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 10 月 8 日　　第 30 卷　　第 19 期　　(Volume 30 Number 19)



19/2022

《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 19>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年十月八日 第三十卷 第十九期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年10月8日 第30卷 第19期 (总第711期)

述评

829 浅谈纳米材料在肝脏肿瘤热消融联合免疫治疗中的应用
郭焕玲, 谢晓燕, 徐明

临床研究

838 益生菌联合四联抗幽门螺杆菌治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果
朱书渊, 沈海萍
845 奥美拉唑及其S异构体诱发痛风急性发作的病例分析
谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智
850 基于循证的综合心理-社会干预对肠易激综合征患者的效果观察
王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣

文献综述

859 铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展
孙倚天, 李国熊
865 金汁、人中黄入药考究
刘婧, 谭周进

消　　息

844　《世界华人消化杂志》参考文献要求
858　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
864　《世界华人消化杂志》修回稿须知
870　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科主任医师, 副教授, 博士, 博士生导师. 主要研究方向为重症急性胰腺炎与复杂性腹腔感染的基础与临床研究. 安徽省医学会重症医学分会副主任委员; 安徽省医师协会重症医学医师分会副主任委员. 主译专著1部, 参编参译4部; 以第一作者或通信作者发表中文核心期刊论文四十余篇, SCI论文十余篇; 主持各类科研、教学课题十余项; 获安徽省科技进步二等奖1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 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 2022-10-08
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 19 October 8, 2022

EDITORIAL

829 Application of nanomaterials in combined thermal ablation and immunotherapy for liver tumors
Guo HL, Xie XY, Xu M

CLINICAL RESEARCH

838 Therapeutic effects of probiotics combined with quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage
Zhu SY, Shen HP

845 Clinical characteristics of acute gout induced by omeprazole and its S-isomer
Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ

850 Efficacy of evidence-based comprehensive psycho-social intervention in patients with irritable bowel syndrome
Wang XW, Kang CB, Wang XX, Li CJ, Ma LR

REVIEW

859 Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer
Sun YT, Li GX

865 Study on the use of Jinzhi and Renzhong Huang in medicine
Liu J, Tan ZJ

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yun Sun, Associate Professor, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University. No. 678 Furong Road, Economic and Technological Development Zone, Hefei 230601, Anhui Province, China. sunyun15@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 October 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10月8日; 30(19): 829-837

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.829

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

述评 EDITORIAL

浅谈纳米材料在肝脏肿瘤热消融联合免疫治疗中的应用

郭焕玲, 谢晓燕, 徐 明

郭焕玲, 谢晓燕, 徐明, 中山大学附属第一医院超声医学科 广东省广州市 510080

郭焕玲, 住院医师, 主要从事肿瘤热消融与免疫治疗相关研究.

作者贡献分布: 本文由谢晓燕、徐明、郭焕玲共同完成; 写作由郭焕玲完成; 文章修改由谢晓燕与徐明完成.

通讯作者: 徐明, 副教授, 510080, 广州市越秀区中山二路58号, 中山大学附属第一医院. xuming8@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2022-07-04
修回日期: 2022-08-01
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-10-08

Application of nanomaterials in combined thermal ablation and immunotherapy for liver tumors

Huan-Ling Guo, Xiao-Yan Xie, Ming Xu

Huan-Ling Guo, Xiao-Yan Xie, Ming Xu, Department of Medical Ultrasonics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province. China

Corresponding author: Ming Xu, Associate Professor, Department of Medical Ultrasonics, Institute of Diagnostic and Interventional Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, No. 58 Zhongshan Road 2, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. xuming8@mail.sysu.edu.cn

Received: 2022-07-04
Revised: 2022-08-01
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-10-08

Abstract

Thermal ablation is one of the important treatments for liver tumors, but the postoperative recurrence rate is high. Thermal ablation has been reported to trigger the release of tumor-associated antigens, which in turn initiates antitumor immune response. However, this anti-tumor immune effect cannot effectively suppress tumor recurrence due to the obstacles of antigen presentation, the formation of tumor-suppressive immune microenvironment, and the hypoxic and hypovascular tumor microenvironment. Therefore, using immunotherapy to enhance the antitumor immune effect after thermal ablation is a potential strategy to improve the prognosis of tumor patients. However, free immune drugs have the disadvantages of poor targeting and short half-life. Nanomaterials have the advantages of strong modifiability, controllable drug ratio, and excellent targeting. Based on the characteristics of the tumor immune microenvironment after thermal ablation, scholars have designed nano-immunopharmaceuticals that can increase the tumor permeability of immune drugs, stimulate antigen presentation, and reshape the tumor immune microenvironment. This review focuses on the role of nanomaterials in tumor ablation combined with immunotherapy for liver tumors.

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

Key Words: Nanomaterials; Thermal ablation; Immunotherapy; Antigen presentation; Tumor immune microenvironment

Citation Guo HL, Xie XY, Xu M. Application of nanomaterials in combined thermal ablation and immunotherapy for liver tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(19): 829-837
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/829.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.829

摘要

热消融是肝脏肿瘤的重要治疗手段之一, 但术后复发率高. 据报道, 热消融可触发肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)释放, 从而启动抗肿瘤免疫应答. 然而, 由于抗原呈递障碍、肿瘤抑制性免疫微环境形成、瘤床乏氧乏血供等原因, 该抗肿瘤免疫效

应无法有效抑制肿瘤复发. 因此, 联合免疫治疗以增强其抗肿瘤免疫效应, 可改善肿瘤热消融的长期疗效. 然而, 游离免疫药物存在靶向性差且半衰期短的缺点. 纳米材料具有可修饰性强、药物配比可控、靶向性好等优势. 学者们针对热消融后的肿瘤免疫微环境特征, 设计了可刺激抗原呈递、重塑肿瘤免疫微环境、提高肿瘤基质渗透性的纳米免疫药物, 在增效肿瘤热消融联合免疫治疗应用中颇见成效. 本文重点论述纳米材料在肿瘤消融联合免疫治疗的作用.

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

关键词: 纳米材料; 热消融; 免疫治疗; 抗原提呈; 肿瘤免疫微环境

核心提要: 本文重点从增强肿瘤热消融术后抗原提呈、逆转抑制性免疫微环境两个方面, 论述纳米材料在增效肝脏肿瘤热消融术联合免疫治疗中的作用, 及其临床转化所面临的挑战.

文献来源: 郭焕玲, 谢晓燕, 徐明. 浅谈纳米材料在肝脏肿瘤热消融联合免疫治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 829-837

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/829.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.829

0 引言

据2020年GlOBOCAN estimates统计, 在全球范围内, 估计有1930万新癌症病例和近1000万癌症死亡病例[1], 可见癌症防控形式依然严峻. 肿瘤热消融术, 是通过高温诱导治疗区域内肿瘤细胞发生不可逆的损伤, 从而实现原位灭活肿瘤的一种局部治疗手段[2]. 相较于手术、放疗、化疗等传统的癌症治疗手段, 热消融术具有微创、疗效确切、对肝肾功能损伤小、住院周期短、可治疗肿瘤类型广泛等优势, 因而已成为肝脏肿瘤的重要治疗手段之一[3]. 然而, 对于复杂病例[包括影像引导显示不清、病灶贴近大血管、肿瘤呈侵袭性不规则生长、病灶贴近重要脏器、微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)阳性的小肝癌等], 热消融往往难以完全消融肿瘤, 易存在术后肿瘤细胞残瘤, 导致术后复发率大大增加[4-7]. 此时, 需通过联合系统治疗以积极抗癌.

热消融治疗可触发肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)的释放, 从而诱导机体启动抗肿瘤免疫应答, 然而, 该免疫效应难以有效抑制肿瘤复发. 其潜在原因包括: (1)TAAs的抗原呈递不足. 一方面, 热消融后所释放的TAAs抗原性不足. 由于过高温对TAAs免疫原性的破坏[8]、肿瘤灌注低、高间质压[9]不利于TAAs向机体释放, 可导致TAAs的抗原提呈不足. 另一方面, 残余肿瘤可通过诱导抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)抗原提呈功能失调[10], 逃避抗肿瘤免疫攻击; (2)残余肿瘤诱导抑制性肿瘤免疫微环境形成. 研究表明, 热消融术后后期, 残余肿瘤细胞程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)表达上调、细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)数量减少而CTL表面PD-1表达上调、肿瘤局部和外周血中骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)显著增加、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)水平升高, 从而抵抗热消融诱导的抗肿瘤免疫效应[11-14]; (3)热消融后实体肿瘤的高间质压、乏氧、乏血供微环境, 导致抗肿瘤免疫细胞浸润受限[15,16]. 因此, 通过热消融联合免疫治疗逆转肿瘤免疫微环境, 对抑制热消融后肿瘤复发具有重要临床价值. 然而, 由于免疫治疗靶点的非特异性, 游离免疫药物易致免疫相关毒副作用, 这大大限制了药物的临床应用.

纳米材料具有可修饰性强、生物相容性好、药物配比可控等优势, 通过设计具备肿瘤微环境及外响应性的智能响应型纳米药物[17,18], 可优化热消融温度、捕获TAAs并辅助APC递送、共递送免疫佐剂等以刺激抗原呈递功能、靶向免疫抑制靶点以逆转免疫抑制微环境、增加血管渗透性并改善乏氧以增强效应免疫细胞的募集, 从而增效肿瘤消融联合免疫治疗疗效. 因此, 本文拟重点阐述纳米材料如何在增效肿瘤热消融联合免疫治疗中发挥作用, 并进一步讨论其临床应用前景及面临的挑战, 旨在为热消融联合免疫治疗实体瘤的纳米医学研究提供思路.

1 热治疗的类别与特点

1.1 射频消融 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是临床上常用的微创热消融术之一, 其制热原理是, 通过交流电驱动离子高速震动, 离子高速震动受到高阻组织阻碍, 从而产生热量. 其优势是可通过消融针穿刺介导深部肿瘤的治疗, 但热沉效应明显, 且临床能量利用率低, 消融范围较小[19].

1.2 微波消融 微波消融(microwave ablation, MWA)是另一种临床常用的微创热消融术, 是通过发射高频微波(900 MHz以上)使偶极分子的高速旋转而产生大量的热能, 从而导致肿瘤细胞内蛋白凝固. 同时, 微波也可导致靶区离子相互摩擦运动产热, 因此, 消融病灶离子的数量被认为是影响MWA热能的决定性因素[20]. 与RFA相比, MWA的优势是无热沉效应, 消融面积大, 但易造成正常组织的损伤, 不适用于位于重要脏器、大血管旁的肿瘤[19]. 研究报道, 与RFA及冷冻消融相比, MWA诱导的促炎因子白介素1β(interleukin 1β, IL-1β)、白介素

6(interleukin 6, IL-6)、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HPS70)均显著降低, 这可能与MWA温度较高所致[21].

1.3 高能量聚焦超声 高能量聚焦超声(high intensity focus ultrasound, HIFU)是一种无创热消融方法, 使用高能聚焦设备将超声能量聚焦于治疗靶点, 从而产生高温(60 ℃以上), 同时产生热、空化和机械效应, 导致蛋白质变性以及肿瘤组织的不可逆凝固和坏死[22]. 然而, 声波在组织中传播时, 特别是在深层组织中, 容易发生能量衰减, 这不可避免地会导致热损失和消融病变处的热沉积不足, 从而降低HIFU的治疗效果[19].

1.4 光热消融 光热与磁热消融是目前纳米研究领域中研究最为广泛的两大热消融手段. 光热消融术(photothermal ablation, PTA)是利用具有光热转换性能的光热剂吸收特定波长的光能转化为高热来灭活肿瘤的一种新兴的消融手段. PTA具有高靶向性、无创、高时空可控性的优势, 但其热利用率低、制热温度有限, 单独治疗往往难以完全根除肿瘤, 限制其临床应用[23]. PTA协同肿瘤免疫疗法已被开发用于实体转移性肿瘤, 包括PTA结合免疫佐剂、CAR-T治疗和免疫检查点抑制剂等等[24,25].

1.5 磁热治疗 磁热治疗(magnetic hyperthermal therapy, MHT)由于其较好的组织穿透能力, 被临床应用于深部和难以接近的癌症治疗中. 在MHT中, 磁性纳米颗粒在交变磁场作用下通过弛豫损失和磁滞损失产生热[9,26]. 在过去的几十年里, MHT在脑癌、前列腺癌和食管癌的治疗中取得了很好的临床效果[27]. 与其他热消融术相似, MHT也具有热诱导免疫作用. 值得注意的是, 越来越多的研究证明, 部分磁性纳米药物本身即具有免疫刺激作用, 如美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的磁性氧化铁纳米颗粒可诱导M1巨噬细胞极化[28], 从而增加肿瘤对免疫治疗的易感性. 而Mn^{2+}可激活STING通路, 提高机体的肿瘤抗原提呈功能[29]. 此外, 磁热剂具备核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)成像功能, 可实现免疫治疗引导[28].

2 纳米材料辅助增强热消融后的免疫效应

理论上, 热消融可在肿瘤原位产生大量的细胞碎片, 从而激活肿瘤特异性抗原激活免疫系统[30,31]. 此外, 在热消融过程中, 一些“危险信号”, 如热休克蛋白、损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)和促炎细胞因子可能被释放, 能够作为免疫刺激剂, 产生有利于抗肿瘤免疫反应的环境[32]. 然而, 在临床实践中, 我们发现该免疫效应并不足以抑制肿瘤的生长的复发转移. 其潜在原因包括: (1)抗原提呈细胞的抗原呈递不足; (2)过高温破坏肿瘤碎片的抗原性; (3)肿瘤局部高间质压的微环境不利于抗原的递送以及抗肿瘤免疫细胞的渗透. 针对上述问题, 学者们通过灵活设计纳米体系提高热消融后的免疫效应颇有成效.

2.1 抗原提呈

2.1.1 轻度热消融: 越来越多的研究提出, 高温消融所诱导的免疫效应较轻度热消融弱. Toraya-Brown等[8]报道, 在小鼠皮下结直肠癌模型中, 43 ℃消融治疗可显著抑制对侧肿瘤的生长, 且增加促炎因子的释放, 从而激活TDLN中的树突状细胞(dendritic cells, DC), 进而诱导CD8+T细胞的激活和募集. 相比之下, 45 ℃消融组瘤内激活表型CD8+T细胞无显著变化, 且对侧肿瘤生长未受明显抑制. 蒋文超等[33]采用不同温度热消融治疗小鼠皮下肝癌, 发现与60 ℃、70 ℃、100 ℃相比, 50 ℃消融灶中的CD4+T细胞、CD8+T细胞数量及HPS70表达量最高, 提示轻度消融比高温消融更有利于诱导主动免疫效应. 这可能是因为不同的温度可能对细胞因子/趋化因子环境、肿瘤血管系统以及对肿瘤和间质细胞的应激产生了不同水平的影响, 例如, 轻度消融可能增加了血管系统的通透性, 更好地促进了树突状细胞在肿瘤和肿瘤引流淋巴结(tumor draining lymph node, TDLN)之间的运输, 而高热可损伤血管, 造成血栓形成[34]. 可见, 轻度热消融可减少肿瘤抗原等生物分子潜在的热诱导变性[35], 还可改善肿瘤微环境, 包括肿瘤细胞外基质的部分破坏、减少肿瘤间质液、增加血流灌注, 这有利于免疫治疗药物和淋巴细胞的招募和浸润.

(1)轻度光热消融联合免疫治疗: Li等[36]受发热可促发全身免疫效应的启发, 以纳米金(Au)为光热转换剂, 设计了共载免疫佐剂CpG及Au的纳米药物PCN用于轻度PTA. 高通量基因图谱分析鉴定出9个促炎相关基因上调. 凋亡实验表明PCN介导的43 ℃ PTA即可诱导4T1细胞凋亡. 荷4T1乳腺癌肿瘤小鼠实验表明, PCN介导的43 ℃ PTA可显著增加肿瘤血管灌注、促进APC向TDLN迁移、显著增加CD8+T细胞及巨噬细胞募集至瘤床, 强调了轻度热疗在调节免疫微环境优化免疫治疗中的重要作用. Zhang等[37]利用NIR吸收光的聚合物和免疫调节剂制备了具有天然线粒体靶向的双靶向聚合物纳米颗粒(R848@cRGD-PDCS). R848@cRGD-PDCS对肿瘤细胞线粒体的轻度PTA作用可触发精确的原位线粒体损伤, 促进肿瘤相关抗原的释放, 显著增效PD-L1抗体的疗效, 有效抑制了PTA后原发肿瘤、远处肿瘤和肿瘤转移; (2)轻度磁热消融联合免疫治疗: Liu等[38]报道了一种有效且生物安全性好的纳米材料介导的轻度MHT联合免疫治疗策略, 可以根除乳腺癌原发肿瘤, 抑制肺转移,

并控制远处肿瘤的转移和生长. 铁磁涡旋域氧化铁纳米环FVIO介导的轻度MHT上调了4T1乳腺癌细胞上钙网蛋白(calprotectin, CRT)的表达. CRT的表达了传递“吃我”信号, 促进机体免疫系统对癌细胞的识别, 诱导了有效的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD), 并提高了肿瘤对PD-L1阻断治疗的应答率; (3)轻度超声消融联合免疫治疗: HIFU过程中快速的温度升高可能导致抗原凝固和失活, 从而抑制免疫诱导效应. 与热传统HIFU相比, 使用瞬时高强度重复的声脉冲, 称为机械HIFU(mechanical HIFU), 可更好地控制治疗温度, 更有效地保留抗原, 从而促DC成熟及T细胞浸润以增强免疫应答[32,39,40]. 因此, Li等[41]提出了采用将纳米液滴PPCP NDs与mHIFU照射相结合进行肿瘤治疗的策略, 其中, 纳米液滴可有效提高mHIFU的热转换效率. 荷瘤小鼠体内实验表明, PPCP NDs可通过mHIFU辐照促进ICD, 导致DC成熟比例增加, 肿瘤组织中活化的CD3+、CD4+和CD8+T细胞浸润增强.

尽管轻度消融的免疫效应优于高温消融已被广泛认可, 但不同研究间轻度消融温度不一致, 同一温度下测得的免疫效应也存在相左, 如有研究表明[26], 在大鼠Walker-256癌肉瘤模型中, 相比于42 ℃-46 ℃, 磁介导热疗在50 ℃-55 ℃时诱导了更强的免疫效应. 目前研究的显著差异可能由不同的细胞系和动物模型、热消融部位、热休克蛋白的产生和分泌的途径、细胞外结构所致. 因此, 需要更全面的研究不同温度消融对机体免疫刺激的作用, 并开展临床试验, 获得更为接近临床的实验证据.

2.1.2 抗原的捕获与靶向APC递送: 纳米材料可作为载体平台, 用于热消融后肿瘤相关抗原的捕获、封装、表面修饰或辅助递送至APC中, 这些方法均已证明可有效刺激APC的抗原提呈作用, 从而刺激T细胞的增殖分化、激活和募集.

碳点表面有多个功能基团, 包括羟基, 氨基, 羧基等, 可用于结合RNA或者蛋白[42], 有研究表明糖修饰的碳点可以靶向APC[43], 因此, Zhou等[44]巧妙地利用了碳点的结合特性, 设计了一种由甘露醇修饰的碳点用于捕获MWA后消融灶的肿瘤抗原, 显著增强了树突状细胞的抗原提呈作用, 增强了MWA后的肿瘤免疫效应, 显著抑制了远处肝原位肿瘤的生长, 并有效抑制了肝癌的复发.

Wang等[45]则选择具有强抗原吸附能力的马来酰亚胺聚乙二醇修饰的CuS NPs-PEG-Mal. CuS NPs-PEG-Mal不仅可以作为肿瘤热疗的光热介质, 而且可以吸附肿瘤热疗过程中释放的抗原作为抗原捕获剂, 诱导抗肿瘤免疫应答. 结果表明, 基于CuS NPs-PEG-Mal的PTA明显增加了炎性细胞因子的水平. 在协同抗PD-L1的作用下, CuS NPs-PEG-Mal介导的PTA增强了肿瘤浸润CD8+ T细胞的数量, 抑制了4T1肿瘤模型原发部位和远处肿瘤的生长.

2.1.3 直接激活APC: 新近研究发现, 环磷酸鸟苷-腺苷合成酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)-干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, STING)信号通路是机体启动先天性和适应性抗肿瘤免疫的关键通路[46]. 肿瘤来源的DNA可激活抗原提呈细胞APC胞质内的cGAS-STING通路, 释放I型干扰素及Th1型细胞因子, 诱导APCs成熟活化, 促进肿瘤相关抗原的交叉呈递, 诱导抗原特异性T淋巴细胞的分化、增殖, 诱导CTLs的肿瘤浸润[47]. 在小鼠皮下肿瘤模型中, 我们发现[48], RFA术后残余肿瘤中STING通路激活不足, 并进一步开发了一种共载STING激活剂与抗PD-L1抗体的纳米药物P-LPD, 结果表明, STING激活剂显著增加了肿瘤引流淋巴细胞中的成熟DCs、肿瘤浸润CD8+T细胞与CD4+T细胞, 增效PD-L1阻断疗效, 有效抑制了RFA术后残余肿瘤的生长和复发. Zhan等[49]将STING激活剂cGAMP与硫化亚铁共载于温敏脂质体中, 硫化亚铁载NIRII的照射下可发生光热效应, 从而触发cGAMP释放, 增效了PTA后APC的激活及ICD效应.

Rho相关激酶ROCKs是RhoA的一种关键下游效应因子, 可抑制APC的吞噬能力, 从而干扰其抗原提呈功能[50]. Y27632可有效阻断ROCKs, 然而其静脉给药靶向能力差[51]. 因此, Chen等[10]采用PLGA-PEG-PLGA(PPP)水凝胶物理包裹Y27632, 在皮下黑色素瘤RFA术后注射至肿瘤部位. 随着Y27632从PPP体系中持续释放, 肿瘤与TDLN中的成熟DC显著增加, 有效激活了T细胞介导的抗肿瘤免疫效应, 提高了RFA的治疗效率.

2.1.4 免疫佐剂: 免疫佐剂是一种非特异性免疫增强剂, 可增强机体对抗原的免疫应答. 热消融诱导的TAAs与免疫佐剂联合可以形成原位疫苗, 增强TAAs的免疫原性, 有效启动机体肿瘤免疫. 常用的免疫佐剂主要是toll样受体(toll-like receptor, TLR)激动剂, 包括胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤寡脱氧核苷酸(cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotides, CpG ODNs), 一种TLR-9激动剂), Imiquimod(R837, 一种TLR7激动剂), 单磷酸脂a(monophosphate A, MPLA), 一种TLR-4激动剂等, 这些TLR激动剂能够模仿病原体相关分子模式, 以促进DC成熟并增加免疫相关细胞因子的分泌[52]. 然而, 免疫佐剂的临床应用面临着严峻的挑战, 如生物分布特征不理想、严重的副作用和体内不稳定等, 这些都显著削弱了免疫佐剂的治疗效果[9].

一方面, 纳米载体可被用于改善免疫佐剂递送, 增

强其抗肿瘤效应. 另一方面, 纳米载体可介导免疫佐剂与抗原同时递送至APC中, 增强抗原的抗原刺激作用[53]. Han等[54]利用聚(乳酸共乙醇酸)(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)封装R837, 或MPLA, 以获得PLGA-R837或PLGA-MPLA纳米颗粒作为纳米佐剂. 经RFA或HIFU消融肿瘤后, 在局部注射PLGA-R837或PLGA-MPLA, 刺激肿瘤部位和TDLN上的未成熟树突状细胞和幼稚T细胞. 联合抗CTLA-4治疗, 显著抑制了远处肿瘤, 并有效预防了肿瘤复发. 该治疗方案所用制剂均已获FDA批准, 因而该纳米佐剂联合热消融及ICB的治疗策略具有较好的临床应用前景. Cao等[55]则使用临床使用的海藻酸盐水凝胶包载免疫佐剂R837, 制备得可注射的水凝胶免疫制剂, 于MWA术前注射至肿瘤部位, 由于水凝胶中富含离子可增效MWA的热效应, 而热促发释放的R837, 瘤床高剂量的R837可促进APC识别并提呈MWA后释放的TAAs, 从而诱导强大的抗肿瘤免疫效应, 进而抑制原位及远处转移肿瘤.

免疫佐剂的引入为提高热消融肿瘤释放的原位自体肿瘤疫苗的免疫原性和提高免疫应答率提供了一种切实可行的方法. 然而, 仍需推进免疫佐剂纳米药物研发, 优化免疫佐剂生物安全性和有效性, 推进临床转化.

2.2 重塑肿瘤免疫微环境

2.2.1 PD-1/PD-L1阻断: 程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1(programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand 1, PD-1/PD-L1)拮抗治疗因在晚期癌症患者中显示出了良好的疗效而备受瞩目[56,57]. 多项研究表明, 肿瘤内CTL浸润不足是限制PD-1/PD-L1拮抗治疗的疗效的关键因素[58,59]. CTL, 包括CD4+、CD8+T细胞等, 是PD-1/PD-L1阻断治疗的靶细胞, 直接参与抗肿瘤免疫反应并维持免疫监视[60]. 热消融可诱导残余肿瘤表面PD-L1表达上调[11,12,48], 从而逃逸机体免疫监督. 此外, 通过增效热消融术后的免疫效应, 可有效增加病灶的CD8+T细胞浸润, 即将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”, 增效PD-1/PD-L1阻断疗效. 因此, 热消融与PD-1/PD-L1阻断治疗具有协同效应. 然而PD-1/PD-L1抗体的临床应用仍受限于因抗体非靶向输送导致irAEs, 包括肝炎、肺炎等[61-63]. 纳米材料可通过提高抗体的靶向作用、延长抗体在肿瘤局部的滞留时间、介导PD-1/PD-L1相关小分子药物或治疗基因替代抗体治疗等降低irAEs风险, 并提高热消融联合PD-1/PD-L1阻断治疗疗效.

为减少PD-L1抗体的非靶向递送, 我们团队[48]报道了一种共同负载抗PD-L1抗体与STING通路激活剂DMXAA的纳米脂质体, 其表面由可响应性脱落的抗体屏蔽壳层PEG修饰, 该PEG层仅在肿瘤部位酸性条件下响应型脱落, 使得抗体在外周循环可避免与正常机体细胞非靶向结合, 从而提高抗体在肿瘤组织的富集, 减少所负载抗体与STING激活剂的非靶输送, 显著提高了不完全射频消融术后残余瘤对PD-L1抗体治疗的应答率. Han等[64]则利用血小板的炎症趋向特性, 制备了抗PD-L1抗体偶联的工程血小板, 通过小鼠皮下乳腺癌模型, 证明了抗体偶联血小板可以有效靶向PTA后的残余肿瘤. 这种基于血小板的给药策略可扩展到其他类型的局部治疗后的靶向给药, 包括光动力治疗、高强度聚焦超声消融治疗, 甚至放疗.

仿生纳米载体因其可有望实现个性化精准治疗而备受关注. 其中, 从癌细胞中提取的癌细胞膜可以保留抗原多样性以进行免疫逃逸, 以及来自癌细胞的自然特性的同型结合能力[65,66], 从而提高特异性结合的靶向效率, 减少机体的免疫清除. Fang等[67]采用CT26癌细胞膜包载光热剂$FePSe_3$与抗PD-1肽(anti-PD-1 peptide, APP), 制备得纳米药物$FePSe_3$@APP@CCM, 通过近红外激光激发下的光热疗法$FePSe_3$@APP@CCM诱导高效肿瘤消融和抑制肿瘤生长, 进一步激活免疫反应. 此外, APP阻断PD-1/PD-L1通路, 激活CTL, 产生强大的抗癌免疫力.

一种光热基因组编辑策略通过CRISPR/cas9进行PD-L1基因组编辑, 并联合轻度PTA诱导的ICD来改善PD-1/PD-L1阻断治疗[68]. 该策略依赖于超分子阳离子金纳米棒, 不仅作为载体递送靶向PD-L1的CRISPR/Cas9, 还吸收第二近红外窗口NIR-Ⅱ光能, 转化为轻度热疗, 诱导ICD和Cas9的基因表达. PD-L1的基因组破坏通过改善树突状细胞向T细胞的转化, 进而促进CTL向肿瘤浸润, 从而将免疫抑制的肿瘤微环境重新编程为免疫活性的肿瘤微环境, 从而显著增强ICB治疗. 这种治疗方式极大地抑制了原发性和转移性肿瘤的活性, 并对复发性和复发性肿瘤表现出长期的免疫记忆效应.

2.2.2 靶向抑制Tregs: 调节性T细胞(regulatory T lymphocyte, Tregs), 在细胞核中特异表达转录因子FoxP3, 在细胞表面特异表达CD25和细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4), 是一种功能独特的T细胞亚群, 参与维持免疫自我耐受和内稳态[69]. 目前正在研究的一个问题是如何靶向耗尽Treg来增强肿瘤免疫力. CTLA-4与CD28共享一对表达在APCs表面的B7分子配体, 在T细胞激活中介导相反的功能. CD28协同T细胞受体信号介导T细胞共刺激, 而配体与CTLA-4的相互作用可抑制T细胞反应[70]. RFA与CTLA-4阻断治疗的联合治疗已在临床试验中初显疗效. Zhou等[71]报道, MWA治疗后联用抗CTLA-4抗体治疗后, 乳腺癌患者外周血中的CD4(+) T细胞共刺激信号增强, ICOS+CD4+T细胞频率增加, 激活表型CD8+T细胞显著增加. Tremelimumab联合RFA或TACE(NCT01853618)被

推荐为晚期HCC患者的辅助治疗, 约有26%的患者体现出较好的部分反应[72].

与PD-1/PD-L1阻断治疗相同, CTLA-4阻断治疗同样面临着irAEs的挑战, 而目前纳米药物介导的热消融联合CTLA-4阻断治疗所用制剂均为游离抗体, 尚无优化抗CTLA-4抗体递送的研究, 值得进一步探讨. 此外, 热消融术后对不同肿瘤类型的CTLA-4表达的影响未有报道.

2.2.3 *靶向抑制髓系免疫抑制细胞*: Xu等[73]研究报道, 不完全微波消融术诱导了持续的免疫抑制微环境, 主要表现为髓系抑制细胞增加, 包括髓源性抑制细胞MDSC和肿瘤相关局势细胞TAM的浸润增多, 最终促进肿瘤进展. 该团队选用选择性PI3Kγ抑制剂IPI549靶向抑制髓系免疫抑制细胞, 通过设计可注射的ROS敏感原位水凝胶作为载体, 分别制备了共载抗PD-1抗体与IPI549的水凝胶aPD-L1&IPI549@Gel[70], 以及共载化疗药物OX与IPI549的水凝胶OX&IPI549@Gel[74], 治疗MWA后的残余肿瘤, 均获得较好的疗效.

2.2.4 *血管正常化*: 一氧化氮(nitric oxide, NO)是调节人类生命活动的重要信号分子, 可诱导血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等内源性血管生成因子的表达[75]. 因此, NO可使肿瘤血管正常化, 从而缓解缺氧、逆转抑制性免疫微环境, 如减少Tregs, M2型巨噬细胞, 降低肿瘤免疫检查点的表达. 然而, 与小分子药物类似, NO在体内的低生物利用度限制了其疗效. 为此, Yang等[76]制备了一种热敏型NO供体s-亚硝基硫醇(s-Nitrosothiol, SNO)-共聚物, 用于共递送近红外II光热剂IR1061和吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2, 3-dioxygenase 1, IDO-1)抑制剂1-甲基色氨酸(1-methyl-tryptophan, 1-MT). 通过1-MT干扰IDO-1活性和原位生成NO使肿瘤血管正常化, PTA诱导CD8+ CTLs的募集显著增加, 免疫抑制的免疫微环境被重塑为免疫刺激表型, 有效抑制了原位乳腺癌及转移性乳腺癌.

3 总结和展望

热消融协同免疫治疗领域已取得系列振奋人心的研究成果, 为肝脏肿瘤患者带来了福音, 但是, 纳米药物在热消融联合免疫治疗中的应用仍处于概念验证阶段, 在进一步的临床转化中面临系列限制. (1)热消融后的免疫效应及免疫逃逸机制仍需进一步系统的临床研究证实, 以更精准地识别治疗靶点. 尽管已有多篇文献报道不同类型热消融治疗后的免疫效应, 但大多数研究仍限于动物研究. 此外, 相关临床研究中, 大多数研究仅限于分析患者外周血的免疫变化, 未能反应消融灶周围免疫微环境. 再者, 大量研究证实, 热消融术后出现“抗瘤”-“促瘤”的免疫微环境变化, 那么, 有必要识别热消融术后的免疫治疗窗口期, 以及探讨有效的序贯治疗方案; (2)提高纳米药物对肿瘤的靶向能力是临床应用的必要和迫切要求. 大多数经静脉给药的纳米药物可以在血液循环过程中被网状内皮系统识别并清除. 因此, 只有一小部分纳米药物可以被输送到肿瘤区域, 这大大降低了预期的治疗效果. 在这方面, 许多创新的方法被用来克服这一问题, 如引入靶向配体, 利用外部磁场进行精确的磁靶向, 以及仿生细胞膜涂层等策略促进免疫逃逸和同源靶向. 然而, 这些改性纳米药物进入生理环境后的稳定性还需要进一步研究[9,77,78]; (3)系统评估应用于热消融协同免疫治疗的纳米药物的生物安全性势在必行. 一些研究表明, 一些纳米颗粒具有潜在风险. 例如, 树突状纳米药物可导致通透性损伤和细胞膜破裂. 纳米医学的药理学和毒理学分析表明, 一旦颗粒尺寸减小到一定程度, 毒性就会急剧增加. 此外, 纳米颗粒很容易吸收大分子, 比如组织或体液中的酶和其他蛋白质, 这就干扰了正常的生物过程. 另外, 纳米药物还会导致吞噬细胞超负荷, 从而引发防御性发热, 降低机体免疫力. 因此, 纳米药物在恶性肿瘤治疗中的应用需要加强对人体毒理学的研究[9]; (4)简化纳米制剂制备工艺. 目前研究报道的纳米载体类型繁多, 尽管设计良好, 但仍需研发基于已获FDA的材料的制备工艺简单且可重复性稳定的纳米免疫制剂.

4 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: 103322/caac21660]

2 Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 199-208 [PMID: 24561446 DOI: 10.1038/nrc3672]

3 Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-750 [PMID: 29624699 DOI: 10.1002/hep.29913]

4 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358-380 [PMID: 28130846 DOI: 10.1002/hep.29086]

5 吕明德. 肝细胞癌治疗中经皮消融的应用. 中国癌症防治杂志 2017; 9: 439-41

6 Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology* 2014; 270: 900-909 [PMID: 24475823 DOI: 10.1148/radiol.13130940]

7 Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD. Cost-effectiveness of hepatic resection

versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 300-307 [PMID: 23603669 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.009]
8 Toraya-Brown S, Sheen MR, Zhang P, Chen L, Baird JR, Demidenko E, Turk MJ, Hoopes PJ, Conejo-Garcia JR, Fiering S. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8(+) T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. *Nanomedicine* 2014; 10: 1273-1285 [PMID: 24566274 DOI: 10.1016/j.nano.2014.01.011]
9 Chang M, Hou Z, Wang M, Li C, Lin J. Recent Advances in Hyperthermia Therapy-Based Synergistic Immunotherapy. *Adv Mater* 2021; 33: e2004788 [PMID: 33289219 DOI: 10.1002/adma.202004788]
10 Chen M, Tan Y, Hu J, Jiang Y, Wang Z, Liu Z, Chen Q. Injectable Immunotherapeutic Thermogel for Enhanced Immunotherapy Post Tumor Radiofrequency Ablation. *Small* 2021; 17: e2104773 [PMID: 34729889 DOI: 10.1002/smll.202104773]
11 Shi L, Chen L, Wu C, Zhu Y, Xu B, Zheng X, Sun M, Wen W, Dai X, Yang M, Lv Q, Lu B, Jiang J. PD-1 Blockade Boosts Radiofrequency Ablation-Elicited Adaptive Immune Responses against Tumor. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1173-1184 [PMID: 26933175 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1352]
12 Peng J, Xiao Y, Li W, Yang Q, Tan L, Jia Y, Qu Y, Qian Z. Photosensitizer Micelles Together with IDO Inhibitor Enhance Cancer Photothermal Therapy and Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2018; 5: 1700891 [PMID: 29876215 DOI: 10.1002/advs.201700891]
13 Wu H, Li SS, Zhou M, Jiang AN, He Y, Wang S, Yang W, Liu H. Palliative Radiofrequency Ablation Accelerates the Residual Tumor Progression Through Increasing Tumor-Infiltrating MDSCs and Reducing T-Cell-Mediated Anti-Tumor Immune Responses in Animal Model. *Front Oncol* 2020; 10: 1308 [PMID: 33014771 DOI: 10.3389/fonc.2020.01308]
14 Qi X, Yang M, Ma L, Sauer M, Avella D, Kaifi JT, Bryan J, Cheng K, Staveley-O'Carroll KF, Kimchi ET, Li G. Synergizing sunitinib and radiofrequency ablation to treat hepatocellular cancer by triggering the antitumor immune response. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33115942 DOI: 10.1136/jitc-2020-001038]
15 Tong Y, Yang H, Xu X, Ruan J, Liang M, Wu J, Luo B. Effect of a hypoxic microenvironment after radiofrequency ablation on residual hepatocellular cell migration and invasion. *Cancer Sci* 2017; 108: 753-762 [PMID: 28182306 DOI: 10.1111/cas.13191]
16 Govaert KM, Emmink BL, Nijkamp MW, Cheung ZJ, Steller EJ, Fatrai S, de Bruijn MT, Kranenburg O, Borel Rinkes IH. Hypoxia after liver surgery imposes an aggressive cancer stem cell phenotype on residual tumor cells. *Ann Surg* 2014; 259: 750-759 [PMID: 24253142 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318295c160]
17 李翀 吴俊伟. 智能响应药物递送技术的开发与前言进展. 药学进展 2021; 45: 321-324
18 Karimi M, Ghasemi A, Sahandi Zangabad P, Rahighi R, Moosavi Basri SM, Mirshekari H, Amiri M, Shafaei Pishabad Z, Aslani A, Bozorgomid M, Ghosh D, Beyzavi A, Vaseghi A, Aref AR, Haghani L, Bahrami S, Hamblin MR. Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems. *Chem Soc Rev* 2016; 45: 1457-1501 [PMID: 26776487 DOI: 10.1039/c5cs00798d]
19 Zhang Y, Guo L, Kong F, Duan L, Li H, Fang C, Zhang K. Nanobiotechnology-enabled energy utilization elevation for augmenting minimally-invasive and noninvasive oncology thermal ablation. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2021; 13: e1733 [PMID: 34137183 DOI: 10.1002/wnan.1733]
20 Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1: S69-S83 [PMID: 16227498 DOI: 10.1148/rg.25si055501]
21 Ahmad F, Gravante G, Bhardwaj N, Strickland A, Basit R, West K, Sorge R, Dennison AR, Lloyd DM. Changes in interleukin-1β and 6 after hepatic microwave tissue ablation compared with radiofrequency, cryotherapy and surgical resections. *Am J Surg* 2010; 200: 500-506 [PMID: 20887844 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.12.025]
22 Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 321-327 [PMID: 15776004 DOI: 10.1038/nrc1591]
23 Sun H, Zhang Q, Li J, Peng S, Cai R. Near-infrared photoactivated nanomedicines for photothermal synergistic cancer therapy. *Nano Today* 2021; 37: 101073
24 Fan W, Yung B, Huang P, Chen X. Nanotechnology for Multimodal Synergistic Cancer Therapy. *Chem Rev* 2017; 117: 13566-13638 [PMID: 29048884 DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00258]
25 Wang M, Li Y, Wang M, Liu K, Hoover AR, Li M, Towner RA, Mukherjee P, Zhou F, Qu J, Chen WR. Synergistic interventional photothermal therapy and immunotherapy using an iron oxide nanoplatform for the treatment of pancreatic cancer. *Acta Biomater* 2022; 138: 453-462 [PMID: 34757232 DOI: 10.1016/j.actbio.2021.10.048]
26 Cheng HW, Tsao HY, Chiang CS, Chen SY. Advances in Magnetic Nanoparticle-Mediated Cancer Immune-Theranostics. *Adv Healthc Mater* 2021; 10: e2001451 [PMID: 33135398 DOI: 10.1002/adhm.202001451]
27 Tay ZW, Chandrasekharan P, Chiu-Lam A, Hensley DW, Dhavalikar R, Zhou XY, Yu EY, Goodwill PW, Zheng B, Rinaldi C, Conolly SM. Magnetic Particle Imaging-Guided Heating in Vivo Using Gradient Fields for Arbitrary Localization of Magnetic Hyperthermia Therapy. *ACS Nano* 2018; 12: 3699-3713 [PMID: 29570277 DOI: 10.1021/acsnano.8b00893]
28 Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, Lenkov O, Mahmoudi M, Shaw A, Pajarinen JS, Nejadnik H, Goodman S, Moseley M, Coussens LM, Daldrup-Link HE. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol* 2016; 11: 986-994 [PMID: 27668795 DOI: 10.1038/nnano.2016.168]
29 Lv M, Chen M, Zhang R, Zhang W, Wang C, Zhang Y, Wei X, Guan Y, Liu J, Feng K, Jing M, Wang X, Liu YC, Mei Q, Han W, Jiang Z. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell Res* 2020; 30: 966-979 [PMID: 32839553 DOI: 10.1038/s41422-020-00395-4]
30 Waitz R, Solomon SB. Can local radiofrequency ablation of tumors generate systemic immunity against metastatic disease? *Radiology* 2009; 251: 1-2 [PMID: 19332838 DOI: 10.1148/radiol.2511082215]
31 Gravante G, Sconocchia G, Ong SL, Dennison AR, Lloyd DM. Immunoregulatory effects of liver ablation therapies for the treatment of primary and metastatic liver malignancies. *Liver Int* 2009; 29: 18-24 [PMID: 19018971 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01915.x]
32 van den Bijgaart RJ, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, den Brok MH, Adema GJ. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66: 247-258 [PMID: 27585790 DOI: 10.1002/adfm.202002791]
33 蒋文超, 刘星, 向邦德, 赵萌农. 不同温度热消融小鼠皮下移植性肝癌的实验研究. 广西医学 2010; 32: 255-258 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2010.03.001]
34 Yi X, Duan QY, Wu FG. Low-Temperature Photothermal Therapy: Strategies and Applications. *Research (Wash DC)* 2021; 2021: 9816594 [PMID: 34041494 DOI: 10.34133/2021/9816594]
35 Ye Y, Wang C, Zhang X, Hu Q, Zhang Y, Liu Q, Wen D, Milligan J, Bellotti A, Huang L, Dotti G, Gu Z. A melanin-mediated cancer immunotherapy patch. *Sci Immunol* 2017; 2 [PMID: 29127106

DOI: 10.1126/sciimmunol.aan5692]
36 Li Y, He L, Dong H, Liu Y, Wang K, Li A, Ren T, Shi D, Li Y. Fever-Inspired Immunotherapy Based on Photothermal CpG Nanotherapeutics: The Critical Role of Mild Heat in Regulating Tumor Microenvironment. *Adv Sci (Weinh)* 2018; 5: 1700805 [PMID: 29938166 DOI: 10.1002/advs.201700805]
37 Zhang Y, He X, Zhang Y, Zhao Y, S Lu, Y Peng, L Lu, Hu X, Zhan M. Native Mitochondria-Targeting polymeric nanoparticles for mild photothermal therapy rationally potentiated with immune checkpoints blockade to inhibit tumor recurrence and metastasis. *Chem Engineer J* 2021; 424: 130171 [DOI: 10.1016/j.cej.2021.130171]
38 Liu X, Zheng J, Sun W, Zhao X, Li Y, Gong N, Wang Y, Ma X, Zhang T, Zhao LY, Hou Y, Wu Z, Du Y, Fan H, Tian J, Liang XJ. Ferrimagnetic Vortex Nanoring-Mediated Mild Magnetic Hyperthermia Imparts Potent Immunological Effect for Treating Cancer Metastasis. *ACS Nano* 2019; 13: 8811-8825 [PMID: 31328922 DOI: 10.1021/acsnano.9b01979]
39 Qi Y, Wang J, Kou Y, Pang H, Zhang S, Li N, Liu C, Weng Z, Jian X. Synthesis of an aromatic N-heterocycle derived from biomass and its use as a polymer feedstock. *Nat Commun* 2019; 10: 2107 [PMID: 31068596 DOI: 10.1038/s41467-019-10178-0]
40 Liu HL, Hsieh HY, Lu LA, Kang CW, Wu MF, Lin CY. Low-pressure pulsed focused ultrasound with microbubbles promotes an anticancer immunological response. *J Transl Med* 2012; 10: 221 [PMID: 23140567 DOI: 10.1186/1479-5876-10-221]
41 Li C, Lu Y, Cheng L, Zhang X, Yue J, Liu J. Combining Mechanical High-Intensity Focused Ultrasound Ablation with Chemotherapy for Augmentation of Anticancer Immune Responses. *Mol Pharm* 2021; 18: 2091-2103 [PMID: 33886331 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00229]
42 Liu C, Zhang P, Zhai X, Tian F, Li W, Yang J, Liu Y, Wang H, Wang W, Liu W. Nano-carrier for gene delivery and bioimaging based on carbon dots with PEI-passivation enhanced fluorescence. *Biomaterials* 2012; 33: 3604-3613 [PMID: 22341214 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.052]
43 Conniot J, Scomparin A, Peres C, Yeini E, Pozzi S, Matos AI, Kleiner R, Moura LIF, Zupančič E, Viana AS, Doron H, Gois PMP, Erez N, Jung S, Satchi-Fainaro R, Florindo HF. Immunization with mannosylated nanovaccines and inhibition of the immune-suppressing microenvironment sensitizes melanoma to immune checkpoint modulators. *Nat Nanotechnol* 2019; 14: 891-901 [PMID: 31384037 DOI: 10.1038/s41565-019-0512-0]
44 Zhou Q, Gong N, Zhang D, Li J, Han X, Dou J, Huang J, Zhu K, Liang P, Liang XJ, Yu J. Mannose-Derived Carbon Dots Amplify Microwave Ablation-Induced Antitumor Immune Responses by Capturing and Transferring "Danger Signals" to Dendritic Cells. *ACS Nano* 2021; 15: 2920-2932 [PMID: 33523631 DOI: 10.1021/acsnano.0c09120]
45 Wang R, He Z, Cai P, Zhao Y, Gao L, Yang W, Zhao Y, Gao X, Gao F. Surface-Functionalized Modified Copper Sulfide Nanoparticles Enhance Checkpoint Blockade Tumor Immunotherapy by Photothermal Therapy and Antigen Capturing. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019; 11: 13964-13972 [PMID: 30912920 DOI: 10.1021/acsami.9b01107]
46 Woo SR, Fuertes MB, Corrales L, Spranger S, Furdyna MJ, Leung MY, Duggan R, Wang Y, Barber GN, Fitzgerald KA, Alegre ML, Gajewski TF. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. *Immunity* 2014; 41: 830-842 [PMID: 25517615 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.017]
47 Deng L, Liang H, Xu M, Yang X, Burnette B, Arina A, Li XD, Mauceri H, Beckett M, Darga T, Huang X, Gajewski TF, Chen ZJ, Fu YX, Weichselbaum RR. STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity* 2014; 41: 843-852 [PMID: 25517616 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.019]
48 Guo H, Huang J, Tan Y, Wu W, Huang T, Zhang N, Chen S, Zhang C, Xie X, Shuai X. Nanodrug shows spatiotemporally controlled release of anti-PD-L1 antibody and STING agonist to effectively inhibit tumor progression after radiofrequency ablation. *Nano Today* 2022; 43: 101425 [DOI: 10.1016/j.nantod.2022.101425]
49 Zhan M, Yu X, Zhao W, Peng Y, Peng S, Li J, Lu L. Extracellular matrix-degrading STING nanoagonists for mild NIR-II photothermal-augmented chemodynamic-immunotherapy. *J Nanobiotechnology* 2022; 20: 23 [PMID: 34991618 DOI: 10.1186/s12951-021-01226-3]
50 Nam GH, Lee EJ, Kim YK, Hong Y, Choi Y, Ryu MJ, Woo J, Cho Y, Ahn DJ, Yang Y, Kwon IC, Park SY, Kim IS. Combined Rho-kinase inhibition and immunogenic cell death triggers and propagates immunity against cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 2165 [PMID: 29867097 DOI: 10.1038/s41467-018-04607-9]
51 Li X, Meng G, Krawetz R, Liu S, Rancourt DE. The ROCK inhibitor Y-27632 enhances the survival rate of human embryonic stem cells following cryopreservation. *Stem Cells Dev* 2008; 17: 1079-1085 [PMID: 19006455 DOI: 10.1089/scd.2007.0247]
52 Li Q, Li J, Song S, Chen W, Shen X, Li S, Xing D. Nanoparticle-mediated tumor vaccines for personalized therapy: preparing tumor antigens in vivo or ex vivo? *J Mater Chem B* 2021; 9: 2352-2366 [PMID: 33659970 DOI: 10.1039/d0tb02915g]
53 Saeed M, Chen F, Ye J, Shi Y, Lammers T, De Geest BG, Xu ZP, Yu H. From Design to Clinic: Engineered Nanobiomaterials for Immune Normalization Therapy of Cancer. *Adv Mater* 2021; 33: e2008094 [PMID: 34048101 DOI: 10.1002/adma.202008094]
54 Han X, Wang R, Xu J, Chen Q, Liang C, Chen J, Zhao J, Chu J, Fan Q, Archibong E, Jiang L, Wang C, Liu Z. In situ thermal ablation of tumors in combination with nano-adjuvant and immune checkpoint blockade to inhibit cancer metastasis and recurrence. *Biomaterials* 2019; 224: 119490 [PMID: 31542515 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119490]
55 Cao Y, Zhou Y, Pan J, Zhong X, Ding J, Jing X, Sun SK. A general strategy towards an injectable microwave-sensitive immune hydrogel for combined percutaneous microwave ablation and immunotherapy. *Chem Engineer J* 2021; 422: 130111 [DOI: 10.1016/j.cej.2021.130111]
56 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813 [PMID: 26406148 DOI: 10.1056/NEJMoa1510665]
57 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461 [PMID: 25858804 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001]
58 Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, Coussens LM, Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Hedrick CC, Vonderheide RH, Pittet MJ, Jain RK, Zou W, Howcroft TK, Woodhouse EC, Weinberg RA, Krummel MF. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018; 24: 541-550 [PMID: 29686425 DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x]
59 Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 717-734 [PMID: 28741618 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101]
60 Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers

Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015; 75: 2139-2145 [PMID: 25977340 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255]
61 Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, Boswell CA, West D, Cowan KJ, Chiu H, McBride J, Johnson C, Xin Y, Koeppen H, Leabman M, Iyer S. Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, tissue distribution, and tumor penetration of anti-PD-L1 monoclonal antibody, an immune checkpoint inhibitor. *MAbs* 2016; 8: 593-603 [PMID: 26918260 DOI: 10.1080/19420862.2015.1136043]
62 Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, Gopalakrishnan V, Choi K, DuPont HL, Jiang ZD, Abu-Sbeih H, Sanchez CA, Chang CC, Parra ER, Francisco-Cruz A, Raju GS, Stroehlein JR, Campbell MT, Gao J, Subudhi SK, Maru DM, Blando JM, Lazar AJ, Allison JP, Sharma P, Tetzlaff MT, Wargo JA, Jenq RR. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med* 2018; 24: 1804-1808 [PMID: 30420754 DOI: 10.1038/s41591-018-0238-9]
63 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502 [PMID: 28434648 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2]
64 Han X, Chen J, Chu J, Liang C, Ma Q, Fan Q, Liu Z, Wang C. Platelets as platforms for inhibition of tumor recurrence post-physical therapy by delivery of anti-PD-L1 checkpoint antibody. *J Control Release* 2019; 304: 233-241 [PMID: 31071371 DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.05.008]
65 Chen M, Chen M, He J. Cancer cell membrane cloaking nanoparticles for targeted co-delivery of doxorubicin and PD-L1 siRNA. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 1635-1641 [PMID: 31027450 DOI: 10.1080/21691401.2019.1608219]
66 Harris JC, Scully MA, Day ES. Cancer Cell Membrane-Coated Nanoparticles for Cancer Management. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31766360 DOI: 10.3390/cancers11121836]
67 Fang X, Wu X, Li Z, Jiang L, Lo WS, Chen G, Gu Y, Wong WT. Biomimetic Anti-PD-1 Peptide-Loaded 2D $FePSe_3$ Nanosheets for Efficient Photothermal and Enhanced Immune Therapy with Multimodal MR/PA/Thermal Imaging. *Adv Sci (Weinh)* 2021; 8: 2003041 [PMID: 33511018 DOI: 10.1002/advs.202003041]
68 Tang H, Xu X, Chen Y, Xin H, Wan T, Li B, Pan H, Li D, Ping Y. Reprogramming the Tumor Microenvironment through Second-Near-Infrared-Window Photothermal Genome Editing of PD-L1 Mediated by Supramolecular Gold Nanorods for Enhanced Cancer Immunotherapy. *Adv Mater* 2021; 33: e2006003 [PMID: 33538047 DOI: 10.1002/adma.202006003]
69 Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol* 2020; 38: 541-566 [PMID: 32017635 DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717]
70 Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* 2018; 131: 58-67 [PMID: 29118008 DOI: 10.1182/blood-2017-06-741033]
71 Zhou W, Yu M, Mao X, Pan H, Tang X, Wang J, Che N, Xie H, Ling L, Zhao Y, Liu X, Wang C, Zhang K, Qiu W, Ding Q, Wang S. Landscape of the Peripheral Immune Response Induced by Local Microwave Ablation in Patients with Breast Cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2022; 9: e2200033 [PMID: 35403824 DOI: 10.1002/advs.202200033]
72 Canale M, Ulivi P, Foschi FG, Scarpi E, De Matteis S, Donati G, Ercolani G, Scartozzi M, Faloppi L, Passardi A, Tamburini E, Valgiusti M, Marisi G, Frassineti GL, Casadei Gardini A. Clinical and circulating biomarkers of survival and recurrence after radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 129: 44-53 [PMID: 30097237 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.017]
73 Li S, Zhu C, Zhou X, Chen L, Bo X, Shen Y, Guan X, Han X, Shan D, Sun L, Chen Y, Xu H, Yue W. Engineering ROS-Responsive Bioscaffolds for Disrupting Myeloid Cell-Driven Immunosuppressive Niche to Enhance PD-L1 Blockade-Based Postablative Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2022; 9: e2104619 [PMID: 35156339 DOI: 10.1002/advs.202104619]
74 Shen Y, Chen L, Guan X, Han X, Bo X, Li S, Sun L, Chen Y, Yue W, Xu H. Tailoring Chemoimmunostimulant Bioscaffolds for Inhibiting Tumor Growth and Metastasis after Incomplete Microwave Ablation. *ACS Nano* 2021; 15: 20414-20429 [PMID: 34881574 DOI: 10.1021/acsnano.1c08826]
75 Kashiwagi S, Tsukada K, Xu L, Miyazaki J, Kozin SV, Tyrrell JA, Sessa WC, Gerweck LE, Jain RK, Fukumura D. Perivascular nitric oxide gradients normalize tumor vasculature. *Nat Med* 2008; 14: 255-257 [PMID: 18278052 DOI: 10.1038/nm1730]
76 Yang Z, Gao D, Guo X, Jin L, Zheng J, Wang Y, Chen S, Zheng X, Zeng L, Guo M, Zhang X, Tian Z. Fighting Immune Cold and Reprogramming Immunosuppressive Tumor Microenvironment with Red Blood Cell Membrane-Camouflaged Nanobullets. *ACS Nano* 2020 [PMID: 33166111 DOI: 10.1021/acsnano.0c07721]
77 Li Z, Xiao C, Yong T, Li Z, Gan L, Yang X. Influence of nanomedicine mechanical properties on tumor targeting delivery. *Chem Soc Rev* 2020; 49: 2273-2290 [PMID: 32215407 DOI: 10.1039/c9cs00575g]
78 David A. Peptide ligand-modified nanomedicines for targeting cells at the tumor microenvironment. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 119: 120-142 [PMID: 28506743 DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.006]

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10月8日; 30(19): 838-844

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.838

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

益生菌联合四联抗幽门螺杆菌治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果

朱书渊, 沈海萍

朱书渊, 沈海萍, 浙江省丽水市第二人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

朱书渊, 本科, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病诊治工作及内镜下胃肠息肉、早癌诊治.

作者贡献分布: 朱书渊负责文章设计撰写, 沈海萍负责资料收集.

通讯作者: 朱书渊, 本科, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市北环路69号, 丽水市第二人民医院消化内镜中心. jiawan804@163.com

收稿日期: 2022-05-30
修回日期: 2022-08-07
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-10-08

Therapeutic effects of probiotics combined with quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage

Shu-Yuan Zhu, Hai-Ping Shen

Shu-Yuan Zhu, Hai-Ping Shen, Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shu-Yuan Zhu, Undergraduate, Attending Physician, 323000, Digestive Endoscopy Center, Lishui Second People's Hospital, No. 69 Beihuan Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. jiawan804@163.com

Received: 2022-05-30
Revised: 2022-08-07
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-10-08

Abstract

BACKGROUND

Long-term antiplatelet therapy may cause damage to the upper gastrointestinal mucosa of patients with coronary heart disease. Probiotics can not only improve intestinal micro-ecology, but also effectively antagonize *Helicobacter pylori (H. pylori)*. In this study, we explored whether probiotics can improve the upper gastrointestinal mucosa damage caused by long-term antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease.

AIM

To investigate the effect of probiotics combined with quadruple anti-*H. pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage.

METHODS

A total of 220 patients with coronary artery disease on long-term antiplatelet therapy at our hospital from January 2019 to June 2021 were selected, and all of them had upper gastrointestinal mucosal damage and were positive for *H. pylori*. The patients were randomly divided into either a control group or an observation group (110 cases each). The control group was treated with quadruple anti-*H. pylori* therapy, and the observation group was treated with probiotics combined with quadruple anti-*H. pylori* therapy. The clinical efficacy, eradication rate of *H. pylori*, and changes of gastrointestinal mucosal pathology score, gastrointestinal function indexes [pepsinogen Ⅱ (PG Ⅱ), pepsinogen Ⅰ (PG Ⅰ), and gastrin-17 (G-17)], inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin (IL)-6, and IL-8] were compared in the two groups, and endpoint events were recorded.

RESULTS

The total clinical treatment efficiency of the observation group was 88.18%, which was significantly higher than that of the control group (78.18%; $P < 0.05$). The eradication rate of *H. pylori* at 6 mo after drug discontinuation was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Inflammation, atrophy, intestinal epithelial chemosis, and heterotypic hyperplasia scores were significantly lower in the observation group than in the control group after treatment ($P < 0.05$). Serum PG Ⅰ, PG Ⅱ, and G-17 levels were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum TNF-α, IL-6, and IL-8 levels were also significantly lower in the observation group than in the control group after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The addition of probiotics to the long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage treatment in patients with coronary artery disease is beneficial for clinical outcomes, effectively improving *H. pylori* eradication rates, reducing inflammatory responses, and decreasing the risk of carcinogenesis.

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

Key Words: Probiotics; Coronary heart disease; Mucosal damage of the upper digestive tract; Inflammatory factor

Citation: Zhu SY, Shen HP. Therapeutic effects of probiotics combined with anti-*Helicobacter pylori* therapy in coronary artery disease patients with long-term antiplatelet-induced upper gastrointestinal mucosal damage. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(19): 838-844
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/838.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.838

摘要

背景

长期抗血小板治疗易造成冠心病患者上消化道黏膜损害, 益生菌作为有益菌群, 不仅能改善肠道微生态, 还可有效拮抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*). 本研究拟定益生菌能改善冠心病长期抗血小板所致上消化道黏膜损害, 通过对照试验进行论证.

目的

探讨益生菌联合四联抗*H. pylori*治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果.

方法

选取2019-01/2021-06我院220例长期抗血小板治疗的冠心病患者, 患者均伴有*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害. 随机分为两组, 各110例. 对照组予以四联抗*H. pylori*治疗, 观察组予以益生菌四联抗*H. pylori*治疗. 观察两组临床疗效、*H. pylori*根除率及治疗前后消化道黏膜病理评分、胃肠功能指标[胃蛋白酶原Ⅱ(pepsinogen Ⅱ, PGⅡ)、胃蛋白酶原Ⅰ(pepsinogen Ⅰ, PGⅠ)及胃泌素-17(gastrin-17, G-17)]、炎症因子[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)]变化情况, 并记录终点事件.

结果

观察组临床治疗总有效率88.18%高于对照组78.18%($P<0.05$); 观察组停药后6个月*H. pylori*根除率高于对照组($P<0.05$); 观察组治疗后炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分均较对照组低($P<0.05$); 观察组治疗后血清PGⅠ、PGⅡ、G-17水平均较对照组低($P<0.05$); 观察组治疗后血清TNF-α、IL-6、IL-8水平均较对照组低($P<0.05$); 两组心血管不良事件、消化道出血及全因死亡率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害治疗中添加益生菌对临床疗效是有益的, 可有效提高*H. pylori*根除率、减轻炎症反应、降低癌变风险.

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

关键词: 益生菌; 冠心病; 上消化道黏膜损害; 炎症因子

核心提要: 冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后需长期进行抗血小板治疗. 然而, 长期抗血小板治疗易引发系列消化道症状, 四联抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是治疗*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害患者的基础疗法. 益生菌联合抗*H. pylori*治疗, 可有效改善患者肠道微生态, 提高*H. pylori*根除率及溃疡愈合质量. 本研究拟定益生菌抗*H. pylori*能改善冠心病长期抗血小板所致上消化道黏膜损害, 通过对照试验进行论证.

文献来源: 朱书渊, 沈海萍. 益生菌联合四联抗幽门螺杆菌治疗在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害中的应用效果. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 838-844
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/838.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.838

0 引言

冠心病是临床常见心血管疾病, 需长期进行抗血小板治疗. 目前, 阿司匹林、氯吡格雷双抗疗法普遍用于经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后, 相关指南均推荐PCI术后双抗治疗至少1年, 可有效预防不良心血管事件的发生[1]. 然而, 长期抗血小板治

表 1 两组一般资料比较

项目	观察组(n = 110)	对照组(n = 110)	t/χ^2	P
性别(男/女)	60/50	54/56	0.655	0.418
年龄(岁)	23-81(53.69 ± 10.32)	25-78(55.02 ± 9.36)	0.748	0.396
冠心病病程(年)	2-8(5.11 ± 1.56)	2-10(5.36 ± 1.64)	1.158	0.248
内镜下上消化道黏膜损伤评分(份)	1-4(2.86 ± 0.52)	1-4(2.79 ± 0.48)	1.037	0.301
医疗费用支付方式			0.698	0.404
自费	15(13.64)	11(10.00)		
医保	95(86.36)	99(90.00)		

疗虽能预防心血管事件, 但同时也会引发系列问题, 如恶心、反酸、腹痛、腹胀、烧灼感、食欲减退等消化道症状, 其中上消化道黏膜损害是最突出、最棘手问题. 调查显示, 目前, 我国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染者高达42%-64%, 而上消化道黏膜损害患者是*H. pylori*感染的高发人群, 且*H. pylori*感染又会加重上消化道黏膜损伤[2]. 因此, 四联抗*H. pylori*治疗成为治疗*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害患者的基础疗法, 对*H. pylori*感染具有显著的治疗作用. 益生菌是可优化肠道消化功能的一种菌群, 定值于胃肠道粘膜, 可防止有害致病菌群的侵害, 抑制菌群毒性物质分泌. 另外, 研究发现, 益生菌定植于胃肠道, 对于*H. pylori*等致病细菌具有较高的拮抗作用[3]. 学者钱小棋等[4]研究发现, 益生菌联合抗*H. pylori*治疗, 可有效改善患者肠道微生态, 提高*H. pylori*根除率及溃疡愈合质量. 鉴于此, 本研究尝试采取益生菌四联抗*H. pylori*治疗冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害, 以期为临床防治黏膜损害提供试验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-01/2021-06我院220例长期抗血小板治疗的冠心病患者, 均伴有*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害, (1)纳入标准: 冠心病患者, 规律口服氯吡格雷75 mg/d和阿司匹林100 mg/d抗血小板治疗≥1年; 胃镜检查显示上消化道黏膜溃疡, 且14C-尿素呼气试验阳性; 知情本研究, 签订同意书; (2)排除标准: 严重免疫性疾病者; 严重凝血功能障碍、肝肾功能不全者; 合并贫血及脑血管疾病者; 既往有消化道溃疡者; 哺乳期、妊娠期女性. 本研究经医院伦理委员会审批(审批号: WY7754).

两组性别、年龄、冠心病病程、内镜下上消化道黏膜损伤评分、医疗费用支付方式等资料无显著差异(P>0.05), 见表1.

1.2 方法 (1)对照组: 采取四联抗*H. pylori*治疗, 饭前口服奥美拉唑镁肠溶胶囊(浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 国药准字H19991118, 规格20 mg), 20 mg/次, 2次/d; 饭前口服胶体果胶铋胶囊(浙江得恩德制药股份有限公司, 国药准字H20093002, 规格100 mg), 200 mg/次, 3次/d; 饭后口服阿莫西林胶囊(石药集团中诺药业, 国药准字H13023964, 规格0.25 g), 1000 mg/次, 2次/d; 饭后口服克拉霉素片(浙江贝得药业有限公司, 国药准字H20083281, 规格0.25 g), 500 mg/次, 2次/d, 7 d/疗程, 共2个疗程.

(2)观察组: 采取益生菌联合四联抗*H. pylori*治疗, 四联抗*H. pylori*的用法和用量同对照组, 饭前口服益生菌双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(晋城海斯制药有限公司, 国药准字S19993065, 规格210 mg), 420 mg/次, 2次/d, 连续用药2 wk.

1.3 观察指标 (1)临床疗效: 治愈: 溃疡及周围炎性全部消失; 显效: 有炎症存在(S1期), 但溃疡消失; 有效: 溃疡面积缩小较治疗前缩小≥50%; 无效: 溃疡面积缩小<50%, 溃疡面无改变[5]. 治愈、显效、有效计入总有效.

(2)*H. pylori*根除率: 停药后1 mo、6 mo后采用14C-UBT检测*H. pylori*的复发情况.

(3)消化道黏膜病理评分: 治疗前后胃镜下取出胃黏膜组织活检, 石蜡标本切片后常规脱蜡, HE染色后观察患者胃黏膜炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生情况, 无症状计为0分, 轻中重度分别为1、2、3分. 由2名经验丰富的病理医师进行评分取均值.

(4)血清指标: 治疗前、治疗2 wk后采集患者晨空腹肘静脉血4 mL, 离心后取血清检测, 酶联免疫吸附法检测胃肠功能指标[胃蛋白酶原Ⅱ(pepsinogen Ⅱ, PGⅡ)、胃蛋白酶原Ⅰ(pepsinogen Ⅰ, PGⅠ)及胃泌素-17(gastrin-17,G-17)]、炎症因子[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)], 检测严格按试剂说明操作, 所有试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司生产.

统计学处理 采用SPSS 23.0统计学软件包处理数据, 计量资料(mean±SD)表示, t检验, 计数资料n(%)表示, χ^2检验, P<0.05即差异有统计学意义.

表 2　两组临床疗效比较[*n*(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	110	30(27.27)	40(36.36)	27(24.55)	13(11.82)	97(88.18)
对照组	110	27(24.55)	35(31.82)	24(21.82)	24(21.82)	86(78.18)
χ^2						3.932
P						0.047

表 3　两组*H. pylori*根除率比较[*n*(%)]

组别	例数	1 mo	6 mo
观察组	110	102(92.73)	99(90.00)
对照组	110	101(91.82)	80(72.73)
χ^2		0.064	10.822
P		0.801	0.001

随访6 mo, 均无失访病例. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 4　两组消化道黏膜病理评分比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	例数	炎症	萎缩	肠上皮化生	异型增生
治疗前	观察组	110	2.31 ± 0.98	2.04 ± 0.54	2.63 ± 0.74	2.02 ± 0.64
	对照组	110	2.28 ± 0.84	1.98 ± 0.49	2.58 ± 0.65	1.98 ± 0.65
	t		0.685	0.432	0.532	0.589
	P		0.412	0.667	0.595	0.534
治疗后	观察组	110	0.89 ± 0.13[b]	1.46 ± 0.32[b]	1.23 ± 0.46[b]	1.56 ± 0.38[b]
	对照组	110	1.23 ± 0.25[b]	1.78 ± 0.41[b]	1.78 ± 0.52[b]	1.74 ± 0.41[b]
	t		12.381	9.784	8.309	3.377
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

[b]*P* < 0.01, 与同组治疗前相比.

2 结果

2.1 两组临床疗效比较　观察组临床治疗总有效率88.18%高于对照组78.18%(*P*＜0.05). 见表2.

2.2 两组*H. pylori*根除率比较　两组停药后1 mo *H. pylori*根除率比较, 差异无统计学意义, 停药后6 mo *H. pylori*根除率高于对照组, 差异有统计学意义(*P*＜0.05). 见表3.

2.3 两组消化道黏膜病理评分比较　两组治疗前炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分比较, 差异无统计学意义, 观察组治疗后炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分均较对照组低, 差异有统计学意义(*P*＜0.05). 见表4.

2.4 两组血清PGⅠ、PGⅡ、G-17水平比较　两组治疗前血清PGⅠ、PGⅡ、G-17水平比较, 差异无统计学意义, 观察组治疗后血清PGⅠ、PGⅡ、G-17水平均较对照组低, 差异有统计学意义(*P*＜0.05). 见表5.

2.5 两组血清炎症因子比较　两组治疗前血清TNF-α、IL-6、IL-8水平比较, 差异无统计学意义, 观察组治疗后血清TNF-α、IL-6、IL-8水平均较对照组低, 差异有统计学意义(*P*＜0.05). 见表6.

3 讨论

消化道黏膜损害是冠心病患者长期抗血小板聚集的严重并发症之一, 现已证实, 消化道黏膜损害患者多伴*H. pylori*感染, 根除*H. pylori*治疗方案成为必然[6]. 目前, 欧洲幽门螺杆菌研究协会发表共识报告, 推荐将含铋剂的质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)四联疗法作为*H. pylori*感染治疗的一线疗法[7]. 基于我国PPI三联疗法疗效不断下降, 2012年医学会消化研究协会发布第四次幽门螺杆菌共识, 推荐含有铋剂的四联疗法作为*H. pylori*治疗的首选方案[8]. 本研究给予长期抗血小板所致上消化道黏膜损害的冠心病患者抗*H. pylori*的四联疗法, 结果

表 5　两组血清PGⅠ、PGⅡ、G-17水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	PGⅠ(μg/L)	PGⅡ(μg/L)	G-17(ng/L)
治疗前	观察组	110	278.39 ± 60.52	18.31 ± 3.52	318.24 ± 55.41
	对照组	110	274.99 ± 58.69	18.14 ± 3.69	312.89 ± 60.12
	t		0.423	0.615	0.686
	P		0.673	0.402	0.493
治疗后	观察组	110	162.59 ± 30.12[b]	12.41 ± 1.07[b]	89.41 ± 20.87[b]
	对照组	110	184.83 ± 35.87[b]	14.89 ± 1.25[b]	115.49 ± 29.12[b]
	t		4.980	5.532	7.629
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[b]*P* < 0.01, 与同组治疗前相比. PGⅠ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PGⅡ: 胃蛋白酶原Ⅱ; G-17: 胃泌素-17.

表 6　两组血清炎症因子比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	TNF-α(μg/mL)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
治疗前	观察组	110	2.67 ± 0.71	62.49 ± 13.29	11.78 ± 1.69
	对照组	110	2.64 ± 0.68	61.87 ± 14.63	11.62 ± 1.58
	t		0.320	0.329	0.410
	P		0.749	0.743	0.638
治疗后	观察组	110	1.22 ± 0.30[b]	16.32 ± 6.41[b]	7.52 ± 0.74[b]
	对照组	110	1.58 ± 0.35[b]	20.85 ± 7.59[b]	8.69 ± 0.89[b]
	t		8.191	4.782	10.602
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[b]*P* < 0.01, 与同组治疗前相比. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8.

显示, 总有效率为78.18%, 提示常规四联疗法虽有一定成效, 但其疗效仍有待提升.

现阶段, 四联疗法在临床应用中取得良好效果, 但抗生素耐药性及敏感度下降等问题一直存在, 对疗效产生不同程度影响. 多数研究认为, 益生菌与含铋剂的PPI四联疗法联合均有显著增益效果, 但其显著性存在差异[9,10]. 益生菌作为可优化胃肠道消化功能的有益菌群, 可定植于胃肠道粘膜, 形成一层保护膜, 能有效防止有害致病菌群侵害人体, 抑制菌群毒性物质的分泌[11,12]. 另有研究发现, 益生菌、PPI四联疗法联合*H. pylori*根除率高达94.7%, 相比单一PPI四联疗法86.7%, 有显著提升[13]. 在此基础上本研究进一步对停药后益生菌对*H. pylori*根除的长期作用, 结果显示, 停药后6个月观察组*H. pylori*根除率仍高于对照组($P<0.05$), 这一结论与张蕴秀研究一致[14], 可见益生菌可长期有效抑制并根除幽*H. pylori*, 原因在于, 当益生菌进入胃部, 会活化产生活性抑菌物质, 尤其是嗜酸乳杆菌和双歧杆菌,可分泌有机酸、短链脂肪酸及抗菌肽等物质, 能够直接抑制或杀灭*H. pylori*. 研究认为, 大量炎性介质及炎性细胞因子的释放是消化道黏膜损害发生的重要原因[15]. TNF-α在胃肠道黏膜损伤中发挥作用, 可引起中性粒细胞活化, 造成小血管内凝血, 不利于黏膜血氧供应而加剧损伤, 形成溃疡. 此外, TNF-α可促进IL-6、IL-8等其他炎性细胞因子释放, 诱导巨噬细胞、中性粒细胞聚集于炎症部位, 产生活性氧代谢产物, 加剧黏膜损伤程度[16]. 益生菌作为有益菌群, 可通过NF-κB信号通路和MAPK信号通路, 调节抗炎和促炎平衡, 并可准确识别上皮细胞表面TLR受体, 通过TLR受体通路的激活而对免疫炎症产生调节作用[17]. 本研究显示, 治疗后观察组血清TNF-α、IL-6、IL-8水平均明显低于对照组($P<0.05$), 与上述分析相符, 表明在四联基础上加用益生菌对减轻消化道黏膜损害患者炎症反应具有重要作用. 此外, *H. pylori*感染已被公认为是胃癌形成的Ⅰ级致癌因子, 现有研究显示, 根除*H. pylori*能从源头阻断ca-gA、VacA分泌, 抑制胃黏膜内Cox-2表达, 有效阻断或预防慢性炎症及其诱发癌前病变, 如异型增生、肠上皮化生等[18,19]. 本研究显示, 治疗后观察组炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分均低于对照组($P<0.05$). 由此可见, 益生菌四联抗*H. pylori*治疗可降低消化道黏膜损害患者胃癌风险, 考虑可能与益生菌的免疫炎症调节、增益抗*H. pylori*等作用有关.

此外, 研究报道, 与健康人群相比, 消化道黏膜损害患者的壁细胞和细胞数量明显增加, 并伴随大量的PGⅠ、PGⅡ分泌入血[20]. 胃泌素是G细胞分泌的一种胃肠激素, 可促进胃蛋白酶原大量分泌, 刺激胃黏膜细胞增殖, 准确反映胃黏膜状态. PGⅠ、PGⅡ、G-17是临床较为常用的评估胃黏膜的敏感指标, 其血清浓度与消化性溃疡密切相关. 本研究显示, 治疗后观察组血清PGⅠ、PGⅡ、G-17水平均低于对照组($P<0.05$), 可见益生菌四联抗*H. pylori*治疗对减轻长期抗血小板治疗所致上消化道黏膜损害程度, 降低消化道溃疡风险, 其具体作用机制仍需临床进一步探究.

4 结论

综上所述, 本研究表明, 在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害治疗中添加益生菌对临床疗效是有益的, 可有效提高*H. pylori*根除率、减轻炎症反应、降低癌变风险. 但益生菌最佳疗程、剂量及在*H. pylori*根除治疗方案中能否代替抗生素仍需在今后工作中进一步深入探究.

文章亮点

实验背景

冠心病是临床常见心血管疾病, 需长期进行抗血小板治疗.然而, 长期抗血小板治疗虽能预防心血管事件, 但同时也会引发系列消化道症状, 且我国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染者高达42%-64%, 又进一步加重上消化道黏膜损伤. 因此, 四联抗*H. pylori*治疗成为治疗*H. pylori*阳性的上消化道黏膜损害患者的基础疗法. 益生菌作为有益菌群, 不仅能改善肠道微生态, 还可有效拮抗幽门螺杆菌.

实验动机

本研究尝试采取益生菌四联抗*H. pylori*治疗冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害, 以期为临床防治黏膜损害提供试验依据.

实验目标

探讨益生菌联合四联抗*H. pylori*在冠心病长期抗血小板患者中*H. pylori*根除率、减轻炎症反应、降低癌变风险的应用价值.

实验方法

选取2019-01/2021-06我院220例长期抗血小板治疗伴*H. pylori*阳性上消化道黏膜损害的冠心病患者. 随机分组, 对照组予以四联抗*H. pylori*治疗, 观察组予以益生菌四联抗*H. pylori*治疗.比较观察两组临床疗效、*H. pylori*根除率及治疗前后消化道黏膜病理评分、胃肠功能指标、炎症因子变化情况, 并记录终点事件.

实验结果

观察组临床治疗总有效率、停药后6 mo *H. pylori*根除率高于对照组($P<0.05$); 观察组治疗后炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生评分, 血清[胃蛋白酶原Ⅱ(pepsinogen Ⅱ, PGⅡ)、胃蛋白酶原Ⅰ(pepsinogen Ⅰ, PGⅠ)及胃泌素-17(gastrin-17, G-17)]水平, 血清[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)]水平均较对照组低($P<0.05$); 两组心血管不良事件、消化道出血及全因死亡率比较, 差异无统计学意义.

实验结论

在冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害治疗中添加益生菌对临床疗效是有益的, 可有效提高*H. pylori*根除率、减轻炎症反应、降低癌变风险.

展望前景

现阶段, 四联疗法在临床应用中取得良好效果, 益生菌与含铋剂的质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)四联疗法联合均有显著增益效果, 减少四联疗法抗生素的耐药性及敏感度下降等问题,对减轻消化道黏膜损害患者炎症反应具有重要作用; 同时有效阻断或预防慢性炎症及其诱发癌前病变, 同时减轻长期抗血小板治疗所致上消化道黏膜损害程度, 降低消化道溃疡风险. 值得推广继承和研究, 对临床具有指导意义, 对临床防治黏膜损害, 降低国内冠心病患者长期抗血小板所致上消化道黏膜损害具有借鉴意义.

5 参考文献

1 张倩倩, 郑松柏. 抗血小板药物胃肠道损伤及其预防策略的研究进展. 中华老年医学杂志 2020; 39: 1488-1491 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.12.027]
2 Teng G, Liu Y, Wu T, Wang W, Wang H, Hu F. Efficacy of Sucralfate-Combined Quadruple Therapy on Gastric Mucosal Injury Induced by Helicobacter pylori and Its Effect on Gastrointestinal Flora. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 4936318 [PMID: 32934960 DOI: 10.1155/2020/4936318]
3 Bruno G, Rocco G, Zaccari P, Porowska B, Mascellino MT, Severi C. Helicobacter pylori Infection and Gastric Dysbiosis: Can Probiotics Administration Be Useful to Treat This Condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018; 2018: 6237239 [PMID: 30275917 DOI: 10.1155/2018/6237239]
4 钱小棋, 陈玲玲, 钟海兵. 益生菌联合抗幽门螺杆菌治疗对消化性溃疡患者的疗效.中国微生态学杂志 2018; 30: 189-192 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201802016]
5 郑秀金, 肖佛义, 杨卫远. 胃得安胶囊联合四联疗法对胃溃疡伴Hp感染患者疗效及血清学指标的影响. 中国中西医结合消化杂志 2021; 29: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2021.01.07]

6 王芳, 秦燕鸿, 陈秀春. 芪黄解毒方联合四联疗法治疗Hp阳性胃溃疡疗效及对Hp根除率、黏膜愈合质量的影响. 四川中医 2021; 39: 111-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.037]
7 唐斌, 冷衍恩, 白映涛, 舒欧, 蒋波, 李月平, 邹俊. 艾普拉唑肠溶片联合铋剂四联疗法对幽门螺杆菌感染患者糖脂代谢的影响. 河北医药 2021; 43: 3737-3740 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.24.013]
8 Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 2859-2864 [PMID: 31554388 DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2859]
9 王蕊蕊. 益生菌联合四联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响因素分析. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 1422-1424 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202108036]
10 汪慧霞, 张彩凤, 常勇生, 韩宇. 益生菌联合铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染消化性溃疡的疗效分析. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 1158-1161 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.09.019]
11 Di Pierro F, Bertuccioli A, Saponara M, Ivaldi L. Impact of a two-bacterial-strain formula, containing Bifidobacterium animalis lactis BB-12 and Enterococcus faecium L3, administered before and after therapy for Helicobacter pylori eradication. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020; 66: 117-123 [PMID: 32272820 DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02651-5]
12 Ji W, Chen WQ, Tian X. Efficacy of compound Lactobacillus acidophilus tablets combined with quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and its correlation with pH value in the stomach: a study protocol of a randomised, assessor-blinded, single-centre study. *BMJ Open* 2018; 8: e023131 [PMID: 30373781 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023131]
13 景艳红. 益生菌联合四联疗法根除幽门螺杆菌的临床评价. 中国药物与临床 2021; 21: 2356-2357 [DOI: 10.11655/zgywylc2021.13.059]
14 张蕴秀. 益生菌联合三联疗法治疗小儿幽门螺杆菌感染对临床效果、Hp根除率及复发的影响. 中国医学创新 2018; 15: 365-371 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2018.02.007]
15 商永生, 刘彦, 荣维. HP感染与胃癌病理学特征及胃液中IL-6, IL-2, IL-8表达的关系. 中国现代普通外科进展 2021; 24: 3 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2021.03.018]
16 邹仪, 胡晓蕾. 吗替麦考酚酯联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者血清TNF-α, IL-6, IL-8的影响. 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 911-914 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.11.05]
17 Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y, Liu J, Li J, Zhao Q. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 466-475 [PMID: 28552432 DOI: 10.1016/j.clinre.2017.04.004]
18 路娜娜, 马龙飞, 李俊, 皇甫娟, 李文永, 周可树. 2型糖尿病并发Hp感染患者胃溃疡易感性与白细胞介素8和核因子κB1基因多态性. 中华医院感染学杂志 2021; 31: 1537-1541 [DOI: 10.11816/cn.ni.2021-203257]
19 黄钟燕, 罗锐. 胆胃宁颗粒联合奥美拉唑肠溶片治疗湿热中阻型胃溃疡的效果及对HP根除率、不良反应的影响. 解放军医药杂志 2021; 33: 65-69 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2021.04.014]
20 陈瑾, 丁希云, 王国平, 林佩丽, 王雨银. 消化性溃疡患者Hp感染影响因素及胃蛋白酶水平. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 2970-2974 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-201380]

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10月8日; 30(19): 845-849

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.845

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

奥美拉唑及其S异构体诱发痛风急性发作的病例分析

谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王 肃, 刘晓智

谷优优, 王肃, 天津市第五中心医院内分泌科 天津市 300450

王珏磊, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

陈宗南, 天津市第五中心医院普外科 天津市 300450

刘晓智, 天津市第五中心医院中心实验室, 天津市早产儿器官发育表观遗传重点实验室 天津市 300450

谷优优, 硕士, 主要从事痛风诊治方面的研究.

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目, No. 19JCZDJC35200; 国家自然科学基金资助项目, No. 81471175.

作者贡献分布: 此课题由谷优优与王珏磊设计; 文献检索由谷优优、王珏磊、陈宗南完成; 研究过程由谷优优、王珏磊、陈宗南、王肃、刘晓智完成; 数据分析由陈宗南、刘晓智完成; 论文写作由谷优优完成.

通讯作者: 王肃, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院内分泌科. wsrealm@126.com

收稿日期: 2022-07-06
修回日期: 2022-07-29
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-10-08

Clinical characteristics of acute gout induced by omeprazole and its S-isomer

You-You Gu, Jue-Lei Wang, Zong-Nan Chen, Su Wang, Xiao-Zhi Liu

You-You Gu, Su Wang, Department of Endocrinology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Jue-Lei Wang, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Zong-Nan Chen, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Xiao-Zhi Liu, Department of Central Laboratory, The Fifth Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Organ Development Epigenetics for Premature Infants, Tianjin 300450, China

Supported by: Tianjin Natural Science Foundation, No. 19JCZDJC35200; National Natural Science Foundation of China, No. 81471175.

Corresponding author: Su Wang, Chief Physician, Department of Endocrinology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Street, Binhai New District, Tianjin 300450, China. wsrealm@126.com

Received: 2022-07-06
Revised: 2022-07-29
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-10-08

Abstract

BACKGROUND

Proton pump inhibitors inhibit gastric acid secretion by blocking H^+-K^+-ATPase in gastric parietal cells. In addition to common adverse reactions such as drug allergies, proton pump inhibitors may also cause acute gout attacks in patients with gout, but clinicians do not know enough that proton pump inhibitors may cause the acute attack of gouty arthritis, whose pathogenesis is still unclear.

AIM

To analyze the clinical characteristics of acute gout arthritis induced by omeprazole and its S-isomer (esomeprazole).

METHODS

The clinical data of 11 patients who were hospitalized at Tianjin Fifth Central Hospital from November 2020 to May 2021 and developed an acute attack of gout arthritis after using omeprazole and its S-isomer were analyzed.

RESULTS

There were nine (81.8%) males and two (18.2%) females. The mean age was 56.73 ± 15.4 years. The clinical diagnoses were chronic gastritis in six (54.5%) cases, acute upper gastrointestinal bleeding in two (18.2%), duodenal bulb ulcer in one (9.1%), enteritis in one (9.1%), and jejunal

stromal tumor with bleeding in one (9.1%). Five (45.5%) cases used esomeprazole, and six used omeprazole; both were intravenously administered. Clinical manifestations were redness, swelling, and pain of single or multiple joints. The uric acid levels of the 11 patients were all higher than normal, and the uric acid level after using omeprazole and its S-isomer was significantly higher than before (t = -0.81, P = 0.00). The time between using omeprazole and its S-isomer to onset of acute gout arthritis was 4.73 ± 4.10 d; there was no significant difference in the time between patients with and without anemia (t = -0.37, P = 0.72), between patients with elevated creatinine levels and those with normal creatinine levels (t = 0.48, P = 0.65), and between patients who received esomeprazole compared with those who received omeprazole (t = 0.78, P = 0.46).

CONCLUSION

Omeprazole and its S-isomer induce the acute attack of gout arthritis, which may be related to the inhibition of renal H^+-K^+-ATPase and the reduction of uric acid excretion.

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

Key Words: Omeprazole; Gouty arthritis; Pathogenesis

Citation: Gu YY, Wang JL, Chen ZN, Wang S, Liu XZ. Clinical characteristics of acute gout induced by omeprazole and its S-isomer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(19): 845-849
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/845.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.845

摘要

背景

质子泵抑制剂通过阻碍胃壁细胞H^+-K^+-ATP酶发挥抑制胃酸分泌的作用.除常见的药物过敏等不良反应外, 质子泵抑制剂还可能导致痛风患者出现急性痛风发作, 但临床医师对质子泵抑制剂可能引起痛风性关节炎急性发作的认识不足, 其发病机制尚不明确.

目的

分析奥美拉唑及其S异构体(艾斯奥美拉唑)诱发痛风性关节炎急性发作的临床特点.

方法

选择2020-11/2021-05在天津市第五中心医院住院治疗, 应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的11例患者的病例资料进行分析.

结果

患者男性9例(81.8%), 女性2例(18.2%); 平均年龄(56.73±15.40)岁. 临床诊断为慢性胃炎6例(54.5%)、急性上消化道出血2例(18.2%)、十二指肠球部溃疡1例(9.1%)、肠炎1例(9.1%)、空肠间质瘤伴出血1例(9.1%). 应用奥美拉唑6例(54.5%)、艾斯奥美拉唑5例(45.5%), 均为静脉给药. 应用奥美拉唑及其S异构体至痛风性关节炎急性发作时间为(4.73±4.10) d. 临床表现为单关节或者多个关节红肿疼痛. 11例患者尿酸水平均高于正常, 且应用奥美拉唑及其S异构体后尿酸水平较应用前显著升高(t = -0.81, P = 0.00). 贫血患者与无贫血患者相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无显著差异(t = -0.37, P = 0.72); 肌酐升高患者与肌酐正常者相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差异(t = 0.48, P = 0.65); 静脉应用奥美拉唑与艾斯奥美拉唑相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差别(t = 0.78, P = 0.46).

结论

奥美拉唑及其S异构体诱发痛风性关节炎急性发作, 可能与其抑制肾脏H^+-K^+-ATP酶, 使尿酸排泄减少有关.

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

关键词: 奥美拉唑; 痛风性关节炎; 机制

核心提要: 质子泵是一类膜整合糖蛋白, 它可以逆浓度梯度转运氢离子跨膜, 胃型H+-K+-ATP酶负责是细胞腔的酸化, 主要位于胃黏膜的壁细胞内, 还存在于肾髓质和皮质集合管细胞.奥美拉唑及其S异构体诱发痛风性关节炎急性发作,可能与其抑制肾脏H+-K+-ATP酶, 使尿酸排泄减少有关.

文献来源: 谷优优, 王珏磊, 陈宗南, 王肃, 刘晓智. 奥美拉唑及其S异构体诱发痛风急性发作的病例分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 845-849
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/845.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.845

0 引言

质子泵抑制剂通过阻碍胃壁细胞H^+-K^+-ATP酶发挥抑制胃酸分泌的作用, 临床常用于消化性溃疡、胃食管反流、上消化道出血、胃酸相关胃炎等胃酸相关性疾病的治疗[1,2]. 除常见的药物过敏等不良反应外, 质子泵抑制剂还可能导致痛风患者出现急性痛风发作[3], 但临床医师对质子泵抑制剂可能引起痛风性关节炎急性发作的认识不足, 并且相关的临床报道较少见. 王淑玲[4]等曾报导应用质子泵抑制剂后出现痛风性关节炎急性发作的病例, 但质子泵抑制剂诱导痛风性关节炎急性发作的机制尚不明确. 本研究回顾性分析了11例患者应用奥美拉唑及其S异构体(艾司奥美拉唑)后出现痛风性关节炎

表 1 奥美拉唑及其S异构体治疗前后尿酸水平的比较

组别	例数(*n*)	尿酸水平(μmol/L)
治疗前	11	475.09 ± 46.07
治疗后	11	575.09 ± 96.98
t		−4.81
P		0.00

表 2 无贫血组与贫血组患者应用奥美拉唑及其S异构体至痛风急性发作的时间的比较

组别	例数(*n*)	用药至痛风急性发作的时间(d)
无贫血组	5	4.20 ± 3.77
贫血组	6	5.17 ± 4.67
t		−0.37
P		0.72

急性发作的临床资料, 并对其可能的发病机制进行探讨.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选择2020-11/2021-05在天津市第五中心医院住院治疗, 既往有痛风病史且入院前未急性发作, 入院后应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的患者11例为研究对象. 排除应用利尿剂等影响尿酸代谢药物的患者.

观察指标: 患者的性别、年龄、住院科室、临床诊断、应用奥美拉唑及其S异构体至痛风急性发作的时间、痛风急性发作的临床表现及治疗情况. 实验室检查包括肾功能、电解质、尿酸碱度、血常规等.

1.2 *方法* 根据患者血红蛋白水平分为贫血组与无贫血组; 根据患者肌酐水平分为肌酐水平升高组与肌酐水平正常组; 根据患者应用不同类型的质子泵抑制剂分为奥美拉唑组与艾斯奥美拉唑组.

统计学处理 采用SPSS 21.0进行统计学分析, 计数资料以率表示, 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用独立样本*t*检验或配对样本*t*检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *一般情况* 11例患者应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作, 其中男性9例(81.8%), 女性2例(18.2%), 平均年龄(56.73±15.4)岁. 住院科室包括消化科4例(36.4%)、神经内科6例(54.6%)、普外科1例(9.0%). 临床主要诊断中消化系统疾病为慢性胃炎6例(54.5%)、急性上消化道出血2例(18.2%)、十二指肠球部溃疡1例(9.1%)、肠炎1例(9.1%)、空肠间质瘤伴出血1例(9.1%). 应用奥美拉唑6例(54.5%)、艾斯奥美拉唑5例(45.5%), 均为静脉给药. 应用奥美拉唑及其S异构体至痛风性关节炎急性发作时间为(4.73±4.10) d.

2.2 *临床表现* 因关节炎症状与既往痛风发作表现类似, 且尿酸水平高于正常, 故临床诊断痛风性关节炎急性发作. 临床表现为单关节或者多个关节红肿疼痛, 多累及跖趾关节、腕关节、踝关节、指间关节、膝关节等.

2.3 *实验室检查* 11例患者尿酸水平均高于正常, 且应用奥美拉唑及其S异构体后尿酸水平较应用前显著升高(表1, $P = 0.00$). 尿pH水平为5.82±1.03, 尿pH≤6者8例(72.7%). 贫血患者与无贫血患者相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无显著差异(表2, $P = 0.38$); 肌酐水平升高患者与肌酐水平正常者相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差异(表3, $P = 0.65$); 静脉应用奥美拉唑与艾斯奥美拉唑相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差别(表4, $P = 0.46$).

2.4 *治疗情况* 患者发作痛风时, 给予碳酸氢钠片、非甾体抗炎药或糖皮质激素等药物对症治疗, 关节疼痛症状得到缓解.

3 讨论

质子泵抑制剂在消化系统疾病中具有较高的应用率, 其治疗效果广受认可, 但同时与之相关不良反应的发生也逐渐得到重视[5]. 近些年, 质子泵抑制剂诱发患者痛风性关节炎急性发作的病例陆续被报道. Meier等[6]研究表明质子泵抑制剂与有痛风病史患者的痛风性关节炎急性发作有关系. 陈钟鸣等[7]研究发现质子泵抑制剂可诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作. 但质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作的机制并不完全清楚. 本研究中11例患者既往有痛风病史, 入院后应用奥美拉唑及其S异构体治疗后, 出现痛风性关

表 3　肌酐正常组与肌酐升高组患者应用奥美拉唑及其S异构体至痛风急性发作的时间的比较

组别	例数(*n*)	用药至痛风急性发作的时间(d)
肌酐正常组	6	4.17 ± 3.37
肌酐升高组	5	5.40 ± 5.18
t		0.48
P		0.65

表 4　应用奥美拉唑组与艾斯奥美拉唑组至痛风急性发作的时间的比较

组别	例数(*n*)	用药至痛风急性发作的时间(d)
奥美拉唑	6	3.83 ± 3.49
艾司奥美拉唑	5	5.80 ± 4.92
t		0.78
P		0.46

节炎急性发作, 发作时间在用药后(4.73±4.10) d. 本研究发现, 静脉应用奥美拉唑与艾斯奥美拉唑相比, 出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差别; 肌酐水平升高与肌酐水平正常者相比, 应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的时间也无明显差异.

既往文献报道, 急性上消化道出血的患者出血量较大的时候, 会出现有效循环血容量不足, 导致肾小管对尿酸的重吸收增多, 从而诱发从而诱发痛风性关节炎急性发作[8]. 但本研究中11例患者中急性上消化道出血者仅2例及空肠间质瘤伴出血1例, 其余病例并无有效循环血容量不足的症状. 且贫血患者与无贫血患者相比, 应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的时间无显著差异. 应用奥美拉唑及其S异构体后,尿酸水平较应用前显著升高(P<0.05). 因此, 我们推断奥美拉唑及其S异构体可能阻碍了尿酸的排泄, 导致痛风性关节炎急性发作.

质子泵是一类膜整合糖蛋白, 它可以逆浓度梯度转运氢离子跨膜, 胃型H^+-K^+-ATP酶负责是细胞腔的酸化, 主要位于胃黏膜的壁细胞内, 还存在于肾髓质和皮质集合管细胞[9]. 质子泵抑制剂是一种强效抑酸药, 易浓集于酸性环境中, 作用于H^+-K^+-ATP酶[10,11]. 质子泵抑制剂在抑制胃酸分泌的过程中也抑制了肾脏H^+-K^+-ATP酶的活性, 导致肾脏泌酸减少, 肾小管分泌功能减退, 酸碱失衡, 尿酸的排泄减少从而导致高尿酸血症, 并引起痛风性关节炎急性发作[4]. 临床常用的质子泵抑制剂有奥美拉唑、艾司奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑等. 本研究存在一定的局限性, 纳入病例数量较少, 目前仅对静脉应用奥美拉唑及艾斯奥美拉唑致痛风性关节炎急性发作的特点进行了临床分析, 今后我们将收集更多其他类型及剂型质子泵抑制剂所致痛风急性发作的病例进行更深层次的研究及分析, 以期能更进一步推动临床的进步.

4 结论

综上所述, 对于存在痛风病史的患者, 奥美拉唑及其S异构体可能通过抑制肾脏H^+-K^+-ATP酶引起肾脏微环境酸碱失衡, 使尿酸排泄减少, 从而诱发痛风急性发作. 在临床工作中, 短期使用奥美拉唑及其S异构体者出现关节症状时, 应考虑奥美拉唑及其S异构体作用导致痛风性关节炎急性发作可能, 早期发现、早期干预, 以减轻患者痛苦. 对于部分不需要强力抑制胃酸的患者可以改用H2受体拮抗剂.

文章亮点

实验背景

质子泵抑制剂在消化系统疾病中应用率较高, 但临床医师对质子泵抑制剂可能引起痛风性关节炎急性发作的认识不足, 其发病机制尚不明确.

实验动机

分析奥美拉唑及艾斯奥美拉唑诱发痛风性关节炎急性发作的临床特点.

实验目标

探讨奥美拉唑及艾斯奥美拉唑诱发痛风性关节炎急性发作可能的发病机制.

实验方法

选择应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的患者11例为研究对象.根据患者血红蛋白水平

分为贫血组与无贫血组; 根据患者肌酐水平分为肌酐水平升高组与肌酐水平正常组; 根据患者应用不同类型的质子泵抑制剂分为奥美拉唑组与艾斯奥美拉唑组.采用SPSS 21.0进行统计学分析.

实验结果

应用奥美拉唑及其S异构体后,尿酸水平较应用前显著升高. 贫血患者与无贫血患者相比, 应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的时间无显著差异. 肌酐水平升高与肌酐水平正常者相比,应用奥美拉唑及其S异构体后出现痛风性关节炎急性发作的时间也无明显差异. 静脉应用奥美拉唑与艾斯奥美拉唑相比,出现痛风性关节炎急性发作的时间无明显差别.

实验结论

奥美拉唑及其S异构体诱发痛风性关节炎急性发作, 可能与其抑制肾脏H^+-K^+-ATP酶, 使尿酸排泄减少有关.

展望前景

本研究纳入病例数量较少, 目前仅对静脉应用奥美拉唑及艾斯奥美拉唑致痛风性关节炎急性发作的特点进行了临床分析, 今后我们将收集更多其他类型及剂型质子泵抑制剂所致痛风急性发作的病例进行更深层次的研究及分析, 以期能更进一步推动临床的进步.

5 参考文献

1 Cholin L, Ashour T, Mehdi A, Taliercio JJ, Daou R, Arrigain S, Schold JD, Thomas G, Nally J, Nakhoul NL, Nakhoul GN. Proton-pump inhibitor vs. H2-receptor blocker use and overall risk of CKD progression. *BMC Nephrol* 2021; 22: 264 [PMID: 34266395 DOI: 10.1186/s12882-021-02449-0]

2 Ogawa M, Arihiro S, Matsuhashi N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Isshi K, Nakada T, Hokari A, Saruta M, Oshio A, Haruma K, Nakada K. Correction to: The early therapeutic response at 2 weeks is a crucial predictor of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Esophagus* 2021; 18: 711-712 [PMID: 33830388 DOI: 10.1007/s10388-021-00837-x]

3 张剑勇, 谢静静. 上消化道出血引发急性痛风性关节炎1例及其思考. 风湿病与关节炎 2014; 11: 45-46

4 王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析. 世界华人消化杂志 2017; 25: 852-856 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i9.852]

5 张艺军, 钟武装, 郭振辉, 蔡敏捷, 许桂英, 乐德, 李平, 周利. 质子泵抑制剂对老年人肠屏障功能的影响. 中华老年医学杂志 2018; 37: 291-294

6 Meier CR, Jick H. Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 175-178 [PMID: 9278205 DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.00647.x]

7 陈钟鸣, 高晓燕, 王延庆, 赵越, 夏国盛, 邓启亮. 质子泵抑制剂诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作的临床观察及治疗. 医学信息 2014; 39: 365-366

8 顾超, 袁嘉嘉, 张伟, 姚天琦, 田耀洲, 李慧. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾性研究. 重庆医学 2021; 50: 27-29

9 张茹, 李园, 马金霞, 唐帅, 李春梅, 万军. 长期维持质子泵抑制剂治疗对老年人小肠细菌过度生长的影响分析. 中华内科杂志 2020; 59: 706-710

10 Koeda M, Tanabe T, Kitasako Y, Momma E, Hoshikawa Y, Hoshino S, Kawami N, Kaise M, Iwakiri K. Saliva secretion is reduced in proton pump inhibitor-responsive non-erosive reflux disease patients. *Esophagus* 2021; 18: 900-907 [PMID: 33886014 DOI: 10.1007/s10388-021-00845-x]

11 Gandhi T, Sharma A, Vyas N, Gupta P, Parikh M, Shah H. Lansoprazole a Proton Pump Inhibitor Prevents IBD by Reduction of Oxidative Stress and NO Levels in the Rat. *Drug Res (Stuttg)* 2021; 71: 379-387 [PMID: 33728619 DOI: 10.1055/a-1389-549]

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10月8日; 30(19): 850-858

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.850

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

基于循证的综合心理–社会干预对肠易激综合征患者的效果观察

王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣

王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣, 首都医科大学附属北京康复医院胃肠康复中心 北京市 100144

王小伟, 主管护师, 研究方向为胃肠疾病临床护理.

基金项目: 北京市残疾人联合会项目, No. GNOAFWGK0275; 首都医科大学附属北京康复医院青年课题, No. 2019082.

作者贡献分布: 此课题由王小伟与康春博设计; 研究过程由王小伟、康春博、王晓晓、李彩菊及马丽荣操作完成; 数据分析由王小伟及王晓晓完成; 论文写作由王小伟、康春博及王晓晓完成.

通讯作者: 康春博, 主任医师, 100144, 北京市石景山区八大处西下庄1号, 首都医科大学附属北京康复医院胃肠康复中心. dzgkang@163.com

收稿日期: 2022–06–20
修回日期: 2022–07–04
接受日期: 2022–09–20
在线出版日期: 2022–10–08

Efficacy of evidence-based comprehensive psycho-social intervention in patients with irritable bowel syndrome

Xiao-Wei Wang, Chun-Bo Kang, Xiao-Xiao Wang, Cai-Ju Li, Li-Rong Ma

Xiao-Wei Wang, Chun-Bo Kang, Xiao-Xiao Wang, Cai-Ju Li, Li-Rong Ma, Gastrointestinal Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China

Supported by: Beijing Disabled Persons' Federation Project, No. GNOAFWGK0275; Youth Project of Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 2019082.

Corresponding author: Chun-Bo Kang, Chief Physician, Gastrointestinal Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 1 Badachu Xixiazhuang, Shijingshan District, Beijing 100144, China. dzgkang@163.com

Received: 2022-06-20
Revised: 2022-07-04
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-10-08

Abstract

BACKGROUND

With the rapid development of society, the incidence of irritable bowel syndrome (IBS) in China is increasing year by year. IBS is a chronic physical and mental disease for which there is no specific drug to cure; however, the efficacy of the drugs can be strengthened through psychological cognition and social intervention. However, there are few reports on the psycho-social intervention of IBS patients in China.

AIM

To explore the efficacy of comprehensive evidence-based psycho-social intervention in patients with IBS.

METHODS

A total of 140 patients with IBS who were admitted to Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University from March 2019 to September 2021 were included as the research subjects, and they were randomly divided into either a control group or a research group, with 70 cases in each. The control group was given routine outpatient follow-up and nursing intervention, while the research group was given comprehensive evidence-based psycho-social intervention. Both groups were followed for 3 mo. The gastrointestinal symptom rating scale (GSRS), irritable bowel syndrome-quality of life questionnaire (IBS-QOL), multi-gastrointestinal function tester, medication compliance scale, self-rating anxiety scale (SAS), and self-rating depression scale (SDS) were used to evaluate and compare gastrointestinal symptoms, rectal function, medication compliance, quality of life, and negative

psychology in the two groups before and after intervention to evaluate the intervention effect.

RESULTS

There were five dropout cases in the control group and three in the research group. Finally, 65 cases in the control group and 67 in the research group completed the study. Before intervention, there were no significant differences in GSRS score, rectal sensation threshold, rectal defecation threshold, rectal pain threshold, rectal motor index, medication compliance scale score, IBS-QOL score, SAS score, or SDS score between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, the GSRS scores, SAS scores, and SDS scores of the two groups were significantly lower than those before intervention, and these scores were significantly lower in the research group than in the control group ($P < 0.05$). After intervention, rectal sensory threshold, rectal defecation threshold, rectal pain threshold, and rectal motor index were significantly improved in both groups ($P < 0.05$); the improvements were significantly better in the research group than in the control group ($P < 0.05$). After intervention, the medication compliance score and IBS-QOL score of the control group were not significantly different from those before intervention ($P > 0.05$), and the medication compliance score, IBS-QOL score, and curative effect of the research group were significantly higher than those of the control group.

CONCLUSION

Evidence-based comprehensive psycho-social intervention program can effectively improve medication compliance of IBS patients, reduce patients' negative psychology, and improve patients' gastrointestinal function and quality of life.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Psycho-social intervention; Psychodynamic therapy; Cognitive behavioral therapy

Citation: Wang XW, Kang CB, Wang XX, Li CJ, Ma LR. Efficacy of evidence-based comprehensive psycho-social intervention in patients with irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(19): 850-858
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/850.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.850

摘要

背景

随着社会的高速发展, 我国人群中肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病率也逐年上升. IBS作为一种慢性身心疾病, 尚无治愈的特效药, 但仍可通过心理认知及社会干预来强化药物疗效, 但国内关于IBS患者的心理-社会干预研究则较少.

目的

观察基于循证的综合心理-社会干预对IBS患者的效果.

方法

纳入2019-03/2021-09首都医科大学附属北京康复医院就诊的140例IBS患者为研究对象, 随机分为对照组和研究组, 各70例. 对照组患者给予常规IBS患者门诊随访及护理干预, 研究组患者给予基于循证的综合心理-社会干预, 均干预随访3 mo. 利用胃肠道症状评定量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)、多道胃肠功能测定仪、用药依从性量表、肠易激综合征生活质量表(irritable bowel syndrome-quality of life questionnaire, IBS-QOL)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)与抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)比较分析干预前后两组胃肠道症状、直肠功能、用药依从性、生活质量及负面心理以评价干预效果.

结果

对照组脱落病例5例, 研究组脱落病例3例, 最终对照组65例完成研究, 研究组67例完成研究. 干预前, 两组GSRS评分、直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值、直肠运动指数、用药依从性量表评分、IBS-QOL评分、SAS评分与SDS评分比较, 差异无统计学意义(均$P>0.05$). 干预后, 两组GSRS评分、SAS评分与SDS评分均较本组干预前降低, 且研究组GSRS评分、SAS评分与SDS评分低于对照组, 差异有统计学意义(均$P<0.05$); 两组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数较干预前均有改善(均$P<0.05$), 且研究组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数的改善量均优于对照组(均$P<0.05$). 此外, 干预后对照组用药依从性评分与IBS-QOL评分较本组干预前差异无统计学意义; 干预后, 研究组用药依从性评分、IBS-QOL评分及疗效高于本组干预前和对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

基于循证的综合心理-社会干预方案可有效提高IBS患者用药依从性, 降低患者负面心理, 改善患者胃肠道相关症状及功能, 提高患者生活质量, 疗效显著, 值得借鉴.

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

关键词: 肠易激综合征; 综合心理-社会干预; 心理动力疗法; 认知行为疗法

核心提要: 综合心理-社会干预作为一种心理认知及行为干预方式, 对降低肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的负面心理, 改善疾病相关症状, 提高患者用药依从性及生活质量等均具有积极作用.

文献来源: 王小伟, 康春博, 王晓晓, 李彩菊, 马丽荣. 基于循证的综合心理-社会干预对肠易激综合征患者的效果观察. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 850-858
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/850.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.850

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以排便习惯紊乱、慢性或反复腹痛和腹胀为特征的功能性胃肠道疾病, 全球发病率估计高达11.2%[1]. IBS好发于青壮年, 且女性多于男性[2]. 随着生活节奏的加快, 我国人群中IBS的发病率也逐年上升. 由于IBS短期内尚无根治措施, 频繁及迁延的腹痛、排便急迫感严重影响着患者的生活质量及社会功能, 也消耗了大量医疗资源. 目前为止, IBS发病机制尚不完全清楚, 可能与生物、心理和社会因素的相互作用有关, 因而又被认为是身心疾病[3]. 荟萃分析表明[4,5], 心理-社会干预可通过影响脑-肠轴有效缓解IBS患者症状体验, 改善躯体症状严重程度及共病的焦虑和抑郁, 效果较好, 但国内学者尚未对此进行深入研究. 因此, 探索我国IBS患者的有效心理-社会干预模式具有重要意义. 鉴于此, 本研究基于IBS患者可能涉及的躯体、心理、社会因素, 并结合循证心理疗法以构建适用于IBS患者的心理社会干预模式, 从而为此类患者的临床干预提供参考, 现报告如下.

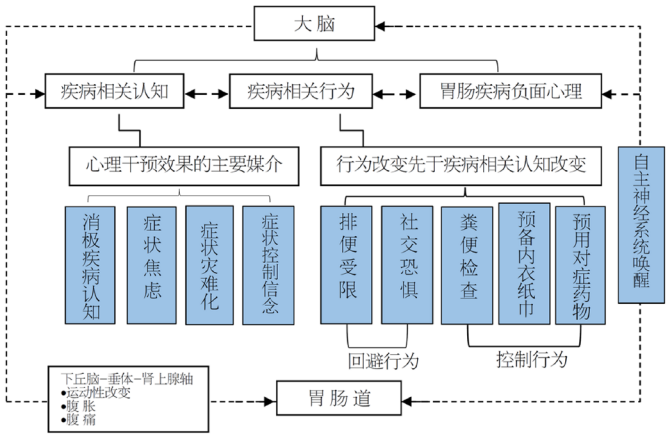
1 材料和方法

1.1 材料 本研究已通过我院伦理会审核, 所有研究对象对研究知情同意并自愿配合. 纳入2019-03/2021-09间于首都医科大学附属北京康复医院就诊的140例患者为研究对象, 随机分为对照组和研究组, 各70例. 研究过程中, 对照组脱落病例5例, 研究组脱落病例3例, 最终纳入统计病例132例, 其中对照组65例, 研究组67例. 对照组男31例, 女34例; 年龄36岁-69岁, 平均(44.7±5.7)岁; 病程1.5年-7年, 平均(3.3±1.1)年, 小学及初中18例, 中技及高中31例, 大专及以上16例; IBS类型: 便秘型14例, 腹泻型21例, 混合型30例. 研究组男29例, 女38例; 年龄34岁-71岁, 平均(45.2±6.1)岁; 病程1.5年-8.5年, 平均(3.4±1.2)年, 小学及初中19例, 中技及高中34例, 大专及以上14例; IBS类型: 便秘型15例, 腹泻型23例, 混合型29例. 两组基线资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$).

纳入标准: (1)年龄≥18岁; (2)诊断为功能性胃肠道疾病, 符合IBS罗马Ⅳ诊断标准[6]; (3)临床资料较全, 能配合各项检查者; (4)病程不低于6 mo. 排除标准: (1)以往接受心理干预者; (2)近期接受胃肠道大手术或放化疗; (3)妊娠期或哺乳期妇女; (4)有精神疾病史或认知功能障碍者; (5)严重过敏性体质; (6)合并消化系统外的其他严重疾病者.

1.2 方法 对照组患者给予常规IBS的门诊用药治疗及用药指导, 中药物治疗则严格遵守专家用药共识[6], 并根据症状选择合适的西药, 常用药物有解痉剂、止泻剂(腹泻型)、胃肠动力剂、通便剂、肠道微生态制剂等, 如(1)解痉剂: ①选择性胃肠平滑肌钙离子通道阻滞剂. 适用于治疗腹泻型或痉挛性便秘IBS患者, 如口服匹维溴胺(50 mg/次, 3次/d); 口服奥替溴胺(40 mg/次, 2-3次/d). ②离子通道调节剂: 此类药物可直接作用于细胞膜多离子通道, 对平滑肌运动具有双向调节作用, 故适用于各型、特别是混合型IBS患者, 如口服马来酸曲美布汀(100 mg/次, 3次/d); (2)止泻剂: 适用于腹泻的IBS的治疗可口服洛哌丁胺(2 mg/次, 3-4次/d); 口服复方苯乙哌啶(1-2片, 2-3次/d); 口服思密达(3-6 g/次, 3次/d); (3)促动力剂: 适用于便秘型IBS患者, 如口服莫沙必利(5-10 mg, 3次/d); 口服伊托必利(50 mg, 3次/d); (4)通便剂: 对便秘型IBS患者可试用容积性泻剂如聚卡波非钙(1 g/次, 3次/d); 渗透性轻泻剂如聚乙二醇、乳果糖等; ⑸胃肠微生态制剂: 伴有肠道菌群失调的IBS患者可选用双歧杆菌四联活菌片、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、地衣芽孢杆菌活菌胶囊等. 嘱患者严格按照医嘱规律用药, 严禁烟、酒, 辛辣刺激性食物的摄入, 若有任何不适或者症状无好转则可随时来院治疗. 此外, 饮食上应尽量避免摄入引起胃肠不适的食物, 如豆制品等产气食物, 脂肪咖啡、浓茶、酒精等及刺激性食物或饮品等, 推荐低FODMAPs饮食, 保持适当的体育锻炼和维持健康的心理状态. 并嘱患者定期复诊, 首次治疗后要求患者根据自己的症状在第二至四周复诊1次, 此后根据病情需要随时复诊, 随访至入组后3 mo.

研究组则在对照组基础上给予基于循证的综合心理社会干预, 干预周期为3 mo, 具体如下: (1)组建干预小组: 干预小组成员包括消化内科护士长1名、消化内科专家2名、心理咨询师1名、专科护士4名等组成, 工作年限均在5年以上, 所有组员均经过IBS疾病生理及心理干预相关专业培训并考核通过; (2)构建干预方案流程框架: 小组成员通过论证分析, 制定基于生物-心理-社会病因学模型脑-肠轴(位于胃肠道壁上的肠神经系统与自主神经系统和中枢神经系统之间的双向通讯)的IBS干预模式路线图, 并基于患者躯体体验、压力反应和关系的失调构建模型, 从模型中推导出心理社会干预要素, 综合不同心理社会干预方法以解决IBS患者身心互动相关



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.850 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　干预方法路线线图.

问题, 如反映内部和人际问题(心理动力疗法), 自我调节与身体相关的过程(肠道靶向催眠疗法), 改变行为回避(认知行为疗法), 基本流程框架见图1; (3)基于循证的综合心理-社会干预方案的实施: 干预周期为3 mo, 每个月实施相应阶段的干预. 其中, 第一阶段重点是利用心理动力学方法组建面向过程和互动的开放小组, 引入肠道靶向催眠疗法以影响植物和肠道神经系统, 增强心理植物自我调节; 第二阶段重点是利用引导想象及暴露疗法, 基于症状情境化和理解、正念自我意识, 提高患者对症状的调适; 第三阶段重点强调患者如果激活躯体和提高自我效能感并将健康行为转移到日常生活中, 具体的干预步骤及内容, 见表1; (4)质控措施: ①对患者采用的干预方法均经过小组论证后实施, 实施过程均有研究者三人制共同参与以确保干预过程的一致性; ②每次干预实施前后, 均问询患者相应症状情况并做好记录以确保研究的准确性、连续性; ③干预过程中若遇到突发情况要及时报告医生并协助处理; ④建立个人干预档案, 详细记录干预过程, 部分干预练习由患者签字确认.

1.3 观察指标　分别对干预前、干预3 mo后以下指标进行采集及评估:

1.3.1 胃肠道症状及疗效: 利用胃肠道症状评定量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)对胃肠道症状严重程度进行评价, GSRS量表有15个自评条目, 各条目计1-7分, 得分越高则提示受试者胃肠道症状越严重, GSRS量表的内部一致性为0.58-0.88[7]. 根据症状GSRS积分减少率(η)进行疗效评价, η = (治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分×100%, 其中, 痊愈: 治疗后症状、体征消失或基本消失, η≥90%; 显效: 治疗后症状、体征明显改善, 70%≤η<90%; 有效: 治疗后症状、体征均有好转, 30%≤η<70%; 无效: 治疗后症状、体征无改善, 甚至加重, η<30%. 总有效率 = (痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%.

1.3.2 直肠测压参数: 采用PC Polygram HR型多道胃肠功能测定仪(瑞典CTD-Synetics Medical公司)检测患者15 min内直肠运动指数、直肠感觉阈值、直肠排便阈值和直肠疼痛阈值.

1.3.3 用药依从性: 参照张新平教授等[8]拟定的用药依从性综合评估表, 对患者用药依从性进行评价, 得分范围为0-10分, 得分越高则依从性越高.

1.3.4 生活质量: 利用肠易激综合征生活质量表(irritable bowel syndrome-quality of life questionnaire, IBS-QOL)[9]评估患者治疗干预前后的生活质量情况, IBS-QOL表包含34个条目, 各条目按0-4分likert 5级计分, 各维度得分通过转换使其分值在0-100分范围内, 分值越高则表示受试者生活质量越好.

1.3.5 负面心理: 利用Zung氏焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)[10]对患者焦虑、抑郁心理进行评价, 两个量表均含有20个条目, 各条目得分之和为总粗分, 总粗分×1.25为标准分, 其中SAS标准分≥50、SDS标准分≥53分则依次判为存在焦虑、抑郁心理, 分值越高则表示受试者焦虑、抑郁心理越严重.

统计学处理　采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析, 计量资料采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验, 计量资料以mean±SD表示, *t*检验; 计数资料用*n*(%)表示, χ^2检验. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组干预前后GSRS评分比较　干预前, 两组GSRS评分比较, 差异无统计学意义. 干预后, 两组GSRS评分均较本组干预前明显降低, 且研究组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

表 1 基于循证的综合心理–社会干预实施方案

阶段	目标	干预内容	干预方法
定位、小组组建和目标制定	认知脑–肠轴	脑–肠轴相互作用模型的介绍和解释	由经过培训的专科护士对患者及其家属等进行约60 min的面对面小组讲座, 主题为脑–肠轴理论模型, 使患者将其症状经历与心理社会因素联系在一起
	组建小组	群体契约; 自信与欣赏; 鼓励互动; 团队凝聚力	(1)组建干预小组群, 为患者及家属提供讨论个人经历、个人生活状况和心理社会干预中出现问题的空间, 创造欣赏和自信的氛围以及鼓励互动来提高群体凝聚力; (2)专科护士负责管理小组群, 收集在干预过程中患者及家属出现的问题, 干预小组进行讨论后, 将解决措施反馈回患者及家属
	干预目标	个人目标制定	(1)患者及家属使用在线躯体症状和资源使用情况反馈表, 确定影响躯体症状的个人因素(饮食、环境、想法、情绪、不良行为和关系背景), 将其整合到脑–肠相互作用的生物–心理–社会模型中, 干预小组与患者及家属讨论干预目标; (2)个人心理社会干预目标包括躯体化症状处理、日常生活、人际行为和个人内部问题
症状情境化和理解、正念自我意识→应对和调节	饮食正念	食物不耐受; 饮食文化	(1)前2 mo, 每两周由心理咨询师进行一次群体在线肠道靶向催眠疗法, 若患者情况复杂, 可个性化增加频次. 催眠内容如引导患者做“滑梯练习”, 想象坐在滑梯上的情景, 可视化一个工作良好的消化系统, 食物以一种舒适的方式滑过肠道. 交叉催眠内容及主题, 以提高依从性; (2)前期鼓励患者少量食用担心躯体症状加重的饮食如乳制品等, 同时避免进行任何症状控制行为如休息或如厕等, 后期鼓励患者“引起”症状, 如早餐和午餐食用大量食物. 并嘱患者将干预效果反馈给干预小组, 以制定下阶段饮食正念内容
	症状和资源使用	情境化	(1)鼓励患者监测胃肠道症状、前兆和后遗症, 基于症状情境化和正念自我意识促进症状理解, 干预小组讨论适当的医疗保健使用和制定自助应对策略, 改善患者的应对和调节; (2)激励患者进行分级的身体活动, 鼓励相信自己的身体, 利用自己的感觉作为信号; (3)针对有问题的如厕行为如紧急、频繁或长时等, 鼓励患者每天安排固定的如厕频率, 并在紧急情况下练习推迟几分钟如厕. 指导患者利用日常生活中的情景进行行为强化
	平衡干预目标, 调整认知结构	躯体症状–情感–决定	(1)责任护士每个月在线和或电话回访患者, 以减少患者胃肠道特异性焦虑; (2)指导患者每日温暖双手置于腹部, 想象温暖在腹部扩散, 同时进行积极自我对话, 积极重新评价、聚焦症状, 积极应对(如解决问题、寻求社会支持)症状等; (3)鼓励患者观察理解情感在自我体验与躯体症状间的调节作用, 并尝试利用教授的应对策略进行调节
自我效能感与健康行为转移	应激能力	提高个体的应激能力	(1)心理咨询师指导患者释放压力, 提出减轻焦虑和压力的建议和自我强化的建议, 如“沙滩无忧运动”; (2)每个月组织线上/线下的压力管理知识及技能培训, 鼓励患者参加积极强化的活动, 提高患者的沟通技能; (3)详细绘制患者控制和避免胃肠道症状的常见行为图, 进行行为分析, 制定暴露计划, 并根据暴露计划进行分阶段行为调整, 并与干预小组密切沟通
	资源	激活资源; 应对可能的复发	(1)责任护士了解患者现有的心理社会资源, 激活可能的资源, 提高患者的自我效能感并将健康行为转移到日常生活中; (2)对患者个人干预目标进行评估, 讨论可能复发的问题, 并计划下一步行动, 后期不定期干预, 以加强及保持干预效果

2.2 两组临床疗效对比 两组疗效比较, 研究组总有效率显著高于对照组(P<0.01). 见表3.

2.3 两组直肠测压参数比较 干预前, 两组直肠测压参数(直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数)比较, 差异无统计学意义; 干预后, 两组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数较干预前均有明显改善(均P<0.05), 且研究组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数的改善量均优于对照组(均P<0.05). 见表4.

2.4 两组用药依从性、生活质量IBS-QOL评分比较 干预前, 两组用药依从性、生活质量IBS-QOL评分比较, 差异均无统计学意义. 干预后, 对照组用药依从性、IBS-QOL评分较本组干预前有提高, 但差异均无统计学意义; 干预后, 研究组用药依从性、IBS-QOL评分均明显高于本组干预前, 且高于对照组, 差异均有统计学意义(均P<0.05). 见表5.

2.5 两组负面心理情况比较 干预前, 两组SAS、SDS评分比较, 差异无统计学意义; 干预后, 两组SAS、SDS评分均较本组干预前有明显降低(均P<0.05), 且研究组SAS、SDS评分明显低于与对照组(P<0.01). 见表6.

3 讨论

目前IBS的治疗方法并不统一, 需要针对临床症状进行治疗, 尤其是要诊断出所属亚型以制定个性化治疗方案, 特

表 2　两组干预前后GSRS评分比较(mean ± SD, 分)

组别	干预前	干预后	*t*值	*P*值
研究组(*n* = 67)	43.21 ± 4.53	32.52 ± 3.21	16.365	0.000
对照组(*n* = 65)	42.87 ± 5.42	38.15 ± 3.69	6.167	0.000
t	0.392	9.361		
P	0.696	0.000		

GSRS: 胃肠道症状评定量表.

表 3　两组治疗后的疗效对比[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
研究组(*n* = 67)	7(10.4)	26(38.8)	31(46.3)	3(4.5)	95.5
对照组(*n* = 65)	3(4.6)	16(24.6)	35(53.8)	11(16.9)	83.1
χ^2					5.390
P					0.020

表 4　两组干预前后直肠测压参数比较(mean ± SD)

组别	直肠感觉阈值/mL		直肠排便阈值/mL		直肠疼痛阈值/mL		直肠运动指数/mmHg%	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组(*n* = 67)	29.47 ± 4.51	36.22 ± 5.46[a]	78.46 ± 7.16	97.53 ± 10.1[a]	138.93 ± 16.69	161.87 ± 15.4[a]	61.78 ± 17.42	29.73 ± 8.78[a]
对照组(*n* = 65)	29.16 ± 5.42	31.45 ± 5.98[b]	78.87 ± 7.29	87.37 ± 9.21[b]	139.78 ± 16.23	147.69 ± 17.63[b]	60.32 ± 18.53	42.54 ± 9.53[a]
t	0.358	4.782	0.326	6.033	0.297	4.903	0.466	8.025
P	0.721	0.000	0.745	0.000	0.767	0.000	0.642	0.000

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01, 干预前 *vs* 干预后.

表 5　两组干预前后药依从性、生活质量IBS-QOL评分比较(mean ± SD, 分)

组别	用药依从性评分		生活质量IBS-QOL评分	
	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组(*n* = 67)	4.35 ± 0.59	7.32 ± 0.36[a]	68.27 ± 18.39	77.59 ± 11.46[a]
对照组(*n* = 65)	4.42 ± 0.63	4.65 ± 0.77	69.54 ± 17.26	72.78 ± 9.81
t	0.659	25.243	0.409	2.587
P	0.511	0.000	0.683	0.011

[a]*P*<0.01, 干预前 *vs* 干预后. IBS-QOL: 肠易激综合征生活质量表.

别是用药方案. 根据临床症状, IBS则可主要分为腹泻型IBS(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)、便秘型 IBS(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)、便秘和腹泻混合型IBS(mixed irritable bowel syndrome with constipation and diarrhea, IBS-M)三种亚型. 三种亚型在临床表现及用药方案主要为: (1)IBS-D患者整体症状表现为腹泻、腹胀和腹痛, 故在治疗上选用缓解腹痛、腹胀的基础上, 还需选用止泻和使粪便成型的药物, 但是为避免药物导致便秘的不良反应, 需慎用; (2)IBS-C患者则表现为便秘、腹胀和腹痛, 故需要选用针对缓解腹胀腹痛和促进排便的药物, 填充剂和渗透性泻药则是IBS-C患者一线治疗药物; (3)同时具有便秘和腹泻的IBS-M患者则表现为排便频率降低和大便小而硬的症状, 并交替出现多次不同稠度的大便, 这是便秘期间粪便逐渐堆积的结果. IBS-M患者的诊断和治疗须详细询问病史, 包括处方药或非处方药使用情况, 以排除导致排便异

表 6　两组干预前后SAS、SDS评分比较(mean ± SD, 分)

组别	SAS评分		SDS评分	
	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组(n = 67)	55.14 ± 4.38	47.32 ± 4.84[a]	59.32 ± 5.87	48.21 ± 4.65[a]
对照组(n = 65)	54.97 ± 5.14	50.63 ± 4.26[a]	58.76 ± 6.21	52.45 ± 5.38[a]
t	0.205	4.167	0.532	4.838
P	0.838	0.000	0.595	0.000

[a]P<0.01, 干预前 *vs* 干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

常的可能原因, 在治疗上需根据患者具体症状, 基于单一型便秘和腹泻的药物选择, 出现便秘症状从小剂量填充剂或渗透性泻药开始, 并根据大便的稠度和频率决定; 出现腹泻症状则应谨慎调整洛哌丁胺或胆汁酸螯合剂的剂量, 避免出现便秘. IBS-D、IBS-C和IBS-M虽有不同临床症状, 但三种亚型患者均会出现腹痛症状, 其发生机制可能与内脏超敏反应、胃肠肌肉层收缩异常和肠道膨胀有关[11]. 腹痛也是影响IBS患者生活体验的重要症状, 因此第一时间缓解IBS患者腹痛是必要的, 也是人道的. 有研究表明, 生物、心理、环境和社会因素与IBS患者腹痛及功能障碍之间存在相互作用, 且一半以上的IBS患者表现出精神病理学特征, 与无精神共病症的IBS患者相比, 前者胃肠道症状更严重、生活质量更差[12]. 临床实际中, 人际关系也是IBS患者症状性主诉的潜在来源, 针对IBS患者的心理动力疗法可深入了解患者人际关系困难、情绪和肠道症状间的联系, 并通过加强人际关系减少与人际冲突相关的心理困扰来减轻症状[13]. 本研究综合考虑IBS患者躯体和心理社会疾病归因, 将脑-肠轴纳入生物-心理-社会病因模型, 为提高干预效果, 采用基于循证的综合心理-社会干预方案(包括心理动力疗法、肠道靶向催眠疗法和认知行为疗法), 以解决IBS患者身心互动的问题. 应用IBS肠道靶向催眠疗法可有效放松患者对症状的自动反应, 提高个人更好地控制对症状的认知和身体反应, 包括催眠状态的诱导和减少症状威胁感知的催眠建议, 增加个人对症状的感知控制技术以达到认知重组的目的.

本研究结果显示, 干预后两组胃肠道症状GSRS评分、直肠测压参数均有改善, 且研究组改善程度优于对照组, 与刘静等[14]研究结果类似. 研究表明[15], 直肠测压检查有助于了解患者病理生理机制及评估IBS肛直肠的动力变化特点, 对IBS患者的优化治疗具有较强的临床实用性. 本研究中的肠道靶向催眠疗法由非特定部分如放松、普遍建立信心的建议、“自我强化”、增加幸福感, 针对肠道功能的建议和自我调节等部分组成. 其中特定针对肠道的催眠包括减少对肠道症状的关注, 改变对症状的感知体验, 增加整体的健康感和舒适感, 对肠道紊乱的免疫力及肠道功能的正常化, 除干预小组集中干预外, 患者还可通过音频、视频进行自主居家练习, 有效的肠道靶向催眠可改善患者对疼痛感觉的内脏敏感性, 且在药物辅助和催眠状态下, 大脑疼痛处理区域活动减少, 诱导结肠运动的改变[16], 从而逐步改善胃肠道相关症状. 此外, 本研究采用逐步缩短练习间隔, 交替干预内容以提高干预依从性, 重视肠道靶向催眠疗法劣势(如关注身体可能导致症状维持, 而不是缓解), 考虑到疼痛和/或心理社会共病程度较高的患者则需要更密集和个性化的面对面干预. 此外, 在线上/线下患者和治疗师互动时, 引导患者表达幸福感和愉悦感以分散身体的警觉性或对疼痛的注意力偏向, 从而使胃肠道相关症状和直肠感受性逐步改善.

传统IBS患者的生物医学诊治模式往往局限于仅通过彻底的检查以确保“没有严重的问题”, 而非向患者持续提供如何应对相应病情的必要心理干预. IBS的症状容易反复发作, 对患者的影响主要体现为生存质量的影响. 本研究对IBS患者实施基于循证的综合心理-社会干预方案后, 患者的用药依从性、生活质量均得到有效提高, 焦虑、抑郁心理则明显降低, 与秦凤珍等[17]研究结果接近. 分析原因: IBS的生物-心理-社会模型表明[18], 胃肠道特异性焦虑是导致IBS症状的重要因素, 躯体化(医学上无法解释影响多器官的症状)和疼痛灾害化(对最坏情况的一种非理性预期, 在面对实际或预期的痛苦事件时感到无助)所致的胃肠道特异性焦虑与IBS胃肠道相关症状相关, 而躯体化和疼痛灾害化是比胃肠道特异性焦虑更容易的干预目标. IBS患者精神心理因素与症状的出现或加重可能有关, 而患者的人格和情绪状态是决定其是否就诊的重要因素并影响疗效. 基于循证的综合心理-社会干预方案注重患者临床用药的同时更关注患者的心理、社会等综合因素, 并针对不同的患者制定不同的干预方案, 可有效提高患者的心理归属感和认同感, 进而提高患者的用药依从性和降低负面心理. 此外, 在研究过程中实施减少患者躯体化和疼痛灾害化的

策略, 同时对患者症状反应宣教及心理调节, 放松对症状的自动反应并提供应对疼痛和压力的具体方法, 引导患者在没有试图避免或控制恐惧刺激的情况下系统地、反复地接触到引发恐惧的刺激, 并有目的减少日常生活中的回避行为, 从而产生对条件性反应的抑制性学习(消退), 以减少非理性恐惧及疾病所致的负面心理, 并形成良性循环, 积极地面对疾病, 从而提高生活质量. 本研究虽有一定成效, 但是鉴于各分型的样本量和单中心研究所限, 相关结果及结论仍待扩大样本量和开展多中心对照研究来验证.

4 结论

综上所述, 基于循证的综合心理-社会干预方案可有效改善肠易激综合征患者胃肠道相关症状、生理参数, 提高用药依从性和降低负面心理, 疗效显著, 值得借鉴.

文章亮点

实验背景

肠易激综合征作为一种慢性胃肠道功能性疾病, 且短期内无特效药可以治愈, 常反复发作、症状多样, 给患者工作生活带来极大影响, 也消耗了大量的医疗资源. 频繁迁延的症状常导致患者普遍存有较大的心理压力和较差的用药依从性, 这极大地影响了患者的治疗效果.如何降低肠易激综合征患者的负面心理和提高其治疗依从性, 对于改善患者临床症状及提高患者生活质量至关重要.

实验动机

对肠易激综合征患者实施心理干预、疾病认知及行为等社会支持性干预以解决患者因久病所致的负面心理重和遵医行为差等问题, 已成为目前胃肠疾病患者及医护人员普遍关注的问题. 但是干预的方法较多, 能产生的效果也不尽相同. 基于循证的综合心理-社会干预则依据循证结果, 根据患者病情差异采取个性化的心理、认知行为及疾病行为等系列干预, 对于降低患者负面心理, 提高遵医嘱行为, 进而改善胃肠道功能和提高生活质量将有积极作用.

实验目标

综合心理-社会干预作为一种心理认知及社会行为干预方式, 重在从患者的心理、疾病认知及社会行为等方面进行全方位的干预以增进医患关系, 使患者积极面对疾病, 降低其负面心理和提高其遵医嘱行为, 进而改善患者临床症状, 本研究将基于循证的综合心理-社会干预用于肠易激综合征患者的治疗中, 旨为慢性胃肠疾病的康复提供新思路、新参考.

实验方法

本研究结合肠易激综合征循证分析结果和临床实验数据, 建立了基于循证的综合心理-社会干预模式, 并重点对肠易激综合征患者进行3 mo阶段性干预, 干预过程中严格遵照干预流程和质控措施, 以保障方法一致性和验证本研究干预措施的有效性.

实验结果

干预后, 研究组胃肠功能评分, 焦虑、抑郁评分均低于对照组(均$P<0.05$); 干预后, 研究组直肠感觉阈值、直肠排便阈值、直肠疼痛阈值与直肠运动指数的改善量均优于对照组(均$P<0.05$); 干预后, 研究组用药依从性评分、肠易激综合征生活质量评分及疗效均高于对照组, 研究组总有效率也高于对照组, 差异均有统计学意义(均$P<0.05$). 结果提示, 基于循证的综合心理-社会干预模式对于改善肠易激综合征患者负面心理和各项临床指标具有积极作用.

实验结论

基于循证的综合心理-社会干预模式对于减轻肠易激综合征患者负面心理压力, 提高依从性, 恢复胃肠道功能, 提高生活质量具有积极作用, 为肠易激综合征患者的身心康复提供了新举措.

展望前景

本研究充分肯定了循证的综合心理-社会干预模式对于肠易激综合征的临床价值, 但是但是鉴于各分型的样本量和单中心研究所限, 相关结果及远期效果仍待扩大样本量和开展多中心对照研究来验证.

5 参考文献

1 梁晗玮, 安佳旭, 郭晓娟, 蒋绚, 胡春华, 王志燕, 方妍彬. 神经调控技术在治疗肠易激综合征中的应用进展. 中华生物医学工程杂志 2022; 28: 111-116 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115668-20210922-00079]

2 Creed F. Review article: the incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 507-516 [PMID: 31313850 DOI: 10.1111/apt.15396]

3 王宁, 毕宇峰, 纪昌春, 万鹏. 腹泻型肠易激综合征发病机制及针灸干预研究进展. 辽宁中医药大学学报 2021; 23: 50-54 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.01.012]

4 Liu YL, Liu JS. Irritable bowel syndrome in China: a review on the epidemiology, diagnosis, and management. *Chin Med J (Engl)* 2021; 134: 1396-1401 [PMID: 34074848 DOI: 10.1097/CM9.0000000000001550]

5 Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 21-39 [PMID: 30177784 DOI: 10.1038/s41395-018-0222-5]

6 李军祥, 陈誩, 唐旭东, 卞立群. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年). 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 227-232 [DOI: 10.1007/s10008-010-1224-4]

7 Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Piqué JM, Regula J, Van Rensburg CJ, Ujszászy L, Carlsson J, Halling K, Wiklund IK. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 12 [PMID: 18237386 DOI: 10.1186/1477-7525-6-12]

8 张新平, 郑明节, 袁帅. 患者用药依从性及其影响因素分析. 中国药房 2006; 17: 791-793 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2006.10.033]

9 Huang WW, Zhou FS, Bushnell DM, Diakite C, Yang XH. Cultural adaptation and application of the IBS-QOL in China: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Qual Life Res* 2007; 16: 991-996 [PMID: 17440830 DOI: 10.1007/s11136-006-9141-9]

10 戴晓阳. 常用心理评估量表手册. 北京: 人民军医出版社 2011; 122-160

11 高炼, 黄晓明, 吴清明. 肠易激综合征治疗与预防的研究进展. 中国全科医学 2022; 25: 1148-1154 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.138]

12 石虹, 高峰. 生物-心理-社会医学模式在肠易激综合征诊治中的应用进展. 复旦学报(医学版) 2021; 48: 261-266 [DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2021.02.018]

13 郑永娉, 俞汀, 汤玉蓉, 林琳. 肠道靶向催眠疗法在难治性肠易激综合征中的应用. 中华消化杂志 2017; 37: 282-284 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.04.015]

14 刘静, 孙富有, 王妮妮, 孙文科, 朱春燕, 王晓华, 苏利利, 杨倩, 魏义胜. 认知行为治疗联合马来酸曲美布汀对肠易激综合征患者的疗效观察. 临床消化病杂志 2022; 34: 54-57 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2022.01.012]

15 汤净, 谭安萍, 陈军, 云虹渝, 周安付, 谭琰. 高分辨肛肠测压对难治性肠易激综合征分型诊断的临床意义. 临床消化病杂志 2017; 29: 370-372 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.06.10]

16 Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2020; 69: 1441-1451 [PMID: 32276950 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321191]

17 秦凤珍, 易廷庄, 韦惠云, 韩东铎, 韦素雨. 自我护理行为对肠易激综合征患者症状和生活质量的疗效. 临床与病理杂志 2019; 39: 1527-1531 [DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.024]

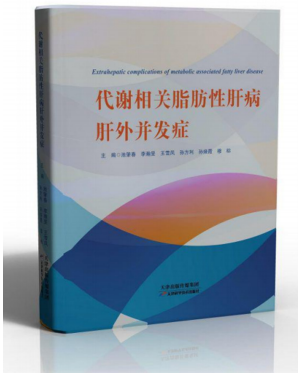
18 Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2017; 51: 142-152 [PMID: 27870997 DOI: 10.1016/j.cpr.2016.11.001]

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 •

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10月8日; 30(19): 859-864

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.859

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

文献综述 REVIEW

铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展

孙倚天, 李国熊

孙倚天, 李国熊, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

孙倚天, 研究生, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 本综述由孙倚天完成; 李国熊审校.

通讯作者: 李国熊, 教授, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. guoxiongli849@hotmail.com

收稿日期: 2022-07-29
修回日期: 2022-08-19
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-10-08

Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer

Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li

Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Street, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. guoxiongli849@hotmail.com

Received: 2022-07-29
Revised: 2022-08-19
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-10-08

Abstract

As a unique form of cell death in the context of redox, ferroptosis has become a hot research topic in recent years for its potential anti-tumor effect. Digestive system diseases are a common group of human diseases. Increasing studies have addressed the important role of ferroptosis in digestive system diseases. Here, we discuss the mechanism of ferroptosis, and analyze the role of ferroptosis in chronic gastritis and gastric cancer. Targeting ferroptosis may be one of the directions for the treatment of digestive system diseases.

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

Key Words: Ferroptosis; Chronic gastritis; Gastric cancer

Citation: Sun YT, Li GX. Ferroptosis and chronic gastritis and gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(19): 859-864
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/859.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.859

摘要

作为一种发生在氧化还原背景下的独特细胞死亡形式, 铁死亡因其潜在的抗肿瘤作用成为近年来的研究热点. 消化系统疾病是常见的人类疾病之一, 越来越多的研究揭示了铁死亡在消化系统疾病中的重要作用. 在此, 我们回顾了铁死亡的基本机制, 并结合国内外研究现况分析了铁死亡通路在慢性胃炎和胃癌中的角色, 靶向铁死亡或将成为未来治疗消化系统疾病的方向之一.

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

关键词: 铁死亡; 慢性胃炎; 胃癌

核心提要: 作为一种调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)形式, 铁死亡(Ferroptosis)因其潜在的抗肿瘤作用而成为近年来的研究热点之一. 本文就铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展作一总结, 以期为临床诊治提供一定参考.

文献来源: 孙倚天, 李国熊. 铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 859-864
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/859.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.859

0 引言

铁死亡(Ferroptosis)是一种调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)形式, 受到细胞内多种诱导因子和抑制因子的调控, 其特征是细胞磷脂质成分通过铁依赖机制的过氧化. 目前的研究揭示了铁死亡在部分肿瘤中的抗癌机制, 了解铁死亡的发生发展并探索其在慢性胃炎和胃癌疾病中的作用有助于临床上开发新的疾病治疗手段.

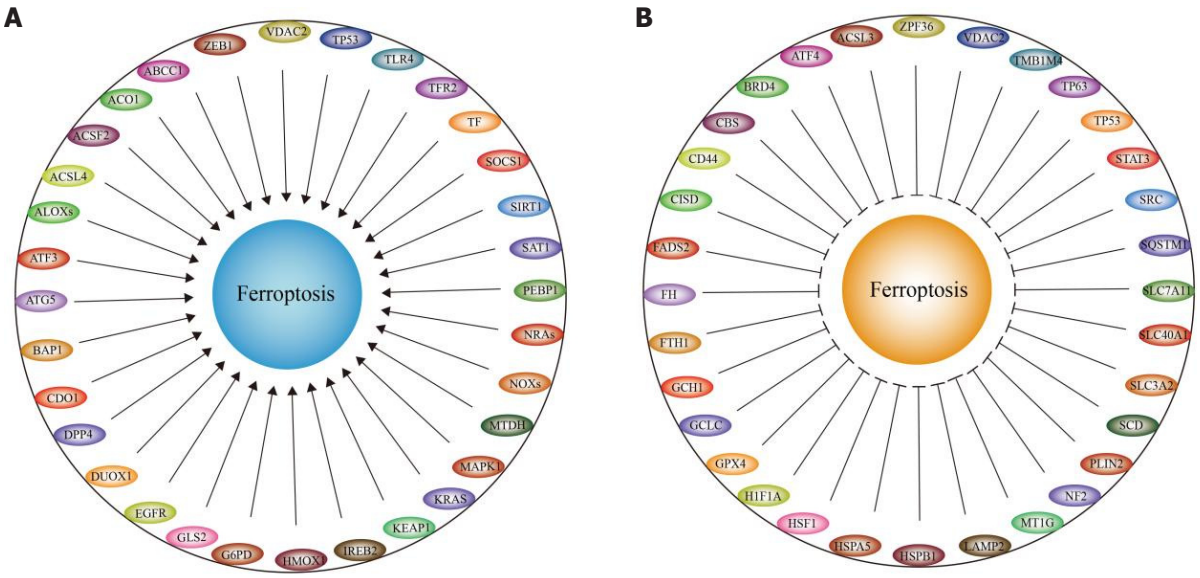
1 铁死亡背景回顾

1.1 铁死亡的发生与调节 传统的细胞死亡形式有凋亡、自噬、焦亡等, 铁死亡最早于2012年由Dixon等[1]发现, 它被定义为一种铁依赖的调节性细胞死亡形式; 形态学上, 发生铁死亡的细胞具有一些坏死特征, 伴随线粒体萎缩、膜密度增高、外膜破裂等, 而不显示染色质浓缩等凋亡迹象. 铁死亡发生在氧化还原背景下, 其本质是细胞内的磷脂质过氧化, 细胞内的氧化还原水平可以通过$NADP^+$/NADPH、GSH/GSSG等电子传递链影响铁死亡[2]. 铁死亡发生途径分为酶依赖的酶促脂质过氧化和非酶依赖的芬顿反应(Fenton reactions). 酶促脂质过氧化途径由花生四烯酸脂氧合酶(arachidonate lipoxygenase, ALOX)介导, ALOX是一个含铁酶家族, 包括ALOX5、ALOX12、ALOX12B、ALOX15、ALOX15B和ALOXE3六种成员; 其中, ALOX15是铁死亡通路的关键调控因子, 它可以促进游离多不饱和脂肪酸的氧化. 芬顿反应由亚铁离子(Fe^{2+})和过氧化氢催化产生, 并继续通过其下游的一系列反应诱导磷脂质成分过氧化. 两种途径最终产生的磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxides, PLOOH)对细胞具有致命性损伤, 导致细胞死亡. 与此同时, 细胞内也存在多种抵抗PLOOH损伤的机制. 谷胱甘肽(glutathione, GSH)依赖的脂质过氧化修复系统是机体抗氧化的重要防线之一, 谷胱甘肽过氧化物酶4(gluthione peroxidase 4, GPX4)以GSH为底物, 直接催化内源性PLOOH转化为无害的脂质醇, 因而成为铁死亡的负调控因子之一. 细胞内GSH的积累依赖于溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)的调节, 它是胱氨酸/谷氨酸转运体xCT的重要组成成分, 因此, SLC7A11同样具有抑制铁死亡的作用. 在此, 笔者总结了部分铁死亡的诱导因子和抑制因子(图1).

1.2 潜在的肿瘤治疗靶点 铁死亡自被发现以来, 就因其潜在的抗肿瘤作用而引起人们的广泛关注. 健康的机体必须保持氧化还原稳态, 这对于防止DNA、蛋白质和脂质等生物分子的过氧化损伤至关重要. 一方面, 与正常细胞相比, 癌细胞表现出复杂的代谢适应策略, 包括阻断凋亡和非凋亡等细胞死亡途径, 使其即使在氧化应激条件下也能存活[3]; 另一方面, 为满足自身生长需要, 癌细胞内具有较高的游离铁水平[4], 使其对铁死亡具有一定的敏感性. 迄今为止, 已有相当数量的研究表明, 肝癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌和弥漫性大B细胞淋巴瘤等恶性肿瘤对铁死亡诱导剂具有敏感性; 一些经典的抗肿瘤药物(如索拉非尼、阿帕替尼)和天然活性药物(如青蒿素类化合物)也被证实能够通过诱导铁死亡而发挥抗癌作用. 作为一种消除抗凋亡癌细胞的新途径, 铁死亡有望被应用于更多的肿瘤治疗领域.

2 铁死亡与慢性胃炎

慢性炎症参与许多疾病的发生和发展, 是一个复杂的病理过程, 其涉及到ALOX调节的花生四烯酸代谢途径, 在此过程中, 氧化应激对炎症的形成至关重要. 例如, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的部分致病机制是其造成了机体活性氧的增加, Rahmani等[5]证实了将抗氧化剂辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)与三联疗法联合应用有助于改善*H. pylori*感染相关的胃粘膜炎症. 事实上, 氧化应激是胃炎的特征性病理改变之一. 与消化道其他区域相比, 抗氧化成分GSH在胃粘膜中具有更高的表达水平, 从而保护黏膜抵御胃酸损伤. Amanda等[6]发现, 胃炎组织中缺乏GPX家族的表达, 而NADPH氧化酶、白介素等过氧化损伤标记物则表达显著. 我们先前的总结揭示了铁死亡与炎症之间可能存在的联系[7], 即铁死亡能够通过释放炎性因子、损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等免疫原性促进炎症反应, 部分铁死亡抑制剂有助于控制炎症性疾病. 因此, 有理由推测当细胞内氧化应激达到一定水平并诱导铁死亡时, 可能在一定程度上促进慢性胃炎的病理过程. 此外, 慢性炎症是癌变和肿瘤进展的重要环境因素, 炎症微环境(包括氧化应激、高水平炎性介质、免疫因子浸润、屏障完整性降低等)能够推动上皮细胞转化并加速肿瘤进展[8], 炎-癌转化这一概念已被普遍接受. 临床和流行病学证据表明, 约有15%-20%的恶性肿瘤是由慢性炎症引起[9], 临床上常见反流性食管炎-Barrett食管-食管腺癌、慢性萎缩性胃炎-不典型增生-胃癌、炎症性肠病-结肠癌以及病毒性肝炎-肝硬化-肝癌等疾病演变过程. 炎-癌转化过程涉及到的ROS积累、DNA甲基化、炎性因子释放、多种信号通路交叉等与铁死亡之间具有复杂而紧密的联系, 能否通过调节铁死亡通路干预炎-



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.859 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　铁死亡通路调节因子. A: 诱导因子; B: 抑制因子.

癌转化进程也成为富有意义的研究方向.

3 铁死亡与胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 位列全球第三位癌症死亡原因. 在我国, 每年约有40万例GC新发病例, 占世界总发病例数的42%, 形势十分严峻[10]. GC早期症状隐匿且缺乏特异性, 相当一部分患者确诊时已处于进展期, 尽管辅助化疗、靶向治疗、免疫治疗等手段为患者提供了更多选择, 但手术治疗仍为GC唯一可能的治愈手段和一线疗法. 近年来随着内镜技术的发展, EMR、ESD等内镜下手术治疗展现出一定的优势, 但GC患者的整体预后状况仍不乐观, 其复发率高, 死亡率高, 治愈率低. 因此, 寻找有助于GC诊断和靶向治疗的生物标记物尤为重要.

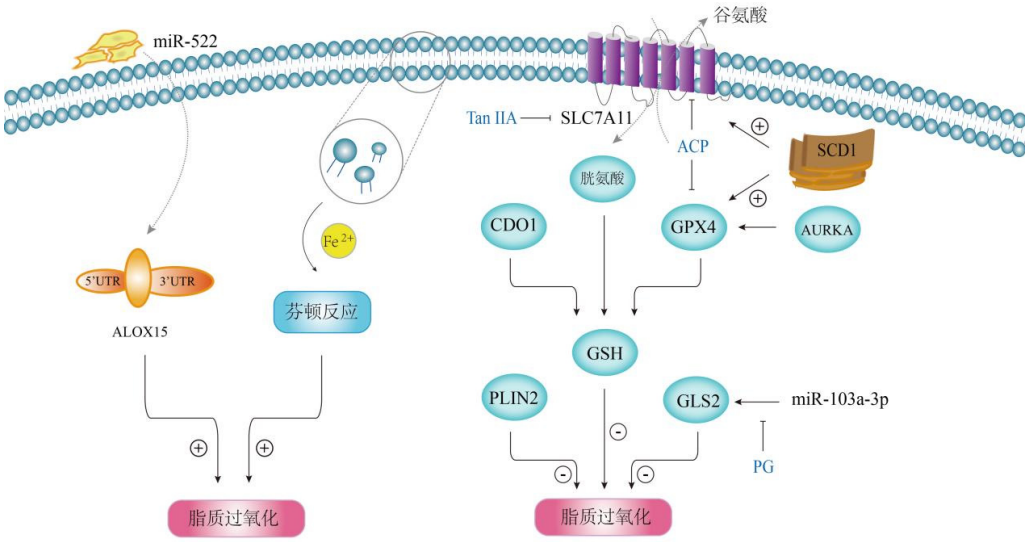
3.1 胃癌中的铁死亡逃逸机制

3.1.1 GPX4高表达: GPX4是铁死亡的重要抑制因子, 也是各种疾病模型中常用的抗氧化标记物. GPX4在乳腺癌、肺癌、口腔鳞状细胞癌、脑胶质瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤中均有较高表达, 且其高表达与非小细胞肺癌的放疗抵抗密切相关. GPX4还可以保持胰腺癌和肺腺癌的干细胞特性, 促进肿瘤增殖、侵袭和转移. 一项针对消化系统肿瘤的研究表明, 与非肿瘤组织相比, GPX等抗氧化酶在肿瘤组织中的水平显著较高[11]. 在原发性GC中, GPX4-MPND融合基因可促进肿瘤的生长和进展[12]; Wang等[13]对GC中GPX4表达情况进行的数据分析提示, GPX4在GC组织中的转录水平明显较高, 且高水平的GPX4 mRNA与患者的不良预后相关.

3.1.2 ALOX15抑制: 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中的重要成分, 在多种肿瘤中具有致瘤作用[14,15]. 上文提到ALOX15是铁死亡的诱导因子, 近来Zhang等[15]发现GC中CAFs分泌的外泌体miR-522通过靶向ALOX15抑制了GC细胞的铁死亡, 进而促进肿瘤生长, 并降低了GC对顺铂和紫杉醇化疗的敏感性; 此外, 在结直肠癌中, ALOX15可作为一种抑癌基因表达, 这些提示我们ALOX15在GC中或许具有类似作用, 但仍需进一步实验验证.

3.1.3 PLIN2过表达: 脂肪酸代谢异常与多种肿瘤的发生相关, 超重人群的GC高患病率也提示着GC发生与脂质积累的相关性. 脂肪分化相关蛋白(perilipin 2, PLIN2)是一种与细胞内脂滴代谢相关的蛋白, 它可以促进细胞脂肪分化, 为细胞生长提供能量. 作为一种促癌基因, PLIN2在促进GC细胞增殖和抑制其凋亡方面具有显著作用. 目前的观点是PLIN2通过PRDM11和IPO7等基因[16]参与了GC细胞铁死亡途径的调控[17], 其过度表达导致细胞内相对缺氧的环境, 进而抑制铁死亡并促进GC的进展.

3.1.4 SCD1高表达: 硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是细胞脂肪酸转化过程中的关键酶. 作为GC中的癌基因之一, SCD1基因在GC组织中高表达, 能够增强GC细胞的增殖和迁移能力. 研究表明[18], GC中的SCD1可以提高铁死亡抑制因子GPX4和SLC7A11的表达水平, 抑制SCD1可显著促进



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.859 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　胃癌铁死亡逃逸的相关机制. ACP: 藤梨根; ALOX15: 花生四烯酸脂氧合酶15; AURKA: 极光激酶A; CDO1: 半胱氨酸双加氧酶1; GLS2: 谷氨酰胺酶2; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4; GSH: 谷胱甘肽; PG: Physion 8-0-β-葡萄糖苷; PLIN2:脂肪分化相关蛋白; SCD1: 硬脂酰辅酶A去饱和酶1; SLC7A11: 溶质载体家族7成员11; Tan ⅡA: 丹参酮ⅡA.

铁死亡并抑制GC细胞的生长, 这从铁死亡的角度揭示了癌基因SCD1的作用机制.

3.1.5 CDO1低表达: 半胱氨酸双加氧酶1(cysteine dioxygenase 1, CDO1)能够催化半胱氨酸氧化, 其编码基因是一种新发现的抑癌基因. Hao等[19]发现, CDO1通过限制半胱氨酸合成GSH而影响铁死亡过程, CDO1在GC细胞中的低表达可能导致GC细胞上调GPX4水平从而抑制铁死亡. 目前, 我国已开展围绕CDO1的铁死亡相关GC药物的技术专利研究[20], 为探索靶向铁死亡的GC治疗提供了一定的思路.

事实上, 除了上文列出的几种基因外, GC中铁死亡的调节还涉及到核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)[21]、极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)[22]等因子(图2). 总结以上不难发现, 无论是抗氧化酶类的过表达, 亦或是促脂质过氧化酶类的低表达, 都产生了同一种影响: 即铁死亡的抑制, 这种铁死亡“逃逸”或在一定程度上有利于癌细胞的增殖或转移. 这也提示我们包括GPX4、ALOX15和PLIN2等在内的铁死亡调控因子或许可以作为潜在的分子标记物, 用于GC的诊断和治疗靶点的研发.

3.2 靶向铁死亡的药物 铁死亡抵抗被认为是促进肿瘤耐药性的重要分子机制之一. Physion 8-0-β-葡萄糖苷(physcion 8-0-β-glucop yranoside, PG)是一种天然活性成分, 在抑制多种癌症的增殖和转移中起着重要作用, 如黑色素瘤、乳腺癌、肝癌、肾癌和胶质母细胞瘤等. Niu等[23]发现, 在GC中, PG通过下调miR-103a-3p对谷氨酰胺酶2(glutamine synthase 2, GLS2)表达的抑制作用进而诱导细胞铁死亡, 发挥抗肿瘤作用. 一些具有抗GC作用的中草药成分也被发现其作用途径与铁死亡相关. 丹参酮ⅡA(tanshinone ⅡA, Tan ⅡA)是来自中药丹参的提取物, 临床上常用于治疗心血管疾病; 它还在肝癌细胞、胃癌细胞、结肠癌细胞和肺癌细胞等人类癌细胞中展示出抗肿瘤活性. 最近, Guan等[24]发现铁死亡是Tan ⅡA在GC中发挥抗肿瘤作用的途径之一, 在BGC-823和NCI-H87细胞中, Tan ⅡA促进了脂质过氧化, 下调SLC7A11的表达进而诱导铁死亡并抑制GC的增殖; 铁死亡抑制剂Fer-1可减弱其抗癌作用. 藤梨根(actinidia chinensis planch, ACP)是一种知名中药, 已被批准作为抗肿瘤药物应用于白血病、肺癌、GC、结肠癌和肝癌等多种疾病的辅助治疗. 除了促进癌细胞凋亡外, Gao等[25]发现, 在ACP处理的HGC-27细胞中, GPX4和SLC7A11的表达受到明显抑制, 最终加速细胞铁死亡的发生. 这些都提示我们靶向铁死亡可能是治疗GC的一种新手段. 有趣的是, 不同组织学类型的GC细胞对靶向铁死亡的药物可能具有不同的敏感性, GC间充质干细胞相较于肠型GC细胞对铁死亡更加敏感[26]. 一方面, 这可能是由于前者含有更多与铁死亡相关的脂质; 另一方面, 这与肠型GC细胞中NRF2依赖的抗氧化途径和SLC40A1活性增加有关.

4 总结与展望

作为一种新的细胞死亡形式, 铁死亡被发现至今仅十年, 虽然目前已在多种类型的肿瘤中证实了铁死亡的存在, 但有关铁死亡与慢性胃炎和GC的研究尚不多见. 围绕

氧化还原背景, 我们探讨了部分铁死亡靶点在GC中的表达, GC中的铁死亡“逃逸”或是促进细胞增殖及肿瘤耐药性的一种可能机制, 作用于铁死亡通路的抗肿瘤药物也为GC的治疗提供了新的策略. 但目前的研究多来自于理论分析或实验模型, 铁死亡的促炎作用是否适用于慢性胃炎、能否通过调节铁死亡通路干预胃炎-胃癌的转化过程等问题仍有待进一步研究, 如何将靶向铁死亡治疗胃肠道疾病的理念转变为临床实践应用是未来富有前景的研究方向.

5 参考文献

1 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]

2 Zheng J, Conrad M. The Metabolic Underpinnings of Ferroptosis. *Cell Metab* 2020; 32: 920-937 [PMID: 33217331 DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.011]

3 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]

4 Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell* 2019; 35: 830-849 [PMID: 31105042 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.002]

5 Rahmani A, Abangah G, Moradkhani A, Hafezi Ahmadi MR, Asadollahi K. Coenzyme Q10 in combination with triple therapy regimens ameliorates oxidative stress and lipid peroxidation in chronic gastritis associated with H. pylori infection. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 842-847 [PMID: 25854786 DOI: 10.1002/jcph.508]

6 Augusto AC, Miguel F, Mendonça S, Pedrazzoli J Jr, Gurgueira SA. Oxidative stress expression status associated to Helicobacter pylori virulence in gastric diseases. *Clin Biochem* 2007; 40: 615-622 [PMID: 17466292 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.014]

7 Sun Y, Chen P, Zhai B, Zhang M, Xiang Y, Fang J, Xu S, Gao Y, Chen X, Sui X, Li G. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother* 2020; 127: 110108 [PMID: 32234642 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110108]

8 Wang D, Dubois RN, Richmond A. The role of chemokines in intestinal inflammation and cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 688-696 [PMID: 19734090 DOI: 10.1016/j.coph.2009.08.003]

9 Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 301-310 [PMID: 12001991 DOI: 10.1038/nrc780]

10 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-415

11 Kekec Y, Paydas S, Tuli A, Zorludemir S, Sakman G, Seydaoglu G. Antioxidant enzyme levels in cases with gastrointesinal cancer. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 403-406 [PMID: 19524183 DOI: 10.1016/j.ejim.2008.12.003]

12 Zhang J, Huang JY, Chen YN, Yuan F, Zhang H, Yan FH, Wang MJ, Wang G, Su M, Lu G, Huang Y, Dai H, Ji J, Zhang J, Zhang JN, Jiang YN, Chen SJ, Zhu ZG, Yu YY. Whole genome and transcriptome sequencing of matched primary and peritoneal metastatic gastric carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 13750 [PMID: 26330360 DOI: 10.1038/srep13750]

13 王首寒, 王斌, 陈佳祺, 程显斌, 孙小单. 基于数据挖掘分析GPX4在胃癌中的表达及临床意义. 中华临床医师杂志 2019; 13: 498-503

14 Crawford Y, Kasman I, Yu L, Zhong C, Wu X, Modrusan Z, Kaminker J, Ferrara N. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. *Cancer Cell* 2009; 15: 21-34 [PMID: 19111878 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.004]

15 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]

16 孙晓盈. PLIN2对人胃癌细胞生物学功能的影响及相关机制的研究. 吉林大学 2019 [DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2019.000204]

17 Sun X, Yang S, Feng X, Zheng Y, Zhou J, Wang H, Zhang Y, Sun H, He C. The modification of ferroptosis and abnormal lipometabolism through overexpression and knockdown of potential prognostic biomarker perilipin2 in gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2020; 23: 241-259 [PMID: 31520166 DOI: 10.1007/s10120-019-01004-z]

18 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]

19 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]

20 石敏, 郝诗慧, 赵洋. CDO1在制备与铁死亡相关的胃癌治疗药物中的应用. 南方医科大学南方医院

21 Kawasaki Y, Ishigami S, Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Uchikado Y, Kita Y, Nishizono Y, Okumura H, Nakajo A, Kijima Y, Maemura K, Natsugoe S. Clinicopathological significance of nuclear factor (erythroid-2)-related factor 2 (Nrf2) expression in gastric cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 5 [PMID: 25588809 DOI: 10.1186/s12885-015-1008-4]

22 Gomaa A, Peng D, Chen Z, Soutto M, Abouelezz K, Corvalan A, El-Rifai W. Epigenetic regulation of AURKA by miR-4715-3p in upper gastrointestinal cancers. *Sci Rep* 2019; 9: 16970 [PMID: 31740746 DOI: 10.1038/s41598-019-53174-6]

23 Niu Y, Zhang J, Tong Y, Li J, Liu B. RETRACTED: Physcion 8-O-β-glucopyranoside induced ferroptosis via regulating miR-103a-3p/GLS2 axis in gastric cancer. *Life Sci* 2019; 237: 116893 [PMID: 31606381 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116893]

24 Guan Z, Chen J, Li X, Dong N. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32776119 DOI: 10.1042/BSR20201807]

25 Gao Z, Deng G, Li Y, Huang H, Sun X, Shi H, Yao X, Gao L, Ju Y, Luo M. Actinidia chinensis Planch prevents proliferation and migration of gastric cancer associated with apoptosis, ferroptosis activation and mesenchymal phenotype suppression. *Biomed Pharmacother* 2020; 126: 110092 [PMID: 32203890 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110092]

26 Lee JY, Nam M, Son HY, Hyun K, Jang SY, Kim JW, Kim MW, Jung Y, Jang E, Yoon SJ, Kim J, Kim J, Seo J, Min JK, Oh KJ, Han BS, Kim WK, Bae KH, Song J, Kim J, Huh YM, Hwang GS, Lee EW, Lee SC. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway determines ferroptosis sensitivity in

gastric cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 32433-32442 [PMID: 33288688 DOI: 10.1073/pnas.2006828117]

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10月8日; 30(19): 865-870

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i19.865

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

文献综述 REVIEW

金汁、人中黄入药考究

刘 婧, 谭周进

刘婧, 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; 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: 2022-07-11
修回日期: 2022-08-22
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-10-08

Study on the use of Jinzhi and Renzhong Huang in medicine

Jing Liu, Zhou-Jin Tan

Jing Liu, 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: 2022-07-11
Revised: 2022-08-22
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-10-08

Abstract

Feces have been used to treat diseases for a long time, and ancient doctors have discovered the unique usefulness of feces during their long clinical practice. Many ancient medical books have recorded the main therapeutic effects of feces. For example, Zhang Zhongjing's "Essentials from the Golden Cabinet" have recorded the use of feces of healthy people as medicine and detailed the efficacy and treatment of feces and feces-related substances such as Renzhong Huang, fetal feces, fecal Qing (Jinzhi), and fecal maggots. The use of fecal matter in medicine is a promising way to treat diseases. Among them, Jinzhi and Renzhong Huang are widely used, and as processed products of feces, they have the effect of clearing heat and detoxifying and are mostly used clinically to treat diarrhea, vomiting, and fever. The paper mainly discusses the initial use of feces in medicine, the preparation, efficacy, and main indications of Jinzhi and Renzhong Huang, as well as their characteristics in treating diseases and existing problems with regard to the rationale for use of feces in medicine and their preparation process, clinical application, and prospect, so as to provide a direction for the promotion and application of Jinzhi and Renzhong Huang, and promote the development and application of Chinese medicine.

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

Key Words: Feces as medicine; Jinzhi; Renzhong Huang; Antiquarian literature; Human feces

Citation: Liu J, Tan ZJ. Study on the use of Jinzhi and Renzhong Huang in medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(19): 865-870
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/865.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.865

摘要

粪便治疗疾病由来已久, 古代医家在长期临床实践中发现粪便独特的用处, 许多古籍都记载了粪便的主治功效, 如张仲景的《金匮要略》记载了运用健康人的粪便入药, 详细记载了人中黄、胎粪、粪清、粪蛆等

粪便及粪便相关物的功效及主治. 粪便入药是运用人粪加工物达到治疗疾病的目的, 具有良好的发展前景. 其中金汁、人中黄运用广泛, 金汁及人中黄作为粪便的加工品, 具有清热解毒的作用, 临床多用来治疗泄泻、呕吐、发热等疾病. 文章主要通过分析粪便入药的源流, 金汁、人中黄的制备、功效及主治等, 从粪便入药的依据、制备工艺、临床运用及前景等方面, 考究金汁、人中黄治疗疾病的特色及目前存在的问题, 为金汁、人中黄的推广与应用提供方向, 推动中医药的发展与应用.

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

关键词: 粪便入药; 金汁; 人中黄; 古籍文献; 人粪

核心提要: 金汁、人中黄是人粪加工物, 在粪便选择、密封保存、深埋制备和服用方法等方面均有一定的特色, 具有清热解毒的作用, 临床多用来治疗泄泻、呕吐、发热等疾病, 具有成熟的使用方法和丰富的临床经验.

文献来源: 刘婧, 谭周进. 金汁、人中黄入药考究. 世界华人消化杂志 2022; 30(19): 865-870
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i19/865.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i19.865

0 引言

人粪及其提取物入药在中医学上由来已久, 最早报道粪便入药的是西周或春秋战国的《五十二病方》[1], 其中金汁、人中黄是古代广泛运用的粪便类药物. 近代以来, 随着肠道微生态的发展, 人们逐渐发现许多疾病的发生、发展、转归都与肠道微生物群失调有关, 而粪便大部分微生物来自肠道, 对肠道微生物群有较好的调节作用, 因此人们逐渐发现粪便的特殊疗效. 将健康人的粪便经处理后植入患者肠道内, 通过恢复健康的微生物群达到治疗某些菌群失调疾病的方法, 被西方国家称为粪菌移植. 随着粪菌移植的发展, 粪便类药材逐渐受到重视. 粪菌移植与金汁、人中黄在粪便选择、制备及临床运用方面接近, 具有成熟的使用方法和丰富的临床经验. 金汁、人中黄在粪便选择、密封保存、深埋制备和服用方法等方面均有一定的特色. 因此笔者就金汁、人中黄的制备、功效、服用方法、现代研究等相关临床应用展开综述, 探索传统中医药的价值、传承中医药文化.

1 粪便入药的源流

中医对排泄物入药有很多记载, 如《神农本草经注》[2]记载: “天鼠屎, 味辛寒, 无毒, 主面目肿胀, 腹中血气, 破寒热积聚, 除惊悸”; “五灵脂味甘、温, 无毒, 主疗心腹冷气、小儿五疳, 辟疫, 治肠风, 通利气脉、女子月闭”; “海蚕沙, 味咸, 大温, 无毒. 主虚劳冷气, 诸风不遂”, 记载了大量动物粪便的主治功效. 人粪入药记载, 最早见于《五十二病方》[1]. 其中最早用金汁治疗疾病是我国晋代医家葛洪所著《肘后备急方》[3] “绞粪汁, 饮数合至一二升, 谓之黄龙汤, 陈久者佳”; 金汁, 又名“粪清”、“黄龙汤”. 关于人中黄的用药记载较早见于《小儿痘疹方论》[4] “痘出甚密……后发热作渴, 口中作痛, 服蝉蜕丸, 搽人中黄而安”. 李时珍《本草纲目》[5]曰: “粪清, 苦、寒. 治天行热狂热疾、中毒、恶疮、热毒、湿毒, 大解五脏实热. 饭和作丸, 清痰, 消食积, 降阴火”记载了粪清、人中黄不同的运用, 书中还记载了人尿、人中白、人尿等人排泄物的功效及主治. 在明清时期, 随着温病学派理论的完善及临床实践的不断深入, 中药金汁在临床应用愈发广泛, 叶天士常用金汁治疗热入营血, 如《温热论》中“营分受热……若加烦躁、大便不通, 金汁亦可加入”[6]. 古代医家早已发现粪便的功效, 应用于实际生活中, 中医粪便入药是运用粪便治疗疾病的先河, 为现代粪菌移植的发展奠定了基础.

2 人中黄

2.1 人中黄的制备 《本草纲目》[5]记载“以空罂塞口, 纳粪中, 积年得汁, 甚黑而苦, 名为黄龙汤. 人中黄, 以竹筒入甘草末于内, 竹木塞两头, 冬月浸粪缸中, 立春取出, 悬风处阴干, 破竹取草, 晒干用”, 详细描述了人中黄的选材及制备步骤. 《本草洞诠》[7] “人中黄, 一名黄龙汤, 以竹筒塞口纳粪中, 积年所得汁也”. 《本草备要》[8]记载“内甘草末于竹筒, 塞紧其孔. 冬月浸粪缸中, 至春取出洗, 悬风处阴干, 取甘草用”. 后《本草从新》[9]记载: “用竹筒, 刮去青皮, 纳甘草末于中, 紧塞其孔, 冬月浸粪缸中, 至春取出, 洗, 悬风处, 阴干, 取末”. 据《中药大辞典》[10]记载: “选取粗大青竹按节锯断, 使成一端不通之竹筒, 刮去青皮, 另将甘草粉装入竹筒内杵实, 至离筒口约0.3 cm, 取竹茹丝铺上, 再用松香融化封口, 吊在粪坑中浸49天, 捞起, 至无臭味, 阴干后. 破筒取人中黄, 再经日晒夜露7天即得”, 详细记载了制作人中黄制备的材料、步骤及时间, 由于浸泡的时间受温度的影响, 以及考虑到药品的安全性, 此法仍有待商榷. 综上所述, 人中黄是在冬季将甘草末放置于竹筒内, 杵实后用木塞塞紧密封保存, 竹筒刮去青皮后浸置于粪池中, 立春后取出, 洗净表面泥垢后悬挂于通风口, 待水分阴干后破竹取出甘草末再复晒1周后所得粉末.

2.2 人中黄的主治功效 人中黄在古代应用广泛, 《医学正传》[11]记载: “丹溪曰: 众人病一般者, 此天行时疫

也, 治有三法, 宜补宜散宜降. 用大黄、黄芩、黄连、……、人中黄为末, 神曲糊为丸, 每服五、七十丸. 热甚者, 加童便”, 记载了用人中黄治疗阳明温病. 《本草纲目》[5]记载: “人中黄, 时行大热狂走, 解诸毒, 捣末, 沸汤沃服之别录伤寒热毒, 水渍饮之, 弥善”. 《本草洞诠》[7]记载: “人中黄, 味苦, 气寒, 无毒. 疗瘟病垂死者皆瘥”. 《类经证治本草》[12]中也有相关记载: “人中黄, 咸、寒. 清火消痰食, 解五脏实热, 天行热狂, 痘疮血热, 黑陷不起. 时珍曰: 烧灰, 敷发背. 服之, 疗产后阴脱, 解药箭毒”. 《中药大辞典》[10]: “人中黄, 味甘、咸, 性寒归心、胃经; 清热凉血, 泻火解毒; 主治天行热病、温病发斑、大热烦渴、痘疮血热、丹毒、疮疡”. 综上所述, 人中黄性寒凉, 味甘, 入心经、胃经, 具有泻火解毒, 清热凉血的作用, 多用于治疗食积、痰火、五脏实热、阳热毒狂、痘疮血热等疾病.

2.3 人中黄的用法用量 《现代临床中药学》[13]对于人中黄的服用方法做了详细记载: “(1)治大热发渴: 人中黄兑白糖开水服; (2)治瘟疫热盛: 人中黄、黄连、石膏, 水煎服; (3)治呕血吐痰, 心烦骨蒸者: 人中黄为末, 每服9 g, 茜根汁、竹沥、姜汁和匀, 共服之.....”. 此外《本草纲目易知录》[14]记载了人中黄不同的服用方法如“人屎烧炭, 酒服”、“人屎入萝卜内, 火煅三炷香, 取研, 每酒下三分”、“人屎和蜜, 水调服”、“人屎末烧炭, 水服二钱, 并吹鼻中”等, 不同的疾病有不同的服用方法, 大体为烧炭、研末、和蜜、酒调、外敷等. 人中黄的用量也有详细记载, 《本草骈比》[15]中记载: “人中黄, 2.4克至4.5克. 凡无实火及热毒者禁用”. 《要药分剂释义》[16]中记载: “人中黄, 内服(布包)6-10克, 或入丸、散”.

2.4 人中黄的现代研究及应用 中医称流行性感冒为“瘟疫”, 人中黄有清热凉血解毒之功效, 古人常用人中黄治疗瘟疫, 杨德森等在此基础上发现人中黄水提取部位和正丁醇提取部位均具有抗甲型流感病毒的活性, 这为人中黄临床用药提供了科学依据[17]. 研究发现甘草中甘草苷具有抗溃疡作用, 甘草酸具有抗病毒、抗过敏、抗炎及抗盐皮质激素样作用[18]. 人中黄虽由甘草炮制加工而成, 但是, 人中黄与甘草的指纹图谱有着明显的差别, 人中黄的甘草苷减少、甘草素增加, 表明由甘草加工成人中黄时甘草中化学成分的质和量发生了变化, 故二者的临床功效不同[97]. 甘草转化为人中黄过程中化学成分发生了变化, 甘草次酸、甘草素、异甘草素和甘草查尔酮A等物质的升高, 从而药效也随之改变, 人中黄的抗病毒、解热、抗炎和皮质激素样作用更加明显[20].

3 金汁

3.1 金汁的制备 《本草纲目》[5]记载了金汁的制备方法“用棕皮棉纸上铺黄土, 浇粪汁淋土上, 滤取清汁, 人新瓮内, 碗覆定, 埋土中一年取出, 清若泉水, 全无秒气, 年久者弥佳, 比竹筒渗法更妙”. 《本草备要》[8]记载: “用棕皮棉纸, 上铺黄土, 淋粪滤汁, 入新瓮, 碗复埋土中一年, 清若泉水, 全无秽气用”. 《本草从新》[9]记载“金汁, 名粪清. 用棕皮、棉纸, 上铺黄土, 淋粪, 滤汁, 人新瓮, 碗覆, 埋土中一年, 清若泉水, 全无秽气, 胜于人中黄, 年久者弥佳”. 金汁的制备强调“年久弥佳”, 必须保证足够的密封时间, 才能达到最佳疗效, 但是具体时间要求及疗效评价标准并未给出详细解释. 金汁主要选择健康人的粪便,在寒冬腊月加上井水、泉水、红土等搅拌, 用棕皮和数层棉纸过滤后装入坛子, 盖碗后用土密封处理后埋入地下, 待清澈如水后取出或竹筒刮去青皮, 浸粪水中, 待粪汁渗透到竹筒里形成的粪清, 因颜色清亮, 无臭无味, 又称为粪清.

3.2 金汁的主治功效 《本草汇言》[21]谓金汁“凡一切火毒、疔毒、丹石药毒、野草毒、菌毒、百虫诸毒等, 并皆疗之”, 金汁可用于实热、药食之毒. 《类经证治本草》[12]记载: “粪清, 咸, 寒. 治略同人中黄. 士材曰: 止阳毒发狂, 清痘疮血热, 解百毒, 敷疔肿. 若伤寒非阳明实热, 痘疮非紫黑干枯, 均不可服. 时珍曰: 解野葛、芋、菌毒”, 记载金汁有清热解毒之功效, 对阳明实热疗效显著, 同时记载了金汁的使用禁忌. 《雷公炮制药性解》[22]记载: “金汁, 味甘苦, 性大寒无毒, 人心经. 主天行狂热, 阴虚燥热, 解一切毒, 疗一切疮, 埋土年久者佳”. 《中国医学大辞典》[23] “金汁味苦、寒, 无毒, 清痰火、消食积、解热毒”. 综上所述, 金汁, 性味苦寒, 无毒, 主入归心、胃、小肠经, 具有清热解毒, 凉血消斑的作用, 退热疗效佳, 多用于治疗实证发热, 天行瘟疾, 阳明燥渴, 温病发热等证.

3.3 金汁的用法用量 金汁入药方式比较简单, 多直接取上层粪汁入药, 用法单一, 直接口服、煎服或外敷, 《本经逢原》[24]中记载: “故温热时行昏热势剧者, 用以灌之, 下咽其势立减”, 《中国医学大辞典》[23] “中燋铜箭毒者, 急内服金汁, 外仍以金汁敷之”. 《温热暑疫全书》[25]中记载生犀饮“上五味, 水煎, 去渣, 入金汁搅和, 日三、夜两服”. 金汁用量较大, 《本草骈比》[13]中膏黄败毒汤“粪金汁30克、人中黄3克”治疗治时疫发斑, 舌苔厚而黑燥者. 《温热经纬》[26]中神犀丹“金汁10两, 若无金汁可用人中黄4两”由此可见金汁用量较人中黄大.

3.4 金汁的现代研究及应用 中药金汁与现代粪菌移植

表 1 金汁、人中黄的组方及临床运用

方名	金汁/人中黄用量	主治
神犀丹[24]	金汁十两/人中黄四两	温热、暑疫诸病, 邪不即解, 耗液伤营, 逆传内陷, 痉厥昏狂, 谵语发斑等证, 皆以此丹救之
犀连承气汤[36]	金汁一两	厥阴阳明之证. 肝风未熄, 神志时清时昏, 二便不通, 舌卷囊缩, 少腹热痛不能暂忍者
人中黄丸[25]	人中黄一两	杨梅瘟者, 遍身紫块, 忽然发出霉疮者是也. 清热解毒汤, 下人中黄丸, 并刺块出血
人中黄散[25]	人中黄一两	疙瘩瘟, 发块如瘤, 遍身游走, 旦发夕死者是也, 宜人中黄散
生犀饮[25]	金汁半杯	瓜瓤瘟, 胸高肋起, 呕血如汁者是也, 宜生犀饮
三石汤[37]	金汁一酒杯	暑热蔓延三焦, 舌黄微滑, 邪在气分者, 三石汤主之
化斑解毒汤[25]	人中黄一钱	治丹毒: 风热上攻, 致生火丹, 延及遍身痒痛者
飞丹散[25]	人中黄若干	寒湿风湿脚腿等疮

都是选用健康人的粪便, 加水稀释后密封处理再经过滤后得到粪菌液, 在选材和制备方式上非常接近, 都可用来调节肠道微生物群失调, 治疗胃肠疾病; 因此, 中药金汁与粪菌移植乃源流之别, 粪菌移植是金汁的继承与创新. 虽然金汁与粪菌移植存在相似之处, 但是其菌群结构存在差异. 许建峰等人研究发现金汁和现代粪菌移植在微生物组成上有明显差异性, 研究发现金汁中变形菌、假单胞菌、气单胞菌的丰富度均高于粪菌移植液. 而金汁中厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和放线菌门丰富度低于粪菌移植液的菌群[27]. 研究发现金汁和滤液都主要含有厌氧菌, 金汁的主要细菌为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、软壁菌门和绿藻门, 与滤液相比, 金汁中厚壁菌门的丰度下降, 变形菌门的丰度增加, 研究表明与金汁制备过程中获得的滤液相比, 用传统的中药方法处理健康儿童的粪便后, 所得的金汁含有独特的微生物成分[28].

现代医学认为发热与感染、炎症密切相关, 是人体机能对感染或炎症的一种保护性反应, 而温病的发热也是由于外邪感染侵袭, 细菌或病毒引起机体免疫反应, 产生诸如促炎因子、内毒素等致热源所致, 金汁能治疗温病引起的发热[29]; 因此, 金汁可能调控机体抗炎机制来治疗发热疾病. 研究发现金汁可以提高脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导脓毒症小鼠的存活率, 减少致病菌、增加有益菌的丰度, 对LPS诱导的脓毒症小鼠有治疗作用, 是治疗脓毒症的一种有前途选择[30].

4 金汁和人中黄的异同

金汁和人中黄都是人粪经处理后制成的药品, 在制备过程中都需密封保存, 都在冬季掩埋, 具有清热解毒的功效, 主治相似, 《本草备要》[8]记载: “粪清又名金汁, 泻火热主治同人中黄”, 且都可以煎服或外敷; 临床许多方药的组方配伍常用见金汁、人中黄, 多用来治疗实热、斑疹、瘟疫等(表1). 从现代医学角度讲, 粪便微生物主要以专性厌氧菌为主, 在金汁、人中黄的制作过程中, 将粪便密封处理后长埋于土里隔绝空气, 有助于厌氧菌的生存及繁殖, Zhang等人[31]认为《急诊医学》中运用粪便治疗疾病主要通过新鲜粪便水或发酵粪便的微生物群, 其治疗疾病的原理与现代医学的粪便菌群移植方法相似, 其与使用冷冻粪便制备粪菌移植悬浮液原理相似. 研究发现对于脓毒症, 肠道微生物群通过粪菌移植重新聚集可以平衡生物失调, 诱导肠道微生物屏障的恢复, 进而可能改善重症监护室脓毒症的预后[32]. 中医认为脓毒症主要是由热毒内蕴、痰淤互结导致[33], 而金汁、人中黄对于热毒内蕴导致的疾病疗效显著, 金汁、人中黄对于脓毒症也有一定疗效; 可能通过恢复微生物屏障来改善脓毒血症.

虽然许多医书记载金汁和人中黄主治相同, 但也有医家发现, 人中黄虽久埋土中, 但冬埋春取, 又经风阴干, 经太阳晒干, 阴中化阳, 浊阴已除, 所以对于素体健壮或者体质较虚的患者均可以使用, 且人中黄用药方式多样, 使用范围较金汁广泛. 而金汁久埋土中, 无色无气味, 性属纯阴, 《药选附药物分类提要》[34]中记载: “金汁, 浊阴归下窍, 有降无升, 人土最久, 去浊留清. 身中诸火逆上, 仍用身中降火之品治之, 此抱鸡还用卵为之法也”, 宜用于素体健壮之人, 对于素体虚弱或者久病已虚的病人, 金汁苦寒, 又是纯阴之品, 会损伤素体之阳, 加重病情. 《本经逢原》[24]中记载: “人中黄取粪土之精, 以解天行狂热温毒发斑最捷. 然汁则性速而能下泄, 甘草制者则性缓而能解毒”, 人粪虽性寒泄下, 但加甘草缓其寒凉, 制成人中黄后虽寒凉但性缓, 而“金汁得土气最久, 大解热毒, 初生小儿周时内毒邪不散, 服一二合胜化毒丹, 胎毒尽解, 无痘疹患, 此屡验者. 但胎禀虚寒, 体瘦色白者不可误用, 误用反夺天真, 多致夭枉, 不可不审”, 金汁在土中埋藏已久, 性大寒, 大解热毒, 虚寒体质禁用. 且在临床用药中金汁的用量较人中黄大, 据《医学大家秦伯未方药论著选》[35]中记载: “人中黄, 八分至钱半”、“金汁, 三钱至五钱”, 《温热经纬》[26]中神犀丹“金汁10两, 若无金汁可用人中黄4两”, 金汁用量较

人中黄大. 人中黄粪便加入甘草后的发酵物, 多煎服. 而金汁是粪便经处理后得到的粪菌液, 取上层无色粪菌液入药, 《要药分剂释义》[16]中记载: “金水, 取其上层清液入药为金汁, 其汁呈微黄(如浅茶色), 无毒无味, 疗暑热湿毒极佳. 中层白色, 下层是残渣”, 且金汁入药方式较单一, 多直接煎服或外敷.

5 人粪入药存在的问题及用药前景

金汁及人中黄还有许多方面急需改进, 在服用方法上, 中药在煎服过程中温度达到100 ℃以上, 而微生物群在高温环境下容易失活, 所以在金汁、人中黄煎服后菌群已经失活. 因此煎服金汁、人中黄时可能不是菌群起治疗作用, 如何更好的增强疗效还需要进一步研究. 在治疗机理上, Du等人[38]认为在干燥和加工过程中, 中医粪便类药物的微生物群失去了活性, 它们治疗疾病的机制可能与新鲜粪便不同, 粪便中的化学成分主要来源于宿主或膳食代谢物, 这些代谢产物可能是粪便药材的关键活性成分. 研究发现粪便中只有25%是干物质, 其中55%由微生物组成, 而其余大部分包括纤维(如纤维素)和可溶性成分, 粪菌移植的潜在有益作用可能部分是由于这些化合物[39]. 而金汁、人中黄的过滤方式较简单, 还保留粪便中大部分物质, 可能是这部分物质起到特殊的治疗作用, 具体的作用机制还需要进一步深入研究.

此外对于金汁、人中黄的菌群研究还很缺乏, 未深入探索金汁、人中黄的菌群研究, 明确其治疗机理, 深入探索其菌群结构来针对不同类型的菌群失调采用不同的治疗方案可能成为未来的研究方向. 同时, 在粪便选择及制备方式上缺乏科学的评价标准, 药物气味难闻, 口服等方式患者心理难以接受, 诸如此类的问题急需解决. 因此在今后的研究中为了更好地开发和利用这些粪便药物, 我们需要进行更多的体内药理学研究甚至临床评价, 来证明粪便药物的药用价值, 改善制备方式来减轻药物异味, 才能使更多的人能够接受粪便类药物, 才能进一步推广中医药文化和现代医学接轨.

20世纪以来随着粪菌移植技术的不断发展, 金汁、人中黄作为传统粪便类药物, 在制备方式及临床应用方面积累的许多经验, 值得我们借鉴. 在药物制备上, 金汁、人中黄都选择人粪, 金汁中加入井水、泉水、红土等, 可能加入了一定的微生物; 人中黄中选用甘草末与粪便密封处理, 在制作过程中加入其他成分改变药性, 改变了其药用价值. 在治疗方面, 金汁、人中黄应用广泛, 对于瘟疫、热证、药食之毒导致的胃肠道功能失调及肠道微生物群失调引起的呕吐、泄泻等疾病的治疗中有着明显的作用, 所以金汁、人中黄与粪菌移植可能存在相同的治疗作用. 此外, 金汁、人中黄经过古法炮制后, 其菌群发生了变化, 对于粪菌移植粪便的筛选提供了参考. 加强对金汁、人中黄的研究有助于粪菌移植探索疾病治疗方向, 且金汁、人中黄在制备方式、入药经验对于粪菌移植的发展有先验经验.

6 小结

金汁、人中黄临床运用广泛, 由来已久, 特别是在制备方法中, 金汁、人中黄加入泉水、红土、甘草末等, 通过密封处理改善了粪便的气味, 在长期用药中总结了多种给药方式, 使粪便运用更加广泛, 是中医药文化的宝贵经验. 粪菌移植技术在粪便入药的基础上改善了制备过程不严谨的问题, 对于供体筛查更加科学严谨, 制备更加科学, 对于菌群研究更加深入, 以及在科学用药方面值得金汁、人中黄借鉴. 粪便类药物具有良好的疗效和用药潜力, 值得我们进一步研究, 在解决传统技术问题的同时吸收前人经验, 推动现代医学发展.

7 参考文献

1 严健民著. 五十二病方注补译. 北京: 中医古籍出版社, 2005; 44
2 陈仝望撰集. 神农本草经注(下). 北京: 中医古籍出版社, 2018; 273-1460
3 葛洪. 肘后备急方. 广州: 广东科技出版社, 2016; 169
4 薛己等撰; 张慧芳, 伊广谦校注. 薛氏医案. 北京: 中国中医药出版社, 1997; 672
5 李时珍撰. 本草纲目. 太原: 山西科学技术出版社, 2014: 1279-1280
6 谢冠群, 朱飞叶, 侯晓丽, 范永升. 从粪便移植疗法话中医金汁. 中华中医药杂志 2015; 30: 1907-1909
7 沈穆撰; 张成博等校注. 本草洞诠. 北京: 中国中医药出版社, 2016; 268
8 郑金生主编. 本草备要. 北京: 中国医药科技出版社, 2019; 161
9 李艳丽, 徐长卿点校. 本草从新. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017; 206-207
10 南京中医药大学编著. 中药大辞典上(第2版). 上海: 上海科学技术出版社, 2006; 46
11 虞抟编. 医学正传(8卷). 北京: 人民卫生出版社, 1965; 53-54
12 吴钢辑. 类经证治本草. 北京: 中国中医药出版社, 2016; 169-170
13 张民庆, 张名伟主编. 现代临床中药学. 上海: 上海中医药大学出版社, 2002; 153
14 戴葆元撰; 陆翔等校注. 本草纲目易知录. 北京: 中国中医药出版社, 2017; 670-671
15 裴慎编著. 本草骈比. 兰州: 甘肃人民出版社, 1982; 70
16 周德生主编. 要药分剂释义. 太原: 山西科学技术出版社, 2011; 627-628
17 杨德森, 钱凯, 千国平. 人中黄不同提取部位体外抗甲型流感病毒活性的研究. 中国医院药学杂志 2018; 38: 1586-1588 [DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2018.15.05]
18 祁增, 郑炳真, 刘金平, 李平亚. 甘草生物活性的研究进展. 特产研究 2016; 38: 71-76 [DOI: 10.16720/j.cnki.tcyj.2016.02.016]
19 钱凯, 杨德森, 毛芬兰, 千国平. 人中黄的高效液相色谱指纹图谱研究. 时珍国医国药 2017; 28: 1125-1127 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2017.05.036]
20 赵妍, 李海波. 基于古今文献金汁及人中黄考析. 辽宁中医药大学学报 2015; 17: 92-93 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2015.04.031]
21 倪朱谟编著; 戴慎, 陈仁寿, 虞舜点校. 本草汇言. 上海: 上海科学技术出版社, 2005; 707
22 李中梓原撰; 张家玮, 赵文慧校注. 雷公炮制药性解. 北京: 人民军医出版社, 2013; 150
23 谢观编; 赖鸿铭等整理点校. 中国医学大辞典. 天津: 天津科学技

术出版社, 2002; 17-1367
24 张璐著. 本经逢原. 北京: 中医古籍出版社, 2017; 275-277
25 周扬俊辑述; 赵旭初校点. 温热暑疫全书. 上海: 上海中医学院出版社, 1993; 71-72
26 王士雄著. 温热经纬 大字版. 北京: 中国医药科技出版社, 2018; 212-213
27 许建峰, 林瑞珠, 张彦明. 中药金汁和粪菌移植液的菌群结构特征. 中国微生态学杂志 2019; 31: 1244-1245 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201911001]
28 Li Q, Guo L, Wang L, Miao J, Cui H, Li L, Geng K, Zhao L, Sun X, Jia J, Bian Y. Composition of "gold juice" using an ancient method based on intestinal microecology. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520931288 [PMID: 32993381 DOI: 10.1177/0300060520931288]
29 石斌豪, 贾建伟, 伍喜良, 苗静. 基于中医典籍浅析温病中"金汁"的应用特点. 天津中医药大学学报 2017; 36: 421-423 [DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2017.06.06]
30 田良, 童昕, 许建峰, 林瑞珠, 马兰洁, 杨忠明. 金汁对脂多糖诱导脓毒症小鼠肠道微生态的影响. 中国微生态学杂志 2022; 34: 505-510+517 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202205002]
31 Zhang F, Cui B, He X, Nie Y, Wu K, Fan D; FMT-standardization Study Group. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell* 2018; 9: 462-473 [PMID: 29691757 DOI: 10.1007/s13238-018-0541-8]
32 Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. *Front Immunol* 2018; 9: 2042 [PMID: 3025047242 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02042]
33 王庆, 赖国祥, 吴文燕. 中西医对脓毒症发病机制的研究进展. 现代中西医结合杂志 2007; 2940-2942 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2007.20.123]
34 万友生. 药物分类提要. 北京: 中国中医药出版社, 2016; 73
35 秦伯未. 医学大家秦伯未方药论著选. 北京: 中国中医药出版社, 2016; 75-76
36 沈元良编著. 《通俗伤寒论》名方讲用. 北京: 中国中医药出版社, 2018; 152
37 方药中, 许家松编著. 温病条辨讲解(第4辑). 北京: 人民卫生出版社, 2007; 307-308
38 Du H, Kuang TT, Qiu S, Xu T, Gang Huan CL, Fan G, Zhang Y. Fecal medicines used in traditional medical system of China: a systematic review of their names, original species, traditional uses, and modern investigations. *Chin Med* 2019; 14: 31 [PMID: 31528199 DOI: 10.1186/s13020-019-0253-x]
39 Hanssen NMJ, de Vos WM, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in human metabolic diseases: From a murky past to a bright future? *Cell Metab* 2021; 33: 1098-1110 [PMID: 34077717 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.005]

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10月8日; 30(19): 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.

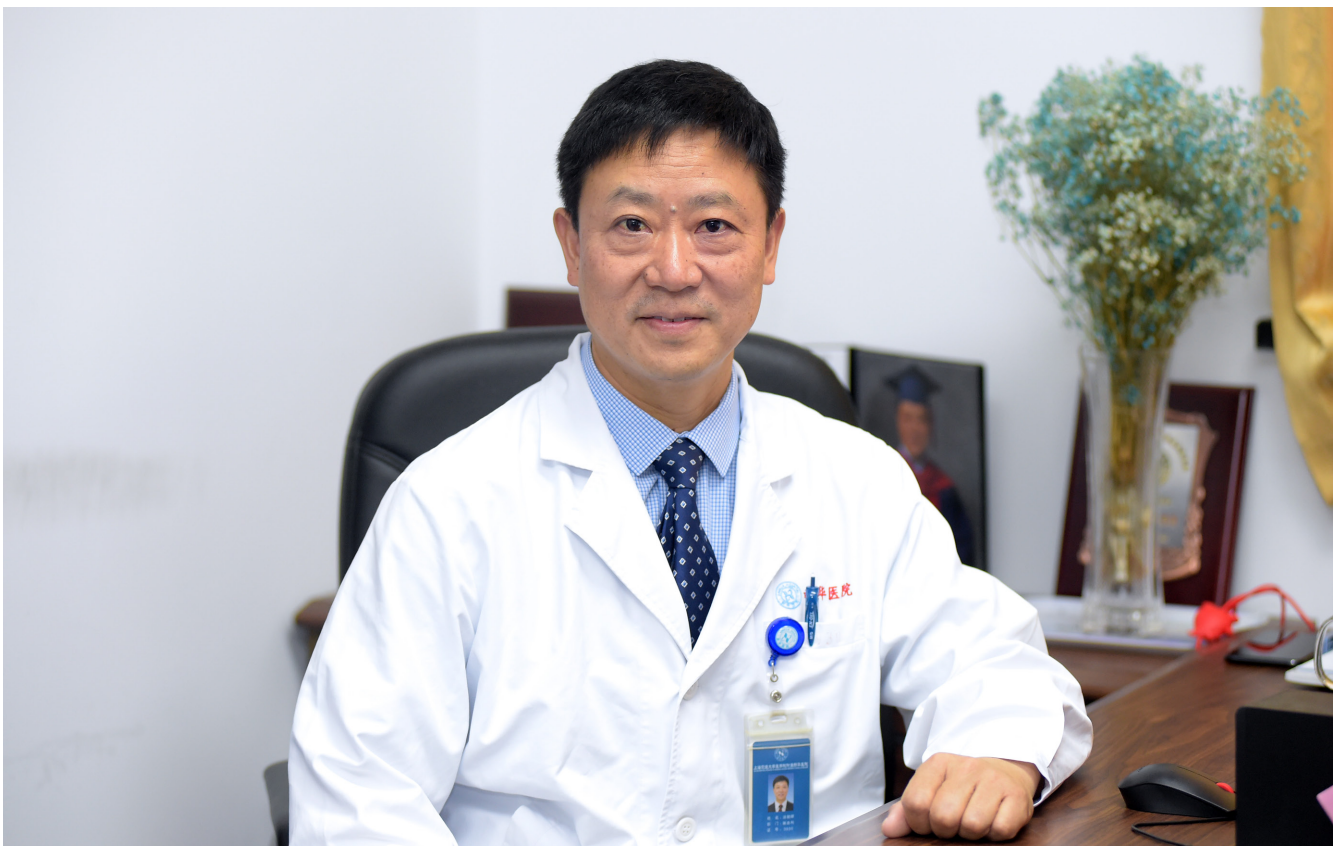
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 10 月 28 日　　第 30 卷　　第 20 期　　(Volume 30 Number 20)



20/2022

《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 20>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年十月二十八日 第三十卷 第二十期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年10月28日 第30卷 第20期 (总第712期)

述评

871 基质硬度参与肿瘤血管新生调控新进展
李苗, 赵莹莹, 崔杰峰

临床研究

879 粪便乳铁蛋白动态分析对溃疡性结肠炎患者生物治疗反应性的预测价值
汤璧嘉, 竺久东, 严皓哲

文献综述

886 肠易激综合征与食物不耐受研究进展
张向荣, 张艳丽
892 便秘型肠易激综合征的中医研究进展
孟杨杨, 王恩康, 王殷姝, 冯雅, 杭露, 袁建业
897 结直肠癌肝转移转化治疗的临床策略与手术治疗
张津玮, 黄孙桦, 秦建民

临床实践

914 胃泌素-17、菱形结构域蛋白1、幽门螺杆菌IgG抗体诊断胃癌的价值及与肿瘤浸润的关系
沈丽君, 刘旭朋, 施立煌, 方丽琴

消　　息

878　《世界华人消化杂志》参考文献要求
896　《世界华人消化杂志》栏目设置
913　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

汤朝晖, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院, 擅长肝胆恶性肿瘤的外科治疗及综合性治疗, 率先在国内及上海地区开展单孔腹腔镜胆囊切除术、肝囊肿开窗、肿瘤活检及肝癌射频治疗. 担任中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会副主任委员兼秘书长, 青年委员会主任委员等学术任职. 主持国家自然科学基金及上海市科委及教委重点课题多项等. 获教育部自然科学一等奖一项及军队科技进步奖一项. 发表SCI论文及中文核心期刊论文80余篇. 主要研究方向为肝内胆管癌特异性IncRNA分子机制及异常糖脂代谢的机制研究.

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 2022-10-28
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 20 October 28, 2022

EDITORIAL

871 Matrix stiffness in regulation of tumor angiogenesis
Li M, Zhao YY, Cui JF

CLINICAL RESEARCH

879 Value of dynamic analysis of fecal lactoferrin for prediction of response to biotherapy in patients with ulcerative colitis
Tang BJ, Zhu JD, Yan HZ

REVIEW

886 Progress in understanding of relationship between irritable bowel syndrome and food intolerance
Zhang XR, Zhang YL
892 Progress in traditional Chinese medicine study of constipation predominant irritable bowel syndrome
Meng YY, Wang EK, Wang YS, Feng Y, Hang L, Yuan JY
897 Clinical strategy of conversion therapy and surgical treatment for liver metastases from colorectal cancer
Zhang JW, Huang SH, Qin JM

CLINICAL PRACTICE

914 Value of gastrin-17, RHBDD1, and *Helicobacter pylori* IgG antibody in diagnosis of gastric cancer and their relationship with tumor infiltration
Shen LJ, Liu XP, Shi LH, Fang LQ

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Hui Tang, Chief Physician, Xinhua Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. tzh1236@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: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 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10月28日; 30(20): 871-878

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.871

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

述评 EDITORIAL

基质硬度参与肿瘤血管新生调控新进展

李 苗, 赵莹莹, 崔杰峰

李苗, 复旦大学附属中山医院肝肿瘤内科, 肝癌研究所 上海市 200032

赵莹莹, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

李苗, 主治医师, 研究方向为肝癌侵袭转移相关研究.

作者贡献分布: 论文撰写由李苗完成; 文献准备由李苗、赵莹莹完成; 论文审阅修改由崔杰峰完成.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81972910.

通讯作者: 崔杰峰, 研究员, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

收稿日期: 2022-07-18
修回日期: 2022-09-29
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-10-28

Matrix stiffness in regulation of tumor angiogenesis

Miao Li, Ying-Ying Zhao, Jie-Feng Cui

Miao Li, Department of Hepatic Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Ying-Ying Zhao, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University & Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai 200032, China

Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University & Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81972910.

Corresponding author: Jie-Feng Cui, Researcher, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University & Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, No. 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2022-07-18
Revised: 2022-09-29
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-10-28

Abstract

Angiogenesis is one of the most common malignant features of solid tumors such as liver cancer, pancreatic cancer, and gastrointestinal tumors, which is the basis of tumor growth, invasion, and metastasis. It is also an important target of anti-tumor therapy. Tumor angiogenesis is usually triggered by biochemical, hypoxic, and biomechanical factors in the microenvironment. The regulation of biochemical signals and hypoxic microenvironment in tumor angiogenesis have been widely documented, but the role of biomechanical signals in tumor angiogenesis has gradually begun to be uncovered in recent years. The vasculature system is naturally sensitive to mechanical stimuli. Recent studies have highlighted the important regulatory effects of biomechanical stimuli, such as matrix stiffness, fluid shear stress, and vascular lumen pressure, on the phenotype and functions of tumor blood vessels. In this paper, we summarize the new progress and internal mechanisms of matrix stiffness-mediated effects on tumor angiogenesis.

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

Key Words: Matrix stiffness; Tumor; Angiogenesis

Citation: Li M, Zhao YY, Cui JF. Matrix stiffness in regulation of tumor angiogenesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(20): 871-878
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/871.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.871

摘要

持续血管新生是肝癌、胰腺癌、胃肠道肿瘤等实体瘤常见恶性特征之一, 是肿瘤生长、侵袭和转移的基础, 也是临床肿瘤干预治疗的重要靶点. 肿瘤血管新

生多由微环境中生化、缺氧和机械力学因素刺激启动, 其中生化信号及缺氧微环境刺激在肿瘤血管新生中的作用已被广泛报道, 而生物力学信号调控肿瘤血管新生研究近年才逐渐引起关注. 脉管系统具有天然的机械刺激敏感性, 近年研究发现生物力学刺激如基质硬度、流体剪切应力、脉管腔压力等对肿瘤血管表型及功能显示出重要的调控作用. 本文对基质硬度参与肿瘤血管新生调控的一些新进展及其内在机制进行了归纳和总结.

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

关键词: 基质硬度; 肿瘤; 血管新生

核心提要: 机械力学信号调控肿瘤异常血管新生近年逐渐被关注. 胞外基质硬度改变可引起肿瘤血管内皮细胞机械传感分子表达失调, 血管生成因子表达异常、失衡, 同时招募促血管形成基质细胞, 而导致异常肿瘤脉管系统的生成.

文献来源: 李苗, 赵莹莹, 崔杰峰. 基质硬度参与肿瘤血管新生调控新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 871-878
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/871.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.871

0 引言

血管新生是从已存在的血管中形成新血管的过程, 涉及多个步骤, 包括蛋白酶降解基底膜; 内皮细胞(endothelial cells, ECs)迁移到间质出芽; 迁移尖端ECs增殖; 管腔形成, 周细胞募集产生新的基底膜, 形成吻合口, 至新血管系统形成[1]. 血管新生在多种生理和病理过程中都起着十分关键作用. 1971年Judah Folkman首先提出血管新生促实体瘤生长转移理论[2], 该理论是肿瘤抗血管治疗策略形成的基础.目前临床应用的许多肿瘤靶向药物如索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼、安罗替尼等, 均重点干预血管生成相关靶点, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等; 贝伐珠单抗(人源化单克隆抗VEGF-A抗体)用于晚期肿瘤治疗, 同样基于其可显著抑制重要促血管调节因子-VEGF. 尽管抗血管治疗在肿瘤治疗领域显示出良好前景, 但在肝癌、转移性结肠癌中, 索拉非尼、仑伐替尼等靶向药物单药治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)仅为1%-30%[3,4], 而贝伐珠单抗治疗通常在短暂临床获益后会再次出现疾病进展[5,6]. 因此, 从新角度探索肿瘤血管新生机制对发现血管干预新靶点、提高肿瘤抗血管治疗的疗效十分重要.

恶性肿瘤细胞具有强大诱导新生血管形成的能力[7], 持续血管新生被认为是包括肝癌、结肠癌等实体肿瘤的常见恶性特征之一.肿瘤血管结构呈迂曲、扩张及高渗漏性等异常表型[8], 上述肿瘤血管特点有利于输送更多氧气、营养物质给肿瘤细胞, 以促肿瘤生长与进展, 同时富含血管的肿瘤组织中的内皮细胞也可释放生长因子及基质降解蛋白酶, 促进肿瘤细胞侵袭, 此外, 扩张的内皮表面也使肿瘤细胞更易进入循环系统以发生转移[9,10]. 肿瘤血管新生多由微环境中生化、缺氧和机械力学因素刺激启动, 生化因素刺激主要来源于癌细胞及肿瘤相关基质细胞所释放的细胞因子、生长因子、胞外基质蛋白和微泡等[11], 其中VEGF, 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF), 血管生长素(angiopoietins, Ang), 血小板衍化内皮细胞生长因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF), 白介素-8(interleukin, IL-8)等, 通过诱导内皮细胞增殖、存活、异常生长和出芽促进血管生成[9], 是调节肿瘤血管新生最重要的途径. 缺氧则主要通过缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)刺激血管生成因子表达促进肿瘤血管新生[12]. 力学因素刺激对肿瘤血管新生的影响近年才逐渐引起关注, 机械力学因素刺激主要源于流体剪切应力、脉管腔压力及基质硬度等. 除了血液流动导致的剪切及压力外, 血管亦处不同机械性能支撑结构的包围, 包括支持性壁细胞(周细胞和平滑肌细胞)和细胞外基质(基底膜和间质基质)[13]. 同时, 实体瘤随疾病进展常伴基质(extracellular matrix, ECM)重塑及基质硬度增加[14], 而组织硬度力学信号增加可明显改变细胞行为, 包括增殖、迁移和细胞-细胞粘附, 这些生物学行为也是血管生成的必要条件[15]. 此外, 基质硬度力学信号的增加还可调节血管内皮细胞的功能, 在肿瘤进展和促肿瘤脉管系统异常中发挥作用. 最近研究也显示, 基质硬度增加可导致肿瘤对抗血管药物的耐药性, 如基质硬度增加导致肝细胞癌对索拉非尼敏感性降低[16], 而结直肠癌肝转移中, 肝转移瘤组织硬度增加会增强其对贝伐珠单抗治疗的耐药性[17]. 可见基质硬度参与肿瘤血管生成调控. 本文围绕基质硬度参与肿瘤血管新生调控研究的一些新进展进行归纳和总结.

1 基质硬度增加影响肿瘤血管表型特征

受持续促血管信号的刺激, 肿瘤血管新生不断被激活, 新生血管呈现过度分支、异常凸起和盲端、ECs内衬不连续以及基底膜和周细胞覆盖缺陷等异常表型, 说明肿瘤血管存在明显的成熟受损和血管功能不良[11]. 脉管系统具有天然机械刺激敏感性, 因此生物力学刺激如剪切

应力、脉动管腔压力及周围基质硬度等对肿瘤血管异常表型有重要影响[18].

肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌等实体瘤组织硬度通常比相应正常组织硬度更高[19], 胶原沉积和交联增加是导致肿瘤基质硬度增加的主要原因[20]. 研究显示[21,22], 在肿瘤组织质硬的高变形区域, 血管结构表型改变明显, 血管结构变薄, 形状细长, 血管分支形成小的、散布的管腔, 没有完整小管形成, 当抑制肌动蛋白和肌球蛋白致组织无法收缩变形时, 血管结构均匀生长, 变宽、弯曲且方向随机. Bordeleau等[15]研究基质硬度对乳腺肿瘤血管生长和完整性的影响, 发现基质硬度增加能够上调内皮细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)活性, 促进血管新生, 且上述改变仅与基质的硬度有关, 而与其密度无关, 同时基质硬度增加还显著影响内皮细胞功能, 导致血管内皮细胞屏障功能受损, 血管内皮钙粘蛋白(VE-Cadherin)定位改变, 使血管通透性增加, 细胞-细胞连接松散, 肿瘤血管呈现畸形、渗透性更强和更迂曲形态改变.

血管芽内皮尖端细胞向外生长标志着血管新生的开始[23], 胞外基质硬度力学信号可调节尖端细胞的形成从而调控新生血管的表型. Guo等[24]发现, 肝癌组织硬化外层CD31表达明显高于周围软组织, 体外实验显示高硬度基底促进ECs球体发芽, 且上调尖端细胞相关基因的表达; 尖端细胞与ECs相比, 表现为细胞刚度增加、肌动蛋白细胞骨架组织增多和Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)核转位增强, 基质硬度通过调节粘着斑中黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和桩蛋白(paxillin, PXN)磷酸化, 促进Rac1从非活性状态转变为活性状态, 使YAP激活并转位细胞核, 导致ECs呈现出尖端细胞特性[24]; 而p-Paxillin可使细胞间连接松散, 同样表现为尖端细胞的特性[24]. 血管芽内皮尖端细胞可分泌血小板衍生生长因子B(platelet-derived growth factor B, PDGF-B)募集周细胞到发芽血管中, 周细胞可分泌血管生成素1(angiopoietin 1, ANGPT 1), 与ECs上的血管生成素酪氨酸激酶蛋白受体2(TEK receptor tyrosine kinase 2, Tie2)结合, 抑制ECs增殖, 使ECs间的连接更加紧密从而稳定新形成的血管, 促进血管成熟[11]; 肿瘤部位VEGFA增加触发内皮细胞表达ANGPT2, 与ANGPT1竞争内皮细胞上的Tie2, 破坏周细胞-内皮细胞相互作用, 导致周细胞从肿瘤血管基底膜上脱离, 诱导新血管生成并促进血管系统的不成熟表型, 表现为血管管腔不规则、渗透性增加、血管灌注不良, 导致新生血管功能失调[11,23,25,26].

2 基质硬度通过调控ECs内部信号影响肿瘤血管新生

2.1 基质硬度增加导致ECs机械传感分子表达失调 肿瘤内皮细胞(tumor endothelial cells, TECs) 常表达多种机械传感分子, 包括离子通道蛋白、G蛋白偶联受体及一些膜蛋白, 如血小板内皮细胞粘附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecular, PECAM-1), VE-Cadherin及整合素(integrin), 这些机械传感分子可感知来自ECM的力学刺激[24,27,28], 使TECs对基质硬度力学信号异常敏感. 肿瘤基质硬度增加可导致TECs机械传感分子表达失调, 进而引起肿瘤血管畸形[29,30].

机械敏感离子通道激活和钙离子内流是ECs对机械力刺激的最早反应之一[31], 多种机械敏感离子通道蛋白参与机械力学因素对肿瘤血管新生的调控. 基质硬度增加可导致机械敏感离子通道表达失调, 进而调控肿瘤血管新生. 机械敏感离子通道蛋白Piezo1是一种ECs力学感应分子, 当细胞受到渗透压、流体剪切应力、基质刚度等机械力刺激时会发生细胞膜形变, 而激活Piezo1离子通道, 导致钙离子流入胞内, 将机械力学信号转化为生化信号[32]. Piezo1在多种肿瘤组织中高表达, 如脑胶质瘤[33]、肝癌[34]、胃癌[35]、前列腺癌[36]等. 研究发现[33,34], 基质硬度增加可上调肝癌细胞和恶性胶质瘤细胞Piezo1表达. 此外, 基质硬度增加可诱导肝癌细胞Piezo1高表达并促进钙离子内流, 进而抑制HIF-1α泛素化导致其下游的促血管生成因子VEGF等表达增加, 而促进肿瘤血管新生[34]. 还有研究发现, 流体剪切应力可触发血管内皮细胞Piezo1介导的Ca^{2+}内流, 而激活MMP2和膜型基质金属蛋白酶1(membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP), 并协同促进血管出芽[37]. 机械敏感性离子通道瞬时受体电位香草素受体4型通道蛋白(transient receptor potential vanilloid receptor 4, TRPV4)是ECs中普遍表达的非选择性钙离子通道, 研究显示[38], TRPV4可作为ECs中血管变形和剪切应力刺激的感应分子, ECs中TRPV4低表达可调节ECs力学感应而影响肿瘤血管生成与成熟, 在TRPV4敲除小鼠中, TRPV4的缺失导致血管密度增加、血管直径增加和周细胞覆盖率降低, 进而促进肿瘤生长; 体外TRPV4过表达或激活则通过调节Rho活性恢复ECs的力学感应, 促进异常血管的正常化.

G蛋白偶联受体1-磷酸鞘氨醇受体-1(sphingosine 1-phosphate receptor-1, S1PR1)是血源性脂质介质1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)的受体, 可参与血管系统的调节, 其表达也受机械力学信号影响. 视网膜脉管系统研究发现, S1PR1在体内、外均可对层流剪切应力做出反应, 从生长的血管前端到血管网络的成熟区域, 内皮细胞S1PR1表达逐步增高, 在内皮细胞S1PR1表达缺失的情况下, 内皮细胞粘附连接不稳定, 屏障功能被破坏, 血流受到干扰, 导致血管过度发芽; 而S1PR1的

过表达会抑制尖端细胞形成和过度发芽, 提示内皮细胞S1PR1可被层流剪切应力激活进而保持血管的稳态[28].

ECM机械力信号还可通过调节ECs表面膜蛋白, 如integrin及其下游的磷酸化FAK、PXN、VE-cadherin等表达和活性, 参与ECs的增殖、存活、扩散和运动进而影响肿瘤血管新生[39,40].基质硬度增加能够调节ECs中integrin β1表达和活性, 并影响粘着斑(focal adhesion, FA)的组装和周转[41]. FAK是FA中的关键分子, 可动态感知和/或传递机械力, 是最先响应胞外机械力刺激而招募到FA的蛋白分子, FAK磷酸化是诱导细胞粘附和整合素结合反应所必需的[42]. 研究发现[40], 当ECs受到细胞外机械力刺激或细胞粘附到ECM配体时, 衔接蛋白如Shc被募集到integrin, integrin激活丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)和FAK, 导致Src活化并定位到细胞-细胞连接, 随后Src介导VE-cadherin磷酸化以及FA在ECs的外腔侧不断重塑, 促进血管生成. ECM还可通过integrin对ECs的迁移进行调控, ECs迁移对从已有脉管系统中萌发新血管至关重要, 这种趋向性运动严格依赖于ECs对ECM的粘附, 直接受ECM调节, 该调节作用由integrin、ECM/细胞因子甚至纤维胶原驱动[43], ECs通过integrin粘附到ECM是Erk1/Erk2 MAPK信号通路的有效细胞因子激活所必需的, 且该通路的激活是ECs增殖和血管生成所必需的.此外, 胞外机械张力还可控制VE-cadherin复合物组装和拆卸, 硬基底表面生长的血管内皮细胞VE-cadherin磷酸化增加, 其α-连环蛋白解离, 粘附连接破坏, 血管通透性增加[15,41].

2.2 基质硬度增加导致血管生成信号失衡 肿瘤血管新生取决于促血管生成因子和抑血管生成因子间的平衡, 目前许多刺激因子包括VEGF, FGF-2, PDGF, Ang, 内皮抑素等已明确参与血管新生调节[44]. 微环境中除了缺氧因素影响外, 硬度力学信号同样也显著调节肿瘤血管生成相关因子表达[45].

2.2.1 ECM储存和释放血管生成相关因子: ECM是生长因子和其他生物活性分子的储存库, 可储存和浓缩促血管生成因子, 并募集促血管生成细胞促进血管新生[11,46-48], 纤溶酶、MMP和其他蛋白酶对ECM水解加工可使促血管生成因子如VEGFA、FGF、PDGFB和转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF β1)等以生物活性形式释放, 调控肿瘤血管新生[47,49]. 肿瘤细胞也可表达血管生成调节因子, 从ECM中调动血管生成蛋白, 参与肿瘤血管新生过程[8]. 在已报道的促血管生成因子中, VEGF被认为是最重要促血管新生调节因子[10], 在肝癌组织中, VEGF与VEGFR-2结合, 触发酪氨酸激酶信号级联反应, 增加促血管生成因子生成, 促进血管内皮细胞增殖和迁移, 并有利于血管分化成熟[50]. ECM中储存有大量VEGF, 在胰腺神经内分泌肿瘤中, 即使血管丰度较少的胰岛, VEGF在ECM中含量也很丰富[51], 胰腺肿瘤细胞基质金属蛋白酶-9表达上调, 可将VEGF从ECM中释放出来, 使静止血管状态转变为活跃的血管生成状态[52]. 除了MMPs外, 蛋白酶(如纤溶酶)也可将ECM结合的VEGF释放为可溶形式[53]. 多种ECM成分包括纤维蛋白和I型胶原蛋白, 能够通过细胞因子的释放刺激ECs的迁移调控血管新生[43], 这些基质蛋白的浓度梯度本身可独立于细胞因子的刺激驱动ECs的迁移[54]. 此外, 肿瘤ECM中部分基质蛋白具有直接促血管生成活性, 如骨膜素(periostin)、纤连蛋白(fibronectin, FN)、骨桥蛋白(osteopontin)、生腱蛋白C(tenascins C)等, 同时也有部分ECM蛋白发挥血管抑制作用, 如血小板反应蛋白1(thrombospondin 1, THBS1)、骨连接蛋白和核心蛋白聚糖[11]. 肿瘤组织ECM重塑过程中还产生Ⅳ型和ⅩⅧ型胶原蛋白, 上述蛋白生物活性片段与完整胶原纤维竞争性结合于ECs表面的integrin, 抑制肿瘤血管新生[51].

2.2.2 基质硬度可调控肿瘤细胞和血管内皮细胞血管生成因子的表达及活性: 除ECM中部分基质蛋白本身生化因素的影响外, 由基质蛋白沉积、交联增强所致的肿瘤基质硬度增加, 同样参与调控肿瘤细胞和血管内皮细胞血管生成因子的表达活性. Rivron等[21,55]研究发现, 肿瘤组织基质硬度增高、组织收缩性增强, ECs感知这些微环境力学特性, 调节VEGF和VEGFR2表达直接影响肿瘤血管生成. 硬化的ECM通过促进内皮细胞迁移和通过诱导GATA2和转谷氨酰胺酶2(transglutaminase 2, TFII-I)转录, 增加内皮细胞生长及VEGFR2受体表达来促进血管生成[56,57]. 还有研究发现[50], 基质硬度力学信号既可通过激活integrin β1/PI3K/Akt信号通路上调肝癌细胞VEGF表达, 又可激活integrin αVβ5/Akt/Sp1通路上调血管内皮细胞VEGFR2的表达, 促进肝癌血管生成[58]. 基质硬度增加还可通过激活肝癌细胞HepG2中Wnt-β/catenin信号通路促进血管生成相关基因HIF-1α、VEGF的表达, 从而促进血管新生[59]. 赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)可催化ECM中胶原蛋白和弹性蛋白的交联, 在调控基质硬度方面发挥重要作用[60]. 在肝癌[61]、胃肠道肿瘤[60]和胰腺肿瘤[62]等肿瘤组织中LOX呈高表达, 其高表达可促进Ⅰ型胶原的表达和交联导致ECM硬度增加, 进而激活多种信号通路, 促进肿瘤血管新生. 在肝癌组织中, LOX高表达介导ECM硬度增加, 一方面通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)复合物以及PI3K和Akt过度磷酸化刺激肝癌细胞VEGF的表达; 另一方面, 在PDGFRβ的刺激下, 促进

Akt信号通路, 上调VEGF表达, 促进肿瘤血管新生[60]. VEGF表达升高又可反过来促进基质硬度的增高, 研究发现[63], VEGF可通过上调尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase plasminogen aetivator, uPA)/uPAR介导蛋白水解诱导基质降解, 致使ECM中胶原蛋白沉积并导致硬度增加, VEGF表达升高还可直接导致层粘连蛋白基质沉积, 诱导细胞外基质局部硬化并产生刚度梯度. 基质硬度增加还伴随血管生成相关细胞因子定位增加和MMP产生增加, 可以促进血管ECs的迁移, 而增加血管新生进程[54]. 此外, ECM机械力传递可通过细胞间粘附分子PECAM-1实现, 研究发现组织收缩时, 外围高变形区域PECAM-1$^+$细胞区域VEGFR2表达水平增加, 明显高于受组织收缩影响较小的中心区域, 且高变形区域细胞VEGF表达量明显高于中心区域; 当收缩受损时, 细胞VEGFR-2/PECAM-1$^+$表达下降, 因此组织收缩性通过调节VEGF和VEGFR-2的空间差异表达, 诱导ECs增殖局部差异促进血管结构的形成[55].

也有研究显示基质硬度增加抑制肿瘤血管新生. Li等[64]对神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)研究发现, 血管长度与NB组织的硬度呈负相关, 高基质硬度抑制YAP表达和核内聚集, 通过Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)调节丝氨酸/精氨酸剪接因子1(serine/arginine splicing factor 1, SRSF1)的表达, 抑制NB肿瘤细胞$VEGF_{165}$的表达和分泌, 从而抑制肿瘤血管生成. VEGF与VEGFR2的结合可被多种共受体蛋白修饰, 包括HSPG、NRP-1和integrin β1, 细胞-ECM相互作用可通过改变VEGF受体的迁移率和接近度以及VEGF内吞所需的其他细胞表面蛋白影响VEGF的结合与内化[65,66]. SACK等研究了ECM刚度对VEGF结合、加工和信号传导能力的影响, 发现ECM结合是VEGF内化所必需的, 连接于FN的integrin β1以硬度依赖的方式调节VEGF的摄取, 软基质上生长的血管内皮细胞integrin β1活化水平升高, VEGF基质结合增加, 形成更多FN-integrin β1-VEGF复合物, 促进VEGF内吞作用和细胞内信号的增强[67]. 还有研究显示[45], 高硬度基质会损害血管完整性并激活MMP, 上述研究提示基质硬度改变对不同肿瘤类型的血管新生调控存在促进或抑制的相反作用, 可能与肿瘤所处的不同病理微环境特征有关.

总之, 肿瘤微环境中ECM一方面可充当促血管生成因子和抗血管生成因子的储存库, 通过释放这些血管生成调控因子调控血管新生, 另一方面, 由ECM所致的硬度力学信号可调控肿瘤细胞和血管内皮细胞血管生成因子的表达及活性, 导致肿瘤组织中血管生成信号失衡, 对血管生成的调节呈现促血管新生和抑血管新生的双重作用. 但是, 基质硬度对血管生成因子的调控是一个复杂的过程, 其作用还需更多的研究加以明确.

3 基质硬度增加影响基质细胞功能进而调节肿瘤血管新生

基质细胞在ECM内的迁移、增殖和分泌活动是维持器官组织正常功能所必需的, 在肿瘤进展中具有重要作用[26,68]. 基质细胞具有ECM重塑性[26,68], ECM可释放多种细胞因子, 如TGF β1, 调节基质细胞的功能, 募集并诱导成纤维细胞分化为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、募集诱导巨噬细胞分化为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、诱导内皮细胞和上皮细胞(上皮-间质转化)及内皮细胞和周细胞的反应, 间接促进血管生成[21,46,55,69].

CAFs是肿瘤微环境中丰度较高的基质细胞群, 是一种具有机械活性的基质细胞, CAFs可通过生长因子信号传导、基质重塑和收缩行为促进血管生成. CAFs可分泌释放多种血管生成因子, 如VEGF, 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、FGF和CXCL12等, 当CAFs暴露于循环应变力或压缩力后, 会增加包括VEGF-A和基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor, SDF-1)等生长因子的表达, 从而导致血管生成增加[70]. 此外, CAFs在TGFβ影响下可获得强大的基质蛋白生物合成和沉积能力, CAFs分泌LOX和羟化酶, 可催化胶原蛋白与弹性蛋白和其他ECM分子的交联, 通过控制肿瘤基质的生物力学特性, 包括基质硬度、弹性和间质液压力, 间接调节肿瘤中的血管形成和血流[11].

ECs分泌单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)可促进单核细胞趋化迁移, 研究发现基质硬度改变对ECs表面ICAM-1和VCAM-1表达存在明显的调节, 8 kPa和40 kPa硬度基质促进内皮细胞ICAM-1和VCAM-1表达, 而20kPa硬度基质抑制内皮细胞ICAM-1和VCAM-1表达, 基质硬度调控内皮细胞ICAM-1和VCAM-1表达增加, 可诱导单核细胞的趋化性迁移和粘附, 粘附的单核细胞迁移到内膜, 分化为巨噬细胞, 介导血管壁的重塑[71,72].

总之, 基质细胞对肿瘤血管生成的调节是生物力学信号和生化信号互作的高度复杂的分子病理过程, 在解析硬度力学信号调控血管生成机制时, 应综合考虑这些因素.

4 展望

微环境中基质硬度增加不仅显著影响肿瘤血管出芽模式及血管密度, 同时改变血管内皮细胞间连接及血管的通透性, 表明生物力学因素在调控肿瘤血管新生及功能中发挥重要作用. 然而, 目前力学信号调控肿瘤血管新

生的确切机制及相关干预研究依然面临很多困难, 包括体外如何模拟血管及硬度力学微环境, 如何构建理想硬度关联动物模型, 如何建立硬度力学信号、流体剪切力及管腔压力对肿瘤TECs协同作用体系, 以及关键力学感应分子的筛查及鉴定, 硬度力学信号的干预靶点等. 虽然阻断硬度力学信号的药物, 如整合素抑制剂、Hippo/YAP通路抑制剂等临床试验已开展[73], 但最终能否实现临床应用尚需进一步的数据支撑. 令人倍感振奋的是, 一些新技术手段如微流控芯片、血管三维模拟、体内示踪技术、新型硬度基底细胞培养平台及不同硬度背景肿瘤动物模型的涌现, 必将逐步解决制约基质硬度调控肿瘤血管及其内在机制研究的瓶颈, 为未来基于硬度力学信号分子的诊疗应用带来希望.

5 参考文献

1 Ramanathan R, Olex AL, Dozmorov M, Bear HD, Fernandez LJ, Takabe K. Angiopoietin pathway gene expression associated with poor breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162: 191-198 [PMID: 28062977 DOI: 10.1007/s10549-017-4102-2]

2 Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186 [PMID: 4938153 DOI: 10.1056/nejm197111182852108]

3 Grothey A, Blay JY, Pavlakis N, Yoshino T, Bruix J. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 101993 [PMID: 32199197 DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101993]

4 Morse MA, Sun W, Kim R, He AR, Abada PB, Mynderse M, Finn RS. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 912-920 [PMID: 30274981 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1254]

5 Kerbel RS. Therapeutic implications of intrinsic or induced angiogenic growth factor redundancy in tumors revealed. *Cancer Cell* 2005; 8: 269-271 [PMID: 16226701 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.09.016]

6 Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 592-603 [PMID: 18650835 DOI: 10.1038/nrc2442]

7 Ayoub NM, Jaradat SK, Al-Shami KM, Alkhalifa AE. Targeting Angiogenesis in Breast Cancer: Current Evidence and Future Perspectives of Novel Anti-Angiogenic Approaches. *Front Pharmacol* 2022; 13: 838133 [PMID: 35281942 DOI: 10.3389/fphar.2022.838133]

8 Gupta MK, Qin RY. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1144-1155 [PMID: 12800214 DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1144]

9 Ribatti D, Vacca A, Nico B, Sansonno D, Dammacco F. Angiogenesis and anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 437-444 [PMID: 16870349 DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.06.002]

10 Pang R, Poon RT. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2006; 242: 151-167 [PMID: 16564617 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.01.008]

11 De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 457-474 [PMID: 28706266 DOI: 10.1038/nrc.2017.51]

12 Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9: 677-684 [PMID: 12778166 DOI: 10.1038/nm0603-677]

13 Gordon E, Schimmel L, Frye M. The Importance of Mechanical Forces for in vitro Endothelial Cell Biology. *Front Physiol* 2020; 11: 684 [PMID: 32625119 DOI: 10.3389/fphys.2020.00684]

14 Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, Reinhart-King CA, Margulies SS, Dembo M, Boettiger D, Hammer DA, Weaver VM. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 2005; 8: 241-254 [PMID: 16169468 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.08.010]

15 Bordeleau F, Mason BN, Lollis EM, Mazzola M, Zanotelli MR, Somasegar S, Califano JP, Montague C, LaValley DJ, Huynh J, Mencia-Trinchant N, Negrón Abril YL, Hassane DC, Bonassar LJ, Butcher JT, Weiss RS, Reinhart-King CA. Matrix stiffening promotes a tumor vasculature phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 492-497 [PMID: 28034921 DOI: 10.1073/pnas.1613855114]

16 Nguyen TV, Sleiman M, Moriarty T, Herrick WG, Peyton SR. Sorafenib resistance and JNK signaling in carcinoma during extracellular matrix stiffening. *Biomaterials* 2014; 35: 5749-5759 [PMID: 24726537 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.058]

17 Shen Y, Wang X, Lu J, Salfenmoser M, Wirsik NM, Schleussner N, Imle A, Freire Valls A, Radhakrishnan P, Liang J, Wang G, Muley T, Schneider M, Ruiz de Almodovar C, Diz-Muñoz A, Schmidt T. Reduction of Liver Metastasis Stiffness Improves Response to Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 800-817.e7 [PMID: 32516590 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.05.005]

18 Givens C, Tzima E. Endothelial Mechanosignaling: Does One Sensor Fit All? *Antioxid Redox Signal* 2016; 25: 373-388 [PMID: 27027326 DOI: 10.1089/ars.2015.6493]

19 Levental KR, Yu H, Kass L, Lakins JN, Egeblad M, Erler JT, Fong SF, Csiszar K, Giaccia A, Weninger W, Yamauchi M, Gasser DL, Weaver VM. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; 139: 891-906 [PMID: 19931152 DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.027]

20 Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol* 2012; 196: 395-406 [PMID: 22351925 DOI: 10.1083/jcb.201102147]

21 Rivron NC, Vrij EJ, Rouwkema J, Le Gac S, van den Berg A, Truckenmüller RK, van Blitterswijk CA. Tissue deformation spatially modulates VEGF signaling and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6886-6891 [PMID: 22511716 DOI: 10.1073/pnas.1201626109]

22 Rouwkema J, de Boer J, Van Blitterswijk CA. Endothelial cells assemble into a 3-dimensional prevascular network in a bone tissue engineering construct. *Tissue Eng* 2006; 12: 2685-2693 [PMID: 16995802 DOI: 10.1089/ten.2006.12.2685]

23 Viallard C, Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis* 2017; 20: 409-426 [PMID: 28660302 DOI: 10.1007/s10456-017-9562-9]

24 Guo Y, Mei F, Huang Y, Ma S, Wei Y, Zhang X, Xu M, He Y, Heng BC, Chen L, Deng X. Matrix stiffness modulates tip cell formation through the p-PXN-Rac1-YAP signaling axis. *Bioact Mater* 2022; 7: 364-376 [PMID: 34466738 DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.033]

25 Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci* 2018; 25: 21 [PMID: 29519245 DOI: 10.1186/s12929-018-0423-7]

26 Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, Fernandes AR. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30781344 DOI: 10.3390/ijms20040840]

27 Arishe OO, Ebeigbe AB, Webb RC. Mechanotransduction and Uterine Blood Flow in Preeclampsia: The Role of Mechanosensing Piezo 1 Ion Channels. *Am J Hypertens* 2020; 33: 1-9 [PMID: 31545339 DOI: 10.1093/ajh/hpz158]

28 Jung B, Obinata H, Galvani S, Mendelson K, Ding BS, Skoura A, Kinzel B, Brinkmann V, Rafii S, Evans T, Hla T. Flow-regulated endothelial S1P receptor-1 signaling sustains vascular

development. *Dev Cell* 2012; 23: 600-610 [PMID: 22975328 DOI: 10.1016/j.devcel.2012.07.015]
29 Matthews BD, Thodeti CK, Tytell JD, Mammoto A, Overby DR, Ingber DE. Ultra-rapid activation of TRPV4 ion channels by mechanical forces applied to cell surface beta1 integrins. *Integr Biol (Camb)* 2010; 2: 435-442 [PMID: 20725677 DOI: 10.1039/c0ib00034e]
30 Lee HS, Millward-Sadler SJ, Wright MO, Nuki G, Salter DM. Integrin and mechanosensitive ion channel-dependent tyrosine phosphorylation of focal adhesion proteins and beta-catenin in human articular chondrocytes after mechanical stimulation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1501-1509 [PMID: 10934648 DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1501]
31 Martinac B. Mechanosensitive ion channels: molecules of mechanotransduction. *J Cell Sci* 2004; 117: 2449-2460 [PMID: 15159450 DOI: 10.1242/jcs.01232]
32 Dombroski JA, Hope JM, Sarna NS, King MR. Channeling the Force: Piezo1 Mechanotransduction in Cancer Metastasis. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34831037 DOI: 10.3390/cells10112815]
33 Chen X, Wanggou S, Bodalia A, Zhu M, Dong W, Fan JJ, Yin WC, Min H-K, Hu M, Draghici D, Dou W, Li F, Coutinho FJ, Whetstone H, Kushida MM, Dirks PB, Song Y, Hui C-c, Sun Y, Wang L-Y, Li X, Huang X. A Feedforward Mechanism Mediated by Mechanosensitive Ion Channel PIEZO1 and Tissue Mechanics Promotes Glioma Aggression. *Neuron* 2018; 100: 799-815.e797 [DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.046]
34 Li M, Zhang X, Wang M, Wang Y, Qian J, Xing X, Wang Z, You Y, Guo K, Chen J, Gao D, Zhao Y, Zhang L, Chen R, Cui J, Ren Z. Activation of Piezo1 contributes to matrix stiffness-induced angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Commun (Lond)* 2022 [PMID: 36181398 DOI: 10.1002/cac2.12364]
35 Zhang J, Zhou Y, Huang T, Wu F, Liu L, Kwan JSH, Cheng ASL, Yu J, To KF, Kang W. PIEZO1 functions as a potential oncogene by promoting cell proliferation and migration in gastric carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2018; 57: 1144-1155 [PMID: 29683214 DOI: 10.1002/mc.22831]
36 Han Y, Liu C, Zhang D, Men H, Huo L, Geng Q, Wang S, Gao Y, Zhang W, Zhang Y, Jia Z. Mechanosensitive ion channel Piezo1 promotes prostate cancer development through the activation of the Akt/mTOR pathway and acceleration of cell cycle. *Int J Oncol* 2019; 55: 629-644 [PMID: 31322184 DOI: 10.3892/ijo.2019.4839]
37 Kang H, Hong Z, Zhong M, Klomp J, Bayless KJ, Mehta D, Karginov AV, Hu G, Malik AB. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316: C92-C103 [PMID: 30427721 DOI: 10.1152/ajpcell.00346.2018]
38 Adapala RK, Thoppil RJ, Ghosh K, Cappelli HC, Dudley AC, Paruchuri S, Keshamouni V, Klagsbrun M, Meszaros JG, Chilian WM, Ingber DE, Thodeti CK. Activation of mechanosensitive ion channel TRPV4 normalizes tumor vasculature and improves cancer therapy. *Oncogene* 2016; 35: 314-322 [PMID: 25867067 DOI: 10.1038/onc.2015.83]
39 Zhang C, Zhou T, Chen Z, Yan M, Li B, Lv H, Wang C, Xiang S, Shi L, Zhu Y, Ai D. Coupling of Integrin α5 to Annexin A2 by Flow Drives Endothelial Activation. *Circ Res* 2020; 127: 1074-1090 [PMID: 32673515 DOI: 10.1161/circresaha.120.316857]
40 Jalali S, del Pozo MA, Chen K, Miao H, Li Y, Schwartz MA, Shyy JY, Chien S. Integrin-mediated mechanotransduction requires its dynamic interaction with specific extracellular matrix (ECM) ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1042-1046 [PMID: 11158591 DOI: 10.1073/pnas.98.3.1042]
41 Bastounis EE, Yeh YT, Theriot JA. Subendothelial stiffness alters endothelial cell traction force generation while exerting a minimal effect on the transcriptome. *Sci Rep* 2019; 9: 18209 [PMID: 31796790 DOI: 10.1038/s41598-019-54336-2]
42 Lachowski D, Cortes E, Robinson B, Rice A, Rombouts K, Del Río Hernández AE. FAK controls the mechanical activation of YAP, a transcriptional regulator required for durotaxis. *FASEB J* 2018; 32: 1099-1107 [PMID: 29070586 DOI: 10.1096/fj.201700721R]
43 Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol* 2018; 81: 241-330 [PMID: 29310800 DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002]
44 Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 512-527 [PMID: 23313965 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.002]
45 Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* 2014; 15: 1243-1253 [PMID: 25381661 DOI: 10.15252/embr.201439246]
46 Arroyo AG, Iruela-Arispe ML. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovasc Res* 2010; 86: 226-235 [PMID: 20154066 DOI: 10.1093/cvr/cvq049]
47 Baluk P, Morikawa S, Haskell A, Mancuso M, McDonald DM. Abnormalities of basement membrane on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol* 2003; 163: 1801-1815 [PMID: 14578181 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63540-7]
48 Shao R, Bao S, Bai X, Blanchette C, Anderson RM, Dang T, Gishizky ML, Marks JR, Wang XF. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3992-4003 [PMID: 15082792 DOI: 10.1128/mcb.24.9.3992-4003.2004]
49 Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401-410 [PMID: 12778130 DOI: 10.1038/nrc1093]
50 Dong Y, Xie X, Wang Z, Hu C, Zheng Q, Wang Y, Chen R, Xue T, Chen J, Gao D, Wu W, Ren Z, Cui J. Increasing matrix stiffness upregulates vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma cells mediated by integrin β1. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444: 427-432 [PMID: 24472554 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.079]
51 Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 786-801 [PMID: 25415508 DOI: 10.1038/nrm3904]
52 Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z, Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 737-744 [PMID: 11025665 DOI: 10.1038/35036374]
53 Ferrara N. Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing: two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 687-690 [PMID: 20185770 DOI: 10.1091/mbc.e09-07-0590]
54 Senger DR, Perruzzi CA, Streit M, Koteliansky VE, de Fougerolles AR, Detmar M. The alpha(1)beta(1) and alpha(2)beta(1) integrins provide critical support for vascular endothelial growth factor signaling, endothelial cell migration, and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2002; 160: 195-204 [PMID: 11786413 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64363-5]
55 Egeblad M, Rasch MG, Weaver VM. Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 697-706 [PMID: 20822891 DOI: 10.1016/j.ceb.2010.08.015]
56 Liu J, Agarwal S. Mechanical signals activate vascular endothelial growth factor receptor-2 to upregulate endothelial cell proliferation during inflammation. *J Immunol* 2010; 185: 1215-1221 [PMID: 20548028 DOI: 10.4049/jimmunol.0903660]
57 Jones RA, Kotsakis P, Johnson TS, Chau DY, Ali S, Melino G, Griffin M. Matrix changes induced by transglutaminase 2 lead to inhibition of angiogenesis and tumor growth. *Cell Death Differ* 2006; 13: 1442-1453 [PMID: 16294209 DOI: 10.1038/sj.cdd.4401816]
58 Wang Y, Zhang X, Wang W, Xing X, Wu S, Dong Y, You Y, Chen R, Ren Z, Guo W, Cui J, Li W. Integrin αVβ5/Akt/Sp1 pathway participates in matrix stiffness-mediated effects on VEGFR2

upregulation in vascular endothelial cells. *Am J Cancer Res* 2020; 10: 2635-2648 [PMID: 32905444]
59 Xu X, Zhang Y, Wang X, Li S, Tang L. Substrate Stiffness Drives Epithelial to Mesenchymal Transition and Proliferation through the NEAT1-Wnt/β-Catenin Pathway in Liver Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34769497 DOI: 10.3390/ijms222112066]
60 Farhat A, Ferns GA, Ashrafi K, Arjmand MH. Lysyl Oxidase Mechanisms to Mediate Gastrointestinal Cancer Progression. *Gastrointest Tumors* 2021; 8: 33-40 [PMID: 34568293 DOI: 10.1159/000511244]
61 Kagan HM. Lysyl oxidase: mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 910-919 [PMID: 7899140 DOI: 10.1016/s0344-0338(11)80995-7]
62 Shintani Y, Hollingsworth MA, Wheelock MJ, Johnson KR. Collagen I promotes metastasis in pancreatic cancer by activating c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 and up-regulating N-cadherin expression. *Cancer Res* 2006; 66: 11745-11753 [PMID: 17178870 DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-2322]
63 Kretschmer M, Rüdiger D, Zahler S. Mechanical Aspects of Angiogenesis. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34638470 DOI: 10.3390/cancers13194987]
64 Li Y, Zhao L, Zhang H, Xie H. Extracellular matrix stiffness controls VEGF165 secretion and neuroblastoma angiogenesis via the YAP/RUNX2/SRSF1 axis. *Angiogenesis* 2022; 25: 13-14 [PMID: 34406547 DOI: 10.1007/s10456-021-09814-5]
65 Ballmer-Hofer K, Andersson AE, Ratcliffe LE, Berger P. Neuropilin-1 promotes VEGFR-2 trafficking through Rab11 vesicles thereby specifying signal output. *Blood* 2011; 118: 816-826 [PMID: 21586748 DOI: 10.1182/blood-2011-01-328773]
66 Antia M, Baneyx G, Kubow KE, Vogel V. Fibronectin in aging extracellular matrix fibrils is progressively unfolded by cells and elicits an enhanced rigidity response. *Faraday Discuss* 2008; 139: 229-49; discussion 309-25, 419-420 [PMID: 19048998 DOI: 10.1039/b718714a]
67 Sack KD, Teran M, Nugent MA. Extracellular Matrix Stiffness Controls VEGF Signaling and Processing in Endothelial Cells. *J Cell Physiol* 2016; 231: 2026-2039 [PMID: 26773314 DOI: 10.1002/jcp.25312]
68 Otranto M, Sarrazy V, Bonté F, Hinz B, Gabbiani G, Desmoulière A. The role of the myofibroblast in tumor stroma remodeling. *Cell Adh Migr* 2012; 6: 203-219 [PMID: 22568985 DOI: 10.4161/cam.20377]
69 Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 712-723 [PMID: 20865019 DOI: 10.1038/nri2852]
70 Miller B, Sewell-Loftin MK. Mechanoregulation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in Angiogenesis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 804934 [PMID: 35087885 DOI: 10.3389/fcvm.2021.804934]
71 Chen W, Tian B, Liang J, Yu S, Zhou Y, Li S. Matrix stiffness regulates the interactions between endothelial cells and monocytes. *Biomaterials* 2019; 221: 119362 [PMID: 31442696 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119362]
72 Scott HA, Quach B, Yang X, Ardekani S, Cabrera AP, Wilson R, Messaoudi-Powers I, Ghosh K. Matrix stiffness exerts biphasic control over monocyte-endothelial adhesion via Rho-mediated ICAM-1 clustering. *Integr Biol (Camb)* 2016; 8: 869-878 [PMID: 27444067 DOI: 10.1039/c6ib00084c]
73 Jiang Y, Zhang H, Wang J, Liu Y, Luo T, Hua H. Targeting extracellular matrix stiffness and mechanotransducers to improve cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2022; 15: 34 [PMID: 35331296 DOI: 10.1186/s13045-022-01252-0]

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10月28日; 30(20): 879-885

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.879

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

粪便乳铁蛋白动态分析对溃疡性结肠炎患者生物治疗反应性的预测价值

汤璧嘉, 竺久东, 严皓哲

汤璧嘉, 浙江海洋大学门诊部内科 浙江省舟山市 316021

竺久东, 浙江省舟山市普陀区人民医院呼吸内科 浙江省舟山市 316100

严皓哲, 浙江省舟山市普陀区人民医院消化内科 浙江省舟山市 316100

汤璧嘉, 主治医师. 主要研究方向为内科.

作者贡献分布: 汤璧嘉与严皓哲对此文所作贡献两均等; 此课题由汤璧嘉、竺久东和严皓哲设计; 研究过程由汤璧嘉、竺久东和严皓哲操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由严皓哲提供; 数据分析由竺久东、严皓哲完成; 论文写作由汤璧嘉及严皓哲完成.

通讯作者: 严皓哲, 主治医师, 316100, 浙江省舟山市普陀区东港街道文康街19号, 舟山市普陀区人民医院消化内科. 438326733@qq.com

收稿日期: 2022-07-14
修回日期: 2022-07-27
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-10-28

Value of dynamic analysis of fecal lactoferrin for prediction of response to biotherapy in patients with ulcerative colitis

Bi-Jia Tang, Jiu-Dong Zhu, Hao-Zhe Yan

Bi-Jia Tang, Department of Internal Medicine, Outpatient Department, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316021, Zhejiang Province, China

Jiu-Dong Zhu, Department of Respiratory Medicine, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

Hao-Zhe Yan, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Putuo District, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hao-Zhe Yan, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Putuo District, No. 19 Wenkang Street, Donggang Street, Putuo District, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China. 438326733@qq.com

Received: 2022-07-14
Revised: 2022-07-27
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-10-28

Abstract

BACKGROUND

Ulcerative colitis (UC) is a common intestinal inflammatory disease. Biological agents are an effective treatment for UC patients, but some patients are still unresponsive to biological therapy. Therefore, it is of great significance to explore the factors affecting the response to biological therapy.

AIM

To analyze the value of dynamic analysis of fecal lactoferrin (FL) in predicting the response to biotherapy in patients with UC.

METHODS

A total of 168 UC patients admitted to our hospital from July 2018 to September 2021 were selected as the research subjects. All patients were treated with adalimumab. After 12 wk of continuous treatment, they were divided into an effective group and an ineffective group according to the response to treatment. The rates of changes in general data, serum biomarkers, and fecal biomarkers were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the factors related to biotherapy responsiveness, and the area under the curve was calculated by ROC curve analysis.

RESULTS

There were 132 cases in the effective group and 36 in the ineffective group. After 2 wk of treatment, the rates of

changes of CRP, ESR, and PCT in the effective group were greater than those in the ineffective group. The change rates of FC, FL, M2-PK and MMP-9 were also higher than those of the ineffective group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that ESR, PCT, FC and FL were all predictive factors for the response to biotherapy in patients with UC (odds ratio = 0.943, 0.859, 0.964 and 0.875, respectively, $P < 0.05$ for all). The area under the curve (0.831) of FL was higher than those of ESR, CRP, PCT, FL, MMP-9 and M2-PK ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION

ESR, PCT, FC and FL can all predict the therapeutic response to biological therapy in UC patients, among which FL has the highest predictive value.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Lactoferrin; Dynamic analysis; Therapeutic reactivity

Citation: Tang BJ, Zhu JD, Yan HZ. Value of dynamic analysis of fecal lactoferrin for prediction of response to biotherapy in patients with ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(20): 879-885
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/879.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.879

摘要

背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临产常见肠道炎性疾病, 生物制剂是治疗该类患者的有效方式, 但部分患者仍对生物治疗无反应性, 故探讨影响生物治疗反应性相关因素的探讨具有重要意义.

目的

探讨粪便乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)动态分析对UC患者生物治疗反应性的预测价值.

方法

前瞻性选取2018-07/2021-09我院收治的168例UC患者作为研究对象, 所有患者均接受阿达木单抗治疗, 持续治疗12 wk后根据治疗反应性分为有效组和无效组. 比较两组一般资料、血清生物标志物以及粪便生物标志物的变化率, 应用多因素Logistic回归分析预测生物治疗反应性的相关因素并通过绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)分析曲线下面积.

结果

持续治疗12 wk后, 有效组为132例, 无效组为36例. 治疗2 wk后, 有效组、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、血细胞沉降率(errored second ratio, ESR)及降钙素原(procalcitonin, PCT)变化率高于无效组; 粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)、FL、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, M2-PK)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)变化率高于无效组($P<0.05$); Logistic回归分析结果显示ESR、PCT、FC以及FL变化率均为溃疡性结肠炎患者生物治疗反应性的预测因素, (OR值分别为0.943、0.859、0.964以及0.875, P均<0.05); FL的曲线下面积(0.831)均高于ESR、CRP、PCT、FL、MMP-9以及M2-PK($P<0.05$).

结论

ESR、PCT、FC以及FL均可对接受生物治疗的UC患者的治疗反映性进行预测, 其中FL的预测价值最高.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 乳铁蛋白; 动态分析; 治疗反应性

核心提要: 本研究通过研究粪便生物标志物粪便乳铁蛋白发现, 该物质可对生物治疗反应性进行预测, 在受试者工作曲线中去线下面积可达0.831.

文献来源: 汤璧嘉, 竺久东, 严皓哲. 粪便乳铁蛋白动态分析对溃疡性结肠炎患者生物治疗反应性的预测价值. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 879-885
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/879.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.879

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)一种病因尚不十分明确的慢性非特异终身性肠道炎性疾病[1]. 大部分患者经氨基水杨酸制剂、糖皮质激素等常规治疗后均可处于缓解期. 但仍有一部分患者仍治疗无反应. 对于此类患者而言生物制剂的应用为其打开了治疗新局面[2]. 但一项来自澳大利亚的回顾性临床研究中发现[3]246例接受生物制剂治疗的患者只有16%实现了临床缓解, 且约有1/3的患者治疗无反应. 对于治疗无反应患者尽早的进行外科治疗可极大程度上减轻疾病对其的影响, 否则错过最佳手术治疗则会增加死亡的几率. 因此对生物治疗反应性的预测极为重要. 内镜[4]是检测治疗反应性的金标准, 但部分患者对内镜检查持排斥态度, 限制其在临床的广泛使用. 血清生物标志物[5]因其具备快速、便捷以及经济适用性高等优势成为监测生物治疗反应性的重要方式, 但是外周血易受外界及自身多种因素干扰, 敏感性及特异性均较差. 近年来国外有研究[6]认为粪便生物标志物有着很好的临床应用前景, 相比较于血清标志物, 粪便生物标志物受外界影响因素小, 且具有肠道特异性, 叶院宁[7]的研究中发现将粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)用于炎性疾病的活动期预测中, 通过绘

制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)发现其的曲线下面积可达0.92. 粪便乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)是一种和FC有着相似结构的常肠道炎性物质, 故笔者团队以接受生物治疗的UC患者为研究对象, 探讨其对治疗反应性的预测价值, 结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 经院伦理委员会审核批准后, 前瞻性选取2018-07/2021-09我院收治的168例UC患者作为研究对象, 纳入标准: (1)符合UC的诊断标准[8]; (2)均处于活动期, Mayo评分为6-12分; (3)接受生物制剂治疗; (4)符合肠镜检查的适应征; (5)已签署知情同意书. 排除标准: (1)伴有严重肝肾功能损害者; (2)近期内有生物制剂治疗史; (3)伴有免疫系统疾者.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 所有患者均接受阿达木单抗注射液(注册证号S20160019 规格 40 mg/支)治疗, 首次皮下注射160 mg, 第二、三周80 mg, 第四周40 mg, 随后每周皮下注射20 mg, 持续治疗12 wk.

1.2.2 研究方案: 治疗12 wk后根据治疗效果分为有效组(n = 132)和无效组(n = 36), 比较两组患者一般资料.

1.2.3 治疗反应性的评价: 采用Mayo[9]评分将治疗反应性分为缓解期、轻度活动、中度活动以及重度活动. Mayo评分总分12分, 0-2分为缓解期, 3-5分为轻度活动, 6-10分为中度活动, 11-12分为重度活动. 若Mayo评分显示病情处于缓解期或者轻度活动则纳为有效组, 中度活动和重度活动则纳入无效组.

1.2.4 血清学指标: 分别于入院时以及治疗2 wk后. 抽取空腹静脉血, 血液经离心处理后取上方清液, 采用酶联免疫吸附法检测C反应蛋白(C reactive protein, CRP), 红细胞沉降率(erythrocytesedimentationrate, ESR)及降钙素原(procalcitonin, PCT)水平.

1.2.5 粪便生物标志物检测: 于入院第1天以及治疗2 wk后, 留取粪便5 g-10 g, 保存于-20 ℃冰箱. 将粪便标本解冻后, 取约100 mg粪便放入试管中并称其质重, 按照质量/容积(kg/L) = 1:100 FL; 1:50 FC; 1:100丙酮酸激酶(pyruvate kinase, M2-PK); 1:50基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)的比例加入相应萃取液, 混匀后取上清夜0.5 mL-1.0 mL留存备用. 严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作程序.

1.2.6 质量控制: 参与本研究的所有检验医师均于试验前进行统一培训, 所有研究对象的血清以及粪便生物标志物的检测均由同一医师采用同一机器进行.

统计学处理 采用SPSS 25.0版统计学软件分析, 计量资料等采用(mean±SD)表示, 组间比较采用两独立样本t检验; 计数资料用[(n)%]表示, 采用χ^2检验; 采用多因素Logistic回归分析预测生物治疗反应性的相关因素, 采用De Long法秩和检验比较两种模型的曲线下面积, 以P＜0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗反应性结果 持续治疗12 wk后, 有效组为132例(缓解期90例, 轻度活动42例), 无效组为36例(中度活28例, 重度活动8例).

2.2 两组患者一般资料对比 两组性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义, 见表1.

2.3 两组血清生物标志物治疗前后变化率比较 治疗2 wk后, 有效组ESR、CRP以及PCT变化率高于无效组(P<0.05), 见表2.

2.4 两组粪便生物标志物治疗前后变化率比较 治疗2 wk后, 有效组FL、MMP-9、FC以及M2-PK变化率高于无效组(P<0.05), 见表3.

2.5 UC患者生物治疗反应性的预测因素分析 Logistic回归分析结果显示ESR、PCT、FC以及FL变化率均为UC患者生物治疗反应性的预测因素, OR值分别为0.943、0.859、0.964以及0.875, P均<0.05, 见表4.

2.6 血清生物标志物和粪便标志物对生物治疗反应性的预测效能 FL变化率对生物治疗反应性预测的曲线下面积(0.831)均高于ESR、CRP、PCT、FL、MMP-9以及M2-P(P<0.05), 见图1, 表5.

3 讨论

UC是由多种因素共同作用而导致的一种慢性肠道炎症性疾病[10,11]. 药物治疗是其首选治疗方式, 对于中重度活动期患者而言采用常规药物治疗难以达到令人满意的治疗效果[12,13]. 此时生物制剂在该类患者的治疗中担任重要角色, 但是有研究报道[14], 即使临床实践中严格按照指南进行治疗, 治疗效果仍难以提高. 同时崔龙[15]的研究中发现, 患者因个体差异性对于生物制剂的治疗反应性存在众多差异, 延误后期治疗, 不仅增加患者罹患中毒性巨结肠的风险, 还对其生命安全造成威胁. 故对治疗反应性的预测对患者至关重要. 有研究表明[16]粪便炎性标志物能反应UC患者的病情, 更适合在临床中广泛使用. 但当前常用粪便生物标志物种类繁多, 故本研究旨在寻求对生物治疗反应性预测敏感度较高的生物标志物, 从而为临床的治疗提供更为有效的参考依据.

本研究中治疗两周后两组血清生物标志物以及粪便生物标志物变化率对比均具有统计学意义, 且有效组高于无效组, 说明上述两种标志物可对治疗反应性进行预测. 由于UC是一种由肠道菌群参与并在异常免疫介

表 1　两组一般资料比较[(*n*)%, (mean ± SD)]

因素	有效组(*n* = 132)	无效组(*n* = 36)	t/χ^2	*P*
年龄(岁)	49.57 ± 4.22	49.23 ± 3.60	0.342	0.735
男(例)	68(51.52)	20(55.56)	0.092	0.760
BMI(kg/m^2)	23.42 ± 2.43	23.76 ± 2.19	0.570	0.573
高血压(例)	64(48.48)	16(44.44)	0.096	0.960
糖尿病(例)	54(40.91)	18(50.00)	0.477	0.489
吸烟(例)	56(42.42)	14(38.88)	0.073	0.787
饮酒(例)	78(59.09)	24(66.67)	0.340	0.559
病变范围(例)				
直肠型	44(33.33)	8(22.22)		
左半结肠型	62(46.97)	12(33.33)	0.806	0.369
广泛结肠型	26(19.70)	16(44.45)		

BMI: 身体质量指数.

表 2　两组血清生物标志物治疗前后变化率比较(mean ± SD)

因素	时间	有效组(*n* = 132)	无效组(*n* = 36)	*t*	*P*
CRP(mg/L)	治疗前	25.04 ± 7.19	24.37 ± 7.03	−0.500	0.617
	治疗2 wk后	10.17 ± 3.09	11.61 ± 3.76	1.895	0.060
	差值	14.87 ± 4.25	12.76 ± 4.71	−2.177	0.031
	变化率	59.21 ± 11.97	51.74 ± 10.86	−3.374	0.001
ESR(mm/h)	治疗前	29.36 ± 6.9	28.32 ± 8.02	−0.777	0.438
	治疗2 wk周后	13.98 ± 4.26	15.37 ± 5.05	1.656	0.100
	差值	15.39 ± 5.07	12.95 ± 3.97	−2.551	0.012
	变化率	51.96 ± 10.89	45.78 ± 9.10	−3.088	0.002
PCT(μg/L)	治疗前	8.96 ± 2.35	8.87 ± 2.46	−0.199	0.842
	治疗2 wk后	6.76 ± 1.88	7.06 ± 1.96	0.856	0.393
	差值	2.20 ± 0.66	1.81 ± 0.50	−3.187	0.002
	变化率	24.77 ± 4.66	20.26 ± 3.79	−5.344	0.000

CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 血细胞沉降率.

导下的慢性非特异性炎症性肠病, 故大量的中性粒细胞可通过受损的肠道屏障进入至肠腔, 导致血清中炎症标志物水平呈异常上升[17,18], 且研究表明[19]血清生物学标志水平同病情严重程度呈正相关. 通过观察肠黏膜组织与粪便中粪便标志物的关系, 发现机体白细胞注入血液并聚集于炎症反应区域后可随粪便排出[20], 此结果显示粪便中可含有炎症标志物, 并且病情越严重肠道黏膜屏障损伤越严重, 进而使得大量的炎性分泌物通过肠道屏障进入至肠腔, 粪便中炎症水平越高. 另外通过绘制ROC曲线得知, FL的变化率对生物治疗反应性预测的曲线下面积(0.831)均高于ESR、CRP、PCT、FL、MMP-9以及M2-PK(*P*<0.05), 说明FL对生物治疗反应性的预测价值最高. 研究表明[21]粪便FL是一种从肠道炎症部位漏出的蛋白, 相比较于众多有炎症因子参与的疾病而言, 粪便中的炎症标记物更具有敏感性及特异性. 同时据报道粪便[22]FL和检测肠道炎症的“金标准”相关性良好, 因此相比较其他血清炎症因子或粪便标志物, 粪便FL对治疗反应性的预测价值更好.

本研究中Logistic回归分析结果显示ESR、PCT、FC以及FL变化率均为UC患者生物治疗反应性的预测因素, OR值分别为0.943、0.859、0.964以及0.875, *P*均<0.05, 说明上述物质可以更好的对UC进行预测. 当机体在炎症等多种病理情况的影响下, ESR发生异常升高[23], 刘丹等[24]的研究中发现ESR与UC活动度和病情严重程度密切相关. 另外[25]ESR异常升高多提示肠黏膜受损、肠道屏障功能降低; PCT是一种无激素活性的糖蛋白, 当机体处于感染时其水平也呈异常升高. 粪便FL和FC是近年来新发现的一种理化性质较为稳定的急性炎症标志物[26], 可特异性地在中性粒细胞、单核巨噬细胞、肠道内皮细胞中表达, 故当采用生物制剂治疗该疾

表 3　两组粪便生物标志物治疗前后变化率比较(mean ± SD)

因素	时间	有效组(n = 132)	无效组(n = 36)	t	P
FC(μg/g)	治疗前	397.25 ± 103.47	387.75 ± 115.27	−0.477	0.634
	治疗2 wk后	107.05 ± 21.92	117.86 ± 20.08	0.934	0.352
	差值	290.2 ± 87.05	269.89 ± 84.57	−1.095	0.275
	变化率	72.09 ± 14.24	67.71 ± 13.71	−1.647	0.101
FL(μg/g)	治疗前	534.23 ± 110.13	527.24 ± 103.47	−0.341	0.733
	治疗2 wk后	267.89 ± 75.2	328.35 ± 82.03	4.193	<0.001
	差值	266.33 ± 76.33	198.89 ± 53.98	−4.968	<0.001
	变化率	49.82 ± 9.60	37.86 ± 8.14	−6.833	<0.001
MMP−9(ng/L)	治疗前	34.6 ± 8.15	33.18 ± 7.15	−0.945	0.346
	治疗2 wk后	16.35 ± 5.31	17.05 ± 5.32	0.700	0.485
	差值	18.25 ± 5.55	16.13 ± 4.01	−2.081	0.039
	变化率	52.78 ± 9.90	48.83 ± 10.19	−2.109	0.036
M2−PK(IU/mL)	治疗前	513.9 ± 119.39	497.46 ± 117.11	−0.735	0.463
	治疗2 wk后	234.34 ± 82.59	240.96 ± 76.94	0.629	0.530
	差值	279.57 ± 87.13	256.50 ± 80.91	−1.615	0.108
	变化率	54.38 ± 11.12	50.73 ± 9.90	−1.782	0.047

FC: 钙卫蛋白; FL: 粪便乳铁蛋白; MMP−9: 基质金属蛋白酶−9; M2−PK: 丙酮酸激酶.

表 4　生物治疗反应性的预测结果

变量	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
ESR变化率	−0.058	0.026	5.010	0.025	0.943	0.896	0.993
PCT变化率	−0.152	0.054	7.812	0.005	0.859	0.772	0.956
FC变化率	−0.037	0.018	4.380	0.036	0.964	0.931	0.998
FL变化率	−0.134	0.031	19.261	0.000	0.875	0.824	0.929
常量	13.432	2.707	24.616	0.000	681502.793		

FC: 钙卫蛋白; FL: 粪便乳铁蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 血细胞沉降率.

病后, 通过特异性的同细胞表面TNF受体相结合而发挥其抗炎作用, 进而使得炎症因子的表达水平下降, 因此上述物质水平可对治疗反应性进行预测.

4 结论

综上所述, 血清生物标志物和粪便生物标志物均可对溃疡性结肠炎生物治疗反应性进行预测, 其中FL变化率对生物治疗反应性预测的价值最高. 但由于本研究所纳入样本量小, 随访以及治疗时间短, 可能使研究结果出现偏倚, 另外本研究仅研究单个生物标志物的预测救治, 而未将不同指标的联合预测价值进行研究, 故在之后的研究中应扩大样本量延长治疗时间, 并对各指标联合的价值进行进一步研究.

文章亮点

实验背景

结肠黏膜和黏膜下层炎症为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的主要病理特点, 发生病变后中性粒细胞可通过受损的肠道屏障进入至肠腔, 致使粪便中存在大量的炎症标志物. 粪便乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)和粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是具有相同结构的肠道炎性物质, 可能会对生物治疗的反应性进行预测.

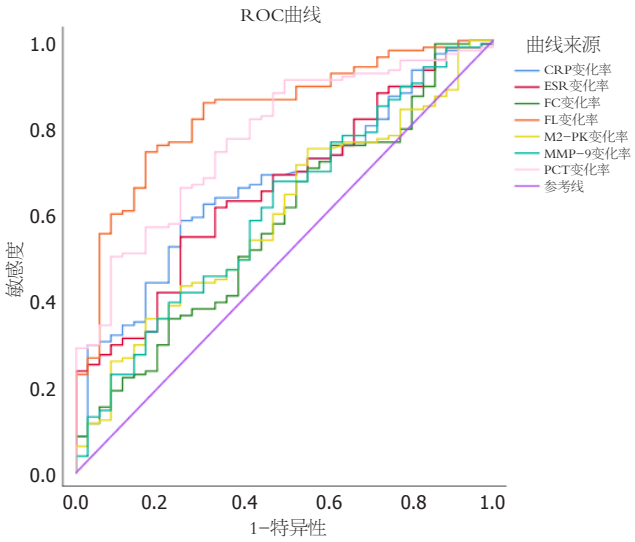
实验动机

运用FC、FL评估生物治疗反应性, 分析影响生物治疗的相关因素, 从而进行相应治疗, 达到提高生物治疗反应性的目的.

表 5　血清和粪便生物标志物曲线下面积对比

指标	曲线下面积	标准误	*P*	95%CI	
				下限	上限
CRP变化率	0.671	0.047	0.000	0.579	0.763
ESR变化率	0.658	0.048	0.001	0.564	0.751
PCT变化率	0.774	0.041	0.000	0.693	0.855
FC变化率	0.577	0.053	0.151	0.472	0.681
FL变化率	0.831	0.037	0.000	0.759	0.903
MMP-9变化率	0.608	0.052	0.040	0.505	0.710
M2-PK变化率	0.593	0.051	0.069	0.493	0.692
FL变化率 *vs* ESR变化率		Z = 2.962	0.003		
FL变化率 *vs* M2变化率		Z = 3.64	0.000		
FL变化率 *vs* MMP变化率		Z = 3.571	0.000		
FL变化率 *vs* PCT变化率		Z = 2.022	0.043		
FL变化率 *vs* CRP变化率		Z = 3.107	0.002		

FC: 钙卫蛋白; FL: 粪便乳铁蛋白; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; M2-PK: 丙酮酸激酶; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 血细胞沉降率.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.879 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　血清生物标志物和粪便标志物对生物治疗反应性的预测效能. FC: 钙卫蛋白; FL: 粪便乳铁蛋白; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; M2-PK: 丙酮酸激酶; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 血细胞沉降率.

实验目标

本研究通过粪便生物标志物的检测, 寻找预测生物治疗反应性的敏感指标, 为临床提供治疗予以指导.

实验方法

本研究通过采用多因素Logistic回归分析筛选影响生物治疗反应性的相关因素, 继而绘制受试者工作曲线对相关因素的预测效能进行分析, 以曲线下面积表示.

实验结果

本研究结果发现红细胞沉降率(erythrocytesedimentationrate, ESR)及降钙素原(procalcitonin, PCT)、FC、FL均可对UC治疗反应性进行预测, 其中以FL的预测价值最高.

实验结论

本研究达到了实验目标, 研究结果显示FC、FL可以对溃疡性结肠炎生物治疗的反应性进行预测, 其中FL预测的曲线下面积0.831最高.

展望前景

治疗反应性于患者具有重要的意义, 对于生物治疗反应性的预测不仅可降低经济负担, 还可避免病情加重, 减轻疾病的影响, 更有助于病情的稳定. 但是本研究在诸

多的粪便生物标志物中选取FC、FL属本研究的不足, 在日后的研究应纳入更多的粪便生物标志物进行研究.

5 参考文献

1 丁栋, 李佳妮, 齐冉, 陆源, 杨勇. 溃疡性结肠炎的研究进展. 药学研究 2017; 36: 404-408 [DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2017.07.010]
2 Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL; Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2018; 83: 144-167 [PMID: 29502901 DOI: 10.1016/j.rgmx.2017.08.006]
3 Dreesen E, Baert F, Laharie D, Bossuyt P, Bouhnik Y, Buisson A, Lambrecht G, Louis E, Oldenburg B, Pariente B, Pierik M, van der Woude CJ, D'Haens G, Vermeire S, Gils A. Monitoring a Combination of Calprotectin and Infliximab Identifies Patients With Mucosal Healing of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 637-646.e11 [PMID: 31128336 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.029]
4 赵春山, 曹晓沧, 王邦茂. 生物制剂时代溃疡性结肠炎的手术治疗. 中华消化外科杂志 2016; 15: 1226-1230 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.12.018]
5 蔡云平, 陶钱红, 王家辉, 姚鸿迪, 方诗洁, 吕文. 血清C-反应蛋白、白蛋白及腹部超声弹性成像技术对活动期克罗恩病患者抗肿瘤坏死因子-α单克隆抗体治疗疗效的预测价值. 实用医学杂志 2021; 37: 2630-2635 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.20.012]
6 Galipeau HJ, Caminero A, Turpin W, Bermudez-Brito M, Santiago A, Libertucci J, Constante M, Raygoza Garay JA, Rueda G, Armstrong S, Clarizio A, Smith MI, Surette MG, Bercik P; CCC Genetics, Environmental, Microbial Project Research Consortium, Croitoru K, Verdu EF. Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021; 160: 1532-1545 [PMID: 33310084 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.004]
7 叶院宁, 余纳, 孙文荣, 张钰坪, 陆恒, 吴晓辰, 王少东, 汪芳裕. 粪便新喋呤及钙卫蛋白对炎症性肠病活动性的诊断价值. 医学研究生学报 2016; 29: 159-164 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.02.009]
8 中华中医药学会. 溃疡性结肠炎诊疗指南. 中国中医药现代远程教育 2011; 9: 126-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.10.091]
9 Giannaka M, Andrigiannakis A, Dimitriadis Z, Fandridis E, Kapreli E, Strimpakos N. Cross-cultural validation of the Oxford Elbow Score and Mayo Elbow Performance Score in Greek. *Musculoskelet Sci Pract* 2022; 57: 102499 [PMID: 34999382 DOI: 10.1016/j.msksp.2021.102499]
10 朱鹏, 覃刚, 吴莉莉. 炎症性肠病中微小RNA的功能及临床研究进展. 河北医药 2022; 44: 603-607, 613 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.04.033]
11 Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 545-553 [PMID: 30994521 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001212]
12 Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, Deshpande NP, Faith JJ, Clemente JC, Paramsothy R, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Lin E, Borody TJ, Wilkins MR, Colombel JF, Mitchell HM, Kaakoush NO. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1440-1454.e2 [PMID: 30529583 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.001]
13 Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, Vatanen T, Hall AB, Mallick H, McIver LJ, Sauk JS, Wilson RG, Stevens BW, Scott JM, Pierce K, Deik AA, Bullock K, Imhann F, Porter JA, Zhernakova A, Fu J, Weersma RK, Wijmenga C, Clish CB, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2019; 4: 293-305 [PMID: 30531976 DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4]
14 Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 564-574 [PMID: 33148393 DOI: 10.3238/arztebl.2020.0564]
15 崔龙. 重视外科手术在我国溃疡性结肠炎治疗中的作用. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 319-322 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.04.006]
16 Zhou HY, Guo B, Lufumpa E, Li XM, Chen LH, Meng X, Li BZ. Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Immunol Invest* 2021; 50: 323-337 [PMID: 32009472 DOI: 10.1080/08820139.2020.1714650]
17 李息友, 邱晓敏, 曹杰. 炎症性肠病活动期患者肠黏膜白细胞介素-22结合蛋白及细胞因子表达研究. 右江医学 2019; 47: 98-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2019.02.005]
18 林安娜. 部分炎性细胞因子在溃疡性结肠炎患者中的表达及其对预后的影响. 广东: 南方医科大学, 2016 [DOI: 10.7666/d.Y3117040]
19 Zhang MH, Wang HG, Shi YT, Zhou JF, Yan W, Ma TH, Wu SN, Yang XZ. Efficacy of Serum Total Bilirubin in Predicting the Severity of Ulcerative Colitis: A Cross-Sectional Study. *Ann Clin Lab Sci* 2020; 50: 228-232 [PMID: 32366561]
20 Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-1461 [PMID: 31945371 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006]
21 Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, Johanns J, Leong RW, Hisamatsu T, Van Assche G, Danese S, Abreu MT, Sands BE, Sandborn WJ. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2244-2255.e9 [PMID: 31816446 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.059]
22 Milajerdi A, Sadeghi O, Siadat SD, Keshavarz SA, Sima A, Vahedi H, Adibi P, Esmaillzadeh A. A randomized controlled trial investigating the effect of a diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols on the intestinal microbiome and inflammation in patients with ulcerative colitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 201 [PMID: 32070388 DOI: 10.1186/s13063-020-4108-7]
23 孙建明, 孙晓琳. 粪便乳铁蛋白、M_2型丙酮酸激酶与溃疡性结肠炎的相关性研究. 中国医药指南 2018; 16: 51 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2018.34.037]
24 刘丹, 周磊. 溃疡性结肠炎患者血小板、C反应蛋白、血沉的临床意义. 中国现代药物应用 2015: 13-15 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.18.008]
25 Sorrentino D, Gray JM. Timely Monitoring of Inflammation by Fecal Lactoferrin Rapidly Predicts Therapeutic Response in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1237-1247 [PMID: 33501943 DOI: 10.1093/ibd/izaa348]
26 Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 694-709 [PMID: 31777929 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz195]

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10月28日; 30(20): 886-891

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.886

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

文献综述 REVIEW

肠易激综合征与食物不耐受研究进展

张向荣, 张艳丽

张向荣, 北京中医药大学中日友好医院临床医学院 北京市 100029

张艳丽, 中日友好医院消化科 北京市 100029

张向荣, 2021级硕士研究生, 研究方向为功能性胃肠病.

作者贡献分布: 本综述由张向荣完成; 张艳丽审校.

基金项目: 国家重点临床专科建设项目, No. 2021-QTL-015.

通讯作者: 张艳丽, 副主任医师, 副教授, 100029, 北京市朝阳区樱花东街2号, 中日友好医院消化科. 13521234067@163.com

收稿日期: 2022-06-20
修回日期: 2022-08-01
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-10-28

Progress in understanding of relationship between irritable bowel syndrome and food intolerance

Xiang-Rong Zhang, Yan-Li Zhang

Xiang-Rong Zhang, School of Clinical Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Yan-Li Zhang, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Supported by: National Key Clinical Specialties Construction Project, No. 2021-QTL-015.

Corresponding author: Yan-Li Zhang, Deputy Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, No. 2 Yinghua East Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China. 13521234067@163.com

Received: 2022-06-20
Revised: 2022-08-01
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-10-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder, and more and more studies have found that food intolerance is involved in the pathogenesis of IBS. About two-thirds of IBS patients experience clinical symptoms induced by food intolerance, including gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, bloating, diarrhea, or constipation. A small number of patients also experience circulatory, respiratory, neurological, and other systemic symptoms. The exact mechanism by which food intolerance is involved in IBS is not fully understood. Common types of food intolerance include lactose intolerance, gluten intolerance, FODMAP intolerance, and histamine intolerance, among which lactose intolerance and FODMAP intolerance are more common in IBS patients. In this paper, we review the types of food intolerance in IBS and the role of food intolerance in the pathogenesis and intervention of IBS.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Food intolerance; FODMAP; Lactose intolerance; Histamine; Gluten

Citation: Zhang XR, Zhang YL. Progress in understanding of relationship between irritable bowel syndrome and food intolerance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(20): 886-891
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/886.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.886

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病, 越来越多的研究发现食物不耐受参与IBS的发病. 大约有三分之二的IBS患者出现过食物不耐受诱发的临床症状, 表现为腹痛、

腹胀、腹泻或便秘等胃肠道症状, 少数患者还会出现循环、呼吸、神经等其他系统症状. 目前食物不耐受参与IBS的确切机制尚不完全清楚. 常见食物不耐受的类型有乳糖不耐受、麸质不耐受、可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides and monosaccharides and polyols, FODMAP)不耐受、组胺不耐受等, 其中乳糖不耐受、FODMAP不耐受在IBS患者中更多见. 本文对IBS中食物不耐受的类型、食物不耐受参与IBS发病机制及干预治疗进行综述.

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

关键词: 肠易激综合征; 食物不耐受; FODMAP; 乳糖不耐受; 组胺; 麸质

核心提要: 食物不耐受在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者中非常常见, 临床可表现为乳糖、可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides and monosaccharides and polyols, FODMAP)、麸质等不耐受, 可通过食物超敏反应、生物活性化学物质等机制参与IBS发病. 针对性的饮食干预是目前主要的干预治疗方式. 如低FODMAP饮食对IBS患者的疗效已被证实.

文献来源: 张向荣, 张艳丽. 肠易激综合征与食物不耐受研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 886-891
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/886.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.886

0 引言

肠易激综合征是以反复出现腹痛、腹胀、腹泻、便秘等胃肠道症状为主要特征的一种常见的功能性胃肠道疾病. 其发生机制尚不明确, 与内脏高敏感、感染、肠道炎症、遗传易感性、肠道菌群以及食物不耐受等多种因素相关[1]. 根据美国国家过敏和传染病研究所(The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID)2010年发布的权威定义, 食物不耐受是指某些食物或食物成分能够引起非免疫学机制的可重复的不良反应[2]. 据统计, 食物不耐受在世界范围内影响多达15%-20%的人口[3]. 近年来, 食物不耐受在IBS发病中的作用受到越来越多学者的关注. 大多数肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者认为他们的胃肠道症状与对某些食物的不耐受有关[4], 一项调查研究发现, 64%的IBS患者有过饮食诱发的胃肠道症状的发作[5].

1 常见的食物不耐受类型

1.1 FODMAP 可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides and monosaccharides and polyols, FODMAP)的缩写词, 是一组不易被小肠吸收的短链碳水化合物. 它们广泛存在于各种食物中, 如水果、蔬菜、牛奶、小麦、黑麦等. 这组饮食已经被证实能够触发功能性胃肠病患者的胃肠道症状, 例如腹痛、腹胀、大便习惯改变等[6]. 低FODMAP饮食已被广泛研究, 并证实其改善胃肠道症状的有效性, 尤其是在IBS患者中[7], 英国饮食协会已将低FODMAP饮食列入肠易激综合征的临床指南中[8].

1.2 麸质不耐受 麸质的摄入可能导致三种不同的临床疾病的发生:乳糜泻、麸质过敏和非乳糜泻性麸质敏感(non-celiac gluten sensitivity, NCGS). 其中乳糜泻是一种自身免疫性疾病, 麸质过敏是免疫相关的食物不良反应, 这两种疾病有严格的诊断标准和相应的生物标志物, 而非乳糜泻性麸质敏感没有明确的诊断标准和生物标志物. 麸质不耐受的临床表现多为摄入麸质后几个小时到几天内出现的腹胀、腹痛、腹泻、恶心等胃肠道症状, 一些患者还会出现头痛、疲倦、焦虑等肠外症状, 在一项针对儿童的麸质敏感性研究试验中发现, 麸质敏感的儿童肠内症状多见, 而肠外症状较少出现[9].

1.3 乳糖不耐受 乳糖不耐受是一种由于乳糖酶缺乏而导致乳糖吸收不良的临床症状. 据统计, 全世界乳糖不耐受的实际发病率估计超过65%[10], 并且在各个国家和地区之间存在很大的差异[11]. 乳糖是哺乳动物乳汁中一种双糖, 能被乳糖酶水解成能够被人体吸收的葡萄糖和半乳糖. 对新生儿来说, 在母乳喂养过程中消化乳糖的能力是必不可少的, 之后乳糖酶的活性会逐渐下降. 当乳糖酶活性低于50%时会表现出相应的不耐受症状, 乳糖酶活性降低导致肠道对乳糖的吸收减少, 从而可能导致腹痛、腹胀、腹泻、食欲不振等胃肠道症状的出现[12].

1.4 组胺不耐受 组胺是一种生物胺, 它不仅存在于人体中, 影响着各种组织和细胞的生理功能, 也存在于很多食物中, 如水果、蔬菜, 以及发酵的食物、罐头、即食食品等. 组胺不耐受是由于摄入或积累组胺在增加而产生的一系列不良反应, 也可以定义为由于体内二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)活性降低使组胺在肠内代谢能力下降, 导致其在血浆中积累并出现不良反应. 组胺不耐受可导致非特异性胃肠道症状和肠外症状, 这些症状可以单独出现, 也可以合并出现. 其中胃肠道症状是组胺不耐受最为常见的临床表现. 如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等, 同时可以出现心动过速、血压下降、头晕等

循环系统症状, 慢性流鼻涕、打喷嚏发作等呼吸系统症状, 头痛、偏头痛等神经系统症状以及妇科症状[13].

2 IBS患者的食物不耐受

2.1 FODMAP与IBS 大约三分之二的IBS患者报告会出现由食物引起的腹泻、腹痛、腹胀、便秘等胃肠道症状[5]. 其中, FODMAP是引起IBS患者症状最常见的食物诱因[14]. 低FODMAP饮食已被列入IBS的临床指南用于改善症状, 很多临床试验评估了低FODMAP饮食在减轻IBS症状方面的功效[15], 如Staudacher等[16]首次完成了实施三个阶段(限制、重新引入和个性化)低FODMAP饮食后随访IBS患者的研究, 结果表明, 三分之二的患者在长期个性化低FODMAP饮食后症状有所改善, 其中28%的患者症状轻微, 不再符合IBS的标准, 证实了低FODMAP饮食能有效缓解IBS症状. 多项临床研究将低FODMAP饮食与地中海饮食等其他饮食干预措施以及安慰剂等饮食干预进行随机对照, 结果表明低FODMAP饮食在改善IBS患者整体症状、降低IBS-SSS评分等方面均优于对照组[17].

2.2 麸质不耐受与IBS 有报道称, 一部分不患有乳糜泻的IBS患者在摄入含有麸质的食物时也会加重胃肠道症状[18], 在排除乳糜泻和麸质过敏两种诊断后, 通常将食用含有麸质的食物后出现腹痛、腹泻、胀气等胃肠道症状的情况称为非乳糜泻性麸质敏感[19]. 很多IBS患者认为自己对麸质不耐受, 当他们食用含有麸质的食物后, 症状加重, 且随着含麸质的食物从饮食中撤出, 症状逐渐改善. 有研究发现[20]诊断为非乳糜泻性麸质敏感的患者与诊断IBS的患者有一定的重叠, 但是目前尚不清楚IBS与NCGS之间的关系. 认为自己患有NCGS的患者通常在摄入小麦后出现胃肠道反应, 而小麦种除了蛋白成分还含有FODMAP成分的果聚糖等, 因此, 在目前没有特定生物标志物的情况下, 临床实践中可以考虑随机双盲安慰剂对照交叉试验来判断IBS患者是否存在NCGS, 目前这一方法还未被广泛使用.

2.3 乳糖不耐受与IBS 乳糖不耐受在IBS患者中也非常常见, 乳糖不耐受的症状与IBS症状相似, 两者的区别是乳糖不耐受仅在摄入含有乳糖的食物后才会出现症状, 大多数人在日常生活中摄入含有乳糖食物的频率很高, 因此, IBS与乳糖不耐受很难区分. 且两者的发病存在一定的交叉, Catanzaro等人[21]的一项临床研究显示, IBS患者乳糖不耐受的发生率为79.9%远高于对照组的25%. 氢气呼气试验是最常用的一种诊断乳糖不耐受的方法, Cancarevic等[22]建议诊断为IBS的患者进行氢气呼气试验以确定是否存在乳糖不耐受.

2.4 组胺不耐受与IBS 近十年来, 组胺不耐受作为食物不耐受的一种类型逐渐被重视起来, 但是由于诊断方法等限制, 目前没有明确的组胺不耐受发病率的统计数据[23]. 组胺不耐受的发生与体内DAO的活性将低相关, 一项回顾性研究发现在14例确诊为组胺不耐受症状的患者中, 有71%的患者血浆中DAO的活性较健康志愿者显著降低[24]. 组胺不耐受的诊断首先需要排除与血液中组胺增加有关的其他疾病、食物过敏引起的IgE升高等, 在此基础上出现≥两种组胺不耐受症状以及低组胺饮食之后症状缓解, 可以诊断为组胺不耐受[25]. 目前IBS患者中组胺不耐受的研究较少, 但是有研究表明, DAO的缺乏会乳糖不耐受患者氢气呼气实验的结果, 在肠道疾病中, DAO的缺乏程度与肠粘膜的损伤、肠道通透性改变、碳水化合物吸收不良等严重程度直接相关[26]. 因此推测, 组胺不耐受与IBS的发生也存在一定程度的相关性.

3 食物不耐受诱发IBS症状可能的机制

虽然食物不耐受诱发IBS患者症状机制尚不十分清楚, 但目前认为可能三种机制参与其中, 分别为食物超敏反应、生物活性化学物质和肠腔扩张[1].

3.1 食物超敏反应 食物过敏是一种由免疫介导的食物不良反应, 在临床中, 经常由海鲜、坚果、鱼类等食物诱发食物过敏[27], 发生的机制是基于结合在肥大细胞表面的IgE抗体, 这种抗体遍布全身, 因此在发生食物过敏时, 可通过血液检查检测出相应的IgE抗体. 然而, 摄入某些食物引起的肥大细胞的激活可能只发生在肠道, 无法通过过敏激发试验、特异性IgE检测的传统方式检测出来, 这种现象被称为食物超敏反应. Aguilera-Lizarraga等[28]最近的一项研究表明, 感染性胃肠炎的小鼠肠道中肥大细胞可以对感染时给予的食物产生反应, 并且, 在血清中没有发现特异性IgE抗体, 也就是说目前用于检测特异性抗体的检测方法都将得到阴性的结果. 除食物外, 研究表明肠道肥大细胞也可以被心理应激源激活, 也可以直接被凝集素(如来自生土豆和生红芸豆的凝集素)激活[29]. 一系列动物研究表明[30], 肥大细胞能够介导食物超敏反应, 在IBS患者中起到增加内脏高敏感、改变肠道通透性、影响肠道菌群的组成等, 进而导致IBS患者腹泻、腹痛、便秘等胃肠道症状发生概率增加.

3.2 生物活性化学物质 具有生物活性的化学物质广泛存在于食物中, 例如, 各种蔬菜、水果、坚果、茶中的水杨酸盐; 奶酪、巧克力、葡萄酒等食物中的胺[3]; 番茄、奶酪、高汤等食物中的谷氨酸等. 含有有生物活性的化学物质的食物被认为与全身各系统的疾病相关. 目前尚无研究表明这些食物引起的反应是免疫介导的, 而是认为是食物直接刺激肠道神经成分和/或肥大细胞的结果[29]. 有研究表明[3], 某些食物中的生物活性化学物

表 1 不同类型食物不耐受的临床表现、诊断及干预治疗

食物不耐受类型	临床表现	诊断	干预治疗
FODMAP不耐受	腹痛、腹胀、大便习惯改变等胃肠道症状	低FODMAP饮食有效，诊断IBS后即建议低FODMAP饮食	低FODMAP饮食
麸质不耐受	腹胀、腹痛、恶心等胃肠道症状; 头痛、疲倦、焦虑等肠外症状	双盲安慰剂交叉对照试验(未被广泛使用)	短期无麸质饮食
乳糖不耐受	腹痛、腹胀、腹泻、食欲不振等胃肠道症状	氢气呼气试验等	适当减少乳糖摄入、服用外源性乳糖酶、益生菌、益生元等
组胺不耐受	恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状; 其他循环系统、呼吸系统及神经系统症状	排除与血液组胺增加的疾病、食物过敏引起IgE升高等，在此基础上出现≥两种组胺不耐受症状以及低组胺饮食之后症状缓解	低组胺饮食; 补充外源性DAO、补充DAO的辅助因子如维生素C、维生素B6、铜等; 抗组胺药

FODMAP: 可发酵寡糖、二糖、单糖和多元醇; IgE: 免疫球蛋白E; DAO: 二胺氧化酶; IBS: 肠易激综合征.

质能改变肠道对营养物质的吸收, 并破坏肠道的上皮屏障, 损害肠道的内稳态, 这可能与IBS的发生相关. 但是目前仍需要更多的研究阐明生物活性化学物质在IBS发生中的确切作用.

3.3 肠腔扩张 FODMAP是在小肠中被缓慢吸收或不被消化的短链碳水化合物的总称. 由于它们分子量小, 在小肠腔中存在的短链碳水化合物吸收不良会产生渗透效应, 增加向肠腔中的水分运输[31]. 并且因为它们很容易被细菌发酵, 在向大肠输送的过程中导致产气[32]. 肠腔内水输送和气体增加的综合作用导致肠腔的扩张, 在IBS患者就会产生诸如腹痛、腹胀、便秘或腹泻等胃肠道不适症状. IBS患者内脏高敏感机制研究中也显示, 肠腔扩张在腹胀、腹痛、排便习惯改变等症状的发生中起重要作用[33]. 此外, 还有动物研究表明, FODMAP有促炎作用, 能加重结肠黏膜的炎症反应[34], 加重IBS患者的内脏高敏感性[35], 进而加重腹胀、腹痛、腹泻等症状.

4 IBS患者食物不耐受的干预治疗

4.1 低FODMAP饮食 低FODMAP饮食在世界范围内得到了广泛的研究, 目前低FODMAP饮食已被纳入临床指南用于改善IBS症状[7]. 低FODMAP饮食一般可以在根据罗马Ⅳ标准诊断IBS后开始实施, 分三阶段进行, 第一阶段, 让患者减少饮食中高FODMAP含量的食物, 通常为期2 wk-6 wk, 这个阶段的主要目的是改善症状, 且最好在经验丰富的营养师的指导下进行. 第二阶段是回添阶段, 目的是确定每个人特殊的诱发食物, 所有的高FODMAP食物不可能诱发每个人的症状, 因此, 策略性回添食物来确定对不同亚组FODMAP的耐受水平. 最后是维持阶段, 目的是让患者尽可能多的将高FODMAP食物重新引入到饮食中, 同时仍然保持良好的症状控制. 耐受性良好的食物都应重新加入饮食中, 中度耐受的食物偶尔重新加入, 耐受性差的食物应该继续避免, 同时, 鼓励患者不时地重新摄入耐受性差的食物, 以便重新评估耐受性[36]. 含有FODMAP的食物通常是肠道益生菌的良好来源, 因此低FODMAP饮食潜在的不良影响是可能会改变肠道菌群的组成. 短期研究表明, 低FODMAP饮食可能导致肠道菌群的总体丰度以及双歧杆菌和普氏杆菌的减少[37]. 其次, 有研究表明, 在低FODMAP饮食的第一阶段, 钙和纤维的摄入量减少[38], 长期来看, 钙和纤维等营养元素的摄入量在重新引入含有FODMAP的食物后可以恢复到干预前的水平[39], 这说明在适当的饮食指导下, 低FODMAP饮食对营养摄入的长期影响较小.

4.2 针对麸质不耐受的治疗 尽管麸质食物在IBS症状中的作用机制并不明确. 但是对于认为麸质会诱发或加重胃肠道症状的IBS患者来说, 采用无麸质饮食是一种合理的干预措施. Dhoble等[40]的一项随机、单盲对照试验发现报告有NCGS的IBS患者在无麸质饮食之后症状得到改善. 然而, 无麸质饮食难以坚持, 且研究发现无麸质饮食减少了肠道中的乳酸杆菌和双歧杆菌, 甚至会减少钙、铁、叶酸等营养素的摄入[7]. 因此, 在无麸质饮食期间需注意相关营养元素的监测. 并在无麸质饮食几周或几月后重新在饮食中加入麸质, 重新评估对麸质的耐受性.

4.3 针对乳糖不耐受的治疗 IBS患者存在乳糖不耐受时, 过去以限制牛奶和其他乳制品的摄入为主, 但是由于乳制品是钙、蛋白质、矿物质、多不饱和脂肪酸等其他物质的重要来源, 这些物质发挥着各种生理功能, 并有助于预防某些疾病[29]. 目前不再建议乳糖不耐受患者采用无乳糖的饮食. 实际上, 大多数乳糖不耐受患者可耐受少量乳糖摄入(如12-15 g/d). 目前认为增加乳糖不耐受患者的乳糖耐受量是一个有效的策略, 如服用外源性乳糖酶、益生菌、益生元等干预方式[32]. Ford等[33]研究口服补充标准剂量的β-半乳糖苷酶(一种外源性乳糖酶)是否影响乳糖吸收不良患者呼气试验中呼出氢气的

含量, 设计的临床试验结果显示, β-半乳糖苷酶降低大约40%受试者的呼出氢气的平均峰值水平和的累积值, 且胃肠道症状评分显著降低. 使用益生菌、益生元也均被证实能够改善乳糖不耐受患者的胃肠道症状[34,35].

4.4 针对组胺不耐受的治疗 低组胺饮食是治疗组胺不耐受的主要方法, 低组胺饮食治疗有效也可以作为对组胺不耐受诊断的确认. Reese等[41]提出了低组胺饮食的三阶段, 包括剔除高组胺食物阶段、重新引入部分含组胺的食物阶段和长期维持阶段. 除此之外, 补充外源性DAO、补充DAO的辅助因子如维生素C、维生素B6、铜等以及使用抗组胺药可作为组胺不耐受的辅助治疗方法[13].

不同类型食物不耐受的临床表现、诊断及干预治疗见表1.

5 小结和展望

综上所述, 食物不耐受在IBS患者中非常常见, 临床可能表现为乳糖、FODMAP、麸质、组胺等不耐受, 并可能通过食物超敏反应、生物活性化学物质、肠腔扩张参与IBS发病. 针对食物不耐受对IBS患者进行饮食干预可明显改善患者症状. 如低FODMAP饮食对IBS患者的疗效已经在诸多临床试验中得到了证实, 但是仍然没有找到与诊断FODMAP不耐受以及判断低FODMAP饮食是否有效直接相关的生物标志物, 而麸质不耐受、组胺不耐受等食物不耐受类型也由于没有明确的诊断标准和生物标志物, 给临床中诊治带来困难. 并且, 食物不耐受参与IBS发病的确切机制尚未完全清楚, 因此, 未来需要更多的临床和基础研究明确食物不耐受在IBS机制中的作用, 寻找相关的生物标志物以确立不同类型食物不耐受的诊断标准, 并进一步完善针对食物不耐受的有效治疗策略.

6 参考文献

1 Portincasa P, Bonfrate L, de Bari O, Lembo A, Ballou S. Irritable bowel syndrome and diet. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5: 11-19 [PMID: 28110300 DOI: 10.1093/gastro/gow047]

2 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM; NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105-1118 [PMID: 21134568 DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.008]

3 Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31336652 DOI: 10.3390/nu11071684]

4 Chey WD, Hashash JG, Manning L, Chang L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. *Gastroenterology* 2022; 162: 1737-1745.e5 [PMID: 35337654 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.248]

5 Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Björnsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63: 108-115 [PMID: 11244249 DOI: 10.1159/000051878]

6 Wang J, Yang P, Zhang L, Hou X. A Low-FODMAP Diet Improves the Global Symptoms and Bowel Habits of Adult IBS Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr* 2021; 8: 683191 [PMID: 34490319 DOI: 10.3389/fnut.2021.683191]

7 Xie CR, Tang B, Shi YZ, Peng WY, Ye K, Tao QF, Yu SG, Zheng H, Chen M. Low FODMAP Diet and Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 853011 [PMID: 35355730 DOI: 10.3389/fphar.2022.853011]

8 McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, Pettitt C, Reeves LB, Seamark L, Williams M, Thompson J, Lomer MC; (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016; 29: 549-575 [PMID: 27272325 DOI: 10.1111/jhn.12385]

9 Ruemmele FM. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Challenging Diagnosis in Children with Abdominal Pain. *Ann Nutr Metab* 2018; 73 Suppl 4: 39-46 [PMID: 30783043 DOI: 10.1159/000493929]

10 Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res* 2021; 89: 23-34 [PMID: 33887513 DOI: 10.1016/j.nutres.2021.02.003]

11 Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 738-746 [PMID: 28690131 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1]

12 Bischoff SC. [Food sensitivities of the digestive tract-Part 2: Food intolerances]. *Internist (Berl)* 2022; 63: 281-290 [PMID: 35138431 DOI: 10.1007/s00108-021-01257-w]

13 Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34209583 DOI: 10.3390/nu13072228]

14 Chey WD. Food: The Main Course to Wellness and Illness in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 366-371 [PMID: 26856749 DOI: 10.1038/ajg.2016.12]

15 De Palma G, Bercik P. Long-term personalized low FODMAP diet in IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2022; 34: e14356 [PMID: 35293089 DOI: 10.1111/nmo.14356]

16 Staudacher HM, Rossi M, Kaminski T, Dimidi E, Ralph FSE, Wilson B, Martin LD, Louis P, Lomer MCE, Irving PM, Whelan K. Long-term personalized low FODMAP diet improves symptoms and maintains luminal Bifidobacteria abundance in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2022; 34: e14241 [PMID: 34431172 DOI: 10.1111/nmo.14241]

17 Singh P, Tuck C, Gibson PR, Chey WD. The Role of Food in the Treatment of Bowel Disorders: Focus on Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 947-957 [PMID: 35435179 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001767]

18 Volta U, Pinto-Sanchez MI, Boschetti E, Caio G, De Giorgio R, Verdu EF. Dietary Triggers in Irritable Bowel Syndrome: Is There a Role for Gluten? *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 547-557 [PMID: 27426486 DOI: 10.5056/jnm16069]

19 Soares RLS. IRRITABLE BOWEL SYNDROME, FOOD INTOLERANCE AND NON- CELIAC GLUTEN SENSITIVITY. A NEW CLINICAL CHALLENGE. *Arq Gastroenterol* 2018; 55: 417-422 [PMID: 30785529 DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-88]

20 Saadati S, Sadeghi A, Mohaghegh-Shalmani H, Rostami-Nejad M, Elli L, Asadzadeh-Aghdaei H, Rodrigo L, Zali MR. Effects of

a gluten challenge in patients with irritable bowel syndrome: a randomized single-blind controlled clinical trial. *Sci Rep* 2022; 12: 4960 [PMID: 35322144 DOI: 10.1038/s41598-022-09055-6]
21 Catanzaro R, Sciuto M, Singh B, Pathak S, Marotta F. Irritable bowel syndrome and lactose intolerance: the importance of differential diagnosis. A monocentric study. *Minerva Gastroenterol (Torino)* 2021; 67: 72-78 [PMID: 32623873 DOI: 10.23736/S2724-5985.20.02734-8]
22 Cancarevic I, Rehman M, Iskander B, Lalani S, Malik BH. Is There a Correlation Between Irritable Bowel Syndrome and Lactose Intolerance? *Cureus* 2020; 12: e6710 [PMID: 32104635 DOI: 10.7759/cureus.6710]
23 Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules* 2020; 10 [PMID: 32824107 DOI: 10.3390/biom10081181]
24 Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29: 105-111 [PMID: 26574488 DOI: 10.1177/0394632015617170]
25 Shulpekova YO, Nechaev VM, Popova IR, Deeva TA, Kopylov AT, Malsagova KA, Kaysheva AL, Ivashkin VT. Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34579083 DOI: 10.3390/nu13093207]
26 Schnedl WJ, Meier-Allard N, Michaelis S, Lackner S, Enko D, Mangge H, Holasek SJ. Serum Diamine Oxidase Values, Indicating Histamine Intolerance, Influence Lactose Tolerance Breath Test Results. *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 35631167 DOI: 10.3390/nu14102026]
27 Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 3-25 [PMID: 25316115 DOI: 10.1111/apt.12984]
28 Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, Jain P, Decraecker L, Appeltans I, Cuende-Estevez M, Fabre N, Van Beek K, Perna E, Balemans D, Stakenborg N, Theofanous S, Bosmans G, Mondelaers SU, Matteoli G, Ibiza Martínez S, Lopez-Lopez C, Jaramillo-Polanco J, Talavera K, Alpizar YA, Feyerabend TB, Rodewald HR, Farre R, Redegeld FA, Si J, Raes J, Breynaert C, Schrijvers R, Bosteels C, Lambrecht BN, Boyd SD, Hoh RA, Cabooter D, Nelis M, Augustijns P, Hendrix S, Strid J, Bisschops R, Reed DE, Vanner SJ, Denadai-Souza A, Wouters MM, Boeckxstaens GE. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature* 2021; 590: 151-156 [PMID: 33442055 DOI: 10.1038/s41586-020-03118-2]
29 Spiller R. Impact of Diet on Symptoms of the Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33572262 DOI: 10.3390/nu13020575]
30 Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]
31 Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P, Spiller RC. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 110-119 [PMID: 24247211 DOI: 10.1038/ajg.2013.386]
32 Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad CL, Marciani L, Gowland P, Spiller R. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 124-133.e2 [PMID: 27746233 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.062]
33 Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2566-2578 [PMID: 28657875 DOI: 10.1056/NEJMra1607547]
34 Singh V, Yeoh BS, Walker RE, Xiao X, Saha P, Golonka RM, Cai J, Bretin ACA, Cheng X, Liu Q, Flythe MD, Chassaing B, Shearer GC, Patterson AD, Gewirtz AT, Vijay-Kumar M. Microbiota fermentation-NLRP3 axis shapes the impact of dietary fibres on intestinal inflammation. *Gut* 2019; 68: 1801-1812 [PMID: 30670576 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316250]
35 Chen BR, Du LJ, He HQ, Kim JJ, Zhao Y, Zhang YW, Luo L, Dai N. Fructo-oligosaccharide intensifies visceral hypersensitivity and intestinal inflammation in a stress-induced irritable bowel syndrome mouse model. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8321-8333 [PMID: 29307992 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8321]
36 Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 Suppl 1: 8-10 [PMID: 28244669 DOI: 10.1111/jgh.13686]
37 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100 [PMID: 25016597 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307264]
38 Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-1518 [PMID: 22739368 DOI: 10.3945/jn.112.159285]
39 Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, Burton JP, Herbison P, Schultz K, Schultz M. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4632-4643 [PMID: 28740352 DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4632]
40 Dhoble P, Abraham P, Desai D, Joshi A, Gupta T, Doctor S, Deshpande A, Basavanna R. Self-reported Wheat Sensitivity in Irritable Bowel Syndrome and Healthy Subjects: Prevalence of Celiac Markers and Response to Wheat-free Diet. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 596-601 [PMID: 34642280 DOI: 10.5056/jnm20086]
41 Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Schäfer C, Werfel T, Zuberbier T, Worm M. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int* 2017; 26: 72-79 [PMID: 28344921 DOI: 10.1007/s40629-017-0011-5]

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10月28日; 30(20): 892-896

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.892

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

文献综述 REVIEW

便秘型肠易激综合征的中医研究进展

孟杨杨, 王恩康, 王殷姝, 冯 雅, 杭 露, 袁建业

孟杨杨, 王恩康, 王殷姝, 冯雅, 杭露, 袁建业, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所 上海市 200032

孟杨杨, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海市 200437

孟杨杨, 研究生, 中医脾胃病研究.

作者贡献分布: 本综述由孟杨杨作为主要执笔者; 王恩康、王殷姝、冯雅和杭露协助查阅资料并参与部分撰写; 袁建业提供总体思路并审校文稿.

通讯作者: 袁建业, 研究员, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所. yuanjianye@hotmail.com

收稿日期: 2022-08-08
修回日期: 2022-08-22
接受日期: 2022-09-20
在线出版日期: 2022-10-28

Progress in traditional Chinese medicine study of constipation predominant irritable bowel syndrome

Yang-Yang Meng, En-Kang Wang, Yin-Shu Wang, Ya Feng, Lu Hang, Jian-Ye Yuan

Yang-Yang Meng, En-Kang Wang, Yin-Shu Wang, Ya Feng, Lu Hang, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Yang-Yang Meng, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Jian-Ye Yuan, Professor, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725 South Wanping Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com

Received: 2022-08-08
Revised: 2022-08-22
Accepted: 2022-09-20
Published online: 2022-10-28

Abstract

The etiology and pathogenesis of constipation predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) have not been fully elucidated. The lack of satisfactory treatment and the rising incidence of IBS-C often affect the lives of patients in different degrees. This paper summarizes the understanding of the etiology, pathogenesis, and common effective treatment methods for IBS-C in recent years from the perspective of traditional Chinese medicine (TCM), with an aim to provide a reference for further study of the role of TCM in IBS-C treatment.

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

Key Words: Constipation predominant irritable bowel syndrome; Etiology and pathogenesis; Traditional Chinese medicine treatment

Citation: Meng YY, Wang EK, Wang YS, Feng Y, Hang L, Yuan JY. Progress in traditional Chinese medicine study of constipation predominant irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(20): 892-896
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/892.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.892

摘要

便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)病因病机仍未被完全阐明, 缺乏令人满意的治疗手段, 临床发病率不断上升, 常常给患者的生活造成不同程度的影响. 本文总结了近年来中医(traditional Chinese medicine, TCM)对IBS-C的病因病机的认识和常用的有效的治疗方法, 为进一步研究TCM对IBS-C的作用提供一定的参考.

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

关键词: 便秘型肠易激综合征; 病因病机; 中医治疗

核心提要: 本文阐述了中医对便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)的病因病机的认识和中医治疗方法在IBS-C治疗中的重要价值.此外, 5-HT代谢异常等因素在IBS-C发病过程中的重要作用越来越被广泛重视, 或可将基于5-HT信号系统的诊疗方法与其他治疗方式相结合更加深入地研究IBS-C.

文献来源: 孟杨杨, 王恩康, 王殷姝, 冯雅, 杭露, 袁建业. 便秘型肠易激综合征的中医研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 892-896
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/892.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.892

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)属于慢性肠功能紊乱性疾病的一种, 临床表现主要为反复发作的腹痛、腹胀或腹部不适, 并伴有排便频率、排便性状或排便习惯改变等, 同时无明显形态学和生化学异常改变[1]. 根据患者的粪便性状, 可分为腹泻型、便秘型、混合型和不定型四种亚型. 我国普通人群的IBS的患病率为5%, 但仅有25%的患者到医院就诊, 女性IBS患病率略高于男性, 而且女性患者更倾向于罹患便秘型IBS(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)[2]. IBS-C作为IBS的一个重要亚型, 严重降低了患者的生活质量, 影响了患者正常的学习和工作. 其病因病机至今尚未研究清楚, 目前主要认为与内脏超敏反应、胃肠动力紊乱、脑肠轴改变、肠通透性的异常、微生物群改变、胆汁酸代谢异常、免疫失调、遗传因素等都有一定的关系[3,4]. 目前对于IBS-C的治疗主要集中在症状上, 而不是根治性治疗, 疗效有限. 西医对于IBS-C的治疗方法主要有非药物治疗和药物治疗两种, 其中非药物治疗主要包括饮食结构的改变、运动的加强、睡眠的改善、以及压力的合理释放等, 药物治疗主要是肠道平滑肌解痉剂、渗透型泻剂、促分泌剂、膳食纤维、益生菌、抗抑郁药等, 但治疗效果并非尽如人意[2,5]. 中医对IBS-C有着独特的认识, 辨证论治更加贴合现代医学提倡的个体化治疗方案. 本文将简要介绍近几年文献报道中常见的中医针对IBS-C病因病机的认识和治疗方法.

1 IBS-C的病因病机

中医古籍中没有“肠易激综合征”这一病名, 根据相关的临床症状, 可以将IBS-C归于中医的“肠郁”、“便秘”、“腹痛”、“脾约”、“郁证”等疾病的范畴[6,7]. 本病的病因无外乎外邪侵袭、饮食不节、情志失调、禀赋不足及久病脏腑虚弱等, 病位在大肠, 涉及肝、脾(胃)、肾等脏腑, 与肺、心亦有一定的关系, 尤其与肝脾关系最为密切, 同时与气、血、津液的输布和运行相关[6,8-10].

中医认为人体是以五脏为中心的有机整体, IBS-C的发生与五脏的气血阴阳密切相关. 《素问·玉机真脏论》言: “五脏相通, 移皆有次, 五脏有病, 则各传其所胜”告诉我们人体五脏功能相生互制的道理. 《素问·五脏别论》提到“魄门亦为五脏使, 水谷不得久藏”说明肛门的排泄功能与五脏整体功能相关. 《诸病源候论·大便病诸候》有云: “大便难者, 由五脏不调, 阴阳偏有虚实”进一步说明了便秘的发生由五脏功能不调引起. 脾胃居于中焦, 一升一降, 纳运相得, 升清降浊有序, 大肠方能得以运化; 肝主疏泄, 调畅气机, 气机调达则大便排泄有度; 肾为水脏, 主司二便, 肾精充沛则二便无恙; 肺乃华盖, 主通调水道, 若雾露之溉, 将津液布散全身, 大肠得津液濡养则排便正常; 心主血脉, 肠道气血正常运行则大便通畅. 五脏相通理论正是中医整体观念的体现, IBS-C病位虽在大肠, 但与五脏功能密切相关, 排便功能依赖于五脏相互配合[9]. 肝脾两脏生理互补, 病理相及, 关系紧密, 共同调节人体的生理功能. 如唐宗海在《血证论·脏腑病机论》中所言: “木之性主于疏泄, 食气入胃, 全赖肝木之气以疏泄之, 而水谷乃化.” 既肝脾在生理上相互为用, 肝的疏泄功能正常发挥依赖于脾的濡养, 而脾的运化功能亦离不开肝气的疏泄. 《难经》曰: “肝病当传之于脾, 故先实其脾气.” 《伤寒杂病论》亦有: “见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾.” 说明肝脾在病理上亦相互累及. 现代医家邓铁涛、蔡光先等亦总结了肝脾相关理论, 主要集中于: (1)气血生化; (2)气血运行; (3)水液代谢三个方面, 为阐释IBS-C的病因病机提供了一定的思路[11]. IBS-C发病初期, 多为肝气郁结, 失于疏泄, 继而肝气乘脾或禀赋不足, 脾胃素虚, 出现脾失健运. 《金匮要略浅注补正》中有云: “肝主疏泄大便, 肝气既逆, 则不疏泄, 故大便难.” 《素灵微蕴》亦述: “饮食消腐, 其权在脾; 粪溺疏泄, 其职在肝.” 因此, 肝脾功能失司, 大便则难以维持正常. 肝郁脾虚日久, 肾阳受累, 最终导致 IBS-C的病机转归由实转虚, 虚实夹杂, 病程迁延难愈, 形成水湿、湿热、痰瘀、食积等病理产物, 阻滞气机, 导致肠道功能紊乱, 肠腑传导失司则便秘难愈[10,12].

现代研究认为中枢神经系统和肠道中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号通路的改变可能在IBS的病理生理学中起着核心作用. 5-HT是脑-肠轴中的重要的神经递质,通过与其受体结合, 发挥调节消化系统的感觉、运动和分泌功能[13]. 研究发现5-HT的合成, 释放及其相应受体的变化参与了IBS-C的病理生理过程[14,15].

5-HT代谢异常所致的情志抑郁、肠道动力紊乱等也与IBS-C中医理论中的肝郁脾虚的症状表现不谋而合.

罗莎[16]等人使用疏香灸治疗IBS-C患者, 发现治疗后患者血清5-HT、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平均明显降低, 说明疏香灸可能是通过抑制5-HT信号通路的传导发挥其治疗作用的. 高鸿智[17]、陈芳[18]、谷诺诺[19]和孙建梅[20]等人分别使用不同的中药方治疗IBS-C大鼠, 发现这些中药方可能是通过改善IBS-C大鼠体内5-HT、生长抑素(somatostatin, SS)、P物质(substance P, SP)、VIP以及5-HT$_3$受体等物质的含量, 从而改善肠道敏感性和调节肠道运动、分泌等功能来发挥治疗作用的.

2 IBS-C的中医治疗

2.1 IBS-C的中医辨证口服中药治疗 2017年, 中华中医药学会对IBS-C的不同证候分型进行了梳理、归纳和总结, 将IBS-C明确分为以下5个证型: 肝郁气滞证、胃肠积热证、阴虚肠燥证、脾肾阳虚证和肺脾气虚证. 并将四磨汤《症因脉治》作为肝郁气滞证治疗的主方, 将麻子仁丸《伤寒论》作为胃肠积热证治疗的主方, 将增液汤《温病条辨》作为阴虚肠燥证治疗的主方, 将济川煎《景岳全书》作为脾肾阳虚证治疗的主方, 将黄芪汤《金匮翼》作为肺脾气虚证治疗的主方[10]. 临床实践中以这些治疗主方为基础, 随症加减. 由于临床上本病各个证型常常相互兼夹, 所以对于此病的治疗, 并不仅仅拘泥于上述证型对应的中医经典方. 在临床实践中, 有许多医家在此基础上继承创新制成有效的经验方来治疗本病.

2.1.1 中医经典方及化裁治疗: 郑和平[21]等人使用逍遥散联合四磨汤加减内服治疗IBS-C, 发现可显著改善IBS-C症状, 同时还能减轻不良情绪, 提高患者生活质量, 并能调节多种脑肠肽因子, 改善脑-肠轴紊乱情况, 有较好的临床疗效与安全性. 简丽妹[22]等人对以四磨汤为基础方治疗IBS-C的多个研究进行了Meta分析, 结果表明四磨汤与其它药物联合使用有较好的治疗效果. 朱明群[23]、张骞[24]等人在两个独立开展的研究中使用麻子仁丸加减治疗IBS-C, 结果显示麻子仁丸组有效率分别为93.9%和92.5%; 而对照组的有效率分别为84.8%和75.0%, 两个研究都对麻子仁丸治疗IBS-C的疗效进行了肯定. 黄礼[25]等人研究了麻子仁增液汤治疗IBS-C的临床效果, 发现可改善患者临床症状, 调节机体肠道菌群, 有效提高生命质量. 黄义冬[26]使用自拟黄芪汤治疗IBS-C, 发现其具有辅助治疗作用, 还有助于增强临床疗效, 改善临床症状.

2.1.2 临床经验方治疗: 黄娟[27]自拟疏肝理气导滞汤(药物组成: 柴胡20 g, 白芍15 g, 合欢花15 g, 香附10 g, 木香5 g, 郁金10 g, 乌药10 g, 大黄10 g, 枳实10 g, 甘草9 g)配合西药治疗IBS-C可有效提高临床疗效, 明显减轻患者的临床症状, 提高患者的生活质量. 翟新影[28]等人观察了自拟悦肠汤(柴胡、炒枳实、木香各12 g, 白术、白芍各10 g, 姜半夏9 g, 玫瑰花、姜厚朴、陈皮、大黄、甘草各6g, 兼脾气虚弱者, 加黄芪、党参各10 g, 兼阴液不足, 加生地、麦冬、玄参各10 g) 治疗的43例IBS-C患者, 发现本方不仅能改善临床症状, 提高生活质量, 并具有降低复发率的优点. 杨倩[29]以“浊毒理论”为指导创制麻枳降浊方(药物组成: 枳实6 g, 火麻仁10 g, 女贞子10 g, 墨旱莲10 g)治疗IBS-C, 每获良效. 田耀洲[30]用自拟方运脾柔肝方(药物组成: 生白术30 g, 白蒺藜10 g, 党参10 g, 黄芪10 g, 当归10 g, 白芍10 g, 决明子15 g, 莱菔子15 g, 枳实10 g, 厚朴10 g, 生甘草6 g)治疗IBS-C, 发现运脾柔肝方更能改善患者的烦躁易怒、嗳气呃逆等相关临床症状. 熊娜[31]等人在研究中观察了自拟方八味汤治疗IBS-C的临床疗效, 将八味汤(药物组成: 太子参15 g, 麦冬10 g, 生地20 g, 熟大黄5 g, 厚朴10 g, 枳实10 g, 火麻仁30 g, 杏仁10 g)治疗组与西药对照组比较, 发现八味汤治疗组总有效率为90.5%, 明显高于对照组的76.6%.

2.2 IBS-C的中医外治疗法 中医对于IBS-C的治疗方法多种多样, 除了上述在辨证基础上用中药治疗的方法外, 还有针灸、穴位贴敷、耳穴贴压、穴位埋线、心理疗法等外治法. 吕智豪[32]等人运用循证医学的方法评价了中医外治法治疗IBS-C的临床疗效, 发现中医外治法治疗IBS-C疗效可能优于常规西药, 且安全性较高, 不良反应少. 薛宇晗等人[33]分析了治疗IBS-C的针灸处方, 发现高频穴位有天枢、足三里、上巨虚、大肠俞、中脘等, 针灸治疗遵循以循经取穴为主、辨证取穴为辅的原则, 且具有特定穴治疗这一特点. 陈春华[34]观察了朱琏针法配合疏香灸、中医五音疗法治疗IBS-C, 发现可有效提高患者的临床治疗效果, 改善临床症状, 缓解负性情绪. 刘宇聪[35]等人探究了疏肝行气方脐敷治疗IBS-C, 与乳果糖治疗组和四磨汤口服液治疗组进行对比, 发现疏肝行气方脐敷治疗能够有效改善患者症状, 同时能提高治疗效果并改善患者生活质量. 徐欢[36]等人运用穴位埋线配合耳穴贴压治疗IBS-C, 穴位埋线的取穴为: 大肠俞、天枢、上巨虚; 耳穴贴压的取穴为: 大肠、小肠、脾、交感和内分泌. 与使用西药枸橼酸莫沙必利胶囊的疗法进行对比, 结果显示穴位埋线配合耳穴贴压疗法可有效改善患者的便秘相关症状. 刘菲[37]使用耳穴贴压加穴位贴敷治疗IBS-C, 即在对照组的基础上使用耳穴贴压加穴位贴敷, 耳穴贴压取穴为: 胃、大肠、小肠、直

肠、脾、肺、肾、交感、三焦; 穴位贴敷是应用枳实、厚朴、大黄、芒硝等药物制成敷贴, 并将其贴于天枢(双)、神阙两穴位处, 研究结果显示治疗组总有效率为90.5%, 而单纯口服马来酸曲美布汀的对照组的有效率只有76.2%. 于姣[38]等人运用中药灌肠(灌肠方组成: 白及、炒白芍各10 g, 木瓜、红藤、地榆炭、延胡索各12 g, 败酱草、生山药、槐米各15 g)来治疗IBS-C, 研究中对照组患者给予乳果糖口服液, 实验组在给予乳果糖口服液的基础上再给予中药灌肠, 结果发现给予中药灌肠组的治疗总有效率为91.4%, 与仅给予乳果糖口服液的对照组的有效率77.1%相比, 明显较高.

2.3 中西医结合治疗 中西医结合治疗往往能取得显著疗效. 谢晓铿[39]等人在研究中, 将西药与西药加增液汤的对IBS-C的治疗效果进行了比较, 结果发现西药加增液汤的总有效率为96.00%, 单用西药组的总有效率为76.00%, 西药联合增液汤治疗IBS-C中医证属阴津亏虚型的临床疗效较优, 且具有复发率低的优点. 窦欣[40]等人使用马来酸曲美布汀片联合耳穴贴压、六磨汤治疗IBS-C, 发现与单用马来酸曲美布汀片相比, 联合治疗可显著提高治疗效果, 并有效调节胃肠功能, 促进排便, 还具有良好的安全性. 许栌尹[41]等人在莫沙必利的基础上联合耳穴贴压治疗IBS-C, 发现与单用莫沙必利相比, 联合组不仅能纠正肠道菌群紊乱, 而且能调节脑肠肽的分泌, 加快肠道传输功能的恢复. 王志强[42]等人研究了补中益气汤联合乳果糖治疗IBS-C, 发现两者联合组和单用乳果糖的对照组的总有效率分别为97.78%(44 /45)和82.22%(37/45), 说明两者联合治疗效果更好, 同时还发现了联合使用可较大幅度改善患者血液中生长抑素、5-羟色胺、P物质和神经肽水平. 鞠中斌[43]在用复方聚乙二醇电解质散的基础上加用气滞胃痛颗粒治疗IBS-C, 发现二者联合使用不仅能改善患者的腹痛、腹胀、排便次数和粪便性状, 还可以改善患者胃肠道功能, 止痛镇静. 王雪娇[44]等人分别使用双歧杆菌、大柴胡汤加减以及两者联合治疗IBS-C, 发现联合组的治疗效果优于单用双歧杆菌或大柴胡汤.

3 结论

综上所述, 中医学对于IBS-C病因病机的认识和治疗手段取得了一定的进步, 中医药治疗具有治疗效果好、复发率低、无明显不良反应的特点. 但研究中也存在一些问题, 如实验设计不够严谨、样本量不够大、评价指标不够规范等. 相信随着研究方法的逐渐完善, 中医辨证施治的的独特优势将会进一步得到展现. 当然中西医结合治疗方法的多样性也为我们提供了更多的选择, 在今后的临床实践中, 我们医务工作者需要结合实际情况, 以解决患者病痛为根本目的, 综合考虑制定出最适合每一位IBS-C患者的治疗方案. 此外, 随着人们对“脑-肠轴”概念认识的进一步深入, 5-HT代谢异常等因素在IBS-C发病过程中的重要作用越来越被广泛重视, 但是相关的研究尚不完善, 仍需增强相关内容的研究, 或可将基于5-HT信号系统的诊疗方法与调节肠道菌群、心理治疗、改善生活方式等其他治疗方式相结合, 从而更加深入地研究IBS-C的病理机制和治疗手段. 期待更多、更优的治疗IBS-C的方法和药物被研发出来.

4 参考文献

1 赵兴然, 芦永福. 罗马Ⅳ标准在便秘型肠易激综合征的制定及肠易激综合征的治疗研究进展. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 10879-10880 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2017.55.147]
2 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. 中华消化杂志 2020; 40: 803-818
3 Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A, Aziz I, Farmer AD, Eugenicos MP, Moss-Morris R, Yiannakou Y, Ford AC. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021; 70: 1214-1240 [PMID: 33903147 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324598]
4 Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 133-146 [PMID: 28404070 DOI: 10.1016/s2468-1253(16)30023-1]
5 Mousavi T, Nikfar S, Abdollahi M. An update on efficacy and safety considerations for the latest drugs used to treat irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020; 16: 583-604 [PMID: 32380874 DOI: 10.1080/17425255.2020.1767067]
6 张杨蓉, 陈一斌. 中医药治疗便秘型肠易激综合征研究进展. 中国医药导刊 2021; 23: 565-568
7 张旭, 胡妍, 肖婷, 韩树堂. 韩树堂治疗便秘型肠易激综合征经验撷菁. 亚太传统医药 2021; 17: 126-128
8 王延秋, 杜晓泉. 基于三焦理论探讨香苏饮加减治疗便秘型肠易激综合征. 亚太传统医药 2020; 16: 98-100
9 许静茹, 王雨鸽, 赵倩文, 王俞铧, 孙建慧, 刘阳, 刘启泉. 从五脏相通理论辨治便秘型肠易激综合征. 山东中医杂志 2022; 41: 613-615+625 [DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.06.006]
10 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 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.18.024]
11 周铂凡, 梁嘉品, 罗湛滨, 陈兴元. 从“肝脾相关”理论论治便秘型肠易激综合征. 中国民间疗法 2022; 30: 20-22 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2022.0207]
12 彭志允, 陈利国. 从肝脾论治便秘型肠易激综合征. 四川中医 2007: 23-24
13 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
14 Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, Issa B, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology* 2013; 145: 749-57; quiz e13-4 [PMID: 23872499 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.014]
15 Fukudo S, Nakamura M, Hamatani T, Kazumori K, Miwa H. Efficacy and Safety of 5-HT4 Receptor Agonist Minesapride for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 538-546.e8 [PMID: 32184185 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.019]
16 罗莎, 唐少波, 毛燕宁, 莫与琳, 方誉. 基于5-HT探讨疏香灸治疗肝

郁气滞证便秘型肠易激综合征的机制. 中医药学报 2020; 48: 48-51 [DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.200143]
17 高鸿智, 杨勇军, 刘仕鸿, 王登伟, 雷娜. 中药治疗便秘型肠易激综合征SD大鼠的实验研究. 湖南中医杂志 2021; 37: 161-165 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.04.058]
18 陈芳, 施琳琳, 王峻, 詹程胤, 刘敏, 陶丽媛, 陈冻仔. 理气通便合剂对便秘型肠易激综合征模型大鼠结肠、下丘脑组织5-HT、VIP的影响. 浙江中西医结合杂志 2021; 31: 107-110
19 谷诺诺, 赵润元, 王凯星, 赵丹阳, 杜朋丽, 白亚楠, 梁亚飞, 王辉, 杨倩. 通腑降浊方对IBS-C大鼠结肠组织5-HT及其受体的调控作用. 广州中医药大学学报 2018; 35: 301-306 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.02.020]
20 孙建梅, 顾立梅, 李慧, 华秋雯, 田耀洲. 运脾柔肝方对便秘型肠易激综合征大鼠5-HT、VIP及SP影响的实验研究. 南京中医药大学学报 2017; 33: 524-528 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0524]
21 郑和平, 张智彬, 魏先鹏, 唐学贵. 逍遥散合四磨汤加减对便秘型肠易激综合征肝郁气滞证脑-肠轴的影响. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 53-58 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200831]
22 简丽妹, 周俊亮, 陈奕江, 黄允成. 四磨汤为基础治疗便秘型肠易激综合征的Meta分析. 中医药导报 2018; 24: 87-91 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2018.06.029]
23 朱明群. 麻子仁丸加减治疗便秘型肠易激综合征疗效观察. 大家健康(学术版) 2016; 10: 38-39
24 张骞, 吴晓晶, 杨学信. 麻子仁丸加减治疗便秘型肠易激综合征40例观察. 实用中医药杂志 2012; 28: 996-997
25 黄礼, 韦祎, 刘英莲. 麻子仁增液汤对便秘型肠易激综合征患者的临床研究. 世界中医药 2021; 16: 289-293
26 黄义冬. 自拟黄芪汤辅助治疗便秘型肠易激综合征(肺脾气虚证)疗效. 实用中西医结合临床 2019; 19: 67-69 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2019.07.033]
27 黄娟. 疏肝理气导滞汤治疗便秘型肠易激综合征的临床观察. 中国中医药科技 2020; 27: 147-148
28 翟新影, 刘冬, 王文锐. 悦肠汤治疗便秘型肠易激综合征43例临床观察. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 156 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.20.072]
29 杜朋丽, 赵丹阳, 谷诺诺, 杨倩. 杨倩运用麻枳降浊方治疗便秘型肠易激综合征经验. 山东中医杂志 2018; 37: 132-134 [DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2018.02.014]
30 李慧, 田耀洲, 夏军权. “运脾柔肝方”治疗便秘型肠易激综合征63例临床研究. 江苏中医药 2017; 49: 30-32
31 熊娜, 王彬, 闫冬, 周晓渝, 金治安, 陈杰. 八味汤治疗便秘型肠易激综合征的疗效观察. 西南国防医药 2017; 27: 387-389
32 吕智豪, 梁裕琪, 李慧璇, 覃景春, 冼柏青, 郭昌, 刘华熙, 文彬, 胡丰良. 中医外治法治疗便秘型肠易激综合征的Meta分析及试验序贯分析. 天津中医药 2019; 36: 980-987
33 薛宇晗, 毕宇峰, 万鹏, 孙慧, 谢思睿, 纪昌春. 针灸治疗便秘型肠易激综合征的取穴规律研究. 实用临床医药杂志 2022; 26: 88-92+97
34 陈春华. 朱琏针法配合疏香灸、中医五音疗法治疗便秘型肠易激综合征临床研究. 山东中医杂志 2022; 41: 298-302 [DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.03.010]
35 刘宇聪, 梁景露. 疏肝行气方脐敷治疗便秘型肠易激综合征的临床效果及对生活质量的影响. 中国医学创新 2022; 19: 64-68
36 徐欢, 丁德光. 穴位埋线配合耳穴贴压治疗便秘型肠易激综合征疗效观察. 湖北中医杂志 2018; 40: 35-36
37 刘菲. 耳穴贴压加穴位贴敷治疗便秘型肠易激综合征42例疗效观察和护理体会. 湖南中医杂志 2018; 34: 126-127 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.063]
38 于姣, 祁海燕, 张蕾. 中药灌肠对便秘型肠易激综合征患者的临床疗效及NLR的影响. 中国微生态学杂志 2018; 30: 807-809+817 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201807014]
39 谢晓铿, 梁谷, 农加建. 加用增液汤治疗肠易激综合征阴津亏虚型便秘疗效观察. 广西中医药 2013; 36: 22-23
40 窦欣, 杜梦斐, 潘婧. 马来酸曲美布汀片联合耳穴贴压、六磨汤治疗便秘型肠易激综合征的临床观察. 中国民间疗法 2020; 28: 72-74 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2020.1833]
41 许妒尹, 洪雅, 汪利君, 蒋聿瑛, 徐婷婷. 耳穴贴压联合莫沙必利对便秘型肠易激综合征患者肠道菌群及脑肠肽的影响. 中国微生态学杂志 2021; 33: 708-711 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202106019]
42 王志强, 鹿猛. 补中益气汤联合乳果糖治疗便秘型肠易激综合征45例. 湖南中医杂志 2020; 36: 59-61 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.05.024]
43 鞠中斌. 气滞胃痛颗粒联合聚乙二醇电解质散治疗便秘型肠易激综合征疗效观察. 临床医药实践 2020; 29: 264-267 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2020.04.008]
44 王雪娇, 吴桐, 房莉, 张倩, 齐玲芝. 大柴胡汤与双歧杆菌治疗便秘型肠易激综合征. 长春中医药大学学报 2019; 35: 67-69 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2019.01.021]

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10月28日; 30(20): 897-913

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.897

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

文献综述 REVIEW

结直肠癌肝转移转化治疗的临床策略与手术治疗

张津玮, 黄孙桦, 秦建民

张津玮, 黄孙桦, 秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

张津玮, 主治医师, 研究方向为消化系统恶性肿瘤复发转移机制与防治.

作者贡献分布: 本综述由张津玮、黄孙桦、秦建民完成; 秦建民审校.

通讯作者: 秦建民, 主任医师, 教授, 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. Jianminqin68@hotmail.com

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-09-21
接受日期: 2022-10-19
在线出版日期: 2022-10-28

Clinical strategy of conversion therapy and surgical treatment for liver metastases from colorectal cancer

Jin-Wei Zhang, Sun-Hua Huang, Jian-Min Qin

Jin-Wei Zhang, Sun-Hua Huang, Jian-Min Qin, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

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: 2022-08-15
Revised: 2022-09-21
Accepted: 2022-10-19
Published online: 2022-10-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the common malignant tumors of the digestive system in clinical practice. Due to the anatomical characteristics of the colorectum itself, colorectal cancer is prone to liver metastasis. Approximately 15%-25% of colorectal cancer cases are complicated with liver metastasis at diagnosis, 15%-25% are complicated with liver metastasis after radical resection of colorectal cancer, and 80%-90% with liver metastasis cannot undergo radical resection initially. The 5-year survival rate is less than 5%, and liver metastasis is the main cause of death in patients with colorectal cancer. In recent years, with the clinical application of effective chemotherapy and molecular targeted drugs, as well as the rapid development of surgical techniques, an individualized safe, efficient, fast, treatment plan can be formulated according to patients' age, primary colorectal tumor location, degree of differentiation, Ras and B-Raf gene status, tumor size, number and distribution of metastases in the liver. By shrinking the tumor volume in the liver and increasing the residual liver volume, liver metastatic tumors can undergo surgical resection or disease-free status can be achieved in patients with liver metastasis. As a result, patients with colorectal liver metastases can achieve a 5-year survival rate of 30%-57%, which greatly improves the prognosis after operation. According to the postoperative adverse factors, individualized preventive measures are worked out to reduce the impact of adverse factors and improve the prognosis of patients with colorectal liver metastases. In this paper, we systematically discuss the clinical strategy of conversion therapy and surgical treatment for unresectable colorectal cancer liver metastases by reviewing the relevant domestic and foreign literature, so as to provide a theoretical reference for the selection of clinical treatment and program for patients with unresectable colorectal cancer liver metastases.

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

Key Words: Colorectal carcinoma; Liver metastasis; Conversion therapy; Clinical strategy; Surgery

Citation: Zhang JW, Huang SH, Qin JM. Clinical strategy of conversion therapy and surgical treatment for liver metastases from colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(20): 897-913
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/897.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.897

摘要

结直肠癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一, 由于结直肠自身解剖特点, 结直肠癌极易发生肝转移, 15%-25%结直肠癌在确诊时合并肝转移, 15%-25%在结直肠肿瘤根治术后发生肝转移, 80%-90%肝转移肿瘤初始无法进行根治术, 5年生存率低于5%, 肝转移成为结直肠癌患者主要致死原因. 近年来随着高效化疗和分子靶向药物在临床应用, 以及外科技术的飞跃发展, 依据患者年龄、原发结直肠肿瘤部位和分化程度、Ras和Braf基因状态、肝转移肿瘤大小、数目和分布等因素, 制定个体化的安全、高效、快速转化治疗方案, 通过缩小肝转移肿瘤体积、增加剩余肝脏体积等转化治疗, 使初始不可手术切除的肝转移肿瘤获得手术切除或患者达到无证据疾病状态, 5年生存率可达30%-57%, 极大提高了结直肠癌肝转移患者生存期. 针对影响结直肠癌肝转移患者术后不利的预后因素, 制定个体化的预防措施, 降低不利因素的影响, 改善结直肠癌肝转移患者预后. 本文结合国内外相关文献较为系统地论述初始不可切除的结直肠癌肝转移转化治疗的临床策略与手术治疗, 为初始不可切除的结直肠癌肝转移患者临床治疗与方案的选择提供理论参考.

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

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 转化治疗; 临床策略; 外科

核心提要: 依据患者年龄、原发结直肠肿瘤部位和分化程度、Ras和Braf基因状态、肝转移肿瘤大小、数目和分布等因素, 制定个体化的安全、高效、快速转化治疗方案, 使初始不可手术切除的肝转移肿瘤获得手术切除, 提高结直肠癌肝转移患者生存期. 制定个体化的预防措施, 降低术后不利因素的影响, 改善结直肠癌肝转移患者预后.

文献来源: 张津玮, 黄列桦, 秦建民. 结直肠癌肝转移转化治疗的临床策略与手术治疗. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 897-913
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/897.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.897

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)全球发病率第3位、死亡率第2位[1], 由于结直肠自身解剖特点, CRC极易发生肝转移, 15%-25% CRC在确诊时合并肝转移, 15%-25%在CRC根治术后发生肝转移, 80%-90%肝转移肿瘤由于肝转移肿瘤数目多、体积大、累及多个肝段、广泛肝外转移初始无法进行根治术, 5年生存率低于5%, 60%-71%死于肝转移, 成为CRC患者的主要致死原因, 仅10%-20%结直肠癌肝转移(colorectal liver metas-tases, CRLM)患者确诊时接受肝转移灶根治性切除, 通过转化治疗可使10%-30%初始不可切除CRLM患者转化为可切除[2,3]. 经过全身化疗后22.5%-51.9% CRLM患者符合肝脏肿瘤局部治疗条件, 达到无疾病状态(no evidence of disease, NED)[4,5]. 与单纯全身化疗相比, 化疗联合肝肿瘤局部治疗5年生存率由9%提高到32%[6]. 因此对于初始不可切除的CRLM患者, 转化治疗后再进行肝脏肿瘤局部治疗显著改善患者预后, CRLM不同于原发性肝癌, 有其自身的临床特点, 且随着化疗、分子靶向药物发展和外科技术进步, 肝转移肿瘤数目、大小及切缘已不再是判定能否肝切除的绝对因素, 肝切除标准已扩大到肝容量或肝功能储备适当的CRLM患者, 本文结合相关文献探讨CRLM转化治疗的临床策略与手术治疗.

1 临床特点

我国CRC男性多见,男性CRC发病率在全身恶性肿瘤中第五位, 女性第四位, 男性和女性CRC死亡率均位于第五位, 直肠癌较结肠癌多见, 右半结肠癌比例呈上升趋势[7,8]. 仅20% CRLM适合手术切除, 外科切除术后5年生存率为14%-40%[9-11]. 可切除CRLM患者中位总生存(overall survival, OS)为50 mo, 1、3和5年OS分别为91%、63%和45%, 不可切除CRLM患者中位OS为12 mo, 1、3和5年OS分别为51%、8%和3%[12]. 右侧结肠癌患者中低分化腺癌或粘液癌、远端淋巴结累及、组织学静脉侵犯的比例明显高于左侧结肠癌患者, 右侧结肠癌CRLM转化率低于左侧结肠癌, 与左侧结肠癌相比, 右侧结肠癌CRLM肝切除术后肝复发的倾向更强[13,14]. 左侧原发结肠癌CRLM转化R0/R1肝切除率显著高于右侧原发结肠癌 (75.0% *vs* 30.0%, P<0.05), 原发结肠肿瘤部位影响CRLM转化肝切除[15]. 低分化原发结直肠癌肝转移患者的死亡风险是高分化、中分化患者的2.86倍, 肝转移癌类型为H2、H3的CRLM患者死亡风险分别是肝转移癌类型为H1者的1.86倍、2.14倍[16]. 未接受治疗的CRLM患者中位OS仅为6.9 mo, 不可切除的CRLM患者5年生存率<5%, 如果肝转移肿瘤完全切除或患者达到NED状态, 中位OS为35 mo, 5年生存率可达30%-57%[17,18]. 因此通过化疗、局部治疗等措施使初始不可切除CRLM转化为可切除治疗是提高CRLM患者长期生存的关键.

2 转化治疗

由于大多数CRLM发现时病期较晚, 存在[2]: (1)不可能对所有肝转移肿瘤完整切除; (2)切除后估计残肝体积<30%; (3)肿瘤浸润全部肝静脉、双侧肝动脉或双侧门

静脉分支. 这些因素导致无法手术根治性切除, 需要通过化疗联合分子靶向药物、肝动脉灌注介入治疗、局部消融、门静脉栓塞/结扎、分期肝切除等措施进行转化治疗, 使初始不可切除但具有潜在可切除性的CRLM患者获得手术切除, 通过转化治疗可使10%-30%初始不可切除CRLM患者转化为可切除. CRLM转化治疗目的是通过转化治疗使CRLM患者获得最佳反应率, 提高可切除率和患者总生存率, 治疗方案的有效率与转移肿瘤的切除率呈正相关, 有效率越高, 切除率就越高[19]. 转化治疗应选择有效性强、达到可切除速度快、安全性高、不良反应可耐受和患者生存获益大的方案. 因此转化治疗方案应遵循个体化原则, 依据患者年龄、肿瘤分期、免疫状况、基因检测结果, 以及患者经济情况等综合考虑, 选择高效率和安全性高的治疗方案, 将初始不可切除的CRLM转化为可切除, 是转化治疗的终极目标.

2.1 影响转化治疗因素 肝脏脂肪变性(hepatic steatosis, HS)改变了肝脏微环境成分, 降低肝实质血管生成活性, 减少肿瘤相关的成纤维细胞数量, 为转移癌细胞的生存和增殖提供一个不适宜的环境[20,21]. 与非HS患者相比, 存在HS的CRLM患者接受转化治疗客观反应率 (36.3% *vs* 23.8%)和肝切除术率高(30.2% *vs* 18.5%), 中位无进展生存期(8.9 mo *vs* 5.9 mo)和3年OS(59% *vs* 41%)均优于非HS患者, HS可作为CRLM患者转化效率的有效预测因素[22]. 在初始不可切除的CRLM转化治疗中, 低肿瘤负荷评分(tumor burden score, TBS)的转化率是高TBS的3倍(57.3% *vs* 19.0%, P<0.001), 高TBS、一线治疗反应差(stable disease, SD、progressive disease, PD)、缺乏分子靶向药物治疗是转化治疗失败的3个独立危险因素[23]. 肝转移肿瘤≥10的CRLM患者转化率低于<10肿瘤(43.4% *vs* 57.3%, P<0.01), 临床N分期为1-2期、≥8个一线化疗疗程、RECIST评估为疾病稳定(SD)或疾病进展(PD)是预测转化治疗失败的独立因素[24]. 原发左侧结肠肿瘤、无肝外转移、H1或H2级、分子靶向药物治疗与转化肝切除率密切相关(P<0.01), 具有这些特征是初始不可切除CRLM患者转化治疗的候选者[25]. 肝转移肿瘤数量是影响转化疗效的主要危险因素, 肝转移肿瘤数量、最大直径、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平、K-Ras/N-Ras、BRAF V600E突变状态、靶向药物使用是决定转化治疗后患者能否获得NED状态的危险因素, 肝转移肿瘤最大直径<6 cm和肿瘤数目≤4个是转化治疗成功相关的独立因素[26]. 肝脏肿瘤双叶分布、基线CEA水平升高、肿瘤侵犯门静脉、转移瘤数目>8个、非FOLFOXIRI方案以及未使用靶向治疗是初始不可切除的CRLM患者转化治疗失败的高危因素. 转移瘤数目>8个、门静脉侵犯是转化失败的独立危险因素, 转移瘤数量和门静脉侵犯情况是影响转化治疗成败的关键性因素, 肿瘤负荷是决定转化治疗成败的决定性因素, 存在门静脉侵犯的患者转化失败的风险是没有门静脉侵犯者的2.727倍[27]. 因此, 对于初始不可切除的CRLM患者, 依据影响转化治疗的因素客观评估, 制定个体化的安全、高效、快速转化治疗方案, 通过缩小肿瘤或增大剩余肝脏体积, 提高肝转移肿瘤切除率.

2.2 缩小肿瘤体积 CRLM初始不可切除的主要原因之一是转移肿瘤多发、分布于肝脏左右叶, 或肿瘤巨大侵及邻近大血管, 无法根治性切除, 利用化疗、联合分子靶向药物、免疫治疗等进行杀灭肿瘤细胞治疗, 短期内使肿瘤大小、数目减少, 达到缩小肿瘤体积目的, 提高肿瘤手术切除率.

2.2.1 化疗: 全身静脉化疗时, 抗癌药物主要随血流在全身静脉内大量分布, 而进入肝动脉的药物较少, 有效浓度较低, 疗效欠佳, 肿瘤组织中的化疗药物有效浓度越高, 其对癌细胞的活性抑制作用更强, 有利于其杀伤癌细胞, 疗效更显著[28]. 仅采用常规全身化疗, 不可切除CRLM患者中位生存期为30 mo(17 mo-24 mo), 转化为肝肿瘤切除率为13%-38%[29,30]. 细胞毒性抗癌药物(5-FU、奥沙利铂和伊立替康)应用于初始不可切除CRLM患者, 转化率为10%-60%[31]. FOLFOX和FOLFORI方案可使50%-60%患者肿瘤缩小, FOLFOX可使不可切除CRLM患者获得7%-51%肝切除率, FOLFORI可获得9%-35%肝切除率. FOLFOXIRI使60%-70% 患者肿瘤缩小, 手术R0切除率提高至36%, 5年无病生存率可达30%-40%[32,33]. 单用化疗药物治疗初始不可切除CRLM, 转化为肝肿瘤切除效率较低, 目前多与分子靶向药物、肝动脉灌注、消融等局部治疗联合, 起到协同增效作用.

2.2.2 化疗联合分子靶向药物: 对于初始不可切除的CRLM患者, 依据患者身体状况、原发肿瘤部位、Ras和Braf基因状态, 选择合适的化疗联合分子靶向药物治疗方案, 标准化疗方案联合抗EGFR或抗VEGFR单抗显著提高潜在可切除CRLM患者的手术切除率. 抗EGFR单抗治疗仅在Ras野生型的CRLM患者中显示出更高的疗效, Ras基因状态是抗EGFR单抗治疗CRLM患者临床获益的潜在预测指标[34]. Karapetis等[35]应用mFOLFOX6或FOLFIRI化疗联合西妥昔单抗治疗初始不可切除的CRLM, 与单用化疗相比, 肝肿瘤R0切除率从7.4%提高到25.7%, 客观缓解率提高(57.1% *vs* 29.4%), 3年总生存明显改善(41% *vs* 18%)(P<0.05). 应用FOLFOX6或FOLFIRI联合西妥昔单抗治疗初始不可切除的CRLM患者, K-Ras野生型肿瘤患者的缓解率高于K-Ras突变

型患者((70% *vs* 41%), 肝肿瘤切除率由治疗前的32%提高至化疗后的60%[11]. FOLFOX或FOLFIRI联合帕尼单抗治疗K-Ras野生型不可切除CRLM患者, 肝肿瘤转化切除率分别为45%、59%[36]. K-Ras野生型/突变型初始不可切除CRLM患者接受mFOLFOX6 联合西妥昔单抗/贝伐珠单抗治疗, K-Ras野生型CRLM肝肿瘤转化切除率为77.3%, K-Ras突变型为58.3%, K-Ras野生型/突变型初始不可切除CRLM患者R0肝切除率均为50%, 中位OS分别为74.3 mo、31.6 mo. 接受R0/R1肝切除术的K-Ras野生型和突变型CRLM患者的中位OS(78.7 mo *vs* 63 mo)、无复发生存(recurrence free survival, RFS)(11.3 mo *vs* 8.5 mo)均无显著性差异(P>0.05), 左侧原发结直肠癌CRLM转化为R0/R1肝切除率显著高于右侧原发结肠癌 (75% *vs* 30%, P<0.05), 原发结肠肿瘤部位是转化肝切除的预测因子[15]. RAS/BRAF/PIK3CA突变与CRLM较差的生物学特性和侵袭性转移有关, Shen等[37]应用mFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗治疗初始不可切除的RAS/BRAF/PIK3CA突变CRLM, 36.3%转化为肝切除或联合局部消融, 达到根治性治疗; 与单用mFOLFOXIRI化疗相比, mFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗治疗的客观反应率[(objective response rate, ORR), 77.4% *vs* 60.0%]较高, 中位肿瘤反应深度[(depth of tumor response, DpR), 45.6% *vs* 34.9%]好, 中位无进展生存期(progression free survival, PFS)延长(12.6 mo *vs* 9.1 mo), 中位OS延长(42.6 mo *vs* 35.3 mo), 获得较好的NED状态(40.7% *vs* 30.8%), 表明mFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗为初始不可切除的RAS/BRAF/PIK3CA突变CRLM患者提供一种高效转化治疗方案. Hu等[38]应用mFOLFOXIRI联合西妥昔单抗治疗初始不可切除的RAS/BRAF野生型CRLM, 与单用mFOLFOXIRI化疗相比, 55.2%转化为肝切除, 优于单纯化疗(29.4%), ORR(95.5% *vs* 76.5%)和NED率高(70.1% *vs* 41.2%), R0切除率从20.6%增加到35.8%, 通过转化治疗获得NED的CRLM患者具有较长OS, 表明mFOLFOXIRI联合西妥昔单抗是一种转化治疗初始不可切除的RAS/BRAF野生型CRLM选择方案. Zheng等[39]回顾性分析发现, 与单独化疗相比, K-Ras野生型左侧结肠癌CRLM患者化疗(mFOLFOX6或FOLFIRI)联合西妥昔单抗显著提高ORR(68.9% *vs* 30.6%)、PFS(12.1 mo *vs* 6.1 mo)和OS(不可评估 *vs* 23.1 mo), 肝切除转化率为(33.5% *vs* 10.8%, P<0.01). 与单独化疗相比, Ras野生型右侧结肠癌CRLM患者化疗(mFOLFOX6或FOLFIRI)联合西妥昔单抗治疗ORR(56.8% *vs* 29.3%)、PFS(9.3 mo *vs* 5.1 mo)和OS(25.3 mo *vs* 16.8 mo, P<0.05), 而肝切除转化率(20.5% *vs* 9.8%)无显著性差异(P>0.05). 表明肿瘤部位不同化疗联合西妥昔单抗对CRLM疗效存在差异, 左侧结肠癌CRLM肝切除转化率高于右侧结肠癌CRLM, 右侧结肠癌CRLM患者能从化疗联合西妥昔单抗治疗中获益, 但疗效不如左侧结肠癌CRLM患者. Morine等[40]分析发现, 与其他治疗方案(FOLFOX、XEROX、FOLFILI等)相比, FOLFOXIRI联合分子靶向药物(贝伐珠单抗或西妥昔单抗)治疗初始不可切除CRLM的转化率高(72.2% *vs* 37.5%), 显著缩短手术前的转化用药时间(中位疗程5.8 mo *vs* 14 mo), 肿瘤坏死率更高(84.4% *vs* 61.1%), FOLFOXIRI治疗3年生存率优于其他方案(83.1% *vs* 44.4%). FOLFOXIRI联合分子靶向药物治疗初始不可切除CRLM, 尤其肝转移肿瘤最大直径×数目(maximum diameter × number, MDN)之积小于70, 提供更高的转化手术切除率和预后获益. Ma等[41]分析发现初始不可切除的CRLM, 应用全身治疗(XELOX或FOLFIRI, 联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗)4-6个周期, 肝转移肿瘤最大直径<6 cm和转移肿瘤数目≤4个成功转化手术切除率为50%, 而肿瘤最大直径≥6 cm, 转化率为18.2%, 移肿瘤数目>4个, 转化率为15%, 提示肝转移肿瘤最大直径<6 cm和转移肿瘤数目≤4个是转化治疗成功相关的独立因素. 术前化疗疗程越多、化疗线数越多, 肝切除术后并发症越多, 预后越差, 因此选择高效化疗联合分子靶向药物方案, 缩短疗程, 尽早获得手术机会, 是提高CRLM转化疗效的重要原则.

2.2.3 *化疗、分子靶向药物联合免疫*: 利用患者自身的免疫系统来对抗癌细胞, 通过调节特异性免疫反应抑制或杀死肿瘤细胞, 打破免疫耐受, 增强机体对肿瘤的免疫排斥反应, 延缓肿瘤进展. 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在肿瘤部位重新激活T细胞或抑制特异性T细胞的活化, 从而抑制肿瘤生长[42]. Shi等[43]研究发现程序性死亡分子配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)在结肠癌组织中表达率为44.8%, 癌旁组织中为11.4%, PD-L1 表达与肿瘤分期相关, 下调结肠癌细胞HCT-116中PD-L1表达, 显著抑制结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭, 提示PD-L1能够促使CRC发生远处转移. PD-L1在CRC原发灶肿瘤细胞中的阳性率为9.4%, 低于肝脏转移肿瘤细胞(15.6%), 表明PD-L1阳性率更高的结肠癌转移灶存在更强的免疫抑制效应, 其免疫微环境更适宜肿瘤细胞的生长与繁殖, 从而促进肿瘤细胞的肝转移; Ras基因突变与PD-L1阳性表达率正相关, Ras基因突变患者PD-L1阳性表达率明显高于Ras基因野生型患者, 预后较野生型差[44,45]. PD-L1表达与CRLM肝转移瘤中CD4、CD8细胞密度呈正相关, PD-L1在肝转移灶中的表达高于原发结直肠肿瘤, 提示原发结直肠肿瘤与

肝转移肿瘤之间微环境有内在差异, PD-L1在原发结直肠肿瘤和肝转移肿瘤间表达差异与肿瘤分化密切相关[46]. 程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂派姆单抗(pembrolizumab)在错配修复缺陷型(defect mismatch repair gene, dMMR)、微卫星不稳定性高(high microsatellite instability, MSI-H)表型的转移性CRC患者反应良好, 表达dMMR/MSI-H的CRC反应率为12%-15%, 而转移性CRC不存在表达dMMR/MSI-H反应率仅为4 %[47,48]. 帕博利珠单抗或纳武利尤单抗(nivolumab)用于dMMR/MSI-H转移性CRC患者, ORR在30%-40%之间, DFS为50%[49]. Ⅱ期CheckMate 142临床试验评估了nivolumab联合或不联合伊匹木单抗(ipilimumab)治疗dMMR或MSI-H转移CRC, 结果显示单独应用时ORR、DFS分别为31%、69%, ipilimumab联合nivolumab时, ORR、DFS分别为41%和78%, 表明nivolumab联合ipilimumab治疗dMMR/MSI-H转移性CRC患者具有协同增效作用[50]. 因此MSI-H或dMMR的晚期CRC预后较差, 且对5-Fu化疗药物为基础的治疗耐药, 晚期结直肠癌患者PD-L1表达率与dMMR/MSI-H正相关, dMMR/MSI-H结直肠癌高度上调多种免疫检查点(PD-L1、PD-1等)表达, 下调机体对肿瘤的免疫攻击, 抑制免疫激活的肿瘤微环境, 降低以手术为主综合治疗对肝脏转移肿瘤中PD-L1阳性表达CRLM患者疗效, 影响患者生存[51-53]. Stein等[54]应用mFOLFOX6、西妥昔单抗联合PD-L1抑制剂阿维拉单抗(avelumab)治疗RAS/BRAF野生型转移性CRC患者(93%为MSS), ORR为79.5, DFS为92.3%, 79.5%患者早期肿瘤收缩(early tumor shrinkage, ETS), 表明化疗、分子靶向药物联合免疫治疗在MSS的转移性CRC患者具有较好的疗效. PD-L1抑制剂阿特佐利珠单抗(atezolizumab)联合卡培他滨和贝伐珠单抗对于微卫星稳定型(microsatellite stability, MSS)和错配修复基因健全型(proficient mismatch repair, pMMR)的CRLM患者ORR为5.8%, 临床治疗获益较小[55]. PD-1抑制剂对MSI-H/dMMR的转移性结直肠癌有显著且持久的疗效, 但对MSS/pMMR的CRLM患者治疗作用有限, 目前关于化疗、分子靶向药物联合免疫治疗在初始不可切除CRLM转化治疗的临床研究较少, 尤其针对MSI/MMR不同状态的CRLM患者, 三者之间如何联合应用使转化治疗有效率最大化, 相信随着国内外多中心临床研究的深入开展, 化疗、分子靶向药物联合免疫在不可切除CRLM转化治疗中具有潜在巨大的临床应用前景.

2.2.4 *化疗联合肝动脉灌注或栓塞化疗*: 由于直径>3 mm肝转移肿瘤血供95%来自肝动脉, 优先由肝动脉网络灌注, 而非肿瘤肝实质血供75%来自门静脉, 主要由门静脉灌注, 局部动脉内给药绕过了肝脏第一关效应, 使肝脏转移瘤暴露于高浓度化疗药物中, 肿瘤组织化疗药物浓度是静脉给药的100-400倍, 提高肿瘤局部药物浓度和疗效, 减少全身药物副作用[56,57]. 肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)主要是增加肿瘤组织中药物浓度, 显著提高肿瘤对药物反应率, 与全身静脉药物灌注相比, 氟脲嘧啶脱氧核苷(FUDR)经肝动脉灌注第一次通过时被肝脏摄取超过95%, 导致肿瘤暴露增加100-300倍, 吡喃阿霉素为20倍, 5-FU为5-10倍, 顺铂为4-7倍, 丝裂霉素为6-8倍, 奥沙利铂为5倍, 阿霉素为2倍[58]. Ammori等[59]分析发现HAIC联合全身化疗治疗不可切除CRLM患者, 25%接受手术或局部消融治疗, 中位OS和5年OS分别为59 mo、47%, 显著优于未成功转化者(16 mo、6%, P<0.01), 提示HAIC联合全身化疗是治疗不可切除CRLM一种有效方法. Qiang等[60]应用HAIC联合全身化疗治疗单用化疗失败的不可切除CRLM, 与单用全身化疗相比, 15%转化后行治愈性肝肿瘤切除, 疾病控制率(disease control rate, DCR)高(70% *vs* 34.8%), 中位OS延长(19.8 mo±8.4 mo *vs* 9.0 mo±2.2 mo), 表明HAIC联合全身化疗克服化疗耐药性, 提高对肝脏局部肿瘤控制和肝转移肿瘤切除率. Lévi等[30]应用伊立替康、奥沙利铂和5-FU肝动脉灌注, 同时联合西妥昔单抗治疗不可切除CRLM, ORR为40.6%, DCR为84.4%, 29.7%转化为肝切除, 术后应用西妥昔单抗联合FOLFOXIRI治疗8个周期, 中位OS为35.2 mo, 中位PFS为15.7 mo, 4年生存率为37.4%. 对于静脉用药效果不佳时, 应用肝动脉灌注FUDR联合全身奥沙利铂/伊立替康静脉化疗, 或肝动脉灌注奥沙利铂联合全身静脉应用5-FU和西妥昔单抗治疗不可切除CRLM, 分别获得92%、90%反应率, 47%、42%患者转化为R0肝切除[61]. 不可切除的K-Ras野生型CRLM患者在接受1-3线化疗时进展, 三联药物HAIC(氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康)联合静脉应用西妥昔单抗治疗, 反应率为40.6%, DCR为84.4%, 33.3%患者转化为肝肿瘤切除; 二线应用此治疗方案肝切除转化率为46.4%, 三线及以上应用时转化率为16.7%. 能够完成二线治疗方案的不可切除CRLM患者中位OS明显长于接受三或四线治疗患者(31.8 mo *vs* 15.7 mo)[30]. 经动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE)将化疗药物和栓塞剂直接注入供瘤滋养动脉, 不仅有效提高化疗药物在肿瘤组织的局部浓度, 减少抗癌药物在血液中与血浆蛋白结合的机会, 显著降低其在外周血液中的药物浓度, 减少全身毒副作用, 而且经动脉注入的化疗药物能再次进入体循环, 对全身的临床或亚临床转移灶起到杀灭作用, 通过静脉回流再次流入肿瘤部

位起到第2次化疗作用[62]. 碘油对微血管具有堵塞作用及肿瘤细胞特殊的吸收留滞作用, 使化疗药物在肿瘤组织内的浓度达到正常肝组织内的100倍, 提高药物的疗效[63]. Larsen等[64]应用FOLFOX静脉化疗, 奥沙利铂肝动脉灌注给药, 可降解淀粉微球作为栓塞剂栓塞滋养动脉, K-ras野生型给予西妥昔单抗治疗不可切除的CRLM, 有效率为82%, 58%转化为肝切除, 中位OS和PFS分别为38.7 mo和12.9 mo. Cao等[65]应用瑞戈非尼联合伊立替康DEB(100 μm–300 μm)-TACE治疗常规化疗治疗失败的不可切除CRLM, 与瑞戈非尼相比, 瑞戈非尼联合DEB-TACE治疗CRLM患者ORR(35.3% *vs* 7.1%)、DCR(76.5% *vs* 47.6%)、CEA转阴率(66.7% *vs* 28.6%)、PFS(7.6 mo *vs* 4.1 mo)和OS(15.7 mo *vs* 9.2 mo)均显著提高(P<0.001), 瑞戈非尼联合DEB-TACE具有持续栓塞和化疗的优势, 抑制肿瘤进展, 延长CRLM患者生存期, 可以作为不可切除的CRLM患者三线或以上治疗方法. Martin等[66]应用行伊立替康＋可降解淀粉微球＋丝裂霉素C的肝动脉化疗栓塞治疗不可切除的CRLM患者, 结果发现血液CEA、CA19-9分别降低至54.2%和45.1%, 33.3%患者病灶转化为可切除, 3年生存率为20%. Liu等[67]回顾性分析不可切除的CRLM治疗发现, 与单用全身化疗相比, 全身化疗加TACE中位PFS延长(6.7 mo *vs* 3.8 mo), DCR高(67% *vs* 51%)(P<0.05), 但不能延长中位OS(18.4 mo *vs* 14.8 mo), 总反应率(20% *vs* 22%)、肝切除术转化率(18% *vs* 16%)、术后患者PFS(11.8 mo *vs* 10.8 mo)均无显著差异(P>0.05), 表明对于不可切除的CRLM, 全身化疗联合TACE是一种安全的二线治疗选择, 但对患者肝切除转化率和OS无显著影响. 全身化疗联合HAIC/TACE治疗是肿瘤负荷较大不能切除CRLM一种有效的治疗方法, 尤其静脉化疗效果不佳时具有较高的反应率和肿瘤转化切除率, 提高患者长期生存和潜在治愈性.

2.2.5 *化疗联合放疗*: 对于化疗治疗低反应率的CRLM患者, 可以联合应用局部放射治疗, 控制肿瘤生长, 缩小肿瘤体积, 利用放射性核素钇-90(yttrium-90, ^{90}Y)制备^{90}Y玻璃或树脂微球, 经肝动脉注入肿瘤组织内进行选择性内放射治疗(selective internal radiationtherapy, SIRT), 微球因无法通过肿瘤的毛细血管床而聚集在肿瘤组织, ^{90}Y发射纯β射线, 局部电离辐射剂量高达100-150 Gy, 使瘤细胞内DNA严重受损产生强大的杀瘤效应, 因射程短, 在肝组织中的射程仅2.5 mm, 半衰期短, 2 wk释放95%能量, 稳定性好, 无危害性衰变后产物, 生物相容性好, 肿瘤区与非肿瘤区放射剂量比值高, 对正常肝组织损伤小[68]. ^{90}Y树脂微球选择性的由肝动脉注射入肿瘤内的局部放疗, 化疗联合放射粒子直接植入肿瘤内对不能手术切除的肝转移肿瘤具有一定的控制作用, 同时保证正常肝脏组织免受放射损伤, 实现10%-20%手术转化率[69,70]. Baltatzis等[71]应用^{90}Y树脂微球的选择性内部放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)联合全身化疗(FOLFOX/FOLFIRI)治疗初始不可切除CRLM患者, 利用转移肿瘤主要由新动脉微血管供血, 通过肝动脉向肝肿瘤区域提供靶向β射线杀灭肿瘤细胞, 13.6%转化为肝切除. 与FOLFOX相比, FOLFOX联合肝动脉^{90}Y微球SIRT治疗显著提高CRLM患者肝转移肿瘤切除率(28.9% *vs* 38.1%), 提示化疗联合^{90}Y微球SIRT能够协同增效, 提高CRLM肝肿瘤转化切除率[70,72]. Dabrowiecki等[73]研究发现^{90}Y微球治疗CRLM患者, 无基因突变、MELD评分低、肿瘤负荷低、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0是延长一线化疗失败后接受^{90}Y微球SIRT治疗患者OS的独立预测因素.

孜那提·努尔太等[74]分析初始不可切除的CRLM患者化疗(FOLFIRI或FOLFOX6方案)、化疗联合靶向治疗(西妥昔单抗或贝伐单抗)、局部治疗(肝动脉灌注、射频消融或无水酒精)转化治疗4-6个周期, 化疗联合靶向治疗转化切除率高于单纯化疗和化疗联合局部治疗(42.9% *vs* 19%、22.4%, P<0.05), 单纯化疗与化疗联合局部治疗转化切除率(19% *vs* 22.4%)无显著性差异, 转化后切除肝转移肿瘤的CRLM患者与不可切除肝转移肿瘤患者中位OS(42 mo *vs* 15 mo)、3年OS(45.6% *vs* 14.7%)具有显著性差异(P<0.05). 肝转移肿瘤切除显著提高初始不可切除CRLM患者生存时间, 肝转移肿瘤是否切除和转化治疗方式是影响CRLM患者OS的独立因素.

2.2.6 *化疗联合中医药*: CRLM中医辨证分型以湿热蕴结、脾肾亏虚、瘀毒内阻、肝肾两虚、气血两虚为主, 其中以湿热蕴结、脾肾亏虚为多, 治疗上当以补虚泻实, 补泻兼施, 脾肾同治为法. 中医药通过对肿瘤微环境的干预、改善CRC患者肝脏缺氧状态及肝纤维化环境来抑制结直肠癌肝转移的发生[75]. 脾虚不仅致痰、瘀、毒产生, 也使痰、瘀、毒等病理产物堆积,通过受损之络脉旁流, 造成结直肠癌转移, 脾虚与结直肠发生肝转移存在显著相关性, 因此对CRLM患者治疗以健脾扶正为主, 兼以化痰、化瘀、祛毒[76,77]. 异功散具有益气健脾, 理气和胃之功效, 改善患者脾虚症状, 在一定程度上增强患者自身免疫功能, 稳定或延缓肿瘤进展, 改善症状[78]. mF0LF0X6化疗联合异功散方案治疗初始不可切除CRLM, 使26.47%患者转化为肝转移肿瘤切除[79]. 通过化疗、分子靶向药物联合中医药辨证施治治疗CRLM, 中医药不仅提高患者自身免疫功能, 而且通过减少化疗和分子靶向药物副反应, 增加患者治疗耐受性, 提高转

化治疗效率.

2.3 增加剩余肝脏体积 正常肝脏切除超过70%-75%而剩余肝体积不足为25%-30%, 病理性肝脏(病毒性肝炎、肝硬变等)肝切除超过60%-65%而剩余肝体积不足为35%-40%, 术后极易发生肝功能衰竭[80]. 剩余肝脏体积不足是影响CRLM根治性切除的主要原因之一, 通过门静脉栓塞或分期肝切除技术来增加或保留肝脏储备, 为手术切除、手术联合局部消融治疗提高CRLM长期生存创造条件.

2.3.1 门/和肝静脉栓塞术: 正常肝脏切除后剩余肝体积(future liver remnant, FLR)/标准肝体积(standard liver volume, SLV)>30%才能保证术后不发生肝功能衰竭, 而化疗相关肝损伤或代偿期肝硬化患者需要FLR/SLV>40%, 才能降低肝切除术后肝功能衰竭发生率[81]. 门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE)通过栓塞肿瘤侧门静脉能够诱导剩余肝脏组织增生20%-50%, Mueller等[82]利用PVE诱导肝脏组织增生60%-82%, 对CRLM患者进行肝肿瘤切除, 术后5年生存率可达25%-50%. Knoefel等[80]通过PVE或门静脉结扎使64%-73%剩余肝体积不足CRLM患者获得肝肿瘤切除. 肝静脉(hepatic vein embolization, HVE)栓塞术联合门静脉联合栓塞术(HVE+PVE)通过阻塞肝静脉流出道, 增加栓塞侧肝组织淤血损伤, 减少栓塞区动脉血流量及非栓塞区向栓塞区供血交通支的形成, 进一步刺激促进FLR增生[83]. Le Roy等[84]应用HVE+PVE治疗CRLM, FLR平均增长率51.2%, PVE为31.9%, HVE+PVE动态增长率为19%, PVE为8%, 表明HVE+PVE促进预留肝脏增生, 增生速度优于PVE, HVE+PVE切除率为80.6%, PVE为75.6%. 王晓颖等[85]应用HVE+PVE治疗初始不可切除CRLM, 肝脏平均增长率32.8%, FLR/SLV从平均33.5%增至43.8%, 使FLR快速增生, 联合静脉系统治疗可以增加初始不可切除CRLM的转化切除率.

2.3.2 二期肝切除: 对于肝脏转移肿瘤切除术后剩余肝脏体积不足, 需要采取增加剩余无瘤肝脏组织体积后行二期肝切除(two-stage hepatectomy, TSH), 对于CRLM患者TSH仅为57%, 除PVE和联合HVE增加剩余肝体积方法外, 联合肝脏分割和门静脉结扎的分阶段肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)治疗初始不可切除的CRLM可行性为92%, 行ALPPS治疗的CRLM患者中位OS为46 mo, 具有较好的疗效[86,87]. HVE+PVE肝脏FLR增长绝对值、相对增长率分别为233 mL、63%, ALPPS分别为188 mL、56%二者无显著性差异(P>0.05). ALPPS肝脏动态绝对增长值、动态增长率为21 mL/d、7%/d, 优于HVE+PVE(8 mL/d、2%/d), 提示ALPPS后FLR增生速度优于HVE+PVE, HVE+PVE后肝肿瘤切除率为80.6%、ALPPS为100%, 初始不可切除的CRLM经ALPPS治疗术后2年OS、DFS分别为62%、18%, 平均总体生存期及无瘤生存期分别为29 mo、9 mo[88]. Olthof等[89]根据CRLM患者3个预后不良高危因素: (1)转移瘤数目≥6个; (2)残肝肿瘤≥2个; (3)侵犯肝段≥6个. 研究结果发现<2个高危因素和≥2个高危因素患者ALPPS术后2年总体生存率(72% *vs* 49%), 术后平均无瘤生存(12 mo *vs* 6 mo)具有显著性差异(P<0.05); 而≥2个高危因素行ALPPS治疗的患者和≥2个高危因素仅接受化疗患者总体生存无显著性差异(24.0 mo *vs* 17.6 mo, P>0.05). 提示与仅行化疗和分子靶向药物治疗的CRLM患者相比, 对于合并预后不良因素(≥2个高危因素)的CRLM患者行ALPPS治疗预后无明显改善, 因此对于合并≥2个高危因素的CRLM患者需谨慎选择ALPPS.

3 转化后的手术治疗

随着手术技术的进步和转化治疗理念的推广, 肝脏转移肿瘤的大小、数目、部位、分布等已不再是影响评估CRLM是否适宜手术的单一决定因素, 如果肝转移肿瘤能够R0切除, 且能保留足够的功能性肝组织[肝脏残留容积≥40%(同时性肝切除)或≥30%(异时性肝切除)]的CRLM患者均可考虑手术, 5年OS可达38%-71%[90,91]. 手术是CRLM首选治疗方式, 术后患者中位生存期为35 mo, 5年生存率为30%-50%, 10年生存率为25%[92].

3.1 时机 CRLM患者转化治疗后3 mo需要接受多学科评估, 如果6 mo治疗后仍未能获得手术切除可能性, 则需要重新评估整体治疗策略, 因为患者接受8 mo转化治疗后, 极少有患者能够接受手术治疗[11]. 转化治疗期间应6 wk-8 wk评价一次疗效, 最佳术前治疗时间为3 mo-4 mo, 如果治疗3 mo-4 mo后评估治疗反应不明显,则应考虑更换治疗方案; 如3-4 mo后评估为有效但依然不能手术切除,可延长至6 mo-8 mo. 较为适宜的手术时机为停止化疗后4 wk, 如果使用贝伐单抗,需要至少停药5 wk, 如考虑停药时间过长, 可在等候手术期间采用不加贝伐单抗的方案化疗一个周期[93]. 经过一定周期的转化化疗后, 肝转移肿瘤一旦转化为可切除, 需要及时施行根治切除术, 转化后CRLM手术可切除判断[94]: (1)CRC原发灶能够或已经根治性切除; (2)肝转移灶可完全R0切除, 且保留足够的功能性肝组织(肝脏残留体积≥30%); (3)病人全身状况允许, 没有不可切除或毁损的肝外转移病变, 或仅为肺部结节性病灶, 但不影响肝转移灶切除决策的病人. 在转化治疗期间, 应密切监测治疗反应, 对疾病进展患者应及时更换治疗方案, 更换治疗方案后病情仍然进

展的患者, 需要在多学科协作治疗(multidiscilinary team, MDT)小组专家判断和指导下, 改变治疗目的和总体策略. 切忌过度转化治疗, 导致存在转移肿瘤发生耐药继续生长, 再次成为不可切除肿瘤, 错过根治性切除术的最佳时机.

3.2 手术切除 化疗或联合分子靶向药物治疗初始不可切除CRLM患者中31%出现肝转移肿瘤消失(disappearing liver metastasis, DLM), 发生DLM的CRLM患者随访6 mo、6 mo-12 mo、12 mo-24 mo肝转移肿瘤出现再复发率分别为3.4%、16.8%、34.8%, 24 mo以后无肿瘤复发. 与单独化疗相比, 化疗联合分子靶向药物治疗的CRLM患者发生DLM低(58.3% *vs* 37.1%), 肿瘤<5 mm DLM发生率高于肿瘤>10 mm(76.7% *vs* 30.4%), 肿瘤5 mm-10 mm DLM发生率高于肿瘤>10 mm(70.0% *vs* 30.4%)(P<0.01), 但肿瘤<5 mm与5 mm-10 mm肿瘤DLM发生率无显著性差异[95]. 由于DLM未能达到完全病理性缓解, 超过80%不可见的肝转移肿瘤内仍有存活的癌细胞, 随访过程中患者局部复发率为38%-74%[96]. 因此对于出现DLM的CRLM患者仍然需要手术切除肿瘤转移部位, 但DLM给手术切除带来很大难度, 与术前MRI检查相比, 术中超声能够新发现肝转移肿瘤为11%-19%[97]. 尤其术中超声造影检查, 不仅能够发现新的病灶, 直径<1 cm额外转移灶检出率为10-25%, 消失转移灶检出率为10%-15%, 2.7%-49%患者检查后改变手术策略, 而且能够定性定位, 协助引导肝切除手术, 实时评价疗效[98]. 术中腹腔镜超声(laparoscopic ultrasound, LUS)肿瘤检出率为78.82%, ICG荧光成像为74.71%, LUS联合ICG为100%, 55.32%改变手术方案[99]. 术前影像学提示肝脏转移肿瘤消失, 术中仍未能探及“消失”病灶, 可对照之前的影像检查结果, 切除可疑区域肝脏组织, 否则应不予处理, 待局部出现复发后再行治疗[93]. 术中LUS和ICG荧光影像技术的联合应用可避免遗漏肝转移病灶, 提高R0切除率, 降低术后转移瘤复发率, 改善CRLM患者预后.

保留肝实质手术方式(parenchymal sparing hepatectomy, PSH)的最大优势在于通过不规则楔形切除肿瘤, 能最大程度地保留肝体积, 使得肝内肿瘤复发后有更多的机会进行二次甚至多次肝切除, 显著延长复发CRLM患者的生存期. 与大范围肝切除(major hepatectomy, MH)相比, PSH手术时间短(177.5 min *vs* 220 min)、出血少(150 mL *vs* 300 mL), 术后并发症发生率低(47.4% *vs* 64.8%)(P<0.05), 而术后OS、肝内无复发生存时间无显著性差异[100]. 肝转移肿瘤手术保持1 mm-4 mm、5 mm-9 mm、1 cm以上切缘对于CRLM患者预后无显著性差异[18]. 肝内>4个转移肿瘤的CRLM患者, PSH和MH中位手术切缘均是1 mm, 术后发现阳性切缘率分别为8.8%和9.4%, 肿瘤复发率分别为91.2%和87.5%, 仅有肝内肿瘤复发率分别为43.4%和50%, 均无显著性差异[101]. 肝转移肿瘤术中切缘阳性、切缘1 mm-4 mm、5 mm-9 mm和切缘≥1 cm的CRLM患者术后5年OS分别为17.1%、62.3%、71.1%和63%, 复发率分别为51%、39%、41%和39%, 除切缘阳性外, 其余切缘复发率和OS无显著性差异[102]. 因此对于CRLM患者采用PSH治疗方式手术保持切缘阴性, 安全性更高, 对多发、双侧肝脏CRLM患者明显提高复发患者再次切除的比例, 是CRLM手术治疗的首选模式. 与非解剖性肝切除相比, 解剖性肝切除在K-Ras野生型CRLM患者中DFS无显著差异, 但K-Ras突变患者接受解剖性肝切除中位DFS(33.8 mo *vs* 10.5 mo)和5年DFS(46.4% *vs* 14.4%)显著延长, 提示侵袭性较强的CRLM患者解剖性肝切除具有优势[103,104]. 对于局限于左半或右半肝的较大肝转移肿瘤且无肝硬化者, 且剩余肝体积≥40%, 为了保证R0切除, 宜行规则的左或右半肝切除.

Kazaryan等[105]分析腹腔镜肝切除治疗CRLM, 结果发现单次肝肿瘤切除、多次保留肝实质肿瘤切除、肝切除联合射频消融治疗术后肝脏肿瘤复发率分别为50%、59%、52%, 5年OS分别为31%、42%、43%, 5年RFS分别为25%、16%、18%, 以及术后并发症均无显著性差异(P>0.05). 由于多次PSH使术后重复肝切除率高, 患者获得良好的总生存率, 对于肝内多发性转移肿瘤, 应选择PSH, 而不是单次大范围切除含有较多正常肝组织的肿瘤切除. 开腹与腹腔镜肝切除在治疗CRLM患者并发症、术后5年RFS(25.6% *vs* 21.4%)无显著性差异[106]. 达芬奇机器人手术系统能为术者提供三维高清立体术野图像, 操作时手眼协调性更佳, 相较于腹腔镜手术更适合在空间有限的部位进行精细解剖、切除和缝合等操作, 任昊桢等[107]回顾性分析腹腔镜与机器人肝切除治疗CRLM患者, 与腹腔镜肝切除相比, 机器人肝切除手术时间(155.4 min±40.2 min *vs* 184.5 min±56.8 min)、术中出血量(205.5 mL±124.8 mL *vs* 352.8 mL±206.6 mL)、术中输血(1单位 *vs* 8单位)和中转开腹(1例 *vs* 9例)、术后住院时间(4.5 d±1.3 d *vs* 6.3 d±2.2 d)、肛门排气时间(22.4 h±8.5 h *vs* 30.8 h±10.1 h)、术后进食时间(1.1 d±0.9 d *vs* 1.8 d±1.2 d)均显著少于腹腔镜肝切除(P<0.05), 术后24 h肝功能、并发症发生率无显著性差异(P>0.05), 表明机器人肝切除手术时间较短, 中转开腹率较低, 利于术后恢复. Wang等[108]研究发现右半结肠癌Ras突变率显著高于左半结肠癌, Ras突变对CRLM患者肝切除术后长期生存有不同的预后影响, 右半结肠癌的CRLM患者肝切除术后1、3、5年0S分别为91.9%、50.8%、46.5%, 1、3、5年DFS分别为58.1%、33.6%、

29.1%, 左半结肠癌CRLM患者术后1、3、5年OS分别91.2%、53.7%、38.3%, 1、3、5年DFS分别为55.5%、29.1%、22.4%. 因此CRLM肝肿瘤切除手术应依据原发结直肠肿瘤部位、Ras基因状态、肝转移肿瘤(大小、数目、分布)、肝脏功能、转化治疗方案与次数等制定个体化的手术方式.

3.3 肝移植 二十世纪以前由于术后免疫抑制剂和化疗药物疗效的原因, 对于无法手术切除的CRLM患者行肝移植(liver transplantation, LT)治疗, 术后1、3、5年OS分别为76%、32%和12%, 低的长期生存限制了LT治疗CRLM的临床应用[109]. 近年来随着高效抗免疫排斥、化疗药物, 尤其抗肿瘤复发免疫抑制剂的研制和治疗方案的改进, 不可切除CRLM行LT疗效有了极大提高, 术后1、3、5年OS分别为95%、68%和60%[110]. CRLM患者选择LT标准采用OSLO评分(0-4)[111]: (1)肿瘤最大直径>5.5 cm; (2)CEA>80 μg/L; (3)原发肿瘤切除与肝移植间隔时间少于2年; (4)根治术后化疗期间肿瘤进展. OSLO评分低于4分的患者行LT预后与在Milan标准范围内的肝细胞癌患者相似. Dueland等[111,112]对于不可切除CRLM患者行LT治疗术后5年OS为56%, 而仅接受化疗者为19%, 提示LT远期疗效优于化疗; OSLO评分低危险CRLM患者(<3分)LT术后5年生存率为75%, 而高危险CRLM患者(≥3分)5年生存率为0, 提示高危险CRLM患者应慎行LT. 肝转移肿瘤对化疗反应>10%, 且确诊至LT间隔>1年的CRLM患者LT术后1、3和5年总生存率分别为100%、100%和83%, 1、2和3年DFS分别为53%、44%和35%[113]. 通过严格筛选CRLM患者和规范的围手术期治疗, LT术后患者1、3和5年OS分别为94.5%、71.8%和65.8%, 1、3和5年DFS分别为46.8%、25.6% 和25.6%, LT术后患者多发转移率明显降低, 肝脏复发率仅为3%, 70%复发于肺(其中60%可以R0切除), 术后复发患者4年OS仍高达73%, 表明LT对于严格筛选的不可切除CRLM患者能够提供长期生存获益[113-115]. Hagness等[110]研究发现CRLM患者LT前接受6 wk以上化疗, LT术后1、3、5年生存率分别为95%、68%、60%, 表明LT前合适的治疗及围手术期严格管理、制定合理的治疗方案能够提高术后患者长期生存. 随着抗肿瘤复发与转移免疫抑制剂、高效低毒化疗药物、分子靶向药物研制和临床应用, LT有望成为不可切除CRLM治疗的主要方法之一, 但关于LT治疗CRLM患者指征、手术时机、术后免疫抑制剂、肿瘤复发与转移预防方案等问题仍需要进一步临床研究.

3.4 局部消融 通过转化治疗后肝转移肿瘤大小、数目满足局部消融治疗条件时, 应及时进行肿瘤消融治疗, 局部消融治疗指征: 转移肿瘤数目≤5个, 且最大肿瘤直径<5 cm, 消融治疗效果与肿瘤大小、数目、位置、消融技术等因素密切相关, 结合我们临床实践, 应严格选择肿瘤最大直径<3 cm, 技术熟练人员操作, 影像能够清晰显示肿瘤轮廓进行消融治疗, 对于影像显示不清的肿瘤需要开腹或腹腔镜直视下引导, 减少肿瘤残留, 提高完全消融率[116]. 对于位于肝脏深处<2 cm转移肿瘤, 手术切除创伤大, 可以联合射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗, 虽然RFA联合肝切除术不是R0切除术, 但单纯肝切除术和RFA联合肝切除术后CRLM患者OS相似[117]. 微波消融治疗(microwave ablation, MWA)CRLM术后肿瘤局部复发率为7.9%, 复发与肿瘤的大小、病变紧邻血管、被膜下病变、肿瘤性质、消融技术等因素相关, 当肿瘤直径分别为<1 cm, 1 cm-3 cm及>3 cm时, 消融术后复发率分别为1%、9.3%和33%[118]. 消融术中、术后进行超声造影实时监测, 简便易行, 依据超声造影病灶血供情况, 对超声造影显示肿瘤消融不全时, 进行精确定位再次消融, 判断准确性为95.2%, 显著优于B超CDFI检查(64.5%), 超声造影实时监测能够显著降低肿瘤残留率, 提高消融效率[119].

腹腔镜直视下行RFA与经皮穿刺RFA比较, 并发症更少且程度更轻, 肿瘤灭活更彻底, 相对于经皮RFA或MWA治疗, 腹腔镜或开腹直视下操作对于特殊位置(如靠近膈顶、膈肌以及第一、第二肝门等)肿瘤能够达到更小的损伤和更好的疗效[120]. MWA消融时间明显短于RFA(19 min *vs* 37 min), 局部复发率明显低于RFA(10% *vs* 20%)(P<0.05), 多因素分析提示MWA、肿瘤大小是影响局部肿瘤复发的独立因素[121]. Kennedy等[122]回顾性分析腹腔镜RFA治疗CRLM, 术后中位OS为40.4 mo, 1、3、5年OS分别为93.5%、50.1%、28.8%, 9.2%患者出现局部肿瘤复发(其中肿瘤直径<3 cm肿瘤复发率为3.6%). 尤孙武等[123]利用腹腔镜MWA治疗CRLM, 肿瘤完全消融率为98.6%, 肿瘤≤3 cm消融术后中位OS、DFS分别为33.1 mo、24.4 mo, 肿瘤>3 cm分别为29.7 mo、19.1 mo, 肝转移肿瘤单发分别为43.2 mo、31.5 mo, 多发分别为35.3 mo、15.2 mo, 1、3年OS分别为87.5%、41.6%, DFS分别为83.3%、20.8%, 肿瘤多发、肿瘤>3 cm是影响腹腔镜MWA总生存率的独立危险因素. CRLM肿瘤≤3个、肿瘤≤5 cm手术切除的DFS明显长于RFA(22 mo *vs* 14 mo), 而对于肿瘤≤3 cm者, 手术切除与RFA患者的DFS无显著性差异, 多因素分析显示较差的DFS与RFA、T4、淋巴结阳性及肝转移肿瘤>3 cm密切相关[124]. 手术联合MWA治疗CRLM肝转移灶数目明显高于单纯手术, 但两组患者肝内无肿瘤复发、术后DFS及OS均无显著性差异[125]. 对于多发肝转

移肿瘤患者, 尤其位于特殊位置的肝转移肿瘤, 如行肝切除因残余肝体积不足, 术后有肝功能衰竭的风险, 可以考虑手术切除联合局部消融治疗手段, 切除表浅病灶, 而位置深在肿瘤可行RFA、MWA等局部治疗达到NED状态, 延长患者生存[126]. 与肝切除相比, 肝切除联合术中局部消融治疗术后5年生存率高(57% *vs* 61%), 通过联合术中消融治疗, 将不可切除CRLM患者转化成为“可局部治疗”, 可以获得良好的预后[127], 肝切除联合术中局部消融治疗对于肝脏双叶、多发肝转移肿瘤CRLM患者是一种非常有效的治疗方法, 使一些无法通过单纯肝切除达到R0切除的患者从不可切除转换为可切除, 延长患者生存期.

4 术后肝内肿瘤再复发处理与预防

CRLM肝切除术后5年OS为60%, 60%患者术后再次复发, 主要位于肝内, 重复肝切除是治疗复发CRLM有效措施[128,129]. Nordlinger等[130]报道复发再手术CRLM患者, 术后2、3、5年OS分别为73%、59%、22%, RFS为26%、19%、19%. 肝转移肿瘤复发后再次切除术后并发症发生率为20%, 死亡率为1.5%, 1、3、5年OS分别为91.2%、44.3%、29.4%, 再次手术切除是唯一可能治愈的治疗方式[131]. CRLM肝切除术后复发再次切除的患者中位生存期达56.5 mo, 仅接受化疗的患者中位生存期为28.7 mo, 5年OS具有显著性差异(51% *vs* 19%)[132,133]. 重复肝切除为CRLM患者术后再次肝内复发提供有效治疗手段, 依据患者具体情况, 积极采用不同的治疗方式增加肿瘤再切除的机会延长患者生存期.

CRLM术后患者临床危险评分(clinical risk score, CRS)>2的高危患者, 术后辅助化疗能够显著提高生存率, 而CRS≤2患者接受辅助化疗无明显受益[134]. CRLM患者肝转移肿瘤R0切除术后辅助治疗采用两种治疗模式: (1)术后辅助化疗: 选择FOLFOX方案化疗12个周期或XELOX方案8个周期(6 mo); (2)围手术期化疗: 术前FOLFOX方案或联合分子靶向药物治疗化疗6个周期(3 mo), 术后FOLFOX 方案辅助治疗6个周期(3 mo)[135,136]. 对于肝转移肿瘤切除术后高危患者应给予短程的辅助治疗, 应用与转化治疗相同的有效方案, 总疗程为6 mo, 以杀灭残留微小转移灶, 降低术后肝内再复发率.

5 预后

经转化治疗手术切除的CRLM, PET-CT检查肿瘤标准摄取值(standard uptake value, SUV)变化率<0.293%的患者术后3、5年RFS分别为37.5%、18.8%, SUV变化率≥0.293%的3、5年RFS分别为0%、0%; SUV变化率<0.293%的3、5年OS分别为100%、100%, SUV变化率≥0.293%的3、5年OS分别为46.3%、13.9%, 高SUV变化率与较差的RFS独立相关. 肿瘤SUV变化率与肿瘤大小、病理反应有关, 肿瘤SUV变化率≥0.293%与术后较短的RFS相关[137]. 无论化疗反应、加入分子靶向药物治疗和K-Ras基因状态如何, 高TBS(>14.3)与转化治疗反应、OS差显著相关, 低TBS患者3年OS优于高TBS患者(43.1% *vs* 20%, P<0.05), TBS、肿瘤分化、T分期是影响初始不可切除CRLM患者OS的3个独立相关因素[23]. 原发肿瘤位于右半结肠、治疗反应(SD或PD)、缺乏分子靶向药物治疗是预测不良OS的独立因素, 而≥8个一线化疗疗程、应用分子靶向药物治疗有利于患者PFS[24]. 原发肿瘤位于左半结肠、肝转移肿瘤数目≤4个、肿瘤最大直径≤5 cm、无肝外转移、对化疗和分子靶向药物治疗有反应是转化后肝切除术后预后较好的重要预测因子[138]. 10%CRC患者存在BRAF V600E突变, CRLM患者BRAF突变率为9.62%, 肝切除术后DFS缩短, BRAF突变是肝切除术后CRLM患者预后不良的生物标志物, 与较差的OS密切相关[139,140]. Hayashi等[141]研究发现转化后切除的肝转移肿瘤中37%癌细胞存在膜CD44表达, CD44表达与Ki-67高增殖活性显著相关, 与肿瘤大小和数目无关, 提示CD44阳性的癌细胞即使在化疗后仍具有高度增殖能力, 与CD44阴性表达相比, 术后1年内肿瘤复发率高(76% *vs* 16%), CD44阳性表达与转化后肝切除术后较短的DFS和较差的OS显著相关, CD44可以作为转化治疗后肝切除CRLM患者术后早期肿瘤复发和死亡高风险的一个有用生物标志物. Ras基因突变是CRLM患者肝切除术后生存的危险因素, Ras基因突变率为30.6%, Ras基因野生型CRLM患者术后中位生存期(73 mo *vs* 30 mo)、无病生存期(13 mo *vs* 9 mo)、1、3、5年累积生存率(95.5%、66.9%、53.1% *vs* 89%、41.4%、36%)和无病生存率(53.3%、34.7%、29.4% *vs* 31.2%、20.9%、17.5%)均优于Ras基因突变型CRLM患者, 肝转移出现间隔≤12 mo、肝转移肿瘤>5 cm、Ras基因突变型是CRLM患者术后生存的独立危险因素, Ras基因突变型患者预后更差[142]. 术前接受一线化疗转化治疗CRLM患者术后5年生存率为42%, 接受二线化疗、三线化疗和三线以上化疗患者分别为36%、26%和15%(P<0.01), 表明术前化疗线数对肝转移肿瘤切除术后患者生存期有显著影响, 一线化疗转化成功预后最好. 术前接受1-6个疗程化疗患者术后5年生存率为44%, 7-12个疗程、13-18个疗程、19-24个疗程和>24个疗程化疗CRLM患者术后5年生存率分别为41%、37%、31%和22%(P<0.01), 表明术前化疗疗程长短影响肝转移肿瘤切除术后患者生存[143]. 原发肿瘤位于右半结肠、术前CA9-9≥50 u/mL、Ras基因突变型是单发CRLM患者肝转移肿瘤切除术后生

存的独立危险因素, 1、3、5、10年累积生存率分别为92.5%、58.6%、51%、38.8%, RFS分别为53.5%、36.4%、31.6%、28.9%; 原发肿瘤为N1-2分期、肝转移肿瘤最大直径≥5 cm、Ras基因突变型是多发CRLM患者肝转移肿瘤切除术后生存的独立危险因素, 1、3、5、10年累及生存率分别为90.7%、53.2%、41.1%、29.9%, RFS分别为39.7%、22.4%、18.5%、15.4%, 单发肝转移CRLM患者预后优于多发肝转移CRLM患者(P<0.05)[144]. CEA水平、淋巴结转移、原发结肠肿瘤分化程度、原发结肠肿瘤部位(右半、左半)、术后化疗、K-Ras和Braf基因状态、肝转移肿瘤出现时间是影响CRLM患者术后OS的危险因素[145,146]. 肝转移肿瘤数量、大小、患者年龄、中性粒细胞-淋巴细胞比值、原发结直肠肿瘤的侵袭深度和淋巴转移是影响CRLM患者术后预后的因素[137]. 因此针对影响CRLM患者术后不利的预后因素, 应积极制定个体化的预防措施, 降低不利因素的影响, 提高CRLM患者术后生存期, 改善CRLM患者预后.

6 总结

随着高效化疗药物、分子靶向药物、免疫抑制剂等的临床应用, 以及外科技术进步、手术器械的发展和临床实践的积累, 肝转移肿瘤的大小、数目、部位已经不是外科手术和肝移植治疗的绝对禁忌证, 但由于CRLM不同于原发性肝癌, 有其本身的临床特点, 受肿瘤大小、数目、部位、剩余功能肝体积等因素影响, 导致许多CRLM初始无法行手术切除或肝移植, 需要进行转化治疗. 依据CRLM患者身体情况、原发性结直肠肿瘤部位和分化程度、Ras和Braf基因状态、肝转移瘤大小、数目、分布和剩余肝体积情况, 通过MDT讨论制定个体化的安全、高效、快速转化治疗方案, 使初始不可手术切除的肝转移肿瘤获得手术切除或患者达到NED状态, 针对影响CRLM患者术后不利的预后因素, 制定个体化的预防措施, 才能提高CRLM患者长期生存期, 改善CRLM患者预后, 造福于广大CRLM患者.

7 参考文献

1 Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 713-732 [PMID: 31455888 DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8]

2 中华医学会外科学分会胃肠外科学组; 中华医学会外科学分会结直肠外科学组; 中国抗癌协会大肠癌专业委员会; 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会; 中国医师协会肛肠医师分会肿瘤转移委员会; 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会; 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌专家委员会; 中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗专业委员会. 中国结直肠癌肝转移诊断和治疗指南(2018版). 中华消化外科杂志 2018; 17: 527-539 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201207-00762]

3 Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018; 18: 78 [PMID: 29334918 DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x]

4 Lam VW, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1292-1301 [PMID: 21922338 DOI: 10.1245/s10434-011-2061-0]

5 Lu ZH, Peng JH, Wang FL, Yuan YF, Jiang W, Li YH, Wu XJ, Chen G, Ding PR, Li LR, Kong LH, Lin JZ, Zhang RX, Wan DS, Pan ZZ. Bevacizumab with preoperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy alone for colorectal cancer liver metastases: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4767 [PMID: 27583930 DOI: 10.1097/MD.0000000000004767]

6 Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3: 50-56 [PMID: 30697610 DOI: 10.1002/ags3.12227]

7 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征及防诊治策略的对比分析. 中华结直肠疾病电子杂志 2017; 6: 447-453 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.06.002]

8 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]

9 Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6113-6122 [PMID: 24876733 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6113]

10 Gustavsson B. Simultaneous surgery for primary colorectal cancer and metastatic lesions? *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 269-276 [PMID: 22242554 DOI: 10.3109/00365521.2012.640824]

11 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47 [PMID: 19942479 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4]

12 Villard C, Habib M, Nordenvall C, Nilsson PJ, Jorns C, Sparrelid E. Conversion therapy in patients with colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 2038-2045 [PMID: 33640172 DOI: 10.1016/j.ejso.2021.02.019]

13 Wang JY, Chiang JM, Jeng LB, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC. Resection of liver metastases from colorectal cancer: are there any truly significant clinical prognosticators? *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 847-851 [PMID: 8756838 DOI: 10.1007/BF02053981]

14 Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 57-64 [PMID: 20010352 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4]

15 Okuno M, Hatano E, Toda R, Nishino H, Nakamura K, Ishii T, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Yazawa T, Zaima M, Kanazawa A, Terajima H, Kaihara S, Adachi Y, Inoue N, Furumoto K, Manaka D, Tokuka A, Furuyama H, Doi K, Hirose T, Horimatsu T, Hasegawa S, Matsumoto S, Sakai Y, Uemoto S. Conversion to complete resection with mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab based on K-RAS status for unresectable colorectal liver metastasis (BECK study): Long-term results of survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27: 496-509 [PMID: 32362018 DOI: 10.1002/jhbp.747]

16 石蕾. 陈霞, 罗旭娟, 付文广. 结直肠癌肝转移患者预后影响因素分析. 山东医药杂志 2016; 56: 71-73 [DOI: 10.3969/j.issn.1002.266X.2016.23.023]
17 Norén A, Sandström P, Gunnarsdottir K, Ardnor B, Isaksson B, Lindell G, Rizell M. Identification of Inequalities in the Selection of Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases in Sweden. *Scand J Surg* 2018; 107: 294-301 [PMID: 29692213 DOI: 10.1177/1457496918766706]
18 Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopoulou T, Wang J, Buettner S, Papalois AE, He J, Wolfgang CL, Pawlik TM, Weiss MJ. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018; 267: 1047-1055 [PMID: 29189379 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002552]
19 Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319 [PMID: 15870084 DOI: 10.1093/annonc/mdi246]
20 Nakamura M, Suetsugu A, Hasegawa K, Matsumoto T, Aoki H, Kunisada T, Shimizu M, Saji S, Moriwaki H, Hoffman RM. Choline-Deficient-Diet-Induced Fatty Liver Is a Metastasis-Resistant Microenvironment. *Anticancer Res* 2017; 37: 3429-3434 [PMID: 28668831 DOI: 10.21873/anticanres.11710]
21 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]
22 Jian M, Chang W, Ren L, Liu T, Chen Y, Wei Y, Lin Q, Xu J, Qin X. Predictive And Prognostic Value Of Hepatic Steatosis In Conversion Therapy For Colorectal Liver-limited Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 8315-8326 [PMID: 31571989 DOI: 10.2147/CMAR.S210185]
23 Peng J, Liu Y, Li W, Lin Y, Sun H, Pan Z, Wu X, Fan W, Lin J. Application of Tumor Burden Score for predicting conversion outcome in patients with initially unresectable colorectal liver metastases after first-line systemic therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211066206 [PMID: 34987612 DOI: 10.1177/17562848211066206]
24 Lin J, Sun H, Zhang W, Hong Z, Lu Z, Pan Z, Hou Z, Peng J. Conversion therapy with the intent to perform radical local treatment may not be suitable for patients with 10 or more liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Med* 2022 [PMID: 35466587 DOI: 10.1002/cam4.4775]
25 Sugiyama M, Uehara H, Shin Y, Shiokawa K, Fujimoto Y, Mano Y, Komoda M, Nakashima Y, Sugimachi K, Yamamoto M, Morita M, Toh Y. Indications for conversion hepatectomy for initially unresectable colorectal cancer with liver metastasis. *Surg Today* 2022; 52: 633-642 [PMID: 34762175 DOI: 10.1007/s00595-021-02403-5]
26 Han L, Xue J, Wu X, Liang G, Wu Y, Guo F, Gao S, Sun G. Multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastasis: results of a multicenter study. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 717-729 [PMID: 35249349 DOI: 10.21037/apm-22-87]
27 张炜力, 周驰, 邓宇翔, 侯振林, 张林杰, 林俊忠, 潘志忠, 卢震海, 彭健宏. 初始不可切除结直肠癌肝转移转化治疗结局影响因素分析. 中华胃肠外科杂志 2022; 25: 56-62 [DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210718-00287]
28 李毅斌, 曹漫明, 胡喜钢,范子荣; 汪森明. 射频消融术联合肝动脉化疗栓塞及西妥昔单抗治疗结直肠癌肝转移的疗效评价. 介入放射学杂志 2016; 25: 129-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.00]
29 Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, Ferraldeschi R, Naso G, Filipponi F, Pietrabissa A, Goletti O, Baldi G, Fornaro L, Andreuccetti M, Falcone A. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425 [PMID: 19247029 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486]
30 Lévi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepère C, Focan C, Karaboué A, Guimbaud R, Carvalho C, Tumolo S, Innominato P, Ajavon Y, Truant S, Castaing D, De Baere T, Kunstlinger F, Bouchahda M, Afshar M, Rougier P, Adam R, Ducreux M; Association Internationale pour Recherche sur Temps Biologique et Chronothérapie (ARTBC International). Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016; 27: 267-274 [PMID: 26578731 DOI: 10.1093/annonc/mdv548]
31 Okuno M, Hatano E, Nishino H, Seo S, Taura K, Uemoto S. Does response rate of chemotherapy with molecular target agents correlate with the conversion rate and survival in patients with unresectable colorectal liver metastases?: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1003-1012 [PMID: 27624917 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.019]
32 李军, 卢列盛, 宋振顺. 结直肠癌肝转移的综合诊疗研究进展. 实用医学杂志 2016; 32: 3133-3136 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.19.006]
33 中国抗癌协会大肠癌专业委员会专家组.结直肠癌肝转移转化治疗中靶向药物合理应用的专家指导意见. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1000-1004 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.010.02]
34 Wang L, Sun Y, Luo X, Han H, Yin H, Zhao B, Chen X, Yu Q, Qiu H, Yuan X. Prophylactical Low Dose Whole-Liver Irradiation Inhibited Colorectal Liver Metastasis by Regulating Hepatic Niche in Mice. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 8451-8462 [PMID: 32922035 DOI: 10.18632/oncotarget.9675]
35 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765 [PMID: 18946061 DOI: 10.1056/NEJMoa0804385]
36 Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, Manzano JL, Gómez A, Safont MJ, Gallego J, García-Paredes B, Pericay C, Dueñas R, Rivera F, Losa F, Valladares-Ayerbes M, González E, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017; 81: 191-202 [PMID: 28633089 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.024]
37 Shen C, Hu H, Cai Y, Ling J, Zhang J, Wu Z, Xie X, Huang M, Wang H, Kang L, Lan P, Wu X, Liu G, Wan Y, Zhou Z, Huang Y, Li F, Wang H, Ma T, Luo S, Cai Y, Shi L, Deng Y. mFOLFOXIRI with or without bevacizumab for conversion therapy of RAS/BRAF/PIK3CA mutant unresectable colorectal liver metastases: the FORBES non-randomized phase II trial. *Ann Transl Med* 2022; 10: 171 [PMID: 35280386 DOI: 10.21037/atm-21-6731]
38 Hu H, Wang K, Huang M, Kang L, Wang W, Wang H, Qiu M, Lin R, Zhang H, Lan P, Wu X, Liu G, Wan Y, Liu M, Zhou Z, Huang Y, Li F, Zhang J, Cai Y, Ma T, Zhou J, Wang H, Ling J, Cai Y, Wu Z, Luo S, Ling L, Deng Y. Modified FOLFOXIRI With or Without Cetuximab as Conversion Therapy in Patients with RAS/BRAF Wild-Type Unresectable Liver Metastases Colorectal Cancer: The FOCULM Multicenter Phase II Trial. *Oncologist* 2021; 26: e90-e98 [PMID: 33400355 DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0563]

39 Zheng P, Ren L, Feng Q, Zhu D, Chang W, He G, Ji M, Jian M, Lin Q, Yi T, Wei Y, Xu J. Patients with RAS wild-type right-sided unresectable liver-confined mCRC also benefit from cetuximab plus chemotherapy in first-line treatment. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 2337-2345 [PMID: 30555748]

40 Morine Y, Ikemoto T, Iwahashi S, Saito YU, Yamada S, Takasu C, Higashijima J, Imura S, Shimada M. Clinical Impact of FOLFOXIRI Aiming for Conversion Surgery in Unresectable Multiple Colorectal Liver Metastasis. *Anticancer Res* 2019; 39: 5089-5096 [PMID: 31519620 DOI: 10.21873/anticanres.13703]

41 Ma R, Li T. Conversion therapy combined with individualized surgical treatment strategy improves survival in patients with colorectal cancer liver metastases. *Int J Clin Exp Pathol* 2021; 14: 314-321 [PMID: 33786148]

42 Zhu J, Yin T, Xu Y, Lu XJ. Therapeutics for advanced hepatocellular carcinoma: Recent advances, current dilemma, and future directions. *J Cell Physiol* 2019; 234: 12122-12132 [PMID: 30644100 DOI: 10.1002/jcp.28048]

43 Shi SJ, Wang LJ, Wang GD, Guo ZY, Wei M, Meng YL, Yang AG, Wen WH. B7-H1 expression is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma and regulates the proliferation and invasion of HCT116 colorectal cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e76012 [PMID: 24124529 DOI: 10.1371/journal.pone.0076012]

44 熊振芳, 熊秋迎, 万红萍, 时军. PD-L1调节结直肠癌细胞生物学行为的作用研究. 江西医药杂志 2018; 53: 931-934 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2018.9.009]

45 冯昌银, 郑巧灵, 黄建平, 吴 龙, 连渊娥, 蒋逸婷, 杨映红. 结直肠癌肿瘤原发灶与肝脏转移灶中PD-L1表达的差异性. 临床与实验病理学杂志 2018; 34: 1340-1344 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2018.12.010]

46 Wei XL, Luo X, Sheng H, Wang Y, Chen DL, Li JN, Wang FH, Xu RH. PD-L1 expression in liver metastasis: its clinical significance and discordance with primary tumor in colorectal cancer. *J Transl Med* 2020; 18: 475 [PMID: 33308232 DOI: 10.1186/s12967-020-02636-x]

47 Trullas A, Delgado J, Genazzani A, Mueller-Berghaus J, Migali C, Müller-Egert S, Zander H, Enzmann H, Pignatti F. The EMA assessment of pembrolizumab as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer. *ESMO Open* 2021; 6: 100145 [PMID: 33940347 DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100145]

48 Kamal Y, Schmit SL, Frost HR, Amos CI. The tumor microenvironment of colorectal cancer metastases: opportunities in cancer immunotherapy. *Immunotherapy* 2020; 12: 1083-1100 [PMID: 32787587 DOI: 10.2217/imt-2020-0026]

49 Winer A, Ghatalia P, Bubes N, Anari F, Varshavsky A, Kasireddy V, Liu Y, El-Deiry WS. Dual Checkpoint Inhibition with Ipilimumab plus Nivolumab After Progression on Sequential PD-1/PDL-1 Inhibitors Pembrolizumab and Atezolizumab in a Patient with Lynch Syndrome, Metastatic Colon, and Localized Urothelial Cancer. *Oncologist* 2019; 24: 1416-1419 [PMID: 31444293 DOI: 10.1634/theoncologist.]

50 Ciombor KK, Bekaii-Saab T. A Comprehensive Review of Sequencing and Combination Strategies of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2018; 23: 25-34 [PMID: 29021377 DOI: 10.1634/]

51 Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, Kaplan R, Quirke P, Seymour MT, Richman SD, Meijer GA, Ylstra B, Heideman DA, de Haan AF, Punt CJ, Koopman M. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5322-5330 [PMID: 25139339 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0332]

52 Valentini AM, Di Pinto F, Cariola F, Guerra V, Giannelli G, Caruso ML, Pirrelli M. PD-L1 expression in colorectal cancer defines three subsets of tumor immune microenvironments. *Oncotarget* 2018; 9: 8584-8596 [PMID: 29492219 DOI: 10.18632/oncotarget.24196]

53 Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Luber BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015; 5: 43-51 [PMID: 25358689 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863]

54 Stein A, Binder M, Goekkurt E, Lorenzen S, Riera-Knorrenschild J, Depenbusch R. Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer (MCRC): Final Results of the Phase II AVETUX Trial (AIO-KRK-0216). *J Clin Oncol* 2020; 38:96–106 [DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.96]

55 Mettu NB, Ou FS, Zemla TJ, Halfdanarson TR, Lenz HJ, Breakstone RA, Boland PM, Crysler OV, Wu C, Nixon AB, Bolch E, Niedzwiecki D, Elsing A, Hurwitz HI, Fakih MG, Bekaii-Saab T. Assessment of Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2149040 [PMID: 35179586 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.49040]

56 Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2563-2567 [PMID: 16638866 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2225]

57 李毅斌, 曹漫明, 胡喜钢, 范子荣, 汪森明. 射频消融术联合肝动脉化疗栓塞及西妥昔单抗治疗结直肠癌肝转移的疗效评价. 介入放射学杂志 2016; 25: 129-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.009]

58 Ammori JB, Kemeny NE. Regional hepatic chemotherapies in treatment of colorectal cancer metastases to the liver. *Semin Oncol* 2010; 37: 139-148 [PMID: 20494706 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.03.003]

59 Ammori JB, Kemeny NE, Fong Y, Cercek A, Dematteo RP, Allen PJ, Kingham TP, Gonen M, Paty PB, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Conversion to complete resection and/or ablation using hepatic artery infusional chemotherapy in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer: a decade of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2901-2907 [PMID: 23771246 DOI: 10.1245/s10434-013-3009-3]

60 Qiang WG, Shi LR, Li XD, Wu QQ, Zhao JM, Chen LJ, Yang Y, Wu J, Ji M, Wu CP. Hepatic arterial infusion plus systemic chemotherapy as third-line or later treatment in colorectal liver metastases. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 870-875 [PMID: 26055340 DOI: 10.1007/s12094-015-1317-8]

61 de Baere T, Tselikas L, Boige V, Ducreux M, Malka D, Goéré D, Benahim E, Deschamps F. Intra-arterial therapies for colorectal cancer liver metastases (radioembolization excluded). *Bull Cancer* 2017; 104: 402-406 [PMID: 27993355 DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.10.025]

62 Morise Z, Sugioka A, Kato R, Fujita J, Hoshimoto S, Kato T. Transarterial chemoembolization with degradable starch microspheres, irinotecan, and mitomycin-C in patients with liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 249-258 [PMID: 16455458 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.08.004]

63 Eichler K, Zangos S, Mack MG, Hammerstingl R, Gruber-Rouh T, Gallus C, Vogl TJ. First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). *Int J Oncol* 2012; 41: 1213-

1220 [PMID: 22842404 DOI: 10.3892/ijo.2012.1572]
64 Larsen FO, Jensen BV, Nørgaard HH, Hermann HK, Larsen PN, Markussen A, Hogdall E, Nielsen D. Intrahepatic Oxaliplatin and Systemic 5-FU +/- Cetuximab in Chemo-Naïve Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Oncology* 2019; 96: 299-308 [PMID: 30999314 DOI: 10.1159/000499314]
65 Cao F, Zheng J, Luo J, Zhang Z, Shao G. Treatment efficacy and safety of regorafenib plus drug-eluting beads-transarterial chemoembolization versus regorafenib monotherapy in colorectal cancer liver metastasis patients who fail standard treatment regimens. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 2993-3002 [PMID: 34302208 DOI: 10.1007/s00432-021-03708-1]
66 Martin RC, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Bosnjakovic P, Padr R, Rocek M, Slauf F, Scupchenko A, Tatum C. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 80 [PMID: 19886993 DOI: 10.1186/1477-7819-7-80]
67 Liu Y, Chang W, Zhou B, Wei Y, Tang W, Liang F, Chen Y, Yan Z, Lv M, Ren L, Xu J. Conventional transarterial chemoembolization combined with systemic therapy versus systemic therapy alone as second-line treatment for unresectable colorectal liver metastases: randomized clinical trial. *Br J Surg* 2021; 108: 373-379 [PMID: 33611431 DOI: 10.1093/bjs/znaa155]
68 王斯妮, 贾中芝, 胡红杰, 赵添, 郑丽丽, 王维平. 钇-90微球的特性、放射栓塞的操作技术及安全防护: 钇-90微球放射栓塞系列回顾(一). 介入放射学杂志 2017; 26: 952-958 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.10.022]
69 Jeyarajah DR, Doyle MBM, Espat NJ, Hansen PD, Iannitti DA, Kim J, Thambi-Pillai T, Visser BC. Role of yttrium-90 selective internal radiation therapy in the treatment of liver-dominant metastatic colorectal cancer: an evidence-based expert consensus algorithm. *J Gastrointest Oncol* 2020; 11: 443-460 [PMID: 32399284 DOI: 10.21037/jgo.2020.01.09]
70 Garlipp B, Gibbs P, Van Hazel GA, Jeyarajah R, Martin RCG, Bruns CJ, Lang H, Manas DM, Ettorre GM, Pardo F, Donckier V, Benckert C, van Gulik TM, Goéré D, Schoen M, Pratschke J, Bechstein WO, de la Cuesta AM, Adeyemi S, Ricke J, Seidensticker M. Secondary technical resectability of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy with or without selective internal radiotherapy in the randomized SIRFLOX trial. *Br J Surg* 2019; 106: 1837-1846 [PMID: 31424576 DOI: 10.1002/bjs.11283]
71 Baltatzis M, Siriwardena AK. Liver Resection for Colorectal Hepatic Metastases after Systemic Chemotherapy and Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Microspheres: A Systematic Review. *Dig Surg* 2019; 36: 273-280 [PMID: 29886488 DOI: 10.1159/000490111]
72 Wang LM, Jani AR, Hill EJ, Sharma RA. Anatomical basis and histopathological changes resulting from selective internal radiotherapy for liver metastases. *J Clin Pathol* 2013; 66: 205-211 [PMID: 23162108 DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201231]
73 Dabrowiecki A, Sankhla T, Shinn K, Bercu ZL, Ermentrout M, Shaib W, Cardona K, Newsome J, Kokabi N. Impact of Genomic Mutation and Timing of Y90 Radioembolization in Colorectal Liver Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 1006-1014 [PMID: 32367230 DOI: 10.1007/s00270-020-02463-z]
74 孜那提•努尔太, 成芳, 孟涛. 179例结直肠癌肝转移初始不可切除的转化治疗疗效及预后分析. 临床肿瘤学杂志 2019; 24: 418-422
75 吴乐霞, 张华堂, 方灿途, 孟金成, 伍家鸣. 中医辨治结直肠癌肝转移的研究进展. 中医肿瘤学杂志 2021; 3: 1-5 [DOI: 10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2021.03.001]
76 林怡, 陶丽. 结直肠癌转移的中医理论构想. 上海中医药杂志 2020; 54: 6 -9 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2020.02.002]
77 乔大伟, 李玉芳, 张蕾, 肖云, 姜礼双, 毛海燕, 孔桂美, 卜平. 128例结直肠癌肝转移患者中医证及相关因素研究. 时珍国医国药杂志 2020; 31: 127-130 [DOI: 10.3969/j. issn.1008-0805.2020.01.041]
78 石惠燕, 田义洲, 黄立萍, 张凌燕, 余达, 邵莉莉, 刘中良. 健脾安肠方治疗晚期结直肠癌疗效观察. 浙江中医杂志 2016; 51: 122-123
79 王赛赛, 姚圆圆, 卢雯雯, 陆森. 加味异功散在结直肠癌肝转移转化化疗中的应用研究. 浙江中医杂志 2019; 54: 583-584
80 Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, Fürst G, Topp SA. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg* 2013; 100: 388-394 [PMID: 23124776 DOI: 10.1002/bjs.8955]
81 Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274-286 [PMID: 17315288 DOI: 10.1002/bjs.5719]
82 Mueller L, Hillert C, Möller L, Krupski-Berdien G, Rogiers X, Broering DC. Major hepatectomy for colorectal metastases: is preoperative portal occlusion an oncological risk factor? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1908-1917 [PMID: 18459005 DOI: 10.1245/s10434-008-9925-y]
83 Schadde E, Guiu B, Deal R, Kalil J, Arslan B, Tasse J, Olthof PB, Heil J, Schnitzbauer AA, Jakate S, Breitenstein S, Schläpfer M, Beck Schimmer B, Hertl M. Simultaneous hepatic and portal vein ligation induces rapid liver hypertrophy: A study in pigs. *Surgery* 2019; 165: 525-533 [PMID: 30482517 DOI: 10.1016/j.surg.2018.09.001]
84 Le Roy B, Gallon A, Cauchy F, Pereira B, Gagnière J, Lambert C, Yoh T, Boyer L, Pezet D, Buc E, Chabrot P. Combined biembolization induces higher hypertrophy than portal vein embolization before major liver resection. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 298-305 [PMID: 31481315 DOI: 10.1016/j.hpb.2019.08.005]
85 王晓颖, 瞿旭东, 许剑民, 韦 烨, 张雯, 高强, 胡捷, 蔡加彬, 周俭, 樊嘉. 肝静脉-门静脉联合栓塞术促进预留肝脏快速增生-结直肠癌肝转移转化切除新策略. 中国实用外科杂志 2022; 42: 672-679 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.06.16]
86 Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Rizell M, Björnsson B. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018; 267: 833-840 [PMID: 28902669 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002511]
87 Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, Sparrelid E, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Larsson AL, Rizell M, Björnsson B, Sandström P. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg* 2021; 273: 442-448 [PMID: 32049675 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003701]
88 Chebaro A, Buc E, Durin T, Chiche L, Brustia R, Didier A, Pruvot FR, Kitano Y, Muscari F, Lecolle K, Sulpice L, Sonmez E, Bougard M, El Amrani M, Sommacale D, Maulat C, Ayav A, Adam R, Laurent C, Truant S. Liver Venous Deprivation or Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy?: A Retrospective Multicentric Study. *Ann Surg* 2021; 274: 874-880 [PMID: 34334642 DOI: 10.1097/SLA.0000000000005121]
89 Olthof PB, Huiskens J, Wicherts DA, Huespe PE, Ardiles V, Robles-Campos R, Adam R, Linecker M, Clavien PA, Koopman M, Verhoef C, Punt CJ, van Gulik TM, de Santibanes

E. Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. *Surgery* 2017; 161: 909-919 [PMID: 28038862 DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.032]

90 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]

91 Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Choi D, Kim SH, Rhim H, Lim HK. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 945-949 [PMID: 18438208 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318064e752]

92 许剑民, 樊嘉, 顾晋, 秦新裕, 王锡山, 张苏展, 张忠涛, 朱德祥, 任黎. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020版). 中国实用外科杂志 2021; 41: 1-11

93 蔡建强. 结直肠癌肝转移诊治进展. 中国临床医生杂志 2019; 47: 886-888 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.08.002]

94 樊嘉, 顾晋, 秦新裕, 王锡山, 许剑民, 张苏展, 张忠涛, 朱德祥, 任黎. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020). 中国临床医学杂志 2021; 28: 129-144 [DOI: 102025/jisn008-6358202020202552]

95 Song ZY, Yang D, Liu Y, Cheng Y. The Influence of Radiological "Disappearing Lesions" on the Efficacy and Prognosis of Patients with Colorectal Liver Metastases Undergoing Conversion Therapy. *Gastroenterol Res Pract* 2022; 2022: 2200598 [PMID: 35242182 DOI: 10.1155/2022/2200598]

96 Yoshita H, Hosokawa A, Ueda A, Ando T, Kajiura S, Kato H, Kawabe H, Tomizawa G, Horikawa N, Yabuhita K, Note M, Sugiyama T. Predictive value of optimal morphologic response to first-line chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Digestion* 2014; 89: 43-48 [PMID: 24458112 DOI: 10.1159/000356218]

97 Langella S, Ardito F, Russolillo N, Panettieri E, Perotti S, Mele C, Giuliante F, Ferrero A. Intraoperative Ultrasound Staging for Colorectal Liver Metastases in the Era of Liver-Specific Magnetic Resonance Imaging: Is It Still Worthwhile? *J Oncol* 2019; 2019: 1369274 [PMID: 31662749 DOI: 10.1155/2019/1369274]

98 张中一, 严昆, 尹珊珊, 孙俪绮. 超声在结直肠癌肝转移手术中的应用. 中华肝胆外科杂志 2020; 26: 496-499 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20200421-00219]

99 赵英杰, 曹李, 董光龙, 王宏光. 吲哚菁绿荧光显像在结直肠癌肝转移手术中的应用. 腹腔镜外科杂志 2020; 25: 524-528 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2020.07.524]

100 刘铭, 王崑, 包全, 王宏伟, 金克敏, 闫晓峦, 邢宝才. 保留肝实质的治疗方式在结直肠癌肝转移手术切除中的应用分析. 中国肿瘤临床杂志 2017; 44: 1179-1183 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.23.922]

101 Matsumura M, Mise Y, Saiura A, Inoue Y, Ishizawa T, Ichida H, Matsuki R, Tanaka M, Takeda Y, Takahashi Y. Parenchymal-Sparing Hepatectomy Does Not Increase Intrahepatic Recurrence in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3718-3726 [PMID: 27207097 DOI: 10.1245/s10434-016-5278-0]

102 Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-722, discussion 722-discussion 724 [PMID: 15849507 DOI: 10.1097/01.sla.0000160703.75808.7d]

103 Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Sasaki K, Ijzermans JNM, van Vugt JLA, Pawlik TM, Choti MA, Cameron JL, He J, Wolfgang CL, Weiss MJ. Anatomical Resections Improve Disease-free Survival in Patients With KRAS-mutated Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2017; 266: 641-649 [PMID: 28657938 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002367]

104 Lipsyc M, Yaeger R. Impact of somatic mutations on patterns of metastasis in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 645-649 [PMID: 26697197 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.045]

105 Kazaryan AM, Aghayan DL, Barkhatov LI, Fretland ÅA, Edwin B. Laparoscopic Multiple Parenchyma-sparing Concomitant Liver Resections for Colorectal Liver Metastases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2019; 29: 187-193 [PMID: 30520815 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000606]

106 Hallet J, Sa Cunha A, Cherqui D, Gayet B, Goéré D, Bachellier P, Laurent A, Fuks D, Navarro F, Pessaux P; French Colorectal Liver Metastases Working Group, Association Française de Chirurgie. Laparoscopic Compared to Open Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: a Multi-institutional Propensity-Matched Analysis of Short- and Long-Term Outcomes. *World J Surg* 2017; 41: 3189-3198 [PMID: 28717911 DOI: 10.1007/s00268-017-4119-z]

107 任昊桢, 汤宁, 王帅, 张玉衡, 施晓雷. 机器人肝切除术与腹腔镜肝切除术治疗结直肠癌肝转移的对比研究. 肝胆胰外科杂志 2021; 33: 70-74 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2021.02.002]

108 Wang K, Xu D, Yan XL, Poston G, Xing BC. The impact of primary tumour location in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 771-777 [PMID: 29580735 DOI: 10.1016/j.ejso.2018.02.210]

109 Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Schizas D, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol* 2017; 116: 288-297 [PMID: 28513862 DOI: 10.1002/jso.24671]

110 Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, Boberg KM, Mathisen O, Gladhaug IP, Egge TS, Solberg S, Hausken J, Dueland S. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 257: 800-806 [PMID: 23360920 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182823957]

111 Dueland S, Foss A, Solheim JM, Hagness M, Line PD. Survival following liver transplantation for liver-only colorectal metastases compared with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 736-742 [PMID: 29532908 DOI: 10.1002/bjs.10769]

112 Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line PD, Pfeiffer P, Foss A, Tveit KM. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg* 2015; 261: 956-960 [PMID: 24950280 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000786]

113 Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørnbeth BA, Hagness M, Line PD. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg* 2020; 271: 212-218 [PMID: 31188200 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003404]

114 Giannis D, Sideris G, Kakos CD, Katsaros I, Ziogas IA. The role of liver transplantation for colorectal liver metastases: A systematic review and pooled analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2020; 34: 100570 [PMID: 33002670 DOI: 10.1016/j.trre.2020.100570]

115 Line PD, Ruffolo LI, Toso C, Dueland S, Nadalin S, Hernandez-Alejandro R. Liver transplantation for colorectal liver metastases: What do we need to know? *Int J Surg* 2020; 82S: 87-92 [PMID: 32305529 DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.03.079]

116 秦建民, 顾新刚, 王之, 吴昉, 倪雷, 赵威, 盖吉钦, 陈腾. 原发性肝癌术后复发或转移性肝癌微创治疗的指征与临床处理. 肝胆外科杂志 2016; 24: 365-369

117 Mima K, Beppu T, Chikamoto A, Miyamoto Y, Nakagawa

S, Kuroki H, Okabe H, Hayashi H, Sakamoto Y, Watanabe M, Kikuchi K, Baba H. Hepatic resection combined with radiofrequency ablation for initially unresectable colorectal liver metastases after effective chemotherapy is a safe procedure with a low incidence of local recurrence. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 847-855 [PMID: 22940848 DOI: 10.1007/s10147-012-0471-z]

118 Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015; 102: 85-91 [PMID: 25296639 DOI: 10.1002/bjs.9649]

119 秦建民, 顾新刚, 张敏, 吴旸, 夏寅娟, 王康, 殷佩浩, 李琦, 陈腾. 肝脏实时超声造影在肝癌微波消融治疗中的应用. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 27-30

120 Chun YS, Vauthey JN. Local Therapy for Colorectal Liver Metastases: Establishing Today's Level of Evidence and Defining Tomorrow's Roadmap. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 [PMID: 28376150 DOI: 10.1093/jnci/djx018]

121 Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 1157-1162 [PMID: 29929785 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.05.012]

122 Kennedy TJ, Cassera MA, Khajanchee YS, Diwan TS, Hammill CW, Hansen PD. Laparoscopic radiofrequency ablation for the management of colorectal liver metastases: 10-year experience. *J Surg Oncol* 2013; 107: 324-328 [PMID: 22996143 DOI: 10.1002/jso.23268]

123 尤孙武. 林祥, 王奕, 徐智峰, 胡逸人. 腹腔镜微波消融术治疗结直肠癌肝转移的疗效分析. 中华肝胆外科杂志 2017; 23: 758-761 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.10078118118.2017.11.010]

124 Wang LJ, Zhang ZY, Yan XL, Yang W, Yan K, Xing BC. Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Surg Oncol* 2018; 16: 207 [PMID: 30322402 DOI: 10.1186/s12957-018-1494-3]

125 Tanaka K, Shimada H, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. *Surgery* 2006; 139: 263-273 [PMID: 16455336 DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.036]

126 金克敏, 邢宝才. 结直肠癌肝转移根治性局部治疗手段的比较与选择. 肝胆胰外科杂志 2019; 31: 193-197 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.04.001]

127 Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Baba H, Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2017; 104: 570-579 [PMID: 28112813 DOI: 10.1002/bjs.10447]

128 Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-25; discussion 825-7 [PMID: 15166961 DOI: 10.1097/01.sla.0000128305.90650.71]

129 Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goéré D, Bachellier P, Azoulay D, Ayav A, Grégoire E, Navarro F, Pessaux P; French Colorectal Liver Metastases Working Group, Association Française de Chirurgie (AFC). Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2016; 103: 1366-1376 [PMID: 27306949 DOI: 10.1002/bjs.10191]

130 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016 [PMID: 18358928 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9]

131 包满都拉, 苏昊, 罗寿, 徐正, 明光, 梁建伟, 刘正, 刘骞, 周志祥, 王锡山, 周海涛. 结直肠癌肝转移手术和新辅助化疗策略. 肝癌电子杂志 2020; 7: 45-50

132 Matsuoka H, Morise Z, Tanaka C, Hayashi T, Ikeda Y, Maeda K, Masumori K, Koide Y, Katsuno H, Tanahashi Y, Nakajima S, Hanai T, Kato Y, Sugioka A, Uyama I. Repeat hepatectomy with systemic chemotherapy might improve survival of recurrent liver metastasis from colorectal cancer-a retrospective observational study. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 33 [PMID: 30770753 DOI: 10.1186/s12957-019-1575-y]

133 Takamoto T, Hashimoto T, Miyata A, Shimada K, Maruyama Y, Makuuchi M. Repeat Hepatectomy After Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 380-387 [PMID: 30830515 DOI: 10.1007/s11605-019-04154-8]

134 Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, Jäger D, Büchler MW, Weitz J, Koch M. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer* 2014; 14: 174 [PMID: 24612620 DOI: 10.1186/1471-2407-14-174]

135 Araujo RL, Gönen M, Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3070-3078 [PMID: 25586244 DOI: 10.1245/s10434-014-4354-6]

136 Araujo R, Gonen M, Allen P, Blumgart L, DeMatteo R, Fong Y, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4312-4321 [PMID: 23897009 DOI: 10.1245/s10434-013-3162-8]

137 Watanabe A, Harimoto N, Araki K, Yoshizumi T, Arima K, Yamashita Y, Baba H, Tetsuya H, Kuwano H, Shirabe K. A new strategy based on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for managing liver metastasis from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2018; 118: 1088-1095 [PMID: 30261101 DOI: 10.1002/jso.25250]

138 Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Imai K, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Watanabe M, Ishiko T, Baba H. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S405-S413 [PMID: 24570379 DOI: 10.1245/s10434-014-3577-x]

139 Cancer Genome Atlas Network.. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330-337 [PMID: 22810696 DOI: 10.1038/nature11252]

140 程盛, 赵益, 王永琛, 黄平. BRAF基因突变对肝切除后的结直肠癌肝转移患者预后影响的meta分析. 上海交通大学学报(医学版) 2021; 41: 786-792 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.06.014]

141 Hayashi H, Miyamoto Y, Higashi T, Hiyoshi Y, Yamao T, Uemura N, Matsumura K, Imai K, Yamashita YI, Baba H. CD44 expression enhances chemoresistance and implies occult micrometastases after conversion hepatectomy for initially unresectable colorectal liver metastases. *Am J Transl Res* 2020; 12: 5955-5966 [PMID: 33042471]

142 刘佳明, 刘伟, 徐达, 王立军, 王崑, 邢宝才. RAS基因突变对结直肠癌肝转移患者肝切除术后预后的影响. 中华肝胆外科杂志 2020; 26: 1-5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.01.001]
143 朱德祥, 任黎, 许剑民. 不可切除结直肠癌肝转移的转化性治疗策略. 中国实用外科杂志 2013; 33: 631-634
144 徐达, 闫晓峦, 刘佳明, 李娟, 邢宝才. 单发与多发结直肠癌肝转移患者肝切除术后预后分析. 中华肝胆外科杂志 2020; 26: 503-507 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-202000421-00215]
145 Petrelli F, Coinu A, Zaniboni A, Pietrantonio F, Barni S. Prognostic factors after R0 resection of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and pooled-analysis. *Rev Recent Clin Trials* 2016; 11: 56-62 [PMID: 26282898 DOI: 10.2174/1574887110666151006093403]
146 Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G, Bencardino K, Truini M, Veronese S, De Carlis L, Ferrari G, Nichelatti M, Sartore-Bianchi A, Siena S. Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: e153-e163 [PMID: 28216246 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.01.004]

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10月28日; 30(20): 914-920

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.914

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

胃泌素-17、菱形结构域蛋白1、幽门螺杆菌IgG抗体诊断胃癌的价值及与肿瘤浸润的关系

沈丽君, 刘旭朋, 施立煌, 方丽琴

沈丽君, 施立煌, 方丽琴, 杭州市第九人民医院检验科 浙江省杭州市 311225

刘旭朋, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科 浙江省杭州市 310020

沈丽君, 本科学历, 主管检验师, 研究方向为生化免疫临床检验.

作者贡献分布: 沈丽君负责文章立意设计、撰写; 刘旭朋负责文章资料收集; 施立煌负责文章润色; 方丽琴负责统计分析.

通讯作者: 沈丽君, 本科, 主管检验师, 311225, 浙江省杭州市萧山区建设一路东方一号4幢, 杭州市第九人民医院检验科. ruofu382461@163.com

收稿日期: 2022-06-10
修回日期: 2022-07-28
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-10-28

Value of gastrin-17, RHBDD1, and *Helicobacter pylori* IgG antibody in diagnosis of gastric cancer and their relationship with tumor infiltration

Li-Jun Shen, Xu-Peng Liu, Li-Huang Shi, Li-Qin Fang

Li-Jun Shen, Li-Huang Shi, Li-Qin Fang, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Ninth People's Hospital, Hangzhou 311225, Zhejiang Province, China

Xu-Peng Liu, Department of Laboratory Medicine, Run Run Shaw Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310020, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Jun Shen, Bachelor Degree, Chief Technician, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Ninth People's Hospital, No. 1 Dongfang, Building 4, Jianshe 1st Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311225, Zhejiang Province, China. ruofu382461@163.com

Received: 2022-06-10
Revised: 2022-07-28
Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-10-28

Abstract

BACKGROUND

The occurrence of gastric cancer is a multi-step process involving many factors. Gastrin-17 (G-17), rhomboid domain-containing protein 1 (RHBDD1), and *Helicobacter pylori (H. pylori)* infection play an important role in the development of gastric cancer and may be used as markers for gastric cancer screening and disease assessment.

AIM

To assess the value of serum G-17, RHBDD1, and *H. pylori* IgG antibody (*H. pylori*-IgG) in the screening of gastric cancer and precancerous lesions and to analyze their relationship with the depth of tumor infiltration.

METHODS

Eighty-five gastric cancer patients treated at our hospital from January 2021 to January 2022 were selected as a study group, and 85 patients with gastric precancerous lesions in the same period were selected as a control group according to the 1:1 matched case-control principle. The general data, serum G-17 and RHBDD1 levels, and *H. pylori*-IgG positive rate were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the value of serum G-17 and RHBDD1 levels and *H. pylori*-IgG positive rate in diagnosing gastric cancer. Serum G-17 and RHBDD1 levels and *H. pylori*-IgG positive rate were compared in gastric cancer patients with different tumor infiltration depth, and their correlation with and impact on tumor infiltration depth were analyzed using Spearman's correlation coefficient.

RESULTS

Serum G-17 and RHBDD1 levels and *H. pylori*-IgG positive

rate in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the three indexes combined in the diagnosis of gastric cancer was 0.915. Serum G-17 and RHBDD1 levels and *H. pylori*-IgG positive rate increased with the increase in the depth of tumor infiltration in gastric cancer patients ($P < 0.05$), and they were positively correlated with the depth of tumor infiltration ($P < 0.05$). These three indexes and infiltration depth showed a positive interaction in a sub-phase multiplicative model ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Combined detection of serum G-17 and RHBDD1 and *H. pylori*-IgG antibody can help to improve the screening of gastric cancer and precancerous lesions, and these indexes are involved in and positively correlated with gastric cancer tumor infiltration.

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

Key Words: Gastric cancer; Precancerous lesions; Gastrin-17; Rhombic structural domain protein 1; *Helicobacter pylori*, *H. pylori* IgG antibody

Citation: Shen LJ, Liu XP, Shi LH, Fang LQ. Value of gastrin-17, RHBDD1, and *Helicobacter pylori* IgG antibody in diagnosis of gastric cancer and their relationship with tumor infiltration. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(20): 914-920
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/914.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.914

摘要

背景

胃癌的发生是一个多步骤癌变的过程, 涉及多方面因素, 胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、菱形结构域蛋白1(rhomboid domain-containing protein1, RHBDD1)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在胃癌形成过程中具有重要作用, 或许能作为胃癌筛查及病情评估的标志物.

目的

探究血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体(*H. pylori*-IgG)阳性率对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系.

方法

选取2021-01/2022-01我院85例胃癌患者作为研究组, 根据1:1匹配病例对照原则选取同期85例胃癌前病变患者作为对照组, 比较两组一般资料、血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值, 并比较不同肿瘤浸润深度胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率, 采用Spearman相关系数模型分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度的相关性, 并分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率对胃癌患者肿瘤浸润深度的影响.

结果

研究组血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率均高于对照组($P<0.05$); 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性联合诊断胃癌的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.915; 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率随着胃癌患者肿瘤浸润深度增加呈逐渐升高趋势($P<0.05$); 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度呈正相关($P<0.05$); 血清G-17高表达与RHBDD1高表达、G-17高表达与*H. pylori*-IgG阳性、RHBDD1高表达与*H. pylori*-IgG阳性均对胃癌患者肿瘤浸润深度呈次相乘模型的正向交互作用($P<0.05$).

结论

血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检测有助于提高胃癌与癌前病变的筛查价值, 且参与胃癌肿瘤浸润, 与肿瘤浸润深度呈正相关.

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

关键词: 胃癌; 癌前病变; 胃泌素-17; 菱形结构域蛋白1; 幽门螺杆菌抗体

核心提要: 胃癌是死亡率极高的恶性肿瘤, 大多数确诊时已是进展期, 预后很差, 加强防治非常有必要. 胃癌的发生是一个多步骤癌变的过程, 正确处理胃癌前病变有助于降低国内胃癌患病率. 胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、菱形结构域蛋白1(rhomboid domain-containing protein1, RHBDD1)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在胃癌形成过程中具有重要作用, 或许能作为胃癌筛查及病情评估的标志物. 基本研究重点探究血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体(*H. pylori*-IgG)联合检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系.

文献来源: 沈丽君, 刘旭朋, 施立煌, 方丽琴. 胃泌素-17、菱形结构域蛋白1、幽门螺杆菌IgG抗体诊断胃癌的价值及与肿瘤浸润的关系. 世界华人消化杂志 2022; 30(20): 914-920
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i20/914.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i20.914

0 引言

胃癌是死亡率极高的恶性肿瘤, 其患病率高居我国各种

恶性肿瘤第二位, 虽然近年国内胃癌发病率已趋于平稳, 但总发病数还将随人口老龄化的加剧而增加[1]. 资料显示, 我国胃癌发病人数和死亡人数约占全球总数的50%, 大多数确诊时已是进展期, 预后很差, 加强防治非常有必要[2]. 胃癌的发生是一个多步骤癌变的过程, 即慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌, 此过程期间发生的病变被称为癌前病变. 国内专家共识指出, 正确处理胃癌前病变有助于降低国内胃癌患病率[3]. 国内外大量研究证实, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在胃癌的发生、进展过程中发挥促进作用, *H. pylori*免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体(*H. pylori*-IgG)检测有助于胃癌早期筛查[4,5]. 胃泌素-17(gastrin 17, G-17)能反映胃部萎缩情况, 能鉴别诊断慢性萎缩性胃炎与早期胃癌[6]. 此外, 菱形结构域蛋白1(rhomboid domain-containing protein1, RHBDD1)是一种新型跨膜结构域的丝氨酸蛋白酶, 研究表明RHBDD1在乳腺癌、肝癌中的高表达能促进肿瘤进展[7,8]. 但其在胃癌中的研究较少. 基于此, 本研究重点探究血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系.

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过, 选取2021-01/2022-01我院85例胃癌患者作为研究组, 其中男49例, 女36例; 年龄42-78岁, 平均(60.26±7.82)岁; 病理类型: 腺癌70例, 腺鳞癌9例, 鳞癌6例. 根据1:1匹配病例对照原则选取同期85例胃癌前病变患者作为对照组, 其中男53例, 女32例; 年龄39-75岁, 平均(58.64±7.58)岁; 病理类型: 慢性萎缩性胃炎41例, 肠上皮化生25例, 异型增生19例.

纳入标准: (1)研究组均参照《胃癌诊疗规范(2018年版)》[9]诊断为胃癌, 对照组均为胃癌前病变[10], 均经病理诊断确诊; (2)入组前未接受相关治疗; (3)无神经系统疾病, 能正常沟通交流; (4)患者已签署同意书.

排除标准: (1)血液系统疾病患者; (2)伴其他恶性肿瘤者; (3)自身免疫性疾病患者; (4)有胃部手术史者; (5)严重心脑肝肾功能障碍者.

1.2 方法 入院当天采集所有研究对象空腹8 h后静脉血5 mL, 以3500 r/min转速(半径8 cm)离心处理5 min, 取血清, 采用酶联免疫吸附法(试剂盒厂家: 郑州安图生物工程股份有限公司)检测血清G-17、RHBDD1水平. 采用*H. pylori*-IgG检测试剂盒(厂家: 上海双赢生物科技有限公司)测定血清*H. pylori*-IgG滴度, 血清(*H. pylori*-IgG)阳性评定标准: (*H. pylori*-IgG)滴度≥10 U/mL.

1.3 观察指标 (1)两组一般资料(性别、年龄、体重指数、合并症)、血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率; (2)不同肿瘤浸润深度胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验, 等级资料以u表示, 采用Ridit检验. 计量资料以平均数±标准差(mean±SD)描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两组间比较采用SNK-q检验, 两组间比较采用t检验. 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值. 采用Spearman相关系数模型分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度的相关性. 通过交互作用分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率对胃癌患者肿瘤浸润深度的影响, $\gamma = 1$表示无交互作用, <1表示呈负向交互作用, >1表示呈正向交互作用, OR大于两单独因素OR值的乘积时为超相乘模型, 小于两单独因素OR值的乘积时为次相乘模型, 等于两单独因素OR值的乘积-1时为相加模型. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组一般资料、血清指标比较 研究组血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率均较对照组高($P<0.05$). 见表1.

2.2 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值 绘制血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性诊断胃癌的ROC曲线, 结果显示各指标单独诊断曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.728、0.816、0.612, 联合诊断的AUC最大, 为0.915. 见表2、图1.

2.3 不同肿瘤浸润深度胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率比较 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率随着胃癌患者肿瘤浸润深度增加而逐渐升高($P<0.05$). 见表3.

2.4 胃癌血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与肿瘤浸润深度的相关性 相关性分析发现, 胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与肿瘤浸润深度呈正相关($P<0.05$). 见表4.

2.5 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率对胃癌患者肿瘤浸润深度的影响 以胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平平均值为界, 分为低表达(<平均值)和高表达(≥平均值), 通过交互作用分析显示, 血清G-17高表达与RHBDD1高表达、G-17高表达与*H. pylori*-IgG阳性、RHBDD1高表达与*H. pylori*-IgG阳性均对胃癌患者肿瘤浸润深度呈正向交互作用($\gamma = 1.966$、1.682、1.936, $P<0.05$), 且均为次相乘模型. 见表5.

表 1　两组一般资料、血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

项目	研究组(*n* = 85)	对照组(*n* = 85)	t/χ^2	*P*
性别			0.392	0.531
男	49(57.65)	53(62.35)		
女	36(42.35)	32(37.65)		
年龄(岁)	60.26 ± 7.82	58.64 ± 7.58	1.369	0.173
体重指数(kg/m^2)	22.67 ± 1.89	22.84 ± 2.03	0.565	0.573
合并症				
糖尿病	7(8.24)	5(5.88)	0.359	0.549
高血压	12(14.12)	8(9.41)	0.907	0.341
高脂血症	5(5.88)	9(10.59)	1.245	0.264
G-17(pmol/L)	21.96 ± 5.87	14.73 ± 3.52	9.739	< 0.001
RHBDD1(ng/mL)	2.31 ± 0.75	1.16 ± 0.38	12.610	< 0.001
H. pylori-IgG阳性率	66(77.65)	38(44.71)	19.417	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体.

表 2　血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值

指标	AUC	95%CI	Cut-off值	*P*
G-17	0.728	0.654-0.793	22.34 pmol/L	< 0.001
RHBDD1	0.816	0.749-0.871	2.11 ng/ml	< 0.001
H. pylori-IgG阳性	0.612	0.534-0.685	阳性	< 0.001
联合预测	0.915	0.862-0.952	–	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体; AUC: 曲线下面积.

表 3　不同肿瘤浸润深度胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

肿瘤浸润深度	*n*	G-17(pmol/L)	RHBDD1(ng/mL)	*H. pylori*-IgG阳性率
T1	19	17.52 ± 4.86	1.64 ± 0.45	11(57.89)
T2	30	19.95 ± 5.27	1.95 ± 0.53	21(70.00)
T3	21	23.86 ± 6.31	2.61 ± 0.60	19(90.48)
T4	15	28.94 ± 7.18	3.46 ± 0.82	15(100.00)
F/χ^2		12.793	32.456	11.591
P		< 0.001	< 0.001	0.009

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体.

表 4　胃癌患者血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与肿瘤浸润深度的相关性

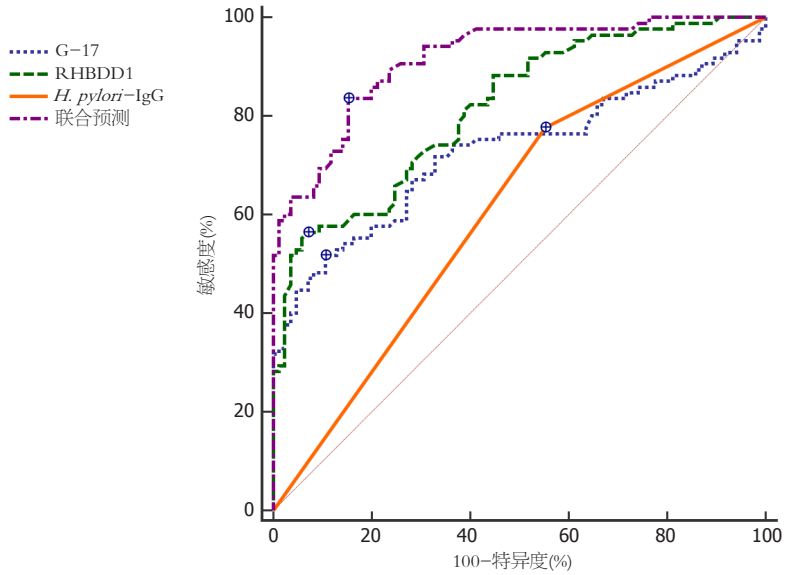
指标		G-17	RHBDD1	*H. pylori*-IgG阳性
肿瘤浸润深度	*r*	0.659	0.854	0.623
	P	< 0.001	< 0.001	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体.

表 5　血清G-17、RHBDD1水平、H. pylori-IgG阳性率对胃癌患者肿瘤浸润深度的影响

项目	表达情况		T1-T2(n = 49)	T3-T4(n = 36)	OR(95%CI)	P	β值		γ
	G-17	RHBDD1					β_e	β_{eg}	
G-17与RHBDD1	低表达	低表达	28	4	1.000				
	低表达	高表达	9	7	5.444(1.290-22.976)	0.033	1.695		
	高表达	低表达	8	9	7.876(1.912-32.444)	0.009	2.064		
	高表达	高表达	4	16	28.000(6.149-127.501)	< 0.001		3.332	1.966
	G-17	*H. pylori*-IgG							
G-17与*H. pylori*-IgG	低表达	阴性	30	6	1.000				
	低表达	阳性	8	8	5.001(1.343-18.620)	0.033	1.610		
	高表达	阴性	7	10	7.143(1.938-26.322)	0.009	1.966		
	高表达	阳性	4	12	15.001(3.585-62.766)	0.001		2.708	1.682
	RHBDD1	*H. pylori*-IgG							
RHBDD1与*H. pylori*-IgG	低表达	阴性	29	5	1.000				
	低表达	阳性	8	7	5.075(1.265-20.358)	0.037	1.624		
	高表达	阴性	8	8	5.799(1.482-22.694)	0.022	1.758		
	高表达	阳性	4	16	23.199(5.444-98.860)	< 0.001		3.144	1.936

G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i20.914 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的ROC曲线. G-17: 胃泌素-17; RHBDD1: 菱形结构域蛋白1; *H. pylori*-IgG: 幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体.

3 讨论

本研究结果显示, 胃癌患者血清G-17水平明显高于胃癌前病变患者, 与国内相关研究[11]结果一致, 进一步说明G-17与胃癌的发生有关. G-17是一种主要由胃窦G细胞合成释放的胃肠激素, 其水平变化可反映胃窦黏膜功能状态, 黏膜萎缩以胃窦为主时血清G-17水平明显降低, 但当萎缩以胃体为主或胃部细胞发生恶变时血清G-17水平升高[12]. Li等[13]研究显示, 在胃癌发生发展过程中, 血清G-17水平逐渐升高, 其机制为通过Wnt/β-catenin信号通路诱导胃癌细胞上皮间质转化. 本研究通过ROC曲线分析发现, 血清G-17诊断胃癌的AUC为0.728, 是诊断胃癌的敏感性指标, 可作为诊断胃癌的标志物. 但胃癌的形成机制复杂, 单独一种标志物难以做出可靠鉴别诊断, 常需采用多指标联合的方法.

报道显示, *H. pylori*是胃内常见细菌之一, *H. pylori*感染能增强胃黏膜细胞活跃增生, 提高DNA突变风险, 且*H. pylori*代谢产物能加重胃黏膜损伤, 促进胃体萎缩, 从而促进胃癌发生发展[14]. 本研究结果显示, 胃癌患者*H.*

pylori-IgG阳性率明显高于胃癌前病变患者, 进一步说明*H. pylori*感染与胃癌发生有关. 本研究ROC曲线分析发现*H. pylori*-IgG阳性诊断胃癌的AUC为0.612, 说明单独应用*H. pylori*-IgG检测并不能可靠鉴别诊断胃癌前病变与胃癌. 但也有报道指出, *H. pylori*抗体阳性诊断早期胃癌的AUC为0.707, 具有良好诊断价值[15]. 与本研究结果存在一定差异, 这可能与检测抗体种类不同有关, 仍需进一步深入探讨. 但新近研究显示[16], *H. pylori*-IgG阳性单独诊断胃癌的AUC为0.65, 诊断价值偏低. 支持本研究结果结论.

此外, 国内相关研究显示, 在胃炎→早期胃癌→进展期胃癌过程中, 血清RHBDD1水平呈上升趋势[17]. 本研究也发现, 与胃癌前病变患者比较, 胃癌患者血清RHBDD1水平明显升高, 与上述研究结果基本一致, 说明血清RHBDD1水平变化与胃癌的发生有关. 作为近期新发现的参与细胞生长的蛋白, RHBDD1被证实能通过表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路促进肾细胞癌的增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化[18], 通过调节p-Akt等水平促进乳腺癌发生发展[19], 且能通过激活EGFR和调节BIK介导的细胞凋亡促进非小细胞肺癌的增殖[20]. 而EGFR过表达被证实与胃癌的发生发展密切相关[21]. 推测RHBDD1过表达可通过促进EGFR表达增加参与胃癌的发生发展, 但仍需要进一步验证. 本研究结果显示, 血清RHBDD1在胃癌诊断方面同样具有良好诊断效能, 且血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性联合诊断胃癌的AUC为0.915, 具有较高诊断效能, 提示各指标联合可为临床鉴别诊断癌前病变与胃癌提供可靠参考依据, 有助于胃癌的早期检出.

本研究进一步分析了血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性与胃癌肿瘤浸润深度的相关性, 结果显示血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度呈正相关, 且血清G-17高表达与RHBDD1高表达、G-17高表达与*H. pylori*-IgG阳性、RHBDD1高表达与*H. pylori*-IgG阳性均对胃癌患者肿瘤浸润深度呈次相乘模型的正向交互作用. 说明在胃癌肿瘤浸润过程中, 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性相互影响, 共同促进肿瘤浸润加重, 早期检测各指标不仅能鉴别诊断癌前病变与胃癌, 在反映胃癌肿瘤浸润深度方面也具有一定价值.

4 结论

综上可知, 血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检查在胃癌与癌前病变的筛查方面具有可靠诊断价值, 且能在一定程度上反映胃癌肿瘤浸润情况. 但本研究仍存在一定不足, 如未探究不同病理类型之间、不同癌前期病变类型之间血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG阳性的差异, 未来工作中仍需进一步深入探讨.

文章亮点

实验背景

胃癌是死亡率极高的恶性肿瘤, 其患病率高居我国各种恶性肿瘤第二位, 近年来总发病数还将随人口老龄化的加剧而增加. 大多数确诊时已是进展期, 预后很差, 加强癌前病变诊断与防治非常有必要. 血清胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、菱形结构域蛋白1(rhomboid domain-containing protein1, RHBDD1)、幽门螺杆菌免疫球蛋白G(*Helicobacter pylori* immunoglobulin G, *H. pylori*-IgG)等是诊断胃癌的敏感性指标, 可作为诊断胃癌的标志物. 但单独一种标志物难以做出可靠鉴别诊断, 常需采用多指标联合的方法.

实验动机

本研究重点探究血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系.

实验目标

血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG等是诊断胃癌的敏感性指标, 可作为诊断胃癌的标志物. 但胃癌的形成机制复杂, 单独一种标志物难以做出可靠鉴别诊断, 本研究采用多指标联合检测的方法.提高胃癌与癌前病变的筛查价值.

实验方法

选取2021-01/2022-01我院85例胃癌患者作为研究组, 根据1:1匹配病例对照原则选取同期85例胃癌前病变患者作为对照组, 比较两组一般资料、血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率诊断胃癌的价值, 采用Spearman相关系数模型分析血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度的相关性.

实验结果

研究组血清G-17、RHBDD1水平及*H. pylori*-IgG阳性率均高于对照组($P<0.05$); 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性联合诊断胃癌的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.915; 血清G-17、RHBDD1水平、*H.*

pylori-IgG阳性率随着胃癌患者肿瘤浸润深度增加呈逐渐升高趋势($P<0.05$); 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性率与胃癌肿瘤浸润深度呈正相关($P<0.05$); 血清G-17高表达与RHBDD1高表达、G-17高表达与*H. pylori*-IgG阳性、RHBDD1高表达与*H. pylori*-IgG阳性均对胃癌患者肿瘤浸润深度呈次相乘模型的正向交互作用($P<0.05$).

实验结论

血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG联合检查在胃癌与癌前病变的筛查方面具有可靠诊断价值; 在胃癌肿瘤浸润过程中, 血清G-17、RHBDD1水平、*H. pylori*-IgG阳性相互影响, 共同促进肿瘤浸润加重, 早期检测各指标不仅能鉴别诊断癌前病变与胃癌, 在反映胃癌肿瘤浸润深度方面也具有一定价值.

展望前景

胃癌的发生是一个多步骤癌变的过程, 但大多数确诊时已是进展期, 预后很差, 加强防治非常有必要. 血清G-17、RHBDD1、*H. pylori*-IgG各指标联合可为临床鉴别诊断癌前病变与胃癌提供可靠参考依据, 有助于胃癌的早期检出. 值得推广继承和研究, 对临床具有指导意义, 对正确处理胃癌前病变, 降低国内胃癌患病率具有借鉴意义.

5 参考文献

1 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 陈万青. 中国胃癌发病趋势及预测. 中国肿瘤 2019; 28: 321-326 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.05.A001]
2 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 雷林, 彭绩, 陈万青. 2000-2019年中国胃癌流行病学趋势分析. 中华消化外科杂志 2021; 20: 102-109 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201130-00746]
3 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海); 国家消化道早癌防治中心联盟; 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组; 中华医学会健康管理学分会; 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会; 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会.中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年). 中华消化杂志 2020; 40: 731-741 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200915-00554]
4 于嫔, 朱蔚远, 彭文斌, 范月娥. 胃癌患者Hp感染与TNM分期及肿瘤恶性程度的关系分析. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 19-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.09.04]
5 Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med* 2020; 382: 427-436 [PMID: 31995688 DOI: 10.1056/NEJMoa1909666]
6 Lin Z, Bian H, Chen C, Chen W, Li Q. Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 1042-1048 [PMID: 34295555 DOI: 10.21037/jgo-21-254]
7 宗雪, 居红格. RHBDD1与乳腺癌的研究进展. 包头医学院学报 2021; 37: 127-132 [DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2021.02.035]
8 Cai J, Chen Z, Zhang Y, Wang J, Zhang Z, Wu J, Mao J, Zuo X. CircRHBDD1 augments metabolic rewiring and restricts immunotherapy efficacy via m^6A modification in hepatocellular carcinoma. *Mol Ther Oncolytics* 2022; 24: 755-771 [PMID: 35317519 DOI: 10.1016/j.omto.2022.02.021]
9 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版). 中华消化病与影像杂志(电子版) 2019; 9: 118-144 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.03.008]
10 Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 365-388 [PMID: 30841008 DOI: 10.1055/a-0859-1883]
11 赵玉环. 幽门螺杆菌、胃蛋白酶原和血清胃泌素-17水平在鉴别老年胃癌和胃癌癌前病变中的意义. 医学理论与实践 2021; 34: 850-851 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.05.061]
12 卢曹念, 吴健, 余强, 邓彬, 丁岩冰. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌前病变筛查中的应用价值. 世界华人消化杂志 2021; 29: 204-209 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.204]
13 Li Y, Zhao Y, Li Y, Zhang X, Li C, Long N, Chen X, Bao L, Zhou J, Xie Y. Gastrin-17 induces gastric cancer cell epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/β-catenin signaling pathway. *J Physiol Biochem* 2021; 77: 93-104 [PMID: 33625675 DOI: 10.1007/s13105-020-00780-y]
14 朱钜铭, 周芳, 温东辉. 血清胃功能三项联合Hp检测在胃癌筛查中的临床研究. 现代诊断与治疗 2021; 32: 121-122
15 刘冰, 周芳, 杨帆. 血清G-17联合Hp抗体检测对老年早期胃癌患者的诊断价值. 国际检验医学杂志 2020; 41: 2288-2290 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.028]
16 盛倩, 章国东, 温敏雅. 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系. 世界华人消化杂志 2022; 30: 235-241 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.235]
17 史济华, 徐雪, 崔海梦. 血清菱形结构域蛋白、胃蛋白酶原和癌胚抗原对胃癌的早期诊断价值. 基础医学与临床 2019; 39: 1316-1319 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2019.09.019]
18 Li M, Cai L, Wang X, Yu Y, Jian W, Bao G, Gao Z, Guo J, Zhang J, Li C, Zhang C. RHBDD1 promotes proliferation, migration, invasion and EMT in renal cell carcinoma via the EGFR/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep* 2021; 24 [PMID: 34581421 DOI: 10.3892/mmr.2021.12466]
19 Zhang X, Zhao Y, Wang C, Ju H, Liu W, Zhang X, Miao S, Wang L, Sun Q, Song W. Rhomboid domain-containing protein 1 promotes breast cancer progression by regulating the p-Akt and CDK2 levels. *Cell Commun Signal* 2018; 16: 65 [PMID: 30286765 DOI: 10.1186/s12964-018-0267-5]
20 Xu ZY, Li X, Yao RH, Yang LM, Peng H, Ren WJ, Lu H, Wang P. Rhomboid domain containing 1 promotes the growth of non-small cell lung cancer through the activation of EGFR and regulation of the BIK-mediated apoptosis. *Neoplasma* 2022; 69: 311-320 [PMID: 34962825 DOI: 10.4149/neo_2021_210804N1107]
21 张宏娜, 程艳丽, 郭红伟, 王亚丽. p70S6K、EGFR、PI3Kp110β在胃癌组织中的表达及临床意义. 中国研究型医院 2021; 8: 36-40 [DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2021.04.009]

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10月28日; 30(20): 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 11 月 8 日　　第 30 卷　　第 21 期　　(Volume 30 Number 21)



21/2022

《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 21>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年十一月八日 第三十卷 第二十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年11月8日 第30卷 第21期 (总第713期)

文献综述

921 食物营养成分对炎症性肠病疾病影响的研究进展
谭艳丽, 赵豫鄂

928 短链脂肪酸调节肠黏膜屏障缓解炎性肠病新进展
郭雪然, 贺程威, 高晗, 华嵘暄, 梁宸, 杜奕萱, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东

941 肠道菌群通过调节5-HT代谢在肠易激综合征中发挥作用
冯雅, 杭露, 周盐, 蒋风茹, 袁建业

950 冷圈套器切除技术在结直肠息肉的临床应用进展
朱晓佳, 杨力

基础研究

956 五味子甲素增强奥沙利铂对结直肠癌细胞的杀伤作用
易弼顺, 马柏强, 李冰震, 邢永俊

临床研究

964 血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值研究
潘杰, 雷李美

消　　息

927　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
949　《世界华人消化杂志》正文要求
963　《世界华人消化杂志》参考文献要求
970　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

戴二黑, 医学博士, 石家庄市第五医院副院长, 教授, 博士生导师. 兼任中国医学装备协会检验医学分会副会长、中华医学会检验医学分会委员、河北省医学会检验医学分会主任委员等职务. 从事传染病实验室诊断工作38年, 研究方向为病原微生物的实验诊断, 在慢乙肝自然史与母婴阻断、结核病与艾滋病分子流行病学、新冠肺炎发病机制与新型标志物等方面取得了大量研究成果. 主研课题50余项, 获得省部级科技进步奖5项. 发表学术论文240余篇, 其中SCI收录60余篇, 出版学术著作18部. 获得国家发明专利9项. 荣获省管优秀专家、省优秀科技工作者、市高层次人才等荣誉称号.

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 2022-11-08
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 21 November 8, 2022

REVIEW

921 Advances in understanding of effects of dietary nutrients in inflammatory bowel disease patients
Tan YL, Zhao YE

928 Insight into role of short chain fatty acids in regulating intestinal mucosal barrier and alleviating inflammatory bowel disease
Guo XR, He CW, Gao H, Hua RX, Liang C, Du YX, Shang HW, Lu X, Xu JD

941 Gut microbiota plays a role in irritable bowel syndrome by regulating 5-HT metabolism
Feng Y, Hang L, Jiang FR, Yuan JY

950 Progress in clinical application of cold snare resection technique in colorectal polyps
Zhu XJ, Yang L

BASIC RESEARCH

956 Schizandrin A enhances killing effect of oxaliplatin on colorectal cancer cells
Yi BS, Ma BQ, Li BZ, Xing YJ

CLINICAL RESEARCH

964 Value of serum pepsinogen, gastrin, and cadherin-17 detection combined with narrowband imaging magnifying endoscopy in distinguishing early gastric cancer and precancerous lesions
Pan J, Lei LM

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Er-Hei Dai, MD, Professor, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Hebei Medical University, No. 42 Tanan Road, Yuhua District, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China. daieh2008@126.com

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 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11月8日; 30(21): 921-927

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.921

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

文献综述 REVIEW

食物营养成分对炎症性肠病疾病影响的研究进展

谭艳丽, 赵豫鄂

谭艳丽, 赵豫鄂, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

谭艳丽, 主要从事炎症性肠病方向研究.

基金项目: 同济医院科学基金, No. 2019D10.

作者贡献分布: 本综述由谭艳丽完成; 赵豫鄂审校.

通讯作者: 赵豫鄂, 主管护师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. happyzhlove@163.com

收稿日期: 2022-07-13
修回日期: 2022-08-22
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-11-08

Advances in understanding of effects of dietary nutrients in inflammatory bowel disease patients

Yan-Li Tan, Yu-E Zhao

Yan-Li Tan, Yu-E Zhao, Department of Gastroenterology, TongJi Hospital, TongJi Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: TongJi Hospital Foundation, No. 2019D10.

Corresponding author: Yu-E Zhao, Nurse in Charge, Department of Gastroenterology, TongJi Hospital, TongJi Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. happyzhlove@163.com

Received: 2022-07-13
Revised: 2022-08-22
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-11-08

Abstract

The occurrence of inflammatory bowel disease (IBD) is influenced by environmental factors. Diet, as an important environmental factor, is closely associated with intestinal ecology and plays a critical role in the pathological process of IBD. This review summarizes the role of major dietary nutrients in the pathogenesis of IBD, with an aim to provide clues for the prevention and treatment of IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Gut Microbiota; Diet; Nutrients

Citation: Tan YL, Zhao YE. Advances in understanding of effects of dietary nutrients in inflammatory bowel disease patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(21): 921-927
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/921.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.921

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生受到环境因素的影响. 饮食作为重要的环境因素, 与肠道生态的联系最为密切, 在IBD的病理过程中扮演了重要角色. 本文综述了饮食中主要营养成分在IBD发病中的作用以及目前的研究进展, 为IBD的预防和治疗提供参考.

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

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 饮食; 营养成分

核心提要: 饮食因素与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病理过程密切相关, 明确饮食中不同营养成分在IBD中的作用, 对于临床上IBD的预防和治疗具有重要意义. 本文综合近年来临床调查和动物基础研究的结果, 对食物营养成分在IBD发病中的作用进行了综述.

文献来源: 谭艳丽, 赵豫鄂. 食物营养成分对炎症性肠病疾病影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 921-927
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/921.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.921

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性的肠道炎性疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃结性肠炎(ulcerative colitis, UC)两种类型. 流行病学调查显示, 2017年全球IBD患者有680万人, 发病率为84.3/10万, 且IBD的发病率在全球范围内快速增加[1]. 最新研究认为, IBD的发病与易感宿主对肠道菌群的不适当免疫反应有关[2]. IBD患者肠道菌群的多样性和丰富度大幅度降低, 其最佳稳态和代谢失调[3]. 肠道菌群对维持机体正常的生理功能和新陈代谢具有重要作用, 其功能包括: 协助机体获取食物中无法消化的营养成分、合成维生素、通过调节肠道的分泌和运动功能促进肠道稳态、通过激活肠道免疫系统来诱导肠粘膜的耐受性等[4]. 目前饮食偏好已被证明是决定肠道微生物组成的关键因素之一[5,6]. 因此IBD患者的饮食被越来越多的临床和科研工作者所关注[7,8]. 考虑到饮食对肠道菌群的重要影响, 笔者希望通过探讨饮食中的碳水化合物、脂肪、蛋白质、微量营养素和一些食品添加剂在IBD发病中的作用, 为预防IBD的发生或者改善IBD的症状提供参考.

1 营养成分在IBD进展中的作用

1.1 碳水化合物 碳水化合物可根据其聚合度分为: (1)单糖; (2)双糖(葡萄糖、果糖、蔗糖); (3)低聚糖(低聚果糖、低聚半乳糖); (4)多糖(淀粉、纤维素、菊粉等). 其中, 单糖、双糖和淀粉能够被小肠水解和吸收. 菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖等, 在小肠中不能被水解吸收, 但是能够被大肠中微生物群酵解. 膳食纤维是一类复杂碳水化合物, 既包括可溶性的, 也包括不溶性的, 非水溶性纤维能够完整的通过消化道, 增加肠道内容物的体积, 具有通便作用[9].

在IBD患者中, 大量摄入葡萄糖、蔗糖、乳糖或果糖等碳水化合物, 可能会超过肠道的吸收能力, 破坏肠道的吸收机制, 增加肠内糖含量和渗透负荷, 引起各种胃肠症状, 同时肠道内糖浓度增加, 还会导致肠道中的细菌过度生长[10]. 在小鼠模型中, 高糖摄入已经被证实会促进肠道失调以及病原性细菌的扩增, 同时增加肠道的通透性和炎症[11]. 临床证据表明, IBD患者通常伴有果糖吸收不良或乳糖不耐受, 这也是目前一些复杂碳水化合物限制饮食(如SCD、FODMAPs)的理论依据[12].

此外, 通过前瞻性的调查和系统性的回顾分析发现, 较高的膳食纤维摄入能够降低CD发生的风险, 但不能降低UC发生的风险[13,14]. 在1619例IBD患者参与的一项前瞻性研究中, 膳食纤维摄入量高的CD患者比纤维摄入量低的CD患者病情复发的机率更小, 可惜UC患者中没有发现这种现象[15]. 主要原因可能在于, 膳食纤维等碳水化合物聚合物能被肠道微生物降解和发酵成单糖以及各种副产品, 如人体可吸收的短链脂肪酸, 如醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐等[16], 这些肠道微生物副产物可以调节宿主免疫系统和肠道屏障功能, 在肠道稳态中发挥重要作用[17]. 确有调查发现[18], IBD患者肠道内厚壁菌门和拟杆菌门的丰度大幅度降低, 而这些细菌能够将膳食纤维发酵成短链脂肪酸, 这类肠道菌群结构改变可引起抗炎产物以及免疫调节代谢产物的水平降低(尤其是丁酸盐). 因此对于症状缓解以及肠道无狭窄的IBD患者, 不需要限制膳食纤维的摄入[19]. 在小鼠UC模型中, 在炎症发生之前摄入膳食纤维能够起到保护作用[20], 这可能是由于膳食纤维所介导的保护作用使肠道黏液层在疾病活动性期间不被破坏[21], 在膳食纤维缺乏的情况下, 肠道微生物群会将黏液层糖蛋白作为营养来源, 导致结肠黏液屏障的侵蚀破坏[22].

1.2 脂类 脂类大致包括四种类型: (1)饱和脂肪(主要来自动物, 如乳制品和肉类); (2)单不饱和脂肪酸(橄榄、菜籽和花生中富含); (3)多不饱和脂肪酸(油菜、亚麻籽油和鱼类中富含); (4)反式脂肪(黄油、氢化食物中富含).

有证据指出, 过量的脂肪摄入与IBD的发病机制有关, 高脂饮食增加IBD发生的风险, 可能是由于肠道菌群的改变和肠黏膜通透性的增加所致. 事实上, 大多数健康受试者在高脂饮食一个月后血浆内毒素水平升高, 提示这些受试者可能出现肠道致病菌群以及肠黏膜通透性的增加, 即使他们没有发生炎症[23]. 高脂饮食和IBD的关系, 最早是在欧洲的研究中发现人造黄油的大量摄入导致CD的发病率增加[24], 后续在日本的研究中发现脂肪摄入与CD和UC的发生率密切相关[25]. 原因可能在于, ω-3多不饱和脂肪酸具有抗炎作用, ω-6多不饱和脂肪酸具有促炎作用. 而作为人体内无法自己合成的脂肪酸, ω-3与ω-6脂肪酸必须通过饮食摄取. 一项大型前瞻性研究表明, 高摄入量的ω-3多不饱和脂肪酸(二十二碳六烯酸)可预防UC的发生[26], 保持ω-3/ω-6多不饱和脂肪酸的比值平衡对维持肠道稳态至关重要的.

一项针对儿童群体(<20岁)的病例对照研究发现, 饮食中较高的ω-3/ω-6脂肪酸比值能够降低CD发生的风险[27]. Uchiyama等[28]建议IBD患者增加ω-3多不饱和脂肪酸的摄入, 并减少ω-6多不饱和脂肪酸的摄入, 在随后的12 mo中, IBD患者红细胞膜上的ω-3/ω-6脂肪酸比值显

著提高, 并且病情缓解的患者比病情反复的患者比值提高更加显著. 尽管这些研究表明ω-3脂肪酸在预防和治疗IBD中具有积极作用, 但是Matsunaga等[29]的研究结果则认为ω-3脂肪酸会加重小鼠溃疡性结肠炎症状.

Hou等[14]对流行病学数据进行系统性分析, 发现饮食中总脂肪、总多不饱和脂肪酸以及ω-6脂肪酸摄入量过高会增加CD和UC发生的风险. 大量研究表明, 高脂肪饮食改变了肠道菌群的构成, 损害了肠道屏障功能, 导致肠道和全身炎症, 并且高脂肪/高糖饮食还会促进一种与IBD相关的侵袭性大肠杆菌的定植[30]. 其它一些脂肪, 例如, 长链甘油三酯能够促进肠道淋巴细胞增殖、上调促炎介质, 从而增加IBD发生的风险, 而中等链长的甘油三酯则通过抑制IL-8的产生在IBD中发挥保护作用[31].

1.3 蛋白质 有研究表明[32], 蛋白质的摄入量(尤其是动物蛋白)与IBD的发生呈正相关. 还有一项前瞻性研究的结果表明[33], 高蛋白质摄入还会增加UC患者疾病复发的风险. 然而, Spooren等[34]通过系统性回顾分析发现, 大部分的研究中(8/10)关于高蛋白质摄入会导致IBD发生风险增加的结论并不具备显著性.

尽管蛋白质在IBD发病机制的作用仍不明确, 但考虑到其对肠道稳态的作用, 特别是对结肠微菌群和黏膜的作用, 高蛋白质摄入可能会影响IBD的发病. 肠道菌群对氨基酸分解会产生多种多样的代谢产物, 这些产物对结肠黏膜上皮细胞的更新和肠道屏障功能等方面有些是有益的(如丁酸、吲哚等), 而有些是有害的(如氨、硫化氢等), 这些不利的后果可能与IBD的发病机制有关[35]. 在动物研究中, 接受高蛋白饮食的大鼠大肠中普拉梭菌的数量显著减少, 这种肠道共生菌在小鼠UC模型表现出抗炎特性, 并且在IBD患者肠道中明显减少[36,37]. 高蛋白-低纤维的减肥套餐能够减少粪便中抗癌代谢物, 增加有害代谢产物, 同时还减少了肠道中直肠杆菌的数量, 这类细菌能够产生对结肠黏膜有益的化合物丁酸盐[38]. IBD患者肠黏膜中的丁酸盐转运不足[39], UC患者被检测到肠道菌群结构发生改变同时伴有丁酸盐种类显著减少[40], 此外, 高蛋白饮食还降低了猪肠黏膜上的丁酸转运体的表达[41].

有研究推测, 蛋白质在肠道中的降解产物能够为肠道菌群提供的底物, 从而改变肠道菌群结构, 引起IBD相关病原菌的扩增, 或改变短链脂肪酸的形成, 来调节肠上皮细胞的功能. 不同来源的高蛋白质摄入量, 包括红肉、鱼、鸡蛋、牛奶、奶酪、坚果等, 也可能会引起IBD发病的改变[31], 并且高蛋白饮食对于肠道菌群和肠道屏障的影响可能在屏障功能受损的个体中被进一步放大, 这也能够解释为什么高蛋白质摄入会导致IBD患者的复发风险增加[33].

1.4 微量营养素 人体必需的微量营养素包含了维生素和矿物质, 维生素与矿物质在体内发挥了重要的功能, 这些功能主要包括: 作为辅助因子或者辅酶参与代谢、控制遗传基因表达以及机体抗氧化[42]. 对IBD来说, 维生素和矿物质在控制遗传基因表达和抗氧化方面的作用, 对于预防IBD的发生或缓解IBD的症状十分重要.

1.4.1 维生素: 维生素A、B和E参与调节肠道内的免疫反应和稳态, 抑制炎症细胞因子的释放, 促进调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)向辅助性T淋巴细胞(T helper cell 17, Th17)的分化. 维生素A、C、E作为活性抗氧化物质和辅酶(需要锌、硒参与)能够清除机体产生的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)[43]. 在IBD患者中, 一方面, 免疫失调和炎症导致ROS的产生增加, 而微量营养素具有抗炎和清除ROS的功能, 因此对于缓解IBD的进展有积极的作用; 另一方面, 部分患者在疾病进展过程表现出微量营养素匮乏(包括多种维生素和铁、锌、硒等微量元素), 但是由于难以通过饮食成分来确定个体微量营养素的水平, 因此目前尚不能确定患者体内微量营养素水平下降与IBD发生的因果关系[44].

维生素D在IBD中的作用涉及到多个方面, 包括调节钙稳态和骨骼代谢、调节免疫系统、保护正常菌群和维持肠道黏膜完整性[45]. 维生素D可以通过促进紧密连接蛋白的表达来保护并恢复上皮屏障功能, 它还能抑制树突状细胞的成熟, 减少共刺激分子的产生来降低效应T细胞的活化, 以及通过促进抗菌肽的分泌保护正常菌群. 动物研究证实, 给小鼠喂食缺乏维生素D食物, 小鼠患溃疡性结肠炎的风险增加[46], 并且在小鼠IBD模型中, 补充维生素D能够改善症状, 而缺乏维生素D则加重症状[47,48]. IBD患者经常出现维生素D的缺乏, 有研究表明, 57.7%的CD患者存在维生素D的缺乏[49]. 而IBD患者维生素D的缺乏会导致疾病复发增加、病情更加严重以及住院需求的增多, 同时也会增加骨质疏松、患癌以及手术的风险[50,51]. 一项前瞻性研究显示, 较高的血浆维生素D预测水平可显著降低女性发生CD的风险, 但不能显著降低UC的风险[52]. 然而在另一项长达15.7年研究中, 血清维生素D缺乏与IBD发生并没有明显的相关性[53].

此外, 由于IBD患者肠道功能的紊乱以及屏障功能被破坏, 一方面使得肠道对营养成分的吸收减少, 另一方面也导致体内营养成分的流失增加, 因此, 其它一些维生素在IBD患者体内也表现出缺乏的状态; 并且一些研究也证实了补充维生素对IBD的益处, 补充维生素B、C、E和K等能够缓解IBD的症状或减轻一些IBD相关的并发症, 但是如何合理补充维生素仍需进一步的研究来确定[44].

1.4.2 微量元素: 锌作为辅助因子, 在免疫调节中发挥着重要的作用, 体内缺锌引起促炎细胞因子IL-6分泌增多[54]. 编码锌指蛋白A20的基因*Tnfaip3*出现特定的突变会引起多种炎症, 增加IBD发生的风险. 在小鼠肠道上皮细胞中, *Tnfaip3*的缺失导致小鼠对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的溃疡性结肠炎的敏感性增加[55]. 锌还通过抑制还原型辅酶Ⅱ(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶和作为超氧化物歧化酶的辅助因子发挥抗氧化作用[56]. 对170756名女性进行的为期26年的前瞻性研究发现, 锌的摄入量增加会显著降低CD发生的风险[57]. 约有15.2%-65%的IBD患者体内缺锌, 缺锌导致IBD患者的住院治疗、手术和并发症增加, 当锌升高到正常水平, 这些不良的后果也相应降低到正常范围[58].

与锌一样, 硒也参与到免疫功能的调节, 谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)能够利用硒来清除ROS, 在小鼠IBD模型中, GPx蛋白的编码基因缺失导致IBD症状加重, 缺硒导致疾病的严重性增加以及促炎细胞因子TH1的上调[59]. 有研究报道, 约30.9%的IBD患者缺硒[60]. 在动物实验中, 补充硒能够改善环氧化酶依赖的炎症的发生[61].

铁是血液形成的必需元素, IBD患者中缺铁性贫血和相关疲劳的发生率达到了36%-76%, 因此补充铁对IBD患者缺铁性贫血的干预具有积极意义[62].

1.5 食品添加剂 食品添加剂常用于延长食品保存时间、提高食品质量和改善加工食品的味道, 主要包括防腐剂、膨松剂、增稠剂、着色剂、增味剂、香料等, 近年来, 人们开始关注食品添加剂在IBD中的作用.

乳化剂(如羧甲基纤维素和聚山梨醇酯-80)能够增强食物的质地和稳定性. 研究表明, 乳化剂能够破坏了宿主-微生物的相互作用, 促进了肠道炎症和结肠癌的发生. 在小鼠模型中, 乳化剂导致肠道粘液厚度的减少、细菌与黏膜层的距离的缩小、细菌种类结构的改变(如拟杆菌门的减少)以及促炎细胞因子的增加, 并且还能引起结肠炎遗传易感小鼠的易感性增加[63]. 麦芽糖糊精, 常用作填充剂或增稠剂, 能够影响肠道微生物群, 损害肠道黏液层[64]. 人工甜味剂会诱发肠道生态失调和粘膜炎症, 在动物模型中, 人工甜味剂的摄入促进了小鼠回肠变形菌门的扩张, 增加了细菌对回肠固有层的渗透[65]. 食用着色剂(如二氧化钛和抗菌剂), 已被证明会诱发肠道炎症并增加小鼠的氧化应激, 破坏肠道微绒毛和肠道上皮细胞屏障[66]. 这些研究表明, 许多食品添加剂可能会增加IBD的发生风险.

2 结论

长期以来, 遗传因素都是研究人员探讨IBD发病机制的重点方向, 有超过200个基因位点与IBD的发生有关[67], 但实际上仅有26%的CD病人和19%的UC病人存在遗传变异[68], 因此IBD的发生还存在其它重要的因素. 环境因素被认为是IBD发生的另一个重要诱因, 而在肠道疾病中, 饮食作为最为重要环境因素, 被越来越多的研究者所关注. 饮食与肠道稳态之间的关系非常复杂, 它受到宿主免疫、肠道上皮细胞和肠道菌群之间相互作用的影响. 目前的研究已经证实, 饮食能够直接影响肠道菌群构成, 这可能是诱发IBD的重要原因. 因此, 探讨饮食中营养成分在IBD中的作用, 对于疾病的预防和治疗具有重要意义.

从流行病学结果来看, 膳食纤维、ω-3多不饱和脂肪酸、维生素D和锌是IBD发病的保护因素; 而高糖、高脂肪、高蛋白以及一些食品添加剂则是IBD发生的危险因素. 但是仍有不少研究持有不同的意见, 比如: Matsunaga等[29]认为ω-3脂肪酸会加重小鼠溃疡性结肠炎症状; Spooren等[34]认为大部分研究得出的高蛋白质摄入会增加IBD发生风险的结论并不具备显著性. 因此, 相关的研究有必要在更严格的条件控制下做进一步的探讨. 此外, 未来的研究需要进一步阐明饮食中营养成分、易感基因、肠道菌群以及宿主免疫反应之间的整体联系, 为预防或治疗IBD的饮食精细化管理提供理论依据.

3 参考文献

1 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]

2 Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, Chan AT, Hart AR, Olén O, Wolk A. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut* 2020; 69: 1637-1644 [PMID: 31900290 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319505]

3 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]

4 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920 [PMID: 15790844 DOI: 10.1126/science.1104816]

5 Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-1651 [PMID: 18497261 DOI: 10.1126/science.1155725]

6 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 食用油对身体健康的影响及与肠道菌群的关系. 世界华人消化杂志 2019; 27: 583-588 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i9.583]

7 Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 398-414.e6 [PMID: 27793606 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.019]

8 刘畅, 吴慧, 范恒. 饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎

的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 146-151 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i25.2694]
9 Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 185-194 [PMID: 22055893 DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.001]
10 Steinhoff-Wagner J, Zitnan R, Schönhusen U, Pfannkuche H, Hudakova M, Metges CC, Hammon HM. Diet effects on glucose absorption in the small intestine of neonatal calves: importance of intestinal mucosal growth, lactase activity, and glucose transporters. *J Dairy Sci* 2014; 97: 6358-6369 [PMID: 25108868 DOI: 10.3168/jds.2014-8391]
11 Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, Núñez G. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336: 1325-1329 [PMID: 22582016 DOI: 10.1126/science.1222195]
12 Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9 [PMID: 28846594 DOI: 10.3390/nu9090940]
13 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 970-977 [PMID: 23912083 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.050]
14 Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563-573 [PMID: 21468064 DOI: 10.1038/ajg.2011.44]
15 Brotherton CS, Martin CA, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS. Avoidance of Fiber Is Associated With Greater Risk of Crohn's Disease Flare in a 6-Month Period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1130-1136 [PMID: 26748217 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.029]
16 Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017; 8: 172-184 [PMID: 28165863 DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756]
17 Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity* 2014; 40: 833-842 [PMID: 24950203 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.014]
18 Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 558-572 [PMID: 29462379 DOI: 10.1093/ibd/izx029]
19 Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 576-586 [PMID: 24445775 DOI: 10.1097/01.MIB.0000437984.92565.31]
20 Silveira ALM, Ferreira AVM, de Oliveira MC, Rachid MA, da Cunha Sousa LF, Dos Santos Martins F, Gomes-Santos AC, Vieira AT, Teixeira MM. Preventive rather than therapeutic treatment with high fiber diet attenuates clinical and inflammatory markers of acute and chronic DSS-induced colitis in mice. *Eur J Nutr* 2017; 56: 179-191 [PMID: 26458966 DOI: 10.1007/s00394-015-1068-x]
21 Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, Ghishan FK, Carvalho FA, Gewirtz AT, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 281-291 [PMID: 23426893 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207]
22 Lührs H, Gerke T, Müller JG, Melcher R, Schauber J, Boxberge F, Scheppach W, Menzel T. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 458-466 [PMID: 11989838 DOI: 10.1080/003655202317316105]
23 Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012; 142: 1100-1101.e2 [PMID: 22326433 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.034]
24 Sonnenberg A. Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digestion* 1988; 41: 161-171 [PMID: 3265683 DOI: 10.1159/000199769]
25 Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 741-745 [PMID: 8615358 DOI: 10.1093/ajcn/63.5.741]
26 John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 602-606 [PMID: 20216220 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283352d05]
27 Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, Israel D, Mack D, Ghadirian P, Deslandres C, Chotard V, Budai B, Law L, Levy E, Seidman EG. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2016-2025 [PMID: 17617201 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x]
28 Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1696-1707 [PMID: 20222122 DOI: 10.1002/ibd.21251]
29 Matsunaga H, Hokari R, Kurihara C, Okada Y, Takebayashi K, Okudaira K, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Tsuzuki Y, Kawaguchi A, Nagao S, Itoh K, Miura S. Omega-3 fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through decreased adiponectin in colonic subepithelial myofibroblasts. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1348-1357 [PMID: 18484673 DOI: 10.1002/ibd.20491]
30 Muhomah TA, Nishino N, Katsumata E, Haoming W, Tsuruta T. High-fat diet reduces the level of secretory immunoglobulin A coating of commensal gut microbiota. *Biosci Microbiota Food Health* 2019; 38: 55-64 [PMID: 31106108 DOI: 10.12938/bmfh.18-027]
31 Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, McDonald C. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 912-922 [PMID: 25581832 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000289]
32 Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2195-2201 [PMID: 20461067 DOI: 10.1038/ajg.2010.192]
33 Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479-1484 [PMID: 15361498 DOI: 10.1136/gut.2003.024828]
34 Spooren CE, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJ, Masclee AA, Jonkers DM. Review article: the association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1172-1187 [PMID: 24118051 DOI: 10.1111/apt.12501]
35 Blachier F, Beaumont M, Andriamihaja M, Davila AM, Lan A, Grauso M, Armand L, Benamouzig R, Tomé D. Changes in the Luminal Environment of the Colonic Epithelial Cells and Physiopathological Consequences. *Am J Pathol* 2017; 187: 476-486 [PMID: 28082121 DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.11.015]
36 Liu X, Blouin JM, Santacruz A, Lan A, Andriamihaja M, Wilkanowicz S, Benetti PH, Tomé D, Sanz Y, Blachier F, Davila AM. High-protein diet modifies colonic microbiota and luminal environment but not colonocyte metabolism in the rat model: the increased luminal bulk connection. *Am J Physiol Gastrointest Liver*

Physiol 2014; 307: G459-G470 [PMID: 24970777 DOI: 10.1152/ajpgi.00400.2013]
37 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
38 Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, Duncan G, Johnstone AM, Lobley GE, Wallace RJ, Duthie GG, Flint HJ. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1062-1072 [PMID: 21389180 DOI: 10.3945/ajcn.110.002188]
39 Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684-695 [PMID: 19774643 DOI: 10.1002/ibd.21108]
40 Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275-1283 [PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833]
41 Villodre Tudela C, Boudry C, Stumpff F, Aschenbach JR, Vahjen W, Zentek J, Pieper R. Down-regulation of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) gene expression in the colon of piglets is linked to bacterial protein fermentation and pro-inflammatory cytokine-mediated signalling. *Br J Nutr* 2015; 113: 610-617 [PMID: 25656974 DOI: 10.1017/S0007114514004231]
42 Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 559-567 [PMID: 16954450 DOI: 10.1136/pgmj.2006.047670]
43 Hosomi K, Kunisawa J. The Specific Roles of Vitamins in the Regulation of Immunosurveillance and Maintenance of Immunologic Homeostasis in the Gut. *Immune Netw* 2017; 17: 13-19 [PMID: 28261016 DOI: 10.4110/in.2017.17.1.13]
44 Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, Heisler C, Jones JL. Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31226828 DOI: 10.3390/nu11061388]
45 Meza-Meza MR, Ruiz-Ballesteros AI, de la Cruz-Mosso U. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62: 3042-3062 [PMID: 33354999 DOI: 10.1080/10408398.2020.1862753]
46 Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Nutr* 2013; 143: 1679-1686 [PMID: 23966330 DOI: 10.3945/jn.113.180794]
47 Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, McLachlan SM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology* 2010; 151: 2423-2432 [PMID: 20392825 DOI: 10.1210/en.2010-0089]
48 Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648-2652 [PMID: 11053501 DOI: 10.1093/jn/130.11.2648]
49 Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmaillzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition* 2016; 32: 505-514 [PMID: 26837598 DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.008]
50 Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S, Moss AC. Low Serum Vitamin D During Remission Increases Risk of Clinical Relapse in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 240-246.e1 [PMID: 27266980 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.035]
51 Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, Regueiro M, Barrie A, Schwartz M, Hashash JG, Baidoo L, Dunn MA, Binion DG. Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 712-719 [PMID: 26952579 DOI: 10.1038/ajg.2016.53]
52 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142: 482-489 [PMID: 22155183 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.040]
53 Opstelten JL, Chan SSM, Hart AR, van Schaik FDM, Siersema PD, Lentjes EGWM, Khaw KT, Luben R, Key TJ, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Palli D, Masala G, Racine A, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Tjønneland A, Olsen A, Andersen V, Kaaks R, Kühn T, Tumino R, Trichopoulou A, Peeters PHM, Verschuren WMM, Witteman BJM, Oldenburg B. Prediagnostic Serum Vitamin D Levels and the Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in European Populations: A Nested Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 633-640 [PMID: 29462382 DOI: 10.1093/ibd/izx050]
54 Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients* 2017; 9 [PMID: 28629136 DOI: 10.3390/nu9060624]
55 Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 991-999 [PMID: 25656040 DOI: 10.1002/mnfr.201400761]
56 Mohammadi E, Qujeq D, Taheri H, Hajian-Tilaki K. Evaluation of Serum Trace Element Levels and Superoxide Dismutase Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Translating Basic Research into Clinical Application. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177: 235-240 [PMID: 27864666 DOI: 10.1007/s12011-016-0891-0]
57 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Chan AT. Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 1995-2005 [PMID: 26546032 DOI: 10.1093/ije/dyv301]
58 Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 152-157 [PMID: 27930412 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000989]
59 Sun Z, Xu Z, Wang D, Yao H, Li S. Selenium deficiency inhibits differentiation and immune function and imbalances the Th1/Th2 of dendritic cells. *Metallomics* 2018; 10: 759-767 [PMID: 29766201 DOI: 10.1039/c8mt00039e]
60 Castro Aguilar-Tablada T, Navarro-Alarcón M, Quesada Granados J, Samaniego Sánchez C, Rufián-Henares JÁ, Nogueras-Lopez F. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Are Associated with Decreased Serum Selenium Concentrations and Increased Cardiovascular Risk. *Nutrients* 2016; 8 [PMID: 27916926 DOI: 10.3390/nu8120780]
61 Kaur R, Thakur S, Rastogi P, Kaushal N. Resolution of Cox mediated inflammation by Se supplementation in mouse experimental model of colitis. *PLoS One* 2018; 13: e0201356 [PMID: 30063735 DOI: 10.1371/journal.pone.0201356]
62 Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599-610 [PMID: 20924367 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.151]
63 Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary Emulsifier-Induced Low-Grade Inflammation Promotes Colon Carcinogenesis. *Cancer Res* 2017; 77: 27-40 [PMID: 27821485 DOI:

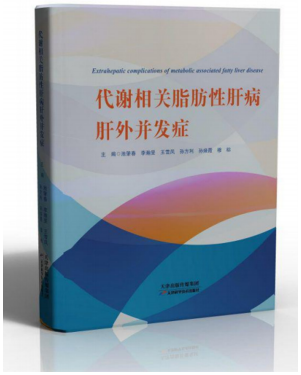
10.1158/0008-5472.CAN-16-1359]
64 Nickerson KP, Homer CR, Kessler SP, Dixon LJ, Kabi A, Gordon IO, Johnson EE, de la Motte CA, McDonald C. The dietary polysaccharide maltodextrin promotes Salmonella survival and mucosal colonization in mice. *PLoS One* 2014; 9: e101789 [PMID: 25000398 DOI: 10.1371/journal.pone.0101789]
65 Rodriguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP, Lam M, Croniger CM, McLean MH, Durum SK, Pizarro TT, Ghannoum MA, Ilic S, McDonald C, Cominelli F. The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1005-1020 [PMID: 29554272 DOI: 10.1093/ibd/izy060]
66 Ruiz PA, Morón B, Becker HM, Lang S, Atrott K, Spalinger MR, Scharl M, Wojtal KA, Fischbeck-Terhalle A, Frey-Wagner I, Hausmann M, Kraemer T, Rogler G. Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome. *Gut* 2017; 66: 1216-1224 [PMID: 26848183 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310297]
67 Huang H, Fang M, Jostins L, Umićević Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, Andersen V, Cleynen I, Cortes A, Crins F, D'Amato M, Deffontaine V, Dmitrieva J, Docampo E, Elansary M, Farh KK, Franke A, Gori AS, Goyette P, Halfvarson J, Haritunians T, Knight J, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mariman R, Meuwissen T, Mni M, Momozawa Y, Parkes M, Spain SL, Théâtre E, Trynka G, Satsangi J, van Sommeren S, Vermeire S, Xavier RJ; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Weersma RK, Duerr RH, Mathew CG, Rioux JD, McGovern DPB, Cho JH, Georges M, Daly MJ, Barrett JC. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature* 2017; 547: 173-178 [PMID: 28658209 DOI: 10.1038/nature22969]
68 Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, Iuga A, Song WM, Neiman EM, Llewellyn SR, Di Narzo A, Kidd BA, Telesco SE, Zhao Y, Stojmirovic A, Sendecki J, Shameer K, Miotto R, Losic B, Shah H, Lee E, Wang M, Faith JJ, Kasarskis A, Brodmerkel C, Curran M, Das A, Friedman JR, Fukui Y, Humphrey MB, Iritani BM, Sibinga N, Tarrant TK, Argmann C, Hao K, Roussos P, Zhu J, Zhang B, Dobrin R, Mayer LF, Schadt EE. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017; 49: 1437-1449 [PMID: 28892060 DOI: 10.1038/ng.3947]

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11月8日; 30(21): 928-940

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.928

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

文献综述 REVIEW

短链脂肪酸调节肠黏膜屏障缓解炎性肠病新进展

郭雪然, 贺程威, 高 晗, 华嵘暄, 梁 宸, 杜奕萱, 尚宏伟, 路 欣, 徐敬东

郭雪然, 梁宸, 首都医科大学2019级临床医学专业 北京市 100069

贺程威, 高晗, 徐敬东, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系 北京市 100069

华嵘暄, 首都医科大学2020级临床医学“5+3一体化” 北京市 100069

杜奕萱, 首都医科大学2020级口腔医学专业“5+3一体化” 北京市 100069

尚宏伟, 路欣, 首都医科大学基础医学院形态学教学实验室 北京市 100069

郭雪然, 北京市首都医科大学2019级临床医学专业学生, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82174056和No. 81673671; 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项课题, No. 2016YFC1306305.

作者贡献分布: 本文综述由郭雪然和徐敬东完成; 图片由郭雪然、华嵘暄、梁宸绘制; 文献搜集与整理由杜奕萱、尚宏伟、路欣负责; 审校由贺程威、高晗和徐敬东完成.

通讯作者: 徐敬东, 博士, 研究生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系. xujingdong@163.com

收稿日期: 2022-04-29
修回日期: 2022-05-24
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-11-08

Insight into role of short chain fatty acids in regulating intestinal mucosal barrier and alleviating inflammatory bowel disease

Xue-Ran Guo, Cheng-Wei He, Han Gao, Rong-Xuan Hua, Chen Liang, Yi-Xuan Du, Hong-Wei Shang, Xin Lu, Jing-Dong Xu

Xue-Ran Guo, Chen Liang, 2019 Clinical Medicine, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Cheng-Wei He, Han Gao, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Rong-Xuan Hua, 2020 Clinical Medicine of “5+3” Program, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yi-Xuan Du, 2020 Oral Medicine of “5+3” Program, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Wei Shang, Xin Lu, Teaching Laboratory of Morphology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82174056 and No. 81673671; National Key Research and Development Plan “Major Chronic Noncommunicable Disease Prevention and Control Research” Key Special Project, No. 2016YFC1306305.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Doctor, Graduate Supervisor, Department of Physiology and Path Physiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, No. 10 Xitoutiao, Youanmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2022-04-29
Revised: 2022-05-24
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-11-08

Abstract

In recent years, the importance of intestinal microbiota and its metabolites in maintaining the human intestinal environment has been gradually revealed. Therefore, short chain fatty acids (SCFAs), as the metabolites produced by the intestinal microbiota, play a momentous part in regulating the balance between the function and morphology of the mucosal barrier, regulating the proliferation and differentiation of mucosal cells, protecting the integrity and permeability of the mucosal barrier, and maintainingthe stability of tight junctions. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, inflammatory condition of the gastrointestinal tract, associated with a disturbance of intestinal barrier function and dysregulation of the intestinal immune responses, the etiology and pathogenesis of which, however, are not yet fully uncovered. Animal

models and human studies have corroborated the contribution of SCFAs in enhancing the barrier function through protective effects. This review will summarize the potential role of SCFAs in IBD with regard to regulating intestinal function, hoping to provide a new target for clinical treatment of IBD.

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

Key Words: Short chain fatty acids; Intestinal mucosal barrier; Intestinal epithelial cells; Gut microbiota; Inflammatory bowel disease

Citation: Guo XR, He CW, Gao H, Hua RX, Liang C, Du YX, Shang HW, Lu X, Xu JD. Insight into role of short chain fatty acids in regulating intestinal mucosal barrier and alleviating inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(21): 928-940
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/928.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.928

摘要

肠道微生物群在维持人体肠道内环境中的重要性被逐渐揭示, 其代谢产物参与调节肠道多种生理学功能. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道微生物群的代谢产物, 不仅是肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)的重要能量来源之一, 而且通过不同机制调节肠上皮细胞增殖、分化, 保护肠黏膜屏障的完整性和通透性, 促进肠道粘液分泌的平衡与紧密连接表达的稳定性. 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种特发性肠道炎症性疾病, 发病率高引起广泛关注, 以黏膜炎症与通透性改变为主要表现, 但其病因和发病机制尚未完全明确. 大量研究表明SCFAs对维持结肠的正常功能和结肠上皮细胞的形态和功能具有重要作用. 本文就SCFAs通过调节肠黏膜屏障缓解IBD的作用最新研究进行综述, 以期为临床治疗IBD提供新靶点.

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

关键词: 短链脂肪酸; 肠黏膜屏障; 肠上皮细胞; 肠道菌群; 炎症性肠病

核心提要: 宿主、肠道菌群及其代谢产物的相互作用维持肠道的稳态. 短链脂肪酸是肠道菌群代谢产物之一, 可通过多种方式进入肠上皮细胞中, 参与肠上皮细胞增殖、分化的调节, 维持肠黏膜屏障的完整性, 成为缓解炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)最具潜力的靶点.

文献来源: 郭雪然, 贺程威, 高晗, 华嵘暄, 梁宸, 杜奕萱, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东. 短链脂肪酸调节肠黏膜屏障缓解炎性肠病新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 928-940
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/928.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.928

0 引言

随着人类对肠道黏膜免疫系统以及炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)易感性的研究的不断完善, 越来越多的证据表明肠道微生物在调节人体健康中发挥着关键作用. 宿主和肠道菌群相互作用, 共同维持肠黏膜屏障的功能, 调节肠道内环境稳态[1], 当肠道微生物中致病菌和正常菌群比例失调[2], 致病菌增多可导致肠上皮通透性增高、黏膜免疫失调、影响肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)的能量代谢与正常IECs结构和功能, 诱发肠道炎症. 目前, 肠道微生物代谢产物与宿主之间的相互调节作用成为科学家们研究的焦点. 肠道微生物代谢产物, 特别是短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)能够促进肠黏膜屏障对多种微生物信号的整合. 肠黏膜屏障通透性改变、功能障碍以及微生物群失调等均是IBD等炎症性肠道疾病的诱因, 而探索其作用机制目前成为了研究热点. 本篇综述将就SCFAs通过调节肠黏膜屏障来缓解IBD的作用机制做出阐述.

1 IBD患者的肠道菌群及其代谢产物SCFAs

IBD是累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症疾病, 以慢性炎症反应和胃肠道上皮为主要特征, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)[3]. 众所周知, IBD的发生可能与遗传、免疫、微生物和环境等多重因素相互作用有关[4], 其发生机制尚不明确, 但普遍认为, IBD的发生可能与个体肠道内菌群失调有关. 肠道菌群能够抵抗病原菌的侵袭, 当肠道菌群和黏液层之间的稳态受到外来因素的影响时, 引起肠黏膜屏障功能的改变以及黏膜伤口的出现. 肠上皮屏障功能受损及黏膜伤口愈合不足或延迟是IBD发展和持续的因素. 肠黏膜屏障能使营养物质选择性通过并抵抗有害物质进入, 黏膜伤口的修复由上皮细胞和浸润型免疫细胞及其介质的动态串扰进行协调, 参与修复、增殖和分化等复杂机制的调控, 还依赖于免疫应答、介质之间的相互作用等一系列事件进行调控[5,6]. 通过重建肠黏膜屏障、调控其转运作用并促进黏膜伤口的愈合来治疗IBD或将成为亟待开发的新疗法[7].

新一代测序技术的蓬勃发展使人们更易识别IBD患者中肠道微生物群组成的变化. 利用宏基因组测序可以揭示微生物群的功能潜力. IBD患者的粪便微生物中, 拟杆菌属、厚壁菌属、普拉氏梭菌和人罗斯拜瑞氏菌减少, 而放线菌属和变形杆菌属增加, 促炎细胞因子水平升高, 促进肠道炎症的发展[8,9]; 在黏膜组织和粪便采样中, CD患者的巴斯德杆菌、韦荣氏球菌、奈瑟氏菌、梭杆菌属和大肠杆菌科丰度增加, 拟杆菌属、梭菌目、粪杆菌属、罗氏菌属、布劳特氏菌属、瘤胃球菌和毛

螺菌科的丰度降低, CD患者发酵途径减少, 糖降解率升高, 醌类生物合成增加形成了具有炎症特征的微生物环境[10].

利用元转录组学发现, 在基因组学上丰富的物种更倾向于贡献更多的转录途径, 揭示了肠道菌群的功能活性. IBD患者的鲁米诺球菌丰度在RNA水平显著增加, 而在DNA水平仅轻度增加[11]; 哈氏梭菌、鲍氏梭菌丰度明显增加, 提示它们的作用比单一基因组学丰度的差异更明显[12].

肠道菌群代谢产物对维持细胞正常的生理活动具有重要意义. 其中, SCFAs又称挥发性脂肪酸, 是由1-6个碳原子组成的有机脂肪酸, 主要由肠道中残留的难以消化的膳食纤维在肠腔中经厌氧菌发酵产生, 大多由膳食纤维在结肠腔内经细菌酵解生成, 也有少量来自于膳食蛋白和内源性蛋白. 短链脂肪酸种类多、功能复杂, 引起广泛关注. 乙酸、丙酸和丁酸是肠内主要的短链脂肪酸, 约占所有SCFAs的95%以上, 其在肠道中的摩尔比为60:60:20, 在肠腔中达到峰值浓度(50 mM-100 mM)[13-15]. 据估计, 近端结肠总量约70 mM-140 mM, 远端结肠总量约20 mM-70 mM[16-18]. 如表1所示, 它是 IECs重要的能量来源[19], 可通过多种机制抵抗病原体感染和应激损伤, 包括诱导抗菌肽LL37的表达、调节性T细胞(regulatory T cell, Tregs)的增殖分化、激活G蛋白偶联受体41(G protein-coupled receptor 41, GPR41)、GPR43和GPR109a以及激活NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)来抵御病原体感染及应激损伤[20]. 代谢组学研究表明在IBD患者中, 肠道菌群紊乱导致短链脂肪酸减少. IBD患者的丁酸和丙酸水平显著下降, 给予丁酸酯和丙酸酯可有效缓解IBD的相关症状, 提示丁酸和丙酸在IBD的发生中具有一定的作用[21]. 临床研究表明[22], 使用丁酸灌肠后患者症状明显改善, 同时发现白细胞计数、红细胞沉降率、核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)以及白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)的水平均显著下降[23], 这些结果进一步表明SCFAs产生菌或SCFAs自身通过影响肠道免疫反应、基因表达、细胞增殖以及宿主代谢等作用于宿主细胞, 引起肠道炎症[16,24,25]. 尤其是产丁酸菌的减少引起丁酸浓度降低, 导致异常免疫应答, 引起黏膜损伤, 从而使黏膜下层发生非特异性炎症反应.

IBD包括UC和CD两种疾病, 由于发病机制与表现的不同, SCFAs在其中具有不同的作用. 就保护肠黏膜屏障方面, UC与CD结肠中粘液层均变薄, MUC2产生减少, 丁酸可通过刺激MUC2[26]表达从而产生黏蛋白保护肠粘液屏障以及增强ITF[18]改善肠黏膜伤口愈合. 而CD病人的发病因素还包括Paneth细胞功能的障碍以及肠道细胞抗菌能力减弱[27], NOD2是CD病人最显著的遗传风险因素之一, 它由Paneth细胞、树突状细胞、巨噬细胞和吸收性IEC表达, 当α-防御素水平较低时, NOD2可能发生突变, 导致抗菌功能受损[28]. CD病人中, SCFAs还能增加紧密连接蛋白表达降低肠上皮通透性[29], 通过GPCR激活NLRP6[30], 促进肠杯状细胞分泌粘液, 促进肠道免疫, 逆转结肠炎. 此外, SCFAs对UC和CD病人均具有促进肠黏膜通透性与维持水电解质交换平衡的作用. 就影响宿主免疫应答反应方面, 二者作用途径类似. SCFAs作用于多种免疫细胞调控其分化、趋化、募集、增殖和凋亡等过程, 同时减少白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等促炎因子的产生, 抑制NF-κB的转录与迁移; 通过叉头转录因子(forkhead winged transcription factor, Foxp3)乙酰化水平增加, 作用于GPR43来诱导Treg细胞增殖分化, 促进粘蛋白(mucins, MUC)、抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP)以及细胞因子的分泌, 通过GPR41和GPR43激活NLRP3, 促进IL-1β和白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)的分泌[31,32]; 通过HDAC抑制途径使组蛋白乙酰化, 抑制NF-κB途径; 抑制γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)/STAT1信号通路, 诱导T细胞凋亡[33].

目前, 多项临床研究证明, 补充丁酸可以有效缓解IBD, 主要应用于辅助治疗, 而丁酸等SCFAs的作用机制还有待进一步明确.

2 短链脂肪酸在肠上皮细胞的吸收、代谢与供能

肠黏膜屏障是机体吸收养分的主力军, 能整合多种微生物信号抵御病原体的入侵, 协调肠腔微生物和宿主免疫系统之间的相互作用, 维持宿主-微生物和组织内稳态, 促进肠道菌群和宿主共生[1]. 肠黏膜屏障分为由上皮细胞层和黏膜层组成的物理屏障、由免疫细胞和肠黏膜分泌的抗体组成的免疫屏障和由肠道共生菌组成的生物屏障[43]. 任意一种屏障功能的缺陷均可能导致有害因子入侵, 机体免疫系统过度活化, 引发黏膜炎症, 而导致IBD.

SCFA在肠道中的吸收经历了一个复杂的过程, 它多以$SCFA^-$的形式存在, 通过多种方式被肠道上皮细胞摄取(如表2), 包括被动扩散、通过离子通道转运(如图1A)以及通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)介导(如图1B和C)进行运输[44].

载体介导的途径在SCFAs摄取的过程中发挥了重要的作用(如图1A). SMCT1(SLC5A8)和SMCT2(SLC5A12)是Na^+偶联的载体, $SCFAs^-$-HCO_3^-相偶联通过SMCT1介导带电的转运(Na^+:$SCFAs^-$ = 2:1), SMCT2介导电中性的转运(Na^+:$SCFAs^-$ = 1:1), MCT1(SLC16A1)和

表 1　与SCFAs相关的肠道菌群在IBD中的变化与功能

细菌	丰度变化	产生的SCFAs	功能	参考文献
罗氏菌属	降低	乙酸、丙酸、丁酸	参与能量的产生, 增强肠屏障功能, 促进免疫系统的成熟	[24,34]
普氏粪杆菌	降低	丁酸	分泌微生物抗炎分子, 抑制NF-κB信号通路; 增强肠屏障功能	[24,35,36]
梭菌属	降低	乙酸	激活Treg细胞抗炎, 产生吲哚-3-丙酸, 下调TNF-α表达, 上调连接蛋白编码的mRNAs	[37,38]
瘤胃球菌	升高	乙酸	诱导树突状细胞分泌炎症细胞因子	[16,38]
脆弱拟杆菌	降低	乙酸、丙酸	促进杯状细胞分化、调节黏蛋白相关基因表达	[38,39]
内脏臭气杆菌	降低	乙酸、丙酸、丁酸	诱导免疫性Th17细胞作用; 增强肠屏障功能	[38]
明串珠菌科	降低	乙酸	保护肠黏膜屏障	[40,41]
嗜黏蛋白-艾克曼菌	降低	乙酸	促进黏液产生和紧密连接蛋白的表达	[38,39,42]

SCFA: 短链脂肪酸; IBD: 炎症性肠病; NF-κB: 核因子-κB; Treg细胞: 调节性T细胞; Th17细胞: 17型辅助性T细胞; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

表 2　SCFAs在肠道上皮细胞的转运

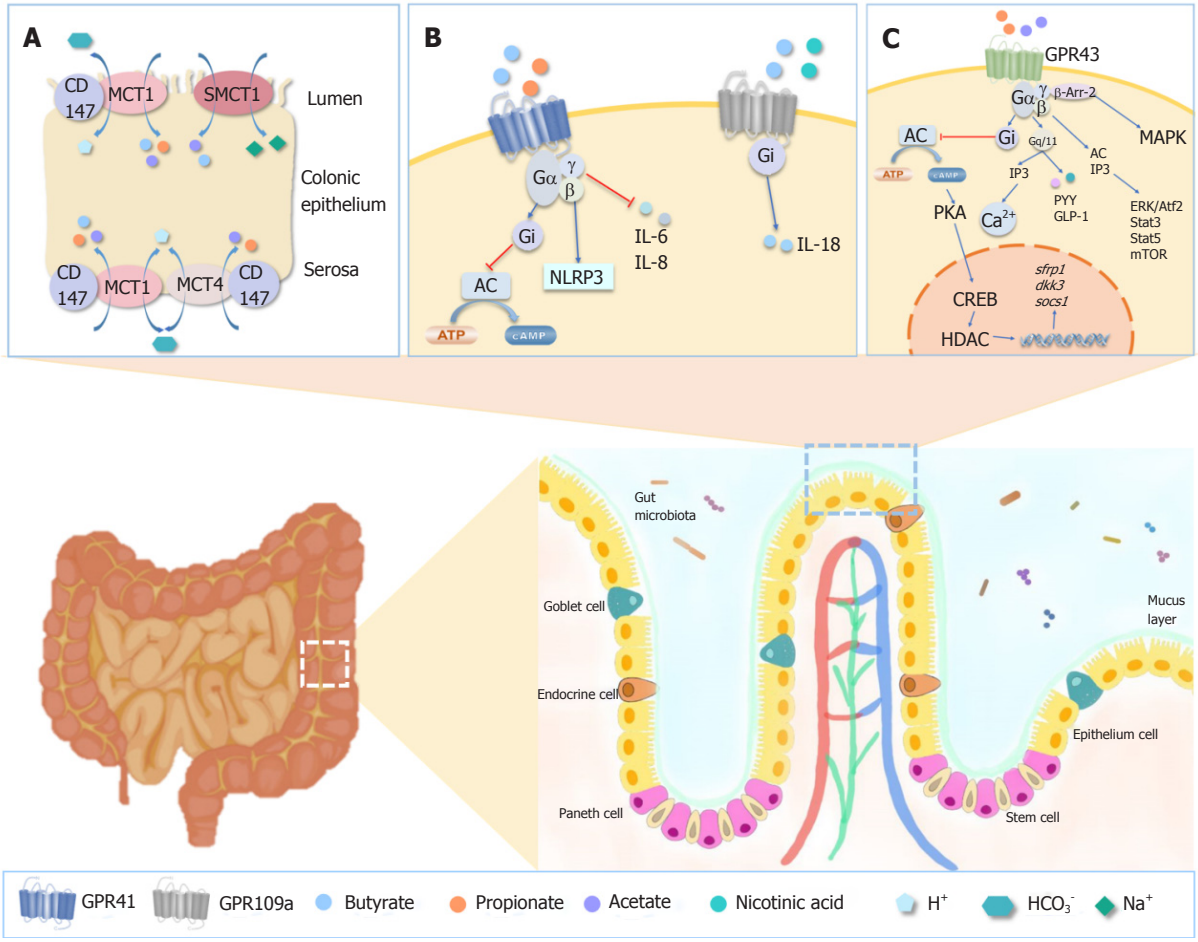
吸收方式		表达部位	SCFAs	作用	参考文献
被动扩散		-	未解离的形式	将SCFAs转运至盲肠和结肠	[45,46]
H^+偶联	MCT1/SLC16A1	结肠上皮顶膜、基底外侧膜	乙酸、丙酸、乳酸、丁酸	通过$SCFA^-/H^+$和$SCFA/HCO3^-$介导SCFAs从管腔流入并释放入血	[47]
	MCT4/SLC16A3	结肠基底外侧膜	乙酸、丙酸、乳酸	介导SCFAs从管腔流入并释放入血	[46,47]
Na^+偶联	SMCT1/SLC5A8	结肠上皮顶膜	丙酸、丁酸、乳酸	介导SCFAs从管腔流入	[47]
	SMCT2/SLC5A12	小肠	乳酸	SCFAs低亲和力转运体	[47]
GPCR	GPR41	结肠、小肠上皮细胞	丙酸、丁酸	促进DC成熟, 抑制肠道运动, 促进IL-18、Foxp3、Treg以及IL-10的产生	[19,48,49]
	GPR43	结肠、小肠上皮细胞	乙酸、丙酸	维持肠道内稳态、促进Treg增殖、中性粒细胞趋化、GLP-1分泌、趋化因子和细胞因子的产生, 如IL-18, NLRP3激活, 保护IECs	[19,48,49]
	GPR109A	结肠、小肠上皮顶膜	丁酸	促进Treg细胞稳定, 抑制炎症, 诱导IL-18的转录, 促进IgA和IL-10的释放, 抑制NF-κB通路, 抑制IL-6和IL-17的释放	[19,48,49]

SCFA: 短链脂肪酸; GPCR: G蛋白偶联受体; H^+: 氢离子; $HCO3^-$: 盐酸氢根离子; Na^+: 钠离子; IL-6: 白介素-6; IL-10: 白介素-10; IL-17: 白介素-17; IL-18: 白介素-18; Foxp3: 叉头样转录因子3; Treg细胞: 调节性T细胞; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; NLRP3: NOD样受体蛋白3炎症小体; IgA: 免疫球蛋白A; NF-κB: 核因子-κB.

MCT4(SLC16A3)是H^+偶联的载体, 介导SCFA的电中性转运(H^+:$SCFAs^-$ = 1:1)[47]. SCFAs在细胞内外都能调节黏膜免疫反应、维持肠黏膜屏障功能以及刺激黏膜生成. 在细胞外, SCFAs主要通过结肠微绒毛膜上的受体发挥作用, 在细胞内则通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)、产生能量并转化为酮体参与细胞能量代谢[47].

肠道炎症及促炎因子对MCT1的表达和功能具有调控作用[50]. 使用药物诱导小鼠产生肠炎, 发现小鼠结肠上皮中MCT1基因及其蛋白表达量显著下降, 在IECs培养基中加入IFN-γ和TNF-α后, 通过QT-PCR、免疫印迹和免疫组化证明MCT1的mRNA和蛋白质水平显著降低, 丁酸的转运能力降低[51], MCT1表达量下调与WNT/β-catenin通路活性降低有关[52], 该通路通过氧化应激调控炎症. 提示肠道炎症中丁酸氧化不足是MCT1介导的丁酸摄取减少的结果.

特别值得关注的是SLC5A8, 有研究表明丁酸盐通过SLC5A8将肠道菌群、膳食纤维和黏膜免疫系统联系起来[53,54]. 给野生型(wild type, WT)小鼠和*Slc5a8*$^{-/-}$小鼠分别喂食最佳纤维摄入饮食(fiber-containing diet, FC-diet)和无纤维摄入饮食(fiber-free diet, FF diet), 对于摄入FC饮食的小鼠的存活率、直肠出血和腹泻等症状以及结肠炎的进展均无显著差异. 而对于摄入FF饮食的小鼠, 普雷沃菌、萨特氏菌、丹毒丝菌的丰度较FC饮食的小鼠高, *Slc5a8*$^{-/-}$小鼠的小肠和结肠出血严重、体温低, 其结肠固有层有轻度炎症和免疫细胞浸润, 小鼠体内粘液分解的艾克曼菌含量更高, 这可能导致结肠粘液层变薄, 患结肠炎风险增高. 此外, *Slc5a8*$^{-/-}$小鼠在经DSS治疗后表现



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.928 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　结肠上皮细胞中SCFAs的转运途径模式图. A: 结肠上皮细胞内, SCFAs主要通过H^+偶联的载体MCT1(solute carrier family 16 member 1, SLC16A1)和MCT4(SLC16A3)通过CD147辅助转移并定位至膜上, 还可以通过Na^+偶联的载体SMCT1(SLC5A8)进行转运; B: 在结肠上皮细胞中, SCFAs通过GPR41、GPR109a通过细胞膜, 释放炎性因子, 参与到免疫反应中; C: SCFAs通过GPR43通过细胞膜, 释放炎性因子, 参与IECs免疫反应维持肠道屏障的稳态. GPR: G蛋白偶联受体; Butyrate: 丁酸; Propionate: 丙酸; Acetate: 乙酸; Nicotinic acid: 烟酸; H^+: 氢离子; HCO_3^-: 盐酸氢根离子; Na^+: 钠离子; Ca^{2+}: 钙离子; MCT1: 单羧酸转运蛋白1; MCT4: 单羧酸转运蛋白4; IL-6: 白介素-6; IL-8: 白介素-8; IL-18: 白介素-18; NLRP3: NOD样受体蛋白3炎症小体; AC: 腺苷酸环化酶; cAMP: 环磷酸腺苷; ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; PKA: 蛋白激酶A; CREB: 环磷腺苷效应元件结合蛋白; IP3: 三磷酸肌醇; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; STAT: 信号传导及转录激活蛋白; *sfrp1*: 分泌型卷曲相关蛋白-1; *dkk3*: Wnt信号通路抑制剂Dickkopf-3; *socs1*: 细胞因子信号抑制因子-1.

出急性发病. 通过结肠上皮转录组的分析, 在*Slc5a8*$^{-/-}$小鼠中, 有助于黏膜修复的缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)表达降低, 而SCFAs作为能量底物, 通过SLC5A8与HIF-1α结合, 并增加其稳定性[53,55]. 此外, *Slc5a8*$^{-/-}$小鼠的预防结肠炎的Akt信号途径活性降低, Tlr2表达受抑制, 从而使黏液三叶因子(trefoil factor, ITF)中的*Tff1*和*Tff3*的表达下调[56], 调节性免疫细胞被抑制从而诱发炎症[57]. 综上所述, SCFAs的转运在IBD的发生和治疗中发挥着重要的作用, 对SCFAs的转运通道的调控与肠黏膜的保护作用、肠上皮细胞的能量代谢作用以及维持肠黏膜稳态等均密切相关.

3　SCFAs保护肠上皮细胞

众所周知结肠上皮由多种细胞构成, 形成了一个精细的防护屏障. SCFAs进入肠上皮细胞后, 能够通过一系列的信号通路进入不同的细胞结构中, 其中最受关注的是线粒体和细胞核, 通过调控基因的转录与表达以及炎性因子的释放, 有助于促进肠上皮细胞的增殖, 并保障其完整性.

3.1　SCFAs促进肠上皮细胞增殖

结肠上皮细胞群是一个动态的群体, 从干细胞到最终分化的结肠细胞, 保持着增殖、分化、凋亡、免疫反应之间的动态平衡, 其中, 有一些关键的调节因子在精准调控这一过程, 其中肠道菌群及其代谢产物SCFAs是这一过程中不可或缺的重要参与者.

研究发现[58], 当结肠内SCFAs减少, 上皮细胞的增殖受抑制, 给大鼠结肠分别灌注乙酸、丙酸、丁酸后, 结肠上皮细胞的增殖明显的改善, 其中丁酸作用效果最强.

通过体外培养[59,60], 在Wistar大鼠的移植小肠上补充丁酸, 10 d之后在透射电镜下观察发现, 经丁酸处理肠黏膜绒毛高度、隐窝深度和黏膜厚度均显著高于对照组, 提示丁酸对肠黏膜有明显的促生长作用.

SCFAs维持肠黏膜稳定性的作用可能与AP-1信号通路激活机制有关[61]. 丙酸盐和丁酸盐均是AP-1途径的有效激活剂, 尤其丁酸盐的激活效率更高, 它们可以增强PMA诱导的*c-fos*和*ERK1/2*磷酸化表达, 减弱细胞周期蛋白D1[62], 降低与细胞增殖相关的其他基因水平, 如*cdk1*以及诱导分化的特异性基因, 包括转谷氨酰胺酶Ⅰ型. 其中, ERK1/2主要与细胞生长、增殖和分化有关, 在HT-29和Caco-2细胞中[61], 发现丁酸盐单独作用对ERK1/2磷酸化有轻微的影响, 但是丁酸盐与PKC激活剂PMA一同作用显著地促进ERK1/2的磷酸化, 提示丁酸盐与PMA共同使用对AP-1途径具有协同的作用. ERK1/2的过度诱导有助于激活*c-fos*, 该基因也被认为是ERK1/2激活持续时间的“*传感器*”[63]. 因此, SCFAs不仅能够作为肠上皮细胞的主要能量来源, 还能够促进上皮细胞增殖、分化, 减少细胞凋亡, 对维持肠黏膜上皮细胞的稳定性具有重要意义[64].

3.2 SCFAs保护肠黏膜屏障的完整性 肠道黏膜屏障在宏观和微观上的完整性在维持肠道稳态中具有重要的意义, SCFAs可以通过调节炎性因子的释放以及肠上皮细胞的自噬等来维持肠黏膜的完整性.

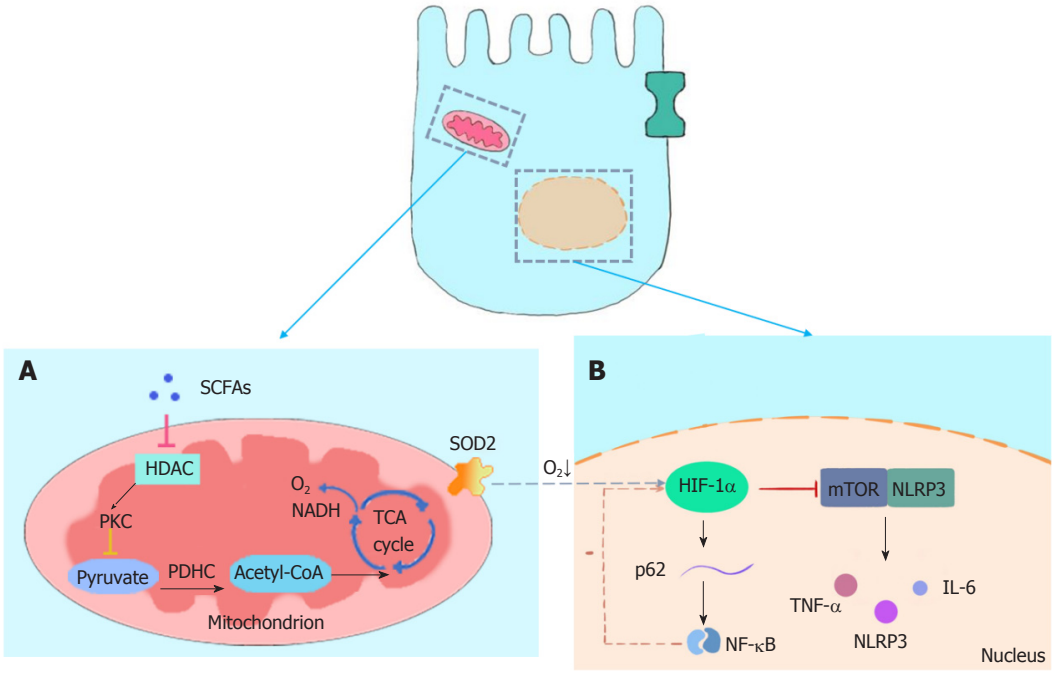
SCFAs与肠上皮细胞GPR43受体结合, 刺激K^+的流动, 使肠上皮细胞膜超极化, 通过调节活性氧的生成激活NLRP3炎性小体[65], 促进IL-1的分泌, 并且通过激活Caspase 1, 增加pro-IL-18的表达[66], 促进IL-18的产生, 保持肠上皮细胞的完整性[67]. 在DSS诱导的结肠炎小鼠的结肠上皮细胞显示[67], 在高膳食纤维喂养或经醋酸盐处理后的WT小鼠血清中IL-18水平远高于*Gpr43*$^{-/-}$和*Gpr109a*$^{-/-}$小鼠, 同时*Gpr43*$^{-/-}$小鼠和*Gpr109a*$^{-/-}$小鼠未能表现出体重增加、结肠长度的改善或是结肠组织损伤的减少, 说明GPR43和GPR109a参与到了IL-18分泌的过程中, 并改善IBD. 体内IL-18的释放与一些肠道菌群相关, 通过Pearson相关性, 丁酸产生菌*Lachnospiraceae*[68]、乙酸和丙酸产生菌*Rikinellaceae*和*Porphyromonadaceae*[69]与SCFAs相关, 且与Myd88[70]、Irak[71]、TLR5[72]和TLR4[73]有关, 提示可能参与TLR信号通路.

除此之外, 特别值得关注的是GPR43是SCFAs在中性粒细胞上的唯一受体, 参与炎性因子的释放以及调节O^-的产生和吞噬作用. 中性粒细胞聚集可使肠黏膜屏障受损, 加重IBD的症状. 在大鼠体外模型中[74], 发现SCFAs可增加中性粒细胞地迁徙和黏附, 还能提高中性粒细胞表面L-selectin mRNA的水平与表达, SCFAs是通过GPR43参与中性粒细胞的趋化反应中与稳态调节, 实现机体的自我保护机制.

多个自噬相关基因及其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与IBD有关, 有研究证实IBD患者肠上皮细胞缺乏自噬使肠上皮细胞正常的生理平衡破坏. CD的风险位点ATG16L1[75]突变, 表现出位于小肠隐窝底部的Paneth细胞自噬功能受损, 影响细胞内物质和细胞器的降解与循环, 减少抗菌物质的分泌以抵抗感染和清除胞内微生物[76,77], 该缺陷被证明与患有CD风险增加有关, 还会使DCs向T细胞呈递外源性抗原能力降低[78]. 此外, 在全肠外营养大鼠模型中[79], 无菌小鼠的肠上皮出现了自噬现象, 当在补充丁酸盐后肠上皮恢复了完整性, 提示可能大鼠结肠细胞中丁酸代谢受抑制, 导致β-氧化、三羧酸循环和氧化磷酸化关键酶减少, ATP的合成受阻, AMPA激活, p27kip1磷酸化, 最终导致肠道自噬.

微循环缺氧也是IBD的一个重要特征, 在IBD患者肠道固有层和缺氧的肠腔中间, 发现了“生理性缺氧”环境, 该环境可诱导肠上皮细胞自噬以及抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(mammalian target of rapamycin/NOD-like receptor protein 3, mTOR/NLRP3)途径来调节机体炎症[80]. 其中, HIF-1α是维持氧稳态的转录激活因子[81], HIF-1α的上调可以抑制NF-κB信号通路发挥保护作用, 减少细胞炎症, 还能够影响肠道菌群的平衡, 在维持肠道屏障稳态中起到了核心作用(如图2所示). 丁酸通过诱导结肠细胞乏氧性代谢, 增强胃肠道中HIF-1α的稳定性. 通过FITC葡聚糖通量测量得出, 丁酸盐可以促进T84细胞的屏障功能, 而缺乏HIF-1α时可导致屏障功能受损. 结果进一步提示, 丁酸盐通过HIF-1α调节肠黏膜屏障功能[55]. 同时研究证明丁酸盐进入线粒体后, 作为HDAC抑制剂刺激丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)基因启动子, 促进*PDK*基因表达, 使丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)活性降低[82], 因此结肠细胞不能通过β-氧化将丙酮酸转化为乙酰CoA, 抑制了氧化呼吸, 导致生理性缺氧[55], 该过程有利于维持HIF-1α的稳定性. HIF-1α可促进粘蛋白(mucins, MUC)分泌, 使MUC2、MUC3[83]和ITF[84]上调, 粘液层的厚度增加, 为肠道微生物定植提供了空间.

环境缺氧能够降低CD患者结肠中的*TNFα*、*Il-6*和*NLRP3*的表达, 诱导*p62* mRNA的表达和p62蛋白的减少, 提示可能有自噬基因的翻转[80]. 有研究进一步证明HIF-1α和NF-κB参与调节黏膜缺氧反应在多个水平上密切相关. 在低氧条件下, HT-29的细胞中HIF-1α与p62启动子结合增加, 提示HIF-1α参与了自噬蛋白的表达; NF-κB



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.928 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 SCFAs通过HIF-1α途径抑制肠道炎症反应促进紧密连接蛋白形成机制模式图. A: 在线粒体内, SCFAs通过HDAC抑制的方式, 促进PDK表达, 抑制PDHC, 参与细胞β-氧化中, 抑制氧化呼吸, 形成缺氧环境, 促进细胞核内的HIF通路的稳定性, 有助于细胞自噬; B: 在细胞核内, 低氧环境HIF通路被激活, 自噬蛋白p62的表达增加, NF-κB磷酸化减少, 通过负反馈抑制HIF-1α; 还能调节mTOR/NLRP3通路, TNF-α、IL-6和NLRP3的表达. SCFA: 短链脂肪酸; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; PKC: 蛋白激酶C; PDHC: 丙酮酸脱氢酶复合体; Acetyl-CoA: 乙酰辅酶A; TCA cycle: 三羧酸循环; O_2: 氧气; NADH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; SOD2: 超氧化物歧化酶2; HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; NF-κB: 核因子-κB; IL-6: 白介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; NLRP3: NOD样受体蛋白3炎症小体.

参与了与NLRP3的启动子结合. 这两种机制表明两个核因子的调控相反, 与其拮抗功能一致[80]. HIF-1α的稳定性增加可以抑制NF-κB, 从而抑制促炎症反应. siRNA沉默HIF-1α后, 发现Hela细胞IL-1β 和TNF-α等细胞因子诱导NF-κB产生, 其活性显著增加[55]. 并伴随有NF-κB的特征性靶点p100和IL-8水平增加. 同时, 可见NF-κB靶基因*A20*、*Cyld*、*DDX3*、*IAP1*和*XIAP*的mRNA和蛋白质水平升高, 虽然HIF-1α对NF-κB的抑制得到公认, 但是, 最新研究发现HIF-1α的过表达可降低对NF-κB抑制效应, 推测该作用可能与机体的负反馈有关. 综上所述, SCFAs通过调节肠道细胞的增殖与代谢相关蛋白的表达来影响肠道黏膜的完整性.

4 SCFAs保护肠道黏液屏障

肠道黏液屏障在肠道中起着润滑和物理屏障的双重作用, 是肠道的第一道防线, 主要由肠道Paneth细胞分泌的抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP)和杯状细胞分泌的MUC和ITF组成, 此外, 还有免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、活性转谷氨酰胺酶、热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)等. 黏液除有润滑作用, 还可减少酸和蛋白酶对肠道黏膜的侵蚀作用, 同时也为肠道微生物提供适宜的生活环境.

不可否认SCFAs在肠道化学屏障的保护中具有重要的作用. AMP由IECs和Paneth细胞产生, 能够抵御微生物群和病原体, AMP的不同家族包括防御素、杀微生物肽和C-型凝集素(如REG家族)[85]. *GPR43*$^{-/-}$的小鼠较WT小鼠肠上皮细胞的RegIIIγ和β-defensin 1、3、4表达水平均下降[86], 口服SCFAs后, WT小鼠的RegIIIγ和β-防御素明显上升, 而*GPR43*$^{-/-}$的小鼠无变化, 提示SCFAs通过GPR43依赖的方式促进肠上皮细胞生成AMP. 此外, SCFAs能够激活mTOR和STAT3, 用siRNA特异性敲除mTOR、用 siRNA特异性敲除STAT3并分别转染MSIE细胞[86], RegIIIγ和β-防御素的蛋白表达量均明显降低, 说明丁酸可能通过激活mTOR和STAT3来调节AMP的产生. 因而, SCFAs调节AMP产生具有GPR43依赖性, 并且mTOR和STAT3对该途径具有一定的协同作用.

SCFAs在肠道物理屏障中作为调节器也发挥着不容小觑的作用, SCFAs可通过GPR43受体, 促进肠上皮细胞分泌IL-18、抗菌肽、MUC, 维持肠屏障的完整性. MUC的产生与*muc*基因有关, 其中, *muc1*、*muc3*、*muc4*编码膜上的MUC, *MUC2*主要与肠道中分泌性MUC有关[87]. MUC2是最受关注的一种黏蛋白, 其改变与多种肠道疾病相关, 它的寡聚糖链结构能为肠道菌群中的益生菌、IgA以及抗菌肽提供黏附位点, 协助其定植, 用

以发挥生物屏障和免疫屏障的作用[88]. 有研究证实丁酸盐通过介导MUC2启动子处的AP-1和乙酰化/甲基化(acetylation/methylation), 同时也参与MUC表达的调控中[89]. 使用丁酸盐和丙酸盐可诱导LS174T细胞MUC2 mRNA水平升高, 该作用通过MUC2启动子内-947/-371处丁酸反应区, 在这个区域中的-818/-808处发现了一个活性的AP1(c-Fos/c-Jun)顺式元件, 介导丁酸诱导的启动子激活, 同时发现丁酸盐对MUC2的调节与组蛋白H3和H4的乙酰化增加以及MUC2启动子H3的甲基化有关. 至此可见, 丁酸对MUC2的产生与*MUC2*基因的转录与表达具有一定的调控作用. 在一项系统性研究中发现[90], UC患者MUC2结构或合成的改变对结肠黏膜完整性有影响, 因而进一步的探索维持黏膜完整性是极其必要的.

肠黏液屏障是一个十分复杂的体系, SCFAs在IBD中的调节机制尚不明确, 但不可否认的是, 肠道黏液在IBD的发生发展中具有重要意义, 而SCFAs在肠道黏液的调节中也是重要的一环. 在未来的研究中, 机制的完善或可以为IBD疾病的治疗提供新的靶点.

5 SCFAs加强肠道上皮细胞间的紧密连接

IECs依靠细胞旁路中的“看门人”维持上皮细胞的稳定性与组织间的稳态, 这些“看门人”就是细胞间的粘附, 包括紧密连接(tight junction, TJ)、黏附连接和桥粒[91]. TJ和肠道粘液层是维持肠道完整的重要结构. 其中, TJ位于相邻细胞之间, 呈带状环绕细胞的顶部, 由紧密连接蛋白Claudins、Occludins和封闭小带(zonula occludens, ZO)形成, 可以在相邻细胞之间形成一道闭锁屏障, 防止大分子物质进入, 是机体防御病原体的重要机制.

5.1 SCFAs作用于紧密连接蛋白 TJ在控制细胞旁的通透性方面具有核心作用, TJ蛋白Claudins是一种具有高容量和选择性的通道, 其中, Claudin-2对小的阳离子和水具有一定的渗透性, 因此, Claudin-2导致的肠黏膜屏障损坏的患者可能会腹泻[92,93]; ZO-1和occludin则与之相反, 它们是一种低容量, 非选择性的, 只限制通过该通道的分子大小[94]. SCFAs对紧密连接及其蛋白具有重要的调控意义, 但是目前, SCFAs对于紧密连接蛋白的调控机制并未被完全阐明.

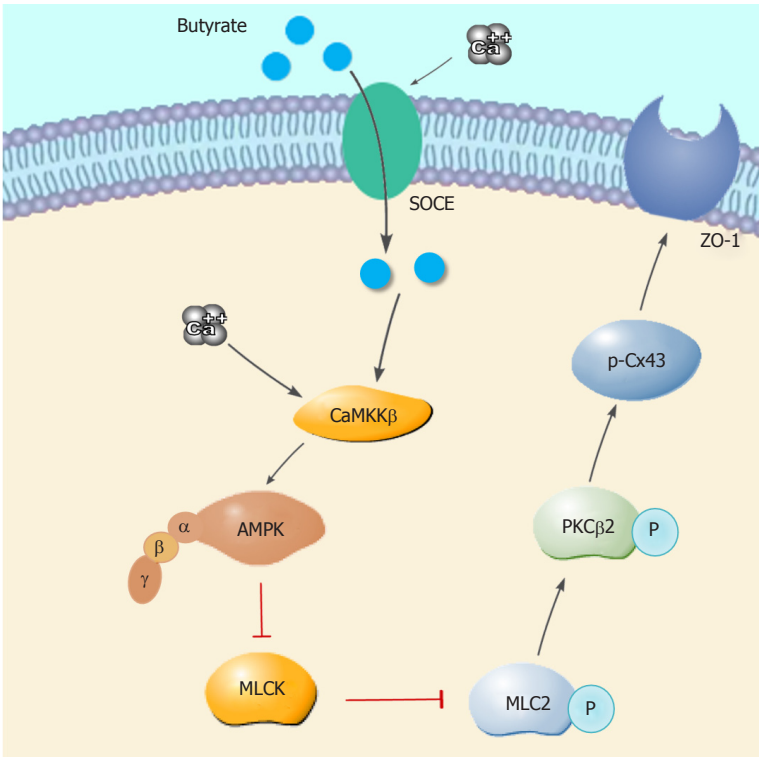
SCFAs能够修复屏障障碍, 以TJ为其作用靶点, 比如Claudin-2是丁酸作用的主要靶点. 有研究证实在Caco-2细胞中TNF-α、IFN-γ和白细胞介素13(interleukin-13, IL-13)添加到基底膜外侧, SCFAs添加至顶膜, 作用24 h后[95], 结果显示丁酸可以改善TNF-α/IFN-γ诱导的TER降低, 并抑制TNF-α和IFN-γ介导的Claudin-2水平升高和Claudin-3水平降低, 此外, 丁酸盐还抑制了IL-13介导的TER降低和Claudin-2水平的升高, 提示TNF-α/IFN-γ和丁酸均可以参与调节与肠黏膜屏障功能相关的AMP-活化蛋白激酶. TNF-α[96]和IL-13[97]通过PI3K通路使Claudin-2水平升高, 该途径可以被丁酸抑制[98]. PI3K通路还可以激活与细胞存活相关的Akt通路[99]. 由此, 丁酸通过提高Claudin-2的含量以减轻肠屏障功能的障碍, 有助于为肠黏膜屏障损坏相关疾病的治疗提供帮助.

突触足蛋白(synaptopodin, SYNPO)是另一种通过抑制HDAC受丁酸调控的肠上皮紧密连接蛋白, 具有调节屏障功能和促进愈合的潜力[100]. 在T84细胞中发现SYNPO与ZO-1共定位于肠上皮细胞紧密连接处; SYNPO的抗体的定位具有非特异性, 分布于非紧密连接的区域; 应用phalloidin染色显示, 用5 mM丁酸后与肌动蛋白弹力纤维相关的SYNPO的水平显著高于对照组[100]. SYNPO通过调节肌动蛋白丝组装、应力纤维形成并维持细胞间相互作用参与肠上皮屏障功能[101].

有研究表明在DSS诱导的结肠炎时[100], SYNPO的蛋白表达量显著降低, 并且结肠组织有炎性浸润和上皮隐窝损伤, 而ZO-1的蛋白水平并无改变. 但是TNF-α、IL-1β、INF-γ处理后的T84细胞中[100], 可见*SYNPO* mRNA在中的表达降低. 这些实验结果均说明了炎症对SYNPO的表达具有不利的影响.

与此同时, 有研究证实丁酸盐通过抑制HDAC调节SYNPO, 其对上皮修复功能通过肌动蛋白与SYNPO的偶联调控, 而SYNPO是关键的微生物调节蛋白, 它能够将肌动蛋白定位于紧密连接处, 并形成一个动态的收缩以及信息交流中枢部位. SYNPO调节α-辅肌动蛋白4(α-actinin-4, ACTN4)的表达[102], 并促进它在黏附连接处的累积, 参与到细胞收缩的功能中, 同时, 丁酸可诱导ACTN4的表达[100]. 在T84细胞中, 丁酸盐可以增加F-actin与总肌动蛋白的比值, 但是, *SYNPO*$^{-/-}$细胞中该比值没有增加. 因此, 丁酸需要肌动蛋白与SYNPO的偶联参与到上皮细胞伤口的愈合中. 随着研究的深入, 将发现更多紧密连接蛋白靶点, 探索其作用机制, 以期为IBD的治疗提供参考和理论基础.

5.2 SCFAs促进紧密连接的重组[103] 在IBD患者的肠黏膜可见紧密连接的失调以及上皮细胞损伤. 实验研究表明SCFAs可缓解小鼠结肠炎病理变化, 其主要机制SCFAs通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate - activated protein kinase, AMPK), 抑制(myosin light chain kinase/myosin light chain 2, MLCK/MLC2)通路, 并介导(protein Kinase Cβ, PKCβ)磷酸化, 使ZO-1、Occludin、Claudin-3和Claudin-4等肠上皮细胞连接蛋白的表达上调, 促进紧密连接的形成[103]. 给予AMPK激动剂的小鼠溃疡性结肠炎较对照小鼠有明显改善, 结肠组织中的炎性因子IL-18, IL-1β, COX-2, iNOS



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.928 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　丁酸通过AMPK/MLCK/MLC2通路参与ZO-1的重构分子机制. 丁酸通过钙池进入胞内, 参与介导AMPK磷酸化, 抑制MLC2的磷酸化, 促进PKCβ2的磷酸化, p-Cx43水平升高, 参与紧密连接的重组. Butyrate: 丁酸; Ca^{2+}: 钙离子; SOCE: 钙池诱导细胞外Ca^{2+}内流; CaMKKPβ: 钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶β; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; MLCK: 肌球蛋白轻链激酶; MLC2: 肌凝蛋白轻链2; PKCβ2: 蛋白激酶Cβ2; p-Cx43: 磷酸化缝隙连接蛋白43; ZO-1: 胞质紧密粘连蛋白-1.

和IL-6的mRNA水平下降. 肠组织发生损伤后, 肠上皮紧密连接蛋白Claudin-1, Occludin和ZO-1的表达水平下降, 肠上皮通透性增加, AMPK激动剂可以逆转这一变化[104]. 发现在活动性IBD患者中, MLC磷酸化水平显著增加, MLCK酶活性增加. 使用Caco-2细胞模型, 发现AMPK磷酸化水平升高可以导致Connexin43(Cx43)蛋白在丝氨酸368位发生磷酸化, Cx43与膜蛋白ZO-1结合降低并进入胞浆, 使细胞膜上的ZO-1形成更为稳定的紧密连接, 改善了肠上皮结构和功能. Miao等人发现[105], 丁酸钠通过调节钙池诱导细胞外Ca^{2+}内流(store-operated calcium entry, SOCE), 激活Ca^{2+}/CaMKKβ途径, 从而激活AMPK. 丁酸钠对紧密连接的重构通过MLCK/MLC2途径, 其中丁酸钠可促进MLC2在Ser19处的磷酸化水平降低、PKCβ2的Ser660处或PKCβ1的Thr642处的磷酸化水平增加的过程(详细过程见图3).

以上结果表明, 丁酸钠可介导AMPK磷酸化, 进而抑制MLC2的磷酸化, 促进PKCβ2的磷酸化, p-Cx43(Ser368)水平升高, 促进ZO-1形成紧密连接(如图3), 并使结肠组织中的炎症因子转录水平下调, 有利于Caco-2细胞中紧密连接的重组, 有助于改善IBD. 该机制也为IBD的治疗提供新的靶点和候选药物.

6 SCFAs影响肠黏膜屏障的通透性和水电解质的吸收

在对有CD家族史的家族进行队列分析, 研究家族成员肠道通透性早期发病特征可能包括肠道通透性增加[6]. 肠上皮细胞具有高选择性的屏障的特点, 这有助于小分子等营养物质从肠腔进入到黏膜下层. 在Caco-2和HT-29细胞中, 2 mmol/L丁酸诱导TER增高且通透性降低, 而8 mmol/L的丁酸诱导通透性增加, Caco-2活细胞数量减少, 表明丁酸调节肠上皮通透性与诱导细胞凋亡有关[58]. 不仅如此, TJ也会影响肠黏膜屏障的通透性. 多个研究表明[106,107], 在SCFAs参与到了水电解质的调节中, SCFAs的灌注家兔近端结肠显著减少结肠中水分的分泌, 作用程度为: 丁酸>丙酸>乙酸. 丁酸盐显著减少了Na^+、Cl^-和K^+的分泌, 但对HCO_3^-没有影响. SCFAs还可通过调节结肠上皮细胞内cAMP促进Na^+的吸收[58,108].

7 总结

综上所述, SCFAs是肠道微生物代谢产物, 亦是肠道健康的守护者. 尤其是丁酸盐, 作为肠道菌群和肠道黏膜屏障之间的桥梁受到广泛关注. SCFAs通过多种机制调节黏膜屏障作用, 重构黏膜屏障, 缓解IBD症状. 目前, 一些新型的生物制剂和小分子药物也在IBD的治疗中展现出

了一定的潜力, 医生对IBD的治疗也逐渐趋向于个体化, 即将迎来更多的选择与挑战. 对SCFAs的深入研究或可成为治疗相关疾病的一个研究方向.

8 参考文献

1 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]

2 Agus A, Denizot J, Thévenot J, Martinez-Medina M, Massier S, Sauvanet P, Bernalier-Donadille A, Denis S, Hofman P, Bonnet R, Billard E, Barnich N. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Sci Rep* 2016; 6: 19032 [PMID: 26742586 DOI: 10.1038/srep19032]

3 de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 13-27 [PMID: 26627550 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.186]

4 Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144-164 [PMID: 30137275 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113]

5 Münch A, Söderholm JD, Ost A, Ström M. Increased transmucosal uptake of E. coli K12 in collagenous colitis persists after budesonide treatment. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 679-685 [PMID: 19209166 DOI: 10.1038/ajg.2008.95]

6 Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology* 2000; 119: 1740-1744 [PMID: 11113095 DOI: 10.1053/gast.2000.20231]

7 Sommer K, Wiendl M, Müller TM, Heidbreder K, Voskens C, Neurath MF, Zundler S. Intestinal Mucosal Wound Healing and Barrier Integrity in IBD-Crosstalk and Trafficking of Cellular Players. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 643973 [PMID: 33834033 DOI: 10.3389/fmed.2021.643973]

8 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]

9 Nishikawa J, Kudo T, Sakata S, Benno Y, Sugiyama T. Diversity of mucosa-associated microbiota in active and inactive ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 180-186 [PMID: 18825588 DOI: 10.1080/00365520802433231]

10 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382-392 [PMID: 24629344 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005]

11 Schirmer M, Franzosa EA, Lloyd-Price J, McIver LJ, Schwager R, Poon TW, Ananthakrishnan AN, Andrews E, Barron G, Lake K, Prasad M, Sauk J, Stevens B, Wilson RG, Braun J, Denson LA, Kugathasan S, McGovern DPB, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol* 2018; 3: 337-346 [PMID: 29311644 DOI: 10.1038/s41564-017-0089-z]

12 Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, Andrews E, Ajami NJ, Bonham KS, Brislawn CJ, Casero D, Courtney H, Gonzalez A, Graeber TG, Hall AB, Lake K, Landers CJ, Mallick H, Plichta DR, Prasad M, Rahnavard G, Sauk J, Shungin D, Vázquez-Baeza Y, White RA 3rd; IBDMDB Investigators, Braun J, Denson LA, Jansson JK, Knight R, Kugathasan S, McGovern DPB, Petrosino JF, Stappenbeck TS, Winter HS, Clish CB, Franzosa EA, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 2019; 569: 655-662 [PMID: 31142855 DOI: 10.1038/s41586-019-1237-9]

13 Chen L, Zhang HF, Gao LX, Zhao F, Lu QP, Sa RN. Effect of graded levels of fiber from alfalfa meal on intestinal nutrient and energy flow, and hindgut fermentation in growing pigs. *J Anim Sci* 2013; 91: 4757-4764 [PMID: 23965393 DOI: 10.2527/jas.2013-6307]

14 Blad CC, Tang C, Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 603-619 [PMID: 22790105 DOI: 10.1038/nrd3777]

15 Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108: 354-358 [PMID: 18203540]

16 Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, Harmsen HJM, Faber KN, Hermoso MA. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 277 [PMID: 30915065 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277]

17 Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81: 1031-1064 [PMID: 11427691 DOI: 10.1152/physrev.2001.81.3.1031]

18 Jiminez JA, Uwiera TC, Abbott DW, Uwiera RRE, Inglis GD. Butyrate Supplementation at High Concentrations Alters Enteric Bacterial Communities and Reduces Intestinal Inflammation in Mice Infected with Citrobacter rodentium. *mSphere* 2017; 2 [PMID: 28861518 DOI: 10.1128/mSphere.00243-17]

19 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]

20 彭衡英, 刘吉华. 肠道菌群在炎症性肠病发病机制与治疗中的作用研究进展. 药学进展2021; 45: 627-636 [DOI: 1001-5094(2021)08-0627-10]

21 Huda-Faujan N, Abdulamir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, Loong YY. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J* 2010; 4: 53-58 [PMID: 20563285 DOI: 10.2174/1874091x01004010053]

22 Vernia P, Annese V, Bresci G, d'Albasio G, D'Incà R, Giaccari S, Ingrosso M, Mansi C, Riegler G, Valpiani D, Caprilli R; Gruppo Italiano per lo Studio del Colon and del Retto. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 244-248 [PMID: 12641543 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01130.x]

23 Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, Cazzola P, Gotti S, Tinozzi FP, Tinozzi S, Corazza GR. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 789-794 [PMID: 16225487 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02639.x]

24 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]

25 Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, Hammer A, Lee DH, May C, Wilck N, Balogh A, Ostermann AI,

Schebb NH, Akkad DA, Grohme DA, Kleinewietfeld M, Kempa S, Thöne J, Demir S, Müller DN, Gold R, Linker RA. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2015; 43: 817-829 [PMID: 26488817 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.007]

26 Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016; 5: e73 [PMID: 27195116 DOI: 10.1038/cti.2016.17]

27 Adolph TE, Niederreiter L, Blumberg RS, Kaser A. Endoplasmic reticulum stress and inflammation. *Dig Dis* 2012; 30: 341-346 [PMID: 22796794 DOI: 10.1159/000338121]

28 Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut* 2011; 60: 1580-1588 [PMID: 21252204 DOI: 10.1136/gut.2009.206466]

29 Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2015; 13: 11-18 [PMID: 25691839 DOI: 10.5217/ir.2015.13.1.11]

30 Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, Elinav E, Finlay BB, Flavell RA. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 2014; 156: 1045-1059 [PMID: 24581500 DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.026]

31 Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, de Zoete MR, Palm NW, Bailis W, Low JS, Harman CC, Graham M, Elinav E, Flavell RA. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. *Cell* 2015; 163: 1444-1456 [PMID: 26638073 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.072]

32 Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. *J Inflamm Res* 2015; 8: 15-27 [PMID: 25653548 DOI: 10.2147/jir.S51250]

33 Zimmerman MA, Singh N, Martin PM, Thangaraju M, Ganapathy V, Waller JL, Shi H, Robertson KD, Munn DH, Liu K. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1405-G1415 [PMID: 22517765 DOI: 10.1152/ajpgi.00543.2011]

34 Rashidi A, Herman A, Gomes ALC, Peled JU, Jenq RR, Brereton DG, Staley C, Blazar BR, Weisdorf DJ. An alpha-defensin gene single nucleotide polymorphism modulates the gut microbiota and may alter the risk of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2020; 189: 926-930 [PMID: 32086815 DOI: 10.1111/bjh.16458]

35 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]

36 Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of Faecalibacterium prausnitzii in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 643-648 [PMID: 29566907 DOI: 10.1016/j.bpg.2017.09.011]

37 Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 557-566 [PMID: 21350704 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.557]

38 Tang R, Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021; 2021: 6632266 [PMID: 33488888 DOI: 10.1155/2021/6632266]

39 Lv WJ, Liu C, Yu LZ, Zhou JH, Li Y, Xiong Y, Guo A, Chao LM, Qu Q, Wei GW, Tang XG, Yin YL, Guo SN. Melatonin Alleviates Neuroinflammation and Metabolic Disorder in DSS-Induced Depression Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1241894 [PMID: 32802257 DOI: 10.1155/2020/1241894]

40 Lepage P, Häsler R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, Ott S, Kupcinskas L, Doré J, Raedler A, Schreiber S. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 227-236 [PMID: 21621540 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.011]

41 Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79 [PMID: 23013615 DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79]

42 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Consistent Prebiotic Effect on Gut Microbiota With Altered FODMAP Intake in Patients with Crohn's Disease: A Randomised, Controlled Cross-Over Trial of Well-Defined Diets. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e164 [PMID: 27077959 DOI: 10.1038/ctg.2016.22]

43 Baumgart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 685-694 [PMID: 12394645 DOI: 10.1097/00075197-200211000-00012]

44 Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1-8 [PMID: 27448578 DOI: 10.1007/s00535-016-1242-9]

45 Bach Knudsen KE, Lærke HN, Hedemann MS, Nielsen TS, Ingerslev AK, Gundelund Nielsen DS, Theil PK, Purup S, Hald S, Schioldan AG, Marco ML, Gregersen S, Hermansen K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30322146 DOI: 10.3390/nu10101499]

46 Holota Y, Dovbynchuk T, Kaji I, Vareniuk I, Dzyubenko N, Chervinska T, Zakordonets L, Stetska V, Ostapchenko L, Serhiychuk T, Tolstanova G. The long-term consequences of antibiotic therapy: Role of colonic short-chain fatty acids (SCFA) system and intestinal barrier integrity. *PLoS One* 2019; 14: e0220642 [PMID: 31437166 DOI: 10.1371/journal.pone.0220642]

47 Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, Ganapathy V. Short-Chain Fatty Acid Transporters: Role in Colonic Homeostasis. *Compr Physiol* 2017; 8: 299-314 [PMID: 29357130 DOI: 10.1002/cphy.c170014]

48 Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther* 2016; 164: 144-151 [PMID: 27113407 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007]

49 Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev* 2020; 100: 171-210 [PMID: 31487233 DOI: 10.1152/physrev.00041.2018]

50 董贤文, 付琳, 张丽, 周鹏, 任航行, 王高富. 消化道上皮单羧酸转运蛋白1(MCT1)跨膜转运功能的调控机理. *核农学报* 2021; 35: 349-356 [DOI: 10.11869/j.issn.100-8551.2021.02.0349]

51 Thibault R, De Coppet P, Daly K, Bourreille A, Cuff M, Bonnet C, Mosnier JF, Galmiche JP, Shirazi-Beechey S, Segain JP. Down-regulation of the monocarboxylate transporter 1 is involved in butyrate deficiency during intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2007; 133: 1916-1927 [PMID: 18054563 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.041]

52 Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684-695 [PMID: 19774643 DOI: 10.1002/ibd.21108]

53 Sivaprakasam S, Ganapathy PK, Sikder MOF, Elmassry M, Ramachandran S, Kottapalli KR, Ganapathy V. Deficiency of Dietary Fiber in Slc5a8-Null Mice Promotes Bacterial Dysbiosis and Alters Colonic Epithelial Transcriptome towards Proinflammatory Milieu. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 2543082 [PMID: 31976310 DOI: 10.1155/2019/2543082]

54 Gurav A, Sivaprakasam S, Bhutia YD, Boettger T, Singh N, Ganapathy V. Slc5a8, a Na+-coupled high-affinity transporter for short-chain fatty acids, is a conditional tumour suppressor in colon

that protects against colitis and colon cancer under low-fibre dietary conditions. *Biochem J* 2015; 469: 267-278 [PMID: 25984582 DOI: 10.1042/bj20150242]
55 Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, Wilson KE, Glover LE, Kominsky DJ, Magnuson A, Weir TL, Ehrentraut SF, Pickel C, Kuhn KA, Lanis JM, Nguyen V, Taylor CT, Colgan SP. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 662-671 [PMID: 25865369 DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005]
56 Podolsky DK, Gerken G, Eyking A, Cario E. Colitis-associated variant of TLR2 causes impaired mucosal repair because of TFF3 deficiency. *Gastroenterology* 2009; 137: 209-220 [PMID: 19303021 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.007]
57 Ren C, Zhang Q, de Haan BJ, Zhang H, Faas MM, de Vos P. Identification of TLR2/TLR6 signalling lactic acid bacteria for supporting immune regulation. *Sci Rep* 2016; 6: 34561 [PMID: 27708357 DOI: 10.1038/srep34561]
58 范秋丽, 马现永. 短链脂肪酸对畜禽肠道生理功能及生长性能的影响. 广东饲料 2016; 25: 33-35 [DOI: 1005-8613(2016)08-0033-03]
59 李可洲, 李宁, 黎介寿, 鲍扬, 李幼生. 短链脂肪酸对大鼠移植小肠形态及功能的作用研究. 世界华人消化杂志 2002; 6: 720-722 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2002.06.029]
60 Kotunia A, Woliński J, Laubitz D, Jurkowska M, Romé V, Guilloteau P, Zabielski R. Effect of sodium butyrate on the small intestine development in neonatal piglets fed [correction of feed] by artificial sow. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55 Suppl 2: 59-68 [PMID: 15608361]
61 Nepelska M, Cultrone A, Béguet-Crespel F, Le Roux K, Doré J, Arulampalam V, Blottière HM. Butyrate produced by commensal bacteria potentiates phorbol esters induced AP-1 response in human intestinal epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e52869 [PMID: 23300800 DOI: 10.1371/journal.pone.0052869]
62 Siavoshian S, Segain JP, Kornprobst M, Bonnet C, Cherbut C, Galmiche JP, Blottière HM. Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression. *Gut* 2000; 46: 507-514 [PMID: 10716680 DOI: 10.1136/gut.46.4.507]
63 Murphy LO, Smith S, Chen RH, Fingar DC, Blenis J. Molecular interpretation of ERK signal duration by immediate early gene products. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 556-564 [PMID: 12134156 DOI: 10.1038/ncb822]
64 Inagaki A, Sakata T. Dose-dependent stimulatory and inhibitory effects of luminal and serosal n-butyric acid on epithelial cell proliferation of pig distal colonic mucosa. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2005; 51: 156-160 [PMID: 16161765 DOI: 10.3177/jnsv.51.156]
65 谭红梅. NLRP3炎症小体与心血管疾病. 中山大学学报(医学科学版) 2017; 38: 215-221 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2017.0035]
66 Petrilli V, Papin S, Tschopp J. The inflammasome. *Curr Biol* 2005; 15: R581 [PMID: 16085473 DOI: 10.1016/j.cub.2005.07.049]
67 Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C, Binge L, Thorburn AN, Chevalier N, Ang C, Marino E, Robert R, Offermanns S, Teixeira MM, Moore RJ, Flavell RA, Fagarasan S, Mackay CR. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6734 [PMID: 25828455 DOI: 10.1038/ncomms7734]
68 Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, Flint HJ. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1720-1724 [PMID: 18779823 DOI: 10.1038/ijo.2008.155]
69 Jacobs DM, Gaudier E, van Duynhoven J, Vaughan EE. Non-digestible food ingredients, colonic microbiota and the impact on gut health and immunity: a role for metabolomics. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 41-54 [PMID: 19149512 DOI: 10.2174/138920009787048383]
70 Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008; 455: 1109-1113 [PMID: 18806780 DOI: 10.1038/nature07336]
71 McKnite AM, Perez-Munoz ME, Lu L, Williams EG, Brewer S, Andreux PA, Bastiaansen JW, Wang X, Kachman SD, Auwerx J, Williams RW, Benson AK, Peterson DA, Ciobanu DC. Murine gut microbiota is defined by host genetics and modulates variation of metabolic traits. *PLoS One* 2012; 7: e39191 [PMID: 22723961 DOI: 10.1371/journal.pone.0039191]
72 Chassaing B, Koren O, Carvalho FA, Ley RE, Gewirtz AT. AIEC pathobiont instigates chronic colitis in susceptible hosts by altering microbiota composition. *Gut* 2014; 63: 1069-1080 [PMID: 23896971 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304909]
73 Fujiwara N, Porcelli SA, Naka T, Yano I, Maeda S, Kuwata H, Akira S, Uematsu S, Takii T, Ogura H, Kobayashi K. Bacterial sphingophospholipids containing non-hydroxy fatty acid activate murine macrophages via Toll-like receptor 4 and stimulate bacterial clearance. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 1177-1184 [PMID: 23545566 DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.03.008]
74 Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Hebeda CB, Farsky SH, Curi R. Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 331-338 [PMID: 19335337 DOI: 10.1042/cs20080642]
75 Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, Albrecht M, Mayr G, De La Vega FM, Briggs J, Günther S, Prescott NJ, Onnie CM, Häsler R, Sipos B, Fölsch UR, Lengauer T, Platzer M, Mathew CG, Krawczak M, Schreiber S. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39: 207-211 [PMID: 17200669 DOI: 10.1038/ng1954]
76 Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132: 27-42 [PMID: 18191218 DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018]
77 Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, Kishi C, Kc W, Carrero JA, Hunt S, Stone CD, Brunt EM, Xavier RJ, Sleckman BP, Li E, Mizushima N, Stappenbeck TS, Virgin HW 4th. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008; 456: 259-263 [PMID: 18849966 DOI: 10.1038/nature07416]
78 Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, Ferguson DJ, Campbell BJ, Jewell D, Simmons A. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010; 16: 90-97 [PMID: 19966812 DOI: 10.1038/nm.2069]
79 Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011; 13: 517-526 [PMID: 21531334 DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018]
80 Cosin-Roger J, Simmen S, Melhem H, Atrott K, Frey-Wagner I, Hausmann M, de Vallière C, Spalinger MR, Spielmann P, Wenger RH, Zeitz J, Vavricka SR, Rogler G, Ruiz PA. Hypoxia ameliorates intestinal inflammation through NLRP3/mTOR downregulation and autophagy activation. *Nat Commun* 2017; 8: 98 [PMID: 28740109 DOI: 10.1038/s41467-017-00213-3]
81 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148: 399-408 [PMID: 22304911 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021]
82 Blouin JM, Penot G, Collinet M, Nacfer M, Forest C, Laurent-Puig P, Coumoul X, Barouki R, Benelli C, Bortoli S. Butyrate elicits a metabolic switch in human colon cancer cells by targeting the pyruvate dehydrogenase complex. *Int J Cancer* 2011; 128: 2591-2601 [PMID: 20715114 DOI: 10.1002/ijc.25599]
83 Louis NA, Hamilton KE, Canny G, Shekels LL, Ho SB, Colgan SP. Selective induction of mucin-3 by hypoxia in intestinal epithelia. *J Cell Biochem* 2006; 99: 1616-1627 [PMID: 16823775 DOI: 10.1002/

jcb.20947]
84 Glover LE, Lee JS, Colgan SP. Oxygen metabolism and barrier regulation in the intestinal mucosa. *J Clin Invest* 2016; 126: 3680-3688 [PMID: 27500494 DOI: 10.1172/jci84429]
85 Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-368 [PMID: 21423246 DOI: 10.1038/nrmicro2546]
86 Zhao Y, Chen F, Wu W, Sun M, Bilotta AJ, Yao S, Xiao Y, Huang X, Eaves-Pyles TD, Golovko G, Fofanov Y, D'Souza W, Zhao Q, Liu Z, Cong Y. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 752-762 [PMID: 29411774 DOI: 10.1038/mi.2017.118]
87 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]
88 Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 352-361 [PMID: 23478383 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35]
89 Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, Boehm G, van Goudoever JB, van Seuningen I, Renes IB. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J* 2009; 420: 211-219 [PMID: 19228118 DOI: 10.1042/bj20082222]
90 Bankole E, Read E, Curtis MA, Neves JF, Garnett JA. The Relationship between Mucins and Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 33946184 DOI: 10.3390/jcm10091935]
91 Bhat AA, Uppada S, Achkar IW, Hashem S, Yadav SK, Shanmugakonar M, Al-Naemi HA, Haris M, Uddin S. Tight Junction Proteins and Signaling Pathways in Cancer and Inflammation: A Functional Crosstalk. *Front Physiol* 2018; 9: 1942 [PMID: 30728783 DOI: 10.3389/fphys.2018.01942]
92 Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, Kroesen AJ, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 61-72 [PMID: 16822808 DOI: 10.1136/gut.2006.094375]
93 Amasheh S, Meiri N, Gitter AH, Schöneberg T, Mankertz J, Schulzke JD, Fromm M. Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *J Cell Sci* 2002; 115: 4969-4976 [PMID: 12432083 DOI: 10.1242/jcs.00165]
94 Shen L, Weber CR, Raleigh DR, Yu D, Turner JR. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 283-309 [PMID: 20936941 DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150]
95 Huang X, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Miwa H. Butyrate Alleviates Cytokine-Induced Barrier Dysfunction by Modifying Claudin-2 Levels. *Biology (Basel)* 2021; 10 [PMID: 33803334 DOI: 10.3390/biology10030205]
96 Mankertz J, Amasheh M, Krug SM, Fromm A, Amasheh S, Hillenbrand B, Tavalali S, Fromm M, Schulzke JD. TNFalpha up-regulates claudin-2 expression in epithelial HT-29/B6 cells via phosphatidylinositol-3-kinase signaling. *Cell Tissue Res* 2009; 336: 67-77 [PMID: 19214581 DOI: 10.1007/s00441-009-0751-8]
97 Li M, Oshima T, Ito C, Yamada M, Tomita T, Fukui H, Miwa H. Glutamine Blocks Interleukin-13-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction. *Digestion* 2021; 102: 170-179 [PMID: 31533100 DOI: 10.1159/000502953]
98 Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway. *PLoS One* 2017; 12: e0179586 [PMID: 28654658 DOI: 10.1371/journal.pone.0179586]
99 King WG, Mattaliano MD, Chan TO, Tsichlis PN, Brugge JS. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for integrin-stimulated AKT and Raf-1/mitogen-activated protein kinase pathway activation. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 4406-4418 [PMID: 9234699 DOI: 10.1128/mcb.17.8.4406]
100 Wang RX, Lee JS, Campbell EL, Colgan SP. Microbiota-derived butyrate dynamically regulates intestinal homeostasis through regulation of actin-associated protein synaptopodin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11648-11657 [PMID: 32398370 DOI: 10.1073/pnas.1917597117]
101 Kannan N, Tang VW. Synaptopodin couples epithelial contractility to α-actinin-4-dependent junction maturation. *J Cell Biol* 2015; 211: 407-434 [PMID: 26504173 DOI: 10.1083/jcb.201412003]
102 Kremerskothen J, Plaas C, Kindler S, Frotscher M, Barnekow A. Synaptopodin, a molecule involved in the formation of the dendritic spine apparatus, is a dual actin/alpha-actinin binding protein. *J Neurochem* 2005; 92: 597-606 [PMID: 15659229 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02888.x]
103 Jirsova Z, Heczkova M, Dankova H, Malinska H, Videnska P, Vespalcova H, Micenkova L, Bartonova L, Sticova E, Lodererova A, Prefertusová L, Sekerkova A, Hradecky J, Cahova M. The Effect of Butyrate-Supplemented Parenteral Nutrition on Intestinal Defence Mechanisms and the Parenteral Nutrition-Induced Shift in the Gut Microbiota in the Rat Model. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7084734 [PMID: 30941370 DOI: 10.1155/2019/7084734]
104 Zhu MJ, Sun X, Du M. AMPK in regulation of apical junctions and barrier function of intestinal epithelium. *Tissue Barriers* 2018; 6: 1-13 [PMID: 30130441 DOI: 10.1080/21688370.2018.1487249]
105 Miao W, Wu X, Wang K, Wang W, Wang Y, Li Z, Liu J, Li L, Peng L. Sodium Butyrate Promotes Reassembly of Tight Junctions in Caco-2 Monolayers Involving Inhibition of MLCK/MLC2 Pathway and Phosphorylation of PKCβ2. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27735862 DOI: 10.3390/ijms17101696]
106 Zeissig S, Bojarski C, Buergel N, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Downregulation of epithelial apoptosis and barrier repair in active Crohn's disease by tumour necrosis factor alpha antibody treatment. *Gut* 2004; 53: 1295-1302 [PMID: 15306588 DOI: 10.1136/gut.2003.036632]
107 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Bürgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564 [PMID: 16083712 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.002]
108 Vidyasagar S, Ramakrishna BS. Effects of butyrate on active sodium and chloride transport in rat and rabbit distal colon. *J Physiol* 2002; 539: 163-173 [PMID: 11850510 DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013056]

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11月8日; 30(21): 941-949

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.941

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

文献综述 REVIEW

肠道菌群通过调节5–HT代谢在IBS中发挥作用

冯 雅, 杭 露, 周 盐, 蒋风茹, 袁建业

冯雅, 杭露, 周盐, 蒋风茹, 袁建业, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所 上海市 200032

冯雅, 2019级硕士研究生, 主要研究方向是中医药防治功能性胃肠病.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81874391.

作者贡献分布: 本综述写作由冯雅完成; 查阅资料及部分撰写由杭露、周盐、蒋风茹完成; 总体思路提供、文稿审校由袁建业完成.

通讯作者: 袁建业, 研究员, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所. yuanjianye@hotmail.com

收稿日期: 2022–07–11
修回日期: 2022–08–25
接受日期: 2022–10–20
在线出版日期: 2022–11–08

Gut microbiota plays a role in irritable bowel syndrome by regulating 5-HT metabolism

Ya Feng, Lu Hang, Yan Zhou, Feng-Ru Jiang, Jian-Ye Yuan

Ya Feng, Lu Hang, Yan Zhou, Feng-Ru Jiang, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874391.

Corresponding author: Jian-Ye Yuan, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725 South Wanping Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com

Received: 2022-07-11
Revised: 2022-08-25
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-11-08

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common chronic functional gastrointestinal disorder. Brain-gut-microbiota axis dysfunction is an important pathogenic factor for IBS, in which neurotransmitters and gut microbes play key roles. The gastrointestinal tract contains large amounts of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), a neurotransmitter that has been strongly linked to IBS-related symptoms. More than 90% of serotonin is synthesized in the gut by enterochromaffin cells (ECs), and certain intestinal flora can affect the occurrence and development of IBS by regulating 5-HT and its metabolism. In this review, we will discuss the role of gut microbiota in IBS by regulating 5-HT.

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

Key Words: Gut microbiota; 5-hydroxytryptamine; Irritable bowel syndrome; Brain-gut- microbiota axis

Citation: Feng Y, Hang L, Jiang FR, Yuan JY. Gut microbiota plays a role in irritable bowel syndrome by regulating 5-HT metabolism. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(21): 941-949
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/941.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.941

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的慢性胃肠道功能障碍疾病. 脑-肠-微生物轴功能障碍作为IBS的一个重要致病因素, 其中的神经递质、肠道微生物都发挥着关键作用. 胃肠道(gastrointestinal, GI)含有大量的血清素5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 作为肠道中的一种神经递质, 其与IBS相关症状有着密切联系. 超过90%的血清素是由肠道嗜铬细胞(enterochromaffin, EC)在肠道中合成的, 肠道内的部分菌群可以通过调节5-HT及其代谢影响IBS的发生发展. 在本综述中, 我们将讨论肠道菌群通过调节5-HT在IBS中发挥的作用.

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

关键词: 肠道菌群; 5-羟色胺; 肠易激综合征; 脑-肠-微生物轴

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的肠道功能障碍疾病. 脑-肠-微生物轴功能紊乱是IBS的发病机制之一, 其中, 5-羟色胺作为一种神经递质, 其与IBS有着密切联系, 且肠道内的部分菌群也可以通过调节血清素5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及其代谢影响IBS的发生发展.

文献来源: 冯雅, 杭露, 周盐, 蒋风茹, 袁建业. 肠道菌群通过调节5-HT代谢在肠易激综合征中发挥作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 941-949

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/941.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.941

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种慢性肠道疾病. 其主要临床表现为腹痛、间歇性或持续性排便异常、粪便质地和性状异常[1]. 由于IBS患者没有出现明显的器质性异常变化, 它被认为是一种功能性疾病. 根据排便习惯, 罗马Ⅲ和罗马Ⅳ标准将IBS分为四种亚型: 腹泻型(diarrhea predominant IBS, IBS-D), 便秘型(constipation predominant IBS, IBS-C), 混合型(mixed stool pattern IBS, IBS-M)和未确定型(unclassified IBS, IBS-U)[1,2]. 在全球, 大约每10人中就有1人受到影响. IBS的患病率在东南亚约为7%, 在北美约为11.8%-14%, 在非洲、南美地区约为15%-21%[3,4]. 在我国, 不同地区的患病率也存在差异, 总体患病率约为1.4%-11.5%[5,6], 其中, 以IBS-D最为高发, 占总发病率的66.3%[7]. IBS的患病率与性别、年龄等也有相关性. 一项针对IBS的临床Meta分析显示, IBS-C在女性中更为常见, 而IBS-D则男性更为常见[8]. 根据罗马Ⅲ标准, IBS的病理生理学涉及多种因素, 如脑-肠轴功能紊乱、肠道微生物群改变、胃肠道(gastrointestinal, GI)感染、内脏超敏反应、肠道通透性增加、精神和心理状况(如焦虑和抑郁)异常、胃肠运动异常、免疫功能障碍和宿主遗传易感性等[9,10].

“脑-肠-微生物轴”是在“脑-肠轴”的基础上增加了肠道菌群对大脑和胃肠道之间双向调节的内涵. 肠道菌群大约共有400种, 其中一些被认为是健康消化所必需的[11]. 人体肠道内主要有厚壁菌门、拟杆菌门定居, 其次是放线菌门、变形菌门、疣状杆菌门、梭杆菌门等, 它们产生酶和代谢物[12,13], 帮助身体吸收必要的营养和维生素, 同时, 它们的存在对于肠道免疫系统的正常发育和功能也非常重要. 越来越多的研究表明, 肠道菌群通过各种方式与中枢神经系统(central nervous system, CNS)和胃肠道保持沟通[14]. 在生命早期, 肠道微生物的扰动便会对中枢神经系统的发育产生长期的影响[15]. 一些神经退化、精神和代谢障碍疾病如帕金森病、精神分裂症、阿尔兹海默病、抑郁症等, 都与肠道微生物有关[16]. 微生物群落对CNS的自下而上的调节主要通过神经免疫和神经内分泌机制, 通常由多种微生物及其衍生分子介导, 包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸(secondary bile acids, SBAs)和色氨酸代谢物等[17-19], 其中有些与肠道菌群相关的化学信使[20]可以穿过血脑屏障激活迷走神经的传入纤维, 直接调节大脑功能[21,22]. SCFAs对中枢神经系统的小胶质细胞的成熟也有着重要意义, 无菌条件下, 缺乏SCFAs受体FFAR的小鼠小胶质细胞有所缺陷[23]. 肠道微生物的另一产物ClpB, 是一种α-黑素细胞刺激素的模拟物, 能直接作用于下丘脑阿片黑皮质激素原神经元, 增加神经元放电, 诱发饱腹感[24]. 肠道菌群对肠道的调节除了可以通过神经、免疫和内分泌等途径发挥以外, 还可以通过与肠细胞之间的串扰或改变肠道内环境来实现[25]. 多项研究证明IBS患者的肠道菌群组成不同于健康受试者[26,27]. 与健康对照组相比, IBS患者的疣微菌丰度较低, 且不同的IBS类型其肠道菌群多样性也存在差异, 如甲烷杆菌在IBS-C患者中含量较高, 而在IBS-D患者中就明显降低[28,29]. 此外, 肠道微生物还包括一定的真菌, 对于这一部分的研究知之甚少, 而这一部分在IBS的发病机制中也发挥着作用. 有研究证明, 粪便真菌生物群与IBS的内脏超敏反应有关[30], 念珠菌与IBS-D患者的腹胀和焦虑程度呈正相关[31]. 在一项针对IBS-D患者的临床研究中发现, 与健康对照组相比, IBS-D患者的粪便真菌与IBS症状显著性相关, 尤其是真菌球菌、曲霉菌属、孢子菌属和潘多拉菌, 而曲霉菌的减少可能导致机会病原体如大肠杆菌是的过度生长, 证明了细菌和真菌之前的相关性[32].

血清素5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种单胺类神经递质和激素, 也是一种重要的信号分子, 在大脑和肠道中产生, 具有调节人体中枢和外周一系列生理功能的作用. 其中, 中枢5-HT辅助神经元控制肠道运动和肠液分泌, 及参与调节情绪[33,34]. 体内超过90%的5-HT位于胃肠道中, 主要由肠道嗜铬细胞(enteric chromaffin cells, EC)合成. 5-HT的合成需要两种不同的色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH): TPH1和TPH2[35,36]. 前者主要存在于EC和脑干的外围, 而后者则存在于脑干的中缝核等中枢和外周的神经元中[37,38]. 色

氨酸被TPH羟基化为5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP), 后者再被芳香族氨基酸脱羧酶(aromatic amino acid decarboxylase, AAAD)脱羧为5-HT[39,40]. 被释放到细胞外的5-HT通过位于肠细胞和神经元上的多种5-HT受体发挥作用, 调节肠道运动、感觉和肠道腺体分泌, 维持肠道稳态[41]. 细胞外游离的多余5-HT可被肠上皮细胞或神经元上的血清素转运体(serotonin transporter, SERT)摄取转运至细胞内灭活[42]. 还有一部分进入血液的5-HT被血小板上的SERT转运储存于血小板内的致密颗粒中, 随血小板进入血液循环, 在某些特定情况下被重新释放出来[43]. 血小板上也存在5-HT$_2$受体[44].

1 肠道菌群调节5-HT代谢

肠道中的EC在响应化学和机械等刺激时产生和释放5-HT, 有些肠道共生微生物能够通过其代谢物和/或细胞成分促进5-HT在结肠EC中合成[45]. 已有研究表明, 将无特定病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠的粪便微生物群移植到GF(germ-free)小鼠的肠腔中, 增加了肠道内5-HT的含量[46]. 进一步的研究明确证实, 小鼠和人类中的天然产芽孢细菌可以促进结肠嗜铬细胞合成5-HT, 并且可以通过增加GF小鼠中特定微生物代谢物的浓度来增加结肠和血液中5-HT的浓度[47]. Reigstad等人[48]发现, 肠道菌群的代谢产物SCFA是促进EC产生5-HT的重要介质之一. 最近的研究提示, 肠道菌群的代谢物反过来调节肠道微生物群以稳定肠道微环境[49], 也可能影响了肠道5-HT的合成. 此外, 棒状杆菌属、链球菌属和肠球菌属等部分肠道中的常驻细菌还可以利用肠腔中的色氨酸直接产生5-HT[50]. 还有一些细菌, 如乳球菌、链球菌、大肠杆菌和克雷伯菌通过表达色氨酸合成酶产生5-HT[51,52]. 也有研究表明[53], 大肠杆菌表达TPH并产生5-HT的前体-5-HTP.

体内5-HT的含量不仅取决于其合成(与色氨酸的可用性及TPH的表达和活性等有关), 还受其降解(与5-HT降解相关的酶的活性等有关)的影响[54-56]. Nzakizwanayo等人[57]用大肠杆菌*Nissle1917*(*Escherichia coli* Nissle 1917, EcN)处理离体小鼠回肠组织, 发现组织暴露于EcN中可增加5-HT表达水平; 然后分析5-HT代谢物, 发现EcN降低了5-HIAA的表达. Wang等人[58]发现鼠李糖乳杆菌GG上清液(*Lactobacillus rhamnosus* GG, *LGG-s*)可以上调肠道上皮细胞HT-29和Caco-2细胞以及小鼠肠道组织中SERT mRNA的表达.

2 IBS病理中肠道菌群调节5-HT

脑-肠-微生物轴的紊乱, 特别是肠道微生物的紊乱, 被认为是IBS的一个重要致病因素[59]. 肠道微生物中既有维护宿主健康的“有益菌”, 也存在危害宿主健康的致病菌和在特定条件下危害宿主健康的条件致病菌[60,61]. 在有些情况下, 致病菌数量过度增加或有益菌过度减少破坏了肠道微生物之间的平衡状态, 出现所谓的“肠道微生态失衡”, 或者被称作“肠道菌群失调”. 已有大量研究证实IBS患者或动物模型存在肠道菌群失调[62,63]. 肠道微生物的变化导致肠道运动障碍、内脏过敏、肠道屏障功能受损等, 这些异常在IBS中均有所表现, 且越来越多的证据表明, 肠道微生物不仅可以解释IBS的腹部症状, 还与IBS的肠道外症状有关. 有研究表明IBS患者体内肠道菌群的丰度与神经递质之间存在相关性[64]. 5-HT作为一种神经递质, 在参与IBS的病理生理过程中, 同样也受到肠道菌群的调节.

2.1 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS肠动力异常

肠动力异常被认为是IBS两大病理生理基础之一, 也是引起IBS排便习惯改变的主要原因. 肠道微生物通过调节5-HT参与IBS肠动力异常已被大量研究所证实, 其内在机制也被广泛探讨. 研究发现[65], 小鼠经抗生素处理4 wk后, 其近端结肠平滑肌的时相性收缩受到抑制, 伴随5-HT、TPH1和次级胆汁酸水平的明显降低. 摄入的食物和5-HTP在色氨酸酶(tryptophanase, TnaA)作用下代谢为5-羟基吲哚(5-hydroxyindole, 5-HI)的过程受肠道菌群的调节, 而5-HI能通过激活结肠平滑肌细胞上的L型钙通道促进平滑肌收缩, 增强肠动力, 加速肠内容物的传输[66], 5-HI还可以刺激肠嗜铬细胞产生5-HT. 此外, Karaki等人[67]的研究证实肠道微生物的代谢产物SCFA通过作用于肥大细胞上的相关受体刺激 5-HT释放, 提高结肠运动的兴奋性.

2.2 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS的内脏高敏感性

内脏高敏感性是IBS的另一主要病理生理基础, 被认为是引发IBS关键症状腹痛的主要原因. 肠道微生物可以通过刺激背根神经节中的初级伤害性神经元直接提高内脏疼痛敏感性, 或者通过激活肠道中的炎症免疫反应间接提高内脏敏感性[68,69], 肠内有部分通过激活5-HT直接感受疼痛, 但也有通过刺激肠系膜感觉纤维、迷走神经等来诱发疼痛的[70-72]. Zhang等[73]通过使用LncRNA XIST沉默SERT基因, 提高胞外5-HT含量, 增强了小鼠的内脏超敏反应. 有学者将IBS患者的粪菌移植到正常无菌大鼠体内后发现其内脏敏感性升高[74]. 微生物通过5-HT介导的黏膜炎症也可能是引起疼痛的原因之一, 而5-HT3受体拮抗剂可以抑制炎症反应, 减轻疼痛[75].

2.3 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS肠屏障功能损伤

肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)是外界环境和身体内部环境接触的界面之一[76], 一方面需限制有害微生物和抗原的通过, 另一方面需确保营养、水分等的吸

收[77]. IBS的发病机制与IEB的失调有关[78]. 临床研究发现IBS患者5-HT水平升高且普遍存在肠黏膜屏障损伤, 表现为紧密连接蛋白部分减少[79,80]. 亦有研究发现IBS患者肠道菌群失调, 肠内SERT表达水平下降, 肠细胞再摄取5-HT的能力显著降低, 黏膜保护屏障遭到破坏[81]. 动物研究发现, 应激诱导的IBS小鼠中枢神经系统5-HT代谢紊乱, 肠道屏障功能出现障碍[80], 将这些小鼠的粪菌移植到幼鼠肠内可引起后者5-HT代谢异常, 肠道通透性增加[82]. 此外, 肠上皮屏障的功能依赖于肠道内5-HT通过5-HT$_3$受体传导的信号, 敲除5-HT$_3$受体后, 小鼠的肠通透性显著增加[83]. 在评估肠道IEB和IBS的关系中, 肠道通透性和腹痛之间的相关性常常被研究[84]. 肠道微生物可以透过损伤的IEB刺激到肠道的免疫系统, 导致免疫介质的释放, 其中包括5-HT, 进而引起疼痛感觉的传入[85]. 由此可见, 肠道菌群可直接或通过衍生的代谢产物间接影响5-HT信号破坏肠道屏障功能, 参与到IBS的发病过程中.

2.4 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS黏膜炎症和免疫异常 肠道黏膜炎症和免疫异常与IBS的发生密切相关, 5-HT在调节肠道黏膜炎症和免疫功能方面也发挥重要作用, 5-HT的合成和释放受到微生物和免疫细胞的控制[86], 因此肠道菌群可以通过调节5-HT浓度变化参与宿主免疫调节[87]. 临床研究发现, IBS患者免疫系统存在异常, 表现为黏膜免疫细胞浸润(以CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞和肥大细胞为主)和促炎细胞因子水平的增加[88]. 此外, IBS-D患者黏膜SERT水平的降低与黏膜上皮内淋巴细胞和肥大细胞数量的增加有关[89]. 某些肠道微生物可以合成各种氨基酸脱羧酶以固化氨基酸, 进而改变宿主肠道中5-HT和免疫细胞介质等代谢物的分布[90], 而普氏杆菌可以直接下调5-HT水平, 发挥抗炎作用[91]. 包括梭状芽孢杆菌在内的产孢微生物通过促进结肠中调节性T细胞的增殖, 发挥免疫调节作用[92]. 值得注意的是, 肠道菌群的代谢产物SCFA可能通过G蛋白偶联受体(G-protein receptor, GPR)43激活诱导ECs释放5-HT, 进而激活5-HT$_3$受体, 造成IBS患者肠道免疫的异常[93].

2.5 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS内分泌功能异常 胃肠内分泌细胞分散在管腔内的上皮细胞中, 这些内分泌细胞在经刺激释放不同的激素后, 通过内分泌信号、旁分泌或自分泌信号、突出信号等发挥作用[94]. 越来越多的证据表明, 肠内分泌细胞的改变是IBS的一个原因. 有研究显示IBS患者肠道内分泌细胞的密度存在异常, 这可能导致IBS的内脏超敏反应、动力障碍等IBS的典型特征[95-97]. 观察发现IBS患者在接受健康受试者粪菌移植后, 其内分泌细胞密度和内分泌细胞类型比例向健康受试者转移[98]. 分泌5-HT的EC是肠内分泌细胞中数量最多的一种, EC细胞形态上呈三角形, 顶端微绒毛深入肠腔捕捉肠腔刺激. 一项临床研究发现[63], IBS患者盲肠中EC细胞的数量高于健康受试者, 且TPH1在降结肠中的蛋白表达水平较高; 通过菌落组成分析及相关性分析, 发现瘤胃球菌与EC细胞数量成正相关. Mandić等[45]表明, 与GF小鼠相比, 使用梭状芽孢杆菌后的小鼠体内G蛋白偶联受体5(EC细胞标记物)的表达增加, 因而提出肠道微生物可以影响EC细胞的发育.

2.6 肠道菌群通过调节5-HT参与IBS肠道外症状 IBS目前被认为是一种“身心疾病”, 除了肠道相关症状外, IBS患者往往还伴发多种肠外异常表现. 其中焦虑和/或抑郁是其最常见的精神心理并发症. 焦虑、抑郁患者大脑中存在5-HT信号异常[99]. 肠道微生物可能通过肠道内的迷走神经通路影响情绪处理的基本回路[100], 越来越多的证据表明, 肠道微生物及其代谢产物通过脑-肠-微生物轴改变中枢5-HT代谢导致大脑内环境紊乱[101,102]. 几项研究报告显示, IBS患者和抑郁症患者粪便微生物组具有相似性, 如高丰度的变形菌和低丰度的双歧杆菌[103,104]. 另有结果表明[64], 在患有情绪困扰的IBS患者体内, 肠道菌群的α多样性和5-HT水平之间存在相关性.

3 肠道菌群通过调节5-HT治疗IBS

通过针对5-HT途径的治疗IBS的药物主要有5-HT3激动剂、5-HT4拮抗剂、选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)等, 主要用于IBS-D, 在临床上已大量使用[105-107]. 在针对肠道菌群的治疗方法主要包括一些常见的益生菌、合生元等药物, 以及现有的粪菌移植技术[108]. 目前通过调节肠道菌群影响5-HT来治疗IBS的研究相对较少, 肠道菌群的复杂性为其具体的靶向治疗带来了难度.

4 讨论

IBS的发病受生物、心理、社会和其它因素的影响. 目前, 仍然缺乏有效的治疗方法. 5-HT作为脑-肠-微生物轴中重要的神经递质, 能调节胃肠的运动和分泌, 直接或间接改善腹痛、腹泻等症状, 是治疗IBS的重要靶标, 且对于IBS相关的情绪障碍也有影响. 肠道菌群作为人体中复杂而庞大的微生物系统, 在维护人体健康中也起着重要作用. 它们能调节消化道免疫、营养吸收、能量代谢和肠道生物屏障功能. 肠道微生物的平衡对于宿主的消化、吸收等生理活动来说是必不可少的. IBS的发病机制中也涉及了肠道微生物, 不管是肠道的运动功能、肠道黏膜屏障功能、还是内脏过敏反应、免疫应答等, 随处可见肠道菌群的身影. 脑-肠-微生物轴为人们提供了开发新治疗方法的研究方向. 针对IBS患者微生物群

落的相关治疗也已有所研究, 例如临床已开展的粪菌移植技术. 肠道菌群容易受到外部因素的影响, 包括饮食、压力、生活方式和其它因素. 这些因素也与IBS的发生密切相关, 表明IBS也可以通过饮食和生活方式干预来治疗.

肠道菌群能够通过多种机制对5-HT的代谢进行调节, 且不仅影响肠源性的, 还能通过神经系统影响中枢5-HT的代谢. 肠道菌群及其代谢物对5-HT代谢的调节参与IBS的发生和发展. 专注肠道菌群对5-HT信号的调节可能有助于找到治疗IBS的新方法.

迄今为止, 对于肠道微生物群的研究多集中在细菌上, 作为微生物群的一部分, 真菌的研究甚少, 有证据证明真菌可以加重结肠炎的严重程度[109], 能够刺激肥大细胞释放组胺降低内脏疼痛阈值[30]. 关于真菌与5-HT之间是否存在联系也需要进一步探索.

肠道微生物对焦虑抑郁的预防作已用得到证实, 粪菌移植可以改善焦虑和抑郁等IBS的肠道外表现, 提示粪菌移植可用于治疗合并有焦虑和抑郁表现的IBS患者.

肠道微生物的代谢产物是肠道微生物研究中不容忽视的重要内容. 与正常人相比, IBS患者粪便中肠道菌群的代谢产物SCFA水平存在差异, 表现为IBS-C患者粪便中丙酸盐和丁酸盐明显减少, 而IBS-D患者粪便中丁酸盐明显增加[110]. Li等[111]的研究表明胆汁酸能够通过肠黏膜肥大细胞增强痛觉感受, 诱导内脏超敏反应. 此外, 一些细菌可以将未消化的碳水化合物酵解为二氧化碳、甲烷等气体, 这些也可能是引起IBS患者腹胀腹痛的物质, 值得研究者进一步关注.

5 参考文献

1 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261 [PMID: 27147121 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035]

2 Borrelli L, Aceto S, Agnisola C, De Paolo S, Dipineto L, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF, Menna LF, Fioretti A. Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behaviour in zebrafish. *Sci Rep* 2016; 6: 30046 [PMID: 27416816 DOI: 10.1038/srep30046]

3 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]

4 Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 473-486 [PMID: 32296140 DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8]

5 Xiong LS, Chen MH, Chen HX, Xu AG, Wang WA, Hu PJ. A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in South China: stratified randomized study by cluster sampling. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1217-1224 [PMID: 15153175 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01939.x]

6 Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J, Okeke E, Quigley EMM, Schmulson M, Whorwell P, Archampong T, Adibi P, Andresen V, Benninga MA, Bonaz B, Bor S, Fernandez LB, Choi SC, Corazziari ES, Francisconi C, Hani A, Lazebnik L, Lee YY, Mulak A, Rahman MM, Santos J, Setshedi M, Syam AF, Vanner S, Wong RK, Lopez-Colombo A, Costa V, Dickman R, Kanazawa M, Keshteli AH, Khatun R, Maleki I, Poitras P, Pratap N, Stefanyuk O, Thomson S, Zeevenhooven J, Palsson OS. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021; 160: 99-114.e3 [PMID: 32294476 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014]

7 李勤, 丰芬, 李源, 李青. 肠易激综合征的流行病学研究近况. 湖南中医杂志 2014; 3: 3 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2014.03.079]

8 Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 991-1000 [PMID: 22613905 DOI: 10.1038/ajg.2012.131]

9 Grundmann O, Yoon SL. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: an integrative view. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 346-362 [PMID: 24574705 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.346]

10 Song J, Yang L, Su S, Piao MY, Li BL, Liang LX, Zuo GW, Tang ZM, Long YQ, Chen XL, Dai N, Mo JL, Yu Y, Yu WY, Zhang M, Wang RQ, Chen J, Hou XH. The Diagnosis Performance of the TCM Syndromes of Irritable Bowel Syndrome by Gastroenterologists Based on Modified Simple Criteria Compared to TCM Practitioners: A Prospective, Multicenter Preliminary Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 9507674 [PMID: 32695213 DOI: 10.1155/2020/9507674]

11 Fathi-Azarbayjani A, Jouyban A. Surface tension in human pathophysiology and its application as a medical diagnostic tool. *Bioimpacts* 2015; 5: 29-44 [PMID: 25901295 DOI: 10.15171/bi.2015.06]

12 Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 260-270 [PMID: 22411464 DOI: 10.1038/nrg3182]

13 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariaz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]

14 Yu J, Wells J, Wei Z, Fewtrell M. Effects of relaxation therapy on maternal psychological state, infant growth and gut microbiome: protocol for a randomised controlled trial investigating mother-infant signalling during lactation following late preterm and early term delivery. *Int Breastfeed J* 2019; 14: 50 [PMID: 31889973 DOI: 10.1186/s13006-019-0246-5]

15 Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, Watkins C, Dempsey E, Mattivi F, Tuohy K, Ross RP, Ryan CA, O' Toole PW, Stanton C. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 2017; 5: 4 [PMID: 28095889 DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y]

16 Heiss CN, Olofsson LE. The role of the gut microbiota in

development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12684 [PMID: 30614568 DOI: 10.1111/jne.12684]
17 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
18 Wang Y, Telesford KM, Ochoa-Repáraz J, Haque-Begum S, Christy M, Kasper EJ, Wang L, Wu Y, Robson SC, Kasper DL, Kasper LH. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun* 2014; 5: 4432 [PMID: 25043484 DOI: 10.1038/ncomms5432]
19 Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B, Dichgans M, Liesz A. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci* 2016; 36: 7428-7440 [PMID: 27413153 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016]
20 Maffioletti E, Minelli A, Tardito D, Gennarelli M. Blues in the Brain and Beyond: Molecular Bases of Major Depressive Disorder and Relative Pharmacological and Non-Pharmacological Treatments. *Genes (Basel)* 2020; 11 [PMID: 32961910 DOI: 10.3390/genes11091089]
21 Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6: 133-148 [PMID: 30023410 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003]
22 Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 322-332 [PMID: 30292888 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.002]
23 Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mahlakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965-977 [PMID: 26030851 DOI: 10.1038/nn.4030]
24 Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, Goichon A, Guérin C, Peltier J, Pestel-Caron M, Chan P, Vaudry D, do Rego JC, Liénard F, Pénicaud L, Fioramonti X, Ebenezer IS, Hökfelt T, Déchelotte P, Fetissov SO. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab* 2016; 23: 324-334 [PMID: 26621107 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.10.017]
25 Qiu J, Zhou L. Aryl hydrocarbon receptor promotes RORγt$^+$ group 3 ILCs and controls intestinal immunity and inflammation. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 657-670 [PMID: 23975386 DOI: 10.1007/s00281-013-0393-5]
26 Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 2 [PMID: 30719428 DOI: 10.3389/fcimb.2019.00002]
27 El-Salhy M, Mazzawi T. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 439-445 [PMID: 29493330 DOI: 10.1080/17474124.2018.1447380]
28 Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol* 2019; 10: 1136 [PMID: 31244784 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01136]
29 Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693 [PMID: 26239401 DOI: 10.1038/srep12693]
30 Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026-1039 [PMID: 28624575 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004]
31 Taylor PR, Tsoni SV, Willment JA, Dennehy KM, Rosas M, Findon H, Haynes K, Steele C, Botto M, Gordon S, Brown GD. Dectin-1 is required for beta-glucan recognition and control of fungal infection. *Nat Immunol* 2007; 8: 31-38 [PMID: 17159984 DOI: 10.1038/ni1408]
32 Hong G, Li Y, Yang M, Li G, Qian W, Xiong H, Bai T, Song J, Zhang L, Hou X. Gut fungal dysbiosis and altered bacterial-fungal interaction in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: An explorative study. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13891 [PMID: 32449259 DOI: 10.1111/nmo.13891]
33 Rustler K, Maleeva G, Bregestovski P, König B. Azologization of serotonin 5-HT$_3$ receptor antagonists. *Beilstein J Org Chem* 2019; 15: 780-788 [PMID: 30992726 DOI: 10.3762/bjoc.15.74]
34 Binetti J, Bertran L, Riesco D, Aguilar C, Martínez S, Sabench F, Porras JA, Camaron J, Castillo DD, Richart C, Auguet T. Deregulated Serotonin Pathway in Women with Morbid Obesity and NAFLD. *Life (Basel)* 2020; 10 [PMID: 33081272 DOI: 10.3390/life10100245]
35 Lu X, Wang Y, Liu C, Wang Y. Depressive disorder and gastrointestinal dysfunction after myocardial infarct are associated with abnormal tryptophan-5-hydroxytryptamine metabolism in rats. *PLoS One* 2017; 12: e0172339 [PMID: 28212441 DOI: 10.1371/journal.pone.0172339]
36 Lv Y, Li Y, Li J, Bian C, Qin C, Shi Q. A Comparative Genomics Study on the Molecular Evolution of Serotonin/Melatonin Biosynthesizing Enzymes in Vertebrates. *Front Mol Biosci* 2020; 7: 11 [PMID: 32118037 DOI: 10.3389/fmolb.2020.00011]
37 Cianchetta G, Stouch T, Yu W, Shi ZC, Tari LW, Swanson RV, Hunter MJ, Hoffman ID, Liu Q. Mechanism of Inhibition of Novel Tryptophan Hydroxylase Inhibitors Revealed by Co-crystal Structures and Kinetic Analysis. *Curr Chem Genomics* 2010; 4: 19-26 [PMID: 20556201 DOI: 10.2174/1875397301004010019]
38 Betari N, Sahlholm K, Morató X, Godoy-Marín H, Jáuregui O, Teigen K, Ciruela F, Haavik J. Inhibition of Tryptophan Hydroxylases and Monoamine Oxidase-A by the Proton Pump Inhibitor, Omeprazole-In Vitro and In Vivo Investigations. *Front Pharmacol* 2020; 11: 593416 [PMID: 33324221 DOI: 10.3389/fphar.2020.593416]
39 Wu H, Denna TH, Storkersen JN, Gerriets VA. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol Res* 2019; 140: 100-114 [PMID: 29953943 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.015]
40 Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocr Rev* 2019; 40: 1092-1107 [PMID: 30901029 DOI: 10.1210/er.2018-00283]
41 Lund ML, Egerod KL, Engelstoft MS, Dmytriyeva O, Theodorsson E, Patel BA, Schwartz TW. Enterochromaffin 5-HT cells - A major target for GLP-1 and gut microbial metabolites. *Mol Metab* 2018; 11: 70-83 [PMID: 29576437 DOI: 10.1016/j.molmet.2018.03.004]
42 Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA, Whitfield GK, Jurutka PW. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr* 2018; 13: 19 [PMID: 30008960 DOI: 10.1186/s12263-018-0605-7]
43 Löfdahl A, Tornling G, Wigén J, Larsson-Callerfelt AK, Wenglén C, Westergren-Thorsson G. Pathological Insight into 5-HT$_{2B}$ Receptor Activation in Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 22 [PMID: 33379351 DOI: 10.3390/ijms22010225]

44 Szőke H, Kovács Z, Bókkon I, Vagedes J, Szabó AE, Hegyi G, Sterner MG, Kiss Á, Kapócs G. Gut dysbiosis and serotonin: intestinal 5-HT as a ubiquitous membrane permeability regulator in host tissues, organs, and the brain. *Rev Neurosci* 2020; 31: 415-425 [PMID: 32007948 DOI: 10.1515/revneuro-2019-0095]

45 Mandić AD, Woting A, Jaenicke T, Sander A, Sabrowski W, Rolle-Kampcyk U, von Bergen M, Blaut M. Clostridium ramosum regulates enterochromaffin cell development and serotonin release. *Sci Rep* 2019; 9: 1177 [PMID: 30718836 DOI: 10.1038/s41598-018-38018-z]

46 Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang XT, Takakura S, Aiba Y, Koga Y, Sudo N. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS One* 2017; 12: e0180745 [PMID: 28683093 DOI: 10.1371/journal.pone.0180745]

47 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]

48 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J* 2015; 29: 1395-1403 [PMID: 25550456 DOI: 10.1096/fj.14-259598]

49 Ge Z, Duan Z, Yang H, Zhang S, Zhang S, Wang L, Yang D, Sun X, Zhang Z, Su L, Zhu H, Zhou D, Liu B, Shi H, Yu J, Yang H, Chang Q, Zhang N, Wu D, Chen JDZ. Home-Based Transcutaneous Neuromodulation Improved Constipation via Modulating Gastrointestinal Hormones and Bile Acids. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018; 2018: 2086163 [PMID: 29853946 DOI: 10.1155/2018/2086163]

50 Roshchina VV. New Trends and Perspectives in the Evolution of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells. *Adv Exp Med Biol* 2016; 874: 25-77 [PMID: 26589213 DOI: 10.1007/978-3-319-20215-0_2]

51 O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48 [PMID: 25078296 DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027]

52 Abdul Rahim MBH, Chilloux J, Martinez-Gili L, Neves AL, Myridakis A, Gooderham N, Dumas ME. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol* 2019; 56: 493-500 [PMID: 30903435 DOI: 10.1007/s00592-019-01312-x]

53 Knight EM, Zhu J, Förster J, Luo H. Microorganisms for the production of 5-hydroxytryptophan. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2013 [DOI: 10.1093/mnras/stt2484]

54 Ganguly S, Coon SL, Klein DC. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 127-137 [PMID: 12111543 DOI: 10.1007/s00441-002-0579-y]

55 Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1239-1249 [PMID: 19650771 DOI: 10.1111/j.1365-]

56 Billett EE. Monoamine oxidase (MAO) in human peripheral tissues. *Neurotoxicology* 2004; 25: 139-148 [PMID: 14697888 DOI: 10.1016/S0161-813X(03)00094-9]

57 Nzakizwanayo J, Dedi C, Standen G, Macfarlane WM, Patel BA, Jones BV. Escherichia coli Nissle 1917 enhances bioavailability of serotonin in gut tissues through modulation of synthesis and clearance. *Sci Rep* 2015; 5: 17324 [PMID: 26616662 DOI: 10.1038/srep17324]

58 Wang YM, Ge XZ, Wang WQ, Wang T, Cao HL, Wang BL, Wang BM. Lactobacillus rhamnosus GG supernatant upregulates serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells and mice intestinal tissues. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1239-1248 [PMID: 26088715 DOI: 10.1111/nmo.12615]

59 Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG; Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-176 [PMID: 22730468 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167]

60 Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019; 68: 1108-1114 [PMID: 30670574 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317503]

61 Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium.. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 2019; 569: 641-648 [PMID: 31142853 DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8]

62 Verdier C, Denis S, Gasc C, Boucinha L, Uriot O, Delmas D, Dore J, Le Camus C, Schwintner C, Blanquet-Diot S. An Oral FMT Capsule as Efficient as an Enema for Microbiota Reconstruction Following Disruption by Antibiotics, as Assessed in an In Vitro Human Gut Model. *Microorganisms* 2021; 9 [PMID: 33670255 DOI: 10.3390/microorganisms9020358]

63 Yang J, Wang P, Liu T, Lin L, Li L, Kou G, Zhou R, Li P, Li Y. Involvement of mucosal flora and enterochromaffin cells of the caecum and descending colon in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Microbiol* 2021; 21: 316 [PMID: 34773967 DOI: 10.1186/s12866-021-02380-2]

64 Barandouzi ZA, Lee J, Del Carmen Rosas M, Chen J, Henderson WA, Starkweather AR, Cong XS. Associations of neurotransmitters and the gut microbiome with emotional distress in mixed type of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2022; 12: 1648 [PMID: 35102266 DOI: 10.1038/s41598-022-05756-0]

65 Ge X, Ding C, Zhao W, Xu L, Tian H, Gong J, Zhu M, Li J, Li N. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med* 2017; 15: 13 [PMID: 28086815 DOI: 10.1186/s12967-016-1105-4]

66 Waclawiková B, Bullock A, Schwalbe M, Aranzamendi C, Nelemans SA, van Dijk G, El Aidy S. Gut bacteria-derived 5-hydroxyindole is a potent stimulant of intestinal motility via its action on L-type calcium channels. *PLoS Biol* 2021; 19: e3001070 [PMID: 33481771 DOI: 10.1371/journal.pbio.3001070]

67 Karaki S, Mitsui R, Hayashi H, Kato I, Sugiya H, Iwanaga T, Furness JB, Kuwahara A. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res* 2006; 324: 353-360 [PMID: 16453106 DOI: 10.1007/s00441-005-0140-x]

68 Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth* 2019; 123: 637-654 [PMID: 31551115 DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.026]

69 van Thiel IAM, Botschuijver S, de Jonge WJ, Seppen J. Painful interactions: Microbial compounds and visceral pain. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866: 165534 [PMID: 31634534 DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165534]

70 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]

71 Guzel T, Mirowska-Guzel D. The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. *Molecules* 2022; 27 [PMID: 35268781 DOI: 10.3390/molecules27051680]

72 Mishima Y, Ishihara S. Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34638577 DOI: 10.3390/ijms221910235]

73 Zhang Y, Zhang H, Zhang W, Zhang Y, Wang W, Nie L.

LncRNA XIST modulates 5-hydroxytrytophan-induced visceral hypersensitivity by epigenetic silencing of the SERT gene in mice with diarrhea-predominant IBS. *Cell Signal* 2020; 73: 109674 [PMID: 32446903 DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109674]
74 Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, Cartier C, Delmas E, Dapoigny M, Fioramonti J, Bernalier-Donadille A. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e272-e282 [PMID: 23433203 DOI: 10.1111/nmo.12103]
75 Kato S. Role of serotonin 5-HT_3 receptors in intestinal inflammation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1406-1409 [PMID: 23995650 DOI: 10.1248/bpb.b13-00363]
76 Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract - revisited. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 681-689 [PMID: 24694282 DOI: 10.3109/00365521.2014.898326]
77 Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68: 1516-1526 [PMID: 31076401 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427]
78 D'Antongiovanni V, Pellegrini C, Fornai M, Colucci R, Blandizzi C, Antonioli L, Bernardini N. Intestinal epithelial barrier and neuromuscular compartment in health and disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1564-1579 [PMID: 32327906 DOI: 10.3748/wjg.v26.i14.1564]
79 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]
80 Li X, Liu Q, Yu J, Zhang R, Sun T, Jiang W, Hu N, Yang P, Luo L, Ren J, Wang Q, Wang Y, Yang Q. Costunolide ameliorates intestinal dysfunction and depressive behaviour in mice with stress-induced irritable bowel syndrome via colonic mast cell activation and central 5-hydroxytryptamine metabolism. *Food Funct* 2021; 12: 4142-4151 [PMID: 33977961 DOI: 10.1039/d0fo03340e]
81 Fu R, Li Z, Zhou R, Li C, Shao S, Li J. The mechanism of intestinal flora dysregulation mediated by intestinal bacterial biofilm to induce constipation. *Bioengineered* 2021; 12: 6484-6498 [PMID: 34517785 DOI: 10.1080/21655979.2021.1973356]
82 Siopi E, Chevalier G, Katsimpardi L, Saha S, Bigot M, Moigneu C, Eberl G, Lledo PM. Changes in Gut Microbiota by Chronic Stress Impair the Efficacy of Fluoxetine. *Cell Rep* 2020; 30: 3682-3690.e6 [PMID: 32187541 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.02.099]
83 Hagbom M, De Faria FM, Winberg ME, Westerberg S, Nordgren J, Sharma S, Keita ÅV, Loitto V, Magnusson KE, Svensson L. Neurotrophic Factors Protect the Intestinal Barrier from Rotavirus Insult in Mice. *mBio* 2020; 11 [PMID: 31964731 DOI: 10.1128/mBio.02834-19]
84 Edogawa S, Edwinson AL, Peters SA, Chikkamenahalli LL, Sundt W, Graves S, Gurunathan SV, Breen-Lyles M, Johnson S, Dyer R, Graham R, Chen J, Kashyap P, Farrugia G, Grover M. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2020; 69: 62-73 [PMID: 30923071 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317416]
85 Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, Marasco G, Stanghellini V. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr* 2021; 8: 718356 [PMID: 34589512 DOI: 10.3389/fnut.2021.718356]
86 Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A Potent Immune Cell Modulator in Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2020; 11: 186 [PMID: 32117308 DOI: 10.3389/fimmu.2020.00186]
87 Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2433-2448 [PMID: 24627581 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2433]
88 Hornby PJ. Drug discovery approaches to irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: 809-824 [PMID: 26193876 DOI: 10.1517/17460441.2015.1049528]
89 Spiller R, Major G. IBS and IBD - separate entities or on a spectrum? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 613-621 [PMID: 27667579 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.141]
90 Pretorius L, Smith C. The trace aminergic system: a gender-sensitive therapeutic target for IBS? *J Biomed Sci* 2020; 27: 95 [PMID: 32981524 DOI: 10.1186/s12929-020-00688-1]
91 Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F, Wang BM. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8137-8148 [PMID: 27688655 DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8137]
92 Zhang J, Zhu S, Ma N, Johnston LJ, Wu C, Ma X. Metabolites of microbiota response to tryptophan and intestinal mucosal immunity: A therapeutic target to control intestinal inflammation. *Med Res Rev* 2021; 41: 1061-1088 [PMID: 33174230 DOI: 10.1002/med.21752]
93 Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. Duodenal Chemosensing of Short-Chain Fatty Acids: Implications for GI Diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 35 [PMID: 31289927 DOI: 10.1007/s11894-019-0702-9]
94 Mazzawi T, El-Salhy M. Effect of diet and individual dietary guidance on gastrointestinal endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med* 2017; 40: 943-952 [PMID: 28849091 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3096]
95 El-Salhy M. Possible role of intestinal stem cells in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1427-1438 [PMID: 32308344 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1427]
96 Mazzawi T, El-Salhy M. Dietary guidance and ileal enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1398-1404 [PMID: 27588061 DOI: 10.3892/etm.2016.3491]
97 El-Salhy M, Gilja OH, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Duodenal chromogranin a cell density as a biomarker for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 462856 [PMID: 25028588 DOI: 10.1155/2014/462856]
98 El-Salhy M, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. The role of diet in the pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol* 2021; 40: 111-119 [PMID: 33666892 DOI: 10.1007/s12664-020-01144-6]
99 Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 1091-1120 [PMID: 28858536 DOI: 10.1177/0269881117725915]
100 Cowan CSM, Hoban AE, Ventura-Silva AP, Dinan TG, Clarke G, Cryan JF. Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *Bioessays* 2018; 40 [PMID: 29148060 DOI: 10.1002/bies.201700172]
101 Mathee K, Cickovski T, Deoraj A, Stollstorff M, Narasimhan G. The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Med Microbiol* 2020; 69: 14-24 [PMID: 31821133 DOI: 10.1099/jmm.0.001112]
102 Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, Jin L, Chen X. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation* 2020; 17: 25 [PMID: 31952509 DOI: 10.1186/s12974-020-1705-z]
103 Peter J, Fournier C, Durdevic M, Knoblich L, Keip B, Dejaco C, Trauner M, Moser G. A Microbial Signature of Psychological Distress in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosom Med* 2018; 80: 698-709 [PMID: 30095672 DOI: 10.1097/PSY.0000000000000630]
104 Liu Y, Zhang L, Wang X, Wang Z, Zhang J, Jiang R, Wang X, Wang K, Liu Z, Xia Z, Xu Z, Nie Y, Lv X, Wu X, Zhu H, Duan L. Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With

Depression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1602-1611.e5 [PMID: 27266978 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.033]
105 Gunn D, Garsed K, Lam C, Singh G, Lingaya M, Wahl V, Niesler B, Henry A, Hall IP, Whorwell P, Spiller R. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT_3 receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 538-546 [PMID: 31342534 DOI: 10.1111/apt.15420]
106 Fukudo S, Nakamura M, Hamatani T, Kazumori K, Miwa H. Efficacy and Safety of 5-HT4 Receptor Agonist Minesapride for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 538-546.e8 [PMID: 32184185 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.019]
107 Lin WT, Liao YJ, Peng YC, Chang CH, Lin CH, Yeh HZ, Chang CS. Relationship between use of selective serotonin reuptake inhibitors and irritable bowel syndrome: A population-based cohort study. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3513-3521 [PMID: 28596687 DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3513]
108 Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med* 2019; 70: 335-351 [PMID: 30403550 DOI: 10.1146/annurev-med-111717-122956]
109 Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, Hoffmann C, Grunberg S, Bittinger K, Baldassano RN, Lewis JD, Bushman FD, Wu GD. Fungal Signature in the Gut Microbiota of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1948-1956 [PMID: 26083617 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000454]
110 Luo M, Zhuang X, Tian Z, Xiong L. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 14 [PMID: 33407171 DOI: 10.1186/s12876-020-01577-5]
111 Li WT, Luo QQ, Wang B, Chen X, Yan XJ, Qiu HY, Chen SL. Bile acids induce visceral hypersensitivity via mucosal mast cell-to-nociceptor signaling that involves the farnesoid X receptor/nerve growth factor/transient receptor potential vanilloid 1 axis. *FASEB J* 2019; 33: 2435-2450 [PMID: 30260705 DOI: 10.1096/fj.201800935RR]

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$^{e}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 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11月8日; 30(21): 950-955

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.950

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

文献综述 REVIEW

冷圈套器切除技术在结直肠息肉的临床应用进展

朱晓佳, 杨 力

朱晓佳, 杨力, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科 江西省景德镇市 333000

朱晓佳, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

基金项目: 江西省卫健委科技计划项目, No. 20197262.

作者贡献分布: 本文综述由朱晓佳完成, 杨力审校.

通讯作者: 杨力, 主任医师, 333000, 江西省景德镇市珠山区东郊新厂陶阳路76号, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科. yanglijdz@sina.com

收稿日期: 2022-06-29
修回日期: 2022-08-24
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-11-08

Progression in clinical application of cold snare resection technique in colorectal polyps

Xiao-Jia Zhu, Li Yang

Xiao-Jia Zhu, Li Yang, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi Provincial Health Commission Science and Technology Project, No. 20197262.

Corresponding author: Li Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, No. 76 Taoyang Road, Dongjiao Xinchang, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. yanglijdz@sina.com

Received: 2022-06-29
Revised: 2022-08-24
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-11-08

Abstract

The cold snare resection technique has been recommended by European and American societies and gradually applied in clinical practice. However, due to the operating habits of endoscopists and the insufficient understanding of the cold resection technique, it has not been fully used in colorectal polyps. In this paper, we review the application status of cold snare resection technique, its use in patients treated with antithrombotic drugs, and postoperative histological changes.

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

Key Words: Cold snare polypectomy; Cold endoscopic mucosal resection; Colorectal polyps

Citation: Zhu XJ, Yang L. Progress in clinical application of cold snare resection technique in colorectal polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(21): 950-955
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/950.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.950

摘要

冷圈套器切除技术已被欧美等学会推荐逐步应用于临床, 然而, 由于内镜医师的操作习惯以及对冷切除技术的认识尚不充分, 使得冷圈套器切除技术在结直肠息肉中并未得到充分的应用. 本文现就冷圈套器切除技术的应用现状、在使用抗血栓药物患者中的应用及其术后组织学改变等几个问题, 结合国内外文献进行了综述.

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

关键词: 冷圈套器息肉切除术; 冷内镜黏膜切除术; 结直肠息肉

核心提要: 冷圈套器切除术虽已被欧美等学会推荐逐步应用于临床, 然而, 基于问卷调查的研究提示, 临床操作

中, 冷切除技术的应用仍然还远远不足. 冷圈套息肉完全切除率与常规热切除相似, 不良反应发生率低, 术后出血率低, 建议使用抗血栓药物的患者尽可能使用冷切除技术.

文献来源: 朱晓佳, 杨力. 冷圈套器切除技术在结直肠息肉的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 950-955
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/950.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.950

0 引言

内镜热圈套器息肉切除术(hot snare polypectomy, HSP)是结直肠息肉常用的治疗手段. 近年来, 随着技术的发展, 冷圈套器息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP)以及冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)已逐步应用于临床, 并被欧洲、美国以及日本内镜学会推荐用于切除结直肠微小息肉(≤5 mm)和小息肉(6 mm-9mm), 以及部分10 mm-19 mm的无蒂息肉[1-3]. 然而, 在实际临床应用过程中, 由于内镜医师的操作习惯以及对冷切除技术的认识尚不充分, 使得冷圈套器切除技术在结直肠息肉中并未得到充分的应用[4,5]. 为更好的了解这一技术, 本文现就其临床应用进展加以综述如下.

1 冷圈套器切除技术的应用现状

Willems等[4]于2017-07/2018-05对全球808名内镜医师进行了问卷调查, 结果发现CSP的使用较前有大幅增加, 分别有17.5%, 67.0%, 55.2%, 4.6%的内镜医师报告首选CSP切除1 mm-3 mm, 4 mm-5 mm, 6 mm-10 mm, 10 mm-20 mm结直肠息肉. Tate等[5]在2017-07问卷调查了707名欧美国家的内镜医师, 对于3 mm, 8 mm, 10 mm, 15 mm, 20 mm结直肠无蒂息肉分别有65.6%, 43.3%, 23.9%, 12.4%, 3.3%的内镜医师会选择使用CSP. 韩国学者Yang等[6]于2018-10/2019-01调查了154名亚洲地区的内镜医师, 发现分别有16.9%, 31.2%, 3.9%的内镜医师报告选择CSP切除≤5 mm, 6 mm-9 mm, 10 mm-19 mm无蒂或平坦息肉. 日本学者Hotta等[7]报道了一项2017-12/2018-01期间进行的大规模调查, 共有790家医疗机构参与, 发现近70%的癌症中心和大学附属医院以及约60%的社区医院采用了CSP, 但不到1/2的诊所采用了CSP. 国内长海医院王润东等[8]于2019-11/2020-01对国内207名内镜医师进行了问卷调查, 结果显示分别仅有4.8%, 19.3%, 0%的内镜医师报告选择CSP切除3 mm, 7 mm, 15 mm无蒂息肉. 基于上述的调查, 可以初步发现我国内镜医师在冷圈套器切除技术的应用, 特别是在<10 mm结直肠息肉中明显滞后于欧美及其它亚洲地区. 值得注意的是, 问卷调查中内镜医师自我报告的息肉切除情况与其实际临床操作是否一致, 对此美国学者Kadle等[9]进行了研究, 作者于2018-11对佛罗里达州立大学的26名内镜医师进行了问卷调查, 之后回顾性分析2016-01/2018-09间所有参与调查的内镜医师实际的息肉切除记录, 结果发现问卷调查中分别有10.5%与89.5%的内镜医师报告选择CSP切除1 mm-3 mm,4 mm-9 mm无蒂息肉, 然而, 在实际的切除记录中却发现仅有5.8%与26.6%的1 mm-3 mm, 4 mm-9mm无蒂息肉使用CSP切除, 显示自我报告的息肉切除情况与实际的临床实践之间存在显著差异. 提示在真实世界的临床操作中, 尽管已有多项相关指南出现, 但冷切除技术的临床应用仍然还远远不足.

2 冷圈套器切除技术在结直肠息肉中的应用

2.1 结直肠微小息肉(≤5 mm) 一项包括5项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)共计721个息肉的荟萃分析, 比较了CSP、大开口活检钳息肉钳除术(jumbo forceps polypectomy, JFP)与冷活检息肉钳除术(cold forceps polypectomy, CFP)治疗≤7 mm结直肠息肉, 结果发现CSP的不完全切除率显著低于CFP, 而JFP的不完全切除率趋向低于CFP但差异无统计学意义[10]. 另一项包括4项研究的荟萃分析进一步比较了CSP与JFP治疗≤5 mm的结直肠微小息肉, 结果显示CSP的不完全切除率略低于JFP(7.2% *vs* 10.2%), 但两者并无统计学差异[11]. 因此目前推荐首选CSP切除结直肠微小息肉[1,2]. 在CSP操作困难, 技术上难以实施时, 欧洲内镜学会推荐1 mm-3 mm息肉可考虑CFP[1], 而美国指南则进一步限定为≤2 mm息肉, 并建议使用JFP[2].

2.2 结直肠小息肉(6 mm-9 mm) 目前已有7项荟萃分析评估了CSP与HSP切除<10 mm结直肠息肉的疗效(见表1), 结果显示两者完全切除率并无统计学差异[12-18]; CSP组即刻出血高于HSP组[15,16], 但需要治疗的出血两组无统计学差异[16]; 两组术后延迟出血率无统计学差异[12,14-16]; CSP的治疗操作时间明显少于HSP组[12-14,16]; 两组术后息肉标本回收率相似[14,15]. 另有一项包括7项RCT共计968个息肉的荟萃分析, 评估使用专用冷圈套器与常规热圈套器进行CSP的疗效, 发现使用专用冷圈套器行CSP的组织学完全切除率优于常规圈套器, 但两者术后息肉标本回收率相似[19].

有文献报道CSP切除6 mm-9 mm结直肠息肉的不完全切除率明显高于常规内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)(8.5% *vs* 1.5%)[20]. C-EMR是在CSP技术基础上结合了黏膜下注射水垫, Li等[21]的一项前瞻性研究显示C-EMR与常规EMR切除6 mm-10 mm息肉的组织学完全切除率相似(97.7% *vs* 100%). 另有

表 1　7项荟萃分析比较CSP *vs* HSP切除结直肠小息肉

参考文献	纳入文献(息肉大小)	方法	结果
Fujiya等[12], 2016	6项RCT(<10 mm)	CSP *vs* HSP	两组间完全切除率无显著差异; 两组间延迟出血率无显著差异; CSP组平均操作时间明显少于HSP组
Tranquillini等[13], 2018	6项RCT(<10 mm)	CSP *vs* HSP	两组间完全切除率无统计学差异; CSP组操作时间明显少于HSP组
Shinozak等[14], 2018	8项RCT(<10 mm)	CSP *vs* HSP	两组间完全切除率相似; 两组间息肉回收率相似; HSP组延迟出血率高于CSP组, 但无统计学差异; HSP组总结肠镜检查时间、息肉切除时间明显长于CSP组
Jegadeesan等[15], 2019	3项RCT(4 mm–10 mm)	CSP *vs* HSP	两组间不完全切除率无差异(4.7% *vs* 2.4%); CSP组即刻出血多于HSP组(6.6% *vs* 3.3%); 两组间延迟出血率无差异(0% *vs* 0.4%); 两组间息肉回收率无差异(98.1% *vs* 99%)
Qu等[16], 2019	12项RCT(≤10 mm)	CSP *vs* HSP	两组间完全切除率无统计学差异; CSP组即刻出血多于HSP组, 但需要治疗的出血无统计学差异; 两组间息肉切除术后出血无统计学差异; CSP组操作时间少于HSP组
Kawamura等[17], 2020	12项RCT与3项前瞻性观察研究(≤10 mm)	CSP *vs* HSP	两组间完全切除率无统计学差异; CSP组无延迟出血发生
Djinbachian等[18], 2020	32项研究(1 mm–20 mm)	CSP *vs* HSP	两组间1 mm–10 mm息肉的不完全切除率无差异

CSP: 冷圈套器息肉切除术; HSP: 热圈套器息肉切除术; RCT: 随机对照试验.

表 2　4项系统评价评估冷圈套器切除≥10 mm结直肠无蒂息肉

参考文献	纳入文献(息肉大小/个数)	方法	结果
Thoguluva Chandrasekar等[27], 2019	8项研究(522个/10 mm–60 mm)	CSP/C–EMR	完全切除率为99.3%; 术中与术后出血率分别为0.7%与0.5%; 无穿孔发生; 随访154 d–258 d, 总体息肉残留率为4.1%; 其中腺瘤与SSL残留率分别为11.1%与1.0%
Takeuchi等[28], 2022	14项研究(–/>10 mm)	CSP/C–EMR	术中与术后出血率低; 无穿孔发生; 适用于>10 mm的SSL, 而不适用于大的腺瘤
Li等[29], 2022	10项研究(1727个/10 mm–40 mm SSL)	CSP/C–EMR	总体技术成功率、不良事件分别为100%、0.7%; 总体SSL残留率2.9%, ≥20 mm SSL的残留率高于10 mm–19 mm者(4.7% *vs* 3.1%)
Thoguluva Chandrasekar等[30], 2020	14项研究(1137个/574个≥20 mm SSL)	CSP/C–EMR	总体SSL残留率4.3%; ≥20 mm SSL的残留率高于10 mm–19 mm者 (5.9% *vs* 1.4%); C–EMR切除SSL的术后延迟出血率低于EMR(0% *vs* 2.3%)

CSP: 冷圈套器息肉切除术; C–EMR: 冷内镜黏膜切除术; SSL: 锯齿状病变.

2项前瞻性非劣性研究比较了C-EMR与常规EMR切除≤10 mm结直肠腺瘤的疗效, 结果显示C-EMR的组织学完全切除率并不劣于常规EMR, 两组术后出血率亦无差异[22,23].

目前冷圈套器切除术多用于结直肠无蒂息肉, 对于有蒂息肉亦有部分学者进行了有益的尝试. Arimoto等[24]的一项回顾性资料显示CSP切除<10 mm有蒂息肉的即刻出血率明显高于HSP(38.2% *vs* 3.5%), 但延迟出血率却低于HSP(0% *vs* 4.7%). Fatima等[25]的一项前瞻性研究评估了CSP切除≤10 mm结直肠有蒂息肉的即刻出血情况, 结果发现CSP的即刻出血率为30.1%, 其中近一半无需内镜干预可自行止血, 全组无延迟出血及穿孔发生. 另一项前瞻性研究同样发现CSP切除<10mm结直肠有蒂息肉的整块切除率为100%, 术后即刻出血率为28.9%, 无延迟出血发生, 其中息肉≥6 mm是即刻出血的独立危险因素[26]. 尽管CSP在<10 mm有蒂息肉中初步显示出较好的治疗前景, 但由于目前的研究尚少, 仍需进一步的前瞻性研究证实.

2.3 结直肠无蒂息肉(≥10 mm) 近年来已有4项系统评价及荟萃分析评估了冷圈套器切除≥10 mm结直肠无蒂息肉的疗效(表2), 结果发现冷圈套器切除≥10 mm结直肠腺瘤的残留率达11.1%[27], 考虑到局部复发的风险, 不建议用于切除大的腺瘤[28]; 冷圈套器切除锯齿状病变(sessile serrated lesions, SSL)总体技术成功率、不良事件分

别为100%、0.7%[29], 总体SSL残留率为1.0%-4.3%[27,29,30], ≥20 mm SSL的残留率高于10 mm-19 mm者[29,30], 与常规EMR比较, C-EMR切除SSL的术后延迟出血率更低[30]. 近期来自日本的一项大样本的前瞻性研究, 使用CSP成功切除474个≥10 mm SSL, 即刻出血率为3%, 无延迟出血, 中位随访7 mo未见复发[31]. Tate等[32]的一项多中心回顾性研究比较了C-EMR与常规EMR切除≥20 mm SSL, 显示两组技术成功率相似(100% *vs* 99%), 随访结果表明两组6 mo(4.3% *vs* 4.6%) 与18 mo(2.0% *vs* 1.2%)的复发率并无统计学差异. 进一步显示冷切除技术可有效的用于切除≥10 mm SSL.

3 冷圈套器切除技术在使用抗血栓药物患者中的应用

近年美国及欧洲均颁布了内镜检查围手术期抗血栓药物的管理, 但其中并未针对冷圈套器切除提出具体的推荐意见[33,34]. 最新的一项包括17项研究的系统评价及荟萃分析, 评估了CSP(96%的息肉<10 mm)围手术期抗血栓药物的安全性, 结果发现CSP围手术期接受抗血栓药物的患者总体即刻出血率与延迟出血率分别为10.5%与1.6%, 明显高于未使用者; 接受抗血小板药物或抗凝剂可增加延迟出血的风险, 接受直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOACs)(2.5%)或多种抗血栓药物(3.9%)的风险更高; 微小息肉或无需止血夹止血的简单病灶其延迟出血风险较低(0.4%与0.18%); 围手术期使用或未使用抗血栓药物的血栓栓塞风险相似; CSP围手术期使用抗血小板药物和华法林是可行的, 特别是对于微小息肉, 但使用DOAC或多种抗血栓药物的患者即使应用止血夹也会出现较高的出血风险, 应考虑停药[35]. Lau等[36]的一项包括547例患者的大样本倾向匹配评分分析, 评估了接受抗血栓药物患者息肉切除术后预防性使用止血夹的疗效, 结果显示冷圈套器切除术后出血明显低于热切除方法, 亚组分析表明预防性止血夹有助于降低使用DOAC患者息肉切除术后出血的风险, 建议使用抗血栓药物的患者尽可能使用冷切除技术. 日本学者同样认为接受抗血栓药物的患者CSP术后出血风险可能低于内镜热切除术[3]. 对于CSP术前停用DOAC的患者, Morita等[37]的一项包括468例患者(息肉<10 mm)的前瞻性队列研究, 比较了仅在手术当天停用并在第2天恢复DOAC对CSP术后出血的影响, 结果发现手术当天停用DOAC的即刻出血率(6.1% *vs* 25.5%)与延迟出血率(0% *vs* 8.5%)均明显低于继续使用DOAC者, 表明仅在手术当天停用DOAC可以安全有效地实施CSP治疗. 简而言之, 基于现有的文献, 在使用抗血栓药物的患者当中, 相较于内镜热切除技术, 冷圈套器切除显示出更有希望的应用前景.

4 冷圈套器切除技术后相关组织学改变

冷圈套器切除结直肠息肉后, 有时部分未被切割的组织可残留于创面, 形成一突出的组织物(cold snare defect protrusions, CSDPs)[38]. 多项研究报道CSP切除≤10 mm结直肠息肉术后CSDPs发生率为11.3%-34%[38-40], 随息肉直径增大, CSDPs发生率趋向增加[40,41]. 多因素分析显示息肉直径≥6 mm、切除时间≥5 s是CSDPs发生的危险因素[38,39]. CSDPs的活检组织学显示主要是黏膜下及黏膜肌层组织, 并非血管结构或残留息肉[38]. CSP术后CSDPs中94%存在黏膜下层组织, 76%-81%存在黏膜肌层, 认为术后创面出现CSDPs提示黏膜层可能切除不完全[38,39].

一项前瞻性研究比较CSP与HSP切除≤10 mm结直肠息肉, 结果显示两者术后标本包含有黏膜肌层的比例相似(92% *vs* 96%), 但CSP术后标本包含有黏膜下层组织的比例明显低于HSP(24.0% *vs* 81.5%), 标本黏膜下层组织厚度CSP也明显低于HSP(51 μm *vs* 933 μm)[42]. 另一项回顾性研究评估了CSP与HSP切除6 mm-9mm结直肠息肉术后标本的组织学深度, 发现CSP术后标本包含黏膜肌层(57% *vs* 92%)与黏膜下层组织(29% *vs* 83%)的比例均明显低于HSP, 标本黏膜下层组织厚度CSP也明显低于HSP(52 μm *vs* 623 μm)[43]. 表明CSP切除深度较浅, 仅少部分达黏膜下浅层. 值得注意的是, 尽管CSP术后标本多包含有黏膜肌层, 有研究对CSP术后创面底部进行活检, 发现62%的创面中仍可见残留黏膜肌组织[39]. 提示不少患者的黏膜肌层并未得到完整切除[3]. 近期来自日本的一项前瞻性随机对照研究, 评估了黏膜下注射生理盐水是否提高≤10 mm结直肠息肉的黏膜肌层完整切除率以及切除深度, 结果发现C-EMR的黏膜肌层完整切除率并不优于CSP(43.9% *vs* 53.3%), 术后标本包含有黏膜下层组织的比例两组亦无差异(17.5% *vs* 23%)[44]. 显示黏膜下注射生理盐水并不能提高CSP的切除深度, 临床切除更深层次的黏膜下组织可能需要使用高频电切除而不是单纯的黏膜下注射.

5 结语

总之, 冷圈套器切除是不同于常规热切除的一种结直肠息肉切除技术, CSP或C-EMR为<10 mm息肉以及部分≥10 mm无蒂息肉提供了一种安全有效的治疗措施. 随着该技术的进一步应用, 以及对于其术后相关组织学特点的深入了解, 将更有利于临床进一步的推广使用.

6 参考文献

1 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann

E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297 [PMID: 28212588 DOI: 10.1055/s-0043-102569.]
2 Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, Robertson DJ, Shaukat A, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 486-519 [PMID: 32067745 DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.029]
3 Uraoka T, Takizawa K, Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano HO, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Fujimoto K, Inoue H. Guidelines for Colorectal Cold Polypectomy (supplement to "Guidelines for Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection/Endoscopic Mucosal Resection"). *Dig Endosc* 2022; 34: 668-675 [PMID: 35113465 DOI: 10.1111/den.14250]
4 Willems P, Orkut S, Ditisheim S, Pohl H, Barkun A, Djinbachian R, Bouin M, von Renteln D. An international polypectomy practice survey. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 497-502 [PMID: 32267187 DOI: 10.1080/00365521.2020.1749297]
5 Tate DJ, Desomer L, Heitman SJ, Forbes N, Burgess NG, Awadie H, Gralnek IM, Geldof J, De Looze D, Rex D, Anderson J, Bourke MJ. Clinical implications of decision making in colorectal polypectomy: an international survey of Western endoscopists suggests priorities for change. *Endosc Int Open* 2020; 8: E445-E455 [PMID: 32118117 DOI: 10.1055/a-1079-4298]
6 Yang DH, Luvsandagva B, Tran QT, Fauzi A, Piyachaturawat P, Soe T, Wong Z, Byeon JS. Colonoscopic Polypectomy Preferences of Asian Endoscopists: Results of a Survey-Based Study. *Gut Liver* 2021; 15: 391-400 [PMID: 32839364 DOI: 10.5009/gnl20140]
7 Hotta K, Matsuda T, Tanaka K. Large-scale questionnaire on the usage of cold snare polypectomy for colorectal polyps in Japanese clinical practice. *Dig Endosc* 2020; 32: 993 [PMID: 32449546 DOI: 10.1111/den.13748]
8 王润东, 赵胜兵, 潘鹏, 王树玲, 常欣, 顾伦, 贺子轩, 吴佳艺, 夏天, 柏愚, 李兆申. 国内结肠镜开展及肠镜医师认知情况调查. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 115-119 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201011-00825]
9 Kadle N, Westerveld DR, Banerjee D, Jacobs C, Gesiotto F, Moon N, Forde JJ, Conti M, Hatamleh D, Taylor R, Brar T, Riverso M, Jawaid S, Perbtani YB, Zhang Y, Draganov PV, Beyth R, Yang D. Discrepancy between self-reported and actual colonoscopy polypectomy practices for the removal of small polyps. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 655-662.e2 [PMID: 31669181 DOI: 10.1016/j.gie.2019.10.024]
10 Raad D, Tripathi P, Cooper G, Falck-Ytter Y. Role of the cold biopsy technique in diminutive and small colonic polyp removal: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 508-515 [PMID: 26545637 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.038]
11 Srinivasan S, Siersema PD, Desai M. Is jumbo biopsy forceps comparable to cold snare for diminutive colorectal polyps? - a meta-analysis. *Endosc Int Open* 2021; 9: E9-E13 [PMID: 33403230 DOI: 10.1055/a-1293-6965]
12 Fujiya M, Sato H, Ueno N, Sakatani A, Tanaka K, Dokoshi T, Fujibayashi S, Nomura Y, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Moriichi K, Watari J, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of cold vs hot polypectomy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5436-5444 [PMID: 27340361 DOI: 10.3748/wjg.v22.i23.5436]
13 Tranquillini CV, Bernardo WM, Brunaldi VO, Moura ET, Marques SB, Moura EGH. Best polypectomy technique for small and diminutive colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol* 2018; 55: 358-368 [PMID: 30785519 DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-79]
14 Shinozaki S, Kobayashi Y, Hayashi Y, Sakamoto H, Lefor AK, Yamamoto H. Efficacy and safety of cold versus hot snare polypectomy for resecting small colorectal polyps: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2018; 30: 592-599 [PMID: 29675857 DOI: 10.1111/den.13173]
15 Jegadeesan R, Aziz M, Desai M, Sundararajan T, Gorrepati VS, Chandrasekar VT, Jayaraj M, Singh P, Saeed A, Rai T, Choudhary A, Repici A, Hassan C, Fuccio L, Sharma P. Hot snare vs. cold snare polypectomy for endoscopic removal of 4-10mm colorectal polyps during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Endosc Int Open* 2019; 7: E708-E716 [PMID: 31073538 DOI: 10.1055/a-0808-3680]
16 Qu J, Jian H, Li L, Zhang Y, Feng B, Li Z, Zuo X. Effectiveness and safety of cold versus hot snare polypectomy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 49-58 [PMID: 30176072 DOI: 10.1111/jgh.14464]
17 Kawamura T, Takeuchi Y, Yokota I, Takagaki N. Indications for Cold Polypectomy Stratified by the Colorectal Polyp Size: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Anus Rectum Colon* 2020; 4: 67-78 [PMID: 32346645 DOI: 10.23922/jarc.2019-039]
18 Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 159: 904-914.e12 [PMID: 32437747 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.018]
19 Jung YS, Park CH, Nam E, Eun CS, Park DI, Han DS. Comparative efficacy of cold polypectomy techniques for diminutive colorectal polyps: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc* 2018; 32: 1149-1159 [PMID: 28812188 DOI: 10.1007/s00464-017-5786-4]
20 Zhang Q, Gao P, Han B, Xu J, Shen Y. Polypectomy for complete endoscopic resection of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 733-740 [PMID: 28647136 DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.010]
21 Li D, Wang W, Xie J, Liu G, Wang R, Jiang C, Ye Z, Xu B, He X, Hong D. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 362-370 [PMID: 32150478 DOI: 10.1080/00365521.2020.1732456]
22 Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, Dimas I, Vardas E, Theodoropoulou A, Mathou N, Giannakopoulos A, Karmiris K, Mpitouli A, Apessou D, Giannikaki L, Karagiannis JA, Chlouverakis G, Paspatis GA. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: a randomized trial. *Endoscopy* 2018; 50: 403-411 [PMID: 28898922 DOI: 10.1055/s-0043-118594]
23 朱晓佳, 吴璋萱, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力. 冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除术治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析. 世界华人消化杂志 2021; 29: 733-740 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.733]
24 Arimoto J, Chiba H, Ashikari K, Fukui R, Tachikawa J, Okada N, Suto T, Kawano N, Niikura T, Kuwabara H, Nakaoka M, Ida T, Goto T, Nakajima A. Management of Less Than 10-mm-Sized Pedunculated (Ip) Polyps with Thin Stalk: Hot Snare Polypectomy Versus Cold Snare Polypectomy. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 2353-2361 [PMID: 32623550 DOI: 10.1007/s10620-020-06436-7]
25 Fatima H, Tariq T, Gilmore A, Kim HN, Tang J, Ghabril M, Abdeljawad K. Bleeding Risk With Cold Snare Polypectomy of ≤10mm Pedunculated Colon Polyps. *J Clin Gastroenterol* 2022 [PMID: 35470299 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001699.]
26 Arimoto J, Chiba H, Tachikawa J, Yamaoka K, Yamazaki D, Higa A, Okada N, Suto T, Kawano N, Niikura T, Kuwabara H, Nakaoka M, Ida T, Morohashi T, Goto T. Evaluation of cold snare

polypectomy for small pedunculated (Ip) polyps with thin stalks: a prospective clinical feasibility study. *Scand J Gastroenterol* 2022; 57: 253-259 [PMID: 34727817 DOI: 10.1080/00365521.2021.1998603]
27 Thoguluva Chandrasekar V, Spadaccini M, Aziz M, Maselli R, Hassan S, Fuccio L, Duvvuri A, Frazzoni L, Desai M, Fugazza A, Jegadeesan R, Colombo M, Dasari CS, Hassan C, Sharma P, Repici A. Cold snare endoscopic resection of nonpedunculated colorectal polyps larger than 10 mm: a systematic review and pooled-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 929-936.e3 [PMID: 30639542 DOI: 10.1016/j.gie.2018.12.022]
28 Takeuchi Y, Shichijo S, Uedo N, Kawakami Y, Okubo Y, Tani Y, Sakurai H, Nakamura T, Miyake M, Matsueda K, Ishihara R. Safety and efficacy of cold versus hot snare polypectomy including colorectal polyps ≥1 cm in size. *Dig Endosc* 2022; 34: 274-283 [PMID: 34324730 DOI: 10.1111/den.14096]
29 Li DF, Van Overbeke L, Ohata K, Wang LS, Yao J. Efficacy and safety of cold snare polypectomy for sessile serrated polyps ≥ 10 mm: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2022 [PMID: 35168877 DOI: 10.1016/j.dld.2022.01.132]
30 Thoguluva Chandrasekar V, Aziz M, Patel HK, Sidhu N, Duvvuri A, Dasari C, Kennedy KF, Ashwath A, Spadaccini M, Desai M, Jegadeesan R, Sathyamurthy A, Vennalaganti P, Kohli D, Hassan C, Pellise M, Repici A, Sharma P, Bourke MJ. Efficacy and Safety of Endoscopic Resection of Sessile Serrated Polyps 10 mm or Larger: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2448-2455.e3 [PMID: 31786330 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.041]
31 Kimoto Y, Sakai E, Inamoto R, Kurebayashi M, Takayanagi S, Hirata T, Suzuki Y, Ishii R, Konishi T, Kanda K, Negishi R, Takita M, Ono K, Minato Y, Muramoto T, Ohata K. Safety and Efficacy of Cold Snare Polypectomy Without Submucosal Injection for Large Sessile Serrated Lesions: A Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e132-e138 [PMID: 33152541 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.053]
32 van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, Hartley I, Britto K, Sidhu M, Bar-Yishay I, Schoeman S, Tate DJ, Byth K, Hewett DG, Pellisé M, Hourigan LF, Moss A, Tutticci N, Bourke MJ. Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: a retrospective comparison across two successive periods. *Gut* 2021; 70: 1691-1697 [PMID: 33172927 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321753]
33 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. *Gut* 2021; 70: 1611-1628 [PMID: 34362780 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325184]
34 Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, Douketis J, Laine L, Noseworthy PA, Telford JJ, Leontiadis GI. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Management of Anticoagulants and Antiplatelets During Acute Gastrointestinal Bleeding and the Periendoscopic Period. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 542-558 [PMID: 35297395 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001627]
35 Yeh JH, Wang WL, Lin CW, Lee CT, Tseng CH, Hsiao PJ, Liu YP, Wang JY. Safety of cold snare polypectomy with periprocedural antithrombotic agents for colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848211070717 [PMID: 35173801 DOI: 10.1177/17562848211070717]
36 Lau LHS, Guo CLT, Lee JKK, Chan CST, Mak JWY, Wong SH, Yip TCF, Wong GLH, Wong VWS, Chan FKL, Tang RSY. Effectiveness of prophylactic clipping in preventing postpolypectomy bleeding in oral anticoagulant users: a propensity-score analysis. *Gastrointest Endosc* 2022; 96: 530-542.e1 [PMID: 35413329 DOI: 10.1016/j.gie.2022.04.001]
37 Morita A, Horiuchi I, Tanaka N, Takada H, Graham DY, Horiuchi A. Managing bleeding risk after cold snare polypectomy in patients receiving direct-acting oral anticoagulants. *Gastrointest Endosc* 2022; 95: 969-974 [PMID: 35065046 DOI: 10.1016/j.gie.2022.01.005]
38 Tutticci N, Burgess NG, Pellise M, Mcleod D, Bourke MJ. Characterization and significance of protrusions in the mucosal defect after cold snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 523-528 [PMID: 25910666 DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.051]
39 Shichijo S, Takeuchi Y, Kitamura M, Kono M, Shimamoto Y, Fukuda H, Nakagawa K, Ohmori M, Arao M, Iwatsubo T, Iwagami H, Matsuno K, Inoue S, Matsuura N, Nakahira H, Maekawa A, Kanesaka T, Higashino K, Uedo N, Fukui K, Ito Y, Nakatsuka SI, Ishihara R. Does cold snare polypectomy completely resect the mucosal layer? A prospective single-center observational trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 241-248 [PMID: 31389623 DOI: 10.1111/jgh.14824]
40 Ishii T, Harada T, Tanuma T, Yamazaki H, Tachibana Y, Aoki H, Shinohara T, Katanuma A. Histopathologic features and fragmentation of polyps with cold snare defect protrusions. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 952-959 [PMID: 32730821 DOI: 10.1016/j.gie.2020.07.040]
41 朱晓佳, 吴璋萱, 戴华梅, 方军, 向阳, 杨力. 内镜冷圈套器切除结直肠腺瘤的一项回顾性队列研究. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 997-1002 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210203-00800]
42 Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Ikehara H, Sugita A, Yamauchi M, Moriyama M. Width and depth of resection for small colorectal polyps: hot versus cold snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1095-1103 [PMID: 29122600 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.041]
43 Toyosawa J, Yamasaki Y, Fujimoto T, Tanaka S, Tanaka T, Mitsuhashi T, Okada H. Resection depth for small colorectal polyps comparing cold snare polypectomy, hot snare polypectomy and underwater endoscopic mucosal resection. *Endosc Int Open* 2022; 10: E602-E608 [PMID: 35571476 DOI: 10.1055/a-1785-8616]
44 Shimodate Y, Itakura J, Takayama H, Ueno M, Takezawa R, Nishimura N, Mouri H, Sunami T, Hirai R, Yamamoto S, Miyake M, Matsueda K, Yamamoto Y, Mizuno M. Impact of submucosal saline solution injection for cold snare polypectomy of small colorectal polyps: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 715-722.e1 [PMID: 32492377 DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.039]

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11月8日; 30(21): 956-963

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956

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

基础研究 BASIC RESEARCH

五味子甲素增强奥沙利铂对结直肠癌细胞的杀伤作用

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 邢永俊

易弼顺, 马柏强, 李冰震, 邢永俊, 丽水市人民医院创伤急腹症、疝与腹壁外科 浙江省丽水市 323000

易弼顺, 主治医师, 研究方向为结直肠癌的诊断治疗.

作者贡献分布: 此课题由易弼顺及马柏强设计; 研究过程由易弼顺及马柏强操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由易弼顺提供; 数据分析由李冰震及邢永俊完成; 本论文写作由易弼顺及李冰震完成.

通讯作者: 易弼顺, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市大众街15号, 丽水市人民医院创伤急腹症, 疝与腹壁外科. yibishun855@163.com

收稿日期: 2022-07-11
修回日期: 2022-08-20
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-11-08

Schizandrin A enhances killing effect of oxaliplatin on colorectal cancer cells

Bi-Shun Yi, Bai-Qiang Ma, Bing-Zhen Li, Yong-Jun Xing

Bi-Shun Yi, Bai-Qiang Ma, Bing-Zhen Li, Yong-Jun Xing, Department of Trauma, Acute Abdomen, Hernia Surgery and Abdominal Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Shun Yi, Attending Physician, Department of Trauma, Acute Abdomen, Hernia Surgery, and Abdominal Surgery, Lishui City People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yibishun855@163.com

Received: 2022-07-11
Revised: 2022-08-20
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-11-08

Abstract

BACKGROUND

Schizandrin A (SchA) has anticancer and multidrug resistance-reversing effects in a variety of tumors, but its effect on oxaliplatin (L-OHP) in colorectal cancer cells is not clear.

AIM

To investigate whether SchA can enhance the killing effect of L-OHP on colorectal cancer cells, and to analyze the possible mechanism involved.

METHODS

Colorectal cancer cells were divided into control group, SchA treatment group, L-OHP treatment group, and SchA + L-OHP treatment group. Cell viability was detected by MTT assay. Cell apoptosis was detected by flow cytometry. The contents of reactive oxygen species (ROS) in cells was detected using a ROS probe. Mitochondrial membrane potential was evaluated by using the 1,1′,3,3′-tetraethyl-5,5′,6,6′-tetrachloroimidacarbocyanine iodide (JC-1) probe. Western blot was used to detect the expression of B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), cytochrome c (Cyt c), and cleaved cysteine proteinase-3 (caspase-3) in the cells.

RESULTS

Compared with the L-OHP treatment group, the viability of colorectal cancer cells in the SchA + L-OHP treatment group was significantly decreased, while apoptosis was significantly increased. SchA could enhance ROS accumulation, Bax and cleaved caspase-3 expression, and mitochondrial Cyt c release, and decrease Bcl-2 expression in colorectal cancer cells induced by L-OHP.

CONCLUSION

SchA enhances the killing effect of L-OHP on colorectal cancer cells, and the mechanism may be related to the enhancement of intracellular ROS accumulation and the expression of apoptosis-related proteins.

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

Key Words: Schizandrin A; Oxaliplatin; Colorectal cancer; Chemosensitivity

Citation: Yi BS, Ma BQ, Li BZ, Xing YJ. Schizandrin A enhances killing effect of oxaliplatin on colorectal cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(21): 956-963
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/956.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.956

摘要

背景

五味子甲素(schizandrin A, SchA)在多种肿瘤中具有抗癌和逆转多药耐药性的作用, 但其对奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)在结直肠癌细胞的作用并不清楚.

目的

探讨SchA是否能增强L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤作用, 并分析其机制.

方法

将结直肠癌细胞分为对照组、SchA处理组、L-OHP处理组和SchA+L-OHP联合处理组. 用噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法检测细胞活力; 流式细胞术法检测细胞凋亡; 活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)探针检测细胞ROS含量; 5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪唑羰花青碘化物(1,1',3,3'-tetraethyl-5,5',6,6'-tetrachloroimidacarbocyanine iodide, JC-1)探针评估线粒体膜电位变化; Western blot检测 B-细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)和劈开的半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteine proteinase-3, cleaved caspase-3)的表达.

结果

与L-OHP处理组比较, SchA +L-OHP联合处理组的结直肠癌细胞的细胞活力明显降低, 细胞凋亡明显增加. SchA能增强L-OHP导致的结直肠癌细胞内ROS蓄积、Bax和cleaved caspase-3表达、线粒体Cyt c释放, 并降低Bcl-2表达.

结论

SchA增强L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤作用, 其机制可能与增强细胞内ROS蓄积以及促凋亡相关蛋白表达相关.

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

关键词: 五味子甲素; 奥沙利铂; 结直肠癌; 化疗敏感性

核心提要: 约有30%-50%的结直肠癌患者对其一线化疗药物奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)不敏感, 因此需寻求L-OHP增敏的策略. 本研究显示五味子甲素能通过增加L-OHP诱导的结直肠癌细胞内活性氧簇蓄积和线粒体相关凋亡途径的信号活性来增强L-OHP对细胞的杀伤作用.

文献来源: 易弼顺, 马柏强, 李冰震, 邢永俊. 五味子甲素增强奥沙利铂对结直肠癌细胞的杀伤作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 956-963
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/956.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.956

0 引言

结直肠癌是当今世界最常见的癌症之一, 其发病率和死亡率呈上升趋势[1,2]. 据报道, 全球每年约有90万人死于结直肠癌[3]. 在中国, 结直肠癌的发病率约为14.2/10万, 死亡率约为7.4/10万, 结直肠癌病死率为14.0%[4]. 约70%以上的结直肠癌患者在就诊时即处于进展期, 化疗是结直肠癌的基本治疗方法[5,6], 其中奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)是结直肠癌化疗的一线药物[7]. 其中约有30%-50%的结直肠患者对L-OHP化疗应答效果不理想, 导致复发甚至病情恶化[8], 因此, 寻找提高L-OHP敏感性的策略已成为化疗亟待解决的问题.

据报道[9], 源自中草药的天然活性成分对预防和治疗癌症有益. 五味子甲素(schizandrin A, SchA)是一种从北五味子干燥果实中提取的木脂素类化合物, 其具有抗炎、免疫调节和肝肾保护等功效[10-12]. 据最近报道[13-16], SchA(剂量>30 μM)在结肠癌、乳腺癌和肺癌等多种肿瘤中具有抗癌以及逆转p-糖蛋白介导的癌细胞的多药耐药性的作用. 但另有研究发现[17], 其在小剂量(<20 μM)时能增强乳腺癌阿霉素(doxorubicin, DOX)耐药细胞MCF-7/DOX对DOX敏感, 但其并不影响肝癌DOX耐药细胞(BEL-7402/DOX和HepG2/DOX)以及白血病DOX耐药细胞(K-562/DOX)的DOX敏感性. 因此, 若要阐明SchA的抗肿瘤作用和其对化疗药物的相互作用应采用不同种类的肿瘤细胞以及不同的SchA剂量范围. 本研究主要评估小剂量SchA对L-OHP在结直肠癌细胞的抗肿瘤活性的影响.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂: SchA试剂(纯度98%, 货号: R094260)购自上海易恩化学技术有限公司; L-OHP试剂(纯度98%, 货号: BD146411)购自上海毕得医药科技股份有限公司; 噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)试剂盒(货号: T6126)购自上海麦克林生化科技有限公司; 异硫氰酸荧光素标记膜联蛋白V/碘化丙啶(fluorescein isothiocyanate labeled annexin V/Propidium iodide, Annexin V-FITC/PI)试剂盒(货号: KGA107)、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)活性氧检测试剂盒

H_2DCFDA(货号: KGAF018)和5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪唑羰花青碘化物(1,1',3,3'-tetraethyl-5,5',6,6'-tetrachloroimidacarbocyanine iodide, JC-1)探针线粒体膜电位检测试剂盒(货号: KGA603)购自江苏凯基生物技术股份有限公司; 细胞裂解液(货号: P0013C)、细胞线粒体蛋白分离试剂盒(货号: C3601)、极超敏电化学发光(electro-chemi-luminescence, ECL)试剂盒(货号: P0018FM)、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG(H+L)二抗(货号: A0208)、劈开的半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteine proteinase-3, cleaved caspase-3)抗体(货号: AC033)、细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)(货号: AF2047)、环氧合酶Ⅳ(cyclooxygenase Ⅳ, COX Ⅳ)(货号: AF6549)和β-肌动蛋白(β-actin; 货号: AF5003)抗体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(货号: BS1511)和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)抗体(货号: BS6420)均购自南京巴傲得生物科技有限公司.

1.1.2细胞培养: 结直肠癌细胞系(SW480和HT-29)购自中国科学院上海细胞库, 将其置于含10%胎牛血清(美国PAA公司)的达尔伯克改良伊格尔培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)细胞培养液(美国Corning公司)中培养, 培养条件为37 ℃和5% CO_2.

1.2 方法

1.2.1 MTT实验检测细胞活性: 当SW480和HT-29细胞处于对数生长期时, 将细胞分别铺在96孔(每孔5000个细胞)板中, 分别给予不同浓度[(0、0.5、1、2、4、8、16) μmol/L]L-OHP、不同浓度[(0、2、4、8、10、20) μmol/L]SchA或2 μmol/L L-OHP联合不同浓度[(4、8、10、20) μmol/L]SchA处理24 h. 每孔加入10 μL MTT试剂, 37 ℃孵育4 h, 加入二甲基亚砜溶解结晶后, 酶标仪检测各孔450 nm波长处的吸光度值.

1.2.2 流式细胞术检测细胞凋亡: SW480和HT-29细胞分别给予2 μmol/L L-OHP联合10 μmol/L SchA处理24 h. 消化收集细胞, 按照Annexin V-FITC/PI试剂盒的说明书步骤, 分别避光孵育Annexin V-FITC和PI试剂各10 min, 最后上流式细胞仪检测细胞凋亡情况.

1.2.3 H2DCFDA探针检测ROS蓄积: SW480和HT-29细胞分别给予2 μmol/L L-OHP联合10 μmol/L SchA处理24 h, 用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)洗涤2次, 按照ROS活性氧检测试剂盒H_2DCFDA的说明书步骤, 分别避光孵育 H_2DCFDA试剂30 min, PBS洗涤2次后, 荧光显微镜下观察, 并统计荧光强度.

1.2.4 JC-1探针评估线粒体膜电位: SW480和HT-29细胞分别给予2 μmol/L L-OHP联合10 μmol/L SchA处理24 h, 用PBS洗涤2次, 按照JC-1探针线粒体膜电位检测试剂盒的说明书步骤, 分别避光孵育JC-1染色试剂20 min, PBS洗涤2次后, 荧光显微镜下观察, 并分别统计绿色/红色荧光强度. 线粒体膜电位以绿色/红色荧光强度的倒数表示.

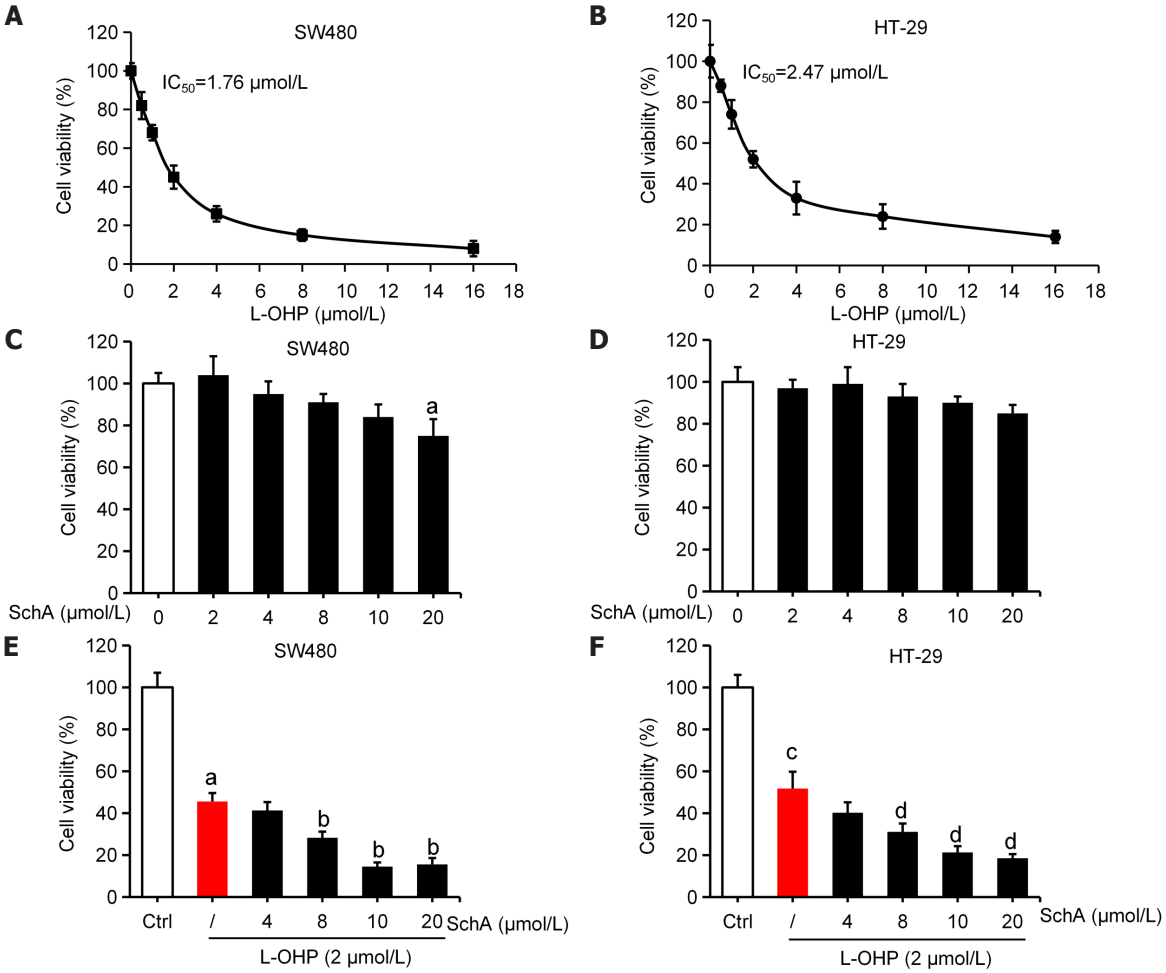
1.2.5 Western blot分析: SW480和HT-29细胞分别给予2 μmol/L L-OHP联合10 μmol/L SchA处理24 h. 用细胞裂解液裂解细胞并提取总蛋白, 用细胞线粒体蛋白分离试剂盒分别提取细胞浆蛋白与线粒体蛋白. 取蛋白按照常规Western blot步骤进行转印. 将已转印蛋白的聚偏二氟乙烯膜用5%脱脂奶粉封闭30 min后, 分别室温孵育一抗(Bcl-2、Bax、Cyt c、cleaved caspase-3、COX Ⅳ和β-actin; 均1:2000稀释)2 h, 洗膜后, 孵育1:2000稀释的辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG(H+L)二抗1 h, 再次洗膜后, 用ECL显影系统显像, 并以β-actin为总蛋白和浆蛋白的内参, 以COX Ⅳ为线粒体蛋白的内参, 定量目的条带的相对表达量.

统计学处理 数据表示为3个独立实验的平均值±标准差(mean±SD). 使用SPSS 20.0软件进行统计学分析. 通过使用单因素方差分析分析组之间的差异, 然后对均数进行Tukey-ramer多重比较检验, P<0.05则认为差异具备统计学意义.

2 结果

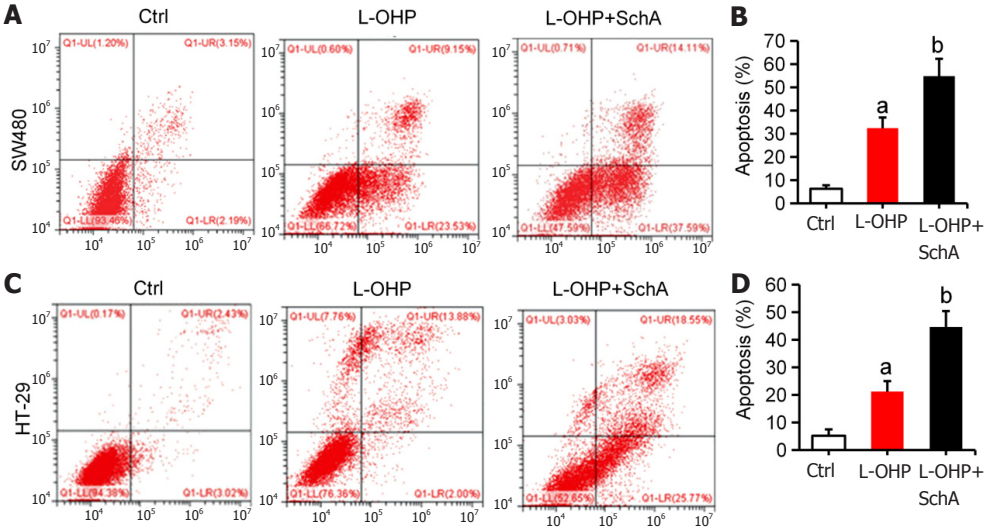
2.1 SchA增强结直肠癌细胞对L-OHP的敏感性 为研究SchA是否影响结直肠细胞的L-OHP敏感性, 本研究首先用梯度浓度的L-OHP处理SW480和HT-29 结直肠癌细胞24 h, 发现L-OHP可浓度依赖性抑制SW480和HT-29的细胞活性, SW480细胞L-OHP的IC_{50} = 1.76 μmol/L, HT-29细胞L-OHP的IC_{50} = 2.47 μmol/L(图1A和B). 用梯度浓度的SchA处理SW480和HT-29细胞, 发现在(0-10) μmol/L浓度范围内SchA不影响此俩者的细胞活性(图1C和D). 将SchA[(4-20) μmol/L]和L-OHP(2 μmol/L)联合处理SW480和HT-29 细胞24 h, 用MTT检测, 结果发现, 与单用L-OHP处理组比较, SchA浓度为(8-20) μmol/L时的联合用药组中SW480(图1E)和HT-29(图1F)的细胞活性均明显降低(均P<0.05). 进一步将SchA(10 μmol/L)和L-OHP(2 μmol/L)联合处理SW480和HT-29细胞24 h, 流式细胞术结果显示, 与单用L-OHP处理组比较, SchA能增强L-OHP诱导的SW480(图2A和B)和HT-29(图2C和D)细胞凋亡(均P<0.05). 综上, SchA能增强L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤作用.

2.2 SchA增强L-OHP导致的结直肠癌细胞中ROS蓄积 ROS探针结果显示, 与对照组比较, L-OHP(2 μmol/L)能增加SW480(图3A和B)和HT-29(图3C和D)细胞中ROS蓄积水平(均P<0.05), SchA(10 μmol/L)能进一步增强L-OHP诱导的ROS蓄积(均P<0.05).



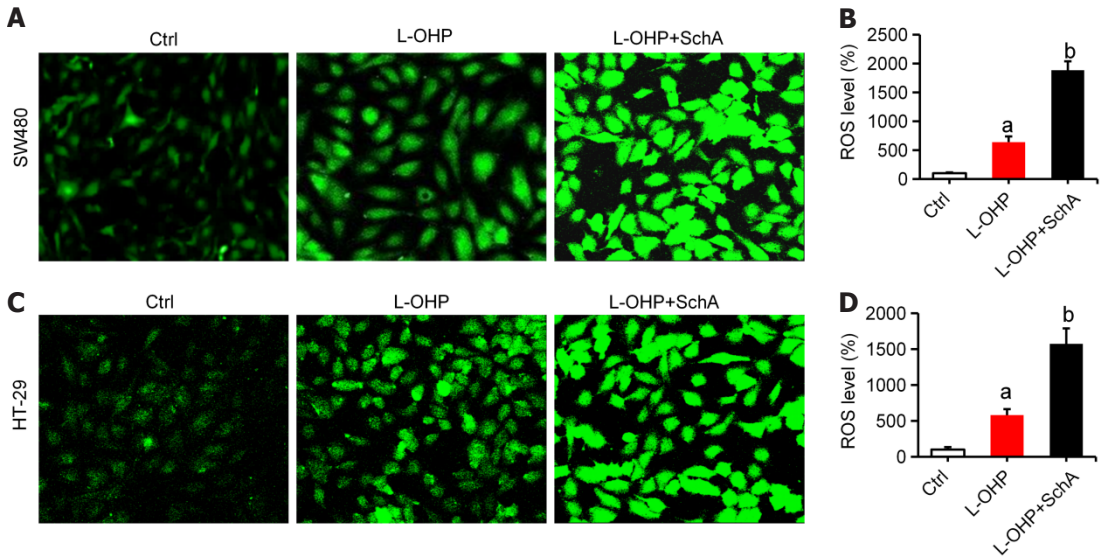
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　SchA和L-OHP对结直肠癌细胞的细胞活力的影响. A, B: MTT法检测L-OHP对SW480(A)和HT-29(B)细胞的细胞活力的影响; C, D: MTT法检测SchA对SW480(C)和HT-29(D)细胞的细胞活力的影响. mean ± SD, n = 3, 与0 μmol/L组相比, ^{a}P<0.05; E, F: MTT法检测SchA(10 μmol/L)联合L-OHP(2 μmol/L)对SW480(E)和HT-29(F)细胞的细胞活力的影响. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, ^{a}P<0.05, ^{c}P<0.05, 与单用L-OHP组相比, ^{b}P<0.05, ^{d}P<0.05. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂; MTT: 噻唑蓝.



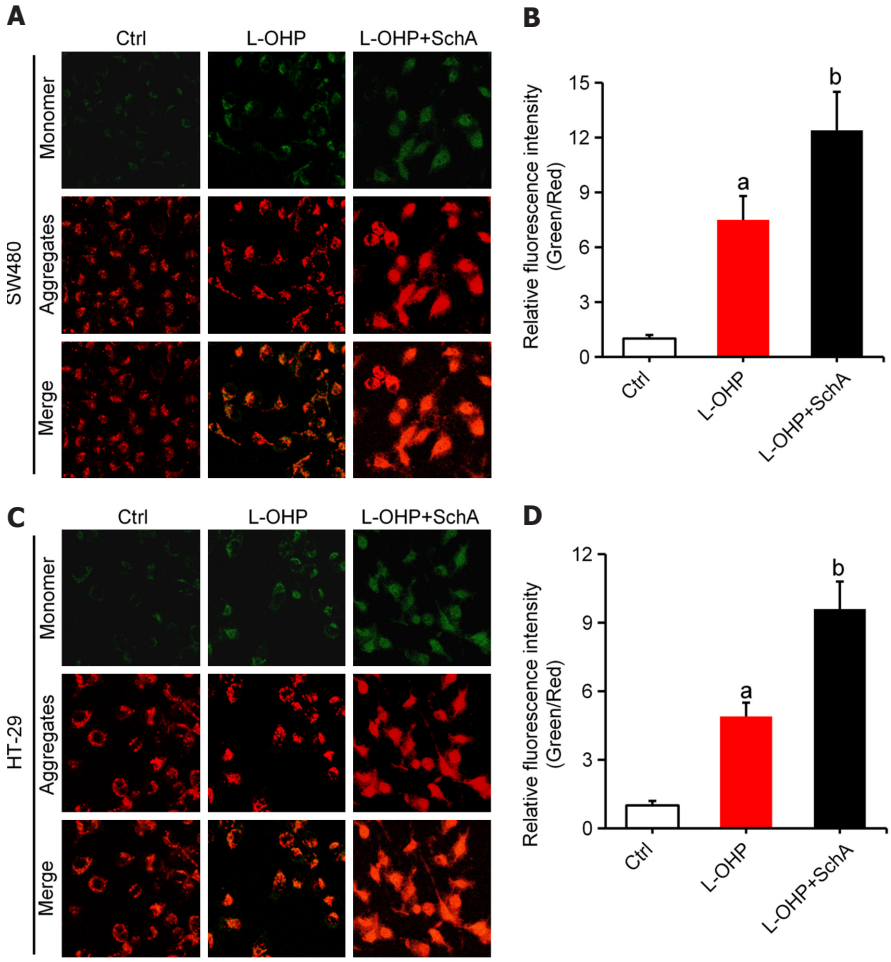
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　SchA对L-OHP诱导结直肠癌细胞凋亡的影响. A, B: 流式细胞术检测各组SW480细胞的凋亡. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, ^{a}P<0.05, 与单用L-OHP组相比, ^{b}P<0.05; C, D: 流式细胞术检测各组HT-29细胞的凋亡. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, ^{a}P<0.05, 与单用L-OHP组相比, ^{b}P<0.05. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂.



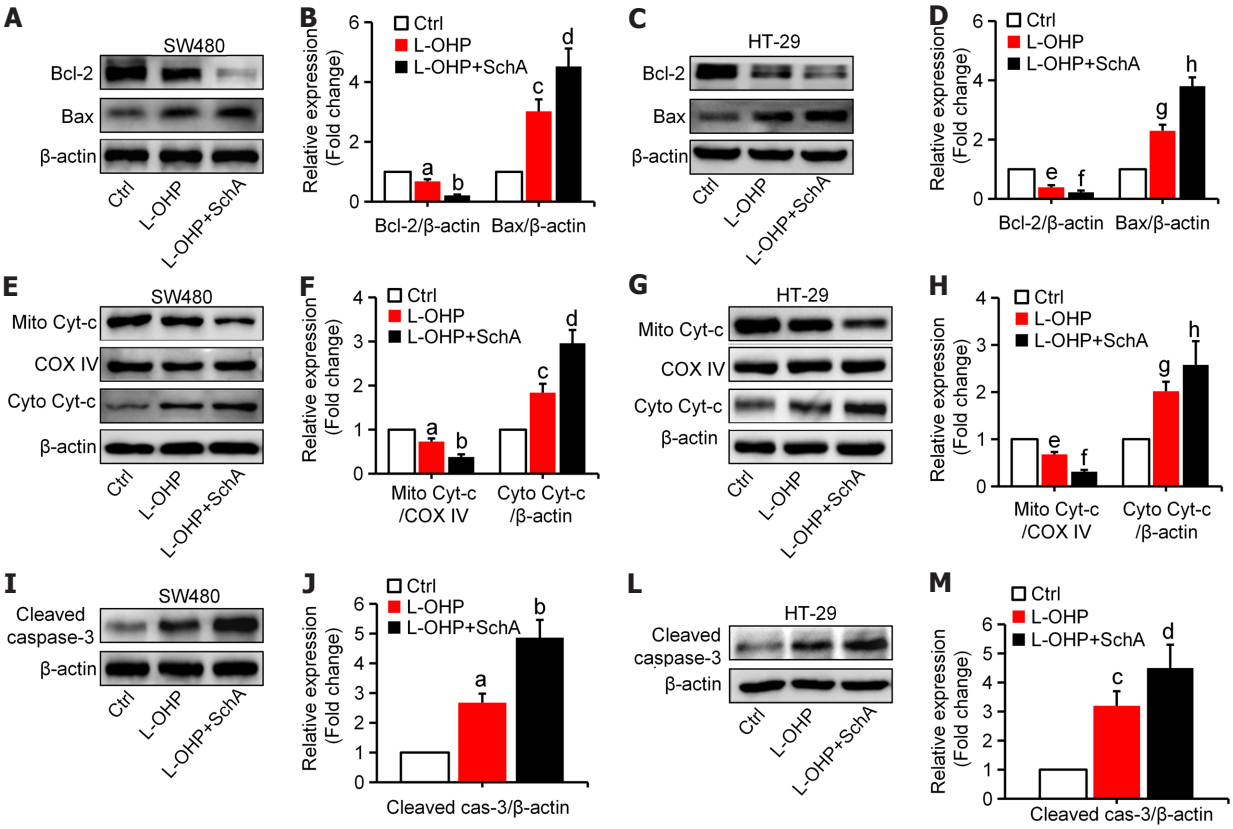
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　SchA增强L-OHP诱导的细胞中ROS蓄积. A, B: H2DCFDA探针检测各组SW480细胞中ROS的水平. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, [a]P<0.05, 与单用L-OHP组相比, [b]P<0.05; C, D: H2DCFDA探针检测各组HT-29细胞中ROS的水平. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, [a]P<0.05, 与单用L-OHP组相比, [b]P<0.05. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂; ROS: 活性氧簇.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　SchA对L-OHP诱导的线粒体膜的影响. A, B: 5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪唑羰花青碘化物(JC-1)探针检测各组SW480细胞中线粒体膜电位水平. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, [a]P<0.05, 与单用L-OHP组相比, [b]P<0.05; C, D: JC-1探针检测各组HT-29细胞中线粒体膜电位水平. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, [a]P<0.05, 与单用L-OHP组相比, [b]P<0.05. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.956 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 5　SchA对L-OHP诱导的线粒体凋亡通路相关蛋白表达的影响. A-D: Western blot检测各组SW480(A, B)和HT-29(C, D)细胞中Bcl-2和Bax的表达水平. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, ^{a}P<0.05, ^{c}P<0.05, ^{e}P<0.05, ^{g}P<0.05, 与单用L-OHP组相比, ^{b}P<0.05, ^{d}P<0.05, ^{f}P<0.05, ^{h}P<0.05; E-H: Western blot检测各组SW480(E, F)和HT-29(G, H)细胞中Cyt c释放情况. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, ^{a}P<0.05, ^{c}P<0.05, ^{e}P<0.05, ^{g}P<0.05, 与单用L-OHP组相比, ^{b}P<0.05, ^{d}P<0.05, ^{f}P<0.05, ^{h}P<0.05; I-M: Western blot检测各组SW480(I, J)和HT-29(L, M)细胞中cleaved caspase-3表达水平. mean ± SD, n = 3, 与对照(Ctrl)组相比, ^{a}P<0.05, ^{c}P<0.05, 与单用L-OHP组相比, ^{b}P<0.05, ^{d}P<0.05. SchA: 五味子甲素; L-OHP: 奥沙利铂; Bcl-2: B-细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; Cyt c: 细胞色素c; cleaved caspase-3: 劈开的半胱氨酸蛋白酶-3.

2.3 SchA增强L-OHP诱导的结直肠癌细胞中线粒体凋亡信号活性　JC-1探针结果(图4)显示, 与对照组比较, L-OHP(2 μmol/L)能降低SW480(图4A和B)和HT-29(图4C和D)细胞中线粒体膜电位水平(均P<0.05); 与单用L-OHP处理组比较, SchA(10 μmol/L)与L-OHP(2 μmol/L)联合处理组的SW480(图3B和4A)和HT-29(图3D和4C)细胞中线粒体膜电位水平更低(均P<0.05). 进一步用Western blot检测线粒体凋亡相关蛋白的表达, 结果(图5)显示, 与对照组比较, L-OHP(2 μmol/L)能降低SW480(图5A, B, E, F, I, J)和HT-29(图5C, D, G, H, L, M)细胞中Bcl-2和线粒体Cyt c表达水平并增加Bax、细胞浆Cyt c和cleaved caspase-3表达水平(均P<0.05); 与单用L-OHP处理组比较, SchA(10 μmol/L)与L-OHP(2 μmol/L)联合处理组SW480(图5A, B, E, F, I, J)和HT-29(图5C, D, G, H, L, M)细胞中Bcl-2和线粒体Cyt c表达水平明显降低且Bax、细胞浆Cyt c和cleaved caspase-3表达水平明显增高(均P<0.05).

3 讨论

结直肠癌是我国最常见的癌症之一. 近几十年来, L-OHP一直被用作结直肠癌治疗的一线药物[7]. 临床使用发现, L-OHP对部分转移性或耐药性的结直肠癌患者的客观缓解率并不理想[8]. 因此, 提高L-OHP的化疗敏感性至关重要. 近些年, 研究显示许多来源于天然中草药的小分子化合物能在肿瘤的放化疗中发挥增敏效应[18,19]. SchA是一种从北五味子提取的活性化合物, 累积的证据表明它对多种癌细胞具有抗肿瘤活性[12-16], 且已被发现能增强阿霉素和吉非替尼等药物效应[17,20]. 然而, SchA对结直肠癌细胞的L-OHP敏感性的影响以及机制并不清楚. 本研究显示了低剂量(不影响结直肠细胞活性的剂量)的SchA即可表现出增强结直肠癌细胞对L-OHP的敏感性, 提示了SchA在结直肠癌细胞中的L-OHP增敏效应.

本研究探索了SchA对L-OHP的增敏的机制. 众所周知, 化疗药物常通过促使过量ROS生成来诱导肿瘤细胞

的凋亡, 同样高水平的ROS也能提高化疗药物的杀伤效果[21]. 且已有直接的证据表明增强ROS生成水平能增加L-OHP对结直肠癌细胞诱导的凋亡[22-24]. 本研究结果也显示, 相对于单用L-OHP处理组, 在SchA+L-OHP联用组结直肠细胞中ROS生成水平上升伴随着凋亡增加, 这一结果提示, SchA在结直肠癌细胞中对L-OHP的增敏效应是通过增强其诱导ROS介导的凋亡来实现的. 本研究进一步对SchA增强L-OHP诱导ROS介导下游的结直肠癌细胞凋亡的途径进行了探索. 线粒体凋亡途径是细胞凋亡的主要途径之一. 过量ROS蓄积可诱导线粒体膜电位下降、Cyt c释放最终导致凋亡的发生[22-24, 25,26]. 本研究显示, SchA在结直肠癌细胞中能促进L-OHP诱导凋亡, 表现为更低的线粒体膜电位(绿/红荧光高)、Cyt c释放增多、Bax和cleaved caspase-3表达增加以及Bcl-2表达降低, 说明SchA能增强L-OHP诱导的线粒体凋亡信号.

4 结论

总之, 本研究表明SchA能增强L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤作用, 其机制可能与增加ROS生成以及启动线粒体凋亡相关信号有关.

文章亮点

实验背景

奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)是结直肠癌患者的一线化疗药物, 但约30%-50%的患者对L-OHP敏感性不理想, 因此, 急需寻找能提高结直肠癌的L-OHP敏感性的策略.

实验动机

据报道, 五味子甲素(schizandrin A, SchA)在不同种类的肿瘤细胞中可能具有化疗增敏作用, 而目前并不清楚其是否在结直肠癌中具有化疗增敏作用.

实验目标

本研究评估SchA对结直肠癌L-OHP敏感性的影响.

实验方法

用噻唑蓝法筛选SW480和HT-29细胞的L-OHP的处理浓度后, 再分别选用L-OHP以及SchA+L-OHP处理SW480和HT-29细胞24 h. 分别检测处理后的结直肠癌细胞的细胞活力、细胞凋亡、细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)含量、线粒体膜电位以及凋亡相关蛋白表达.

实验结果

SchA能增加L-OHP对结直肠癌细胞的杀伤效力和细胞内ROS蓄积并增强细胞中线粒体凋亡信号活性.

实验结论

SchA能增强结直肠癌细胞对L-OHP敏感性.

展望前景

SchA可能是潜在的可应用于结直肠癌患者L-OHP化疗的增敏剂.

5 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]

2 Inadomi J, Jung B. Colorectal Cancer-Recent Advances and Future Challenges. *Gastroenterology* 2020; 158: 289-290 [PMID: 31926588 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.013]

3 Downing A, Hall P, Birch R, Lemmon E, Affleck P, Rossington H, Boldison E, Ewart P, Morris EJA. Data Resource Profile: The COloRECTal cancer data repository (CORECT-R). *Int J Epidemiol* 2021; 50: 1418-1418k [PMID: 34255059 DOI: 10.1093/ije/dyab122]

4 Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]

5 Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5158-5166 [PMID: 25954089 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5158]

6 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]

7 Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-2012 [PMID: 18421053 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9898]

8 Ergun Y, Acikgoz Y, Bal O, Ucar G, Dirikoc M, Caliskan Yildirim E, Akdeniz N, Uncu D. KRAS codon 12 and 13 mutations may guide the selection of irinotecan or oxaliplatin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2019; 19: 1131-1140 [PMID: 31718325 DOI: 10.1080/14737159.2019.1693266]

9 Xiang Y, Guo Z, Zhu P, Chen J, Huang Y. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science. *Cancer Med* 2019; 8: 1958-1975 [PMID: 30945475 DOI: 10.1002/cam4.2108]

10 Jeong MJ, Kim SR, Jung UJ. Schizandrin A supplementation improves nonalcoholic fatty liver disease in mice fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Nutr Res* 2019; 64: 64-71 [PMID: 30802724 DOI: 10.1016/j.nutres.2019.01.001]

11 Zhou F, Wang M, Ju J, Wang Y, Liu Z, Zhao X, Yan Y, Yan S, Luo X, Fang Y. Schizandrin A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing inflammation and oxidative stress and regulating the AMPK/Nrf2 pathway regulation. *Am J Transl Res* 2019; 11: 199-209 [PMID: 30787979]

12 Cui L, Zhu W, Yang Z, Song X, Xu C, Cui Z, Xiang L. Evidence of anti-inflammatory activity of Schizandrin A in animal models of acute inflammation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020; 393: 2221-2229 [PMID: 32076762 DOI: 10.1007/s00210-020-01837-x]

13 Chen BC, Tu SL, Zheng BA, Dong QJ, Wan ZA, Dai QQ. Schizandrin A exhibits potent anticancer activity in colorectal

cancer cells by inhibiting heat shock factor 1. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32110802 DOI: 10.1042/BSR20200203]
14 Chen L, Ren LQ, Liu Z, Liu X, Tu H, Huang XY. Bio-informatics and in Vitro Experiments Reveal the Mechanism of Schisandrin A Against MDA-MB-231 cells. *Bioengineered* 2021; 12: 7678-7693 [PMID: 34550868 DOI: 10.1080/21655979.2021.1982307]
15 Zhu L, Wang Y, Lv W, Wu X, Sheng H, He C, Hu J. Schizandrin A can inhibit non-small cell lung cancer cell proliferation by inducing cell cycle arrest, apoptosis and autophagy. *Int J Mol Med* 2021; 48 [PMID: 34643254 DOI: 10.3892/ijmm.2021.5047]
16 Huang M, Jin J, Sun H, Liu GT. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of cancer cells by five schizandrins isolated from the Chinese herb Fructus Schizandrae. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 1015-1026 [PMID: 18270702 DOI: 10.1007/s00280-008-0691-0]
17 Zhang ZL, Jiang QC, Wang SR. Schisandrin A reverses doxorubicin-resistant human breast cancer cell line by the inhibition of P65 and Stat3 phosphorylation. *Breast Cancer* 2018; 25: 233-242 [PMID: 29181822 DOI: 10.1007/s12282-017-0821-9]
18 Wu X, Li Q, Feng Y, Ji Q. Antitumor Research of the Active Ingredients from Traditional Chinese Medical Plant Polygonum Cuspidatum. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018; 2018: 2313021 [PMID: 30584449 DOI: 10.1155/2018/2313021]
19 Ye YT, Zhong W, Sun P, Wang D, Wang C, Hu LM, Qian JQ. Apoptosis induced by the methanol extract of Salvia miltiorrhiza Bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway. *J Ethnopharmacol* 2017; 200: 107-116 [PMID: 28088493 DOI: 10.1016/j.jep.2016.12.051]
20 Xian H, Feng W, Zhang J. Schizandrin A enhances the efficacy of gefitinib by suppressing IKKβ/NF-κB signaling in non-small cell lung cancer. *Eur J Pharmacol* 2019; 855: 10-19 [PMID: 31028739 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.04.016]
21 Kleih M, Böpple K, Dong M, Gaißler A, Heine S, Olayioye MA, Aulitzky WE, Essmann F. Direct impact of cisplatin on mitochondria induces ROS production that dictates cell fate of ovarian cancer cells. *Cell Death Dis* 2019; 10: 851 [PMID: 31699970 DOI: 10.1038/s41419-019-2081-4]
22 Yue T, Zuo S, Bu D, Zhu J, Chen S, Ma Y, Ma J, Guo S, Wen L, Zhang X, Hu J, Wang Y, Yao Z, Chen G, Wang X, Pan Y, Wang P, Liu Y. Aminooxyacetic acid (AOAA) sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin via exaggerating apoptosis induced by ROS. *J Cancer* 2020; 11: 1828-1838 [PMID: 32194794 DOI: 10.7150/jca.35375]
23 Cao P, Xia Y, He W, Zhang T, Hong L, Zheng P, Shen X, Liang G, Cui R, Zou P. Enhancement of oxaliplatin-induced colon cancer cell apoptosis by alantolactone, a natural product inducer of ROS. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 1676-1684 [PMID: 31360110 DOI: 10.7150/ijbs.35265]
24 Kim BR, Jeong YA, Jo MJ, Park SH, Na YJ, Kim JL, Jeong S, Yun HK, Kang S, Lee DH, Oh SC. Genipin Enhances the Therapeutic Effects of Oxaliplatin by Upregulating BIM in Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther* 2019; 18: 751-761 [PMID: 30787174 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0196]
25 Wang X, Lu X, Zhu R, Zhang K, Li S, Chen Z, Li L. Betulinic Acid Induces Apoptosis in Differentiated PC12 Cells Via ROS-Mediated Mitochondrial Pathway. *Neurochem Res* 2017; 42: 1130-1140 [PMID: 28124213 DOI: 10.1007/s11064-016-2147-y]
26 Cui L, Bu W, Song J, Feng L, Xu T, Liu D, Ding W, Wang J, Li C, Ma B, Luo Y, Jiang Z, Wang C, Chen J, Hou J, Yan H, Yang L, Jia X. Apoptosis induction by alantolactone in breast cancer MDA-MB-231 cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrion-dependent pathway. *Arch Pharm Res* 2018; 41: 299-313 [PMID: 29214600 DOI: 10.1007/s12272-017-0990-2]

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11月8日; 30(21): 964-970

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.964

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值研究

潘 杰, 雷李美

潘杰, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

潘杰, 雷李美, 丽水市人民医院全科医学科 浙江省丽水市 323000

潘杰, 主治医师, 主要从事慢性病、老年病、多病共存及未分化疾病的诊治.

作者贡献分布: 潘杰负责本研究的设计、实验和文章撰写; 雷李美负责本研究的数据分析.

通讯作者: 潘杰, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院全科医学科. wu93834316721@163.com

收稿日期: 2022-06-27
修回日期: 2022-08-11
接受日期: 2022-10-24
在线出版日期: 2022-11-08

Value of serum pepsinogen, gastrin, and cadherin-17 detection combined with narrowband imaging magnifying endoscopy in distinguishing early gastric cancer and precancerous lesions

Jie Pan, Li-Mei Lei

Jie Pan, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Jie Pan, Li-Mei Lei, General Medicine Department of Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jie Pan, Attending Doctor, General Medicine Department of Lishui People's Hospital, No. 15 Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. wu93834316721@163.com

Received: 2022-06-27
Revised: 2022-08-11
Accepted: 2022-10-24
Published online: 2022-11-08

Abstract

BACKGROUND

The early screening of cancer has always been the focus of cancer research. As a common cancer in the world, gastric cancer has had a high incidence rate and mortality for many years, and canceration is difficult to detect. Current detection methods are not ideal for early detection of gastric cancer and precancerous lesions.

AIM

To assess the value of detection of serum pepsinogen (PG), gastrin (G-17), and hepato-intestinal cadherin-17 (CDH-17) combined with narrowband imaging magnifying endoscopy in the identification of early gastric cancer and precancerous lesions.

METHODS

The clinical data of patients with early gastric cancer (106 cases) and precancerous lesions (134 cases) at our hospital from January 2018 to January 2021 were retrospectively analyzed. All patients underwent narrow-band imaging magnifying endoscopy and detection of serum PG (including PG Ⅰ and PG Ⅱ), G-17, and CDH-17 levels. The sensitivity, specificity, and accuracy of PG, G-17, CDH-17, and narrow-band imaging magnifying endoscopy, alone and in combination, in the diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions were calculated.

RESULTS

In the early gastric cancer group, the incidence of lesions with border limits, mucosal microvascular irregularities, irregular surface ducts, and increased glandular spacing as detected by narrow-band imaging magnifying endoscopy was higher than that in the precancerous lesion group ($P < 0.05$). The diagnostic coincidence rates of magnifying endoscopy for early gastric cancer and precancerous lesions were 83.02% and 85.07%, respectively, and the difference

was not statistically significant ($P > 0.05$). Serum PGⅠ level in the early gastric cancer group was lower than that of the precancerous lesion group, but there was no significant difference in serum PGⅡ between the two groups ($P > 0.05$); serum G-17 and CDH-17 levels were higher than those of the precancerous lesion group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the diagnostic coincidence rates of serum PGI, G-17, and CDH-17 alone ($P > 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of serum PGⅠ, G-17, and CDH-17 combined with narrow-band imaging magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions were higher than those of any serum index alone (PGⅠ/G-17/CDH-17) or narrowband imaging magnifying endoscopy alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The detection of serum PG, G-17, and CDH-17 combined with narrow-band imaging magnifying endoscopy has high sensitivity, specificity, and accuracy in the differential diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions.

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

Key Words: PG; G-17; CDH-17; Narrowband imaging magnifying endoscopy; Early gastric cancer; Precancerous lesions

Citation: Pan J, Lei LM. Value of serum pepsinogen, gastrin, and cadherin-17 detection combined with narrowband imaging magnifying endoscopy in distinguishing early gastric cancer and precancerous lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(21): 964-970
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/964.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.964

摘要

背景

癌症的早期筛查一直是癌症研究领域的重点, 胃癌作为全世界常见的癌症, 发病率和死亡率常年居高不下, 且癌变不易察觉, 目前的检测方法对早期发现胃癌和癌前病变效果不理想.

目的

探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin-17, G-17)、肝肠钙黏连蛋白-17(cadherin-17, CDH-17)检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值.

方法

回顾性分析2018-01/2021-01我院早期胃癌患者(106例)及癌前病变患者(134例)的临床资料, 所有患者均行窄带成像放大内镜检查, 并检测血清PG(包括PGⅠ、PGⅡ)、G-17、CDH-17水平. 分析PG、G-17、CDH-17和窄带成像放大内镜单独和联合诊断早期胃癌、癌前病变的敏感度、特异度、准确度.

结果

早期胃癌组的窄带成像放大内镜检查中, 病灶有边界限、黏膜微血管不规则、表层腺管不规则、腺间距增大发生率高于癌前病变组组($P<0.05$); 窄带成像放大内镜对早期胃癌、癌前病变诊断符合率分别为83.02%、85.07%, 差异无统计学意义; 早期胃癌组的血清PGⅠ水平低于癌前病变组, 血清G-17、CDH-17水平高于癌前病变组($P<0.05$), 两组血清PGⅡ无明显差异; 血清PGⅠ、G-17、CDH-17单独诊断符合率差异无统计学意义; 血清PGⅠ、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜诊断早期胃癌、癌前病变的灵敏度、特异度、准确度高于单独血清(PGⅠ/G-17/CDH-17)诊断或单独窄带成像放大内镜($P<0.05$).

结论

血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜鉴别诊断早期胃癌及癌前病变的敏感度、特异度、准确度较高, 具有较高应用价值.

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

关键词: PG; G-17; CDH-17; 窄带成像放大内镜; 早期胃癌; 癌前病变

核心提要: 胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin-17, G-17)、肝肠钙黏连蛋白-17(cadherin-17, CDH-17)检测联合窄带成像放大内镜鉴别, 充分发挥各自的早检优势, 取长补短, 对胃癌早期和癌前病变检测的灵敏度、特异性均大大提高, 具有较高应用价值.

文献来源: 潘杰, 雷李美. 血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(21): 964-970
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i21/964.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i21.964

0 引言

胃癌是发病率较高的消化道恶性肿瘤, 发病率占全球癌症发病率的6.8%, 全球每年新发病例约为95.1万, 死亡病例约72.3万[1]. 我国其发病率和死亡率仅次于肺癌, 高居第2位, 成为沉重的公共卫生负担. 我国多数胃癌患者发现时已发展成进展期胃癌, 预后差, 5年生存率仅为33%左右[2]. 提高早期胃癌的鉴别诊断水平是改善胃癌患者预后的关键. 窄带成像放大内镜是新型光学增强成像技术, 能够清晰显示病变部位黏膜表层形态、微血管状态, 提高黏膜毛细血管的成像质量, 为鉴别诊断癌前病变和早期胃癌提供影像依据[3]. 既往多项研究[5-7]显示, 相较于传统内镜, 窄带成像放大内镜能够显著提高诊断早期

胃癌的效能. 但当前窄带成像放大内镜诊断早期胃癌仍未形成统一的标准. 此外, 早期病变不典型或受图像处理因素的影响, 窄带成像放大内镜鉴别诊断早期胃癌、癌前病变存在一定的难度. 随着胃癌的发生发展, 患者血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin-17, G-17)、肝肠钙黏连蛋白-17(cadherin-17, CDH-17)会发生改变, 将血清PG、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜对提高早期胃癌、癌前病变的鉴别诊断效果有一定的作用. 因此, 本研究观察了血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜在鉴别早期胃癌及癌前病变中的价值, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2018-01/2021-01我院早期胃癌患者(106例)及癌前病变患者(134例)的临床资料. 纳入标准: (1)符合《中国早期胃癌筛查及内镜共识意见(2014年, 长沙)》[8]相关诊断标准, 且经病理检查确诊为早期胃癌、癌前病变; (3)初诊患者; (4)未接受放化疗、药物治疗等; (5)未进行手术治疗; (6)无窄带成像放大内镜禁忌症; (7)签署同意书. 排除标准: (1)合并严重造血系统疾病; (2)1周内使用非甾体类药物; (3)严重心、肝、肺功能不全; (4)合并消化道梗阻、穿孔、出血; (5)合并肺部感染; (6)不耐受检查者. 早期胃癌组男58例, 女48例, 年龄36-76岁, 平均(53.06±7.99)岁. 癌前病变组男70例, 女64例, 年龄34岁-77岁, 平均(52.95±8.03)岁. 两组性别、年龄差异不明显, 有可比性. 本研究经医院伦理委员会审批通过.

1.2 方法

1.2.1 实验室检查: 空腹采集静脉血液5 mL, 3000 r/min离心10 min, 取血清冻存待测. 使用酶联免疫吸附法检测PG、G-17、CDH-17水平, PG、G-17 ELISA试剂盒为英国Abcam, CDH-17 ELISA试剂盒为美国USCN.

1.2.2 窄带成像放大内镜检查: 仪器为日本奥林巴斯260内镜, 检查前禁食禁水8 h, 检查前30 min给予盐酸达克罗宁胶浆(扬子江药业集团有限公司, 国药准字H20041523, 规格: 0.1 g: 10 mL)10 mL口服. 内镜探入胃腔, 常规行白光内镜检查, 找到可疑病灶后, 切换至窄带成像技术(NBI)模式, 逐渐放大观察病灶与邻近组织的关系、病灶的形态、黏膜表层微血管形态、胃小凹结构. 早期胃癌诊断标准: (1)胃黏膜下的微血管呈不规则或消失; (2)胃黏膜结构不规则或消失; 符合上述至少一项视为早期胃癌.

1.2.3 病理检查: 胃镜下常规取胃窦、胃体处2块黏膜组织; 胃镜下有发红、发白、形态隆起或凹陷的异常病变处, 常规取黏膜组织; 可疑病变者, 进行靶向活检或内镜下黏膜剥离. 将病理组织固定在10%福尔马林液中, 制备成石蜡片, 由医师对病理进行诊断.

1.3 观察指标 (1)观察早期胃癌、癌前病变患者的窄带成像放大内镜征象; (2)观察早期胃癌、癌前病变患者的血清PG、G-17、CDH-17水平; (3)观察血清PG、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜诊断结果.

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, 行t检验, 计数资料用%表示, 行χ^2检验, 采用(receiver operator characteristic curve, ROC)分析血清PG、G-17、CDH-17的诊断效能, P<0.05表示有统计学意义.

2 结果

2.1 早期胃癌、癌前病变患者的窄带成像放大内镜征象比较 早期胃癌组的窄带成像放大内镜检查中, 有边界限、黏膜微血管不规则、表层腺管不规则、腺间距增大发生率高于癌前病变组(P<0.05), 见表1. 提示, 早期胃癌病变窄带成像放大内镜征象: 多数病灶有边界限、黏膜微血管及表层腺管紊乱、腺间距增大; 胃癌前病变窄带成像放大内镜征象: 多数病灶无边界限, 黏膜微血管较规则, 部分病灶表层腺体紊乱、腺间距增大.

2.2 窄带成像放大内镜对早期胃癌、癌前病变的诊断结果 窄带成像放大内镜对早期胃癌、癌前病变诊断符合率分别为83.02%、85.07%, 差异无统计学意义, 见表2. 提示, 窄带成像放大内镜对部分早期胃癌漏诊(16.98%), 对部分癌前病变(11.94%)作出过度诊断,即诊断为胃癌.

2.3 早期胃癌、癌前病变患者的血清PG、G-17、CDH-17水平比较 早期胃癌组的血清PGⅠ水平低于癌前病变组, 血清G-17、CDH-17水平高于癌前病变组(P<0.05), 两组血清PGⅡ无明显差异, 见表3. 提示, 低PGⅠ水平、高G-17、CDH-17水平的患者存在较高的胃癌变风险.

2.4 血清PGⅠ、G-17、CDH-17诊断的ROC曲线分析 血清PGⅠ、G-17、CDH-17诊断早期胃癌、癌前病变的ROC曲线分析显示, 血清PGⅠ、G-17、CDH-17单独诊断符合率差异无统计学意义, 见表4.

2.5 血清PGⅠ、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜的诊断结果 早期胃癌联合诊断: 窄带成像放大内镜诊断为早期胃癌或PGⅠ、G-17、CDH-17三项全阳性＋窄带成像放大内镜诊断为非早期胃癌. 血清PGⅠ、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜诊断早期胃癌、癌前病变的灵敏度、特异度、准确度高于单独血清(PGⅠ/G-17/CDH-17)诊断或单独窄带成像放大内镜

表 1　早期胃癌、癌前病变患者的窄带成像放大内镜征象比较[*n*(%)]

组别	*n*	有边界限	黏膜微血管不规则	表层腺管不规则	腺间距增大
早期胃癌组	106	104(98.11)	94(88.68)	86(81.13)	92(86.79)
癌前病变组	134	48(35.82)	26(19.40)	70(52.24)	64(47.76)
χ^2		98.893	113.613	21.718	39.632
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2　窄带成像放大内镜对早期胃癌、癌前病变的诊断结果[*n*(%)]

组别	*n*	窄带成像放大内镜诊断结果		
		早期胃癌	癌前病变	不明确
早期胃癌组	106	88(83.02)	14(13.21)	4(3.77)
癌前病变组	134	16(11.94)	114(85.07)	4(2.98)
χ^2		126.425		
P		0.000		

表 3　早期胃癌、癌前病变患者的血清PG、G-17、CDH-17水平比较(mean ± SD)

组别	*n*	PGⅠ(ng/mL)	PGⅡ(ng/mL)	G-17(pmol/L)	CDH-17(pg/mL)
早期胃癌组	106	46.73 ± 4.21	12.03 ± 4.90	21.57 ± 2.05	65.54 ± 6.39
癌前病变组	134	57.12 ± 5.39	11.29 ± 5.35	12.16 ± 1.17	58.71 ± 5.27
t		16.297	1.104	44.732	9.074
P		0.000	0.116	0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; G-17: 胃泌素17; CDH-17: 肝肠钙黏连蛋白-17.

表 4　血清PGⅠ、G-17、CDH-17诊断的ROC曲线分析

组别	截断值	曲线下面积	早期胃癌诊断符合	癌前病变诊断符合
PGⅠ	41.63 ng/mL	0.739	77.36(82/106)	80.60(108/134)
G-17	23.02 pmol/L	0.672	71.70(76/106)	79.10(106/134)
CDH-17	67.95 pg/mL	0.653	75.47(80/106)	77.61(104/134)
χ^2			0.935	0.361
P			0.626	0.835

PG: 胃蛋白酶原; G-17:胃泌素17; CDH-17: 肝肠钙黏连蛋白-17; ROC: 受试者工作特征曲线.

(P<0.05), 见表5、图1.

3 讨论

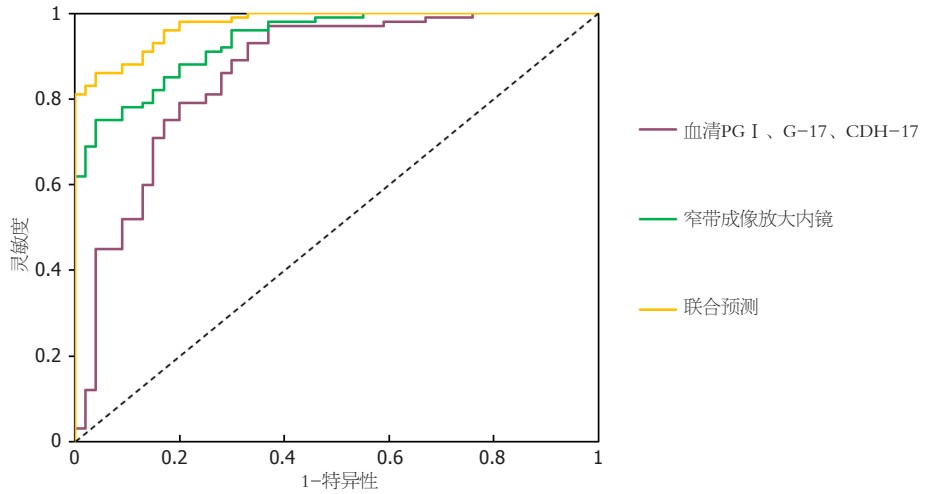
胃癌起源于胃黏膜上皮病变, 病变早期的肿瘤组织侵袭至黏膜层或黏膜下层, 未达肌层, 且无转移灶, 预后较好, 术后5年生存率可高达90%; 若肿瘤组织侵袭至肌层, 则术后5年生存率降低至50%-60%; 肿瘤组织侵袭至浆膜层、浆膜外, 5年生存率降低至不足20%[9]. 胃癌前病变是正常胃黏膜向胃癌转化的重要阶段, 包括肠上皮化生、异型增生, 其中胃黏膜上皮中重度不典型增生、不完全性肠上皮化生具有高度恶化风险[10]. 对早期胃癌、癌前病变的诊断对预后有重要的意义.

一般情况下, 早期胃癌与正常组织的黏膜血管结构存在差异, 使窄带成像放大内镜能够有效鉴别早期胃癌、癌前病变. 窄带成像放大内镜是新型内镜技术, 具有以下优点: (1)清晰显示病变部位及周围黏膜内微血管的形态、血管走形, 易于识别异常组织; (2)能够详细观察黏膜表面及病变的精细结构、腺管开口分型; (3)显示平坦型病变或微小病变, 指导靶向活检; (4)窄带成像的窄带光波难扩散, 能被血液吸收, 从而能够清晰显示黏

表 5　血清PG、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜的诊断结果

组别	灵敏度	特异度	准确度
血清(PGⅠ/G-17/CDH-17)	79.25%(84/106)	82.09%(110/134)	80.83%(194/240)
窄带成像放大内镜	83.02%(88/106)	85.07%(114/134)	84.17%(202/240)
联合诊断	94.34%(100/106)	95.52%(132/134)	95.00%(228/240)
χ^2	10.573	20.228	22.789
P	0.005	0.000	0.000

PG: 胃蛋白酶原; G-17:胃泌素17; CDH-17: 肝肠钙黏连蛋白-17.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.964 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　血清PGⅠ、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜的诊断ROC曲线. PGⅠ: 胃蛋白酶原Ⅰ; G-17: 胃泌素17; CDH-17: 肝肠钙黏连蛋白-17; ROC: 受试者工作特征曲线.

膜血管、上皮, 并增强病变边界. 当胃黏膜发生病变时, 可出现胃黏膜形态结构出现不同程度的改变, 本研究中早期胃癌患者多数在窄带成像放大内镜下可观察到边界限(98.11%)以及黏膜微血管不规则(88.68%)、表层腺管不规则(81.13%)、腺间距增大(86.79%), 而癌前病变较少出现这些征象, 分别占35.82%、19.40%、52.24%、47.76%. 提示, 早期胃癌病变的病灶以有边界限, 黏膜微血管及表层腺管紊乱, 腺间距增大为主, 而癌前病变则主要表现为病灶无边界限, 黏膜微血管较规则. 相关研究[11,12]亦显示, 早期胃癌的窄带成像技术联合放大内镜主要征象为病灶有边界线及黏膜微血管、表层腺管的异常改变. 这可能是由于胃癌细胞增殖异常所致.

胃癌的发生发展过程中, 会导致相关的标志物含量出现变化, PG来源于胃, 在不同胃部疾病中血清PG含量不同, 其能够反映胃黏膜状态及功能, 分为PGⅠ、PGⅡ, PGⅠ由胃底腺的主细胞、颈黏液细胞产生. PGⅡ由主细胞、颈黏液细胞及其他组织腺体合成并分泌. 早期胃癌、癌前病变患者由于胃黏膜萎缩, 主细胞、颈黏液细胞减少, 其分泌功能受损, 使PGⅠ分泌减少, 而PGⅡ受影响较小[13]. G-17是一种胃肠激素, 有调节胃酸分泌、胃黏膜生长及分泌等作用, 在胃肠肿瘤的增殖与调控中也起到重要的作用, 早期胃癌由于胃黏膜萎缩, 胃体部壁细胞数量减少, 胃酸分泌减少, 促使胃窦G细胞分泌G-17分泌, 从而使血清G-17含量升高[14,15]. 正常情况下, CDH-17在胃黏膜组织中基本无表达, 在胃癌中呈高表达[16]. 本研究结果显示, 早期胃癌组的血清PGⅠ水平低于癌前病变组, 血清G-17、CDH-17水平高于癌前病变组(P<0.05), 两组血清PGⅡ差异不明显. 表明, 早期胃癌、癌前病变患者的血清PGⅠ、G-17、CDH-17存在差异, 低PGⅠ水平、高G-17、CDH-17水平的患者存在较高的胃癌变风险, 这对鉴别早期胃癌、癌前病变具有一定的价值. 相关研究[17]显示, 血清PG联合智能分光比色放大内镜能够提高胃癌、癌前病变的诊断率. 本研究中, 与单独血清PG、G-17、CDH-17或单独窄带成像放大内镜诊断结果比较, 两者联合诊断早期胃癌、癌前病变的灵敏度、特异度、准确度明显提高(P<0.05). 表明, 血清PG、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜能够提高早期胃癌、癌前病变的鉴别诊断效能.

4 结论

综上所述, 血清PG、G-17、CDH-17检测联合窄带成像放大内镜鉴别诊断早期胃癌及癌前病变的敏感度、特异度、准确度较高, 具有较高应用价值. 本研究存在一定局限, 胃癌的最准确判断方法是手术切除胃、清扫淋巴结等并作出综合判断, 由于手术切除胃并不适用于癌前期病变、早期胃癌的筛查, 因而本研究中的最终癌前期病变、早期胃癌通过胃镜取活检病理明确, 而胃镜活检结果本身有一定的误差, 这种误差会在一定程度上影响研究结果. 同时, 纳入的病例数较少, 且为单中心研究, 在一定程度上增大结果误差, 今后仍需大样本, 开展多中心研究进行进一步研究证实.

文章亮点

实验背景

早期胃癌症状不明显, 发现不及时一旦进入中晚期会导致病情难以控制, 降低生存时间. 通过有效的诊断设备和手段在早期或者癌前病变发现胃癌是治疗的关键.

实验动机

尽早准确发现胃癌早期和癌前病变是治疗胃癌的关键. 但是目前的检测手段并不理想, 受图像处理因素的影响, 窄带成像放大内镜鉴别诊断早期胃癌、癌前病变存在一定的难度. 因此, 如何提高检测灵敏度和准确度是早检的关键.

实验目标

为了寻找提高检测胃癌早期和癌前病变准确度、灵敏度的方法, 本研究将胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素17(gastrin-17, G-17)、肝肠钙黏连蛋白-17(cadherin-17, CDH-17)血清学的检测与窄带成像放大内镜鉴别诊断的影响学相结合, 取长补短.

实验方法

本研究主要通过血清学检测和内镜影像学诊断相结合的方法, 通过对检测数据进行分析, 得到联合检测与准确性、灵敏度和特异性相关的结果.

实验结果

与癌前病变组相比, 早期胃癌组影响观察有边界限、黏膜微血管不规则、表层腺管不规则、腺间距增大发生率更高; 血清PGⅠ水平更低, 血清G-17、CDH-17水平更高. 血清PGⅠ、G-17、CDH-17联合窄带成像放大内镜诊断早期胃癌、癌前病变的灵敏度、特异度、准确度更高.

实验结论

血清学检测联合窄带成像放大内镜鉴别诊断能够更准确、更灵敏地发现早期胃癌及癌前病变的指征变化, 为胃癌的早发现早治疗提供新方法, 有较高应用价值.

展望前景

本研究在一定程度上提高了早期胃癌及癌前病变的检测准确性和灵敏性, 但是由于本研究结果建立在活检病理的基础上, 受病理切片只能反映局部组织的限制, 结果本身有一定的误差. 同时, 纳入的病例数较少, 且为单中心研究, 今后仍需大样本, 开展多中心研究进行进一步研究证实.

5 参考文献

1 张力, 汤玮, 岳芙蓉, 彭科瑜. 血清PG、G-17、CDH-17在胃癌中的表达及其诊断意义. 实用癌症杂志 2020; 35: 1258-1261 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.08.010]

2 Yoshida N, Doyama H, Yano T, Horimatsu T, Uedo N, Yamamoto Y, Kakushima N, Kanzaki H, Hori S, Yao K, Oda I, Katada C, Yokoi C, Ohata K, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M. Early gastric cancer detection in high-risk patients: a multicentre randomised controlled trial on the effect of second-generation narrow band imaging. *Gut* 2021; 70: 67-75 [PMID: 32241898 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319631]

3 丁元军, 杨卫生. 窄带成像技术联合放大内镜诊断早期胃癌的价值研究. 临床消化病杂志 2020; 32: 221-223 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2020.04.04]

4 White JR, Sami SS, Reddiar D, Mannath J, Ortiz-Fernández-Sordo J, Beg S, Scott R, Thiagarajan P, Ahmad S, Parra-Blanco A, Kasi M, Telakis E, Sultan AA, Davis J, Figgins A, Kaye P, Robinson K, Atherton JC, Ragunath K. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1611-1618 [PMID: 30600732 DOI: 10.1080/00365521.2018.1542455]

5 滕腊梅, 章庆伟, 张昕恬, 陈锦南, 王奇雯, 周菁. 白光内镜与放大内镜联合窄带成像技术对肠型胃腺癌与早期胃癌的诊断价值. 胃肠病学 2019; 24: 389-394 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.07.002]

6 Horiuchi Y, Tokai Y, Yamamoto N, Yoshimizu S, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Nagahama M, Takahashi H, Tsuchida T, Fujisaki J. Additive Effect of Magnifying Endoscopy with Narrow-Band Imaging for Diagnosing Mixed-Type Early Gastric Cancers. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 591-599 [PMID: 31367881 DOI: 10.1007/s10620-019-05762-9]

7 Matsumoto K, Ueyama H, Yao T, Abe D, Oki S, Suzuki N, Ikeda A, Yatagai N, Akazawa Y, Komori H, Takeda T, Matsumoto K, Hojo M, Nagahara A. Diagnostic limitations of magnifying endoscopy with narrow-band imaging in early gastric cancer. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1233-E1242 [PMID: 33015324 DOI: 10.1055/a-1220-6389]

8 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). 中华消化杂志 2014; 34: 361-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5511.2018.02.021]

9 Yoshimizu S, Yamamoto Y, Horiuchi Y, Omae M, Yoshio T, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Fujisaki J. Diagnostic performance of routine esophagogastroduodenoscopy using magnifying endoscope with narrow-band imaging for gastric cancer. *Dig Endosc* 2018; 30: 71-78 [PMID: 28685858 DOI: 10.1111/den.12916]

10 Barbeiro S, Libânio D, Castro R, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-

Nunes P. Narrow-Band Imaging: Clinical Application in Gastrointestinal Endoscopy. *GE Port J Gastroenterol* 2018; 26: 40-53 [PMID: 30675503 DOI: 10.1159/000487470]
11 高杨, 李琳, 晁帅恒, 段淑芬. 窄带成像技术联合放大内镜与常规内镜对早期胃癌及癌前病变的诊断效果对比. 癌症进展 2020; 18: 2180-2183 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.21.06]
12 Horiuchi Y, Aoyama K, Tokai Y, Hirasawa T, Yoshimizu S, Ishiyama A, Yoshio T, Tsuchida T, Fujisaki J, Tada T. Convolutional Neural Network for Differentiating Gastric Cancer from Gastritis Using Magnified Endoscopy with Narrow Band Imaging. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1355-1363 [PMID: 31584138 DOI: 10.1007/s10620-019-05862-6]
13 张金宝, 张剑波, 史琦玉. 窄带成像联合放大胃镜技术在低级别瘤变和早期胃癌中的诊断价值. 局解手术学杂志 2019; 28: 996-999 [DOI: 10.11659/jjssx.06E019137]
14 Yu G, Wang GX, Wang HG, Mo FF, Tang BB. The value of detecting pepsinogen and gastrin-17 levels in serum for precancerous lesion screening in gastric cancer. *Neoplasma* 2019; 66: 637-640 [PMID: 31058531 DOI: 10.4149/neo_2018_180825N647]
15 Horii Y, Dohi O, Naito Y, Takayama S, Ogita K, Terasaki K, Nakano T, Majima A, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Yagi N, Yanagisawa A, Itoh Y. Efficacy of Magnifying Narrow Band Imaging for Delineating Horizontal Margins of Early Gastric Cancer. *Digestion* 2019; 100: 93-99 [PMID: 30423568 DOI: 10.1159/000494053]
16 谢德金, 王小忠, 孙晓丹, 郑楚发. 窄带成像技术结合放大内镜在早期胃癌诊断中的应用价值. 中国医师杂志 2019; 21: 36-39 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.01.010]
17 Fujiwara K, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Akiba H, Iwanari H, Kusano-Arai O, Tsumoto K, Momose T, Hamakubo T, Higashi T. ^{111}In-labeled anti-cadherin17 antibody D2101 has potential as a noninvasive imaging probe for diagnosing gastric cancer and lymph-node metastasis. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 13-23 [PMID: 31605356 DOI: 10.1007/s12149-019-01408-y]

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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃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P^{H}, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$t\frac{1}{2}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如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*检验和概率*P*, 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*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*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), φ(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, $T_{1/2}$ *Cl*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.

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11月8日; 30(21): 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.

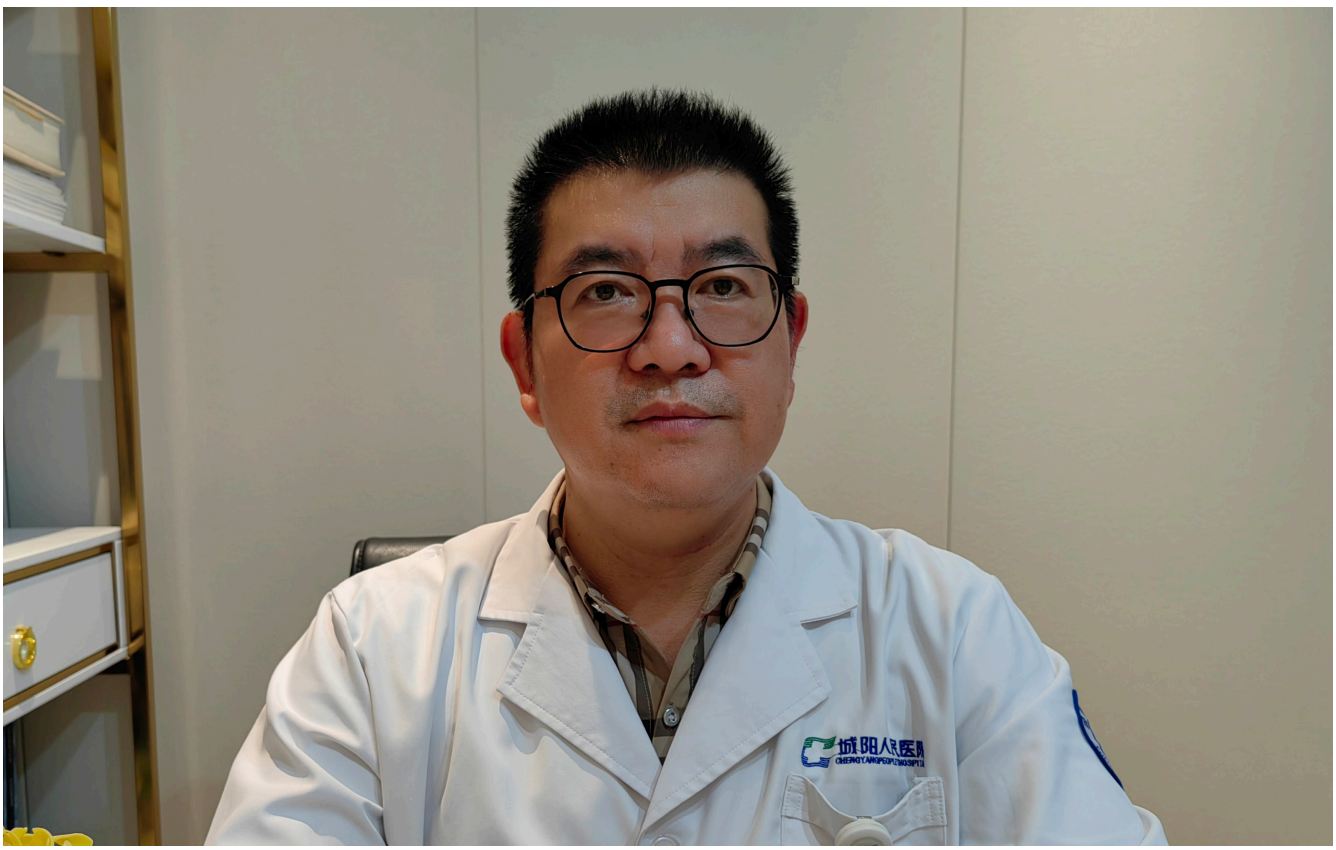
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 11 月 28 日　　第 30 卷　　第 22 期　　(Volume 30 Number 22)



22/2022

《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 22>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年十一月二十八日 第三十卷 第二十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年11月28日 第30卷 第22期 (总第714期)

文献综述

971 肠道菌群与肝衰竭微生态调节治疗的研究进展
陈月桥, 刘家玲

978 血清学标志物对胰腺癌早期诊断及预后的预测价值
王一翔, 郭亚民, 王蕾, 吴世乐

984 重症急性胰腺炎微创治疗新进展与前景展望
马瑞光, 陈欣羽, 李真, 钟宁

基础研究

990 下调IL-32γ表达降低自然杀伤细胞对食管癌细胞的杀伤作用
虞伟妃, 汪笑秋, 赵丽萍, 周珏伊, 冯继红

997 lncRNA H19靶向miR-30a-5p对雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞凋亡、炎症因子分泌和自噬的影响
王春晖, 潘卓, 唐忠明

病例报告

1004 内镜下黏膜剥离术治疗直肠多发类癌1例
罗培培, 欧希龙

消　　息

977　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
989　《世界华人消化杂志》参考文献要求
1008　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

孙维会, 主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科, 青岛大学医学院传染病硕士研究生导师. 青岛医学会肝病学专科分会副主任委员, 山东省医学会肝病学专科分会委员, 山东省医学会肝病学专科分会脂肪肝学组副组长. 山东省医师协会感染病分会专业委员会常务委员. 擅长肝脏病以及各种感染病的诊断与治疗. 山东省内最早研究乙型病毒型肝炎母婴阻断的学者之一, 相关研究有数篇文章在国际和国内著名专业杂志发表. 获国家发明专利1项, 国家实用新型专利3项, 在国家及国际级杂志第一作者发表论文十余篇, 主编著作两部.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 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 2022-11-28
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 22 November 28, 2022

REVIEW

971 Advances in research of microbiome regulation as a therapy for liver failure
Chen YQ, Liu JL

978 Value of serological markers for early diagnosis and prognosis prediction of pancreatic cancer
Wang YX, Guo YM, Wang L, Wu SL

984 Minimally invasive management of severe acute pancreatitis: Current status and future perspectives
Ma RG, Chen XY, Li Z, Zhong N

BASIC RESEARCH

990 Down-regulation of IL-32γ expression reduces killing effect of natural killer cells on esophageal carcinoma cells
Yu WF, Wang XQ, Zhao LP, Zhou JY, Feng JH

997 Effect of lncRNA H19 targeting miR-30a-5p on cell apoptosis, secretion of inflammatory factors, and autophagy in a caerulein-induced acute pancreatitis cell model
Wang CH, Pan Z, Tang ZM

CASE REPORT

1004 Endoscopic mucosal dissection for multiple rectal carcinoids: A case report
Luo PP, Ou XL

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Hui Sun, Chief Physician, Department of Infection, Qingdao Chengyang People's Hospital, No. 600 Changcheng Road, Chengyang District, Qingdao 266109, Shandong Province, China. sunty2009@126.com

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 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11月28日; 30(22): 971-977

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.971

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

文献综述 REVIEW

肠道菌群与肝衰竭微生态调节治疗的研究进展

陈月桥, 刘家玲

陈月桥, 刘家玲, 广西中医药大学第一附属医院肝病科 广西壮族自治区南宁市 530200

陈月桥, 主任医师, 主要研究方向为肝病的中医药防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82160888和No. 82060848; 广西自然科学基金, No. 2022GXNSFAA035573; 广西自然科学基金, No. 2020GXNSFAA297070.

作者贡献分布: 本文综述由刘家玲完成; 陈月桥审校.

通讯作者: 陈月桥, 主任医师, 530200, 广西南宁市青秀区东葛路89-9号, 广西中医药大学第一附属医院肝病科. moonbridge118@163.com

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-09-26
接受日期: 2022-10-24
在线出版日期: 2022-11-28

Advances in research of microbiome regulation as a therapy for liver failure

Yue-Qiao Chen, Jia-Ling Liu

Yue-Qiao Chen, Jia-Ling Liu, Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 82160888 and No. 82060848; Guangxi Natural Science Foundation, No. 2022GXNSFAA035573 and No. 2020GXNSFAA297070.

Corresponding author: Yue-Qiao Chen, Chief Physician, Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, No. 89-9, Dongge Road, Qingxiu District, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. moonbridge118@163.com

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-09-26
Accepted: 2022-10-24
Published online: 2022-11-28

Abstract

The intestinal flora of the human body is complex and diverse, and the structure and composition of the intestinal micro-ecosystem formed by the intestinal flora are complicated. Studies have shown that the imbalance of the intestinal micro-ecosystem is closely related to the occurrence and development of liver failure, and the degree of intestinal microecological imbalance is significantly correlated with the severity of liver failure. Therefore, the role of intestinal microbiome regulation in the treatment of liver failure and the improvement of prognosis has increasingly attracting the attention of scholars. However, due to the complexity of the composition and structure of the intestinal flora and its mechanism of action involved in the development of liver failure, the application of intestinal microbiome regulation in the clinic is limited to a certain extent. In this paper, we review the research progress of microbiome regulation as a therapy for liver failure.

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

Key Words: Intestinal flora; Liver failure; Microecological regulation

Citation: Chen YQ, Liu JL. Advances in research of microbiome regulation as a therapy for liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(22): 971-977
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/971.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.971

摘要

人体的肠道菌群复杂多样, 众多肠道菌群之间形成了结构及组成复杂的肠道微生态系统. 研究表明, 肠道微生态系统失衡与肝衰竭的发生、发展密切相关, 且肠道微生态失衡程度与肝衰竭严重程度有显著相关性.

因此, 肠道微生态调节在肝衰竭的治疗及改善预后中的重要作用日益凸显. 但由于肠道菌群组成及结构的复杂性及其参与肝衰竭发生发展的作用机制尚未十分明确, 使其在临床的规范应用受到一定限制, 本文就肠道菌群与肝衰竭微生态调节治疗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: 肠道菌群; 肝衰竭; 微生态调节

核心提要: 肠道微生态制剂可从多方面改善肝衰竭, 因此, 在肝衰竭的治疗方面具有巨大潜力.

文献来源: 陈月桥, 刘家玲, 肠道菌群与肝衰竭微生态调节治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(22): 971–977

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/971.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.971

0 引言

肝衰竭(liver failure, LF)是各种损伤因素多重打击下使肝脏合成、代谢、解毒功能障碍所致的危重症候群. 肝肠轴理论的出现表明肝肠之间存在着紧密的生理病理关系, 肠道菌群数量庞大, 结构复杂, 众多菌群之间形成肠道微生态系统, 通过肝肠轴对肝衰竭的发生发展产生显著影响. 越来越多研究表明[1,2], 肠道微生态失衡程度与肝衰竭严重程度有显著相关性, 因此, 微生态调节治疗或可成为肝衰竭患者极具潜力的治疗方法.

1 肠道菌群与肠道微生态

人体肠道菌群多样, 总量在400-1500之间变化[3], 不同菌门、纲、目、科、属的肠道微生物之间形成了结构及组成复杂的肠道微生态系统, 其中, 包括以双歧杆菌、乳酸杆菌、枯草杆菌、地衣芽孢菌为主的有益菌和肠球菌、肠杆菌、大肠埃希菌等中间菌及铜绿假单胞菌、艰难梭菌等有害菌. 正常情况下, 肠道微生态系统随着年龄、饮食、生活环境等因素的变化而变化[1,4], 各菌群之间及菌群与宿主之间维持动态平衡, 发挥营养、代谢、免疫、屏障保护等作用. 但在各种疾病及致病因素作用下, 肠道菌群的稳态被打破, 正常菌群也可转变成致病因素, 通过各种机制作用于人体, 导致各类疾病的发生. 基于肠道微生态系统, 肝肠轴、肠心轴、肠肺轴、肠脑轴及肝-肠-脑轴、肠-肾-脑轴等概念的提出, 表明了肠道微生态系统与机体器官的密切关系.

2 肝衰竭与肠道微生态

肝脏与大肠通过门静脉系统及肠系膜上下静脉形成解剖及生理联系. 传统医学即有“心与胆相通, 肝与大肠相通”、“肝寄腑于大肠”的记载, 这与现代医学“肝-肠轴”概念相吻合. 肠道微生态紊乱时, 各种病原体、毒性物质等致病因素对肝功能造成直接损伤, 在肝细胞损伤基础上, 由肠道微生态紊乱产生过度持久的内毒素血症/炎症反应、微循环障碍使免疫细胞激活及细胞因子大量释放导致免疫平衡紊乱及炎症反应造成肝脏的“二次打击”, 加剧了肝细胞的凋亡、自噬、坏死. 可见“免疫失衡”“炎症打击”作为核心机制贯穿肝衰竭发生、发展的全过程. 肝衰竭患者肝功能严重受损, 使肠蠕动减弱、肠上皮细胞破坏, 肠道屏障受损、肝固有免疫功能减弱等, 导致肠道菌群组成及结构改变, 肠道微生态系统失衡; 而微生态系统失衡可通过内毒素及有毒代谢产物增加、细菌易位等产生“瀑布样效应”, 促进了病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和天然免疫系统的激活, 造成“炎症二次打击”加剧肝损伤及内环境紊乱, 进一步影响肝衰竭进程. 因此, 肠道微生态失衡与肝衰竭之间互为因果, 且相互影响, 恶性循环, 从而加快疾病进程. 肝衰竭患者肠道微生态失衡主要表现为有益菌减少, 有害菌过度生长及条件致病菌转为致病菌, 加快疾病进展. 多个研究表明[2,5], 肠道微生态失衡程度与肝衰竭严重程度有显著相关. 在一项前瞻性研究显示, 肝衰竭的发展及死亡率与肠道菌群组成有关, 预后较差患者的变形杆菌普遍较高[6]; 另有研究表明[6-8], 链球菌科、肠球菌科等致病菌分类的增加与肝衰竭患者死亡率高度相关, 巴氏杆菌科增加是慢加急性肝衰竭患者短期内死亡的重要危险因素.

3 肠道微生态的作用

3.1 稳定肠道屏障作用

肠道通过肠黏膜上皮屏障、免疫屏障、生物屏障保护机体免受有害微生物及病原体侵害, 其中, 肠粘膜上皮屏障是最重要的一道屏障. 肠道内有益菌可诱导杯状细胞分泌Occludin、Claudins、ZO1、MUC2等紧密连接蛋白(tight junction proteins, TJPs)与肠上皮细胞紧密连接, 构成了肠黏膜上皮屏障; 同时, TJPs为有益菌提供生态位点, 协助有益菌在肠道黏附定植, 形成“肠道定植抗力”, 发挥生物屏障作用[9,10]; 有益菌还可通过分泌融菌酶C、C型凝集素、磷脂酶等抗菌肽, 抑制有害菌过度生长、提高肠上皮再生能力、调节免疫功能、为肠上皮供能、分泌粘液素等维持肠道稳态及肠道屏障的完整性[11]. 肝衰竭时, 有益菌减少, 肠杆菌及大肠埃希菌等致病菌过度生长, 不仅改变肠道菌群的组成及结构, 还可通过干扰肠粘膜生化反应, 干扰密连接蛋白的合

成, 损害肠上皮细胞等改变肠道通透性, 导致肠道屏障破坏[11,12].

3.2 调节免疫 胃肠道可容纳体内70%淋巴细胞群, 被认为是体内最大的免疫器官[13], 在调节体内免疫稳态方面发挥其核心作用. 肠道免疫由IEC、淋巴细胞、肠道浆细胞分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)等构成, SIgA等与肠道内革兰氏阴性菌结合形成抗原抗体复合物, 不仅能阻止有害菌与肠粘膜粘附, 还可中和已潜入细胞内的病毒. 研究发现[14,15], 肠道菌群的适当定植, 可刺激模式识别受体在肠粘膜上皮细胞或免疫细胞上的表达, 诱导肠粘膜相关淋巴组织成熟. 如果良好的肠道菌群环境在生命早期未完全构建, 则会导致肠粘膜相关淋巴组织发育不全, 免疫细胞和细胞因子数量减少, 模式识别受体表达下调. 另外, 在一项无菌小鼠中进行的实验表明[16,17], 由于肠道菌群的缺失, 导致小鼠功能性CD4、CD25及Tregs降低, 免疫细胞数量减少及淋巴结缩小等免疫发育不全、抗菌能力减弱表现, 这都表明肠道菌群在免疫系统的发育及免疫功能的正常发挥中起重要作用. 上皮层的固有层含有树突状细胞, 这是重要的抗原呈递细胞, 可调节体液和细胞肠道免疫[18]. 肠道中的乳酸杆菌可刺激树突状细胞启动免疫应答, 防治细菌移位, 减低内毒素及肿瘤坏死因子-α(tumour necrosis factor α, TNF-α)水平, 从而调节免疫. 可见, 肠道菌群在免疫功能的发育及完善, 免疫功能的正常发挥方面都起着重要作用.

3.3 改善肝功能 肝功能的受损是由病原体及毒性物质直接损害及免疫平衡失衡、炎症反应造成肝脏的“二次打击”引起的. 肠道微生态失衡导致“肠道定植抗力”下降, 肠粘膜通透性增加, 物理及生物屏障遭到破坏, 过度生长的肠球菌及酵母菌等有害菌的过度生长、肠黏膜通透性增加及肠道免疫功能受损等因素可导致病原体、毒性代谢产于通过门静脉进入肝脏, 导致肝脏直接损害[19]. 革兰氏阴性菌细胞壁上的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)可与模式识别受体Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)结合, LPS-TLR轴使巨噬细胞过度活化, 导致就巨噬细胞对LPS易感性增加, 持续的炎症反应促进了PAMPs释放并刺激细胞内信号级联反应导致肝脏“炎症二次打击”; 反过来, 巨噬细胞还可通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)来增加肠道通透性, 加剧了内毒素血症, 形成恶性循环, 最终导致肝功能的急剧恶化, 最终走向衰竭. 肠道内有益菌可通过调节免疫改善肝功能. 研究发现[20,21], 乳酸菌和双歧杆菌可减轻TLR4炎症瀑布反应, 氧化应激和内毒素血症. Granisetron可通过拮抗5-羟基色胺3抑制LPS后巨噬细胞释放促炎因子, 缓解脓毒症诱导的小鼠肝损伤.

3.4 抑菌作用 肠道菌群通过维持肠道屏障稳定性、调节胆汁酸分泌与代谢、调节肠道pH值等达到抑菌作用. 如前文所述, 肠道菌群可通过各种途径维持肠道屏障的稳定性抑制致病菌的过度生长及侵害肠外机体. 肠道菌群不仅可以调节胆汁酸的分泌与代谢, 还可与胆汁酸合成的法尼醇衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)促进血管生成素1(angiopoietin 1, ANG1)及RNAse家族成员4(RNase A family 4, RNASE4)等抗菌肽生成, 保护机体不受有害菌的侵害, 此外, 胆汁酸的分泌与代谢与肠道PH值相关, 通过维持肠道酸性环境抑制细菌过度生长.

3.5 营养作用 肠道营养是肝脏营养代谢的主要来源, 对肝脏储备和再生能力起着重要作用. 肠道中99%-99.9%为厌氧菌, 需氧菌仅占0.1%-1%, 肠道菌群的平衡除了能使葡萄糖在肠道中充分吸收外, 还能合成维生素K及大部分水溶性B族维生素, 为机体提供能量及必要维生素, 此外, 食物在消化道通过棘皮动物门厌氧发酵产生乙酸、丙酸、丁酸等短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠上皮细胞及肠道微生物的主要能量来源[22,23]. 研究发现[24-28], 肠道菌群失衡可导致棘皮动物科和苜蓿科等产生SCFAs微生物减少, SCFAs生成不足, 影响肠道供能, 肠道调节或可为肝衰竭患者营养支持治疗提供新思路.

3.6 调节脂质代谢 肠道菌群可通过增加肠道SCFAs的产生、调节肠道微生物群及其代谢产物、调节胆汁酸代谢等途径调节脂质代谢. 研究表明[29], 肥胖小鼠较无菌小鼠肠道内SCFAs显著增加, 这可能与SCFAs可导致脂肪堆积有关. 此外, 在构建高脂肪/高胆固醇小鼠模型中, 小鼠肠道粘螺旋体, 脱硫弧菌和脱硫弧菌科依次增加, 而双歧杆菌和拟杆菌减少, 肠道细菌代谢物牛磺胆酸[(taurocholate acid, TCA), 可抑制胆固醇诱导的脂质堆积及细胞增殖]减少, 3-吲哚丙酸[(indole-3-propionic acid, IPA), 可加重胆固醇诱导的甘油三脂堆积]增加, 导致肝脏炎症及脂肪变性, 驱动非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)形成, 这种微生物及其代谢产物改变情况与高胆固醇血症患者肠道微生物改变相一致[30], 表明膳食胆固醇通过调节肠道微生物群及其代谢物在驱动NAFLD发生及发展. 另外, 肠道菌群可通过调节胆汁酸代谢, 影响FXR和G蛋白偶联胆汁酸受体(takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5)等受体激活, 影响脂类吸收代谢, 而研究表明[31,32], 这些受体的激活可特异性地降低了单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty

acid, PUFA)的肝脏水平.

4 肝衰竭微生态调节治疗的研究进展

研究表明[33], 肠道菌群失衡与脂肪肝、肝纤维化、肝硬化、肝性脑病、肝衰竭等肝脏疾病密切相关. 因而肠道微生态制剂在肝脏病的应用中具有广大的前景. 肠道微生态制剂主要包括益生菌、益生元、合生元、抗菌素、粪便移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等.

益生菌是使用一定剂量后能对机体健康带来益处的活的微生物制剂[34-36], 主要包括乳杆菌属、双歧杆菌属、肠球菌属、芽孢杆菌属等七个菌属为主的上百个菌种[37], 益生菌可通过产生抗菌物质拮抗细菌生长、与病原体竞争黏膜上皮黏附和营养, 调节免疫及抑制毒素生长等途径改善宿主健康[38,39]. 邓桃枝等人[12,40]使用双歧杆菌三联活菌治疗肝衰竭患者的临床观察研究显示, 治疗组口服益生菌后, 双歧杆菌、肠球菌、乳杆菌等肠道内优势菌群较对照组明显增加, 且治疗组TBIL、PT等肝功能生化指标较前改善, 血浆内毒素及白介素-1(interleukin-1, IL-1)、白介素-6(interleukin- 6, IL-6)、TNFα等细胞因子水平下降, $CD4^+$百分率、$CD4^+/CD8^+$值显著上升. 可见, 益生菌可通过调节肠道菌群结构及免疫功能, 减轻内毒素血症及过度炎症反应延缓肝衰竭进展. 此外, 张月晓等人[41,42]使用地衣芽孢杆菌活菌胶囊及酪酸梭菌活菌片等治疗肝衰竭也能不同程度的改善肠道菌群失调, 减轻内毒素血症, 改善肝功能. 虽然益生菌的使用对肝衰竭患者的治疗有一定作用, 但在使用过程中, 益生菌菌株的选择、剂量与疗程、益生菌的安全性及功能性问题目前尚未有统一标准, 长期使用益生菌的疗效及安全性尚缺乏证据支持.

益生元是一种不可存活的食物成分, 可通过刺激肠道内微生物的生长及活性从而改变肠道微生物活性及构成, 达到改善宿主健康的目的[36,37]. 益生元主要为营养结肠的有益菌群提供碳水化合物, 可作为益生菌的替代产品或作为益生菌的额外支持; 包括乳果糖、低聚半乳糖、低聚果糖等低聚糖类, 种类多达数百种, 其中, 菊粉、低聚果糖等果聚糖最常用有效. 研究发现[43], 乳果糖可抑制细菌发酵从而诱导内源性氢产生达到抑制氧化应激及炎症, 促进肝细胞再生及功能恢复作用. 一项肝衰竭神经炎症作用机制的研究显示[44], 乳果糖可通过调节肠道菌群, 抑制全身炎症反应及小胶质细胞的活化, 降低脑内氨水平达到抑制肝衰竭肝性脑病患者神经炎症反应, 改善认知功能.

合生元是益生菌及益生元结合的复合制剂, 既可发挥益生菌的生理性细菌活性, 又可选择性的增加这种细菌的数量使益生菌作用更持久. 因此, 合理选择适合的益生菌及益生元组合是发挥联合作用的关键. 目前, 以双歧杆菌和乳酸杆菌属益生菌与低聚果糖组合的合生元最为常用. 一项益生菌和益生元对急性肝损伤有效性的荟萃分析显示[45], 使用益生元及益生菌后, 回肠末端肠球菌等有害菌丰度减少, 内毒素水平降低, 紧密连接蛋白表达增加, 这表明益生菌和益生元的使用对肠道屏障的增强及内环境的稳态有改善作用. 研究发现[46], 补充干酪乳杆菌、双歧杆菌及嗜酸乳杆菌等益生菌联合低聚果糖组合的益生元后, 可抑制核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)并减少TNF-α的产生, 可见, 合生元的正确选择可减轻肝脏炎症反应及内毒素血症, 改善肝功能. 合生元产品同时具备益生菌及益生元的特性, 既克服了益生菌在肠道内难以存活问题, 还可更大限度发挥益生元作用. 但在肝衰竭患者中由于肠道菌群的个体差异及合生元种类的多样性, 如何正确选择合适的合生元产品精准及个体化治疗仍然是一大难题.

抗生素能够清除肠道致病菌、抑制细菌移位、减少促炎细胞因子和内毒素释放. 由于肝衰竭患者肠道微生态系统紊乱, 细菌易位及免疫功能紊乱等原因, 导致肝衰竭患者自发性腹膜炎、胆道感染, 肺部感染等感染几率增加, 与肝衰竭严重程度成正相关, 并直接影响肝衰竭患者的预后[47]. 因此, 合理的抗感染方案在肝衰竭患者中显得尤为重要. 在一项抗生素预处理的肝移植小鼠实验中发现[48], 抗生素预处理的小鼠, 通过改变肠道微生物群, 增加肠道衍生物前列腺素E2(prostaglandin E_2, PGE_2)水平(一种肝细胞保护因子), 并降低内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激相关蛋白CHOP蛋白的水平, 降低ER应激, 从而减少移植后肝细胞死亡, 重建缺血再灌注损伤, 减轻肝损伤, 这与抗生素预处理肝衰竭肝移植患者的结果一致[49-51]. 虽然抗生素的使用对于肝衰竭患者细菌感染及肝移植方面有一定益处, 但是, 其广泛的副作用和细菌耐药性, 以及在杀灭病菌的同时, 也会杀灭有益菌, 使肠道菌群结构更加紊乱等问题, 需要我们严格把握适应症及禁忌症, 对抗生素种类的选择、剂量、疗程等制定合理方案, 并通过联合益生菌、益生元、粪便移植等适当补充肠道微生物, 维护肠道微生态平衡, 避免恶性循环.

FMT是指将健康人粪便中的菌群移植到患者肠道内, 从而达到改善肠道微生态平衡. 由于不同疾病的FMT治疗方案差异巨大, 为提高移植成功率, 捐赠者需经过严格的供体筛查. 粪便移植可经过内窥镜、胶囊、结肠镜、灌肠等方式输送到肠道内. 在一项通过四氯化碳构建急性肝衰竭(acute hepatic failure, ALF)大鼠模型研究中[52], 经过FMT治疗, ALF大鼠白介素1β(interleukin-1β, IL-1β), TNF-α, Toll样受体9(toll-like receptor 9, TLR9)

等炎症介质及谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶等指标下降, 且肠道通透性及血氨水平下降. 另外一项关于酒精相关性急性肝衰竭患者FMT疗效对比显示[53,54], 治疗组的短期及中期生存率明显高于对照组, 且治疗组炎症指标较前下降. 可见, FMT可通过改善肠黏膜通透性, 降低炎症反应及血氨水平来减轻肝损伤, 改善预后.

肠道菌群在肝衰竭的发生发展中起着重要作用, 但由于肠道菌群结构极易受饮食、生活环境、疾病等因素的影响以及肠道微生态制剂的多样性等, 使得微生态制剂种类、剂量、剂型的正确选择及个体化治疗方案的制定带来一定难度. 现在越来越多研究者致力于研究肠道微生物的组成及其在人类健康和疾病中的作用, 旨在建立健康的肠道微生物群, 但肠道微生物组成、结构及其对疾病作用机制的极其复杂, 至今尚未能对健康的肠道微生物群有比较准确的定义. 有赖于多学科、多机制的综合研究.

5 结论

基于肠道与肝脏之间解剖和生理的紧密关系, 肠道菌群可通过稳定肠道屏障、调节免疫、改善肝功能、抑制有害菌过度生长、营养及调节脂质代谢等对肝衰竭的发生发展起重要作用. 肠道微生态制剂在肝衰竭的治疗方面具有巨大潜力, 随着肠道菌群及其参与肝衰竭发生发展的作用机制、肠道微生态治疗研究的不断深入, 肠道微生态调节治疗或可成为肝衰竭治疗的一种很有前景的疗法.

6 参考文献

1 Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 734-746 [PMID: 26449893 DOI: 10.1177/0884533615609899]

2 Moreau R, Clària J, Aguilar F, Fenaille F, Lozano JJ, Junot C, Colsch B, Caraceni P, Trebicka J, Pavesi M, Alessandria C, Nevens F, Saliba F, Welzel TM, Albillos A, Gustot T, Fernández J, Moreno C, Baldassarre M, Zaccherini G, Piano S, Montagnese S, Vargas V, Genescà J, Solà E, Bernal W, Butin N, Hautbergue T, Cholet S, Castelli F, Jansen C, Steib C, Campion D, Mookerjee R, Rodríguez-Gandía M, Soriano G, Durand F, Benten D, Bañares R, Stauber RE, Gronbaek H, Coenraad MJ, Ginès P, Gerbes A, Jalan R, Bernardi M, Arroyo V, Angeli P; CANONIC Study Investigators of the EASL Clif Consortium; Grifols Chair; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif). Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol* 2020; 72: 688-701 [PMID: 31778751 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.009]

3 Harmsen HJ, de Goffau MC. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2016; 902: 95-108 [PMID: 27161353 DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_7]

4 Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, Clemente JC, Knight R, Heath AC, Leibel RL, Rosenbaum M, Gordon JI. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341: 1237439 [PMID: 23828941 DOI: 10.1126/science.1237439]

5 Bajaj JS, Reddy KR, O'Leary JG, Vargas HE, Lai JC, Kamath PS, Tandon P, Wong F, Subramanian RM, Thuluvath P, Fagan A, White MB, Gavis EA, Sehrawat T, de la Rosa Rodriguez R, Thacker LR, Sikaroodi M, Garcia-Tsao G, Gillevet PM. Serum Levels of Metabolites Produced by Intestinal Microbes and Lipid Moieties Independently Associated With Acute-on-Chronic Liver Failure and Death in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1715-1730.e12 [PMID: 32687928 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.019]

6 Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Olson JC, Subramanian RM, Brown G, Noble NA, Thacker LR, Kamath PS; NACSELD. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology* 2012; 56: 2328-2335 [PMID: 22806618 DOI: 10.1002/hep.25947]

7 Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, Reverter E, Martínez J, Saliba F, Jalan R, Welzel T, Pavesi M, Hernández-Tejero M, Ginès P, Arroyo V; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018; 67: 1870-1880 [PMID: 28847867 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240]

8 Llorente C, Jepsen P, Inamine T, Wang L, Bluemel S, Wang HJ, Loomba R, Bajaj JS, Schubert ML, Sikaroodi M, Gillevet PM, Xu J, Kisseleva T, Ho SB, DePew J, Du X, Sørensen HT, Vilstrup H, Nelson KE, Brenner DA, Fouts DE, Schnabl B. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal Enterococcus. *Nat Commun* 2017; 8: 837 [PMID: 29038503 DOI: 10.1038/s41467-017-00796-x]

9 Zocco MA, Ainora ME, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Bacteroides thetaiotaomicron in the gut: molecular aspects of their interaction. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 707-712 [PMID: 17602905 DOI: 10.1016/j.dld.2007.04.003]

10 黄则华, 曾悦, 黄春兰. 肠道菌群对黏蛋白2的影响及其作用机制. 胃肠病学 2019; 24: 111-114 [DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2019.02.011]

11 杨洁, 聂青和. 肝衰竭与肠道屏障功能障碍. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 66-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2010.01.023]

12 葛金华, 曾祥铨, 连豫苞. 微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2013; 25: 1415-1418 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2013.12.021]

13 Pabst R, Russell MW, Brandtzaeg P. Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends Immunol* 2008; 29: 206-8; author reply 209-10 [PMID: 18394963 DOI: 10.1016/j.it.2008.02.006]

14 Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231-241 [PMID: 22972296 DOI: 10.1038/nature11551]

15 Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5: e1373208 [PMID: 28956703 DOI: 10.1080/21688370.2017.1373208]

16 Hara N, Alkanani AK, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, Frank DN, Zipris D. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes. *Clin Immunol* 2013; 146: 112-119 [PMID: 23314185 DOI: 10.1016/j.clim.2012.12.001]

17 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]

18 Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5: e1373208 [PMID: 28956703 DOI: 10.1080/21688370.2017.1373208]

19 Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2369-2379 [PMID: 27974040 DOI: 10.1056/NEJMra1600266]
20 Wang R, Tang R, Li B, Ma X, Schnabl B, Tilg H. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 4-17 [PMID: 33318628 DOI: 10.1038/s41423-020-00592-6]
21 Isaacs-Ten A, Echeandia M, Moreno-Gonzalez M, Brion A, Goldson A, Philo M, Patterson AM, Parker A, Galduroz M, Baker D, Rushbrook SM, Hildebrand F, Beraza N. Intestinal Microbiome-Macrophage Crosstalk Contributes to Cholestatic Liver Disease by Promoting Intestinal Permeability in Mice. *Hepatology* 2020; 72: 2090-2108 [PMID: 32168395 DOI: 10.1002/hep.31228]
22 Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Cultivable bacterial diversity from the human colon. *Lett Appl Microbiol* 2007; 44: 343-350 [PMID: 17397470 DOI: 10.1111/j.1472-765X]
23 Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 235-243 [PMID: 16633129 DOI: 10.1097/00004836-200603000-00015]
24 Addolorato G, Ponziani FR, Dionisi T, Mosoni C, Vassallo GA, Sestito L, Petito V, Picca A, Marzetti E, Tarli C, Mirijello A, Zocco MA, Lopetuso LR, Antonelli M, Rando MM, Paroni Sterbini F, Posteraro B, Sanguinetti M, Gasbarrini A. Gut microbiota compositional and functional fingerprint in patients with alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Liver Int* 2020; 40: 878-888 [PMID: 31951082 DOI: 10.1111/liv.14383]
25 Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, Yarygin KS, Kovarsky BA, Pavlenko AV, Ischenko DS, Popenko AS, Alexeev DG, Taraskina AY, Nasyrova RF, Krupitsky EM, Shalikiani NV, Bakulin IG, Shcherbakov PL, Skorodumova LO, Larin AK, Kostryukova ES, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Malanin SY, Ismagilova RK, Grigoryeva TV, Ilina EN, Govorun VM. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome* 2017; 5: 141 [PMID: 29041989 DOI: 10.1186/s40168-017-0359-2]
26 Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, Takei H, Muto A, Nittono H, Ridlon JM, White MB, Noble NA, Monteith P, Fuchs M, Thacker LR, Sikaroodi M, Bajaj JS. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 949-955 [PMID: 23333527 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.003]
27 Smirnova E, Puri P, Muthiah MD, Daitya K, Brown R, Chalasani N, Liangpunsakul S, Shah VH, Gelow K, Siddiqui MS, Boyett S, Mirshahi F, Sikaroodi M, Gillevet P, Sanyal AJ. Fecal Microbiome Distinguishes Alcohol Consumption From Alcoholic Hepatitis But Does Not Discriminate Disease Severity. *Hepatology* 2020; 72: 271-286 [PMID: 32056227 DOI: 10.1002/hep.31178]
28 Ciocan D, Rebours V, Voican CS, Wrzosek L, Puchois V, Cassard AM, Perlemuter G. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep* 2018; 8: 4822 [PMID: 29555983 DOI: 10.1038/s41598-018-23146-3]
29 den Hartigh LJ, Gao Z, Goodspeed L, Wang S, Das AK, Burant CF, Chait A, Blaser MJ. Obese Mice Losing Weight Due to trans-10,cis-12 Conjugated Linoleic Acid Supplementation or Food Restriction Harbor Distinct Gut Microbiota. *J Nutr* 2018; 148: 562-572 [PMID: 29659960 DOI: 10.1093/jn/nxy011]
30 Zhang X, Coker OO, Chu ES, Fu K, Lau HCH, Wang YX, Chan AWH, Wei H, Yang X, Sung JJY, Yu J. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut* 2021; 70: 761-774 [PMID: 32694178 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319664]
31 Molinaro A, Wahlström A, Marschall HU. Role of Bile Acids in Metabolic Control. *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29: 31-41 [PMID: 29195686 DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.002]
32 Clifford BL, Sedgeman LR, Williams KJ, Morand P, Cheng A, Jarrett KE, Chan AP, Brearley-Sholto MC, Wahlström A, Ashby JW, Barshop W, Wohlschlegel J, Calkin AC, Liu Y, Thorell A, Meikle PJ, Drew BG, Mack JJ, Marschall HU, Tarling EJ, Edwards PA, de Aguiar Vallim TQ. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption. *Cell Metab* 2021; 33: 1671-1684.e4 [PMID: 34270928 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.06.012]
33 Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology* 2020; 159: 849-863 [PMID: 32569766 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.077]
34 Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology* 2020; 159: 849-863 [PMID: 32569766 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.077]
35 Xu S, Zhao M, Wang Q, Xu Z, Pan B, Xue Y, Dai Z, Wang S, Xue Z, Wang F, Xu C. Effectiveness of Probiotics and Prebiotics Against Acute Liver Injury: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 739337 [PMID: 34621765 DOI: 10.3389/fmed.2021.739337]
36 Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, Kim HB, Lee JH. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol* 2019; 29: 1335-1340 [PMID: 31434172 DOI: 10.4014/jmb.1906.06064]
37 Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514 [PMID: 24912386 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66]
38 中国消化道微生态调节剂临床应用专家共识(2016版). 中华消化杂志 2016; 36: 793-804 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.03.001]
39 Schachtsiek M, Hammes WP, Hertel C. Characterization of Lactobacillus coryniformis DSM 20001T surface protein Cpf mediating coaggregation with and aggregation among pathogens. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 7078-7085 [PMID: 15574903 DOI: 10.1128/AEM.70.12.7078-7085.2004]
40 张霖, 赵明敬, 赵威. 微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道菌群与血浆内毒素及细胞因子的影响. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 262-264 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-142630]
41 邓桃枝, 韩向阳, 张洁, 赵蜀崖, 蔡曼妮. 微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道微生态、免疫功能及炎症反应的影响. 中国病原生物学杂志 2018; 13: 408-412 [DOI: 10.13350/j.cjpb.180419]
42 张月晓. 益生菌对急性肝损伤肠源性内毒素血症保护作用的研究. 山西医科大学 2012 [DOI: 10.7666/d.y2127000]
43 Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 506-511 [PMID: 18467909 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f3e6f5]
44 Yu J, Zhang W, Zhang R, Ruan X, Ren P, Lu B. Lactulose accelerates liver regeneration in rats by inducing hydrogen. *J Surg Res* 2015; 195: 128-135 [PMID: 25700936 DOI: 10.1016/j.jss.2015.01.034]
45 Butterworth RF. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 522-528 [PMID: 23817325 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.99]
46 Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017; 9 [PMID: 28914794 DOI: 10.3390/nu9091021]
47 Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 535-542 [PMID: 24401715 DOI: 10.3945/ajcn.113.068890]
48 王英杰. 抗菌药物在肝衰竭治疗中的合理应用. 中华肝脏病杂志 2012; 6: 416-418 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012]
49 Nakamura K, Kageyama S, Ito T, Hirao H, Kadono K, Aziz A, Dery KJ, Everly MJ, Taura K, Uemoto S, Farmer DG, Kaldas

FM, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Antibiotic pretreatment alleviates liver transplant damage in mice and humans. *J Clin Invest* 2019; 129: 3420-3434 [PMID: 31329160 DOI: 10.1172/JCI127550]

50 Corbitt N, Kimura S, Isse K, Specht S, Chedwick L, Rosborough BR, Lunz JG, Murase N, Yokota S, Demetris AJ. Gut bacteria drive Kupffer cell expansion via MAMP-mediated ICAM-1 induction on sinusoidal endothelium and influence preservation-reperfusion injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Pathol* 2013; 182: 180-191 [PMID: 23159949 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.09.010]

51 Bertuzzo VR, Giannella M, Cucchetti A, Pinna AD, Grossi A, Ravaioli M, Del Gaudio M, Cristini F, Viale P, Cescon M. Impact of preoperative infection on outcome after liver transplantation. *Br J Surg* 2017; 104: e172-e181 [PMID: 28121031 DOI: 10.1002/bjs.10449]

52 Wong RJ, Aguilar M, Gish RG, Cheung R, Ahmed A. The impact of pretransplant hepatic encephalopathy on survival following liver transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21: 873-880 [PMID: 25902933 DOI: 10.1002/lt.24153]

53 Wang WW, Zhang Y, Huang XB, You N, Zheng L, Li J. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6983-6994 [PMID: 29097871 DOI: 10.3748/wjg.v23.i38.6983]

54 Sharma A, Roy A, Premkumar M, Verma N, Duseja A, Taneja S, Grover S, Chopra M, Dhiman RK. Fecal microbiota transplantation in alcohol-associated acute-on-chronic liver failure: an open-label clinical trial. *Hepatol Int* 2022; 16: 433-446 [PMID: 35349076 DOI: 10.1007/s12072-022-10312-z]

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11月28日; 30(22): 978-983

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.978

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

文献综述 REVIEW

血清学标志物对胰腺癌早期诊断及预后的预测价值

王一翔, 郭亚民, 王 蕾, 吴世乐

王一翔, 青海大学研究生院 青海省西宁市 810000

郭亚民, 青海省人民医院普外科 青海省西宁市 810000

王蕾, 青海大学研究生院 青海省西宁市 810000

吴世乐, 青海省人民医院普外科 青海省西宁市 810000

王一翔, 研究生, 研究方向为胰腺肿瘤、肝移植等.

作者贡献分布: 本文综述由王一翔完成, 王蕾及吴世乐负责整理文献, 郭亚民审校.

通讯作者: 郭亚民, 教授, 主任医师, 810000, 青海省西宁市城东区共和路2号, 青海省人民医院普外科. 812946288@qq.com

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-09-20
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-11-28

Value of serological markers for early diagnosis and prognosis prediction of pancreatic cancer

Yi-Xiang Wang, Ya-Min Guo, Lei Wang, Shi-Le Wu

Yi-Xiang Wang, Graduate School of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China

Ya-Min Guo, Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, 810000, Qinghai Province, China

Lei Wang, Graduate School of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China

Shi-Le Wu, Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Corresponding author: Ya-Min Guo, Professor, Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, No. 2 Gonghe Road, Chengdong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. 812946288@qq.com

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-09-20
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-11-28

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a kind of malignant tumor with a poor prognosis. Its incidence rate is almost equal to the mortality rate, which shows an increasing trend, especially in recent years. At present, the radical cure of pancreatic cancer is mainly achieved by surgery, but the complex pathophysiology, the lack of early diagnosis and prognostic markers, and low surgical survival rate are the main obstacles to surgical treatment of pancreatic cancer. Serological markers are sensitive biological markers, and they have been used in recent years for the diagnosis and prediction of the prognosis of patients with postoperative pancreatic cancer. Therefore, serum markers are of vital importance in pancreatic cancer. This article summarizes various serological markers for early diagnosis and prognosis prediction of pancreatic cancer to provide a theoretical reference for clinical workers.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Serological markers; Novel serological markers; CA19-9

Citation: Wang YX, Guo YM, Wang L, Wu SL. Value of serological markers for early diagnosis and prognosis prediction of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(22): 978-983
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/978.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.978

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种预后极差的恶性肿瘤, 其发病率几乎与死亡率相等, 尤其是在近年呈逐年上升的趋势. 胰腺癌的根治目前主要通过手术治疗, 但复杂的病理生理、缺乏早期诊断和预后的标志物, 极低的手术生存率的是胰腺癌手术治疗的主要障

碍. 血清学标志物因其在生物学标志物中最为敏感, 近年来已成为胰腺癌诊断及预测患者预后的研究重点, 因此血清标志物在胰腺癌中至关重要, 本篇文章综述了各种血清学标志物对于胰腺癌的早期诊断和预后预测的价值, 为临床工作者提供理论参考.

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

关键词: 胰腺癌; 血清学标志物; 新型血清学标志物; CA19-9

核心提要: 血清学标志物因其在胰腺癌等肿瘤中较敏感, 现已经成为一种临床上胰腺癌早期诊断和预后预测的重要指标, 本文总结了近年来各种常用血清学标志物最新的研究进展并介绍了关于新型血清学标志物的相关研究.

文献来源: 王一翔, 郭亚民, 王蕾, 吴世乐. 血清学标志物对胰腺癌早期诊断及预后的预测价值. 世界华人消化杂志 2022; 30(22): 978-983
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/978.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.978

0 引言

胰腺癌是一种高度恶性的消化系统肿瘤, 胰腺癌诊断后的五年生存率仅约10%, 是预后最差的恶性肿瘤之一[1]. 目前各种研究表明手术治疗配合化疗是胰腺癌的唯一根治方式, 但术后5年生存率仅有10%-25%[2]. 大部分胰腺癌患者由于胰腺癌高度侵袭性特征和缺乏典型的早期临床表现直到晚期转移时才被诊断出来. 少部分早期诊断的胰腺癌术后生存率可达80%, 预计到2040年, 胰腺癌将成为发达国家癌症死亡的第二大原因[3]. 因此, 胰腺癌的早期诊断对于改善胰腺癌患者术后生存率至关重要且具有预测价值. 目前我国甚至全世界来看, 胰腺癌的筛查仅存在于高危人群, 难以实现胰腺癌的早期诊断. 这使得作为唯一根治方法的手术治疗变得更加困难. 生物学标志物包括多种来源标志物, 主要是来源于组织、胰腺囊肿液、胰液、血浆、血清等, 相对来说的最敏感生物学标志物是血清学标志物, 具有特异性的血清学标志物可以用来帮助早期诊断胰腺癌, 从而改善胰腺癌患者术后生存率[4]. 术前的早期的血清学生物标志物检测是一种胰腺癌患者预改善后的有效方法. 然而目前各种研究及报道众说纷纭, 还没有相关文献及报道说明有一种足够敏感性和特异性的血清学标志物用来诊断早期胰腺癌患者或者预测患者预后的结局. 本文重点介绍各种血清学标志物对于胰腺癌患者早期诊断及预后预测价值的研究进展.

1 常用血清学标志物对于术前诊断及术后预测的研究

随着胰腺癌发病率的增加, 为了提高患者生存率及术后生存质量, 临床医生需要对胰腺癌更早的诊断, 并且需要更精准的预测患者术后的预后. 目前临床上对于胰腺癌最关键的血清学标志物指标为糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9), CA19-9是全世界多个国家及组织的纳入指南并用于胰腺癌诊断的生物标志物, 作为临床上常用的血清学标志物之一, 其特异性较差, 因此各种最新的临床研究中褒贬不一. 临床上可以与CA19-9共同诊断胰腺癌的临床常用血清学标志物还有糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)等.

1.1 糖类抗原19-9 CA19-9是临床中诊断和监测胰腺腺癌最常用的标志物[5]. CA19-9的生物合成是复杂的, 多个糖基化酶以直接和间接的方式参与其生物合成, 有多种复杂的生物合成过程在CA19-19合成的过程中. CA19-9已被用作各种癌症诊断的生物标志物, 各种源自消化道的肿瘤都会使CA19-9升高, 尤其是在胰腺癌肿瘤等升高更为明显. CA19-9升高的程度与胰腺癌病情发展有关, 其水平与肿瘤生长与发育直接相关, 但部分患者直到晚期肿瘤生长到一定程度, 且有较大转移可能性时, CA19-9才有可能会升高[6].

CA19-9可以作为预测肿瘤术后预后的理论基础, 因为CA19-9与术前评估和胰腺癌术后患者最终结局密切相关, 并且CA19-9很容易在血液中抽取并检测, CA19-9可以作为预测患者术后预后的因素之一[7], 检测患者血液中的CA19-9可以评估胰腺肿瘤的术前分期、预后、可切除性、肿瘤复发和治疗效果并提供一个较为精确的参考[8]. 国外有相关研究[9]分析了2000年至2014年间行手术治疗且来自世界各地的700名胰腺癌患者, 研究中大部分患者术前的CA19-9对于患者术后转移和复发有一定影响, 临床医生可以根据术前CA19-9提前进行术前治疗方式的选择. 对于可以对胰腺癌行手术治疗的的患者, 明显升高的CA19-9在部分患者的血液化验检查中可能比影像学检查发现的早6 mo以上, 为患者早期手术治疗提供了一个重要时间窗[10]. 因此, 定期检测患者术前及术后CA19-9评估患者术后预后情况比通过CT, 彩超等等成像工具评估的肿瘤影像中的形态学变化更重要.

在Azizian等[11]的回顾性研究中, 60%的胰腺癌根治术后患者在通过影像技术检测到复发前就已经测得显著升高的CA19-9. 复发时的血液中测得的CA19-9值升

高2.45倍以上, 阳性预测值为90%. 敏感性为90%, 特异性为83.33%, 曲线下面积为95%. 在Azizian研究中相关团队指出CA19-9升高是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)复发的早期且可靠体征[11]. 除PDAC外, CA19-9已被应用于预测导管内乳头状粘液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMNs)和胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors pNENs)的恶性程度, CA19-9可以帮助预测这两种常见的恶性程度较低的胰腺肿瘤分期及术后预后情况. 且术后CA19-19升高的患者复发率明显增加, 患者预后较差[12].

虽然CA199在临床上为PDAC诊断的血清生物标志物标准之一, 但它也具有局限性, 例如在Lewis血型阴性表型的胰腺癌患者中血清CA19-9会表现为正常, 在梗阻性黄疸患者中测得血清CA19-9会显著升高. 此外, CA19-9的水平在某些情况下会增加, 例如在良性肿瘤、患者全身感染, 炎症和糖尿病等临床疾病[13]. Haring等[14]在他的临床案例分析中指出CA19-9水平显著升高并不能证明胰腺恶性肿瘤. CA19-9不是理想的肿瘤标志物, 在临床上可能出现假阳性的情况. 因此应谨慎分析CA19-9血清标志物的结果. 但是, Fahrmann等[15]通过收集胰腺癌, 慢性胰腺炎, 非癌性胰腺囊肿, 前列腺癌, 肺癌, 结直肠癌和卵巢癌的患者血清学CA19-9的结果中可知, 以上全部疾病的部分患者的CA19-9水平从诊断前2年开始呈指数级增长, 在区分新诊断的可切除胰腺癌病例和对照组方面大致相同. 在胰腺癌患者与其他分组相互比较中, 研究结果证明了CA19-9在胰腺癌筛查及患者术后预测中的实用性, 证明了纳入标准的部分胰腺癌患者的可以用于早期诊断及预测患者预后.

CA19-9这项作为胰腺癌临床评估的肿瘤指标已经出现了数十年, 近年来关于胰腺癌CA19-9关于回顾性研究不断增多, CA19-9不止对于胰腺癌具有特异性, 甚至可能造成临床医生在临床工作中对胰腺癌及相关疾病的误诊, 各种研究对于CA19-9的争议极大. 但CA19-9对于胰腺癌患者早期诊断及预测患者术后预后有一定临床意义, CA19-9对于部分胰腺癌患者有较强的的特异性, 且敏感性高[16,17], 因此CA19-9可以作为胰腺癌诊断的有效参考指标之一.

1.2 *糖类抗原125* CA125同CEA同CA19-9也是一种高度糖基化的蛋白质[18]. 为了更好的分析CA125在胰腺癌中起的作用, 国外有学者在最新的荟萃分析研究指出CA125在PDAC的诊断中不如在CA19-9, 但两者联合判断胰腺癌可以避免误诊, 增加PDAC的诊非肿瘤性因素中显著上升[19]. 可见生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF-15)浓度与血清中CA125升高降低水平相结合, 在判断胰腺癌转移, 生长分化方面优于CA19-9等其他血清学标志物[20], 并且部分欧美国家把CA125与GDF-15纳入了常规胰腺癌检查中, 这也是我国胰腺癌诊断与预测患者预后的中未来方向. 通过近年来的研究中可见CA125可以提高胰腺诊断成功率, 从而改善患者术后的预后, 同时具有潜在的诊断价值的潜力.

1.3 *糖类抗原242* CA242是一种由肿瘤细胞分泌的含唾液酸的碳水化合物抗原, 附着在细胞表面或血清中可检测到的蛋白质/脂质上. 血清学中CA242水平在临床上已被用作胰腺癌等癌症的诊断血清学标志物[21]. 有研究收集了362名受试者血清样本, 包括213名不同阶段的PDAC患者, 75名良性胰腺疾病患者和74名健康个体. 通过分组比较分析得出了骨膜蛋白和CA242是潜在的诊断性血清生物标志物, 表明血清中的骨膜蛋白和CA242可作为补充CA19-9检测早期胰腺癌的潜在诊断生物标志物[22]. 有研究表明[23]术前CEA和术后CA242是PDAC Ⅰ期和Ⅱ期患者预测胰腺癌患者是否可行手术治疗及术后预后的生物标志物, CEA和CA242两者其中之一单独升高的患者的生存率较低, 但两者同时升高的胰腺癌患者生存率及术后预后较单一指标升高组更差, 可见CA242具有临床诊断意义. 所以CA242是早期诊断胰腺癌及判断胰腺癌术后预后的重要血清学标志物之一.

1.4 *癌胚抗原* CEA CEA作为一种蛋白质复合物, 不仅在胃肠道肿瘤, 肺癌, 肺纤维化, 尿毒症等疾病中显著升高, 在胰腺癌的患者中也会显著升高, 在胰腺癌患者中也具有一定的诊断价值[24]. CA19-9对于Lewis阴性基因型胰腺癌患者并不敏感. 而CEA在Lewis阴性胰腺癌患者中的敏感性明显高于其他生物标志物[CEA, 63.8%; CA125, 51.1%; CA724, 25.5%; CA153, 21.3%; CA199, 19.1%; CA50, 12.8%; CA242, 0.6%; 和甲胎蛋白0.0%], CEA还与患者的胰腺癌的转移与复发有密切的联系, CEA是Lewis阴性胰腺癌患者诊断胰腺癌的重要指标, 可以极大的弥补CA19-9的不足[25]. 临床上更倾向于用CA19-9诊断胰腺癌及预测胰腺癌术后预后, 但是也同样有相关文献提出了CEA也在胰腺癌病程进展中的重要性. van Manen等[26]分析了375名患的血清学指标后得出了CEA是比CA19-9更强的晚期PDAC的预测因子, 可用CEA血清学水平作为确定肿瘤是否行手术治疗的评价指标. CEA与CA19-9血清标志物进行血液肿瘤标志物联合诊断, 可以提高胰腺癌诊断的灵敏度和特异性, 以便早中期胰腺癌患者可以更早行手术治疗, 提高患者生存率[27]. 虽然CEA敏感性相对不足[28], 但是其可以补足CA19-19的缺点, 用于联合诊断. CEA在胰腺癌诊断中也可作为一种独立的诊断指标用于胰腺癌的早期诊断及预后预测[29], 既适用临床工作者的临床诊断, 也为临床

工作者手术的选择提提供了帮助, CEA在胰腺癌的预测预后方面也是一种至关重要的血清学检查指标.

2 新型血清学标志物的研究

随着对胰腺癌血清学标志物研究的不断深入, 不断有新型血清学标志物脱颖而出, 比如肾酶(renalase, RNLS)、异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ, PIVKA-Ⅱ)、巨噬细胞抑制性细胞因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)/生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)等. 虽然他们临床上未广泛普及, 但是已有研究说明了他们对于胰腺癌早期诊断的重要性, 因此检测新型血清学标志物可以改善胰腺癌患者术后的预后, 具有预测胰腺癌患者术后预后的临床价值, 目前用于诊断胰腺癌的新型血清学标志物越来越多, 因为基因组学相关血清学标志物诊断准确率较低且在我国难以普及, 本文只探讨目前集中最具有研究价值且适合临床工作的几种血清学标志物.

2.1 肾酶 RNLS是一种新型可以作为血清学标志物的新型分泌蛋白, RNLS与人的肿瘤细胞的生长有关, 肿瘤细胞死亡也与其密切相关. PDAC患者总体生存率与肿瘤样本中的RNLS血清学水平呈负相关, RNLS可能是维持PDAC生长和影响患者预后的重要因素[30]. 有研究发现在正常的胰腺头部组织中几乎没有RNLS, 但在癌前病变和PDAC组织中, RNLS是可检测到的. 此外研究发现血清中检测的RNLS水平影响了PDAC患者的临床结局, 在240例PDAC患者中, 血液中的肾酶水平与肿瘤的进展程度相关, 包括血液转移情况(80.0% *vs* 58.1%, $P=0.012$)和淋巴转移情况(76.5% *vs* 56.5%, $P=0.024$), 实验中还随访了不同的患者, 得出了血清学检测中RNLS较高的患者的总生存期较短, 研究还预测了局部组织恶化和边缘可切除的PDAC患者是否可行手术治疗, 最终预测得结论与得出的实际结论几乎相符. 与正常胰腺相比, 在局部组织恶化和边缘可切除的PDAC患者中, 血清中RNLS水平与肿瘤晚期分化程度、有无转移、总体生存率和手术成功率, 可切除性有密切关联[31]. 可见血清中的RNLS可用作为大部分胰腺癌患者的预测的血清学标志物.

2.2 异常凝血酶原 PIVKA-Ⅱ是由维生素K缺失诱导的Ⅱ型凝血酶原也称为去γ羧基凝血酶原, 并且是在维生素K不足的情况下或由于肿瘤细胞中凝血酶原前体的翻译并羧基化后获得的缺陷而导致的肝脏释放的凝血酶原的异常形式, 具有诱导的凝血酶原的作用[32].

PIVKA-Ⅱ高于正常限值的升高, 不仅在肝细胞癌中, 而且在包括胰腺癌在内的其他胃肠道恶性肿瘤中也是如此[33]. 有研究表明[33], 血清PIVKA-Ⅱ的评估不仅对胰腺癌筛查有参考意义, 而且对胰腺病变的鉴别诊断也有意义. PIVKA-II在良性胰腺疾病的情况下比目前胰腺癌的血清学标志物(如CA19-9, CEA和CA242)的血清学表达程度低, PIVKA-Ⅱ在胰腺癌中的表达明显高于良性胰腺疾病, 并且PIVKA-Ⅱ在胰腺癌中比CA19-9, CEA, CA242表达更强. PIVKA-Ⅱ的在胰腺癌中也具有预测价值. 术前血清中PIVKA-Ⅱ升高的患者行手术治疗成功后, 术后血清中PIVKA-Ⅱ血清中的浓度明显比术前降低, 而术前血清中PIVKA-Ⅱ正常的胰腺癌患者, 术后的血清中PIVKA-Ⅱ没有明显变化. 这些数据首次证明了术后预后较好的PDAC患者PIVKA-Ⅱ血清水平会下降, 两者总结而言证明了PIVKA-Ⅱ对于PIVKA-Ⅱ术前升高的患者有一定预测价值. 研究发现了PIVKA-Ⅱ在预测胰腺癌患者术后预后的有效性[34]. PIVKA-Ⅱ作为一种近年发现的新型血清学标志物, PIVKA-Ⅱ成本较低, 在我国易普及, 已有研究证明其在胰腺癌具有诊断意义, 但笔者认为还缺乏涉及更多胰腺癌患者的前瞻性研究来证明其在胰腺癌的诊断价值.

2.3 巨噬细胞抑制性细胞因子-1/生长分化因子-15 巨噬细胞抑制性细胞因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)也称为生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是转化生长因子(transforming growth factor, TGF-b)其中的一个组成因子, MIC-1/GDF-15主要在巨噬细胞从静止状态到活化时表达. MIC-1/GDF15存在于所有人类个体的血清中, 正常范围为150-1150 pg/mL, MIC-1/GDF15与炎症和肿瘤等疾病有关[35]. MIC-1/GDF15在胰腺癌的进展中, 在分子水平上已被证明可以通过MIC-1/GDF15与转录因子Twist1的相互作用来促进胰腺肿瘤细胞的进一步侵袭[36]. Ozkan等[37]观察到, PC病例组与其他胰胆疾病组和健康对照组相比, PC病例组中MIC-1的表达程度明显升高. 在鉴别PC与其他良性疾病方面, 其敏感性与CA19-9相似. 最新的研究中O'Neill等人在8年内招募了120名参与者, 使用血清MIC-1/GDF15特征曲线分析了肿瘤的预测因子. MIC-1/GDF15相比IPMNs和超声穿刺诊断发现的胰腺癌而言, MIC-1/GDF15的预测能力更强, 除此之外, MIC-1/GDF15对具有遗传易感性的无症状胰腺癌患者具有比较精准的预测能力[38]. MIC-1/GDF-15虽然目前临床应用较少, 但是已被证明在基因组学与胰腺癌有相关性, 且对于胰腺癌有预测及诊断意义. 通过不断的研究未来可能是一种理想的胰腺癌生物标志物.

3 总结与展望

胰腺癌是一种预后极差且高度恶性的肿瘤, 早期难以发现, 很多患者术后预后结局不尽如人意. 但我们没有放

弃. 胰腺癌的治疗中, 尽早预测患者术后预后情况可以极大提高患者术后生存率及术后生存质量, 近年来关于血清学标志物在胰腺癌早期诊断及预测术后预后等方面的研究越来越多, 目前尚无文献可以准确说明哪种血清肿瘤标志物可以用于胰腺癌的早期的准确诊断及预测患者预后. 虽然CA19-9被美国食品药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准为PDAC的唯一血清生物标志物, 但更多的研究倾向于使用更多的新型与传统血清学指标来联合诊断胰腺癌, 我们所提到的各种新型血清学标志物目前部分已经应用于临床, 具有一定的肿瘤诊断及预测预后价值. 目前各国胰腺癌治疗的临床指南中未提及, 且没有较充足的临床数据支持miRNA等基因组学的诊断作用, 但是胰腺癌血清标志物的诊断近年来逐渐在miRNA等基因组学中已经开始临床基础研究, 也可能成为未来胰腺癌的早期诊断及预测预后的新方向[39]. 我们现在每年都有对于血清学标志物的大量研究, 血清学标志物仍是胰腺癌的早期诊断和预测预后的一种重要方法[40], 但以笔者认为研究还不够全面深入, 依然没有研究可以指出一种或者几种既可以用于早期诊断, 并且准确预测患者术后预后的一种血清学标志物, 还需我们科研及临床工作者们继续努力.

4 参考文献

1 Wang H, Liu J, Xia G, Lei S, Huang X, Huang X. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study. *Sci Rep* 2020; 10: 7048 [PMID: 32341400 DOI: 10.1038/s41598-020-64068-3]

2 Brunner M, Wu Z, Krautz C, Pilarsky C, Grützmann R, Weber GF. Current Clinical Strategies of Pancreatic Cancer Treatment and Open Molecular Questions. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31540286 DOI: 10.3390/ijms20184543]

3 Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e214708 [PMID: 33825840 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708]

4 Zhang Q, Chen S, Zeng L, Chen Y, Lian G, Qian C, Li J, Xie R, Huang KH. New developments in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 149-156 [PMID: 27937041 DOI: 10.1080/17474124.2017.1271323]

5 Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, Colvin EK, Nagrial A, Chin VT, Chantrill LA, Samra JS, Gill AJ, Kench JG, Merrett ND, Das A, Musgrove EA, Sutherland RL, Biankin AV; NSW Pancreatic Cancer Network. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1713-1722 [PMID: 22241899 DOI: 10.1093/annonc/mdr561]

6 Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 247-260 [PMID: 26530370 DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_15]

7 Pereira SP, Oldfield L, Ney A, Hart PA, Keane MG, Pandol SJ, Li D, Greenhalf W, Jeon CY, Koay EJ, Almario CV, Halloran C, Lennon AM, Costello E. Early detection of pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 698-710 [PMID: 32135127 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30416-9]

8 Goh SK, Gold G, Christophi C, Muralidharan V. Serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: a mini review for surgeons. *ANZ J Surg* 2017; 87: 987-992 [PMID: 28803454 DOI: 10.1111/ans.14131]

9 Mattiucci GC, Morganti AG, Cellini F, Buwenge M, Casadei R, Farioli A, Alfieri S, Arcelli A, Bertini F, Calvo FA, Cammelli S, Fuccio L, Giaccherini L, Guido A, Herman JM, Macchia G, Maidment BW 3rd, Miller RC, Minni F, Regine WF, Reni M, Partelli S, Falconi M, Valentini V. Prognostic Impact of Presurgical CA19-9 Level in Pancreatic Adenocarcinoma: A Pooled Analysis. *Transl Oncol* 2019; 12: 1-7 [PMID: 30237099 DOI: 10.1016/j.tranon.2018.08.017]

10 Rieser CJ, Zenati M, Hamad A, Al Abbas AI, Bahary N, Zureikat AH, Zeh HJ 3rd, Hogg ME. CA19-9 on Postoperative Surveillance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Predicting Recurrence and Changing Prognosis over Time. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3483-3491 [PMID: 29786131 DOI: 10.1245/s10434-018-6521-7]

11 Azizian A, Rühlmann F, Krause T, Bernhardt M, Jo P, König A, Kleiß M, Leha A, Ghadimi M, Gaedcke J. CA19-9 for detecting recurrence of pancreatic cancer. *Sci Rep* 2020; 10: 1332 [PMID: 31992753 DOI: 10.1038/s41598-020-57930-x]

12 Luo G, Jin K, Cheng H, Liu C, Guo M, Lu Y, Yang C, Xu J, Wang W, Gao H, Zhang S, Long J, Xu J, Ni Q, Chen J, Yu X. Carbohydrate antigen 19-9 as a prognostic biomarker in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett* 2017; 14: 6795-6800 [PMID: 29163700 DOI: 10.3892/ol.2017.7071]

13 Luo G, Jin K, Deng S, Cheng H, Fan Z, Gong Y, Qian Y, Huang Q, Ni Q, Liu C, Yu X. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021; 1875: 188409 [PMID: 32827580 DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188409]

14 Haring MPD, de Cort BA, Nieuwenhuijs VB. [Elevated CA19-9 levels; not always cancer]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2021; 164 [PMID: 33651490]

15 Fahrmann JF, Schmidt CM, Mao X, Irajizad E, Loftus M, Zhang J, Patel N, Vykoukal J, Dennison JB, Long JP, Do KA, Zhang J, Chabot JA, Kluger MD, Kastrinos F, Brais L, Babic A, Jajoo K, Lee LS, Clancy TE, Ng K, Bullock A, Genkinger J, Yip-Schneider MT, Maitra A, Wolpin BM, Hanash S. Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection. *Gastroenterology* 2021; 160: 1373-1383.e6 [PMID: 33333055 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.052]

16 Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270 [PMID: 17097848 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.004]

17 O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, Gentry-Maharaj A, Apostolidou S, Fourkala EO, Camuzeaux S, Blyuss O, Gunu R, Dawnay A, Zaikin A, Smith RC, Jacobs IJ, Menon U, Costello E, Pereira SP, Timms JF. Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 622-631 [PMID: 24938522 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0365]

18 Skulimowski A, Durczyński A, Strzelczyk J, Hogendorf P. Comparison of clinical usefulness of serum Ca125 and CA19-9 in pancreatic adenocarcinoma diagnosis: meta-analysis and systematic review of literature. *Biomarkers* 2021; 26: 287-295 [PMID: 33459070 DOI: 10.1080/1354750X.2021.1876770]

19 Zhang M, Zhang Y, Fu J, Zhang L. Serum CA125 levels are decreased in rectal cancer but increased in fibrosis-associated diseases and in most types of cancers. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 162: 241-252 [PMID: 30905453 DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.012]

20 Hogendorf P, Durczyński A, Skulimowski A, Kumor A, Poznańska G, Strzelczyk J. Growth differentiation factor (GDF-15) concentration combined with Ca125 levels in serum is superior to commonly used cancer biomarkers in differentiation of pancreatic mass. *Cancer Biomark* 2018; 21: 505-511 [PMID: 29171983 DOI: 10.3233/CBM-170203]

21 Dou H, Sun G, Zhang L. CA242 as a biomarker for pancreatic cancer and other diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 162: 229-239 [PMID: 30905452 DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.007]
22 Dong D, Jia L, Zhang L, Ma N, Zhang A, Zhou Y, Ren L. Periostin and CA242 as potential diagnostic serum biomarkers complementing CA19.9 in detecting pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2018; 109: 2841-2851 [PMID: 29945294 DOI: 10.1111/cas.13712]
23 Li X, Li S, Liu L, Hong J, Zhao T, Gao C. Effect of Perioperative CEA and CA24-2 on Prognosis of Early Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Cancer* 2020; 11: 9-15 [PMID: 31892968 DOI: 10.7150/jca.33767]
24 Hao C, Zhang G, Zhang L. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 162: 213-227 [PMID: 30905451 DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.011]
25 Luo G, Liu C, Guo M, Cheng H, Lu Y, Jin K, Liu L, Long J, Xu J, Lu R, Ni Q, Yu X. Potential Biomarkers in Lewis Negative Patients With Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 2017; 265: 800-805 [PMID: 28267695 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001741]
26 van Manen L, Groen JV, Putter H, Vahrmeijer AL, Swijnenburg RJ, Bonsing BA, Mieog JSD. Elevated CEA and CA19-9 serum levels independently predict advanced pancreatic cancer at diagnosis. *Biomarkers* 2020; 25: 186-193 [PMID: 32009482 DOI: 10.1080/1354750X.2020.1725786]
27 Nurmi AM, Mustonen HK, Stenman UH, Seppänen HE, Haglund CH. Combining CRP and CA19-9 in a novel prognostic score in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep* 2021; 11: 781 [PMID: 33437015 DOI: 10.1038/s41598-020-80778-0]
28 Xing H, Wang J, Wang Y, Tong M, Hu H, Huang C, Li D. Diagnostic Value of CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 8704751 [PMID: 30584422 DOI: 10.1155/2018/8704751]
29 Meng Q, Shi S, Liang C, Liang D, Xu W, Ji S, Zhang B, Ni Q, Xu J, Yu X. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 4591-4598 [PMID: 28979147 DOI: 10.2147/OTT.S145708]
30 Guo X, Hollander L, MacPherson D, Wang L, Velazquez H, Chang J, Safirstein R, Cha C, Gorelick F, Desir GV. Inhibition of renalase expression and signaling has antitumor activity in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2016; 6: 22996 [PMID: 26972355 DOI: 10.1038/srep22996]
31 Gao Y, Wang M, Guo X, Hu J, Chen TM, Finn SMB, Lacy J, Kunstman JW, Cha CH, Bellin MD, Robert ME, Desir GV, Gorelick FS. Renalase is a novel tissue and serological biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One* 2021; 16: e0250539 [PMID: 34587190 DOI: 10.1371/journal.pone.0250539]
32 Dahlberg S, Nilsson CU, Kander T, Schött U. Detection of subclinical vitamin K deficiency in neurosurgery with PIVKA-II. *Scand J Clin Lab Invest* 2017; 77: 267-274 [PMID: 28319421 DOI: 10.1080/00365513.2017.1303190]
33 Tartaglione S, Pecorella I, Zarrillo SR, Granato T, Viggiani V, Manganaro L, Marchese C, Angeloni A, Anastasi E. Protein Induced by Vitamin K Absence II (PIVKA-II) as a potential serological biomarker in pancreatic cancer: a pilot study. *Biochem Med (Zagreb)* 2019; 29: 020707 [PMID: 31223261 DOI: 10.11613/BM.2019.020707]
34 Tartaglione S, Mancini P, Viggiani V, Chirletti P, Angeloni A, Anastasi E. PIVKA-II: A biomarker for diagnosing and monitoring patients with pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One* 2021; 16: e0251656 [PMID: 34015010 DOI: 10.1371/journal.pone.0251656]
35 Skipworth RJ, Deans DA, Tan BH, Sangster K, Paterson-Brown S, Brown DA, Hunter M, Breit SN, Ross JA, Fearon KC. Plasma MIC-1 correlates with systemic inflammation but is not an independent determinant of nutritional status or survival in oesophago-gastric cancer. *Br J Cancer* 2010; 102: 665-672 [PMID: 20104227 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605532]
36 Ji H, Lu HW, Li YM, Lu L, Wang JL, Zhang YF, Shang H. Twist promotes invasion and cisplatin resistance in pancreatic cancer cells through growth differentiation factor 15. *Mol Med Rep* 2015; 12: 3841-3848 [PMID: 26018318 DOI: 10.3892/mmr.2015.3867]
37 Ozkan H, Demirbaş S, Ibiş M, Akbal E, Köklü S. Diagnostic validity of serum macrophage inhibitor cytokine and tissue polypeptide-specific antigen in pancreatobiliary diseases. *Pancreatology* 2011; 11: 295-300 [PMID: 21757969 DOI: 10.1159/000328963]
38 O'Neill RS, Emmanuel S, Williams D, Stoita A. Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor-15 in premalignant and neoplastic tumours in a high-risk pancreatic cancer cohort. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1660-1673 [PMID: 32327914 DOI: 10.3748/wjg.v26.i14.1660]
39 Dittmar RL, Liu S, Tai MC, Rajapakshe K, Huang Y, Longton G, DeCapite C, Hurd MW, Paris PL, Kirkwood KS, Coarfa C, Maitra A, Brand RE, Killary AM, Sen S. Plasma miRNA Biomarkers in Limited Volume Samples for Detection of Early-stage Pancreatic Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14: 729-740 [PMID: 33893071 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0303]
40 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]

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11月28日; 30(22): 984-989

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.984

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

文献综述 REVIEW

重症急性胰腺炎微创治疗新进展与前景展望

马瑞光, 陈欣羽, 钟 宁, 李 真

马瑞光, 陈欣羽, 钟宁, 李真, 山东大学齐鲁医院消化内科 山东省济南市 250012

马瑞光, 医学学士, 主要从事消化疾病的临床研究.

基金项目: 山东省重点研发计划(重大科技创新工程), No. 2021CXGC010506; 国家留学基金资助, No. 201906225068.

作者贡献分布: 本综述由马瑞光和陈欣羽完成; 李真和钟宁审校.

通讯作者: 李真, 副主任医师, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院. qilulizhen@sdu.edu.cn

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-09-26
接受日期: 2022-10-24
在线出版日期: 2022-11-28

Minimally invasive management of severe acute pancreatitis: Current status and future perspectives

Rui-Guang Ma, Xin-Yu Chen, Zhen Li, Ning Zhong

Rui-Guang Ma, Xin-Yu Chen, Zhen Li, Ning Zhong, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250000, Shandong Province, China

Supported by: Shandong Provincial Key Research and Development Program (Major Scientific and Technological Innovation Project), No. 2021CXGC010506; China Scholarship Council, No. 201906225068.

Corresponding author: Zhen Li, Deputy Chief Physician, Qilu Hospital of Shandong University, No. 107 Wenhuaxi Road, Lixia District, Jinan 250012, Shandong Province, China. qilulizhen@sdu.edu.cn

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-09-26
Accepted: 2022-10-24
Published online: 2022-11-28

Abstract

In the past few years, the diagnosis and treatment of acute pancreatitis have moved towards a multidisciplinary, targeted, and minimally invasive approach. The optimal timing, route, and treatment strategy for intervention for local and systemic complications in patients with severe acute pancreatitis need to be re-evaluated. This review focuses on the development of minimally invasive management of severe acute pancreatitis in recent years and provides an outlook on future directions.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Minimally invasive management; Recent advance

Citation: Ma RG, Chen XY, Li Z, Zhong N. Minimally invasive management of severe acute pancreatitis: Current status and future perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(22): 984-989
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/984.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.984

摘要

随着内镜、介入和外科微创手术的进步, 急性胰腺炎的治疗向着多学科协作诊治、有针对性的、微创的方向发展. 因此, 对于重症急性胰腺炎患者的局部和全身并发症干预的最佳时机、路线和治疗方案的选择需要进行重新评估. 本文主要针对重症急性胰腺炎微创治疗的新进展进行总结, 并提供前景展望.

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 微创治疗; 新进展

核心提要: 重症急性胰腺炎病情凶险, 死亡率高, 是值得重点关注的急危重症. 本文主要针对重症急性胰腺炎并发症微创治疗的干预时机、路线和治疗方案的选择进行简单总结, 并对其治疗模式等提供前景展望.

文献来源: 马瑞光, 陈欣羽, 李真, 钟宁. 重症急性胰腺炎微创治疗新进展与前景展望. 世界华人消化杂志 2022; 30(22): 984-989
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/984.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.984

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种难以预测且具有潜在致死性的疾病, 根据是否存在器官衰竭和局部或全身并发症分为3类: 轻症急性胰腺炎、中度重症急性胰腺炎和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)[1]. 大多数AP病例是轻度的、自限性的, 但约有20%的患者可发展为SAP[2]. 其中因局部和全身并发症导致死亡的SAP患者可高达30%[2]. 目前多学科协助诊治、有针对性微创治疗已经成为AP治疗的重要原则, 各种国内外指南和系统综述强调微创治疗的重要性, 本文主要针对SAP的微创治疗新进展进行综述.

1 感染坏死性胰腺炎

AP在病程早期(<4 wk)可形成急性胰周液体积聚或急性坏死物质积聚(acute necrotic collection, ANC); 在病程晚期(>4 wk), 包膜包裹积聚的液体或坏死组织形成胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst, PPC)或包裹性坏死(walled-off necrosis, WON), 当ANC和WON继发感染时, 称为感染性坏死, 引起感染坏死性胰腺炎(infected pancreatic necrosis, IPN), 死亡率高达40%[3].

既往认为清创治疗时机应推迟至感染性坏死被包裹后, 即发病的4 wk后, 以提升手术的安全性. 而2020年美国胃肠病协会临床实践专家共识对IPN的干预时间并未限定, 但是指出对于高度怀疑或证实有感染性坏死的AP患者, 在保守治疗失败后可以考虑在发病早期(<2 wk-4 wk)进行经皮置管引流(percutaneous drainage, PCD), 以实现对感染源头的控制[1]. 并且, Boxhoorn等[4]学者在2021年实施的一项多中心的随机对照试验对比了即刻引流与延迟引流的并发症、死亡率和平均干预次数(导管引流和坏死切除), 结果提示二者的不良事件发生率相似. 因此, 在发病早期病情迅速恶化的情况下, 早期引流可能有助于控制感染源头、减轻全身炎症反应, 从而减轻其它脏器的损伤, 实现与延迟引流相似的治疗效果, 但需要进一步的证据.

目前, 随着各种微创干预措施的引入和完善, “进阶(Step-up)”治疗模式成为当代IPN治疗的重要策略之一, 其第一步是经皮置管或内镜下引流积聚的坏死液体以缓解败血症; 若临床症状没有改善, 第二步应进行坏死组织清创术. 引流后是否需要清创, 主要取决于WON中坏死物质的固体成分. 当WON中坏死组织成分大于40%, 常需要内镜下或微创外科清创; 当坏死组织成分在10%-40%(特别是自膨式金属支架置入的患者), 则无需清创; 而坏死组织成分小于10%则只需引流[5]. 相比传统的开放性手术, 微创治疗减少了IPN的主要并发症, 降低了死亡的综合终点率[6]. 延迟原则可使大部分IPN患者获益, 但不可一概而论, 应结合患者自身状态、感染坏死程度及病情发展速度综合判定. 苗毅等[7]学者提出“Step-jump”跨越式外科干预治疗策略, 即跨越常规的“Step-up”循序渐进模式, 对一部分病人提前外科干预, 以降低病人病死率, 改善预后.

1.1 经皮置管引流 PCD是指在B超或CT的引导下经皮放置导管以引流坏死物质, 该方法既可作为单一治疗措施, 也可与其他微创治疗联合使用, 必要时可以进一步扩创更换三腔管冲洗引流. AP患者因为肠道功能紊乱往往伴有胃肠道扩张, 影响B超对腹部脏器的观察, 因此有研究提出在复杂的腹腔内或腹膜后积液穿刺置管引流前, 可行胸腹盆腔CT检查, 充分评估积液与周围脏器的关系[8]. PCD通常适用于内镜引流不可行的情况下, 例如: 坏死物质延伸到结肠旁沟和/或盆腔. 另外, 在急性坏死性胰腺炎的早期阶段(<2 wk-4 wk), 对怀疑或确认有感染性坏死、无完整包膜形成且保守治疗失败的患者, PCD可以提供安全有效的引流和感染源头控制[1]. PCD适用范围广泛, 在技术上对95%以上的患者是可行的[9], 但可能引起穿刺相关损伤、感染、出血、导管移位以及胰液皮肤瘘等并发症[8]. 另外, 由于组织液化坏死时间长, 需要长期置管, 降低生活质量. 一项包含10个回顾性研究和1个随机对照研究的系统回顾(n = 384)[10]显示, 有56%的患者在接受单一PCD治疗后不需要进一步的外科坏死切除术, 主要并发症为胰腺内瘘和外瘘, 总死亡率为17.4%. 2018年荷兰胰腺研究小组的随机优效性试验[11]显示, PCD(n = 47)术后51%的患者无需进行额外的坏死物质清创治疗. 目前研究[6,11]中单一PCD治疗仅作为过渡性引流治疗的策略, 其疗效仍需更大样本量的前瞻性临床试验进行验证.

1.2 内镜治疗 内镜治疗可以分为内镜下经腔内引流术(endoscopic transluminal drainage, ETD)和直接内镜下坏死组织清创术(direct endoscopic necrosectomy, DEN). 目前的ETD多是在超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)的引导下选取引流部位, 扩张消化道与坏死腔之间的通道, 放置支架引流和(或)鼻囊管冲洗[12]. 穿刺部位主要选择

经胃壁或者十二指肠壁引流, 坏死物质如果积聚在胰头则多经过十二指肠壁引流, 其他的多经过胃壁进行引流. 两个引流部位的成功率和安全性方面似乎没有明显差异, 但经胃的方法是更常使用的[1].

支架的选择从双猪尾塑料支架(plastic stents, PS)到直径更大的自膨式金属支架(self-expandable metal stents, SEMS), 发展到新型的双蘑菇头金属覆膜支架(lumen-apposing metal stents, LAMS). LAMS直径为15 mm-20 mm, 理论上可以改善胃肠道坏死组织的引流, 避免了后续DEN的管道扩张, 缩短手术时间[1,12]. 而且两端“蘑菇头”的结构可以使胃壁或十二指肠壁与坏死囊腔贴合更紧密, 有效防止支架移位及囊液渗漏. 并且, Bang等[13]学者总结了自2010-01/2020-08间单中心的共387例因胰周液体积聚(pancreatic fluid collections, PFCs)行内镜下引流的患者的临床资料, 总结提出了PFCs内镜处理的Orlando方案, 验证结果表明: 根据PFCs的不同表现, LAMS联合选择性使用塑料支架的综合方案的治疗效果显著优于单纯应用塑料支架. 然而,也有研究表明LAMS相关的不良事件发生率较高[14]. 因此, 最新的共识指南[15]指出如果在ETD中使用LAMS, 建议4周后撤除支架, 以尽量减少出血等并发症的风险.

DEN是在ETD的基础上取出留置的PS支架和(或)鼻囊管, 再次用扩张球囊对瘘管进行扩张从而使胃镜可以自由进出囊腔; 胃镜进至坏死腔内, 在直视下用网篮、圈套器、活检钳、鳄嘴钳、网篮和爪钳等器械对坏死组织进行分离和清除[12]. 对于使用SEMS或LAMS进行DEN的患者, 在支架置入当天可以进行球囊扩张后清创, 但临床更常采用的是在置入后2 d-3 d进行DEN操作. 然而, 尚缺乏随机对照研究和高质量循证医学证据以明确DEN清创的最佳时机, 因此现有指南对此未明确阐述. 目前国内外普遍采用的策略为若病情在ETD引流术后第3天进一步恶化或无明显改善, 且WON内主要为固体坏死物, 则建议进一步行坏死物质清除术[16-18].

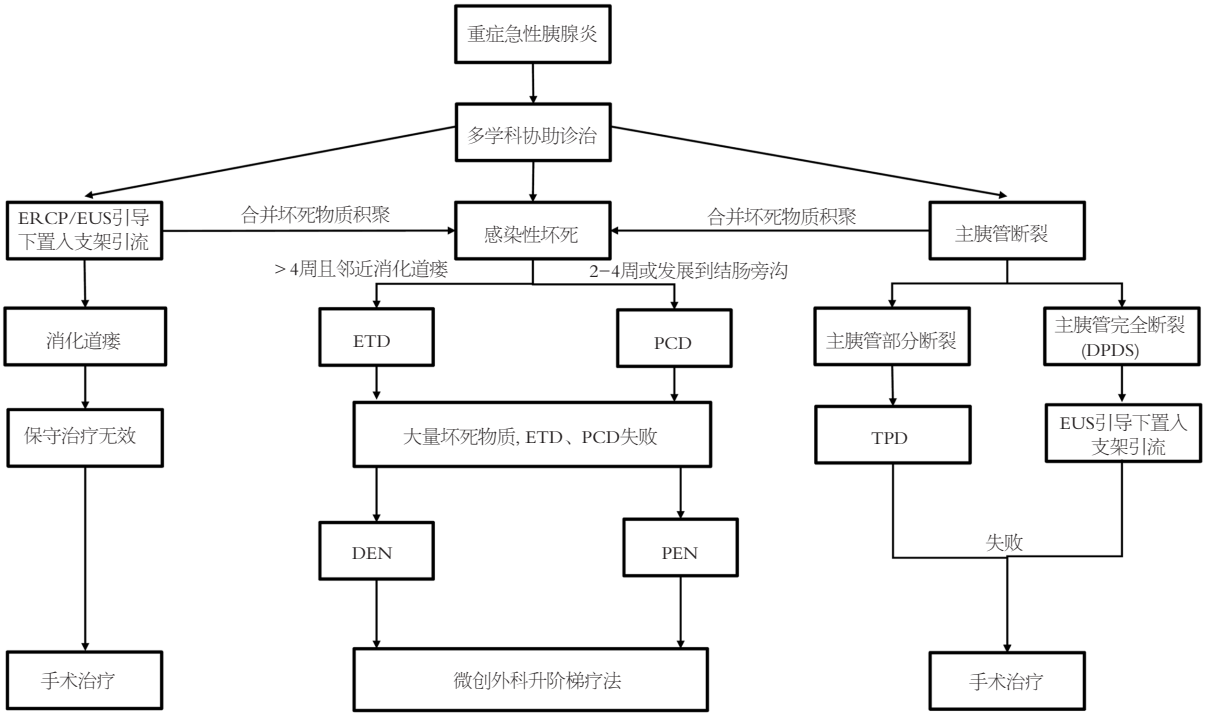
1.3 *微创外科治疗* 微创外科手术治疗包括视频辅助下腹膜后清创术(video-assisted retroperitoneal debridement, VARD)、经胃坏死组织清创术、腹腔镜坏死组织清创术等. VARD手术是在PCD引流坏死物质不彻底的基础上, 在光纤镜辅助下彻底清除坏死组织. 该方法最适合坏死中心分布在胰腺周围或向下延伸到左侧结肠旁沟的患者, 但对于坏死物质到达肠系膜血管右侧的患者可能无效[1]. 2010年荷兰胰腺研究小组进行一项前瞻性研究显示[6], 阶梯式治疗组(PCD/VARD)和开腹手术组的术后死亡率(19% *vs* 16%, $P = 0.70$)未见明显差异, 但是前者术后多器官功能紊乱(12% *vs* 40%, $P = 0.002$)、切口疝(7% *vs* 24%, $P = 0.03$)、新发糖尿病(16% *vs* 38%, $P = 0.02$)发生率低.

经胃坏死组织清创术主要用于胃后壁的病灶, 在腹腔镜下经胃前壁做一切口进入胃后壁, 然后经后壁进入坏死腔并在直视下清除坏死物质. 难以直视的部位可借助胆道镜或经皮肾镜辅助清创. 该操作主要适用于胃后壁的WON病灶, 对于坏死物质延伸至两侧结肠旁沟者效果不佳[1]. 另外曹峰[19]等学者还提出腹腔镜经胃胰腺坏死组织清除术还应适用于坏死组织不超过50%的患者, 以降低彻底清创的风险和难度, 缩短WON术后闭合的时间. 2020年由三家医疗中心进行的一项迄今为止规模最大的回顾性研究($n = 178$)[20]中, 术后常见并发症的发生率: 腹腔内感染(11%)、出血(6%)、胰瘘(4%), 术后病死率仅为2%. 在经过中位20个月的随访后, 症状完全缓解率为91%, WON复发率仅为7%. 说明外科经胃坏死组织清除术(腹腔镜或开腹)是一项具有较高的手术安全性及疗效的一期手术选择. Maatman等[21]学者在2021年进行了一项单中心的回顾性研究, 对比了内镜和外科经胃坏死组织清除术的新发脏器功能障碍发生率、病死率、术后住院时长. 结果证实两者新发脏器功能障碍发生率相差不大(13% *vs* 13%, $P = 1.0$), 但后者病死率低(7% *vs* 1%, $P = 0.04$), 术后住院时长更短[(13.8±20.8) *vs* (9.4 ± 6.1), $P = 0.04$]. 内镜和外科“进阶(Step-up)”治疗的优劣一直是AP研究的重点, 荷兰研究团队[11]提出, 内镜进阶法在减少IPN主要并发症或死亡率方面并不优于外科进阶式方法, 但内镜进阶组胰瘘的发生率及住院时间均低于外科进阶组.

2 消化道瘘管

SAP的胰腺导管断裂后可被炎症纤维壁所包裹, 在慢性压力和继发性感染作用下可导致近端器官的压力减低, 富含胰酶的液体在胰管上皮和其他上皮组织之间的形成异常交通, 即自发性的胰腺瘘(pancreatic fistula, PF)[22]. 当PF与周围脏器相通时, 即胰内瘘, 比如胰腺结肠瘘、胰胃瘘、胰支气管瘘等. AP相关的胃肠道瘘管(gastrointestinal fistulaes, GIFs)是SAP的并发症之一, 发生率在4.0%-41.0%之间[22], 可诱发出血、长时间的败血症、呼吸窘迫. AP伴发GIFs最常见的位置是横结肠和十二指肠. 对于保守治疗失败的GIFs患者, 内镜ERCP是首先考虑的进一步治疗手段.

结合国内外文献概括为两种治疗方法[22,23]: 其一, 在排除完全性胰管断裂后, 可行内镜下鼻胰管引流(endoscopic naso-pancreatic drainage, ENPD)、内镜下胰管支架植入(endoscopic retrograde pancreatic drainage, ERPD), 引流胰液, 减轻炎症, 促进瘘管愈合, 必要时可在EUS引导下进行. 其二, 当PF合并PPC、WON等胰周液



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.984 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　重症急性胰腺炎微创治疗升阶梯策略. ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术; EUS超声内镜; DPDS: 胰管离断综合征; ETD: 内镜下经腔内引流术; PCD: 经皮穿刺置管引流术; DEN: 内镜下坏死组织清创术; PEN: 经皮内镜下坏死组织清创术; TPD: 内镜下经十二指肠乳头引流术.

体积聚时, 可行EUS引导下经胃壁/十二指肠壁穿刺引流术.

一项回顾性研究(n = 19)[24]示, 针对胃瘘、十二指肠瘘、结肠瘘, 可以在内镜下钛夹夹闭修补瘘口; 此外, 针对胃瘘、十二指肠瘘, 可放置空肠营养管, 越过瘘口, 恢复肠内营养; 针对小肠瘘、结肠瘘, 可行肠管临时性造瘘并择期还纳[25]. 但目前尚缺少大规模的研究以证明上述治疗方法的可靠性. 山东大学齐鲁医院对一例SAP恢复期合并多发隐匿消化道瘘的患者, 结合其病情特点, 在EUS引导下放置鼻囊管后实现了完全性治愈[26].

3 胰管断裂

当坏死性胰腺炎累及胰管时, 可导致其部分或完全断裂. 据统计, 约44%的SAP患者会发生主胰腺管的损伤[27]. 胰管的远端部位断开后, 胰腺组织继续分泌胰液并积聚在胰腺周围. 当主胰管完全断裂时, 称为胰管离断综合征(disconnected pancreatic duct syndrome, DPDS). 轻者可自行吸收积液, 受损胰管愈合; 重者可继发PPC、WON、胰瘘、胰源性腹水[28]. 结合国内外关于治疗胰管断裂或断开的指南和文献报道[1,28], 当PPC和断裂的胰头部主胰管相通时, 可采用内镜下经乳头引流术(transpapillary drainage, TPD), 包括ERPD及ENPD[8]. 一般而言支架放置时间为4 wk-6 wk[29], 如果胰管支架置入时间超过3 mo, 则应根据复查情况明确是否拔除支架. 研究表明, ERCP引导下经十二指肠乳头引流的失败率高达74%, 并且增加了胰周液体积聚(pancreatic fluid collections, PFCs)复发的风险. 而EUS检查可评估坏死灶的内容物性质、毗邻脏器以及消化道大血管等情况, 进而选择最佳的穿刺部位. 王丹松等[30]纳入60例感染坏死性胰腺炎的患者, 比较开腹引流手术和EUS引导下ERPD治疗的疗效及安全性, 结果与开腹组相比, ERPD组患者的并发症发生率明显更低,但是两组的死亡率对比差异无统计学意义.

2020年美国胃肠病协会临床实践专家共识明确提出, 对于DPDS患者, 可在EUS引导下经胃壁或十二指肠壁放置PS, 将胰周积液引流入消化道[15]. 跨壁支架在胰周积液处理后通常需要取出, 但文献表明移除支架后, PFCs复发率会增加[27], 对于PFCs风险较低的病例, 例如: 胰体/尾胰管破裂、原位放置跨壁支架>6个月且出现糖尿病、脂肪泻和胰腺萎缩等胰腺功能不全的DPDS患者, 可以移除支架; 对于其他患者, 则需密切监测支架的移位和胰周液体集聚的复发情况[31]. 虽然DPDS对INP的预后影响极大, 但是不推荐内镜下预防性胰管支架置入. Karjula等[32]在2019年进行的一项随机对照试验提示坏死性胰腺炎预防性胰管支架置入会增加感染的风险. DPDS的内镜下治疗需要通过长期或永久的支架置入或建立瘘管进行持续引流. 但目前尚无DPDS规范化处理的诊疗指南, 当保守治疗或内镜治疗3 mo以上持续瘘管引流超过每天100 mL的患者, 应及时进行手术[33].

4 结语

SAP病因和病情转归的复杂性决定了治疗手段的多元化. 我们结合国内外文献[12,22,23]对SAP的微创治疗升阶梯策略总结绘制流程图(图1), 然而流程上具体的诊疗方案的选择有待更多的临床数据支撑验证. 内镜阶梯治疗和外科微创孰优孰劣, 微创与小切口开腹手术的利弊之争, 各种方式在并发症、住院时间、总住院费用等方面研究的进展, 单中心模式与多学科协助诊治(multiple disciplinary team, MDT)模式的优劣都是SAP的热点话题. 因此, 应根据病情、MDT的经验和专业知识以及各医疗中心的资源, 为患者制定精准的治疗方案. 随着互联网的发展, 网络MDT也成为了一个热门话题, 借助互联网平台, 强化了专科之间的学术交流和跨区域的院际合作, 也为构建以SAP疾病为中心的高度一体化的MDT平台提供了土壤[7]. 笔者所在中心近年来致力于胰胆多学科协作诊疗, 利用手机APP Anymed和微信公众号建立在线MDT会诊平台、远程会诊及双向转诊系统, 希望利用这种新的模式为异地基层患者提供个体化诊疗方案.

5 参考文献

1 Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2020; 158: 67-75.e1 [PMID: 31479658 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064]

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 Wolbrink DRJ, Kolwijck E, Ten Oever J, Horvath KD, Bouwense SAW, Schouten JA. Management of infected pancreatic necrosis in the intensive care unit: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 18-25 [PMID: 31238118 DOI: 10.1016/j.cmi.2019.06.017]

4 Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, Verdonk RC, Boermeester MA, Bollen TL, Bouwense SAW, Bruno MJ, Cappendijk VC, Dejong CHC, van Duijvendijk P, van Eijck CHJ, Fockens P, Francken MFG, van Goor H, Hadithi M, Hallensleben NDL, Haveman JW, Jacobs MAJM, Jansen JM, Kop MPM, van Lienden KP, Manusama ER, Mieog JSD, Molenaar IQ, Nieuwenhuijs VB, Poen AC, Poley JW, van de Poll M, Quispel R, Römkens TEH, Schwartz MP, Seerden TC, Stommel MWJ, Straathof JWA, Timmerhuis HC, Venneman NG, Voermans RP, van de Vrie W, Witteman BJ, Dijkgraaf MGW, van Santvoort HC, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1372-1381 [PMID: 34614330 DOI: 10.1056/NEJMoa2100826]

5 祝荫, 丁玲. 感染性胰腺坏死的内镜治疗进展. 中华消化杂志 2020; 40: 4 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200427-00272]

6 van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruyt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491-1502 [PMID: 20410514 DOI: 10.1056/NEJMoa0908821]

7 苗毅, 黄东亚, 李强, 陆子鹏. 从“step-up”到“step-jump”-感染坏死性胰腺炎“跨阶梯”治疗. 中国实用外科杂志 2020; 40: 1251-1254 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.11.06]

8 许克东, 马振华, 曹芳, 仵正. 重症急性胰腺炎腹腔不同分区局部并发症的微创治疗. 外科理论与实践 2022; 27: 46-51 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2022.01.012]

9 van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, Bollen TL, Boermeester MA, Bruno MJ, Dejong CH, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Fockens P, van Goor H, Gooszen HG, Horvath KD, van Lienden KP, van Santvoort HC, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford)* 2015 [PMID: 26475650 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.07.003]

10 van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011; 98: 18-27 [PMID: 21136562 DOI: 10.1002/bjs.7304]

11 van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, van Eijck CH, Erkelens WG, van Goor H, van Grevenstein WMU, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JM, Laméris JS, van Lienden KP, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuijs VB, Poley JW, Quispel R, de Ridder RJ, Römkens TE, Scheepers JJ, Schepers NJ, Schwartz MP, Seerden T, Spanier BWM, Straathof JWA, Strijker M, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Voermans RP, Witteman BJ, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Fockens P; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 51-58 [PMID: 29108721 DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32404-2]

12 沙志虎, 杨建锋. 重症急性胰腺炎感染性坏死的内镜治疗. 中华医学杂志 2021; 101: 2349-2352 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210306-00567]

13 Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP, Peter S, Christein J, Navaneethan U, Hawes R, Varadarajulu S. Validation of the Orlando Protocol for endoscopic management of pancreatic fluid collections in the era of lumen-apposing metal stents. *Dig Endosc* 2022; 34: 612-621 [PMID: 34331485 DOI: 10.1111/den.14099]

14 Bang JY, Hasan M, Navaneethan U, Hawes R, Varadarajulu S. Lumen-apposing metal stents (LAMS) for pancreatic fluid collection (PFC) drainage: may not be business as usual. *Gut* 2017; 66: 2054-2056 [PMID: 27582509 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312812]

15 Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-734 [PMID: 32891214 DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31310-6]

16 苏江林, 许承, 汤礼军. 急性胰腺炎局部并发症微创治疗方法的研究进展. 山东医药 2018; 58: 97-100[DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.38.030]

17 Trikudanathan G, Tawfik P, Amateau SK, Munigala S, Arain M, Attam R, Beilman G, Flanagan S, Freeman ML, Mallery S. Early (<4 Weeks) Versus Standard (≥ 4 Weeks) Endoscopically Centered Step-Up Interventions for Necrotizing Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1550-1558 [PMID: 30279466 DOI: 10.1038/s41395-018-0232-3]

18 Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut* 2019; 68: 1200-1209 [PMID: 29858393 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315335]

19 曹锋, 李非. 腹腔镜经胃胰腺坏死组织清除治疗胰腺包裹性坏死的研究进展. 中华外科杂志 2022; 60: 432-435 [DOI: 10.3760/cma.

j.cn112139-20211117-00537]
20 Driedger M, Zyromski NJ, Visser BC, Jester A, Sutherland FR, Nakeeb A, Dixon E, Dua MM, House MG, Worhunsky DJ, Munene G, Ball CG. Surgical Transgastric Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis: A Single-stage Procedure for Walled-off Pancreatic Necrosis. *Ann Surg* 2020; 271: 163-168 [PMID: 30216220 DOI: 10.1097/sla.0000000000003048]
21 Maatman TK, McGuire SP, Flick KF, Madison MK, Al-Haddad MA, Bick BL, Ceppa EP, DeWitt JM, Easler JJ, Fogel EL, Gromski MA, House MG, Lehman GA, Nakeeb A, Schmidt CM, Sherman S, Watkins JL, Zyromski NJ. Outcomes in Endoscopic and Operative Transgastric Pancreatic Debridement. *Ann Surg* 2021; 274: 516-523 [PMID: 34238810 DOI: 10.1097/sla.0000000000004997]
22 Singh A, Aggarwal M, Garg R, Walsh M, Stevens T, Chahal P. Spontaneous Internal Pancreatic Fistulae Complicating Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1381-1386 [PMID: 34183576 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001282]
23 中华医学会消化内镜学分会ERCP学组; 中国医师协会内镜医师分会; 北京医学会消化内镜学分会. 中国胰瘘消化内镜诊治专家共识(2020, 北京). 中华消化内镜杂志 2021; 38: 276-287 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201208-00952]
24 达彬琳, 汪立新, 汪志明, 张娟娟, 王晓玮, 朱楠, 朱琳, 刁艳青. 内镜吻合夹在治疗重症急性胰腺炎合并消化道瘘中的应用. 医学研究生学报 2021; 34: 625-628 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.06.012]
25 何益信, 李颖霞, 姜利彬. 重症急性胰腺炎合并消化道瘘的临床特点分析. 河南医学研究 2021; 30: 4449-4453 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2021.24.009]
26 马瑞光, 王方青, 李广超, 张凯, 张晓明, 任洪波, 王磊, 钟宁, 左秀丽, 李延青, 李真. 急性胰腺炎恢复期隐匿的多发消化道瘘. 中华消化杂志 2022; 42: 198-201 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20211129-00649]
27 Wang L, Elhanafi S, Storm AC, Topazian MD, Majumder S, Abu Dayyeh BK, Levy MJ, Petersen BT, Martin JA, Chari ST, Vege SS, Chandrasekhara V. Impact of disconnected pancreatic duct syndrome on endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections. *Endoscopy* 2021; 53: 603-610 [PMID: 32629484 DOI: 10.1055/a-1213-1489]
28 丁玲, 廖茜, 余晨, 祝荫, 吕农华. 坏死性胰腺炎合并胰管断裂的诊治进展. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 416-420 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200526-00286]
29 Le Moine O, Matos C, Closset J, Devière J. Endoscopic management of pancreatic fistula after pancreatic and other abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 957-975 [PMID: 15494289 DOI: 10.1016/j.bpg.2004.06.027]
30 王丹松, 齐峰. 超声内镜引导下支架置入引流术治疗感染性胰腺坏死. 中国卫生标准管理 2020; 11: 38-40 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2020.01.015]
31 赵光, 崔云峰. 胰管离断综合征的诊治进展. 肝胆外科杂志 2021; 29: 163-167 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2021.03.003]
32 Karjula H, Nordblad Schmidt P, Mäkelä J, Liisanantti JH, Ohtonen P, Saarela A. Prophylactic pancreatic duct stenting in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective randomized study. *Endoscopy* 2019; 51: 1027-1034 [PMID: 30895583 DOI: 10.1055/a-0865-1960]
33 Pearson EG, Scaife CL, Mulvihill SJ, Glasgow RE. Roux-en-Y drainage of a pancreatic fistula for disconnected pancreatic duct syndrome after acute necrotizing pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 26-31 [PMID: 22151448 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00397.x]

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11月28日; 30(22): 990-996

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.990

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

基础研究 BASIC RESEARCH

下调IL-32γ表达降低自然杀伤细胞对食管癌细胞的杀伤作用

虞伟妃, 汪笑秋, 赵丽萍, 周珏伊, 冯继红

虞伟妃, 汪笑秋, 赵丽萍, 周珏伊, 冯继红, 浙江中医药大学研究生院 浙江省杭州市 310053

虞伟妃, 丽水市人民医院肿瘤放化疗科 浙江省丽水市 323000

虞伟妃, 主治医师, 研究方向为肿瘤内科化疗.

作者贡献分布: 此课题由虞伟妃及汪笑秋设计; 研究过程由虞伟妃、汪笑秋、赵丽萍及周珏伊操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由虞伟妃提供; 数据分析由虞伟妃、赵丽萍、周珏伊及冯继红完成; 论文写作由虞伟妃完成.

通讯作者: 虞伟妃, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市大众街15号, 丽水市人民医院肿瘤放化疗科. yuweifei9623@tom.com

收稿日期: 2022-07-29
修回日期: 2022-08-21
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-11-28

Down-regulation of IL-32γ expression reduces killing effect of natural killer cells on esophageal carcinoma cells

Wei-Fei Yu, Xiao-Qiu Wang, Li-Ping Zhao, Jue-Yi Zhou, Ji-Hong Feng

Wei-Fei Yu, Xiao-Qiu Wang, Li-Ping Zhao, Jue-Yi Zhou, Ji-Hong Feng, Graduate School, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Wei-Fei Yu, Department of Tumor Chemoradiotherapy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Fei Yu, Attending Physician, Department of Tumor Chemoradiotherapy, Lishui People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yuweifei9623@tom.com

Received: 2022-07-29
Revised: 2022-08-21
Accepted: 2022-10-20

Published online: 2022-11-28

Abstract

BACKGROUND

Interleukin (IL)-32γ is highly expressed in activated natural killer (NK) cells in esophageal cancer. However, it is not clear whether the expression level of IL-32γ in NK cells affects their killing effect on esophageal cancer cells.

AIM

To investigate the role of IL-32γ in the anti-tumor effect of NK cells in esophageal cancer.

METHODS

After transfecting NK-92 cells with shRNA targeting IL-32γ (shIL-32γ), the NK-92 cells were co-cultured with esophageal cancer cells EC9706 and TE-1, respectively. EC9706 and TE-1 cells were then collected; cell viability was measured by cell counting kit-8 (CCK-8) assay, cell proliferation was detected by 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EDU) assay, cell apoptosis was detected by flow cytometry, and the expression of apoptosis-related proteins B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X (Bax), cleaved cysteine-containing aspartate-specific proteases 3 (caspase 3), tumor necrosis factor receptor superfamily member 6 (FAS), death receptor 3 (DR3), and tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) was detected by Western blot.

RESULTS

After IL-32γ deletion in NK-92 cells, the cell viability and the EDU positive cells in EC9706 and TE-1 cells in the co-culture system were increased ($P < 0.01$), the expression level of Bcl-2 was increased ($P < 0.01$), and the expression levels of Bax, cleaved-caspase 3, FAS, DR3, and TNFR2 were all decreased ($P < 0.01$).

CONCLUSION
Knockdown of IL-32γ attenuates the anti-tumor effect of NK-92 cells, which may be related to the inhibition of death receptor expression and caspase-3 activation in esophageal cancer cells.

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

Key Words: IL-32γ; Esophageal cancer; Natural killer cells

Citation: Yu WF, Wang XQ, Zhao LP, Zhou JY, Feng JH. Down-regulation of IL-32γ expression reduces killing effect of natural killer cells on esophageal carcinoma cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(22): 990-996
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/990.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.990

摘要

背景
白细胞介素(interleukin, IL)-32γ在食管癌中活化的自然杀伤(natural killer, NK)细胞中高表达, 但尚不清楚NK细胞中IL-32γ的表达水平是否影响其对食管癌细胞的杀伤作用.

目的
探讨IL-32γ在食管癌中对NK细胞的抗肿瘤作用的影响.

方法
将靶向IL-32γ的shRNA(shIL-32γ)转入NK-92细胞后, 将shIL-32γ转染的NK-92细胞分别与食管癌细胞EC9706和TE-1构成共培养体系. 收集食管癌细胞EC9706和TE-1, 用细胞计数试剂8(cell counting kit-8, CCK-8)测量细胞活性, 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(5-Ethynyl-2'-deoxyuridine, EDU)检测细胞增殖, 流式细胞术检测细胞凋亡, Western blot检测凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X, Bax)、裂解的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteine-containing aspartate-specific proteases 3, Cleaved caspase 3)、肿瘤坏死因子受体超族成员6(tumor necrosis factor receptor superfamily member 6, FAS)、死亡受体3(death receptor 3, DR3)和肿瘤坏死因子受体2(tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2)的表达.

结果
敲除NK-92细胞的IL-32γ后, 在共培养体系中, EC9706和TE-1细胞的细胞活性均升高(P<0.01), EDU阳性细胞数均增多, 细胞凋亡均降低(P<0.01), Bcl-2表达水平增加(P<0.01), Bax、Cleaved caspase 3、FAS、DR3和TNFR2的表达水平均降低(P<0.01).

结论
敲降IL-32γ能减弱NK-92细胞的抗食管癌作用, 且此作用可能与降低食管癌细胞中死亡受体表达和caspase-3激活有关.

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

关键词: IL-32γ; 食管癌; 自然杀伤细胞

核心提要: 敲低自然杀伤细胞中白细胞介素-32γ表达能通过减弱食管癌细胞中死亡受体途径和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3激活来降低其对食管癌细胞的杀伤作用.

文献来源: 虞伟妃, 汪笑秋, 赵丽萍, 周珏伊, 冯继红. 下调IL-32γ表达降低自然杀伤细胞对食管癌细胞的杀伤作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(22): 990-996
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/990.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.990

0 引言

肿瘤微环境在肿瘤的发生和进展中具有关键作用. 肿瘤相关基质细胞释放的多种细胞因子、生长因子和炎症介质可直接影响肿瘤细胞的生物学行为, 也可通过诱导生长信号的改变或激活细胞毒性淋巴细胞来间接影响肿瘤细胞的生物学行为[1,2]. 细胞因子在肿瘤的发展和进展中起着重要的作用, 比如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8和IL-22具有增强致瘤活性的作用[3-5], 而IL-1和IL-21则能抑制肿瘤的生长[6,7]. IL-32是一种由活化的T淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、上皮细胞和单核细胞产生的细胞因子[8]. 据报道, IL-32可参与调节胃癌、肺癌、乳腺癌和结直肠癌等多种肿瘤的发生与发展, 比如, IL-32可促进肺癌和胃癌细胞的生长与迁移[9,10], 而在结直肠癌和乳腺癌中则能发挥抑癌作用[11,12]. 造成这种情况的原因可能与IL-32的亚性多样性以及不同癌种相关. 目前发现IL-32具有α、β、γ、δ、ε、η、s、θ和ζ 9种亚性, 其中IL-32γ的活性最强[8]. IL-32γ已被证明在食管癌患者的癌细胞、活化的NK细胞以及T细胞中高表达[13]. 但IL-32γ在NK细胞中高表达对其食管癌的作用并不清楚. 因此, 本研究分析IL-32γ在NK细胞表达水平与食管癌细胞之间的联系.

1 材料和方法

1.1 材料 RPMI-1640培养基(上海中乔新舟生物科技有限公司); 胎牛血清(浙江天杭生物科技股份有限公司); IL-2细胞因子(北京百普赛斯生物科技有限公司); 靶向IL-32γ的短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)(shIL-

32γ#1和shIL-32γ#2)以及对照shNC(上海生工生物工程有限公司); 细胞计数试剂8(cell counting kit-8, CCK-8)试剂盒(广州研创生物技术发展有限公司); Annexin V/PI细胞凋亡试剂盒(武汉普诺赛生命科技有限公司); 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(5-Ethynyl-2'-deoxyuridine, EDU)试剂(苏州宇恒生物科技有限公司); IL-32γ抗体(克隆号KU32-52, 美国Biolegend公司); shRNA转染试剂以及肿瘤坏死因子受体超族成员6(tumor necrosis factor receptor superfamily member 6, FAS)、死亡受体3(death receptor 3, DR3)和肿瘤坏死因子受体2(tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2)抗体(美国Santa Cruz Biotechnology公司); B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X, Bax)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(cysteine-containing aspartate-specific proteases 3, Caspase 3)抗体(美国Cell Signaling Technology公司); 辣根过氧化物标记的山羊抗兔或抗小鼠二抗体(万类生物科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: NK-92细胞和食管癌细胞株Eca9706和TE-1购自武汉普诺赛生命科技有限公司. 将NK-92细胞置于含10%胎牛血清和10 ng/mL IL-2的RPMI-1640培养基中, 将Eca9706和TE-1细胞分别置于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中, 在37 ℃的CO_2培养箱中常规培养. 共培养体系: 分别将Eca9706或TE-1细胞接种在不同规格(96孔和6孔)Transwell共培养体系(孔经0.4 μm, 培养基为含10%胎牛血清和10 ng/mL IL-2的RPMI-1640培养基)的下室, 待细胞贴壁后, 按照效靶比(1:1、2:1和5:1)的比例将NK-92细胞接入上室, 共培养48 h.

1.2.2 细胞转染: 将NK-92细胞置于含10%胎牛血清和10 ng/mL IL-2的RPMI-1640培养基中生长过夜, 次日达到80%汇合时, 更换无血清培养基孵育6 h, 并按shRNA转染试剂的转染方案说明书步骤, 将shIL-32γ#1、shIL-32γ#2以及对照shNC分别转入NK-92细胞. 6 h后, 更换完全培养基并继续培养48 h. Western blot检测转染效率后, 将细胞用于后续实验.

1.2.3 细胞活性检测: 分别将Eca9706或TE-1细胞接种于96孔Transwell共培养体系(5000细胞/孔)的下室, 细胞贴壁后, 上室按不同效靶比接入转染或未转染的NK-92细胞, 共培养48 h. 将含NK-92细胞的插入小室取出, 加10 μL CCK-8试剂入下室, 孵育2 h后, 酶标仪波长490 nm处检测吸光度值.

1.2.4 细胞增殖检测: 分别将Eca9706或TE-1细胞接种于96孔Transwell共培养体系(5000细胞/孔)的下室, 细胞贴壁后, 上室按效靶比5:1(即2.5×10^4细胞/孔)接入转染的NK-92细胞, 共培养48 h. 将含NK-92细胞的插入小室取出, 加50 μM EDU试剂入下室, 孵育2 h后, 荧光显微镜观察EDU阳性细胞.

1.2.5 细胞凋亡检测: 分别将Eca9706或TE-1细胞接种于6孔Transwell共培养体系(1.5×10^5细胞/孔)的下室, 细胞贴壁后, 上室按效靶比5:1(即7.5×10^5细胞/孔)接入转染的NK-92细胞, 共培养48 h. 将含NK-92细胞的插入小室取出, 收集下室EC9706或TE-1细胞. 按照试剂盒说明书步骤, 分别对Eca9706或TE-1细胞在暗室孵育Annexin V和PI试剂, 流式细胞仪分析细胞凋亡比例.

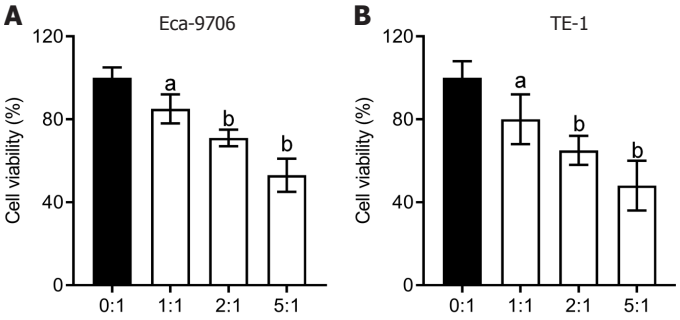
1.2.6 蛋白表达检测: 分别将Eca9706或TE-1细胞接种于6孔Transwell共培养体系(1.5×10^5细胞/孔)的下室, 细胞贴壁后, 上室按效靶比5:1(即7.5×10^5细胞/孔)接入转染的NK-92细胞, 共培养48 h. 将含NK-92细胞的插入小室取出, 收集下室EC9706或TE-1细胞. 用RIPA裂解细胞并提取蛋白. 将蛋白通过Western blot转印系统转移至PVDF膜. 将膜用5%脱脂乳封闭后, 室温分别孵育IL-32γ、FAS、DR3、TNFR2、Caspase-3和β-actin抗体(均1:1000)2 h, 洗膜后, 分别孵育对应的二抗. 用化学发光法显示条带, 并用化学发光成像系统采集图像, 并用自带软件分析蛋白相对表达量.

统计学处理 用SPSS 19.0分析软件进行所有数据统计分析. 数据表示为均值±标准差(mean±SD). 采用方差分析各组的差异, 用事后检验法对各组均数进行多重比较. $P<0.05$表示具有统计学意义.

2 结果

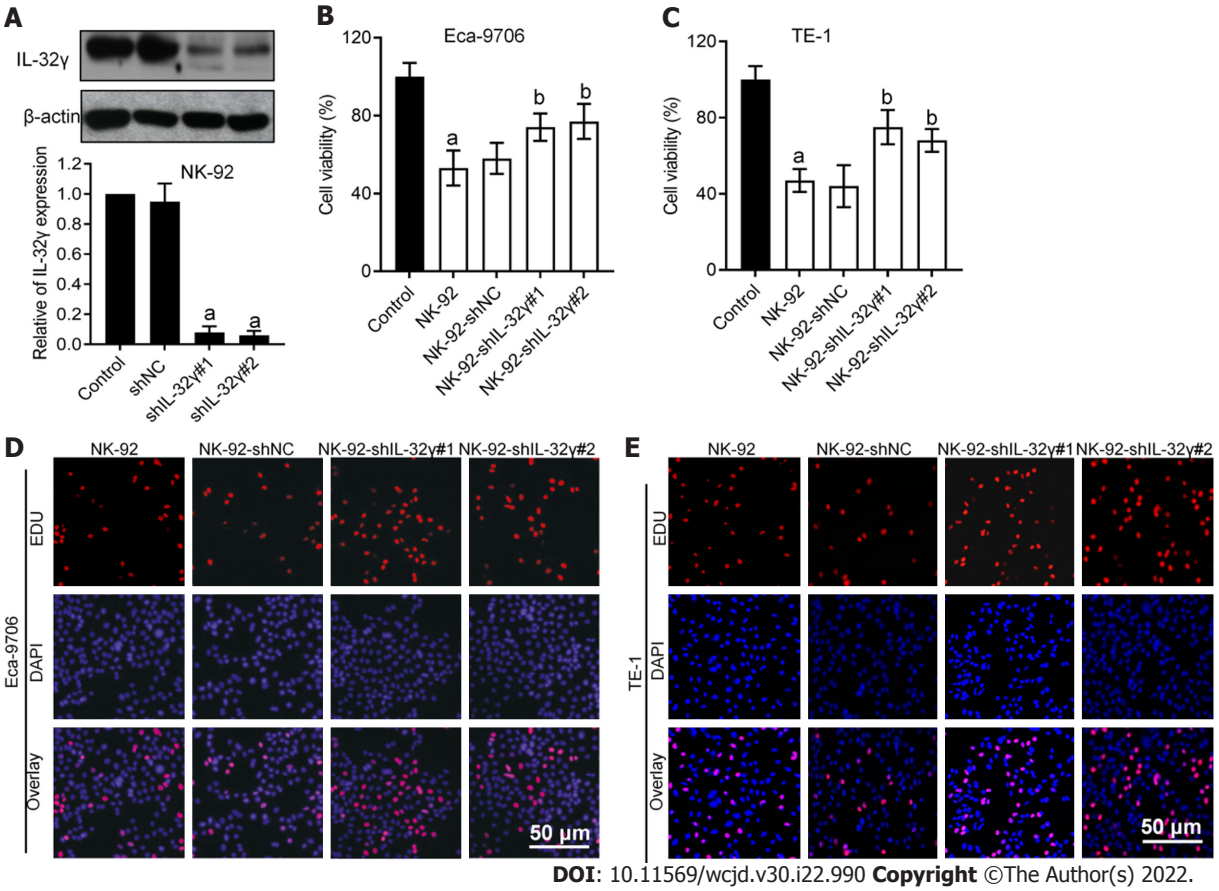
2.1 NK-92细胞与Eca9706或TE-1细胞的效靶比选择 如图1所示, 与对照组(效靶比0:1)比较, 在NK-92细胞与Eca9706或TE-1细胞的效靶比1:1、2:1和5:1时, Eca9706或TE-1细胞的细胞活性均降低($P<0.05$或$P<0.01$), 且效靶比5:1时效果差异最为明显, 后续选择效靶比5:1.

2.2 敲降NK-92细胞中IL-32γ增加共培养体系中Eca9706或TE-1细胞的细胞活性 如图2A所示, 与对照组或sh-NC转染组相比, 转染shIL-32γ(shIL-32γ#1和shIL-32γ#2)能抑制IL-32γ表达. 将NK-92细胞与Eca9706或TE-1细胞按效靶比(5:1)共培养48 h, 与NK-92共培养组(NK-92与Eca9706或TE-1细胞共培养体系)比较, NK-92-shIL-32γ#1或shIL-32γ#2共培养组(shIL-32γ#1或shIL-32γ#2转染的NK-92与Eca9706或TE-1细胞共培养体系)中Eca9706和TE-1细胞的活性明显增加($P<0.01$, 图2B和C). 同时, EDU法显示, NK-92-shIL-32γ#1/shIL-32γ#2共培养组Eca9706或TE-1细胞中的EDU阳性细胞数相对NK-92



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.990 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 NK-92细胞对食管癌细胞的细胞活性的影响. A: NK-92细胞对Eca9706细胞活性的影响; B: NK-92细胞对TE-1细胞活性的影响. mean ± SD, n = 3, 与对照组(效靶比0:1)相比, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01.



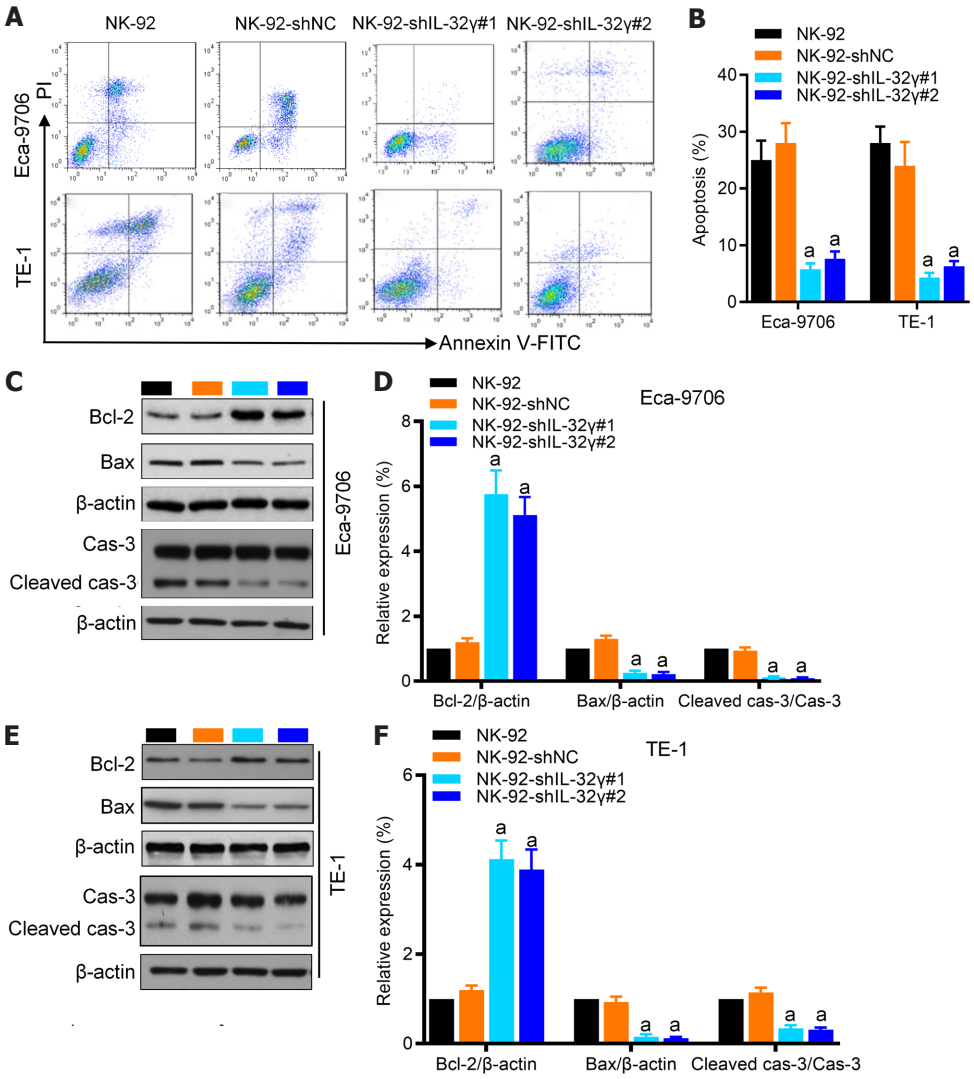
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.990 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 敲降NK-92细胞中IL-32γ能逆转NK-92对食管癌细胞增殖的抑制作用. A: shIL-32γ转染效率鉴定; B, C: 各组共培养体系中Eca9706(B)和TE-1(C)细胞的细胞活性; D, E: 各组共培养体系中Eca9706(D)和TE-1(E)细胞的EDU阳性细胞染色图. mean ± SD, n = 3, 与对照组相比, ^{a}P<0.01; 与NK-92共培养组相比, ^{b}P<0.01. IL-32γ: 白细胞介素-32γ; EDU: 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷.

共培养组增多(图2D和E).

2.3 敲降NK-92细胞中IL-32γ能抑制NK-92诱导的食管癌细胞凋亡 如图3所示, 与NK-92共培养组比较, NK-92-shIL-32γ#1或shIL-32γ#2共培养组的Eca9706和TE-1细胞的凋亡明显降低(P<0.01, 图3A和B), Eca9706(图3C和D)和TE-1细胞(图3E和F)中Bcl-2的表达均明显增加(P<0.01), Bax和Cleaved caspase-3表达明显降低(P<0.01).

2.4 敲降NK-92细胞中IL-32γ能抑制共培养体系中食管癌细胞死亡受体相关蛋白表达 如图4所示, 与NK-92共培养组比较, NK-92-shIL-32γ#1或shIL-32γ#2共培养组Eca9706(图4A和B)和TE-1(图4C和D)细胞中FAS、DR3和TNFR2表达均明显降低(P<0.01).



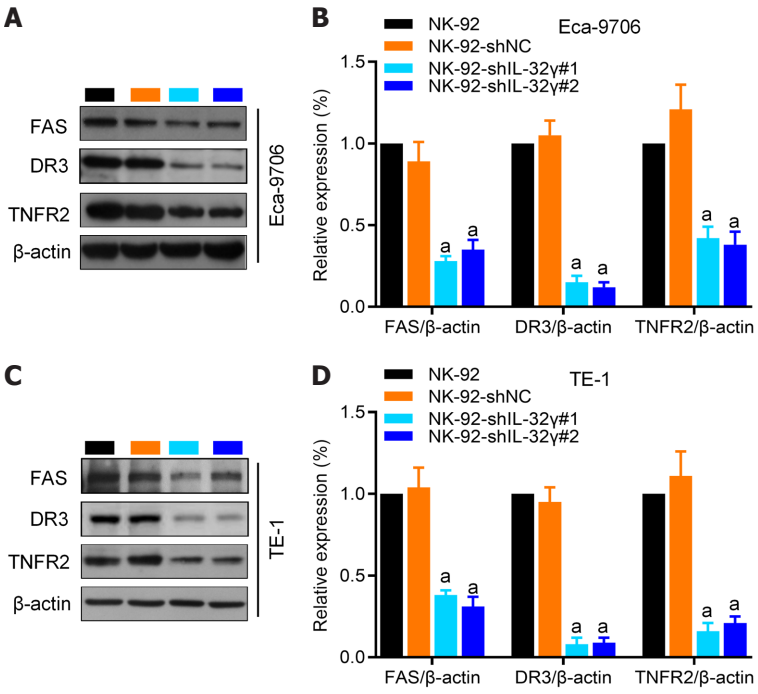
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.990 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　敲降NK-92细胞中IL-32γ能抑制NK-92诱导的食管癌细胞凋亡. A, B: 流式细胞术检测各组细胞凋亡; C, D: Western blot检测各组Eca9706细胞中Bcl-2、Bax和Cleaved caspase-3表达; E, F: Western blot检测各组TE-1细胞中Bcl-2、Bax和Cleaved caspase-3表达. mean ± SD, n = 4, 与NK-92共培养组相比, ^{a}P<0.01. IL-32γ: 白细胞介素-32γ; Cleaved caspase-3: 裂解的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

3 讨论

食管癌是严重影响人类健康的的常见肿瘤类疾病之一, 约90%的食管癌为食管鳞状细胞癌, 其早期症状不明显, 易错诊[14]. 虽然近年来食管癌诊治手段有所进步, 但晚期食管鳞状细胞癌患者的总体治疗效果仍不令人满意[15], 因此, 对其有更深入的认识并积极寻找其他有效的治疗方法迫在眉睫.

NK细胞可通过产生细胞因子和细胞毒性来清除肿瘤细胞, 其在肿瘤的天然免疫防御中发挥重要作用[16]. IL-2、IL-12和IL-18虽然被发现其能活化NK细胞和增强抗肿瘤效应, 但这些细胞因子在高剂量系统给药后具有明显的毒性[17,18]. IL-32γ在活化的NK细胞中过表达, 并且能诱导分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α[19], 且IL-32γ过表达可增强NK细胞的易感性, 并增加IFNγ和TNF-α的生成[20]. 另外研究显示, TNF-α又可通过TNFR2来激活NK细胞毒性[21]. 但NK细胞中IL-32γ表达是否对其发挥抗食管癌的作用的影响目前尚不清楚. 本研究显示, 敲降NK-92细胞中IL-32γ表达后, NK-92细胞对食管癌细胞的杀伤作用降低, 提示IL-32γ是NK-92细胞发挥抗肿瘤效应的必要细胞因子. 活化的NK细胞能释放如TNF-α/β、FASL等多种TNF配体[22,23]. 这些配体成员与对应的TNF受体(又称死亡受体)结合后, 能通过死亡结构域招募并激活caspase-8, 活化的caspase-8能直接活化caspase-3也可通过影响Bcl-2和Bax表达随后激活下游效应caspase-9、-7和-3[24,25]. 本进一步对敲降IL-32γ的作用机制进行探索, 结果显示, 在与转染shIL-32γ的NK-92



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.990 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　敲降NK-92细胞中IL-32γ能抑制共培养体系中食管癌细胞死亡受体相关蛋白表达. A, B: Western blot检测各组Eca9706细胞中FAS、DR3和TNFR2表达; C, D: Western blot检测各组TE-1细胞中FAS、DR3和TNFR2表达. mean ± SD, n = 4, 与NK-92共培养组相比, ^{a}P<0.01. FAS: 肿瘤坏死因子受体超族成员6; DR3: 死亡受体3; TNFR2: 肿瘤坏死因子受体2.

细胞构成共培养体系的食管癌细胞中死亡受体家族成员FAS、DR3和TNFR2以及凋亡相关蛋白Bax和Cleaved caspase-3表达降低, 同时Bcl-2表达增加. 以上结果说明, 敲降NK-92细胞中IL-32γ表达能减弱NK-92细胞对食管癌细胞的杀伤作用, 且此作用可能与降低食管癌细胞中死亡受体表达和caspase-3通路激活有关.

4 结论

综上所述, IL-32γ是NK细胞在发挥抗食管癌效应的必要细胞因子, 缺失IL-32γ能导致NK细胞对食管癌细胞的杀伤作用减弱. 另外, 这一结果还提示了: 也许IL-32γ给药可能是治疗食管癌的潜在方法之一, 但这一方法仍需大量研究验证.

文章亮点

实验背景

活化的自然杀伤(natural killer, NK)细胞对肿瘤细胞具有杀伤作用, 但NK细胞的活化又受到肿瘤微环境中的细胞因子、生长因子和炎症介质的影响.

实验动机

白细胞介素(interleukin, IL)-32γ已被发现其在活化的NK细胞表达升高, 但并不清楚NK细胞中IL-32γ的表达水平是否影响其对食管癌细胞的杀伤作用.

实验目标

研究NK细胞中IL-32γ的表达水平对其杀伤食管癌细胞的影响, 并分析其中涉及的机制.

实验方法

用基因干扰法敲降NK-92细胞中IL-32γ的表达后, 将其分别与食管癌细胞EC9706和TE-1(靶细胞)构成共培养体系, 检测EC9706和TE-1细胞的活性、增殖和凋亡情况以及死亡受体途径和凋亡相关蛋白的表达.

实验结果

敲降NK-92细胞中IL-32γ的表达能促进靶细胞EC9706和TE-1的活性和增殖、抑制细胞凋亡, 并减弱死亡受体途径以及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(cysteine-containing aspartate-specific proteases 3, caspase-3)的激活.

实验结论

敲降IL-32γ能降低NK细胞对食管癌细胞的杀伤作用.

展望前景

靶向过表达NK细胞中IL-32γ表达可能是食管癌治疗的

潜在策略之一.

5 参考文献

1 Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Res* 2019; 79: 4557-4566 [PMID: 31350295 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962]
2 Chen D, Zhang X, Li Z, Zhu B. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages. *Theranostics* 2021; 11: 1016-1030 [PMID: 33391518 DOI: 10.7150/thno.51777]
3 Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, Gomez-Manzano C, Marini FC. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 84 [PMID: 27515302 DOI: 10.1186/s13058-016-0740-2]
4 Palena C, Hamilton DH, Fernando RI. Influence of IL-8 on the epithelial-mesenchymal transition and the tumor microenvironment. *Future Oncol* 2012; 8: 713-722 [PMID: 22764769 DOI: 10.2217/fon.12.59]
5 Protopsaltis NJ, Liang W, Nudleman E, Ferrara N. Interleukin-22 promotes tumor angiogenesis. *Angiogenesis* 2019; 22: 311-323 [PMID: 30539314 DOI: 10.1007/s10456-018-9658-x]
6 Kaplanov I, Carmi Y, Kornetsky R, Shemesh A, Shurin GV, Shurin MR, Dinarello CA, Voronov E, Apte RN. Blocking IL-1β reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 1361-1369 [PMID: 30545915 DOI: 10.1073/pnas.1812266115]
7 Chen T, Ding X, Liao Q, Gao N, Chen Y, Zhao C, Zhang X, Xu J. IL-21 arming potentiates the anti-tumor activity of an oncolytic vaccinia virus in monotherapy and combination therapy. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 33504576 DOI: 10.1136/jitc-2020-001647]
8 Sloot YJE, Smit JW, Joosten LAB, Netea-Maier RT. Insights into the role of IL-32 in cancer. *Semin Immunol* 2018; 38: 24-32 [PMID: 29747940 DOI: 10.1016/j.smim.2018.03.004]
9 Tsai CY, Wang CS, Tsai MM, Chi HC, Cheng WL, Tseng YH, Chen CY, Lin CD, Wu JI, Wang LH, Lin KH. Interleukin-32 increases human gastric cancer cell invasion associated with tumor progression and metastasis. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2276-2288 [PMID: 24602839 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1221]
10 Zeng Q, Li S, Zhou Y, Ou W, Cai X, Zhang L, Huang W, Huang L, Wang Q. Interleukin-32 contributes to invasion and metastasis of primary lung adenocarcinoma via NF-kappaB induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression. *Cytokine* 2014; 65: 24-32 [PMID: 24140068 DOI: 10.1016/j.cyto.2013.09.017]
11 Pham TH, Bak Y, Kwon T, Kwon SB, Oh JW, Park JH, Choi YK, Hong JT, Yoon DY. Interleukin-32θ inhibits tumor-promoting effects of macrophage-secreted CCL18 in breast cancer. *Cell Commun Signal* 2019; 17: 53 [PMID: 31126309 DOI: 10.1186/s12964-019-0374-y]
12 Yun HM, Park KR, Kim EC, Han SB, Yoon DY, Hong JT. IL-32α suppresses colorectal cancer development via TNFR1-mediated death signaling. *Oncotarget* 2015; 6: 9061-9072 [PMID: 25909160 DOI: 10.18632/oncotarget.3197]
13 Han L, Chen S, Chen Z, Zhou B, Zheng Y, Shen L. Interleukin 32 Promotes Foxp3$^+$ Treg Cell Development and CD8$^+$ T Cell Function in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma Microenvironment. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 704853 [PMID: 34414188 DOI: 10.3389/fcell.2021.704853]
14 Liang H, Fan JH, Qiao YL. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancer Biol Med* 2017; 14: 33-41 [PMID: 28443201 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0093]
15 Hirano H, Kato K. Systemic treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: chemotherapy, molecular-targeting therapy and immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 412-420 [PMID: 30920626 DOI: 10.1093/jjco/hyz034]
16 Vacca P, Pietra G, Tumino N, Munari E, Mingari MC, Moretta L. Exploiting Human NK Cells in Tumor Therapy. *Front Immunol* 2019; 10: 3013 [PMID: 32010130 DOI: 10.3389/fimmu.2019.03013]
17 Becker-Hapak MK, Shrestha N, McClain E, Dee MJ, Chaturvedi P, Leclerc GM, Marsala LI, Foster M, Schappe T, Tran J, Desai S, Neal CC, Pence P, Wong P, Wagner JA, Russler-Germain DA, Zhu X, Spanoudis CM, Gallo VL, Echeverri CA, Ramirez LL, You L, Egan JO, Rhode PR, Jiao JA, Muniz GJ, Jeng EK, Prendes CA, Sullivan RP, Berrien-Elliott MM, Wong HC, Fehniger TA. A Fusion Protein Complex that Combines IL-12, IL-15, and IL-18 Signaling to Induce Memory-Like NK Cells for Cancer Immunotherapy. *Cancer Immunol Res* 2021; 9: 1071-1087 [PMID: 34244297 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-1002]
18 Rademacher MJ, Cruz A, Faber M, Oldham RAA, Wang D, Medin JA, Schloemer NJ. Sarcoma IL-12 overexpression facilitates NK cell immunomodulation. *Sci Rep* 2021; 11: 8321 [PMID: 33859303 DOI: 10.1038/s41598-021-87700-2]
19 Zhao Z, Lan M, Li J, Dong Q, Li X, Liu B, Li G, Wang H, Zhang Z, Zhu B. The proinflammatory cytokine TNFα induces DNA demethylation-dependent and -independent activation of interleukin-32 expression. *J Biol Chem* 2019; 294: 6785-6795 [PMID: 30824537 DOI: 10.1074/jbc.RA118.006255]
20 Lee SW, Park HJ, Lee KS, Park SH, Kim S, Jeon SH, Hong S. IL32γ activates natural killer receptor-expressing innate immune cells to produce IFNγ via dendritic cell-derived IL12. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461: 86-94 [PMID: 25858316 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.174]
21 Almishri W, Santodomingo-Garzon T, Le T, Stack D, Mody CH, Swain MG. TNFα Augments Cytokine-Induced NK Cell IFNγ Production through TNFR2. *J Innate Immun* 2016; 8: 617-629 [PMID: 27560480 DOI: 10.1159/000448077]
22 Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *J Leukoc Biol* 2019; 105: 1319-1329 [PMID: 31107565 DOI: 10.1002/JLB.MR0718-269R]
23 Ferguson Bennit HR, Gonda A, Kabagwira J, Oppegard L, Chi D, Licero Campbell J, De Leon M, Wall NR. Natural Killer Cell Phenotype and Functionality Affected by Exposure to Extracellular Survivin and Lymphoma-Derived Exosomes. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33513976 DOI: 10.3390/ijms22031255]
24 Jiao C, Chen W, Tan X, Liang H, Li J, Yun H, He C, Chen J, Ma X, Xie Y, Yang BB. Ganoderma lucidum spore oil induces apoptosis of breast cancer cells in vitro and in vivo by activating caspase-3 and caspase-9. *J Ethnopharmacol* 2020; 247: 112256 [PMID: 31586690 DOI: 10.1016/j.jep.2019.112256]
25 McGlorthan L, Paucarmayta A, Casablanca Y, Maxwell GL, Syed V. Progesterone induces apoptosis by activation of caspase-8 and calcitriol via activation of caspase-9 pathways in ovarian and endometrial cancer cells in vitro. *Apoptosis* 2021; 26: 184-194 [PMID: 33515314 DOI: 10.1007/s10495-021-01657-1]

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11月28日; 30(22): 997-1003

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.997

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

基础研究 BASIC RESEARCH

lncRNA H19靶向miR-30a-5p对雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞凋亡、炎症因子分泌和自噬的影响

王春晖, 潘 卓, 唐忠明

王春晖, 潘卓, 湖州市第一人民医院外科 浙江省湖州市 313000

唐忠明, 湖州市第一人民医院消化科 浙江省湖州市 313000

王春晖, 主治医师, 研究方向为急性胰腺炎.

作者贡献分布: 王春晖、潘卓及唐忠明对此文所作贡献均等, 包括课题设计, 实验操作、数据分析及论文写作; 研究所用新试剂及分析工具由潘卓提供.

通讯作者: 潘卓, 本科, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 湖州市第一人民医院外科. m18267851073@163.com

收稿日期: 2022-08-19
修回日期: 2022-09-27
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-11-28

Effect of lncRNA H19 targeting miR-30a-5p on cell apoptosis, secretion of inflammatory factors, and autophagy in caerulein-induced acute pancreatitis

Chun-Hui Wang, Zhuo Pan, Zhong-Ming Tang

Chun-Hui Wang, Zhuo Pan, The First People's Hospital Surgery of Huzhou City, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Zhong-Ming Tang, Gastroenterology Department, The First People's Hospital of Huzhou City, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhuo Pan, Bachelor, Department of Surgery, The First People's Hospital of Huzhou City, No. 158 Guangchang Hou Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. m18267851073@163.com

Received: 2022-08-19
Revised: 2022-09-27
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-11-28

Abstract

BACKGROUND

We hypothesized that H19 might promote the progression of acute pancreatitis by targeting miR-30a-5p.

AIM

To investigate the effect of lncRNA H19 targeting miR-30a-5p on cell apoptosis, secretion of inflammatory factors, and autophagy in a caerulein-induced acute pancreatitis cell model.

METHODS

Human pancreatic AR42J cells were cultured and treated with caerulein to establish a pancreatic injury cell model. The cells were divided into cerulean + si-NC group, cerulean + si-H19 group, cerulean + miR-NC group, cerulean + miR-30a-5p group, cerulean + si-H19 + anti-miR-NC group, and cerulean + si-H19 + anti-miR-30a-5p group. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression levels of H19 and miR-30a-5p in cells; flow cytometry was used to detect apoptosis; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect TNF-α, IL-1β, and IL-6 levels; Western blot was used to detect autophagy-related microtubule-associated protein 1 light chain 3-Ⅰ (LC3-Ⅰ) and microtubule-associated protein 1 light chain 3-Ⅱ (LC3-Ⅱ) protein expression; dual luciferase assay was used to detect the target relationship between H19 and miR-30a-5p in cells.

RESULTS

Compared with normal pancreatic cells, H19 expression was increased and miR-30a-5p expression was decreased in pancreatitis cells induced by caerulein ($P < 0.05$). Compared with the cerulean + si-NC group, H19 expression was reduced, the cell survival rate was increased, the levels of TNF-α, IL-1β, and IL-6 were reduced, and LC3-Ⅰ protein

expression was reduced and LC3-Ⅱ protein expression was increased in the cerulein+si-H19 group ($P < 0.05$). Compared with the caerulein + miR-NC group, miR-30a-5p expression was increased, the cell survival rate was increased, the levels of TNF-α, IL-1β, and IL-6 were decreased, and LC3-Ⅰ protein expression was reduced and LC3-Ⅱ protein expression was increased in the caerulein + miR-30a-5p group ($P < 0.05$). Compared with the cerulean + si-H19 + anti-miR-NC group, the expression of miR-30a-5p was significantly reduced, the cell survival rate was reduced, the levels of TNF-α, IL-1β, and IL-6 were increased, and LC3-Ⅰ protein expression was increased and LC3-Ⅱ protein expression was decreased in the cerulean + si-H19 + anti-miR-30a-5p group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Down-regulation of H19 inhibits the apoptosis, secretion of inflammatory factors, and autophagy in the acute pancreatitis cell model induced by caerulein by targeting miR-30a-5p.

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

Key Words: lncRNA H19; miR-30a-5p; Acute pancreatitis; Apoptosis; Inflammatory factors; Autophagy

Citation: Wang CH, Pan Z, Tang ZM. Effect of lncRNA H19 targeting miR-30a-5p on cell apoptosis, secretion of inflammatory factors, and autophagy in a caerulein-induced acute pancreatitis cell model. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(22): 997-1003
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/997.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.997

摘要

背景

本研究旨在探究影响急性胰腺炎进程的潜在分子机制. 通过功能缺失实验分析H19敲低对细胞功能的影响. 并通过生物信息学预测以及实验验证确定H19与miR-30a-5p的互作关系. 我们推测H19可能通过靶向miR-30a-5p来促进急性胰腺炎进程.

目的

研究lncRNA H19靶向miR-30a-5p对雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞凋亡、炎症因子分泌和自噬的影响.

方法

培养人胰腺AR42J细胞, 雨蛙肽诱导建立胰腺损伤细胞模型. 将实验分为雨蛙肽+si-NC组、雨蛙肽+si-H19组、雨蛙肽+miR-NC组、雨蛙肽+miR-30a-5p组、雨蛙肽+si-H19+anti-miR-NC组、雨蛙肽+si-H19+anti-miR-30a-5p组. 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测细胞中H19和miR-30a-5p表达水平; 流式细胞术检测细胞凋亡; 酶联免疫吸附实验检测细胞中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平; 蛋白质印迹(Western blot)法检测细胞自噬相关的微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein1 light chain 3, LC3)-Ⅰ、LC3-Ⅱ蛋白表达. 双荧光素酶实验检测细胞中H19和miR-30a-5p靶向结合关系.

结果

与正常胰腺细胞比较, 雨蛙肽诱导损伤的胰腺炎细胞中H19表达水平显著升高, miR-30a-5p表达水平显著降低($P<0.05$). 与雨蛙肽+si-NC组比较, 雨蛙肽+si-H19组H19表达水平显著降低; 细胞存活率显著升高; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著降低; LC3-Ⅰ蛋白表达显著降低、LC3-Ⅱ蛋白表达显著升高($P<0.05$). 与雨蛙肽+miR-NC组比较, 雨蛙肽+miR-30a-5p组miR-30a-5p表达水平显著升高; 细胞存活率显著升高; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著降低; LC3-Ⅰ蛋白表达显著降低、LC3-Ⅱ蛋白表达显著升高($P<0.05$). 与雨蛙肽+si-H19+anti-miR-NC比较, 雨蛙肽+si-H19+anti-miR-30a-5p组miR-30a-5p表达显著降低; 细胞存活率显著降低; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著升高; LC3-Ⅰ蛋白表达显著升高、LC3-Ⅱ蛋白表达显著降低($P<0.05$).

结论

下调H19通过靶向miR-30a-5p来抑制雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞凋亡、炎症因子分泌和自噬.

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

关键词: lncRNA H19; miR-30a-5p; 急性胰腺炎; 凋亡; 炎症因子; 自噬

核心提要: H19在雨蛙肽诱导的胰腺炎细胞损伤模型中表达水平显著升高, 且其敲低可以抑制雨蛙肽诱导的细胞凋亡、炎症因子分泌和自噬. 此外, H19可以靶向miR-30a-5p, 且anti-miR-30a-5p可以逆转H19敲低对细胞损伤的抑制作用.

文献来源: 王春晖, 潘卓, 唐忠明. lncRNA H19靶向miR-30a-5p对雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞凋亡、炎症因子分泌和自噬的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(22): 997-1003
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/997.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.997

0 引言

急性胰腺炎是胰腺的一种炎症性疾病, 轻症以胰腺水肿和出血为主, 重症可出现组织坏死, 预后较差[1,2]. 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类不编码

蛋白的RNA分子, 广泛参与细胞分化、增殖、凋亡和炎症等调控过程[3,4]. 如lncR-RGD1566401的上调表达能够促进大鼠急性胰腺炎AR42J细胞凋亡[5]. LncRNA浆细胞瘤多样异位基因1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)可通过调控微小RNA(miR)-30a-5p表达, 促进胰腺腺泡细胞自噬, 加重急性胰腺炎[6]. LncRNA核内富集转录物1(nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)下调可通过海绵miR-365a-3p缓解雨蛙肽诱导的腺泡细胞炎症损伤[7].

已有研究报道lncRNA H19在急性胰腺炎中异常表达, 与疾病严重程度有关[8]. 但lncRNA H19在胰腺腺泡细胞损伤中的作用及机制还有待进一步探究. 本研究利用雨蛙肽诱导胰腺AR42J细胞构建体外急性胰腺炎细胞模型, 以期揭示lncRNA H19在细胞损伤中的调控作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺AR42J细胞购自中科院上海细胞库; 改良Eagle培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)培养基购自美国Sigma公司; 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Promega公司; 雨蛙肽购自美国BD公司; 脂质体Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司; TRIzol试剂购自大连宝生物科技有限公司; 膜联蛋白V异硫氰酸荧光素(Annexin V fluorescein isothiocyanate, Annexin V-FITC)/碘化丙啶(propidium iodide, PI)凋亡试剂盒购自美国Cell Signaling公司; 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; 二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒购自北京天根生化科技公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及处理: 胰腺AR42J细胞用含10% FBS的DMEM培养基培养, 置于37 ℃、5% CO_2条件中, 待细胞融合至60%-90%时, 更换含有浓度100 nM雨蛙肽的培养基继续培养24 h, 建立胰腺损伤细胞模型.

细胞转染和分组: 使用Lipofectamine 2000转染试剂, 根据试剂说明书, 分别将终浓度为30 nM-50 nM的si-NC、si-H19、miR-NC、miR-30a-5p、si-H19与anti-miR-NC、si-H19与anti-miR-30a-5p转染AR42J细胞. 转染48 h后, 更换常规培养基培养24 h, 然后再更换含100 nM雨蛙肽的培养基培养24 h, 根据转染基因不同, 分别将细胞记为雨蛙肽+si-NC组、雨蛙肽+si-H19组、雨蛙肽+miR-NC组、雨蛙肽+miR-30a-5p组、雨蛙肽+si-H19+anti-miR-NC组、雨蛙肽+si-H19+anti-miR-30a-5p组.

1.2.2 RT-qPCR检测H19和miR-30a-5p表达水平: 采用TRIzol试剂提取各组细胞总RNA, 反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA. 使用SYBR Green qPCR Master Mix试剂盒进行RT-PCR反应. 循环条件为95 ℃ 5 min, 95 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s, 共40个循环, 60 ℃延长5 min. $2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算H19和miR-30a-5p相对表达水平.

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡: 各组细胞培养48 h后用预冷的PBS漂洗2次, 与500 μL的结合缓冲液混匀. 先加入10 μL的Annexin V-FITC, 再加入5 μL的PI, 混匀后避光孵育10 min. 用流式细胞仪检测细胞凋亡率.

1.2.4 ELISA试剂盒检测TNF-α、IL-1β和IL-6水平: 采用酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂检测TNF-α、IL-1β和IL-6水平, 按照试剂盒附带的说明书进行实验步骤.

1.2.5 双荧光素酶报告实验检测H19和miR-30a-5p的靶向关系: 将含有miR-30a-5p结合位点的H19野生型(wild-type, WT)序列或突变型(mutant-type, MUT)序列克隆到荧光素酶报告质粒, 构建成荧光素酶报告基因载体WT-H19和MUT-H19. 将miR-30a-5p、miR-NC分别与WT-H19或者MUT-H19共转染至雨蛙肽诱导AR42J细胞, 测定各组细胞的荧光素酶活性. 并将si-NC、si-H19、pcDNA-NC、pcDNA-H19分别转染至雨蛙肽诱导AR42J细胞中, 参照RT-qPCR步骤检测细胞miR-30a-5p表达水平.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 计量资料用平均数±标准差(mean±SD)表示, 两组比较行*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用LSD-*t*检验. 统计学显著性用$^{a}P<0.05$表示, 同一表中另一套*P*值, 则用$^{c}P<0.05$.

2 结果

2.1 H19和miR-30a-5p在雨蛙肽诱导的AR42J细胞中的表达 与正常胰腺细胞比较, 雨蛙肽诱导损伤的胰腺炎细胞中H19表达水平显著升高, miR-30a-5p表达水平显著降低(*P*<0.05). 见表1.

2.2 低表达H19对雨蛙肽诱导的AR42J细胞凋亡、炎症因子和自噬的影响 与雨蛙肽+si-NC组比较, 雨蛙肽+si-H19组H19表达水平显著降低; 细胞存活率显著升高; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著降低; 微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein1 light chain 3, LC3)-I蛋白表达显著降低、LC3-II蛋白表达显著升高(*P*<0.05). 见表2和图1.

2.3 高表达miR-30a-5p对雨蛙肽诱导的AR42J细胞存活、炎症因子和自噬的影响 与雨蛙肽+miR-NC组比较, 雨蛙肽+miR-30a-5p组miR-30a-5p表达水平显著升高; 细胞存活率显著升高; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著降低; LC3-I蛋白表达显著降低、LC3-Ⅱ蛋白表达显著升高(*P*<0.05). 见表3和图2.

表 1　H19和miR-30a-5p在雨蛙肽诱导的AR42J细胞中的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	H19	miR-30a-5p
正常胰腺细胞	1.00 ± 0.10	1.00 ± 1.10
雨蛙肽诱导损伤的胰腺炎细胞	2.76 ± 0.33[a]	0.32 ± 0.02[a]
t	15.783	18.974
P	0.000	0.000

与正常胰腺细胞比较, [a]P<0.05.

表 2　敲低H19对雨蛙肽诱导的AR42J细胞存活的影响(mean ± SD, n = 9)

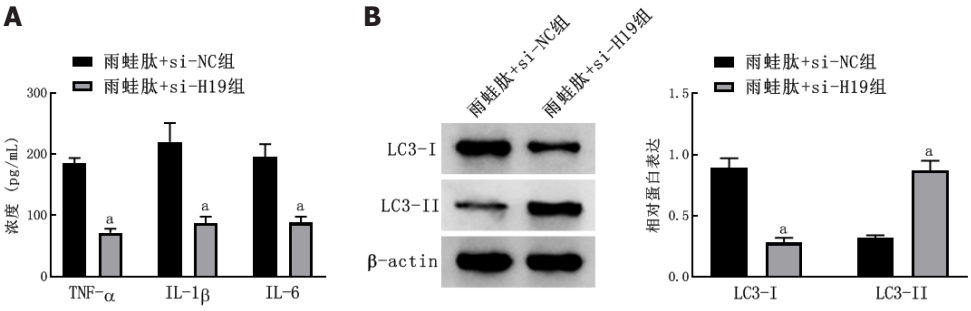
组别	H19	细胞存活率(%)
雨蛙肽+si-NC	1.00 ± 0.09	42.89 ± 6.11
雨蛙肽+si-H19	0.33 ± 0.03[a]	98.99 ± 10.30[a]
t	17.552	56.854
P	0.000	0.000

与雨蛙肽+si-NC比较, [a]P<0.05.

表 3　高表达miR-30a-5p对雨蛙肽诱导的AR42J细胞存活影响(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-30a-5p	细胞存活率(%)
雨蛙肽+miR-NC	1.01 ± 0.09	45.83 ± 5.11
雨蛙肽+miR-30a-5p	3.09 ± 0.48[a]	99.20 ± 9.63[a]
t	14.440	59.983
P	0.000	0.000

与雨蛙肽+miR-NC比较, [a]P<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.997 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　敲低H19对雨蛙肽诱导的AR42J细胞炎症和自噬的影响. A: 酶联免疫吸附实验检测炎症因子的分泌; B: 蛋白质印迹检测蛋白的表达. 雨蛙肽+si-NC组 *vs* 雨蛙肽+si-H19组, [a]P<0.05. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-1β: 白介素-1β; IL-6: 白介素-6; LC3-Ⅰ: 微管相关蛋白1轻链3-Ⅰ; LC3-Ⅱ: 微管相关蛋白1轻链3-Ⅱ.

2.4 H19靶向miR-30a-5p表达 LncBase Predicted v.2预测H19和miR-30a-5p之间存在结合位点, 见图3. 双荧光素酶报告显示, 与转染miR-NC比较, 转染miR-30a-5p可降低WT-H19的相对荧光素酶活性(P<0.05), 而对MUT-H19的相对荧光素酶活性无显著影响(P>0.05), 见表4.

RT-qPCR检测显示, 与雨蛙肽+si-NC组比较, 雨蛙肽+si-H19组细胞miR-30a-5p表达水平显著升高(P<0.05); 与雨蛙肽+pcDNA-NC组比较, 雨蛙肽+pcDNA-H19组细胞miR-30a-5p表达水平显著降低(P<0.05), 见表5.

2.5 低表达miR-30a-5p可以逆转低表达H19对雨蛙肽诱导的AR42J细胞凋亡、炎症因子和自噬的影响 与雨蛙肽+si-H19+anti-miR-NC比较, 雨蛙肽+si-H19+anti-miR-30a-

表 4　双荧光素酶活性检测(mean ± SD, n = 9)

组别	荧光素酶活性	
	WT-H19	MUT-H19
雨蛙肽+miR-NC	1.02 ± 0.09	1.01 ± 0.09
雨蛙肽+miR-30a-5p	0.37 ± 0.04[a]	1.00 ± 0.10
t	15.884	0.553
P	0.000	0.749

与雨蛙肽+miR-NC比较, [a]P<0.05. WT-H19: H19野生型; MUT-H19: H19突变型.

表 5　qRT-PCR检测miR-30a-5p表达(mean ± SD, n = 9)

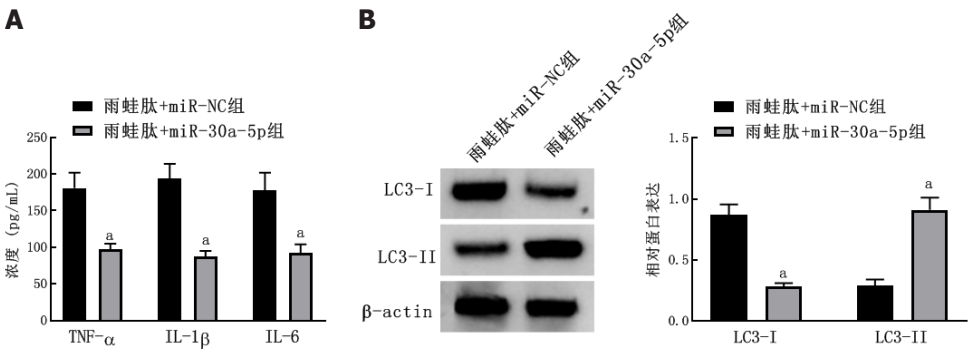
组别	miR-30a-5p
雨蛙肽+si-NC	1.01 ± 0.10
雨蛙肽+si-H19	3.57 ± 0.55[a]
雨蛙肽+pcDNA-NC	1.03 ± 0.10
雨蛙肽+pcDNA-H19	0.40 ± 0.04[c]
F	156.873
P	0.000

与雨蛙肽+si-NC比较, [a]P<0.05; 与雨蛙肽+pcDNA-NC比较, [c]P<0.05.

表 6　低表达miR-30a-5p可以逆转低表达H19对雨蛙肽诱导的AR42J细胞存活的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-30a-5p	细胞存活率(%)
雨蛙肽+si-H19+anti-miR-NC	1.00 ± 0.09	99.20 ± 8.32
雨蛙肽+si-H19+anti-miR-30a-5p	0.32 ± 0.03[a]	48.93 ± 5.30[a]
t	16.946	79.083
P	0.000	0.000

与雨蛙肽+si-H19+anti-miR-NC比较, [a]P<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.997 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

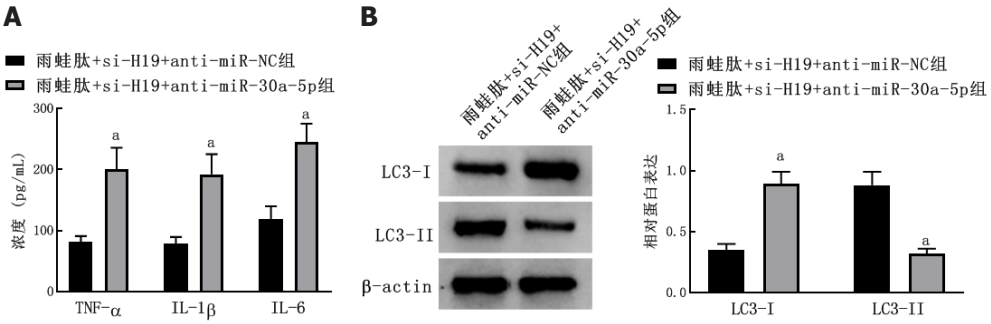
图 2　高表达miR-30a-5p对雨蛙肽诱导的AR42J细胞炎症和自噬的影响. A: 酶联免疫吸附实验检测炎症因子的分泌; B: 蛋白质印迹检测蛋白的表达. 雨蛙肽+miR-NC组 *vs* 雨蛙肽+miR-30a-5p组, [a]P<0.05. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-1β: 白介素-1β; IL-6: 白介素-6; LC3-Ⅰ: 微管相关蛋白1轻链3-Ⅰ; LC3-Ⅱ: 微管相关蛋白1轻链3-Ⅱ.

5p组miR-30a-5p表达显著降低; 细胞存活率显著降低; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著升高; LC3-Ⅰ蛋白表达显著升高、LC3-Ⅱ蛋白表达显著降低(P<0.05). 见表6和图4.

```
WT-H19          5’GCUUGGAAAUGAAUAUGCUGCACUUUACA 3’
miR-30a-5p       3’GAAGGUCAGCUCCUAC------AAAUGU 5’
MUT-H19         5’GGAAGGUAAGCUAUUACCUGCACAAAUGU 3’
```

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.997 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　H19和miR-30a-5p靶向结合图. LncBase Predicted v.2预测H19和miR-30a-5p之间存在结合位点. WT-H19: H19野生型; MUT-H19: H19突变型.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.997 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　低表达miR-30a-5p可以逆转低表达H19对雨蛙肽诱导的AR42J细胞炎症和自噬的影响. A: 酶联免疫吸附实验检测炎症因子的分泌; B: 蛋白质印迹检测蛋白的表达. 雨蛙肽+si-H19+anti-miR-NC组 *vs* 雨蛙肽+si-H19+anti-miR-30a-5p组, $^aP<0.05$. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-1β: 白介素-1β; IL-6: 白介素-6; LC3-Ⅰ: 微管相关蛋白1轻链3-Ⅰ; LC3-Ⅱ: 微管相关蛋白1轻链3-Ⅱ.

3 讨论

急性胰腺炎是一种比较常见的消化系统疾病, 成年人发病概率比较高, 根据病理分型可分为间质水肿型和坏死型两种. 引起该病的病因非常多, 在我国最常见的是胆石症、酒精和高脂血症[9,10].

LncRNA H19在急性胰腺炎患者的血清中表达升高, 且对于急性胰腺炎诊断和严重程度的预判具有一定临床价值[11]. 重症急性胰腺炎大鼠胰腺中miR-30a-5p表达显著降低[12]. 本实验研究发现, 与正常胰腺细胞比较, 雨蛙肽诱导急性胰腺炎细胞中H19表达水平显著升高, miR-30a-5p表达水平显著降低. 此外, 有研究表明沉默lncRNA H19可减少雨蛙素诱导的胰腺腺泡细胞凋亡, 其可能成为治疗急性胰腺炎的潜在有效靶点[13]. 本实验研究表明, 与雨蛙肽+si-NC组比较, 雨蛙肽+si-H19组H19表达水平显著降低; 细胞存活率显著升高; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著降低; LC3-I蛋白表达显著降低、LC3-Ⅱ蛋白表达显著升高.

miRNA是一类长度约19-22个核苷酸的非编码RNA, 是重要的转录后调控因子[14,15]. 已经有研究报道, miR-155抑制剂能够降低重症急性胰腺炎大鼠炎症因子, 减轻重症急性胰腺炎急性肺损伤[16]. 急性胰腺炎患者外周血miR-16和miR-192表达及其与病情严重程度密切相关[17]. miR-7a-5p可促进急性胰腺炎腺泡细胞凋亡并降低细胞增殖能力[18]. 本实验研究结果, 与雨蛙肽+miR-NC组比较, 雨蛙肽+miR-30a-5p组miR-30a-5p表达水平显著升高; 细胞存活率显著升高; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著降低; LC3-I蛋白表达显著降低、LC3-Ⅱ蛋白表达显著升高.

本实验研究显示, 与雨蛙肽+si-H19+anti-miR-NC比较, 雨蛙肽+si-H19+anti-miR-30a-5p组miR-30a-5p表达显著降低; 细胞存活率显著降低; TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著升高; LC3-Ⅰ蛋白表达显著升高、LC3-Ⅱ蛋白表达显著降低. 有类似的研究报道与本实验一致. LncRNA β-1,3半乳糖基转移酶-反义5(β-1,3-galactosyltransferase 5-AS1, B3GALT5-AS1)靶向miR-361-3p调节大鼠胰腺腺泡细胞增殖及凋亡[19]. miR-141-3p靶向调控CUE结构域蛋白2(CUE domain-containing protein 2, CUEDC2)基因影响雨蛙素诱导的大鼠胰腺腺泡细胞损伤[20]. miR-7靶向特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3)影响急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡[21].

4 结论

综上所述, 下调H19靶向上调miR-30a-5p抑制雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞凋亡、炎症因子分泌和自噬.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎是一种死亡率较高的严重疾病, 严重威胁着人类健康. 探究影响急性胰腺炎进程的分子机制, 有望为其治疗提供理论依据.

实验动机

许多长链非编码RNA被证实参与了急性胰腺炎进程, 但是H19在急性胰腺炎进程中的作用和潜在分子机制值得进一步揭示. 对H19作用的探究可能为其成为急性胰腺炎的治疗靶点提供证据.

实验目标

本研究希望通过揭示调控急性胰腺炎进程的潜在分子机制, 为急性胰腺炎的治疗提供有效分子靶点.

实验方法

雨蛙肽诱导建立胰腺损伤细胞模型. 通过细胞计数实验和流式细胞术检测细胞活力和凋亡; 酶联免疫吸附实验评估炎症因子的分泌; 蛋白质印迹法检测细胞自噬相关蛋白表达. 双荧光素酶实验检测细胞中H19和miR-30a-5p靶向结合关系.

实验结果

H19敲低可以改善雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞凋亡、炎症和自噬. H19可以靶向miR-30a-5p, 且其敲低对雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞损伤的影响可以被miR-30a-5p抑制剂所逆转.

实验结论

H19通过靶向miR-30a-5p促进雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞损伤, 表明其可能对急性胰腺炎进程有促进作用.

展望前景

H19可能是急性胰腺炎治疗的潜在分子靶点. 未来可以在临床水平以及动物水平进一步证实H19/miR-30a-5p调控急性胰腺炎进程的结论.

5 参考文献

1 Paragomi P, Phillips AE, Machicado JD, Lahooti A, Kamal A, Afghani E, Pothoulakis I, Reynolds SL, Mays M, Conwell DL, Lara LF, Singh VK, Papachristou GI. Post-Acute Pancreatitis Pancreatic Exocrine Insufficiency: Rationale and Methodology of a Prospective, Observational, Multicenter Cohort Study. *Pancreas* 2021; 50: 147-152 [PMID: 33565790 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001743]

2 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021). 中华外科杂志 2021; 59: 578-587 [DOI: 10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2021.06.003]

3 Nojima T, Proudfoot NJ. Mechanisms of lncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022; 23: 389-406 [PMID: 35079163 DOI: 10.1038/s41580-021-00447-6]

4 Senmatsu S, Hirota K. Roles of lncRNA transcription as a novel regulator of chromosomal function. *Genes Genet Syst* 2021; 95: 213-223 [PMID: 33028747 DOI: 10.1266/ggs.20-00024]

5 张旭, 付强, 秦涛, 刘传江, 胡明星, 张宏伟. 长链非编码RNA RGD1566401在大鼠急性胰腺炎中对外分泌细胞凋亡的作用. 中华实验外科杂志 2018; 35: 100-102 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.01.034]

6 Hu F, Tao X, Zhao L, Guo F, Zhou Q, Song H, Xiang H, Shang D. LncRNA-PVT1 aggravates severe acute pancreatitis by promoting autophagy via the miR-30a-5p/Beclin-1 axis. *Am J Transl Res* 2020; 12: 5551-5562 [PMID: 33042437 DOI: none]

7 Shao A, Hu W, Li C, Yang Y, Zhu J. Downregulation of lncRNA NEAT1 Relieves Caerulein-Induced Cell Apoptosis and Inflammatory Injury in AR42J Cells Through Sponging miR-365a-3p in Acute Pancreatitis. *Biochem Genet* 2022 [PMID: 35325441 DOI: 10.1007/s10528-022-10219-2]

8 Song G, Zhou J, Song R, Liu D, Yu W, Xie W, Ma Z, Gong J, Meng H, Yang T, Song Z. Long noncoding RNA H19 regulates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in rats with severe acute pancreatitis by sponging miR-138-5p and miR-141-3p. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 420 [PMID: 32977843 DOI: 10.1186/s13287-020-01940-z]

9 Li L, Li YQ, Sun ZW, Xu CM, Wu J, Liu GL, Bakheet AM, Chen HL. Qingyi decoction protects against myocardial injuries induced by severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1317-1328 [PMID: 32256019 DOI: 10.3748/wjg.v26.i12.1317]

10 Olesen SS, Harakow A, Krogh K, Drewes AM, Handberg A, Christensen PA. Hypertriglyceridemia is often under recognized as an aetiologic risk factor for acute pancreatitis: A population-based cohort study. *Pancreatology* 2021; 21: 334-341 [PMID: 33608229 DOI: 10.1016/j.pan.2021.02.005]

11 李保军, 黄来, 孙远新. 长链非编码RNAH19在急性胰腺炎患者血清中的表达及意义. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 492-496 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.019]

12 项红, 胡凤林, 陶旭锋, 齐心, 张金楠, 尚东. 茵陈蒿汤调控lncRNA PVT1/miRNA-30a-5p信号通路对重症急性胰腺炎大鼠模型的保护作用. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 147-152 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.029]

13 王小蝶, 余维丽, 王福贵, 孙昀. LncRNA H19对大鼠胰腺腺泡细胞AR42J细胞凋亡的影响. 安徽医科大学学报 2021; 56: 1273-1276 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.08.020]

14 Woods BJ, Van Vactor D. miRNA: local guardians of presynaptic function in plasticity and disease. *RNA Biol* 2021; 18: 1014-1024 [PMID: 33586621 DOI: 10.1080/15476286.2020.1871214]

15 Wang X, He Y, Mackowiak B, Gao B. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784-795 [PMID: 33127832 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322526]

16 邱兆磊, 王振杰, 程峰, 宋琦, 姜海, 杜召辉, 张福龙, 赵亨, 王世杰, 邵志林,陈硬, 王如意. microRNA-155对重症急性胰腺炎大鼠急性肺损伤作用的研究. 右江民族医学院学报 2020; 42: 151-154 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2020.02.004]

17 刘兴涛, 王天舒, 覃海森, 曹举潮, 黄帅. 急性胰腺炎患者外周血miRNA-16和miRNA-192表达及其与病情严重程度的相关性. 岭南急诊医学杂志 2021; 26: 348-351 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2021.04.006]

18 楼一波, 王晓华, 傅志成. miR-7a-5p对急性胰腺炎腺泡细胞增殖, 凋亡的影响及机制. 世界华人消化杂志 2019; 27: 991-998 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i16.991]

19 孙磊, 万莎莎, 王超君, 陈姗姗. 长链非编码RNA B3GALT5-AS1靶向miR-361-3p调节大鼠胰腺腺泡细胞增殖及凋亡的分子机制. 中国细胞生物学学报 2020; 42: 1951-1959 [DOI: 10.11844/cjcb.2020.11.0005]

20 余正元, 司晓明. 微小RNA-141-3p靶向调控含CUE结构域蛋白2基因对雨蛙素诱导的大鼠胰腺腺泡细胞损伤的影响. 安徽医药 2022; 26: 648-654 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.003]

21 熊凯, 陈建, 傅庆洋. miR-7靶向Sp3对急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡的影响及机制研究. 世界华人消化杂志 2019; 27: 748-755 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i12.748]

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11月28日; 30(22): 1004-1008

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.1004

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

病例报告 CASE REPORT

内镜下黏膜剥离术治疗直肠多发类癌1例

罗培培, 欧希龙

罗培培, 江苏大学附属武进人民医院消化内科 江苏省常州市 213000

欧希龙, 东南大学附属中大医院消化内科 江苏省南京市 210009

罗培培, 副主任医师, 主要研究方向为抗幽门螺杆菌药物研发.

基金项目: 常州市重点研发计划项目, No. CJ20210012.

作者贡献分布: 罗培培与欧希龙对此文所作贡献两均等; 罗培培负责撰写文章、收集病例资料、手术操作; 欧希龙负责查阅文献及审校.

通讯作者: 罗培培, 副主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 213004, 江苏省常州市永宁北路2号, 江苏大学附属武进人民医院消化内科.
lpp_seu@sina.com

收稿日期: 2022-05-12
修回日期: 2022-08-15
接受日期: 2022-10-24
在线出版日期: 2022-11-28

Endoscopic mucosal dissection for multiple rectal carcinoids: A case report

Pei-Pei Luo, Xi-Long Ou

Pei-Pei Luo, Department of Gastroenterology, Wujin People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

Xi-Long Ou, Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Supported by: Changzhou Key Research and Development Program, No. CJ20210012.

Corresponding author: Pei-Pei Luo, Master Supervisor, M.D., Department of Gastroenterology, Wujin People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, No. 2 Yongning North Road, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China. lpp_seu@sina.com

Received: 2022-05-12
Revised: 2022-08-15
Accepted: 2022-10-24
Published online: 2022-11-28

Abstract

BACKGROUND

Multiple rectal carcinoids have a low incidence clinically. Curative resection can be achieved by endoscopy, but there is a risk of missing the lesion. Postoperative follow-up is very important.

CASE SUMMARY

A patient was diagnosed with multiple rectal carcinoids and hemorrhoids by colonoscopy due to repeated hematochezia for more than 2 mo. After chest, abdominal and pelvic contrast-enhanced CT examinations were completed to exclude carcinoid metastasis, endoscopic lesion resection was performed. A total of eight lesions were completely removed. Postoperative pathology and immunohistochemistry confirmed carcinoids, classified as G1. No new lesions were found by colonoscopy 3 mo after operation.

CONCLUSION

For multiple rectal carcinoids smaller than 1 cm, endoscopic dissection can be curative, but close follow-up should be performed.

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

Key Words: Multiple rectal carcinoids; Colonoscopy; Endoscopic mucosal dissection

Citation: Luo PP, Ou XL. Endoscopic mucosal dissection for multiple rectal carcinoids: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(22): 1004-1008
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/1004.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.1004

摘要

背景

直肠多发类癌, 临床发病率较低, 内镜下可达到治愈性切除, 但有漏诊病灶的风险, 术后随访非常重要.

病例简介

本例患者因反复便血2月余就诊我院行肠镜检查, 诊断为直肠多发类癌、痔疮等疾病, 完善胸部+腹部+盆腔增强CT等检查排除类癌转移后行内镜下病变切除术治疗, 共完整切除病灶8枚, 术后病理+免疫组化再次证实为类癌组织, 分类为G1, 术后3 mo随访肠镜未见新发病灶.

结论

对于小于1 cm的直肠多发类癌是可以通过内镜下剥离术治愈的, 但需注意术后密切随访.

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

关键词: 直肠多发类癌; 结肠镜检查; 内镜下黏膜剥离术

核心提要: 直肠是消化道类癌中发病率最高的部位, 临床工作中并不少见, 但多发类癌比较罕见, 对于该类疾病内镜诊断有漏诊病灶的风险, 术后定期随访非常重要. 本例患者偶然肠镜检查时发现直肠八枚类癌病灶, 均行内镜下完整剥离治疗, 术后随访未见新发病灶.

文献来源: 罗培培, 欧希龙. 内镜下黏膜剥离术治疗直肠多发类癌1例. 世界华人消化杂志 2022; 30(22): 1004-1008

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i22/1004.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i22.1004

0 引言

类癌(Carcinoid)是一种起源于神经内分泌细胞的低异质性肿瘤, 几乎可以发生在全身任何器官, 主要分布于胃肠道、胰腺和支气管肺组织, 在胃肠道主要以直肠多见, 直肠类癌占所有神经内分泌肿瘤的17.7%[1], 随着广大临床工作者对该类疾病的认识程度提高, 文章报道类癌的发病率呈明显上升趋势[2]. 临床工作中发现直肠单发并不少见, 但直肠多发类癌较罕见, 本文介绍一例内镜黏膜剥离术治疗直肠多发类癌病例诊治经过, 现报道如下.

1 病例简介

患者男性, 44岁, 因“反复便血2月余”入院, 患者2 mo前无明显诱因下反复出现大便带鲜红色血液, 就诊我院行肠镜检查, 见直肠多发隆起, 表面光滑, 大小约0.4 cm-0.7 cm, 质地韧, 倒镜见内痔痔核, 病理提示: 黏膜间质见异形细胞巢, 疑神经内分泌瘤(G1). 既往有“痔疮”病史5年余, 未正规治疗. 入院体格检查未见明显异常, 粪隐血试验: 隐血试验阳性, 谷氨酰氨基转移酶88 U/L , 尿酸668.6 μmol/L, 胆固醇6.58 mmol/L, 血常规、电解质、血糖、免疫八项、凝血功能、甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原199、前列腺特异抗原、心电图均未见明显异常. 胃镜示: 浅表性胃炎. 胸部+腹部+盆腔增强CT示: (1)两肺纹理增多, 左肺下叶微小结节; (2)双肾结石; (3)轻度脂肪肝, CT结果提示未见类癌转移影像学表现.

2 多学科讨论

经普外科、病理科、影像科、消化内科等多学科讨论后, 认为直肠多发类癌诊断明确, 无转移表现, 外科手术切除病灶损伤肛门功能的风险较高, 暂无外科手术指征, 有行内镜下黏膜剥离术(endoscopic mucosal dissection, ESD)指征.

3 最终诊断

直肠多发类癌(G1).

4 治疗

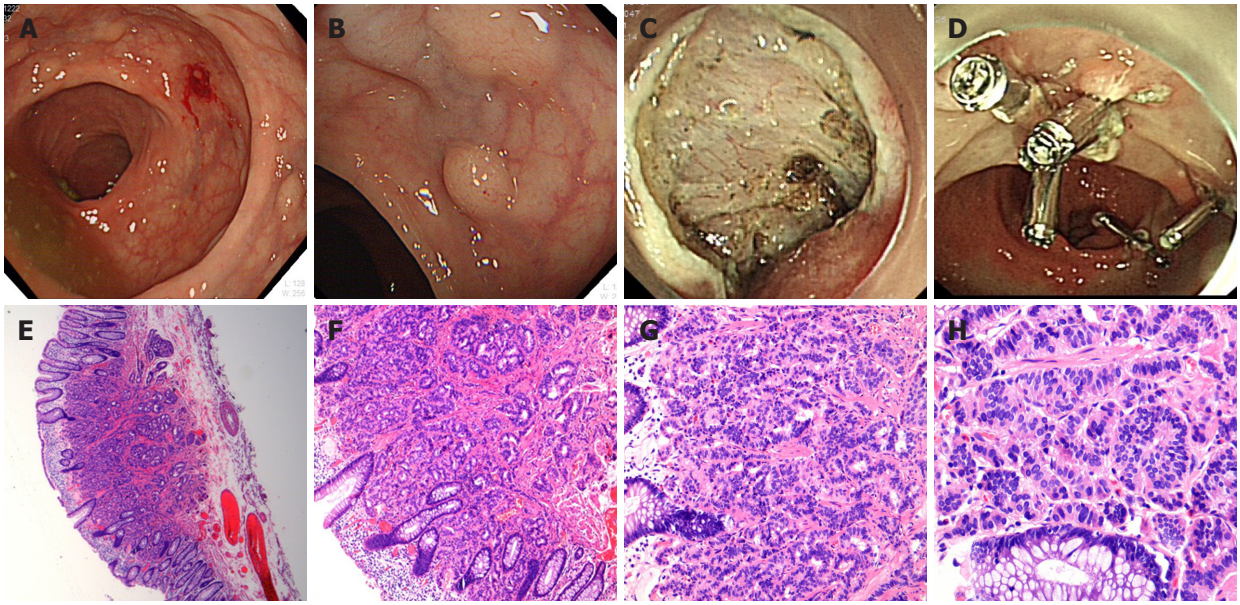
入院后第三天于手术室行内镜(Q260J, Olympus, 日本)下类癌剥离术, 见距肛缘2 cm-8 cm散在八枚0.4 cm-0.7 cm黏膜下病变, 表面光滑, 呈淡黄色, 表面可见树枝样血管, 内镜前端置放透明帽, 距病灶边缘0.3 cm标记病灶, 后于基底部注射生理盐水+美兰+肾上腺素, 抬举征良好, Dual刀距离标记点0.3 cm处切开病灶边缘, 逐步分离, 完整切除病灶, 予钛夹夹闭创面, 术后予补液及对症治疗.

5 结果和随访

ESD术后病理回报: 病理H-E染色, 镜下见肿瘤细胞排列排列呈缎带样、梁状、巢状及腺样结构. 胞浆丰富, 嗜酸性, 颗粒状. 细胞核圆形, 异型不明显.核仁清楚, 可核分裂象(图1), 病灶切缘及基地均未见类癌组织残留. 免疫组织化学如图2: CK部分(+)、Syn(弥漫+)、CgA(弥漫+)、CD56(弥漫+)、Ki-67＜1%(+), 病理诊断: (直肠)神经内分泌瘤(G1). 病灶均完整切除, 术后3 mo随访肠镜未见明显异常, 现仍在随访中.

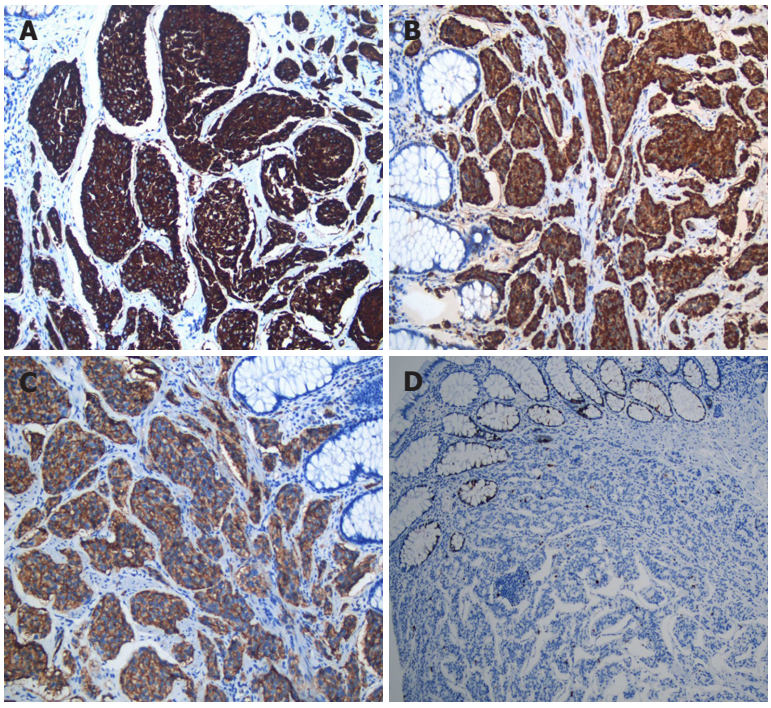
6 讨论

直肠类癌(Rectal carcinoid)是一种神经内分泌肿瘤, 其组织结构与癌相似, 且随着肿瘤体积增大, 有恶变倾向, 属于低度恶性肿瘤, 故称类癌, 1907年由Soga[3]第一次使用类癌这个术语. 消化道类癌的发病率与性别无明显相关性, 发病的平均年龄为52岁, 在直肠的发病部位多位于距肛缘4 cm至8 cm以内的范围, 且以直肠两侧壁及前壁多见, 其发病率在消化道类癌中的比率最高, 约51%, 占



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.1004 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　内镜图片与病理标本HE染色. A: 病灶远景观察, 发现直肠多发黏膜隆起, 表面黏膜光滑; B: 病灶近景观察, 黏膜隆起呈淡黄色, 表面光滑, 有颗粒感, 可见树枝样血管; C: ESD术后创面; D: 术后钛夹夹闭创面; E: HE×40; F: HE×100; G: HE×200; H: HE×400, 镜下见肿瘤细胞排列排列呈缎带样、梁状、巢状及腺样结构. 胞浆丰富, 嗜酸性, 颗粒状. 细胞核圆形, 异型不明显. 核仁清楚, 可核分裂象. ESD: 内镜下黏膜剥离术.

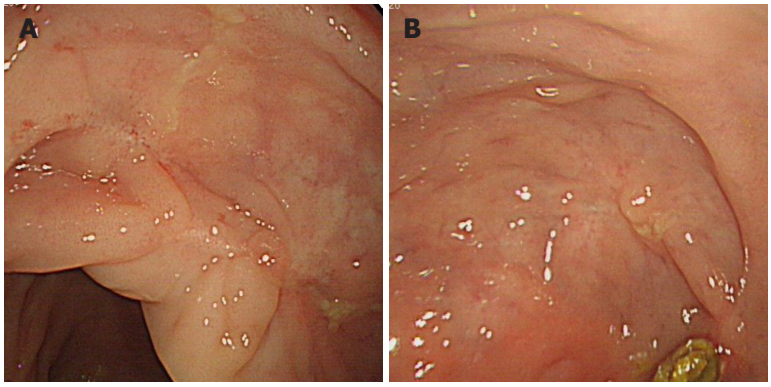


DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.1004 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　免疫组织化学染色(×200). A: Syn(弥漫+); B: CgA(弥漫+); C: CD56(弥漫+); D: Ki-67(<1%).

所有直肠肿瘤的1%-2%[4], 近些年随着临床医生及病理医生对于直肠类癌认识的提高及内镜设备的改善, 其发现率有所增加, 但直肠多发类癌仍很少见, 占直肠类癌发病的2%-4.5%[5,6].

直肠类癌病灶大小多小于2 cm, 缺乏特异性临床症状, 表面糜烂或溃疡时也可表现为便血症状, 超过一半的直肠类癌患者是在无症状的情况的肛门直肠检查中偶然发现, 内镜下表现为半球状或丘状黏膜隆起, 表面光滑, 呈黄色或灰棕色, 活检质硬, 体型较小时部分病例形态可与直肠息肉类似[7], 体型较大时, 内镜下形态表现



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i22.1004 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　术后3 mo复查肠镜结果. A: 距肛门8 cm术后瘢痕, 周围无新发病灶; B: 距肛门5 cm术后瘢痕, 周围无新发病灶.

与直肠腺癌相似, 确诊需组织病理学检测, 但由于该类病变往往位于黏膜深层, 甚至固有肌层, 活检深度不够的话, 往往会出现假阴性, 文献也有类似情况报道[8], 所以一旦怀疑该类疾病, 可予超声内镜或CT检查, 或在排除转移及深层侵犯的情况下行ESD切除病变, 术后病理检查明确诊断. 结合本例患者, 其病变均在黏膜层, 较浅表, 所以第一次内镜活检即有阳性结果.直肠类癌组织起源于肠黏膜隐窝深部的嗜铬细胞, 兼有内分泌细胞及上皮细胞分化特征, 病理确诊依赖于相关神经内分泌标记物包括: Syn、CgA、CD56、NSE、S-100等, 其中CgA与Syn的阳性率最高, 分别为46.2%-53%和88%-99%[9,10], CgA、Syn、CD56同时弥漫阳性较少见, 如图2中结果, 本例患者术后免疫组织化学结果为Syn(+)、CgA(+)、CD56(+)、Ki-67＜1%(+), 按照2010版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类标准, 消化道神经内分泌肿瘤可分为: 神经内分泌瘤G1(类癌 核分裂象数<2个/10HPF, Ki67≤2%)、神经内分泌瘤G2(非典型类癌核分裂象数2-20个/10HPF, Ki67 3%-20%)、神经内分泌瘤G3(神经内分泌癌 核分裂象数>20个/10 HPF, Ki67>20%)、增生和瘤前病变、混合性腺-神经内分泌癌(两种组分各占30%以上)五类. 该病例符合直肠神经内分泌肿瘤(G1)诊断标准, 适合ESD治疗, 不需要追加外科手术治疗.

以往认为手术切除是治疗直肠类癌最有效的方法, 随着内镜技术的发展, 内镜下治疗, 如ESD和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)也逐渐被认可, 具体采取何种切除方式在一定程度上取决于肿瘤的大小和分化情况, 文献报道大于等于2 cm的直肠类癌发生淋巴结或远处脏器转移的风险为70%-80%, 大小在1.0 cm-1.9 cm的直肠类癌的转移率为4%-30%, 小于1 cm的直肠类癌发生转移的概率为5.5%, 并且多发生于0.6 cm-1 cm大小的肿瘤[11,12]. 因此国内学者认为肿瘤直径小于1 cm、不侵犯肌层、肿瘤表面溃疡、高分化组织学表现适合内镜下切除[13]. 结合本病例特点, 其大小均在1 cm以内, 符合内镜下治疗指征, 虽然对于小于1 cm的直肠类癌推荐内镜下切除, 但直肠多发类癌病例报道较少, 无参考标准, 治疗策略尚不明确.

本病病例直肠类癌发生的位置位于直肠距肛缘2 cm至8 cm范围, 如果采取外科手术治疗, 有损伤肛门功能的风险, 加之其大小均在1 cm范围以内, 遂采用了逐个内镜下切除, 目前内镜切除治疗的方法主要有内镜下套扎切除术(endoscopic mucosal resection-ligation, EMR-L)、EMR和ESD三种.由于直肠类癌病变位置多较深, 圈套器套住病变后容易滑脱, 从而造成EMR治疗病灶切除不完全[14], 甚至有文章报道其完整切除率仅达到42%, EMR-L能够100%完整切除病灶[15], 同时EMR-L具有操作简单、治疗费用低的优势, 但对于一些大于1 cm的病变, 尤其是大于2 cm, 由于套扎器直径限制, 存在套扎不完全风险. ESD术具有完整切除病变, 同时又不受病变大小限制的特点, 是现在普遍赞同及采取的方法[16]. 直肠类癌组织生长的病理学特点是发生于直肠黏膜固有膜并向黏膜肌、黏膜下层甚至更深组织如固有肌层生长, 因此ESD术治疗的难点主要是术中需尽量紧贴固有肌层剥离以保证病变被完全切除, 手术过程成造成固有肌损伤及穿孔的风险较高, 但因适合ESD术治疗的类癌病变多小于1 cm, 即使发生穿孔, 多可以内镜下夹闭. 目前消化道类癌的治疗及随访评价尚无类似消化道早癌治疗的eCura评价系统, 单发性病变根治术后随访多建议1-2年复查一次内镜及腹部CT. 多发直肠类癌的内镜下治疗经验报道较少, 文献报道多发性直肠类癌外科术后病理确认肿瘤个数往往多于术前内镜检查结果[17], 内镜治疗不能保证是否漏诊较小的病例, 因此术后随访更加重要, 我们建议术后3 mo复查肠镜一次, 后每半年复查肠镜及腹部CT一次, 连续两次, 接着每年复查肠镜及腹部CT一次, 连续三

年, 后根据患者具体情况适当延长随访时间, 该患者术后3 mo复查肠镜见直肠多发瘢痕组织, 未有新发类癌病灶, 如图3所示.

7 结论

消化道类癌早期可无任何临床症状, 多在内镜检查时偶然发现, 内镜下表现有时与息肉等较难鉴别, 因此需要内镜医师提高内镜检查时的警觉性, 由于其有一定恶变倾向的组织学特点, 一旦发现均建议积极治疗, 小于1 cm病灶内镜下剥离术可以达到治愈性切除的效果. 对于类似本文报道的消化道多发类癌病例, 内镜下诊断有一定漏诊的可能, 术后需密切随访.

8 参考文献

1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35, 825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

2 Hallet J, Law CH, Karanicolas PJ, Saskin R, Liu N, Singh S. Rural-urban disparities in incidence and outcomes of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of 6271 cases. *Cancer* 2015; 121: 2214-2221 [PMID: 25823667 DOI: 10.1002/cncr.29338]

3 Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587-1595 [PMID: 15742328 DOI: 10.1002/cncr.20939]

4 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959 [PMID: 12569593 DOI: 10.1002/cncr.11105]

5 Maruyama M, Fukayama M, Koike M. A case of multiple carcinoid tumors of the rectum with extraglandular endocrine cell proliferation. *Cancer* 1988; 61: 131-136 [PMID: 2446733 DOI: 10.1002/1097-0142(19880101)61:1]

6 Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1101-1118 [PMID: 9293943 DOI: 10.1007/BF02050937]

7 Alnimri F, Ng MW, Modak P. Rectal carcinoid tumour presenting as polyp: a challenge in management in rural settings. *ANZ J Surg* 2021; 91: 1318-1319 [PMID: 34121291 DOI: 10.1111/ans.16857]

8 韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜. 结肠神经内分泌癌G2一例个案报道并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1218-1222 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1218]

9 Yoon SN, Yu CS, Shin US, Kim CW, Lim SB, Kim JC. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1087-1092 [PMID: 20397020 DOI: 10.1007/s00384-010-0949-y]

10 郭花, 盛剑秋, 金鹏, 李娜, 赵晓军, 王海红, 王昕, 李爱琴. 直肠类癌的内镜下诊断与治疗. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 525-527

11 Soga J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 1997; 27: 112-119 [PMID: 9017986 DOI: 10.1007/BF02385898]

12 Schindl M, Niederle B, Häfner M, Teleky B, Längle F, Kaserer K, Schöfl R. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg* 1998; 22: 628-33; discussion 634 [PMID: 9597939 DOI: 10.1007/s002689900445]

13 王亚丹, 郭春梅, 宿慧, 刘揆亮, 魏南, 刘红, 吴静. 小于1.0 cm的直肠类癌内镜治疗方法探讨. 中国内镜杂志 2019; 25: 34-38

14 Nagai T, Torishima R, Nakashima H, Ookawara H, Uchida A, Kai S, Sato R, Murakami K, Fujioka T. Saline-assisted endoscopic resection of rectal carcinoids: cap aspiration method versus simple snare resection. *Endoscopy* 2004; 36: 202-205 [PMID: 14986216 DOI: 10.1055/s-2004-814248]

15 Su MY, Chiu CT. Ligation-assisted endoscopic mucosal resection has high complete resection rate in rectal carcinoid tumor. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 464 [PMID: 34903169 DOI: 10.1186/s12876-021-02061-4]

16 Zhang DG, Luo S, Xiong F, Xu ZL, Li YX, Yao J, Wang LS. Endoloop ligation after endoscopic mucosal resection using a transparent cap: A novel method to treat small rectal carcinoid tumors. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1259-1265 [PMID: 30886508 DOI: 10.3748/wjg.v25.i10.1259]

17 Maeda K, Koide Y, Katsuno H, Matsuoka H. Malignant potential of multiple rectal carcinoid tumors measuring ≤10 mm. *Asian J Surg* 2020; 43: 1033-1034 [PMID: 32631622 DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.06.008]

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 •

《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11月28日; 30(22): 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.

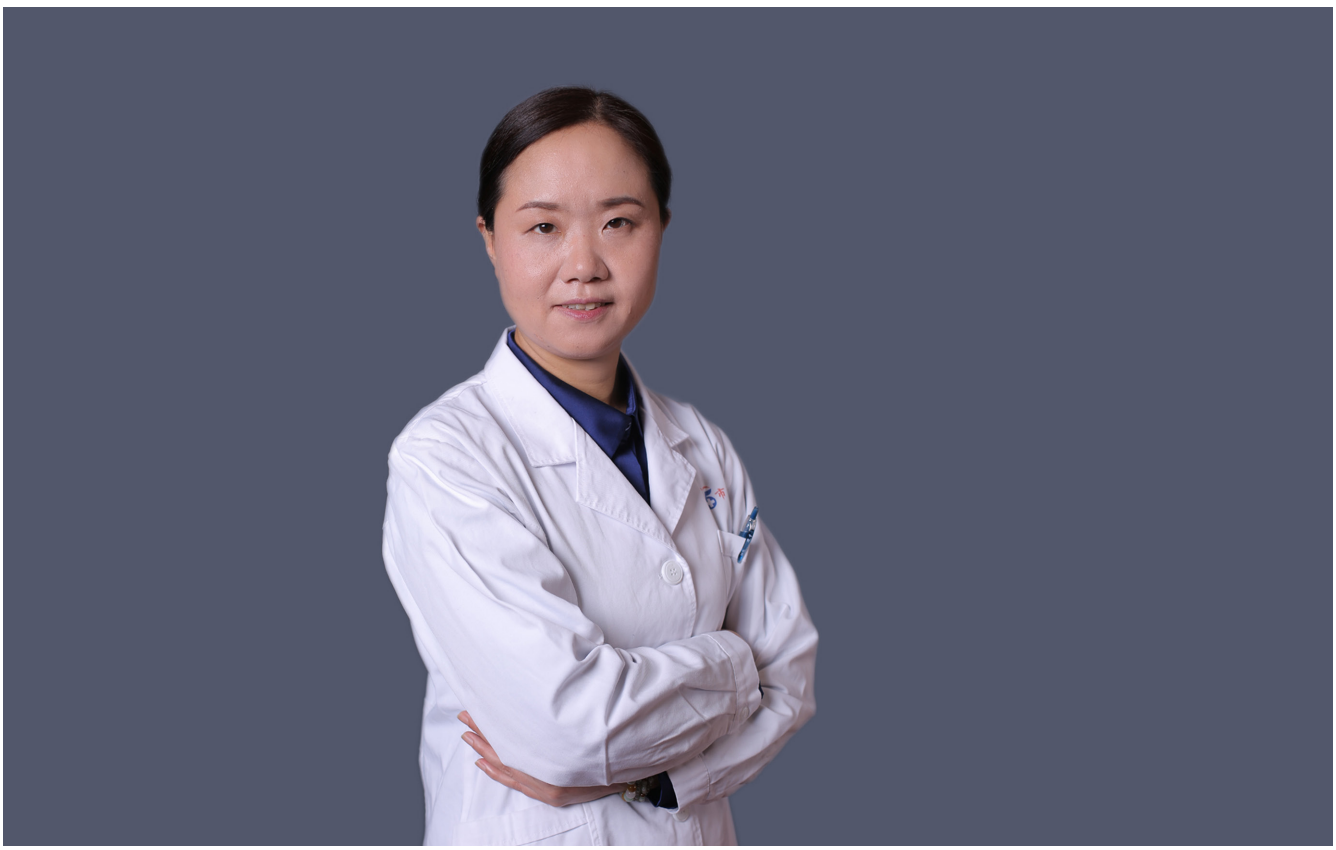
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 12 月 8 日　　第 30 卷　　第 23 期　　(Volume 30 Number 23)



23/2022

《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 23>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年十二月八日 第三十卷 第二十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年12月8日 第30卷 第23期 (总第715期)

文献综述

1009 帕内特细胞相关的克罗恩病易感基因在克罗恩病发生中的作用

爱丽斯, 于岩波

1016 手术相关粘连性小肠梗阻的诊疗进展

陈标, 盛卫勇, 马冰清, 梅博升, 肖天, 张进祥

基础研究

1024 circEIF4G2靶向miR-144-3p促进结肠癌LoVo细胞的增殖、迁移、侵袭

潘建柱, 孙萍萍, 刘丽苹

临床研究

1032 基于交互分析模式的同伴支持模式对青年乙肝患者疾病认知、被歧视心理及自我管理能力的影响

吴丽春, 黄玲燕, 易会兴

临床实践

1039 不同浓度七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉在消化道肿瘤根治术中应用及对术中血流动力学、术后麻醉恢复的影响

王莹, 周蔚蓝, 冯定祥

病例报告

1046 脾动脉假性动脉瘤破裂致上消化道大出血1例

周密, 何蕾, 陈娅琦, 曾亚, 申月明

消　　息

1015 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
1023 《世界华人消化杂志》正文要求
1038 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

陈凤媛, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 上海市浦东新区浦南医院消化内科. 擅长肠道炎症性疾病诊治, 消化内镜技术以及循证医学在消化病诊断与治疗中的应用. 上海市闵行领军人才. 中华医学会内科学分会临床循证医学组委员、中华医学会消化病学分会临床流行病学协作组委员、上海市医学会消化系专科分会青年委员. 《世界华人消化杂志》编委. 《协和医学杂志》、*BMJ Open*等国内外十余家杂志审稿人. 主持和参与完成课题17项, 国内外期刊发表论文50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 2022-12-08
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 23 December 8, 2022

REVIEW

1009 Role of Paneth cells-associated Crohn's disease susceptibility genes in development of Crohn's disease
Ai LS, Yu YB

1016 Progress in diagnosis and treatment of surgery-related adhesive small intestinal obstruction
Chen B, Sheng WY, Ma BQ, Mei BS, Xiao T, Zhang JX

BASIC RESEARCH

1024 CircEIF4G2 promotes proliferation, migration, and invasion of colon cancer LoVo cells by targeting miR-144-3p
Pan JZ, Sun PP, Liu LP

CLINICAL RESEARCH

1032 Influence of interactive analysis model-based peer support model on disease cognition, discriminated mentality, and self-management ability in young hepatitis B patients
Wu LC, Huang LY, Yi HX

CLINICAL PRACTICE

1039 Application of different concentrations of sevoflurane with remifentanil in surgery for radical gastrointestinal tumors: Effects on intraoperative hemodynamics and postoperative anesthetic recovery
Wang Y, Zhou WL, Feng DX

CASE REPORT

1046 Massive upper gastrointestinal bleeding caused by splenic artery pseudoaneurysm rupture: A case report
Zhou M, He L, Chen YQ, Zeng Y, Shen YM

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Punan Hospital of Pudong New Distinct, No. 279 Linyi Road, Pudong New District, Shanghai 200125, China. cfy429@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 December 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12月8日; 30(23): 1009-1015

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1009

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

文献综述 REVIEW

帕内特细胞相关的克罗恩病易感基因在克罗恩病发生中的作用

爱丽斯, 于岩波

爱丽斯, 山东大学齐鲁医院(第一临床学院) 山东省济南市 250012

于岩波, 山东大学齐鲁医院 山东省济南市 250012

爱丽斯, 硕士研究生, 研究方向为炎症性肠病发生机制.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82070540和81670486.

作者贡献分布: 本论文写作由爱丽斯完成; 于岩波审校.

通讯作者: 于岩波, 副教授, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院消化内科. yuyanbo2000@126.com

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-10-02
接受日期: 2022-10-20
在线出版日期: 2022-12-08

Role of Paneth cells-associated Crohn's disease susceptibility genes in development of Crohn's disease

Li-Si Ai, Yan-Bo Yu

Li-Si Ai, Qilu Hospital of Shandong University (First Clinical College), Jinan 250012, Shandong Province, China

Yan-Bo Yu, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82070540 and 81670486.

Corresponding author: Yan-Bo Yu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital, Cheloo College of Medicine, Shandong University, No. 107 West Wenhua Road, Lixia District, Jinan 250012, Shandong Province, China. yuyanbo2000@126.com

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-10-02
Accepted: 2022-10-20
Published online: 2022-12-08

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory digestive tract disease, and its pathogenesis involves many factors such as genetics, environment, and flora. In terms of genetic factors, many susceptibility genes and pathogenic pathways of CD are associated with Paneth cells (PCs). Numerous studies have demonstrated that PCs are involved in the pathogenesis of CD by affecting the gut microbiota and inducing intestinal epithelial barrier dysfunction and immune abnormalities. These advances provide new ideas for the prevention of CD and potential therapeutic targets for this disease. This article reviews the role of PCs-associated CD susceptibility genes in the pathogenesis of CD.

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

Key Words: Crohn's disease; Paneth cells; Susceptibility genes; Genetic predisposition

Citation: Ai LS, Yu YB. Role of Paneth cells-associated Crohn's disease susceptibility genes in development of Crohn's disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(23): 1009-1015
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1009.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1009

摘要

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性炎症性消化道疾病, 其发病涉及遗传、环境及菌群等多方面因素. 在遗传因素方面, 克罗恩病的许多易感基因和致病途径均与帕内特细胞(Paneth cell, PC)相关. 多项研究证明帕内特细胞在克罗恩病的发病中涉及了肠道微生物群、肠上皮屏障功能障碍和免疫异常等方面, 为克罗恩病的预防及潜在的治疗靶点提供了新思路. 本文综述了帕内特细胞相关的克罗恩病易感基因如

何调控帕内特细胞从而导致克罗恩病的发生.

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

关键词: 克罗恩病; 帕内特细胞; 易感基因; 遗传易感性

核心提要: 遗传易感性是影响克罗恩病(Crohn's disease, CD)发病的重要因素之一, 研究发现帕内特细胞(Paneth cell, PC)功能障碍与CD易感性显著相关, 从PC细胞先天性模式识别受体相关基因、自噬相关基因、PC分化相关基因、维持肠上皮屏障相关基因等方面阐明PC细胞在克罗恩病发病中的作用, 以期为临床研究提供参考.

文献来源: 爱丽斯, 于岩波. 帕内特细胞相关的克罗恩病易感基因在克罗恩病发生中的作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(23): 1009-1015
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1009.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1009

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种以典型的节段性和透壁性溃疡为特征性表现的、慢性炎症性消化道疾病, 和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)同属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)[1]. 自1900年以来, CD在新兴工业化国家的发病率不断上升, 并给患者和社会带来负担[2], 因此需要我们更深入的探究CD可能的发病机制, 从而再认识疾病的预防及潜在的治疗新靶点. CD的病因尚不完全清楚, 目前普遍认为它是由遗传易感性、环境因素和肠道菌群相互作用导致异常的黏膜免疫反应和上皮屏障功能受损[3]. 研究表明[4], 肠上皮屏障有助于维持黏膜免疫稳态, 肠道免疫系统可以对共生菌群及食物抗原产生免疫耐受, 而对肠道病原体产生适度的免疫应答, 两者在正常情况下保持平衡. 然而由于肠黏膜稳态遭到破坏, 引起肠黏膜对共生非致病性细菌的异常免疫反应, 导致CD患者肠道防御能力减弱, 继而在其他因素的共同作用下引发了慢性炎症反应[5,6].

帕内特细胞(Paneth cell, PC)是一种在隐窝内自干细胞分化的小肠特化的上皮细胞[7], 有助于维持肠黏膜稳态[8], 它通过表达表皮生长因子、转化生长因子α等多种信号分子, 使位于小肠隐窝底部的G蛋白偶联受体5干细胞完成小肠隐窝的不断更新[9,10]. PC可以分泌包括抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)在内的多种抗菌蛋白. 防御素是AMPs重要的蛋白质家族之一[11,12], PC主要表达两种α-防御素-人类防御素5(human α-defensin 5, HD5)和人类防御素6(human α-defensin 6, HD6). HD5可以调节肠道微生物群组成[13], HD6保护人类小肠免受多种肠道病原体入侵[14], PC功能障碍可能导致AMPs表达降低或活性受损, 从而对肠道内微生物产生不利影响[15,16]. 研究表明[17], CD防御素的相对缺乏, 使AMPs和腔内细菌之间的平衡被打破, 肠道微生物黏附并侵入黏膜引发炎症. PC功能障碍不仅阻碍小肠上皮细胞的更新, 而且无法抵御细菌在黏膜的附着和入侵[18,19], 在CD的发病过程中发挥关键作用. 综上所述, CD很可能是一种复杂的PC相关疾病[20].

1 帕内特细胞相关的CD易感基因

PC整合肠道微生物群、肠上皮屏障功能障碍和免疫异常等因素参与CD的发病[9], 因此被认为可能是CD发病中的关键[20], 分子遗传学和流行病学研究表明, 约50%的CD起源于宿主的基因构成[21], 全基因组关联研究确定了163个与IBD相关的基因变异, 110个是CD和UC共同的变异位点, 另有30个是CD特异性基因变异位点[22], 其中有数个PC相关基因与CD易感性显著相关[23,24], 如核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2)、自噬相关16样蛋白1(autophagy-related 16-like 1, ATG16L1)、免疫相关鸟苷三磷酸酶家族M(immunity-related GTPase family M, IRGM)、无翅相关集合位点(wingless-related integration site, Wnt)、富亮氨酸重复激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)、半胱氨酸蛋白酶-8(caspase-8, Casp8) 、X盒结合蛋白1(X-box-binding protein-1, XBP1)等[25].

2 先天性模式识别受体相关基因

NOD2是第一个发现的与PC相关的CD易感基因[26,27]. 目前已知约80%的CD易感性与NOD2在R702W, G908R, 1007fs这3个位点的突变相关[28,29], 该基因通过识别细菌细胞壁中的壁基二肽分子(muramyl dipeptide, MDP)直接激活适应性免疫系统, 或通过α-防御素、免疫刺激分子、辅助受体等途径间接激活适应性免疫系统[30]. 另一方面, NOD2参与AMPs的分选:内质网合成的AMPs, 在高尔基体中形成专一的高密度核心囊泡(dense core vesicles, DCV)[31], 保留有AMPs的DCV从高尔基体中分泌后[32], NOD2首先将LRRK2招募到DCV表面, MDP强化NOD2的DCV定位, 继而招募受体相互作用蛋白2(receptor interacting protein 2, RIP2), LRRK2增强或稳定由共生细菌来源信号传导所触发的NOD2-RIP2复合体[33], 在DCV成熟过程中指导溶菌酶的分选[32]. 研究发现[34,35], 如果NOD2缺乏, AMPs将不再继续留存在DCV中从而影响溶菌酶分选, 使肠道抗菌能力下降. 已行回肠造瘘的活动期CD患者其回肠分泌物内HD5的含量低于健康对照组[36], 当存在NOD2突变时HD5表达下降更明显[37], 因此,

NOD2基因突变可以导致肠黏膜免疫反应异常启动从而引发CD[36,37].

3 自噬相关基因

自噬在上皮细胞中起着重要的稳态作用, 包括避免宿主细胞损伤, 抑制炎症反应, 降解病原体[38,39]. 自噬相关的遗传变异可能导致病原体清除能力降低, 在其他因素的共同作用下引发炎症反应[40,41]. 因此, PC功能缺失可能是CD上皮细胞缺陷的基础[42].

ATG16L1基因是编码处理细胞内细菌自噬体途径中的一种蛋白质[43], ATG16L1^{T300A}是目前已知的与CD易感性最显著的ATG16L1变异类型, 携带ATG16L1^{T300A}突变基因的人群的CD患病率是正常人群的2倍[44]. ATG16L1和NOD2 通过同一途径发挥抗菌作用, NOD2招募ATG16L1到细菌入侵部位的质膜表面启动细菌自噬[45]. 研究发现ATG16L1 缺陷引起的自噬损伤会改变PC中的蛋白质组丰度谱[46], 使PC分泌抗菌蛋白功能受到抑制. 携带ATG16L1^{T300A}基因的小鼠其沙门氏菌感染引起的结肠炎发生率增加[47]. 此外, ATG16L1对于防止PC细胞过度死亡至关重要, ATG16L1通过维持线粒体稳态来防止TNF-α介导的PC坏死性凋亡, 通过抑制上皮细胞的坏死来维持肠道屏障[48,49].

免疫相关的IRGM是一种在PC中介导炎症和自噬的蛋白质, 研究发现其对CD发挥保护作用[50]. IRGM基因可通过稳定细胞核心自噬调控因子、激活自噬、防止过度炎症、增强IRGM组装自噬核心机制等四种方式发挥其抗炎和抗微生物特性[41]. IRGM通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)从而抑制促炎细胞因子(白细胞介素1β、白细胞介素18和肿瘤坏死因子/肿瘤坏死因子-α)的转录发挥抗炎作用[51], IRGM1基因敲除的小鼠暴露于葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)后肠炎症状加剧, 即使不暴露于DSS溶液, IRGM1基因敲除的小鼠也存在明显的PC功能障碍[52]. McCarroll等[53]发现了一个常见的IRGM缺失多态性, 该多态性与CD的一个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)相关, 他们还报道IRGM抑制了与CD相关的胞内细菌的自噬; Rufini等[54]报道IRGM多态性对CD的易感性和表型调节(纤维狭窄行为、回肠疾病、肛周疾病和肠切除)的重要性, 表明IRGM变异可能调节CD的临床特征.

LRRK2是一种具有多个可识别结构域的大型蛋白[55], 研究发现[56]LRRK2表达增加的小鼠表现出Dectin-1介导的细胞因子反应增加, 虽然LRRK2 转基因小鼠没有出现自发性肠炎, 但暴露于DSS溶液后, 这些小鼠的结肠炎发生率增加, 由此说明, LRRK2转基因小鼠在炎症刺激后表现出对肠道炎症的易感性. 此外LRRK2还具有抑制自噬等功能, LRRK2信号介导的自噬抑制导致LRRK2的增加, 从而可能导致炎症的增强, 此外, LRRK2介导的自噬抑制还具有促炎作用的可能[56], 这些研究说明, LRRK2的激活会引发先天免疫反应从而引发CD. 此外, LRRK2作用于RIP2定位到DCV的过程中, 通过NOD2-LRRK2-RIP2-Rab2a组成的遗传通路负责PC溶菌酶的分选, 与NOD2共同作用并指导PC的溶菌酶分选[33].

4 帕内特细胞分化相关基因

Wnt是保持肠上皮干细胞增殖状态的重要因子[57], 能够刺激PC的分化和成熟过程, 从而调节HD5和HD6的表达[58]. 经典的Wnt通路是通过PC释放Wnt配体与细胞表面受体结合而激活[59], 激活后的Wnt通路介导β-连环蛋白的稳定, 并使之转移到细胞核中结合转录因子TCF-4、TCF-1等[60], 并启动HD5、HD6等靶基因转录. 研究表明回肠CD患者的TCF-4、TCF-1的表达降低进而导致HD5和HD6的表达下降[61,62]. 回肠CD患者表现出较高频率的TCF-4基因变异(rs3814570, rs10885394, rs10885395)[63], 此外, 另一个在β-连环蛋白的细胞质稳定中起关键作用的Wnt因子-低密度脂蛋白受体相关蛋白6(low density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6), 也在CD中被修饰从而导致HD5表达减少, 18岁以下的回肠CD患者LRP6(rs2302685)突变率达10.63%[63]. CD患者单核细胞Wnt配体表达减少对HD5和HD6的分泌产生负面影响, 导致了细菌入侵和黏膜慢性炎症[15].

5 维持肠上皮屏障相关基因

HDAC是一种调节转录、DNA复制和修复的酶, 共有10多种亚型, 其中HDAC1、HDAC2和HDAC3与PC和CD有关; 研究发现[64], HDAC1和HDAC2都是重要的肠上皮细胞稳态调节因子, 其缺失会改变Notch和mTOR信号通路, 从而导致慢性炎症和内稳态失衡[65,66]. 并表现出PC分化改变[65]. 肠上皮细胞特异性HDAC3基因敲除的小鼠(intestinal epithelial cell specific deletion of the epigenome-modifying enzyme histone deacetylase 3, HDAC3$^{\Delta IEC}$)表现出广泛的肠上皮细胞抗菌相关的基因表达下降[67], 且对肠道损伤和炎症的易感性显著增加, 表明HDAC3的表达在维持肠道稳态中起着重要作用, 另外将HDAC3$^{\Delta IEC}$小鼠置于无菌环境中, 发现肠道屏障功能在很大程度上得到了恢复, 这一结果说明了HDAC3是整合共生细菌信号的关键因子, 在维持肠道稳态方面发挥了重要作用[67].

Casp-8是一种半胱氨酸蛋白酶, 在调节细胞凋亡中起关键作用. 在肠道中, Casp-8介导的细胞凋亡对肠上

皮细胞的更新和塑造肠道结构至关重要[68]. Casp-8通过抑制受体相互作用的丝苏氨酸激酶1(receptor-interacting serine-threonine kinase 1, RIPK1)和受体相互作用的丝苏氨酸激酶3(receptor-interacting serine-threonine kinase 3, RIPK3)抑制TNF-α诱导的坏死性凋亡, 以此在预防PC坏死性凋亡和末端回肠炎中起关键作用[69,70], 在鼠伤寒沙门氏菌感染过程中, Casp-8对于维持肠道屏障功能和阻止病原体定植至关重要[71], 研究发现Casp-8缺失与暴发性肠上皮坏死、严重PC凋亡、继发性肠炎相关[72]. 但目前为止Casp-8基因在CD中的作用尚未完全确定[73].

XBP1是核内体应激反应的关键转录因子, 在CD患者中发现了XBP1的基因变异[74]. 一方面, XBP1通过阻止细胞凋亡、介导细胞更新来调节PC水平[74]. 研究表明[75], 上皮细胞特异性XBP1基因缺失的小鼠表现PC功能显著受损从而导致了AMPs的分泌不足, 使肠道对致病菌的防御能力下降, 另一方面, XBP1通过影响内质网应激途径影响了PC的发育, 内质网应激可增强肠上皮细胞中促炎JNK/SAPK信号通路[76]. 因此, XBP1在CD的发病中整合了肠道菌群和黏膜免疫系统因素, 并且两种机制共同作用, 互相促进, 进而导致肠炎的发生.

6 结论

帕内特细胞具有多种功能, 它对黏膜发育、宿主防御和微生物群调节的贡献是维持肠道稳态的关键. PC维持肠道稳态的研究主要集中在其产生的抗菌肽以及抗菌肽与肠黏膜表面微生物的动态相互作用上, PC分泌的抗菌肽可以调节肠道菌群组成, 肠道菌群中的特定细菌种类能够驱动宿主的免疫反应, 促进炎症的发生. 因此, 肠道黏膜表面细菌与抗菌肽等的互动能够维持肠道内环境的平衡. 由此, 很容易理解PC功能障碍与CD的易感性相关, 这种特化细胞的遗传缺陷导致抗菌肽缺陷可能是CD的致病关键, 这为CD的预防及治疗新靶点带来了全新的认识, 因此我们需要进一步重视PC在CD发生中的重要作用.

7 参考文献

1 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605 [PMID: 22914295 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9]
2 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769-2778 [PMID: 29050646 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0]
3 Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, Kaser A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 22 [PMID: 32242028 DOI: 10.1038/s41572-020-0156-2]
4 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
5 Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut* 1999; 44: 387-393 [PMID: 10026326 DOI: 10.1136/gut.44.3.387]
6 Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 213-218 [PMID: 11979143 DOI: 10.1097/00054725-200205000-00009]
7 Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-368 [PMID: 21423246 DOI: 10.1038/nrmicro2546]
8 Bel S, Pendse M, Wang Y, Li Y, Ruhn KA, Hassell B, Leal T, Winter SE, Xavier RJ, Hooper LV. Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine. *Science* 2017; 357: 1047-1052 [PMID: 28751470 DOI: 10.1126/science.aal4677]
9 Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289-311 [PMID: 23398152 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744]
10 Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature* 2011; 469: 415-418 [PMID: 21113151 DOI: 10.1038/nature09637]
11 Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395 [PMID: 11807545 DOI: 10.3138/9781487589684-006]
12 Wehkamp J, Schmid M, Stange EF. Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 370-378 [PMID: 17545771 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328136c580]
13 Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, Teggatz P, Barman M, Hayward M, Eastwood D, Stoel M, Zhou Y, Sodergren E, Weinstock GM, Bevins CL, Williams CB, Bos NA. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11: 76-83 [PMID: 19855381 DOI: 10.1038/ni.1825]
14 Chu H, Pazgier M, Jung G, Nuccio SP, Castillo PA, de Jong MF, Winter MG, Winter SE, Wehkamp J, Shen B, Salzman NH, Underwood MA, Tsolis RM, Young GM, Lu W, Lehrer RI, Bäumler AJ, Bevins CL. Human α-defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science* 2012; 337: 477-481 [PMID: 22722251 DOI: 10.1126/science.1218831]
15 Courth LF, Ostaff MJ, Mailänder-Sánchez D, Malek NP, Stange EF, Wehkamp J. Crohn's disease-derived monocytes fail to induce Paneth cell defensins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 14000-14005 [PMID: 26512113 DOI: 10.1073/pnas.1510084112]
16 Simms LA, Doecke JD, Walsh MD, Huang N, Fowler EV, Radford-Smith GL. Reduced alpha-defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 903-910 [PMID: 18305068 DOI: 10.1136/gut.2007.142588]
17 Wehkamp J, Schmid M, Fellermann K, Stange EF. Defensin deficiency, intestinal microbes, and the clinical phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 460-465 [PMID: 15618294 DOI: 10.1189/jlb.0904543]
18 Ouellette AJ. Paneth cells and innate mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 547-553 [PMID: 20693892 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833dccde]
19 Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, Kishi C, Kc W, Carrero JA, Hunt S, Stone CD, Brunt EM, Xavier RJ, Sleckman BP, Li E, Mizushima N, Stappenbeck TS, Virgin HW 4th. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008; 456: 259-263 [PMID: 18849966 DOI: 10.1038/nature07416.A]

20 Wehkamp J, Stange EF. Paneth's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 523-531 [PMID: 21122555 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.05.010]
21 Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. The genetics of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2820-2831 [PMID: 17894847 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01527.x]
22 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-124 [PMID: 23128233 DOI: 10.1038/nature11582.Host-microbe]
23 Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, Andrews JM, Annese V, Brand S, Brant SR, Cho JH, Daly MJ, Dubinsky M, Duerr RH, Ferguson LR, Franke A, Gearry RB, Goyette P, Hakonarson H, Halfvarson J, Hov JR, Huang H, Kennedy NA, Kupcinskas L, Lawrance IC, Lee JC, Satsangi J, Schreiber S, Théâtre E, van der Meulen-de Jong AE, Weersma RK, Wilson DC; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DP, Barrett JC, Lees CW. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016; 387: 156-167 [PMID: 26490195 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1]
24 Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhart AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604 [PMID: 17435756 DOI: 10.1038/ng2032.Genome-wide]
25 Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1944-1953 [PMID: 28373760 DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1944]
26 Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S, Ogunbiyi O, Nuñez G, Keshav S. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125: 47-57 [PMID: 12851870 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00661-9]
27 Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem* 2001; 276: 4812-4818 [PMID: 11087742 DOI: 10.1074/jbc.M008072200]
28 Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, Ferguson DJ, Campbell BJ, Jewell D, Simmons A. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010; 16: 90-97 [PMID: 19966812 DOI: 10.1038/nm.2069]
29 Schwerd T, Pandey S, Yang HT, Bagola K, Jameson E, Jung J, Lachmann RH, Shah N, Patel SY, Booth C, Runz H, Düker G, Bettels R, Rohrbach M, Kugathasan S, Chapel H, Keshav S, Elkadri A, Platt N, Muise AM, Koletzko S, Xavier RJ, Marquardt T, Powrie F, Wraith JE, Gyrd-Hansen M, Platt FM, Uhlig HH. Impaired antibacterial autophagy links granulomatous intestinal inflammation in Niemann-Pick disease type C1 and XIAP deficiency with NOD2 variants in Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 1060-1073 [PMID: 26953272 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310382]
30 Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, Flavell RA. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307: 731-734 [PMID: 15692051 DOI: 10.1126/science.1104911]
31 Kim T, Gondré-Lewis MC, Arnaoutova I, Loh YP. Dense-core secretory granule biogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21: 124-133 [PMID: 16565478 DOI: 10.1152/physiol.00043.2005]
32 Wang H, Zhang X, Zuo Z, Zhang Q, Pan Y, Zeng B, Li W, Wei H, Liu Z. Rip2 Is Required for Nod2-Mediated Lysozyme Sorting in Paneth Cells. *J Immunol* 2017; 198: 3729-3736 [PMID: 28330897 DOI: 10.4049/jimmunol.1601583]
33 Nakamura N, Lill JR, Phung Q, Jiang Z, Bakalarski C, de Mazière A, Klumperman J, Schlatter M, Delamarre L, Mellman I. Endosomes are specialized platforms for bacterial sensing and NOD2 signalling. *Nature* 2014; 509: 240-244 [PMID: 24695226 DOI: 10.1038/nature13133]
34 Tan G, Li RH, Li C, Wu F, Zhao XM, Ma JY, Lei S, Zhang WD, Zhi FC. Down-regulation of human enteric antimicrobial peptides by NOD2 during differentiation of the paneth cell lineage. *Sci Rep* 2015; 5: 8383 [PMID: 25670499 DOI: 10.1038/srep08383]
35 Tan G, Zeng B, Zhi FC. Regulation of human enteric α-defensins by NOD2 in the Paneth cell lineage. *Eur J Cell Biol* 2015; 94: 60-66 [PMID: 25433720 DOI: 10.1016/j.ejcb.2014.10.007]
36 Elphick D, Liddell S, Mahida YR. Impaired luminal processing of human defensin-5 in Crohn's disease: persistence in a complex with chymotrypsinogen and trypsin. *Am J Pathol* 2008; 172: 702-713 [PMID: 18258845 DOI: 10.2353/ajpath.2008.070755]
37 Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, Shen B, Schaeffeler E, Schwab M, Linzmeier R, Feathers RW, Chu H, Lima H Jr, Fellermann K, Ganz T, Stange EF, Bevins CL. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18129-18134 [PMID: 16330776 DOI: 10.1073/pnas.0505256102]
38 Deretic V. Autophagy in leukocytes and other cells: mechanisms, subsystem organization, selectivity, and links to innate immunity. *J Leukoc Biol* 2016; 100: 969-978 [PMID: 27493243 DOI: 10.1189/jlb.4mr0216-079r]
39 Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 661-675 [PMID: 27694913 DOI: 10.1038/nri.2016.100]
40 Pott J, Kabat AM, Maloy KJ. Intestinal Epithelial Cell Autophagy Is Required to Protect against TNF-Induced Apoptosis during Chronic Colitis in Mice. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 191-202.e4 [PMID: 29358084 DOI: 10.1016/j.chom.2017.12.017]
41 Chauhan S, Mandell MA, Deretic V. Mechanism of action of the tuberculosis and Crohn disease risk factor IRGM in autophagy. *Autophagy* 2016; 12: 429-431 [PMID: 26313894 DOI: 10.1080/15548627.2015.1084457]
42 Lassen KG, Xavier RJ. Genetic control of autophagy underlies pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 589-597 [PMID: 28327616 DOI: 10.1038/mi.2017.18]
43 Salem M, Ammitzboell M, Nys K, Seidelin JB, Nielsen OH. ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy* 2015; 11: 585-594 [PMID: 25906181 DOI: 10.1080/15548627.2015.1017187]
44 Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, Hampe J, Onnie CM, Soars D, Bagnall R, Mirza MM, Sanderson J, Forbes A, Mansfield JC,

Lewis CM, Schreiber S, Mathew CG. A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology* 2007; 132: 1665-1671 [PMID: 17484864 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.034]

45 Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhães JG, Yuan L, Soares F, Chea E, Le Bourhis L, Boneca IG, Allaoui A, Jones NL, Nuñez G, Girardin SE, Philpott DJ. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol* 2010; 11: 55-62 [PMID: 19898471 DOI: 10.1038/ni.1823]

46 Jones EJ, Matthews ZJ, Gul L, Sudhakar P, Treveil A, Divekar D, Buck J, Wrzesinski T, Jefferson M, Armstrong SD, Hall LJ, Watson AJM, Carding SR, Haerty W, Di Palma F, Mayer U, Powell PP, Hautefort I, Wileman T, Korcsmaros T. Integrative analysis of Paneth cell proteomic and transcriptomic data from intestinal organoids reveals functional processes dependent on autophagy. *Dis Model Mech* 2019; 12 [PMID: 30814064 DOI: 10.1242/DMM.037069]

47 Gao P, Liu H, Huang H, Zhang Q, Strober W, Zhang F. The Inflammatory Bowel Disease-Associated Autophagy Gene Atg16L1T300A Acts as a Dominant Negative Variant in Mice. *J Immunol* 2017; 198: 2457-2467 [PMID: 28202618 DOI: 10.4049/jimmunol.1502652]

48 Matsuzawa-Ishimoto Y, Shono Y, Gomez LE, Hubbard-Lucey VM, Cammer M, Neil J, Dewan MZ, Lieberman SR, Lazrak A, Marinis JM, Beal A, Harris PA, Bertin J, Liu C, Ding Y, van den Brink MRM, Cadwell K. Autophagy protein ATG16L1 prevents necroptosis in the intestinal epithelium. *J Exp Med* 2017; 214: 3687-3705 [PMID: 29089374 DOI: 10.1084/jem.20170558]

49 Tanida I, Sou YS, Ezaki J, Minematsu-Ikeguchi N, Ueno T, Kominami E. HsAtg4B/HsApg4B/autophagin-1 cleaves the carboxyl termini of three human Atg8 homologues and delipidates microtubule-associated protein light chain 3- and GABAA receptor-associated protein-phospholipid conjugates. *J Biol Chem* 2004; 279: 36268-36276 [PMID: 15187094 DOI: 10.1074/jbc.M401461200]

50 Nabar NR, Kehrl JH. Inflammasome Inhibition Links IRGM to Innate Immunity. *Mol Cell* 2019; 73: 391-392 [PMID: 30735651 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.01.029]

51 Mehto S, Jena KK, Nath P, Chauhan S, Kolapalli SP, Das SK, Sahoo PK, Jain A, Taylor GA, Chauhan S. The Crohn's Disease Risk Factor IRGM Limits NLRP3 Inflammasome Activation by Impeding Its Assembly and by Mediating Its Selective Autophagy. *Mol Cell* 2019; 73: 429-445.e7 [PMID: 30612879 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.11.018]

52 Liu B, Gulati AS, Cantillana V, Henry SC, Schmidt EA, Daniell X, Grossniklaus E, Schoenborn AA, Sartor RB, Taylor GA. Irgm1-deficient mice exhibit Paneth cell abnormalities and increased susceptibility to acute intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G573-G584 [PMID: 23989005 DOI: 10.1152/ajpgi.00071.2013]

53 McCarroll SA, Huett A, Kuballa P, Chilewski SD, Landry A, Goyette P, Zody MC, Hall JL, Brant SR, Cho JH, Duerr RH, Silverberg MS, Taylor KD, Rioux JD, Altshuler D, Daly MJ, Xavier RJ. Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1107-1112 [PMID: 19165925 DOI: 10.1038/ng.215.Deletion]

54 Rufini S, Ciccacci C, Di Fusco D, Ruffa A, Pallone F, Novelli G, Biancone L, Borgiani P. Autophagy and inflammatory bowel disease: Association between variants of the autophagy-related IRGM gene and susceptibility to Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 744-750 [PMID: 26066377 DOI: 10.1016/j.dld.2015.05.012]

55 Wallings R, Manzoni C, Bandopadhyay R. Cellular processes associated with LRRK2 function and dysfunction. *FEBS J* 2015; 282: 2806-2826 [PMID: 25899482 DOI: 10.1111/febs.13305]

56 Takagawa T, Kitani A, Fuss I, Levine B, Brant SR, Peter I, Tajima M, Nakamura S, Strober W. An increase in LRRK2 suppresses autophagy and enhances Dectin-1-induced immunity in a mouse model of colitis. *Sci Transl Med* 2018; 10 [PMID: 29875204 DOI: 10.1126/scitranslmed.aan8162]

57 Schuijers J, Clevers H. Adult mammalian stem cells: the role of Wnt, Lgr5 and R-spondins. *EMBO J* 2012; 31: 2685-2696 [PMID: 22617424 DOI: 10.1038/emboj.2012.149]

58 van Es JH, Jay P, Gregorieff A, van Gijn ME, Jonkheer S, Hatzis P, Thiele A, van den Born M, Begthel H, Brabletz T, Taketo MM, Clevers H. Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 381-386 [PMID: 15778706 DOI: 10.1038/ncb1240]

59 Farin HF, Van Es JH, Clevers H. Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of Paneth cells. *Gastroenterology* 2012; 143: 1518-1529.e7 [PMID: 22922422 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.031]

60 Clevers H, Nusse R. Wnt/β-catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149: 1192-1205 [PMID: 22682243 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012]

61 Wehkamp J, Wang G, Kübler I, Nuding S, Gregorieff A, Schnabel A, Kays RJ, Fellermann K, Burk O, Schwab M, Clevers H, Bevins CL, Stange EF. The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J Immunol* 2007; 179: 3109-3118 [PMID: 17709525 DOI: 10.4049/jimmunol.179.5.3109]

62 Beisner J, Teltschik Z, Ostaff MJ, Tiemessen MM, Staal FJ, Wang G, Gersemann M, Perminow G, Vatn MH, Schwab M, Stange EF, Wehkamp J. TCF-1-mediated Wnt signaling regulates Paneth cell innate immune defense effectors HD-5 and -6: implications for Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G487-G498 [PMID: 24994854 DOI: 10.1152/ajpgi.00347.2013]

63 Koslowski MJ, Kübler I, Chamaillard M, Schaeffeler E, Reinisch W, Wang G, Beisner J, Teml A, Peyrin-Biroulet L, Winter S, Herrlinger KR, Rutgeerts P, Vermeire S, Cooney R, Fellermann K, Jewell D, Bevins CL, Schwab M, Stange EF, Wehkamp J. Genetic variants of Wnt transcription factor TCF-4 (TCF7L2) putative promoter region are associated with small intestinal Crohn's disease. *PLoS One* 2009; 4: e4496 [PMID: 19221600 DOI: 10.1371/journal.pone.0004496]

64 Gonneaud A, Turgeon N, Jones C, Couture C, Lévesque D, Boisvert FM, Boudreau F, Asselin C. HDAC1 and HDAC2 independently regulate common and specific intrinsic responses in murine enteroids. *Sci Rep* 2019; 9: 5363 [PMID: 30926862 DOI: 10.1038/s41598-019-41842-6]

65 Turgeon N, Blais M, Gagné JM, Tardif V, Boudreau F, Perreault N, Asselin C. HDAC1 and HDAC2 restrain the intestinal inflammatory response by regulating intestinal epithelial cell differentiation. *PLoS One* 2013; 8: e73785 [PMID: 24040068 DOI: 10.1371/journal.pone.0073785]

66 Turgeon N, Gagné JM, Blais M, Gendron FP, Boudreau F, Asselin C. The acetylome regulators Hdac1 and Hdac2 differently modulate intestinal epithelial cell dependent homeostatic responses in experimental colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G594-G605 [PMID: 24525021 DOI: 10.1152/ajpgi.00393.2013]

67 Alenghat T, Osborne LC, Saenz SA, Kobuley D, Ziegler CG, Mullican SE, Choi I, Grunberg S, Sinha R, Wynosky-Dolfi M, Snyder A, Giacomin PR, Joyce KL, Hoang TB, Bewtra M, Brodsky IE, Sonnenberg GF, Bushman FD, Won KJ, Lazar MA, Artis D. Histone deacetylase 3 coordinates commensal-bacteria-dependent intestinal homeostasis. *Nature* 2013; 504: 153-157 [PMID: 24185009 DOI: 10.1038/nature12687]

68 Günther C, Neumann H, Neurath MF, Becker C. Apoptosis, necrosis and necroptosis: cell death regulation in the intestinal epithelium. *Gut* 2013; 62: 1062-1071 [PMID: 22689519 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301364]

69 Günther C, Martini E, Wittkopf N, Amann K, Weigmann B, Neumann H, Waldner MJ, Hedrick SM, Tenzer S, Neurath MF, Becker C. Caspase-8 regulates TNF-α-induced epithelial

necroptosis and terminal ileitis. *Nature* 2011; 477: 335-339 [PMID: 21921917 DOI: 10.1038/nature10400]
70 Miano M, Madeo A, Cappelli E, Lanza F, Lanza T, Stroppiano M, Terranova P, Venè R, Bleesing JJH, Di Rocco M. Defective FAS-Mediated Apoptosis and Immune Dysregulation in Gaucher Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3535-3542 [PMID: 32702516 DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.065]
71 Hefele M, Stolzer I, Ruder B, He GW, Mahapatro M, Wirtz S, Neurath MF, Günther C. Intestinal epithelial Caspase-8 signaling is essential to prevent necroptosis during Salmonella Typhimurium induced enteritis. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 1191-1202 [PMID: 29520026 DOI: 10.1038/s41385-018-0011-x]
72 Becker C, Watson AJ, Neurath MF. Complex roles of caspases in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 283-293 [PMID: 23219999 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.11.035]
73 Lehle AS, Farin HF, Marquardt B, Michels BE, Magg T, Li Y, Liu Y, Ghalandary M, Lammens K, Hollizeck S, Rohlfs M, Hauck F, Conca R, Walz C, Weiss B, Lev A, Simon AJ, Groß O, Gaidt MM, Hornung V, Clevers H, Yazbeck N, Hanna-Wakim R, Shouval DS, Warner N, Somech R, Muise AM, Snapper SB, Bufler P, Koletzko S, Klein C, Kotlarz D. Intestinal Inflammation and Dysregulated Immunity in Patients With Inherited Caspase-8 Deficiency. *Gastroenterology* 2019; 156: 275-278 [PMID: 30267714 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.041]
74 Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, Nieuwenhuis EE, Higgins DE, Schreiber S, Glimcher LH, Blumberg RS. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-756 [PMID: 18775308 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.021. XBP1]
75 Glimcher LH. XBP1: the last two decades. Ann Rheum Dis 2010; 69 Suppl 1: i67-i71 [PMID: 19995749 DOI: 10.1136/ard.2009.119388]
76 Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP, Ron D. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* 2000; 287: 664-666 [PMID: 10650002 DOI: 10.1126/science.287.5453.664]

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12月8日; 30(23): 1016-1023

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1016

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

文献综述 REVIEW

手术相关粘连性小肠梗阻的诊疗进展

陈 标, 盛卫勇, 马冰清, 梅博升, 肖 天, 张进祥

陈标, 盛卫勇, 马冰清, 梅博升, 肖天, 张进祥, 华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊创伤外科 湖北省武汉市 430022

陈标, 硕士研究生在读, 主要从事急诊普外科疾病和上消化道出血的临床研究.

作者贡献分布: 本论文写作由陈标完成; 文章修改由盛卫勇、马冰清、梅博升、肖天完成; 张进祥审校.

通讯作者: 张进祥, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊创伤外科. zhangjinxiang@hust.edu.cn

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-10-03
接受日期: 2022-10-19
在线出版日期: 2022-12-08

Progress in diagnosis and treatment of surgery-related adhesive small intestinal obstruction

Biao Chen, Wei-Yong Sheng, Bing-Qing Ma, Bo-Sheng Mei, Tian Xiao, Jin-Xiang Zhang

Biao Chen, Wei-Yong Sheng, Bing-Qing Ma, Bo-Sheng Mei, Tian Xiao, Jin-Xiang Zhang, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Jin-Xiang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Emergency Trauma Surgery, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhangjinxiang@hust.edu.cn

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-10-03
Accepted: 2022-10-19
Published online: 2022-12-08

Abstract

Adhesive small bowel obstruction is a relatively common surgical acute abdomen, which is caused by various factors that result in the contents of the small bowel failing to pass smoothly. The clinical symptoms include abdominal pain, distension, nausea and vomiting, and defecation disorder. The chance of adhesive small bowel obstruction to develop in patients with a history of abdominal surgery is around 2.4%. This paper discusses the most recent developments in the conservative and surgical management of adhesive small bowel obstruction based on clinical manifestation, laboratory analysis, and imaging examination.

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

Key Words: Adhesive small bowel obstruction; Acute abdomen; Prevention; Treatment

Citation: Chen B, Sheng WY, Ma BQ, Mei BS, Xiao T, Zhang JX. Progress in diagnosis and treatment of surgery-related adhesive small intestinal obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(23): 1016-1023
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1016.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1016

摘要

粘连性小肠梗阻是一种常见的外科急腹症, 是由各种原因引起腹腔内小肠粘连导致小肠内容物无法顺利通过, 可引起腹痛、腹胀、恶心呕吐及排便障碍等一系列临床症状, 既往有腹部手术史的患者出现粘连性小肠梗阻的概率约为2.4%. 本文基于最新的临床研究进展, 在临床表现、实验室检查、影像学检查的基础上, 讨论粘连性小肠梗阻保守治疗与手术治疗的最新进展, 供临床医生参考.

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

关键词: 粘连性小肠梗阻; 急腹症; 预防; 治疗

核心提要: 近年来, 粘连性小肠梗阻的影像学诊断、防粘连材料和药物、肠梗阻导管和腹腔镜手术治疗等诊疗过程的临床研究取得了重大的进展, 本文对粘连性小肠梗阻的病因、病理生理、诊断、预防和治疗作一综述.

文献来源: 陈标, 盛卫勇, 马冰清, 梅博升, 肖天, 张进祥. 手术相关粘连性小肠梗阻的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(23): 1016-1023
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1016.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1016

0 引言

粘连性小肠梗阻(adhesive small bowel obstruction, ASBO)是一种常见的急诊普外科疾病, 占小肠梗阻的55%-75%, 患者大多有既往腹部手术史[1-3], 术后2年是ASBO风险最高的时期[4]. 几乎所有腹腔手术都会形成术后粘连, 虽然大多数腹腔术后粘连不会引起任何临床症状, 但一旦出现症状, 就有可能发展为反复的肠梗阻和慢性腹痛等长期迁延不愈的疾病[5], 这些将导致住院时间的延长和非计划再入院率的升高, 最终导致患者的生活质量下降[6]. 本综述回顾近年国内外最新的研究成果, 论述ASBO最新的诊疗进展, 为临床医生提供ASBO的治疗建议.

1 ASBO的病因和病理生理

1.1 ASBO的病因 ASBO的首要病因是既往腹部手术史, 结直肠、肿瘤、妇科和儿科手术后发生ASBO的风险最高[3,7]. 此外, 其他任何能引起腹腔内炎症的病理过程都有可能引起腹腔内粘连的形成[8], 进而引起ASBO, 如腹膜炎、创伤、放疗、肿瘤、腹内脏器炎症、子宫内膜异位症以及先天性因素等[7,9]. 最近, Yamamoto等[10]研究比较了日本42所国立大学医院每年12个月中每个月的ASBO入院患者数据, 发现日本每年1月、10月、11月、12月ASBO的入院率较6月明显增加, 进一步分析发现较高的气压和低湿度可能是ASBO发病的危险因素. Yamamoto等[11]随后研究了气温对ASBO的影响, 进一步发现每日气温波动越大, ASBO发生绞窄性肠梗阻和需要手术治疗的风险越大. 这两项研究探讨了气候和气温对ASBO发生发展的影响, 虽然存在一定的局限, 但这些结果可以为临床医生对ASBO的预防、早期诊断和适当的管理提供一定的帮助.

1.2 ASBO的病理生理 腹腔内粘连的形成是ASBO发生的病理因素, 正常情况下, 腹膜和内脏器官表面的单层上皮细胞使二者间摩擦力降到极低, 从而防止粘连的形成[12]. 当手术等各种原因使上皮细胞层受损时, 暴露的基底膜将为纤维蛋白的附着提供条件; 在此基础上, 缺氧会破坏细胞凋亡和增殖平衡、加重氧化应激反应, 进一步损害腹膜损伤修复过程, 还能促进促成纤维因子的产生和黏附型成纤维细胞的增殖; 组织损伤、缺氧、腹膜纤溶活性不足等因素将导致促凝和纤溶反应失衡, 促进损伤部位纤维蛋白聚集, 进而促进粘连的形成[13].

在粘连形成的基础上, 一旦出现粘连带压迫肠管、肠道炎症水肿使肠腔狭窄、受粘连肠袢受力下垂增加粘连部位成角以及剧烈运动或突然改变体位使肠管扭转等情况时, 就可能发展为肠梗阻. 随着肠梗阻的进展, 逐渐出现的肠道血液循环改变和狭窄加重会使肠腔扩张、肠壁缺血、肠壁水肿加重, 肠壁渗透性和毛细血管通透性增强, 大量体液进入肠腔和腹腔, 导致肠管积气积液和腹腔积液, 同时引起全身水、电解质失衡, 严重时肠内细菌和毒素渗入腹腔可引起腹膜炎. 出现绞窄性肠梗阻时上述改变将进一步加重, 肠管可因缺血而破溃穿孔, 大量体液丢失、血容量减少、电解质平衡紊乱、感染等因素可引起严重休克, 危急患者生命. 肠管膨胀和腹腔积液可使腹腔压力升高, 膈肌上抬, 限制呼吸运动, 同时腹腔压力升高和血容量不足可使下腔静脉回流减少, 导致呼吸循环障碍, 最终可引起多器官功能障碍甚至衰竭致患者死亡.

2 ASBO的诊断

2.1 症状和体征 80%的肠梗阻病人有腹部手术史[9], 既往腹部手术史对诊断ASBO是一个极其重要的信息. ASBO可能发生在手术后数周至数年, 并且没有明显的诱因[14]. 早期快速诊断ASBO对治疗方案的制定和预后尤为重要, 诊断延误可能导致病人机体代谢紊乱、绞窄性肠梗阻、肠道坏死或穿孔、败血症[15]、腹膜炎、休克等不良事件的发生, 造成不必要的肠道切除甚至危及生命. 急性ASBO最典型的临床表现是腹部绞痛、呕吐、腹胀和停止排气排便[16], 然而并非所有的患者都会表现出上述典型症状, 老年患者ASBO的临床症状常常不太明显, 而且出现较晚[17]. 亚急性ASBO早期的临床表现并不典型, 可能只是轻微的腹痛或者腹部不适感, 或者间歇性的呕吐和腹痛(尤其是持续时间＞24 h), 腹胀和便秘在亚急性患者中可能表现不明显[15]. 严重的肠梗阻可引起低血容量休克, 穿孔时可发展为感染性休克, 患者可表现为心动过速、呼吸急促、四肢湿冷、皮肤斑驳或发紫、毛细血管充盈缓慢和少尿[18]等症状.

2.2 实验室检查 实验室检验项目应包括血常规、C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP) 、血清乳酸、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、电解质、肌酐、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和凝血功能[7,9,19], 早期ASBO患者检验指标变化并不明

显, 循环液体丢失可能导致血液浓缩而出现血细胞计数增高, 其余指标变化并不明显; 随着患者循环液体进一步丢失, 可出现电解质紊乱和急性肾损伤[9]. 当患者出现腹膜炎和肠道缺血时, CRP、血清乳酸、LDH、CK可随之升高, 白细胞在升高的基础上进一步出现核左移[9]. 对于出现全身症状的患者, 还应检查动脉血气分析和血清乳酸.

2.3 影像学检查

2.3.1 X线平片: 2017年更新的博洛尼亚指南认为腹部平片对ASBO的辅助诊断价值有限, 主要原因是其总体敏感性(46%-69%)和特异性(57%-67%)较低, 且腹部平片无法提供腹腔脏器的解剖学信息用于评估梗阻原因[7,20]. 腹部平片的作用更多体现在对严重肠梗阻的诊断更为敏感, 特征性的征象可见: 多个小肠内气液平面、小肠袢扩张、结肠内无气体等, 当出现肠穿孔时, 还可以看到大量气腹的征象[7]. 2020年美国放射学会(American College of Radiology, ACR)适宜性标准指出对于非急性的小肠梗阻, 腹部平片的阳性结果可能性很小[21]. 与腹部CT相比, 腹部平片无法发现腹膜炎或绞窄性肠梗阻[7,22,23], 这是腹部平片对于ASBO的又一局限.

2.3.2 水溶性造影剂: 水溶性造影剂不仅可以用于ASBO的诊断, 还可以用于治疗ASBO. 目前最常用的水溶性造影剂是泛影葡胺[19], 建议通过鼻胃管使用水溶性造影剂[24]. 水溶性造影剂在一定时间内到达小肠被认为是保守治疗成功的标志[24], 本综述将在ASBO的保守治疗部分进一步阐述水溶性造影剂的诊断和治疗价值.

2.3.3 CT扫描: 腹部CT是诊断ASBO的首选检查方式[7]. 虽然CT不能直接看到粘连, 但CT可以通过排除其他原因来准确区分不同肠梗阻的原因[7]. 在评估ASBO时, 放射科医生应重点评估是否存在局部肠道缺血[22,25,26]. 当ASBO出现缺血时可表现为: 肠壁增强信号减弱、肠壁增厚(>3 mm)、肠系膜积液、肠系膜信号模糊或水肿、腹腔积液、肠系膜静脉充盈、漩涡征、闭袢性肠段、肠腔积气、肠系膜或门静脉积气以及未增强图像上肠壁衰减增加[22,26,27]. 进一步的研究发现[28]: 肠壁增强信号减弱、弥漫性肠系膜信号模糊、闭袢等多层螺旋CT征象是绞窄性肠梗阻的独立危险因素, 这与之前的一项研究结论相似; 之前这项研究认为[29]: 当这三种CT表现缺失时, 应该行保守治疗; 当出现两种或三种表现时, 应当行外科手术治疗. CT检查还有助于区分非绞窄性肠梗阻是否需要手术治疗, 最近的一项研究表明[30]: 在非绞窄性ASBO患者中, 缺乏粪便征、局限性或弥漫性肠系膜信号模糊、肠系膜存在适量的积液是预测非绞窄性ASBO保守治疗失败的独立CT表现; 当三种表现同时存在时提示需要手术, 两个或三个表现均不存在时可以尝试行保守治疗. 另外, CT对于单带(长>1 cm, 直径<1 cm)粘连和带状(密集、多发和缠结)粘连带引起的ASBO也拥有较强的预测作用, 单带粘连更容易出现完全ASBO、闭袢ASBO、鸟嘴征、脂肪切迹征、肠系膜液和肠壁强化减少等征象, 倾向于手术治疗, 因为它引起完全性肠梗阻的概率更高; 带状粘连更多见腹盆腔移行区和小肠粪便征, 倾向于保守治疗, 因为它引起完全性肠梗阻的可能性较低[31]. CT还能预测ASBO手术中损伤小肠的风险, 当出现移行区成角(OR = 4.19)、弥漫性肠粘连(OR = 4.87)两个征象时更容易在手术中损伤肠道, 因为成角预示着移行区存在严重的粘连, 而弥漫性肠粘连则预示着多个粘连区的存在, 这两种情况会增大手术困难, 更容易造成肠损伤[32].

机器学习也逐渐应用到小肠梗阻的CT诊断中, Vanderbecq等人[33]开发了一个识别梗阻过渡区的机器学习模型, 他们将腹盆部分为125个小区域对CT图像进行学习, 最终得到了一个最佳AUROC达0.93的过渡区检测模型, 但其最高精度只能达到0.43. 尽管机器学习应用于小肠梗阻的诊断尚需进一步研究, 要搭建接近放射科医生专业能力的机器学习模型还有很多工作要做, 但其快速诊断能力能够极大缩短放射科医生的诊断耗时, 使得急诊科快速诊疗能力进一步提升, 挽救患者健康.

2.3.4 超声: 超声检查对于ASBO的诊断价值相对有限, 特别是肠梗阻时小肠积气会造成超声显影的困难[7,34], 仅在CT不适用的情况下使用: 如孕妇[22]. 小肠梗阻时, ≥2.5 cm的小肠扩张以及异常的小肠蠕动结合症状和体征可以帮助早期诊断肠梗阻(敏感性为87.5%, 特异性为75.3%)[35]. 虽然超声诊断ASBO的性能较差, 但研究中提到腹壁粘连引起ASBO可以通过肠道滑动受限检查到, 而深层的粘连是难以通过超声发现的[36,37]. 此外, 肠梗阻时超声能够检测到充满肠液的肠袢和肠液内高回声的气体信号, 但无法准确检测扩张的肠袢和塌陷肠袢之间的过渡段[22]. 针对上述这一难点, 欧洲生物医学超声学会联盟(European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB)指南[36]提出超声可以通过跟踪扩张的肠道直到梗阻移行段来诊断ASBO, 即通过扩张的近端和塌陷的远端之间的点来检查. 虽然超声诊断ASBO不是首选, 但超声检查的耗时明显短于CT, 这使得超声在急诊环境下拥有一定的优势[35].

2.3.5 磁共振: 目前还缺乏MRI对ASBO缺血评估效能的证据, 其最主要的局限性是检查的可获得性, 因此不适合用于评估病情严重的患者[22]. 目前仅建议在儿童、孕妇、以及需要多次检查的患者中使用MRI评估肠梗阻[22]. 如果肠梗阻已经确诊, MRI可以进一步补充解剖学信息[7].

3 ASBO的预防

3.1 手术技术 腹部粘连是腹腔组织损伤后的修复过程中形成的, 主要是由于损伤后炎症反应引起局部纤维蛋白析出和纤溶活性降低形成[13,38]. 预防术后粘连形成主要在于: 减少术中损伤、减少腹腔内异物和血凝块残留、降低局部炎症反应程度、抑制凝血级联反应、刺激纤溶以及防粘连屏障的使用[38]. 目前粘连预防的主要策略是精细的外科手术和防粘连屏障的使用[39], 最近的一些高质量研究证实腹腔镜手术可以降低ASBO的发病率(约30%)[4,40], 同时降低首次手术治疗后的复发风险[41]. 此外, 术中使用肠梗阻导管肠排列术也可以起到预防术后粘连性小肠梗阻的作用.

3.2 防粘连材料和药物 术中防粘连措施可以进一步减少粘连的形成, 如抗炎药物、腹腔灌注、黏多糖、几丁质类凝胶/液态材料和构建医源性隔离屏障[38]. 有关抗炎药物和腹腔灌注预防粘连形成疗效的研究较少, 2020年《妇科手术后盆腹腔粘连预防及诊断的专家共识》[38]提到使用抗生素和晶体混合液进行腹腔灌注冲洗能够预防术后粘连, 但其证据不足. 现有的研究表明透明质酸和几丁质类凝胶对术后粘连的形成具有预防作用[42,43]; 医用粘连屏障已有多种用于临床, 美国FDA已批准多种用于临床的防粘连材料, 包括氧化再生纤维素防粘连膜(Interceed)、透明质酸钠-羧甲基纤维素防粘连膜(Seprafilm)、4%艾考糊精(ADEPT)、膨体聚四氟乙烯(Gore-Tex)[6,38], 这些材料虽然已用于临床, 但在不同的研究中有不一样的结果, 且都存在不同程度的缺陷[38]. 目前的研究中报道了较多关于Seprafilm预防肠梗阻的研究, 最近的一篇Meta分析纳入了9项涉及4351例患者的临床对照实验, 评估了Seprafilm对小肠术后粘连的预防作用, 表明Seprafilm可以显著降低术后小肠梗阻的风险(RR = 0.45)[44]. 这篇针对小肠梗阻的Meta分析进一步验证了Seprafilm预防术后小肠梗阻的作用. Interceed和ADEPT已有应用于妇科领域的报道并显示出良好的效果, 而应用于肠道粘连的研究还比较缺乏[6,38]. 目前尚未见到Gore-Tex应用于肠道粘连预防的研究.

近年来, 不少新的抗粘连材料或药物被发现, 这一领域一直是一个研究热点. 最近, 一项研究[45]报道了二甲双胍对术后粘连的预防作用, 该研究发现二甲双胍能通过抑制HIF-1依赖性的成纤维细胞活化和上皮-间质转化来减轻粘连形成, 在腹部手术后提供抗粘连的微环境, 这可能是预防和治疗腹部手术患者粘连形成的一种新策略. Zhang等[46]制备了一种两性离子聚合物溶液poly(carboxybetaine acrylamide)(PCBAA), 这种溶液能够抑制大鼠腹腔创面纤连蛋白和成纤维细胞吸附, 从而达到抗粘连的效果. 随后, 该团队又开发了一种可降解生物两性离子凝胶膏, 它能够防止大鼠模型中原发性和更严重的复发性粘连的形成[47]. 另一项Sirovy等[48]近期研究发现: 脂肪乳剂中的磷脂和ω-3多不饱和脂肪酸能够降低家猪腹腔粘连组织中炎症因子和胶原蛋白的量, 同时减少新生血管的生成, 进而显著降低腹腔内粘连的形成. 然而, 许多预防术后粘连形成的新材料或药物都还处于基础研究阶段, 其对于人体的效果尚未可知. 目前为止, 在临床实践中还没有可用于治疗粘连的药物, 更有效的预防技术可能需要我们对术后粘连形成的分子和细胞机制的深入理解[13].

最近的一篇描述再生医学预防粘连形成的综述认为: 在未来, 以干细胞疗法、材料科学和小分子方法为形式的再生医学框架可以通过促进细胞间的物质和信息传递来实现再生正常解剖结构的目的, 这种疗法建立在急性损伤中细胞修复和慢性损伤中器官修复的概念上, 不再局限于限制粘连的形成, 而是通过多种途径促进器官组织的正常愈合, 达到预防粘连的效果[49]. 再生医学对于粘连的预防有很大的前景, 然而目前相关的研究还处于基础阶段, 尚不足以应用到临床治疗当中.

4 ASBO的治疗

4.1 保守治疗

4.1.1 常规保守治疗: ASBO的治疗以保守为主, 2017年博洛尼亚指南建议: 在没有明显的绞窄、腹膜炎、肠缺血征象前, 所有ASBO患者都应该先行保守治疗[7]. 大约70%-90%ASBO患者非手术治疗是有效的[17]. ASBO的保守治疗应当包括液体和电解质复苏、胃肠减压和禁食[7,14,15], 同时注意营养支持和防止误吸[7]. 液体复苏可以使用等渗葡萄糖盐或等渗平衡晶体液, 同时要注意根据补液量补充钾离子[18].

4.1.2 鼻胃管和肠梗阻导管: 胃肠减压是非绞窄性肠梗阻的一线治疗方式, 一般使用鼻胃管或肠梗阻导管进行胃肠减压[7]. 近年来, 肠梗阻导管已经越来越多地应用到小肠梗阻的保守治疗中, 肠梗阻导管能够放置到梗阻近端, 直接抽吸梗阻近端肠腔积气、积液, 缓解肠管水肿, 改善血液循环, 减压效果更确切[50]. 目前应用于小肠梗阻的肠梗阻导管的主要是经鼻型肠梗阻导管, 需要在内镜联合腹部X线片或单纯X线透视下置入小肠[51]. 最近, Yamaguchi等[52]报道了一种新的肠梗阻导管置入方式, 该方法通过重复向位于导管前方的气囊充气使之固定在肠道内, 然后推动导管使其弯曲, 最后在放气的同时利用导管内导丝的恢复力将导管推向小肠远端, 最终可以在10 min内将导管推进至小肠250 cm处. 他们随后的一项回顾性研究表明前球囊置管法比普通置管法置入更快、置入长度更长、症状缓解更快[50], 这种方法能

够有效达到放置肠梗阻导管的目的, 为肠梗阻导管的放置提供了新的思路. 虽然肠梗阻导管表现出良好的治疗效果, 但其引起的相关并发症也不可忽视, 现有的文献中已经报道了插管或拔管过程中引发的肠套叠、消化道黏膜损伤、消化道穿孔、电解质紊乱、导管或气囊堵塞、气囊破裂、气囊压迫肠管等并发症[51], 这些并发症主要出现在置管和拔管过程中, 因此临床医生应该通过一定的培训掌握肠梗阻导管的操作技巧, 减少此类并发症的出现. 最近的一项多中心随机对照实验比较了肠梗阻导管和鼻胃管+泛影葡胺对小肠梗阻的保守治疗作用, 发现鼻胃联合泛影葡胺的治疗作用不劣于单独使用肠梗阻导管, 提出小肠梗阻的早期保守治疗可以采用鼻胃管联合泛影葡胺, 若24 h后造影剂没有到达结肠或患者持续疼痛, 则改放置肠梗阻导管, 其成功率可达到91.1%[53], 这种策略有可能成为一种新的方便、快捷、无创且治疗效果显著的小肠梗阻保守治疗策略.

4.1.3 水溶性造影剂: 水溶性造影剂对ASBO的保守治疗能力在西方国家已经得到承认, 而亚洲和日本仍然以放置鼻胃管或肠梗阻导管为主[54]. 据报道, 水溶性造影剂能够通过其高渗作用使体液渗入肠腔, 从而减轻肠壁水肿, 并增强小肠蠕动从而缓解肠梗阻[24,55]; 还能通过肠腔内液体的增加来增加梗阻部位的压力梯度, 稀释肠内容物, 从而促进肠内容物通过梗阻部位[24,56]. 然而, 目前尚无水溶性造影剂治疗ASBO的标准操作指南, 水溶性造影剂对ASBO疗效的相关研究存在较大的异质性, 水溶性造影剂使用的时机和用量、复查X片的时机以及手术的时机等还需要进一步的前瞻性研究给出答案[24].

4.2 手术治疗 ASBO的手术治疗以粘连松解术为主, 当出现肠管缺血严重无法恢复或已经出现坏死时, 则需要行坏死小肠切除术[16]. 目前, ASBO行手术治疗主要的指征是出现绞窄、肠缺血、腹膜炎等征象, 大多数学者和专家建议对非手术治疗72 h梗阻没有缓解的ASBO患者进行手术治疗[7]. 需要注意的是, 对于合并其他疾病和高龄的患者, 需要衡量手术带来的收益与风险[57]; 目前对于老年小肠梗阻的治疗建议是: 尽早决定保守或手术治疗, 不需要遵循72 h非手术治疗的时间限制[17]. 最近, 有研究报道ASBO早期接受手术治疗能够降低严重并发症、肠切除和死亡的概率[58,59]. 可见, 早期预测ASBO手术治疗的必要性可能给ASBO患者带来不同的结局. 一些研究对于如何早期预测ASBO患者的手术需求进行了探索, Kim等人的研究结果表明[30]在非绞窄性ASBO患者中, CT扫描同时存在缺乏粪便征、局限性或弥漫性肠系膜信号模糊、肠系膜存在适量的积液三种征象时提示需要手术治疗; 2017年博洛尼亚指南[7]中提到: 使用水溶性造影剂24 h后造影剂没有到达结肠高度预测非手术治疗的失败. 影像学技术的进步对于ASBO手术治疗具有良好的预测作用, 随着影像机器检测能力的提升、人工智能技术在影像识别中的进一步运用, 影像识别有可能成为预测ASBO手术治疗的关键性因素.

随着微创外科的发展, ASBO的标准治疗方法正逐渐由开腹粘连松解术转变为腹腔镜粘连松解术, 腹腔镜手术的优势在于能够降低粘连相关的再入院率, 同时减少术后疼痛、缩短住院时间[4,7,41,42,60,61]. Farinella等[62]的研究报道了腹腔镜粘连松解术成功的预测因素, 包括剖腹手术史≤2次、首次手术为阑尾切除术、既往没有选择腹部正中切口的剖腹手术史、单条粘连带. 虽然腹腔镜技术的优势清晰可见, 但临床诊疗过程中还要注意腹腔镜手术潜在的风险. 2017年博洛尼亚指南[7]对腹腔镜手术治疗ASBO进行了探讨, 肯定了腹腔镜手术对于ASBO的治疗价值, 但既往的研究发现, 大约6.3%-26.9%的患者在接受腹腔镜治疗ASBO时出现了肠道损伤. 一项基于人群的回顾性研究[63]证实, 与开腹手术相比, 腹腔镜手术后30 d患者的病死率(3.9%:7.2%, P<0.0001)和严重并发症发生率(10.8%:15.0%, P<0.003)显著降低, 但这项研究也发现采用腹腔镜手术的肠道损伤和/或肠切除风险增加了64%. 此外, 腹腔镜探查在肠道极度扩张且存在多发粘连的情况下可能会因为视线受阻而延误诊断, 甚至造成肠穿孔和更高的小肠切除术风险[7,64,65]. 因此, 虽然腹腔镜为一些ASBO患者带来更好的结局, 但我们应该谨慎地使用腹腔镜治疗ASBO, 严格选择手术患者, 建议对肠道极度扩张、存在弥漫性多发粘连的患者考虑行剖腹治疗.

5 小结与展望

手术相关粘连性小肠梗阻一直是困扰临床医生的一大问题, 在这篇综述文章中, 我们总结了ASBO最新的诊断、治疗和预防相关的研究成果, 以此对临床医生治疗ASBO提供建议. 未来, 对于ASBO预防和诊疗的进一步研究可能会聚焦于对粘连细胞分子机制的进一步研究、防粘连药物和材料的开发和使用、人工智能在影像识别技术中的运用、腹腔镜与机器人手术技术的进步以及医疗器械的进一步发展等领域, 在积极治疗的基础上, 提高粘连预防的效果, 进而达到减少患者痛苦, 减轻医疗保健体系负担的作用.

6 参考文献

1 Vettoretto N, Carrara A, Corradi A, De Vivo G, Lazzaro L, Ricciardelli L, Agresta F, Amodio C, Bergamini C, Borzellino G, Catani M, Cavaliere D, Cirocchi R, Gemini S, Mirabella A, Palasciano N, Piazza D, Piccoli M, Rigamonti M, Scatizzi M, Tamborrino E, Zago M; Italian Association of Hospital Surgeons

(Associazione dei Chirurghi Ospedalieri Italiani-ACOI). Laparoscopic adhesiolysis: consensus conference guidelines. *Colorectal Dis* 2012; 14: e208-e215 [PMID: 22309304 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.02968.x]
2 Mullan CP, Siewert B, Eisenberg RL. Small bowel obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: W105-W117 [PMID: 22268199 DOI: 10.2214/AJR.10.4998]
3 ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, Bakkum EA, Rovers MM, van Goor H. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5588 [PMID: 24092941 DOI: 10.1136/bmj.f5588]
4 Udelsman BV, Chang DC, Parina R, Talamini MA, Lillemoe KD, Witkowski ER. Population Level Analysis of Adhesive Small Bowel Obstruction: Sustained Advantage of a Laparoscopic Approach. *Ann Surg* 2020; 271: 898-905 [PMID: 30499802 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003107]
5 Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, Wilson A, Hennessy MM, Athanasiou A, Beal EW, Argyrou C, Felekouras E, Pawlik TM. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1713-1722 [PMID: 28685387 DOI: 10.1007/s11605-017-3488-9]
6 De Wilde RL, Devassy R, Broek RPGT, Miller CE, Adlan A, Aquino P, Becker S, Darmawan F, Gergolet M, Habana MAE, Khoo CK, Koninckx PR, Korell M, Krentel H, Musigavong O, Pistofidis G, Puntambekar S, Rachman IA, Sendag F, Wallwiener M, Torres-de la Roche LA. The Future of Adhesion Prophylaxis Trials in Abdominal Surgery: An Expert Global Consensus. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35329802 DOI: 10.3390/jcm11061476]
7 Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffl WL, Ansaloni L, Velmahos GC, Sartelli M, Fraga GP, Kelly MD, Moore FA, Peitzman AB, Leppaniemi A, Moore EE, Jeekel J, Kluger Y, Sugrue M, Balogh ZJ, Bendinelli C, Civil I, Coimbra R, De Moya M, Ferrada P, Inaba K, Ivatury R, Latifi R, Kashuk JL, Kirkpatrick AW, Maier R, Rizoli S, Sakakushev B, Scalea T, Søreide K, Weber D, Wani I, Abu-Zidan FM, De'Angelis N, Piscioneri F, Galante JM, Catena F, van Goor H. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg* 2018; 13: 24 [PMID: 29946347 DOI: 10.1186/s13017-018-0185-2]
8 Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 769-775 [PMID: 21116396 DOI: 10.3238/arztebl.2010.0769]
9 Amara Y, Leppaniemi A, Catena F, Ansaloni L, Sugrue M, Fraga GP, Coccolini F, Biffl WL, Peitzman AB, Kluger Y, Sartelli M, Moore EE, Di Saverio S, Darwish E, Endo C, van Goor H, Ten Broek RP. Diagnosis and management of small bowel obstruction in virgin abdomen: a WSES position paper. *World J Emerg Surg* 2021; 16: 36 [PMID: 34217331 DOI: 10.1186/s13017-021-00379-8]
10 Yamamoto Y, Kitazawa M, Otsubo T, Miyagawa Y, Tokumaru S, Nakamura S, Koyama M, Ehara T, Hondo N, Soejima Y. Impact of seasonal and meteorological factors on the incidence of adhesive small bowel obstruction: A large-scale study using a national inpatient database. *Ann Gastroenterol Surg* 2022; 6: 569-576 [PMID: 35847441 DOI: 10.1002/ags3.12541]
11 Yamamoto Y, Kitazawa M, Miyagawa Y, Tokumaru S, Nakamura S, Koyama M, Ehara T, Hondo N, Iijima Y, Soejima Y. Association of Daily Variance in Air Temperature With Postoperative Adhesive Small Bowel Obstruction. *Cureus* 2022; 14: e24176 [PMID: 35586353 DOI: 10.7759/cureus.24176]
12 Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to postoperative adhesion development. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 536-551 [PMID: 25935859 DOI: 10.1093/humupd/dmv021]
13 Hu Q, Xia X, Kang X, Song P, Liu Z, Wang M, Lu X, Guan W, Liu S. A review of physiological and cellular mechanisms underlying fibrotic postoperative adhesion. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 298-306 [PMID: 33390851 DOI: 10.7150/ijbs.54403]
14 Baiu I, Hawn MT. Small Bowel Obstruction. *JAMA* 2018; 319: 2146 [PMID: 29800183 DOI: 10.1001/jama.2018.5834]
15 Winslet M, Barraclough K, Campbell Hewson G. Subacute small bowel obstruction or chronic large bowel obstruction. *BMJ* 2021; 374: n1765 [PMID: 34330698 DOI: 10.1136/bmj.n1765]
16 Hwabejire JO, Tran DD, Fullum TM. Non-operative management of adhesive small bowel obstruction: Should there be a time limit after which surgery is performed? *Am J Surg* 2018; 215: 1068-1070 [PMID: 29544648 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.03.010]
17 Ozturk E, van Iersel M, Stommel MM, Schoon Y, Ten Broek RR, van Goor H. Small bowel obstruction in the elderly: a plea for comprehensive acute geriatric care. *World J Emerg Surg* 2018; 13: 48 [PMID: 30377439 DOI: 10.1186/s13017-018-0208-z]
18 Catena F, De Simone B, Coccolini F, Di Saverio S, Sartelli M, Ansaloni L. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 20 [PMID: 31168315 DOI: 10.1186/s13017-019-0240-7]
19 Catena F, Di Saverio S, Coccolini F, Ansaloni L, De Simone B, Sartelli M, Van Goor H. Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 222-231 [PMID: 27022449 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i3.222]
20 Jang TB, Schindler D, Kaji AH. Predictive value of signs and symptoms for small bowel obstruction in patients with prior surgery. *Emerg Med J* 2012; 29: 769-770 [PMID: 21212228 DOI: 10.1136/emj.2010.100594]
21 Expert Panel on Gastrointestinal Imaging., Chang KJ, Marin D, Kim DH, Fowler KJ, Camacho MA, Cash BD, Garcia EM, Hatten BW, Kambadakone AR, Levy AD, Liu PS, Moreno C, Peterson CM, Pietryga JA, Siegel A, Weinstein S, Carucci LR. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Small-Bowel Obstruction. *J Am Coll Radiol* 2020; 17: S305-S314 [PMID: 32370974 DOI: 10.1016/j.jacr.2020.01.025]
22 Zins M, Millet I, Taourel P. Adhesive Small Bowel Obstruction: Predictive Radiology to Improve Patient Management. *Radiology* 2020; 296: 480-492 [PMID: 32692296 DOI: 10.1148/radiol.2020192234]
23 Hefny AF, Corr P, Abu-Zidan FM. The role of ultrasound in the management of intestinal obstruction. *J Emerg Trauma Shock* 2012; 5: 84-86 [PMID: 22416163 DOI: 10.4103/0974-2700.93109]
24 Klingbeil KD, Wu JX, Osuna-Garcia A, Livingston EH. The Effect of Hyperosmolar Water-Soluble Contrast for the Management of Adhesive Small Bowel Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2022; 276: 981-988 [PMID: 35837888 DOI: 10.1097/SLA.0000000000005573]
25 Scrima A, Lubner MG, King S, Pankratz J, Kennedy G, Pickhardt PJ. Value of MDCT and Clinical and Laboratory Data for Predicting the Need for Surgical Intervention in Suspected Small-Bowel Obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208: 785-793 [PMID: 28328258 DOI: 10.2214/AJR.16.16946]
26 Paulson EK, Thompson WM. Review of small-bowel obstruction: the diagnosis and when to worry. *Radiology* 2015; 275: 332-342 [PMID: 25906301 DOI: 10.1148/radiol.15131519]
27 Geffroy Y, Boulay-Coletta I, Jullès MC, Nakache S, Taourel P, Zins M. Increased unenhanced bowel-wall attenuation at multidetector CT is highly specific of ischemia complicating small-bowel obstruction. *Radiology* 2014; 270: 159-167 [PMID: 24029649 DOI: 10.1148/radiol.13122654]
28 Liu W, Shi MQ, Ge YS, Wang PY, Wang X. Multisection spiral

CT in the diagnosis of adhesive small bowel obstruction: the value of CT signs in strangulation. *Clin Radiol* 2021; 76: 75.e5-75.e11 [PMID: 32859383 DOI: 10.1016/j.crad.2020.06.032]
29 Millet I, Boutot D, Faget C, Pages-Bouic E, Molinari N, Zins M, Taourel P. Assessment of Strangulation in Adhesive Small Bowel Obstruction on the Basis of Combined CT Findings: Implications for Clinical Care. *Radiology* 2017; 285: 798-808 [PMID: 28759326 DOI: 10.1148/radiol.2017162352]
30 Kim J, Lee Y, Yoon JH, Lee HJ, Lim YJ, Yi J, Jung WB. Non-strangulated adhesive small bowel obstruction: CT findings predicting outcome of conservative treatment. *Eur Radiol* 2021; 31: 1597-1607 [PMID: 33128599 DOI: 10.1007/s00330-020-07406-3]
31 Guerrini J, Zugna D, Poretti D, Samà L, Costa G, Mei S, Ceolin M, Biloslavo A, Zago M, Viganò L, Kurihara H. Adhesive small bowel obstruction: Single band or matted adhesions? A predictive model based on computed tomography scan. *J Trauma Acute Care Surg* 2021; 90: 917-923 [PMID: 33797496 DOI: 10.1097/TA.0000000000003182]
32 Zein L, Calame P, Chausset C, Doussot A, Turco C, Malakhia A, Heyd B, Lakkis Z, Delabrousse E. Preoperative prediction of inadvertent enterotomy during adhesive small bowel obstruction surgery using combination of CT features. *Eur Radiol* 2022; 32: 6646-6657 [PMID: 35763093 DOI: 10.1007/s00330-022-08951-9]
33 Vanderbecq Q, Ardon R, De Reviers A, Ruppli C, Dallongeville A, Boulay-Coletta I, D'Assignies G, Zins M. Adhesion-related small bowel obstruction: deep learning for automatic transition-zone detection by CT. *Insights Imaging* 2022; 13: 13 [PMID: 35072813 DOI: 10.1186/s13244-021-01150-y]
34 Ginsburg M, Obara P, Lambert DL, Hanley M, Steigner ML, Camacho MA, Chandra A, Chang KJ, Gage KL, Peterson CM, Ptak T, Verma N, Kim DH, Carucci LR, Dill KE. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of Mesenteric Ischemia. *J Am Coll Radiol* 2018; 15: S332-S340 [PMID: 30392602 DOI: 10.1016/j.jacr.2018.09.018]
35 Boniface KS, King JB, LeSaux MA, Haciski SC, Shokoohi H. Diagnostic Accuracy and Time-Saving Effects of Point-of-Care Ultrasonography in Patients With Small Bowel Obstruction: A Prospective Study. *Ann Emerg Med* 2020; 75: 246-256 [PMID: 31350094 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2019.05.031]
36 Hollerweger A, Maconi G, Ripolles T, Nylund K, Higginson A, Serra C, Dietrich CF, Dirks K, Gilja OH. Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in Intestinal Emergencies - An EFSUMB Position Paper. *Ultraschall Med* 2020; 41: 646-657 [PMID: 32311749 DOI: 10.1055/a-1147-1295]
37 Lee HS, Park HH, Kim JS, Kang SH, Moon HS, Sung JK, Lee BS, Jeong HY. Pneumoretroperitoneum, Pneumomediastinum, Pneumothorax, and Subcutaneous Emphysema after Diagnostic Colonoscopy. *Korean J Gastroenterol* 2017; 70: 145-149 [PMID: 28934831 DOI: 10.4166/kjg.2017.70.3.145]
38 徐帅, 刘淑娟, 王建六, 张师前, 王建东, 王玉东. 妇科手术后盆腹腔粘连预防及诊断的专家共识(2020年版). 中国微创外科杂志 2020; 26: 481-488 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2020.06.001]
39 Deng L, Li Q, Lin G, Huang D, Zeng X, Wang X, Li P, Jin X, Zhang H, Li C, Chen L, Wang L, Huang S, Shao H, Xu B, Mao J. P-glycoprotein Mediates Postoperative Peritoneal Adhesion Formation by Enhancing Phosphorylation of the Chloride Channel-3. *Theranostics* 2016; 6: 204-218 [PMID: 26877779 DOI: 10.7150/thno.13907]
40 Krielen P, Stommel MWJ, Pargmae P, Bouvy ND, Bakkum EA, Ellis H, Parker MC, Griffiths EA, van Goor H, Ten Broek RPG. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *Lancet* 2020; 395: 33-41 [PMID: 31908284 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32636-4]
41 Behman R, Nathens AB, Mason S, Byrne JP, Hong NL, Pechlivanoglou P, Karanicolas P. Association of Surgical Intervention for Adhesive Small-Bowel Obstruction With the Risk of Recurrence. *JAMA Surg* 2019; 154: 413-420 [PMID: 30698610 DOI: 10.1001/jamasurg.2018.5248]
42 Ahmad G, Kim K, Thompson M, Agarwal P, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD000475 [PMID: 32199406 DOI: 10.1002/14651858.CD000475]
43 Shariatinia Z. Carboxymethyl chitosan: Properties and biomedical applications. *Int J Biol Macromol* 2018; 120: 1406-1419 [PMID: 30267813 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.131]
44 Guo Y, Zhu Q, Chen S, Li Y, Fu D, Qiao D, Wang Y, Yang Y. Effect of sodium hyaluronate-arboxycellulose membrane (Seprafilm®) on postoperative small bowel obstruction: A meta-analysis. *Surgery* 2021; 169: 1333-1339 [PMID: 33461779 DOI: 10.1016/j.surg.2020.12.004]
45 Biller ML, Tuffs C, Bleul M, Tran DT, Dupovac M, Keppler U, Harnoss JM, Probst P, Schneider M, Strowitzki MJ. Effect of Metformin on HIF-1α Signaling and Postoperative Adhesion Formation. *J Am Coll Surg* 2022; 234: 1167-1180 [PMID: 35703816 DOI: 10.1097/XCS.0000000000000205]
46 Zhang E, Song B, Shi Y, Zhu H, Han X, Du H, Yang C, Cao Z. Fouling-resistant zwitterionic polymers for complete prevention of postoperative adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 32046-32055 [PMID: 33257542 DOI: 10.1073/pnas.2012491117]
47 Zhang E, Yang J, Wang K, Song B, Zhu H, Han X, Shi Y, Yang C, Zeng Z, Cao Z. Biodegradable Zwitterionic Cream Gel for Effective Prevention of Postoperative Adhesion. *Adv Funct Mater* 2021; 31 [PMID: 33708034 DOI: 10.1002/adfm.202009431]
48 Sirovy M, Krupova M, Hyspler R, Ticha A, Kolackova M, Andrys C, Radochova V, Astapenko D, Odlozilová S, Kotek J, Zajak J, Paral J. Lipid emulsions prevent postoperative abdominal adhesions. *Asian J Surg* 2022 [PMID: 35688763 DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.05.119]
49 Carmichael SP 2nd, Shin J, Vaughan JW, Chandra PK, Holcomb JB, Atala AJ. Regenerative Medicine Therapies for Prevention of Abdominal Adhesions: A Scoping Review. *J Surg Res* 2022; 275: 252-264 [PMID: 35306261 DOI: 10.1016/j.jss.2022.02.005]
50 Yamaguchi D, Ikeda K, Takeuchi Y, Kinoshita R, Higuchi T, Fukuda H, Tominaga N, Morisaki T, Ario K, Tsunada S, Yoshida H, Fujimoto K. New insertion method of transnasal ileus tube for small bowel obstruction: Anterior balloon method. *PLoS One* 2018; 13: e0207099 [PMID: 30462677 DOI: 10.1371/journal.pone.0207099]
51 付俊豪, 赵宁, 刘博, 房学东, 谌通, 张盟, 刘卓. 肠梗阻导管防治肠梗阻的临床应用进展. 中华胃肠外科杂志 2021; 24: 931-935 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200305-00120]
52 Yamaguchi D, Morisaki T, Tsunada S. Effective insertion method of transnasal ileus tube for adhesive small bowel obstruction. *Dig Endosc* 2018; 30: 120-121 [PMID: 28976024 DOI: 10.1111/den.12971]
53 Katano T, Shimura T, Nishie H, Iwai T, Itoh K, Ebi M, Mizuno Y, Togawa S, Shibata S, Yamada T, Mizushima T, Inagaki Y, Kitagawa M, Nojiri Y, Tanaka Y, Okamoto Y, Sugiura M, Matoya S, Nagura Y, Inagaki Y, Koguchi H, Ono S, Ozeki K, Hayashi N, Takiguchi S, Kataoka H. The first management using intubation of a nasogastric tube with Gastrografin enterography or long tube for non-strangulated acute small bowel obstruction: a multicenter, randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2020; 55: 858-867 [PMID: 32671536 DOI: 10.1007/s00535-020-01708-5]
54 Shinohara K, Asaba Y, Ishida T, Maeta T, Suzuki M, Mizukami Y. Nonoperative management without nasogastric tube decompression for adhesive small bowel obstruction. *Am J Surg* 2022; 223: 1179-1182 [PMID: 34872712 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.11.029]
55 Vather R, Josephson R, Jaung R, Kahokehr A, Sammour T, Bissett I. Gastrografin in Prolonged Postoperative Ileus: A Double-

blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2015; 262: 23-30 [PMID: 25575258 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001062]
56 Rahmani N, Mohammadpour RA, Khoshnood P, Ahmadi A, Assadpour S. Prospective evaluation of oral gastrografin(®) in the management of postoperative adhesive small bowel obstruction. *Indian J Surg* 2013; 75: 195-199 [PMID: 24426426 DOI: 10.1007/s12262-012-0479-7]
57 Hajibandeh S, Hajibandeh S, Panda N, Khan RMA, Bandyopadhyay SK, Dalmia S, Malik S, Huq Z, Mansour M. Operative versus non-operative management of adhesive small bowel obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017; 45: 58-66 [PMID: 28728984 DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.07.073]
58 Teixeira PG, Karamanos E, Talving P, Inaba K, Lam L, Demetriades D. Early operation is associated with a survival benefit for patients with adhesive bowel obstruction. *Ann Surg* 2013; 258: 459-465 [PMID: 24022438 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a1b100]
59 Behman R, Karanicolas PJ, Nathens A, Gomez D. Hospital-level Variation in the Management and Outcomes of Patients With Adhesive Small Bowel Obstruction: A Population-Based Analysis. *Ann Surg* 2021; 274: e1063-e1070 [PMID: 31850993 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003739]
60 Sallinen V, Di Saverio S, Haukijärvi E, Juusela R, Wikström H, Koivukangas V, Catena F, Enholm B, Birindelli A, Leppäniemi A, Mentula P. Laparoscopic versus open adhesiolysis for adhesive small bowel obstruction (LASSO): an international, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 278-286 [PMID: 30765264 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30016-0]
61 ten Broek RP, Bakkum EA, Laarhoven CJ, van Goor H. Epidemiology and Prevention of Postsurgical Adhesions Revisited. *Ann Surg* 2016; 263: 12-19 [PMID: 26135678 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001286]
62 Farinella E, Cirocchi R, La Mura F, Morelli U, Cattorini L, Delmonaco P, Migliaccio C, De Sol AA, Cozzaglio L, Sciannameo F. Feasibility of laparoscopy for small bowel obstruction. *World J Emerg Surg* 2009; 4: 3 [PMID: 19152695 DOI: 10.1186/1749-7922-4-3]
63 Behman R, Nathens AB, Byrne JP, Mason S, Look Hong N, Karanicolas PJ. Laparoscopic Surgery for Adhesive Small Bowel Obstruction Is Associated With a Higher Risk of Bowel Injury: A Population-based Analysis of 8584 Patients. *Ann Surg* 2017; 266: 489-498 [PMID: 28657949 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002369]
64 ten Broek RP, Strik C, van Goor H. Preoperative nomogram to predict risk of bowel injury during adhesiolysis. *Br J Surg* 2014; 101: 720-727 [PMID: 24723023 DOI: 10.1002/bjs.9479]
65 Strik C, Stommel MW, Ten Broek RP, van Goor H. Adhesiolysis in Patients Undergoing a Repeat Median Laparotomy. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 792-798 [PMID: 26163959 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000405]

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12月8日; 30(23): 1024-1031

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024

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

基础研究 BASIC RESEARCH

circEIF4G2靶向miR-144-3p促进结肠癌LoVo细胞的增殖、迁移、侵袭

潘建柱, 孙萍萍, 刘丽苹

潘建柱, 天津市第五中心医院急诊外科 天津市 300450

孙萍萍, 天津市第五中心医院急诊科 天津市 300450

刘丽苹, 天津市第五中心医院神经外科 天津市 300450

潘建柱, 主治医师, 长期从事外科急诊临床及科研工作.

作者贡献分布: 此文章由潘建柱、孙萍萍、刘丽苹设计; 研究过程由孙萍萍、刘丽苹操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由潘建柱提供; 数据分析由潘建柱与孙萍萍完成; 本论文写作由潘建柱完成.

通讯作者: 潘建柱, 主治医师, 300450, 天津市塘沽区浙江路41号急诊外科, 天津市第五中心医院. pjz12356@126.com

收稿日期: 2022-05-12
修回日期: 2022-06-16
接受日期: 2022-11-24
在线出版日期: 2022-12-08

CircEIF4G2 promotes proliferation, migration, and invasion of colon cancer LoVo cells by targeting miR-144-3p

Jian-Zhu Pan, Ping-Ping Sun, Li-Ping Liu

Jian-Zhu Pan, Department of Emergency Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Ping-Ping Sun, Department of Emergency Medicine, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Li-Ping Liu, Department of Neurosurgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Jian-Zhu Pan, Attending Doctor, Department of Emergency Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Road, Tanggu District, Tianjin 300450, China. pjz12356@126.com

Received: 2022-05-12
Revised: 2022-06-16
Accepted: 2022-11-24
Published online: 2022-12-08

Abstract

BACKGROUND

Many circular RNAs (circRNAs) are abnormally expressed in colorectal cancer, and they can regulate the expression of their target genes by acting as a miRNA sponge molecule, thereby regulating the biological behavior of colorectal cancer cells; however, the role of circEIF4G2/miR-144-3p in the occurrence and development of colorectal cancer and the underlying mechanism are not yet clear.

AIM

To investigate the effect of circEIF4G2/miR-144-3p on the proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer LoVo cells.

METHODS

Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of circEIF4G2 and miR-144-3p in colorectal cancer tissues. LoVo cells were divided into four groups and transfected with si-NC, si-circEIF4G2, si-circEIF4G2 + anti-miR-NC, and si-circEIF4G2 + anti-miR-144-3p, respectively. Dual luciferase reporter assay was performed to analyze the targeting relationship between circEIF4G2 and miR-144-3p. CCK-8 assay and clone formation assay were utilized to monitor the proliferation inhibition rate and clone formation in the four groups, respectively. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion, and Western blot analysis was performed to determine E-cadherin and N-cadherin protein expression.

RESULTS

The expression of circEIF4G2 in 51 cases of colorectal

cancer tissues increased by ~2.38 times compared with tumor adjacent tissues, and the expression of miR-144-3p decreased by about 0.54 times compared with tumor adjacent tissues ($P < 0.05$ for both). CircEIF4G2 targets and regulates the expression of miR-144-3p. The proliferation inhibition rate and E-cadherin protein expression in the si-circEIF4G2 group increased compared with those in the si-NC group, while the number of clones, migration, invasion, and the expression level of N-cadherin protein were lower than those of the si-NC group ($P < 0.05$ for all). The proliferation inhibition rate and E-cadherin protein expression in the si-circEIF4G2 + anti-miR-144-3p group were lower than those of the si-circEIF4G2 + anti-miR-NC group, while the number of clones, migration, invasion, and the expression of N-cadherin protein were higher than those of the si-circEIF4G2+anti-miR-NC group ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION

Knockdown of circEIF4G2 inhibits cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-144-3p in colorectal cancer LoVo cells.

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

Key Words: Colorectal cancer; LoVo cells; Proliferation; Migration; Invasion; circEIF4G2; miR-144-3p

Citation: Pan JZ, Sun PP, Liu LP. CircEIF4G2 promotes proliferation, migration, and invasion of colon cancer LoVo cells by targeting miR-144-3p. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(23): 1024-1031
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1024.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1024

摘要

背景

circRNA在结直肠癌中表达异常, 并可通过充当miRNA海绵分子调节其靶基因表达, 进而调节结直肠癌细胞生物学行为, 但circEIF4G2/miR-144-3p在结直肠癌发生发展过程中的作用机制尚未明确.

目的

考察环状RNA(circRNA)circEIF4G2/miR-144-3p对结直肠癌LoVo细胞增殖、迁移、侵袭的影响.

方法

逆转录-定量聚合酶链反应检测结直肠癌组织中circEIF4G2、miR-144-3p的表达. 结直肠癌LoVo细胞中转染si-NC、si-circEIF4G2、si-circEIF4G2+anti-miR-NC、si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p, 分别记为si-NC组、si-circEIF4G2组、si-circEIF4G2+anti-miR-NC组、si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p组. 利用双荧光素酶报告实验分析circEIF4G2与miR-144-3p之间的靶向结合. 采用CCK-8法和克隆形成实验进行四组结直肠癌LoVo细胞的增殖抑制率、克隆形成情况测定, Transwell法检测细胞迁移、侵袭, 并利用Western blotting检测上皮钙黏蛋白(E-cadherin)、神经钙黏蛋白(N-cadherin)蛋白表达.

结果

51例结直肠癌组织中circEIF4G2表达量比癌旁组织增加约2.38倍, miR-144-3p表达量比癌旁组织减少约0.54倍(均$P<0.05$). circEIF4G2靶向、调控miR-144-3p的表达. 结直肠癌LoVo细胞中成功转染后, si-circEIF4G2组结直肠癌LoVo细胞的增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达量比si-NC组增加, 克隆数、迁移、侵袭数和N-cadherin蛋白表达量却比si-NC组减少(均$P<0.05$). si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p组结直肠癌LoVo细胞的增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达量低于si-circEIF4G2+anti-miR-NC组, 而克隆数、迁移、侵袭数和N-cadherin蛋白表达量高于si-circEIF4G2+anti-miR-NC组(均$P<0.05$).

结论

敲减circEIF4G2通过靶向结直肠癌LoVo细胞中miR-144-3p, 抑制细胞增殖、迁移和侵袭.

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

关键词: 结直肠癌; LoVo细胞; 增殖; 迁移; 侵袭; circEIF4G2; miR-144-3p

核心提要: circEIF4G2在结直肠癌中表达上调, 可充当miR-144-3p的海绵分子从而调节miR-144-3p表达进而调节LoVo细胞增殖、迁移和侵袭.

文献来源: 潘建柱, 孙萍萍, 刘丽苹. circEIF4G2靶向miR-144-3p促进结肠癌LoVo细胞的增殖、迁移、侵袭. 世界华人消化杂志 2022; 30(23): 1024-1031
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1024.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1024

0 引言

结直肠癌是全球第三大致命恶性肿瘤[1]. 每年大约三分之一的结直肠癌死亡率是由于此类癌症处于晚期发现所致[2]. 因此, 迫切需要更强大的诊断和预后工具来识别和治疗结直肠癌的发生. 在过去的几十年里, 发现多种基因与结直肠癌相关, 包括环状RNA(circular RNA, circRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA/miR)[3]. circRNA是一类特殊的非编码RNA, 在调节包括结直肠癌在内的一系列癌症类型中的细胞生长、周期、凋亡、迁移和代谢中起着至关重要的作用[4]. circRNA被证实通过与miRNA结合来调节基因表达[5]. circRNA

EIF4G2(circEIF4G2; hsa_circ_0021254)是一种新发现的circRNA, circEIF4G2在宫颈癌组织中表达增加, 并且circEIF4G2的上调与宫颈癌患者的不良预后相关[6]. circEIF4G2通过海绵miR-218促进骨肉瘤的肿瘤发生和进展[7]. miR-144-3p的异常表达在各种癌症中起到抑癌[8]或致癌[9]基因的作用. 在结直肠癌中, miR-144-3p表达下调[10], 通过靶向BCL6抑制Wnt/β-catenin信号传导来抑制结直肠癌细胞增殖[11]. Starbase预测显示circEIF4G2和miR-144-3p存在互补序列, 然而circEIF4G2在结直肠癌中的表达情况、详细作用及与miR-144-3p的关系尚未见报道. 本研究的重点是探索circEIF4G2在结直肠癌LoVo细胞增殖、迁移、侵袭中的作用, 旨在确定circEIF4G2的潜在机制.

1 材料和方法

1.1 材料 从医院进行手术的结直肠癌患者中共获得51对结直肠癌组织和相应的邻近正常组织(癌旁组织). 癌旁组织距原发病灶3 cm以上. 排除接受放射或化学治疗的结直肠癌患者. 所有患者均签署知情同意书. 研究得到医院伦理委员会的批准. 组织分离后, 使用液氮速冻并储存在-80 ℃备用.

结直肠癌细胞LoVo(美国典藏培养物保存中心), 靶向circEIF4G2的小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)si-circEIF4G2、siRNA阴性对照(si-NC)、miR-144-3p inhibitor(anti-miR-144-3p)、阴性对照anti-miR-NC、miR-144-3p mimic、阴性对照miR-NC(广州RiboBio), Lipofectamine 3000(美国Invitrogen), High Capacity cDNA RT试剂盒、SYBR Select Master Mix(美国Applied Biosystems), CCK-8溶液(日本Dojindo), 二辛可宁酸蛋白质测定试剂盒(大连Takara), 抗上皮钙黏蛋白(E-cadherin)、抗神经钙黏蛋白(N-cadherin)抗体(美国Proteintech), 抗增殖标记蛋白细胞增殖核抗原-67(Ki-67)、增殖细胞核抗原(PCNA)抗体(美国Abcam), 增强型化学发光检测试剂盒(美国EMD Millipore), pmirGLO荧光素酶载体(美国Promega).

1.2 方法 达尔伯克改良伊格尔培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)中添加10%胎牛血清、青霉素(100 U/mL)和链霉素(100 mg/mL), 用于在37 ℃和5% CO_2条件下培养结直肠癌细胞LoVo. 转染时, 根据Lipofectamine 3000操作手册指示, 在接种于6孔板的结直肠癌细胞LoVo(2×10^5个细胞/孔)中, 分别转染si-NC、si-circEIF4G2、si-circEIF4G2+anti-miR-NC、si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p, 记为si-NC组、si-circEIF4G2组、si-circEIF4G2+anti-miR-NC组、si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p组. 孵育48 h后, 通过检测circEIF4G2或miR-144-3p表达进行转染效率评估. 收获细胞用于进一步实验.

1.3 逆转录-定量聚合酶链反应检测circEIF4G2、miR-144-3p的表达 使用TRIzol试剂从结直肠癌组织或LoVo细胞中分离总RNA. 使用NanoDrop 2000c分光光度计定量后, 使用High Capacity cDNA RT试剂盒对RNA进行cDNA合成. qPCR在ABI 7900系统上使用SYBR Select Master Mix进行, GAPDH或U6作为内部对照. PCR条件如下: 95 ℃ 3 min, 然后95 ℃ 10 s、60 ℃ 30 s和72 ℃ 30 s的40个循环. 引物序列(5′-3′): circEIF4G2 TTTTTCAACAAAGCAAGGTCAA(F)和TCTAGGTCCCACTGTCCTCA(R). GAPDH CTCTGCTCCTCCTGTTCGAC (F)和CGACCAAATCCGTTGACTCC (R). miR-144-3p TGCGGTACAGTATAGATGAT(F)和CCAGTGCAGGGTCCGAGGT(R). U6 CGCTTCGGCAGCACATATACTA(F)和CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA(R). $2^{-\Delta\Delta Ct}$方法用于确定circEIF4G2、miR-144-3p相对基因表达水平.

1.4 双荧光素酶报告实验 使用预测软件starbase预测与circEIF4G2相互作用的潜在miRNA. 为了构建重组荧光素酶载体, 野生型(wild type, WT)和突变型(mutant, MUT)-circEIF4G2序列由上海GenePharma公司合成并克隆到pmirGLO荧光素酶载体, 生成WT-circEIF4G2、MUT-circEIF4G2. 使用Lipofectamine 3000, 将结直肠癌细胞LoVo用50 nM miR-144-3p mimic或miR-NC与重组荧光素酶载体WT-circEIF4G2或MUT-circEIF4G2共转染, 孵育48 h后, 在双荧光素酶报告基因检测系统检测荧光素酶活性.

1.5 细胞增殖测定 CCK-8检测: 接种对数生长期的结直肠癌细胞LoVo在96孔板(1×10^4个细胞/孔)中培养过夜. 细胞达到60%汇合时, 根据1.2中分组进行转染, 然后培养48 h. 加入10 μL CCK-8溶液4 h. 使用酶标仪基于450 nm处检测到的吸光度OD值来测量细胞增殖抑制率. 抑制率(%) = 100%-实验组OD值/对照组OD值×100%.

克隆形成实验: 将转染后的结直肠癌细胞LoVo(5×10^2个细胞)与DMEM混合, 并接种到培养皿, 在37 ℃和5% CO_2下孵育2 wk. 然后, 克隆细胞用4%多聚甲醛固定15 min, 室温下用0.05%结晶紫染色30 min. 使用光学显微镜(放大倍数, ×200)评估大于50的克隆数.

1.6 划痕实验检测细胞迁移 转染48 h后, 在结直肠癌细胞LoVo中利用20 μL的枪头在细胞层均匀的划一条直线. 用PBS洗细胞3次, 加入无血清培养基, 随后对细胞进行拍照. 继续培养24 h后, 再一次对细胞进行拍照, 计算划痕愈合率.

1.7 Transwell法检测细胞迁移、侵袭 将转染后结直肠

癌细胞LoVo重悬于无血清DMEM中, 并接种在具有8 μm孔(2.5×10^{3}个细胞/孔)的Transwell上室中(侵袭实验时, 该上室预涂有Matrigel, 迁移实验则未涂Matrigel). 将含有10%胎牛血清的DMEM添加到下室. 孵育24 h后, 迁移或侵袭性细胞在37 ℃下用甲醇固定30 min, 并在37 ℃下用0.1%结晶紫染色30 min. 随后, 捕获3个视野细胞的图像并使用IX71显微镜(放大倍数, ×200)对细胞进行计数.

1.8 Western blotting检测Ki-67、PCNA、E-cadherin、N-cadherin蛋白表达 使用Pierce细胞裂解缓冲液从转染后的结直肠癌细胞LoVo中提取总蛋白. 二辛可宁酸蛋白质测定试剂盒用于定量蛋白浓度. 通过10% SDS-PAGE分离等量的蛋白(30 μg), 随后转移到聚偏二氟乙烯膜上. 将膜在5%脱脂牛奶中37 ℃封闭2 h, 然后与一抗在4 ℃下孵育过夜. 使用的一抗是抗E-cadherin(1:1000)、抗N-cadherin(1:1000)、抗Ki-67(1:1000)、PCNA(1:1000)和抗GAPDH(1:2000). 随后, 将膜与辣根过氧化物酶标记二抗在室温下孵育2 h. 使用增强型化学发光检测试剂盒使条带可视化.

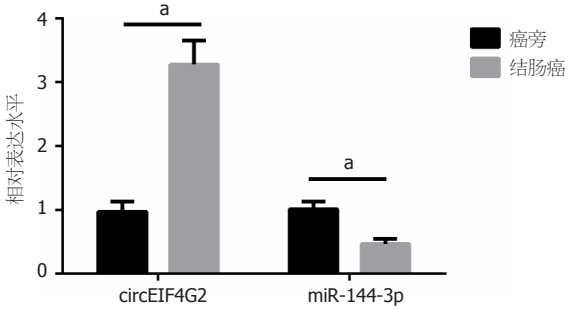
统计学处理 每个独立实验均重复3次, 实验数据表示为平均值±标准偏差(mean±SD). 用SPSS 22.0软件来评估统计显著性. 通过独立样本*t*检验进行两组间差异分析, 单因素方差分析进行多组间分析, SNK-*q*检验进行组间多重分析; Pearson法进行相关性分析. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 结肠癌组织中circEIF4G2、miR-144-3p的表达 51例结肠癌组织中circEIF4G2表达量比癌旁组织增加约2.38倍, miR-144-3p表达量比癌旁组织减少约0.54倍(均*P*<0.05), 见图1. Pearson法分析结肠癌组织中circEIF4G2、miR-144-3p表达量的相关性, 结果显示, circEIF4G2与miR-144-3p呈负相关(r = -0.7973, P< 0.0001), 见图2.

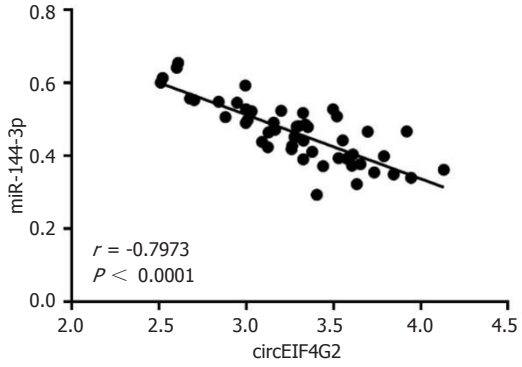
2.2 circEIF4G2、miR-144-3p转染效率的检测 在结肠癌LoVo细胞中分别转染si-circEIF4G2或anti-miR-144-3p后, si-circEIF4G2组circEIF4G2表达量比si-NC组减少约0.74倍, anti-miR-144-3p组miR-144-3p表达量比anti-miR-NC组减少约0.60倍(均*P*<0.05), 见图3.

2.3 circEIF4G2靶向、调控miR-144-3p 预测软件starbase预测的circEIF4G2和miR-144-3p的互补序列见图4. 与miR-NC组相比, miR-144-3p组共转染WT-circEIF4G2的结直肠癌LoVo细胞的荧光素酶活性减少(*P*<0.05), 而共转染MUT-circEIF4G2的结直肠癌LoVo细胞的荧光素酶活性无明显波动(*P* = 0.259), 见图5. si-circEIF4G2组结肠癌LoVo细胞内miR-144-3p表达量为3.44±0.09, 显著高于si-NC组的1.00±0.00(t = 81.333, *P*<0.05).



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 circEIF4G2和miR-144-3p在结肠癌组织中的表达分析. [a]*P*<0.05.



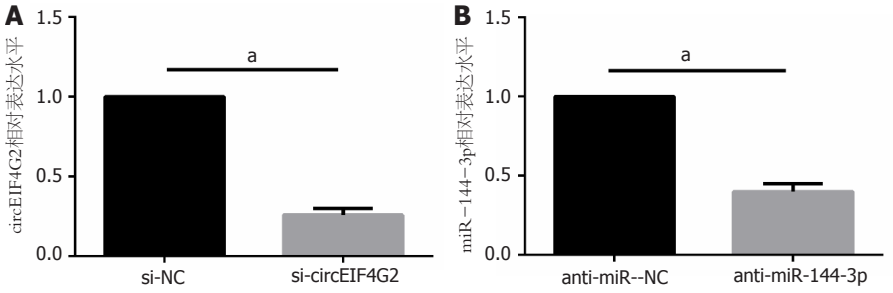
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 circEIF4G2和miR-144-3p相关性分析结果.

2.4 circEIF4G2和miR-144-3p对结肠癌LoVo细胞增殖的影响 si-circEIF4G2组结肠癌LoVo细胞的增殖抑制率比si-NC组增加, 克隆数却比si-NC组减少; si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p组结肠癌LoVo细胞的增殖抑制率比si-circEIF4G2+anti-miR-NC组减少, 克隆数却比si-circEIF4G2+anti-miR-NC组增加(均*P*<0.05), 见图6.

2.5 circEIF4G2和miR-144-3p对结肠癌LoVo细胞迁移、侵袭的影响 si-circEIF4G2组结肠癌LoVo细胞的迁移和侵袭数均比si-NC组减少; si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p组结肠癌LoVo细胞的迁移和侵袭数均比si-circEIF4G2+anti-miR-NC组增加(均*P*<0.05), 见图7.

2.6 circEIF4G2和miR-144-3p对结肠癌LoVo细胞中相关蛋白表达的影响 si-circEIF4G2组结肠癌LoVo细胞的E-cadherin蛋白表达量高于si-NC组, N-cadherin、Ki-67、PCNA蛋白表达量低于si-NC组; si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p组结肠癌LoVo细胞的E-cadherin蛋白表达量低于si-circEIF4G2+anti-miR-NC组, N-cadherin、Ki-67、PCNA蛋白表达量高于si-circEIF4G2+anti-miR-NC组(均*P*<0.05), 见图8.



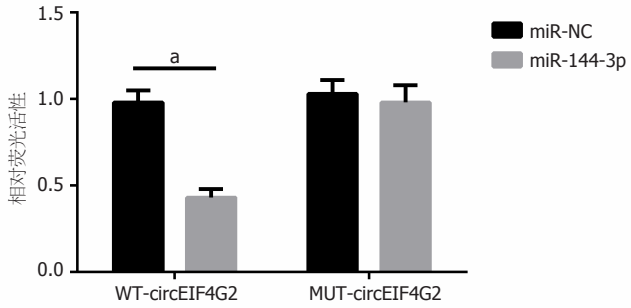
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 circEIF4G2和miR-144-3p转染效率的检测. A: qRT-PCR检测转染后circEIF4G2的相对表达; B: qRT-PCR检测转染后miR-144-3p的相对表达. $^{a}P<0.05$.

WT-circEIF4G2	5'	ugUGCA-AAAC-AUACUGUu	3'
		⏐⏐⏐⏐⏐⏐⏐	
miR-144-3p	3'	ucAUGUAGUAGAUAUGACAu	5'
MUT-circEIF4G2	5'	ugUGCA-AAAC-CAGGCCGu	3'

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 circEIF4G2和miR-144-3p的互补序列.



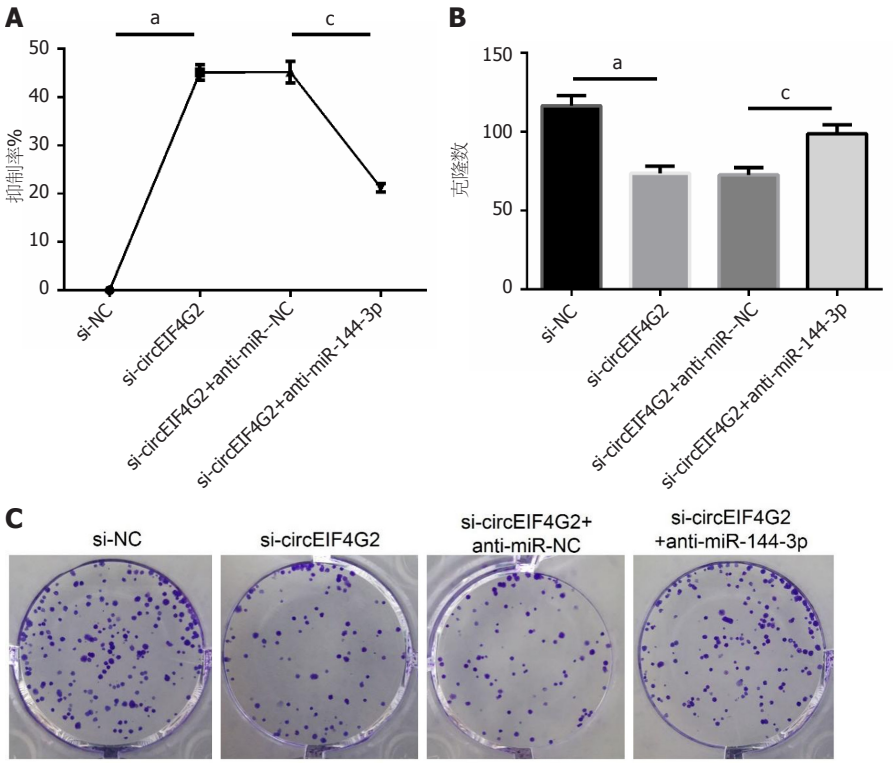
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 5 双荧光素酶报告实验分析circEIF4G2和miR-144-3p转染效率的靶向关系. $^{a}P<0.05$. WT: 野生型; MUT: 突变型.

3 讨论

文献报道[12], circEIF4G2在正常组宫颈组织和血清中的表达显著低于宫颈癌组, 其在宫颈病变组织和血清中表达升高可作为宫颈病变诊断的标志物. 在宫颈癌中, circEIF4G2通过促进细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭起致癌基因的作用[6]. 在骨肉瘤中, circEIF4G2敲低显著抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 从机制上讲, circEIF4G2可以直接结合miR-218[7]. 这些研究表明, circEIF4G2在宫颈癌、骨肉瘤癌症中作为肿瘤促进的circRNA加速肿瘤进展. 但circEIF4G2在结直肠癌中的表达和功能尚未可知. 本研究首先检测了结直肠癌组织样本中circEIF4G2的表达. 结果表明, 与癌旁组织相比, circEIF4G2在结直肠癌组织中上调, 这提示circEIF4G2可能在结直肠癌的发展中起关键作用. 随后, 本研究在体外进行的细胞功能测定. 在结直肠癌LoVo细胞中通过siRNA敲减circEIF4G2, 结果显示, 成功敲减circEIF4G2后, 结直肠癌LoVo细胞的增殖抑制率增加, 克隆数、迁移、侵袭数减少, 并且增殖相关蛋白Ki-67、PCNA下调, 迁移侵袭相关蛋白E-cadherin上调、N-cadherin下调, 说明敲减circEIF4G2可以有效抑制结直肠癌LoVo细胞的增殖、迁移和侵袭的恶性特征, 这些结果表明circEIF4G2在结直肠癌的肿瘤发生中发挥致癌作用, 与先前的研究一致.

已有文献记载, circRNA可以通过充当miRNA海绵来发挥其调节能力[12]. 例如circEIF4G2通过海绵miR-218加重糖尿病肾病的肾纤维化[13]. 本研究还评估了circEIF4G2影响结直肠癌进展的潜在机制. 使用生物信息学预测方法, 本研究发现circEIF4G2可以靶向miR-144-3p. 几项研究指出, miR-144-3p是一种促癌基因, 例如在透明细胞肾细胞[9]、甲状腺[14]中高表达, 促进甲状腺肿瘤的发展. 但据多项研究报道, miR-144-3p是多种人类癌症的抑癌基因, 包括结直肠癌[10]、口腔鳞状细胞癌[15]、非小细胞肺癌[16]、肝癌[17]和胃癌[18]. 例如miR-144-3p通



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 6　circEIF4G2和miR-144-3p对结肠癌LoVo细胞克隆形成的影响. A: CCK-8检测细胞增殖抑制率; B和C: 克隆形成实验分析克隆数. 与si-NC组相比, $^{a}P<0.05$; 与si-circEIF4G2+anti-miR-NC组相比, $^{c}P<0.05$.

过靶向EZH2癌基因抑制口腔鳞状细胞癌的肿瘤细胞生长和侵袭[19]. 结直肠腺癌组织中miR-144-3p的表达下调, miR-144-3p显著抑制结直肠腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[20]. 可见miR-144-3p是结直肠癌中的肿瘤抑制因子. 本研究同样检测到结直肠癌组织中miR-144-3p表达下调. 双荧光素酶报告实验数据显示, circEIF4G2直接与miR-144-3p结合, 且敲减circEIF4G2提升了miR-144-3p的水平. 此外, miR-144-3p抑制剂逆转了敲减circEIF4G2对结直肠癌LoVo细胞增殖、迁移和侵袭的抑制效果. 这些结果表明, circEIF4G2促进结直肠癌LoVo细胞恶性增殖、迁移和侵袭的作用是通过靶向miR-144-3p来实现的.

4 结论

总之, 本研究结果首次表明circEIF4G2可能是结直肠癌中的一种新型致癌基因. 此外, circEIF4G2通过靶向miR-144-3p, 促进结直肠癌LoVo细胞的生长和转移. 本研究提供了结直肠癌发病机制的新见解.

文章亮点

实验背景

结直肠癌发病机制较为复杂, 已知circRNA在结直肠癌组织/细胞中表达异常, 并可作为结直肠癌诊断的潜在生物学标志物及治疗的潜在靶点, 目前circEIF4G2在结直肠癌发病过程中的作用机制尚未明确.

实验动机

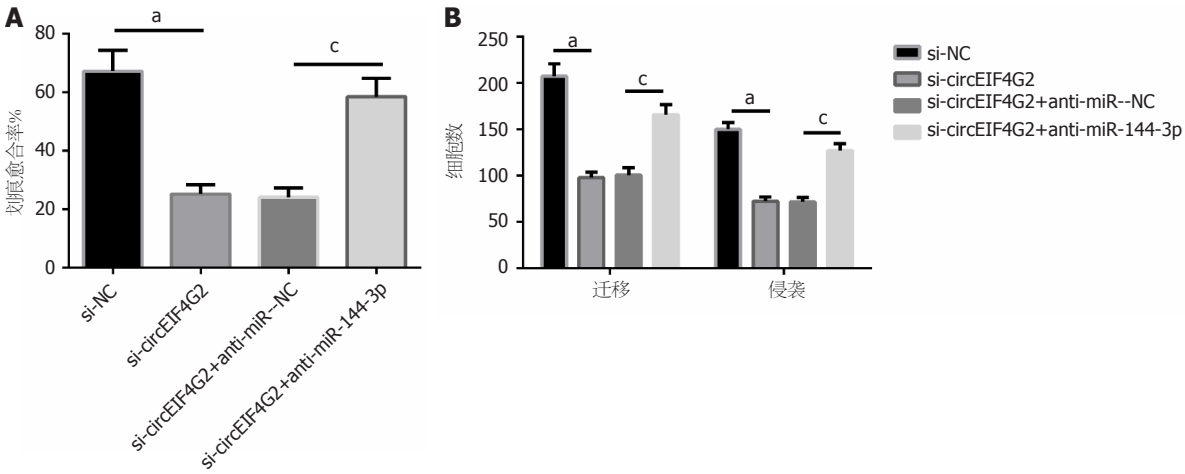
circEIF4G2在其他肿瘤中表达上调, 并可发挥癌基因作用, 但其在结直肠癌中的表达尚未可知, 本研究分析circEIF4G2在结直肠癌组织/细胞中表达, 探究其对结直肠癌细胞生物学行为的影响, 为结直肠癌靶向治疗寻找新型靶点.

实验目标

探究circEIF4G2/miR-144-3p在结直肠癌细胞生长、转移中的作用机制.

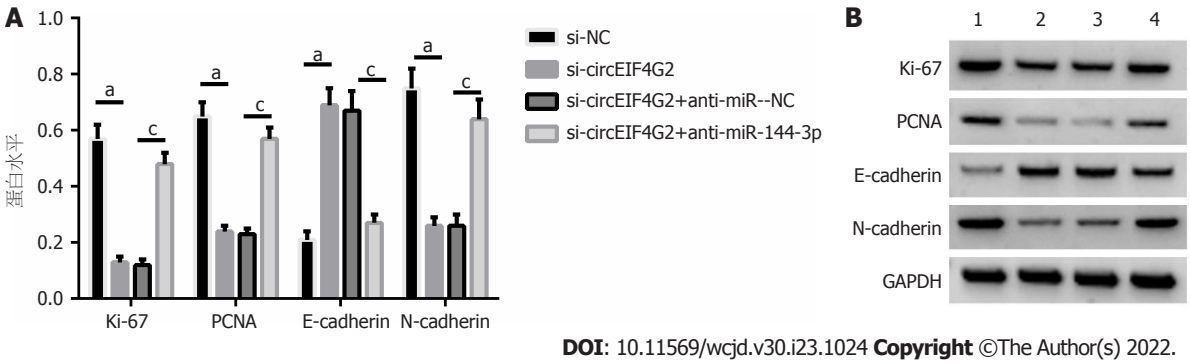
实验方法

逆转录-定量聚合酶链反应检测结直肠癌组织中circEIF4G2、miR-144-3p的表达. 实验分组: si-NC组、si-circEIF4G2组、si-circEIF4G2+anti-miR-NC组、si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p组. 利用双荧光素酶报告实验分析circEIF4G2与miR-144-3p之间的靶向结合. 采用CCK-8法和克隆形成实验进行四组结直肠癌LoVo细胞的增殖抑制率、克隆形成情况测定, Transwell法检测细胞迁移、侵袭, 并利用Western blotting检测E-cadherin、



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 7　circEIF4G2和miR-144-3p对结肠癌LoVo细胞迁移、侵袭的检测. A: 划痕实验检测细胞迁移率; B和C: Transwell实验分析细胞迁移和侵袭. 与si-NC组相比, $^{a}P<0.05$; 与si-circEIF4G2+anti-miR-NC组相比, $^{c}P<0.05$.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1024 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 8　Ki-67、PCNA、E-cadherin、N-cadherin蛋白表达的检测. A: Western blotting检测Ki-67、PCNA、E-cadherin、N-cadherin蛋白表达的定量结果; B: Western blotting检测Ki-67、PCNA、E-cadherin、N-cadherin蛋白表达的蛋白条带. 与si-NC组相比, $^{a}P<0.05$; 与si-circEIF4G2+anti-miR-NC组相比, $^{c}P<0.05$. 1: si-NC; 2: si-circEIF4G2; 3: si-circEIF4G2+anti-miR-NC; 4: si-circEIF4G2+anti-miR-144-3p.

N-cadherin蛋白表达.

实验结果

circEIF4G2在结直肠癌组织中高表达, miR-144-3p表达量降低; circEIF4G2可靶向结合miR-144-3p, 并充当miR-144-3p海绵分子; 抑制circEIF4G2表达可抑制结直肠癌LoVo细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭, 下调miR-144-3p表达可减弱抑制circEIF4G2表达对LoVo细胞生物学行为的作用.

实验结论

circEIF4G2通过充当miR-144-3p的海绵分子而促进LoVo细胞的生长和转移.

展望前景

下一步将进行体内移植瘤实验, 验证circEIF4G2/miR-

144-3p分子轴对裸鼠移植瘤生长、体积的影响.

5 参考文献

1 Artemaki PI, Scorilas A, Kontos CK. Circular RNAs: A New Piece in the Colorectal Cancer Puzzle. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32878117 DOI: 10.3390/cancers12092464]

2 Esmaeili M, Keshani M, Vakilian M, Esmaeili M, Peymani M, Seyed Forootan F, Chau TL, Göktuna SI, Zaker SR, Nasr Esfahani MH, Ghaedi K. Role of non-coding RNAs as novel biomarkers for detection of colorectal cancer progression through interaction with the cell signaling pathways. *Gene* 2020; 753: 144796 [PMID: 32450203 DOI: 10.1016/j.gene.2020.144796]

3 Sarraf JS, Puty TC, da Silva EM, Allen TSR, Sarraf YS, de Carvalho LEW, Adami F, de Oliveira EHC. Noncoding RNAs and Colorectal Cancer: A General Overview. *Microrna* 2020; 9: 336-345 [PMID: 33349228 DOI: 10.2174/2211536609666201221124608]

4 Lei B, Tian Z, Fan W, Ni B. Circular RNA: a novel biomarker and therapeutic target for human cancers. *Int J Med Sci* 2019; 16: 292-301 [PMID: 30745810 DOI: 10.7150/ijms.28047]

5 Yin Y, Long J, He Q, Li Y, Liao Y, He P, Zhu W. Emerging roles of circRNA in formation and progression of cancer. *J Cancer* 2019; 10: 5015-5021 [PMID: 31602252 DOI: 10.7150/jca.30828]

6 Mao Y, Zhang L, Li Y. circEIF4G2 modulates the malignant features of cervical cancer via the miR218/HOXA1 pathway. *Mol Med Rep* 2019; 19: 3714-3722 [PMID: 30896864 DOI: 10.3892/mmr.2019.10032]

7 Lin E, Liu S, Xiang W, Zhang H, Xie C. CircEIF4G2 Promotes Tumorigenesis and Progression of Osteosarcoma by Sponging miR-218. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 8386936 [PMID: 32596384 DOI: 10.1155/2020/8386936]

8 Wu J, Zhao Y, Li F, Qiao B. MiR-144-3p: a novel tumor suppressor targeting MAPK6 in cervical cancer. *J Physiol Biochem* 2019; 75: 143-152 [PMID: 31016619 DOI: 10.1007/s13105-019-00681-9]

9 Xiao W, Lou N, Ruan H, Bao L, Xiong Z, Yuan C, Tong J, Xu G, Zhou Y, Qu Y, Hu W, Gao Y, Ru Z, Liu L, Xiao H, Chen K, Yang H, Zhang X. Mir-144-3p Promotes Cell Proliferation, Metastasis, Sunitinib Resistance in Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Downregulating ARID1A. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 2420-2433 [PMID: 29073615 DOI: 10.1159/000484395]

10 Zhou N, Chen Y, Yang L, Xu T, Wang F, Chen L, Liu J, Liu G. LncRNA SNHG4 promotes malignant biological behaviors and immune escape of colorectal cancer cells by regulating the miR-144-3p/MET axis. *Am J Transl Res* 2021; 13: 11144-11161 [PMID: 34786048]

11 Sun N, Zhang L, Zhang C, Yuan Y. miR-144-3p inhibits cell proliferation of colorectal cancer cells by targeting BCL6 via inhibition of Wnt/β-catenin signaling. *Cell Mol Biol Lett* 2020; 25: 19 [PMID: 32206063 DOI: 10.1186/s11658-020-00210-3]

12 Zeng K, Wang S. Circular RNAs: The crucial regulatory molecules in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 152861 [PMID: 32061452 DOI: 10.1016/j.prp.2020.152861]

13 Xu B, Wang Q, Li W, Xia L, Ge X, Shen L, Cang Z, Peng W, Shao K, Huang S. Circular RNA circEIF4G2 aggravates renal fibrosis in diabetic nephropathy by sponging miR-218. *J Cell Mol Med* 2022; 26: 1799-1805 [PMID: 33615661 DOI: 10.1111/jcmm.16129]

14 Cao HL, Gu MQ, Sun Z, Chen ZJ. miR-144-3p Contributes to the Development of Thyroid Tumors Through the PTEN/PI3K/AKT Pathway. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 9845-9855 [PMID: 33116843 DOI: 10.2147/CMAR.S265196]

15 Li X, Li Y, Jiang C, Chen L, Gan N. MicroRNA-144-3p Inhibits Tumorigenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma by downregulating ERO1L. *J Cancer* 2020; 11: 759-768 [PMID: 31942199 DOI: 10.7150/jca.33267]

16 Li M, Liu Y, Jiang X, Hang Y, Wang H, Liu H, Chen Z, Xiao Y. Inhibition of miR-144-3p exacerbates non-small cell lung cancer progression by targeting CEP55. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2021; 53: 1398-1407 [PMID: 34435195 DOI: 10.1093/abbs/gmab118]

17 Li H, Wang M, Zhou H, Lu S, Zhang B. Long Noncoding RNA EBLN3P Promotes the Progression of Liver Cancer via Alteration of microRNA-144-3p/DOCK4 Signal. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 9339-9349 [PMID: 33061623 DOI: 10.2147/CMAR.S261976]

18 Gao ZY, Liu H, Zhang Z. miR-144-3p increases radiosensibility of gastric cancer cells by targeting inhibition of ZEB1. *Clin Transl Oncol* 2021; 23: 491-500 [PMID: 32613412 DOI: 10.1007/s12094-020-02436-1]

19 He L, Liao L, Du L. miR1443p inhibits tumor cell growth and invasion in oral squamous cell carcinoma through the downregulation of the oncogenic gene, EZH2. *Int J Mol Med* 2020; 46: 828-838 [PMID: 32626925 DOI: 10.3892/ijmm.2020.4638]

20 Li T, Tang C, Huang Z, Yang L, Dai H, Tang B, Xiao B, Li J, Lei X. miR-144-3p inhibited the growth, metastasis and epithelial-mesenchymal transition of colorectal adenocarcinoma by targeting ZEB1/2. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 17349-17369 [PMID: 34226299 DOI: 10.18632/aging.203225]

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12月8日; 30(23): 1032-1038

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1032

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

基于交互分析模式的同伴支持模式对青年乙肝患者疾病认知、被歧视心理及自我管理能力的影响

吴丽春, 黄玲燕, 易会兴

吴丽春, 浙医健衢州医院预防保健科 浙江省衢州市 324000

黄玲燕, 浙医健衢州医院肿瘤放疗科 浙江省衢州市 324000

易会兴, 镇江第四人民医院急诊科 江苏省镇江市 212000

吴丽春, 主管护师, 研究方向为预防保健科.

作者贡献分布: 吴丽春负责项目设计和具体指导实施文章撰写; 黄玲燕负责协助研究过程具体操作; 易会兴负责材料提供.

通讯作者: 易会兴, 副主任医师, 212000, 江苏省镇江市京口区正东路20号, 江苏省镇江市第四人民医院. xbpzbb@163.com

收稿日期: 2022-06-02
修回日期: 2022-07-02
接受日期: 2022-11-24
在线出版日期: 2022-12-08

Influence of interactive analysis model-based peer support model on disease cognition, discriminated mentality, and self-management ability in young hepatitis B patients

Li-Chun Wu, Ling-Yan Huang, Hui-Xing Yi

Li-Chun Wu, Department of Preventive Health Care, Zhejiang Quhua Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Ling-Yan Huang, Department of Radiation Oncology, Zhejiang Quhua Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Hui-Xing Yi, Department of Emergency Medicine, Zhenjiang Fourth People's Hospital, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Hui-Xing Yi, Deputy Chief Physician, Department of Emergency Medicine, Zhenjiang Fourth People's Hospital, No. 20 Zhengdong Road, Jingkou District, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China. xbpzbb@163.com

Received: 2022-06-02
Revised: 2022-07-02
Accepted: 2022-11-24
Published online: 2022-12-08

Abstract

BACKGROUND

This study used the interactive analysis model as the theoretical framework to carry out peer support for young hepatitis B patients, in order to improve their disease awareness, alleviate their discriminated mentality, reduce their burden of self-feeling, and enhance their self-management ability, so as to make them optimistic psychologically, face life positively, and follow scientific medical treatment.

AIM

To analyze the influence of interactive analysis model-based peer support model on disease cognition, discriminated mentality, and self-management ability in young hepatitis B patients, in order to expand new ideas for the nursing of clinical infectious diseases.

METHODS

Ninety-eight young hepatitis B patients treated at the Department of Infectious Diseases of our hospital from January 2019 to October 2020 were selected as the research subjects. They were divided into either a control group or an observation group according to the order of admission according to the 1:1 matching principle, with 49 cases in each group. Both groups received routine care, and the observation group additionally adopted an interactive analysis model-based peer support model. Disease cognition, self-perceived burden (SPBS), discriminated mentality, and self-management ability (AHSMSRS) before and after intervention were analyzed between the two groups.

RESULTS

After the intervention, the scores of all dimensions of disease awareness in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$), the scores of all dimensions of discriminated mentality in the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), the scores of all dimensions of SPBS in the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), and the scores of all dimensions of self-management ability in the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

In the management of young hepatitis B patients, the peer support model based on the interactive analysis model can help improve the patients' awareness of the disease, reduce the psychological burden, and correct the psychology of discrimination, as well as enhance the patient's self-management ability, which has a positive effect on disease control.

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

Key Words: Interaction analysis model; Peer support; Hepatitis B; Youth; Discriminated psychology; Disease perception; Self-management ability

Citation: Wu LC, Huang LY, Yi HX. Influence of interactive analysis model-based peer support model on disease cognition, discriminated mentality, and self-management ability in young hepatitis B patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(23): 1032-1038
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1032.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1032

摘要

背景

本研究以交互分析模式为理论框架, 对青年乙肝患者展开同伴支持, 以期为提高青年乙肝患者的疾病认知度, 缓解被歧视心理, 减轻自我感受负担, 增强自我管理能力, 从而使其保持乐观心理, 积极面对生活、遵医科学治疗.

目的

分析基于交互分析模式的同伴支持模式对青年乙肝患者疾病认知、被歧视心理及自我管理能力的影响, 以期为临床感染性疾病的护理工作拓展新思路.

方法

选取我院2019-01/2020-10感染科青年乙肝患者98例作为研究对象, 按入院建档奇偶排序, 以1:1配对原则分组, 各49例, 对照组采取常规护理, 于此基础上观察组采取基于交互分析模式的同伴支持模式. 比较分析两组干预前后疾病认知、自我感受负担(self-perceived burden scale, SPBS)、被歧视心理及自我管理能力(adult health self-management skill rating scale, AHSMSRS).

结果

干预后观察组疾病认知度各维度评分均高于对照组($P<0.05$); 干预后观察组被歧视心理各维度评分均低于对照组($P<0.05$); 干预后观察组SPBS各维度评分均低于对照组($P<0.05$); 干预后观察组自我管理能力各项评分均高于对照组($P<0.05$).

结论

在青年乙肝患者管理工作中, 基于交互分析模式的同伴支持模式有助于提高患者疾病认知度, 减轻心理负担, 纠正被歧视心理, 同时可增强患者自我管理能力, 这对病情控制具有积极作用.

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

关键词: 交互分析模式; 同伴支持; 乙肝; 青年; 被歧视心理; 疾病认知; 自我管理能力

核心提要: 乙肝患者普遍存在严重心理障碍, 出现抑郁、焦虑, 尤其是中青年患者, 这种感受更为强烈, 加重自我感受负担. 给予乙肝患者心理支持, 对提高疾病认知、树立正确价值观、减轻心理负担至关重要. 本研究以交互分析模式为理论框架, 对青年乙肝患者展开同伴支持, 以疾病认知、自我感受负担、被歧视心理及自我管理能力为切入点, 探讨基于交互分析模式的同伴支持模式对青年乙肝患者的护理干预优势.

文献来源: 吴丽春, 黄玲燕, 易会兴. 基于交互分析模式的同伴支持模式对青年乙肝患者疾病认知、被歧视心理及自我管理能力的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(23): 1032-1038
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1032.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1032

0 引言

乙肝是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的具有传染性的常见疾病, 据报道, 全球约有20亿人曾感染HBV, 其中青年是主要感染群体之一[1]. 调查显示, 乙肝患者普遍存在严重心理障碍, 使其陷入极度精神痛苦及心理折磨中, 出现抑郁、焦虑, 感觉被周围人孤立、歧视等情绪, 尤其是中青年患者, 这种感受更为强烈[2]. 另有研究发现[3], 青年乙肝患者多以屈服、逃避等消极方式应对人际交往和社会角色, 造成心理障碍, 加重自我感受负担. 多数学者认为, 给予乙肝患者科学有效的心理支持, 对提高疾病认知、树立正确价值观、减轻心理负担、增强自我管理能力至关

重要[4,5]. 交互分析是一整套强调交流、心理沟通和心理治疗的分析模式, 以人格结构为基础理论, 注重人与人之间的互动, 并通过提高自身的认知能力和水平, 做出更适当的选择, 临床应用中取得显著效果[6]. 由此, 本研究以交互分析模式为指导, 对青年乙肝患者展开同伴支持模式, 同伴支持是指通过多样化的形式使具有相似身体状况、经历或疾病的患者, 彼此间提供实质性的帮助及社会和情感、生活实践方面的支持, 被证实具有较高的应用价值[7]. 鉴于此, 本研究进一步分析基于交互分析模式的同伴支持模式对青年乙肝患者的应用效果. 具体如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院2019-01/2020-10感染科青年乙肝患者98例作为研究对象, 纳入标准: 符合2015年《慢性乙型肝炎防治指南》[8]相关诊断标准, HBV感染, 确诊为乙肝, 年龄18-35岁; 认知功能正常者; 积极参与本研究, 签署研究同意书. 排除标准: 合并肝癌、肝纤维、肝衰竭者; 合并其他急慢性疾病者; 合并精神疾病者. 按入院建档奇偶排序, 以1:1配对原则分组, 各49例. 两组性别、年龄、病程、文化程度、婚姻状况、家庭月收入等研究对象资料无显著差异, 见表1.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 采取常规护理: 接受医院感染科提供的常规乙肝相关信息咨询和处理方法, 如护理人员提供的关于乙肝病因、表现、危害及治疗、饮食、运动及预防等信息; 同时加强沟通交流, 掌握患者心理状态, 给予针对性的引导和心理建设服务, 使其保持良好的情绪, 积极面对生活.

1.2.2 观察组: 上述基础上采取基于交互分析模式的同伴支持模式: (1)构建护理团队: 小组以感染科为承担小组, 科室护士长担任组长, 3名工作年限≥5年的责任护士担任组员, 小组成员进行统一培训, 深知本次干预的目的、意义及方法, 培训考核通过后自愿参与护理研究工作; (2)护理方案制定: 查询交互分析、同伴支持相关概念、应用现状, 并结合国内外最近核心文献, 了解交互分析模式、同伴支持模式的实施方法及应用过程中的相关注意事项, 同时根据病患特征、医院医疗条件和现状, 制定科学合理的《基于交互分析模式的同伴支持模式》方案. 护理部审核通过后开始展开护理服务, 具体如下: ①建立同伴小组: 根据患者年龄、心理状态、兴趣爱好等要素进行分组, 每个小组7人, 即1名同伴组长, 6名组员; ②同伴组长的培训和考核: 护理团队对同伴组成进行为期2 wk的培训工作, 形式为单独辅导、集体授课交互进行, 培训内容包括乙肝相关知识, 如发病原因、临床表现、治疗方案、自我保健、饮食和运动、心理疏导等, 90 min/次, 共6次; 考核通过后, 同伴组长在护理小组指导下, 投入于同伴支持活动中, 期间同伴组长发挥自我管理的榜样作用, 协助组员落实与乙肝相关的自我管理方案, 并鼓励交流和分享, 以增强组员信心, 减少乙肝管理过程中的阻碍和困难; (3)同伴支持内容: ①协助乙肝患者在日常生活中落实自我管理能力, 包括饮食、运动、用药、情绪、疾病应对、病情监测等; ②提供情感支持和社会支持, 即鼓励患者采用缓解压力的方法、自我管理技巧减轻心理负担, 并给予陪伴和安慰, 使其消除被歧视心理; ③提供弹性化的持续性支持; (4)同伴交互影响和监督: ①健康宣教: 入院至出院后3 mo, 将乙肝相关知识以趣味、幽默形式进行编辑, 定期通过微信公众号和微信群推送给每例患者, 3次/wk; 同时同伴组长每周2次小组群内进行乙肝知识有奖竞答, 对于知识掌握较好者, 以小礼品鼓励, 掌握欠佳者由护理团队进行单独宣教; ②主题活动: A家庭一日游: 根据组员情况, 选择风和日丽的一天进行家庭一日游, 同伴组长与父母、孩子进行亲子游戏, 以示范并鼓励其他组员与其家人加入游戏, 当游戏结束后, 席地而坐, 同伴组长鼓励患者说出乙肝确诊以来的心理感受及疾病带来的心理压力, 家属及组长给予关怀和安慰, 使其感受家庭和社会的温暖, 随后护理人员进行心理疏导, 使其树立正确价值观, 减轻心理负担, 纠正被歧视心理, 1次/mo; B团体小聚会: 在护理人员安排下, 以同伴组长为首组织小团体活动, 根据患者爱好可选择电影、插画、下午茶、唱歌、手工艺等, 增加患者社交, 使其燃起对生活的兴趣和热忱, 1次/2 wk; C社区宣教: 地点在社区活动中心或根据活动主题由同伴小组成员共同商榷; 同伴小组活动需由1-2名护理人员参加, 内容包括专题小讲座、小组讨论与分享、户外活动及趣味活动, 进一步强化乙肝相关知识; D监督与指导: 护理人员掌握同伴组长的交互影响作用, 随时对出现的不良或偏差影响进行纠正与指导, 以保证同伴交互影响的积极作用. 干预时间为入院至出院后3 mo.

1.3 观察指标 分别于干预前后量表评估各项指标的变化情况, 具体如下: (1)疾病认知: 采用疾病认知问卷(illness cognition questionnaire, ICQ)[9]评估, 该量表共18个条目, 涉及感知益处、接纳、无助感3个维度, 每个维度6个条目, 运用4级评分法, 评分越高, 提示受试者此维度的感知越强烈, 该量表在乙肝患者中具有良好信效度, 各维度一致性Cronbach′s α系数为0.80-0.91; (2)被歧视心理: 采用自我病耻感量表(self-stigma scale, SSS)[10]评估, 涉及自我感受(5个条目)、受歧视

表 1 两组研究对象资料比较

项目	观察组(n = 49)	对照组(n = 49)	$u/t/\chi^2$	P
性别(男/女)	29/20	26/23	0.373	0.541
年龄(岁)	18–35(28.03 ± 3.10)	19–34(26.98 ± 2.89)	1.652	0.112
病程(年)	1–32(15.93 ± 3.22)	2–35(17.10 ± 3.85)	1.856	0.086
文化程度(例)			0.136	0.892
小学、初中	4(8.16)	6(12.24)		
高中、中专	12(24.49)	11(22.45)		
大专、本科	27(55.10)	25(51.02)		
硕士及以上	6(12.24)	7(14.29)		
婚姻状况(例)			0.742	0.389
已婚	31(63.27)	35(71.43)		
未婚	18(36.73)	14(28.57)		
家庭月收入(元)			0.511	0.475
＜8000	10(20.41)	13(26.53)		
≥8000	39(79.59)	36(73.47)		

经历(4个条目)、躯体障碍(4个条目)、社会交往(3个条目), 采用Likert 5级计分法, 得分越高, 提示受试者被歧视心理越严重, 该量表一致性Cronbach′ sα系数为0.82; (3)自我感受负担: 采用自我感受负担量表(self-perceived burden scale, SPBS)[11]评估, 该量表共10个条目, 包括情感负担、身体负担和经济负担3个维度, 运用Likert 5级评分法, 总分10-50分, 得分越高, 提示自我感受负担越重, 该量表一致性Cronbach′ sα系数0.84; (4)自我管理能力: 采用成年人健康自我能力管理量表(adult health self-management skill rating scale, AHSMSRS)[12]评估, 该量表包括自我管理行为(14个条目)、自我管理环境(10个条目)、自我管理认知(14个条目)3个维度, 采用5级评分法, 总分38-190分, 评分越高, 提示受试者自我管理能力越高, 该量表具有较好信度和效度, 一致性Cronbach′ s α系数为0.82.

统计学处理 数据处理采用SPSS 23.0软件, 计量资料采用均数±标准差表示为mean±SD, t检验, 计数资料n(%)表示, χ^2检验, 等级资料采用Ridit分析, U检验, P＜0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疾病认知度比较 干预前两组疾病认知度比较, 差异无统计学差异; 干预后观察组疾病认知度各维度评分均高于对照组(P＜0.05), 见表2.

2.2 两组被歧视心理较 干预前两组被歧视心理比较, 差异无统计学差异, 干预后观察组被歧视心理各维度评分均低于对照组(P＜0.05), 见表3.

2.3 两组自我感受负担比较 干预前两组SPBS评分相比无显著差异; 干预后观察组SPBS各维度评分均低于对照组(P＜0.05), 见表4.

2.4 两组自我管理能力比较 干预前两组自我管理能力比较, 差异无统计学意义; 干预后观察组自我管理能力各项评分均高于对照组(P＜0.05). 见表5.

3 讨论

乙肝是由HBV感染引起的传染性疾病, 主要通过母婴、血液及性接触动途径传播, 因其具有传染性, 且多数人对乙肝存在偏见和误解, 相比非传染性慢性疾病患者, 乙肝患者普遍存在被歧视心理, 自我感受负担沉重, 加之疾病认知不足, 造成自我管理能力薄弱, 不利于病情控制[13,14].

交互分析是近年应用较为广泛的理论模式, 是加拿大心理学家艾瑞克·伯恩首次提出的强调交流、沟通及心理治疗的分析模式, 理论认为当两个或两个以上的个体相遇时, 会发生对话以示意他人存在, 这种刺激会引导他人给予一定回应, 这种行为即交互作用反应[15]. 本研究以交互分析理论为指导对乙肝患者展开同伴支持模式, 充分发挥交互分析的意义, 将具有相同疾病、相似经历、正性且积极的病友作为同伴支持者以发挥交互影响作用, 具有成本低、效果好、可操作性强等优点, 已在临床多个领域取得显著效果[16,17]. 吴伟慎等[18]研究报道, 慢性乙肝病例焦虑、抑郁水平均高于普通健康人群, 且日常生活中感到被歧视、不知道正确预防措施是危险因素. 乙肝歧视是指中国社会现存的对健康的乙肝病毒携带者或乙肝病人的一种歧视现象, 尤其是就业歧视、婚姻及生育歧视, 给患者带来沉重心理负担[19]. 鉴于此, 本研究以交互分析为指导, 对乙肝患者展开同

表 2　两组疾病认知度比较(mean ± SD, 分)

组别	n	感知益处		接纳		无助感	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	49	10.14 ± 2.10	20.19 ± 2.61[ab]	11.41 ± 3.22	21.13 ± 2.14[ab]	19.15 ± 3.12	7.25 ± 1.31[ab]
对照组	49	10.12 ± 2.41	16.61 ± 3.12[ab]	12.14 ± 3.35	19.12 ± 2.52[ab]	18.35 ± 3.14	11.25 ± 2.26[ab]
t		0.044	6.161	1.110	4.256	1.265	10.719
P		0.965	< 0.001	0.274	< 0.001	0.209	< 0.001

与同组干预前相比, [a]*P* < 0.05, [b]*P* < 0.01.

表 3　两组被歧视心理比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	n	社会交往	躯体障碍	自我感受	受歧视经历
干预前	观察组	49	12.12 ± 2.41	16.42 ± 3.21	20.29 ± 3.34	16.79 ± 2.12
	对照组	49	12.35 ± 2.12	17.13 ± 3.66	19.72 ± 3.51	17.25 ± 2.41
	t		0.502	1.021	0.896	1.003
	P		0.617	0.310	0.431	0.318
干预后	观察组	49	5.39 ± 1.31[ab]	6.92 ± 2.15[ab]	4.59 ± 2.12[ab]	5.43 ± 1.79[ab]
	对照组	49	8.72 ± 1.69[ab]	8.12 ± 2.28[ab]	10.43 ± 3.31[ab]	9.79 ± 2.23[ab]
	t		10.910	2.680	10.400	10.673
	P		< 0.001	0.009	< 0.001	< 0.001

与同组干预前相比, [a]*P* < 0.05, [b]*P* < 0.01.

伴支持, 以期通过同伴的交互影响力量促使患者身心健康发展. 本研究显示, 相比对照组, 干预后观察组疾病认知度明显提高, 被歧视心理降低, 可见基于交互分析模式的同伴支持模式在青年乙肝患者护理工作中具有显著效果. 本次护理工作中, 以同伴组长作为同伴教育者和影响者, 注重培训与考核, 使其发挥最大程度的自我管理榜样作用; 在整个交互影响期间, 以健康宣教和心理疏导为工作重点, 疾病认知教育主要通过微信知识普及、同伴组长知识竞答、社区教育等途径实现, 这对监督指导患者提高疾病认知度至关重要. 此外, 在心理支持方面, 注重同伴的交互影响和监督, 主要通过各种各样的主题活动, 如家庭一日游、团体小聚会、社区集体活动等丰富多彩活动, 使患者树立正确价值观, 减轻自我感受负担, 纠正被歧视心理, 燃起对生活的兴趣和热忱.

乙肝作为慢性疾病, 除积极配合治疗外, 病人需多了解乙肝相关知识, 以加强自我管理, 降低病情反复或加重的可能. 调查显示, 多数乙肝患者疾病认识不足, 自我管理能力低下, 熬夜、酗酒、情绪波动、不能遵医嘱科学用药等, 不利于病情控制[20]. 鉴于此, 本研究在整个护理期间, 强化健康宣教, 提高患者疾病认知度, 同时通过同伴组长的正性影响作用, 促使患者燃起对生活的热忱, 树立治疗的信心, 能积极地进行自我管控, 日常生活中能管理好自身行为, 如遵医用药、保持健康生活方式、不熬夜、不喝酒、定时体检等, 这对增强自我管理能力, 控制病情具有积极作用.

4 结论

综上所述, 在青年乙肝患者管理工作中, 基于交互分析模式的同伴支持模式有助于提高患者疾病认知度, 减轻心理负担, 纠正被歧视心理, 同时可增强患者自我管理能力, 这对病情控制具有积极作用. 青年人群是社会的中流砥柱, 肩负经济建设和家庭责任的重担, 当其罹患乙型肝炎, 对其身心造成严重打击, 如抑郁、愤怒、无活力、自卑、失去信心等, 影响治疗的同时, 还对机体免疫造成不良影响, 不利于疾病控制和预后改善, 因此临床工作中, 加强青年乙肝患者的身心管理至关重要.

文章亮点

实验背景

由于疾病本身和社会等因素, 许多肝病患者, 尤其是青年乙肝患者, 在求学、求职、社交等活动中经常受到歧视, 遭受不公平待遇. 长此以往, 极易形成焦虑、敏感、自卑、恐惧等心理障碍, 对其身心发展造成不良影响, 因此加强必要的社会支持, 及时改善其不良心理

表 4　两组自我感受负担比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	*n*	情感负担	经济负担	身体负担
干预前	观察组	49	17.32 ± 2.53	4.14 ± 0.62	18.56 ± 2.81
	对照组	49	16.42 ± 2.63	4.05 ± 0.74	17.92 ± 3.13
	t		1.726	0.653	0.746
	P		0.088	0.516	0.485
干预后	观察组	49	10.12 ± 1.12[ab]	2.74 ± 0.54[ab]	12.13 ± 1.54[ab]
	对照组	49	12.53 ± 1.04[ab]	3.11 ± 0.56[ab]	14.33 ± 1.87[ab]
	t		11.038	3.329	6.357
	P		< 0.001	0.001	< 0.001

与同组干预前相比, [a]*P* < 0.05, [b]*P* < 0.01.

表 5　两组自我管理能力比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	*n*	自我管理认知	自我管理环境	自我管理行为
干预前	观察组	49	53.23 ± 5.54	33.48 ± 3.82	46.46 ± 4.51
	对照组	49	52.12 ± 6.11	34.25 ± 4.10	44.89 ± 5.10
	t		0.942	0.958	1.614
	P		0.349	0.340	0.110
干预后	观察组	49	58.12 ± 5.76[ab]	40.32 ± 4.41[ab]	57.85 ± 5.31[ab]
	对照组	49	55.10 ± 4.12[ab]	36.36 ± 3.85[ab]	50.25 ± 4.85[ab]
	t		3.006	4.735	7.398
	P		0.003	0.001	< 0.001

与同组干预前相比, [a]*P* < 0.05, [b]*P* < 0.01.

状态至关重要.

实验动机

本研究初次尝试通过基于交互分析模式的同伴支持模式提高青年乙肝患者的疾病认知度, 缓解被歧视心理, 减轻自我感受负担, 增强自我管理能力, 从而使其保持乐观心态, 积极面对生活、遵医科学治疗, 以减轻肝病对患者自身、家庭及社会的负担.

实验目标

本研究在交互分析模式指导下, 对青年乙肝患者展开同伴支持模式, 彼此间通过提供实质性的帮助及社会、情感、生活实践等方面的支持, 患者不良心理状态得到了有效疏导, 且疾病认知度得以提升, 自我管理能力增强, 这对慢性病长期防治的发展具有积极意义.

实验方法

本研究于2019-01/2020-10间在我院感染科选取98例青年乙肝患者作为研究对象展开前瞻性研究, 按入院建档奇偶排序, 以1:1配对原则分为两组, 分别采取不同的干预措施. 对照组采取常规护理, 于此基础上观察组采取基于交互分析模式的同伴支持模式, 干预前后分别对各项指标进行对比分析, 以探究基于交互分析模式的同伴支持模式的应用价值.

实验结果

本研究干预时间为从患者入院至出院后3 mo, 干预后观察组疾病认知度、自我管理能力高于对照组($P<0.05$); 干预后观察组被歧视心理、SPBS评分低于对照组($P<0.05$). 由此可见, 经过基于交互分析模式的同伴支持模式的干预, 青年乙肝患者心理状态得到明显改观, 这对提升患者对肝病的认识, 减轻心理负担和心理压力, 保持乐观心理状态, 改善预后, 促进慢病防治的发展具有重要的长远意义.

实验结论

青年人群是社会的中流砥柱, 肩负经济建设和家庭责任的重担, 当其罹患乙型肝炎, 对其身心造成严重打击, 而及时给予基于交互分析模式的同伴支持, 有助于提高患者疾病认知度, 减轻心理负担, 纠正被歧视心理, 同时可增强患者自我管理能力, 这对病情控制具有积极作用.

展望前景

本研究尚存不足, 如乙型肝炎是一种慢性疾病, 患者长期遭受疾病折磨,身心备受打击, 但本研究干预随访时间短, 难以全面、客观评价基于交互分析模式的同伴支持模式的长期效果. 同时, 对于青年年龄段而言, 乙肝仍是一个庞大的社会群体,但本研究选例过少, 代表性欠缺. 因此, 今后工作中需扩大样本量、延长干预及随访时间, 以全面、系统、客观地评价基于交互分析模式的同伴支持模式在慢病管理中的应用价值.

5 参考文献

1 Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 827-844 [PMID: 31455905 DOI: 10.1038/s41573-019-0037-0]

2 Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33 [PMID: 32102898 DOI: 10.1128/CMR.00046-19]

3 胡正翠, 刘小庆, 陈怡. 乙肝病毒再激活患者积极心理干预效果. 解放军医院管理杂志 2019; 26: 85-88 [DOI: 10.16770/J.cnki.1008-9985.2019.01.025]

4 佳莉娟, 张鲲, 梁亚林, 张环环, 魏小方 .文拉法辛对慢性乙肝合并焦虑, 抑郁患者情绪及睡眠的影响. 国际精神病学杂志 2020; 47: 156-158 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2022.04.049]

5 周丹丹. 共情干预对失代偿期乙肝肝硬化患者负性情绪及自我护理能力的影响. 医学临床研究 2019; 36: 2484-2486 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.12.071]

6 朱倩如, 崔嬿嬿, 王晓东. 基于交互分析模式的团体健康教育对COPD患者自我管理能力和生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2019; 25: 3784-3787 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.29.016]

7 刘月星, 蔡淳, 贾伟平. 同伴支持在糖尿病防治管理中应用的研究进展. 中华糖尿病杂志 2019; 11: 633-636 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.09.013]

8 中华医学会肝病学分会; 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.04.007]

9 杨程惠, 周波, 周凡, 潘舒娅, 王璐瑶, 钟雪梅, 黄雨兰, 汪瑾宇. 躯体症状障碍患者疾病认知的质性研究. 中华行为医学与脑科学杂志 2019; 28: 898-902 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.10.007]

10 王亚男, 刘化侠, 张淑香, 何静, 袁迎迎. 523例住院脑卒中患者自我概念与病耻感的相关性分析. 护理学报 2020; 27: 65-67 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2020.21.061]

11 陈胜男, 张迎红, 黎茂琴, 胡柳, 张文, 余桂林, 刘国帧. 老年患者冠脉搭桥术后自我感受负担及影响因素研究. 现代预防医学 2020; 47: 88-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2020.02.035]

12 吴月萍, 陈丽. 互动式健康教育在溃疡性结肠炎患者中的应用. 中华现代护理杂志 2019; 25: 2996-3000 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.23.019]

13 Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 249-255 [PMID: 28774406 DOI: 10.1016/j.bpg.2017.04.010]

14 Ogawa E, Wei MT, Nguyen MH. Hepatitis B Virus Reactivation Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34: 341-358 [PMID: 32334985 DOI: 10.1016/j.idc.2020.02.009]

15 朱珂. 网络学习空间中学习者交互分析模型及应用研究. 电化教育研究 2017; 38: 43-48 [DOI: 10.13811/j.cnki.eer.2017.05.006]

16 江丽玲, 刘朝霞, 廖莹, 王建宁, 李立群. 同伴支持教育对乳腺癌患者心理适应的影响. 中国实用护理杂志 2021; 37: 1367-1372 [DOI: 10.3760/cma.j.cn211501-20200709-03099]

17 徐晓华, 福燕, 宋兵, 绳宇. 同伴支持降低男男性行为HIV感染者自我歧视的效果研究. 中国护理管理 2019; 19: 1765-1769[DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.12.002]

18 吴伟慎, 张国平, 何海艳, 魏兆飞, 赵莹, 王文权. 天津慢性乙型肝炎病例抑郁焦虑状况及影响因素. 公共卫生与预防医学 2020; 31: 14-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2020.04.004]

19 桂先锋, 谢员, 许倩, 江光荣, 陈姿欣. 歧视知觉对乙肝病毒携带者职业满意度的影响: 工作决断力的中介作用和社会支持的调节作用. 中国临床心理学杂志 2020; 28: 804-808, 803 [DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2020.04.032]

20 孙勤, 杨秀梅. 支持性心理干预对初诊慢性乙肝患者希望水平及应对方式的影响. 医学临床研究 2019; 36: 997-1000 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.05.059]

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12月8日; 30(23): 1039-1045

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1039

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

不同浓度七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉在消化道肿瘤根治术中应用及对术中血流动力学、术后麻醉恢复的影响

王 莹, 周蔚蓝, 冯定祥

王莹, 周蔚蓝, 冯定祥, 金华市磐安县人民医院麻醉科 浙江省金华市 322300

王莹, 本科学历, 主治医师, 研究方向为麻醉学.

作者贡献分布: 王莹负责文章立题撰写; 冯定祥负责资料整理; 周蔚蓝负责数据统计.

通讯作者: 周蔚蓝, 副主任医师, 322300, 金华市磐安县安文镇螺山路1号, 金华市磐安县人民医院麻醉科. fenghe646@163.com

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-09-24
接受日期: 2022-11-24
在线出版日期: 2022-12-08

Application of different concentrations of sevoflurane with remifentanil in radical surgery for gastrointestinal tumors: Effects on intraoperative hemodynamics and postoperative anesthetic recovery

Ying Wang, Wei-Lan Zhou, Ding-Xiang Feng

Ying Wang, Wei-Lan Zhou, Ding-Xiang Feng, Panan County People's Hospital of Jinhua City, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Lan Zhou, Deputy Chief Physician, Department of Anesthesiology, Panan County People's Hospital of Jinhua City, No. 1 Luoshan Road, Anwen Town, Panan County, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China. fenghe646@163.com

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-09-24
Accepted: 2022-11-24
Published online: 2022-12-08

Abstract

BACKGROUND

The combination of remifentanil and sevoflurane can provide patients with sufficient analgesic and sedative effects. Anesthesia for gastrointestinal tumor surgery not only needs to reach the required depth of anesthesia for surgery, but also needs to reduce the surgical stress to ensure rapid recovery after surgery.

AIM

To explore the application of different concentrations of sevoflurane with remifentanil in radical surgery for gastrointestinal tumors and the effects on intraoperative hemodynamics and postoperative anesthesia recovery.

METHODS

Eighty-six patients undergoing radical surgery for gastrointestinal tumors at our hospital from January 2020 to December 2021 were selected and divided into two groups by random number table method, with 43 cases in each group. Sevoflurane at a 1.0 minimum alveolar effective concentration (MAC) with remifentanil was adopted in group A, and 1.5 MAC sevoflurane with remifentanil was adopted in group B. The quality of anesthesia, intraoperative hemodynamics [mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR)], cerebral oxygen metabolism [cerebral oxygen uptake rate ($CERO_2$) and jugular venous oxygen content ($SjvO_2$)] at different time points, adverse events during anesthesia maintenance, and postoperative anesthesia recovery were recorded in the two groups.

RESULTS

During maintenance of anesthesia, the rate of adjustment of remifentanil pumping rate was lower in group A than in group B (32.56% *vs* 67.44%, $P < 0.05$). There was no significant difference in HR or MAP at each time point between the two groups ($P > 0.05$), and both HR and MAP were within the normal range. There was no significant difference in $CERO_2$ or $SjvO_2$ at each time point between the two groups ($P > 0.05$); $CERO_2$ at T2, T3, T4, T5, and

T6 in both groups was lower than that at T1, and $SjvO_2$ was higher than that at T1 ($P < 0.05$). The incidence of hypotension during anesthesia maintenance in group A was lower than that in group B ($P < 0.05$). The times to open eyes on command, recovery of spontaneous breathing, extubation, and exit from the room during anesthesia awakening were shorter in group A than in group B ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Both 1.0 MAC and 1.5 MAC sevoflurane can meet the demand for anesthesia maintenance in surgery for radical gastrointestinal tumors; however, 1.0 MAC sevoflurane can provide better quality of anesthesia maintenance with less effect on cerebral oxygen metabolism, which can significantly improve the quality of awakening and shorten the anesthesia awakening time, and is conducive to faster clinical turnaround.

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

Key Words: Sevoflurane; Compound anesthesia; Remifentanil; Gastrointestinal tumor

Citation: Wang Y, Zhou WL, Feng DX. Application of different concentrations of sevoflurane with remifentanil in surgery for radical gastrointestinal tumors: Effects on intraoperative hemodynamics and postoperative anesthetic recovery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(23): 1039-1045

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1039.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1039

摘要

背景

瑞芬太尼、七氟烷复合能为患者提供充分的镇痛、镇静效果, 消化道肿瘤手术麻醉不仅需达到手术所需麻醉深度, 还需减轻手术应激, 保证术后快速苏醒, 本研究从不同角度对比不同浓度的七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉的应用效果.

目的

探讨不同浓度七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉在消化道肿瘤根治术中的应用及对术中血流动力学、术后麻醉恢复的影响.

方法

选取2020-01/2021-12我院行消化道肿瘤根治术患者86例, 随机数字表法分为两组, 每组43例. A组采取1.0最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉, B组采取1.5 MAC七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉. 观察两组麻醉质量、术中血流动力学[平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)]、不同时间点脑氧代谢[脑氧摄取率($CERO_2$)、颈静脉血氧含量($SjvO_2$)], 统计麻醉维持期间不良事件及术后麻醉恢复情况.

结果

麻醉维持期间, A组瑞芬太尼泵注速度调整率32.56%低于B组调整率67.44%($P<0.05$); A组、B组各时间点HR、MAP平均值相比, 无显著差异, 且HR、MAP均在正常范围内; 两组各时间点$CERO_2$、$SjvO_2$相比, 无显著差异, 两组T2、T3、T4、T5、T6时$CERO_2$均低于T1时, $SjvO_2$高于T1($P<0.05$); 麻醉维持期间A组低血压发生率低于B组($P<0.05$); 麻醉苏醒期A组听从指令睁眼、自主呼吸恢复、拔管及出室时间均短于B组($P<0.05$).

结论

1.0 MAC、1.5 MAC七氟烷均能满足消化道肿瘤根治术的麻醉维持需求; 但1.0 MAC七氟烷能提供更好的麻醉维持质量, 以减少麻醉维持期间瑞芬太尼速度调整次数, 且脑氧代谢影响小, 可明显提高苏醒质量, 缩短麻醉苏醒时间, 有利于加快临床周转.

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

关键词: 七氟烷; 复合麻醉; 瑞芬太尼; 消化道肿瘤

核心提要: 七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉在消化道肿瘤根治术中具有重要的应用价值, 通过观察术中血流动力学、术后麻醉恢复情况可寻求一种最佳最低肺泡有效浓度, 为消化道肿瘤手术麻醉工作提供试验依据.

文献来源: 王莹, 周蔚蓝, 冯定祥. 不同浓度七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉在消化道肿瘤根治术中应用及对术中血流动力学、术后麻醉恢复的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(23): 1039-1045

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1039.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1039

0 引言

消化道肿瘤是目前威胁人类生命的主要疾病之一, 占全部肿瘤类型的30.29%[1]. 近年来, 消化道肿瘤根治术一直是主要治疗手段, 但该术操作时间长、手术刺激大、麻醉药物用量大, 且药物代谢缓, 引起麻醉苏醒延迟[2,3]. 瑞芬太尼、七氟烷是麻醉工作中常见麻醉药物, 二者复合能为患者提供充分的镇痛、镇静效果, 已在临床得以广泛应用[4]. 但该麻醉方案应用于消化道肿瘤及两种麻醉药物如何配伍能进一步提高麻醉质量, 临床研究较为匮乏. 故本研究通过比较不同浓度七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉对消化道肿瘤根治术患者术中血流动力学、术

后麻醉恢复的影响, 以期为临床应用和推广提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 研究经伦理委员会批准, 研究对象签署知情同意书. 选取2020-01/2021-12我院行消化道肿瘤根治术患者86例. 纳入标准: 病理学诊断为消化道肿瘤; 接受择期腹腔镜胃癌、食管癌、结直肠癌手术; ASA分级Ⅲ级以内; 智能精神状态＞24分, 能与医师正常沟通交流. 排除标准: 严重肝肾功能异常者; 高血压患者; 对七氟烷、芬太尼类过敏者. 随机数字表法分为两组, 两组资料相比无统计学意义, 见表1.

1.2 方法 A组采取1.0最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉, B组采取1.5 MAC七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉, 具体如下: (1)入室后, 开放外周静脉, 生命体征监护仪(CARESCAPE Monitor B650型)监测生命体征, 面罩吸氧; (2)麻醉诱导: 依次静注(30-40) mg/kg盐酸右美托酸咪定、(0.2-0.4) μg/kg舒芬太尼、0.15 mg/kg顺式阿曲库铵、(1.5-2.0) mg/kg丙泊酚, 通气5 min后经口插入导管, 连接呼吸机, 呼吸频率12次/min, 氧流量6.0 L/min, 潮气量8.0 mL/kg, 并根据呼气末二氧化碳($P_{ET}CO_2$)对其进行调节, 呼吸频率调节范围12-16次/min, 潮气量调节范围(6.0-10.0) mL/kg; (3)麻醉维持: 启动七氟烷挥发罐, 初设浓度8.0%, 待呼气末达预定浓度后, 按需对七氟烷挥发浓度进行调控, 使其维持预定浓度. A组C_{ET}Sev为1.0 MAC, B组C_{ET}Sev为1.5 MAC. 氧流量调为2.0 L/min. 泵注瑞芬太尼, 初设12 μg/(kg/h), 按手术情况调节泵注速度, 范围4-20 μg/(kg/h); (4)麻醉维持过程中, 若脑电双频指数(bispectral ndex, BIS)＞60, 单次推注1.0 mg/kg丙泊酚, 并改为丙泊酚静吸复合麻醉. 术毕, 关闭七氟烷挥发罐, 同时将氧流量调至6.0 L/min.

1.3 观察指标 (1)麻醉质量评价: 记录术中瑞芬太尼调整次数及对应患者数量. 术中根据具体情况调节麻醉所用药量和泵入速度, 当需要降压(如手术操作刺激增大)时, 可调节瑞芬太尼泵入速度; (2)血流动力学: 记录两组术前访视(T0)、麻醉诱导前(T1)、插管后(T2)、呼气末七氟烷达预设浓度后(T3)、切皮时(T4)、手术30 min时(T5)、拔管时(T6)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和心率(heart rate, HR); (3)脑氧代谢: T1、T2、T3、T4、T5、T6时采集患者颈静脉血进行血气分析, 计算脑氧摄取率(cerebral O_2 extraction rate, $CERO_2$)、颈静脉血氧含量(blood oxygen saturation of jugular vein, $SjvO_2$)变化情况; (4)麻醉维持期间不良事件: 包括自主反应、心动过缓、高低血压、躯体反应、心动过速; (5)麻醉苏醒情况: 统计两组听从指令睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间、出室时间.

统计学处理 数据分析采用SPSS 23.0软件包, 计量资料(mean±SD)表示, t检验, 计数资料n(%)表示, χ^2检验, P＜0.05即差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术中瑞芬太尼调整情况 麻醉维持期间, A组瑞芬太尼泵注速度调整率32.56%低于B组调整率67.44%, 差异有统计学意义(P＜0.05), 见表2.

2.2 术中血流动力学变化 全身麻醉下A组、B组各时间点HR、MAP平均值相比, 无显著差异, 两组T2、T3、T4、T5时两组HR、MAP均低于T0时(P＜0.05), 且两组HR、MAP平均值均在正常范围内, 详见表3、图1.

2.3 脑氧代谢指标 A组、B组各时间点$CERO_2$、$SjvO_2$相比, 无显著差异, 两组T2、T3、T4、T5、T6时$CERO_2$均低于T1时, $SjvO_2$均高于T1(P＜0.05), 详见表4、图2.

2.4 麻醉维持期间不良事件 两组心动过缓、高血压、心动过速发生率相比, 无显著差异, A组低血压发生率低于B组(P＜0.05), 见表5. 且两组均无自主反应和躯体反应.

2.5 麻醉苏醒时间 A组听从指令睁眼、自主呼吸恢复、拔管及出室时间均短于B组, 差异有统计学意义(P＜0.05), 见表6.

3 讨论

消化道肿瘤手术操作时间长, 组织创伤面积大, 出血量多, 患者术中血流动力学变化明显[5], 因此手术过程中麻醉不仅需达到手术所需麻醉深度, 还要稳定血流动力学, 减轻手术应激, 促使患者术后快速苏醒.

七氟烷是一种吸入性全麻药物, 血/气分配系数为0.63, 药物停止后可迅速苏醒, 并随年龄增加, MAC逐渐下降, 新生儿3.2%左右, 儿童2.5%, 成人仅2.0%左右[6]. MAC属于吸入麻醉中的重要概念, 大气压下, 氧气与麻药同时吸入时, 能使1/2的病患在切皮刺激下无体动, 此刻肺泡内药物浓度即为最低肺泡有效浓度(MAC)[7,8]. 但MAC水平受多种因素影响, 如年龄、体温、PaO_2、$PaCO_2$、酸碱平衡等[9]. 因此, 本研究纳入病例均为ASA Ⅲ级以内的无其他严重疾病的消化道肿瘤患者, 在麻醉维持期间, 本研究通过七氟烷浓度调节, 使A组呼气末浓度稳定在1.0 MAC(2.0%), B组稳定在1.5 MAC(3.0%), 期间行BIS、生命体征监测, 以综合评估麻醉深度和麻醉质量. 术中两组患者BIS均维持于40-60间, 提示1.0 MAC、1.5 MAC七氟烷均能满足消化道肿瘤根治术要求的全麻镇静程度. 同时, 在整个手术过程中, 本研究通过瑞芬太尼泵注速度调节和适当使用药物进行处

表 1 资料比较

项目	A组(n = 43)	B组(n = 43)	$u/t/\chi^2$	P
性别(男/女)	23/20	25/18	0.189	0.664
年龄(岁)	59.83 ± 9.10	62.00 ± 8.96	1.114	0.268
疾病类型			0.811	0.667
胃癌	18(41.86)	16(37.21)		
食管癌	15(34.88)	19(44.19)		
结直肠癌	10(23.26)	8(18.60)		
临床分期			2.279	0.131
II	18(41.86)	25(58.14)		
III	22(51.16)	21(48.84)		
身高(cm)	166.85 ± 7.10	168.36 ± 6.78	1.009	0.316
体重(kg)	63.65 ± 5.32	66.10 ± 6.69	1.857	0.067

理, 术中A组、B组各时间点HR、MAP平均值相比, 无显著差异, 且HR、MAP均在正常范围内, 即MAP在(60-100) mmHg内, HR在(50-90)次/min, 血流动力学无大幅度波动, 且无自主、躯体反应发生. 由此, 本研究证实, 1.0 MAC、1.5 MAC七氟烷均可满足消化道肿瘤根治术的麻醉维持需要, 达到了较为满意的手术麻醉维持效果. 有研究指出, 外科手术采取全凭吸入麻醉时患者所需吸入性麻醉气体药物浓度通常为(1.5-2.0) MAC, 但也因患者病情及合并用药等因素出现一定差异[10,11]. 瑞芬太尼是临床应用较为广泛的μ受体激动剂, 其有效成分酯键会被血浆内非特异性酯酶快速水解, 药物清除率不受患者肝肾功能影响, 停药后药效消除快, 不会产生蓄积作用[12,13]. 以往研究发现[14,15], 瑞芬太尼与催眠、镇静类药物联用可发挥协同作用, 尤其与吸入性麻醉药物配伍时, 能明显降低吸入性麻醉药MAC. 因此, 在本研究麻醉方案中, 麻醉诱导时采用顺式阿曲库铵、舒芬太尼及盐酸右美托酸咪定, 在麻醉维持期间复合瑞芬太尼, 上述麻醉药物均能协同七氟烷发挥麻醉镇静、镇痛作用, 因此(1.0-1.5) MAC的七氟烷既能产生较好的麻醉维持效果. 同时, 本研究也进一步证实, 1.0 MAC、1.5 MAC七氟烷均能达到消化道肿瘤根治术的麻醉维持要求. 在此基础上本研究发现, 两组心动过缓、高血压、心动过速发生率相比, 无显著差异, 但B组低血压发生率高于A组(P < 0.05), 通过血管活性药物使用或瑞芬太尼泵注速度调节, 低血压状态能在(30-60) s内被纠正, 术中低血压问题并未对患者产生不良影响. 此外, 本研究发现, 麻醉维持期间, A组需调整瑞芬太尼泵注速度患者的占比32.56%明显低于B组67.44%(P < 0.05). 由此可见, 1.0 MAC、1.5 MAC七氟烷均能满足消化道肿瘤根治术麻醉维持需求, 但相比1.5 MAC, 1.0 MAC的七氟烷麻醉质量更好. 另外, 多数综合医院面临手术室资源缺乏、床位紧张状况[16]. 本研究证实, 麻醉苏醒期A组听从指令睁眼、自主呼吸恢复、拔管及出室时间均短于B组(P < 0.05), 进一步说明1.0 MAC七氟烷麻醉苏醒时间更短, 可缩短麻醉管理时间, 提升手术室利用率, 加速临床周转.

研究报道, 采用七氟烷麻醉患者, 术后不仅苏醒快, 还具有对颅内影响小等优点, 可在一定程度上保持患者脑血流的自主调节功能[17,18]. 不同浓度七氟烷度对患者脑代谢的影响是否存在差异需进一步探究. $SjvO_2$是脑代谢重要指标, 可准确反映全脑氧供需平衡, 而术中$SjvO_2$监测可及时发现患者脑组织缺血问题[19]. 通常认为, $SjvO_2$ < 50%即脑灌流不足, < 40%即全脑缺血[20]. $CERO_2$是反映脑氧供的另一指标, 可反映人脑组织从血流中摄氧比例, 在吸入纯氧条件下, 患者脑氧供通常保持不变[21]. 本研究发现, 两组T2、T3、T4、T5、T6时$CERO_2$均低于T1时, $SjvO_2$高于T1(P < 0.05), 且其各时间点$CERO_2$、$SjvO_2$相比, 无显著差异, 表明1.0 MAC、1.5 MAC七氟烷均可对消化道肿瘤根治术患者脑氧代谢发挥积极作用, 减轻手术或麻醉刺激对神经功能的影响.

4 结论

综上所述, 1.0 MAC、1.5 MAC七氟烷均能满足消化道肿瘤根治术的麻醉维持需求, 对脑氧代谢产生积极作用, 但1.0 MAC七氟烷能提供更好的麻醉维持质量, 可明显提高苏醒质量, 缩短麻醉苏醒时间, 有利于加快临床周转. 但本研究存在一定局限, 如本研究纳入病例均为消化道肿瘤患者, 并未涉及其他部位肿瘤患者, 因此本研究结果并不全面, 对其他类型肿瘤人群还需进一步验证.

文章亮点

实验背景

消化道肿瘤根治术一直是主要治疗手段, 但该术操作时

表 2　术中瑞芬太尼调整情况*n*(%)

组别	*n*	1次	2次	3次	≥4次	发生率
A组	43	9(20.93)	4(9.30)	1(2.33)	0(0.00)	14(32.56)
B组	43	15(34.88)	8(18.60)	4(9.30)	2(4.65)	29(67.44)
χ^2						10.465
P						0.001

表 3　两组生理指标比较(mean ± SD)

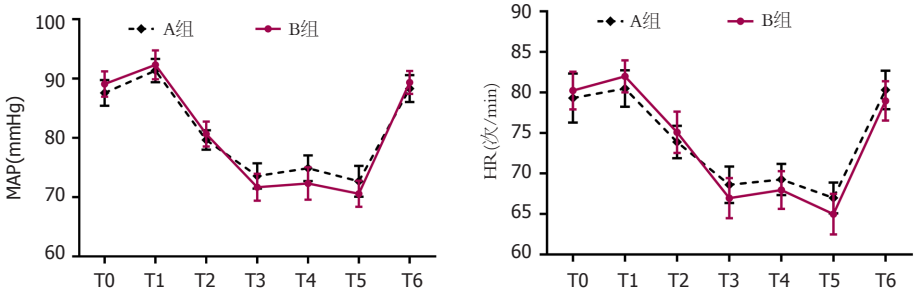
项目	组别	*n*	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
MAP(mmHg)	A组	43	87.58 ± 7.10	91.36 ± 6.45	79.64 ± 5.33[a]	73.58 ± 6.96[a]	74.88 ± 7.10[a]	72.69 ± 8.47[a]	88.32 ± 7.39
	B组	43	89.10 ± 6.98	92.33 ± 7.97	80.65 ± 6.77[a]	71.69 ± 7.35[a]	72.33 ± 8.96[a]	70.58 ± 7.12[a]	89.35 ± 6.24
	t		1.022	0.896	0.785	1.224	1.463	1.250	0.698
	P		0.310	0.374	0.412	0.224	0.147	0.215	0.487
HR(次/min)	A组	43	79.32 ± 6.85	80.48 ± 7.35	73.89 ± 6.54[a]	68.62 ± 7.35[a]	69.25 ± 6.29[a]	66.98 ± 6.17[a]	80.32 ± 7.77
	B组	43	80.32 ± 7.54	81.98 ± 6.45	75.10 ± 8.35[a]	66.97 ± 8.10[a]	67.96 ± 7.56[a]	64.99 ± 8.13[a]	78.97 ± 7.94
	t		0.644	1.006	0.748	0.989	0.860	1.279	1.102
	P		0.522	0.317	0.457	0.325	0.392	0.205	0.289

[a]*P* < 0.05, 与同组T0时相比; MAP: 平均动脉压; HR: 心率; T0: 术前访视; T1: 麻醉诱导前; T2: 插管后; T3: 呼气末七氟烷达预设浓度后; T4: 切皮时; T5: 手术30 min时; T6: 拔管时.

表 4　两组脑氧代谢指标比较(mean ± SD, %)

项目	组别	*n*	T1	T2	T3	T4	T5	T6
$CERO_2$	A组	43	43.56 ± 6.47	40.65 ± 6.44[a]	38.12 ± 7.85[a]	36.21 ± 5.97[a]	35.78 ± 6.10[a]	40.85 ± 7.64[a]
	B组	43	42.10 ± 7.32	40.10 ± 8.12[a]	37.55 ± 6.96[a]	35.15 ± 7.67[a]	37.22 ± 8.10[a]	39.64 ± 6.96[a]
	t		0.980	0.346	0.356	0.715	0.931	0.768
	P		0.330	0.731	0.723	0.477	0.354	0.445
$SjvO_2$	A组	43	53.24 ± 5.10	58.96 ± 6.77[a]	73.24 ± 8.10[a]	71.18 ± 7.26[a]	72.96 ± 6.87[a]	56.75 ± 7.12[a]
	B组	43	55.01 ± 6.87	60.11 ± 7.69[a]	72.98 ± 9.47[a]	70.65 ± 6.87[a]	73.20 ± 8.46[a]	58.92 ± 6.74[a]
	t		1.357	0.736	0.137	0.348	0.144	1.438
	P		0.179	0.464	0.892	0.729	0.886	0.154

[a]*P* < 0.05, 与同组T1时相比; $CERO_2$: 脑氧摄取率; $SjvO_2$: 颈静脉血氧含量; T0: 术前访视; T1: 麻醉诱导前; T2: 插管后; T3: 呼气末七氟烷达预设浓度后; T4: 切皮时; T5: 手术30 min时; T6: 拔管时.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1039 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

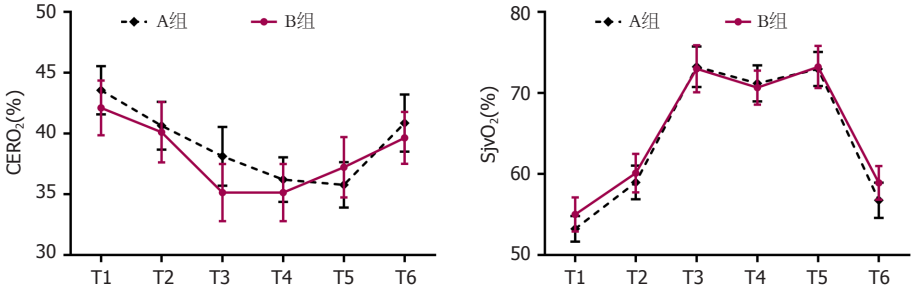
图 1　各时间点MAP、HR变化. MAP: 平均动脉压; HR: 心率.

表 5　麻醉维持期间不良事件发生情况, *n*(%)

组别	*n*	心动过缓	高血压	低血压	心动过速
A组	43	7(16.28)	8(18.60)	11(25.58)	9(20.93)
B组	43	9(20.93)	7(16.28)	24(55.81)	9(20.93)
χ^2		0.307	0.081	8.142	0.000
P		0.579	0.776	0.004	1.000

表 6　麻醉苏醒时间(mean ± SD, min)

组别	*n*	听从指令睁眼	自主呼吸恢复	拔管	出室
A组	43	11.58 ± 1.36	10.12 ± 1.24	12.58 ± 1.48	36.14 ± 6.79
B组	43	15.98 ± 1.74	13.67 ± 1.48	18.10 ± 2.32	48.64 ± 6.10
t		13.065	12.057	13.154	8.980
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1039 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　各时间点$CERO_2$、$SjvO_2$变化. $CERO_2$: 脑氧摄取率; $SjvO_2$: 颈静脉血氧含量.

间长、手术刺激大、麻醉药物用量大, 且药物代谢缓, 引起麻醉苏醒延迟. 瑞芬太尼、七氟烷二者复合能为患者提供充分的镇痛、镇静效果. 但该麻醉方案应用于消化道肿瘤及两种麻醉药物如何配伍能进一步提高麻醉质量.

实验动机

本研究通过比较不同浓度七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉对消化道肿瘤根治术患者术中血流动力学、术后麻醉恢复的影响, 以期为临床应用和推广提供参考.

实验目标

通过观察术中血流动力学、术后麻醉恢复情况寻求七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉在消化道肿瘤根治术中最佳最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)浓度, 为消化道肿瘤手术麻醉工作提供试验依据.

实验方法

选取2020-01/2021-12我院行消化道肿瘤根治术患者86例, 随机数字表法分为两组, 每组43例. A组采取1.0最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉, B组采取1.5 MAC七氟烷瑞芬太尼静吸复合麻醉. 观察两组麻醉质量、术中血流动力学[平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)]、不同时间点脑氧代谢[脑氧摄取率(cerebral O_2 extraction rate, $CERO_2$)、颈静脉血氧含量(blood oxygen saturation of jugular vein, $SjvO_2$)], 统计麻醉维持期间不良事件及术后麻醉恢复情况.

实验结果

麻醉维持期间, A组、B组均为维持各时间点HR、MAP、$CERO_2$、$SjvO_2$平稳; 但A组(1.0 MAC七氟烷)瑞芬太尼泵注速度调整率、低血压发生率均明显低于B组(1.5 MAC七氟烷); 1.0 MAC七氟烷组麻醉苏醒期患者听从指令睁眼、自主呼吸恢复、拔管及出室时间更有优势.

实验结论

1.0 MAC七氟烷能提供更好的麻醉维持质量, 以减少麻

醉维持期间瑞芬太尼速度调整次数, 且脑氧代谢影响小, 可明显提高苏醒质量, 缩短麻醉苏醒时间, 有利于加快临床周转.

展望前景

1.0 MAC、1.5 MAC七氟烷均可对消化道肿瘤根治术患者脑氧代谢发挥积极作用, 减轻手术或麻醉刺激对神经功能的影响, 但瑞芬太尼泵注速度调整率、低血压发生率、麻醉苏醒时间具有明显优势, 本研究设计合理, 数据详实, 尤其临床麻醉用药准确性和临床观察指标切合实际, 值得推广继承和研究. 瑞芬太尼、1.0 MAC七氟烷二者复合能为患者提供充分的镇痛、镇静效果. 该麻醉方案应用于消化道肿瘤及配伍方案能进一步提高麻醉质量, 对临床具有借鉴意义.

5 参考文献

1 Saito J, Masters J, Hirota K, Ma D. Anesthesia and brain tumor surgery: technical considerations based on current research evidence. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32: 553-562 [PMID: 31145197 DOI: 10.1097/ACO.0000000000000749]

2 Zhu Y, Wang F, Zhu T. Anesthesia and Circulating Tumor Cells: Comment. *Anesthesiology* 2021; 134: 506-507 [PMID: 33404624 DOI: 10.1097/ALN.0000000000003668]

3 Wang W, Xiao J, Shen S, Wang S, Chen M, Hu Y. Emerging effect of anesthesia on post-operative tumor recurrence and metastasis. *J Int Med Res* 2019; 47: 3550-3558 [PMID: 31296069 DOI: 10.1177/0300060519861455]

4 宋村笛, 姜虹. 七氟烷复合瑞芬太尼对腹腔镜子宫切除术患者应激指标与麻醉效果的影响. 医学综述 2020; 26: 2070-2074, 2080 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.10.038]

5 王东琴, 霍浩然, 张欣, 韩新峰, 房娉平. 腹腔镜消化道肿瘤根治性术及腔内热灌注化疗联合术后生物免疫治疗对消化道肿瘤患者安全性和生活质量的影响. 临床和实验医学杂志 2021; 20: 1283-1287 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.12.014]

6 吴振宇, 杨洋, 林夏妃, 朱宇航, 张超, 朱昭琼. 七氟烷对衰老模型大鼠认知功能及海马α7nAChR的影响. 医学研究生学报 2020; 33: 341-347 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.04.002]

7 Reed R, Doherty T. Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. *Res Vet Sci* 2018; 118: 27-33 [PMID: 29421482 DOI: 10.1016/j.rvsc.2018.01.009]

8 白玉, 李长生, 卢锡华, 周一, 缪长虹. 地氟烷和七氟烷麻醉对长时间肿瘤手术后苏醒的影响. 中华医学杂志 2020; 100: 2278-2282 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200422-01273]

9 Columbano N, Duffee LR, Melosu V, Scanu A, Dore S, Sotgiu G, Driessen B, Careddu GM. Determination of minimum alveolar concentration and cardiovascular effects of desflurane in positive-pressure ventilated sheep. *Am J Vet Res* 2018; 79: 727-732 [PMID: 29943635 DOI: 10.2460/ajvr.79.7.727]

10 陈冠文, 杨广生, 梁金华, 梁万益, 陈秋成, 黄肖娟. 七氟醚吸入麻醉和丙泊酚全凭静脉麻醉对单肺通气患者脑氧饱和度及血流动力学的影响. 中国药物与临床 2020; 20: 4003-4005 [DOI: 10.11655/zgywylc2020.23.056]

11 陶文辉, 丁盼盼, 涂茂勇, 张庆. 亚临床剂量氯胺酮在小儿麻醉中对七氟烷MAC和拔管EC50的影响. 广东医学 2020; 41: 1811-1813, 1817 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20193552]

12 Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology* 2018; 134: 121-132 [PMID: 29042317 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016]

13 Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Herrador C, Belmonte C, Román M, Alday E, Koller D, Zubiaur P, Mejía G, Hernández-Martínez M, Abad-Santos F. Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 321-329 [PMID: 30281924 DOI: 10.1111/bcpt.13141]

14 Sun S, Wang J, Bao N, Chen Y, Wang J. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl as local anesthetic adjuvants in spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 3413-3424 [PMID: 29238167 DOI: 10.2147/DDDT.S146092]

15 李真, 杨海龙. 单纯靶控输注不同浓度瑞芬太尼对Narcotrend脑电监测结果的影响. 实用临床医药杂志 2018; 22: 10-13 [DOI: 10.7619/jcmp.201819003]

16 贺吉群, 谢伏娟, 彭罗方, 肖映平, 林莉, 闫晓晨, 成鹏飞. 新型冠状病毒肺炎疫情期间综合医院手术室的规范化管理. 护理学杂志 2020; 35: 31-33 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.14.031]

17 Liang TY, Peng SY, Ma M, Li HY, Wang Z, Chen G. Protective effects of sevoflurane in cerebral ischemia reperfusion injury: a narrative review. *Med Gas Res* 2021; 11: 152-154 [PMID: 34213497 DOI: 10.4103/2045-9912.318860]

18 刘勇攀, 龚小芳. 右美托咪定对七氟醚吸入麻醉诱导行颅脑手术围术期脑保护作用的影响: 随机对照试验. 中国组织工程研究 2020; 24: 5688-5694 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2928]

19 袁华平, 刘艳军, 陈春, 侯俊. 七氟烷和丙泊酚麻醉对体外循环脑氧代谢及术后认知功能的比较. 医药导报 2016; 35: 349-352 [DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.04.006]

20 幸泽艇, 王梅, 王万辉, 彭道珍, 钟茂林, 叶军明. 原发性肝癌切除术中短时间控制性低中心静脉压应用效果及对患者脑代谢的影响. 山东医药 2020; 60: 67-70 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.20.018]

21 Yu Y, Yang Y, Tan H, Boukhali M, Khatri A, Yu Y, Hua F, Liu L, Li M, Yang G, Dong Y, Zhang Y, Haas W, Xie Z. Tau Contributes to Sevoflurane-induced Neurocognitive Impairment in Neonatal Mice. *Anesthesiology* 2020; 133: 595-610 [PMID: 32701572 DOI: 10.1097/ALN.0000000000003452]

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12月8日; 30(23): 1046-1050

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1046

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

病例报告 CASE REPORT

脾动脉假性动脉瘤破裂致上消化道大出血1例

周 密, 何 蕾, 陈娅琦, 曾 亚, 申月明

周密, 何蕾, 湖南中医药大学研究生院 湖南省长沙市 410208

陈娅琦, 曾亚, 申月明, 南华大学附属长沙中心医院消化内科 湖南省长沙市 410208

周密, 硕士研究生, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 周密收集病例资料、查阅文献、撰写论文; 何蕾提供影像图片; 陈娅琦、曾亚、申月明负责论文审查.

通讯作者: 申月明, 主任医师, 410208, 湖南省长沙市韶山南路161号, 南华大学附属长沙中心医院消化内科. 2018050504@usc.edu.cn

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-10-25
接受日期: 2022-11-24
在线出版日期: 2022-12-08

Massive upper gastrointestinal bleeding caused by splenic artery pseudoaneurysm rupture: A case report

Mi Zhou, Lei He, Ya-Qi Chen, Ya Zeng, Yue-Ming Shen

Mi Zhou, Lei He, Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Ya-Qi Chen, Ya Zeng, Yue-Ming Shen, Changsha Central Hospital Affiliated to University of South China, Changsha 410208, Hunan Province, China

Corresponding author: Yue-Ming Shen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Changsha Central Hospital Affiliated to University of South China, No. 161 Shaoshan South Road, Changsha 410208, Hunan Province, China. 2018050504@usc.edu.cn

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-10-25
Accepted: 2022-11-24
Published online: 2022-12-08

Abstract

BACKGROUND

Upper gastrointestinal (UGI) bleeding secondary to a ruptured splenic artery pseudoaneurysm (SAP) is a rare but life-threatening condition. Owing to the low prevalence, it remains a diagnostic and therapeutic challenge. When patients are admitted to the hospital with UGI bleeding, it is easy to overlook the cause of SAP rupture.

CASE SUMMARY

We report the case of a 65-year-old man who was admitted to our hospital with hematemesis. By endoscopic inspection and imaging examination, he was diagnosed with a ruptured SAP that caused UGI bleeding. He underwent surgery and was discharged 20 d after surgery. Now, he has good quality of life, with no incidents of hematemesis or melena.

CONCLUSION

We have documented a case of SAP rupture of unknown etiology, in which the ruptured SAP caused a gastric fistula that eventually resulted in massive UGI bleeding. Through timely diagnosis and treatment, the patient's life was saved. Therefore, even if patients with acute UGI bleeding have no previous history of pancreatic disease, abdominal trauma, *etc.*, it is still suggested that SAP be considered as a differential diagnosis. Once SAP is found, a prompt diagnosis and urgent treatment strategy should be employed to achieve good results.

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

Key Words: Splenic artery pseudoaneurysm; Upper gastrointestinal bleeding; Case report

Citation: Zhou M, He L, Chen YQ, Zeng Y, Shen YM. Massive upper gastrointestinal bleeding caused by splenic artery pseudoaneurysm rupture: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(23): 1046-1050
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1046.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1046

摘要

背景

脾动脉假性动脉瘤(splenic artery pse-udoaneurysm, SAP)破裂导致上消化道出血是一种罕见但危及生命的情况. 由于发病率低, 其诊断及治疗仍然是一个挑战. 当患者以上消化道出血入院时, 极易忽视SAP破裂这一病因.

病历简介

本文报道了一例65岁男性因呕血入院. 经内镜检查和影像学检查, 他被诊断为SAP破裂导致上消化道出血. 他接受了手术治疗, 并于术后20 d出院. 目前, 患者生活质量良好, 无呕血及黑便.

结论

在本病例中, 发现了一例未知病因的SAP, 其破裂致胃瘘, 最终导致上消化道大出血, 通过及时诊治, 挽救了患者的生命. 因此即使患者既往无胰腺疾病、创伤史等, 我们仍然建议, 急性上消化道出血患者应考虑SAP的鉴别诊断. 同时, 一旦发现SAP, 应采取及时诊断和紧急治疗策略, 以取得良好效果.

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

关键词: 脾动脉假性动脉瘤; 上消化道出血; 病例报道

核心提要: 本文报道了一例脾动脉假性动脉瘤(splenic artery pseudoaneurysm, SAP)破裂形成胃瘘, 最终导致上消化道大出血的罕见病例. 本病例强调了SAP破裂早期诊断、治疗的重要性, 为上消化道出血的寻因及SAP的诊治提供了一些见解及新的思路.

文献来源: 周密, 何蕾, 陈娅琦, 曾亚, 申月明. 脾动脉假性动脉瘤破裂致上消化道大出血1例. 世界华人消化杂志 2022; 30(23): 1046-1050
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i23/1046.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i23.1046

0 引言

脾动脉瘤(splenic artery aneurysm, SAA)是一种罕见的疾病, 是仅次于主动脉瘤及髂动脉瘤第三常见的动脉瘤, 可分为假性动脉瘤及真性动脉瘤, 其中假性动脉瘤比真性动脉瘤更为少见, 且其破裂出血致上消化道出血风险大, 若诊治不及时, 死亡率极高. 但由于脾动脉假性动脉瘤(splenic artery pseudoaneurysm, SAP)的罕见性, 及临床医生对其认识较少, 常有漏诊及误诊的可能, 因此对上消化道出血的病因分析中, 应考虑到SAP破裂可能, 做到及时诊治, 为患者争取良好预后.

1 病例报告

1.1 病情简介 患者, 男性, 65岁, 因“呕血半天”入院, 入院半天前突发呕血, 为鲜红色, 量约50 mL, 伴有腹胀、头晕、乏力、大汗症状. 既往史: 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 长期服用硫酸氢氯吡格雷片抗血小板聚集治疗. 曾行胆囊切除术, 无其他基础疾病史. 个人史: 吸烟50年, 平均20支/d, 尚未戒烟, 否认饮酒史.

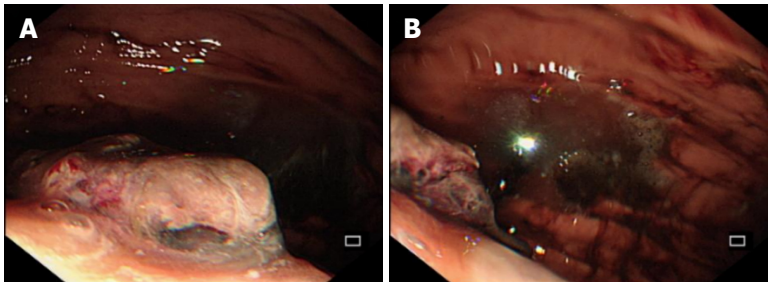
1.2 病情演变及实验室、影像学检查 入我院急诊后解黑便3次, 总量约250 g, 急诊腹部电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫: 胃小弯-胰腺间隙处肿瘤性病变(合并出血). 遂予以质子泵抑制剂抑酸、止血、输血等对症支持治疗, 为进一步治疗以上消化道出血收住院. 入院后体格检查: 心率: 94次/分, 血压: 129/72 mmHg, 贫血面容, 心脏、肺部查体无特殊, 腹部平软, 左下腹压痛, 无反跳痛, 未触及腹部包块, 肝、脾肋缘下未触及, 莫氏征阴性, 肝及肾区无叩痛, 腹部移动性浊音阴性, 肠鸣音活跃. 胃镜: 胃底黏膜隆起病变并近期出血(图1). 仍无法明确上消化出血的确切原因, 遂完善腹部增强CT: 胃小弯-胰腺间隙处见团块状软组织高密度影(图2), 与胰腺及胃壁分界不清, 胃小弯侧可见受推压, 局部胃壁连续性可见中断. 增强扫描可见该团块状影内局部脾动脉呈瘤样扩张, 最大截面27 mm×19 mm(图3), 周边团块灶可见轻度强化. 考虑SAP出血并机化侵及胃小弯形成溃疡破裂穿孔. 查血红蛋白67 g/L. 患者入院后再发呕吐鲜血数次, 总量约800 mL并血压下降(80/40 mmHg), 考虑SAP破裂并失血性休克.

2 最终诊断

脾动脉假性动脉瘤破裂; (2)上消化道出血; (3)急性失血性休克; (4)冠状动脉粥样硬化性心脏病; (5)胆囊切除术后.

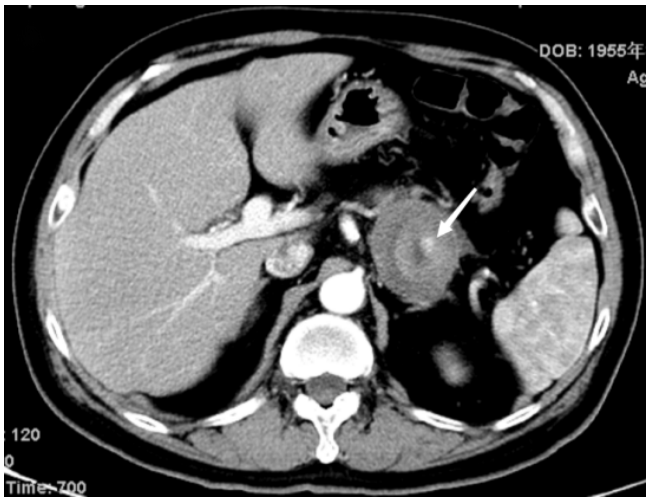
3 治疗

立即予以抗休克及外科手术治疗, 考虑到患者存在出血性休克以及需处理的胃瘘情况, 遂立即采取开放手术, 术中于胃后壁扪及隆起性病变, 中央约有溃疡3 cm破口, 可见出血, 侵及胰腺, 并包绕脾动脉形成约2.7 cm×2 cm假性动脉瘤, 术中探及胃底隆起已侵犯胰腺, 无法于胃后方显露SAP基底, 遂行全胃切除+胰体尾切除+脾切除



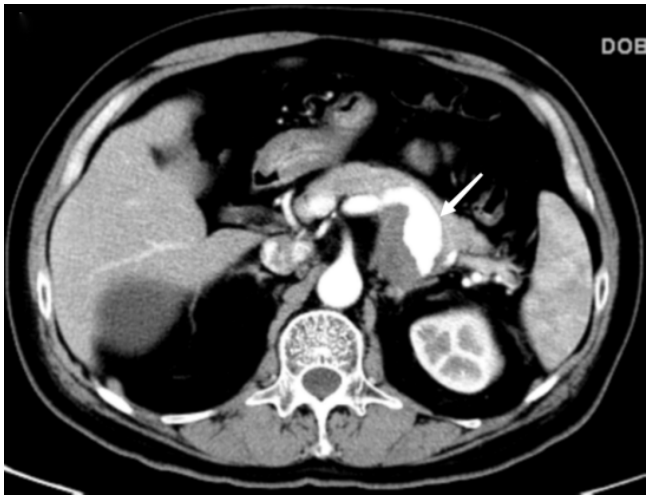
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1046 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　胃镜. A: 胃底部见一黏膜隆起性病变, 大小约5 cm, 表面可见糜烂; B: 可见溃疡面及血性胃液.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1046 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　增强CT. 白色箭头: 胃小弯-胰腺间隙处可见大小约为54 mm × 50 mm的团块状软组织高密度影, 与胰腺及胃壁分界不清. CT: 电子计算机断层扫描.



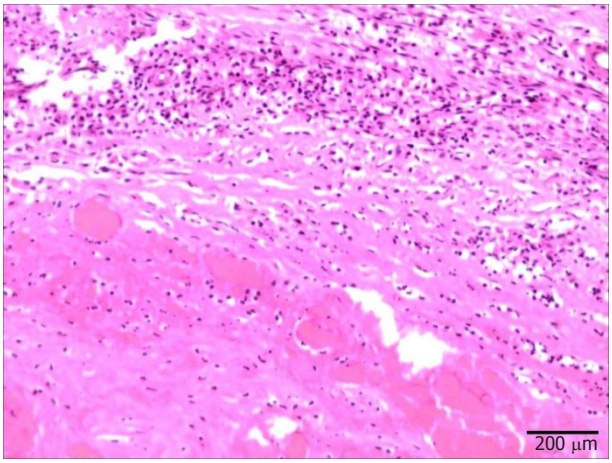
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1046 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　增强CT. 白色箭头: 可见脾动脉呈瘤样扩张, 最大截面约27 mm × 19 mm. CT: 电子计算机断层扫描.

术.

4 结果和随访

术后病检: 胃肌壁间包块, 表面胃壁急慢性炎并溃疡形成, 包块紧邻胰腺组织, 胰腺周围淋巴结反应性增生, 结合临床及影像学检查, 不除外SAP破裂改变(图4). 术后患者生命体征平稳, 予以抗感染、抑酶、补液等对症支持治疗, 患者术后恢复良好, 无消化道出血, 切口愈合良



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i23.1046 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　脾动脉假性动脉瘤病理图片(×100).

好, 于术后20 d顺利出院. 出院1年后随访, 患者现已正常生活, 无呕血、黑便、腹痛等症状.

5 讨论

SAP是一种罕见的疾病, 同时它也是是上消化道出血的罕见原因, 目前文献中报告的病例不到250例[1]. 一项对18年间梅奥诊所等三个医院所有内脏假性动脉瘤进行的回顾性分析中[2], 仅10例为SAP. SAP的主要病因是胰腺疾病(约50%), 其他原因有创伤、医源性损伤、恶性肿瘤、节段性动脉中层溶解及消化性溃疡等[2,3]. 在本例中, 患者既往无胰腺炎发作史及近期创伤等病史, 因此无法确定本例SAP的病因.

与脾真性动脉瘤不同, 超过75%的SAP有临床症状, 主要表现有腹痛、急性胃肠道出血和腹胀等[4-6]. 由于其症状缺乏特异性, 容易被误诊及漏诊, 从而无法进行及时干预. 目前血管造影(digital subtraction angiography, DSA)是诊断SAP的金标准, 它不仅可以明确其大小、位置以及毗邻关系, 并可以同时行介入治疗[7]. 而CT血管造影(computed tomography angiography , CTA)具有无创、便捷、直观的优点, 可作为血流动力学相对稳定患者的首选检查[8]. 2020-03, 美国血管外科学会(The Society for Vascular Surgery, SVS)发布的内脏动脉瘤管理临床实践指南及其他相关文献[8,9]也建议将CTA作为首选诊断工具. 此外, 除了诊断外, CTA已被确立为大多数腹部动脉疾病(包括主动脉和内脏动脉)的治疗计划和随访的金标准[10]. 由于SAP的症状缺乏特异性, 即使技术不断进步, 早期诊断率也不断增加, 到目前为止, SAP的诊断漏率仍高于50%[11].

SVS指南[9]建议无论SAP的大小, 一经确诊, 均应进行治疗. 因其大小不是决定其破裂的因素. 在Tessier等人[2]的综述中, 最小(0.3 cm)和最大(17 cm)的SAP在发现时即出现破裂, 且SAP破裂的风险很高(37%-47%), 死亡率也很高. 因此, SAP一经诊断应立即制定治疗计划. 目前手术和血管内治疗是两个主要治疗方式. 治疗方案的选择主要受到患者基础情况、动脉瘤位置、大小、毗邻关系、肝脏侧支循环、出血及并发症情况、血流动力学等因素的影响[12,13]. 具体来说, 对于介入手术失败、动脉瘤位于腹腔干附近或近脾门、巨大脾动脉瘤、合并腹部并发疾病且需在术中同时处理等情况的SAP患者, 可选择开放手术治疗. 其术式包括脾动脉瘤近端结扎、脾动脉瘤及脾脏切除、动脉瘤切除联合脾动脉重建等. 开放手术长期结果良好且疗效确切, 但手术创伤大, 风险高, 与微创治疗方案相比, 手术治疗的发病率和死亡率增加, 从10%到50%不等[6]. 与手术相关的并发症包括出血、感染、淋巴囊肿形成、神经根病、围手术期心肌梗死和死亡[14,15]. 血管内治疗具有创伤小、手术时间短、便捷、恢复快、术后并发症相对较少等优势, 常作为SAP治疗的首选方案[16]. Martin等[17]研究表明采用血管内治疗病例中仅6%的患者出现了急性胰腺炎、脾梗死、脓肿或腹膜内血肿等并发症, 并且没有住院死亡病例. 血管内治疗目前应用最广泛的方法为线圈栓塞或覆膜支架置入术[18]. 线圈栓塞适合脾动脉远端分支假性动脉瘤, 覆膜支架置入适合脾动脉主干近端假性动脉瘤, 具体视术中情况而定. 但栓塞治疗不推荐用于伴有假性囊肿的SAP, 有假性囊肿的患者栓塞治疗失败率为20%, 而接受脾切除术和远端胰腺切除术的假性囊肿患者, 没有治疗失败的病例报告[2]. 因此与假性囊肿相关的SAP最好通过手术治疗, 因为栓塞大型假性囊肿腔很困难, 但它可以作为一种急措施, 有助于最终的手术治疗. 最近, Rana等人[19]描述了一种侵入性较小的方法, 即先进行栓塞, 然后在内镜超声引导下进行胰腺假性囊肿的跨壁引流. 另外, Sawicki等人[20]认为对于累及邻近器

官的SAP患者, 手术应被视为最终的治疗方法, 以消除潜在的病因并减少进一步的发病率. 本例患者存在失血性休克、存在需同时处理的胃瘘, 遂采取开放性手术治疗. 综合其术中情况, 采取了全胃切除+胰体尾切除+脾切除术, 术后患者恢复良好, 最终顺利出院.

6 结论

本文报道的SAP破裂致上消化道出血的罕见病例, 因此, 对于上消化道出血的患者, 也应考虑到SAP破裂可能, 做到不漏诊、误诊. 临床医生需拓宽思维, 全面考虑, 为SAP破裂致上消化道出血的患者争取良好的预后.

7 参考文献

1 Liyen Cartelle A, Uy PP, Yap JEL. Acute Gastric Hemorrhage due to Gastric Cancer Eroding Into a Splenic Artery Pseudoaneurysm: Two Dangerously Rare Etiologies of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Cureus* 2020; 12: e10685 [PMID: 33133851 DOI: 10.7759/cureus.10685]

2 Tessier DJ, Stone WM, Fowl RJ, Abbas MA, Andrews JC, Bower TC, Gloviczki P. Clinical features and management of splenic artery pseudoaneurysm: case series and cumulative review of literature. *J Vasc Surg* 2003; 38: 969-974 [PMID: 14603202 DOI: 10.1016/s0741-5214(03)00710-9]

3 Madhusudhan KS, Venkatesh HA, Gamanagatti S, Garg P, Srivastava DN. Interventional Radiology in the Management of Visceral Artery Pseudoaneurysms: A Review of Techniques and Embolic Materials. *Korean J Radiol* 2016; 17: 351-363 [PMID: 27134524 DOI: 10.3348/kjr.2016.17.3.351]

4 Sano S, Ito T, Ihara N. Stent graft migration with massive hemorrhage following pancreaticoduodenectomy: A serious complication of endovascular pseudoaneurysm repair. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022; 29: e41-e43 [PMID: 35064649 DOI: 10.1002/jhbp.1116]

5 Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1211-1227 [PMID: 12479707 DOI: 10.1016/s0033-8389(02)00043-x]

6 Maatman TK, Heimberger MA, Lewellen KA, Roch AM, Colgate CL, House MG, Nakeeb A, Ceppa EP, Schmidt CM, Zyromski NJ. Visceral artery pseudoaneurysm in necrotizing pancreatitis: incidence and outcomes. *Can J Surg* 2020; 63: E272-E277 [PMID: 32436687 DOI: 10.1503/cjs.009519]

7 白丽芬, 零春润, 叶州, 王默进, 庄文. 自发性脾动脉瘤破裂致上消化道大出血一例. 中华普通外科杂志 2017; 32: 977 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.11.028]

8 廖庭海, 杨帆, 李国炜, 丰瑜, 杨大刚, 袁洪涛. 自发性脾动脉瘤破裂1例报告. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2555-2556 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.036]

9 Chaer RA, Abularrage CJ, Coleman DM, Eslami MH, Kashyap VS, Rockman C, Murad MH. The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. *J Vasc Surg* 2020; 72: 3S-39S [PMID: 32201007 DOI: 10.1016/j.jvs.2020.01.039]

10 Mascia D, Salvati S, Carta N, Kahlberg A, Santoro A, Melissano G, Chiesa R. Endovascular Oriented Classification and Treatment of Celiac Trunk Aneurysms: 10 Years Experience. *Ann Vasc Surg* 2022; 79: 219-225 [PMID: 34644646 DOI: 10.1016/j.avsg.2021.07.012]

11 Vittoria De Martini I, Pfammatter T, Puippe G, Clavien PA, Alkadhi H. Frequency and causes of delayed diagnosis of visceral artery pseudoaneurysms with CT: Lessons learned. *Eur J Radiol Open* 2020; 7: 100221 [PMID: 32099872 DOI: 10.1016/j.ejro.2020.100221]

12 Xu H, Jing C, Zhou J, Min X, Zhao J, Yang L, Ren Y. Application of interventional embolization in the treatment of iatrogenic pseudoaneurysms. *Exp Ther Med* 2020; 20: 248 [PMID: 33178346 DOI: 10.3892/etm.2020.9378]

13 Corey MR, Ergul EA, Cambria RP, English SJ, Patel VI, Lancaster RT, Kwolek CJ, Conrad MF. The natural history of splanchnic artery aneurysms and outcomes after operative intervention. *J Vasc Surg* 2016; 63: 949-957 [PMID: 26792545 DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.066]

14 He YX, Li G, Liu Y, Tang H, Chong ZY, Wu XJ, Jin X, Zhang SY, Wang M. Endovascular treatment of visceral aneurysms and pseudoaneurysms. *J Biol Regul Homeost Agents* 2021; 35: 131-140 [PMID: 33567807]

15 Shreve L, Jarmakani M, Javan H, Babin I, Nelson K, Katrivesis J, Lekawa M, Kuncir E, Fernando D, Abi-Jaoudeh N. Endovascular management of traumatic pseudoaneurysms. *CVIR Endovasc* 2020; 3: 88 [PMID: 33245433 DOI: 10.1186/s42155-020-00182-7]

16 Varnavas G, Dolapsakis C. A giant splenic artery aneurysm. *CMAJ* 2020; 192: E608 [PMID: 32575049 DOI: 10.1503/cmaj.191180]

17 Martin D, Teixeira Farinha H, Dattner N, Rotman S, Demartines N, Sauvain MO. Spontaneous non-traumatic splenic artery aneurysm rupture: a case report and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3147-3150 [PMID: 29863260 DOI: 10.26355/eurrev]

18 Venturini M, Piacentino F, Coppola A, Bettoni V, Macchi E, De Marchi G, Curti M, Ossola C, Marra P, Palmisano A, Cappelli A, Basile A, Golfieri R, Cobelli F, Piffaretti G, Tozzi M, Carcano G, Fontana F. Visceral Artery Aneurysms Embolization and Other Interventional Options: State of the Art and New Perspectives. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34200171 DOI: 10.3390/jcm10112520]

19 Rana SS, Kumar A, Lal A, Sharma R, Kang M, Gorsi U, Gupta R. Safety and efficacy of angioembolisation followed by endoscopic ultrasound guided transmural drainage for pancreatic fluid collections associated with arterial pseudoaneurysm. *Pancreatology* 2017; 17: 658-662 [PMID: 28843715 DOI: 10.1016/j.pan.2017.08.002]

20 Sawicki M, Marlicz W, Czapla N, Łokaj M, Skoczylas MM, Donotek M, Kołaczyk K. Massive Upper Gastrointestinal Bleeding from a Splenic Artery Pseudoaneurysm Caused by a Penetrating Gastric Ulcer: Case Report and Review of Literature. *Pol J Radiol* 2015; 80: 384-387 [PMID: 26309450 DOI: 10.12659/PJR.894465]

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12月8日; 30(23): 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 12 月 28 日　　第 30 卷　　第 24 期　　(Volume 30 Number 24)



24/2022

《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 24>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年十二月二十八日 第三十卷 第二十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年12月28日 第30卷 第24期 (总第716期)

述评

1051 肠易激综合征低度炎症研究进展

池肇春

临床研究

1066 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床效果

苏荣芝, 陈艳敏

文献综述

1074 十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展

李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青

临床实践

1079 幽门螺杆菌感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响

陈进强, 马佳红

1086 单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白-1联合外周血铁蛋白在诊断和评估药物性肝损伤中的价值

鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘媛

病例报告

1095 直肠恶性肿瘤并发肛周坏死性筋膜炎患者1例

陈光华, 王燕, 张如洁, 冷冬玲, 李璐

消　　息

1065 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1094 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

唐鲁, 博士、副主任护师、副教授、硕士生导师. 解放军第九六〇医院口腔科护士长, 兼中华护理学会口腔科护理专委会青委副组长、山东省护理学会口腔护理专委会副主任委员、山东省口腔医学会口腔护理分会副主任委员, 《世界华人消化杂志》、《护理学杂志》审稿人. 研究方向为外科护理教育、疼痛管理, 主持或参与国家及省部级基金8项. 主编、副主编专著各1部, 参编7部. 以第一或共同第一作者发表SCI论文7篇, 以第一或通讯作者发表核心期刊论文40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 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 2022-12-28
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 24 December 28, 2022

EDITORIAL

1051 Progress in research of low-grade inflammation in irritable bowel syndrome
Chi ZC

CLINICAL RESEARCH

1066 Clinical effects of peroral endoscopic myotomy in treatment of achalasia
Su RZ, Chen YM

REVIEW

1074 Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure
Li SL, Zheng SQ, Tang YZ, Liu HM, Mao Q

CLINICAL PRACTICE

1079 Correlation of *Helicobacter pylori* infection with Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer: Effect on tumor aggressiveness
Chen JQ, Ma JH

1086 Value of combined detection of peripheral blood monocyte chemotactic protein-1, high mobility group protein-1, and ferritin in diagnosis and assessment of drug-induced liver injury
Lu HL, Ni HM, Zhang YD, Liu Y

CASE REPORT

1095 Rectal malignant tumor complicated with perianal necrotizing fasciitis: A case report
Chen GH, Wang Y, Zhang RJ, Leng DL, Li L

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lu Tang, PhD, Associate Senior Nurse, Associate Professor and Supervisor of Postgraduate, Department of Stomatology, 960 Hospital, People's Liberation Army, No. 25 Normal Road, Tianqiao District, Jinan 250031, Shandong Province, China. tanglu_office@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: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 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12月28日; 30(24): 1051-1065

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1051

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

述评 EDITORIAL

肠易激综合征低度炎症研究进展

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, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

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

收稿日期: 2022-11-14
修回日期: 2022-11-28
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2022-12-28

Progress in research of low-grade inflammation in irritable bowel syndrome

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: 2022-11-14
Revised: 2022-11-28
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2022-12-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common intestinal disease with a prevalence of 10%-15%. However, its pathophysiology is still not completely clear, and it has long been considered as a functional disease. In recent years, it has been found that low-grade inflammation plays a pathogenic role in IBS. Studies have confirmed that there is persistent mucosal inflammation at the microscopic and molecular levels. This review discusses the evidence, role, and clinical relevance of mucosal inflammation in IBS. In addition to mucosal inflammation, neuroinflammation may lead to changes in neuroendocrine pathways and glucocorticoid receptor genes through the "gut-brain" axis, and thus cause IBS through proinflammatory phenotype and hypothalamic pituitary adrenal axis and 5-hydroxytryptamine dysfunction. The observation that IBS patients can benefit from anti-inflammatory therapy also confirms that IBS is associated with inflammation.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Inflammation; Low-grade inflammation; Pathogenesis; Anti inflammatory treatment

Citation: Chi ZC. Progress in research of low-grade inflammation in irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(24): 1051-1065
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1051.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1051

摘要

肠易激综合征是常见的肠道疾病, 患病率在10%-15%. 在西方欧美国家的流行率约为10%-20%. 但其病理生理学一直不完全清楚, 长期以来认为是一种功能性疾病. 近十几年来逐渐发现低度炎症在肠易激症中起致病作用, 研究证实在微观和分子水平上存在持续的黏膜炎症. 本综述旨在讨论与肠易激征中黏膜炎症存在的大量证据, 其在肠易激症中的作用及其临床相关性. 除了黏膜炎症外, 神经炎症可能通过"肠-脑"轴导致神经内分泌途径和糖皮质激素受体基因的改变, 通过促炎表型和下丘脑-垂体-肾上腺轴和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)功能失调而引起肠易激综合征. 在临床上应用抗炎治疗获益, 反过来也证实肠易激综合征与炎症相关.

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

关键词: 肠易激综合征; 炎症; 低度炎症; 发病机制; 抗炎治疗

核心提要: 本文列举低度炎症引起肠易激综合征的证据与机制, 介绍当前肠易激综合征抗炎治疗的方法和现状.

文献来源: 池肇春. 肠易激综合征低度炎症研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1051–1065
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1051.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1051

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的肠道疾病, 其特征是慢性腹痛或不适以及排便习惯改变. 病因可能是多因素的, 包括下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus pituitary adrenal gland, HPA)轴失调、神经内分泌改变和内脏超敏反应, 导致腹痛和肠道运动紊乱的标志性症状. 慢性、低度、亚临床炎症与疾病过程有关, 并被认为是IBS症状的永久性表现[1]. 研究表明IBS是一种多因素疾病. IBS既涉及遗传因素, 也涉及环境因素, 尤其是似乎易患IBS的心理困扰[2]. 全身或黏膜细胞因子的改变过程以及细胞因子基因多态性似乎在IBS的发展中起着重要作用. 这种疾病的病理生理学可归因于多种情况, 如肠道炎症、内脏敏感性改变、食物敏感性、基因易感性、肠道-宿主微生物群改变, 以及大脑-肠道信号传导改变相关[3]. 以前, 在大多数IBS患者中, 常规组织学检查未发现明显的肠道黏膜异常; 然而, 通过现代测序技术、免疫组织化学分析和超微结构分析, 已经报道了细微的微观和分子改变[4], 这对IBS的本质有了新的认识.

据新近的研究, 炎症可能在IBS发病机制和一组个体IBS症状的发展中起作用. 有大量研究证据表明IBS持续发炎, 这些研究在IBS患者中检测到低水平的抗炎细胞因子[5], 或其他研究发现高水平的促炎细胞因子或促炎和抗炎细胞因子比例失衡[6].

促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的失衡在IBS的发病机制中起着重要作用, 这一点已被世界各地的几项研究证实. 促炎细胞因子和抗炎细胞因子是免疫反应的重要调节剂, 它们也在肠道炎症中发挥作用. 细胞因子的产生受遗传控制, 由于细胞因子分泌水平的不平衡可能导致疾病的易感性以及临床症状[7,8].

1 肠黏膜与肠道免疫系统

肠黏膜是复杂的肠道免疫系统的一部分, 具有多种免疫细胞. 暴露于食物、细菌、寄生虫和病毒等可能有助于肠道免疫系统的致敏和炎症级联反应的激活. 与健康对照组相比, 具有典型IBS症状的患者结肠黏膜固有层免疫细胞增加, 油酰乙醇酰胺[一种内源性过氧化物酶体增殖物激活受体-α(peroxisome proliferators-activated receptors-α, PPAR-α)激动剂]和具有抗炎特性的脂肪酸酰胺水平显著降低[9]. 这些在显微镜水平上提示慢性低度炎症. 与健康对照组相比, 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞浸润增加. 由于肥大细胞通过激活和脱颗粒介导人体内的多种炎症反应, 因此认为观察到的肥大细胞体积密度增加可能是IBS患者持续炎症反应的结果[10]. 一项随机对照试验发现肥大细胞稳定剂酮替芬具有良好的有益效果, 为肥大细胞和免疫激活在IBS中的作用提供了进一步证据. 黏膜T型和B型淋巴细胞也构成胃肠道适应性免疫系统的一部分. 来自IBS患者的结肠活检发现T细胞密度和激活增加[11], 再次符合IBS疾病过程中潜在低级别免疫激活的假设. 十二指肠活检也证明了免疫激活增强. 来自IBS患者的血样也显示出活化表型[12], 表达肠道归巢整合素β7的$CD4^+$和$CD8^+$T细胞频率增加. 这些发现提示IBS患者肠道免疫活化增加, 是导致 IBS低度炎症的重要一步.

细胞因子是在信号传导中起重要作用的免疫成分, 由免疫细胞分泌, 当它们连接辅助T细胞1(T helper cell 1, TH1)、TH2和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, Tc)时, 它们会影响其他细胞[13]. 细胞因子在肠道炎症中也起着重要的调节作用. 这些细胞因子中的一些降低了IBS的风险, 如抗炎细胞因子, 如白细胞介素(interleukins, IL)-10, 而其中另一些细胞因子发现与IBS的发生与发展相关, 如促炎细胞因子, 其总是促进炎症反应, 见于IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等[14,15]. 研究证实与IBS相关的主要促炎细胞因子是IL-6、IL-8和TNF-α. 在一些研究中, 发现IBS患者的IL-6、IL-8、IL-12和TNF-α水平升高和IL-10(一种抗炎细胞因子)水平降低而导致IBS发生[3,14].

IBS时肠黏膜中活化的免疫活性细胞数量增加, 包括T淋巴细胞、中性粒细胞和肥大细胞, 提示黏膜免疫系统在发病机制中起作用. 随后的调查发现IBS患者的胃肠道肥大细胞数量增加[15,17]. 肥大细胞与创伤愈合、病原体防御和胃肠黏膜过敏有关. 它们脱颗粒产生炎性和免疫介质, 将额外的炎性细胞吸引到胃肠黏膜. 根据许多研究, IBS患者肥大细胞的增加与IBS的特定症状有关, 如腹胀和胃不适. IBS患者黏膜活检标本中存在活化T淋巴细胞是另一个发现[17]. 几项研究发现, 患者肌间神经丛中的淋巴细胞浸润率高于健康对照[16,17]. 此外, IBS

患者的结肠活检和血液样本中含有更多活化的T细胞. T淋巴细胞在适应性免疫中发挥作用, 并执行多种任务, 包括激活B淋巴细胞和巨噬细胞以及破坏受污染的宿主细胞[18]. 此外, 外周血单核细胞和血清中促炎细胞因子表达的增加可能表明IBS患者的免疫激活倾向. 支持炎症和促炎细胞因子在IBS中的功能的研究结果[3].

2 感染后IBS和改变的微生物群

有充分的证据表明, 感染性胃肠炎后, 超过10%的受感染者会发展为感染后IBS[1]. 与病毒性胃肠炎相比, 细菌性胃肠炎感染后IBS的风险更大. 在感染后IBS患者感染后3个月的直肠活检中报告了IL-1βmRNA表达上调[19]. 研究显示IL-1β是一种促炎细胞因子, 可导致细胞炎症.

感染后IBS患者的系列直肠活检也显示, 与症状最终减轻的患者相比, T细胞和其他肠内分泌细胞持续增加. 感染后IBS患者的胃肠黏膜中的$CD3^+$、$CD4^+$和$CD8^+$T细胞计数也显著升高[20]. 这些细胞参与肠道的适应性免疫反应. 综上所述, 这些发现均支持IBS的炎症-免疫病因导致IBS的发生.

感染性胃肠炎的另一个后果是正常肠道菌群的破坏, 通过使用16S rRNA测序, 研究发现感染后IBS患者的微生物多样性减少[21]. 肠易激综合征患者中类杆菌和普氏杆菌的相对增加已被频繁报道. 研究证明微生物组可调节炎症, 并通过微生物代谢产物直接或间接发挥作用. 因此, 微生物失调已被证明会促进炎症并损害正常淋巴细胞功能, 最终导致慢性低度炎症的持续(参见本文4)[22]. 临床上也看到补充益生菌可以缓解IBS症状, 并对肠道微生物群产生持续的影响[23].

3 神经炎症、脑–肠轴与IBS

心理社会因素与IBS的病因密切相关. 研究发现, 儿童期虐待和创伤后应激障碍与成年期IBS的发展有关. 压力(应激)被认为会增强免疫激活, 因为它刺激促炎细胞因子和核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB). 焦虑和情绪障碍也是感染后IBS的公认风险因素, 其风险与严重感染性胃肠炎发作相似. 现代心境障碍病因学研究常常暗示IBS时有系统性和神经性炎症的持续存在[24].

由于大脑可以干扰肠道功能, IBS症状被认为是一种心理表现. 在过去十年中, 越来越多的证据表明, 在IBS的发病机制中, 脑-肠轴(brain gut axis, GBA)的失调微生物群起着关键作用. GBA的概念是大脑和肠道之间存在串扰, 因此暗示串扰具有影响其个体功能的能力[25]. GBA是一个双向网络, 包括中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统和HPA轴. 它主要参与胃肠运动的调节、消化酶的分泌以及使用各种神经递质(如乙酰胆碱、多巴胺和血清素)与其他器官的沟通. 在涉及的各种系统中, 肠神经系统是主要的网络, 不仅调节肠道运动和分泌, 还参与免疫系统和维持肠道内环境平衡[26]. 通过与肠道微生物群的相互作用, GBA失调被认为是IBS的病因之一. 肠道微生物群及其代谢产物可以通过影响涉及肠神经元、神经胶质细胞或肠肌巨噬细胞的途径以影响胃肠运动, 其改变是IBS的一个标志, 这可能是IBS导致胃肠运动改变的潜在机制[27].

色氨酸途径已被强调为微生物群相关GBA的代谢途径. 在这些代谢途径中, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、尿氨酸和吲哚衍生物等分子可能通过GBA影响肠道微生物群[28-30]. 色氨酸是从饮食中获得的一种必需氨基酸, 是5-HT的重要前体. 据报道[31], IBS患者的5-HT稳态发生改变, 并可能与运动障碍有关. 吲哚胺-2,3-双加氧酶激活或饮食限制导致宿主色氨酸耗竭, 减少了乳酸杆菌的增殖, 色氨酸水平的恢复选择性地诱导了乳酸杆菌的扩展. 因此认为色氨酸代谢受损(可调节GBA)可能参与IBS症状的表现, 且与局部和中枢神经系统相关.

早期生活虐待和创伤后应激障碍已被证明会导致致敏的促肾上腺皮质激素释放因子系统和HPA轴失调[32], 从而促进促炎表型. 业已证明, 炎症前血浆细胞因子IL-6和IL-8水平升高与IBS患者有关. 由于促炎细胞因子增加, 吲哚胺-2,3-双加氧酶(色氨酸降解途径中的限速酶)的活性将上调, 最终影响色氨酸代谢并导致5-HT功能异常,与肠道运动改变和伤害性疼痛敏感性增强相关[33], 而这两个症状都是IBS的特征.

4 肠道微生物与IBS

目前认为肠道微生物失调是IBS发生的重要机制之一. 肠道微生物群在食物色氨酸(tryptophan, Trp)分解代谢为多种代谢物中起着至关重要的作用, 这些代谢物调节黏膜免疫和稳态、肠道运动和神经生物学功能[34,35]. 色氨酸代谢遵循三条途径: 肠嗜铬细胞中的5-HT途径、上皮细胞和免疫细胞中的尿氨酸途径以及肠道微生物群中的吲哚途径[34]. 多种细菌能够产生吲哚, 包括乳酸杆菌、梭状芽孢杆菌和类杆菌属. 吲哚衍生物能够结合并激活芳基烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR), 通过先天性淋巴细胞3(group 3 innate lymphoid cell, ILC3)诱导下游细胞因子如IL-22的表达, 从而调节上皮完整性和免疫力[36]. 值得注意的是, 无AhR配体饮食或IL-22基因敲除小鼠的肠道微生物群组成可发生改变[37]. 最近, 微生物群诱导的结肠神经元AhR表达已被证明在微生物群的神经元编程中很重要, 以维持肠道运动, 从而调节肠道生理[38]. 最后, 多种Trp代谢途径的失调可能与IBS有关[39].

在临床前感染后肠易激综合征(post-infectiousirritab Iebowelsyndrome, PI-IBS)模型中, AhR/IL-22信号通路发生了改变. IL-22通过作用于肠黏膜完整性, 减轻PI-IBS症状, 如结肠超敏反应、认知障碍和焦虑样行为. 因此, 可以开发针对该途径的治疗策略来治疗患有慢性腹痛和相关障碍的IBS患者[40].

在无菌小鼠和胃肠道感染模型的几项临床前研究中观察到肠道微生物群的组成可以影响认知功能[41]. 最近, 色氨酸代谢, 特别是犬尿氨酸途径代谢产物对大脑功能和行为损伤的影响, 包括焦虑、抑郁以及认知表现和内脏疼痛感知, 已成为越来越多研究的焦点[42,43]. 对相关黏膜微生物群的分析表明, 如PI-IBS患者所观察到的, 啮齿类梭状芽胞杆菌感染可导致结肠功能失调. 虽然肠道感染恢复后可能会出现生态系统恢复力, 但PI-IBS患者可能由于宿主因素而无法恢复微生物生态系统[44]. 因此在清除病原体后, 在受感染小鼠中观察到细菌丰度下降, 且其微生物群与未受感染小鼠微生物群不同. 在IBS患者中观察到类杆菌相对丰度降低, 这一点得到了厚壁菌/类杆菌比率显著增加的支持, 该比率是IBS患者细菌种群变化的粗略指标. 厚壁菌门的丰度, 更准确地说, 拉奇诺菌科的丰度在患者中增加[43-45]. 在感染后的小鼠中, 瘤胃球科家族的丰度也增加. 此外, 根据对IBS患者肠道微生物群的几项分析报告, 受感染动物的乳酸杆菌科减少[45].

结果表明[46], 感染改变了肠道的完整性、微生物群的组成和功能, 尤其是色氨酸向AhR配体的微生物分解代谢, 即使在病原体清除后, 也可以减少结肠IL-22的数量. 在PI-IBS患者中, 描述了肠通透性增加和低度炎症, 并在病原体清除后持续存在.

肠道微生物群被认为是肠易激综合征生理病理学中的关键角色, 通常与焦虑样行为的发展相关[44]. Trp衍生的代谢物是微生物群肠脑轴功能成分的一部分. 在感染后小鼠的粪便和血清中, 尿氨酸/色氨酸的比率显著增加. 同样, 临床研究表明, 与对照组相比, IBS患者的尿氨酸浓度增加. 此外, 发现IBS严重程度(包括结肠超敏反应和焦虑)与犬尿氨酸/Trp比率呈正相关. 该比率反映了吲哚胺-2.3-双加氧酶(indoleamine-2.3-dioxygenase, IDO)的活性, 该酶催化Trp分解为犬尿氨酸, 并在炎症过程中诱导其表达. 比较Trp代谢物, 与健康对照组相比, 观察到患有IBS的妇女血清中吲哚代谢物水平(吲哚-3-乳酸)降低[45].

色氨酸激活芳基烃受体, 这表明这种吲哚代谢物在啮齿类梭菌感染模型和PI -IBS的病理生理学中起着关键作用. 研究发现, 感染后的生态失调与乳酸杆菌科家族的减少有关. 在感染后的小鼠中, 类焦虑行为与乳酸杆菌科家族的减少呈显著的负相关. 这个乳酸菌家族使用色氨酸作为能量来源, 并产生AhR配体, 激活ILC3和IL-22的释放, 从而刺激抗菌肽的产生[46]. 病原体清除后, 观察到AhR配体和IL-22表达减少. AhR信号被认为是肠道屏障免疫反应的关键组成部分, 因此通过作用于上皮更新、屏障完整性和许多免疫细胞类型, 如上皮内淋巴细胞、Th17细胞和先天性淋巴细胞, 它们对肠道内稳态至关重要. 肠腔微生物群产生的AhR配体可以激活肠壁中的上皮细胞和免疫细胞[47], 但它们也可以到达肠神经元及其投射附近, 以调节肠神经回路的运动输出[36]. 研究认为AhR/IL-22途径应该具有关键作用, 针对IL-22产生可以恢复肠内稳态, 最终恢复脑-肠轴通信. 因此认为AhR/IL-22信号通路是逆转PI-IBS相关症状的重要药理学靶点[40].

大量证据表明[47], 肠易激综合征患者有肠道微生物群改变, 在IBS病理生理学中起着关键作用. 内脏过敏的IBS模型, 可以改变肠道微生物群组成. 此外, 这种微生物失衡, 即生物失调, 是通过增加循环脂多糖和促炎细胞因子水平介导的, 系通过破坏肠道屏障, 并增加促肾上腺皮质释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)触发的HPA轴的活性所致. 这些证据表明, 通过激活促肾上腺皮质释放因子Toll样受体4(CRF toll like receptor 4, CRF-TLR4)-促炎细胞因子系统受损的肠道屏障可能改变微生物群, 从而导致内脏过敏[48,49].

另一方面, 微生物群及其代谢物是肠上皮屏障完整性的主要贡献者之一, 生物失调可破坏上皮屏障以增加肠道通透性[50]. 丁酸是一种来源于肠道细菌的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA), 可增加紧密连接蛋白(tight junction protein, TJP)的表达, 并有助于维持肠道屏障功能. 此外, 丁酸盐还可阻断CRF或脂多糖诱导的胃肠道改变[51]. 与此同时, Vicario等人[52]报道, 重复的使用白色脂肪(white fat, WAS)降低了产生丁酸的微生物群的紧密连接蛋白表达, 补充产生丁酸的细菌可逆转TJP的这种变化. 此外, 肠易激综合征患者的微生物群会诱导无菌大鼠的内脏过敏, 而健康个体的微生物群则不会.

因此, 微生物群可以通过其代谢产物改变肠道屏障, 这似乎是生物失调损害肠道屏障的机制之一. 也就是说, 微生物群的改变和肠道屏障的受损被认为是一个原因和结果, 这是通过CRF-TLR4-促炎细胞因子信号介导的. 肠易激综合征患者的肠道完整性异常, 表现为肠道通透性增加[43]. 肠道高渗性诱导细菌移位, 随后激活免疫系统, 导致炎症. 在这个过程中, LPS通过TLR4释放并触发产生促炎细胞因子. 在IBS中观察到血浆促炎细胞素和血清LPS水平升高[44,45]. 此外, 在IBS中, LPS诱导的外周血单核细胞促炎细胞因子释放的刺激作用增强, 可发生

如急迫、腹泻等更严重的症状[46].

5 肠易激综合征中的免疫反应与炎症相关的证据

如前所述肠易激综合征被认为是一种脑-肠相互作用疾病(disorders of gut-brain interaction, DGBI), 表现为慢性腹痛和排便改变. 症状通常与食物有关. 该领域的许多工作集中于确定患者结肠中的生理、免疫和微生物异常; 然而, 小肠免疫激活和微生物失衡的证据在小型研究中已有报道. 尽管越来越多的研究表明小肠内环境平衡失衡与DGBIs的发病机制有关. 小肠细菌过度生长和小肠肥大细胞数量增加经常与IBS相关, 在IBS的发病机制中涉及微生物失衡和低度炎症. 目前的文献表明IBS的发病机制不限于结肠, 而是可能涉及整个肠道的功能障碍[47].

5.1 结肠适应性免疫系统在IBS中的作用 IBS患者的细胞因子研究的荟萃分析发现促炎性肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)与IL-10的比例失衡[48]. IL-10被认为具有抗炎作用, 因为它能够限制T细胞分化, 防止辅助T细胞极化, 突出了作为IBS特征的体内平衡失调. 一项用脂多糖刺激外周血单核细胞的小型研究表明, 与对照组相比, IBS患者的单核细胞更成熟[49], IBS患者表达活化标志物的T细胞水平更高[50]. 结肠中Toll样受体(toll-like receptors, TLR)表达改变和粪便中抗菌β-防御素2水平升高的发现表明, 微生物成分激活先天免疫系统也可能有助于疾病的发病机制, 与健康对照组相比, 患者受TLR激动剂刺激的全血样本中炎性细胞因子(IL-1β、IL-6、IL-8和TNF)的过度释放支持了这一点. 重要的是, 结肠免疫细胞的荟萃分析突出了免疫细胞数量的区域和亚型特异性差异[51], 支持IBS是一种不局限于结肠某一区域的疾病的概念.

IBS最一致的报道特征是小肠和结肠中肥大细胞数量增加[52,53]. 结肠类胰蛋白酶和组胺分泌的增加支持肥大细胞在IBS中的作用[54]. 此外, 肥大细胞接近肠神经与IBS患者腹痛、内脏过敏、疲劳和共病抑郁的严重程度相关, 表明这些细胞在IBS的病理生理学和心理负担中起着重要作用.

鉴于在IBS中发现肥大细胞增多, 免疫激活的一个突出假设是抗原的概念, 可能来自食物和/或微生物, 刺激Th2型反应的诱导. 在这种情况下, 抗原通过抗原呈递细胞(如树突状细胞)呈递给幼稚的T细胞, 这些细胞驱动分化为活化的Th2细胞, 以刺激B细胞产生免疫球蛋白E(IgE). 随后IgE与肥大细胞结合并再次暴露于抗原, 导致神经细胞附近的炎症介质脱颗粒和释放, 从而导致炎症症状的出现[55].

基于患者外周TNF和IL-6增加的间接证据[56], 也提出了IBS微炎症特征中Th17反应的可能性. Th17细胞与Treg保持平衡, 以维持肠道免疫稳态[57]; 然而, Th17反应也可诱导炎症和自身免疫反应. 一项研究表明, IBS-D患者的血清IL-17a和TNF水平显著升高, 同时IL-10水平降低[58], 这意味着该亚型的Th17/Treg轴发生改变. 虽然对IBS中结肠免疫细胞的荟萃分析发现患者的总淋巴细胞群($CD3^+$)增加, 可能是由于$CD4^+$细胞增加所致[51], 鉴于Th2和Th17免疫反应可能与肠腔抗原相关, IBS可能代表了对管腔抗原的适应性免疫反应, 这种免疫反应在小肠和结肠上表现为异质性.

5.2 肠易激综合征与小肠免疫有关的证据 肠易激综合征中黏膜屏障完整性的降低可能促进管腔抗原的易位, 以直接接触免疫系统, 从而周期性地促进屏障的持续通透性. 小肠和结肠屏障通透性的增加与内脏超敏相关[59], 独立于疾病亚型, 表明屏障完整性的丧失可能是IBS免疫系统启动的第一步. 然而, 一项研究确定了小肠通透性仅归因于IBS-D亚型, 发现与对照组相比, IBS-C中小肠通透率的改变受混杂的生活方式因素的影响, 并且结肠通透性在使用多糖测试测量时没有变化[60]. 考虑到促肾上腺皮质激素释放因子与空肠肥大细胞和嗜酸性粒细胞之间的关联, 失调的应激反应可能介导小肠IBS的免疫激活[61,62].

研究表明, IBS患者十二指肠和空肠的淋巴细胞负荷更大, 而回肠的总淋巴细胞密度没有变化[63]. 与门诊对照组相比, 确定了肠易激综合征患者的上皮内淋巴(intraepithelial lymphocyte, IEL)亚临床增加和淋巴细胞浸润空肠肌间神经丛. 鉴于肌间神经丛在收缩和运动协调中的作用, 该部位的淋巴细胞浸润表明肠道系统特有的亚临床炎症, 提出可能与患者的运动功能障碍有关[64]. 研究确定了肠易激综合征患者回肠肥大细胞增加, 但未发现十二指肠或空肠肥大细胞增加. 研究小肠IBS病理学的唯一人群研究之一确定了腹泻和便秘亚型十二指肠中的IEL(仅针对IBS-C)和肥大细胞增加. 似乎免疫细胞群的改变是一部分患者的小肠特征.

6 IBS的抗炎治疗

近几年来对IBS病理生理机制的理解, 如IBS低度炎症、胆汁酸代谢改变的作用、神经激素调节、免疫功能障碍、肠上皮屏障和分泌特性等, 使IBS的治疗有一些新的进展. 临床研究证据表明, 低度肠道炎症在IBS的病理生理学中起着关键作用, IBS患者结肠黏膜固有层中的免疫细胞、巨噬细胞和肠内分泌细胞显著增加. 这增加了肠道抗炎药可能有效治疗IBS的可能性[65]. 尽管如此, 鉴于对发病机制的复杂, 且尚不能完全了解, 因此疗效仍不理想. 下面就IBS的抗炎治疗的进展与现状进行探

讨.

6.1 益生菌治疗 益生菌的抗炎治疗是当前共识的IBS有效治疗策略. 婴儿胃肠道的早期定殖可能是后期肠道微生物群形成的关键决定因素[66]. 在健康成人中, 益生菌可增加SCFA的产生、粪便水分、排便频率和粪便量. 肠道内益生菌的酶活性可在这些益生菌生物效应中发挥作用. 乳酸杆菌和双歧杆菌表现出超过20种不同的酶活性, 其中β-半乳糖苷酶活性是最典型的. 肠道细菌β-葡萄糖醛酸酶将葡萄糖醛酸代谢物水解为肠道中的有毒形式, 导致肠道损伤. 此外, 粪便中β-葡萄糖醛酸酶活性低与结肠腔中致癌物等物质的数量增加有关.

益生菌与肠腔中的胆汁酸相互作用, 改变胆汁酸代谢, 进而影响胆固醇吸收. 胆汁盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)是一种酶, 由与胃肠道相关的多属细菌和大多数已知益生菌产生; BSH从益生菌中酶解胆汁酸被认为是益生菌引起的低胆固醇效应的主要机制之一[67].

益生菌引起短链脂肪酸增加, 结果使胰岛素敏感性增加导致脂质积蓄减少, 脂肪分解降低, 游离脂肪酸摄取增加, 由于大脑饱胀感增加, 改变了神经元兴奋性. 此外一益生菌还可增加细胞粘附和产生粘蛋白的能力[65].

肠道微生物群通过产生具有免疫调节和抗炎功能的分子来调节免疫系统, 这些分子能够刺激免疫细胞. 这些免疫调节作用是由于益生菌与上皮细胞和树突状细胞以及单核细胞/巨噬细胞和淋巴细胞的相互作用所致[68].

益生菌的主要作用机制之一是调节宿主免疫反应. 益生菌调节分泌型免疫球蛋白(secretory immunoglobulin A, sIgA)和细胞因子的产生. sIgA由肠B细胞分泌, 并在肠上皮的基底外侧表面作为抗体转运体表达. sIgA促进IgA二聚体向上皮细胞腔表面的移位. 几项研究报告表明[69], 益生菌能有效刺激sIgA的产生, 从而增强屏障功能. 无论如何, 益生菌与肠道和特异性免疫细胞相互作用, 从而产生选定的细胞因子. 因此, 食用唾液酸杆菌CECT5713可增加健康成年志愿者中NK细胞和单核细胞的百分比以及免疫球蛋白M、A、G和IL-10的血浆浓度. 此外, 干酪乳杆菌增加了循环T细胞和NK细胞上CD69(一种II型跨膜糖蛋白, 属于C-型凝集素受体家族, 也是NK细胞信号传导基因复合体家族的一员)活化标记物的表达, 并在健康成人中诱导黏膜唾液γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)、IgA1和IgA2浓度的增加[70]. 此外, 施用短芽孢杆菌CNCM I-4035导致粪便sIgA含量显著增加; 在用该菌株治疗的志愿者血清中, IL-4和IL-10的血浆浓度也升高, 而IL-12的浓度降低.

益生菌混合物De Simone制剂诱导上皮细胞NF-κB. 最近有研究表明, TNF-α可以刺激上皮细胞增殖, 因此, 益生菌可能通过上调TNF-α参与上皮屏障再生. 许多选定种类的乳酸杆菌和双歧杆菌已被证明是具有抗炎特性的显著益生菌, 通过增加IL-10和Th1型细胞因子的浓度来抑制促炎反应[71]. 益生菌能够通过下调TLR表达、分泌可能抑制TNF-α进入血单个核细胞的代谢物以及抑制肠细胞中NF-κB信号传导来抑制肠道炎症. 不同的菌株, 如短杆菌、鼠李糖乳杆菌和干酪乳杆菌在人和小鼠原代免疫细胞中诱导不同数量的细胞因子产生. 因此, 短双歧杆菌以TLR9依赖的方式诱导细胞因子的产生, 而较低的炎症水平是由于TLR2的抑制作用所致[72].

已如前述益生菌与脑-肠轴的相互作用. 肠道微生物群、脑-肠信号系统以及微生物群与遗传受体的相互作用已被证明与儿童的健康以及短期和长期行为的发展有关. 肠道微生物群在生命最初几年的健康和疾病中的作用变得非常重要, 因为有证据表明肠道微生物群可以影响人类行为的许多方面, 由生理或心理因素引起的压力可能与微生物群脑肠轴的失衡直接相关. 最近, 通过使用机器学习分类器定量评估微生物群-大脑区域关联的强度, 发现大脑结构的变化与肠道微生物群的饮食依赖性变化相关[73].

关于益生菌在减少过敏反应中的作用, 潜在机制可能包括将淋巴细胞Th1/Th2平衡向Th1反应转移, 从而减少Th2细胞因子(如IL-4、IL-5和IL-13)的分泌, 以及降低IgE浓度和增加C反应蛋白和IgA的产生[74].

一般来说, 肠道微生物群对中枢神经系统影响的机制是多因素的(神经、内分泌和免疫学), 但这些影响被认为主要通过细菌代谢物的产生而发生[73]. SCFA改变神经元的兴奋性, 肠道细菌产生多种神经活性化合物, 包括多巴胺、γ-氨基丁酸、组胺、乙酰胆碱和色氨酸, 色氨酸是5-HT生物合成的前体.

总之, 益生菌在IBS治疗中的应用仍需要调查和标准化. 并非每种益生菌、益生菌及其组合都是每种IBS亚型的合适治疗模式, 这也需要更详细的研究. 尽管如此, 在基于微生物操纵的治疗领域中, 益生菌是缓解IBS患者症状的一个有希望的方向.

目前益生菌的种类繁多, 世界各国应用的制剂也不尽相同 , 可根据当地资源合理选择使用.

6.2 抗生素 利福昔明是一种利福霉素衍生物, 通过抑制细菌核糖核酸(RNA)的合成发挥作用. 口服后几乎不被吸收, 因此主要用于治疗胃肠道内的局部功能障碍.

美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)最初批准利福昔明用于治疗由大肠杆菌引起的旅行者腹泻, 并防止肝性脑病的复发.

随后, FDA批准利福昔明治疗IBS-D患者, 剂量为

550 mg, 3/d, 持续14天, 以及症状复发的患者. 利福昔明通过针对胃肠道的多种机制改善IBS症状. 事实上, 动物实验的大量证据表明, 利福昔明改善或维持IBS中的微生物群多样性和细菌组成, 减少肠道细胞因子炎症, 提供肠道屏障保护, 防止大肠菌群和病原体的附着和内化, 减少上皮细胞炎症和病原体诱导的炎症反应, 减少内脏痛觉过敏[75].

在对两个独立的3期试验的联合分析中, IBS-D患者每天三次服用550 mg利福昔明14天疗程, 与安慰剂相比, 治疗后10周内, IBS-D患者的整体症状缓解率显著提高, IBS相关的腹胀、腹痛、不适、稀便或水样便得到改善[76].

肠道微生物群的改变, 包括小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), 可能在肠易激综合征的发病机制中发挥作用. 利福昔明能有效、安全地改善IBS症状. 利福昔明治疗后, 所有参与者的胃肠道症状亚区均有显著改善. 此外, 随着临床症状的改善, 生活质量分数增加[77].

最近, Ghoshal等人[78]评估了有无SIBO的IBS患者接受诺氟沙星治疗后的症状缓解情况, 以及与安慰剂相比, 其在获得阴性SIBO试验结果方面的疗效. 与安慰剂相比, 服用诺氟沙星的SIBO患者在1个月时, 症状更容易转为罗马III阴性. 没有SIBO且菌落计数为10 CFU/mL的患者比菌落计数小于10 CFU/mL的患者反应更好.

6.3 *美沙拉秦* 目前美沙拉嗪(Mesalazine)治疗IBS的疗效存在较大分歧. 有学者认为, 美沙拉嗪是5-氨基水杨酸(5-Aminosalicylic acid, 5-ASA)最常用的制剂, 具有显著的抗炎作用, 已被证明影响白细胞趋化性、功能和上皮防御相关的多种介质和信号通路[79]. 先前的研究表明[80], IBS患者的肠黏膜含有更多的免疫细胞、细胞因子、免疫介质, 它们代表免疫激活和黏膜损伤. 因此, 有人认为美沙拉秦可能通过发挥抗炎作用而对IBS有效. 几项研究表明[81], 美沙拉秦是减少肥大细胞浸润的有效且安全的方法, 可以改善IBS患者的腹痛、腹泻、排便习惯和总体健康状况. 但也有研究表明[82,83], 美沙拉秦在减少肥大细胞数量和改善IBS患者症状方面没有明显作用.

临床研究证据表明[84,85], 低度肠道炎症在IBS的病理生理学中起着关键作用, IBS患者结肠黏膜固有层中的免疫细胞、巨噬细胞和肠内分泌细胞显著增加. 这增加了肠道抗炎药可能有效治疗IBS的可能性. 美沙拉秦治疗降低了粪便细菌的丰度, 并重新平衡了菌群的主要成分[86]. 一些研究显示[87], IBS时免疫细胞(尤其是肥大细胞和T淋巴细胞)数量增加, 胃肠道不同部位释放组胺、细胞因子和蛋白酶等炎症介质. 研究表明[88], 美沙拉秦可以激活核受体, 从而下调炎症过程并减少炎性细胞因子的释放. 此外, 美沙拉秦可显著减少IBS患者肠黏膜中免疫细胞的数量, 尤其是肥大细胞的数量. 还有一些初步研究表明[89], 美沙拉秦可以改变IBS患者的肠道菌群, 并改善肠上皮的屏障功能.

新近Zhang等[90]病例荟萃分析, 结果显示美沙拉秦在缓解腹痛、腹胀和肠易激综合征的临床症状方面并不优于安慰剂, 与安慰剂相比, 美沙拉秦没有减少每日排便次数和免疫细胞浸润以及改善粪便稠度的优势. 由此可见今后需要大数据的临床研究, 以便进一步评估其治疗价值.

6.4 *皮质类固醇* 在Dunlop等[91]进行的研究中, 29名感染后肠易激综合征患者接受了一项随机、双盲、安慰剂对照试验, 口服泼尼松龙3周, 30 mg/d. 治疗前后直肠活检中评估了黏膜肠嗜铬细胞、T淋巴细胞和肥大细胞, 并在每日日记中报告了肠道症状. 在这项研究中, 强的松或安慰剂治疗后, 肠嗜铬细胞计数没有显著变化. 虽然泼尼松龙治疗后固有层T淋巴细胞计数显著下降, 而安慰剂治疗后无明显下降, 但这与治疗相关的腹痛、腹泻、频率或紧急程度的显著改善无关. 硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)通过抑制促炎细胞因子的释放而具有抗炎特性. DHEA-S可以改善应激诱导的内脏变化, DHEA-S通过γ-氨基丁酸A型(γ-Aminobutyric acid type A, GABAA)、NO、阿片类、中枢多巴胺D2和外周CRF2信号传导阻断应激诱导的内脏变化. 认为DHEA-S可用于IBS的治疗[92,93].

此外, 强的松、甲基强的松龙、氢化可的松、丙酸倍氯米松和布地奈德还可改善肠屏障功能. IBS时肠道微生物群耐受性受损, 在这一过程中, 肠屏障功能(intestinal barrier function, IBF)不足可能是关键因素[94]. 糖皮质激素(glucocorticoid, GC)在IBD中的应用不仅受到长期治疗中众所周知的副作用的限制, 而且还受到25%-30%的患者对GCs无反应以及无法延长复发期的限制[95].

在基础条件下, GC似乎会降低渗透性并收紧细胞连接. 因此, 在肠上皮6(intestinal epithelial cells 6, IEC6)和IEC细胞中, 氢化可的松(500 nM)增加了小带闭塞蛋白(zonula occludens-1, ZO-1)表达, 相关的跨上皮电阻(transepithelial resistance, TEER)升高, 这与细胞间结合更紧密、微绒毛形成、内质网重组、反高尔基复合体和细胞骨架网络一致[96]. 在Caco 2细胞中, 另一种肠细胞模型, 地塞米松(0.1 μM-10 μM)能够增加紧密连接蛋白-4(tight junctional protein claudin-4, CLDN4)的表达及其在细胞接触中的存在, 同时, 在基础条件下, 它降低形成孔的紧密连接蛋白2(claudin-2)的表达和连接位置[97], 从而促进屏障功能恢复.

由于皮质类固醇治疗的众多副作用, 用药时应小心选择和观察, 一般不作为首选药.

6.5 肥大细胞稳定剂治疗 近年的研究显示IBS日益被视为一种低度炎症性疾病,肥大细胞参与肠易激综合征的发病机制. 一方面, 肠道内的局部微环境, 包括共生细菌和产物、食物抗原、过敏原和毒素, 在调节肥大细胞的活化和分泌方面起着关键作用. 中枢应激, 如心理痛苦和负性生活事件, 也可能通过直接途径(外周神经支配)和间接途径(下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感-肾上腺髓质轴)促进肥大细胞的激活和脱颗粒. 另一方面, 肥大细胞的激活参与IBS肠道的多种病理生理过程: (1)通过作用于紧密连接调节上皮通透性; (2)调节上皮水和离子转运; (3)调节血流和内皮功能, 以及免疫调节、炎症和抵御微生物; (4)调节肠蠕动; 和(5)通过神经免疫机制调节内脏传入和感觉功能[98,99]. 肥大细胞(mast cells, MCs)增生被认为是IBS患者的共同特征. 许多研究集中于MCs浸润与IBS临床方面的关系. IBS的严重程度与结肠MCs计数和类胰蛋白酶的自发释放显著相关. 靠近神经的MCs与腹痛/不适的严重程度和频率显著相关[100,101].

MCs被认为是肠道炎症回路启动和维持的关键角色. 作为一种低度炎症状态, IBS患者的结肠黏膜免疫细胞计数明显高于健康对照组, 包括MCs、上皮内淋巴细胞和固有层淋巴细胞. MCs释放炎症介质导致肠道MC脱颗粒诱导小鼠肠道炎症浸润增加[102].

鉴于上述情况, IBS时采用MCs稳定剂治疗, 主要通过稳定MCs的质膜来发挥治疗作用, 用药后可显著改善D-IBS患者的腹痛和大便稠度. 同样, 酮替芬提高了IBS患者的直肠不适阈值, 显著降低了腹痛的严重程度, 并改善了生活质量[101].

靶向MC成熟、发育和归巢到肠道以及MC激活和主要介质的候选药物正在开发中, 色甘酸二钠(disodium cromoglycate, DSCG)和酮替芬是两种经典的MC稳定剂, 可用于IBS治疗, 有利于改善IBS症状. 初步临床数据表明, 6个月的DSCG治疗显著减少了空肠活检中类胰蛋白酶的释放, 并增加了D-IBS患者肠功能的临床改善[103]. 一项针对60名IBS患者的安慰剂对照试验表明, 酮替芬治疗8周后, IBS患者内脏超敏反应的不适阈值明显增加, IBS症状减轻, 并改善了与健康相关的生活质量[104]. 此外, 包括黄酮类化合物在内的天然药物, 如槲皮素和非西汀, 已被证明对MC稳定有效, 这可能是IBS的潜在选择[105].

人源化单克隆抗IgE抗体是一类新型MC稳定剂, 可中和可溶性IgE, 下调MC和嗜碱性粒细胞的高亲和力IgE受体(FcεRI)密度, 使其对过敏原不敏感[105]. 其他靶向MC激活的药物促肾上腺皮质激素释放因子受体(corticotropin releasing factor receptor, CRF-R)和神经激肽受体拮抗剂, 可能在不久的将来成为IBS的创新治疗方法. α螺旋CRH9-41是一种非选择性CRF-R拮抗剂, 可改善IBS患者的运动和知觉改变. 多项研究还表明[106], 丝氨酸蛋白酶抑制剂和蛋白酶激活受体2(protease activated receptor 2, PAR2)拮抗剂可以控制小鼠结肠的黏膜炎症并阻断亲伤害作用. 因此, 拮抗PAR2可能是IBS治疗的一种非常有说服力的手段.

肠易激综合征黏膜5-HT再摄取转运体的表达受肠道微生物群通过肥大细胞前列腺素E2调节. IBS-D患者粪便脂多糖与胰蛋白酶协同作用, 刺激黏膜肥大细胞释放前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), 从而下调黏膜5羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT), 导致黏膜5-HT增加. 这可能导致IBS常见的腹泻和腹痛. 给小鼠结肠内输注IBS患者粪便上清(fecal supernatant of IBS patients, IBS-D FS)可上调小鼠结肠5-HT水平, 下调血清素再摄取转运蛋白(SERT)的表达, 从而减少结肠转运, 增加粪便含水量, 并增加对结肠扩张的内脏运动反应. 昂丹司琼阻止了这些变化[107].

6.6 多酚在IBS抗炎治疗中的应用 多酚被归类为一种有机化学物质, 其酚类单元显示出一系列生物功能. 人类体内的多酚可以通过上调各种内源性抗氧化剂来激活抗氧化系统, 从而有效清除过量的自由基. 此外, 多酚可以作为一种天然金属螯合剂, 抑制人体自由基的生成和脂质过氧化[108]. 此外, 据报道, 多酚除了具有抗氧化活性外, 还具有一系列生物功能, 包括抗炎、免疫调节、抗癌、抗糖尿病以及心脏保护、肾保护、神经保护和胃肠保护功能[109,110]. 然而, 每种多酚的生物功能与它们的代谢(生物转化)、吸收(肠屏障)和生物利用率有关.

6.6.1 芦荟: 芦荟(芦荟科)是一种在传统医学中用于多种诊断的草药[111]. 胶乳和凝胶是从芦荟叶中提取的, 富含多酚化合物, 凝胶主要用于治疗IBS[112]. 芦荟的抗炎作用可通过降低肠道过敏性而对IBS症状有利. 维拉通常被用作强泻药, 改善胃肠动力[113].

临床试验的数据突出表明[111], 在使用芦荟多酚提取物治疗前后, IBS症状评分有显著变化. 随机临床试验的荟萃分析表明, 与安慰剂组相比, 芦荟治疗组在改善IBS症状和生活质量得分方面有显著差异, 但没有观察到异质性的迹象. 结果表明, 在1个月的短期治疗中, 芦荟可显著改善IBS症状和生活质量评分. 另一项荟萃分析报告[111,114], 与安慰剂组相比, 维拉芦荟组的有效率较高, 研究之间没有异质性和不良事件. 治疗1个月后, 治疗组的生活质量IBS评分有所改善.

芦荟多酚还通过清除自由基和超氧化物自由基, 以及通过抑制PGE2的产生、下调各种转录因子、抑制脂

氧合酶和环氧化酶的活性, 发挥抗氧化剂的作用, 从而导致IBS症状的控制. 此外, 藜芦已显示出积极的抗菌活性, 主要是通过破坏细菌细胞壁. 芦荟对革兰氏阳性和阴性细菌都有活性. 相反, 据报道[115], 芦荟汁的抗菌活性仅限于革兰氏阴性细菌.

芦荟的治疗作用主要是通过其清除自由基. 植物化学研究表明, 大部分芦荟多酚化合物属于非类黄酮多酚. 叶凝胶提取物由酚酸/多酚、吲哚和生物碱组成; 具有氧自由基吸收能力(oxygen radical absorbance capacity, ORAC)和铁还原抗氧化能力(ferric ion reducing antioxidant power, FRAP)分析证实的抗氧化性能, 有助于改善IBS[116].

6.6.2 *胡椒薄荷*: 从薄荷(薄荷科)中分离出的薄荷油含有萜烯混合物, 已被证明具有多种治疗作用. 薄荷油和L-薄荷醇被认为是5HT3拮抗剂、平滑肌钙通道拮抗剂, 可以减少钙的流入, 也被认为是卡帕阿片类激动剂、抗感染剂和抗炎剂[117]. 临床研究将该油作为IBS的一种有吸引力的药物治疗候选, 甚至优于抗痉挛药物三环抗抑郁剂.

口服187 mg(每日3至4粒)后, 薄荷油对78%的患者的腹痛、腹胀、大便次数和稠度、腹痛和肠胃胀气有积极影响, 明显优于安慰剂. 在24小时时, 薄荷油导致IBS症状总评分下降, 显著高于安慰剂组[118].

薄荷油可逆转乙酰胆碱诱导的收缩, 并通过钙通道阻滞拮抗5-HT诱导的收缩. 据观察, 薄荷醇通过阻断肌膜L型$Ca2^{+}$通道的$Ca2^{+}$内流, 直接抑制收缩力, 从而诱导人结肠平滑肌松弛[119]. 薄荷油也可能直接影响肠道神经系统. 薄荷油(通过薄荷醇)可通过减少位于肠道中的瞬时受体电位阳离子通道(TRP通道)超家族的瞬时受体电位M型8(transient receptor potential M8, TRPM8)和/或瞬时受体电位阳离子通道A1(transient receptor potential A1, TRPA1)受体, 减少IBS患者口服或腹腔内给药时的内脏疼痛. 薄荷油的抗炎活性可预防二甲苯诱发的小鼠肠道炎症和醋酸诱发的大鼠结肠炎. 薄荷油的抗炎作用可能至少部分通过TRPM8介导[120,121].

6.6.3 *紫苏*: 紫苏是一种富含多酚的植物. 该植物含有多种酚类化合物, 如酚酸、肉桂酸衍生物、类黄酮和木脂素. 百里香草本提取物(Serpylli herba extract, SHE)由野生百里香(百里香属百里香科)上部分组成,
最近, SHE引起了人们对IBS管理的极大兴趣, 这可能是因为其在实验性结肠炎中表现出的肠道抗炎特性, 以及其活性成分可以保护肠屏障完整性.

紫苏在IBS上的治疗作用, 鼠的试验证明, SHE改善了疼痛和内脏过敏反应. 此外, SHE通过下调促炎介质IL-1β、IL-6、IFN-γ、Tlr-4和诱导酶Cox-2的表达来增强免疫状态, 从而诱导内脏镇痛, 并通过上调粘蛋白Muc-2和Muc-3, SHE能够使两种粘蛋白的表达正常化,从而促进肠屏障功能的恢复. 这些抗炎作用可能与它对肥大细胞的作用有关, 因为它显著抑制大鼠嗜碱性细胞白血病细胞(RBL-2H3)细胞中β-己糖胺酶的产生[122].

紫苏提取物改善大鼠内脏高敏感性. SHE能够改善大脱氧胆酸引起的机械性躯体痛觉过敏和痛觉异常, 其程度与加巴喷丁相同. 紫苏减少IBS相关肠道炎症过程, 与IBS对照大鼠相比, SHE给药后, IL-1β和Cox-2的表达显著降低, 这可能会下调前列腺素的产生和分泌, 可以改善痛觉过敏[123,124].

SHE削弱肥大细胞脱颗粒. SHE补充(25 μg/mL、50 μg/mL和100 μg/mL)显著抑制了C48/80诱导的肥大细胞β-己糖胺酶的产生和表达. 这些结果揭示了SHE给药的高度相关和新颖的作用机制; 其有益效果可归因于其抑制β-己糖胺酶释放并因此调节肥大细胞脱颗粒的能力[125].

总之, SHE改善了大鼠的免疫状态, 降低了在内脏镇痛中起作用的促炎介质的表达, 并修复了肠上皮屏障的完整性. SHE可以被认为是一种潜在的IBS新治疗方法, 因为它可以改善过敏反应、内脏痛觉过敏和炎症. 这些有益的作用可能是由于肥大细胞脱颗粒和5-HT途径的抑制所致[122].

6.6.4 *没食子酸*: 没食子酸降低大鼠海马、脊髓和脊髓背根神经节(dorsal root ganglion of spinal cord, DRG)中嘌呤能离子通道型受体7和磷酸化细胞外信号调节激酶1/2的表达. 此外, 没食子酸治疗降低大鼠的血清IL-1β和TNF-α浓度, 同时提高了IL-10水平. 因此, 没食子酸可能通过抑制海马、脊髓和DRG中嘌呤能离子通道型受体7(purinergic ligandgated ion channel 7 receptor, P2X7受体)的表达, 成为治疗并发内脏疼痛和抑郁症的有效新候选药物[126]. 具有抗炎、抗氧化、抗抑郁和抗凋亡作用[127,128]. 然而, 没食子酸是单独作用于P2X7受体还是作用于其他途径仍有待研究确定. 此外, 确切的分子机制仍需进一步研究.

总之, 研究表明P2X7受体可能是内脏疼痛和抑郁的有效靶点, 没食子酸可以通过抑制海马、脊髓和DRG中P2X7的表达来减轻大鼠的内脏疼痛及抑郁行为. 没食子酸的可能机制可能与抑制ERK1/2磷酸化和炎性细胞因子密切相关,值得进一步临床研究与应用[123].

6.6.5 *反式白藜芦醇*: 白藜芦醇具有抗氧化、抗炎和心脏保护特性. 该化合物还通过靶向脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDEs)等多种分子显示出神经保护活性. 有人认为, 这种化合物可以通过增加海马

中的BDNF蛋白水平, 在各种动物模型中具有抗抑郁和抗焦虑作用[129]. 有证据表明[130], 白藜芦醇通过对中枢神经和外周疾病的双重作用, 保护肠屏障功能免受氧化应激. 例如, 白藜芦醇通过抑制负责脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)调节的cAMP降解磷酸二酯酶来改善精神和肠道功能障碍, 因而具有抗抑郁和抗焦虑作用.

抗氧化和抗炎特性白藜芦醇还显示出抑制脂质过氧化物的生成, 并可调节脂蛋白代谢. 白藜芦醇参与增加抗炎免疫调节细胞因子IL-10. 在另一项研究中, 白藜芦醇改善了T细胞和B细胞的活性, 导致PGE2和各种细胞因子如TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ和IL-12分泌减少[131].

白藜芦醇的抗炎活性主要归因于COX活性的抑制. 白藜芦醇通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、c-Jun(大鼠V-Jun肉瘤病毒癌基因同源物)和JNK(大鼠C-Jun氨基末端激酶)途径抑制过氧化物酶抗过氧化物酶(peroxidase anti-peroxidase, PAP)和嘌呤能2受体(purinergic 2 receptor, P2受体)信号传导, 从而干扰凝血酶的促炎信号传导, 进而减少活化血小板腺苷核苷酸的分泌, 降低中性粒细胞功能[132].

6.6.6 *姜黄素*: 姜黄素是姜黄的主要成分, 从姜黄根茎中提取, 传统上用作草药, 具有抗炎、利胆、抗菌、抗癌和保肝等功效. 姜黄素通过抑制COX-2和iNOS的表达而发挥抗氧化、神经保护和驱散作用, 这对IBS等胃肠道功能紊乱有益. 姜黄素促进了症状改善(即大便增多, 排便次数减少, 腹部疼痛和痉挛减少), 并降低了IBS的患病率和评分, 同时改善了IBS症状和生活质量评分[133]. 姜黄素显著上调IBS患者5-HT 1A的释放和再摄取, 也增加了海马中BDNF蛋白的水平[134]. 与非应激载体组相比, 姜黄素(20 mg/kg和40 mg/kg)的施用增加了粪便排出量. 姜黄素(40 mg/kg)可抑制大鼠粪便排出量中的慢性-急性复合应激.

核因子-红细胞2相关因子2(nuclear factor-Erythrocyte 2 related factor 2, Nrf2)-抗氧化介质反应通路的激活是细胞内防御氧化应激的重要机制. Nrf2参与控制与系统中活性氧化自由基的解毒和消除相关的蛋白质的基因表达.姜黄素显著抑制了氧化应激和ROS, 部分原因是Nrf2诱导内源性谷胱甘肽(glutathione, GSH)的表达. Nrf2参与控制与系统中活性氧化自由基的解毒和消除相关的蛋白质的基因表达[135].

7 结语

直至今日IBS的发病机制尚不完全明了, 提出IBS是低度炎症疾病, 拓宽了人们对IBS本质的认识. 本文系统复习了这方面的研究进展和现状, 列出了证据, 总结了相应的治疗. 今后应在现有的基础上进一步深入研究, 有望在防治上有新的突破, 为广大患者带来受益.

8 参考文献

1 Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877-2013 [PMID: 31460832 DOI: 10.1152/physrev.00018.2018]

2 Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 616-626 [PMID: 22363132 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.616]

3 Kumar S, Singh P, Kumar A. Targeted therapy of irritable bowel syndrome with anti-inflammatory cytokines. *Clin J Gastroenterol* 2022; 15: 1-10 [PMID: 34862947 DOI: 10.1007/s12328-021-01555-8]

4 Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res* 2018; 11: 345-349 [PMID: 30288077 DOI: 10.2147/JIR.S174982]

5 Schmulson M, Pulido-London D, Rodriguez O, Morales-Rochlin N, Martinez-García R, Gutierrez-Ruiz MC, López-Alvarenga JC, Robles-Díaz G, Gutiérrez-Reyes G. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 747-753 [PMID: 22270083 DOI: 10.1038/ajg.2011.484]

6 Bashashati M, Moradi M, Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels. *Cytokine* 2017; 99: 132-138 [PMID: 28886490 DOI: 10.1016/j.cyto.2017.08.017]

7 Maspi N, Abdoli A, Ghaffarifar F. Pro- and anti-inflammatory cytokines in cutaneous leishmaniasis: a review. *Pathog Glob Health* 2016; 110: 247-260 [PMID: 27660895 DOI: 10.1080/20477724.2016.1232042]

8 Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 329-342 [PMID: 23136259 DOI: 10.1189/jlb.0912437]

9 Cremon C, Stanghellini V, Barbaro MR, Cogliandro RF, Bellacosa L, Santos J, Vicario M, Pigrau M, Alonso Cotoner C, Lobo B, Azpiroz F, Bruley des Varannes S, Neunlist M, DeFilippis D, Iuvone T, Petrosino S, Di Marzo V, Barbara G. Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 909-922 [PMID: 28164346 DOI: 10.1111/apt.13958]

10 O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, O'Morain CA. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 449-457 [PMID: 11012945 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2000.00221.x]

11 Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, Posserud I, Stotzer PO, Strid H, Sjövall H, Simrén M. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1205-1212 [PMID: 19367268 DOI: 10.1038/ajg.2009.116]

12 Foley S, Garsed K, Singh G, Duroudier NP, Swan C, Hall IP, Zaitoun A, Bennett A, Marsden C, Holmes G, Walls A, Spiller RC. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology* 2011; 140: 1434-43.e1 [PMID: 21315720 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.052]

13 Raad MA, Chams NH, Sharara AI. New and Evolving

Immunotherapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Intest Dis* 2016; 1: 85-95 [PMID: 29922662 DOI: 10.1159/000445986]
14 Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 171-187 [PMID: 29507464 DOI: 10.20524/aog.2018.0229]
15 Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 561459 [PMID: 24876674 DOI: 10.1155/2014/561459]
16 Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196-201 [PMID: 18824556 DOI: 10.1136/gut.2007.140806]
17 Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 392-400 [PMID: 19174797 DOI: 10.1038/ajg.2008.94]
18 Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305-315 [PMID: 22844557 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.305]
19 Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019; 156: 46-58.e7 [PMID: 30009817 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011]
20 Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-811 [PMID: 11076879 DOI: 10.1136/gut.47.6.804]
21 Sundin J, Rangel I, Fuentes S, Heikamp-de Jong I, Hultgren-Hörnquist E, de Vos WM, Brummer RJ. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 342-351 [PMID: 25521822 DOI: 10.1111/apt.13055]
22 Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737-1745 [PMID: 24310267 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994]
23 Zhao Q, Yang WR, Wang XH, Li GQ, Xu LQ, Cui X, Liu Y, Zuo XL. Clostridium butyricum alleviates intestinal low-grade inflammation in TNBS-induced irritable bowel syndrome in mice by regulating functional status of lamina propria dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5469-5482 [PMID: 31576093 DOI: 10.3748/wjg.v25.i36.5469]
24 Ng QX, Soh AYS, Lim DY, Yeo WS. Agomelatine, a novel therapeutic option for the management of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 752-756 [PMID: 30014556 DOI: 10.1111/jcpt.12749]
25 van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr* 2017; 147: 727-745 [PMID: 28356427 DOI: 10.3945/jn.116.240481]
26 Fung C, Vanden Berghe P. Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 4505-4522 [PMID: 32424438 DOI: 10.1007/s00018-020-03543-6]
27 Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G52-G62 [PMID: 27881403 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016]
28 Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 716-724 [PMID: 29902437 DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003]
29 Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr* 2020; 11: 709-723 [PMID: 31825083 DOI: 10.1093/advances/nmz127]
30 Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6759-6773 [PMID: 24944467 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759]
31 Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, Zecchi R, D'Angelo C, Massi-Benedetti C, Fallarino F, Carvalho A, Puccetti P, Romani L. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity* 2013; 39: 372-385 [PMID: 23973224 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003]
32 Ng QX, Yong BZJ, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. Early life sexual abuse is associated with increased suicide attempts: An update meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018; 99: 129-141 [PMID: 29454220 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.001]
33 Grover M, Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol* 2013; 48: 177-181 [PMID: 23254779 DOI: 10.1007/s00535-012-0726-5]
34 Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T, Chen X, Tang D, Xu L, Yin Y, Pan Y, Zhou Q, Zhou Y, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1926-1940 [PMID: 29796620 DOI: 10.1093/ibd/izy182]
35 Benech N, Rolhion N, Sokol H. Tryptophan metabolites get the gut moving. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 145-147 [PMID: 33571438 DOI: 10.1016/j.chom.2021.01.009]
36 Lamas B, Michel ML, Waldschmitt N, Pham HP, Zacharioudaki V, Dupraz L, Delacre M, Natividad JM, Costa GD, Planchais J, Sovran B, Bridonneau C, Six A, Langella P, Richard ML, Chamaillard M, Sokol H. Card9 mediates susceptibility to intestinal pathogens through microbiota modulation and control of bacterial virulence. *Gut* 2018; 67: 1836-1844 [PMID: 28790160 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314195]
37 Brawner KM, Yeramilli VA, Duck LW, Van Der Pol W, Smythies LE, Morrow CD, Elson CO, Martin CA. Depletion of dietary aryl hydrocarbon receptor ligands alters microbiota composition and function. *Sci Rep* 2019; 9: 14724 [PMID: 31604984 DOI: 10.1038/s41598-019-51194-w]
38 Obata Y, Castaño Á, Boeing S, Bon-Frauches AC, Fung C, Fallesen T, de Agüero MG, Yilmaz B, Lopes R, Huseynova A, Horswell S, Maradana MR, Boesmans W, Vanden Berghe P, Murray AJ, Stockinger B, Macpherson AJ, Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature* 2020; 578: 284-289 [PMID: 32025031 DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8]
39 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261 [PMID: 27147121 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035]
40 Meynier M, Baudu E, Rolhion N, Defaye M, Straube M, Daugey V, Modoux M, Wawrzyniak I, Delbac F, Villéger R, Méleine M, Borras Nogues E, Godfraind C, Barnich N, Ardid D, Poirier P, Sokol H, Chatel JM, Langella P, Livrelli V, Bonnet M, Carvalho FA. AhR/IL-22 pathway as new target

for the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome symptoms. *Gut Microbes* 2022; 14: 2022997 [PMID: 35090380 DOI: 10.1080/19490976.2021.2022997]
41 Card T, Enck P, Barbara G, Boeckxstaens GE, Santos J, Azpiroz F, Mearin F, Aziz Q, Marshall J, Spiller R. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 1245-1253 [PMID: 30288287 DOI: 10.1177/2050640618779923]
42 Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997-1006 [PMID: 22180058 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501]
43 Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 102-117 [PMID: 26662472 DOI: 10.1111/cns.12490]
44 Wang L, Alammar N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, Mullin GE. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet* 2020; 120: 565-586 [PMID: 31473156 DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015]
45 Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther* 2018; 35: 289-310 [PMID: 29498019 DOI: 10.1007/s12325-018-0673-5]
46 Nozu T, Okumura T. Pathophysiological Commonality Between Irritable Bowel Syndrome and Metabolic Syndrome: Role of Corticotropin-releasing Factor-Toll-like Receptor 4-Proinflammatory Cytokine Signaling. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 173-184 [PMID: 35189599 DOI: 10.5056/jnm21002]
47 Burns GL, Talley NJ, Keely S. Immune responses in the irritable bowel syndromes: time to consider the small intestine. *BMC Med* 2022; 20: 115 [PMID: 35354471 DOI: 10.1186/s12916-022-02301-8]
48 Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Öhman L, Quigley EM, Schmulson M, Sharkey KA, Simrén M. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1036-1048 [PMID: 24796536 DOI: 10.1111/nmo.12358]
49 Rodríguez-Fandiño OA, Hernández-Ruiz J, López-Vidal Y, Charúa-Guindic L, Escobedo G, Schmulson MJ. Maturation Phenotype of Peripheral Blood Monocyte/Macrophage After Stimulation with Lipopolysaccharides in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 281-288 [PMID: 28044051 DOI: 10.5056/jnm16137]
50 Nasser Y, Petes C, Simmers C, Basso L, Altier C, Gee K, Vanner SJ. Activation of Peripheral Blood CD4+ T-Cells in IBS is not Associated with Gastrointestinal or Psychological Symptoms. *Sci Rep* 2019; 9: 3710 [PMID: 30842618 DOI: 10.1038/s41598-019-40124-5]
51 Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, Rezaei N, Hughes PA, Bian ZX, Choi CH, Lee OY, Coëffier M, Chang L, Ohman L, Schmulson MJ, McCallum RW, Simren M, Sharkey KA, Barbara G. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 [PMID: 28851005 DOI: 10.1111/nmo.13192]
52 Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, de Torres I, Mosquera JL, Fortea M, Sevillano-Aguilera C, Salvo-Romero E, Alonso C, Rodiño-Janeiro BK, Söderholm JD, Azpiroz F, Santos J. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2015; 64: 1379-1388 [PMID: 25209656 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236]
53 Robles A, Perez Ingles D, Myneedu K, Deoker A, Sarosiek I, Zuckerman MJ, Schmulson MJ, Bashashati M. Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13718 [PMID: 31498961 DOI: 10.1111/nmo.13718]
54 Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N, Marjoux S, Frin-Mathy G, Bernard G, Hébuterne X, Tran A, Theodorou V, Piche T. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 75-81 [PMID: 21931380 DOI: 10.1038/ajg.2011.315]
55 Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol* 2019; 16: 225-235 [PMID: 30792500 DOI: 10.1038/s41423-019-0210-8]
56 Burns G, Pryor J, Holtmann G, Walker MM, Talley NJ, Keely S. Immune Activation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019; 15: 539-548 [PMID: 31802978]
57 Cheng H, Guan X, Chen D, Ma W. The Th17/Treg Cell Balance: A Gut Microbiota-Modulated Story. *Microorganisms* 2019; 7 [PMID: 31756956 DOI: 10.3390/microorganisms7120583]
58 Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine* 2017; 93: 34-43 [PMID: 28506572 DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.005]
59 Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, Guilarte M, Guilá M, de Torres I, Azpiroz F, Santos J, Vicario M. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62: 1160-1168 [PMID: 22637702 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093]
60 Mujagic Z, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink MA, Kruimel JW, Lenaerts K, Hanssen NM, Conchillo JM, Jonkers DM, Masclee AA. Small intestinal permeability is increased in diarrhoea predominant IBS, while alterations in gastroduodenal permeability in all IBS subtypes are largely attributable to confounders. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 288-297 [PMID: 24943095 DOI: 10.1111/apt.12829]
61 Salvo-Romero E, Martínez C, Lobo B, Rodiño-Janeiro BK, Pigrau M, Sánchez-Chardi AD, González-Castro AM, Fortea M, Pardo-Camacho C, Nieto A, Expósito E, Guagnozzi D, Rodríguez-Urrutia A, de Torres I, Farré R, Azpiroz F, Alonso-Cotoner C, Santos J, Vicario M. Overexpression of corticotropin-releasing factor in intestinal mucosal eosinophils is associated with clinical severity in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2020; 10: 20706 [PMID: 33244004 DOI: 10.1038/s41598-020-77176-x]
62 Guilarte M, Vicario M, Martínez C, de Torres I, Lobo B, Pigrau M, González-Castro A, Rodiño-Janeiro BK, Salvo-Romero E, Fortea M, Pardo-Camacho C, Antolín M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J, Alonso-Cotoner C. Peripheral Corticotropin-Releasing Factor Triggers Jejunal Mast Cell Activation and Abdominal Pain in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 2047-2059 [PMID: 32740086 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000789]
63 Zheng PY, Feng BS, Oluwole C, Struiksma S, Chen X, Li P, Tang SG, Yang PC. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine. *Gut* 2009; 58: 1473-1479 [PMID: 19651632 DOI: 10.1136/gut.2009.181701]
64 Najjar SA, Edwards BS, Albers KM, Davis BM, Smith-Edwards KM. Optogenetic activation of the distal colon epithelium engages enteric nervous system circuits to initiate motility patterns. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021; 321: G426-G435 [PMID: 34468219 DOI: 10.1152/ajpgi.00026.2021]
65 Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr* 2019; 10: S49-S66 [PMID: 30721959 DOI: 10.1093/advances/nmy063]

66 Almatroodi SA, Almatroudi A, Khan AA, Alhumaydhi FA, Alsahli MA, Rahmani AH. Potential Therapeutic Targets of Epigallocatechin Gallate (EGCG), the Most Abundant Catechin in Green Tea, and Its Role in the Therapy of Various Types of Cancer. *Molecules* 2020; 25 [PMID: 32660101 DOI: 10.3390/molecules25143146]

67 Pavlović N, Stankov K, Mikov M. Probiotics--interactions with bile acids and impact on cholesterol metabolism. *Appl Biochem Biotechnol* 2012; 168: 1880-1895 [PMID: 23054820 DOI: 10.1007/s12010-012-9904-4]

68 D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int* 2018; 102: 415-425 [PMID: 28965190 DOI: 10.1007/s00223-017-0331-y]

69 Wang H, Gao K, Wen K, Allen IC, Li G, Zhang W, Kocher J, Yang X, Giri-Rachman E, Li GH, Clark-Deener S, Yuan L. Lactobacillus rhamnosus GG modulates innate signaling pathway and cytokine responses to rotavirus vaccine in intestinal mononuclear cells of gnotobiotic pigs transplanted with human gut microbiota. *BMC Microbiol* 2016; 16: 109 [PMID: 27301272 DOI: 10.1186/s12866-016-0727-2]

70 Harbige LS, Pinto E, Allgrove J, Thomas LV. Immune Response of Healthy Adults to the Ingested Probiotic Lactobacillus casei Shirota. *Scand J Immunol* 2016; 84: 353-364 [PMID: 27718254 DOI: 10.1111/sji.12495]

71 Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, Trotta MC, Elisei W, Penna A, Lecca PG, Picchio M, Tursi A. Interactions between Innate Immunity, Microbiota, and Probiotics. *J Immunol Res* 2015; 2015: 501361 [PMID: 26090492 DOI: 10.1155/2015/501361]

72 Plantinga TS, van Maren WW, van Bergenhenegouwen J, Hameetman M, Nierkens S, Jacobs C, de Jong DJ, Joosten LA, van't Land B, Garssen J, Adema GJ, Netea MG. Differential Toll-like receptor recognition and induction of cytokine profile by Bifidobacterium breve and Lactobacillus strains of probiotics. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 621-628 [PMID: 21288993 DOI: 10.1128/CVI.00498-10]

73 Ong IM, Gonzalez JG, McIlwain SJ, Sawin EA, Schoen AJ, Adluru N, Alexander AL, Yu JJ. Gut microbiome populations are associated with structure-specific changes in white matter architecture. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 6 [PMID: 29317592 DOI: 10.1038/s41398-017-0022-5]

74 West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 43-53 [PMID: 24773202 DOI: 10.1111/cea.12332]

75 DuPont HL. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 Suppl 1: 3-10 [PMID: 26618921 DOI: 10.1111/apt.13434]

76 Lacy BE. Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Int J Gen Med* 2016; 9: 7-17 [PMID: 26929659 DOI: 10.2147/IJGM.S93698]

77 Zhuang X, Tian Z, Luo M, Xiong L. Short-course Rifaximin therapy efficacy and lactulose hydrogen breath test in Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 187 [PMID: 32532214 DOI: 10.1186/s12876-020-01336-6]

78 Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Ghoshal U. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small-intestinal bacterial overgrowth: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 281-289 [PMID: 26731696 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000557]

79 Klotz U. The pharmacological profile and clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid). *Arzneimittelforschung* 2012; 62: 53-58 [PMID: 22344548 DOI: 10.1055/s-0031-1299685]

80 Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Grundy D, Tonini M, De Ponti F, Corinaldesi R, Barbara G. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1290-1298 [PMID: 21427712 DOI: 10.1038/ajg.2011.86]

81 Dorofeyev AE, Kiriyan EA, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Elin AF. Clinical, endoscopical and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 141-153 [PMID: 21753896 DOI: 10.2147/CEG.S18381]

82 Ghadir MR, Poradineh M, Sotodeh M, Ansari R, Kolahdoozan S, Hormati A, Yousefi MH, Mirzaei S, Vahedi H. Mesalazine Has No Effect on Mucosal Immune Biomarkers in Patients with Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome Referred to Shariati Hospital: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Middle East J Dig Dis* 2017; 9: 20-25 [PMID: 28316762 DOI: 10.15171/mejdd.2016.47]

83 Lam C, Tan W, Leighton M, Hastings M, Lingaya M, Falcone Y, Zhou X, Xu L, Whorwell P, Walls AF, Zaitoun A, Montgomery A, Spiller R. A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut* 2016; 65: 91-99 [PMID: 25765462 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309122]

84 Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M, Remes-Troche JM, Tamayo JL, Valdovinos MA. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134 [PMID: 24857420 DOI: 10.1016/j.rgmx.2014.01.004]

85 Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, Cappello F, Morreale GC, Amvrosiadis G, Rossi F, Lo Monte AI, Rizzo AG, Raimondo D. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2242-2255 [PMID: 26900287 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2242]

86 Andrews CN, Griffiths TA, Kaufman J, Vergnolle N, Surette MG, Rioux KP. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 374-383 [PMID: 21671966 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04732.x]

87 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]

88 Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, Wahli W, Desvergne B, Naccari GC, Chavatte P, Farce A, Bulois P, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 2005; 201: 1205-1215 [PMID: 15824083 DOI: 10.1084/jem.20041948]

89 O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551 [PMID: 15765388 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.050]

90 Zhang FM, Li S, Ding L, Xiang SH, Zhu HT, Yu JH, Xu GQ. Effectiveness of mesalazine to treat irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16297 [PMID: 31305414 DOI: 10.1097/MD.0000000000016297]

91 Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Borgaonker M, Collins SM, Spiller RC. Randomized, double-blind, placebo-

controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 77-84 [PMID: 12848628 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01640.x]
92 Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Dehydroepiandrosterone sulfate improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome. *Eur J Pharmacol* 2019; 852: 198-206 [PMID: 30935894 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.037]
93 Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 17-44 [PMID: 33315591 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036]
94 Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3: 27-43 [PMID: 22368784 DOI: 10.4291/wjgp.v3.i1.27]
95 Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-9; quiz 600 [PMID: 21407179 DOI: 10.1038/ajg.2011.70]
96 Reichardt SD, Amouret A, Muzzi C, Vettorazzi S, Tuckermann JP, Lühder F, Reichardt HM. The Role of Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34831143 DOI: 10.3390/cells10112921]
97 Tena-Garitaonaindia M, Arredondo-Amador M, Mascaraque C, Asensio M, Marin JJG, Martínez-Augustin O, Sánchez de Medina F. Modulation of intestinal barrier function by glucocorticoids: Lessons from preclinical models. *Pharmacol Res* 2022; 177: 106056 [PMID: 34995794 DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106056]
98 Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173 [PMID: 20101257 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4]
99 Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]
100 Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 36-42 [PMID: 22053295 DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36]
101 Theoharides TC. Mast cells in irritable bowel syndrome and ulcerative colitis: function not numbers is what makes all the difference. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 897-898 [PMID: 24445729 DOI: 10.1007/s10620-013-2988-z]
102 De Winter BY, van den Wijngaard RM, de Jonge WJ. Intestinal mast cells in gut inflammation and motility disturbances. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 66-73 [PMID: 21497195 DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.03.016]
103 Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1151-1160 [PMID: 23621801 DOI: 10.1517/14656566.2013.794223]
104 Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213-1221 [PMID: 20650926 DOI: 10.1136/gut.2010.213108]
105 Zhang T, Finn DF, Barlow JW, Walsh JJ. Mast cell stabilisers. *Eur J Pharmacol* 2016; 778: 158-168 [PMID: 26130122 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.071]
106 Labus JS, Hubbard CS, Bueller J, Ebrat B, Tillisch K, Chen M, Stains J, Dukes GE, Kelleher DL, Naliboff BD, Fanselow M, Mayer EA. Impaired emotional learning and involvement of the corticotropin-releasing factor signaling system in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 145: 1253-61.e1-3 [PMID: 23954313 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.016]
107 Gao J, Xiong T, Grabauskas G, Owyang C. Mucosal Serotonin Reuptake Transporter Expression in Irritable Bowel Syndrome Is Modulated by Gut Microbiota Via Mast Cell-Prostaglandin E2. *Gastroenterology* 2022; 162: 1962-1974.e6 [PMID: 35167867 DOI: 10.1053/j.gastro2022.02.016]
108 Chiu HF, Venkatakrishnan K, Golovinskaia O, Wang CK. Gastroprotective Effects of Polyphenols against Various Gastro-Intestinal Disorders: A Mini-Review with Special Focus on Clinical Evidence. *Molecules* 2021; 26 [PMID: 33917379 DOI: 10.3390/molecules26072090]
109 Filosa S, Di Meo F, Crispi S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regen Res* 2018; 13: 2055-2059 [PMID: 30323120 DOI: 10.4103/1673-5374.241429]
110 Barahona MJ, Baratta V, Ollodart J, Mulligan D, Geibel JP. Design and implementation of novel nutraceuticals and derivatives for treating intestinal disorders. *Future Med Chem* 2019; 11: 847-855 [PMID: 30994367 DOI: 10.4155/fmc-2018-0313]
111 Hong SW, Chun J, Park S, Lee HJ, Im JP, Kim JS. Aloe vera Is Effective and Safe in Short-term Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 528-535 [PMID: 30153721 DOI: 10.5056/jnm18077]
112 López A, de Tangil MS, Vega-Orellana O, Ramírez AS, Rico M. Phenolic constituents, antioxidant and preliminary antimycoplasmic activities of leaf skin and flowers of Aloe vera (L.) Burm. f. (syn. A. barbadensis Mill.) from the Canary Islands (Spain). *Molecules* 2013; 18: 4942-4954 [PMID: 23624648 DOI: 10.3390/molecules18054942]
113 Werawatganon D, Rakananurak N, Sallapant S, Prueksapanich P, Somanawat K, Klaikeaw N, Rerknimitr R. Aloe vera attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18330-18337 [PMID: 25561799 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18330]
114 Størsrud S, Pontén I, Simrén M. A Pilot Study of the Effect of Aloe barbadensis Mill. Extract (AVH200®) in Patients with Irritable Bowel Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015; 24: 275-280 [PMID: 26405698 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.243.sst]
115 Athiban PP, Borthakur BJ, Ganesan S, Swathika B. Evaluation of antimicrobial efficacy of Aloe vera and its effectiveness in decontaminating gutta percha cones. *J Conserv Dent* 2012; 15: 246-248 [PMID: 22876011 DOI: 10.4103/0972-0707.97949]
116 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625 [PMID: 15919781 DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615]
117 Hawrelak JA, Cattley T, Myers SP. Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. *Altern Med Rev* 2009; 14: 380-384 [PMID: 20030464]
118 Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 560-571 [PMID: 26319955 DOI: 10.1007/s10620-015-3858-7]
119 Amato A, Liotta R, Mulè F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: analysis of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 295-301 [PMID: 25046841 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.018]
120 Ghasemi-Pirbaluti M, Motaghi E, Bozorgi H. The effect of menthol on acute experimental colitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2017; 805: 101-107 [PMID: 28322843 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.03.003]
121 Ramachandran R, Hyun E, Zhao L, Lapointe TK, Chapman K, Hirota CL, Ghosh S, McKemy DD, Vergnolle N, Beck PL, Altier C, Hollenberg MD. TRPM8 activation attenuates inflammatory responses in mouse models of colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7476-7481 [PMID: 23596210 DOI: 10.1073/

pnas.1217431110]
122 Ruiz-Malagón AJ, Rodríguez-Sanchez MJ, Rodríguez-Sojo MJ, Vezza T, Pischel I, Algieri F, Rodríguez-Cabezas ME, Rodríguez-Nogales A, Gálvez J. Intestinal anti-inflammatory and visceral analgesic effects of a Serpylli herba extract in an experimental model of irritable bowel syndrome in rats. *Front Pharmacol* 2022; 13: 967644 [PMID: 36120292 DOI: 10.3389/fphar.2022.967644]
123 Roudsari NM, Lashgari NA, Momtaz S, Farzaei MH, Marques AM, Abdolghaffari AH. Natural polyphenols for the prevention of irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and targets; a comprehensive review. *Daru* 2019; 27: 755-780 [PMID: 31273572 DOI: 10.1007/s40199-019-00284-1]
124 Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, Ghoshal UC. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 628-642 [PMID: 30347939 DOI: 10.5056/jnm18130]
125 Hagenlocher Y, Feilhauer K, Schäffer M, Bischoff SC, Lorentz A. Citrus peel polymethoxyflavones nobiletin and tangeretin suppress LPS- and IgE-mediated activation of human intestinal mast cells. *Eur J Nutr* 2017; 56: 1609-1620 [PMID: 27021766 DOI: 10.1007/s00394-016-1207-z]
126 Wen L, Tang L, Zhang M, Wang C, Li S, Wen Y, Tu H, Tian H, Wei J, Liang P, Yang C, Li G, Gao Y. Gallic Acid Alleviates Visceral Pain and Depression via Inhibition of P2X7 Receptor. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35682841 DOI: 10.3390/ijms23116159]
127 BenSaad LA, Kim KH, Quah CC, Kim WR, Shahimi M. Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from Punica granatum. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 47 [PMID: 28088220 DOI: 10.1186/s12906-017-1555-0]
128 Zhou D, Yang Q, Tian T, Chang Y, Li Y, Duan LR, Li H, Wang SW. Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. *Biomed Pharmacother* 2020; 126: 110075 [PMID: 32179202 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110075]
129 Ge JF, Xu YY, Qin G, Cheng JQ, Chen FH. Resveratrol Ameliorates the Anxiety- and Depression-Like Behavior of Subclinical Hypothyroidism Rat: Possible Involvement of the HPT Axis, HPA Axis, and Wnt/β-Catenin Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 44 [PMID: 27252679 DOI: 10.3389/fendo.2016.00044]
130 Wang N, Han Q, Wang G, Ma WP, Wang J, Wu WX, Guo Y, Liu L, Jiang XY, Xie XL, Jiang HQ. Resveratrol Protects Oxidative Stress-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Upregulating Heme Oxygenase-1 Expression. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2522-2534 [PMID: 27146412 DOI: 10.1007/s10620-016-4184-4]
131 Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Villegas I, Talero E, de la Lastra CA. Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. *Eur J Pharmacol* 2010; 633: 78-84 [PMID: 20132809 DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.01.025]
132 Siegmund B. Interleukin-1beta converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1-8 [PMID: 12106600 DOI: 10.1016/s0006-2952(02)01064-x]
133 Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M. Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications. *Curr Med Chem* 2010; 17: 190-197 [PMID: 20214562 DOI: 10.2174/092986710790149738]
134 Portincasa P, Bonfrate L, Scribano ML, Kohn A, Caporaso N, Festi D, Campanale MC, Di Rienzo T, Guarino M, Taddia M, Fogli MV, Grimaldi M, Gasbarrini A. Curcumin and Fennel Essential Oil Improve Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25: 151-157 [PMID: 27308645 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.ccm]
135 Jalili M, Hekmatdoost A, Vahedi H, Poustchi H, Khademi B, Saadi M, Zemestani M, Janani L. Co-Administration of Soy Isoflavones and Vitamin D in Management of Irritable Bowel Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0158545 [PMID: 27490103 DOI: 10.1371/journal.pone.0158545]

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12月28日; 30(24): 1066-1073

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1066

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床效果

苏荣芝, 陈艳敏

苏荣芝, 陈艳敏, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650033

苏荣芝, 陈艳敏, 云南省第一人民医院消化内科 云南省昆明市 650034

苏荣芝, 主要从事贲门失弛缓症的诊疗及疗效研究.

作者贡献分布: 苏荣芝与陈艳敏对此文所作贡献两均等; 此课题由陈艳敏设计; 研究过程、数据收集与分析、论文写作由苏荣芝完成; 陈艳敏指导.

通讯作者: 陈艳敏, 教授, 主任医师, 650034, 云南省昆明市西山区金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科. kmchenyanmin@163.com

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-09-26
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2022-12-28

Clinical effects of peroral endoscopic myotomy in treatment of achalasia

Rong-Zhi Su, Yan-Min Chen

Rong-Zhi Su, Yan-Min Chen, Faculty of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650033, Yunnan Province, China

Rong-Zhi Su, Yan-Min Chen, Department of Gastroenterology, Yunnan First People's Hospital, Kunming 650034, Yunnan Province, China

Corresponding author: Yan-Min Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province, No. 157 Jinbi Road, Xishan District, Kunming 650034, Yunnan Province, China. kmchenyanmin@163.com

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-09-26
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2022-12-28

Abstract

BACKGROUND

Peroral endoscopic myotomy (POEM) is a safe and effective method for the treatment of achalasia of cardia (AC), which can significantly improve the clinical symptoms in a short term. However, there are few studies on its long-term efficacy.

AIM

To observe and analyze the clinical effects of POEM in the treatment of AC.

METHODS

The data of 28 patients diagnosed with AC and treated by POEM at the Department of Gastroenterology, Yunnan First People's Hospital from July 2013 to January 2019 were collected. The clinical symptom score and endoscopic and esophageal motility changes of the patients before and after POEM were analyzed to evaluate the clinical efficacy of POEM in the treatment of AC.

RESULTS

Among the 28 patients included, the duration of disease ranged from 2 to 360 mo, the success rate of surgery was 100.0%, and the follow-up time ranged from 1 to 36 mo. There was a significant difference in Eckardt score before and after POEM ($P < 0.001$). The total Eckardt scores in patients with types I and II AC after POEM were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$). Postoperative follow-up gastroscopy showed no significant resistance through the cardia, improved esophageal dilatation, and no large amount of food retention in the lumen. The resting lower esophageal sphincter pressure and integrated relaxation pressure of the lower esophageal sphincter after operation were significantly lower than those before operation, and the differences in overall and type II patients were statistically significant ($P < 0.05$), while the differences in type I patients were not statistically significant. There was no significant difference in resting upper esophageal sphincter pressure or lower esophageal sphincter length after operation compared with before

operation.

CONCLUSION
POEM is an effective treatment for AC, with definite short-term efficacy and relatively high safety. Some esophageal motility indexes are improved, but its long-term complications and effectiveness need further follow-up with large samples.

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

Key Words: Peroral endoscopic myotomy; Achalasia of the cardia; Curative effect

Citation: Su RZ, Chen YM. Clinical effects of peroral endoscopic myotomy in treatment of achalasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(24): 1066-1073
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1066.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1066

摘要

背景
经口内镜下肌切开术(peroral endoscopy myotomy, POEM)是治疗贲门失弛缓症(achalasia of cardia, AC)的一种安全有效的方法, 短期内能显著改善患者临床症状, 但其远期疗效研究较少, 通过对比分析AC患者行POEM治疗前后临床症状评分、内镜和食管动力改变, 评价POEM治疗AC的临床效果, 可为临床工作提供一定的诊断价值.

目的
观察分析POEM治疗AC的临床效果.

方法
采集云南省第一人民医院消化内科2013-07/2019-01诊断为AC并行POEM治疗的28例患者资料, 对比分析AC治疗前后临床症状评分、内镜和食管动力改变, 评价POEM治疗AC的临床效果.

结果
在28例患者中, 病程2 mo-360 mo, 手术成功率为100.0%, 随访时间为1 mo-36 mo, POEM术治疗前后Eckardt评分有统计学差异(P<0.001), Ⅰ、Ⅱ型AC患者的Eckardt总分均较术前明显下降(P均<0.05); 术后随访复查胃镜, 通过贲门无明显阻力, 食道扩张改善, 腔内未见大量食物潴留. 食管下括约肌静息压(resting pressure of lower esophageal sphincter, LESP), 食管下括约肌完整松弛压(integrated relaxation pressure, IRP), 术后较术前明显降低, 总体及Ⅱ型差异有统计学意义(P<0.05), Ⅰ型差异无统计学意义. 术后食管上括约肌静息压 (resting pressure of the upper esophageal sphincter, UESP)及食管下括约肌长度(lower esophageal sphincter length, LESL)较术前, 总体及分型差异无统计学意义.

结论
POEM为治疗AC的有效手段, 短期疗效确切, 且安全性相对较高, 部分食管动力学指标较前改善, 但其远期并发症及有效性还需大样本进一步随访.

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

关键词: 经口内镜下肌切开术; 贲门失弛缓症; 疗效

核心提要: 本文综合患者经口内镜下肌切开术(peroral endoscopy myotomy, POEM)后主观方面(症状评分)及客观检查(胃镜及高分辨率食管测压)来评估患者临床效果, 术后资料完整, 随访时间较长, 并根据术后各个时间段症状评分、测压分型, 与术前进行对比, 希望能为POEM治疗贲门失弛缓症提供可靠的临床依据. POEM作为一项新兴的内镜微创技术, 具有创伤小, 手术时间短, 费用较外科手术治疗低, 术后恢复较快, 体表不留瘢痕等优势, 但作为一个仍处于起步阶段的技术, POEM仍需更多前瞻性大样本随机对照试验明确其疗效及并发症.

文献来源: 苏荣芝, 陈艳敏. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床效果. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1066-1073
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1066.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1066

0 引言
贲门失弛缓症(achalasia of cardia, AC)是一种病因不明的食管动力障碍性疾病[1], 其特点是下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛障碍和食管体部平滑肌蠕动无效. AC临床表现主要为吞咽困难、反流、胸骨后疼痛和体质量下降等. 目前诊断依靠高分辨率测压(high resolution esophageal manometry, HRM)、消化道造影及胃镜检查等. HRM被认为是诊断AC金标准, 能对AC患者进行分型, 评价预后[2]. AC目前病因尚不完全明确, 主要治疗目标为降低食管下括约肌压力(lower esophageal sphincter pressure, LESP), 解决食管梗阻. 目前主要治疗方法包括注射肉毒杆菌毒素、球囊扩张术、药物治疗、支架植入术、腹腔镜下Heller肌切开术(laparoscopic Heller myotomy, LHM)、经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)等. POEM不需要通过皮肤切口, 为内镜微创技术, 因其创伤小、手术时间短、费用较手术治疗低, 术后恢复较快、体表不留瘢痕等特点而迅速普及, 且技术日趋成熟. 本研究对行POEM治疗的AC患者进行长期的随访研究, 研究POEM对AC不同分型的治疗效果, 希望能为POEM治疗AC提供可靠的临床

依据.

1 材料和方法

1.1 材料 采集云南省第一人民医院消化内科2013-07/2019-01诊断为AC并行POEM治疗的患者资料. 按照标准, 总共纳入28例AC患者, 其中男13例(46.43%), 女15例(53.57%), 年龄14岁-67岁, 平均(42.04±13.73)岁, 病程2 mo-360 mo, 平均病程(75.10±86.60) mo. 纳入标准: (1)根据患者临床症状、内镜检查、食管测压或者食管造影等项确诊为AC; (2)所有病人术后随访时间至少3年、术前术后均完善胃镜、食管测压且可获得完整的随访资料; (3)无严重心肺疾病. 剔除标准: (1)经胃镜检查、食道造影或CT检查怀疑为贲门肿瘤; (2)食管测压或消化道造影检查证实为其他食管动力障碍性疾病引起继发性吞咽困难者; (3)具有严重心、脑血管及肺部基础疾病或凝而功能异常不能耐受手术者; (4)既往接受其他方法治疗者, 包括: 内镜下肉毒杆菌毒素注射、内镜下球囊扩张、支架植入术、腹腔镜下Heller肌切开术.

1.2 方法

1.2.1 操作器械: POEM所需电子胃镜、主机、治疗刀、钛夹等均为日本Olympus公司产品. 具体为: CLV-260主机, CIF-Q260J胃镜(附送水), D-201-11802透明帽, NM-4L-1注射针, KD-620LR型Hook刀, KD-640L型TT刀, FD-410LR热活检钳, HX-610-90、HX-600-135止血夹.

1.2.2 术前准备: (1)术前2 d流质饮食、术前8 h禁食水; (2)术前完善胃镜明确食道下段解剖关系及食物潴留情况, 完善食道测压, 测得相关指标, 及其他术前常规检查, 排除POEM的禁忌症, 完成Eckardt评分; (3)口服抗凝药物患者, 术前视病情停药7 d-10 d.

1.2.3 手术过程: 患者行气管插管全身麻醉. (1)内镜下找到食管胃交界处(esophagogastric junction, EGJ), 于EGJ上方8 cm-10 cm处使用亚甲蓝与生理盐水混合液(或靛胭脂、肾上腺素与生理盐水的混合液)行黏膜下注射, 见图1A-C; (2)于注射点切开黏膜层, 暴露黏膜下层, 建立黏膜下隧道直至胃侧2 cm-3 cm处, 见图1D; (3)黏膜切口下方约2 cm处, 从上而下纵形切开所有环形肌束, 保留纵形肌束, 直至GEJ下方2 cm, 见图1E-G; (4)吸干隧道和食管腔内液体, 冲洗创面, 金属夹封闭隧道口, 见图1H.

1.2.4 术后处理及随访: (1)术后予禁食、禁水24 h, 补液及营养支持; (2)视病情酌情给予抗生素; (3)静脉使用质子泵抑制剂3 d; (4)观察患者有无胸骨后疼痛、气胸、出血、穿孔、皮下和纵膈气肿等情况; (5)术后1 d可进食流质饮食,术后3 d进食半流质饮食, PPI改口服继续应用4 wk抑酸护胃、促进术口愈合, 并逐步恢复普通饮食; (6)术后1 mo复查胃镜观察食管创面和贲门口状况, 复查HRM了解患者食管动力学改变情况.

于患者术后1 mo、3 mo、半年、1年、2年、3年及以上进行随访, 随访内容包括Eckardt评分、胃镜、HRM.

1.3 观察指标及判定标准

1.3.1 Eckardt评分: Eckardt症状评分可有效评价AC的躯体症状, 常用于POEM手术前后的疗效评估[3](见表1). 目前学者们认为POEM术后Eckardt评分低于3分者视为临床成功[4].

1.3.2 胃镜检查: 内镜下AC的特点包括: (1)贲门紧闭, 甚至完全闭锁不能通过; (2)食管内可见食物和液体潴留; (3)食管体部扩张, 伴有不同程度扭曲变形; (4)管壁可呈节段性收缩环, 似憩室膨出. 早期贲门失弛缓症内镜下可无明显异常表现, 有时镜身通过贲门阻力感并不明显. 术后复查胃镜见食管内潴留物减少、食道扩张改善、贲门松弛, 无环状收缩波、内镜通过贲门无明显阻力为有效, 反之为无效.

1.3.3 HRM: 依据2020年HREM芝加哥分类标准v4.0贲门失弛缓症分型[5], 分为以下三型: Ⅰ型(无力型或经典型): 完整松弛压(integrated relaxation pressure, IRP)中位值异常, 包括仰卧位时IRP≥15 mmHg或立位时IRP≥12 mmHg, 食管体部100%为失蠕动. Ⅱ型(体部增压型): IRP中位值异常, 包括仰卧位时 IRP≥15 mmHg或立位时IRP≥12 mmHg, 食管体部100%无有效蠕动收缩, 且≥20%的吞咽可引起全段食管增压. Ⅲ型(痉挛型): IRP中位值异常, 包括仰卧位时 IRP≥15 mmHg 或立位时IRP≥12 mmHg, ≥20%的吞咽为早熟性收缩或痉挛性收缩, 且无正常蠕动收缩. 术后LES静息压小于或等于10 mmHg-15 mmHg是治疗长期有效的良好预测指标[5]. 本研究所需测压数据: (1)食管上括约肌静息压(resting pressure of the upper esophageal sphincter, UESP); (2)食管下括约肌静息压(LESP); (3)完整松弛压力; (4)食管下括约肌长度(lower esophageal sphincter length, LESL). 术前分型: 根据食管测压, Ⅰ型: 5例, Ⅱ型: 22例, Ⅲ型: 1例.

统计学处理 采用SPSS 27.0软件进行统计分析, 计量资料以平均数±标准差(mean±SD)表示, 配对*t*检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 手术情况 28例患者均顺利完成手术, 无手术相关死亡病例. 术后出现皮下气肿2例, 未予特殊干预, 观察数天后自行消退. 胸骨后疼痛10例, 予促胃动力、抑制胃酸对症处理后好转, 无出血、穿孔、气胸等发生, 于术后第3天开始逐渐恢复饮食, 进食时无明显吞咽困难、反流及胸骨后疼痛.

2.2 术前术后Eckardt评分变化 所有患者术前Eckardt评

表 1　Eckardt评分系统

体重减低	吞咽困难	胸骨后疼痛	反流	评分
无	无	无	无	0
<5 kg	偶尔	偶尔	偶尔	1
5–10 kg	每天	每天	每天	2
>10 kg	每餐	每餐	每餐	3

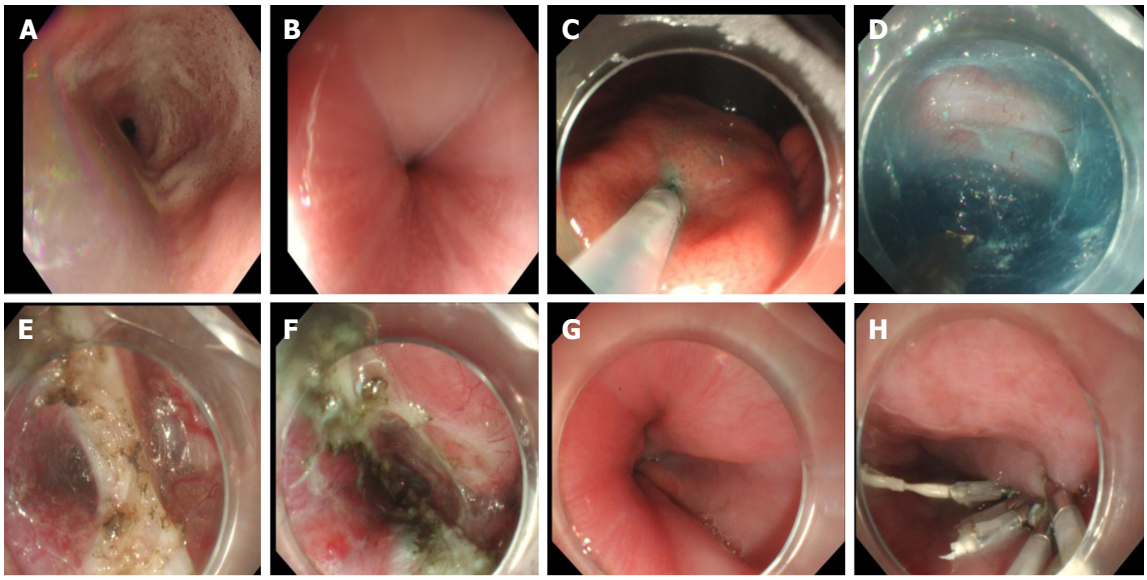
0级: 0–1分, Ⅰ级: 2–3分, Ⅱ级: 4–6分, Ⅲ级: >6分.

表 2　术后不同时间症状评分与术前比较

	术前	术后					
		1 mo	3 mo	6 mo	12 mo	24 mo	36 mo
评分	4.50 ± 1.58	0.14 ± 0.46	0.25 ± 0.59	0.43 ± 0.88	0.39 ± 0.86	0.82 ± 1.19	1.00 ± 1.22
t		14.28	14.25	14.01	14.04	9.82	9.39
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3　Ⅰ型前后症状评分对比

	术前	术后					
		1 mo	3 mo	6 mo	12 mo	24 mo	36 mo
评分	4.60 ± 2.07	0.00 ± 0.00	0.20 ± 0.45	0.20 ± 0.45	0.00 ± 0.00	0.20 ± 0.45	0.20 ± 0.45
t		4.96	4.75	4.75	4.96	4.09	4.09
P		0.008	0.009	0.009	0.008	0.015	0.015



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1066 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　POEM操作过程. A: 食管腔内大量液体潴留; B: 贲门呈孔状, 通过有阻力; C: 于EGJ上方8 cm–10 cm处行黏膜下注射; D: 切开黏膜层, 建立黏膜下“隧道”; E: 内镜直视下切开环形肌层; F: 环形肌切开后向两侧移开; G: 贲门口明显松弛, 通过无阻力; H: 金属夹闭黏膜层切口. EGJ: 食管胃交界处. POEM: 经口内镜下肌切开术.

分平均为(4.50±1.58)分, 术后各时间段Eckardt评分较术前均明显下降, 差异具有统计学意义(P<0.001), 且术后1 mo Eckardt评分显著降低, 为(0.14±0.46)分, 差异具有统计学意义(P<0.001, t = 14.278), 术后3年及以上Eckardt评

表 4　Ⅱ型症状前后评分对比

	术前	术后					
		1 mo	3 mo	6 mo	12 mo	24 mo	36 mo
评分	4.50 ± 1.54	0.18 ± 0.50	0.27 ± 0.63	0.50 ± 0.96	0.50 ± 0.96	1.00 ± 1.27	1.23 ± 1.27
t		12.78	12.87	12.68	12.68	8.44	8.05
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5　POEM术前和术后HRM参数比较(mean ± SD)

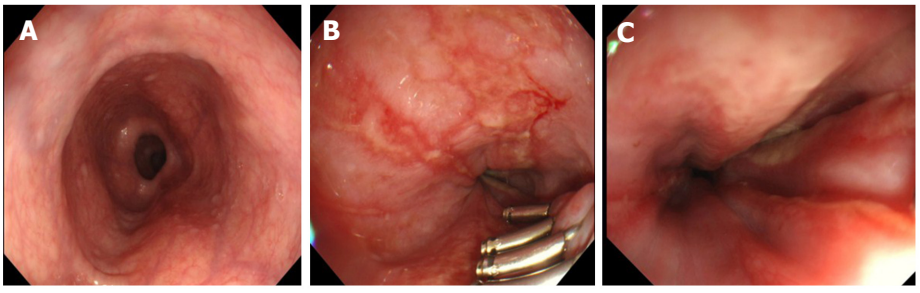
组别	LESP/mmHg				IRP/mmHg			
	术前	术后	*t*	*P*	术前	术后	*t*	*P*
Ⅰ型(*n* = 5)	21.12 ± 12.97	8.76 ± 6.17	2.90	0.105	17.32 ± 11.57	5.04 ± 4.09	2.31	0.082
Ⅱ型(*n* = 22)	22.90 ± 15.52	10.96 ± 8.19	3.21	0.004	17.25 ± 11.50	6.10 ± 4.10	4.34	<0.001
总体(*n* = 28)	22.94 ± 14.72	11.79 ± 10.04	3.51	0.002	17.78 ± 11.41	7.12 ± 7.56	4.67	<0.001

LESP: 食管下括约肌静息压; IRP: 完整松弛压力; POEM: 经口内镜下肌切开术; HRM: 高分辨率食管测压.

表 6　POEM术前和术后HRM参数比较(mean ± SD)

组别	LESL/cm				UESP/mmHg			
	术前	术后	*t*	*P*	术前	术后	*t*	*P*
Ⅰ型(*n* = 5)	3.34 ± 0.90	3.28 ± 0.29	0.14	0.899	39.34 ± 19.08	61.84 ± 14.63	−2.24	0.089
Ⅱ型(*n* = 22)	3.21 ± 1.14	3.40 ± 1.19	1.09	0.288	61.79 ± 20.31	53.65 ± 31.57	−0.54	0.596
总体(*n* = 28)	3.26 ± 1.07	3.41 ± 1.06	0.36	0.362	59.93 ± 24.46	57.59 ± 31.32	−0.51	0.612

UESP: 食管上括约肌静息压; LESL: 食管下括约肌长度; POEM: 经口内镜下肌切开术; HRM: 高分辨率食管测压.



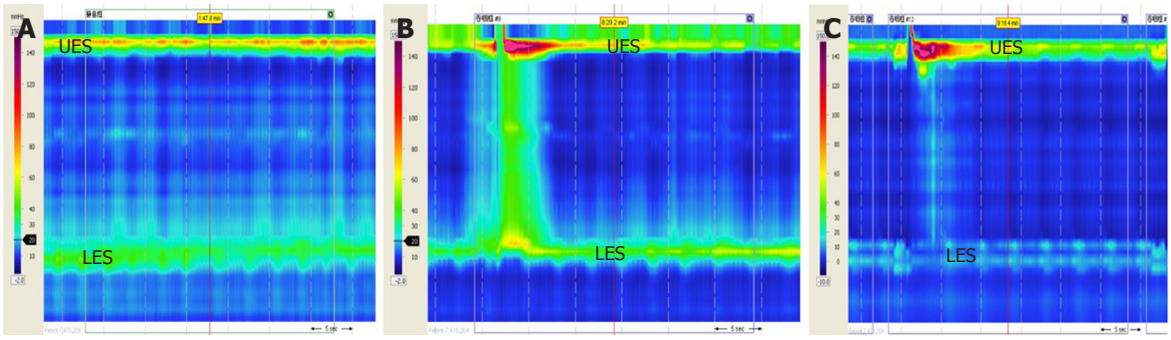
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1066 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　术后1 mo余内镜所见. A: 食管腔扩张, 有环状收缩波, 未见潴留; B: 食管创面金属夹残留, 粘膜充血, 伴糜烂面、白斑; C : 贲门口明显扩大.

分仍显著降低, 为(0.96±0.17)分, 差异具有统计学意义(*P*<0.001, *t* = 9.39), 表明POEM的近远期疗效确切(见表2). Ⅰ、Ⅱ型AC患者术后Eckardt总分均较术前明显下降(*P*均<0.05)(见表3和4).

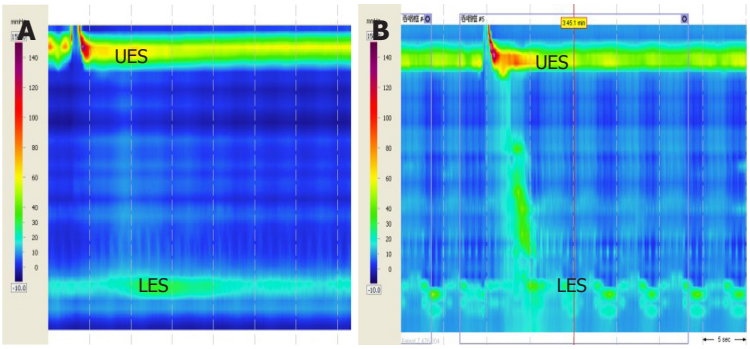
2.3 内镜结果 28例患者顺利进食半流质, 贲门口明显扩大, 食管扩张较前明显改善, 未见大量液体及食物潴留, 3例存在环状收缩波, 8例可见明显反流性食管炎表现, 覆盖隧道的黏膜无明显病变 , 黏膜切口处可见小瘢痕, 进一步使用质子泵抑制剂及粘膜保护剂治疗. 见图2.

2.4 HRM结果 28例患者的POEM术前和术后食管测压结果见表5和6. 术后LESP及IRP较术前明显降低, 总体及Ⅱ型差异有统计学意义(*P*<0.05), Ⅰ型差异无统计学意义. 术后UESP及LESL较术前, 总体及分型差异无统计学意义. 见图3和4.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1066 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　Ⅱ型AC患者POEM术前及术后食管测压图像. A: AC患者术前静息状态下可见UES和LES两条高压带; B: AC患者术前吞咽状态下可见食管无推进性蠕动波, 全食管增压; C: 术后吞咽状态下全食管增压明显减少, LESP降低. AC: 贲门失弛缓症; POEM: 经口内镜下肌切开术; UES: 上食管括约肌; LES: 下食管括约肌.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1066 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　Ⅰ型AC患者POEM术前及术后食管测压图像. A: AC患者术前吞咽状态下可见UES松弛, 食管体部呈无效吞咽; B: AC患者术后吞咽状态下可见LES较前下降, 食管体部可见蠕动波. AC: 贲门失弛缓症; POEM: 经口内镜下肌切开术; UES: 上食管括约肌; LES: 下食管括约肌.

3 讨论

AC是一种食管动力障碍性疾病, 发病率为1/10万-2/10万, 发病年龄主要在20岁-50岁, 男女发病无差异[6]. AC发病机制尚不明确, 目前认为可能与食管内肌层Auerbach神经节变性所致[7]. 近年来, 经自然腔道内镜技术取得了巨大进展[8]. POEM利用内镜, 通过建立黏膜下隧道的方式进行食管肌切开术[9]. 通过POEM手术策略不断优化, 包括后壁切开、全层肌切开、“推拉”技术、水刀技术等, POEM手术指征不断扩大, 年龄从最小11个月龄至最大近百岁, 从轻中度至重度, 从Ⅱ型贲门失弛缓症至Ⅰ、Ⅲ型, 从初次手术至Heller手术失败或POEM术后复发的患者, 适用人群从30%扩展至95%[10]. 国外一项纳入564例AC患者, 中位随访时间49 mo的研究结果显示, POEM术后第1、2、3、4、5年症状缓解率分别为94.2%, 92.2%, 91.1%, 88.6%和87.1%[11]. 同时, He等[12]纳入115例患者的回顾性研究也表明, POEM术后第1、2、3、4、5年的临床成功率分别为91.3%, 90.3%, 89.0%, 83.7%和80.1%. 郑方琴等[13]研究报道POEM治疗AC术后成功率随时间的推移逐渐下降, 由随访3 mo的98.3%下降至84 mo 81. 6 %, 但随访72 mo的治疗成功率均>90%. 周平红等[14]提出, 年龄不再是POEM术的禁忌证, 儿童和老年患者手术适应证和禁忌证与成人无异, 及时治疗对于改善儿童和老年患者的生活质量都至关重要. 本研究28例行POEM治疗的AC患者随访1 mo-36 mo, 时间较长, 并综合客观检查及主观症状评分方面, 评估POEM术后疗效.

Eckardt评分是评估POEM手术疗效的主观方法, 有研究显示, POEM术后总有效率达到96.23%[15], 本研究术后3 mo、6 mo、12 mo所有患者Eckardt评分均小于 3分, 治疗成功率100%, 验证了这一结果. 本研究28例患者, 均手术顺利, 通过对患者术后1 mo、3 mo、6 mo、12 mo、24 mo、36 mo和术前Eckardt评分进行比较, 各时间段术后较术前均显著下降, 均具有统计学意义. 且术后24 mo, 1例Eckardt评分 = 5分, 患者存在吞咽困难、胸骨后疼痛症状, 考虑为术后复发, 同时提示术后24 mo Eckardt评分较前有明显增高趋势; 18例随访至今仍无复发, 已满60 mo, 3例随访已满6年, 1例为1分, 2例为0分, 表明POEM术后患者的临床症状可以得到明显缓解.

国外研究报道[2], POEM治疗AC的疗效与分型相关. 有研究显示[16], Ⅱ型在临床中最常见, 治疗效果最佳, Ⅲ

型最不常见, 治疗效果最差. 本研究通过对Ⅰ型、Ⅱ型AC患者术后相应时间与术前Eckardt评分进行比较均具有统计学意义. 有研究报道[17]IRP与POEM术后AC症状改善程度具有相关性, 即: 术前IRP越高提示POEM治疗AC的疗效可能越好. 同时部分研究[18]认为LESP是反流性食管炎的独立预测因素, 并将其用于治疗效果的评价. 本研究中所有患者术前术后均进行了食管测压, 术前LESP为(22.94±14.72) mmHg, 术后LESP为(11.79±10.04) mmHg, 相比术前明显降低, 差异具有统计学意义(P = 0.002<0.05), 术前IRP为(17.78±11.41) mmHg, 对比术后(7.12±7.56) mmHg, 差异具有统计学意义(P<0.001), 表明POEM术改善AC患者LES松弛功能具有明显效果. 患者手术前后UESP和LESL指标相比差异无统计学意义, 表明POEM手术对UESP和LESL影响较小. 本研究中对所有患者进行分型, 22例Ⅱ型患者POEM术前术后LESP分别为(22.90±15.52) mmHg和(10.70±8.55) mmHg(P<0.05), IRP分别为(17.25±11.50) mmHg和(6.10±4.10) mmHg(P<0.05), 5例I型患者POEM术前术后LESP分别为(21.12±12.97) mmHg和(8.76±6.17) mmHg(P>0.05), IRP分别为(17.32±11.57) mmHg和(5.04±4.09) mmHg(P>0.05), 分析发现, Ⅰ型患者LESP和IRP值平均降低率更高(58.52%, 70.90%), 与相关研究报道[16]不相符, 考虑为Ⅰ型AC患者纳入者较少及术前4例患者贲门严重紧闭, 食管测压未能通过LES导致.

POEM的并发症均较轻, 大多经内科保守治疗后好转, 主要包括: 气体相关并发症(气胸、气腹、皮下气肿等)、出血、感染、穿孔、胃食管反流病等. 本研究28例AC患者均完成手术, 手术成功率100.00%, 术后发生皮下气肿2例, 未予处理, 观察数天后好转. 皮下气肿的发生可能与操作过程中隧道开窗过深、注气过快、固有肌层全层切开有关. 胸骨后疼痛10例, 考虑与术后并发胃食管反流病相关, 经促胃动力、抑酸对症处理后患者症状明显好转. 有研究表明[19]纵膈气肿、脓胸等并发症可通过结合术前超声内镜结果、准确判断狭窄部位及固有肌层厚度等避免. POEM术后是否高发胃食管反流较有争议, 缺乏长期的疗效和并发症的评估. 有报道表明POEM术后有反流症状的发生率为0%-37%[20]. 本研究中术后复查胃镜, 8例诊断为食道炎, 其中2例患者有反流症状, 与相关报道一致, 可通过药物控制症状.

4 结论

综上, AC患者POEM术后3年及以上的疗效仍较好, 临床症状、食管动力、内镜检查均得到明显改善, 值得临床推广应用, 但由于本研究样本量较少, 尤其未能纳入III型AC患者, 未来可能需要更大样本的、前瞻性的研究以进一步证实. 自全球首例POEM手术发展至今已整整10年. 这期间, POEM手术作为一种微创治疗方式, 已为上万例患者带来福音, 相信随着术式改良和器械精进, 更高效、更安全的POEM手术会使更多患者获益.

文章亮点

实验背景

经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)作为一项新兴的内镜技术, 具有创伤小, 手术时间短, 费用较外科手术治疗低, 术后恢复较快, 体表不留瘢痕等特点, 可以成为治疗贲门失弛缓症的主流, 同时也能扩展应用于消化道肿瘤或其他胃肠道疾病, 具有良好的应用潜力. 然而, 作为一个仍处于起步阶段的技术, POEM仍需更多前瞻性大样本随机对照试验明确其疗效及并发症.

实验动机

研究POEM治疗贲门失弛缓症(achalasia of cardia, AC)的临床效果, 旨在为POEM治疗AC提供可靠的临床依据.

实验目标

本研究以行POEM治疗的AC患者为研究对象, 探讨术后疗效.

实验方法

采集云南省第一人民医院消化内科2013-07/2019-01诊断为AC并行POEM治疗的患者资料. 于患者术后1 mo、3 mo、半年、1年、2年、3年及以上进行随访, 随访内容包括Eckardt评分、胃镜、HRM, 并与术前结果比较, 采用配对t检验进行统计分析.

实验结果

总体、Ⅰ型、Ⅱ型患者POEM术后1 mo、3 mo、半年、1年、2年、3年及以上症状评分与术前对比(P<0.05); POEM术后复查胃镜通过贲门无明显阻力, 食道扩张改善, 腔内未见大量食物潴留; 总体及Ⅱ型患者术后食管下括约肌静息压、食管下括约肌完整松弛压与术前对比(P<0.05), Ⅰ型差异无统计学意义; 总体、Ⅰ型、Ⅱ型患者POEM术后UESP及LESL较术前差异无统计学意义.

实验结论

POEM为治疗AC的有效手段, 术后3年及以上的疗效仍较好, 且安全性相对较高, 临床症状、食管动力、内镜检查均得到明显改善, 值得临床推广应用.

展望前景

经口内镜下肌切开术是治疗贲门失弛缓症患者的良好术式, 为证实其远期并发症及有效性, 未来需更大样本、前瞻性的研究, 为POEM治疗AC提供可靠的临床依据.

5 参考文献

1 Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1393-1411 [PMID: 32773454 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000731]

2 Dimitriu A, Gheorghe C. High Resolution Manometry - A Mandatory Examination in the Pre and Postoperative Assessment of Patients with Achalasia. *Chirurgia (Bucur)* 2018; 113: 61-69 [PMID: 29509532 DOI: 10.21614/chirurgia.113.1.61]

3 Prakhunhungsit S, Yannuzzi NA, Berrocal AM. Vitrectomy using the Eckardt temporary keratoprosthesis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 19: 100709 [PMID: 32478197 DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100709]

4 Kim SH, Kim NR, Chin HS, Jung JW. Eckardt keratoprosthesis for combined pars plana vitrectomy and therapeutic keratoplasty in a patient with endophthalmitis and suppurative keratitis. *J Cataract Refract Surg* 2020; 46: 474-477 [PMID: 32050221 DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000098]

5 Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N, Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lengliner J, Mittal SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R, Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14058 [PMID: 33373111 DOI: 10.1111/nmo4058]

6 庄羽骁, 胡颖. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的现状和进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 942-946 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.08.024]

7 Shahrestani J, M Das J. Neuroanatomy, Auerbach Plexus. 2022 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- [PMID: 31855386]

8 任威瑞, 姜晓宇, 姜慧卿. 2018年日本消化器内视镜学会《经口内镜下肌切开术临床实践指南》解读. 河北医科大学学报 2019; 40: 497-500 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.05.001]

9 张树贤, 任玲, 李守英, 梁旭阳, 李祎, 吕胜祥. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症临床体会. 临床医药实践 2019; 28: 337-339 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2019.05.006]

10 周平红, 郜娉婷, 刘歆阳, 胡健卫. 内镜微创理念新认识: ERBEC. 中华医学杂志 2022; 102: 690-696 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210831-01981]

11 Li QL, Wu QN, Zhang XC, Xu MD, Zhang W, Chen SY, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Qin WZ, Hu JW, Cai MY, Yao LQ, Zhou PH. Outcomes of per-oral endoscopic myotomy for treatment of esophageal achalasia with a median follow-up of 49 months. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1405-1412.e3 [PMID: 29108981 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.031]

12 He C, Li M, Lu B, Ying X, Gao C, Wang S, Ma C, Jin C. Long-Term Efficacy of Peroral Endoscopic Myotomy for Patients with Achalasia: Outcomes with a Median Follow-Up of 36 Months. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 803-810 [PMID: 30478767 DOI: 10.1007/s10620-018-5373-0]

13 郑方琴, 谢华平, 郭巧珍, 田德安, 刘梅. 经口内镜括约肌切开术治疗贲门失弛缓症的有效性及安全性分析. 内科急危重症杂志 2021; 27: 8-12, 22 [DOI: 10.11768/nkjwzzzx20210103]

14 徐佳昕, 周平红, 李全林. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的“中山规范”. 中华胃肠外科杂志 2019; 22: 613-618 [DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-0274.2019.07.003]

15 刘倩怡, 阮巍山, 李杰峰, 刘智尚, 黎嘉妍, 吴颖猛. 对比经口内镜下肌切开术与传统开胸Heller术治疗不同亚型贲门失弛缓症的疗效. 现代消化及介入诊疗 2022; 27: 599-602 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2022.05.016]

16 Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 160-174 [PMID: 25469569 DOI: 10.1111/nmo.12477]

17 谢忱等, 汤玉蓉, 王美峰, 姜柳琴, 施瑞华, 林琳. 高分辨率食管测压对POEM治疗贲门失弛缓症的疗效预测作用. 临床合理用药杂志 2018; 11: 138-139 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.35.086]

18 Nabi Z, Karyampudi A, Ramchandani M, Chavan R, Basha J, Inavolu P, Darisetty S, Goud R, Reddy DN. Predictors of Long-Term Outcomes, Recurrent Dysphagia, and Gastroesophageal Reflux After Per-oral Endoscopic Myotomy in Esophageal Motility Disorders. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 1352-1361 [PMID: 35474561 DOI: 10.1007/s11605-022-05330-z]

19 苏义, 苏秉忠, 阿如汉. 经口内镜下肌切开术短期疗效及对不同临床分期患者疗效分析. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 217-220 [DOI: 10.3969/i.issn.1672 -2159.2020.02.020]

20 Gong F, Li Y, Ye S. Effectiveness and complication of achalasia treatment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Surg* 2022 [PMID: 35484068 DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.03.116]

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12月28日; 30(24): 1074-1078

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1074

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

文献综述 REVIEW

十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展

李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛 青

李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青, 陆军军医大学西南医院全军感染病研究所, 重庆市感染病研究重点实验室 重庆市 400038

李世炼, 初级临床研究专员, 主要研究方向为慢性乙型肝炎、慢加急性肝衰竭.

基金项目: 国家科技重大专项, No. 2017ZX10203201-006; 国家科技重大专项, No. 2017ZX10202201-00-010; 重庆市自然科学基金, No. cstc2017jcyjAX0398.

作者贡献分布: 本综述由李世炼、郑少琴、汤影子、刘慧敏完成; 毛青审校.

通讯作者: 刘慧敏, 副教授, 副主任医师, 400038, 重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, 陆军军医大学西南医院全军感染病研究所, 重庆市感染病研究重点实验室. liuhuimin_412@sina.cn

收稿日期: 2022-10-08
修回日期: 2022-11-16
接受日期: 2022-11-24
在线出版日期: 2022-12-28

Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure

Shi-Lian Li, Shao-Qin Zheng, Ying-Zi Tang, Hui-Min Liu, Qing Mao

Shi-Lian Li, Shao-Qin Zheng, Ying-Zi Tang, Hui-Min Liu, Qing Mao, Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing Key Laboratory of Infectious Disease Research, Chongqing 400038, China

Supported by: Major Program of National Science and Technology, No. 2017ZX10203201-006; Major Program of National Science and Technology, No. 2017ZX10202201-00-010; Chongqing Natural Science Foundation, No. cstc2017jcyjAX0398.

Corresponding author: Hui-Min Liu, Associate Professor, Deputy Chief Physician, Chongqing Key Laboratory of Infectious Disease Research, Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Army Medical University, No. 30 Gaotanyan Street, Shapingba District, Chongqing 400038, China. liuhuimin_412@sina.cn

Received: 2022-10-08
Revised: 2022-11-16
Accepted: 2022-11-24
Published online: 2022-12-28

Abstract

According to statistics, the rate of hepatitis B virus (HBV) infection is still high in China, and the mortality of acute-on-chronic liver failure (ACLF) is also high. In recent years, studies on the fecal flora of patients with HBV related ACLF have found that intestinal microecology affects the occurrence, development, and prognosis of HBV related ACLF. However, fecal flora cannot completely replace the whole intestinal microecology, and duodenal mucosal microecology may be a new research direction. This review discusses the influence of duodenal mucosal flora on the clinical outcome of HBV-ACLF with regard to mechanism, physiology, and anatomical characteristics.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Acute-on-chronic liver failure; Duodenal mucosal flora; Intestinal flora; Review

Citation: Li SL, Zheng SQ, Tang YZ, Liu HM, Mao Q. Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(24): 1074-1078
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1074.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1074

摘要

据统计, 全国范围内乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,

HBV)感染率仍高, 发生慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)病死率高. 近年, 针对慢性乙型肝炎相关的慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)粪便菌群的研究结果发现, 肠道微生态影响着HBV-ACLF的发生、发展及转归. 但粪便菌群不能完全替代整个肠道微生态, 十二指肠黏膜微生态研究或许是一个新方向. 本文将从机制、生理、解剖特点方面, 对十二指肠黏膜菌群关于HBV-ACLF临床转归的影响作一综述.

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢加急性肝衰竭; 十二指肠黏膜菌群; 肠道菌群; 综述

核心提要: 肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关, 十二指肠作为小肠的开始端, 其黏膜微生态的改变可能先于粪便. “肠-肝-微生态”轴与乙型肝炎相关的慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)的发生密切相关, 以十二指肠粘膜作为研究突破口, 可为HBV-ACLF预警模型提供新方向.

文献来源: 李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青. 十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1074-1078

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1074.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1074

0 引言

据世界卫生组织统计, 全世界仍有超过2.6亿人存在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染(占全球人口的3%以上), 是很重大的公共卫生威胁, 因此世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出“2030年消除病毒性肝炎行动计划”. 同时我国仍有约7000万慢性HBV感染者[1], 仅2019年乙型肝炎发病人数就高达1002292例. 我国2018版《肝衰竭诊治指南》指出[2]: 慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上发生的急性肝损伤, 导致急剧且进行性加重的肝衰竭, 且会导致短期内死亡. ACLF根据不同慢性肝病基础分为A、B、C三种类型. HBV相关的ACLF中A型较多见[3]. 有数据显示, ACLF 28 d死亡率为33%, 90 d死亡率高达近50%[4]. ACLF发生后, 患者病情危重, 死亡率高. 因此临床早期干预, 阻止其发生、发展极其重要. 肠道微生态通过微生物-肠-肝轴循环, 与HBV-ACLF的发生、发展密切相关[2]十二指肠作为肠道的开端及在肠道胆汁酸代谢的第一站, 其黏膜菌群对HBV-ACLF肠道微生态的影响具有特殊的意义.

1 肠道微生态对HBV-ACLF的影响机制

肠道菌群是机体最大的微生态系统, 约有10^{14}个细菌寄居于肠道内. 包括30属500余种, 主要由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌构成, 亦可根据其功能大致可以分为3类, 即有益菌、有害菌和中性菌. 其中以乳酸杆菌和双歧杆菌等对人体有益的专性厌氧菌为主, 占肠道菌群总量95%以上[5]. 而酵母菌、 变形杆菌、金黄色葡萄球菌等细菌为致病菌, 另外大肠埃希菌、 肠球菌等为条件致病菌. 肠道菌群与机体处于动态平衡并维护着机体健康, 当平衡打破时, 常表现为有益菌减少、致病菌过度生长、条件致病菌转为致病菌, 促使疾病进展. 人类肠道微生物组已成为人类健康和疾病的主要因素之一. 它携带着人体中最大的遗传物质库, 甚至比人类基因组还要大. 除了具有代谢活性, 还与宿主的免疫防御密切相关[6]. 在健康状况下, 通过宿主的免疫系统、胆汁酸的分泌和上皮内免疫细胞释放的抗菌肽, 来精确调节肠道微生物的负荷、分布、组成和活性[7]. HBV-ACLF的发生机制是细胞因子、炎症介质的增加, 启动机体相关免疫反应, 形成“炎症风暴”所致[2]. HBV-ACLF发生时, 交感神经过度活跃, 胃肠蠕动降低, 初级胆汁酸分泌降低, 抗菌肽释放降低, 使得微生物组发生改变. 从而减少法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体1(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)等信号转导途径, 引起肠道炎症, 导致肠道上皮屏障的破坏, 增加血脑屏障的通透性. 微生物或其代谢物向门静脉血液循环的转运增加, 移位的细菌遇到循环免疫细胞, 导致树突状细胞活性受损, 表达肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和γ干扰素(interferon γ, IFNγ)的淋巴细胞膨胀以及产生白细胞介素-17(interleukin 17, IL-17)的T辅助细胞耗竭, 发生内毒素血症[8]. 由于穿过肠道上皮屏障的微生物触发了免疫反应, 因此启动了慢性全身性炎症, 从而推进病情发展. 但也有研究认为针对C型HBV-ACLF, 肠道微生态的改变是导致“炎症风暴”发生的前驱因素[9-11]. 肠道菌群失调和慢性肝病进展至ACLF的因果关系仍值得进一步探索研究.

2 HBV-ACLF相关“微生态-肠-肝”轴的临床探索

近年来, 大量研究通过分析粪便菌群证明ACLF的发生与微生物-肠-肝轴之间的相互作用有关. 一项244例患者的研究结果显示: 用16S rRNA扩增测序对粪便的分析, 发现肝硬化及ACLF患者的益生菌家族(包括*Ruminococcaceae*和*Lachnospiraceae*)与其他致病菌家族(包括*Enterobacteriaceae*和*Bacteroidoidaceae*)的比例失衡[12]. 病情进展程度, 与菌族丰度的下降一致. 此研究

认为肝硬化患者的肠道微生物组会发生变化, 而肠道病菌比例可能是评估病情进展有参考价值的定量指标. 另一项129例患者的研究结果显示: 粪便*Lachnospiraceae*的减少是ACLF的特征, 而*Pasteurellaceae*的相对丰富度可预测死亡率[13]. 其他, 粪便16S rRNA基因扩增子的研究, 证明特定的微生物组特征可以区分肝硬化和健康对照[14-17], 并且微生物组的变化可能能够监测疾病的严重程度和进展, 如肝硬化的进展、肝外器官的衰竭、ACLF和死亡. 有研究证实: 肠道微生态改变与ACLF常见并发症有关[18], 如肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎等. 另一研究, 入组45例肝移植患者[19], 移植术后患者粪便益生菌(*Lachnospiraceae*)增多, 而致病菌(*Enterobacteriaceae*)减少. 此研究虽未证明肠道微生物对肝脏的影响, 但证实了肝脏对肠道微生物组有一定的影响. 不过粪便微生态并不能完全代表整个肠道微生态.

3 不同疾病中十二指肠黏膜肠道微生态的差异性

迄今为止, 大多数研究都是以粪菌分析来研究肠道微生态, 但事实上粪菌微生态并不能完全代表肠道微生态. 已有研究证明[20,21], 粪便微生物群和结肠黏膜相关微生物群是不同的, 而且十二指肠、空肠、回肠的黏膜与抽吸内容物的相关生物群亦有区别. 近年来, 小肠微生物群的组成与健康和胃肠疾病的关系日益受到重视. 小肠菌群的特点是腔内小肠液流动和分泌部分肠道内抗菌肽[22], 导致小肠菌群较低的密度(10^2-10^7/g). 活检样本是目前人类研究黏膜菌群的金标准. 2009年Kerckhoffs等人[23]的研究中, 用十二指肠黏膜刷取样, 通过荧光定量PCR的方法, 发现肠易激综合征的患者双链双歧杆菌(*Bifidobacterium*)水平低于健康者, 而高水平的铜绿假单胞(*Pseudomonas aeruginosa*)易激综合征的患者小肠中的糖蛋白水平显著高于健康人. 2020年瞿国强等人的研究中[24], 通过胃镜下钳取15例健康体检者的十二指肠球部黏膜, 使用16S rRNA测序法进行生物信息分析. 发现球部黏膜菌群测得个28个门, 397个属, 以梭杆菌门、变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门为主要菌群, 而属水平球部黏膜以鲸甘菌属、气单胞菌属、贪铜菌属、不动杆菌属、梭菌属为主要菌群. 2020年Maccioni等人[20]的研究中, 针对106例酒精性肝病患者小肠黏膜与粪便相关的临床实验, 认为肠道微生物移位的增加, 与十二指肠肠道黏膜营养不良有关, 与黏膜通透性增加没有关联. 但肠道通透性增加可能与粪便微生物失调有关. 2022年广州中医药大学的研究中[25], 通过胃镜下钳取20例伴有纳差、嗳气、睡眠障碍的功能性消化不良患者和5例健康人的十二指肠黏膜, 同时用细胞刷提取十二指肠降肠内容物, 通过16S rDNA基因测序研究了十二指肠上的微生物组. 采用LEfSe、FAPROTAX、SPSS等软件对十二指肠菌群的差异进行分析比较. 发现功能性消化不良患者与健康组的十二指肠黏膜菌群存在显著差异, 认为十二指肠微生态紊乱可能是导致功能性消化不良的主要原因. 由于解剖学的特点, 小肠部位的微生物样本收集很具挑战性, 目前对小肠分布的菌群的了解所知甚少. 小肠可能为ACLF患者肠道微生态的研究提供了新的切入点.

4 十二指肠黏膜对HBV-ACLF肠道微生态的特殊性

4.1 肠道的开端 口腔是细菌进入人体的首要通道. 细菌伴随食物, 由“口腔-食道-胃-十二指肠-空肠-回肠-结肠”的消化道路径进入到肠道. 肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关. HBV-ACLF发生时, 患者消化道症状重, 食欲下降, 进食减少. 有研究认为[18], 食量或饮食结构的改变, 会导致粪便菌落丰度的改变. 进食减少, 肠道益生菌的丰度减少, 致病菌的丰度增加. 有研究发现[26], 口腔菌群会出现在肝硬化患者的粪便中. 最近对肝硬化患者和正常人的唾液菌群差异研究中发现, 在先前发生过肝性脑病患者中, 口腔原籍菌毛螺杆菌科和瘤胃球菌科丰度显著减少, 而普雷沃氏菌科和梭杆菌科丰度显著增加[27]. 小肠吸收食物90%的能量供应身体机能, 对免疫、代谢和内分泌功能有着深远的影响. 十二指肠作为小肠的开始端, 可能对肠道菌群改变起着决定性作用. 十二指肠黏膜微生态对HBV-ACLF患者的早期干预性治疗, 具有临床研究意义. 探索十二指肠肠道黏膜菌群组成份和代谢产物, 对宿主病情进展的影响机制, 为HBV-ACLF临床治疗可能提供参考, 如益生菌、益生元等相关疗法、关注饮食、微生物移植等.

4.2 胆汁酸代谢在肠道的第一站 HBV-ACLF进展过程中, 胆汁分泌减少及成分异常导致内毒素增加. 白蛋白合成减少导致肠黏膜淤血水肿、肠道黏膜微结构破坏. 库普弗细胞吞噬功能和T淋巴细胞功能下降导致机体抗感染清除外来病原体能力下降. 这些都会引起非优势菌群免疫功能和清除能力下降, 定植菌黏附定值能力减弱, 从而影响肠道微环境, 导致肠道黏膜菌群失调[28]. 肠道菌群移位、内毒素血症等引起ACLF加重及其他并发症, 是患者死亡的直接原因. 一项在小肠和大肠中培养等量的大肠杆菌的研究发现, 小肠是细菌移位的主要部位[27]. 胆汁酸代谢途径是通过“肠-肝”循环, 肠道微生态与“肠-肝”循环密切相关, 十二指肠作为胆汁酸至肠道的第一站, 可为肠道微生态影响HBV-ACLF宿主胆汁酸代谢、免疫功能相关的机制奠定研究基础. 十二指肠黏膜微生物组成分及其代谢产物, 对宿主胆汁酸代谢及相关通路的影响机制, 有待更深入的研究.

5 肠道微生态对HBV-ACLF转归的影响

肠道菌群失调与慢性肝病进展至ACLF有关, 但因果尚不明确[29]. 有学者发现, 肝衰竭患者存在肠道微生态失衡, 益生菌减少, 肠道有害菌增加[30], 而应用肠道微生态制剂可改善肝衰竭患者预后. 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为一种新的治疗方法, 对顽固性肥胖、顽固性便秘、伪膜性肠炎、炎症性肠病等难治性消化系统疾病治疗有显著疗效[31-35]. 同时, 对肝衰竭尤其是肝性脑病的治疗可能优于单用益生菌[36], 可进一步研究. 但近年FMT的安全问题受到质疑, 需进一步优化方案.

6 结论与展望

肠道菌群失调和慢性肝病进展至ACLF的因果关系尚不明确. 粪便微生态研究不能完全替代整个肠道微生态研究. 肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关, 十二指肠作为小肠的开始端, 其黏膜微生态的改变可能先于粪便. “肠-肝-微生态”轴与HBV-ACLF的发生密切相关, HBV-ACLF的肠道微生态仍有许多未解之谜, 十二指肠粘膜可作为研究突破口. HBV-ACLF患者十二指肠黏膜微生态改变与粪便微生态变化存在哪些成分差异, 能否发现特定的复合益生菌来优化HBV-ACLF治疗方案, 取代FMT, 增加临床安全性? 根据HBV-ACLF的病程特点寻找益生菌、益生元的最佳治疗时机, 能否降低HBV-ACLF的发病率或死亡率? 通过分析HBV-ACLF患者十二指肠黏膜的菌群-菌群、菌群-宿主之间的关系寻找影响因素, 能否建立相关预警模型, 量化致病菌的相关指标, 指导临床抗生素的使用时机?

7 参考文献

1 中华医学会感染病学分会与中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中国病毒病杂志 2020; 10: 1-25 [DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0097]
2 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版). 中华传染病杂志 2019; 37: 1-9 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.01.001]
3 Kim TY, Song DS, Kim HY, Sinn DH, Yoon EL, Kim CW, Jung YK, Suk KT, Lee SS, Lee CH, Kim TH, Kim JH, Choe WH, Yim HJ, Kim SE, Baik SK, Lee BS, Jang JY, Suh J 3rd, Kim HS, Nam SW, Kwon HC, Kim YS, Kim SG, Chae HB, Yang JM, Sohn JH, Lee HJ, Park SH, Han BH, Choi EH, Kim CH, Kim DJ; Korean Acute-on-Chronic Liver Failure Study Group. Characteristics and Discrepancies in Acute-on-Chronic Liver Failure: Need for a Unified Definition. *PLoS One* 2016; 11: e0146745 [PMID: 26789409 DOI: 10.1371/journal.pone.0146745]
4 刘慧敏, 张绪清, 郭艳, 刘明, 毛青. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对早期乙型肝炎病毒相关性慢加急性肝衰竭患者预后的影响. 第三军医大学学报 2017; 39: 2412-2417 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201708076]
5 熊德鑫主编. 现代肠道微生态学. 北京: 中国科技出版社 2003
6 Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164: 337-340 [PMID: 26824647 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013]
7 Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]
8 Acharya C, Bajaj JS. Gut Microbiota and Complications of Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 155-169 [PMID: 28164848 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.013]
9 Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, Amorós À, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Oettl K, Morales-Ruiz M, Angeli P, Domenicali M, Alessandria C, Gerbes A, Wendon J, Nevens F, Trebicka J, Laleman W, Saliba F, Welzel TM, Albillos A, Gustot T, Benten D, Durand F, Ginès P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64: 1249-1264 [PMID: 27483394 DOI: 10.1002/hep.28740]
10 Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, Deulofeu C, Fernandez-Gomez J, Piano S, Caraceni P, Oettl K, Sola E, Laleman W, McNaughtan J, Mookerjee RP, Coenraad MJ, Welzel T, Steib C, Garcia R, Gustot T, Rodriguez Gandia MA, Bañares R, Albillos A, Zeuzem S, Vargas V, Saliba F, Nevens F, Alessandria C, de Gottardi A, Zoller H, Ginès P, Sauerbruch T, Gerbes A, Stauber RE, Bernardi M, Angeli P, Pavesi M, Moreau R, Clària J, Jalan R, Arroyo V. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Front Immunol* 2019; 10: 476 [PMID: 30941129 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00476]
11 Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solè C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Özdogan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Jansen C, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V; PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020; 73: 842-854 [PMID: 32673741 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013]
12 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947 [PMID: 24374295 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019]
13 Chen Y, Guo J, Qian G, Fang D, Shi D, Guo L, Li L. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1429-1437 [PMID: 25711972 DOI: 10.1111/jgh.12932]
14 Bajaj JS, Thacker LR, Fagan A, White MB, Gavis EA, Hylemon PB, Brown R, Acharya C, Heuman DM, Fuchs M, Dalmet S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Gut microbial RNA and DNA analysis predicts hospitalizations in cirrhosis. *JCI Insight* 2018; 3 [PMID: 29515036 DOI: 10.1172/jci.insight.98019]
15 Bajaj JS, Reddy KR, O'Leary JG, Vargas HE, Lai JC, Kamath PS, Tandon P, Wong F, Subramanian RM, Thuluvath P, Fagan A, White MB, Gavis EA, Sehrawat T, de la Rosa Rodriguez R, Thacker LR, Sikaroodi M, Garcia-Tsao G, Gillevet PM. Serum Levels of Metabolites Produced by Intestinal Microbes and

Lipid Moieties Independently Associated With Acute-on-Chronic Liver Failure and Death in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1715-1730.e12 [PMID: 32687928 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.019]
16 Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Fabrellas N, De Prada G, Napoleone L, Graupera I, Pose E, Juanola A, Borruel N, Berland M, Toapanta D, Casellas F, Guarner F, Doré J, Solà E, Ehrlich SD, Ginès P. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology* 2021; 160: 206-218.e13 [PMID: 32941879 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.054]
17 Wang K, Zhang Z, Mo ZS, Yang XH, Lin BL, Peng L, Xu Y, Lei CY, Zhuang XD, Lu L, Yang RF, Chen T, Gao ZL. Gut microbiota as prognosis markers for patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-15 [PMID: 34006193 DOI: 10.1080/19490976.2021.1921925]
18 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012]
19 Bajaj JS, Fagan A, Sikaroodi M, White MB, Sterling RK, Gilles H, Heuman D, Stravitz RT, Matherly SC, Siddiqui MS, Puri P, Sanyal AJ, Luketic V, John B, Fuchs M, Ahluwalia V, Gillevet PM. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis. *Liver Transpl* 2017; 23: 907-914 [PMID: 28240840 DOI: 10.1002/lt.24754]
20 Maccioni L, Gao B, Leclercq S, Pirlot B, Horsmans Y, De Timary P, Leclercq I, Fouts D, Schnabl B, Stärkel P. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes* 2020; 12: 1782157 [PMID: 32588725 DOI: 10.1080/19490976.2020.1782157]
21 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, Kwasny M, Lau CK, Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G966-G978 [PMID: 22241860 DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011]
22 Wang ZK, Yang YS. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1541-1550 [PMID: 23539678 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1541]
23 Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, Akkermans LM. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2887-2892 [PMID: 19533811 DOI: 10.3748/wjg.15.2887]
24 范慧宁, 瞿国强. 十二指肠球部和末端回肠黏膜菌群多样性分析. 同济大学学报: 医学版 2020; 41: 228-234 [DOI: 10.16118/j.1008-0392.2020.02.015]
25 Zheng YF, Liang SP, Zhong ZS, Zhang W, Wu YY, Liu JB, Huang SP. Duodenal microbiota makes an important impact in functional dyspepsia. *Microb Pathog* 2022; 162: 105297 [PMID: 34883227 DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105297]
26 Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64 [PMID: 25079328 DOI: 10.1038/nature13568]
27 Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB, Unser A, Thacker LR, Sanyal AJ, Kang DJ, Sikaroodi M, Gillevet PM. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2015; 62: 1260-1271 [PMID: 25820757 DOI: 10.1002/hep.27819]
28 Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300 DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978.]
29 Mehtani R, Roy A, Singh V. Gut Microbial Metagenomics in ACLF: The Causality-Association Conundrum. *Gastroenterology* 2021; 160: 2205 [PMID: 33387519 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.055]
30 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]
31 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
32 Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7213-7216 [PMID: 24222969 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7213]
33 Khoruts A. Faecal microbiota transplantation in 2013: developing human gut microbiota as a class of therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 79-80 [PMID: 24296579 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.231]
34 Sharma A, Roy A, Premkumar M, Verma N, Duseja A, Taneja S, Grover S, Chopra M, Dhiman RK. Fecal microbiota transplantation in alcohol-associated acute-on-chronic liver failure: an open-label clinical trial. *Hepatol Int* 2022; 16: 433-446 [PMID: 35349076 DOI: 10.1007/s12072-022-10312-z]
35 Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 167-180 [PMID: 33257833 DOI: 10.1038/s41575-020-00376-3]
36 Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014; 146: 1573-1582 [PMID: 24412527 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.004]

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12月28日; 30(24): 1079-1085

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1079

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

幽门螺杆菌感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响

陈进强, 马佳红

陈进强, 嘉兴市第一医院检验科 浙江省嘉兴市 314000

马佳红, 浙江省荣军医院检验科 浙江省嘉兴市 314031

陈进强, 主管技师, 本科, 研究方向为临床检验.

作者贡献分布: 陈进强负责文章撰写修改; 马佳红提供文献资料.

通讯作者: 陈进强, 主管技师, 本科, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 嘉兴市第一医院检验科. modong044@163.com

收稿日期: 2022-10-14
修回日期: 2022-11-01
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2022-12-28

Correlation of *Helicobacter pylori* infection with Her-2, CyclinD1 and miR-223 in gastric cancer tissues: Effect on tumor aggressiveness

Jin-Qiang Chen, Jia-Hong Ma

Jin-Qiang Chen, Department of Clinical Laboratory, Jiaxing First Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Jia-Hong Ma, Ma Jiahong, Department of Clinical Laboratory, Rongjun Hospital, Jiaxing 314031, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jin-Qiang Chen, Technician in Charge, Bachelor Degree, Department of Clinical Laboratory, Jiaxing First Hospital, No. 1882 Zhonghuan Nanlu, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. modong044@163.com

Received: 2022-10-14
Revised: 2022-11-01
Accepted:2022-12-21
Published online: 2022-12-28

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is one of the risk factors for gastric carcinogenesis, but its exact carcinogenic mechanism is not clear. Human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2), cell cycle protein D1 (CyclinD1), and microRNA-223 (miR-223) also have important roles in gastric carcinogenesis and cancer progression. We hypothesized that *H. pylori* infection may affect Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression and thus influence the progression of the disease.

AIM

To investigate the correlation between *H. pylori* infection and Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer tissues and their effects on tumor aggressiveness.

METHODS

Fifty-four patients with gastric cancer treated at our hospital from June 2018 to June 2020 were selected as the study subjects. Tumor tissues and paraneoplastic tissues more than 5 cm away from the tumor were collected from the patients. The expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 was detected and compared between gastric cancer tissues and paraneoplastic tissues. Clinical data and the expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 were compared between *H. pylori* infected and uninfected patients. The relationship of Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer tissues with *H. pylori* infection and the clinical characteristics of patients with *H. pylori* infection were analyzed.

RESULTS

The expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 in gastric cancer tissues was significantly higher than that in normal tissues adjacent to the cancer ($P < 0.05$). Tumor infiltration depth and lymph node metastasis differed significantly between *H. pylori* infected and uninfected gastric cancer patients ($P < 0.05$). The differences in the expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 in gastric cancer tissues were

also statistically significant between *H. pylori*-infected and uninfected patients ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223, tumor infiltration depth, and lymph node metastasis were associated with *H. pylori* infection in gastric cancer ($P < 0.05$). The expression of Her-2, CyclinD1, and miR-223 in gastric cancer patients with *H. pylori* infection was associated with the degree of differentiation, depth of infiltration, TNM stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION

H. pylori infection is associated with the expression of Her-2, CyclinD1 and miR-223 in gastric cancer tissues, which may be jointly involved in the infiltration and metastasis of gastric cancer.

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

Key Words:: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Human epidermal growth factor receptor 2; Cell cycle protein D1; MicroRNA-223; Tumor invasiveness

Citation: Chen JQ, Ma JH. Correlation of *Helicobacter pylori* infection with Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer: Effect on tumor aggressiveness. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(24): 1079-1085
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1079.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1079

摘要

背景

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的因素之一, 但详细致癌机制尚不清楚, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、微小RNA-223(miR-223)在胃癌发生、发展中也具有重要作用, 猜想*H. pylori*感染可能影响Her-2、CyclinD1、miR-223从而影响病情进展.

目的

探讨*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响.

方法

选取2018-06/2020-06我院54例胃癌患者作为研究对象, 另取距离肿瘤5 cm以上的癌旁组织作为对照组. 对比胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达, *H. pylori*感染与未感染患者临床资料、Her-2、CyclinD1、miR-223表达, 分析胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达与*H. pylori*感染的关系及不同病理特征胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达.

结果

胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达量高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); *H. pylori*感染与未感染胃癌患者浸润深度、淋巴结转移相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); *H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); Logistic回归分析可知, 胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达、浸润深度、淋巴结转移与*H. pylori*感染有关($P<0.05$); 胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达与分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关($P<0.05$).

结论

*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达相关, 可能共同参与胃癌浸润、转移过程.

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

关键词: 胃癌; 幽门螺旋杆菌; 人表皮生长因子受体2; 细胞周期蛋白D1; 微小RNA-223; 肿瘤侵袭性

核心提要: 胃癌幽门螺旋杆菌感染患者人表皮生长因子受体2、细胞周期蛋白D1、miR-223异常升高, 可能共同参与胃癌浸润、转移过程, 影响肿瘤侵袭性的影响.

文献来源: 陈进强, 马佳红. 幽门螺杆菌感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1079-1085
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1079.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1079

0 引言

胃癌是常见消化系统恶性肿瘤, 仍是我国第3大常见恶性肿瘤, 第2大致死性恶性肿瘤, 是危害国人健康的重大疾病之一[1,2]. 胃癌的早期诊断与及时治疗是改善预后的关键因素. 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)是人表皮生长因子受体家族成员, 细胞周期蛋白D1(CyclinD1)是调控细胞周期的重要蛋白, 研究表明, 二者在胃癌组织中表达异常升高[3,4]. 恶性肿瘤发生发展过程中, 伴随着多种微小RNA(miRNA)异常表达, 其中miR-223发挥着癌基因的作用[5]. 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是诱发胃癌的最重要环境因素之一[6]. 研究发现[7,8], *H. pylori*与Her-2、CyclinD1、miR-223在胃癌发生、发展中发挥交互作用. 基于此, 本研究首次探讨*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响, 为揭示胃癌发生机制提供参考. 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-06/2020-06我院54例胃癌患者作为研究对象, 另取距离肿瘤5 cm以上的癌旁组织作为对照组. 纳入标准: 均经病理学明确诊断为胃癌; 活检前或术前均未接受放化疗及免疫治疗; 患者签署知情同意书. 排除标准: 合并其他恶性肿瘤; 长期口服糖皮质激素、非甾体类消炎药. 年龄: <60岁24例, ≥60岁30例; 性别: 男34例, 女20例; 肿瘤大小: ≤5 cm, 32例, >5 cm, 22例; TNM分期: Ⅰ期9例, Ⅱ期13例, Ⅲ期20例, Ⅳ期12例; 肿瘤位置贲门、胃底15例, 胃体12例, 胃窦27例. 本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准(批号: QY2368).

1.2 方法 (1)胃癌组织及癌旁组织miR-223表达: Invitrogen公司组织总RNA提取试剂Trizol, TaKaRa公司反转录酶, 上海工硕生物技术有限公司实时定量聚合酶链式反应(PCR)的2×SYBR Green Master Mix. 利用Trizol试剂提取组织总RNA, 反转录酶的作用下合成cDNA, 按2×SYBR Green Master Mix要求行实时定量PCR反应, 在Bio-Rad实时定量PCR仪上进行, 反应条件: 95 ℃ 30 s, 紧接着40 个循环(95 ℃ 30 s, 56 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s), 以U6 RNA为内参检测miR-223表达水平. 其中引物序列为F:5'-GCCGGCGCCCGAGCTCTGGCTC-3', R:5'-TGTCAGTTTGTCAAATACCCCA-3'. 内参为U6: F:5'-GTGCTCGCTTCGGCAGCACAT-3', R:5'-TACCTTGCGAAGTGCTTAAAC-3'; (2)胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1表达: 英国Abcam公司兔抗人Her-2抗体, 北京中杉金桥生物技术有限公司兔抗人CyclinD1单克隆抗体. 免疫组织化学染色sp方法检测胃癌组织、癌旁组织Her-2、CyclinD1表达, 实施染色, 阳性对照: 已知Her-2、CyclinD1染色阳性的胃癌组织, 阴性对照: 磷酸缓冲盐溶液(phosphate-buffered saline, PBS)代替一抗. 观察切片, 每张切片随机选取5个(×400倍)高倍视野, 均计数100个细胞. 参照《胃癌HER2检测指南(2016版)》[9]判断HER2结果: HER2阳性表达为细胞膜出现棕黄色颗粒, 随机选取5个视野(×200倍), 均计数100个细胞, 细胞膜均无着色或≤10%呈淡黄色为(-); >10%细胞的细胞膜呈淡黄色或有隐约可见的膜染色, 未包绕细胞膜, 染色间断为(+); >10%细胞的细胞膜呈黄色或棕黄色, 包绕细胞膜, 染色连续为(2+); >10%细胞的细胞膜呈深棕色, 包绕细胞膜, 染色连续为(3+). CyclinD1: 着色强度: 无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别为0分、1分、2分、3分; 阳性细胞数范围: <5%、5%-25%、26%-50%、51-75%、>75%分别为0分、1分、2分、3分、4分; 两项结果相加<2分为阴性, >2分为阳性; (3)*H. pylori*感染判定: 胃粘膜组织快速尿素酶试验、组织切片染色、*H. pylori*培养3项中任意一项显示阳性. ^{14}C尿素呼气试验结果显示阳性.

1.3 观察指标 (1)胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达; (2)*H. pylori*感染与未感染胃癌患者临床资料; (3)*H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织侵袭基因、Her-2、CyclinD1、miR-223表达; (4)胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达、浸润深度、淋巴结转移与*H. pylori*感染的关系; (5)不同病理特征胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计数资料以例数描述, χ^2检验, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态布, 以(mean±SD)描述, 行t检验; 影响因素采用Logistic回归分析; 双变量正态分布采用Pearson分析相关性. 均采用双侧检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达 胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达量高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表1、图1-3.

2.2 不同病理特征胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达 胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达与分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关(P<0.05). 见表2.

2.3 *H. pylori*感染与未感染患者临床资料 *H. pylori*感染与未感染胃癌患者浸润深度、淋巴结转移相比, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表3.

2.4 *H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达 *H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达相比, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表4.

2.5 Logistic回归分析 分析可知, 胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达、浸润深度、淋巴结转移与*H. pylori*感染有关(P<0.05). 见表4.

3 讨论

目前, 胃癌确切机制尚不清楚, 深入研究胃癌病因及发病机理仍是胃癌基础研究的重中之重. 临床研究已证实, *H. pylori*感染是引发胃粘膜不典型增生、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡等癌前病变的重要因素, 也是胃癌重要危险因素[10]. 世界卫生组织国际癌症研究机构已经将*H. pylori*列为Ⅰ类致癌因素[11]. 研究认为, *H. pylori*致病性主要依赖脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、CagA等毒力因子, LPS、CagA通过与宿主发生相互作用, 引起胃粘膜持续

表 1　胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达量对比(mean ± SD)

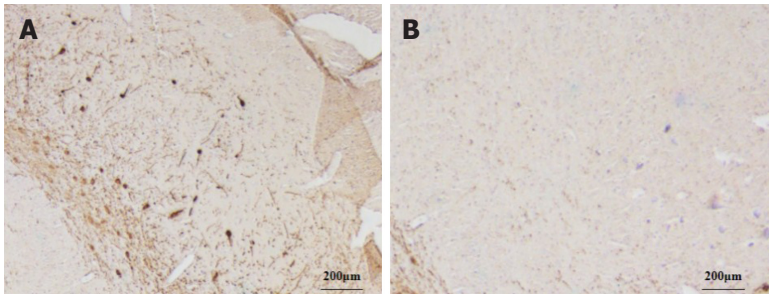
组别	胃癌组织(n = 54)	癌旁组织(n = 54)	t	P
Her-2	0.95 ± 0.24	0.52 ± 0.13	11.577	< 0.001
CyclinD1	0.64 ± 0.23	0.27 ± 0.12	10.481	< 0.001
miR-223	4.31 ± 0.78	0.94 ± 0.21	30.658	< 0.001

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2.

表 2　不同病理特征胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达对比(mean ± SD)

组别		例数	Her-2	t/P/r	CyclinD1	t/P/r	miR-223	t/P/r
分化程度	高-中分化	23	0.94 ± 0.27	2.170/0.037/0.527	0.61 ± 0.12	4.386/ < 0.001/0.632	5.02 ± 1.25	3.718/ < 0.001/0.702
	低-未分化	14	1.15 ± 0.31		0.80 ± 0.14		6.74 ± 1.54	
浸润深度	T1+T2	14	0.92 ± 0.15	2.898/0.006/0.618	0.62 ± 0.12	2.113/ < 0.042/0.674	4.89 ± 0.82	3.825/ < 0.001/0.684
	T3+T4	23	1.08 ± 0.17		0.72 ± 0.15		6.14 ± 1.04	
TNM分期	Ⅰ、Ⅱ	16	0.91 ± 0.21	2.450/0.019/0.596	0.61 ± 0.14	2.383/0.023/0.658	5.04 ± 0.94	3.141/0.003/0.632
	Ⅲ、Ⅳ	21	1.10 ± 0.25		0.73 ± 0.16		6.15 ± 1.15	
淋巴结转移	无	18	0.96 ± 0.13	2.594/0.014/0.604	0.63 ± 0.12	2.428/0.021/0.621	5.12 ± 0.92	3.081/0.004/0.597
	有	19	1.08 ± 0.15		0.73 ± 0.13		6.19 ± 1.17	

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1079 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　胃癌患者Her-2表达. A: 癌组织Her-2; B: 癌旁正常组织Her-2. Her-2: 为人表皮生长因子受体2.

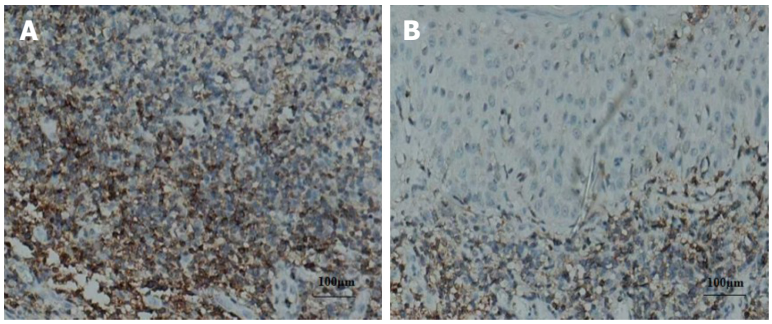
慢性炎症, 诱导胃癌发生、发展; 并上调Toll样受体4表达, 促进胃癌细胞增殖; 也可通过减弱γ干扰素介导的细胞免疫及单核细胞介导的抗肿瘤活性, 促进胃癌进展[12,13]. 但详细致癌机制尚不清楚. 本研究数据显示, 胃癌患者浸润深度、淋巴结转移与*H. pylori*感染有关, 提示*H. pylori*感染参与胃癌浸润、转移过程, 这与既往研究结果[14]类似, 又不完全相同, 可能与研究样本量、病例分期等不同有关.

Her-2属原癌基因, 定位在染色体17q12, 编码产物为Ⅰ型跨膜生长因子受体酪氨酸激酶, 可影响细胞生长、生存、分化及凋亡. 研究发现, 乳腺癌、食管癌、胃癌等恶性肿瘤组织均检测出Her-2过表达[15]. 细胞周期紊乱是肿瘤形成的决定因素之一. CyclinD1是细胞周期重要调节蛋白, 可促进细胞周期由G1期进入S期. 正常情况下, 细胞进入S期后, cyclinD1迅速分解, 若cyclinD1持续高表达, 可导致细胞提前进入S期, 出现增殖失控、紊乱, 促进恶性肿瘤的发生、发展. 本研究数据显示, 胃癌组织Her-2、CyclinD1表达量高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义(P<0.05), 提示Her-2、CyclinD1表达均与胃癌发生有关, 与既往研究[16,17]一致. 恶性肿瘤发生发展过程中, 存在多种miRNA异常表达. 研究报道, 定位于肿瘤脆弱区域或肿瘤相关区域的miRNA达50%, 扮演着原癌或抑癌基因的角色. miR-223作为miRNA众多与肿瘤相关家族中的一员, 涉及细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学功能, 与肿瘤形成及发展直接相关[18]. 体外研究显示[19], *H. pylori*感染可诱导AGS、GES-1胃癌细胞株的miR-223表达, 且进一步研究显示, miR-223模拟物转染不仅可以促进AGS胃癌细胞生长、促进其克隆形成, 还

表 3 *H. pylori*感染与未感染胃癌患者临床资料对比

指标	*H. pylori*感染(*n* = 37)	未感染(*n* = 17)	χ^2	*P*
年龄				
< 60	17(45.95)	7(41.18)	0.107	0.743
≥60	20(54.05)	10(58.82)		
性别				
男	21(56.76)	13(76.47)	1.941	0.164
女	16(43.24)	4(23.53)		
肿瘤大小				
≤5 cm	22(59.46)	10(58.82)	0.002	0.965
> 5 cm	15(40.54)	7(41.18)		
分化程度				
高-中分化	23(62.16)	11(64.71)	0.032	0.857
低-未分化	14(37.84)	6(35.29)		
浸润深度				
T1+T2	14(37.84)	12(70.59)	5.004	0.025
T3+T4	23(62.16)	5(29.41)		
临床分期				
Ⅰ、Ⅱ	16(43.24)	6(35.29)	0.305	0.581
Ⅲ、Ⅳ	21(56.76)	11(64.71)		
肿瘤位置				
贲门、胃底	10(27.03)	5(29.41)	0.086	0.958
胃体	8(21.62)	4(23.53)		
胃窦	19(51.35)	8(47.06)		
淋巴结转移				
无	18(48.65)	14(82.35)	5.481	0.019
有	19(51.35)	3(17.65)		
胃癌分型				
肠型胃癌	30(81.08)	6(35.29)	28.595	< 0.001
弥漫性胃癌	7(18.92)	11(64.71)		

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1079 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 胃癌患者CyclinD1表达. A: 癌组织CyclinD1; B: 癌旁正常组织CyclinD1. CyclinD1: 细胞周期蛋白D1.

可以提高胃癌细胞的迁移和侵袭能力. 本研究数据显示, 胃癌组织miR-223表达量高于癌旁正常组织, 提示胃癌中miR-223可能发挥癌基因的作用.

为明确胃癌患者与*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达的关系, 进一步深入了解胃癌发生机制, 本研究创新性探讨发现, *H. pylori*感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达升高, 且与*H. pylori*感染有关. 推测*H. pylori*自身及其代谢产物具有潜在致癌活性, 可能引起Her-2、CyclinD1、miR-223扩增、激活, 促进胃癌浸润、转移过程. 但详细机制仍有待后续

表 4 *H. pylori*感染与未感染患者胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达(mean ± SD)

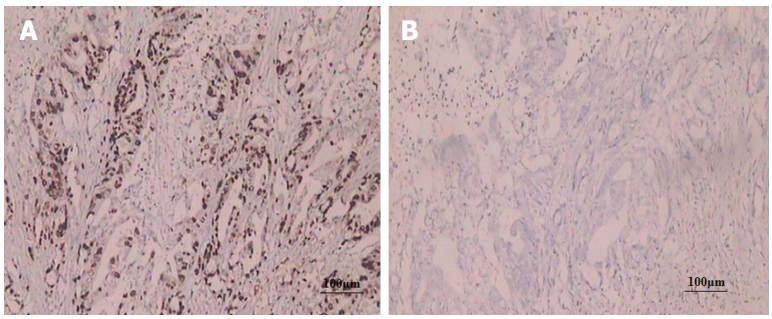
指标	*H. pylori*感染(*n* = 37)	未感染(*n* = 17)	*t*	*P*
Her-2	1.02 ± 0.31	0.80 ± 0.24	2.587	0.013
CyclinD1	0.68 ± 0.15	0.55 ± 0.12	3.137	0.003
miR-223	5.67 ± 1.24	1.35 ± 0.32	14.083	< 0.001

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2; *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.

表 5 Logistic回归分析

因素	β	S.E.	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI
浸润深度	1.344	0.325	17.109	< 0.05	3.836	2.147-6.852
淋巴结转移	1.609	0.314	26.255	< 0.05	4.997	3.026-8.253
Her-2	1.547	0.379	16.667	< 0.05	4.699	2.415-9.142
CyclinD1	1.547	0.384	16.222	< 0.05	4.696	3.094-7.126
miR-223	1.638	0.363	20.360	< 0.05	5.145	3.253-8.136
胃癌分型	1.502	0.224	44.976	< 0.05	4.492	2.577-7.829

miR-223: 微小RNA-223; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; Her-2: 人表皮生长因子受体2. 赋值: 浸润深度: T1 = 1, T2 = 2, T3 = 3, T4 = 4; 淋巴结转移: 无 = 0, 有 = 1; Her-2、CyclinD1、miR-223: 以平均值为界, ≤平均值 = 1, > 平均值 = 2; 胃癌分型: 肠型胃癌 = 2, 弥漫性胃癌 = 1.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1079 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3 癌组织患者miR-223表达. A: 癌组织miR-223; B: 癌旁正常组织miR-223. miR-223: 微小RNA-223.

研究一步证实. 进一步分析发现, 胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达与分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关. 分析机制可能为, HER-2过度表达, 通过上调血管内皮生长因子表达, 促进肿瘤新生血管生成, 参与肿瘤进展[20]; CyclinD1是细胞周期调控机制中的重要基因, 可促进细胞增殖[21]; miR-223可通过调控PI3K/AKT通路、JAK2/STAT3通路等, 增强胃癌细胞侵袭、转移能力, 抑制胃癌细胞凋亡[22]. Her-2、CyclinD1、miR-223亦可能通过与*H. pylori*相互影响, 共同促进胃癌进展.

4 结论

综上可知, *H. pylori*感染可能通过影响胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达而对肿瘤侵袭性产生影响. 本研究可能为胃癌及其转移患者的诊断与治疗提供新思路.

文章亮点

实验背景

胃癌是常见消化系统恶性肿瘤, 仍是我国第3大常见恶性肿瘤, 第2大致死性恶性肿瘤. 胃癌的早期诊断与及时治疗是改善预后的关键因素. 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的因素之一, 但详细致癌机制尚不清楚, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、微小RNA-223(miR-223)、发展中也具有重要作用, 猜想*H. pylori*感染可能影响Her-2、CyclinD1、miR-223从而影响病情进展.

实验动机

本研究首次探讨*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、

CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响, 为揭示胃癌发生机制提供参考.

实验目标

探讨*H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、 CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响.

实验方法

选取2018-06/2020-06我院54例胃癌患者作为研究对象, 另取距离肿瘤5 cm以上的癌旁组织作为对照组. 对比胃癌组织及癌旁组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达, 采用Pearson相关性分析*H. pylori*感染与未感染患者临床资料、Her-2、CyclinD1、miR-223表达的相关性, 采用Logistic回归分析胃癌*H. pylori*感染的影响因素.

实验结果

胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223表达量高于癌旁正常组织; *H. pylori*感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223具有显著相关性及对肿瘤侵袭性产生影响, 揭示了胃癌发生机制, 设计合理, 数据详实.

实验结论

*H. pylori*自身及其代谢产物具有潜在致癌活性, 可能引起Her-2、CyclinD1、miR-223扩增、激活, 促进胃癌浸润、转移过程. 且胃癌*H. pylori*感染患者Her-2、CyclinD1、miR-223表达与分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关; Her-2、CyclinD1、miR-223亦可能通过与*H. pylori*相互影响, 共同促进胃癌进展.

展望前景

本研究通过肿瘤新生血管生成、细胞周期调控基因和信号通路探讨了胃癌进展的作用机制, 设计合理, 数据详实, 切合实际, 值得推广继承和研究. 对临床具有指导意义, 可为胃癌及其转移患者的诊断与治疗提供新思路.

5 参考文献

1 Fujitani K, Ando M, Sakamaki K, Terashima M, Kawabata R, Ito Y, Yoshikawa T, Kondo M, Kodera Y, Yoshida K. Multicentre observational study of quality of life after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer. *BJS Open* 2017; 1: 165-174 [PMID: 29951619 DOI: 10.1002/bjs5.26]

2 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版). 中国实用外科杂志 2020; 8: 869-904 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.08.01]

3 陈菊华, 张宏伟, 应可明. 肿瘤标志物和免疫组织化学指标在胃癌组织中的表达及意义. 山西医药杂志 2019; 10: 1139-1142

4 Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, Sakai K, Maenishi O, Ogitani Y, Tamura T, Nishio K, Nakagawa K, Tsurutani J. DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance. *Int J Cancer* 2017; 141: 1682-1689 [PMID: 28677116 DOI: 10.1002/ijc.30870]

5 郑培明, 高慧洁, 李俊蒙, 张鹏, 李刚. 巨噬细胞外泌体源miR-223对胃癌细胞转移能力的影响. 中华医学杂志 2020; 22: 1750-1755 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200425-01309]

6 汪湃, 冯世兵, 晋颖. CYP2C19基因多态性与幽门螺杆菌感染后胃癌易感性研究. 中华医院感染学杂志 2020; 2: 170-173 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-190241]

7 张海云, 蔡晓波, 郭宝明, 李建周. 胃癌患者Hp感染与CyclinD1、NF-kb、Beclin1表达及临床病理特征的关系分析. 中国实验诊断学 2020; 5: 773-776

8 朱文景, 李智雄, 安乃瑞, 张凯光, 高明太. 幽门螺杆菌感染性胃癌组织中cyclinD1、MMP-9的表达及其临床意义. 现代生物医学进展 2020; 6: 1103-1106, 1176 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.023]

9 《胃癌HER2检测指南(2016版)》专家组. 胃癌HER2检测指南(2016版). 中华病理学杂志 2016; 8: 528-532 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.007]

10 Wang J, Yao Y, Zhang Q, Li S, Tang L. Inflammatory responses induced by Helicobacter pylori on the carcinogenesis of gastric epithelial GES-1 cells. *Int J Oncol* 2019; 54: 2200-2210 [PMID: 31081048 DOI: 10.3892/ijo.2019.4775]

11 Fung C, Tan S, Nakajima M, Skoog EC, Camarillo-Guerrero LF, Klein JA, Lawley TD, Solnick JV, Fukami T, Amieva MR. High-resolution mapping reveals that microniches in the gastric glands control Helicobacter pylori colonization of the stomach. *PLoS Biol* 2019; 17: e3000231 [PMID: 31048876 DOI: 10.1371/journal.pbio.3000231]

12 谢正兴, 邸雅南, 彭德银, 张波, 赵可. 幽门螺旋杆菌感染与Sox2蛋白在胃癌发病中的相关性研究. 检验医学与临床 2017; 18: 2711-2712, 2715 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.021]

13 付保芹, 郭成香, 王珊珊, 万相斌. 胃癌患者血清miR-204、HSP-70及IL-2与Hp感染及病情关系研究. 中华医院感染学杂志 2020; 7: 1012-1015 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-190938]

14 于嫔, 朱蔚远, 彭文斌, 范月娥. 胃癌患者Hp感染与TNM分期及肿瘤恶性程度的关系分析. 中国中西医结合消化杂志 2020; 9: 663-667 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.09.04]

15 Wang HB, Liao XF, Zhang J. Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8437 [PMID: 29095284 DOI: 10.1097/MD.0000000000008437]

16 高淳, 王志强, 邵俊. 胃癌组织Her-2的表达及其临床意义的研究. 重庆医学 2020; 2: 248-251 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.019]

17 Dozier C, Mazzolini L, Cénac C, Froment C, Burlet-Schiltz O, Besson A, Manenti S. CyclinD-CDK4/6 complexes phosphorylate CDC25A and regulate its stability. *Oncogene* 2017; 36: 3781-3788 [PMID: 28192398 DOI: 10.1038/onc.2016.506]

18 王静, 吴兵, 沙莎, 张国新, 周晓颖, 金雪琴. MicroRNA-223在胃癌患者血清中的表达及临床意义. 临床消化病杂志 2018; 2: 77-80 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2018.02.03]

19 马连君. microRNA-223在H.pylori相关胃癌中过表达并诱导胃癌细胞生长和迁移的研究. 吉林大学 2015

20 缪亚军, 张亮, 杨莉, 李莉. CA199、CA125与HER2与胃癌患者预后的关系.现代消化及介入诊疗 2020; 9: 1200-1203 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.09.015]

21 刘玉海, 刘明明, 刘新华. miR-637调控CDK6/cyclinD1/Rb信号通路对人胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 安徽医科大学学报 2019; 11: 1672-1677 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.11.002]

22 谢琼, 胡桂明, 王洪涛. miRNA-223-3 p调控JAK2/STAT3信号通路对胃癌细胞增殖、凋亡、迁移的影响. 郑州大学学报(医学版) 2018; 5: 629-634 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.05.112]

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12月28日; 30(24): 1086-1094

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1086

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

单核细胞趋化蛋白–1、高迁移率族蛋白–1联合外周血铁蛋白在诊断和评估药物性肝损伤中的价值

鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘 媛

鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘媛, 杭州市第九人民医院重症医学检验科 浙江省杭州市 330112

鲁欢乐, 本科, 检验师, 研究方向为生化免疫.

基金项目: 杭州市卫生科技计划项目编号, No. 0020190898.

作者贡献分布: 鲁欢乐负责文章撰写文章; 张宇东负责数据统计; 倪红妙负责搜集资料; 刘媛负责文章投稿事宜.

通讯作者: 刘媛, 本科, 主治医师, 330112, 浙江省杭州市钱塘区义蓬街道义隆路98号, 杭州市第九人民医院检验科. wangxiao20221020@163.com

收稿日期: 2022–08–19
修回日期: 2022–10–27
接受日期: 2022–12–21
在线出版日期: 2022–12–28

Value of combined detection of peripheral blood monocyte chemotactic protein-1, high mobility group protein-1, and ferritin in diagnosis and assessment of drug-induced liver injury

Huan-Le Lu, Hong-Miao Ni, Yu-Dong Zhang, Yuan Liu

Huan-Le Lu, Hong-Miao Ni, Yu-Dong Zhang, Yuan Liu, Laboratory Department of Critical Care Medicine, Hangzhou Ninth People's Hospital, Hangzhou 330112, Zhejiang Province. China

Supported by: Hangzhou Health Science and Technology Plan Project, No. 0020190898.

Corresponding author: Yuan Liu, Bachelor, Attending Physician, Laboratory Department of Critical Care Medicine, Hangzhou Ninth People's Hospital, No. 98 Yilong Road, Yipeng Street, Qiantang District, Hangzhou 330112, Zhejiang Province. China. wangxiao20221020@163.com

Received: 2022-08-19
Revised: 2022-10-27
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2022-12-28

Abstract

BACKGROUND

Early and accurate diagnosis and assessment of drug-induced liver injury (DILI) are of important significance for its clinical management. The mechanism of DILI is complex and involves a variety of molecules. Serum ferritin (SF), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and high mobility group protein-1 (HMGB1) are significantly elevated in liver injury and may be associated with DILI.

AIM

To investigate the diagnostic value of peripheral blood SF, MCP-1, and HMGB1 in DILI.

METHODS

One hundred and eighty-four patients with DILI admitted to our hospital from January 2018 to February 2021, including 94 mild patients (mild group), 52 moderate patients (moderate group), and 38 severe patients (severe group), 70 patients with alcoholic liver disease or non-alcoholic fatty liver disease treated in the same period (non-DILI liver disease group), and 70 healthy volunteers attending the physical examination (control group) were included in this study. Serum SF, MCP-1, and HMGB1 levels were compared among the groups. Pearson correlation analysis was performed to determine the relationship between serum SF, MCP-1, and HMGB1 and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), and alkaline phosphatase (ALP). Spearman correlation analysis was performed to explore the relationship between serum SF, MCP-1, and HMGB1 and the severity of DILI. Multivariate logistic regression was used to identify the factors related to the severity of DILI, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to

assess the performance of each index and their combination in the diagnosis of DILI.

RESULTS

ALT, AST, TBIL, and ALP, as well as serum SF, MCP-1, and HMGB1, were highest in the severe group, followed by the moderate group, mild group, and control group ($P < 0.05$ for all pairwise comparisons). The distribution of DILI severity between patients with high and low levels of serum SF, MCP-1, and HMGB1 was significantly different ($P<0.05$). Serum SF ($r = 0.665$, $P < 0.001$), MCP-1 ($r = 0.693$, $P < 0.001$), and HMGB1 ($r = 0.728$, $P < 0.001$) were positively correlated with the severity of DILI. Multivariate logistic regression analysis showed that after adjusting for ALT, AST, TBIL, and ALP, serum SF, MCP-1, and HMGB1 were still factors significantly influencing the severity of DILI ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum SF, MCP-1, or HMGB1 alone for diagnosing DILI was 0.870, 0.803, and 0.859, respectively, and the AUC of their combination for diagnosing DILI was 0.926. For diagnosing severe DILI, the AUC of SF, MCP-1, or HMGB1 alone was 0.888, 0.774, and 0.807, respectively, and the AUC of their combination was 0.948.

CONCLUSION

Peripheral blood SF, MCP-1, and HMGB1 are related to DILI and its severity, and have high application value in DILI diagnosis and disease evaluation. They can be used as biomarkers to diagnose and evaluate the severity of DILI.

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

Key Words: SF; MCP-1; HMGB1; DILI; Severity

Citation: Lu HL, Ni HM, Zhang YD, Liu Y. Value of combined peripheral blood monocyte chemotactic protein-1, high mobility group protein-1, and ferritin in diagnosis and assessment of drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(24): 1086-1094
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1086.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1086

摘要

背景

早期准确诊断、评估药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)病情对临床治疗具有重要指导意义. DILI机制复杂, 涉及多种物质, 铁蛋白(serum ferritin, SF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB1)在肝损伤时明显升高, 可能与DILI有关.

目的

探讨外周血SF、MCP-1、HMGB1诊断DILI的价值.

方法

选取2018-01/2021-02我院收治的184例DILI患者, 其中94例轻度患者(轻度组)、52例中度患者(中度组)、38例重度患者(重度组), 并选取同期酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病患者70例作为非DILI肝病组以及体检中心70例健康人群作为对照组, 比较各组SF、MCP-1、HMGB1水平, 应用皮尔森(Pearson)分析SF、MCP-1、HMGB1与谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)关系, 斯皮尔曼(Spearman)分析SF、MCP-1、HMGB1与DILI严重程度关系, 采用多分类Logistic回归方程分析DILI严重程度的相关影响因素, 应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(area under the curve, AUC)分析各指标及联合诊断DILI的价值.

结果

ALT、AST、TBIL、ALP: 重度组＞中度组＞轻度组＞对照组($P<0.05$); SF、MCP-1、HMGB1: 重度组＞中度组＞轻度组＞对照组, 两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$); SF、MCP-1、HMGB1高水平者与低水平者DILI严重程度分布比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); SF、MCP-1、HMGB1与ALT、AST、TBIL、ALP呈正相关($P<0.05$); SF($r = 0.665$, $P<0.001$)、MCP-1($r = 0.693$, $P<0.001$)、HMGB1($r = 0.728$, $P<0.001$)与DILI严重程度正相关; 多分类Logistic回归方程分析显示, 将ALT、AST、TBIL、ALP控制后, SF、MCP-1、HMGB1仍是DILI病情程度的相关影响因素($P<0.05$); SF、MCP-1、HMGB1诊断DILI的AUC分别为0.870、0.803、0.859, SF、MCP-1联合HMGB1诊断DILI的AUC为0.926; SF、MCP-1、HMGB1及联合鉴别重度DILI的AUC分别为0.888、0.774、0.807、0.948.

结论

外周血SF、MCP-1、HMGB1与DILI及其严重程度有关, 在DILI诊断及病情评估呈现出较高应用价值, 可作为诊断和评估DILI病情程度的生物标志物, 为临床提供参考信息.

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

关键词: SF; MCP-1; HMGB1; DILI; 严重程度

核心提要: 外周血铁蛋白、单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白-1与药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的严重程度相关, 且联合应用可作为诊断和评估DILI病情程度的生物标志物, 为临床上DILI的诊断与治

疗提供参考.

文献来源: 鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘媛. 单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白-1联合外周血铁蛋白在诊断和评估药物性肝损伤中的价值. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1086-1094
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1086.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1086

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是由各种药物及其代谢产物诱发的肝损伤, 是最常见和最严重的一种药物不良反应, 可导致急性肝衰竭, 甚至死亡, 迄今仍缺乏特效治疗手段, 因此研究客观、特异、简便诊断和病情评估方法意义重大[1]. 现阶段DILI的诊断常依据患者用药史、肝功能检测、临床症状体征、肝组织活检等, 存在流程繁琐、特异性低、有一定创伤等缺点, 在DILI患者初步筛查中应用受限, 故有必要研究便捷性的诊断方法. 血清铁蛋白(serum ferritin, SF)是评估机体铁储存量的有效指标, 根据既往资料[2], SF在肝损伤患者中水平高于无肝损伤者. 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)在放射性肝损伤小鼠中水平升高, 可反映小鼠肝损伤情况[3]. 高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB1)在利福平致肝损伤小鼠中水平升高, 阻断HMGB1可通过抑制HMGB1-内质网应激途径减轻利福平导致的小鼠肝损伤[4]. 故推测SF、MCP-1、HMGB1可能与DILI有关, 并有助于DILI的诊断, 但现阶段关于这方面的临床报道鲜见, 基于此本研究对此进行探讨, 旨在为临床诊治DILI提供参考, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-01/2021-02我院收治的184例DILI患者作为研究对象进行前瞻性研究, 其中154例可明确用药名称, 30例未能明确具体用药. 导致DILI的药物种类有中草药32例(主要有蜂胶糖脂舒软胶囊、维C银翘片、雷公藤多甙片、小柴胡), 保健品类66例(主要有健脑类、益肾类等), 解热镇痛消炎药30例(主要有对乙酰氨基酚、安乃近、布洛芬、别嘌醇), 抗生素22例(主要有阿奇霉素、头孢类抗菌素、克林霉素), 抗肿瘤药4例(环磷酰胺), 除保健品类40例患者说明存在过量服用外, 剩余患者均主诉遵医嘱或售卖商家建议的剂量用药, 未过量用药. 纳入标准: (1)DILI的诊断参考《药物性肝损伤诊治指南》[5]中标准(见图1); (2)首次确诊; (3)入组前无相关治疗史; (4)年龄≥18岁. 排除标准: (1)肝癌患者; (2)用药前肝功能异常者; (3)用药前有病毒性肝炎、自身免疫性肝炎者. 并选取同期酒精性肝病(16例)、非酒精性脂肪肝病(54例)患者70例作为非DILI肝病组以及体检中心70例健康人群作为对照组. 本研究获医院伦理委员会审核通过, 患者及家属充分知情, 自愿加入, 并签署书面知情同意书.

1.2 方法

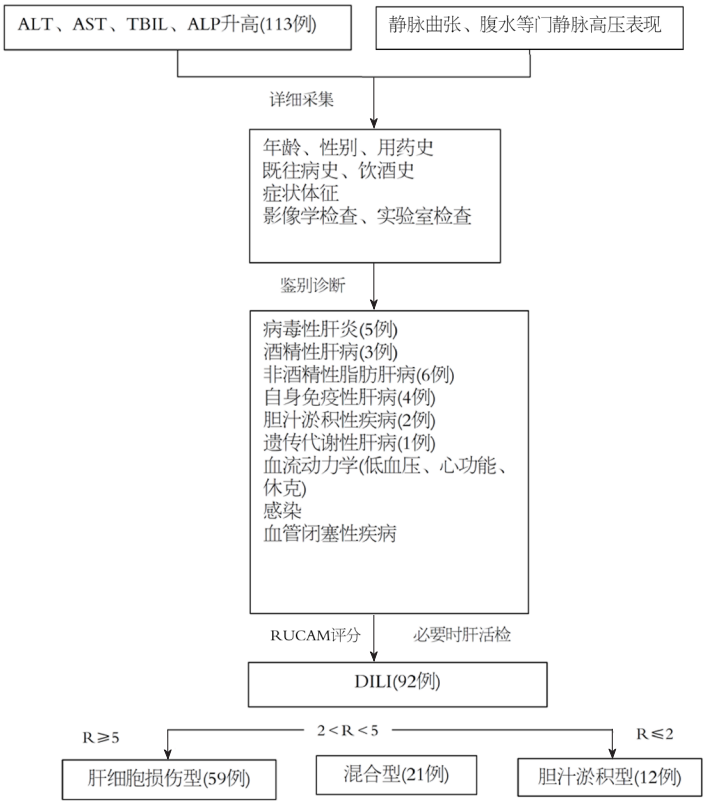
1.2.1 DILI严重程度分级: 参考《药物性肝损伤诊治指南》[5]将DILI严重程度分为0-5级, 其中1级为轻度患者(轻度组), 2级为中度患者(中度组), 3级为重度患者(重度组).

1.2.2 检测方法: DILI患者在治疗前、治疗后, 对照组在入院后清晨采集空腹肘部静脉血5 mL, 应用酶联免疫吸附法检测SF、MCP-1、HMGB1水平, SF试剂盒购于天津洁瑞医学生物工程有限公司, MCP-1试剂盒购于上海瑞番生物科技有限公司, HMGB1试剂盒购于深圳市科润达生物工程有限公司; 采用全自动生化分析仪(美国贝克曼DXC800)检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平; 采用血凝仪检测凝血酶原时间, 计算国际标准化比值(international normalized ratio, INR).

1.2.3 治疗方法及转归: 《药物性肝损伤诊治指南》[5], 停用可疑肝损伤药物, 避免再次使用同类药物, 并权衡停药后对肝损伤加重的风险, 根据DILI的类型选取药物治疗, 重症患者必要时考虑肝移植. 本研究中, 轻度和中度患者经对应治疗后, 肝功能逐渐恢复正常, 重度患者中5例接受肝移植后无病死发生, 肝功能逐渐改善, 14例经综合评估后, 在患者充分知情前提下, 给予药物治疗, 肝功能明显改善.

1.3 观察指标 (1)比较各组一般资料; (2)比较各组SF、MCP-1、HMGB1水平. (3)分析SF、MCP-1、HMGB1与ALT、AST、TBIL、ALP关系; (4)分析各指标与DILI严重程度关系; (5)分析DILI严重程度的相关影响因素; (6)各指标及联合诊断DILI的价值.

统计学处理 采用SPSS 22.0处理数据, 样本量的选取依据多个样本均数比较所需样本含量计算方法, 利用SPSS 22.0软件计算得出, 计量资料符合正态分布的以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,组间以独立样本t检验, 计数资料用n(%)表示, 行χ^2检验, 应用Pearson分析SF、MCP-1、HMGB1与ALT、AST、TBIL、ALP关系, 应用Spearman分析SF、MCP-1、HMGB1与DILI严重程度关系, 采用多分类Logistic回归方程分析DILI严重程度的相关影响因素, 应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(area under



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1086 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　患者入组流程图. DILI: 药物性肝损伤; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; RUCAM: Roussel Uclaf因果关系评价表.

the curve, AUC)分析SF、MCP-1、HMGB1及联合诊断DILI的价值. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组一般资料比较　各组年龄、性别、饮酒史、吸烟史、体质量指数、慢性病史、DILI分型比较, 差异无统计学意义; ALT、AST、TBIL、ALP、INR: 重度组>中度组>轻度组和非DILI肝病组>对照组($P<0.05$). 见表1.

2.2 各组SF、MCP-1、HMGB1比较　治疗前SF、MCP-1、HMGB1: 重度组>中度组>轻度组>非DILI肝病组>对照组, 两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 重度组、中度组、轻度组治疗后SF、MCP-1、HMGB1均低于治疗前($P<0.05$). 见表2.

2.3 SF、MCP-1、HMGB1与肝功能指标关系　以DILI患者治疗前各指标为源数据, 应用Pearson进行相关性分析, 结果显示, SF、MCP-1、HMGB1与ALT($r = 0.895$、0.768、0.863, P均<0.001)、AST($r = 0.804$、0.804、0.866, P均<0.001)、TBIL($r = 0.789$、0.794、0.752, P均<0.001)、ALP($r = 0.812$、0.722、0.834, P均<0.001)呈正相关($P<0.05$).

2.4 SF、MCP-1、HMGB1与DILI严重程度关系　以DILI患者治疗前各指标为源数据, 应用Spearman进行相关性分析, 结果显示, 治疗前SF($r = 0.665$, $P<0.001$)、MCP-1($r = 0.693$, $P<0.001$)、HMGB1(r = 0.728, $P<0.001$)与DILI严重程度正相关. 见图2.

2.5 多分类Logistic回归方程分析　以DILI严重程度为因变量(轻度、中度、重度依次赋值1、2、3), 纳入各组比较P<0.05的指标作为自变量(SF、MCP-1、HMGB1低水平赋值1, 高水平赋值2), 应用多分类Logistic回归方程分析, 结果显示, 将ALT、AST、TBIL、ALP、INR控制后, 治疗前SF、MCP-1、HMGB1仍是DILI病情程度的相关影响因素(P<0.05). 见表3.

2.6 SF、MCP-1、HMGB1诊断价值　以DILI患者治疗前各指标为阳性样本, 以对照组为阴性样本, 绘制各指标的ROC曲线, 并应用Logistic二元回归拟合构建各指标联合的ROC诊断模型, 结果显示, 治疗前SF、MCP-1联合HMGB1诊断DILI及鉴别重度DILI的AUC最大, 见图3和4、表4.

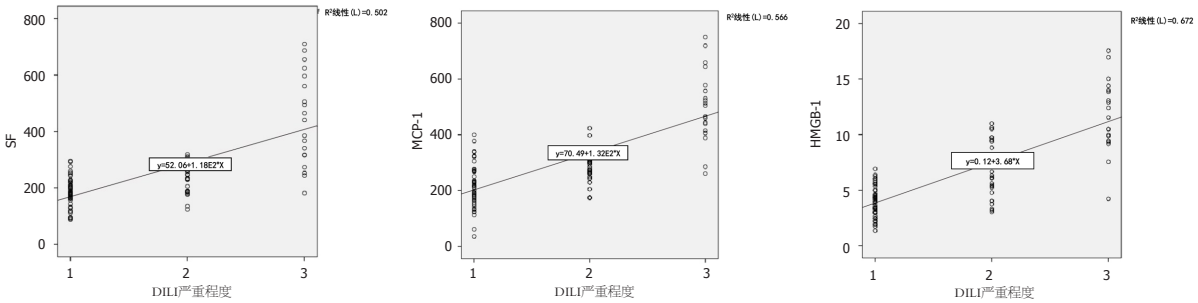
3 讨论

ALT、AST、TBIL、ALP是传统肝功能指标, 发生肝损

表 1 各组一般资料比较

资料	重度组	中度组(n = 52)	轻度组(n = 94)	非DILI肝病组(n = 70)	对照组(n = 70)	F/χ^2	P
年龄(岁)	41.15 ± 10.26	39.88 ± 9.57	40.73 ± 10.18	41.08 ± 10.57	40.24 ± 11.08	0.071	0.975
性别(男/女)	20/18	24/28	50/44	34/36	32/38	1.318	0.858
饮酒史	22(57.89)	28(53.85)	50(53.19)	33(47.14)	30(42.86)	3.283	0.512
吸烟史	16(42.11)	18(34.62)	44(46.81)	30(42.86)	28(40.00)	0.700	2.193
体质量指数(kg/m^2)	23.48 ± 1.25	23.57 ± 1.38	23.39 ± 1.44	23.36 ± 1.30	23.16 ± 1.17	0.532	0.661
慢性病史							
高血压	4(10.53)	8(15.38)	6(6.38)	7(10.00)	–	3.089	0.378
冠心病	2(5.26)	4(7.69)	8(8.51)	5(7.14)	–	0.429	0.934
糖尿病	8(21.05)	10(19.23)	12(12.77)	14(20.00)	–	2.215	0.529
高脂血症	6(15.79)	2(3.85)	14(14.89)	15(21.43)	–	7.504	0.057
COPD	4(10.53)	2(3.85)	6(6.38)	6(8.57)	–	1.817	0.611
ALT(U/L)	388.15 ± 49.60^{abc}	150.87 ± 37.24^{ab}	48.11 ± 9.32^{a}	49.25 ± 12.82	23.35 ± 6.71	948.772	< 0.001
AST(U/L)	297.36 ± 38.82^{abc}	128.64 ± 29.55^{ab}	37.98 ± 10.19^{a}	39.05 ± 13.48	25.06 ± 7.29	834.308	< 0.001
TBIL(μmol/L)	49.27 ± 8.52^{abc}	23.45 ± 3.79^{ab}	12.34 ± 2.26^{a}	12.85 ± 2.48	6.55 ± 2.03	510.442	< 0.001
ALP(U/L)	203.68 ± 24.59^{abc}	134.48 ± 18.59^{ab}	96.67 ± 20.58^{a}	99.57 ± 22.71	71.66 ± 16.37	204.962	< 0.001
INR	1.62 ± 0.18	1.49 ± 0.22	1.32 ± 0.15	1.30 ± 0.16	1.04 ± 0.13	62.710	< 0.001
DILI分型							
肝细胞型	22(57.89)	32(61.54)	64(68.09)	–	–	0.717	0.699
胆汁淤积型	4(10.53)	12(23.08)	8(8.51)	–	–	3.265	0.195
混合型	12(31.58)	8(15.38)	22(23.40)	–	–	1.653	0.438

“–”: 无此项资料. 与对照组比较, $^aP < 0.05$. 与轻度组比较, $^bP < 0.05$. 与中度组比较, $^cP < 0.05$. 饮酒史指男性饮酒量每天达40 g、女性饮酒量每天达20 g, 每周饮酒次数≥1次维持 > 1 mo, 或者2 wk内有大量饮酒史, 饮酒量达80 g及以上; 吸烟史: 年吸烟 > 20包, 维持时间≥1年; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; INR: 国际标准化比值; COPD: 慢性阻塞性肺疾病; DILI: 药物性肝损伤.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1086 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 SF、MCP-1、HMGB1与DILI严重程度关系. SF: 铁蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; HMGB1: 高迁移率族蛋白-1; DILI: 药物性肝损伤.

伤时, 其活性可明显升高, 因此被视为诊断DILI的常用参考指标. 但由于ALT、AST、TBIL、ALP亦可能在进行性肌营养不良、心肌梗死等疾病中升高, 并易受饮食、睡眠等因素影响, 导致诊断特异性不足, 临床应用受限, 所以研究新的诊断标志物是必要的[6]. 本研究显示, SF、MCP-1、HMGB1与ALT、AST、TBIL、ALP呈正相关, 表明SF、MCP-1、HMGB1与传统肝功能指标变化趋势一致, 可能在评估DILI中的具有一定实际.

其中SF是机体储存铁的一种形式, 常由肝细胞合成, 之后储存于肝实质细胞的胞浆中, 生理状态下, 血清中含量较少. 既往研究显示[7,8], 铁过载是肝移植患者肝脏缺血再灌注损伤的相关危险因素, 并能区分肺炎患者是否发生肝损伤. 本研究显示, DILI患者SF较健康体检者升高, 且随着DILI严重程度加重, 逐渐升高, 与刘萍萍等[9]报道相似, 证实SF与DILI的发生及严重程度有关. DILI患者存在肝细胞炎性反应, 激活巨噬细胞后, 增加了SF合成, 且肝细胞碎屑性坏死、变性坏死等, 可使胞浆中SF释放入血, 从而引起外周血SF水平升高. 当SF > 169.21 μg/L, 诊断SF的AUC为0.870, 敏感度为80.43%, 特异度为88.57%, 呈现出较高的诊断效能, 能为临床诊断

表 2　各组SF、MCP-1、HMGB1比较(mean ± SD)

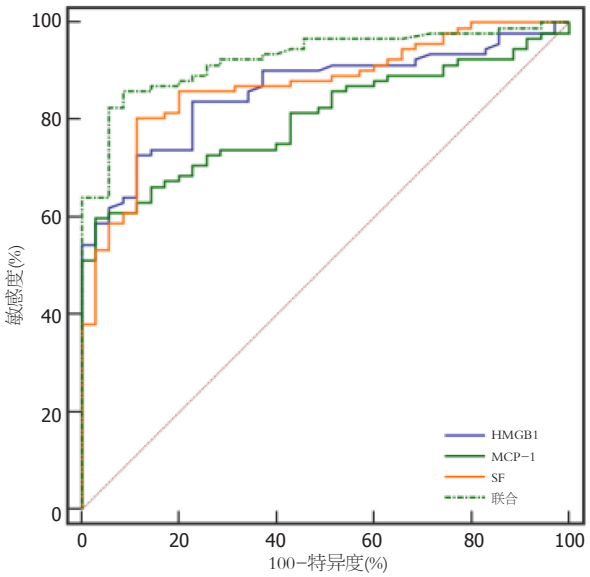
组别	例数	SF(μg/L)		MCP-1(pg/mL)		HMGB1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
重度组	38	466.38 ± 150.03^{abc}	285.63 ± 93.01^{d}	495.33 ± 162.47^{abc}	301.41 ± 115.06^{d}	11.26 ± 3.05^{abc}	7.73 ± 2.05^{d}
中度组	52	237.89 ± 61.15^{ab}	151.35 ± 47.28^{d}	294.05 ± 77.18^{ab}	190.66 ± 49.25^{d}	6.87 ± 2.11^{ab}	2.60 ± 0.86^{d}
轻度组	94	186.97 ± 52.33^{a}	144.24 ± 39.66^{d}	223.65 ± 66.28^{a}	181.03 ± 45.48^{d}	4.25 ± 1.37^{a}	2.54 ± 0.82^{d}
非DILI肝病组	70	150.33 ± 47.82	–	186.44 ± 48.67	–	2.88 ± 0.84	–
对照组	70	136.68 ± 40.57	–	170.54 ± 52.39	–	2.46 ± 0.79	–
F		87.492	45.688	63.430	23.459	113.870	143.327
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

“–”: 无此项资料. 与对照组比较, $^{a}P < 0.05$. 与轻度组比较, $^{b}P < 0.05$. 与中度组比较, $^{c}P < 0.05$. 与治疗前比较, $^{d}P < 0.05$. SF: 铁蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; HMGB1: 高迁移率族蛋白-1.

表 3　多分类Logistic回归方程分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI
SF	0.982	0.291	11.382	< 0.001	2.669	1.258-5.663
MCP-1	0.821	0.192	18.293	< 0.001	2.273	1.003-5.152
HMGB1	0.855	0.206	17.217	< 0.001	2.351	2.147-2.574

SF: 铁蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; HMGB1: 高迁移率族蛋白-1.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1086 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　SF、MCP-1、HMGB1诊断DILI价值. SF: 铁蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; HMGB1: 高迁移率族蛋白-1; DILI: 药物性肝损伤.

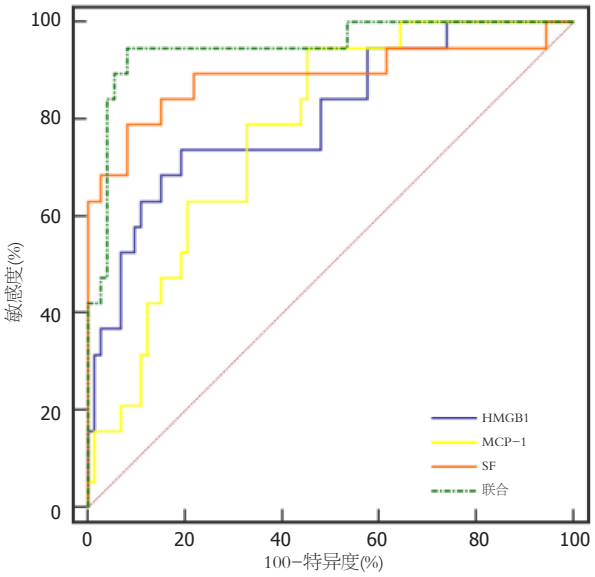
DILI提供客观参考依据. 由于DILI患者SF越高, 病情程度越严重, 故临床应加强对高水平患者病情评估、监测及干预, 避免发生急性肝衰竭、死亡, 以改善患者预后.

MCP-1是一种趋化因子, 由内皮细胞、成骨细胞、平滑肌细胞等分泌, 可作用于单核细胞和巨噬细胞[10,11]. 本研究显示, 与健康体检人群相比, DILI患者MCP-1较高, 提示MCP-1与DILI有关, 且MCP-1越高, DILI越严重. Li等[12]报道, 肝细胞损伤时, MCP-1水平升高, 且MCP-1可介导炎症反应的扩大, 采用一定措施抑制MCP-1合成和释放, 则能减轻急性肝衰竭病情. 敲除MCP-1趋化性细胞因子受体2后, 可保护肝细胞免受氧化应激、炎症反应的损伤[13]. 佐证了MCP-1在肝损伤中所起的作用.

表 4　ROC分析结果

指标	AUC	95%CI	*P*	Cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)
诊断DILI						
SF	0.870	0.798-0.923	< 0.001	> 169.21 μg/L	80.43	88.57
MCP-1	0.803	0.723-0.868	< 0.001	> 246.82 pg/mL	59.78	97.14
HMGB1	0.859	0.787-0.915	< 0.001	> 3.83 ng/mL	72.83	88.57
联合	0.926	0.866-0.965	< 0.001		85.87	91.43
鉴别重度DILI						
SF	0.888	0.774-1.000	< 0.001	> 302.93 μg/L	78.95	91.78
MCP-1	0.774	0.671-0.878	< 0.001	> 370.86 pg/mL	94.74	54.79
HMGB1	0.807	0.689-0.924	< 0.001	> 8.62 ng/mL	73.68	80.82
联合	0.948	0.889-1.000	< 0.001		94.74	91.78

SF: 铁蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; HMGB1: 高迁移率族蛋白-1; DILI: 药物性肝损伤; ROC: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1086 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　SF、MCP-1、HMGB1鉴别不同病情DILI价值. SF: 铁蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; HMGB1: 高迁移率族蛋白-1; DILI: 药物性肝损伤.

MCP-1结合趋化性细胞因子受体2后, 具有吸附单核细胞移动的功能, 并能调控血管内皮细胞黏附分子表达, 使激活的单核/巨噬细胞在肝损伤部位聚集, 引起肝细胞的炎症损伤, MCP-1水平越高, 肝炎性损伤越严重, 因此与DILI患者病情程度有关[14]. 当MCP-1＞246.82 pg/mL时, 诊断DILI的AUC为0.803, 敏感度为59.78%, 97.14%, 呈现出一定诊断价值, 可为临床提供参考信息.

HMGB1广泛存在于细胞质、细胞外、细胞核, 不同位置发挥不同的生物学功能, 在细胞坏死时可被动释放至外周循环, 免疫细胞活化时可主动分泌至外周循环, 因此外周血中HMGB1是细胞炎症和坏死的指标[15]. 本研究显示, DILI患者HMGB1高于对照组, 且HMGB1与DILI严重程度呈正相关, 表明HMGB1有助于DILI的诊断和病情程度的评估. Starkey Lewis等[16]研究显示, 乙酰氨基酚用药过量后, 可导致急性肝损伤, 并伴有HMGB1水平的升高, 本研究观点与之相似. HMGB1参与DILI的机制可能有: (1)HMGB1能趋化中性粒细胞向炎症部位的聚集, 扩大炎性反应, 介导肝细胞的损害、凋亡; (2)HMGB1肽链上包含3个对氧化还原反应敏感的半胱氨酸残基, 可介导氧化反应, 引起肝细胞的氧化应激损伤[17,18]. 当HMGB1＞3.83 ng/mL, 诊断DILI的AUC为0.859, 敏感度为72.83%, 特异度为88.57%, 能为临床诊断提供量化的数据参考.

另SF、MCP-1联合HMGB1诊断DILI的AUC最大, 故建议临床联合检测三者对DILI进行诊断, 以提高诊断准确性. 其原因可能是, SF、MCP-1联合HMGB1涵盖了

DILI发生的更多机制, 所以联合应用时诊断价值更高. 同时三者联合鉴别重度DILI的AUC亦最大, 提示联合检测三者能提高对重度DILI的鉴别价值, 从而为临床诊治提供可靠的参考. 本研究不足之处在于, DILI包括肝细胞型、胆汁淤积型、混合型, 不同类型的DILI患者, 三个指标间有无差异本研究未进行统计分析尚不明确, 亦需后续进行分类比较进行证实.

4 结论

综上, 外周血SF、MCP-1、HMGB1与DILI及其严重程度有关, 在DILI诊断及病情评估呈现出较高应用价值, 可作为诊断和评估DILI病情程度的生物标志物, 为临床提供参考信息.

文章亮点

实验背景

现阶段全球上市药物中有＞1100种药物具有潜在肝毒性, 使药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的病因、机制、诊断和治疗在全球越来越受到重视, 但由于其诱因较多, 发病机制复杂等, 导致临床快速诊断困难.

实验动机

当前DILI仍无特效治疗手段, 并缺乏客观、特异、便捷的诊断指标和病情标志物, 本研究旨在为DILI的初步筛查诊断和病情评估提供一种便捷方法, 为临床诊治DILI提供客观参考依据.

实验目标

本研究主要探讨血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group protein-1, HMGB1)与DILI严重程度的关系及三者联合应用的诊断价值, 为DLILI初步的无创筛查诊断和肝损伤程度的快速评估提供参考.

实验方法

本研究采用前瞻性研究方法, 可减少数据的偏倚, 并运用皮尔森(Pearson)/斯皮尔曼(Spearman)进行相关性分析, 说明SF、MCP-1、HMGB1与病情程度关系, 同时多分类Logistic回归方程能阐明SF、MCP-1、HMGB1对DILI严重程度的独立影响效应和标志物的潜质, 且本研究首次采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析获取的各诊断参数能为临床提供量化的诊断参考.

实验结果

本研究发现SF、MCP-1、HMGB1在DILI中表达明显异常, 并随着DILI严重程度加重逐渐递增, 校正了各混杂因素后, 三者仍是DILI病情程度的相关影响因素, 可作为诊断及病情评估的指标.

实验结论

DILI的快速、无创、准确诊断迄今仍是消化内科的难点和棘手问题, 本研究创新性发现了外周血SF、MCP-1、HMGB1可作为DILI的生物标志物, 在DILI的诊断与病情评估中呈现出巨大的潜在应用前景.

展望前景

本研究设置非DILI肝病组和健康人群作为对照, 通过庞大的数据统计分析, 体现SF、MCP-1、HMGB1在DILI中的敏感性和特异性, 但纳入样本量较少, 下一步仍需积累更多的病例, 进行进一步的验证.

5 参考文献

1 Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381: 264-273 [PMID: 31314970 DOI: 10.1056/NEJMra1816149]
2 张祥波, 费云霞, 何韬, 高岭, 张雨婷, 高依丹, 李鸽, 王洁, 茹清静, 汪浩秋, 陈公英. 登革热急性发热期血清铁蛋白水平与肝脏损害的相关性分析. 中华肝脏病杂志 2021; 29: 265-270 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20191204-00444]
3 胡伟, 张栋梁, 周耿瑶, 张进学, 衣鑫, 谢建刚, 张圆, 杨琨, 庄然. CD226基因敲除加重小鼠放射性肝损伤的发生. 细胞与分子免疫学杂志 2019; 35: 46-51
4 鲁桓兵, 刘晓庆, 宋育林, 刘瑞雪. 阻断高迁移率组蛋白B1对利福平致小鼠肝损伤内质网应激的影响. 中国临床药理学杂志 2020; 36: 979-982
5 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 810-820 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004]
6 田丽, 朱国斌. 非ST段抬高急性冠脉综合征病人血浆单胺氧化酶与GRACE评分的相关性. 中西医结合心脑血管病杂志 2020; 18: 4032-4035 [DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2020.23.029]
7 Cao P, Wu Y, Wu S, Wu T, Zhang Q, Zhang R, Wang Z, Zhang Y. Elevated serum ferritin level effectively discriminates severity illness and liver injury of coronavirus disease 2019 pneumonia. *Biomarkers* 2021; 26: 207-212 [PMID: 33284041 DOI: 10.1080/1354750X.2020.1861098]
8 Yamada N, Karasawa T, Wakiya T, Sadatomo A, Ito H, Kamata R, Watanabe S, Komada T, Kimura H, Sanada Y, Sakuma Y, Mizuta K, Ohno N, Sata N, Takahashi M. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: Potential role of ferroptosis. *Am J Transplant* 2020; 20: 1606-1618 [PMID: 31909544 DOI: 10.1111/ajt.15773]
9 刘萍萍, 周逸琳, 陈建, 刘杰. 血清铁蛋白与药物性肝损伤的相关性研究. 药品评价 2019; 16: 1-2 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2019.22.001]
10 Kim HL, Kim NS, Cho HY, Park SJ, Lee CK, Choi I, Lee SW. Ultravist Induces the Expression of MCP-1 and VCAM-1 in IL-4-Stimulated HUVECs. *Biol Pharm Bull* 2019; 42: 915-922 [PMID: 30918133 DOI: 10.1248/bpb.b18-00883]

11 Das P, Pal S, Oldfield CM, Thillai K, Bala S, Carnevale KA, Cathcart MK, Bhattacharjee A. A PKCβ-LYN-PYK2 Signaling Axis Is Critical for MCP-1-Dependent Migration and Adhesion of Monocytes. *J Immunol* 2021; 206: 181-192 [PMID: 33277387 DOI: 10.4049/jimmunol.1900706]

12 Li H, Zhao XK, Cheng YJ, Zhang Q, Wu J, Lu S, Zhang W, Liu Y, Zhou MY, Wang Y, Yang J, Cheng ML. Gasdermin D-mediated hepatocyte pyroptosis expands inflammatory responses that aggravate acute liver failure by upregulating monocyte chemotactic protein 1/CC chemokine receptor-2 to recruit macrophages. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6527-6540 [PMID: 31802832 DOI: 10.3748/wjg.v25.i44]

13 Luciano-Mateo F, Cabré N, Fernández-Arroyo S, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, Rodríguez-Tomàs E, Mercado-Gómez M, Menendez JA, Camps J, Joven J. Chemokine (C-C motif) ligand 2 gene ablation protects low-density lipoprotein and paraoxonase-1 double deficient mice from liver injury, oxidative stress and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865: 1555-1566 [PMID: 30905786 DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.03.006]

14 郭悦承, 陆伦根. 单核细胞趋化蛋白-1及其受体在肝纤维化进程中的作用. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2793-2795 [DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.032]

15 Wen Q, Liu J, Kang R, Zhou B, Tang D. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510: 278-283 [PMID: 30686534 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.090]

16 Starkey Lewis P, Campana L, Aleksieva N, Cartwright JA, Mackinnon A, O'Duibhir E, Kendall T, Vermeren M, Thomson A, Gadd V, Dwyer B, Aird R, Man TY, Rossi AG, Forrester L, Park BK, Forbes SJ. Alternatively activated macrophages promote resolution of necrosis following acute liver injury. *J Hepatol* 2020; 73: 349-360 [PMID: 32169610 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.031]

17 Huang Y, Zang K, Shang F, Guo S, Gao L, Zhang X. HMGB1 mediates acute liver injury in sepsis through pyroptosis of liver macrophages. *Int J Burns Trauma* 2020; 10: 60-67 [PMID: 32714629]

18 Shen CH, Ma ZY, Li JH, Li RD, Tao YF, Zhang QB, Wang ZX. Glycyrrhizin improves inflammation and apoptosis via suppressing HMGB1 and PI3K/mTOR pathway in lipopolysaccharide-induced acute liver injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 7122-7130 [PMID: 32633407 DOI: 10.26355/eurrev_202006_21706]

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12月28日; 30(24): 1095-1100

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095

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

病例报告 CASE REPORT

直肠恶性肿瘤并发肛周坏死性筋膜炎患者1例

陈光华, 王 燕, 张如洁, 冷冬玲, 李 璐

陈光华, 李璐, 江西中医药大学附属医院肛肠科 江西省南昌市 330006

王燕, 张如洁, 冷冬玲, 江西中医药大学临床医学院 江西省南昌市 330006

陈光华, 副主任医师, 研究方向为肛肠疑难杂病.

基金项目: 江西中医药大学首批校级科技创新团队, No. CXTD22009; 2023年度省卫生健康委科技计划项目, No. SKJP220227446.

作者贡献分布: 陈光华与王燕对此文所贡献两均等; 此课题由陈光华、王燕、张如洁、冷冬玲、李璐酝酿设计; 病历资料收集由王燕、张如洁、冷冬玲完成; 文献资料收集由陈光华、王燕、李璐完成; 论文写作由陈光华、王燕完成.

通讯作者: 李璐, 主治中医师, 330006, 江西省南昌市东湖区八一大道445号, 江西中医药大学附属医院肛肠科. ligelu111@163.com

收稿日期: 2022-08-15
修回日期: 2022-09-26
接受日期: 2022-11-24
在线出版日期: 2022-12-28

Rectal malignant tumor complicated with perianal necrotizing fasciitis: A case report

Guang-Hua Chen, Yan Wang, Ru-Jie Zhang, Dong-Ling Leng, Lu Li

Guang-Hua Chen, Lu Li, Department of Anorectal Surgery, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Yan Wang, Ru-Jie Zhang, Dong-Ling Leng, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine School of Clinical Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine First School Level Scientific and Technological Innovation Team, No. CXTD22009; 2023 Provincial Health Commission Science and Technology Plan Project, No. SKJP220227446.

Corresponding author: Lu Li, Attending Herbalist, Department of Anorectal Surgery, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, No. 445 Bayi Avenue, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. ligelu111@163.com

Received: 2022-08-15
Revised: 2022-09-26
Accepted: 2022-11-24
Published online: 2022-12-28

Abstract

BACKGROUND

Perianal necrotizing fasciitis (PNF) has been reported to be caused by multiple factors, but rectal malignant tumors, as an extremely rare predisposing factor, are often easily overlooked by surgeons.

CASE SUMMARY

An elderly male patient was admitted due to "right perianal swelling and pain with fever for 3 d" and was diagnosed with PNF, rectal mass, and perianal abscess. The mass was diagnosed as rectal adenocarcinoma after debridement. According to the patient's condition, re-debridement intervention and antibiotic adjustment were given, followed by colostomy and radical resection of the adenocarcinoma. The patient recovered well after 3 mo of follow-up.

CONCLUSION

The present case suggests that high attention should be paid to etiological factors of PNF in clinical practice to avoid delayed treatment due to missed diagnosis and misdiagnosis. For patients with rectal malignant tumors and PNF, early diagnosis is very important, and it is still recommended to give priority to the treatment of PNF in the acute phase after diagnosis, followed by comprehensive treatment of rectal malignant tumors, which is of great significance for the prognosis of patients.

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

Key Words: Malignant rectal neoplasm; PNF; Causes

Citation: Chen GH, Wang Y, Zhang RJ, Leng DL, Li L. Rectal malignant tumor complicated with perianal necrotizing fasciitis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(24): 1095-1100
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1095.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1095

摘要

背景

临床报道多因素可致肛周坏死性筋膜炎(perianal necrotizing fasciitis, PNF), 但直肠恶性肿瘤作为一种极其罕见的诱发因素往往容易被外科医师所忽视, 通过本文案例以期为此类复杂性疾病提供临床诊治经验.

病例简介

老年男性患者因“右侧肛旁肿痛伴发热3 d”入院, 行相关检查后诊断为: (1)PNF; (2)直肠肿物; (3)肛周脓肿, 行清创术后确诊肿物为直肠腺癌, 根据患者病情予再次清创干预及抗生素调整, 后续行结肠造口术及肠癌根治术, 随访3 mo患者恢复良好.

结论

通过此例患者的诊疗经过, 临床应高度重视PNF的发病因素, 避免因漏诊误诊而延误病情. 对于直肠恶性肿瘤伴PNF患者, 早期诊断十分重要, 确诊后仍建议优先治疗处于急症期的PNF, 再对直肠恶性肿瘤进行综合治疗, 这对于患者预后具有重要意义.

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

关键词: 直肠恶性肿瘤; 肛周坏死性筋膜炎; 诱因

核心提要: 肛周坏死性筋膜炎(perianal necrotizing fasciitis, PNF)早期诊断困难、病情变化迅速且死亡率高, 直肠恶性肿瘤导致PNF十分罕见, 如何平衡和选择两种危重疾病的治疗方案值得探讨. 本文通过报道1例直肠腺癌并发PNF患者的诊疗过程, 以期为临床实践提供指导.

文献来源: 陈光华, 王燕, 张如洁, 冷冬玲, 李璐. 直肠恶性肿瘤并发肛周坏死性筋膜炎患者1例. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1095-1100
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1095.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1095

0 引言

肛周坏死性筋膜炎(perianal necrotizing fasciitis, PNF)是一种主要累及于皮下筋膜、会阴部及肛周软组织大面积坏死的急性细菌感染性疾病. PNF早期难以诊断且病情变化迅速, 可在数小时内出现严重并发症甚至发生多器官功能衰竭而导致死亡. 临床报道多种诱因可导致PNF, 但直肠恶性肿瘤作为一种极其罕见的诱发因素往往容易被外科医师所忽视, 生长迅速的癌细胞易向解剖结构复杂的直肠旁间隙侵袭, 进一步导致严重感染形成PNF. 直肠恶性肿瘤和PNF均是肛肠科一类预后不佳、诊断困难、治疗棘手的疾病, 当两者同时出现时, 如何精确地诊断以及选择最佳治疗方案对提高患者生存率显得尤为重要.

1 病例简介

患者男, 71岁, 因“右侧肛旁肿痛伴发热3 d”急诊入院. 患者3 d前发现右侧肛旁红肿疼痛, 体温高至38 ℃, 于当地医院予抗感染治疗(具体不祥), 效果不显, 上述症状逐渐加重, 右侧臀部破溃流脓性分泌物和稀便, 伴有恶臭味, 遂来我院就诊. 近年来排便困难, 大便偶夹有粘液脓血, 近一月来体重下降8 kg. 既往体健. 查体: T38 ℃, P82次/分, R19次/分, BP82/62 mmHg. 专科检查(膝胸位): 右侧肛周皮肤及阴囊根部可见大范围红肿, 边界弥漫不清, 皮温灼热, 指压疼痛加剧. 3点位距肛门4 cm可见一破溃口, 有褐色稀便流出, 伴恶臭味. 距肛缘约5 cm可触及凹凸不平肿物, 环直肠一圈, 质地硬, 上界未触及, 肠腔变窄, 仅能容食指通过(图1).

实验室检验: 炎症指标(白细胞21.34×10^9, 中性粒细胞百分比90.6%, C反应蛋白101 mg/L, 超敏C反应蛋白65.5 mg/L, 血沉30.0 MM/H), 血生化(血红蛋白79 g/L, 总蛋白48.3 g/L, 白蛋白26.7 g/L, 血钾3.2 mmol/L, 血钙1.83 mmol/L), 肿瘤指标(癌胚抗原6.73 ng/mL, 细胞角蛋白21 3.45 ng/mL), 血糖7.00 mmol/L; 全胸腹CT平扫示: 骶前间隙片及盆腔筋膜.

片絮状增厚, 括约肌间隙见斑片状密度增高影及气体, 括约肌及肛提肌肿胀增厚, 部分边界模糊, 右侧坐骨直肠窝条片絮状密度增高影及气体影延伸至会阴部、臀后部. 直肠壁不规则增厚. 肛瘘伴坏死性筋膜炎改变(图2). 本病应与气性坏疽、非梭状芽孢杆菌蜂窝织炎、丹毒等肛周感染性疾病相鉴别. 气性坏疽主要由产气荚膜梭菌引起的广泛肌肉坏死, 病灶处可见特有的血性水泡, 疼痛剧烈, X线可表现为大量的皮下气肿形成; 非梭状芽孢杆菌蜂窝织炎主要是涉及皮下疏松结缔组织的细菌感染, 致病菌多为金黄色葡萄球菌, 并且单用抗生素治疗有效, 当伴有皮肤淋巴管受累时称之为丹毒, 两者预后良好, 不难与本病鉴别. 入院诊断: (1)PNF; (2)直肠肿物; (3)肛周脓肿.

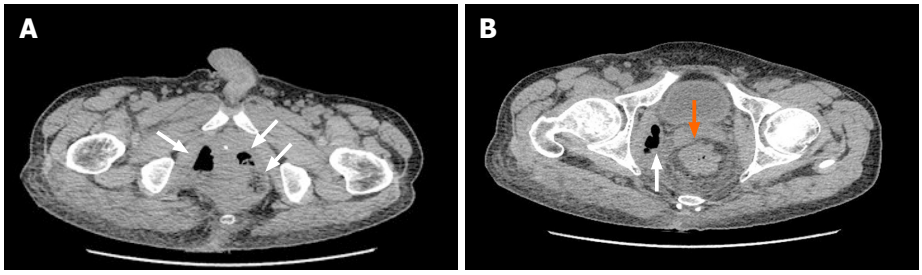
2 治疗

完善必要检查后, 入院6 h内立即行急诊清创术, 根据臀周红肿范围做多个放射状切口, 清除坏死的筋膜与脂肪直至正常组织, 各切口间以硅胶管贯穿引流, 右侧坐骨直肠窝深处置入蕈状引流管(图3). 术中发现右侧坐骨直



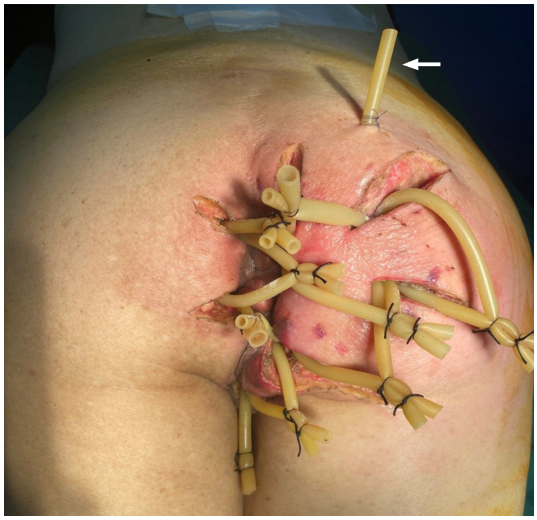
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　术前图片.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

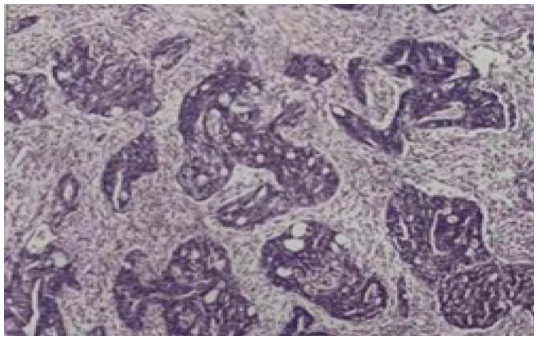
图 2　术前CT. A: 肌间感染蔓延至骨盆直肠间隙; B: 病灶累及右侧闭孔内肌内侧, 肠壁不规则增厚. 白色箭头: 病灶及气体影; 橙色箭头: 直肠肿瘤. CT: 电子计算机断层扫描.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

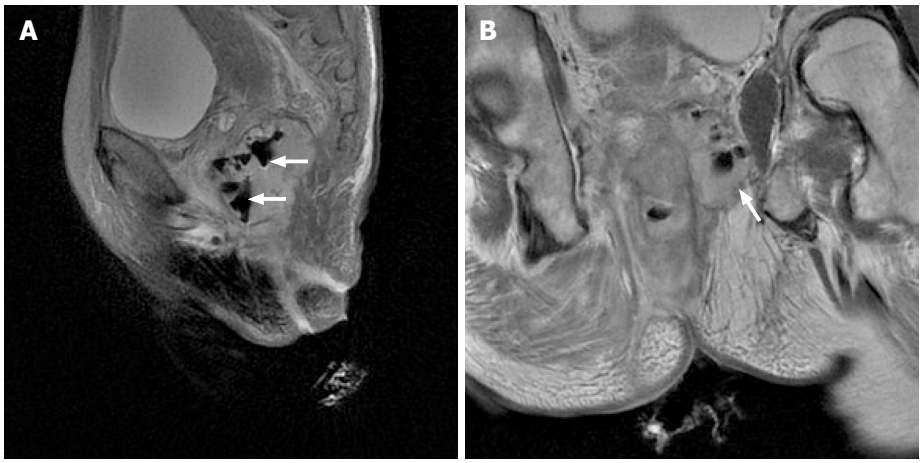
图 3　箭头所指处为右侧坐骨直肠窝引流管.

肠窝内存有大量粪便, 冲洗后在直肠、坐骨直肠窝深处分别留取菜花样组织标本(病理诊断示: 直肠腺癌, 图4). 坏死筋膜及脓液行细菌培养, 提示感染菌为大肠埃希杆菌, 药敏结果显示对氨基糖苷类、第三代头孢菌素类、硝咪唑类、大环内酯类等敏感; 血培养阴性. 予头孢哌酮舒巴坦联合甲硝唑以抗感染治疗, 纠正低蛋白血症, 补充血容量, 纠正水电解质平衡紊乱等对症支持治疗. 术后诊断: (1)PNF; (2)直肠恶性肿瘤; (3)肛周脓肿. 术后



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　直肠腺癌(HE × 200).



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 5　肛周MRI提示病灶突破左侧肛提肌至骨盆直肠间隙. A: 矢状位; B: 冠状位. MRI: 核磁共振成像.

创面换药: 早晚两次碘伏/生理盐水1:1混合液、生理盐水、甲硝唑氯化钠溶液依次冲洗创面及引流管以抑制厌氧菌的生长保持肛周清洁, 发现坏死组织及时清理. 术后12 d患者再次出现发热, 体温高至39.3 ℃, 全身乏力, 大便伴有较多粘液脓血. 急查各项指标与检查: 中性粒细胞百分比79.9%, C反应蛋白54.7 mg/L, 超敏C反应蛋白78.6 mg/L, 血清淀粉样蛋白A 325.1 mg/L. 肛周磁共振示: 直肠中上段管壁明显不规则增厚, 管腔变窄. 直肠周围间隙可见多发大小不等脓腔, 向上突破肛提肌, 以直肠左侧间隙、左侧坐骨直肠窝、左侧会阴部为主, 内见散在气体(图5). 遂再次行清创术, 处理左侧骨盆直肠间隙及坐骨直肠窝深处脓腔并置入蕈状引流管, 并调整抗生素为亚胺培南西司他丁钠联合甲硝唑, 余治疗同前. 术后第6天再次复查肛周磁共振示: 与前次MRI对照, 肛周脓腔明显较前缩小. 患者感染逐渐控制, 为排除肠道上段累及情况并了解肿瘤全貌, 行结肠镜检查示: 直肠见连续性大片状糜烂灶, 并可见出血, 距肛门口10 cm明显狭窄(图6). 为保持创面清洁予行结肠造口术, 待患者身体条件允许后拟行直肠癌根治性手术. 目前肛周创面愈合良好.

3　最终诊断

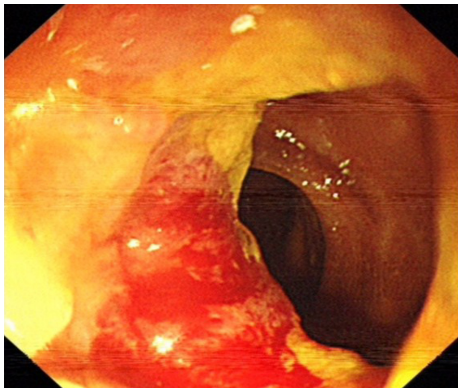
(1)PNF; (2)直肠腺癌; (3)肛周脓肿.

4　结果和随访

根据病情变化行两次清创术后, 患者肛周创面愈合良好; 后续行结肠造口术及肠癌根治术, 随访3 mo患者精神状态可, 无恶寒发热, 无明显不良反应.

5　讨论

PNF是由多种微生物参与的引起肛周组织爆发性感染的危重病症, 在1833年首次由Fournier提出并报道, 所以又名为Fournier坏疽[1]. 有研究显示男女发病比例为10:1, 主要好发于(50-60)岁的中年男性, 其中男性发病率为1.6/100000[2]. 不同的成像技术可辅助诊断PNF, 如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、x线、超声等, 其中临床上以MRI和CT最为常用. MRI通常被认为是较为精确的影像技术, 在检测软组织感染方面优于其他成像模



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i24.1095 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 6　电子结肠镜图.

式, 但在急诊状态下, 耗时是MRI的一大局限, 且并非所有医院均配备有MR扫描仪, 临床医生需要在最短时间内了解疾病信息, CT是较为合适的选择[3]. CT能够识别筋膜受累和其他肌肉骨骼感染, 是识别感染源和描绘疾病范围的有效工具, 已有研究证明CT在识别疾病范围方面比平片x线或超声具有更高的特异性, 其影像上可变现为皮下气体形成、软组织弥漫性肿胀、积液等改变, 对于每位患者的不同情况, 适当考虑胸腹部、骨盆至双下肢的计算机断层扫描, 不仅可以了解病灶在不同解剖间隙的受累情况, 还有助于识别局部或远处的恶性肿瘤[4-6]. 本文病例借助CT不仅辅助诊断了直肠肿瘤, 还明确了病灶的播散途径, 通过CT对病灶的追踪, 为手术较为彻底的清创提供了重要的导航作用.

根据病灶的播散规律及人体解剖组织特性, 感染通常沿筋膜平面和邻近软组织传播. 肛周生殖器和会阴区存在几个主要的筋膜平面, 包括Buck筋膜、dartos筋膜和Colles筋膜. Buck筋膜起源于阴茎的冠状沟, 附于阴茎肌肉的表面; Colles筋膜(也称为会阴浅筋膜)通过耻骨上支横向固定, 它与泌尿生殖膈下筋膜向后融合并向前延伸, 形成包裹阴囊和阴茎的dartos筋膜, 再向前腹壁延续则形成Scarpa筋膜. 当Colles筋膜被发生于肛门直肠的感染所穿透, 感染可扩散坐骨直肠间隙向前、向后或向上发展. 由于dartos筋膜是Colles筋膜的直接延伸, Scarpa筋膜又是dartos筋膜的延伸, 因此, 感染若不控制可向前自由扩散到阴囊和腹壁; 若病灶向后进展, 可至臀大肌深浅筋膜, 甚至进一步蔓延至下肢筋膜. 如果病灶进入骶前间隙、膀胱后间隙及骨盆直肠间隙时, 感染可累及腹膜后间隙至上腹部水平, 甚至可渗入腹膜腔[7]. 当至深筋膜平面时, 致病菌就更易通过静脉通道和淋巴管迅速传播, 导致感染性休克和器官衰竭甚至死亡[8]. 由于PNF是一种侵袭性强、扩展迅速、死亡率高的软组织感染性疾病, 细菌在筋膜层面可通过静脉通道和淋巴管迅速扩散, 一次清创较难完全处理干净, 往往需要进行多次清创引流术, 干预的时机与死亡率直接相关, 积极的手术干预是治疗PNF成功的关键. 本例患者感染源来自肛门直肠, 肿瘤穿破肠壁至由右侧坐骨直肠窝、括约肌间感染, 向下延伸至会阴部和臀后部, 向上突破肛提肌到达直肠旁间隙, 由于病情复杂感染进一步发展, 遂予行二次清创术, 积极的手术干预延长了患者的生存期.

文献报道与坏死性筋膜炎有关的危险因素包括糖尿病、高血压、酗酒、高龄、肝硬化、慢性肾病、结核病、心脏瓣膜病、脑卒中、恶性肿瘤等[9,10]. 其中糖尿病是PNF最常见的诱感因素, 高糖的环境使得周围神经和血管易发生病变, 形成缺氧条件, 促使厌氧菌的繁殖与生长, 破坏了免疫细胞的调节功能进而加重了感染, 延缓了创面的愈合, 因此对于有合并糖尿病的患者控制血糖犹为关键[11]. 恶性肿瘤作为一种罕见的诱发因素, 有文献报道在10%的恶性肿瘤患者中常被忽视, 导致诊治延缓而加重病情[12]. 因此建议所有PNF患者均应进行直肠指检, 详细询问有无癌症病史或家族史, 再借助实验室、影像学检查以及组织活检, 以降低癌症漏诊的可能性. 本文病例中直肠恶性肿瘤为原发疾病, 为PNF发病的关键因素, 应引起临床高度重视, 总结分析: (1)患者近年来体重明显下降且伴有排便习惯、大便性质的改变, 可知直肠恶性肿瘤早已出现, 为PNF的发病诱因; (2)术中发现右侧坐骨直肠窝内有大量粪便, 且在直肠壁、坐骨直肠窝顶端可触及大片质硬、菜花样肿物, 考虑癌组织穿透肠壁形成肠瘘, 造成严重感染而致PNF形成. 尽管目前因直肠癌放化疗导致的穿孔已被证实[13], 但表现为直肠癌自发性穿孔形成PNF的报告实属罕见. 有研究显示一旦形成穿孔, 致病菌可沿着阻力最小的筋膜平面快速侵入, 最常累及的是泌尿生殖道和会阴组织[14]; (3)患者为老年男性, 免疫力低下、营养状况差, 加速了PNF的形成[15].

和其他PNF病例相比, 与直肠癌相关的PNF的治疗显得更为复杂, 也是临床医生面临的挑战. 有报道显示与恶性肿瘤相关的PNF的死亡风险至少为20%-40%, 其中包括年龄>60岁、营养状况差、存在外周血管疾病、伴败血症或休克、就诊或治疗延迟(>48 h)都是预后不良指标[16]. Yoshino等[17]描述了1例晚期直肠癌合并重度Fournier坏疽患者, 并为其进行了结肠造口术加会阴清创术, 术后50天行根治性全盆腔脏器切除术与骶骨切除术,术后患者无严重并发症. Bruketa等[7]回顾性分析了23例直肠癌合并PNF的患者, 发现直肠癌作为诱发因素导致的PNF中占了全部发病因素的1.47%-16.6%, 并且短期预后中总体生存率为74%, 死亡率为13%. Celik等[18]报告了1例继发于结直肠肿瘤穿孔的下肢坏死性筋膜炎患者, 进行了筋膜切开术及Hartmann术, 并指出在充分开窗引流后, 结肠造口术是下一步治疗合理的选择, 一旦NF得到控制, 应切除原发灶. 由于需处理急性的PNF, 对直肠癌的治疗有一定的延迟, 加上直肠癌穿孔引起的炎症反应有助于促进癌细胞播散, 直肠癌诱导的PNF患者预后可能更差. 本文病例中直肠癌作为一种既存疾病, 治疗上先予处理情况紧急危重的PNF, 当PNF病情得到控制并稳定后再行直肠癌治疗.

6 结论

PNF是外科医生必须意识到的一种具有挑战性的危重病症, 尽早的诊断、积极的手术清创、经验性广谱抗生素的应用可能是提高生存率的关键. 直肠恶性肿瘤诱发导致PNF在临床上及为罕见, 相关的癌症诊断常常被漏诊, 使治疗延误使导致预后较差, 因此临床医生必须保持高度的警惕性, 尤其是当患者伴有直肠恶性肿瘤时, 如何恰当地处理两者治疗的缓急显得至关重要.

7 参考文献

1 Zingaro MD, Boni A, Vermandois JAR, Paladini A, Lepri E, Ursi P, Cirocchi R, Turco M, Gaudio G, Nogara A, Mearini E. Fournier's Gangrene and Intravenous Drug Abuse: an Unusual Case Report and Review of The Literature. *Open Med (Wars)* 2019; 14: 694-710 [PMID: 31934634 DOI: 10.1515/med-2019-0114]

2 Wongwaisayawan S, Krishna S, Haroon M, Nisha Y, Sheikh A. Fournier gangrene: pictorial review. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 3838-3848 [PMID: 32342151 DOI: 10.1007/s00261-020-02549-9]

3 Carbonetti F, Cremona A, Carusi V, Guidi M, Iannicelli E, Di Girolamo M, Sergi D, Clarioni A, Baio G, Antonelli G, Fratini L, David V. The role of contrast enhanced computed tomography in the diagnosis of necrotizing fasciitis and comparison with the laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC). *Radiol Med* 2016; 121: 106-121 [PMID: 26286006 DOI: 10.1007/s11547-015-0575-4]

4 Gupta N, Zinn KM, Bansal I, Weinstein R. Fournier's gangrene: ultrasound or computed tomography? *Med Ultrason* 2014; 16: 389-390 [PMID: 25463897]

5 卞瑞祺, 崔萌, 孙冰, 武国亮. 肛周坏死性筋膜炎诊治现状. 中国肛肠病杂志 2017; 37: 71-72

6 Singh A, Ahmed K, Aydin A, Khan MS, Dasgupta P. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital Urol Androl* 2016; 88: 157-164 [PMID: 27711086 DOI: 10.4081/aiua.2016.3.157]

7 Bruketa T, Majerovic M, Augustin G. Rectal cancer and Fournier's gangrene - current knowledge and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9002-9020 [PMID: 26290629 DOI: 10.3748/wjg.v21.i30.9002]

8 Myers CM, Miller JJ, Davis WD. Skin and Soft Tissue Infections: A Case of Necrotizing Fasciitis. *Adv Emerg Nurs J* 2019; 41: 322-329 [PMID: 31687996 DOI: 10.1097/TME.0000000000000268]

9 Liu TJ, Tai HC, Chien KL, Cheng NC. Predisposing factors of necrotizing fasciitis with comparison to cellulitis in Taiwan: A nationwide population-based case-control study. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 18-25 [PMID: 30738634 DOI: 10.1016/j.jfma.2019.01.014]

10 钟洁, 刘小孙. 坏死性筋膜炎诊治分析及研究进展. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2018; 13: 955-958

11 Diab J, Bannan A, Pollitt T. Necrotising fasciitis. *BMJ* 2020; 369: m1428 [PMID: 32341079 DOI: 10.1136/bmj.m1428]

12 Mann AJ, Reinoso DB, Genuit T, Jimenez J. Fournier's Gangrene in the Setting of Underlying Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 2020; 12: e10317 [PMID: 33052278 DOI: 10.7759/cureus.10317]

13 宋平, 王瑞卿, 孙大伟, 刘世君, 姚林果, 李世宽. 结直肠癌肿瘤穿孔与肿瘤近端穿孔的临床结局分析. 中华普通外科杂志 2019; 7: 622-623 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631x.2019.07.020]

14 Karam C, Badiani S, Berney CR. COVID-19 collateral damage: delayed presentation of a perforated rectal cancer presenting as Fournier's gangrene. *ANZ J Surg* 2020; 90: 1483-1485 [PMID: 32535990 DOI: 10.1111/ans.16104]

15 Al-Qurayshi Z, Nichols RL, Killackey MT, Kandil E. Mortality Risk in Necrotizing Fasciitis: National Prevalence, Trend, and Burden. *Surg Infect (Larchmt)* 2020; 21: 840-852 [PMID: 32196411 DOI: 10.1089/sur.2019.277]

16 Ioannidis O, Kitsikosta L, Tatsis D, Skandalos I, Cheva A, Gkioti A, Varnalidis I, Symeonidis S, Savvala NA, Parpoudi S, Paraskevas GK, Pramateftakis MG, Kotidis E, Mantzoros I, Tsalis KG. Fournier's Gangrene: Lessons Learned from Multimodal and Multidisciplinary Management of Perineal Necrotizing Fasciitis. *Front Surg* 2017; 4: 36 [PMID: 28740847 DOI: 10.3389/fsurg.2017.00036]

17 Yoshino Y, Funahashi K, Okada R, Miura Y, Suzuki T, Koda T, Yoshida K, Koike J, Shiokawa H, Ushigome M, Kaneko T, Nagashima Y, Goto M, Kurihara A, Kaneko H. Severe Fournier's gangrene in a patient with rectal cancer: case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 234 [PMID: 27585438 DOI: 10.1186/s12957-016-0989-z]

18 Celik SU, Senocak R. Necrotizing fasciitis of the lower extremity secondary to a perforated rectosigmoid tumor. *Indian J Cancer* 2021; 58: 603-607 [PMID: 34975101 DOI: 10.4103/ijc.IJC_670_20]

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12月28日; 30(24): 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.