, 目前已经演变出多个版本.在一项研究中分别选取5个条目(RS-5)和11个条目(RS-11)构成简化的心理弹性量表, 并进行了验证[31]. 对RS-11的分析显示, Cronbach's α系数为0.86, 只有一个潜在因子. RS-5 Cronbach's α为0.80. 两表均具备一定的可靠程度.简化后的RS量表尚无应用于IBD患者的报道, 其信效度有待进一步验证.

1.2.4 简明弹性应对量表(brief resilient coping scale, BRCS): 简明弹性应对量表(BRCS)是一个仅有4项条目的自评量表, 最初在两个类风湿性关节炎成人样本(n = 90和n = 140)中研发[32].每个条目的得分范围为1到5, 总得分范围为4到20.合并两样本后, 心理弹性的平均值为14.81±2.95, 内部一致性为0.69, 较为可靠.一项面向362名西班牙大学生的调查研究考察了BRCS的心理测量学特性[33], 获得Cronbach's α系数为0.67, 项目间相关性为0.38至0.52, 相对偏低.该量表尚无应用于IBD患者的调查报道.

1.2.5 自我弹性量表(ER89): Block等[34]编制的自我弹性量表(ER89), 主要用于测量心理弹性内在保护性因素, 反应个体根据挫折和应激情境的需要而调整自己行为的能力.该自评量表共14个项目, 条目较少且条目内容易于理解, 采用4级评分, 从1(很不符合)到4(很符合), 总分越高反应心理弹性水平越高.该量表英文版的内部一致性系数为0.76, 间隔5年的再测信度系数是0.67(女性)和0.51(男性), 目前使用范围较广.

1.2.6 其他量表: 此外, Friborg等[35]研制有成人心理弹性量表(resilience scale for adults, RSA). RSA用37个项目测量了5个弹性领域, 即个人能力、个人结构、社会能力、社会支持和家庭凝聚力, 它最初是在精神科门诊病人的样本上进行测试的, 该量表在护士、军校大学生中验证具有良好的信效度. Smith等[36]研制的简明心理弹性量表(the brief resilience scale, BRS), 最初是在心脏康复和纤维肌痛患者的样本上进行测试的.两量表均以自评的方式进行评估.

上述量表中, CD-RISC以及其简化量表普适性最强, 目前应用最为广泛, 在面向IBD患者心理弹性调查中经验证具备良好的信效度, 是IBD患者心理弹性调查使用最频繁的量表. 且经过该量表完成了常模的检测, 能够完成指定调查人群与常模的对比分析. 罗丹等研制的RS-IBD量表面向中国IBD患者, 具有极大的独创性与实用性, 该量表目前需要在更大样本的人群中进行评估.心理弹性量表(RS)在IBD患者中也有使用, 相对少见. 在IBD患者中可进行不同量表间的调查对比, 发现适合IBD患者心理弹性的量表.

2 IBD患者心理弹性现状

2012年, 韩国一项研究选择使用Wagnild等研制的心理弹性量表(RS)进行心理弹性调查[29], 该研究招募了接受造口的24名UC患者和66名CD患者.调查发现UC患者的心理弹性总平均分为123.75±22.43, CD患者行造口术的恢复力总平均分为119.18±18.70.该量表暂无常模调查结果进行参照对比.

2015年, 李莎等使用CD-RISC评估量表开展对IBD患者心理弹性水平的调查[19], 调查结果显示, IBD患者心理弹性水平得分为64.87±14.84, 其中坚韧性维度平均分为32.45±8.63, 力量维度平均分为22.50±4.96, 乐观维度平均分为9.93±2.78, 均低于常模水平. 2019年, 国内有学者再次使用CD-RISC评估量表调查了2019-02/2020-02在江苏省人民医院消化科就诊的135位IBD患者心理弹性水平, 调查结果显示, IBD患者心理弹性平均分为58.37分±19.32分[20]. 其中坚韧、力量、乐观三个维度的得分分别为28.89±10.25, 20.77±8.39, 8.71±3.10. 在假设两次调查对象在人口学资料无显著性差异的前提下, 两次心理弹性结果无显著性差异(P<0.05), 且均显著低于普通人群的均分80.4分[14], 与其他人群相比, IBD患者心理弹性水平处于偏低的状态[37-39].

2016年, Sehgal等[12]对92位UC患者和137位CD患者进行心理弹性(10-item CD-RISC)、焦虑、抑郁及生活质

量调查分析发现, UC患者的心理弹性水平为28.27±8.05, CD患者的心理弹性水平为27.96±8.08. 根据患者心理弹性评分是否≥35分, 分为高心理弹性组与低心理弹性组. 比较分析发现, UC患者中, 低心理弹性组患者Mayo评分4.31±2.74显著高于高心理弹性组1.54±1.29, $P<0.001$; CD患者中, 低心理弹性组患者HBI评分3.95±3.86显著高于高心理弹性组2.31±3.26, $P=0.035$. 整体而言, 高心理弹性组患者疾病活动度、焦虑水平、抑郁水平、手术率都偏低, 生活质量较高, 临床缓解和粘膜愈合作为IBD疾病预后的关键指标并未进行比较, 但通过患者的疾病活动度可以推测, 较高的心理弹性对IBD患者疾病预后具有积极作用.

2021年, 由中国学者使用适用于中国人群的炎症性肠病心理弹性量表(RS-IBD)面向湖南省湘雅医院就诊的249位IBD患者开展调查, 获得心理弹性得分为67.39±14.44[23], 疾病自我管理、困难主动应对、积极认知、情绪调控、家庭支持和病友支持等6个维度的得分分别为11.37±2.76, 14.73±4.24, 13.49±3.99, 10.22±2.92, 9.84±2.49, 7.74±2.20. 使用同一量表, 南京某三甲医院2019年面向200位IBD患者开展调查[24], 获得心理弹性的评分为95.00分±14.93分. 两调查结果存在较大差异的原因可能与调查对象存在地区及疾病严重程度差异等有关.

尽管关于IBD患者心理弹性的调查, 尚无大样本数据支持, 但就目前的调查结果均显示IBD患者整体心理弹性水平显著低于普通人群, 但IBD患者中不同区域, 或处于不同疾病阶段等心理弹性是否存在差异尚未见报道. 大量研究属于横断面调查, 建议进行多中心联合, 完成较大数据库的建立及动态分析, 明确心理弹性是否根据患者年龄、疾病活动度、人生不同阶段等发生波动, 分析发生波动的影响因素, 明确心理弹性是否具备可塑性等, 为进一步探索IBD患者心理弹性干预策略提供客观数据支持.

3 IBD患者心理弹性影响因素

3.1 社会人口学因素 韩国[29]64位CD造口患者与24位UC造口患者的心理弹性的调查分析显示: UC患者行造口术后的心理弹性与一般特征无关.但行造口术的CD患者的心理弹性与宗教信仰($t=2.47$, $P=0.016$)、婚姻状况($t=-3.61$, $P=1.001$)、经济状况($F=4.06$, $P=2.011$)和睡眠障碍($t=-3.11$, $P=3.003$)相关. Acciari等[40]面向104名CD患者的调查分析显示: 对于没有孩子, 不信教, 离婚、分居或丧偶, 每月有一定收入, 并有补充活动的男性患者来说, 心理弹性水平更高.且该研究结果提示: 与临床因素相比, 社会人口学因素对CD患者的心理健康、心理弹性和应对方式的影响更大.

郑州大学第一医院面向188位UC患者开展心理弹性调查[21]. 单变量分析表明: 外向性、收入水平、大学教育与心理弹性呈正相关. 然而多因素分析却显示, 社会人口学因素中, 仅收入水平(OR = 6.411, 95%CI: 2.136-9.244)与心理弹性显著相关. 此外, 江苏省人民医院的一项调查分析显示[19]: 不同居住地、受教育程度的IBD患者心理弹性水平有显著差异. 湖南省湘雅医院的调查结果显示, 在性别、年龄、疾病类型、医疗费用、支付方式、教育程度、婚姻状况、居住地、家庭年收入、既往手术史、吸烟状况、酒精状况和既往住院频率等因素中, 居住地处于农村地区的患者心理弹性水平更低[23].

3.2 疾病因素 Acciari等[40]调查分析也显示30岁后出现首发症状, 未接受过手术的男性心理弹性水平更高. 发病年龄这一因素对心理弹性具备一定程度的影响, 发病年龄较晚的患者具备更高的心理弹性水平. 此外, 郑州大学针对UC患者心理弹性调查的多因素分析[21]提示: Mayo评分(OR = 0.856, 95%CI: 0.742-0.988)与患者的心理弹性水平负相关. 需要补充说明的是: 造口适应能力较高的受访者比造口适应能力较低的受访者具有更高的心理弹性($r=0.65$, $P\leqslant0.01$)[41]. 笔者认为对于造口适应能力较高即为心理弹性水平较高的一种表现, 反映出患者对疾病带来的系列并发症的适应水平.

与疾病相关的因素除Mayo评分与发病年龄外, 疾病发病频次及严重程度、手术次数等因素是否对IBD患者的心理弹性产生影响尚无数据支持, 有待进一步研究调查分析.

3.3 家庭韧性 李莎等[42]经过调查分析发现, 家庭韧性(family hardiness index, FHI)为IBD患者心理弹性的影响因素, 家庭韧性越高, 患者的心理弹性水平越高. 相关分析显示患者心理弹性总分及各维度得分均与家庭坚韧性得分正相关($P<0.05$). 家庭韧性(FHI)包含三个维度, 分别为责任、控制、挑战. 多因素分析显示家庭韧性中的责任和挑战两个维度是IBD患者心理弹性的显著预测因子($P<0.05$).

3.4 正念水平 Wang[20]等使用五维心智觉知度量表(five facet mindfulness questionnaire, FFMQ)对135位成年IBD患者调查发现其正念水平得分为(119.95±8.64)分. 正念水平与心理弹性(CD-RISC)总分的相关系数为$r=0.390$($P<0.01$), 与坚韧性($r=0.366$, $P<0.01$)、力量性($r=0.312$, $P<0.01$)、乐观性($r=0.379$, $P<0.01$)三个维度的得分均存在正相关. 正念水平越高则IBD患者的心理弹性水平越高.

3.5 社会支持水平 李莎等[19]使用社会支持量表(social support rating scale, SSRS)调查数据进行回归分析发现,

主观支持与客观支持两维度是IBD患者心理弹性的显著预测因子.我国另一项涉及249例IBD患者的调查分析显示, 心理弹性与社会支持利用呈正相关[23], 进一步证实社会支持对IBD患者心理弹性的具有正向影响作用.

3.6 其他 郑州大学针对UC患者心理弹性调查的多因素分析[21]提示: 感知压力(OR = 0.901, 95%CI: 0.833-0.975)、外向性人格特质(OR = 1.257, 95%CI: 1.087-1.454)、神经质人格特质(OR = 0.818, 95%CI: 0.679-0.985)与心理弹性显著相关. 李莎等研究发现, IBD患者的心理弹性水平与积极应对方式(r = 0.403-0.540, P < 0.01)正相关[19].

心理弹性的影响因素可根据是否有益于心理弹性提升划分为危险性因素和保护性因素两类.综上, 心理弹性的保护性因素有: 较高的教育与收入水平, 较晚的发病年龄, 较低的疾病活动度, 较高的家庭韧性、正念水平、社会支持水平等. 影响IBD患者心理弹性的因素较多, 大量学者研究尝试寻找更多更有效的保护性因素从而帮助提升IBD患者的心理弹性, 以期为提升IBD患者心理弹性提供参考. 而关于危险性因素的研究在文献中则较少体现.但笔者结合临床观察发现, 患者既往是否发生重大应激心理创伤事件、个人心理特质, 甚至遗传因素等等是否可能对IBD患者心理弹性产生不利影响仍未可知, 目前对危险因素的探寻也需纳入研究范围.

4 结论

循证研究显示, IBD作为一种与心理状态紧密联系的躯体性疾病, 调整IBD患者的心理状态, 缓解其心理压力对于改善健康结果具有显著积极意义[43], 提升IBD患者心理弹性对促进患者调节自身心理状态上升至治疗层面. 国内外面向IBD患者心理弹性影响因素的研究仍需深入进行, 有必要加强对IBD患者心理弹性的持续关注并致力于探索改善策略.

目前关于心理弹性评估的量表种类较多, 目前使用较多的是CD-RISC及其简化量表, RS-IBD以及RS量表, 上述量表均具备良好的信效度. 各项IBD心理弹性调查均显示: IBD患者的心理弹性整体处于较低水平, IBD患者适应不良这一论点已然明确. 然而, 为什么一些IBD患者能够积极适应或具备较强心理弹性, 而另一些患者却难以适应的分析很少[44]. 有必要通过对比, 深入发掘导致差异的根本原因.

尽管文献综述发现: 较高的经济水平、正念水平、家庭韧性及社会支持是IBD患者的心理弹性的保护性因素, 较高的疾病活动度为IBD患者心理弹性的危险性因素, 但是否存在更多的保护性或者危险性因素, 如何科学激发保护性因素的积极作用, 如何规避危险性因素的出现或避免其产生负面影响或降低影响的程度等均有待进一步探索.

5 参考文献

1 Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755 [PMID: 27914655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1]
2 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
3 GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators.. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17-30 [PMID: 31648971 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4]
4 Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 363-372 [PMID: 24913377 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.003]
5 Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Carroll MW, Hazlewood G, Jacobson K, Jelinski S, Deardon R, Jones JL, Kuenzig ME, Leddin D, McBrien KA, Murthy SK, Nguyen GC, Otley AR, Panaccione R, Rezaie A, Rosenfeld G, Peña-Sánchez JN, Singh H, Targownik LE, Kaplan GG. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology* 2019; 156: 1345-1353.e4 [PMID: 30639677 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.002]
6 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
7 Tribbick D, Salzberg M, Connell W, Macrae F, Kamm M, Bates G, Cunningham G, Austin D, Knowles S. Differences Across Illness Perceptions in Inflammatory Bowel Disease and Their Relationships to Psychological Distress and Quality of Life. *Gastroenterol Nurs* 2017; 40: 291-299 [PMID: 28746114 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000225]
8 李梦琳, 范一宏. 炎症性肠病常见心理问题及管理. 世界华人消化杂志 2022; 30: 370-374 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.370]
9 Iacoviello BM, Charney DS. Psychosocial facets of resilience: implications for preventing posttrauma psychopathology, treating trauma survivors, and enhancing community resilience. *Eur J Psychotraumatol* 2014; 5 [PMID: 25317258 DOI: 10.3402/ejpt.v5.23970]
10 American Psychology Association. The road to resilience: what is resilience? [EB/OL]. (2002-10-03) [2018-12-18]. http://www.apa.org/help-center/road-resilience.aspx
11 Philippou A, Sehgal P, Ungaro RC, Wang K, Bagiella E, Dubinsky MC, Keefer L. High Levels of Psychological Resilience Are Associated With Decreased Anxiety in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: 888-894 [PMID: 34448855 DOI: 10.1093/ibd/izab200]
12 Sehgal P, Ungaro RC, Foltz C, Iacoviello B, Dubinsky MC, Keefer L. High Levels of Psychological Resilience Associated With Less Disease Activity, Better Quality of Life, and Fewer Surgeries in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 791-796 [PMID: 32696966 DOI: 10.1093/ibd/izaa196]
13 Arabaci LB, Dikec G, Buyukbayram A, Uzunoglu G, Ozan E. Traumatic growth and psychological resilience status of female victims of violence inpatients in a district psychiatric hospital. *Arch Psychiatr Nurs* 2018; 32: 568-573 [PMID: 30029749 DOI: 10.1016/j.apnu.2018.03.017]
14 Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003; 18: 76-82 [PMID: 12964174 DOI: 10.1002/da.10113]

15 Yu X, Zhang J , Yu XN. Factor analysis and psychometric evaluation of the Connor-Davidson Resilience Scale(CD-RISC) with Chinese people. *Social Behavior & Personality: an international journal* 2007; 35: 19-30 [DOI: 10.2224/sbp.2007.35.1.19]
16 Yu XN, Lau JT, Mak WW, Zhang J, Lui WW, Zhang J. Factor structure and psychometric properties of the Connor-Davidson Resilience Scale among Chinese adolescents. *Compr Psychiatry* 2011; 52: 218-224 [PMID: 21295229 DOI: 10.1016/j.comppsych.2010.05.010]
17 Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the Connor-davidson Resilience Scale (CD-RISC): Validation of a 10-item measure of resilience. *J Trauma Stress* 2007; 20: 1019-1028 [PMID: 18157881 DOI: 10.1002/jts.20271]
18 Wang L, Shi Z, Zhang Y, Zhang Z. Psychometric properties of the 10-item Connor-Davidson Resilience Scale in Chinese earthquake victims. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 499-504 [PMID: 20923429 DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02130.x]
19 李莎. 炎症性肠病患者心理弹性及影响因素研究. 南京医科大学 2017
20 Wang M, Lu X, Liu M. The mediating effect of psychological resilience on the level of mindfulness and general well-being in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 9215-9222 [PMID: 34488407 DOI: 10.21037/apm-21-2053]
21 Liu W, Wang J, Wang H, Chen XY, Li JS. The impact of stress and personality on resilience of patients with ulcerative colitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2018; 57: 107-111 [PMID: 29397595 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.005]
22 罗丹. 炎症性肠病心理韧性量表的编制及信效度检验. 南京医科大学 2018
23 Dai W, Zeng Y, Liang E, Zhou Q, Zhang L, Peng J. The actuality of resilience, social support and quality of life among patients with inflammatory bowel disease in China. *Nurs Open* 2022; 9: 2190-2198 [PMID: 34037332 DOI: 10.1002/nop2.946]
24 周美景, 罗丹, 林征, 张红杰, 卞秋桂, 刘梅红, 任树荣, 顾子君, 孙彩云, 王咪. 炎症性肠病患者自我管理行为的影响因素分析. 中华护理杂志 2021; 56: 550-555 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2021.04.012]
25 Wagnild GM, Young HM. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *J Nurs Meas* 1993; 1: 165-178 [PMID: 7850498]
26 Girtler N, Casari EF, Brugnolo A, Cutolo M, Dessi B, Guasco S, Olmi C, De Carli F. Italian validation of the Wagnild and Young Resilience Scale: a perspective to rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 669-678 [PMID: 20822709]
27 Las Hayas C, Calvete E, Gómez del Barrio A, Beato L, Muñoz P, Padierna JÁ. Resilience Scale-25 Spanish version: validation and assessment in eating disorders. *Eat Behav* 2014; 15: 460-463 [PMID: 25064300 DOI: 10.1016/j.eatbeh.2014.06.010]
28 Ahern NR, Kiehl EM, Sole ML, Byers J. A review of instruments measuring resilience. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2006; 29: 103-125 [PMID: 16772239 DOI: 10.1080/01460860600677643]
29 Hwang JH, Yu CS. Depression and resilience in ulcerative colitis and Crohn's disease patients with ostomy. *Int Wound J* 2019; 16 Suppl 1: 62-70 [PMID: 30793856 DOI: 10.1111/iwj.13076]
30 晁粉芳. 大学生心理韧性与人格、社会支持的关系. 长春: 东北师范大学 2010
31 von Eisenhart Rothe A, Zenger M, Lacruz ME, Emeny R, Baumert J, Haefner S, Ladwig KH. Validation and development of a shorter version of the resilience scale RS-11: results from the population-based KORA-age study. *BMC Psychol* 2013; 1: 25 [PMID: 25566373 DOI: 10.1186/2050-7283-1-25]
32 Sinclair VG, Wallston KA. The development and psychometric evaluation of the Brief Resilient Coping Scale. *Assessment* 2004; 11: 94-101 [PMID: 14994958 DOI: 10.1177/1073191103258144]
33 Limonero JT, Tomás-Sábado J, Gómez-Romero MJ, Maté-Méndez J, Sinclair VG, Wallston KA, Gómez-Benito J. Evidence for validity of the brief resilient coping scale in a young Spanish sample. *Span J Psychol* 2014; 17: E34 [PMID: 25012574 DOI: 10.1017/sjp.2014.35]
34 Block J, Kremen AM. IQ and ego-resiliency: conceptual and empirical connections and separateness. *J Pers Soc Psychol* 1996; 70: 349-361 [PMID: 8636887 DOI: 10.1037//0022-3514.70.2.349]
35 Friborg O, Hjemdal O, Rosenvinge JH, Martinussen M. A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment? *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12: 65-76 [PMID: 12830300 DOI: 10.1002/mpr.143]
36 Smith BW, Dalen J, Wiggins K, Tooley E, Christopher P, Bernard J. The brief resilience scale: assessing the ability to bounce back. *Int J Behav Med* 2008; 15: 194-200 [PMID: 18696313 DOI: 10.1080/10705500802222972]
37 钟婕, 周英凤, 李丽, 章孟星, 丁焱, 潘秀红, 赵杏珍. 妊娠期糖尿病孕妇心理弹性现况及影响因素研究. 护理学杂志 2019; 34: 74-78 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.04.074]
38 吕扬, 贾燕瑞, 高凤莉. 参与救治新发急性呼吸道传染病医护人员心理健康影响因素及应对策略. 中国护理管理 2019; 19: 83-86 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.01.019]
39 Jalloh MF, Li W, Bunnell RE, Ethier KA, O'Leary A, Hageman KM, Sengeh P, Jalloh MB, Morgan O, Hersey S, Marston BJ, Dafae F, Redd JT. Impact of Ebola experiences and risk perceptions on mental health in Sierra Leone, July 2015. *BMJ Glob Health* 2018; 3: e000471 [PMID: 29607096 DOI: 10.1136/bmjgh-2017-000471]
40 Acciari AS, Leal RF, Coy CSR, Dias CC, Ayrizono MLS. RELATIONSHIP AMONG PSYCHOLOGICAL WELL-BEING, RESILIENCE AND COPING WITH SOCIAL AND CLINICAL FEATURES IN CROHN'S DISEASE PATIENTS. *Arq Gastroenterol* 2019; 56: 131-140 [PMID: 31460575 DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-27]
41 Scardillo J, Dunn KS, Piscotty R Jr. Exploring the Relationship Between Resilience and Ostomy Adjustment in Adults With a Permanent Ostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016; 43: 274-279 [PMID: 26963023 DOI: 10.1097/WON.0000000000000222]
42 李莎, 林征, 卞秋桂, 王美峰, 林琳, 张红杰. 炎症性肠病患者生活质量与心理弹性的相关性研究. 中华行为医学与脑科学杂志 2017; 26: 271-275 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2017.03.016]
43 Kredentser MS, Graff LA, Bernstein CN. Psychological Comorbidity and Intervention in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2021; 55: 30-35 [PMID: 33116068 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001463]
44 Sirois FM, Hirsch JK. A longitudinal study of the profiles of psychological thriving, resilience, and loss in people with inflammatory bowel disease. *Br J Health Psychol* 2017; 22: 920-939 [PMID: 28804983 DOI: 10.1111/bjhp.12262]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 *作者* 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

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

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.