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 4 月 8 日　　第 30 卷　　第 7 期　　(Volume 30 Number 7)



7/2022

《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 07>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年四月八日 第三十卷 第七期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年4月8日 第30卷 第7期 (总第699期)

## 文献综述

295 抑郁症和非酒精性脂肪性肝病: 相关性及潜在机制
彭海玲, 刘丽妮, 刘德良, 谭玉勇

303 外泌体非编码RNA在胰腺癌化疗耐药中的潜在作用
刘诗诗, 欧阳玉娟, 卢先州

## 基础研究

310 Circ_VANGL1调控miR-493-5p/FXR1影响结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭
朱丽燕, 占路娟, 卢吉英

## 临床研究

318 错配修复蛋白与CDX-2、p53在结直肠腺癌中的表达及对临床病理特征的影响
庞圆圆, 张晓媛, 王磊, 袁昕, 路国涛, 肖炜明

## 临床实践

327 基于Logistic回归模型风险预测的护理模式对妇科腹腔镜术后胃肠蠕动功能恢复及生活质量的影响
陈琳, 曹莉莉, 陈素华

## 病例报告

336 阿仑膦酸钠相关药物性食管炎1例
王安华, 郇通, 范震

## 消　　息

302　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
326　《世界华人消化杂志》正文要求
335　《世界华人消化杂志》修回稿须知
340　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

陈钟, 二级主任医师, 教授, 博士生导师, 留美高级访问学者. 南通大学附属医院普通外科科主任. 江苏省医学领军人才和创新团队带头人, 江苏省高校“青蓝工程”创新团队带头人培养对象, 江苏省“333工程”中青年科技带头人, 江苏省“六大人才高峰”培养对象等. 研究方向为肝癌的临床和基础研究. 先后在国内外杂志发表论文200余篇, 其中SCI收录80多篇. 获省市各类奖项23项、发明专利十余项. 先后主持国家自然科学基金3项, 中国博士后基金、江苏省自然科学基金、江苏省卫生厅重大项目等20多项研究课题.

## 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

世界華人消化杂志

**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** 2022-04-08
**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 7 April 8, 2022

## REVIEW

295 Depression and non-alcoholic fatty liver disease: Association and potential mechanisms
*Peng HL, Liu LN, Liu DL, Tan YY*

303 Potential roles of exosomal non-coding RNAs in chemoresistance in pancreatic cancer
*Liu SS, Ouyang YJ, Lu XZ*

## BASIC RESEARCH

310 Circ_VANGL1 affects proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer cells by regulating miR-493-5p/FXR1 axis
*Zhu LY, Zhan LJ, Lu JY*

## CLINICAL RESEARCH

318 Expression of mismatch repair proteins, CDX-2, and p53 in colorectal adenocarcinoma and their association with clinicopathological characteristics
*Pang YY, Zhang XY, Wang L, Yuan X, Lu GT, Xiao WM*

## CLINICAL PRACTICE

327 Effect of nursing model based on risk prediction with Logistic regression model on recovery of gastrointestinal motility function and quality of life in patients after gynecological laparoscopy
*Chen L, Cao LL, Chen SH*

## CASE REPORT

336 Alendronate-induced pill esophagitis: A case report
*Wang AH, Xun T, Fan Z*

**COVER**

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhong Chen, Second-level Chief Physician, Professor, Affiliated Hospital of Nantong University, No. 20 Xisi Road, Chongchuan District, Nantong 226001, Jiangsu Province. chenz9806@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** April 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4月8日; 30(7): 295-302

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i7.295

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

文献综述 REVIEW

# 抑郁症和非酒精性脂肪性肝病: 相关性及潜在机制

彭海玲, 刘丽妮, 刘德良, 谭玉勇

**彭海玲, 刘德良, 谭玉勇,** 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

**彭海玲, 刘德良, 谭玉勇,** 中南大学消化病研究中心 湖南省长沙市 410011

**刘丽妮,** 湖南省脑科医院心身医学科 湖南省长沙市 410011

彭海玲, 硕士研究生, 研究方向为抑郁症与非酒精性脂肪性肝病潜在机制的研究.

**基金项目:** 湖南省卫生健康委员会科研计划项目, No. 202103030980.

**作者贡献分布:** 此课题由彭海玲, 刘丽妮, 刘德良, 谭玉勇设计; 研究过程由彭海玲、谭玉勇完成; 资料收集与分析由刘丽妮、刘德良完成, 本文写作由彭海玲, 刘丽妮, 刘德良, 谭玉勇完成.

**通讯作者:** 谭玉勇, 副研究员, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. tanyuyong@csu.edu.cn

**收稿日期:** 2022-02-22
**修回日期:** 2022-03-19
**接受日期:** 2022-03-26
**在线出版日期:** 2022-04-08

## Depression and non-alcoholic fatty liver disease: Association and potential mechanisms

Hai-Ling Peng , Li-Ni Liu, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan

**Hai-Ling Peng, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan,** Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

**Hai-Ling Peng, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan,** Research Center of Digestive Diseases, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

**Li-Ni Liu,** Department of Psychosomatic Medicine, Hunan Brain Hospital, Changsha 410011, Hunan Province, China

**Supported by:** Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission, No. 202103030980.

**Corresponding author:** Yu-Yong Tan, Associate Researcher, Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, No. 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. tanyuyong@csu.edu.cn

**Received:** 2022-02-22
**Revised:** 2022-03-19
**Accepted:** 2022-03-26
**Published online:** 2022-04-08

## Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in the world, and is closely related to the high incidence of obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, arteriosclerotic cardiovascular disease, and colorectal tumor. Depression is a common mental disorder that is characterized by high incidence, high recurrence rate, high disability rate, and high suicide rate, which has serious harm to patients' physical and mental health, reduce the quality of life of patients. In recent years, as more and more attention has been paid to mental health of NAFLD patients, the relationship between NAFLD and depression has become one of the hot research topics. Studies have shown that the incidence of depression in NAFLD patients is higher than that in non-NAFLD patients, and the incidence of NAFLD in depressed patients is also higher. Some research results have been published on the mechanism of comorbidity between the two. This paper reviews the research progress on the correlation and common mechanism between NAFLD and depression, aiming to lay a foundation for further research on the comorbidities of NAFLD and depression, and provide a basis and research direction for the diagnosis and treatment of patients with both comorbidities.

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

**Key Words:** Depression; Non-alcoholic fatty liver disease;

Pathogenesis

**Citation:** Peng HL, Liu LN, Liu DL, Tan YY. Depression and non-alcoholic fatty liver disease: Association and potential mechanisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(7): 295-302
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/295.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.295

## 摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全球最常见的慢性肝病, 与肥胖、代谢综合征、2型糖尿病、动脉硬化性心血管疾病以及结直肠肿瘤等的高发密切相关. 抑郁症是一种常见的精神障碍疾病, 此病具有明显的四高特征, 即高发病率、高复发率、高致残率、高自杀率, 严重危害患者身心健康, 降低患者生活质量. 近年来随着对精神心理健康越来越多的关注, NAFLD患者的精神心理健康也逐渐得到了重视, 其中NAFLD与抑郁症的关系是研究的热点之一. 研究显示NAFLD患者中抑郁症发病率高于非NAFLD患者, 抑郁症患者中NAFLD的发生率亦升高, 两者共病机制也有部分研究结果发表. 本文综述了NAFLD与抑郁症的相关性及其共同机制的研究进展, 旨在为两者共病深入研究打下基础, 为两病共患患者的诊治提供依据和研究方向.

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

**关键词:** 抑郁症; 非酒精性脂肪性肝病; 发病机制

**核心提要:** 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者中抑郁症发病率高于非NAFLD患者, 抑郁症患者中NAFLD的发生率亦升高, 两者发病机制有共同的病理基础, 本文对NAFLD与抑郁症的相关性及共同机制进行了相关阐述.

**文献来源:** 彭海玲, 刘丽妮, 刘德良, 谭玉勇. 抑郁症和非酒精性脂肪性肝病: 相关性及潜在机制. 世界华人消化杂志 2022; 30(7): 295-302
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/295.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.295

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确的肝损伤因素所导致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征, 在全球成年人中患病率约为25%[1], 并且被视为代谢综合征的肝脏表现. NAFLD是一种慢性进展性疾病, 包括非酒精性单纯性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化及肝癌, 是美国肝脏移植的适应症[2]. NAFLD多无明显症状, 偶有乏力、消化不良和肝区隐痛等非特异性症状. 肥胖和代谢综合征仍然是NAFLD的重要危险因素, 其中代谢综合征包含中心性肥胖和腹部肥胖、2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)、血脂异常和高血压[3]. 非酒精性脂肪性肝病与进展性肝细胞脂质积累有关, 大多数是甘油三酯, 高达肝脏重量的10%以上[4]. 尽管三分之一的非酒精性脂肪性肝病最终进入非酒精性脂肪性肝炎, 但其是可逆的, 其病理特征是炎症和肝细胞损伤[5]. “多重打击”学说综合了NAFLD发病的各种过程, 如胰岛素抵抗、脂毒性、炎症、细胞因子失衡、肠道菌群失调等, 为NAFLD的发病机制提供了更全面的描述[6]. 有综述显示[7]NAFLD患者患有T2DM的风险明显大于非NAFLD患者, 且这种风险随着NAFLD严重程度不同而不同, 对NAFLD患者采取有效干预措施后, T2DM的患病风险明显降低. NAFLD也增加患者心血管疾病的风险, 伴有晚期肝纤维化的NAFLD患者的死亡率增加了69%, 且几乎全是由心血管疾病引起[8]. 另外, 有数据表明[7]NAFLD患者慢性肾脏病的患病率高于非NAFLD(20%-55% *vs* 5%-35%), 而且NAFLD的存在和严重程度与慢性肾脏病的分期存在联系. 一项包含33项研究的Meta分析表明[9]NAFLD会显著增加慢性肾脏病的患病率, 且与NAFLD相比, 非酒精性脂肪性肝炎患者慢性肾脏病的发病率和患病率均较高. 值得注意的是, 目前专家们认为NAFLD不能准确地反映非酒精性脂肪性肝病的相关内容, 代谢(功能障碍)相关性脂肪性肝病[metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease, MAFLD]被认为更合适[10]. 该标准基于有肝脂肪变的证据之外, 需满足以下三个标准之一: 超重或者肥胖, T2DM以及代谢紊乱[11].

抑郁症以显著而持久的心境低落为主要特征, 常表现为心境低落、思维迟缓、意志活动减退、认知功能损害和躯体症状, 其病因目前尚不十分清楚. 抑郁症的发病机制较为复杂, 有综述[12]从神经元细胞的凋亡和增值、5-HT活性、线粒体功能障碍及神经炎性反应方面进行了总结. 胰岛素抵抗与抑郁症之间的关系也有许多研究, 其与抑郁症之间呈现正相关[13,14], 胰岛素增敏剂对胰岛素抵抗的抑郁症患者有明显改善[15]. 1990年至2017年抑郁症的发病率增加了49.86%[16], 并且有超过五分之一的人有过抑郁症的经历[17-19]. 世界卫生组织预测, 到2030年, 相对于其他疾病, 抑郁症将导致更多人丧失生命. 在15至44岁, 抑郁症已经成为导致残疾的第二大原因[20]. NAFLD和抑郁症的发生有着密切关系, 有研究发现两者存在共同的危险因素, 包括肥胖和T2DM[21,22], NAFLD患者同时处于不同程度的抑郁状态. 一项Meta分析[23]强调了NAFLD患者抑郁症高发的重要危险因素, 包括糖尿病、体重指数和女性. 抑郁症通常与许多慢性

病并存, 逐渐使患者健康状态进一步受损[24]. 多项基于社区和人群的研究报告称, 抑郁症患者患代谢综合征的风险增加约2倍[25-27]. 抑郁症在糖尿病人群中也非常普遍, 超过四分之一的1型糖尿病和T2DM患者受到影响[28]. Meta分析[29]也证实了肥胖和抑郁之间的相互关系, 肥胖会增加患抑郁症的风险, 这种现象在美国人中较为明显. 另外, 有证据证明[30]心理健康疾病如抑郁和焦虑与代谢综合征及心血管疾病之间存在着一些联系, 抑郁和焦虑与心血管疾病发生率呈正相关, 抑郁明显增加患心血管疾病的风险约4倍[31], 这种共患病会增加患者心脏死亡率, 重度抑郁症患者的心脏死亡率是轻度抑郁症患者的2倍以上[32].

## 1 NAFLD患者中抑郁症发病情况

在一项前瞻性队列研究[33]中发现青少年NAFLD患者抑郁和焦虑的发生率较高, Youssef等人[34]的一项包含567例NAFLD患者的研究发现53%的患者存在亚临床抑郁, 14%存在临床抑郁, 并且抑郁与严重的肝细胞膨胀有关, Choi等人[35]也得出了相同的结论, 在调整了包括年龄、性别及胰岛素抵抗在内的协变量之后, 这种关联更加明显[36]. 除此之外, Tomeno等[37]的研究还发现合并重度抑郁的NAFLD患者的NAFLD评分更高, 血清转氨酶、γ-谷氨酰转肽酶和铁蛋白水平显著升高, 对NAFLD标准治疗、体重减轻和其他参数的反应相较于未合并重度抑郁的NAFLD患者较差. 而Shaheen等人[38]则发现重度抑郁与NAFLD的不良预后无关, 抗抑郁药米氮平会增加失代偿性肝硬化和死亡的风险. 也有研究发现[39]NAFLD患者表现为灰质和白质萎缩, 侧脑室容量扩大, 出现认知障碍的风险约为非NAFLD的4倍. Seo等[40]进行的一项横断面研究, 在排除了心血管疾病及其它危险因素, 发现NAFLD与较低的认知功能相关, 尤其是视觉空间和执行能力方面[41,42]. 但也有学者认为认知功能降低与肝纤维化有关, 而与NAFLD无关[43]. 在对160名患有NAFLD的青少年进行平均3.8年的随访后, 有9.5%被诊断为抑郁症[33]. 另有一项为期10年的研究[44], 19871名NAFLD患者和19871名对照组的抑郁症患病率分别是21.2%和18.2%, 这种相关性和初始抗抑郁药的终点相似, NAFLD患者首次使用抗抑郁药的累计发病率为18.4%, 非NAFLD为15.8%, 7.9%的NAFLD患者和6.9%的对照组被诊断为焦虑, NAFLD是出现抑郁和焦虑的独立危险因素. 在一项研究慢性肝病患者的抑郁情况中, Weinstein等人[45]发现NAFLD患者的抑郁症患病率高于慢性乙型病毒性肝炎患者(27.2% *vs* 3.7%). 一项涉及10项研究包含2041752名NAFLD患者的Meta分析[23]指出NAFLD患者抑郁症的患病率为18.21%(95% CI: 11.12-28.38%), NASH患者抑郁症的患病率高达40.68%(95%CI: 25.11-58.37%), NAFLD患者发生抑郁的风险明显高于非NAFLD(OR: 1.29, 95%CI: 1.02-1.64, $P$ = 0.03). 最近的一项Meta分析表明[46]NAFLD患者比非NAFLD抑郁症患病风险更高(OR = 1.13, 95%CI: 1.03-1.24, $P$ = 0.007).

## 2 抑郁症患者中NAFLD发病情况

与非抑郁症患者相比, 抑郁症患者NAFLD的患病风险明显增高, 一项包含4688名成年人的研究[14]表明抑郁症和NAFLD相关, 抑郁是NAFLD的预测因子. 美国的一项数据分析显示[47]抑郁症患者NAFLD发病率是非抑郁症患者的1.6-2.2倍, 尽管抑郁症患者年龄较大, 并有诸如糖尿病和高血压, 以及较高的总胆固醇和体重指数, 抑郁症仍可能是NAFLD独立的危险因素. 在精神疾病患者中, NAFLD和NASH的发病率较高[48]. Cho等人[49]对142005名韩国成年人进行了长达8.9年的随访研究, 结果表明抑郁与肝脂肪变性风险增加有关, 尤其是肥胖人群. 有Meta分析[46]显示, 与非抑郁症患者相比, 抑郁症患者患NAFLD的风险显著增加(OR = 1.46, 95%CI: 1.15-1.85, $P$ = 0.002). Karaivazoglou等人[50]认为有精神症状和智力受损的青少年肝脂肪样变的风险更大. 纳入16项前瞻性研究的Meta分析[51]指出心理困扰与肝脏疾病死亡率增加显著相关. Liu等人[52]通过对小鼠足部电刺激和约束建立应激模型, 发现小鼠肝脏甘油三酯和总胆固醇升高, 而体重和内脏脂肪含量降低. 2014-2018年间, 来自北京19家精神专科医院的数据[53]指出精神障碍住院患者NAFLD的患病率达17.63%, 抑郁症患者中NAFLD的患病率为12.62%, 低于精神分裂症患者(22.44%)和双相情感障碍患者(17.89%), 使用抗精神病药的患者, 其NAFLD患病率比未使用抗精神病药的高(19.06% *vs* 13.49%).

## 3 二者共病潜在机制

NAFLD是复杂的精神和非传染性躯体疾病系统的一部分, 具有共同的发病机制, 基于共同的生活方式和环境风险, 由炎症、氧化应激途径和线粒体功能失调介导[48]. 有报告称[54]高甘油三酯血症与抑郁存在正相关, 而高水平的高密度脂蛋白与抑郁存在负相关关系. 一项基于核磁共振的代谢组学和临床化学相结合的方法, 在NAFLD队列中鉴定近期自我报告抑郁症状的血清学特征, 其准确率超过了60%[55]. Shao等人[56]认为糖皮质激素、肠道菌群和炎症因子均参与NAFLD和抑郁症的病理过程, 且三者之间存在恶性循环.

3.1 糖皮质激素 糖皮质激素调控多种炎症因子和信号通路, 其水平升高不仅可以通过抑制中枢色氨酸羟化酶2的表达减少5-HT的合成[57], 而且对神经形态和齿状

回神经形成负面影响从而减少海马体积, 海马体积减少导致下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic pituitary adrenal, HPA)轴负反馈失调, 糖皮质激素水平进一步升高, 形成恶性循环, 导致抑郁症的发生[58]. 糖皮质激素还会影响海马神经干细胞和神经前体细胞导致神经元凋亡[59]. 也可通过提高糖皮质激素调节激酶1的活性而抑制脑源性神经营养因子导致抑郁[60]. 关于NAFLD, 糖皮质激素也发挥着重要作用, 一方面, 它可通过各种途径导致胰岛素抵抗[56], 如通过丝裂原活化蛋白激酶途径诱导胰岛B细胞凋亡[61], 通过降低胰岛素受体底物1、PI3K/Akt和蛋白激酶B影响胰岛素信号转导[62], 降低葡萄糖转运蛋白1的表达, 减少胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 导致胰岛素抵抗[63]. 胰岛素抵抗会导致肝内脂质过量聚集, 导致肝脂肪变[14]. 另一方面, 高水平的糖皮质激素使游离脂肪酸增加, 诱导CYP2E1的产生, 而CYP2E1是活性氧的主要来源, 在NAFLD中, 活性氧含量明显升高, 且与脂肪变性严重程度成正比[64,65]. 过量的糖皮质激素和游离脂肪酸可以提高炎症因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的水平, 导致炎症和肝脏坏死[66].

3.2 *肠道菌群* 肠道微生物在抑郁症和NAFLD也发挥着作用, 肝-肠轴让肠道微生物与NAFLD之间紧密联系起来, 脑-肠轴是抑郁症和肠道微生物密不可分的机制之一[67]. 肠道菌群失调可促进脂肪在肝脏的积累导致NAFLD和NASH, 促进单糖的肠道吸收, 加速肝脏脂肪生成[68]. 细菌源性产物可诱导脂肪组织炎症、肝脏脂肪变性和肝脏炎症[69]. 肠道菌群与抑郁症的关系主要指向细菌产物介导的炎症失调[70,71]. 与健康对照组相比, 抑郁症患者的肠道菌群生物多样性有所增加, 但双歧杆菌和乳酸杆菌的数量明显低于对照组[72]. 肠道菌群紊乱会增加肠道通透性, 导致脂多糖水平升高, Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是脂多糖的模式识别受体, 广泛存在于细胞中, 诱导和促进炎症反应[56]. TLR4的激活导致炎症因子TNF-α和IL-6的释放[73], 刺激HPA轴或者抑制其负反馈, 使糖皮质激素释放增加[74]. 除此之外, TLR4的激活使小胶质细胞向M1表型转变, 在中枢系统诱导炎症反应[73], 导致抑郁症[75]. 肠道菌群也可通过色氨酸代谢途径对大脑发挥作用, 肠嗜铬细胞中的色氨酸合成5-HT[76], 由迷走神经向大脑传递信号[77], 触发抑郁行为. 肠道菌群一方面可以通过胆汁酸代谢参与NAFLD的发生与发展[78], 胆汁酸的代谢产物石胆酸可以激活PXR, 而PXR可以诱导肝脏脂肪变性[79]. 另一方面, 肠道菌群的过度生长, 肠壁通透性增加及细菌移位导致大量脂多糖分泌, 随门静脉进入肝脏[56], 其中分泌型脂多糖可激活TLR4, TLR4表达于多种肝脏细胞, 诱导炎症因子的释放, 促进炎症反应, 参与胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性和肝细胞凋亡[80].

3.3 *炎症因子* 炎症因子TNF-α、IL-6、IL-8和IL-18在抑郁症和NAFLD中都有高水平表达, 但目前的研究主要集中于TNF-α和IL-6[56]. TNF-α可直接激活HPA轴, 致使糖皮质激素大量分泌[81], 也可通过JNK和NF-κB信号通路导致糖皮质激素受体表达减少和功能下降 [82]. TNF-α可增加下丘脑室旁核对5-HT和去甲肾上腺素的再摄取[83], 引起抑郁症状. IL-6则通过过度激活HPA轴[81], 刺激吲哚胺2, 3-双加氧酶降解色氨酸减少5-HT的合成导致抑郁症[84]. TNF-α在NAFLD中也发挥着重要作用, 它不仅促进细胞损伤和凋亡[85], 还与胰岛素抵抗高度相关, 是第一个与胰岛素抵抗相关的炎症因子[86]. 此外, TNF-α还可以激活SREBP-1c, 上调脂质合成基因的表达诱导肝脏脂肪变性[87]. TNF-α可诱导IL-6的产生[87], IL-6激活JNK、STAT3和ERK通路参与胰岛素抵抗和细胞凋亡[88,89].

3.4 *肥胖* 肥胖和抑郁症之间也存在联系, 可能与遗传学、参与稳态调节的系统改变以及整合稳态和情绪调节的脑回路有关[90]. 有研究发现近一半的成年肥胖者中HPA轴过度激活[91], 慢性低度炎症是肥胖的标志, 被巨噬细胞浸润的白色脂肪会产生炎症因子[92], 肥胖动物模型中大脑炎症因子水平较高[93]. 肥胖是NAFLD的主要因素, 超过75%的肥胖者存在肝脏脂肪变性[94]. 过量的游离脂肪酸和内脏脂肪组织引起的慢性低度炎症是NAFLD肝损伤的重要因素, 游离脂肪酸诱导细胞内炎症和胰岛素抵抗, 导致肝脏脂肪变性[95].

## 4 总结与展望

综上所述, 目前已有许多研究证明NAFLD与抑郁症之间存在密不可分的关系, 但两者之间的共同机制仍然较为复杂, 炎症因子、糖皮质激素和肠道微生物共同参与其中, 但仍不排除尚有其他因素参与其中. NAFLD可能促进抑郁症的发生, 反之亦然, 形成恶性循环. 只有阐明这些因素的致病机制, 打破这种恶性循环, 才有助于在临床实践中预防和治疗共患NAFLD和抑郁症的患者.

## 5 参考文献


1 Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69: 2672-2682 [PMID: 30179269 DOI: 10.1002/hep.30251]

2 Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 22-27 [PMID: 30335697 DOI: 10.1097/tp.0000000000002484]

3 Kyrou I, Randeva HS, Tsigos C, Kaltsas G, Weickert MO. Clinical Problems Caused by Obesity. 2018 Jan 11. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [PMID: 25905207]

4 Engin A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Exp Med Biol*

2017; 960: 443-467 [PMID: 28585211 DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_19]
5 de la Monte SM, Longato L, Tong M, Wands JR. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 1049-1060 [PMID: 19777393]
6 Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2974-2983 [PMID: 30038464 DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974]
7 Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
8 Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357-1365 [PMID: 23175136 DOI: 10.1002/hep.26156]
9 Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, Hultcrantz R, Hagström H, Yoon SK, Charatcharoenwitthaya P, George J, Barrera F, Hafliðadóttir S, Björnsson ES, Armstrong MJ, Hopkins LJ, Gao X, Francque S, Verrijken A, Yilmaz Y, Lindor KD, Charlton M, Haring R, Lerch MM, Rettig R, Völzke H, Ryu S, Li G, Wong LL, Machado M, Cortez-Pinto H, Yasui K, Cassader M. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001680 [PMID: 25050550 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001680]
10 Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]
11 Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbæk H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209 [PMID: 32278004 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039]
12 李强, 陈敏, 杨泰, 杨立群, 侯惠玲, 刘红敏, 唐美玲, 杨桂英, 李峰. 抑郁症发病机制的研究进展. *神经疾病与精神卫生* 2016; 16: 524-527 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.05.009]
13 Lee JH, Park SK, Ryoo JH, Oh CM, Mansur RB, Alfonsi JE, Cha DS, Lee Y, McIntyre RS, Jung JY. The association between insulin resistance and depression in the Korean general population. *J Affect Disord* 2017; 208: 553-559 [PMID: 27810270 DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.027]
14 Lee JW, Park SH. Association between depression and nonalcoholic fatty liver disease: Contributions of insulin resistance and inflammation. *J Affect Disord* 2021; 278: 259-263 [PMID: 32977263 DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.073]
15 Lin KW, Wroolie TE, Robakis T, Rasgon NL. Adjuvant pioglitazone for unremitted depression: Clinical correlates of treatment response. *Psychiatry Res* 2015; 230: 846-852 [PMID: 26602230 DOI: 10.1016/j.psychres.2015.10.013]
16 Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res* 2020; 126: 134-140 [PMID: 31439359 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002]
17 Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018; 392: 2299-2312 [PMID: 30396512 DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31948-2]
18 Herrman H, Kieling C, McGorry P, Horton R, Sargent J, Patel V. Reducing the global burden of depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet* 2019; 393: e42-e43 [PMID: 30482607 DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32408-5]
19 Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, Ferrari AJ, Hyman S, Laxminarayan R, Levin C, Lund C, Medina Mora ME, Petersen I, Scott J, Shidhaye R, Vijayakumar L, Thornicroft G, Whiteford H; DCP MNS Author Group. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* 2016; 387: 1672-1685 [PMID: 26454360 DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00390-6]
20 Voinov B, Richie WD, Bailey RK. Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach. *Prim Care Companion CNS Disord* 2013; 15 [PMID: 23930236 DOI: 10.4088/PCC.12r01468]
21 Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531-544 [PMID: 30414863 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033]
22 Park SJ, Roh S, Hwang J, Kim HA, Kim S, Lee TK, Kang SH, Ha YJ, Jang JW, Park S. Association between depression and metabolic syndrome in korean women: Results from the korean national health and nutrition examination survey (2007-2013). *J Affect Disord* 2016; 205: 393-399 [PMID: 27588358 DOI: 10.1016/j.jad.2016.08.022]
23 Xiao J, Lim LKE, Ng CH, Tan DJH, Lim WH, Ho CSH, Tan EXX, Sanyal AJ, Muthiah MD. Is Fatty Liver Associated With Depression? A Meta-Analysis and Systematic Review on the Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Depression and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 691696 [PMID: 34277666 DOI: 10.3389/fmed.2021.691696]
24 Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851-858 [PMID: 17826170 DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61415-9]
25 Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. *Psychosom Med* 2009; 71: 266-272 [PMID: 19188528 DOI: 10.1097/PSY.0b013e318197a4d5]
26 Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, Roriz-Filho JS, Cruz TR, Rodrigues RP, Resmini I, Sudoh S, Wakatsuki Y, Nakagawa M, Souza AC, Kita T, Matsubayashi K. Stroke-independent association between metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling Brazilian people. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 374-382 [PMID: 17341239 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01068.x]
27 Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66: 316-322 [PMID: 15184689 DOI: 10.1097/01.psy.0000124755.91880.f4]
28 Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 113-122 [PMID: 15745842 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2004.01.002]
29 Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 220-229 [PMID: 20194822 DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2]
30 Kucerova J, Babinska Z, Horska K, Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159: 208-214 [PMID: 25485531 DOI: 10.5507/bp.2014.060]
31 Kyrou I, Kollia N, Panagiotakos D, Georgousopoulou E, Chrysohoou C, Tsigos C, Randeva HS, Yannakoulia M, Stefanadis C, Papageorgiou C, Pitsavos C; ATTICA Study investigators.

Association of depression and anxiety status with 10-year cardiovascular disease incidence among apparently healthy Greek adults: The ATTICA Study. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 145-152 [PMID: 27671771 DOI: 10.1177/2047487316670918]
32 Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, van Tilburg W. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 221-227 [PMID: 11231827 DOI: 10.1001/archpsyc.58.3.221]
33 Noon SL, D'Annibale DA, Schwimmer MH, Shiels J, Arin J, Durelle J, Newton KP, Goyal NP, Schwimmer JB. Incidence of Depression and Anxiety in a Cohort of Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72: 579-583 [PMID: 33346572 DOI: 10.1097/mpg.0000000000003024]
34 Youssef NA, Abdelmalek MF, Binks M, Guy CD, Omenetti A, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 1062-1070 [PMID: 23560860 DOI: 10.1111/liv.12165]
35 Choi JM, Chung GE, Kang SJ, Kwak MS, Yang JI, Park B, Yim JY. Association Between Anxiety and Depression and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 585618 [PMID: 33537324 DOI: 10.3389/fmed.2020.585618]
36 Jung JY, Park SK, Oh CM, Chung PW, Ryoo JH. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Association with Depression in Korean General Population. *J Korean Med Sci* 2019; 34: e199 [PMID: 31373184 DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e199]
37 Tomeno W, Kawashima K, Yoneda M, Saito S, Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, Imajo K, Mawatari H, Fujita K, Saito S, Hirayasu Y, Nakajima A. Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1009-1014 [PMID: 25619308 DOI: 10.1111/jgh.12897]
38 Shaheen AA, Kaplan GG, Sharkey KA, Lethebe BC, Swain MG. Impact of major depression and antidepressant use on alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Liver Int* 2021; 41: 2308-2317 [PMID: 34037296 DOI: 10.1111/liv.14973]
39 Filipović B, Marković O, Đurić V, Filipović B. Cognitive Changes and Brain Volume Reduction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 9638797 [PMID: 29682494 DOI: 10.1155/2018/9638797]
40 Seo SW, Gottesman RF, Clark JM, Hernaez R, Chang Y, Kim C, Ha KH, Guallar E, Lazo M. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology* 2016; 86: 1136-1142 [PMID: 26911638 DOI: 10.1212/wnl.0000000000002498]
41 Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 944-950 [PMID: 29608442 DOI: 10.1097/meg.0000000000001131]
42 An K, Starkweather A, Sturgill J, Salyer J, Sterling RK. Association of CTRP13 With Liver Enzymes and Cognitive Symptoms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nurs Res* 2019; 68: 29-38 [PMID: 30247335 DOI: 10.1097/nnr.0000000000000319]
43 Weinstein G, Davis-Plourde K, Himali JJ, Zelber-Sagi S, Beiser AS, Seshadri S. Non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis score and cognitive function in middle-aged adults: The Framingham Study. *Liver Int* 2019; 39: 1713-1721 [PMID: 31155826 DOI: 10.1111/liv.14161]
44 Labenz C, Huber Y, Michel M, Nagel M, Galle PR, Kostev K, Schattenberg JM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases the Risk of Anxiety and Depression. *Hepatol Commun* 2020; 4: 1293-1301 [PMID: 32923833 DOI: 10.1002/hep4.1541]
45 Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, Poms LW, Fang Y, Moon J, Nader F, Younossi ZM. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics* 2011; 52: 127-132 [PMID: 21397104 DOI: 10.1016/j.psym.2010.12.019]
46 Gu Y, Zhang W, Hu Y, Chen Y, Shi J. Association between nonalcoholic fatty liver disease and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2022; 301: 8-13 [PMID: 34986375 DOI: 10.1016/j.jad.2021.12.128]
47 Kim D, Yoo ER, Li AA, Tighe SP, Cholankeril G, Harrison SA, Ahmed A. Depression is associated with non-alcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 590-598 [PMID: 31328300 DOI: 10.1111/apt.15395]
48 Soto-Angona Ó, Anmella G, Valdés-Florido MJ, De Uribe-Viloria N, Carvalho AF, Penninx BWJH, Berk M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a neglected metabolic companion of psychiatric disorders: common pathways and future approaches. *BMC Med* 2020; 18: 261 [PMID: 32998725 DOI: 10.1186/s12916-020-01713-8]
49 Cho IY, Chang Y, Sung E, Kang JH, Wild SH, Byrne CD, Shin H, Ryu S. Depression and increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with obesity. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2021; 30: e23 [PMID: 33706839 DOI: 10.1017/s204579602000116x]
50 Karaivazoglou K, Kalogeropoulou M, Assimakopoulos S, Triantos C. Psychosocial Issues in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Psychosomatics* 2019; 60: 10-17 [PMID: 30318268 DOI: 10.1016/j.psym.2018.09.001]
51 Russ TC, Kivimäki M, Morling JR, Starr JM, Stamatakis E, Batty GD. Association Between Psychological Distress and Liver Disease Mortality: A Meta-analysis of Individual Study Participants. *Gastroenterology* 2015; 148: 958-966.e4 [PMID: 25680670 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.004]
52 Liu YZ, Chen JK, Zhang Y, Wang X, Qu S, Jiang CL. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 106 [PMID: 24916323 DOI: 10.1186/1471-230x-14-106]
53 Ma Q, Yang F, Ma B, Jing W, Liu J, Guo M, Li J, Wang Z, Liu M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mental disorder inpatients in China: an observational study. *Hepatol Int* 2021; 15: 127-136 [PMID: 33512644 DOI: 10.1007/s12072-020-10132-z]
54 Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012; 35: 1171-1180 [PMID: 22517938 DOI: 10.2337/dc11-2055]
55 Radford-Smith DE, Patel PJ, Irvine KM, Russell A, Siskind D, Anthony DC, Powell EE, Probert F. Depressive symptoms in non-alcoholic fatty liver disease are identified by perturbed lipid and lipoprotein metabolism. *PLoS One* 2022; 17: e0261555 [PMID: 34990473 DOI: 10.1371/journal.pone.0261555]
56 Shao Q, Wu Y, Ji J, Xu T, Yu Q, Ma C, Liao X, Cheng F, Wang X. Interaction Mechanisms Between Major Depressive Disorder and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Psychiatry* 2021; 12: 711835 [PMID: 34966296 DOI: 10.3389/fpsyt.2021.711835]
57 Clark JA, Flick RB, Pai LY, Szalayova I, Key S, Conley RK, Deutch AY, Hutson PH, Mezey E. Glucocorticoid modulation of tryptophan hydroxylase-2 protein in raphe nuclei and 5-hydroxytryptophan concentrations in frontal cortex of C57/Bl6 mice. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 498-506 [PMID: 17622221 DOI: 10.1038/sj.mp.4002041]
58 Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72: 3-12 [PMID: 28926161 DOI: 10.1111/pcn.12604]
59 Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. *Front Physiol* 2015; 6: 230 [PMID: 26347657 DOI: 10.3389/fphys.2015.00230]
60 Dattilo V, Amato R, Perrotti N, Gennarelli M. The Emerging Role

of SGK1 (Serum- and Glucocorticoid-Regulated Kinase 1) in Major Depressive Disorder: Hypothesis and Mechanisms. *Front Genet* 2020; 11: 826 [PMID: 32849818 DOI: 10.3389/fgene.2020.00826]
61 Fransson L, Rosengren V, Saha TK, Grankvist N, Islam T, Honkanen RE, Sjöholm Å, Ortsäter H. Mitogen-activated protein kinases and protein phosphatase 5 mediate glucocorticoid-induced cytotoxicity in pancreatic islets and β-cells. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 383: 126-136 [PMID: 24361515 DOI: 10.1016/j.mce.2013.12.010]
62 Burén J, Liu HX, Jensen J, Eriksson JW. Dexamethasone impairs insulin signalling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 419-429 [PMID: 11888850 DOI: 10.1530/eje.0.1460419]
63 Sakoda H, Ogihara T, Anai M, Funaki M, Inukai K, Katagiri H, Fukushima Y, Onishi Y, Ono H, Fujishiro M, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction. *Diabetes* 2000; 49: 1700-1708 [PMID: 11016454 DOI: 10.2337/diabetes.49.10.1700]
64 Chtioui H, Semela D, Ledermann M, Zimmermann A, Dufour JF. Expression and activity of the cytochrome P450 2E1 in patients with nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. *Liver Int* 2007; 27: 764-771 [PMID: 17617119 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01524.x]
65 Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quiñones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A, Rojas J, Maluenda F, Burdiles P, Diaz JC, Smok G, Thielemann L, Poniachik J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 261-268 [PMID: 14556645 DOI: 10.1042/cs20030285]
66 Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 99-128 [PMID: 30343320 DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0]
67 杨旭瑶, 余荻, 赵锦涵, 钏莉雪, 常江. 非酒精性脂肪性肝病与抑郁症的关系. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 201-204 [DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.048]
68 Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med* 2019; 11 [PMID: 30591521 DOI: 10.15252/emmm.201809302]
69 Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 313-324 [PMID: 30174213 DOI: 10.1016/s2213-8587(18)30154-2]
70 Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5486-5498 [PMID: 28852308 DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5486]
71 Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017; 20: 145-155 [PMID: 28092661 DOI: 10.1038/nn.4476]
72 Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, Ota M, Koga N, Hattori K, Kunugi H. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016; 202: 254-257 [PMID: 27288567 DOI: 10.1016/j.jad.2016.05.038]
73 Liu J, Buisman-Pijlman F, Hutchinson MR. Toll-like receptor 4: innate immune regulator of neuroimmune and neuroendocrine interactions in stress and major depressive disorder. *Front Neurosci* 2014; 8: 309 [PMID: 25324715 DOI: 10.3389/fnins.2014.00309]
74 Loum-Ribot E, Lafon P, Chaigniau M, Tramu G, Corio M. Glucocorticoids down-regulate lipopolysaccharide-induced de novo production of neurotensin mRNA in the rat hypothalamic, paraventricular, corticotrophin-releasing hormone neurons. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13: 170-178 [PMID: 17183192 DOI: 10.1159/000098130]
75 Figueroa-Hall LK, Paulus MP, Savitz J. Toll-Like Receptor Signaling in Depression. *Psychoneuroendocrinology* 2020; 121: 104843 [PMID: 32911436 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104843]
76 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]
77 Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414 [PMID: 17241888 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002]
78 Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1051-1063 [PMID: 26304302 DOI: 10.1111/apt.13376]
79 Zhou J, Zhai Y, Mu Y, Gong H, Uppal H, Toma D, Ren S, Evans RM, Xie W. A novel pregnane X receptor-mediated and sterol regulatory element-binding protein-independent lipogenic pathway. *J Biol Chem* 2006; 281: 15013-15020 [PMID: 16556603 DOI: 10.1074/jbc.M511116200]
80 Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 38-42 [PMID: 23855294 DOI: 10.1111/jgh.12019]
81 Berthold-Losleben M, Himmerich H. The TNF-alpha system: functional aspects in depression, narcolepsy and psychopharmacology. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 193-202 [PMID: 19506720 DOI: 10.2174/157015908785777238]
82 Postal M, Appenzeller S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 30-35 [PMID: 25242344 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.09.001]
83 Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 4-20 [PMID: 19125209]
84 Sublette ME, Postolache TT. Neuroinflammation and depression: the role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) as a molecular pathway. *Psychosom Med* 2012; 74: 668-672 [PMID: 22923699 DOI: 10.1097/PSY.0b013e318268de9f]
85 Kim JJ, Lee SB, Park JK, Yoo YD. TNF-alpha-induced ROS production triggering apoptosis is directly linked to Romo1 and Bcl-X(L). *Cell Death Differ* 2010; 17: 1420-1434 [PMID: 20203691 DOI: 10.1038/cdd.2010.19]
86 Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91 [PMID: 7678183 DOI: 10.1126/science.7678183]
87 Lv Q, Zhen Q, Liu L, Gao R, Yang S, Zhou H, Goswami R, Li Q. AMP-kinase pathway is involved in tumor necrosis factor alpha-induced lipid accumulation in human hepatoma cells. *Life Sci* 2015; 131: 23-29 [PMID: 25817233 DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.003]
88 Han MS, Jung DY, Morel C, Lakhani SA, Kim JK, Flavell RA, Davis RJ. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science* 2013; 339: 218-222 [PMID: 23223452 DOI: 10.1126/science.1227568]
89 Tsuchiya H, Ikeda Y, Ebata Y, Kojima C, Katsuma R, Tsuruyama T, Sakabe T, Shomori K, Komeda N, Oshiro S, Okamoto H, Takubo K, Hama S, Shudo K, Kogure K, Shiota G. Retinoids ameliorate insulin resistance in a leptin-dependent manner in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1319-1330 [PMID: 22531980 DOI: 10.1002/hep.25798]
90 Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 18-33 [PMID: 29453413 DOI: 10.1038/s41380-018-0017-5]
91 Wester VL, Staufenbiel SM, Veldhorst MA, Visser JA, Manenschijn L, Koper JW, Klessens-Godfroy FJ, van den Akker EL, van Rossum EF. Long-term cortisol levels measured in scalp hair of obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 1956-1958 [PMID:

24852462 DOI: 10.1002/oby.20795]
92 Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012; 18: 363-374 [PMID: 22395709 DOI: 10.1038/nm.2627]
93 Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, Knight AG, Keller JN, Ingram DK, Bruce-Keller AJ. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J Neuroimmunol* 2010; 219: 25-32 [PMID: 20004026 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.010]
94 Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-117 [PMID: 10644271 DOI: 10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004]
95 Stefan N, Kantartzis K, Häring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev* 2008; 29: 939-960 [PMID: 18723451 DOI: 10.1210/er.2008-0009]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

## 书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年4月8日; 30(7): 303-309

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i7.303

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

文献综述 REVIEW

# 外泌体非编码RNA在胰腺癌化疗耐药中的潜在作用

刘诗诗, 欧阳玉娟, 卢先州

**刘诗诗, 欧阳玉娟, 卢先州,** 南华大学附属南华医院肝胆外科 湖南省 衡阳市 421200

刘诗诗, 研究生, 研究方向为消化系统肿瘤化疗耐药.

**基金项目:** 湖南省科技厅重点领域研发项目, No. 2020SKC2009.

**作者贡献分布:** 本综述由刘诗诗完成; 欧阳玉娟辅写; 卢先州审校.

**通讯作者:** 卢先州, 副教授, 主任医师, 421200, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院肝胆外科, 2497549734@qq.com

**收稿日期:** 2022-01-21
**修回日期:** 2022-03-05
**接受日期:** 2022-03-26
**在线出版日期:** 2022-04-08

## Potential roles of exosomal non-coding RNAs in chemoresistance in pancreatic cancer

Shi-Shi Liu, Yu-Juan Ouyang, Xian-Zhou Lu

**Shi-Shi Liu, Yu-Juan Ouyang, Xian-Zhou Lu,** Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421200, Hunan province, China

**Supported by:** Key Research Project of Science and Technology Department of Hunan Province, No.2020SKC2009.

**Corresponding author:** Xian-Zhou Lu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, No. 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421200, Hunan Province, China. 2497549734@qq.com

**Received:** 2022-01-21
**Revised:** 2022-03-05
**Accepted:** 2022-03-26
**Published online:** 2022-04-08

## Abstract

Pancreatic cancer (PC) is one of the deadliest digestive system tumors in the world, primarily attributed to difficulty in early diagnosis, early metastasis, and insensitivity to chemotherapy. The survival of advanced PC patients can be improved by chemotherapy, including gemcitabine, platinum drugs, and 5-fluorouracil, and targeted therapy such as PARP inhibitors. Nevertheless, primary or acquired drug resistance ultimately leads to treatment failure and poor prognosis in patients with PC. The mechanism underlying drug resistance in PC is complex and has not been fully elucidated. Recent studies have indicated that exsomes are the best natural carrier of non-coding RNAs (ncRNAs). They can regulate drug resistance by transporting ncRNAs. Accumulating evidence has demonstrated that exosomal ncRNAs, including microRNAs (miRNAs), long noncoding RNAs (lncRNAs), and circular RNAs (circRNAs), play an crucial role in regulating resistance to chemotherapy drugs in PC. In this review, we systematically focus on the emerging role and regulatory mechanisms of exosomal ncRNAs in influencing chemotherapy resistance in PC. We believe that exosomal ncRNAs can be considered as potential biomarkers for the diagnosis and prognosis of PC as well as new therapeutic targets.

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

**Key Words:** Pancreatic cancer; Exosome; MicroRNAs; LncRNAs; CircRNAs; Chemoresistance

**Citation:** Liu SS, Ouyang YJ, Lu XZ. Potential roles of exosomal non-coding RNAs in chemoresistance in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(7): 303-309
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/303.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.303

## 摘要

胰腺癌是世界上最致命的消化道肿瘤之一, 主要与其早期诊断困难、早期发生转移以及对化疗反应不敏感有关. 晚期胰腺癌患者可通过化疗提高生存率,

包括吉西他滨、铂类药物、5-氟尿嘧啶以及PARP抑制剂等靶向治疗药物. 然而, 原发性耐药或获得性耐药最终导致胰腺癌患者治疗失败和预后不良. 胰腺癌耐药的潜在机制复杂且尚未定论. 最近的研究表明, 外泌体是ncRNA的最佳天然载体, 他们可以通过运输ncRNA调节耐药性. 越来越多的证据表明, 外泌体非编码RNA, 包括microRNA(miRNAs)、长非编码RNA(lncRNAs)、环状RNA(circRNAs), 在胰腺癌对化疗药物的耐药性中起着重要的调节作用. 在这篇综述中, 我们系统地强调了外泌体ncRNAs影响胰腺癌化疗耐药中的新角色和调控机制. 此外, 我们认为外泌体ncRNAs可以被认为是诊断和预后的潜在生物标志物, 以及胰腺癌的新的治疗靶点.

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

**关键词:** 胰腺癌; 外泌体; 微小RNA; 长链非编码RNA; 环状RNA; 化疗耐药

**核心提要:** 胰腺癌是世界上最致命的消化道肿瘤之一, 具有发病隐匿, 侵袭性强, 预后差, 死亡率高等特点, 本文主要概述了ncRNAs通过外泌体介导在胰腺癌化疗耐药中的重要作用, 并可作为胰腺癌新的治疗靶点.

**文献来源:** 刘诗诗, 欧阳玉娟, 卢先州. 外泌体非编码RNA在胰腺癌化疗耐药中的潜在作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(7): 303-309

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/303.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.303

## 0 引言

胰腺癌是世界上最致命的消化道肿瘤之一, 它是2021年全球第七大常见恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡的第四大原因[1]. 胰腺癌最常见的类型是胰腺导管腺癌(PDAC)[2]. 由于早期诊断困难、早期转移、以及对化疗反应不敏感, 胰腺癌患者的五年存活率仅为3%[3]. 手术是彻底治愈胰腺癌的唯一办法, 然而由于早期临床症状不典型, 大多数胰腺癌患者确诊时已经进入了晚期, 错过最佳手术时机. 晚期胰腺癌患者可通过化疗提高生存率, 包括吉西他滨(gemcitabin, GEM)、铂类药物、5-氟尿嘧啶以及PARP抑制剂等靶向治疗药物[4,5]. 然而, 对化疗产生多药耐药(multiple drug resistance, MDR)是临床肿瘤学的主要障碍, 可能导致预后不良. 胰腺癌的耐药机制很复杂, 包括细胞内药物摄取减少、药物外排增加、药物代谢加速、对药物诱导的凋亡的抵抗、DNA损伤修复、影响药物靶点的突变、癌症干细胞的激活以及上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)改变药物转运[6-9]. 因此, 进一步了解耐药的潜在分子机制对于更有效的胰腺癌治疗是十分必要的.

外泌体是由多种细胞释放的内体多囊泡体形成的双层纳米级膜泡, 与肿瘤生长、转移和化疗耐药有关[10-12]. 外泌体可以携带各种生物成分, 包括: 蛋白质、脂质和遗传物质等, 可经邻近细胞摄取需传递的“信息”, 实现细胞与细胞之间的物质交换, 并诱导其表型变化[13,14]. 越来越多的证据表明, 外泌体介导的细胞通讯是一种新发现的耐药机制. 通过直接输出药物, 诱导药物失活, 并传递功能蛋白和ncRNAs, 对PDAC耐药起着重要作用[15-17].

非编码RNA(ncRNAs)是一种不能被编码成蛋白质的DNA转录产物[18]. 根据长度、形状和功能, ncRNAs可细分为以下几种类型: tiny/short ncRNAs, 大于200个核苷酸的long ncRNA (lncRNAs)和环状RNA(circRNAs), 小的ncRNA, 如microRNAs(miRNAs)、小核仁RNA(snoRNAs)和小核RNAs(snRNAs)[19]. NcRNAs已被证明是基因表达的关键调控因子, 而不仅仅只是基因转录过程中的“副产品”[20,21]. 大量研究表明, NcRNAs参与许多生物学功能, 如细胞增殖、细胞周期进展、细胞凋亡等, 并且在胰腺不同的发育阶段和肿瘤等病理条件下表达存在差异, 与胰腺癌细胞的侵袭、转移、放化疗耐药有关. NcRNAs也可以作为分子信号, 利用外泌体在不同的细胞和组织之间传递[22-28]. 在这些异常表达的ncRNAs中, 各种miRNAs和lncRNAs已被发现在PDAC化疗耐药中发挥重要作用.

本文主要综述了外泌体的生物学, 外泌体ncRNAs调控胰腺癌耐药的机制, 从而为外泌体ncRNAs作为未来可能的胰腺癌生物标志物或治疗靶点的作用提供了新的思路.

## 1 外泌体: 起源、生物学功能

外泌体是在1981年由Trams等人[29]在绵羊网织红细胞体外培养液中分离得到被双层膜包围的小囊泡. 1987年, Johnstone[30]将这些细胞外小泡命名为Exosomes. 外泌体主要在胞外刺激、微生物攻击或者其他应激条件等的诱导下生成[31]. 外泌体是由晚期的核内体发育而来的, 核内体是由质膜内陷产生的. 与内质网融合后, 在高尔基体中加工, 产生多泡小体(multivesicular bodies, MVB). 然后, 成熟的MVB与质膜结合, 以外体的形式将其内容释放到细胞外空间[32,33]. 由于外泌体的结构很小, 通常采用超速离心法进行分离, 从血液或细胞培养液中提取外泌体[34]. 简而言之, 血浆或血清被稀释(1:1), 在2000转的4 ℃下离心30 min, 收集的沉淀物用PBS洗涤, 在11万转的4 ℃下离心70 min, 得到的沉淀物含有外泌体. 虽然有不同的方法来分离外泌体, 包括免疫分离、沉淀和

密度梯度离心法, 但到目前为止, 还没有分离外泌体的金标准. 因此, 分离方法应根据具体实验的要求和问题而定[35,36].

外泌体(Exosome)由多种细胞类型释放, 包括肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、脂肪细胞和神经细胞, 并发现在各种体液中富集, 包括血液、唾液、母乳、尿液和脑脊液[37,38]. 最初外泌体被认为是清除细胞中降解的或不需要的细胞成分的“垃圾桶”, 随着对外泌体研究的不断深入, 发现这些囊泡是有功能的, 外泌体可以介导大量生理或病理条件下的细胞间通讯[39], 将DNA、RNA(编码和非编码)、脂质和蛋白质等活性成分从供体细胞转移到受体细胞, 也可以通过配体-受体相互作用激活受体细胞的下游信号通路[40], 同时外泌体的双层膜可以保护这些成分免受蛋白酶、核酸酶和其他环境影响[41], 从而参与抗原提呈、细胞分化、生长、肿瘤的免疫反应、肿瘤细胞的迁移和侵袭[42-44]. 越来越多的研究发现, 与健康人相比, 肿瘤患者血液循环中的外泌体数量增加了[45], 这表明癌症与外泌体分泌增加有关[46]. 据报道[47,48], 癌症中的外泌体被关键地释放到癌症微环境和循环系统中, 这些证据表明包括ncRNAs在内的外泌体成分被认为是一种很有前途的筛查工具, 它们可以用来增强早期胰腺癌检测的响应性和可靠性. 同时, 肿瘤来源的外泌体可能与肿瘤的发生、转移、肿瘤微环境和化疗耐药有关[44,49]. 然而, 外泌体在肿瘤中的确切作用机制还需要进一步的研究.

## 2 外泌体中的非编码RNA

非编码RNA约占人类基因组的98%, 是一类不能编码蛋白质的RNA, 可以与DNA、RNA或蛋白质相互作用, 在转录、转录后、表观遗传水平上调节基因表达, 并调节细胞过程[50]. 广泛的研究表明, NcRNAs可调节各种分子过程和人类疾病. 越来越多的研究表明: 外泌体中富含ncRNAs, 包括microRNA(MiRNAs)、长非编码RNA(LncRNAs)、环状RNA(CircRNAs)等, 外泌体作为细胞沟通的媒介, 可以将ncRNAs选择性地包装、分泌和在细胞间转移, 影响肿瘤发生、转移、免疫调节和耐药性等肿瘤发展的关键过程[28]. 随着对外泌体中的ncRNAs的发现和进一步研究, 出现了许多新的功能和应用, 从细胞间通讯工具到有前途的疾病生物标志物, 可能还存在新的治疗应用. 本文主要对外泌体miRNAs、lncRNAs和CircRNAs在胰腺癌的化疗耐药中的潜在机制进行综述.

2.1 MicroRNA(微小RNA) MiRNAs是由外泌体传递的重要货物, 通常由大约21-25个核苷酸组成的小ncRNA, 通过与靶mRNA的3‘非翻译区(UTR)互补结合来调节基因表达, 从而降低或抑制靶基因的稳定性[51]. 大多数成熟的miRNA序列位于非编码RNA的内含子或外显子以及Pre-mRNA的内含子中[52,53]. MiRNA的生物发生始于将miRNA基因转录成大的初级转录本(pri-miRNA), 其中含有一个或几个茎环结构, 每个茎环结构由大约70个核苷酸组成. 然后被包括RNase-Ⅲ型酶Drosha和RNA结合蛋白Dgcr8的微处理器复合体切割成一个约85个核苷酸的茎环结构, 称为前体miRNA(pre-miRNA). 通过Exportin 5和Ran-GTP复合物将pre-miRNA输出到细胞质后, 它们在环附近被Disher切割成小的双链RNA(DsRNAs). 这些miRNA双链是不稳定的, 很快就会被切割成单链成熟的miRNA. 成熟的miRNA被装载到Argonaute蛋白(AGO)上, 形成RNA诱导沉默复合物(RISC), 然后与靶mRNA结合, 进行转录后基因沉默[54,55]. 大量研究表明, 在许多癌症中, 包括胰腺癌, miRNA表达异常在癌症的发生、发展和转移中起着关键作用. 此外, miRNAs被选择性地包裹在参与肿瘤微环境中细胞间通讯的外泌体, 并在肿瘤耐药中发挥重要作用[56,57].

2.2 长链非编码RNA 长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNAs)是另一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA转录本, 没有或具有有限的蛋白质编码能力[58]. 与mRNAs一样, 它们也是由RNA聚合酶II(RNA Pol II)从独立启动子转录而来. LncRNAs既存在于细胞核中, 也存在于细胞质中, 并根据其亚细胞定位而发挥不同的功能. 在细胞核内, LncRNAs可能参与基因表达的转录调控和mRNA的剪接. 而在细胞质中, 它们可以影响mRNA的稳定性并调节蛋白质功能[59]. 越来越多的研究表明, 包括胰腺癌在内的许多癌症中都观察到了LncRNAs表达的失调, 并通过其作为肿瘤抑制因子或癌基因的双重作用与癌症的分期和分级密切相关[60]. 有趣的是, LncRNA也可以选择性地包裹在外泌体内, 从而保护LncRNA免受降解, 并有助于肿瘤微环境中的细胞间通讯[61]. 外泌体LncRNA可参与胰腺癌的发生和发展, 如增殖、侵袭、血管生成和耐药, 可能成为有吸引力的治疗靶点[60].

2.3 环状RNA 环状RNA(circular RNA, CircRNA)是一种新的非编码RNA分子亚型, 它在5‘端和聚(A)尾部之间的3’端形成具有共价键的环状结构. 主要是由外显子的pre-mRNA通过反向剪接产生的[62]. CircRNA是一种长度超过200个核苷酸的长转录本, 它们高度稳定, 进化保守, 在特定组织中广泛分布[63]. CircRNA最初被认为是RNA拼接的副产品[64]. 随着高通量RNA测序(RNA-seq)和CircRNA特异的生物信息学的广泛应用, 已经在人类和其他真核生物中鉴定出了数以千计的CircRNA, 并在最近几年逐渐揭示了CircRNA的特征和行为[65,66]. 虽然

CircRNA不编码已知的蛋白质, 但它们广泛参与人类生物过程的调节. 许多研究证实, CircRNA在包括胰腺癌在内的肿瘤中高度表达, 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用[67,68]. 目前对于外泌体circRNA的研究仍处于初级阶段, 但少数研究表明[69,70], CircRNA富含在外泌体中, CircRNA通过外泌体开始循环并到达受体细胞, 从而实现其各种生物学功能. 与线性RNA不同, 具有环状结构的CircRNA不易被核酸外切酶消化, 更稳定, 半衰期更长, 因此它们可以被认为是大量癌症诊断和预后的有前途的生物标志物[71].

## 3 外泌体ncRNAs与胰腺癌耐药

越来越多的证据表明, 外泌体ncRNAs在促进胰腺癌化疗耐药中发挥了重要的作用, 找出其中涉及的机制有助于抑制危及生命的胰腺癌[28,72]. GEM是胰腺癌化疗中使用最广泛的药物, GEM是一种DNA核苷类似物, 它不可逆转地抑制核苷酸还原酶的活性, 阻止DNA复制和修复所需的双氧核糖核苷酸的合成, 可以导致DNA损伤, 最终导致癌细胞死亡[73,74]. 尽管如此, 大量临床试验表明GEM对胰腺癌患者的疗效较低. 肿瘤细胞在首次接触GEM后表现出抗药性[75,76]. 因此, 了解GEM耐药的潜在分子机制对于克服GEM耐药和开发胰腺癌新的治疗策略具有重要意义.

外泌体MiRNAs在诸如PDAC等不同恶性肿瘤的进展中发挥着关键作用. 几乎所有提到的miRNA都能够在耐药细胞及反应性细胞之间转移, 以携带耐药特性, 反之亦然. 例如: 癌相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)是PDAC肿瘤的主要组成部分, 对GEM具有本质耐药性, 而GEM是PDAC的化疗治疗标准[6]. 然而, GEM治疗的胰腺癌(pancreatic cancer, PC)细胞将外泌体传递的miR-155转移到受体细胞, 通过下调GEM代谢基因(DCK)导致胰腺癌细胞耐药[77]. 同时, 也有研究发现胰腺癌细胞中miR-155表达的增加具有抗凋亡作用, 并导致细胞释放外泌体. 外泌体随后将与化疗耐药相关的物质, 包括miR-155, 传递给其他癌细胞, 受体细胞随后产生化疗耐药并显示出外泌体合成的增加[7]. 此外, 有研究发现, miR-365可以通过上调癌细胞中三磷酸核苷酸库和诱导胞苷脱氨酶抑制GEM的激活, 后者使GEM失活, 巨噬细胞来源的外泌体可以通过转移miR-365诱导胰腺癌细胞对GEM的耐药性[72]. 更有研究发现[78], 来自GEM耐药胰腺癌干细胞的外泌体通过传递miR-210介导耐药性状向GEM敏感胰腺癌细胞的水平转移,并抑制GEM诱导的细胞周期阻滞, 拮抗GEM诱导的细胞凋亡, 促进胰腺癌细胞的管形成和细胞迁移. 此外, 研究发现[79], miR-106b通过癌症相关成纤维细胞(CAFs)来源的外泌体传播, 并通过直接靶向TP53INP1促进胰腺癌细胞对GEM的耐药性. 因此, CAFs来源的外泌体miR-106b在导致胰腺癌GEM耐药性中发挥了重要作用, 从而为胰腺癌细胞对GEM敏感提供了一个新的靶点[79]. 综上所述, 外泌体MiRNAs是一种潜在的非侵入性生物标志物和新的抗癌治疗靶点. 外泌体MiRNAs作为抗化疗耐药性靶点的价值值得进一步研究.

同时, 大量研究表明外泌体LncRNA在胰腺癌发展过程及化疗耐药起着关键作用. 例如: 外泌体可以介导LncRNA SNHG11通过海绵覆盖miR-324-3p调控VEGFA的表达, 促进胰腺癌细胞增殖、迁移和血管生成[80]. 也有研究表明[81], 外泌体LncRNA Sox2ot, 作为一种竞争性内源性RNA(ceRNA), 可以竞争性地结合miR-200家族上调Sox2, 从而诱导EMT和干细胞样特征, 促进PDAC的侵袭和转移. 此外, 有研究表明, 在缺氧条件下, 缺氧诱导的胰腺星形细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)分泌的外泌体将lncRNA UCA1传递到胰腺癌细胞中, lncRNA UCA1通过招募EZH2调控SOCS3蛋白的甲基化, 降低SOCS3的表达, 促进胰腺癌的GEM耐药性[82]. 因此, 外泌体介导的LncRNA可以在胰腺癌发生发展及化疗耐药中发挥重要作用.

并且, 有研究发现, 外泌体cirRNA在胰腺癌发展过程中及化疗耐药中起着重要作用. 例如: 研究发现[83]circ-PDE8A可以通过miR-338/MACC1/MET/AKT 或 ERK通路促进胰腺癌侵袭能力, 并且circ-PDE8A可以通过肿瘤分泌的外泌体释放到血液循环中. 因此, 外泌体circ-PDE8A可能是PDAC诊断或进展的有用标志物. 同时, 也有研究发现, 来自骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)的外泌体circ-0030167通过海绵吸收miR-338-5p和靶向Wif1/Wnt8/β-catenin轴, 从而抑制胰腺癌细胞的侵袭、迁移、增殖和干细胞性[84]. 同时, 研究发现外泌体circZNF91可以作为一种载体, 介导低氧和常氧肿瘤细胞之间的信号传输, 可以竞争性地结合miR-23b-3p并上调去乙酰化酶Sirtuin1(SIRT1)导致受体胰腺癌细胞的糖酵解和对GEM化疗耐药性, 并可能作为一个潜在的治疗靶点[85].

## 4 结论

综上所述, 外泌体ncRNAs在胰腺癌化疗耐药中的作用已逐渐被揭示. 外泌体作为天然载体, 转移参与耐药的ncRNAs和蛋白质. 靶向外泌体ncRNAs, 结合传统化疗或靶向治疗, 可能是治疗晚期胰腺癌耐药性的一个有希望的选择. 本文综述了外泌体ncRNAs影响胰腺癌化疗耐药的多种机制, 包括: 通过调节不同的信号通路、影响EMT、细胞凋亡、自噬、细胞周期失调、靶向ABC药物转运体以及相互调节来发挥作用. 例如, 一些环状

RNA可以充当miRNA海绵. 外泌体ncRNAs能够在不同细胞之间传递, 使它们对化疗药物敏感或耐药. 本文还讨论了外泌体ncRNAs作为生物标志物的潜在治疗价值. 然而外泌体ncRNAs在化疗耐药中的潜在作用目前尚不清楚. 迄今为止, 将有希望的细胞水平的实验结果转化为临床试验仍然是最困难的挑战. 因此, 了解外泌体ncRNAs调节胰腺癌耐药的各种机制将有助于改善胰腺癌治疗. 因此, 在这个领域进行全面的临床研究是有必要的.

## 5 参考文献


1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33 [PMID: 33433946 DOI: 10.3322/caac.21654]

2 Falasca M, Kim M, Casari I. Pancreatic cancer: Current research and future directions. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865: 123-132 [PMID: 26794394 DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.01.001]

3 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/s0140-6736(17)33326-3]

4 Teague A, Lim KH, Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 68-84 [PMID: 25755680 DOI: 10.1177/1758834014564775]

5 Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395: 2008-2020 [PMID: 32593337 DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30974-0]

6 Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, Wu J, Littlepage LE, Hill R. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2017; 36: 1770-1778 [PMID: 27669441 DOI: 10.1038/onc.2016.353]

7 Mikamori M, Yamada D, Eguchi H, Hasegawa S, Kishimoto T, Tomimaru Y, Asaoka T, Noda T, Wada H, Kawamoto K, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y. MicroRNA-155 Controls Exosome Synthesis and Promotes Gemcitabine Resistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 42339 [PMID: 28198398 DOI: 10.1038/srep42339]

8 Mann KM, Ying H, Juan J, Jenkins NA, Copeland NG. KRAS-related proteins in pancreatic cancer. *Pharmacol Ther* 2016; 168: 29-42 [PMID: 27595930 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.003]

9 Zhou P, Li B, Liu F, Zhang M, Wang Q, Liu Y, Yao Y, Li D. The epithelial to mesenchymal transition (EMT) and cancer stem cells: implication for treatment resistance in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2017; 16: 52 [PMID: 28245823 DOI: 10.1186/s12943-017-0624-9]

10 Li X, Wang Y, Wang Q, Liu Y, Bao W, Wu S. Exosomes in cancer: Small transporters with big functions. *Cancer Lett* 2018; 435: 55-65 [PMID: 30071288 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.07.037]

11 Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1871: 455-468 [PMID: 31047959 DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.04.004]

12 Mashouri L, Yousefi H, Aref AR, Ahadi AM, Molaei F, Alahari SK. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance. *Mol Cancer* 2019; 18: 75 [PMID: 30940145 DOI: 10.1186/s12943-019-0991-5]

13 Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem* 2019; 88: 487-514 [PMID: 31220978 DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902]

14 Ruivo CF, Adem B, Silva M, Melo SA. The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Res* 2017; 77: 6480-6488 [PMID: 29162616 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-17-0994]

15 Maacha S, Bhat AA, Jimenez L, Raza A, Haris M, Uddin S, Grivel JC. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance. *Mol Cancer* 2019; 18: 55 [PMID: 30925923 DOI: 10.1186/s12943-019-0965-7]

16 Giallombardo M, Taverna S, Alessandro R, Hong D, Rolfo C. Exosome-mediated drug resistance in cancer: the near future is here. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 320-322 [PMID: 27583023 DOI: 10.1177/1758834016648276]

17 Ender F, VON Bubnoff N, Gieseler F. Extracellular Vesicles: Subcellular Organelles With the Potential to Spread Cancer Resistance. *Anticancer Res* 2019; 39: 3395-3404 [PMID: 31262861 DOI: 10.21873/anticanres.13483]

18 Slack FJ, Chinnaiyan AM. The Role of Non-coding RNAs in Oncology. *Cell* 2019; 179: 1033-1055 [PMID: 31730848 DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.017]

19 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]

20 Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones. *Cell* 2014; 157: 77-94 [PMID: 24679528 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.008]

21 Dhamija S, Diederichs S. From junk to master regulators of invasion: lncRNA functions in migration, EMT and metastasis. *Int J Cancer* 2016; 139: 269-280 [PMID: 26875870 DOI: 10.1002/ijc.30039]

22 Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, Tsai MC, Hung T, Argani P, Rinn JL, Wang Y, Brzoska P, Kong B, Li R, West RB, van de Vijver MJ, Sukumar S, Chang HY. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464: 1071-1076 [PMID: 20393566 DOI: 10.1038/nature08975]

23 Zhang L, Ge S, Cao B. Long non-coding RNA MIAT promotes cervical cancer proliferation and migration. *J Biochem* 2020; 168: 183-190 [PMID: 32239132 DOI: 10.1093/jb/mvaa037]

24 Li K, Han H, Gu W, Cao C, Zheng P. Long non-coding RNA LINC01963 inhibits progression of pancreatic carcinoma by targeting miR-641/TMEFF2. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110346 [PMID: 32559621 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110346]

25 Feng H, Wei B, Zhang Y. Long non-coding RNA HULC promotes proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer cells by down-regulating microRNA-15a. *Int J Biol Macromol* 2019; 126: 891-898 [PMID: 30593805 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.238]

26 Shi W, Zhang C, Ning Z, Hua Y, Li Y, Chen L, Liu L, Chen Z, Meng Z. Long non-coding RNA LINC00346 promotes pancreatic cancer growth and gemcitabine resistance by sponging miR-188-3p to derepress BRD4 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 60 [PMID: 30728036 DOI: 10.1186/s13046-019-1055-9]

27 Yang L, Peng X, Li Y, Zhang X, Ma Y, Wu C, Fan Q, Wei S, Li H, Liu J. Long non-coding RNA HOTAIR promotes exosome secretion by regulating RAB35 and SNAP23 in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18: 78 [PMID: 30943982 DOI: 10.1186/s12943-019-0990-6]

28 Fan Q, Yang L, Zhang X, Peng X, Wei S, Su D, Zhai Z, Hua X, Li H. The emerging role of exosome-derived non-coding RNAs in cancer biology. *Cancer Lett* 2018; 414: 107-115 [PMID: 29107112 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.10.040]

29 Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 645: 63-70 [PMID: 6266476 DOI: 10.1016/0005-2736(81)90512-5]

30 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem*

1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]
31 De Toro J, Herschlik L, Waldner C, Mongini C. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications. *Front Immunol* 2015; 6: 203 [PMID: 25999947 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00203]
32 Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013; 200: 373-383 [PMID: 23420871 DOI: 10.1083/jcb.201211138]
33 Barile L, Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther* 2017; 174: 63-78 [PMID: 28202367 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.020]
34 Tang YT, Huang YY, Zheng L, Qin SH, Xu XP, An TX, Xu Y, Wu YS, Hu XM, Ping BH, Wang Q. Comparison of isolation methods of exosomes and exosomal RNA from cell culture medium and serum. *Int J Mol Med* 2017; 40: 834-844 [PMID: 28737826 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3080]
35 Zhu L, Sun HT, Wang S, Huang SL, Zheng Y, Wang CQ, Hu BY, Qin W, Zou TT, Fu Y, Shen XT, Zhu WW, Geng Y, Lu L, Jia HL, Qin LX, Dong QZ. Isolation and characterization of exosomes for cancer research. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 152 [PMID: 33168028 DOI: 10.1186/s13045-020-00987-y]
36 Li P, Kaslan M, Lee SH, Yao J, Gao Z. Progress in Exosome Isolation Techniques. *Theranostics* 2017; 7: 789-804 [PMID: 28255367 DOI: 10.7150/thno.18133]
37 van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19: 213-228 [PMID: 29339798 DOI: 10.1038/nrm.2017.125]
38 Jayaseelan VP. Emerging role of exosomes as promising diagnostic tool for cancer. *Cancer Gene Ther* 2020; 27: 395-398 [PMID: 31477807 DOI: 10.1038/s41417-019-0136-4]
39 Wortzel I, Dror S, Kenific CM, Lyden D. Exosome-Mediated Metastasis: Communication from a Distance. *Dev Cell* 2019; 49: 347-360 [PMID: 31063754 DOI: 10.1016/j.devcel.2019.04.011]
40 Nazarenko I, Rana S, Baumann A, McAlear J, Hellwig A, Trendelenburg M, Lochnit G, Preissner KT, Zöller M. Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation. *Cancer Res* 2010; 70: 1668-1678 [PMID: 20124479 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-09-2470]
41 Kim KM, Abdelmohsen K, Mustapic M, Kapogiannis D, Gorospe M. RNA in extracellular vesicles. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2017; 8 [PMID: 28130830 DOI: 10.1002/wrna.1413]
42 Wang M, Cai Y, Peng Y, Xu B, Hui W, Jiang Y. Exosomal LGALS9 in the cerebrospinal fluid of glioblastoma patients suppressed dendritic cell antigen presentation and cytotoxic T-cell immunity. *Cell Death Dis* 2020; 11: 896 [PMID: 33093453 DOI: 10.1038/s41419-020-03042-3]
43 Lan J, Sun L, Xu F, Liu L, Hu F, Song D, Hou Z, Wu W, Luo X, Wang J, Yuan X, Hu J, Wang G. M2 Macrophage-Derived Exosomes Promote Cell Migration and Invasion in Colon Cancer. *Cancer Res* 2019; 79: 146-158 [PMID: 30401711 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-18-0014]
44 Fan J, Wei Q, Koay EJ, Liu Y, Ning B, Bernard PW, Zhang N, Han H, Katz MH, Zhao Z, Hu Y. Chemoresistance Transmission via Exosome-Mediated EphA2 Transfer in Pancreatic Cancer. *Theranostics* 2018; 8: 5986-5994 [PMID: 30613276 DOI: 10.7150/thno.26650]
45 Dai J, Su Y, Zhong S, Cong L, Liu B, Yang J, Tao Y, He Z, Chen C, Jiang Y. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 145 [PMID: 32759948 DOI: 10.1038/s41392-020-00261-0]
46 McAndrews KM, Kalluri R. Mechanisms associated with biogenesis of exosomes in cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 52 [PMID: 30925917 DOI: 10.1186/s12943-019-0963-9]
47 Qian L, Yu S, Chen Z, Meng Z, Huang S, Wang P. Functions and clinical implications of exosomes in pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1871: 75-84 [PMID: 30419313 DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.11.001]
48 Kosaka N. Decoding the Secret of Cancer by Means of Extracellular Vesicles. *J Clin Med* 2016; 5 [PMID: 26861408 DOI: 10.3390/jcm5020022]
49 Kahroba H, Hejazi MS, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1747-1758 [PMID: 30734835 DOI: 10.1007/s00018-019-03035-2]
50 Holoch D, Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet* 2015; 16: 71-84 [PMID: 25554358 DOI: 10.1038/nrg3863]
51 Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2016; 1: 15004 [PMID: 29263891 DOI: 10.1038/sigtrans.2015.4]
52 Kalla R, Ventham NT, Kennedy NA, Quintana JF, Nimmo ER, Buck AH, Satsangi J. MicroRNAs: new players in IBD. *Gut* 2015; 64: 504-517 [PMID: 25475103 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307891]
53 Ozsolak F, Poling LL, Wang Z, Liu H, Liu XS, Roeder RG, Zhang X, Song JS, Fisher DE. Chromatin structure analyses identify miRNA promoters. *Genes Dev* 2008; 22: 3172-3183 [PMID: 19056895 DOI: 10.1101/gad.1706508]
54 Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 509-524 [PMID: 25027649 DOI: 10.1038/nrm3838]
55 Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004; 303: 95-98 [PMID: 14631048 DOI: 10.1126/science.1090599]
56 Liu T, Zhang X, Du L, Wang Y, Liu X, Tian H, Wang L, Li P, Zhao Y, Duan W, Xie Y, Sun Z, Wang C. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 43 [PMID: 30890168 DOI: 10.1186/s12943-019-0981-7]
57 Pai P, Rachagani S, Are C, Batra SK. Prospects of miRNA-based therapy for pancreatic cancer. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1101-1109 [PMID: 23834151 DOI: 10.2174/13894501113149990181]
58 Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. *Cell* 2013; 154: 26-46 [PMID: 23827673 DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.020]
59 Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 47-62 [PMID: 26666209 DOI: 10.1038/nrg.2015.10]
60 Robless EE, Howard JA, Casari I, Falasca M. Exosomal long non-coding RNAs in the diagnosis and oncogenesis of pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2021; 501: 55-65 [PMID: 33359452 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.005]
61 Wang M, Zhou L, Yu F, Zhang Y, Li P, Wang K. The functional roles of exosomal long non-coding RNAs in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 2059-2076 [PMID: 30683984 DOI: 10.1007/s00018-019-03018-3]
62 Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]
63 Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, Marzluff WF, Sharpless NE. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19: 141-157 [PMID: 23249747 DOI: 10.1261/rna.035667.112]
64 Cocquerelle C, Mascrez B, Hétuin D, Bailleul B. Mis-splicing yields circular RNA molecules. *FASEB J* 1993; 7: 155-160 [PMID: 7678559 DOI: 10.1096/fasebj.7.1.7678559]
65 Ivanov A, Memczak S, Wyler E, Torti F, Porath HT, Orejuela MR, Piechotta M, Levanon EY, Landthaler M, Dieterich C, Rajewsky N. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular RNA biogenesis in animals. *Cell Rep* 2015; 10: 170-177 [PMID: 25558066 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.019]
66 Li XN, Wang ZJ, Ye CX, Zhao BC, Li ZL, Yang Y. RNA sequencing reveals the expression profiles of circRNA and indicates that circDDX17 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer. *J Exp*

*Clin Cancer Res* 2018; 37: 325 [PMID: 30591054 DOI: 10.1186/s13046-018-1006-x]
67 Shao F, Cai M, Fan FF, Huang M, Tao Y, Wang C, Meng FT, Huang Q. Overexpression of circRNA chr7:154954255-154998784+ in cancer-associated pancreatic stellate cells promotes the growth and metastasis of pancreatic cancer by targeting the miR-4459/KIAA0513 axis. *Am J Transl Res* 2020; **12**: 5048-5063 [PMID: 33042405]
68 Lei M, Zheng G, Ning Q, Zheng J, Dong D. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 30 [PMID: 32059672 DOI: 10.1186/s12943-020-1135-7]
69 Wang Y, Liu J, Ma J, Sun T, Zhou Q, Wang W, Wang G, Wu P, Wang H, Jiang L, Yuan W, Sun Z, Ming L. Exosomal circRNAs: biogenesis, effect and application in human diseases. *Mol Cancer* 2019; 18: 116 [PMID: 31277663 DOI: 10.1186/s12943-019-1041-z]
70 Li Y, Zhao J, Yu S, Wang Z, He X, Su Y, Guo T, Sheng H, Chen J, Zheng Q, Li Y, Guo W, Cai X, Shi G, Wu J, Wang L, Wang P, He X, Huang S. Extracellular Vesicles Long RNA Sequencing Reveals Abundant mRNA, circRNA, and lncRNA in Human Blood as Potential Biomarkers for Cancer Diagnosis. *Clin Chem* 2019; 65: 798-808 [PMID: 30914410 DOI: 10.1373/clinchem.2018.301291]
71 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
72 Binenbaum Y, Fridman E, Yaari Z, Milman N, Schroeder A, Ben David G, Shlomi T, Gil Z. Transfer of miRNA in Macrophage-Derived Exosomes Induces Drug Resistance in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res* 2018; 78: 5287-5299 [PMID: 30042153 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-18-0124]
73 Zeng S, Pöttler M, Lan B, Grützmann R, Pilarsky C, Yang H. Chemoresistance in Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31514451 DOI: 10.3390/ijms20184504]
74 Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 5: v7-12 [PMID: 16807468 DOI: 10.1093/annonc/mdj941]
75 Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Görner M, Mölle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dörken B, Pelzer U. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2423-2429 [PMID: 24982456 DOI: 10.1200/jco.2013.53.6995]
76 Binenbaum Y, Na'ara S, Gil Z. Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Drug Resist Updat* 2015; 23: 55-68 [PMID: 26690340 DOI: 10.1016/j.drup.2015.10.002]
77 Patel GK, Khan MA, Bhardwaj A, Srivastava SK, Zubair H, Patton MC, Singh S, Khushman M, Singh AP. Exosomes confer chemoresistance to pancreatic cancer cells by promoting ROS detoxification and miR-155-mediated suppression of key gemcitabine-metabolising enzyme, DCK. *Br J Cancer* 2017; 116: 609-619 [PMID: 28152544 DOI: 10.1038/bjc.2017.18]
78 Yang Z, Zhao N, Cui J, Wu H, Xiong J, Peng T. Exosomes derived from cancer stem cells of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells enhance drug resistance by delivering miR-210. *Cell Oncol (Dordr)* 2020; 43: 123-136 [PMID: 31713003 DOI: 10.1007/s13402-019-00476-6]
79 Fang Y, Zhou W, Rong Y, Kuang T, Xu X, Wu W, Wang D, Lou W. Exosomal miRNA-106b from cancer-associated fibroblast promotes gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Exp Cell Res* 2019; 383: 111543 [PMID: 31374207 DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111543]
80 Fang X, Cai Y, Xu Y, Zhang H. Exosome-mediated lncRNA SNHG11 regulates angiogenesis in pancreatic carcinoma through miR-324-3p/VEGFA axis. *Cell Biol Int* 2022; 46: 106-117 [PMID: 34519129 DOI: 10.1002/cbin.11703]
81 Li Z, Jiang P, Li J, Peng M, Zhao X, Zhang X, Chen K, Zhang Y, Liu H, Gan L, Bi H, Zhen P, Zhu J, Li X. Tumor-derived exosomal lnc-Sox2ot promotes EMT and stemness by acting as a ceRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2018; 37: 3822-3838 [PMID: 29643475 DOI: 10.1038/s41388-018-0237-9]
82 Chi Y, Xin H, Liu Z. Exosomal lncRNA UCA1 Derived From Pancreatic Stellate Cells Promotes Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer via the SOCS3/EZH2 Axis. *Front Oncol* 2021; 11: 671082 [PMID: 34868904 DOI: 10.3389/fonc.2021.671082]
83 Li Z, Yanfang W, Li J, Jiang P, Peng T, Chen K, Zhao X, Zhang Y, Zhen P, Zhu J, Li X. Tumor-released exosomal circular RNA PDE8A promotes invasive growth via the miR-338/MACC1/MET pathway in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2018; 432: 237-250 [PMID: 29709702 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.035]
84 Yao X, Mao Y, Wu D, Zhu Y, Lu J, Huang Y, Guo Y, Wang Z, Zhu S, Li X, Lu Y. Exosomal circ_0030167 derived from BM-MSCs inhibits the invasion, migration, proliferation and stemness of pancreatic cancer cells by sponging miR-338-5p and targeting the Wif1/Wnt8/β-catenin axis. *Cancer Lett* 2021; 512: 38-50 [PMID: 33971282 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.04.030]
85 Zeng Z, Zhao Y, Chen Q, Zhu S, Niu Y, Ye Z, Hu P, Chen D, Xu P, Chen J, Hu C, Hu Y, Xu F, Tang J, Wang F, Han S, Huang M, Wang C, Zhao G. Hypoxic exosomal HIF-1α-stabilizing circZNF91 promotes chemoresistance of normoxic pancreatic cancer cells via enhancing glycolysis. *Oncogene* 2021; 40: 5505-5517 [PMID: 34294845 DOI: 10.1038/s41388-021-01960-w]

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4月8日; 30(7): 310-317

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i7.310

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

基础研究 BASIC RESEARCH

# Circ_VANGL1调控miR-493-5p/FXR1影响结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭

朱丽燕, 占路娟, 卢吉英

**朱丽燕, 占路娟,** 浙江衢化医院消化内科 浙江省衢州市 324000

**卢吉英,** 金华市中心医院肛肠科 浙江省金华市 321099

朱丽燕, 主治医师, 本科, 研究方向为消化内科.

**作者贡献分布:** 此课题由朱丽燕、占路娟、卢吉英设计; 研究过程由朱丽燕、占路娟、卢吉英操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由卢吉英提供; 数据分析由朱丽燕、占路娟完成; 本论文写作由朱丽燕完成.

**通讯作者:** 朱丽燕, 主治医师, 324000, 浙江省衢州市柯城区文昌路62号, 浙江衢化医院消化内科. z13819012404@163.com

**收稿日期:** 2021-12-17
**修回日期:** 2022-01-20
**接受日期:** 2022-03-26
**在线出版日期:** 2022-04-08

## Circ_VANGL1 affects proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer cells by regulating miR-493-5p/FXR1 axis

Li-Yan Zhu, Lu-Juan Zhan, Ji-Ying Lu

**Li-Yan Zhu, Lu-Juan Zhan,** Department of Gastroenterology, Zhejiang Quhua Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

**Ji-Ying Lu,** Anorectal Department, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321099, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Li-Yan Zhu, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, Zhejiang Quhua Hospital, No. 62 Wenchang Road, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. z13819012404@163.com

**Received:** 2021-12-17
**Revised:** 2022-01-20
**Accepted:** 2022-03-26
**Published online:** 2022-04-08

## Abstract

### BACKGROUND

CircRNAs are abnormally expressed in colorectal cancer (CRC) tissues, cell lines, and plasma, and are closely related to the clinical malignant characteristics of CRC. However, the expression and functional mechanism of circ_VANGL1 in CRC are still unclear. We hypothesized that circ_VANGL1 affects the proliferation, migration, and invasion of CRC cells by regulating the miR-493-5p/fragile X-related gene 1 (FXR1) axis.

### AIM

To investigate the effect of circ_VANGL1 on the proliferation, migration, and invasion of CRC cells and the possible mechanism involved.

### METHODS

Western blot was used to detect the expression of FXR1 in CRC tissues and adjacent tissues. RT-qPCR was performed to detect the expression of circ_VANGL1 and miR-493-5p. CRC cells Caco-2 were cultured *in vitro* and divided into si-circ_VANGL1 group, si-NC group, miR-NC group, miR-493-5p mimic group, and si-circ_VANGL1 + miR-493-5p inhibitor group. CCK-8 and clone formation assays were performed to evaluate the proliferation ability of Caco-2 cells. Transwell assay was employed to evaluate the migration and invasion ability of Caco-2 cells. Dual luciferase reporter assay was used to detect the interaction between RNAs (circ_VANGL1 and miR-493-5p, miR-493-5p, and FXR1).

### RESULTS

Compared with tumor adjacent tissues, the relative expression levels of circ_VANGL1 and FXR1 protein in

CRC tissue were significantly increased ($P < 0.05$), but the relative level of miR-493-5p was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the si-NC group, the inhibition rate of Caco-2 cells and the relative level of miR-493-5p in the si-circ_VANGL1 group were significantly increased ($P < 0.05$), but the expression of FXR1 protein, the number of colonies formed, and the migration and invasion ability were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the miR-NC group, the inhibition rate of Caco-2 cells in the miR-493-5p mimic group was significantly increased ($P < 0.05$), but the expression of FXR1 protein, the number of colonies formed, and the migration and invasion ability were significantly reduced ($P < 0.05$). Circ_VANGL1 directly bound to miR-493-5p. Compared with the si-circ_VANGL1 group, the inhibition rate of Caco-2 cells in the si-circ_VANGL1 + miR-493-5p inhibitor group was significantly reduced ($P < 0.05$), but the expression of FXR1 protein, the number of colonies formed, and the migration and invasion ability were significantly increased ($P < 0.05$).

***CONCLUSION***

Silencing circ_VANGL1 inhibits the proliferation, migration, and invasion of CRC cells by regulating the miR-493-5p/FXR1 axis.

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

**Key Words:** circ_VANGL1; Colorectal cancer; miR-493-5p; FXR1; Cell proliferation; Migration; Invasion

**Citation:** Zhu LY, Zhan LJ, Lu JY. Circ_VANGL1 affects proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer cells by regulating miR-493-5p/FXR1 axis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(7): 310-317
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/310.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.310

## 摘要

***背景***

circRNA在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)组织、细胞系和血浆中异常表达, 与CRC临床恶性特征密切相关, 但CRC中环状RNA VANGL1(circular RNA VANGL1, circ_VANGL1)的表达及其功能机制仍不清楚. 假设circ_VANGL1通过微小RNA(microRNA, miR)-493-5p/脆性X相关基因1(fragile X-related gene 1, FXR1)轴影响CRC细胞的增殖、迁移和侵袭.

***目的***

探讨circ_VANGL1调控miR-493-5p/FXR1对CRC细胞增殖、迁移和侵袭的影响.

***方法***

Western blot检测FXR1在CRC组织和癌旁组织中表达. RT-qPCR检测circ_VANGL1和miR-493-5p表达. 体外培养CRC细胞Caco-2, 将其分为si-circ_VANGL1组、si-NC组、miR-NC组、miR-493-5p mimic组、si-circ_VANGL1+miR-493-5p Inhibitor组. 细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)和克隆形成实验评估Caco-2增殖能力. Transwell实验评估Caco-2迁移和侵袭能力. 双荧光素酶报告实验检测RNAs(circ_VANGL1和miR-493-5p、miR-493-5p和FXR1)之间的相互作用.

***结果***

与癌旁组织比较, CRC组织中circ_VANGL1相对水平、FXR1蛋白表达显著升高($P<0.05$), miR-493-5p相对水平显著降低($P<0.05$). 与si-NC组比较, si-circ_VANGL1组Caco-2细胞抑制率、miR-493-5p相对水平显著升高($P<0.05$), FXR1蛋白表达、克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P<0.05$). 与miR-NC组比较, miR-493-5p mimic组Caco-2细胞抑制率显著升高($P<0.05$), FXR1蛋白表达、克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P<0.05$). circ_VANGL1直接与miR-493-5p结合. 与si-circ_VANGL1组比较, si-circ_VANGL1+miR-493-5p Inhibitor组Caco-2细胞抑制率显著降低($P<0.05$), FXR1蛋白表达、克隆形成数、迁移数、侵袭数显著升高($P<0.05$).

***结论***

沉默circ_VANGL1通过靶向miR-493-5p/FXR1轴抑制CRC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:** circ_VANGL1; 结直肠癌; miR-493-5p; FXR1; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

**核心提要:** 本研究首次揭示了CRC组织中circ_VANGL1相对水平升高, circ_VANGL1在CRC细胞增殖和转移中具有致癌作用, 沉默circ_VANGL1通过靶向miR-493-5p/FXR1轴抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭.

**文献来源:** 朱丽燕, 占路娟, 卢吉英. Circ_VANGL1调控miR-493-5p/FXR1影响结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭. 世界华人消化杂志 2022; 30(7): 310-317
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/310.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.310

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是癌症相关死亡的主要原因之一, 预测显示, 到2030年CRC年新增病例将超过220万例, 年死亡病将超过110万例[1]. CRC患者预后不良与肿瘤转移有关[2]. 因此, 明确CRC转移机制对于

开发新的治疗策略、改善CRC患者预后意义重大. 环状RNA(circular RNA, circRNA)是非编码RNA家族成员, 具有闭环结构, 缺少5'端和3'端. circRNA表达异常与CRC等多种癌症的发生和发展密切相关[3]. 资料显示, 环状RNA VANGL1(circRNA VANGL1, circ_VANGL1)在膀胱癌中表达升高, 其高表达与患者预后不良以及癌细胞异常增殖和侵袭有关[4]. 靶基因预测显示, 微小RNA(microRNA, miR)-493-5p是circ_VANGL1的潜在靶点. miR-493-5p在CRC中表达水平降低, miR-493-5p的上调可降低CRC细胞恶性增殖和迁移能力[5]. 靶基因预测还显示, 脆性X相关基因1(fragile X-related gene 1, FXR1)是miR-493-5p的潜在靶点. 此前研究表明[6], FXR1高表达与CRC患者预后差相关, 它可增强CRC细胞增殖、侵袭能力, 发挥肿瘤启动子作用. 基于上述文献, 本研究以miR-493-5p、FXR1为切入点, 探讨circ_VANGL1在CRC中的作用和分子机制.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 组织来源: CRC组织和对应癌旁组织为2017-06/2019-06在我院接受手术治疗的29例CRC患者的组织样本. 其中, 男性18例, 女性11例, 年龄45-75岁, 中位年龄64岁. 入组患者术前均未接受化疗或放疗, 且将急性或慢性感染、其他原发恶性肿瘤患者排除在外. 本研究经我院伦理委员会批准, 并获得每位患者的知情同意. CRC组织样本在液氮中冷冻, 并在-80 ℃保存备用.

1.1.2 细胞和试剂: CRC细胞Caco-2购自美国ATCC; SYBR Green PCR Master Mix试剂盒购自大连Takara公司; TaqMan miRNA逆转录试剂盒、M-MLV逆转录酶购自北京百奥莱博生物公司; 放射免疫沉淀测定(radio-immunoprecipitation assay, RIPA)裂解液、聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜、化学发光检测试剂盒购自北京康为世纪生物公司; 细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)、磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)兔多抗(ab9485)、FXR1兔多抗(ab155124)、山羊抗兔IgG抗体(ab205718)购自中国Abcam公司; Transwell室(24孔)购自美国Corning公司; 重组荧光素酶报告载体购自广州锐博生物公司.

### 1.2 方法

1.2.1 RT-qPCR检测CRC组织circ_VANGL1和miR-493-5p表达: 为检测circ_VANGL1表达用M-MLV逆转录酶合成cDNA. 为检测miR-493-5p表达用TaqMan miRNA逆转录试剂盒合成cDNA. 采用SYBR Green PCR Master Mix试剂盒进行RT-qPCR检测组织样品中circ_VANGL1和miR-493-5p表达. $2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算相对表达量. GAPDH为circ_VANGL1的内参, U6为miR-493-5p的内参. 引物序列: circ_VANGL1上游5'-CTACAGCC TGGGACACCTGAG-3', 下游5'-CCTCTGCCGTCTTTATTG-3'; GAPDH上游5'-GGTATCGTGGAAGGACTCATGAC-3', 下游5'-ATGCCAGTGAGCTTCCCGT-3'; miR-493-5p上游5'-TCCTACGGAGAGGCTCAG-3', 下游5'-TCCTCGTAGTCCAACACG-3'; U6上游5'-CTCGCTTC GGCAGCACA-3, 下游5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'.

1.2.2 Western blot检测CRC组织FXR1蛋白表达: RIPA裂解液提取CRC组织和癌旁组织样本中总蛋白. 取50 μg变性蛋白上样到10%凝胶上进行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 随后湿转到PVDF膜上. 膜用5%脱脂牛奶封闭后, 分别进行一抗反应、二抗反应. 向PVDF膜滴加化学发光溶液显影. GAPDH作为内参, 应用Image J软件分析FXR1蛋白相对表达量.

1.2.3 细胞培养和实验分组: Caco-2细胞在37 ℃、含95%空气、含5% $CO_2$的培养箱中, 用含10%胎牛血清和1%青链霉素混合液的DMEM培养基培养. 取$1\times10^4$个第3代对数期Caco-2细胞接种24孔板. 将脂质体Lip2000、待转染序列分别溶于50 μL无血清培养, 孵育5 min后将Lip2000与待转染序列混匀, 并在室温静置20 min. 当细胞50%汇合时, 弃去培养液, 加入100 μL混合物和400 μL无血清培养基, 孵育6 h更换为500 μL含10%胎牛血清DMEM培养基. 收集转染48 h Caco-2细胞, RT-qPCR检测细胞中circ_VANGL1和/或miR-493-5p相对水平. 根据转染序列不同, Caco-2细胞分为si-circ_VANGL1组、si-NC组、miR-NC组、miR-493-5p mimic组、si-circ_VANGL1+miR-493-5p Inhibitor组.

1.2.4 CCK-8和克隆形成实验检测细胞增殖: CCK-8实验: 每组取$5\times10^3$个Caco-2细胞接种96孔板, 培养48 h后弃去培养基, 每孔加入90 μL DMEM培养基和10 μL CCK-8试剂, 继续孵育2.5 h. 酶标仪测定450 nm处吸光度(A)值. 抑制率=$(1-A_{实验}/A_{对照})\times100\%$.

克隆形成实验: 每组取$4\times10^2$个Caco-2细胞接种到6孔板, 晃动平板使细胞均匀分散. 培养箱孵育约2 w直到现细胞克隆. 取出6孔板, 弃去培养液. 磷酸盐缓冲液小心漂洗2次, 室温下用甲醇固定20 min, 用0.1%结晶紫染色20 min. 显微镜下拍照, 计数大于50个细胞的克隆数.

1.2.5 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭: 每组取$1\times10^5$个Caco-2细胞悬浮在200 μL无血清培养基中, 并接种到Transwell装置上室. Transwell装置下室加入500 μL含有20%胎牛血清的完全培养基作为Caco-2转移的化学诱导剂. 将Transwell装置放入培养箱孵24 h. 取出

表 1 circ_ VANGL1、miR-493-5p和FXR1表达的检测

| 分组 | *n* | circ_ VANGL1 | miR-493-5p | FXR1 |
|---|---|---|---|---|
| 癌旁组织 | 29 | 0.79 ± 0.13 | 1.08 ± 0.14 | 0.18 ± 0.04 |
| CRC组织 | 29 | 2.27 ± 0.34[b] | 0.49 ± 0.08[b] | 0.70 ± 0.13[b] |
| *t* | | 21.895 | 19.704 | 20.588 |
| *P* | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

[b]*P*<0.01与癌旁组织组相比. CRC组织: 结直肠癌组织; FXR1: 脆性X相关基因1.

表 2 沉默circ_VANGL1抑制Caco-2增殖、迁移、侵袭(mean ± SD, *n* = 9)

| 分组 | circ_VANGL1 | miR-493-5p | FXR1 | 抑制率/% | 克隆形成数/个 | 细胞数/个 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 迁移 | 侵袭 |
| si-NC | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 | 0.65 ± 0.04 | 0.00 ± 0.00 | 110.00 ± 8.93 | 182.78 ± 10.73 | 152.11 ± 7.12 |
| si-circ_VANGL1 | 0.35 ± 0.05[b] | 2.81 ± 0.11[b] | 0.27 ± 0.03[b] | 46.80 ± 2.36[b] | 62.56 ± 3.40[b] | 95.22 ± 6.00[b] | 71.00 ± 5.03[b] |
| *t* | 39.000 | 49.364 | 22.800 | 59.492 | 14.894 | 21.367 | 27.913 |
| *P* | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

[b]*P*<0.01与si-NC组相比. FXR1: 脆性X相关基因1.

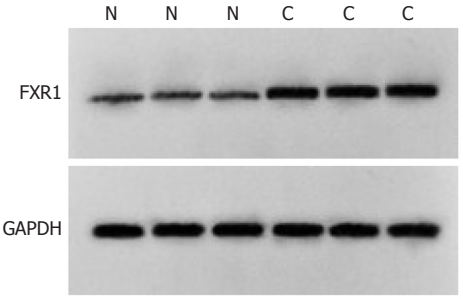
Transwell装置, 用棉签将上室擦去上室非迁移细胞, 用甲醇固定膜下表面迁移细胞, 0.1%结晶紫染色后, 置于倒置显微镜下拍照, 随机选择5个视野计数染色数, 以平均值表示细胞迁移数量. 侵袭测定时先用基质胶包被Transwell装置上室膜, 其与步骤同迁移检测.

1.2.6 双荧光素酶报告实验: 将包含miR-493-5p结合位点的circ_VANGL1或FXR1-3'-非编码区(3'-untranslated region, 3'-UTR)野生型(wild type, WT)序列以及不含miR-493-5p结合位点的circ_VANGL1或FXR1-3'-UTR突变型(mutant type, MUT)序列克隆到双荧光素酶报告基因pmirGLO载体中, 构建成重组载体WT-circ_VANGL1、WT-FXR1、MUT-circ_VANGL1、MUT-FXR1. 将上述重组载体分别与miR-493-5p mimic或miR-NC共转染Caco-2细胞. 转染48 h裂解细胞, 双荧光素酶报告物检测系统评估Caco-2细胞相对荧光素酶活性.

**统计学处理** 用SPSS 20.0进行统计分析, 数据以mean±SD表示. 两组数据的差异采用独立样本*t*检验分析, 多组间的数据差异采用单因素方差分析和*LSD-t*检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 CRC组织中circ_ VANGL1、miR-493-5p和FXR1表达的检测 CRC组织中circ_ VANGL1相对水平、FXR1蛋白表达显著高于癌旁组织(*P*<0.05), miR-493-5p相对水平显著低于癌旁组织(*P*<0.05). 见图1和表1.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.310 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 [b]*P*<0.01与癌旁组织组相比. CRC组织: 结直肠癌组织; FXR1: 脆性X相关基因1.

2.2 沉默circ_VANGL1对Caco-2增殖、迁移、侵袭的影响 转染si-circ_VANGL1后Caco-2细胞circ_VANGL1相对水平显著低于si-NC组(*P*<0.05), 表明转染si-circ_VANGL1可抑制circ_VANGL1表达. 与si-NC组比较, si-circ_VANGL1组Caco-2细胞miR-493-5p相对水平、抑制率显著升高(*P*<0.05), FXR1蛋白表达、克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低(*P*<0.05). 见图2和表2.

2.3 circ_VANGL1、miR-493-5p靶向关系 Starbase预测到circ_VANGL1和miR-493-5p存在互补序列, 见图3. 与miR-NC和WT-circ_VANGL1共转染比较, miR-493-5p mimic和WT-circ_VANGL1共转染后细胞相对荧光素酶活性显著降低(*P*<0.05), 与miR-NC和MUT-circ_VANGL1共转染比较, miR-493-5p mimic和MUT-circ_VANGL1共转染后细胞相对荧光素酶活性差异不显著, 见表3.

2.4 miR-493-5p对Caco-2增殖、迁移、侵袭的影响 转

表 3　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, $n$ = 9)

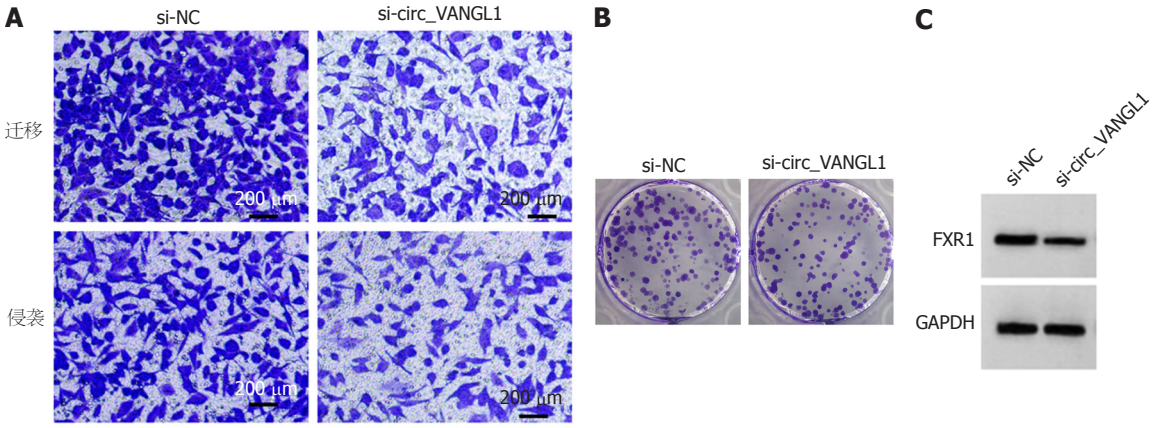
| 分组 | WT-circ_VANGL1 | MUT-circ_VANGL1 |
|---|---|---|
| miR-NC | 1.02 ± 0.12 | 1.00 ± 0.13 |
| miR-493-5p | 0.45 ± 0.04[b] | 0.98 ± 0.08 |
| $t$ | 13.519 | 0.393 |
| $P$ | <0.001 | 0.699 |

[b]$P$<0.01与miR-NC组相比. WT-VANGL1: 野生型VANGL1; MUT-VANGL1: 突变型VANGL1.

表 4　miR-493-5p抑制Caco-2增殖、迁移、侵袭(mean ± SD, $n$ = 9)

| 分组 | miR-493-5p | FXR1 | 抑制率/% | 克隆形成数/个 | 细胞数/个 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 迁移 | 侵袭 |
| miR-NC | 1.00 ± 0.00 | 0.67 ± 0.07 | 0.00 ± 0.00 | 107.22 ± 7.90 | 181.44 ± 8.63 | 152.33 ± 6.62 |
| miR-493-5p mimic | 3.22 ± 0.16[b] | 0.19 ± 0.02[b] | 63.32 ± 2.79[b] | 48.78 ± 3.52[b] | 76.67 ± 4.16[b] | 61.22 ± 4.44[b] |
| $t$ | 41.625 | 19.780 | 68.086 | 20.271 | 32.808 | 34.290 |
| $P$ | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

[b]$P$<0.01与miR-NC组相比. FXR1: 脆性X相关基因1.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.310 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 2　沉默circ_VANGL1抑制Caco-2迁移、侵袭、克隆及细胞FXR1蛋白的表达.** A: si-circ_VANGL1组 *vs* si-NC组Caco-2细胞迁移、侵袭数减少; B: si-circ_VANGL1组 *vs* si-NC组Caco-2细胞克隆数减少; C: si-circ_VANGL1组 *vs* si-NC组Caco-2细胞总FXR1蛋白表达降低. FXR1: 脆性X相关基因1.

| | | | |
|---|---|---|---|
| WT-circ_ VANGL1 | 5' | gaUCACAACAAAAAAUGUACAc | 3' |
| miR-493-5p | 3' | uuACUUUCGGAUGGUACAUGUu | 5' |
| MUT-circ_ VANGL1 | 5' | gaUCACAACAAAAACACCGACc | 3' |

**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.310 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 3　circ_VANGL1和miR-493-5p的互补序列.** WT-VANGL1: 野生型VANGL1; MUT-VANGL1: 突变型VANGL1.

染miR-493-5p mimic后Caco-2细胞miR-493-5p相对水平显著高于miR-NC组($P$<0.05), 表明转染miR-493-5p mimic可促进miR-493-5p表达. 与miR-NC组比较, miR-493-5p mimic组Caco-2细胞抑制率显著升高($P$<0.05), FXR1蛋白表达、克隆形成数、迁移数、侵袭数显著降低($P$<0.05). 见图4和表4.

2.5 miR-493-5p和FXR1靶向关系　Targetscan预测到miR-493-5p和FXR1-3'-UTR存在互补序列, 见图5. 与miR-NC和WT-FXR1共转染比较, miR-493-5p mimic和WT-FXR1共转染后细胞相对荧光素酶活性显著降低($P$<0.05), 与miR-NC和MUT-FXR1共转染比较, miR-493-5p mimic和MUT-circ_FXR1共转染后细胞相对荧光素酶活性差异不显著, 见表5.

2.6 抑制miR-493-5p对沉默circ_VANGL1处理的Caco-2增殖、迁移、侵袭的影响　与si-circ_VANGL1组

表 5　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, $n$ = 9)

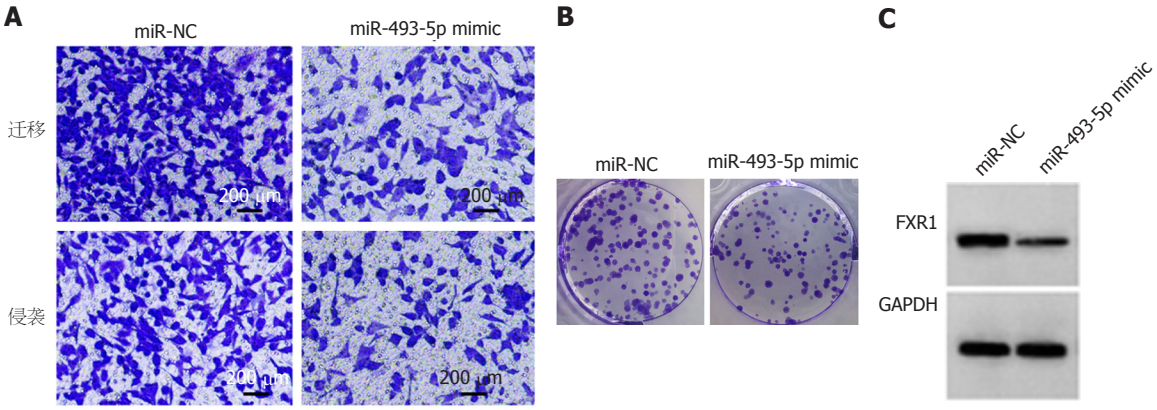
| 分组 | WT-FXR1 | MUT-FXR1 |
|---|---|---|
| miR-NC | 0.99 ± 0.10 | 1.04 ± 0.12 |
| miR-493-5p | 0.31 ± 0.03[b] | 1.00 ± 0.10 |
| $t$ | 19.450 | 0.768 |
| $P$ | <0.001 | 0.454 |

[b]$P$<0.01与miR-NC组相比. FXR1: 脆性X相关基因1; WT-FXR1: 野生型FXR1; MUT-FXR1: 突变型FXR1.

表 6　抑制miR-493-5p可逆转沉默circ_VANGL1对Caco-2增殖、迁移、侵袭的抑制作用(mean ± SD, $n$ = 9)

| 分组 | miR-493-5p | FXR1 | 抑制率/% | 克隆形成数/个 | 细胞数/个 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 迁移 | 侵袭 |
| si-circ_VANGL1 | 2.82 ± 0.13 | 0.28 ± 0.02 | 46.71 ± 2.68 | 62.33 ± 3.77 | 95.33 ± 6.38 | 70.89 ± 6.28 |
| si-circ_VANGL1+miR-493-5p inhibitor | 1.40 ± 0.06[b] | 0.53 ± 0.05[b] | 15.03 ± 1.78[b] | 96.44 ± 5.36[b] | 163.33 ± 8.55[b] | 137.67 ± 10.47[b] |
| $t$ | 29.753 | 13.927 | 29.541 | 15.616 | 19.123 | 16.402 |
| $P$ | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

[b]$P$<0.01与si-circ_VANGL1组相比. FXR1: 脆性X相关基因1.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.310 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 4　miR-493-5p抑制Caco-2迁移、侵袭、克隆及细胞中FXR1蛋白的表达.** A: miR-493-5p mimic组 *vs* miR-NC组Caco-2细胞迁移、侵袭数减少; B: miR-493-5p mimic组 *vs* miR-NC组Caco-2细胞克隆数减少; C: miR-493-5p mimic组 *vs* miR-NC组Caco-2细胞中FXR1蛋白表达减少. FXR1: 脆性X相关基因1.

```
WT-FXR1      5'    AUUUACAAUAGUGCUUGUACAAG    3
                                 | | | | | | |
miR-493-5p   3'    UUACUUUCGGAUGGUACAUGUU     5'

MUT-FXR1     5'    AUUUACAAUAGUGCUACGCGCC     3'
```

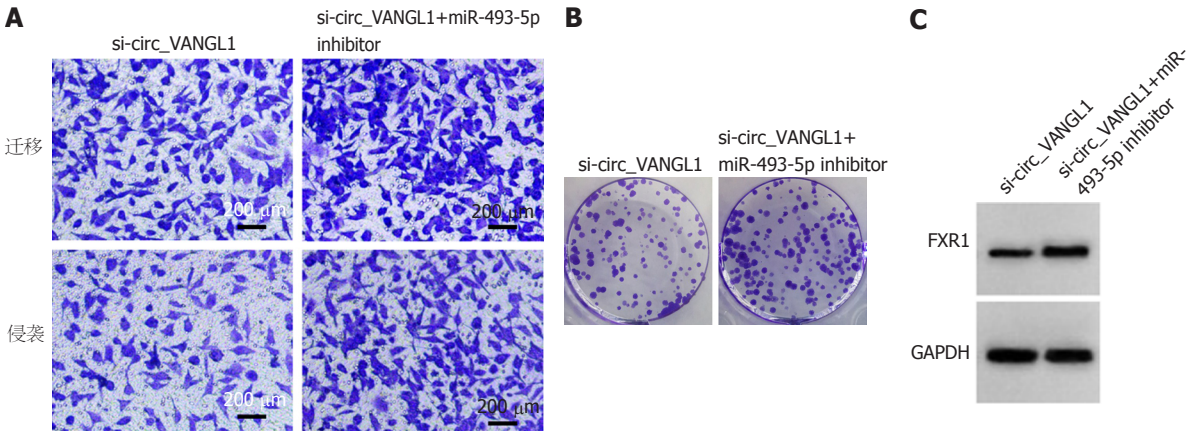
**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.310 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 5　miR-493-5p和FXR1的互补序列.** FXR1: 脆性X相关基因1; WT-FXR1: 野生型FXR1; MUT-FXR1: 突变型FXR1.

比较, si-circ_VANGL1+miR-493-5p Inhibitor组Caco-2细胞miR-493-5p相对水平、抑制率显著降低, FXR1蛋白表达、克隆形成数、迁移数、侵袭数显著升高($P$<0.05), 见图6和表6.

## 3 讨论

越来越多的证据表明, circRNA在CRC组织、细胞系和血浆中异常表达, 与结直肠癌的临床恶性特征密切相关[7], 如hsa_circ_0005273[8], circRNA_0000392[9]. 然而CRC中circ_VANGL1的表达及潜在功能仍然未知. circ_VANGL1在人非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中表达增加, 其高表达与NSCLC患者总生存期缩短、较差的临床病理特征相关, 且circ_VANGL1通过与miR-195相互作用促进NSCLC细胞增殖和其迁移, 加速NSCLC进展[10]. circ_VANGL1在膀胱癌中表达上调, circ_VANGL1沉默通




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.310 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 6　抑制miR-493-5p可逆转沉默circ_VANGL1对Caco-2迁移、侵袭、克隆及细胞中FXR1蛋白表达的抑制作用.** A: si-circ_VANGL1+miR-493-5p Inhibitor组 *vs* si-circ_VANGL1组Caco-2细胞迁移、侵袭数增加; B: si-circ_VANGL1+miR-493-5p Inhibitor组 *vs* si-circ_VANGL1组Caco-2细胞克隆数增加; C: si-circ_VANGL1+miR-493-5p Inhibitor组 *vs* si-circ_VANGL1组Caco-2细胞中FXR1蛋白表达增高; FXR1: 脆性X相关基因1.

过调节miR-1184/胰岛素样生长因子结合蛋白2分子轴抑制膀胱癌细胞恶性生物学行为[11,12]. 胃癌中circ_VANGL1表达增加, 慢病毒载体介导的circ_VANGL1下调可激活线粒体凋亡通路, 诱导胃癌细胞凋亡[13]. 本研究首次揭示了CRC组织中circ_VANGL1相对水平升高, 提示circ_VANGL1可能在CRC进展中发挥促癌作用. 功能实验显示, 沉默circ_VANGL1表达可降低Caco-2细胞增殖、克隆形成、迁移和侵袭能力, 表明circ_VANGL1在CRC细胞增殖和转移中具有致癌作用.

目前研究认为circ_VANGL1可作为miRNA“海绵”抑制miRNA对其靶mRNA表达的调节作用, 进而参与调控细胞生物学过程和疾病进展, 例如circ_VANGL1通过靶向miR-217上调核心结合因子α1表达能够调控成骨分化和骨质疏松进展[14]. 本研究证实circ_VANGL1可靶向负调控miR-493-5p. 研究表明miR-493-5p靶向DKK2可抑制CRC细胞有氧糖酵解和血管生成[15]. miR-493-5p通过靶向FUT4能够减弱人乳腺癌的侵袭性和致瘤性[16]. 长链非编码RNA NR2F1-AS1充当miR-493-5p的“分子海绵”上调整合素β1的表达促进NSCLC发生和转移[17]. 本研究发现CRC组织中miR-493-5p表达降低, 转染miR-493-5p mimic过表达miR-493-5p可降低Caco-2细胞增殖、克隆形成、迁移和侵袭能力, 这与Cui等[5]报道吻合. FXR1是脊椎动物中高度保守的胞浆RNA结合蛋白, 其肿瘤发生中作用已被研究. FXR1在胶质瘤中表达增加, 下调FXR1可抑制胶质瘤进展[18]. 前列腺癌细胞中FXR1表达缺失与细胞增殖、迁移、侵袭能力的减弱有关[19]. FXR1通过与circ_0000079相互作用降低NSCLC细胞的侵袭性和耐药性[20]. 本研究发现CRC组织中FXR1蛋白表达增加, 并证实FXR1为miR-493-5p的直接靶点. 由于沉默circ_VANGL1表达、过表达miR-493-5p均可下调FXR1蛋白表达、抑制CRC细胞恶性生物学行为, 本研究推测在CRC中存在circ_VANGL1/miR-493-5p/FXR1调控途径. 为证实沉默circ_VANGL1在CRC中的抗癌作用依赖于上调miR-493-5p/FXR1轴, 本研究将si-circ_VANGL1和miR-493-5p Inhibitor共转染Caco-2细胞, 结果显示, 抑制miR-493-5p表达显著减弱沉默circ_VANGL1对FXR1蛋白表达的抑制作用以及对Caco-2细胞的抗增殖、抗迁移和抗侵袭作用, 这表明circ_VANGL1至少通过调控miR-493-5p/FXR1轴在CRC中发挥作用.

## 4 结论

总之, CRC组织中circ_VANGL1和FXR1蛋白表达上调, miR-493-5p表达下调. 沉默circ_VANGL1通过调控miR-493-5p/FXR1轴抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭. 因此, 靶向抑制circ_VANGL1/miR-493-5p/FXR1途径有可能成为CRC治疗的新方向.

## 文章亮点

### *实验背景*

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)已逐渐成为全球人类健康和生命最致命的威胁之一. 尽管有报道表明circRNA与CRC的进展和转移有关, 但在这些过程中, circRNA的生物学功能仍然很大程度上未知, 包括circ_VANGL1.

### *实验动机*

探讨circ_VANGL1在CRC中的表达情况, 以及是否通过调控miR-493-5p/FXR1轴影响CRC细胞增殖、迁移和侵袭. 这对于明确CRC转移机制对于开发新的治疗策略、

改善CRC患者预后意义重大.

### 实验目标

确定circ_VANGL1在CRC中的表达, 并阐明circ_VANGL1是否通过调控miR-493-5p/FXR1轴影响CRC细胞增殖、迁移和侵袭.

### 实验方法

采用RT-qPCR检测CRC组织中circ_VANGL1表达, 采用细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)、克隆形成实验、Transwell实验评估沉默circ_VANGL1对Caco-2增殖能力、迁移和侵袭能力的影响. 双荧光素酶报告实验检测miR-493-5p和circ_VANGL1、FXR1之间的靶向关系.

### 实验结果

研究达到实验目标, 本研究首次发现CRC组织中circ_VANGL1表达增强, 而沉默circ_VANGL1表达使CRC Caco-2细胞的增殖、克隆形成、迁移和侵袭能力被抑制. 此外, circ_VANGL1通过充当miR-493-5p的分子海绵, 调控Caco-2细胞中FXR1的表达.

### 实验结论

circ_VANGL1通过靶向miR-493-5p调节CRC细胞中FXR1的表达, 来促进细胞增殖和转移, 作为致癌circRNA促进CRC进展.

### 展望前景

因此, 靶向抑制circ_VANGL1/miR-493-5p/FXR1途径有可能成为CRC治疗的新方向. 未来将进一步利用动物模型探讨circ_VANGL1/miR-493-5p/FXR1在CRC中的功能.

## 5 参考文献


1 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683-691 [PMID: 26818619 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912]

2 Abedi P, Bayat A, Ghasemzadeh S, Raad M, Pashaiefar H, Ahmadvand M. Upregulated miR-410 is linked to poor prognosis in colorectal cancer. *Br J Biomed Sci* 2020; 77: 118-122 [PMID: 32065051 DOI: 10.1080/09674845.2020.1731050]

3 Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, Hou JC, Ji ZL. CircRNA: a novel type of biomarker for cancer. *Breast Cancer* 2018; 25: 1-7 [PMID: 28721656 DOI: 10.1007/s12282-017-0793-9]

4 Zeng Z, Zhou W, Duan L, Zhang J, Lu X, Jin L, Yu Y. Circular RNA circ-VANGL1 as a competing endogenous RNA contributes to bladder cancer progression by regulating miR-605-3p/VANGL1 pathway. *J Cell Physiol* 2019; 234: 3887-3896 [PMID: 30146736 DOI: 10.1002/jcp.27162]

5 Cui FC, Chen Y, Wu XY, Hu M, Qin WS. MicroRNA-493-5p suppresses colorectal cancer progression via the PI3K-Akt-FoxO3a signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 4212-4223 [PMID: 32373957 DOI: 10.26355/eurrev_202004_21001]

6 Jin X, Zhai B, Fang T, Guo X, Xu L. FXR1 is elevated in colorectal cancer and acts as an oncogene. *Tumour Biol* 2016; 37: 2683-2690 [PMID: 26404134 DOI: 10.1007/s13277-015-4068-9]

7 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]

8 Yang H, Li X, Meng Q, Sun H, Wu S, Hu W, Liu G, Li X, Yang Y, Chen R. CircPTK2 (hsa_circ_0005273) as a novel therapeutic target for metastatic colorectal cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 13 [PMID: 31973707 DOI: 10.1186/s12943-020-1139-3]

9 Xu H, Liu Y, Cheng P, Wang C, Liu Y, Zhou W, Xu Y, Ji G. CircRNA_0000392 promotes colorectal cancer progression through the miR-193a-5p/PIK3R3/AKT axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 283 [PMID: 33317596 DOI: 10.1186/s13046-020-01799-1]

10 Wang L, Ma H, Kong W, Liu B, Zhang X. Up-regulated circular RNA VANGL1 contributes to progression of non-small cell lung cancer through inhibition of miR-195 and activation of Bcl-2. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 31076544 DOI: 10.1042/BSR20182433]

11 Yang D, Qian H, Fang Z, Xu A, Zhao S, Liu B, Li D. Silencing circular RNA VANGL1 inhibits progression of bladder cancer by regulating miR-1184/IGFBP2 axis. *Cancer Med* 2020; 9: 700-710 [PMID: 31758655 DOI: 10.1002/cam4.2650]

12 Wang S, Fu S, Chen Q, Liu Y, Li Z, Sun T. Prognostic Role of Circular RNAs Expression in Bladder Carcinoma: A Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020; 24: 692-700 [PMID: 33030352 DOI: 10.1089/gtmb.2020.0079]

13 谢津璧, 王善娟, 郭润生, 张丽航, 刘艳丽. 环状RNA-VANGL1对胃癌细胞增殖和凋亡的作用及机制研究. 同济大学学报(医学版) 2019; 40: 281-287 [DOI: 10.16118/j.1008-0392.2019.03.004]

14 Yang L, Zeng Z, Kang N, Yang JC, Wei X, Hai Y. Circ-VANGL1 promotes the progression of osteoporosis by absorbing miRNA-217 to regulate RUNX2 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 949-957 [PMID: 30779060 DOI: 10.26355/eurrev_201902_16981]

15 Deng F, Zhou R, Lin C, Yang S, Wang H, Li W, Zheng K, Lin W, Li X, Yao X, Pan M, Zhao L. Tumor-secreted dickkopf2 accelerates aerobic glycolysis and promotes angiogenesis in colorectal cancer. *Theranostics* 2019; 9: 1001-1014 [PMID: 30867812 DOI: 10.7150/thno.30056]

16 Zhao L, Feng X, Song X, Zhou H, Zhao Y, Cheng L, Jia L. miR-493-5p attenuates the invasiveness and tumorigenicity in human breast cancer by targeting FUT4. *Oncol Rep* 2016; 36: 1007-1015 [PMID: 27375041 DOI: 10.3892/or.2016.4882]

17 Zhang C, Wu S, Song R, Liu C. Long noncoding RNA NR2F1-AS1 promotes the malignancy of non-small cell lung cancer via sponging microRNA-493-5p and thereby increasing ITGB1 expression. *Aging (Albany NY)* 2020; 13: 7660-7675 [PMID: 32784268 DOI: 10.18632/aging.103564]

18 Cao S, Zheng J, Liu X, Liu Y, Ruan X, Ma J, Liu L, Wang D, Yang C, Cai H, Li Z, Feng Z, Xue Y. FXR1 promotes the malignant biological behavior of glioma cells via stabilizing MIR17HG. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 37 [PMID: 30691465 DOI: 10.1186/s13046-018-0991-0]

19 Cao H, Gao R, Yu C, Chen L, Feng Y. The RNA-binding protein FXR1 modulates prostate cancer progression by regulating FBXO4. *Funct Integr Genomics* 2019; 19: 487-496 [PMID: 30746571 DOI: 10.1007/s10142-019-00661-8]

20 Chen C, Zhang M, Zhang Y. Circ_0000079 Decoys the RNA-Binding Protein FXR1 to Interrupt Formation of the FXR1/PRCKI Complex and Decline Their Mediated Cell Invasion and Drug Resistance in NSCLC. *Cell Transplant* 2020; 29: 963689720961070 [PMID: 32951448 DOI: 10.1177/0963689720961070]


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4月8日; 30(7): 318-326

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i7.318

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# 错配修复蛋白与CDX-2、p53在结直肠腺癌中的表达及对临床病理特征的影响

庞圆圆, 张晓媛, 王 磊, 袁 昕, 路国涛, 肖炜明

**庞圆圆, 张晓媛, 路国涛, 肖炜明,** 扬州大学附属医院消化内科 江苏省扬州市 225000

**王磊,** 扬州大学附属医院病理科 江苏省扬州市 225000

**袁昕,** 扬州大学附属医院肿瘤科 江苏省扬州市 225000

庞圆圆, 在读硕士研究生, 研究方向为结直肠恶性肿瘤.

**基金项目:** 国家自然科学基金项目, No. 81873866.

**作者贡献分布:** 此课题由肖炜明设计; 研究过程由庞圆圆、张晓媛、王磊、袁昕、路国涛、肖炜明操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王磊、袁昕提供; 数据分析由庞圆圆完成; 本论文写作由庞圆圆完成; 论文修改由肖炜明、路国涛完成.

**通讯作者:** 肖炜明, 主任医师, 教授, 225000, 江苏省扬州市邗江区邗江中路386号, 扬州大学, 扬州大学附属医院. wmxiao@yzu.edu.cn

**收稿日期:** 2021-12-17
**修回日期:** 2022-02-25
**接受日期:** 2022-03-26
**在线出版日期:** 2022-04-08

# Expression of mismatch repair proteins, CDX-2, and p53 in colorectal adenocarcinoma and their association with clinicopathological characteristics

Yuan-Yuan Pang, Xiao-Yuan Zhang, Lei Wang, Xin Yuan, Guo-Tao Lu, Wei-Ming Xiao

**Yuan-Yuan Pang, Xiao-Yuan Zhang, Guo-Tao Lu, Wei-Ming Xiao,** Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

**Lei Wang,** Department of Pathology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

**Xin Yuan,** Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81873866.

**Corresponding author:** Wei-Ming Xiao, Chief Physician, Professor, Affiliated Hospital of Yangzhou University, No. 386 Hanjiang Middle Road, Hanjiang District, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. wmxiao@yzu.edu.cn

**Received:** 2021-12-17
**Revised:** 2022-02-25
**Accepted:** 2022-03-26
**Published online:** 2022-04-08

## Abstract

### BACKGROUND

Microsatellite instability is caused by loss of expression of DNA mismatch repair (MMR) proteins, which are involved in one of significant pathways that lead to colorectal cancer development and progression. Both Cdx-2 and p53 play an inhibitory role in colorectal cancer and are related to some clinicopathological features.

### AIM

To analyze the significance of expression of MMR proteins (MLH1, MSH2, PMS2, and MSH6), CDX-2, and p53 in colorectal adenocarcinoma.

### METHODS

A total of 175 patients with colorectal adenocarcinoma who were operated at the Affiliated Hospital of Yangzhou University from January 2017 to March 2021 were selected. The expression levels of MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, CDX-2, and p53 in colorectal cancer were detected by immunohistochemical method. The association of the expression of the above proteins with clinicopathological features of colorectal adenocarcinoma was explored by chi-square test, and Spearman rank correlation was used for correlation analysis.

***RESULTS***

Among 175 colorectal adenocarcinoma patients, there were 39 patients with negative expression of all four MMR proteins (22.3%). The negative expression of MSH2, MSH6, MLH1, and PMS2 was found in 12 (6.9%), 1 (0.6%), 17 (9.7%), and 28 (16.0%) cases, respectively. Among 91 colorectal adenocarcinoma patients, 34 (35.1%) had negative expression of CDX-2, and 7 (25%) had negative expression of p53 in colorectal adenocarcinoma. The negative expression of MMR proteins was significantly correlated with the age of onset, tumor site, and degree of differentiation in colorectal adenocarcinoma patients ($P < 0.05$), but had no significant correlation with patient gender, tumor invasion depth, or lymph node metastasis ($P > 0.05$). There was no correlation between the expression of MMRs protein and that of CDX-2 and p53 ($P > 0.05$).

***CONCLUSION***

The expression of MMR proteins is related to the age of onset, tumor site, and degree of differentiation. The detection of MMR proteins has important clinical significance for the early diagnosis of colorectal adenocarcinoma, the formulation of therapeutic plan, and the assessment of prognosis.

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

**Key Words:** Colorectal adenocarcinoma; Mismatch repair protein; Immunohistochemical; Clinicopathologic features

**Citation:** Pang YY, Zhang XY, Wang L, Yuan X, Lu GT, Xiao WM. Expression of mismatch repair proteins, CDX-2, and p53 in colorectal adenocarcinoma and their association with clinicopathological characteristics. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(7): 318-326
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/318.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.318

## 摘要

***背景***

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是由DNA错配修复蛋白表达阴性所导致, 是结直肠癌发生的重要途径之一. 同源异型框转录因子(caudal-related homeobox transcription factor 2, CDX-2)及p53在结直肠癌中均可发挥抑癌作用并与患者的部分临床病理特征相关.

***目的***

探讨结直肠腺癌中错配修复蛋白(MLH1、MSH2、PMS2、MSH6)与CDX-2、p53的表达及其临床意义.

***方法***

选取2017-01/2021-03扬州大学附属医院收治的结直肠腺癌患者175例, 采用免疫组化方法检测错配修复蛋白MLH1、MSH2、PMS2、MSH6及CDX-2、p53在结直肠腺癌中的表达情况, 各组中的分布差异采用$\chi^2$检验, 各指标间的相关性采用Spearman等级相关.

***结果***

175例结直肠腺癌患者中四种错配修复蛋白表达阴性者39例(22.3%), 其中MSH2、MSH6、MLH1、PMS2的表达阴性者分别为12例(6.9%)、1例(0.6%)、17例(9.7%)、28例(16.0%); 其中91例结直肠腺癌中CDX-2表达阴性共34例(35.1%), 28例结直肠腺癌中p53表达阴性共7例(25%). 错配修复蛋白表达阴性与结直肠腺癌患者发病年龄、肿瘤部位及分化程度有显著性($P < 0.05$), 在患者性别、肿瘤浸润深度及淋巴结转移方面差异均无显著性. 错配修复蛋白与CDX-2、p53表达水平均无相关性.

***结论***

错配修复蛋白的表达与结直肠癌发病年龄、肿瘤部位及分化程度有关. 检测错配修复蛋白对于结直肠腺癌的早期诊断、制定治疗方案及评估预后具有重要的临床意义.

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

**关键词:** 结直肠癌; 错配修复蛋白; 免疫组化; 临床病理特征

**核心提要:** 本文初次报道应用免疫组织化学方法联合检测结直肠腺癌的4种错配修复蛋白及CDX-2、p53,并分析其与临床病理特征的相关性, 对结直肠癌的早期诊断、制定治疗方案及评估预后具有一定意义.

**文献来源:** 庞圆圆, 张晓媛, 王磊, 袁昕, 路国涛, 肖炜明. 错配修复蛋白与CDX-2、p53在结直肠腺癌中的表达及对临床病理特征的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(7): 318-326
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/318.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.318

## 0 引言

全球范围内, 结直肠癌是第三位最常见的恶性肿瘤, 也是第二位最常见的恶性肿瘤死亡原因. 据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)癌症研究中心的GLOBOCAN项目估计, 2018年全球范围内结直肠癌新发病例数约为180万, 死亡人数约为88万[1]. Bufill[2]依据胚胎起源、生理解剖、内环境和分子生物学特征等差异提出, 应将结肠癌以结肠脾曲为界分为左、右结肠癌这两种不同的疾病. 研究发现, DNA错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白在DNA复制过程中可以识别和修复错配的碱基对, 从而使DNA聚合酶和DNA连接酶能够重新合成和重新结合正确的DNA链. MMR蛋白表达阴性会导致遗传不稳定性, 引起短重复DNA序列长度的改变,

从而产生新的等位基因, 此现象被称为微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)[3]. 近年来, 有不少学者针对MMR蛋白与结直肠癌之间的临床相关性展开研究, 认为MMR蛋白在结直肠癌的发生发展及其预后评估中起重要作用, 给临床医生提供了有价值的经验. 结直肠癌是一种组织形态学、临床和分子水平的异质性疾病. 可能通过以BRAF基因突变和高水平CpG岛甲基化表型为特征的“锯齿状”途径进展; 或是可能通过微卫星不稳定性进展, 并显示出肿瘤抑制因子同源异型框转录因子(caudal-related homeobox transcription factor 2, CDX-2)的显著缺失[4]. CDX-2是具有较高敏感性的肠上皮特异标志物, CDX-2表达下调与结肠癌分化不良和MMR缺陷相关[5]. 此外p53通过协调一系列广泛的DNA损伤修复机制来维持基因组稳定, 且MMR系统的MSH2[6]、MLH1[7]是p53介导的肿瘤抑制的关键组成部分, 因此本文就错配修复蛋白及CDX-2、p53在结直肠腺癌中的表达及对临床病理特征影响展开讨论.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2017-01/2021-03扬州大学附属医院收治的175例结直肠腺癌患者的临床资料.

入组标准: 经肠镜活检或术后病理明确诊断为原发性结直肠腺癌. 取材前或术前均未接受过放、化疗或靶向治疗, 且临床及病理资料完整.

排除标准: 排除既往有其他肿瘤病史; 排除术前接受过放、化疗或靶向治疗的患者; 排除合并特殊药物使用致可能对结果有影响的患者; 排除由于各种原因不能耐受手术或未在本院行手术治疗的患者; 其中男性113例, 女性62例; 年龄≤50岁16例, >50岁159例; 高/中分化153例, 低分化22例; 肿瘤病灶侵犯黏膜下层或固有肌层47例; 穿透固有肌层128例; 不伴淋巴结转移110例, 伴淋巴结转移65例; 左半结肠癌65例, 右半结肠癌47例, 直肠癌63例. 所有患者均签署知情同意书, 该项目已通过扬州大学附属医院伦理委员会审查, 意见号为: 2021-YKL4-28-008.

1.2 方法

1.2.1 免疫组化: 所有患者病理组织均经本院病理科行免疫组织化学法检测, 结肠癌组织块行固定、脱水、石蜡包埋连续切片, 厚度约3 μm-5 μm, 经脱蜡复水、灭活内源性酶、抗原修复、封闭后, 采用二步法染色检测MLH1、MSH2、MSH6、PMS2及CDX-2、p53蛋白表达, 在进行阴性对照时改用PBS代替一抗. 将DAB显色后的玻片用清水冲洗后, 使用苏木素溶液进行细胞核复染. 脱水封片(图1).

错配修复蛋白MSH2、MSH6、MLH1和PMS2表达于肿瘤细胞、正常结直肠粘膜细胞、间质细胞及炎症细胞, 呈细胞核棕黄色颗粒[8]. 肿瘤细胞核呈棕黄色表达判读为阳性, 即判定为MMR蛋白表达正常, 定义为错配修复基因完整(pMMR组); 任意一项或多项不着色判读为阴性, 即判定为MMR蛋白表达阴性, 定义为错配修复基因表达阴性(dMMR组). 判定过程由2名高年资病理科医师双盲法独立进行. 随机选取5个400倍视野计算每100个细胞中表达呈阳性的细胞数, 取其平均值作为检测数值, 按阳性细胞比例数分为: (-), ≤10%; (+), 11%-25%; (+ +), 25%-50%; (+ + +), ≥50%; 有异议的病例, 提交1名上级医师重新判读.

病理分期按第8版AJCC分期标准进行病理分期. 统计并比较2组患者CDX-2、p53表达差异及年龄、性别、组织分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移、肿瘤位置等临床病理特征差异.

**统计学处理** 采用SPSS 25软件进行统计学分析. MMR、CDX-2、p53表达与结直肠腺癌临床病理特征的差异进行$\chi^2$检验、校正$\chi^2$检验或Fisher精确检验. 以$P$<0.05为差异有统计学意义.

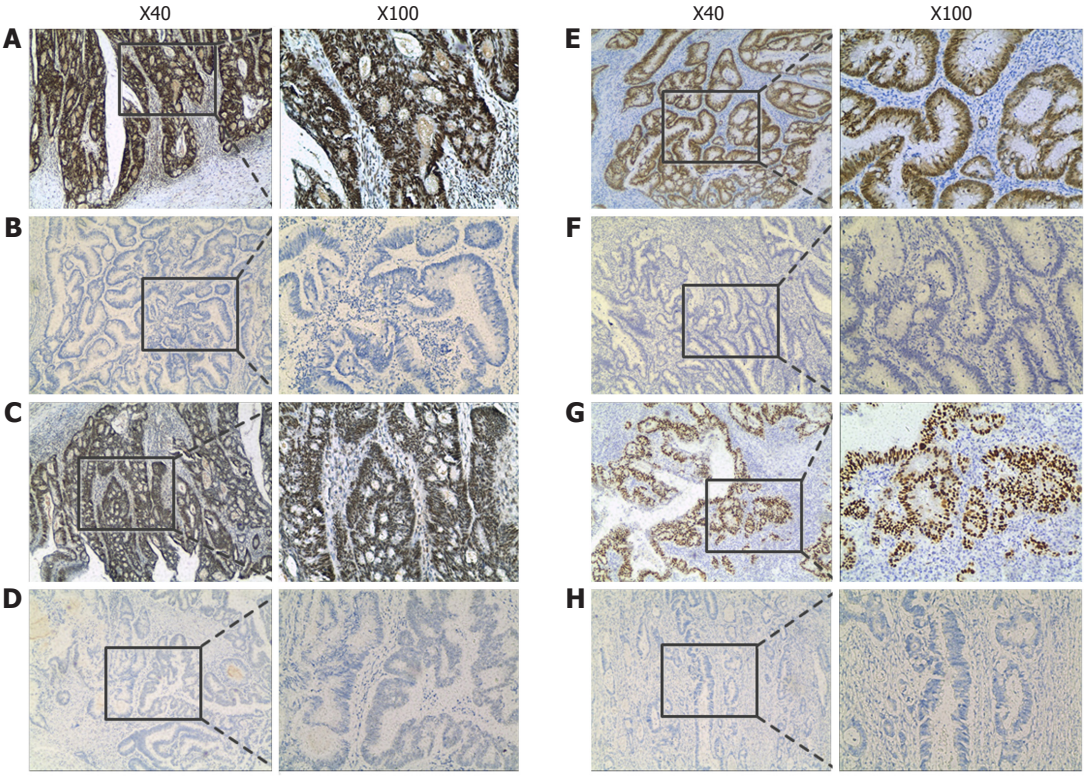
## 2 结果

2.1 结直肠癌中MMR蛋白的表达 根据免疫组化分析结果, 175例结直肠腺癌患者中pMMR组136例, dMMR组39例, 表达阴性率达22.3%, 其中MSH2、MSH6、MLH1、PMS2的表达阴性者分别为12例(6.9%)、1例(0.6%)、17例(9.7%)、28例(16.0%).

2.2 MMR蛋白表达与结直肠腺癌临床病理特征的关系 本文共分析175例结直肠腺癌中MMR蛋白表达与临床病理特征的关系, MMR蛋白表达阴性与结直肠癌患者发病年龄、肿瘤位置及分化程度差异有显著性($P$<0.05, 表1), 在患者性别、浸润深度及淋巴结转移方面差异均无显著性($P$>0.05, 表1).

2.3 不同MMR-CDX-2蛋白状态与结直肠腺癌临床病理特征的关系 本文共分析91例结直肠腺癌中MMR-CDX-2蛋白状态与临床病理特征的关系, CDX-2表达阴性共34例(35.1%), CDX-2表达阴性病例中MMR表达阴性率(8.82%)高于CDX-2表达病例中MMR表达阴性率(6.35%), 经统计学分析MMR表达与CDX-2表达无相关性($P$>0.05, 表2).

dMMR-CDX-2(+)蛋白组和dMMR-CDX-2(-)蛋白组相比, 两者在患者性别、发病年龄、肿瘤分化、浸润深度、淋巴结转移及肿瘤部位方面差异均无显著性($P$>0.05, 表3). pMMR-CDX-2(+)蛋白组和pMMR-CDX-2(-)蛋白组相比, 两者在患者性别、发病年龄、肿瘤分化、浸润深度、淋巴结转移及肿瘤部位方面差异均无显著性




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.318 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1** MLH1、PMS2、CDX-2、p53蛋白在结直肠恶性肿瘤中的表达(免疫组化染色). A: MLH1(+); B: MLH1(−); C: PMS2(+); D: PMS2(−); E: CDX-2(+); F: CDX-2(−); G: p53(+); H: p53(−).

($P$>0.05, 表3).

2.4 不同MMR-p53蛋白状态与结直肠腺癌临床病理特征的关系 本文共分析28例结直肠腺癌中MMR-p53蛋白状态与临床病理特征的关系, p53表达阴性共7例(25%), p53表达阴性病例中MMR表达阴性率(42.9%)高于p53表达病例中MMR表达阴性率(23.8%), 经统计学分析MMR表达与p53表达无相关性($P$>0.05, 表2). dMMR-p53(+)蛋白组和dMMR-p53(-)蛋白组相比, 两者在患者性别、发病年龄、肿瘤分化、浸润深度、淋巴结转移及肿瘤部位方面差异均无显著性($P$>0.05, 表4). pMMR-p53(+)蛋白组和pMMR-p53(-)蛋白组相比, 两者在患者性别、发病年龄、肿瘤分化、浸润深度、淋巴结转移及肿瘤部位方面差异均无显著性($P$>0.05, 表4).

## 3 讨论

结肠癌的发生主要有两条途径: 染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)[9], MSI是错配修复(mismatch repair, MMR)缺陷的重要标志, MMR系统对于纠正DNA复制过程中的DNA序列错配起着至关重要的作用. 这个修复系统主要由四种蛋白质(MLH1、MSH2、MSH6和PMS2)相互作用来检测错配并将其剪除, 从而使DNA聚合酶和DNA连接酶能够重新合成和重新结合正确的DNA链[10]. 其中PMS2和MSH6分别与MLH1和MSH2相互作用, 形成异源二聚体[11]. MMR蛋白其表达与其主要配对(即MLH1和MSH2)的结合密切相关. MSH2的表达阴性常常与MSH6的表达阴性相关, 这种模式高度提示MSH2胚系突变. 同样, MLH1的表达阴性通常与PMS2的表达阴性相关, 这种模式可能是MLH1胚系突变或MLH1基因启动子的获得性高甲基化所致. MSH6和PMS2的胚系突变通常分别与单独的MSH6和PMS2蛋白表达阴性有关[12].结合国内外关于MMR蛋白与结直肠癌相关性分析的文献, 亚洲国家报道的MMR蛋白表达阴性率约为5.6%-19.24%[4,20,22,24], 而本文涉及的肿瘤患者表达阴性率达22.3%, 基本符合, 由于各研究中MMR蛋白表达阴性率差异较大, 推断MMR蛋白表达阴性具有种族和地域差异性. 在多项涉及中国结直肠癌患者的研究中[13,14], MMR蛋白表达阴性率达6.7%-7.6%, 主要表现为MLH1、PMS2双表达阴性, 认为MMR蛋白表达阴性在结直肠癌患者发病年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、分化类型、淋巴结转移、临床分期均有显著性差异, 而与患者性别方面无关. 提出MMR蛋白表达阴性在50岁以下、右半结肠、低分化腺癌、TNM分期Ⅰ+Ⅱ期的患者中有相对更高的发病率. 而也有作者认为结直肠癌MMR蛋白表达阴性与肿

表 1　MMR表达与结直肠腺癌临床病理特征的关系

| 临床病理参数 | 病例数 | MMR表达 | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | dMMR | pMMR | | |
| 性别 | | | | | |
| 男 | 113(64.6) | 23(20.4) | 90(79.6) | 0.687 | 0.407 |
| 女 | 62(35.4) | 16(25.8) | 46(74.2) | | |
| 年龄 | | | | | |
| ≤50 | 16(9.3) | 8(0.5) | 8(0.5) | 6.148[a] | 0.013[a] |
| >50 | 159(90.7) | 31(19.5) | 128(80.5) | | |
| 分化程度 | | | | | |
| 高/中分化 | 153(87.4) | 29(19.0) | 124(81.0) | 6.344[a] | 0.012[a] |
| 低分化 | 22(12.6) | 10(45.5) | 12(54.5) | | |
| 浸润深度 | | | | | |
| T1+T2 | 47(26.9) | 10(21.3) | 37(78.7) | 0.038 | 0.846 |
| T3+T4 | 128(73.1) | 29(22.7) | 99(77.3) | | |
| 淋巴结转移 | | | | | |
| 有 | 65(37.1) | 17(16.1) | 48(73.8) | 0.893 | 0.345 |
| 无 | 110(62.9) | 22(0.2) | 88(0.8) | | |
| 肿瘤位置 | | | | | |
| 右半结肠 | 47(26.9) | 18(38.3) | 29(61.7) | 9.533 | 0.009 |
| 左半结肠 | 65(37.1) | 11(16.9) | 54(83.0) | | |
| 直肠 | 63(36) | 10(15.9) | 53(84.1) | | |

[a]校正$\chi^2$检验. MMR: 错配修复蛋白; dMMR: 错配修复蛋白表达阴性; pMMR: 错配修复蛋白表达阳性.

表 2　MMR与CDX-2、p53的相关性

| 肿瘤标记物 | 病例数 | MMR表达 | | Spearman r值 | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | dMMR | pMMR | | |
| CDX-2 | | | | | |
| CDX-2+ | 63(64.9) | 4(6.3) | 59(93.7) | −0.046 | 0.657 |
| CDX-2- | 34(35.1) | 3(8.8) | 31(91.2) | | |
| p53 | | | | | |
| p53+ | 21(75) | 5(23.8) | 16(76.2) | −0.183 | 0.352 |
| p53- | 7(25) | 3(42.9) | 4(57.1) | | |

MMR: 错配修复蛋白; dMMR: 错配修复蛋白表达阴性; pMMR: 错配修复蛋白表达阳性; CDX-2+: 同源异型框转录因子表达阳性; CDX-2-: 同源异型框转录因子表达阴性; p53+: p53表达阳性; p53-: 表达阴性.

瘤位置、分化类型及组织学类型有关, 而与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、临床分期无关[15]. 本研究中MMR蛋白表达阴性共39例(22.3%), 其中MSH2、MSH6、MLH1、PMS2的表达阴性分别为12例(6.9%)、1例(0.6%)、17例(9.7%)、28例(16.0%). 通过统计学分析得出, MMR蛋白表达阴性与结直肠癌患者发病年龄、肿瘤部位及分化程度差异有显著性($P<0.05$), 好发于年龄≤50岁、右半结肠、低分化肿瘤患者, 而与患者性别、浸润深度及淋巴结转移无关. 本文结论与以上研究结论相一致.

CDX-2是肠特异性的核转录因子, 在小肠及结直肠上皮的发育中起着关键作用, CDX-2的表达几乎完全局限于胃肠道, 它在日常诊断程序中被用作识别肠源性肿瘤的标志物[16]. CDX-2表达降低与癌细胞的迁移和侵袭增加有关, 并可能通过破坏WNT通路信号在上皮间质转化中发挥作用[17]. 结直肠癌患者中, CDX-2表达与微卫星稳定性(microsatellite stable, MSS)患者的预后有一定的相关性, 主要表现为CDX-2表达阴性患者预后不佳, 而MSI-CDX-2表达阴性的患者发生远处转移的风险较低. CDX-2表达阴性可能只在MSS结直肠癌患者亚组中是一个较差的预后因素[5]. 此前多项研究[18,19]认为CDX-2表

表 3　MMR及CDX-2表达与结直肠腺癌临床病理特征的相关性

| 临床病理参数 | | dMMR | | P | pMMR | | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | CDX-2+ | CDX-2- | | CDX-2+ | CDX-2- | |
| 性别 | | | | | | | |
| 男 | 56(61.5) | 16(94.1) | 1(5.9) | 0.543[b] | 36(92.3) | 3(7.7) | 0.98[a] |
| 女 | 35(38.5) | 9(81.8) | 2(18.2) | | 23(95.8) | 1(4.2) | |
| 年龄 | | | | | | | |
| ≤50 | 8(8.8) | 6(100) | 0(0) | 1[b] | 2(100) | 0(0) | 1[b] |
| >50 | 83(91.2) | 19(86.4) | 3(13.6) | | 57(93.4) | 4(6.6) | |
| 分化程度 | | | | | | | |
| 高/中分化 | 79(86.8) | 18(85.7) | 3(14.3) | 0.551[b] | 55(94.8) | 3(5.2) | 0.288[b] |
| 低分化 | 12(13.2) | 7(100) | 0(0) | | 4(80) | 1(20) | |
| 浸润深度 | | | | | | | |
| T1+T2 | 25(27.5) | 7(87.5) | 1(12.5) | 1[b] | 17(100) | 0(0) | 0.5[a] |
| T3+T4 | 66(72.5) | 18(90) | 2(10) | | 42(91.3) | 4(8.7) | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | |
| 有 | 37(35.9) | 11(91.7) | 1(8.3) | 1[b] | 24(96) | 1(4) | 1[a] |
| 无 | 66(64.1) | 14(87.5) | 2(12.5) | | 47(94) | 3(6) | |
| 肿瘤位置 | | | | | | | |
| 右半结肠 | 29(31.9) | 10(83.3) | 2(6.7) | | 16(94.1) | 1(5.9) | |
| 左半结肠 | 28(30.7) | 7(87.5) | 1(12.5) | 0.489 | 18(90) | 2(10) | 0.695 |
| 直肠 | 34(37.4) | 8(100) | 0(0) | | 25(96.2) | 1(3.8) | |

[a]校正$\chi^2$检验; [b]费希尔精确检验. MMR: 错配修复蛋白; dMMR: 错配修复蛋白表达阴性; pMMR: 错配修复蛋白表达阳性; CDX-2: 同源异型框转录因子; CDX-2+: 同源异型框转录因子表达阳性; CDX-2-: 同源异型框转录因子表达阴性.

达阴性与肿瘤大小、位置、分化程度、浸润深度和淋巴浸润及神经侵袭相关; 提出CDX-2表达阴性患者在较大的原发灶、右半结肠、高分化、较深的浸润深度的患者中有相对更高的发病率, 转移灶中的CDX-2表达阴性与dMMR显著相关. MMR表达阴性与CDX-2在肿瘤中的表达降低显著相关; 且CDX-2表达阴性与生存率恶化相关, CDX-2的表达阴性是MMR表达阴性的敏感和特异性预测因子. 同时, 也有部分研究[20]认为CDX-2表达阴性与临床病理特征无明显相关性, PMS2表达阴性与CDX-2表达阴性显著相关. CDX-2表达阴性存在多种机制: DNA甲基化、杂合性缺失、基因位点扩增和MSI, 这些机制都已被报道可调节CDX2的表达[21]. CDX-2的蛋白低表达可能发生在无蒂锯齿状腺瘤(锯齿状通路的前体病变)后和进展为癌症之前, 其基因很少发生突变, 蛋白的低表达伴随着CDX-2 mRNA的低表达, 反映了转录水平下调, 这可能是CDX-2调节中最重要的因素. CDX2缺失与MMR缺乏、BRAF$V^{600E}$突变和高CIMP表达有显著且特异的关联. 在多项研究中均有证据表明CDX-2可能在结直肠癌的MSI/锯齿状通路中发挥作用, 但该分子是否真的作为该通路内肿瘤进展的原因而非结果参与功能尚未确定[4,18]. 本研究发现dMMR病例中CDX-2表达阴性率(42.9%)高于pMMR病例中CDX-2表达阴性率(34.4%), 通过统计学分析得出, dMMR病例中CDX-2基因突变状态与患者各临床病理特征均无相关性($P>0.05$), MMR表达阴性与CDX-2表达阴性无相关性($P>0.05$), 这一结论与上述研究有所差异, 可能由于本组病理组织均采自原发灶, 且不能排除地区及种族差异性, 后续或可对转移灶批量行免疫组化染色及统计分析.

p53参与细胞增殖、分化、DNA损伤修复和凋亡的调节, 其突变被认为是结直肠腺瘤向癌发展中相对较晚的事件, 作为结直肠癌预后评估指标的作用仍有争议. MMR在p53抑制肿瘤发展中起重要的协调作用, 且MMR系统的MLH1基因作为p53下游靶基因参与抑制肿瘤的发展, MLH1的表达阴性或者p53基因的突变均会促进肿瘤的发展[7,22]. MLH1是p53介导的肿瘤抑制的关键贡献者, 一项涉及淋巴瘤及结直肠癌的研究中作者验证了p53的丢失不仅会导致MLH1的表达减少, 而且会导致DNA修复基因的表达减少, 并可能推动肿瘤的发生[7]. 在多项涉及结直肠癌患者的临床研究中[22-25], 认为MMR表达阴性与p53基因突变状态无相关性, 但对于dMMR病例中p53基因突变状态与患者各临床病理特征有无相关性仍存在争议, 同样, 也有研究认为[8]MMR蛋白表达阴性与p53基因突变状态有显著相关性, 以上研究皆认同p53表达水平对总生存率和无病生存率没有预后影响. 本研究通过统计学分析得出, dMMR病例中p53基因突变状态与患者各临床病理特征均无相关性($P>0.05$), MMR

表 4　MMR及p53表达与结直肠腺癌临床病理特征的相关性

| 临床病理参数 | | dMMR | | P | pMMR | | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | p53+ | p53- | | p53+ | p53- | |
| 性别 | | | | | | | |
| 男 | 18(64.3) | 3(50) | 3(50) | 0.464[b] | 8(66.7) | 4(33.3) | 0.117[b] |
| 女 | 10(35.7) | 2(100) | 0(0) | | 8(100) | 0(0) | |
| 年龄 | | | | | | | |
| ≤50 | 2(7.1) | 1(100) | 0(0) | 1[b] | 0(0) | 1(100) | 0.2[b] |
| >50 | 26(92.9) | 4(57.1) | 3(42.9) | | 16(84.2) | 3(15.8) | |
| 分化程度 | | | | | | | |
| 高/中分化 | 23(82.1) | 5(71.4) | 2(28.6) | 0.375[b] | 13(81.3) | 3(18.7) | 1[b] |
| 低分化 | 5(17.9) | 0(0) | 1(100) | | 3(75) | 1(25) | |
| 浸润深度 | | | | | | | |
| T1+T2 | 10(35.7) | 3(100) | 0(0) | 0.196[b] | 6(85.7) | 1(14.3) | 1[b] |
| T3+T4 | 18(64.3) | 2(40) | 3(60) | | 10(76.9) | 3(23) | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | |
| 有 | 7(25) | 1(100) | 0(0) | 1[b] | 6(100) | 0(0) | 0.267[b] |
| 无 | 21(75) | 4(57.1) | 3(42.9) | | 10(71.4) | 4(28.6) | |
| 肿瘤位置 | | | | | | | |
| 右半结肠 | 7(25) | 2(66.7) | 1(33.3) | | 3(75) | 1(25) | |
| 左半结肠 | 13(46.4) | 3(60) | 2(40) | 1[b] | 5(62.5) | 3(37.5) | 0.166 |
| 直肠 | 8(28.6) | 0(0) | 0(0) | | 8(100) | 0(0) | |

[b]费希尔精确检验. MMR: 错配修复蛋白; dMMR: 错配修复蛋白表达阴性; pMMR: 错配修复蛋白表达阳性; p53+: p53表达阳性; p53-: 表达阴性.

表达阴性与p53基因突变无相关性($P>0.05$), 这虽与上述研究部分结论一致, 但由于本文涉及临床病例中检测的局限性, 关于p53的数据共计28例, 因此得出的结论及临床意义存在一定的缺陷; 考虑到样本量原因, 且CDX-2及p53相关性统计学分析后无意义, 故本文未对其做进一步探讨, 必要时或可进一步扩大样本量行检验分析.

MSI的主要病理特征为粘液成分、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)和克罗恩样淋巴细胞反应(Crohn's-like lymphocytic reaction, CLR), 而本文未讨论单纯型粘液腺癌, 是为本文的不足之处, 不排除因此对其余统计学结果产生偏倚.

## 4 结论

综上所述, MMR蛋白表达与结直肠腺癌患者发病年龄、肿瘤部位及分化程度有关, 而与患者性别、浸润深度、淋巴结转移及p53、CDX-2表达无关. 检测MMR蛋白对结直肠腺癌的早期诊断、制定治疗方案及评估预后具有重要的临床意义.

## 文章亮点

### *实验背景*

结直肠癌为临床常见恶性肿瘤,错配修复蛋白及CDX-2、p53的表达阴性明确与其发生发展相关, 错配修复蛋白与CDX-2、错配修复蛋白与p53间存在相互关系. 本文探讨三者与结直肠腺癌患者临床病理特征的相关性, 以期对其相互关系做进一步验证.

### *实验动机*

随着结直肠癌患者的增多及年轻化, 本研究主题为利用统计学分析结直肠腺癌患者肿瘤原发灶中错配修复蛋白及CDX-2、p53及临床病理特征的相关性, 以期验证三者对何临床病理特征存在影响.

### *实验目标*

本研究主要目标为探讨结直肠腺癌患者肿瘤原发灶中错配修复蛋白及CDX-2、p53的表达与临床病理特征是否存在相关性, 旨在为结直肠癌的临床治疗和预后评价提供一个有效的参考依据.

### *实验方法*

选取175例扬州大学附属医院收治的结直肠腺癌患者, 采用免疫组化方法检测肿瘤原发灶中错配修复蛋白(MLH1、MSH2、PMS2、MSH6)及CDX-2、p53的表达情况, 采用$\chi^2$检验统计分析各组中的分布差异, 采用Spearman等级相关统计分析各指标间的相关性.

### 实验结果

175例结直肠腺癌患者中四种错配修复蛋白表达阴性比例为22.3%, 其中MLH1、PMS2的表达阴性比例较高, 分别为9.7%及16.0%; 91例结直肠腺癌中CDX-2表达阴性比例为35.1%, 28例结直肠腺癌中p53表达阴性比例为25%. dMMR与结直肠腺癌患者发病年龄、肿瘤部位及分化程度有显著性, 在患者性别、肿瘤浸润深度及淋巴结转移方面差异均无显著性. 错配修复蛋白与CDX-2、p53表达水平相关性无显著性.

### 实验结论

错配修复蛋白的表达与结直肠癌患者的临床病理特征-发病年龄、肿瘤部位及分化程度有关. 肿瘤原发灶中错配修复蛋白的检测对于结直肠腺癌的早期诊断、风险管理评估及预后评价具有一定的参考意义.

### 展望前景

本研究收集的病例数有限, 研究结果可能存在一定偏倚, 后续工作中仍需纳入更多病例进一步验证. 未来我们将调整样本量, 同时分析肿瘤原发灶及转移灶, 探究错配修复蛋白及CDX-2、p53三者间的相关性, 并进行进一步机制分析.

## 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 Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113: 779-788 [PMID: 2240880 DOI: 10.7326/0003-4819-113-10-779]

3 Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19-26 [PMID: 27838401 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005]

4 Dawson H, Galván JA, Helbling M, Muller DE, Karamitopoulou E, Koelzer VH, Economou M, Hammer C, Lugli A, Zlobec I. Possible role of Cdx2 in the serrated pathway of colorectal cancer characterized by BRAF mutation, high-level CpG Island methylator phenotype and mismatch repair-deficiency. *Int J Cancer* 2014; 134: 2342-2351 [PMID: 24166180 DOI: 10.1002/ijc.28564]

5 Olsen J, Eiholm S, Kirkeby LT, Espersen ML, Jess P, Gögenür I, Olsen J, Troelsen JT. CDX2 downregulation is associated with poor differentiation and MMR deficiency in colon cancer. *Exp Mol Pathol* 2016; 100: 59-66 [PMID: 26551082 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.11.009]

6 Williams AB, Schumacher B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6 [PMID: 27048304 DOI: 10.1101/cshperspect.a026070]

7 Janic A, Valente LJ, Wakefield MJ, Di Stefano L, Milla L, Wilcox S, Yang H, Tai L, Vandenberg CJ, Kueh AJ, Mizutani S, Brennan MS, Schenk RL, Lindqvist LM, Papenfuss AT, O'Connor L, Strasser A, Herold MJ. DNA repair processes are critical mediators of p53-dependent tumor suppression. *Nat Med* 2018; 24: 947-953 [PMID: 29892060 DOI: 10.1038/s41591-018-0043-5]

8 Maraqa B, Al-Shbool G, Abu-Shawer O, Souleiman M, Alshakhatreh O, Al-Omari A, Abdelkhaleq H, Taqash A, Al-Hussaini M. Frequency of Mismatch Repair Protein (MMRP) Deficiency among Young Jordanians Diagnosed with Colorectal Carcinoma (CRC). *Gastroenterol Res Pract* 2020; 2020: 5632984 [PMID: 32382267 DOI: 10.1155/2020/5632984]

9 Slik K, Turkki R, Carpén O, Kurki S, Korkeila E, Sundström J, Pellinen T. CDX2 Loss With Microsatellite Stable Phenotype Predicts Poor Clinical Outcome in Stage II Colorectal Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2019; 43: 1473-1482 [PMID: 31490234 DOI: 10.1097/PAS.0000000000001356]

10 Zaanan A, Meunier K, Sangar F, Fléjou JF, Praz F. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)* 2011; 34: 155-176 [PMID: 21484480 DOI: 10.1007/s13402-011-0024-x]

11 Acharya S, Wilson T, Gradia S, Kane MF, Guerrette S, Marsischky GT, Kolodner R, Fishel R. hMSH2 forms specific mispair-binding complexes with hMSH3 and hMSH6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13629-13634 [PMID: 8942985 DOI: 10.1073/pnas.93.24.13629]

12 Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009; 76: 1-18 [PMID: 19659756 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x]

13 黎相照, 刘焕娇, 梁敏仪, 陈慧慧, 梁莉. 微卫星不稳定性类型及临床病理特征: 基于1394例结直肠癌患者的标本检测. 南方医科大学学报 2020; 40: 1645-1650 [DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.11.17]

14 谢乐斯, 赵盼, 周虹, 王炜, 项晶晶. 错配修复蛋白表达及RAS基因突变与结直肠癌临床病理特征的关系. 临床与实验病理学杂志 2021; 37: 44-48 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2021.01.011]

15 胡晓儒, 徐灿, 亢野, 王涛, 张莹, 杨向红. 658例结直肠癌错配修复蛋白的表达及其与临床病理特征的关系. 中华病理学杂志 2018; 47 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.11.003]

16 Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 303-310 [PMID: 12604886 DOI: 10.1097/00000478-200303000-00003]

17 Funakoshi S, Kong J, Crissey MA, Dang L, Dang D, Lynch JP. Intestine-specific transcription factor Cdx2 induces E-cadherin function by enhancing the trafficking of E-cadherin to the cell membrane. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G1054-G1067 [PMID: 20671195 DOI: 10.1152/ajpgi.00297.2010]

18 Dawson H, Koelzer VH, Lukesch AC, Mallaev M, Inderbitzin D, Lugli A, Zlobec I. Loss of Cdx2 Expression in Primary Tumors and Lymph Node Metastases is Specific for Mismatch Repair-Deficiency in Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2013; 3: 265 [PMID: 24130965 DOI: 10.3389/fonc.2013.00265]

19 Korphaisarn K, Sukhokanjanachusak K, Pongpaibul A, Chinswangwatanakul V, Akewanlop C. Loss of CDX-2 expression is an independent poor prognostic biomarker in patients with early-stage deficient mismatch repair colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2021 [PMID: 34161647 DOI: 10.1111/ajco.13612]

20 Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Cutaş A, Mărginean M, Ilea A, Moldovan IM, Jianu EM, Neag MA, Bulboacă AE, Mihu CM. Assessment of mismatch repair deficiency, CDX2, beta-catenin and E-cadherin expression in colon cancer: molecular characteristics and impact on prognosis and survival - an immunohistochemical study. *Rom J Morphol Embryol* 2020; 61: 715-727 [PMID: 33817713 DOI: 10.47162/RJME.61.3.10]

21 Ishikawa T, Fujita T, Suzuki Y, Okabe S, Yuasa Y, Iwai T, Kawakami Y. Tumor-specific immunological recognition of frameshift-mutated peptides in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 2003; 63: 5564-5572 [PMID: 14500396]

22 吕晨曦, 王德智, 金鹏, 杨欣艳, 盛剑秋. 错配修复基因MLH1激活

p53和线粒体凋亡通路参与雌激素诱导的结肠癌细胞凋亡. 胃肠病学 2014; 19: 279-283 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.05.006]
23 Kim HR, Kim HC, Yun HR, Kim SH, Park CK, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Chun HK. An alternative pathway in colorectal carcinogenesis based on the mismatch repair system and p53 expression in Korean patients with sporadic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4031-4040 [PMID: 22732839 DOI: 10.1245/s10434-012-2455-7]
24 Huh JW, Kim HC, Kim SH, Park YA, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Chun HK. Mismatch repair system and p53 expression in patients with T1 and T2 colorectal cancer: predictive role of lymph node metastasis and survival. *J Surg Oncol* 2014; 109: 848-852 [PMID: 24623275 DOI: 10.1002/jso.23592]
25 潘思琼, 陆奉科, 李山. 错配修复蛋白MLH1、MSH2、PMS2、MSH6及p53在结直肠癌中的表达及意义. 海南医学 2021; 32: 4-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.01.002]

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4月8日; 30(7): 327-335

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i7.327

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

# 基于Logistic回归模型风险预测的护理模式对妇科腹腔镜术后胃肠蠕动功能恢复及生活质量的影响

陈 琳, 曹莉莉, 陈素华

**陈琳, 曹莉莉, 陈素华,** 浙江省磐安县人民医院妇产科 浙江省金华市 322300

陈琳, 主管护师, 研究方向为妇产科护理学.

**作者贡献分布:** 陈琳负责文章题目设计和文章撰写; 曹莉莉负责查阅资料提供文献; 陈素华负责部分润色修改.

**通讯作者:** 陈素华, 主任医师, 322300, 浙江省金华市磐安县安文镇螺山路1号, 磐安县人民医院妇产科. liaopu94848@163.com

**收稿日期:** 2021-08-20
**修回日期:** 2021-11-08
**接受日期:** 2022-03-26
**在线出版日期:** 2022-04-08

## Effect of nursing model based on risk prediction with Logistic regression model on recovery of gastrointestinal motility function and quality of life in patients after gynecological laparoscopy

Lin Chen, Li-Li Cao, Su-Hua Chen

**Lin Chen, Li-Li Cao, Su-Hua Chen,** Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Pan'an County, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Su-Hua Chen, Chief physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Panan County People's Hospital, No. 1 Luoshan Road, Anwen Town, Pan'an County, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China. liaopu94848@163.com

**Received:** 2021-08-20
**Revised:** 2021-11-08
**Accepted:** 2022-03-26
**Published online:** 2022-04-08

## Abstract

### BACKGROUND

Laparoscopic surgery is a common treatment in gynecology. Although it is a typical minimally invasive procedure, postoperative complications still exist and affect early postoperative recovery. Logistic regression models can be developed to obtain the weights of independent variables and to understand the risk factors for postoperative complications after laparoscopy, which can help to develop intervention strategies.

### AIM

To evaluate the effect of a nursing model based on the risk prediction with a Logistic regression model on the early postoperative recovery, gastrointestinal motility, and quality of life in patients after gynecological laparoscopy.

### METHODS

The case data of 232 patients undergoing gynecological laparoscopy at our hospital from January 2019 to January 2021 were selected to construct a Logistic regression model to predict the independent risk factors and incidence of gastrointestinal dysfunction after gynecological laparoscopy. Ninety-eight patients who would undergo gynecological laparoscopic surgery were prospectively selected and divided into either a control group or an observation group according to the order in which they were filed, with 49 cases in each group. The control group was given routine care, and the observation group adopted a care model based on the risk prediction using the Logistic regression model. The postoperative recovery status (time to first exhaust, time to first defecation, time to recovery of bowel sounds, and time to gastrointestinal peristalsis) and quality of life were compared between the two groups.

***RESULTS***

Among 232 patients undergoing gynecological laparoscopy, the incidence of postoperative gastrointestinal dysfunction was 38.36%. Logistic regression analysis showed that age ≥ 60 years old, time to postoperative start of activity ≥ 3 d, drainage tube indwelling time ≥ 7 d, abnormal postoperative potassium, no use of postoperative analgesia, and no use of postoperative gastrointestinal motility drugs were independent risk factors for gastrointestinal dysfunction after gynecological laparoscopic surgery ($P < 0.05$). Based on these independent risk factors, a Logistic regression model was constructed, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn based on the predicted value and the true value. When Logistic ($P$) was > 0.209, the area under the curve was 0.859, the predictive sensitivity was 95.92%, and the specificity was 93.27%. The time to first exhaustion, time to first defecation, time to bowel sound recovery, and time to gastrointestinal peristalsis were shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After intervention, the quality of life of patients in the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$).

***CONCLUSION***

The nursing model based on risk prediction using a Logistic regression model can promote the early recovery of patients undergoing gynecological laparoscopy, accelerate the recovery of gastrointestinal function, and improve their postoperative quality of life.


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

**Key Words:** Logistic regression model; Gastrointestinal motility function; Quality of life; Postoperative recovery

**Citation:** Chen L, Cao LL, Chen SH. Effect of nursing model based on risk prediction with Logistic regression model on recovery of gastrointestinal motility function and quality of life in patients after gynecological laparoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(7): 327-335

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/327.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.327


## 摘要

***背景***

腹腔镜手术是妇科常见治疗手段, 虽为典型的微创术式, 但术后并发症依然存在, 影响术后早期康复. Logistic回归模型的构建可得到自变量的权重, 了解腹腔镜术后并发症发生的危险因素, 以此为导向制定干预措施.

***目的***

本研究以风险预测为切入点, 通过观察妇科腹腔镜患者术后早期恢复情况、胃肠蠕动功能及生活质量, 评价基于Logistic回归模型风险预测的护理模式对妇科腹腔镜患者术后恢复情况的影响, 以探究基于Logistic回归模型风险预测的护理模式的有效性、可行性, 为进一步提升妇科腹腔镜患者术后早期恢复质量提供数据支持和参考.

***方法***

选取2019-01/2021-01我院232例实施妇科腹腔镜患者的病例资料, 构建Logistic回归模型预测妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱的独立危险因素及发生风险. 前瞻性选取98例拟行妇科腹腔镜手术患者, 根据入院建档顺序, 以1:1配对原则分组, 各49例. 对照组采取常规护理, 观察组采取基于Logistic回归模型风险预测的护理模式. 观察比较2组术后恢复情况(首次排气时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间及胃肠蠕动开始时间)、生活质量.

***结果***

232例行妇科腹腔镜患者中, 术后胃肠功能紊乱发生率38.36%; 构建Logistic回归模型显示, 年龄≥60岁、术后开始活动时间≥3 d、引流管留置时间≥7 d、术后血钾异常、术后无镇痛、术后未使用胃肠动力药物是妇科腹腔镜术后发生胃肠功能紊乱的独立危险因素($P<0.05$); 根据预测值和真实值绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 当Logistic($P$)>0.209时, AUC为0.859, 预测敏感度为95.92%, 特异度为93.27%; 观察组首次排气、首次排便、肠鸣音恢复及胃肠蠕动开始时间均短于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 干预后观察组生活质量高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

***结论***

基于Logistic回归模型风险预测的护理模式根据术后胃肠功能紊乱的危险因素展开针对性干预措施, 能促进行妇科腹腔镜患者术后早期康复, 加速胃肠功能恢复, 这对提升术后生活质量具有积极意义.


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

**关键词:** Logistic回归模型; 胃肠蠕动功能; 生活质量; 术后恢复

**核心提要:** 胃肠功能紊乱是妇科腹腔镜术后常见并发症, 影响术后早期康复, 造成术后生活质量下降. 近年来, 临床对胃肠功能紊乱的处理有深入研究, 并取得了显著效果, 但对于胃肠功能紊乱发生的危险因素研究匮乏. 由此, 本研究采取Logistic回归模型进一步探究其发生的影响因素.

**文献来源:** 陈琳, 曹莉莉, 陈素华. 基于Logistic回归模型风险预测的护理模

式对妇科腹腔镜术后胃肠蠕动功能恢复及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(7): 327-335
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/327.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.327

## 0 引言

近年来, 妇科腹腔镜已普遍应用于临床, 现已取代大部分的妇科开腹手术, 具有切口小、出血量少、术后疼痛轻微、胃肠功能恢复快等优势[1]. 但腹腔镜手术虽为典型的微创术式, 但受手术麻醉、气腹、术野操作及切口等因素影响, 机体也存在一定损伤, 术后并发症不可避免, 如胃肠功能紊乱、术后疼痛等, 影响术后早期恢复及生活质量的提升[2,3]. 因此, 寻找一种简单安全有效的提升妇科腹腔镜患者术后恢复质量、加快术后康复的方法, 是临床医护人员亟待解决的问题. 研究报道, 掌握影响术后康复及胃肠蠕动功能的高危因素, 实施针对性干预措施, 利于术后早期康复[4]. Logistic回归模型是一种广义的线性回归分析模型, 常用于数据挖掘、经济预测、疾病自动诊断等领域, 如探讨引发疾病的危险因素, 根据危险因素预测疾病发生概率等[5,6]. 鉴于此, 本研究通过单因素、多因素构建Logistic回归模型预测妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱发生风险的概率, 并根据各项危险因素制订相应的干预策略, 报道如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性选取2019-01/2021-01我院98例实施妇科腹腔镜患者, 均为于我院接受腹腔镜治疗的妇女, 具有一定语言表达能力和理解能力; 积极参与本研究, 签署研究同意书. 排除恶性肿瘤者、合并精神疾病者、合并心肝肾脑等原发性疾病者、认知障碍者. 根据入院建档顺序, 以1:1配对原则分组. 2组年龄、腹部手术史、疾病构成、手术时间、麻醉时间、医保支付类型等一般资料无显著差异, 见表1.

1.2 方法

1.2.1 危险因素分析: (1)临床资料收集: 通过医院电子病历调取232例患者的临床资料, 内容包括年龄、文化程度、婚姻状况、人均月收入、手术史、既往病史(糖尿病史、高血压)、体质指数(body mass index, BMI)、术后开始活动时间、引流管留置时间、术后血钾异常情况、术后镇痛、术后胃肠动力药物使用; (2)胃肠功能紊乱评估: 根据《功能性胃肠病罗马III诊断标准》、《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》诊断标准, 符合以下症状至少1项, 即可诊断为胃肠功能紊乱, 如下: ①术后3 d未排气, 术后5 d未大便; ②术后腹部听诊, 每个区域听诊1 min, 至少2个区无肠鸣音, 且肠鸣音<3次/min; ③呕吐次数≥2次/d, 出现呕吐物; ④中度腹胀或重度腹胀; (3)影响因素分析分组: 根据患者是否出现胃肠功能紊乱进行分组, 分为紊乱组、正常组.

1.2.2 干预方法: 对照组: 常规护理, 包括围术期健康宣讲、术前护理准备服务、术后观察及并发症防护等. 观察组: 展开基于Logistic回归模型风险预测的护理模式, 根据建立的胃肠功能紊乱Logistic回归模型风险预测实施干预措施, 具体如下: (1)确认诱发胃肠功能紊乱的危险因素, 构建Logistic回归模型, 根据风险评分展开针对性干预措施; (2)组建护理团队, 由1名妇产科护士长、3名经验丰富的高资历护士, 干预开始前均进行相关护理知识培训, 培训内容包括Logistic回归模型、统计学相关知识、术后胃肠功能紊乱相关知识、营养、早期运动及心理学知识等, 培训考核结束后开始护理活动; (3)根据构建的Logistic回归模型, 将相关危险因素张贴于护士站内, 便于随时读取, 且护理小组每位成员务必了解各项危险因素及其风险程度; (4)在对照组常规护理基础上, 根据Logistic回归模型评估胃肠功能紊乱发生的风险及每项危险因素实施针对性措施, 具体如下: ①年龄方面: 加大对老年人群的护理干预力度, 如穴位刺激、腹部按摩, 穴位刺激: 术后6 h按摩医师对中脘、三阴交、足三里进行按、揉、压、掐等操作, 2 min/穴位, 以感觉酸、麻、胀、微痛后再行10 s按压为宜, 分别于早、中、晚各刺激按摩1次; 腹部按摩: 指导患者仰卧位, 暴露腹部皮肤, 以精油为介质, 轻柔按揉腹部3 min, 并以肚脐为圆心, 顺时针画圈对其升、横、降结肠按摩3 min, 手法轻柔, 避开手术部位, 按揉时观察患者表情, 听取主诉, 若有不适感立即停止; ②术后早期活动: 加强健康宣教, 鼓励患者术后早期主被动活动, 告知其早期活动的目的和意义, 教会患者术后早期活动方法, 指导患者双手稳妥按压保护腹部切口, 左右翻身各5-10次, 量力而行, 以免过度活动造成伤口开裂或腹腔内出血等不良结局; 次日, 坐在床旁或床上坐起, 若无不适可站立于床边, 每次时间根据患者情况而定, 若感到心慌、头晕、大汗等不适需立即平卧, 避免发生意外; ③引流管留置时间: 时刻关注引流管情况, 严控引流管拔除指征, 尽早拔除引流管, 减轻管道对腹部刺激; ④术后血钾水平: 术后动态监测患者血钾水平, 早期加强肠内营养干预, 待排气功能恢复后, 逐步由流食过渡至普食, 强调宜摄入高蛋白、低脂、高维生素及高热量等食物, 以补充血钾含量; 同时, 医院食堂统一提供萝卜汤, 指导患者术后6 h服用, 以便增强胃肠蠕动促进排气, 勿摄入易产气饮食(如牛奶、豆浆等); ⑤术后镇痛: 根据疼痛(visual

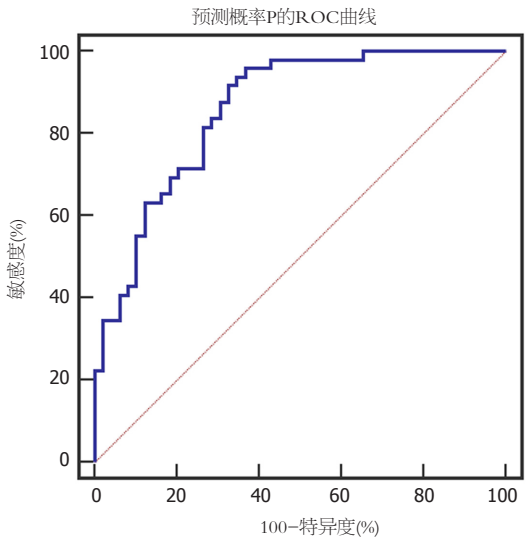
表 1 两组一般资料比较

| 项目 | 观察组($n$ = 49) | 对照组($n$ = 49) | $t/\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| 年龄(岁) | 20–72(49.56 ± 6.56) | 18–69(51.12 ± 7.11) | 1.129 | 0.262 |
| 腹部手术史 | | | 0.391 | 0.532 |
| 有 | 20(40.82) | 17(34.69) | | |
| 无 | 29(59.18) | 32(65.32) | | |
| 疾病构成(例) | | | 0.377 | 0.828 |
| 子宫肌瘤 | 16(32.65) | 14(28.57) | | |
| 子宫腺肌症 | 12(24.49) | 11(22.45) | | |
| 卵巢囊肿 | 21(42.86) | 24(48.98) | | |
| 手术时间(min) | 89–175(132.10 ± 20.12) | 79–189(135.65 ± 25.32) | 0.768 | 0.444 |
| 麻醉时间(min) | 63–172(148.32 ± 10.63) | 65–181(151.32 ± 12.32) | 1.291 | 0.200 |
| 医保支付类型 | | | 0.373 | 0.541 |
| 城镇医疗保险 | 23(46.94) | 20(40.82) | | |
| 社会医疗保险 | 26(53.06) | 29(59.18) | | |

analogue score, VAS)评分, 对于评分＞3分者, 遵医嘱给予药物镇痛; 评分≤3分者, 指导患者通过音乐疗法、渐进性肌肉训练、注意力转移法等方式转移患者注意力, 提高疼痛阈值, 降低疼痛感; ⑥胃肠动力药物: 遵医嘱指导患者预防性服用胃肠动力药物, 以减轻或避免术后胃肠功能紊乱, 加快术后胃肠功能恢复; ⑦心理疏导: 术后与患者加强沟通交流, 鼓励其倾诉宣泄, 关于人生、疾病、生活等, 可采用“空椅子技术”发泄心中的烦恼, 具体方法: 放一把椅子在床旁, 你坐在另一把椅子对面, 想象着对面椅子上坐着你的某个朋友或亲人, 把你想说的话及情感向她/他倾诉, 使心中的压抑情感得以释放, 以减轻心理压力. 干预至患者出院.

1.3 观察指标 (1)术后恢复情况: 包括首次排气时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间及胃肠蠕动开始时间; (2)生活质量: 专家指导下, 设计生活质量量表评估胃肠功能紊乱对行妇科腹腔镜手术患者术后生活质量的影响, 量表包括精神状态、睡眠及舒适度3项内容, 每项5个等级, 计分1-5分, 评分越高, 提示术后胃肠功能紊乱对妇科腹腔镜手术患者生活质量影响越小; 经预实验, 该量表表现出良好信效度, 一致性Cronbach`s α系数0.82, 可用于术后胃肠功能紊乱对行妇科腹腔镜手术患者生活质量的评估.

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析, 计量资料经Kolmogorov-Smirnov(K-S)法检验符合正态分布, 以均数±标准差对数据进行描述, 两组间比较采用$t$检验; 计数资料用率或构成比进行描述, 采用$\chi^2$检验; Logistic回归分析妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱的独立危险因素, 采用似然比卡方、$Wald\ \chi^2$、拟合优度检验评价Logistic回归模型, 受试者工作特征曲线




**DOI:** 10.11569/wcjd.v30.i7.327 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 Logistic回归模型对术后胃肠功能紊乱发生的预测价值. ROC: 受试者工作特征曲线.

(receiver operating characteristic, ROC)评价Logistic回归模型预测价值, 检验标准α = 0.05.

## 2 结果

2.1 妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱发生现状 232例行妇科腹腔镜患者中, 术后胃肠功能紊乱患者89例, 发生率38.36%(89/232).

2.2 妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱单因素分析 2组年龄、术后开始活动时间、引流管留置时间、术后血钾异常情况、术后镇痛、术后胃肠动力药物使用情况比较, 差异有统计学意义($P$＜0.05), 见表2.

2.3 妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱的多因素分析 以妇科腹腔镜术后是否发生胃肠功能紊乱作为因变量(否 =

表 2　妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱的单因素分析

| 项目 | 紊乱组($n$ = 89) | | 正常组($n$ = 143) | | $u/\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 占比(%) | 例数 | 占比(%) | | |
| 年龄(岁) | | | | | 9.573 | 0.002 |
| < 60 | 30 | 33.71 | 78 | 54.55 | | |
| ≥60 | 59 | 66.29 | 65 | 45.45 | | |
| 文化程度 | | | | | 0.572 | 0.568 |
| 初中及以下 | 26 | 29.21 | 38 | 26.57 | | |
| 高中或中专 | 40 | 44.94 | 63 | 44.06 | | |
| 大专及以上 | 23 | 25.84 | 42 | 29.37 | | |
| 婚姻状况 | | | | | 0.019 | 0.763 |
| 在婚 | 76 | 85.39 | 120 | 83.92 | | |
| 非在婚 | 13 | 14.61 | 23 | 16.08 | | |
| 人均月收入(元) | | | | | 1.947 | 0.163 |
| < 8000 | 53 | 59.55 | 98 | 68.53 | | |
| ≥8000 | 36 | 40.45 | 45 | 31.47 | | |
| 手术史 | | | | | 0.259 | 0.611 |
| 有 | 43 | 48.31 | 74 | 51.75 | | |
| 无 | 46 | 51.69 | 69 | 48.25 | | |
| 糖尿病 | | | | | 0.139 | 0.710 |
| 有 | 29 | 32.58 | 50 | 34.97 | | |
| 无 | 60 | 67.42 | 93 | 65.03 | | |
| 高血压 | | | | | 0.008 | 0.929 |
| 无 | 36 | 40.45 | 57 | 39.86 | | |
| 有 | 53 | 59.55 | 86 | 60.14 | | |
| BMI(kg/m$^2$) | | | | | 0.167 | 0.683 |
| < 24 | 53 | 59.55 | 89 | 62.24 | | |
| ≥24 | 36 | 40.45 | 54 | 37.76 | | |
| 术后开始活动时间(d) | | | | | 23.235 | < 0.001 |
| < 3 | 35 | 39.33 | 102 | 71.33 | | |
| ≥3 | 54 | 60.67 | 41 | 28.67 | | |
| 引流管留置时间(d) | | | | | 13.850 | < 0.001 |
| < 7 | 35 | 39.33 | 92 | 64.34 | | |
| ≥7 | 54 | 60.67 | 51 | 35.66 | | |
| 术后血钾异常情况 | | | | | 7.024 | 0.008 |
| 是 | 52 | 58.43 | 58 | 40.56 | | |
| 否 | 37 | 41.57 | 85 | 59.44 | | |
| 术后镇痛 | | | | | 15.061 | < 0.001 |
| 有 | 58 | 65.17 | 124 | 86.71 | | |
| 无 | 31 | 34.83 | 19 | 13.29 | | |
| 术后胃肠动力药物使用 | | | | | 31.659 | < 0.001 |
| 有 | 30 | 33.71 | 102 | 71.33 | | |
| 无 | 59 | 66.29 | 41 | 28.67 | | |

BMI: 体质指数.

0, 是 = 1), 将单因素分析$P$<0.05的因素(年龄、术后开始活动时间、引流管留置时间、术后血钾异常情况、术后镇痛、术后胃肠动力药物使用情况)作为自变量(赋值方法见表3), 构建Logistic回归模型, 结果显示, 年龄≥60岁、术后开始活动时间≥3 d、引流管留置时间≥7 d、术后血钾异常、术后无镇痛、术后未使用胃肠动力药物是妇科腹腔镜术后发生胃肠功能紊乱的独立危险因素($P$<0.05), 见表4.

2.4 Logistic回归模型评价 对Logistic回归模型进行评价, 似然比卡方 = 120.321, $DF$ = 9, $P$<0.001, 即模型建

表 3　自变量赋值方法

| 自变量 | 赋值方法 |
|---|---|
| 年龄 | < 60岁 = 1, ≥60岁 = 2 |
| 术后开始活动时间 | < 3 d = 1, ≥3 d = 2 |
| 引流管留置时间 | < 7 d = 1, ≥7 d = 2 |
| 术后血钾异常情况 | 否 = 0, 是 = 1 |
| 术后镇痛 | 否 = 0, 是 = 1 |
| 术后胃肠动力药物使用情况 | 无 = 0, 有 = 1 |

表 4　妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱的多因素分析

| 变量 | β | *S.E.* | *Wald* $\chi^2$ | *P* | OR | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年龄 | | | | | | |
| < 60岁 | | | | | 1.000 | |
| ≥60岁 | 1.070 | 0.318 | 11.321 | < 0.001 | 2.915 | 1.325–6.414 |
| 术后开始活动时间 | | | | | | |
| < 3 d | | | | | 1.000 | |
| ≥3 d | 1.287 | 0.319 | 16.289 | < 0.001 | 3.624 | 1.165–11.271 |
| 引流管留置时间 | | | | | | |
| < 7 d | | | | | 1.000 | |
| ≥7 d | 0.987 | 0.347 | 8.095 | < 0.001 | 2.684 | 1.148–6.275 |
| 术后血钾异常情况 | | | | | | |
| 否 | | | | | 1.000 | |
| 是 | 1.664 | 0.427 | 15.184 | < 0.001 | 5.280 | 2.024–13.772 |
| 术后镇痛 | | | | | | |
| 是 | | | | | 1.000 | |
| 否 | 1.871 | 0.386 | 23.484 | < 0.001 | 3.339 | 1.345–11.856 |
| 术后胃肠动力药物使用情况 | | | | | | |
| 无 | | | | | 1.000 | |
| 有 | 1.871 | 0.342 | 29.915 | < 0.001 | 6.492 | 2.784–15.138 |

表 5　2组胃肠功能恢复情况对比(mean ± SD, h)

| 组别 | *n* | 首次排气时间 | 首次排便时间 | 肠鸣音恢复时间 | 胃肠蠕动开始时间 |
|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 49 | 17.24 ± 1.85 | 52.25 ± 8.32 | 22.56 ± 2.45 | 9.85 ± 1.36 |
| 对照组 | 49 | 24.36 ± 2.47 | 62.36 ± 10.20 | 32.58 ± 3.78 | 13.24 ± 2.58 |
| *t* | | 16.150 | 5.376 | 9.111 | 8.137 |
| *P* | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

立具有统计学意义. *Wald* $\chi^2$ = 133.778, *DF* = 7, *P*<0.001, 即回归方程的系数差异有统计学意义. 采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示模型拟合效果较好, $\chi^2$ = 7.563, *DF* = 7, *P* = 0.638.

2.5 Logistic回归模型对术后胃肠功能紊乱发生的预测价值 采用Logistic回归模型统计分析数据集, 得到术后胃肠功能紊乱发生的预测概率P. 根据预测值和真实值绘制ROC曲线, 当Logistic(*P*)>0.209时, (area under curve, AUC)曲线为0.859, 95%CI为0.787-0.931, Z统计 = 9.749, *P*<0.001, 预测敏感度为95.92%, 特异度为93.27%, 见图1.

2.6 胃肠功能恢复情况 观察组首次排气、首次排便、肠鸣音恢复及胃肠蠕动开始时间均短于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 见表5.

2.7 生活质量 干预前两组生活质量相比, 差异无统计学意义; 干预后两组生活质量评分高于干预前, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 见表6.

表 6　2组生活质量比较(mean ± SD, 分)

| 时间 | 组别 | *n* | 精神状态 | 睡眠 | 舒适度 |
|---|---|---|---|---|---|
| 干预前 | 观察组 | 49 | 2.32 ± 0.59 | 2.49 ± 0.61 | 2.79 ± 0.58 |
| | 对照组 | 49 | 2.11 ± 0.62 | 2.62 ± 0.55 | 2.72 ± 0.61 |
| | *t* | | 1.718 | 1.108 | 0.582 |
| | *P* | | 0.089 | 0.271 | 0.562 |
| 干预后 | 观察组 | 49 | 4.11 ± 0.46 | 4.54 ± 0.31 | 4.60 ± 0.36 |
| | 对照组 | 49 | 3.32 ± 0.50 | 4.11 ± 0.34 | 4.01 ± 0.42 |
| | *t* | | 8.139 | 6.542 | 7.466 |
| | *P* | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

## 3 讨论

3.1 妇科腹腔镜患者术后胃肠功能现状 近年来, 腹腔镜手术已成为目前临床应用较为成熟技术, 具有创伤小、术后并发症少等优势, 但个体存在差异, 仍有部分患者术后出现并发症, 对手术效果和预后造成不良影响, 直接影响生活质量, 甚至威胁患者生命[7,8]. 其中胃肠功能紊乱是妇科腹腔镜术后常见并发症, 主要表现为排气排便慢、腹部胀痛、大便出血等, 影响术后机体恢复. 因此, 降低术后胃肠功能紊乱发生率、加速胃肠功能恢复是确保胃肠手术患者预后的关键环节. 本研究对232例行妇科腹腔镜手术患者的病例资料进行分析, 结果显示, 术后胃肠功能紊乱发生率38.36%, 与以往研究报道[9]相近, 提示临床工作中, 需加强护理干预进一步降低术后胃肠功能紊乱风险, 促进胃肠功能恢复, 提升术后生活质量水平.

3.2 Logistic回归模型风险预测的护理模式应用现状及其对妇科腹腔镜患者术后胃肠功能紊乱的预测价值 Logistic回归模型是一种广义的线性回归分析模型, 自变量既可是分类的, 也可是连续的, 通过Logistic回归分析, 获取自变量的权重, 以掌握目标疾病的危险因素[10]. 此外, 根据该值还可预测一个人目标疾病的可能性. 赵燕等[11]研究证实, Logistic回归模型能更准确地预测经产妇发生妊娠糖尿病的风险, 具有较高的临床应用价值. 韦建丽等研究显示[12], 基于Logistic回归模型的护理干预措施能显著降低乳腺癌患者的并发症风险, 增强自我护理能力, 促进康复. 鉴于此, 本研究将基于Logistic回归模型风险预测的护理模式应用于妇科腹腔镜手术患者, 在Logistic回归基础上, 筛选出影响术后胃肠功能紊乱的独立危险因素, 并根据患者各项危险指标采用似然比$\chi^2$、*Wald* $\chi^2$、拟合优度检验评价Logistic回归模型, 进一步运用ROC曲线评价Logistic回归模型预测价值, 最终得出预测敏感度和准确度. 本研究经ROC曲线进行验证显示, Logistic回归模型在腹腔镜术后胃肠功能紊乱发生中具有良好的预测能力.

3.3 Logistic回归模型风险预测的护理模式对妇科腹腔镜患者术后胃肠功能的影响 在本次干预工作中, 护理人员通过Logistic回归模型个体化预测行腹腔镜手术患者术后胃肠功能紊乱的发生率, 进而筛查高风险人群并做好针对性护理措施. 本研究通过构建预测术后胃肠功能紊乱发生的Logistic回归模型得知, 年龄≥60岁、术后开始活动时间≥3 d、引流管留置时间≥7 d、术后血钾异常、术后无镇痛、术后未使用胃肠动力药物是妇科腹腔镜术后发生胃肠功能紊乱的独立危险因素($P$ < 0.05), 以此展开针对性干预措施, 结果显示, 观察组术后机体恢复、胃肠功能恢复时间均短于对照组, 由此可见, 基于Logistic回归模型风险预测的护理模式有利于改善患者胃肠功能, 加速术后康复. 护理期间, 根据Logistic回归模型, 加强对老年人群的干预工作, 随年龄增大, 机体平滑肌逐渐松弛, 造成胃肠功能及敏感度下降, 术后胃肠功能恢复缓慢, 针对老年人群, 给予穴位刺激和腹部按摩, 能促进肠道蠕动, 尽快恢复胃肠功能[13]. 术后早期活动方面, 术后卧床因肠道长期处于静止状态, 致使肠道敏感度下降, 肠蠕动减慢, 术后极易发生胃肠功能紊乱, 故在护理干预中鼓励患者早期翻身、肢体屈伸及床下活动, 这对促进胃肠功能恢复至关重要[14]. 另有研究报道, 快速康复理念认为, 腹腔镜术后引流管是影响术后机体恢复的重要因素之一[15]. 本研究显示, 腹腔引流管滞留时间＞7 d是发生胃肠功能紊乱的独立危险因素, 放置时间过长会直接影响胃肠功能恢复, 因此护理工作中, 强调早期拔除引流管, 以减轻置管对机体的刺激, 促进机体功能恢复. 此外, 研究指出, 焦虑、抑郁等不良情绪可造成肾上腺释放的儿茶酚胺增多, 致使机体应激性的低钾血症, 加之术后引流时间过长, 均会减少钾离子含量, 使胃肠道平滑肌丧失收缩功能, 诱发胃肠道功能障碍[16,17]. 鉴于此, 本研究加强术后血钾监测, 给予营养干预, 从营养中摄入钾离子, 这有利于胃肠道功能的恢复. 另外, 为进一步促进术后胃肠功能恢复, 本次护理工作根据Logistic回归模型, 术后加强疼痛管理, 注重预防

性促胃肠动力用药, 这些措施均有利于胃肠功能恢复, 加速术后机体的康复. 研究报道[18], 促进手术患者术后胃肠功能恢复, 减轻腹胀、疼痛、便血等症状, 能显著提高患者睡眠质量及舒适度, 改善术后生活质量. 由此, 本研究以恢复行妇科腹腔镜患者的胃肠功能为目标, 旨在促进术后康复、改善其生活质量, 结果显示, 干预后观察组生活质量高于对照组, 提示基于Logistic回归模型风险预测的护理模式适用于行妇科腹腔镜患者, 并对提升其术后早期生活质量、促进术后复具有重要作用.

## 4 结论

综上所述, 基于Logistic回归模型风险预测的护理模式根据术后胃肠功能紊乱的危险因素展开针对性干预措施, 能促进行妇科腹腔镜患者术后早期康复, 加速胃肠功能恢复, 这对提升术后生活质量具有积极意义. 但本研究属于单中心研究, 纳入研究对象相对局限; 下一步期待联合兄弟医院进行大样本、多中心研究, 结合临床实践, 进一步完善预测腹腔镜术后胃肠功能紊乱发生风险的Logistic回归模型, 使其能更好地为制订临床护理策略服务.

## 文章亮点

### *实验背景*

腹腔镜手术是妇科疾病应用较为广泛的治疗方式, 能有效控制病情, 改善预后, 但术后并发症是影响术后康复的重要因素, 其中胃肠功能紊乱尤为突出, 而了解造成术后胃肠功能紊乱发生的危险因素, 及时采取针对性的预防性措施对降低腹腔镜术后胃肠功能紊乱发生率, 促进术后早期康复至关重要.

### *实验动机*

通过单因素、多因素构建Logistic回归模型分析并预测妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱发生的危险因素及其发生风险的概率,以指导临床及时采取防治措施, 进一步提高腹腔镜手术的安全性.

### *实验目标*

通过Logistic回归模型分析筛选妇科腹腔镜术后胃肠功能紊乱发生的危险因素, 进一步验证其对术后胃肠功能紊乱发生风险的预测价值, 旨在辅助腹腔镜手术安全、顺利完成.

### *实验方法*

采用问卷调查、Logistic回归模型分析、临床实验、数据分析等方法, 初次尝试将风险预测与相应护理措施相结合, 进一步验证本研究干预措施的有效性.

### *实验结果*

本研究发现, 年龄≥60岁、术后开始活动时间≥3 d、引流管留置时间≥7 d、术后血钾异常、术后无镇痛、术后未使用胃肠动力药物是妇科腹腔镜术后发生胃肠功能紊乱的独立危险因素($P<0.05$); 观察组首次排气、首次排便、肠鸣音恢复及胃肠蠕动开始时间均短于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 干预后观察组生活质量高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

### *实验结论*

腹腔镜术后胃肠功能紊乱与, 年龄≥60岁、术后开始活动时间≥3 d、引流管留置时间≥7 d、术后血钾异常、术后无镇痛、术后未使用胃肠动力药物等多个因素有关, 以此为导向的干预措施能促妇科腹腔镜患者术后早期康复, 加速胃肠功能恢复, 这对提升术后生活质量具有积极意义.

### *展望前景*

将Logistic回归模型对腹腔镜术后并发症发生风险的影响因素制作成一套完整的、简便易行的专业化预测工具, 以指导临床更好地制订具有针对性、符合患者实际需求的干预方案, 对妇科外科手术安全性及术后康复将会有积极影响.

## 5 参考文献


1 郑民华, 马君俊. 腹腔镜手术技术平台的现状与发展趋势. 外科理论与实践 2020; 25: 181-183 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2020.03.001]
2 李晓红. 妇科腹腔镜手术并发症分析及防治. 中国药物与临床 2019; 19: 1325-1327 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0223.2019.05.263]
3 张宇, 严加勇, 顾良. 新型腹腔镜技术的发展综述. 中国医疗器械杂志 2019; 43: 183-187 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2019.03.008]
4 王梓鑫, 魏云巍. 胃肠道术后胃肠功能评估及影响因素研究进展. 中国现代普通外科进展 2019; 22: 576-579 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2019.07.022]
5 姚秀英, 耿丽, 张理想, 黄蕾, 陈霞, 安曼德. ICU患者压力性损伤预测风险Logistic回归模型的建立. 护理学报 2019; 26: 55-59 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2019.11.055]
6 李玉龙, 柴宁莉, 令狐恩强, 唐平, 张波, 罗军. 预测老年早期胃癌患者内镜黏膜下剥离术后复发风险的Logistic回归模型. 中华老年医学杂志 2021; 40: 188-192 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.02.011]
7 Elbiss HM, Abu-Zidan FM. Bowel injury following gynecological laparoscopic surgery. *Afr Health Sci* 2017; 17: 1237-1245 [PMID: 29937898 DOI: 10.4314/ahs.v17i4.35]
8 Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Rossetti D, Ditto A, Martinelli F, Chiappa V, Ferla S, Indini A, Sabatucci I, Lorusso D, Raspagliesi F. Advances in laparoscopic surgery for cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 143: 76-80 [PMID: 31499276 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.021]
9 闫瑞承, 李士军, 王旭峰, 罗建飞. 腹腔镜下右半结肠癌根治术后胃肠功能障碍的高危因素分析及预测模型的建立. 临床外科杂

志 2019; 27: 957-959 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.11.010]
10 曾庆玲, 王庆梅, 陶利菊, 郝芬, 罗奇志. 特重度烧伤患者死亡的Logistic回归模型预测模型的建立及预测价值. 中华烧伤杂志 2020; 36: 845-852 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190620-00280]
11 赵燕, 郑薇, 闫琪. 经产妇妊娠糖尿病发生风险预测模型的建立. 中国全科医学 2019; 22: 1171-1175 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.10.008]
12 韦建丽, 李美鸽, 王晓艳. Logistic回归方程模型下乳腺癌的行为护理干预效果评估. 检验医学与临床 2020; 17: 3133-3135, 3140 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.21.016]
13 Cao S, Zheng T, Wang H, Niu Z, Chen D, Zhang J, Lv L, Zhou Y. Enhanced Recovery after Surgery in Elderly Gastric Cancer Patients Undergoing Laparoscopic Total Gastrectomy. *J Surg Res* 2021; 257: 579-586 [PMID: 32927324 DOI: 10.1016/j.jss.2020.07.037]
14 Hu Y, McArthur A, Yu Z. Early postoperative mobilization in patients undergoing abdominal surgery: a best practice implementation project. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2019; 17: 2591-2611 [PMID: 31725070 DOI: 10.11124/JBISRIR-D-19-00063]
15 吕尚东, 王铖, 章文龙, 周仁杰, 张法标. 快速康复外科理念在腹腔镜保胆手术中的应用体会. 肝胆胰外科杂志 2019; 31: 663-666 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.11.006]
16 胡月霞, 林慕雅, 王纯辉, 陈立建. 全身麻醉复合胸段硬膜外麻醉对腔镜食管癌根治术患者胃肠功能的影响. 山东医药 2019; 59: 55-57 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.02.015]
17 曲鹏程. 早期行肠内外营养支持及护理干预对食管癌根治术患者营养状态及胃肠功能恢复的影响. 首都食品与医药 2019; 26: 159-160 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2019.10.142]
18 倪建芳, 何丽燕, 方铭敏. 针对性护理对妇科腹腔镜术后患者胃肠功能及机体免疫的影响. 中国药物与临床 2020; 20: 1043-1045 [DOI: 10.11655/zgywylc2020.06.088]

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4月8日; 30(7): 336-340

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i7.336

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

病例报告 CASE REPORT

# 阿仑膦酸钠相关药物性食管炎1例

王安华, 郇 通, 范 震

**王安华,** 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

**郇通,** 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院病理科 浙江省杭州市 310006

**范震,** 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 310006

王安华, 在读研究生, 主要从事消化内镜领域的研究.

**作者贡献分布:** 王安华负责收集病例资料、查阅文献及撰写文章; 郇通负责病理阅片; 范震负责内镜操作及审校.

**通讯作者:** 范震, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区浣纱路261号, 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院消化内科.
fanzhenmd@aliyun.com

**收稿日期:** 2022-01-21
**修回日期:** 2022-02-28
**接受日期:** 2022-03-26
**在线出版日期:** 2022-04-08

## Alendronate-induced pill esophagitis: A case report

An-Hua Wang, Tong Xun, Zhen Fan

**An-Hua Wang,** Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

**Tong Xun,** Department of Pathology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

**Zhen Fan,** Department of Gastroenterology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Zhen Fan, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 261 Huansha Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. fanzhenmd@aliyun.com

**Received:** 2022-01-21
**Revised:** 2022-02-28
**Accepted:** 2022-03-26

**Published online:** 2022-04-08

## Abstract

### *BACKGROUND*

Alendronate-induced esophagitis is a rare form of pill esophagitis. With the wide application of alendronate, the incidence of adverse events affecting the esophagus has increased; however, some endoscopists have a relatively insufficient understanding of the disease and cannot identify the cause in time.

### *CASE SUMMARY*

A woman presented with chest pain and she was diagnosed with alendronate-associated pill esophagitis by the medical history and typical endoscopic findings, thus removing the cause and avoiding further esophageal injury.

### *CONCLUSION*

Alendronate-associated pill esophagitis relies on prevention and timely diagnosis. A detailed medical history, typical endoscopic manifestations, and pathological features are helpful for early diagnosis.

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

**Key Words:** Alendronate; Pill esophagitis; Endoscopic; Pathologic features

**Citation:** Wang AH, Xun T, Fan Z. Alendronate-induced pill esophagitis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(7): 336-340
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/336.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.336

## 摘要

### *背景*

阿仑膦酸钠引起的食管炎是一种临床少见的药物性

食管炎疾病, 随着该药的广泛应用, 食管不良反应事件有所增多, 部分内镜医师对该病的认识相对不足, 无法及时明确病因.

*病例简介*

本文报道了1例因胸痛就诊的患者, 通过结合病史及典型内镜下表现确诊了阿仑膦酸钠相关药物性食管炎, 去除病因, 避免了进一步食管损伤.

*结论*

该病重在预防和及时诊断, 详尽的病史、典型的内镜下表现和病理学特征有助于及早确诊.

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

**关键词:** 阿仑膦酸钠; 药物性食管炎; 内镜; 病理特征

**核心提要:** 阿仑膦酸钠相关药物性食管炎疾病, 具有独特的内镜下表现和病理学特征, 重在预防和及时诊断. 本病例典型的内镜下表现和病理学特征可加强临床医师对该病的认识, 减少漏诊和误诊.

**文献来源:** 王安华, 邬通, 范震. 阿仑膦酸钠相关药物性食管炎1例. 世界华人消化杂志 2022; 30(7): 336-340
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i7/336.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i7.336

## 0 引言

阿仑膦酸钠自1995年在美国上市以来, 已被广泛用于治疗佩吉特骨病、糖皮质激素诱发的骨质疏松症和绝经后骨质疏松症[1], 它是首个获得美国食品与药物管理局批准用于治疗绝经后骨质疏松症的双膦酸盐类药物, 其可直接抑制破骨细胞, 促进破骨细胞凋亡, 进而降低骨转换, 明显增加绝经后骨质疏松症患者的骨密度, 减少骨折发生[2]. 虽然已显示其预防和治疗疾病的功效, 但国外有病例报告描述了使用该药物对上消化道的损害, 特别是糜烂性或溃疡性食管炎.近年来随着我国步入老龄化社会, 阿仑膦酸钠的应用日益广泛, 由此引发的药物性食管炎有所增多, 部分内镜医师对该病的认识不足, 现结合国内外文献将我院收治的1例阿仑膦酸钠相关药物性食管炎患者的诊疗过程并文献复习报道如下.

## 1 病例简介

1.1 临床资料 患者, 女, 62岁. 患者因“胸骨后疼痛不适3天”就诊, 自述3天前开始出现持续性下段胸骨后胀痛不适, 进食时加重, 有哽咽感, 无反酸嗳气、呕血黑便、咳嗽咳痰、呼吸困难等不适症状, 起病前无腐蚀性物质、异物吞咽史, 近期无体重下降. 既往史: 6年前因甲状腺部分切除术后继发性甲状腺功能减退, 长期口服左甲状腺素钠125 ug qd补充治疗.1周前外院诊断为“骨质疏松症”, 予以口服阿仑膦酸钠1片qw治疗.体格检查: 体温38.1 ℃, 余无特殊.

1.2 实验室检查及影像表现 (1)血常规WBC 13.1×$10^9$/L, N% 77.7%, Hb 146 g/L, CRP 25 mg/L; 血生化、心肌酶、TNI、凝血功能、肿瘤标记物均未见异常; 常规心电图及胸部CT平扫未见异常; (2)无痛电子胃镜检查(图1A-I): 食管上段黏膜未见异常, 距门齿23 cm-40 cm可见黏膜广泛发红、糜烂、伴深浅不一的溃疡形成, 呈全周性, 表面有厚薄不均的白色渗出液松散粘附, 具有伪膜样外观, 节段性病变与正常黏膜界限清晰.病变节段内可见散布小片状正常黏膜. 食管内腔轻度相对狭窄, 溃疡段内镜通过顺畅, 予多处活检. 胃部及十二指肠未见明显异常. 组织病理结果(图2): 炎性坏死组织伴肉芽组织增生, 少许肿大、深染的多核鳞状上皮巨细胞伴中性粒细胞浸润.

## 2 最终诊断

(1)阿仑膦酸钠相关药物性食管炎; (2)骨质疏松症; (3)甲状腺切除术后.

## 3 治疗

患者入院后予以禁食、抑酸、头孢他啶抗感染及营养支持等治疗. 次日行内镜检查, 发现后食管黏膜损伤呈节段性病变, 并呈全周性, 与正常部位界限清晰, 追问病史, 得知患者口服阿仑膦酸钠时饮水不足50 mL. 明确诊断后, 嘱其停服阿仑膦酸钠, 开放流质饮食, 加用硫糖铝口服混悬液保护食管黏膜.

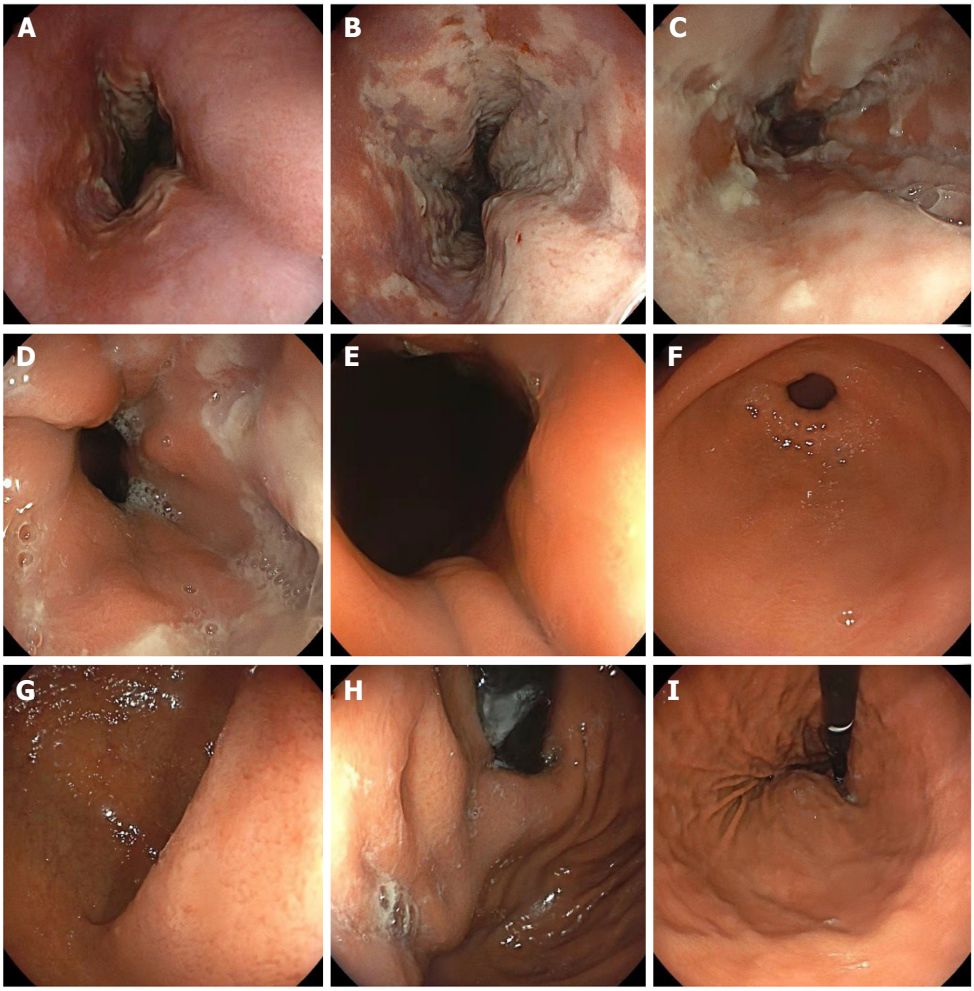
## 4 结果和随访

第4天患者体温及血象均回复正常, 可进食半流质饮食, 予以出院. 出院1个月后患者门诊随访未有胸痛、吞咽困难等症状.

## 5 讨论

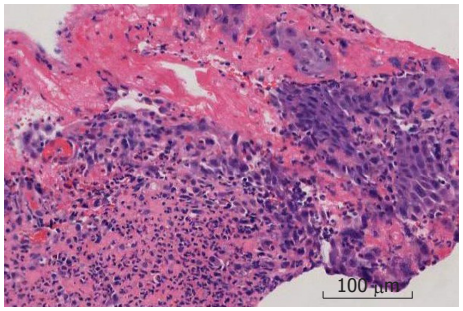
阿仑膦酸钠引起的食管炎是一种临床少见的药物性食管炎, 可见于服用双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的女性. 国外一项对阿仑膦酸盐全球上市后监测数据进行的大型回顾表明, 0.04%(199/475000)的治疗者出现了与食道相关的不良反应[3]. 但另一方面, 多项随机双盲对照试验表明[4,5], 若遵嘱规范服用, 接受阿仑膦酸盐治疗的患者其上消化道不良反应的总体发生率与接受安慰剂的患者相似.这些结果表明食道不良反应只发生在很小的范围内且多与不恰当的服用方法密切相关.

食管损伤的临床症状包括吞咽疼痛、吞咽困难、




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.336 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1 胃镜示**. A: 食管上段黏膜完整, 与节段性病变黏膜近端界限清晰; B: 距门齿23 cm处起可见黏膜广泛发红、糜烂、伴深浅不一的溃疡形成, 呈全周性; C: 表面有厚薄不均的白色渗出液松散粘附, 具有伪膜样外观. 病变节段内可见散布小片状正常黏膜; D: 距门齿40 cm处节段性病变远端与正常黏膜界限清晰; E: 贲门黏膜无异常; F: 胃窦无异常; G: 十二指肠球部未见异常; H: 胃底及镜身可见附着白色粘液; I: 倒镜观察胃体未见异常.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i7.336 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 2 术后病理**. 炎性坏死组织伴肉芽组织增生, 少许肿大、深染的多核鳞状上皮巨细胞伴中性粒细胞浸润(×100).

胸骨后胸痛、上腹痛和呕血等.根据既往的病例报道, 症状通常在服药开始后的数天至数周内被发现, 大多数病例在半月内即可痊愈, 亦有个例报道[10]口服药物长达10个月才发现食管损伤, 并最终因为食管狭窄而行外科手术治疗. 本病例为初次口服阿仑膦酸钠即出现明显吞咽疼痛症状就诊, 及时停服药物后, 门诊复诊未出现食管狭窄等相关后遗症.因此, 该病诊疗最重要的便是及时发现真正的病因, 避免药物引起再次损伤, 如有可能应停用口服药物, 所以消化内科医师应深化对该食管炎的认识.

目前其发病机制被认为主要是由于食管黏膜长期接触药物溶解时产生的高浓度腐蚀性物质, 引起化学性损伤. Abraham等[6]和Ribeiro等[7]报道的案例中, 绝大多数组织病理学发现溃疡部位有肉芽组织和炎性渗出物, 这与本病例的结果一致. Abraham等[6]发现, 60%的活检组织中含有可极化异物, 这些异物具有清晰、折射、结晶状的外观, 并与炎性渗出物混合在一起, 提示药物与黏膜之间的接触时间延长. Ribeiro等[7]则进一步证实该双折射结晶物质确为药物碎屑, 从而提出大多数阿仑膦酸盐引起的食管粘膜损伤是由于长时间接触药物造成的. 本病例中患者不规范的药物服用史及被正常黏膜包围

的节段性食管炎侧面证实了该机制.

另一种可能引起食管损伤的机制与胃食管反流病有关. 当pH高于3.5时, 阿仑膦酸盐以单钠盐形式存在; 然而, 当pH低于2时, 它主要以游离酸的形式存在, 对黏膜更具刺激性[8]. 因此, 尤其是在服用片剂后没有保持直立状态30 min的患者中, 被胃酸溶解的阿仑膦酸钠可能会通过反流对食管远端造成特定的毒性. 这解释了为什么部分病例报告中活检染色未发现片状结晶物质. 近年还有学者研究[9]提出发病机制可能与T细胞介导的迟发型超敏反应有关, 但需进一步研究证实.

该药物性食管炎通常具有独特的内镜表现, 呈节段性的广泛的糜烂、溃疡和表面覆有致密的炎性渗出物组成的松散粘连的假膜. 由本病例图片可见, 食管节段性的黏膜广泛发红、糜烂、伴深浅不一的溃疡形成, 呈全周性, 沿食管壁环形分布或对吻分布, 大小不等, 部分溃疡有融合, 溃疡边界清楚, 整体呈花斑样改变(图1B)和表面覆盖着一种突出的、稠密厚实的白色伪膜样渗出物松散粘连(图1C). 病变黏膜两端存在正常黏膜, 界限清晰(图1A和1D). 病变节段内可见散布小片状正常黏膜(图1C)及程度不一的黏膜损伤进一步证实了药物长期接触是该病的主要致病机制. 食管损伤通常位于食管中下端, 自食管第二生理狭窄食物易滞留处起始, 这与上文提到的发病机制有关. 阿仑膦酸盐相关性食管炎的渗出液在内镜下的表现与反流性食管炎显著不同, 结合黏膜完整的远端食管可以排除胃食管反流病引起的食管炎.

已报道的阿仑膦酸钠相关药物性食管炎的病理特征多为非特异性炎性改变, 显微镜下可见肉芽组织, 纤维素性炎性渗出物和病变部位附近肿大、深染的多核鳞状上皮巨细胞[2]. 部分活检标本中存在折光结晶物质. Gómez等[2]对1例病例的报道发现, 除上述病理特征外该病还具有独特的组织病理学改变: 散在的角化异常细胞(特征为散在的嗜酸性包涵体或凋亡小体)和其靠近黏膜的基底层(而非管腔侧)可见巨大的、奇异的鳞状上皮细胞, 但需更多案例加以证实.

详细的病史和上消化道镜检是诊断的关键. 而组织病理活检可明确食管非特异性炎症改变和结晶样物质的存在, 以及排除病毒、真菌和细菌感染, 都有助于确诊阿仑膦酸钠相关性食管炎. 明确诊断后, 立即停用阿仑膦酸钠, 必要时加用抑酸剂和黏膜保护剂等治疗, 多数患者可于1月内痊愈, 长期服用导致损伤者可能会遗留有不同程度的食管狭窄.为减少可能存在的食管损伤风险, 贲门失弛缓症和其他食管动力障碍、食管狭窄或已有重度反流性食管炎患者应避免服用双膦酸盐类药物. 同时, 应用非甾体抗炎药的患者需谨慎使用双膦酸盐类口服药物. 有研究表明[11], 这两种药物对溃疡形成具有协同作用. 为尽量减少食管损伤, 我们建议患者应于早餐前半小时服用双膦酸盐片剂, 并用至少180 mL-240 mL的水送服, 在吞咽片剂后保持直立姿势至少30 min[12].

## 6 结论

总之, 阿仑膦酸钠相关药物性食管炎重在预防和及时诊断, 国内未见相似报道, 本病例典型的内镜下表现和病理学特征可加强临床医师对该病的认识, 减少漏诊和误诊.

## 7 参考文献


1 Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443 [PMID: 7477143 DOI: 10.1056/NEJM199511303332201]

2 Gómez V, Xiao SY. Alendronate-induced esophagitis in an elderly woman. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 200-203 [PMID: 19079657]

3 de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-1021 [PMID: 8793925 DOI: 10.1056/NEJM199610033351403]

4 Lanza F, Sahba B, Schwartz H, Winograd S, Torosis J, Quan H, Reyes R, Musliner T, Daifotis A, Leung A. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 58-64 [PMID: 11808969 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05446.x]

5 Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ, Paterson WG, Meddings JB. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 634-640 [PMID: 10710050 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01835.x]

6 Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA, Yardley JH, Wu TT. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol* 1999; 12: 1152-1157 [PMID: 10619269]

7 Ribeiro A, DeVault KR, Wolfe JT 3rd, Stark ME. Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 525-528 [PMID: 9647380 DOI: 10.1016/s0016-5107(98)70256-1]

8 Dobrucali A, Tobey NA, Awayda MS, Argote C, Abdulnour-Nakhoul S, Shao W, Orlando RC. Physiological and morphological effects of alendronate on rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G576-G586 [PMID: 12181170 DOI: 10.1152/ajpgi.00014.2002]

9 Naniwa T, Maeda T, Mizoshita T, Hayami Y, Watanabe M, Banno S, Ito R. Alendronate-induced esophagitis: possible pathogenic role of hypersensitivity to alendronate. *Intern Med* 2008; 47: 2083-2085 [PMID: 19043266 DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1457]

10 Ryan JM, Kelsey P, Ryan BM, Mueller PR. Alendronate-induced esophagitis: case report of a recently recognized form of severe esophagitis with esophageal stricture--radiographic features. *Radiology* 1998; 206: 389-391 [PMID: 9457190 DOI: 10.1148/radiology.206.2.9457190]

11 Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are

synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Intern Med* 2001; 161: 107-110 [PMID: 11146706 DOI: 10.1001/archinte.161.1.107]

12 Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1996; 275: 585 [PMID: 8594230 DOI: 10.1001/jama.275.8.585]

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4月8日; 30(7): 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$1\times10^{12}$/L, WBC数用$1\times10^{9}$/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$\chi^2$; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写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 4 月 28 日　　第 30 卷　　第 8 期　　(Volume 30 Number 8)



8/2022

《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 08>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年四月二十八日 第三十卷 第八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年4月28日 第30卷 第8期 (总第700期)

## 述评

341 微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗机制新进展
赵莹莹, 王咪咪, 崔杰峰

## 基础研究

349 胃癌中miR-720表达的预后价值及其对肿瘤进展的调控作用
陈瑛

## 临床研究

356 LINC01426调控胃癌细胞增殖、迁移及侵袭的分子机制研究
刘栋, 夏阿东, 李松, 张凯, 陈丹

## 文献综述

364 经腹超声在克罗恩病中的应用
陈伟杰, 罗蕾蕾, 董志兴, 吴静, 顾星星, 卞兆连
370 炎症性肠病常见心理问题及管理
李梦琳, 范一宏
375 益生菌、益生元、合生元在肠易激综合征中的应用与最新进展
朱柳艳, 黄炳武, 张雪良, 朱宁

## 消　　息

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

## 封面故事

王春荣, 主任技师, 济南市疾病预防控制中心, 主要从事肠道及呼吸道疾病相关分子病毒学研究. 主研课题3项, 参研课题6项, 其中1项获济南市科技进步二等奖、1项获山东预防医学会科技进步三等奖. 此外, 发表SCI论文6篇, 国内核心期刊论文40余篇. 目前兼任山东大学硕士学位研究生合作导师、山东省食品科学技术学会理事、山东预防医学会临床检验与疾病控制分会委员.

## 本期责任人

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

世界华人消化杂志

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

**创　刊** 1993-01-15
**改　刊** 1998-01-25
**出　版** 2022-04-28
**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 8 April 28, 2022

## EDITORIAL

341 New progress in the mechanism of microenvironment-driven chemoradiotherapy resistance in digestive system tumors
*Zhao YY, Wang MM, Cui JF*

## BASIC RESEARCH

349 Role of miR-720 in prognosis and progression of gastric cancer
*Chen Y*

## CLINICAL RESEARCH

356 Molecular mechanism for LINC01426 to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion
*Liu D, Xia AD, Li S, Zhang K, Chen D*

## REVIEW

364 Application of transabdominal ultrasound in Crohn's disease
*Chen WJ, Luo LL. Dong ZX, Wu J, Gu XX, Bian ZL*

370 Common psychological issues and management in patients with inflammatory bowel disease
*Li ML, Fan YH*

375 Progress in application of probiotics, prebiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome
*Zhu LY, Huang BW, Zhang XL, Zhu N*

**COVER**

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Rong Wang, Senior Technologist, Jinan Center for Disease Control and Prevention, No. 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China. wcrhplc@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** April 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4月28日; 30(8): 341-348

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.341

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

述评 EDITORIAL

# 微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗机制新进展

赵莹莹, 王咪咪, 崔杰峰

**赵莹莹, 王咪咪, 崔杰峰,** 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

赵莹莹, 博士研究生, 研究方向为肝癌转移复发机制研究.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目, No. 81972910.

**作者贡献分布:** 文献搜集及论文撰写由赵莹莹完成; 王咪咪协助文献搜集; 崔杰峰对文章框架构思及写作进行指导修改.

**通讯作者:** 崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 200032, 上海市枫林路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:** 2022-03-09
**修回日期:** 2022-04-11
**接受日期:** 2022-04-18
**在线出版日期:** 2022-04-28

## New progress in the mechanism of microenvironment-driven chemoradiotherapy resistance in digestive system tumors

Ying-Ying Zhao, Mi-Mi Wang, Jie-Feng Cui

**Ying-Ying Zhao, Mi-Mi Wang, Jie-Feng Cui,** Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

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

**Corresponding author:** Jie-Feng Cui, Researcher, Doctoral Supervisor, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, No. 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

**Received:** 2022-03-09
**Revised:** 2022-04-11
**Accepted:** 2022-04-18
**Published online:** 2022-04-28

## Abstract

Tumor microenvironment (TME) is the cornerstone of the survival of tumor cells. It generally presents unique physical and chemical characteristics such as hypoxia, immunosuppression, metabolic reprogramming, and matrix stiffening, which not only offer suitable soil to support tumorigenesis and progression, but also resist the effects of radiotherapy and chemotherapy. Here, we summarize new progress in the mechanism of hypoxia, immunosuppression, metabolic reprogramming, and matrix stiffness-driven chemoradiotherapy resistance in digestive system tumors, and discuss the new intervention strategy against matrix stiffness-driven chemoradiotherapy resistance, which underlines the contribution of physical and chemical characteristics of tumor microenvironment in drug resistance.

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

**Key Words:** Tumor microenvironment; Digestive system tumors; Chemoradiotherapy resistance

**Citation:** Zhao YY, Wang MM, Cui JF. New progress in the mechanism of microenvironment-driven chemoradiotherapy resistance in digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(8): 341-348
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/341.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.341

## 摘要

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞赖以生存的基石, 其独特的缺氧、免疫抑制、代谢及机械力学环境不仅为肿瘤进展提供合适的物化“土壤”, 同时在肿瘤放化疗抵抗中也发挥重要作用. 本文归纳总结了缺氧、免疫抑制、代谢异常和基质硬度参与消化系统肿瘤放化疗抵抗最新研究进展, 同时对靶向力学微环境逆转肿瘤放化疗抵抗新策略进行了探讨, 阐明肿瘤微环境物化特征改变在肿瘤药物抵抗中的重要作用.

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

**关键词:** 肿瘤微环境; 消化系统肿瘤; 放化疗抵抗

**核心提要:** 本文对微环境的主要组分进行简述, 总结缺氧、免疫、代谢和力学微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗机制的研究及靶向力学微环境逆转肿瘤放化疗抵抗进展.

**文献来源:** 赵莹莹, 王咪咪, 崔杰峰. 微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗机制新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 341-348
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/341.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.341

## 0 引言

肿瘤微环境概念最早可追溯至1863年Virchow提出的“肿瘤起源于慢性炎症”和1889年Paget提出的“种子和土壤”假说, 作为“种子”的肿瘤细胞所处周边环境被认为是“土壤”[1]. 2011年, Hanahan和Weinberg总结了肿瘤的十大恶性特征, 明确了“微环境”因素在肿瘤发生发展中的重要作用[2]. 肿瘤细胞与其所处的微环境是一个功能整体, 肿瘤细胞能够教育重塑肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 而TME通过不断重塑改造以形成更利于肿瘤生存的生态条件. 肿瘤微环境是一个复杂的综合体, 主要由肿瘤细胞、间质细胞、浸润免疫细胞、细胞因子、趋化因子、组织蛋白酶、血管淋巴管和细胞外基质等构成, 各组分与肿瘤细胞相互影响、共同进化, 驱动肿瘤生长和进展, 同时在调控肿瘤治疗敏感性方面也发挥举足轻重的作用[3]. 消化系统肿瘤发病率和死亡率在全球均位居前列, 放疗和化疗在消化系统肿瘤的非手术治疗中占据主导地位, 放化疗抵抗则是肿瘤患者治疗失败的主要原因. 因此, 肿瘤放化疗抵抗机制研究一直是消化系统肿瘤治疗领域研究热点, 以往研究多集中于肿瘤细胞自身突变积累与DNA损伤修复机制异常等方面探索[4,5]. 近来癌症治疗整体概念的出现, 肿瘤不再被认为仅仅是肿瘤细胞自身的病理改变, 而是微环境甚至系统调控失常的病理表现, 其中微环境生化和力学特征改变导致的肿瘤恶性生物学特征增强, 成为肿瘤治疗失败的“帮凶”[6]. 与生理状态下的生化、病理和力学特征不同, 实体肿瘤微环境具有缺氧、免疫抑制、代谢异常及基质变硬四个显著特征, 本文从上述微环境四个特征出发, 归纳总结微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗新机制及靶向TME逆转抵抗的治疗新策略.

## 1 缺氧微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗的机制

缺氧是肿瘤微环境常见特征, 造成肿瘤微环境缺氧的主要原因为, 肿瘤细胞快速生长而消耗大量营养和氧气, 新生血管不能及时有效建立, 肿瘤细胞通透性升高使液体外渗造成血液黏滞等, 因此微环境内存在供氧和耗氧不平衡[7]. 缺氧常引发肿瘤细胞发生系列复杂病理改变以适应低氧环境调节, 这种改变主要由缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)介导[8]. 研究显示缺氧微环境不仅显著影响肿瘤细胞侵袭转移[9]、干性[10]等恶性特征, 而且可调控免疫抑制[11]、代谢重编程[12]及放化疗抵抗[13].

缺氧微环境导致的放化疗抵抗主要包括以下几种途径: 缺氧促进肿瘤细胞DNA损伤修复, 导致肿瘤细胞耐药基因表达增加以及抑制肿瘤细胞凋亡. 肿瘤细胞DNA损伤是放射线治疗和细胞毒性化疗药物杀伤肿瘤的共同作用机理, 而缺氧可触发肿瘤细胞DNA损伤修复[14]. 将结直肠癌细胞在1%氧含量环境中培养, 测序发现其许多长链非编码RNA上调, 其中以LUCAT1上调最为显著, 体内外实验显示缺氧通过HIF-1α/LUCAT1/PTBP1轴抑制DNA损伤标志物γ-H2AX表达, 使癌细胞对5-氟尿嘧啶和奥沙利铂耐药, 此外, 结直肠癌患者LUCAT1上调也提示化疗疗效不佳、预后不良, 表明缺氧与化疗疗效存在一定的相关性[15]. 也有研究显示, 将缺氧食管鳞癌细胞来源外泌体处理正常氧环境的癌细胞, 能够增强此细胞的DNA损伤修复, 诱导放射抗性, 而敲减缺氧外泌体miRNA-340-5p, 可逆转正常氧癌细胞的放疗抵抗[16], 提示缺氧癌细胞不仅自身对放疗产生抵抗, 还可通过外泌体等细胞间通讯方式, 诱导周围正常氧癌细胞的放射抗性. 多药耐药基因1(multidrug resistance 1, MDR1)编码的P-糖蛋白是药物代谢过程中关键转运体, MDR1基因激活是肿瘤产生耐药的重要原因[17]. 有报道在氯化钴模拟的缺氧环境中, 肝癌细胞HIF-1α蛋白水平升高、对缺氧耐受增加, 同时MDR1表达上调, 导致肝癌对曲古抑菌素A、索拉菲尼和5-氟尿嘧啶等多药耐药[18], 提示缺氧可调控耐药相关基因、导致肿瘤耐药. 凋亡抵抗也是肿瘤耐药的重要途径, 缺氧信号显示可强化肿瘤细胞的抗凋亡通路[19]. 研究发现[20], HIF-1α可调控p53和NF-κB而减少细胞凋亡、降低胃癌细胞的化疗敏感性. 细胞膜碳酸酐酶Ⅸ(carbonic anhydrase Ⅸ, CAⅨ)在缺氧环境中可被异常激活而导致HIF-1α上调, 使癌细胞产生放疗抵抗, 抑制CAIX表达则能够下调HIF-1α、促进食管癌细胞凋亡及增加其放疗敏感性[21]. 以上证据表明, 缺氧可通过诱导肿瘤细胞DNA损伤修复、调控耐药相关基因和抑制凋

亡等适应性生存方式, 抵抗放疗和化疗药物损伤, 从而使肿瘤产生对治疗的耐受性.

## 2 免疫抑制微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗的机制

肿瘤免疫抑制微环境主要由免疫抑制细胞和免疫抑制因子组成, 是肿瘤发生、进展及转移的重要调控因素, 免疫抑制微环境强弱不仅显著影响免疫治疗效果[22], 也调控肿瘤放化疗敏感性. FoxP3$^+$调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是经典免疫抑制细胞, 研究显示结直肠癌对奥沙利铂的耐药与Treg细胞扩增相关, 其机制为结直肠癌细胞来源外泌体miR-208b作用于Treg细胞, 促进其增殖及免疫抑制功能增强[23]. 也有研究发现进展期直肠癌患者术前新辅助放疗疗效与外周血中Treg细胞比例相关, PD-1阳性Treg细胞比例较高者放疗效果不佳[24]. 微环境中肿瘤相关巨噬细胞(tumor-related macrophage, TAM)包括M1型和M2型, 其中M2型巨噬细胞主要发挥免疫抑制功能, M2型巨噬细胞免疫抑制功能强化可增强胃癌和结直肠化疗耐药[25,26]. 除了抑制肿瘤免疫, 该类细胞可释放外泌体传递非编码RNA和嘧啶类物质至肿瘤细胞, 导致肿瘤细胞恶性生物特征改变[27]. 研究发现M2型巨噬细胞来源外泌体能够促进胃癌[28]和胰腺癌[29]化疗耐药; 并且通过释放嘧啶类物质在药物摄取和代谢水平竞争性抑制化疗药物, 降低胰腺癌吉西他滨治疗敏感性[30]. 髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是另一类重要的免疫抑制细胞, 不仅抑制T细胞特异性免疫反应、促进微环境内炎症反应和血管生成[31], 而且参与消化系统肿瘤肝、肺预转移龛形成[32]. 小鼠结肠癌组织和直肠癌患者外周血均存在MDSC细胞扩增, 并伴随精氨酸酶1(arginase 1, Arg1)活性增加和L-精氨酸耗竭; Arg1阳性MDSC细胞在削弱T细胞和M1型巨噬细胞抗肿瘤免疫的同时, 可强化M2型巨噬细胞免疫抑制功能, 导致肿瘤免疫状态失衡、放射敏感性受损[33]. MDSC细胞向M1型巨噬细胞分化抑制状态也导致化疗耐药, 使用Toll样受体激动剂R848上调M1型巨噬细胞的分化比例, 能够显著增加结直肠癌对奥沙利铂的敏感性[34]. 除调控免疫功能, MDSC细胞也通过旁分泌信号增强肿瘤细胞干性. 有报道MDSC细胞对肝内胆管癌干性的增强并不依赖于其免疫抑制功能, 而是由MDSC细胞分泌LTB4蛋白作用于癌细胞膜BLT2受体所致, 干扰LTB4-BLT2通路则减弱肝内胆管癌细胞干性、并逆转吉西他滨耐药[35]. 可见, 微环境免疫特征能够影响消化系统肿瘤放化疗敏感性, 除强化免疫抑制功能的因素外, 免疫抑制细胞与癌细胞互作所致肿瘤增殖、转移和干性增加, 也进一步阻碍了治疗效果.

## 3 代谢微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗的机制

代谢重编程是肿瘤标志特征之一, 肿瘤细胞常表现为葡萄糖、谷氨酰胺、脂质、氨基酸代谢增加和乳酸累积[36]. 正常细胞一般倾向于通过氧化磷酸化获得能量, 而癌细胞即使在有氧条件下, 也以糖酵解为主要代谢途径, 即Warburg效应[36]. 与肿瘤细胞代谢特征相似, TME中免疫细胞亦表现为糖酵解水平升高, 肿瘤细胞和免疫细胞糖酵解所致乳酸累积共同促进肿瘤增殖、转移、血管生成及免疫逃逸[37]. 结直肠癌组织糖酵解相关基因表达与患者预后相关性分析显示, 组织水平糖酵解速率与晚期转移性结直肠癌患者化疗疗效呈负相关[38]. 已有大量研究表明, 肿瘤细胞糖酵解活性增强参与消化系统肿瘤化疗抵抗[39,40]. MDSC细胞在分化和激活过程中糖酵解活性增强[31], 所致乳酸累积进一步促进MDSC细胞浸润和免疫抑制功能强化, 从而导致胰腺癌放疗抵抗[41]. 肿瘤糖酵解活性增强常伴随谷氨酰胺分解增加, 谷氨酰胺分解能够在表观遗传水平调控结直肠细胞对化疗药物的敏感性[42], 其机制为提高肿瘤细胞DNA甲基化水平以促进WNT信号通路活化和肿瘤干性增加. 除葡萄糖和谷氨酰胺代谢, 脂代谢重编程也是肿瘤细胞能量代谢失控的重要特征[43]. 胃癌间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)通过促进脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)增加胃癌细胞干性和化疗抵抗[44], 揭示了脂代谢对肿瘤治疗敏感性的调控. 铁死亡是近年来新发现的细胞程序性死亡方式, 主要由细胞膜脂质过氧化诱导[45]. 食管鳞癌组织中Nrf2与SLC7A11表达上调与患者TNM分期及放疗疗效呈负相关, 体外实验进一步证实其介导的放疗抵抗机制与其抑制细胞铁死亡有关[46]. 氨基酸代谢亦影响肿瘤治疗敏感性, 胰腺癌细胞中长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)能够通过上调L型氨基酸转运蛋白(L-type amino acid transporter 2, LAT2), 促进胰腺癌对吉西他滨耐药[47]. 金属离子代谢参与调控恶性肿瘤进展是代谢微环境研究新方向, 有报道细胞内铜离子蓄积可加重肝癌放疗抵抗[48], 而铜螯合剂可靶向铜代谢而促进细胞铁死亡, 逆转肝癌放疗抵抗. 以上证据表明, 微环境糖、脂质、氨基酸和金属离子代谢紊乱参与肿瘤治疗抵抗, 代谢微环境重编程是限制消化系统放化疗疗效的关键因素.

## 4 力学微环境参与消化系统肿瘤放化疗抵抗的机制

肿瘤的发生进展不仅伴随微环境生化特征的改变, 也影响微环境力学特征的改变, 包括胞外基质硬度增加[49]、机械挤压周边组织[50]及增加组织渗透压和静水压[51]等.

作为实体瘤最显著力学特征, 基质硬度增加显示可正向调控肿瘤生长、侵袭、转移、上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和干性增强等恶性特征[52-55]. 此外, 基质硬度增加也促进微环境内血管新生[56,57]及免疫细胞浸润、极化和功能改变[58,59]. 基质硬度不仅可驱动肿瘤发展转移, 也可削弱肿瘤放化疗的敏感性[60], 但硬度力学信号诱导肿瘤放化疗抵抗及相关调控机制研究目前报道十分有限.

在消化系肿瘤中, 硬度力学信号参与肿瘤放化疗敏感性的研究以肝癌为主. 研究表明基质硬度增加可削弱肝癌细胞奥沙利铂治疗敏感性, 可能与高基质硬度激活integrin β1/Akt/mTOR/SOX2信号通路增强肝癌细胞干性有关[55]. 也有报道显示, 基质硬度上调integrin β1、局部粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、ERK和STAT3等, 降低肝癌细胞对顺铂敏感性[61]. 硬度力学信号同样可激活肝癌细胞miR-17-5p/PTEN/PI3K/Akt/MMPs通路, 削弱二甲双胍对肝癌细胞侵袭转移的抑制作用[62]. 机械硬度增加也可促进EMT和Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)/转录共激活因子PDZ结合基序(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ)活化, 介导胰腺癌对紫杉醇治疗抵抗[63]. 利用海藻酸钠凝胶微球建立不同硬度包围的肝癌细胞微球模型, 分别用顺铂、5-氟尿嘧啶和紫杉醇处理, 结果显示高硬度环境(105 kPa)中肝癌细胞存活率明显高于低硬度(21 kPa)和中硬度(70 kPa)环境, 提示高硬度环境明显增强肝癌化疗耐药, 可能与硬度诱导的内质网应激反应有关[64]. 将结直肠癌细胞与成纤维细胞三维共培养形成肿瘤球体以模拟体内肿瘤微环境, 发现其硬度水平较对照基底显著升高, 对5-氟尿嘧啶和瑞格菲尼的耐受性也增加[65], 提示力学微环境参与调控结直肠癌化疗耐药. 近期, 有研究从DNA损伤修复角度揭示了基质硬度介导细胞放化疗抵抗新机制. 研究显示[66], 相较于低硬度基底生长的对照细胞, 高硬度基底生长的正常细胞和肿瘤细胞对基因毒性化疗药物和放射线抗性明显增强, 对其机制解析发现基质硬度可促进DNA损伤因子RNF8泛素化修饰、招募BRCA1和53BP1至损伤结合位点, 而加速DNA损伤修复, 提示调控DNA损伤修复可能是硬度力学参与消化系统肿瘤放化疗抵抗的关键因素. 尽管力学微环境在肿瘤进展中扮演的角色被逐渐重视, 但其驱动的放化疗抵抗目前仍处起步阶段, 其相关机制的阐明尚需研究的进一步积累.

## 5 靶向TME提高肿瘤放化疗疗效的新策略—调控力学微环境

越来越多的证据显示[67], 将治疗策略扩展到肿瘤微环境, 而不仅仅是肿瘤细胞本身, 能够实现更强的抗肿瘤效率. 已有实验和临床研究证实[68], 改善微环境缺氧、抑制血管生成、调控肿瘤代谢和肿瘤免疫在治疗肿瘤和增加放化疗敏感性中意义重大, 许多抗血管生成药物和免疫药物也已被批准而广泛应用于临床, 在此不再赘述. 而改善肿瘤力学微环境是近年提高肿瘤放化疗疗效的新角度, 尽管研究报道有限, 但其临床应用前景广阔.

赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)和赖氨酰氧化酶样蛋白(LOX-like, LOXL)是促微环境基质胶原交联、组织硬度增加的关键分子[69], LOX家族蛋白在增强胃癌[70]、肝癌[53,54]、结直肠癌[71]和胰腺癌[72]等肿瘤恶性特征中的研究已较为深入. 抑制LOX家族蛋白靶向基质硬度在肿瘤治疗领域也取得一定进展. 研究显示, LOX表达增加与肿瘤化疗耐药有关, 小鼠胰腺癌[73]移植瘤模型中, LOX上调可减弱吉西他滨治疗敏感性, 将LOX活性抑制剂β-氨基丙腈(BAPN)与化疗药物联用, 可通过促进药物渗透、改善药物分布均匀性而提高化疗疗效. 新型小分子抑制剂如LOX/LOXL2双重抑制剂PXS-S1A, LOXL2特异抑制剂PXS-S2A及LOXL2/LOXL3双重抑制剂PXS-5153A, 显示可减弱肿瘤细胞增殖、迁移和血管新生能力, 提示可能成为放化疗增敏剂[74]. 干扰肿瘤细胞对硬度力学信号的感知应答是调控力学微环境的另一途径, 通过抑制integrin整合素家族、FAK、Rho相关激酶(Rho-associated kinase, ROCK)和YAP/TAZ介导的硬度传导信号可能逆转肿瘤耐药[75]. 目前一些靶向整合素的单抗药物如单英妥木单抗(Intetumumab)、阿比妥珠单抗(Abituzumab)和小分子抑制剂如E-7820、ATN-161等已进入临床试验阶段[76]. 值得注意的是, 阿比妥珠单抗联合化疗在治疗转移性结直肠癌Ⅰ期临床试验中展示出良好安全性和耐受性, 尽管Ⅱ期临床试验结果证实其总体疗效并未优于标准化疗方案, 但integrin αvβ6高表达患者可明显获益[77]. 提示基于integrin αvβ6表达对结直肠癌患者分层, 可能使靶向整合素药物在应用中获得更好的临床效果. 作为FAK抑制剂, 地法替尼(Defactinib)与RAF/MEK抑制剂VS-6766联用在RAS/RAF突变的实体瘤临床试验中取得突破性进展[78]. 消化系肿瘤临床前研究表明, 地法替尼与紫杉醇联用在治疗胰腺癌细胞和原位胰腺癌小鼠模型中具有协同作用[79], 提示抑制FAK可能增加化疗敏感性. 法舒地尔(Fasudil)能够改善脑血管痉挛, 近期研究发现法舒地尔能够抑制ROCK信号通路, 并提高小鼠胰腺癌吉西他滨和白蛋白紫杉醇化疗疗效[80]. 此外, 通过干预细胞骨架动力[81]、选择性剪切机制[82]和核刚度[83]等来减弱硬度力学信号,可能也有益于提高实体肿瘤治疗疗效. 因此, 靶向力学微环境逆转肿瘤放化疗抵抗新策略无疑为肿瘤放化疗增敏临床应用提供新希望.

## 6 展望

本文从肿瘤微环境缺氧、免疫抑制、代谢异常和基质硬度四个角度, 对其参与消化系统肿瘤放化疗抵抗及相关机制进行了归纳总结, 同时对靶向力学微环境逆转肿瘤放化疗抵抗临床前景进行了探讨, 显示基质硬度在肿瘤进展和放化疗抵抗中的重要作用. 然而, 微环境力学物理特征的研究目前较为有限, 尚有许多问题亟待解决, 如力学信号与微环境生化信号如何协同参与放化疗抵抗? 不同癌种力学信号调控放化疗抵抗机制是否存在共性? 关键力学感应分子筛查及干预对肿瘤放化疗抵抗的逆转效果? 力学信号主要通过改变何种肿瘤恶性特征而影响治疗疗效? 此外, 硬度关联体内外理想模型的匮乏同样制约相关机制的深入开展, 随着三维类器官模型, 激光捕获微切割, 单细胞多组学测序及人工智能等前沿技术的进展, 鉴定相同癌种不同局部微环境特征, 及不同癌种共性微环境特征成为可能, 有望对临床肿瘤放化疗抵抗逆转带来突破性改变.

## 7 参考文献


1 Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 359-376 [PMID: 29700396 DOI: 10.1038/s41568-018-0006-7]
2 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]
3 Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov* 2021; 11: 933-959 [PMID: 33811125 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808]
4 Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 610-621 [PMID: 28676700 DOI: 10.1038/nrm.2017.53]
5 Sakthivel KM, Hariharan S. Regulatory players of DNA damage repair mechanisms: Role in Cancer Chemoresistance. *Biomed Pharmacother* 2017; 93: 1238-1245 [PMID: 28738540 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.035]
6 Qiu GZ, Jin MZ, Dai JX, Sun W, Feng JH, Jin WL. Reprogramming of the Tumor in the Hypoxic Niche: The Emerging Concept and Associated Therapeutic Strategies. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38: 669-686 [PMID: 28602395 DOI: 10.1016/j.tips.2017.05.002]
7 Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21: 268-283 [PMID: 32144406 DOI: 10.1038/s41580-020-0227-y]
8 Cowman SJ, Koh MY. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment. *Trends Cancer* 2022; 8: 28-42 [PMID: 34743924 DOI: 10.1016/j.trecan.2021.10.004]
9 Tiwari A, Tashiro K, Dixit A, Soni A, Vogel K, Hall B, Shafqat I, Slaughter J, Param N, Le A, Saunders E, Paithane U, Garcia G, Campos AR, Zettervall J, Carlson M, Starr TK, Marahrens Y, Deshpande AJ, Commisso C, Provenzano PP, Bagchi A. Loss of HIF1A From Pancreatic Cancer Cells Increases Expression of PPP1R1B and Degradation of p53 to Promote Invasion and Metastasis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1882-1897.e5 [PMID: 32768595 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.046]
10 Cui CP, Wong CC, Kai AK, Ho DW, Lau EY, Tsui YM, Chan LK, Cheung TT, Chok KS, Chan ACY, Lo RC, Lee JM, Lee TK, Ng IOL. SENP1 promotes hypoxia-induced cancer stemness by HIF-1α deSUMOylation and SENP1/HIF-1α positive feedback loop. *Gut* 2017; 66: 2149-2159 [PMID: 28258134 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313264]
11 Yuen VW, Wong CC. Hypoxia-inducible factors and innate immunity in liver cancer. *J Clin Invest* 2020; 130: 5052-5062 [PMID: 32750043 DOI: 10.1172/JCI137553]
12 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: coupling glucose metabolism and redox regulation with induction of the breast cancer stem cell phenotype. *EMBO J* 2017; 36: 252-259 [PMID: 28007895 DOI: 10.15252/embj.201695204]
13 Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, Shu Y. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer* 2019; 18: 157 [PMID: 31711497 DOI: 10.1186/s12943-019-1089-9]
14 Hang Q, Zeng L, Wang L, Nie L, Yao F, Teng H, Deng Y, Yap S, Sun Y, Frank SJ, Chen J, Ma L. Non-canonical function of DGCR8 in DNA double-strand break repair signaling and tumor radioresistance. *Nat Commun* 2021; 12: 4033 [PMID: 34188037 DOI: 10.1038/s41467-021-24298-z]
15 Huan L, Guo T, Wu Y, Xu L, Huang S, Xu Y, Liang L, He X. Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response. *Mol Cancer* 2020; 19: 11 [PMID: 31964396 DOI: 10.1186/s12943-019-1122-z]
16 Chen F, Xu B, Li J, Yang X, Gu J, Yao X, Sun X. Hypoxic tumour cell-derived exosomal miR-340-5p promotes radioresistance of oesophageal squamous cell carcinoma via KLF10. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 38 [PMID: 33485367 DOI: 10.1186/s13046-021-01834-9]
17 Zhao Y. RECQL4 Modulates MDR1 Expression and Chemoresistance-Response. *Cancer Res* 2016; 76: 7291 [PMID: 27923826 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2638]
18 Wang M, Liu H, Zhang X, Zhao W, Lin X, Zhang F, Li D, Xu C, Xie F, Wu Z, Yang Q, Li X. Lack of MOF Decreases Susceptibility to Hypoxia and Promotes Multidrug Resistance in Hepatocellular Carcinoma via HIF-1α. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 718707 [PMID: 34540836 DOI: 10.3389/fcell.2021.718707]
19 Maddika S, Ande SR, Panigrahi S, Paranjothy T, Weglarczyk K, Zuse A, Eshraghi M, Manda KD, Wiechec E, Los M. Cell survival, cell death and cell cycle pathways are interconnected: implications for cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2007; 10: 13-29 [PMID: 17303468 DOI: 10.1016/j.drup.2007.01.003]
20 Rohwer N, Dame C, Haugstetter A, Wiedenmann B, Detjen K, Schmitt CA, Cramer T. Hypoxia-inducible factor 1alpha determines gastric cancer chemosensitivity via modulation of p53 and NF-kappaB. *PLoS One* 2010; 5: e12038 [PMID: 20706634 DOI: 10.1371/journal.pone.0012038]
21 Xu P, Zhang Y, Ge F, Zhang F, He X, Gao X. Modulation of Tumor Microenvironment to Enhance Radiotherapy Efficacy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Inhibiting Carbonic Anhydrase IX. *Front Oncol* 2021; 11: 637252 [PMID: 34249682 DOI: 10.3389/fonc.2021.637252]
22 Feng M, Jin JQ, Xia L, Xiao T, Mei S, Wang X, Huang X, Chen J, Liu M, Chen C, Rafi S, Zhu AX, Feng YX, Zhu D. Pharmacological inhibition of β-catenin/BCL9 interaction overcomes resistance to immune checkpoint blockades by modulating $T_{reg}$ cells. *Sci Adv* 2019; 5: eaau5240 [PMID: 31086813 DOI: 10.1126/sciadv.aau5240]
23 Ning T, Li J, He Y, Zhang H, Wang X, Deng T, Liu R, Li H, Bai M, Fan Q, Zhu K, Ying G, Ba Y. Exosomal miR-208b related with oxaliplatin resistance promotes Treg expansion in colorectal cancer. *Mol Ther* 2021; 29: 2723-2736 [PMID: 33905821 DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.04.028]
24 Napolitano M, D'Alterio C, Cardone E, Trotta AM, Pecori B, Rega D, Pace U, Scala D, Scognamiglio G, Tatangelo F,

Cacciapuoti C, Pacelli R, Delrio P, Scala S. Peripheral myeloid-derived suppressor and T regulatory PD-1 positive cells predict response to neoadjuvant short-course radiotherapy in rectal cancer patients. *Oncotarget* 2015; 6: 8261-8270 [PMID: 25823653 DOI: 10.18632/oncotarget.3014]

25 He Z, Chen D, Wu J, Sui C, Deng X, Zhang P, Chen Z, Liu D, Yu J, Shi J, Li G, Yao X. Yes associated protein 1 promotes resistance to 5-fluorouracil in gastric cancer by regulating GLUT3-dependent glycometabolism reprogramming of tumor-associated macrophages. *Arch Biochem Biophys* 2021; 702: 108838 [PMID: 33727040 DOI: 10.1016/j.abb.2021.108838]

26 Chen H, Yao J, Bao R, Dong Y, Zhang T, Du Y, Wang G, Ni D, Xun Z, Niu X, Ye Y, Li HB. Cross-talk of four types of RNA modification writers defines tumor microenvironment and pharmacogenomic landscape in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2021; 20: 29 [PMID: 33557837 DOI: 10.1186/s12943-021-01322-w]

27 Wu J, Gao W, Tang Q, Yu Y, You W, Wu Z, Fan Y, Zhang L, Wu C, Han G, Zuo X, Zhang Y, Chen Z, Ding W, Li X, Lin F, Shen H, Tang J, Zhang Y, Wang X. M2 Macrophage-Derived Exosomes Facilitate HCC Metastasis by Transferring $\alpha_M$ $\beta_2$ Integrin to Tumor Cells. *Hepatology* 2021; 73: 1365-1380 [PMID: 32594528 DOI: 10.1002/hep.31432]

28 Xin L, Zhou LQ, Liu C, Zeng F, Yuan YW, Zhou Q, Li SH, Wu Y, Wang JL, Wu DZ, Lu H. Transfer of LncRNA CRNDE in TAM-derived exosomes is linked with cisplatin resistance in gastric cancer. *EMBO Rep* 2021; 22: e52124 [PMID: 34647680 DOI: 10.15252/embr.202052124]

29 Binenbaum Y, Fridman E, Yaari Z, Milman N, Schroeder A, Ben David G, Shlomi T, Gil Z. Transfer of miRNA in Macrophage-Derived Exosomes Induces Drug Resistance in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res* 2018; 78: 5287-5299 [PMID: 30042153 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0124]

30 Halbrook CJ, Pontious C, Kovalenko I, Lapienyte L, Dreyer S, Lee HJ, Thurston G, Zhang Y, Lazarus J, Sajjakulnukit P, Hong HS, Kremer DM, Nelson BS, Kemp S, Zhang L, Chang D, Biankin A, Shi J, Frankel TL, Crawford HC, Morton JP, Pasca di Magliano M, Lyssiotis CA. Macrophage-Released Pyrimidines Inhibit Gemcitabine Therapy in Pancreatic Cancer. *Cell Metab* 2019; 29: 1390-1399.e6 [PMID: 30827862 DOI: 10.1016/j.cmet.2019.02.001]

31 Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 485-498 [PMID: 33526920 DOI: 10.1038/s41577-020-00490-y]

32 Wang Y, Ding Y, Guo N, Wang S. MDSCs: Key Criminals of Tumor Pre-metastatic Niche Formation. *Front Immunol* 2019; 10: 172 [PMID: 30792719 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00172]

33 Leonard W, Dufait I, Schwarze JK, Law K, Engels B, Jiang H, Van den Berge D, Gevaert T, Storme G, Verovski V, Breckpot K, De Ridder M. Myeloid-derived suppressor cells reveal radioprotective properties through arginase-induced l-arginine depletion. *Radiother Oncol* 2016; 119: 291-299 [PMID: 26874542 DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.014]

34 Liu Z, Xie Y, Xiong Y, Liu S, Qiu C, Zhu Z, Mao H, Yu M, Wang X. TLR 7/8 agonist reverses oxaliplatin resistance in colorectal cancer via directing the myeloid-derived suppressor cells to tumoricidal M1-macrophages. *Cancer Lett* 2020; 469: 173-185 [PMID: 31629935 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.020]

35 Lin Y, Cai Q, Chen Y, Shi T, Liu W, Mao L, Deng B, Ying Z, Gao Y, Luo H, Yang X, Huang X, Shi Y, He R. CAFs shape myeloid-derived suppressor cells to promote stemness of intrahepatic cholangiocarcinoma through 5-lipoxygenase. *Hepatology* 2022; 75: 28-42 [PMID: 34387870 DOI: 10.1002/hep.32099]

36 Bergers G, Fendt SM. The metabolism of cancer cells during metastasis. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 162-180 [PMID: 33462499 DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2]

37 Ippolito L, Morandi A, Giannoni E, Chiarugi P. Lactate: A Metabolic Driver in the Tumour Landscape. *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 153-166 [PMID: 30473428 DOI: 10.1016/j.tibs.2018.10.011]

38 Graziano F, Ruzzo A, Giacomini E, Ricciardi T, Aprile G, Loupakis F, Lorenzini P, Ongaro E, Zoratto F, Catalano V, Sarti D, Rulli E, Cremolini C, De Nictolis M, De Maglio G, Falcone A, Fiorentini G, Magnani M. Glycolysis gene expression analysis and selective metabolic advantage in the clinical progression of colorectal cancer. *Pharmacogenomics J* 2017; 17: 258-264 [PMID: 26927284 DOI: 10.1038/tpj.2016.13]

39 Shi T, Ma Y, Cao L, Zhan S, Xu Y, Fu F, Liu C, Zhang G, Wang Z, Wang R, Lu H, Lu B, Chen W, Zhang X. B7-H3 promotes aerobic glycolysis and chemoresistance in colorectal cancer cells by regulating HK2. *Cell Death Dis* 2019; 10: 308 [PMID: 30952834 DOI: 10.1038/s41419-019-1549-6]

40 DeWaal D, Nogueira V, Terry AR, Patra KC, Jeon SM, Guzman G, Au J, Long CP, Antoniewicz MR, Hay N. Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma and sensitizes to metformin. *Nat Commun* 2018; 9: 446 [PMID: 29386513 DOI: 10.1038/s41467-017-02733-4]

41 Yang X, Lu Y, Hang J, Zhang J, Zhang T, Huo Y, Liu J, Lai S, Luo D, Wang L, Hua R, Lin Y. Lactate-Modulated Immunosuppression of Myeloid-Derived Suppressor Cells Contributes to the Radioresistance of Pancreatic Cancer. *Cancer Immunol Res* 2020; 8: 1440-1451 [PMID: 32917658 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0111]

42 Wong CC, Xu J, Bian X, Wu JL, Kang W, Qian Y, Li W, Chen H, Gou H, Liu D, Yat Luk ST, Zhou Q, Ji F, Chan LS, Shirasawa S, Sung JJ, Yu J. In Colorectal Cancer Cells With Mutant KRAS, SLC25A22-Mediated Glutaminolysis Reduces DNA Demethylation to Increase WNT Signaling, Stemness, and Drug Resistance. *Gastroenterology* 2020; 159: 2163-2180.e6 [PMID: 32814111 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.016]

43 Bacci M, Lorito N, Smiriglia A, Morandi A. Fat and Furious: Lipid Metabolism in Antitumoral Therapy Response and Resistance. *Trends Cancer* 2021; 7: 198-213 [PMID: 33281098 DOI: 10.1016/j.trecan.2020.10.004]

44 He W, Liang B, Wang C, Li S, Zhao Y, Huang Q, Liu Z, Yao Z, Wu Q, Liao W, Zhang S, Liu Y, Xiang Y, Liu J, Shi M. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer. *Oncogene* 2019; 38: 4637-4654 [PMID: 30742067 DOI: 10.1038/s41388-019-0747-0]

45 Lang X, Green MD, Wang W, Yu J, Choi JE, Jiang L, Liao P, Zhou J, Zhang Q, Dow A, Saripalli AL, Kryczek I, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Stone EM, Georgiou G, Cieslik M, Wahl DR, Morgan MA, Chinnaiyan AM, Lawrence TS, Zou W. Radiotherapy and Immunotherapy Promote Tumoral Lipid Oxidation and Ferroptosis via Synergistic Repression of SLC7A11. *Cancer Discov* 2019; 9: 1673-1685 [PMID: 31554642 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0338]

46 Feng L, Zhao K, Sun L, Yin X, Zhang J, Liu C, Li B. SLC7A11 regulated by NRF2 modulates esophageal squamous cell carcinoma radiosensitivity by inhibiting ferroptosis. *J Transl Med* 2021; 19: 367 [PMID: 34446045 DOI: 10.1186/s12967-021-03042-7]

47 Xiong G, Liu C, Yang G, Feng M, Xu J, Zhao F, You L, Zhou L, Zheng L, Hu Y, Wang X, Zhang T, Zhao Y. Long noncoding RNA GSTM3TV2 upregulates LAT2 and OLR1 by competitively sponging let-7 to promote gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 97 [PMID: 31514732 DOI: 10.1186/s13045-019-0777-7]

48 Yang M, Wu X, Hu J, Wang Y, Wang Y, Zhang L, Huang W, Wang X, Li N, Liao L, Chen M, Xiao N, Dai Y, Liang H, Huang W, Yuan L, Pan H, Li L, Chen L, Liu L, Liang L, Guan J. COMMD10 inhibits HIF1α/CP loop to enhance ferroptosis and radiosensitivity by disrupting Cu-Fe balance in hepatocellular

carcinoma. *J Hepatol* 2022 [PMID: 35101526 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.009]
49 Fernández-Sánchez ME, Barbier S, Whitehead J, Béalle G, Michel A, Latorre-Ossa H, Rey C, Fouassier L, Claperon A, Brullé L, Girard E, Servant N, Rio-Frio T, Marie H, Lesieur S, Housset C, Gennisson JL, Tanter M, Ménager C, Fre S, Robine S, Farge E. Mechanical induction of the tumorigenic β-catenin pathway by tumour growth pressure. *Nature* 2015; 523: 92-95 [PMID: 25970250 DOI: 10.1038/nature14329]
50 Mitchell MJ, Jain RK, Langer R. Engineering and physical sciences in oncology: challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 659-675 [PMID: 29026204 DOI: 10.1038/nrc.2017.83]
51 DuFort CC, DelGiorno KE, Hingorani SR. Mounting Pressure in the Microenvironment: Fluids, Solids, and Cells in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2016; 150: 1545-1557.e2 [PMID: 27072672 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.040]
52 Dong Y, Zheng Q, Wang Z, Lin X, You Y, Wu S, Wang Y, Hu C, Xie X, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wu W, Liu Y, Ren Z, Chen R, Cui J. Higher matrix stiffness as an independent initiator triggers epithelial-mesenchymal transition and facilitates HCC metastasis. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 112 [PMID: 31703598 DOI: 10.1186/s13045-019-0795-5]
53 Wu S, Zheng Q, Xing X, Dong Y, Wang Y, You Y, Chen R, Hu C, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wang Z, Xue T, Ren Z, Cui J. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 99 [PMID: 29728125 DOI: 10.1186/s13046-018-0761-z]
54 Wu S, Xing X, Wang Y, Zhang X, Li M, Wang M, Wang Z, Chen J, Gao D, Zhao Y, Chen R, Ren Z, Zhang K, Cui J. The pathological significance of LOXL2 in pre-metastatic niche formation of HCC and its related molecular mechanism. *Eur J Cancer* 2021; 147: 63-73 [PMID: 33618200 DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.011]
55 You Y, Zheng Q, Dong Y, Xie X, Wang Y, Wu S, Zhang L, Wang Y, Xue T, Wang Z, Chen R, Wang Y, Cui J, Ren Z. Matrix stiffness-mediated effects on stemness characteristics occurring in HCC cells. *Oncotarget* 2016; 7: 32221-32231 [PMID: 27050147 DOI: 10.18632/oncotarget.8515]
56 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]
57 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]
58 Xing X, Wang Y, Zhang X, Gao X, Li M, Wu S, Zhao Y, Chen J, Gao D, Chen R, Ren Z, Zhang K, Cui J. Matrix stiffness-mediated effects on macrophages polarization and their LOXL2 expression. *FEBS J* 2021; 288: 3465-3477 [PMID: 32964626 DOI: 10.1111/febs.15566]
59 Nicolas-Boluda A, Vaquero J, Vimeux L, Guilbert T, Barrin S, Kantari-Mimoun C, Ponzo M, Renault G, Deptula P, Pogoda K, Bucki R, Cascone I, Courty J, Fouassier L, Gazeau F, Donnadieu E. Tumor stiffening reversion through collagen crosslinking inhibition improves T cell migration and anti-PD-1 treatment. *Elife* 2021; 10 [PMID: 34106045 DOI: 10.7554/eLife.58688]
60 Mohammadi H, Sahai E. Mechanisms and impact of altered tumour mechanics. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 766-774 [PMID: 29950570 DOI: 10.1038/s41556-018-0131-2]
61 Schrader J, Gordon-Walker TT, Aucott RL, van Deemter M, Quaas A, Walsh S, Benten D, Forbes SJ, Wells RG, Iredale JP. Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2011; 53: 1192-1205 [PMID: 21442631 DOI: 10.1002/hep.24108]
62 Gao X, Qiao X, Xing X, Huang J, Qian J, Wang Y, Zhang Y, Zhang X, Li M, Cui J, Yang Y. Matrix Stiffness-Upregulated MicroRNA-17-5p Attenuates the Intervention Effects of Metformin on HCC Invasion and Metastasis by Targeting the PTEN/PI3K/Akt Pathway. *Front Oncol* 2020; 10: 1563 [PMID: 32974191 DOI: 10.3389/fonc.2020.01563]
63 Rice AJ, Cortes E, Lachowski D, Cheung BCH, Karim SA, Morton JP, Del Río Hernández A. Matrix stiffness induces epithelial-mesenchymal transition and promotes chemoresistance in pancreatic cancer cells. *Oncogenesis* 2017; 6: e352 [PMID: 28671675 DOI: 10.1038/oncsis.2017.54]
64 Liu C, Liu Y, Xie HG, Zhao S, Xu XX, Fan LX, Guo X, Lu T, Sun GW, Ma XJ. Role of three-dimensional matrix stiffness in regulating the chemoresistance of hepatocellular carcinoma cells. *Biotechnol Appl Biochem* 2015; 62: 556-562 [PMID: 25274163 DOI: 10.1002/bab.1302]
65 Goudar VS, Koduri MP, Ta YN, Chen Y, Chu LA, Lu LS, Tseng FG. Impact of a Desmoplastic Tumor Microenvironment for Colon Cancer Drug Sensitivity: A Study with 3D Chimeric Tumor Spheroids. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021; 13: 48478-48491 [PMID: 34633791 DOI: 10.1021/acsami.1c18249]
66 Deng M, Lin J, Nowsheen S, Liu T, Zhao Y, Villalta PW, Sicard D, Tschumperlin DJ, Lee S, Kim J, Lou Z. Extracellular matrix stiffness determines DNA repair efficiency and cellular sensitivity to genotoxic agents. *Sci Adv* 2020; 6 [PMID: 32917705 DOI: 10.1126/sciadv.abb2630]
67 Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther* 2021; 221: 107753 [PMID: 33259885 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753]
68 Hu M, Huang L. Strategies targeting tumor immune and stromal microenvironment and their clinical relevance. *Adv Drug Deliv Rev* 2022; 183: 114137 [PMID: 35143893 DOI: 10.1016/j.addr.2022.114137]
69 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]
70 Peng C, Liu J, Yang G, Li Y. Lysyl oxidase activates cancer stromal cells and promotes gastric cancer progression: quantum dot-based identification of biomarkers in cancer stromal cells. *Int J Nanomedicine* 2018; 13: 161-174 [PMID: 29343955 DOI: 10.2147/IJN.S143871]
71 Wei B, Zhou X, Liang C, Zheng X, Lei P, Fang J, Han X, Wang L, Qi C, Wei H. Human colorectal cancer progression correlates with LOX-induced ECM stiffening. *Int J Biol Sci* 2017; 13: 1450-1457 [PMID: 29209148 DOI: 10.7150/ijbs.21230]
72 Ma W, Li T, Wu S, Li J, Wang X, Li H. LOX and ACSL5 as potential relapse markers for pancreatic cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 787-798 [PMID: 30712446 DOI: 10.1080/15384047.2018.1564565]
73 Le Calvé B, Griveau A, Vindrieux D, Maréchal R, Wiel C, Svrcek M, Gout J, Azzi L, Payen L, Cros J, de la Fouchardière C, Dubus P, Guitton J, Bartholin L, Bachet JB, Bernard D. Lysyl oxidase family activity promotes resistance of pancreatic ductal adenocarcinoma to chemotherapy by limiting the intratumoral anticancer drug distribution. *Oncotarget* 2016; 7: 32100-32112 [PMID: 27050073 DOI: 10.18632/oncotarget.8527]
74 Ye M, Song Y, Pan S, Chu M, Wang ZW, Zhu X. Evolving roles of lysyl oxidase family in tumorigenesis and cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2020; 215: 107633 [PMID: 32693113 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107633]
75 Lampi MC, Reinhart-King CA. Targeting extracellular matrix

stiffness to attenuate disease: From molecular mechanisms to clinical trials. *Sci Transl Med* 2018; 10 [PMID: 29298864 DOI: 10.1126/scitranslmed.aao0475]
76 Xiong J, Yan L, Zou C, Wang K, Chen M, Xu B, Zhou Z, Zhang D. Integrins regulate stemness in solid tumor: an emerging therapeutic target. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 177 [PMID: 34715893 DOI: 10.1186/s13045-021-01192-1]
77 Élez E, Kocáková I, Höhler T, Martens UM, Bokemeyer C, Van Cutsem E, Melichar B, Smakal M, Csőszi T, Topuzov E, Orlova R, Tjulandin S, Rivera F, Straub J, Bruns R, Quaratino S, Tabernero J. Abituzumab combined with cetuximab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomised phase I/II POSEIDON trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 132-140 [PMID: 25319061 DOI: 10.1093/annonc/mdu474]
78 Guo C, Chénard-Poirier M, Roda D, de Miguel M, Harris SJ, Candilejo IM, Sriskandarajah P, Xu W, Scaranti M, Constantinidou A, King J, Parmar M, Turner AJ, Carreira S, Riisnaes R, Finneran L, Hall E, Ishikawa Y, Nakai K, Tunariu N, Basu B, Kaiser M, Lopez JS, Minchom A, de Bono JS, Banerji U. Intermittent schedules of the oral RAF-MEK inhibitor CH5126766/VS-6766 in patients with RAS/RAF-mutant solid tumours and multiple myeloma: a single-centre, open-label, phase 1 dose-escalation and basket dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1478-1488 [PMID: 33128873 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30464-2]
79 Le Large TYS, Bijlsma MF, El Hassouni B, Mantini G, Lagerweij T, Henneman AA, Funel N, Kok B, Pham TV, de Haas R, Morelli L, Knol JC, Piersma SR, Kazemier G, van Laarhoven HWM, Giovannetti E, Jimenez CR. Focal adhesion kinase inhibition synergizes with nab-paclitaxel to target pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 91 [PMID: 33750427 DOI: 10.1186/s13046-021-01892-z]
80 Vennin C, Chin VT, Warren SC, Lucas MC, Herrmann D, Magenau A, Melenec P, Walters SN, Del Monte-Nieto G, Conway JR, Nobis M, Allam AH, McCloy RA, Currey N, Pinese M, Boulghourjian A, Zaratzian A, Adam AA, Heu C, Nagrial AM, Chou A, Steinmann A, Drury A, Froio D, Giry-Laterriere M, Harris NL, Phan T, Jain R, Weninger W, McGhee EJ, Whan R, Johns AL, Samra JS, Chantrill L, Gill AJ, Kohonen-Corish M, Harvey RP, Biankin AV; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative (APGI), Evans TR, Anderson KI, Grey ST, Ormandy CJ, Gallego-Ortega D, Wang Y, Samuel MS, Sansom OJ, Burgess A, Cox TR, Morton JP, Pajic M, Timpson P. Transient tissue priming via ROCK inhibition uncouples pancreatic cancer progression, sensitivity to chemotherapy, and metastasis. *Sci Transl Med* 2017; 9 [PMID: 28381539 DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8504]
81 Parri M, Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Commun Signal* 2010; 8: 23 [PMID: 20822528 DOI: 10.1186/1478-811X-8-23]
82 Bordeleau F, Califano JP, Negrón Abril YL, Mason BN, LaValley DJ, Shin SJ, Weiss RS, Reinhart-King CA. Tissue stiffness regulates serine/arginine-rich protein-mediated splicing of the extra domain B-fibronectin isoform in tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 8314-8319 [PMID: 26106154 DOI: 10.1073/pnas.1505421112]
83 Wang N, Tytell JD, Ingber DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 75-82 [PMID: 19197334 DOI: 10.1038/nrm2594]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

## 书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年4月28日; 30(8): 349-355

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.349

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

基础研究 BASIC RESEARCH

# 胃癌中miR-720表达的预后价值及其对肿瘤进展的调控作用

陈 瑛

**陈瑛,** 浙江省诸暨市中心医院消化内科 浙江省诸暨市 311899

陈瑛, 本科, 副主任医师, 研究方向为消化内科.

**作者贡献分布:** 此课题由陈瑛设计; 研究过程由陈瑛完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈瑛完成; 数据分析由陈瑛完成; 本论文写作由陈瑛完成.

**通讯作者:** 陈瑛, 本科, 副主任医师, 311899, 诸暨市朱公路98号, 浙江省诸暨市中心医院消化内科. chenjsina@163.com

**收稿日期:** 2021-12-17
**修回日期:** 2022-01-20
**接受日期:** 2022-04-06
**在线出版日期:** 2022-04-28

## Role of miR-720 in prognosis and progression of gastric cancer

Ying Chen

**Ying Chen,** Department of GI Medicine, Zhuji Central Hospital, Zhuji 311899, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Ying Chen, Undergraduate, Deputy Chief Physician, Department of GI Medicine, Zhuji Central Hospital, No. 98 Zhugong Road, Zhuji 311899, Zhejiang Province, China. chenjsina@163.com

**Received:** 2021-12-17
**Revised:** 2022-01-20
**Accepted:** 2022-04-06
**Published online:** 2022-04-28

## Abstract

### BACKGROUND

Gastric cancer is a common malignant tumor of the digestive system with a high incidence and poor prognosis. Due to the lack of effective markers, patients are always diagnosed at an advanced stage and miss the best chance for treatment. The function of miR-720 in other malignancies has been widely reported, but its specific role in the development of gastric cancer remains unknown.

### AIM

To evaluate the value of miR-720 in the prognosis and tumor progression of gastric cancer, by analyzing its expression level and biological effect in gastric cancer.

### METHODS

The expression level of miR-720 was analyzed by real-time quantitative PCR, the prognostic value of miR-720 was evaluated by Kaplan-Meier and Cox regression analysis, and the proliferation, metastasis, and invasion of gastric cancer cells with down-regulated expression of miR-720 were analyzed by CCK-8 and Transwell assays.

### RESULTS

The expression of miR-720 was down-regulated in gastric cancer tissues and cell lines, which was significantly associated with TNM stage and poor prognosis of patients ($P < 0.05$). MiR-720 expression and TNM stage were identified as independent prognostic factors for gastric cancer, and down-regulated expression of miR-720 promoted the proliferation, metastasis, and invasion of gastric cancer cells.

### CONCLUSION

MiR-720 may be involved in the progression of gastric cancer and provide a new therapeutic target for the treatment of this malignancy.

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

**Key Words:** MiR-720; Gastric cancer; Prognosis; Tumor progression

**Citation:** Chen Y. Role of miR-720 in prognosis and progression of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(8): 349-355

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/349.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.349

## 摘要

### 背景

胃癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 具有发病率高, 预后差等特点. 由于缺少有效的标志物, 患者常确诊于晚期, 错过最佳治疗时机. miR-720在其他恶性肿瘤中的功能已被广泛报道, 但其在胃癌发展中的具体作用尚不清楚.

### 目的

通过检测miR-720在胃癌中的表达水平,及其生物学功能, 评估miR-720在胃癌预后及肿瘤进展中的价值.

### 方法

实时荧光定量PCR(qRT-PCR)分析miR-720的表达水平, 采用Kaplan-Meier和Cox分析miR-720的预后价值, 通过细胞转染过表达或敲低miR-720的表达水平, 并通过CCK-8(Cell counting kit)和Transwell实验分析胃癌细胞的增殖、转移和侵袭能力.

### 结果

miR-720在胃癌组织和细胞系中表达下调, 且与患者TNM分期和不良预后显著相关($P$<0.05). miR-720和患者TNM分期可作为胃癌的独立预后因子, 且miR-720的下调表达促进胃癌细胞的增殖、转移和侵袭能力.

### 结论

miR-720可能参与胃癌的进展过程并与患者的不良预后密切相关, 为胃癌的治疗提供新的治疗靶点和治疗策略.

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

**关键词:** miR-720; 胃癌; 预后; 肿瘤进展

**核心提要:** miR-720在胃癌中的下调表达, 与肿瘤的恶性进展及患者的不良预后密切相关. 此外, miR-720可充当胃癌的肿瘤抑制因子, 一直胃癌的细胞增殖、迁移及侵袭过程. miR-720可作为胃癌有效的生物标志物及潜在的治疗靶点.

**文献来源:** 陈瑛. 胃癌中miR-720表达的预后价值及其对肿瘤进展的调控作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 349-355
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/349.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.349

## 0 引言

胃癌是全球范围的常见恶性肿瘤, 近年来, 胃癌发病率有所下降, 但死亡率仍处于较高水平[1,2]. 由于早期症状无特异性, 明显症状多出现于晚期胃癌, 大部分胃癌患者也因此确诊于进展期, 恶性程度更高, 出现病变转移是胃癌患者常见的致死原因[3]. 因此, 探究胃癌进展相关的分子标志物对提高胃癌生存率有重要意义. 胃癌的发生发展是多基因异常引起的渐进性过程, 之前有研究报道了在胃癌发生发展中其作用的分子标志物有很多. 如阿片类结合蛋白/细胞粘附分子样基因(opioid binding protein/cell adhesion molecule-like, OPCML)可以作为胃癌的独立预后因子, 对胃癌细胞活力、凋亡及肿瘤发展过程中有重要作用[4].

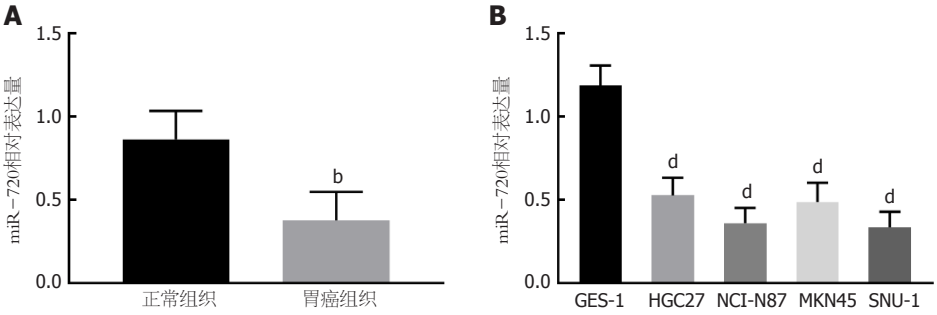
近年来, microRNA(miRNA)在肿瘤发生发展及预后中的作用逐渐成为研究热点. miRNA是一系列由20-24个核苷酸组成的内源性非编码RNA, 其通过与蛋白编码基因mRNA结合, 在转录后水平抑制基因表达, 进而调控机体的生长发育和疾病的发生过程[5]. 之前已有关于miRNA在胃癌及其他疾病发展过程中的研究发现, miRNA可以作为多种疾病的分子标志物, 为疾病的治疗提供新的治疗靶点. 例如, miR-129-5p能够通过调控HMGB1的表达抑制胃癌细胞增殖和上皮间质转化[6]. miR-520b能够通过靶向HDAC4抑制肺癌细胞的增殖[7]. 之前关于胃癌miRNA表达谱的研究中发现, miR-720在胃癌组织中显著下调[8], 且在其他肿瘤的研究中, 如乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌及肾细胞癌等, miR-720的上调或下调表达在肿瘤的进展或患者预后中有重要作用[9-12]. 但是, miR-720在胃癌中的下调表达是否会影响胃癌的发展过程, 以及miR-720在胃癌中的生物学功能还需要进一步探究.

因此, 本文通过实时荧光定量PCR(qRT-PCR)在胃癌组织及正常癌旁组织中的表达, 通过CCK-8及Transwell实验研究了miR-720在胃癌细胞增殖、转移及侵袭中的作用, 旨在为胃癌提供新的治疗策略和潜在的治疗靶点.

## 1 材料和方法

1.1 材料 本研究于2012-2014选取在诸暨市中心医院接受胃癌手术治疗的124名患者, 纳入标准如下: (1)患者确诊为胃癌且具有明显的手术指征; (2)患者未确诊其他恶性肿瘤或合并其他慢性疾病; (3)患者术前未接受任何形式抗癌治疗; (4)患者临床数据完整.

采集患者的胃癌组织及相应的正常癌旁组织(距离病灶区至少5 cm). 采集到的组织经至少两名病理学家确认, 并保存于液氮中, 用于后续实验. 通过5年电话随访或门诊复查获得患者在术后的生存信息. 所有患者均签署知情同意书, 伦理符合“赫尔辛基宣言”和“诸暨市中心医院伦理委员会宣言”准则(伦理学批件号: KZC20110531).




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i8.349 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1　miR-720在胃癌中的相对表达量**. A: miR-720在胃癌组织及正常癌旁组织中的表达水平, $^{b}P$<0.01与正常组织相比; B: miR-720在胃癌细胞系及正常细胞系中的表达水平, $^{d}P$<0.01与正常细胞洗GES-1相比.

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养与转染: 选择胃癌细胞系(HGC27、NCI-N87、MKN45及SNU-1)和正常胃粘膜细胞系(GES-1)探究miR-720在胃癌细胞中的表达及其生物学功能. 所选细胞系购自中国上海细胞研究所, 在含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基中, 于37 ℃, 5% $CO_2$人工培养箱中培养至对数生长期.

取两等份RPMI1640培养基分别与Lipofectamine 2000(Invitrogen, 美国)及实验载体包括miR-720类似物(miR-720 mimic, 5'-CGTCTCGCTGGGGCCTCCATTCAAGAGA-3')、miR-720抑制物(miR-720 inhibitor, 5'-TCTCTTGAATGGAGGCCCCAGCGAGAGCG-3')及相应的阴性对照(mimic NC、inhibitor NC)在室温下混合, 静置10 min. 而后将两份培养基等体积混匀, 室温下静置10 min. 弃去培养液, PBS清洗两次, 得到转染细胞.

1.2.2 总RNA提取及qRT-PCR: 使用TRIzol试剂(Invitrogen, 美国)分离胃癌组织及细胞中的总RNA, 并通过OD260/OD280测定其纯度. 之后将提取的RNA反转录为cDNA(TaKaRa反转录试剂盒, 美国). 通过qRT-PCR(Applied Biosystems 7500 Sequence检测系统)对miR-720的相对表达量进行分析(SYBR Premix Ex TaqTM试剂盒). PCR反应条件为5 ℃孵育2min后, 于95 ℃下变性5 s. 60 ℃退火反应10 s, 而后6延伸 10 s, 共40个循环. 分析过程以U6作为内参, 通过$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算得到miR-720的相对表达量.

1.2.3 CCK-8实验检测细胞增殖能力: 将培养至对数生长期的细胞接种至96孔细胞培养板上, 接种密度为$5\times10^3$个/孔. 将培养板放置在37 ℃, 5% $CO_2$培养箱中培养, 在培养0、24、48、72 h后, 向每孔中加入CCK-8溶液, 之后继续培养4 h. 培养结束后, 以酶标仪(Thermo Fisher Scientific)测定每孔在450 nm处的吸光值(OD450).

1.2.4 Transwell实验检测细胞转移、侵袭能力: 将转染后的细胞接种于Transwell上室, 接种的细胞密度为$2\times10^5$个/孔, 侵袭实验需提前包被基质胶. Transwell上室以无血清的血清培养基填充, 下室使用含有10%血清的培养基填充. 之后, 将培养板置于37 ℃, 5% $CO_2$培养箱中孵育48 h. 培养结束后, 将下室细胞固定, 结晶紫染色, 之后显微镜计数转移和侵袭的细胞数量, 评估细胞的转移和侵袭能力.

**统计学处理** 所有数据以mean±SD的形式表示, 使用SPSS 19.0和GraphPad Prism 5.0软件进行数据处理. 对组间差异分析采用Student's $t$ test及ANOVA, 通过$\chi^2$检验分析miR-720表达量与患者临床特征之间的相关性. 另外, 通过Kaplan-Meier法和log-rank检验对患者的生存率进行分析, 通过Cox多元回归分析对miR-720的预后价值进行了评估. 当$P$<0.05时认为具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 miR-720在胃癌组织和细胞系中表达显著下调 由qRT-PCR检测miR-720在胃癌组织和细胞系中的相对表达量发现, 与正常癌旁组织及正常胃粘膜细胞系(GES-1)相比, miR-720在胃癌组织和细胞系(HGC27、NCI-N87、MKN45、SNU-1)中的表达显著下调($P$<0.001, 图1). 选择NCI-N87和SNU-1作为细胞实验所用的细胞系.

2.2 miR-720表达量与患者TNM分期密切相关 以miR-720在胃癌组织中表达量的平均值(0.377)为分界点, 将124名胃癌患者分为两组, 其中miR-720低表达组包含68名患者, miR-720高表达组包含56名患者, 患者的临床特征如表1所示. 通过卡方分析发现, miR-720表达量与患者的TNM分期密切相关($P$ = 0.006), 与其他临床特征没有显著的相关性.

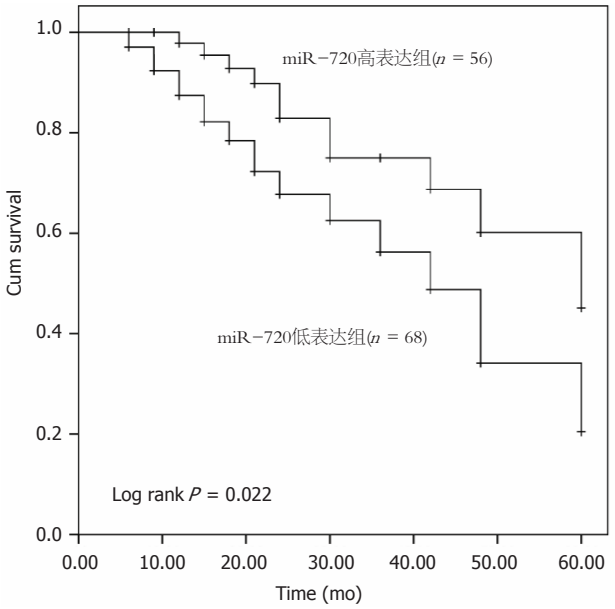
2.3 miR-720是胃癌独立的预后因子 通过5年电话随访获得患者的生存信息, 并绘制得到Kaplan-Meier生存曲

表 1　miR-720表达量与患者临床特征间的关系

| | 患者人数($n$ = 124) | miR-720低表达($n$ = 68) | miR-720高表达($n$ = 56) | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 年龄 | | | | |
| ≤50 | 65 | 36 | 29 | 0.624 |
| >50 | 59 | 32 | 27 | |
| 性别 | | | | |
| 男 | 67 | 33 | 34 | 0.788 |
| 女 | 57 | 35 | 22 | |
| 组织分化程度 | | | | |
| 中高程度分化 | 71 | 39 | 32 | 0.284 |
| 低度分化 | 53 | 29 | 24 | |
| TNM分期 | | | | |
| Ⅰ-Ⅱ | 70 | 29 | 41 | 0.006 |
| Ⅲ-Ⅳ | 54 | 39 | 15 | |
| 淋巴结转移 | | | | |
| 阴性 | 66 | 37 | 29 | 0.169 |
| 阳性 | 58 | 31 | 27 | |

表 2　患者临床特征及miR-720表达的Cox多元回归分析

| | HR | 95%CI | $P$值 |
|---|---|---|---|
| miR-720 | 2.452 | 1.192-5.044 | 0.015 |
| 年龄 | 1.122 | 0.583-2.159 | 0.73 |
| 性别 | 1.228 | 0.633-2.380 | 0.543 |
| 组织分化程度 | 1.412 | 0.678-2.944 | 0.357 |
| TNM分期 | 2.106 | 1.003-4.423 | 0.049 |
| 淋巴结转移 | 1.673 | 0.759-3.686 | 0.202 |



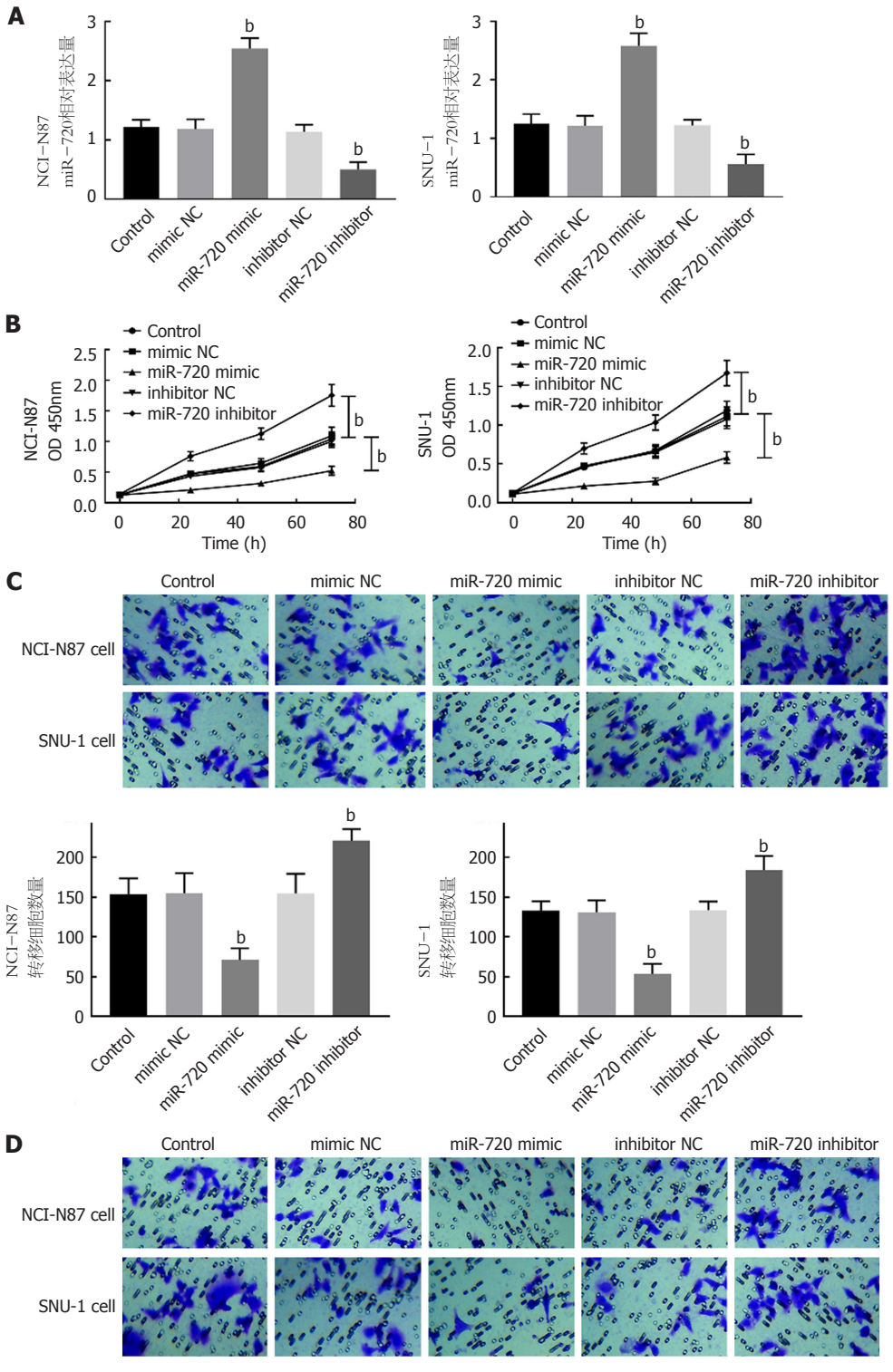

**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i8.349 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

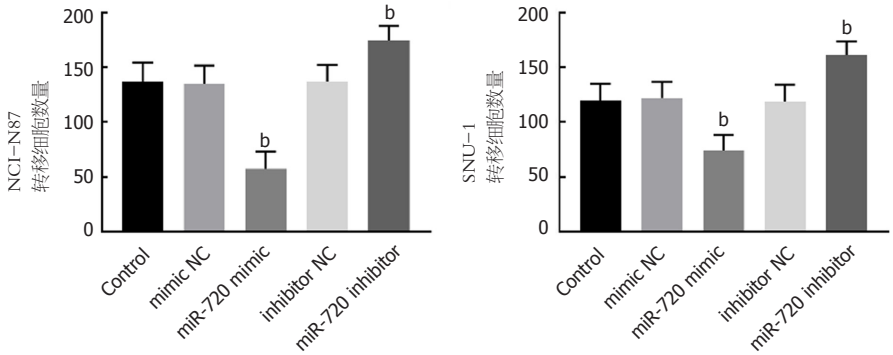
图 2　不同miR-720表达量胃癌患者Kaplan-Meier生存曲线.

线如图2所示. miR-720低表达的患者五年生存率显著低于miR-720高表达患者的生存率(Log rank $P$ = 0.022).

Cox多元回归分析结果证明, miR-720(HR = 2.452, 95%CI= 1.192-5.044, $P$ = 0.015)和TNM分期(HR = 2.106, 95%CI = 1.003-4.423, $P$ = 0.049)可以作为胃癌的独立预后因子(表2).

2.4 miR-720下调促进胃癌细胞增殖、转移及侵袭过程　通过转染miR-720 mimic、miR-720 inhibitor及相应的阴性对照, 调控miR-720在胃癌细胞中的表达. 在NCI-N87和SNU-1转染miR-720 mimic后, miR-720的表达量显著升高, 而miR-720 inhibitor的转染显著抑制了miR-720的表达量($P$<0.001, 图3A). 在miR-720上调的细胞中, 细胞的增殖能力受到抑制, 而miR-720的下调表达显著促进了胃癌细胞的增殖($P$<0.05, 图3B). 在Transwell检测细胞转移与侵袭的实验中发现, miR-720的上调表达对NCI-N87和SNU-1的转移和侵袭都有显著的抑制作用, 而miR-720的下调表达对二者的转移和侵袭有显著的促进作用($P$<0.001, 图3C和D).


A
NCI-N87 miR-720相对表达量
SNU-1 miR-720相对表达量
Control
mimic NC
miR-720 mimic
inhibitor NC
miR-720 inhibitor
B
NCI-N87 OD 450nm
SNU-1 OD 450nm
Time (h)
C
NCI-N87 cell
SNU-1 cell
NCI-N87 转移细胞数量
SNU-1 转移细胞数量
D




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i8.349 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 3　miR-720表达量对胃癌细胞增殖、转移及侵袭的影响**. A: 胃癌细胞转染对miR-720表达量的影响; B: 胃癌细胞增殖能力的变化; C: 胃癌细胞转移能力的变化; D: 胃癌细胞侵袭能力的变化. $^{b}P<0.01$与control组相比. Control: 对照组; mimic NC: 模拟物阴性对照; miR-720 mimic: miR-720模拟物; inhibitor NC: 抑制剂阴性对照; miR-720 inhibitor: miR-720抑制剂.

## 3 讨论

胃癌作为常见的恶性肿瘤之一, 其较高的发病率和死亡率威胁着人类的健康. 手术虽是胃癌治疗最常见最有效的手段, 但术后的复发和转移是胃癌不良预后的主要原因. 随着分子生物学的发展, 分子标志物的发现对理解肿瘤的发生发展过程, 寻找新的治疗策略有重要意义. 恶性肿瘤的发生与发展与维持机体细胞正常生长、分化过程基因的异常调控有关[13]. 之前已有报道多种miRNAs, 尤其是异常表达的miRNA, 在不同的肿瘤发生发展过程中具有重要作用[14-16]. 例如, 在胃癌中也有大量异常表达的miRNAs被证实可以作为胃癌的生物标志物, 如miR-539, miR-1179, miR-129-5p等, 这些miRNAs都参与了胃癌的进展, 且对胃癌细胞的增殖、转移和侵袭等过程具有重要影响[6,17,18]. 之前对miR-720的研究中发现, miR-720在多种肿瘤的进展中起重要作用, 如, miR-720通过靶向TWIST1抑制乳腺癌细胞的转移和侵袭[19]. miR-720还可以通过调控Rab35的表达促进宫颈癌细胞的转移[11]. 此外, miR-720对肿瘤患者的预后也具有重要的预测价值. 例如, 在结直肠癌中, miR-720的高表达可作为结直肠癌患者的不利预后因素, 并与肿瘤的恶化密切相关[10]. 胃癌miRNA表达谱中发现, miR-720在胃癌组织中表达与正常组织相比, 显著下调, 而对其在胃癌中的生物学功能及预后价值探讨不够[8].

本文对124名胃癌患者胃癌组织及正常癌旁组织中miR-720的表达进行分析发现, miR-720在胃癌组织中表达下调, 且miR-720的下调表达与患者的TNM分期密切相关, 这与之前报道结果一致[8]. miR-720下调表达的患者5年生存率较miR-720上调表达患者低, 且miR-720与TNM分期可作为胃癌的独立预后因子. 此外, 在胃癌细胞中, miR-720的下调表达对胃癌细胞的增殖、转移和侵袭有明显的促进作用, 反之, miR-720的上调表达能显著抑制胃癌细胞的增殖、转移和侵袭能力. 之前的研究中, 对miR-720的下游靶基因进行了广泛的报道, 揭示了miR-720调控不同肿瘤发生发展的潜在分子机制. 例如, 乳腺癌中, miR-720作为肿瘤抑制因子通过靶向TWIST1, 抑制乳腺癌细胞的侵袭与迁移过程, 进而阻碍肿瘤的进展过程[19]. miR-720在胶质瘤中的表达对TARSL2的表达具有显著的抑制作用, 且通过调控TARSL2促进胶质瘤细胞的增殖及迁移侵袭过程[20]. 因此, 对于miR-720在胃癌中发挥作用的分子机制的研究, 可视为本研究的进一步研究目标.

## 4 结论

综上所述, miR-720在胃癌中下调表达且与胃癌患者的不良预后密切相关. miR-720抑制胃癌细胞的增殖、转移和侵袭, 说明miR-720可能参与了胃癌的发展, 这为胃癌的治疗提供了新的潜在的治疗靶点. 但具体的分子机制还尚不清楚, 需要深入的研究实验.

## 文章亮点

### *实验背景*

miRNAs被认为是肿瘤有效的生物标志物, 调控肿瘤的进展, 预测患者的预后状态. 已有研究发现, miR-720在胃癌中异常表达, 且在多种人体恶性肿瘤华中具有调控作用. 但其对胃癌进展及预后的影响尚不清楚.

### *实验动机*

探讨miR-720在胃癌中的具体表达、临床价值及生物学功能, 为胃癌靶向治疗的研究提供潜在靶点及理论支持.

### *实验目标*

研究miR-720在胃癌组织及细胞系中的表达, 评估其在患者病情进展及生存状态中的价值. 并探讨其在肿瘤进

展相关的细胞过程中的作用.

### 实验方法

研究纳入124例胃癌患者, 比较患者正常组织与肿瘤组织中miR-720的表达水平, 并患者临床病理特征及生存状况与miR-720表达的相关性评估miR-720在胃癌进展中的临床价值. 通过细胞转染调控miR-720的表达, 通过细胞增殖及迁移侵袭实验, 评估miR-720在细胞过程中的调控作用.

### 实验结果

miR-720在胃癌组织及细胞系中显著下调, 且与患者的TNM分期密切相关. miR-720可作为胃癌的不良预后因子及肿瘤抑制因子, 预测患者的不良生存状况, 抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭过程.

### 实验结论

miR-720充当胃癌的预后生物标志物及肿瘤抑制因子, 并有望成为胃癌治疗的潜在治疗靶点.

### 展望前景

miR-720预测患者不良预后及恶性进展, 抑制肿瘤进展过程, 为胃癌靶向治疗的研究提供了潜在靶点.

## 5 参考文献


1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]

2 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58

3 Meng FS, Zhang ZH, Wang YM, Lu L, Zhu JZ, Ji F. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2016; 30: 3673-3683 [PMID: 26659235 DOI: 10.1007/s00464-015-4681-0]

4 Xing X, Cai W, Ma S, Wang Y, Shi H, Li M, Jiao J, Yang Y, Liu L, Zhang X, Chen M. Down-regulated expression of OPCML predicts an unfavorable prognosis and promotes disease progression in human gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 268 [PMID: 28407749 DOI: 10.1186/s12885-017-3203-y]

5 Zhang Y, Wang Z, Gemeinhart RA. Progress in microRNA delivery. *J Control Release* 2013; 172: 962-974 [PMID: 24075926 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.09.015]

6 Wang S, Chen Y, Yu X, Lu Y, Wang H, Wu F, Teng L. miR-129-5p attenuates cell proliferation and epithelial mesenchymal transition via HMGB1 in gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 676-682 [PMID: 30635217 DOI: 10.1016/j.prp.2018.12.024]

7 Jin K, Zhao W, Xie X, Pan Y, Wang K, Zhang H. MiR-520b restrains cell growth by targeting HDAC4 in lung cancer. *Thorac Cancer* 2018; 9: 1249-1254 [PMID: 30106218 DOI: 10.1111/1759-7714.12825]

8 Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, Kim JI, Kim KM. MicroRNA Expression Profiles in Gastric Carcinogenesis. *Sci Rep* 2018; 8: 14393 [PMID: 30258124 DOI: 10.1038/s41598-018-32782-8]

9 Das SG, Romagnoli M, Mineva ND, Barillé-Nion S, Jézéquel P, Campone M, Sonenshein GE. miR-720 is a downstream target of an ADAM8-induced ERK signaling cascade that promotes the migratory and invasive phenotype of triple-negative breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 40 [PMID: 27039296 DOI: 10.1186/s13058-016-0699-z]

10 Wang X, Kuang Y, Shen X, Zhou H, Chen Y, Han Y, Yuan B, Zhou J, Zhao H, Zhi Q, Xue X. Evaluation of miR-720 prognostic significance in patients with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 719-727 [PMID: 25286763 DOI: 10.1007/s13277-014-2697-z]

11 Tang Y, Lin Y, Li C, Hu X, Liu Y, He M, Luo J, Sun G, Wang T, Li W, Guo M. MicroRNA-720 promotes in vitro cell migration by targeting Rab35 expression in cervical cancer cells. *Cell Biosci* 2015; 5: 56 [PMID: 26413265 DOI: 10.1186/s13578-015-0047-5]

12 Bhat NS, Colden M, Dar AA, Saini S, Arora P, Shahryari V, Yamamura S, Tanaka Y, Kato T, Majid S, Dahiya R. MicroRNA-720 Regulates E-cadherin-αE-catenin Complex and Promotes Renal Cell Carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2840-2848 [PMID: 28802251 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0400]

13 于航, 杨爱明, 陆星华. 长链非编码RNA及其在胃癌中的作用. 协和医学杂志 2015; 6: 146-149

14 Li D, Song H, Wu T, Xie D, Hu J, Zhao J, Shen Q, Fang L. MiR-519d-3p suppresses breast cancer cell growth and motility via targeting LIM domain kinase 1. *Mol Cell Biochem* 2018; 444: 169-178 [PMID: 29188531 DOI: 10.1007/s11010-017-3241-4]

15 Luo L, Xia L, Zha B, Zuo C, Deng D, Chen M, Hu L, He Y, Dai F, Wu J, Wang C, Wang Y, Zhang Q. miR-335-5p targeting ICAM-1 inhibits invasion and metastasis of thyroid cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 983-990 [PMID: 30119270 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.046]

16 Zhu L, Tu H, Liang Y, Tang D. MiR-218 produces anti-tumor effects on cervical cancer cells in vitro. *World J Surg Oncol* 2018; 16: 204 [PMID: 30314496 DOI: 10.1186/s12957-018-1506-3]

17 Jin W, Han H, Liu D. Downregulation miR-539 is associated with poor prognosis of gastric cancer patients and aggressive progression of gastric cancer cells. *Cancer Biomark* 2019; 26: 183-191 [PMID: 31403943 DOI: 10.3233/CBM-190384]

18 Li Y, Qin C. MiR-1179 inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting HMGB1. *Hum Cell* 2019; 32: 352-359 [PMID: 30903594 DOI: 10.1007/s13577-019-00244-6]

19 Li LZ, Zhang CZ, Liu LL, Yi C, Lu SX, Zhou X, Zhang ZJ, Peng YH, Yang YZ, Yun JP. miR-720 inhibits tumor invasion and migration in breast cancer by targeting TWIST1. *Carcinogenesis* 2014; 35: 469-478 [PMID: 24085799 DOI: 10.1093/carcin/bgt330]

20 Liu Y, Jiang K, Zhi T, Xu X. miR-720 is a key regulator of glioma migration and invasion by controlling TARSL2 expression. *Hum Cell* 2021; 34: 1504-1516 [PMID: 34024034 DOI: 10.1007/s13577-021-00551-x]


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4月28日; 30(8): 356-363

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.356

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# LINC01426调控胃癌细胞增殖、迁移及侵袭的分子机制研究

刘 栋, 夏阿东, 李松, 张 凯, 陈 丹

**刘栋, 夏阿东, 李松, 张凯,** 金华市人民医院肝胆外科 浙江省金华市 321000

**陈丹,** 金华市人民医院消化内科 浙江省金华市 321000

刘栋, 硕士, 主治医师, 研究方向为消化道肿瘤.

**基金项目:** 金华市科学技术局公益类课题项目, No. 2018-4-049.

**作者贡献分布:** 刘栋负责实验主要操作实施和文章写作; 夏阿东负责资料收集;李松负责材料供应; 张凯负责项目数据整理统计; 陈丹负责项目外联.

**通讯作者:** 陈丹, 硕士, 主治医师, 321000, 浙江省金华市金东区丹溪东路267号, 金华市人民医院消化内科. ntlvvv@163.com

**收稿日期:** 2021-12-17
**修回日期:** 2022-01-21
**接受日期:** 2022-03-26
**在线出版日期:** 2022-04-28

## Molecular mechanism for LINC01426 to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion

Dong Liu, A-Dong Xia, Song Li, Kai Zhang, Dan Chen

**Dong Liu, A-Dong Xia, Song Li, Kai Zhang,** Department of Hepatobiliary Surgery, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

**Dan Chen,** Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Public Welfare Project of Science and Technology Bureau of Jinhua Department, No. 2018-4-049.

**Corresponding author:** Dan Chen, Master, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, No. 267 Danxi East Road, Jindong District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. ntlvvv@163.com

**Received:** 2021-12-17
**Revised:** 2022-01-21
**Accepted:** 2022-03-26
**Published online:**2022-04-28

## Abstract

### BACKGROUND

The pathogenesis of gastric cancer is complex, among which the dysregulation of expression of oncogenes and tumor suppressor genes is a key factor. MiR-153-5p has been confirmed to have a tumor suppressor effect in liver cancer, and antisense noncoding RNA in the INK4 locus (ANRIL) can promote liver cancer cell migration. However, whether long intergenic non-coding RNA 01426 (LINC01426) targets miR-153-5p and participates in the progression of gastric cancer remains to be studied.

### AIM

To investigate whether LINC01426 targets miR-153-5p to affect the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells.

### METHODS

Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to analyze the expression of LINC01426 and miR-153-5p in gastric cancer tissues, tumor adjacent tissues, gastric cancer cell lines (SNU-1, AGS, and HS-746T), and normal gastric epithelial cells (GES1). The correlation of LINC01426 and miR-153-5p expression in gastric cancer tissues was analyzed by Pearson correlation. Online bioinformatics analysis, dual luciferase reporter assay, and RT-qPCR were applied to confirm the regulatory effect of LINC01426 on miR-153-5p. The effect of LINC01426 and miR-153-5p expression on cell viability, migration, and invasion was evaluated by MTT and transwell assays.

### RESULTS

LINC01426 was highly expressed in gastric cancer tissue

and cells compared with tumor adjacent tissue and GES1 cells ($P < 0.05$), but miR-153-5 was lowly expressed in gastric cancer tissue and cells ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of LINC01426 and miR-153-5p in gastric cancer tissues was negatively correlated ($r = -0.828$, $P < 0.05$). LINC01426 could target and negatively regulate miR-153-5p. LINC01426 inhibition or miR-153-5p overexpression remarkably reduced the proliferation, migration, and invasion of SNU-1 cells ($P < 0.05$), while miR-153-5p inhibition had opposite effects ($P < 0.05$). The effects of LINC01426 inhibition on the proliferation, migration, and invasion of SNU-1 cells were significantly reversed by inhibiting miR-153-5p ($P < 0.05$).

***CONCLUSION***

Inhibition of LINC01426 could hinder the proliferation, invasion, and migration of gastric cancer cells, which is related to the negative regulation of miR-153-5p by LINC01426.

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

**Key Words:** LINC01426; miR-153-5p; Gastric cancer; Cell proliferation; Migration; Invasion

**Citation:** Liu D, Xia AD, Li S, Zhang K, Chen D. Molecular mechanism for LINC01426 to regulate gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(8): 356-363

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/356.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.356

## 摘要

***背景***

胃癌发病机制复杂, 其中癌基因和抑癌基因表达失调是其进展的关键因素. miR-153-5p已被证实在肝癌中具有抑癌作用, lncRNA位于细胞周期激酶抑制因子4(INK4)基因座中反义RNA(ANRIL)促进肝癌细胞迁移. 但LINC01426是否靶向miR-153-5p参与胃癌进展仍有待研究.

***目的***

探讨长基因间非编码RNA 01426(LINC01426)是否靶向miR-153-5p影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭.

***方法***

实时定量PCR(RT-qPCR)分析LINC01426和miR-153-5p在胃癌组织、癌旁组织、胃癌细胞系(SNU-1、AGS、HS-746T)和正常胃上皮细胞(GES1)中表达量. Pearson相关性分析胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p表达的相关性. 生物信息学在线分析、双荧光素酶报告实验、RT-qPCR分析和证实LINC01426对miR-153-5p调控作用. 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)实验、Transwell实验分析LINC01426和miR-153-5p表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响.

***结果***

胃癌组织、细胞中LINC01426表达量显著高于癌旁组织和GES1细胞($P<0.05$), miR-153-5p表达量显著高于癌旁组织和GES1细胞($P<0.05$). Pearson相关性分析结果显示, 胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p的表达呈负相关($r = -0.828$, $P<0.05$). LINC01426靶向结合并负调控miR-153-5p. 抑制LINC01426表达或过表达miR-153-5p显著降低SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力($P<0.05$), 而抑制miR-153-5p表达显著升高SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力($P<0.05$). 抑制miR-153-5p表达显著逆转LINC01426抑制对SNU-1细胞活力、迁移和侵袭的影响($P<0.05$).

***结论***

抑制LINC01426可阻碍胃癌细胞增殖、侵袭和迁移, 这与LINC01426负调控miR-153-5p有关.

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

**关键词:** LINC01426; miR-153-5p; 胃癌; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

**核心提要:** LINC01426对miR-153-5p具有靶向负调控作用, 抑制miR-153-5p表达显著减弱了抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移侵袭以及CyclinD1、基质金属蛋白酶2(matrix metallopeptidase 2, MMP2)和基质金属蛋白酶9(matrix metallopeptidase 9, MMP9)蛋白表达的抑制作用, 说明靶向负调控miR-153-5p是LINC01426参与胃癌进展的重要机制.

**文献来源:** 刘栋, 夏阿东, 李松, 张凯, 陈丹. LINC01426调控胃癌细胞增殖、迁移及侵袭的分子机制研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 356-363

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/356.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.356

## 0 引言

胃癌作为最常见的消化道恶性肿瘤之一, 严重威胁着人们生命和健康. 虽然手术、放化疗、靶向药物治疗、肿瘤免疫治疗等综合治疗策略不断发展, 但胃癌患者5年生存率并未得到明显提高[1]. 胃癌发病机制复杂, 其中癌基因和抑癌基因表达失调是其进展的关键因素. 近年来, 随着测序技术飞速进展越来越多与肿瘤相关的长链非编码RNA(lncRNA)被相继发现, 其通过吸附微小RNA(miRNA)、转录调控、转录后修饰等方式广泛参

与细胞增殖、凋亡、浸润等细胞过程在肿瘤发生中发挥作用作用[2,3]. 长基因间非编码RNA 01426(LINC01426)位于21q22.12, 研究指出食管癌、结直肠癌等恶性肿瘤中表达增加, 是癌症诊断和预后预测的潜在标志物[4,5]. 胶质瘤中LINC01426高表达具有肿瘤启动子作用, 敲除LINC01426可抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡[6]. 然而LINC01426在胃癌中表达和功能并不清楚. 序列分析显示, miR-153-5p是LINC01426的潜在靶基因. miR-153-5p已被证实在肝癌中具有抑癌作用, lncRNA 位于细胞周期激酶抑制因子4(INK4)基因座中反义RNA(ANRIL)通过下调miR-153-5p促进肝癌细胞迁移, 减少细胞凋亡[7]. 但LINC01426是否靶向miR-153-5p参与胃癌进展仍有待研究. 本研究主要分析了LINC01426、miR-153-5p在胃癌组织、细胞中表达水平, 探讨了其与胃癌细胞增殖、迁移侵袭的影响以及二者的相互作用, 现报道如下.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2017-01/2019-01期间于我院确诊并接受手术治疗的57例原发性胃癌患者. 其中男性36例, 女性21例, 年龄在45岁-72岁之间, 中位年龄58岁. 本研究经医院研究伦理委员会批准, 并由每位患者在术前签署书面知情同意书. 分离癌组织和癌旁组织(邻近的正常胃粘膜组织)立即置于液氮中冷冻, 随后保存于-80 ℃超低温冰箱.

1.1.2 细胞和试剂: 胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T、正常胃粘膜细胞GES1购自武汉普诺赛生命科技公司; LINC01426小干扰RNA(si-LINC01426)、miR-153-5p模拟物(mimics)、miR-153-5p抑制物(anti-miR-153-5p)、LINC01426过表达载体(pcDNA-LINC01426)以及各自对照、双荧光素酶载体购自上海吉玛制药公司; TRIzol试剂、ReverTra Ace qPCR逆转录试剂盒、SYBR qPCR Mix购自上海东洋纺生物公司; 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)试剂盒购于北京索莱宝生物; Transwell小室和基质胶购于北京优尼康生物; 兔抗人细胞周期素D1(CyclinD1)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、β-肌动蛋白(β-actin)单克隆抗体以山羊抗兔IgG二抗购于上海碧云生物公司.

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养: SNU-1、AGS、HS-746T细胞分别采用RPMI-1640、ham's-F12、DMEM培养基(含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素)培养. 培养箱条件为37 ℃、$CO_2$体积分数5%. 换液频率为每周3次. 传代比例为1:3.

1.2.2 实验分组: 取1×$10^6$个对数期SNU-1细胞在6孔板中培养直到细胞50%融合时, 将待转染序列片段、载体分别用Lipofectamine 3000试剂转染到SNU-1细胞中. 根据转染物不同分为对照(NC)组、si-NC组、si-LINC01426组、miR-NC组、miR-153-5p组、anti-miR-NC组、anti-miR-153-5p组、si-LINC01426+anti-miR-NC组、si-LINC01426+anti-miR-153-5p组.

1.2.3 RT-qPCR检测LINC01426、miR-153-5p表达量: TRIzol试剂从胃癌组织、细胞、癌旁组织、GES1细胞中提取总RNA. 取200 ng RNA利用ReverTra Ace qPCR逆转录试剂盒合成cDNA, 以β-actin和U6基因作为内源性参照, 用SYBR qPCR Mix进行RT-qPCR检测, $2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析LINC01426和miR-153-5p相对表达量. Linc01426上游引物5'-CGCACCCAGATACTTTTCGT-3', 下游引物5'-GCCGTTGAGGTTGTCGTAAT-3'; β-actin上游引物5'-ACTGCCGCATCCTCTTCCT-3', 下游引物5'-TCAACGTCACACTTCATGATGGA-3'; miR-153-5p上游引物5'-TGCATAGTCACAAAAGTGATCCTC-3', 下游引物5'-CTCAACTGGTGTCGTGGAGTC-3'; U6上游引物5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3', 下游引物5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'.

1.2.4 MTT实验检测细胞活力: 将转染48 h细胞接种于96孔板(200 μL, 3×$10^3$细胞/孔), 每孔加入10 μL的MTT(质量浓度为5 mg/mL)继续孵育4 h, 随后加入150 μL的二甲基亚砜溶解沉淀. 用酶标仪在490 nm处测定吸光度(A).

1.2.5 Transwell实验检测迁移和侵袭: Transwell迁移实验中, 用不含血清的培养基重悬转染48 h细胞, 在上室加入200 μL(5×$10^3$个细胞), 在下室加入600 μL含10%胎牛血清培养液. 37 ℃孵育24 h后, 刮去膜上表面细胞, 95%乙醇固定下表面迁移细胞, 0.1%结晶紫染色30 min. 侵袭实验时采用包被基质胶的Transwell小室, 其他步骤与迁移实验一致. 细胞迁移或侵袭数量以显微镜下随机选择的5个视野的细胞数均值表示.

1.2.6 双荧光素酶报告实验: 双荧光素酶报告基因检测系统从测定荧光素酶活性. 合成含有miR-153-5p结合位点的野生型或突变型LINC01426序列, 将其插入pmir-GLO构建成野生型(wild type, WT)或突变型(mutant, MUT)LINC01426双荧光素酶载体, 该步骤由上海吉玛制药公司完成. 用Lipofectamine 2000将WT/MUT-LINC01426分别与miR-153-5p mimics、miR-NC共转染细胞, 48 h后测定荧光素酶活性. 相对荧光素酶活性以萤火虫荧光素酶活性和海肾荧光素酶活性的比

表 1 胃癌组织中LINC01426、miR-153-5p的表达水平 (mean ± SD, $n$ = 57)

| 组别 | LINC01426 | miR-153-5p |
|---|---|---|
| 癌旁组织 | 1.02 ± 0.11 | 1.03 ± 0.10 |
| 胃癌组织 | 1.68 ± 0.13[a] | 0.56 ± 0.05[a] |
| $t$ | 11.627 | 12.611 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 |

与癌旁组织比较, [a]$P$<0.05.

表 2 胃癌细胞系中LINC01426和miR-153-5p表达情况 (mean ± SD, $n$ = 9)

| 组别 | LINC01426 | miR-153-5p |
|---|---|---|
| GES1 | 1.00 ± 0.10 | 1.03 ± 0.11 |
| SNU-1 | 2.17 ± 0.18[a] | 0.35 ± 0.03[a] |
| AGS | 1.94 ± 0.17[a] | 0.46 ± 0.04[a] |
| HS-746T | 1.62 ± 0.14[a] | 0.53 ± 0.05[a] |
| $F$ | 102.135 | 190.649 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 |

与GES1比较, [a]$P$<0.05; GES1是人正常胃上皮细胞.

值表示.

1.2.7 蛋白质印迹法(western blot)分析CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达: 用放射免疫沉淀裂解液裂解蛋白, 用二喹啉甲酸法测定蛋白浓度. 用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 并转移至聚偏二氟乙烯膜. 膜封闭后, 置于1:1000稀释的细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、MMP2、MMP9一抗中4 ℃孵育过夜, 再置于辣根过氧化物酶标记的二抗中室温下孵育1 h. 化学发光法检测蛋白条带, Image J软件分析灰度值, 目的蛋白相对表达量以对应蛋白和内参灰度值比值表示.

**统计学处理** 实验独立重复3次, 每次设置3个平行. 数据采用均数±标准差(mean±SD)表示, 使用SPSS 20.0软件表示进行统计学分析, 采用单因素方差分析、SNk-$q$检验分析多组间差异, $t$检验分析两组间差异. $P$<0.05为有统计学意义.

## 2 结果

2.1 胃癌组织中LINC01426、miR-153-5p的表达水平 胃癌组织组织中LINC01426表达量显著高于癌旁组织($P$<0.05), miR-153-5p表达量显著低于癌旁组织($P$<0.05). Pearson相关性分析结果显示, 胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p的表达呈负相关($r$ = -0.828, $P$<0.05), 见图1、表1.

2.2 胃癌细胞系中LINC01426和miR-153-5p表达情况 胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T中LINC01426表达量显著高于人正常胃上皮细胞GES1($P$<0.05), miR-153-5p表达量显著低于GES1细胞($P$<0.05), 见表2.

2.3 抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响 si-LINC01426组SNU-1细胞LINC01426表达量、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达量、细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著低于si-NC组, 见表3和图2.

2.4 过表达miR-153-5p对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响 miR-153-5p组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著高于miR-NC组($P$<0.05), CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达量、细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著低于miR-NC组($P$<0.05), 见表4和图3.

2.5 LINC01426靶向调控miR-153-5p表达 通过LncBase Predicted v.2在线预测LINC01426靶基因显示, miR-153-5p与LINC01426序列存在连续结合位点, 见图4. miR-153-5p mimics和WT-LINC01426共转染组SNU-1细胞相对荧光素酶活性显著低于miR-NC和WT-LINC01426共转染组($P$<0.05), 而miR-153-5p mimics和MUT-LINC01426共转染组SNU-1细胞相对荧光素酶活性与MUT-LINC01426共转染组比较无显著变化, 见表5. si-LINC01426组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著高于si-NC组($P$<0.05); pcDNA-LINC01426组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著低于pcDNA-NC组($P$<0.05), 见表6.

2.6 抑制miR-153-5p表达可以逆转抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响 anti-miR-153-5p组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著低于anti-miR-NC组($P$<0.05), CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达量、细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著高于anti-miR-NC组($P$<0.05); si-LINC01426+anti-miR-153-5p组SNU-1细胞miR-153-5p表达量显著低于si-LINC01426+anti-miR-NC组($P$<0.05), CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达量、细胞活力、细胞迁移和侵袭数量显著高于si-LINC01426+anti-miR-NC组($P$<0.05), 见表7和图5.

## 3 讨论

最新全球癌症流行病学调查显示, 胃癌的发病率、死亡率分别高居恶性肿瘤排行榜第四位、第三位, 其仍是一种全球性健康问题[8]. 探讨与胃癌进展相关的lncRNA和miRNA有望为胃癌诊疗提供有效靶点.

本研究首先探讨了LINC01426在胃癌中的作用, 结果发现胃癌组织、细胞中LINC01426表达量显著升高, 选取SNU-1细胞进行功能缺失分析发现, 通过转染si-LINC01426抑制LINC01426表达显著降低细胞活力、迁移和侵袭能力, 提示在胃癌中LINC01426作为致癌基因发挥作用. CyclinD1是细胞增殖正向调节蛋白, 研究指出下调CyclinD1表达可抑制细胞从G1到S期的转变对胃癌

表 3　抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, $n$ = 9)

| 组别 | LINC01426 | CyclinD1 | MMP2 | MMP9 | A值 | 细胞迁移数量(个) | 细胞侵袭数量(个) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NC | 1.00 ± 0.11 | 0.86 ± 0.08 | 0.73 ± 0.07 | 0.67 ± 0.06 | 1.025 ± 0.09 | 183 ± 16.02 | 120 ± 11.35 |
| si-NC | 1.02 ± 0.10 | 0.84 ± 0.07 | 0.75 ± 0.07 | 0.70 ± 0.07 | 0.997 ± 0.10 | 176 ± 15.13 | 123 ± 10.67 |
| si-LINC01426 | 0.44 ± 0.04[a] | 0.41 ± 0.04[a] | 0.33 ± 0.03[a] | 0.27 ± 0.02[a] | 0.476 ± 0.04[a] | 82 ± 7.96[a] | 61 ± 5.91[a] |
| $F$ | 123.494 | 135.279 | 141.645 | 174.843 | 131.031 | 156.466 | 118.887 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

与si-NC比较, [a]$P$<0.05. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

表 4　过表达miR-153-5p对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, $n$ = 9)

| 组别 | miR-153-5p | CyclinD1 | MMP2 | MMP9 | A值 | 细胞迁移数量(个) | 细胞侵袭数量(个) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| miR-NC | 1.00 ± 0.09 | 0.86 ± 0.08 | 0.73 ± 0.07 | 0.68 ± 0.07 | 1.018 ± 0.09 | 172 ± 16.11 | 121 ± 11.18 |
| miR-153-5p | 2.37 ± 0.20[a] | 0.48 ± 0.04[a] | 0.31 ± 0.03[a] | 0.23 ± 0.02[a] | 0.507 ± 0.05[a] | 92 ± 9.16[a] | 73 ± 7.24[a] |
| $t$ | 18.740 | 12.746 | 16.545 | 18.544 | 14.890 | 12.951 | 10.811 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

与miR-NC比较, [a]$P$<0.05. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

表 5　相对荧光素酶活性检测(mean ± SD, $n$ = 9)

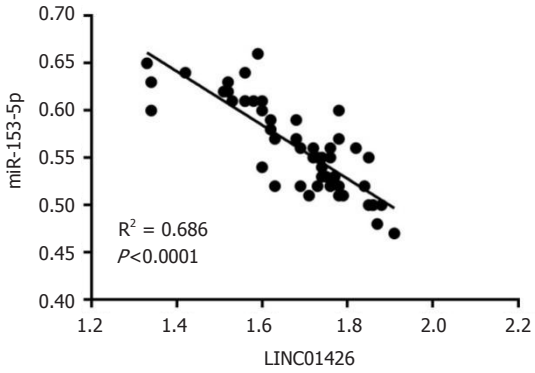
| 组别 | 相对荧光素酶活性 | |
|---|---|---|
| | WT | MUT |
| miR-NC | 1.00 ± 0.10 | 0.98 ± 0.09 |
| miR-153-5p | 0.43 ± 0.04[a] | 1.02 ± 0.11 |
| $t$ | 15.877 | 0.844 |
| $P$ | 0.000 | 0.411 |

与miR-NC比较, [a]$P$<0.05.

表 6　RT-qPCR检测miR-153-5p表达(mean ± SD, $n$ = 9)

| 组别 | miR-153-5p |
|---|---|
| si-NC | 1.00 ± 0.10 |
| si-LINC01426 | 2.13 ± 0.18[a] |
| pcDNA-NC | 0.99 ± 0.08 |
| pcDNA-LINC01426 | 0.51 ± 0.05[b] |
| $F$ | 331.667 |
| $P$ | 0.000 |

与si-NC比较, [a]$P$<0.05; 与pcDNA-NC比较, [b]$P$<0.05.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.8.356 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p表达的相关性.

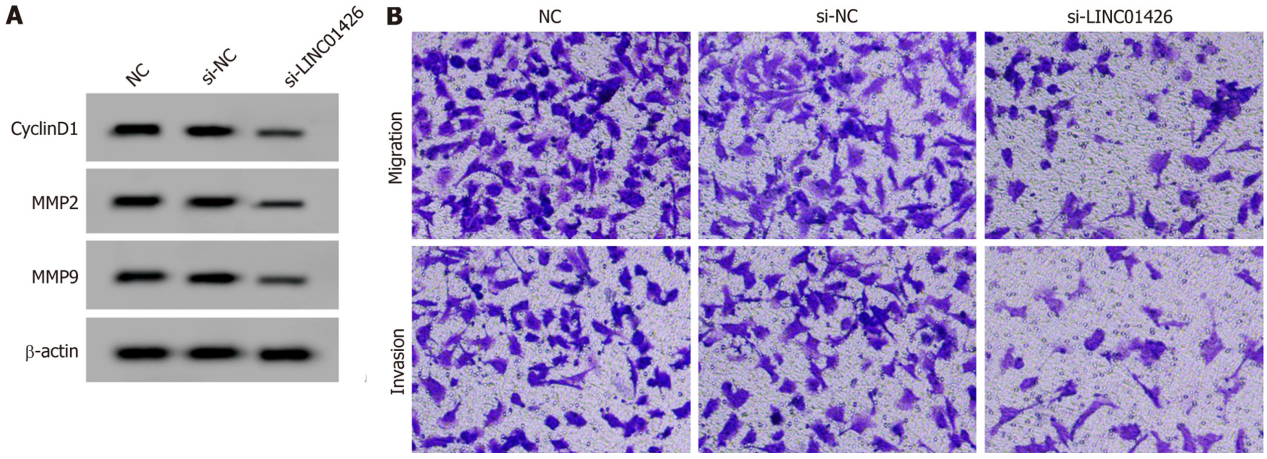
细胞具有抗增殖作用[9]. MMP2和MMP9作为最重要的金属蛋白酶, 其通过降解细胞外基质的各种成分促进肿瘤细胞侵袭和转移. 本研究结果显示, 抑制LINC01426表达降低了SNU-1细胞中CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白, 这进一步说明抑制LINC01426对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭具有抑制作用[10]. 与本研究发现类似, Jiang等[11]报道透明细胞肾细胞癌中LINC01426表达上调, LINC01426缺失抑制了癌细胞的增殖和迁移. Cao等[12]证实恶性胶质瘤中LINC01426表达增加能够促进癌细胞增殖和生长, 促进恶性胶质瘤进展. 这些研究表明LINC01426在胃癌进展中具有致癌作用, 抑制LINC01426表达通过抑制胃癌细胞恶性增殖、迁移和侵袭能例进而抑制胃癌进展.

近年来, miR-153-5p被证实为一种人类癌症抑癌因子. 研究指出miR-153-5p低表达与急性髓性白血病细胞阿霉素耐药、结肠癌细胞的奥沙利铂耐药相关[13-15]. miR-153-5p通过诱导G2-M期阻滞还可增强紫杉醇对耐药三阴性乳腺癌细胞的增殖和迁移抑制作用, 逆转紫杉醇耐药[15]. 食管癌患者血清、食管癌组织中miR-153-5p表达降低, miR-153-5p通过靶向WT1参与食管癌细胞增殖和侵袭调控[16]. 本研究发现胃癌组织、细胞中miR-

表 7　抑制miR-153-5p可以逆转抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, $n$ = 9)

| 组别 | miR-153-5p | CyclinD1 | MMP2 | MMP9 | A值 | 细胞迁移数量(个) | 细胞侵袭数量(个) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| anti-miR-NC | 1.00 ± 0.10 | 0.85 ± 0.07 | 0.72 ± 0.07 | 0.66 ± 0.06 | 1.035 ± 0.10 | 180 ± 16.02 | 123 ± 11.62 |
| anti-miR-153-5p | 0.46 ± 0.05[a] | 1.28 ± 0.11[a] | 1.03 ± 0.10[a] | 0.95 ± 0.09[a] | 1.476 ± 0.13[a] | 241 ± 22.07[a] | 178 ± 16.25[a] |
| si-LINC01426+anti-miR-NC | 2.08 ± 0.18[a] | 0.43 ± 0.04[a] | 0.35 ± 0.03[a] | 0.25 ± 0.02[a] | 0.481 ± 0.03[a] | 86 ± 8.39[a] | 65 ± 6.31[a] |
| si-LINC01426+anti-miR-153-5p | 1.23 ± 0.11[b] | 0.83 ± 0.07[b] | 0.75 ± 0.06[b] | 0.63 ± 0.06[b] | 0.988 ± 0.08[b] | 161 ± 15.67[b] | 115 ± 11.02[b] |
| $F$ | 286.879 | 184.685 | 144.541 | 189.153 | 174.458 | 138.632 | 137.546 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

与anti-miR-NC比较, [a]$P$<0.05; 与si-LINC01426+anti-miR-NC比较, [b]$P$<0.05. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.




DOI: 10.11569/wcjd.v30.8.356 Copyright ©The Author(s) 2022.

**图 2　抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响.** A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白的表达; B: Transwell检测SNU-1细胞的迁移和侵袭. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

153-5p表达量显著降低, 通过转染miR-153-5p mimics进行功能获得实验显示, 过表达miR-153-5p显著下调CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达, 并降低SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力, 与上述国内外研究报道基本吻合. 由于lncRNA通常通过充当miRNA的分子海绵发挥作用, 且miR-153-5p与LINC01426存在结合位点于是推测LINC01426可能通过靶向miR-153-5p参与调控胃癌进展, 并通过荧光素酶报告基因实验和RT-qPCR分析证实LINC01426对miR-153-5p的靶向负调控作用. 深入分析显示, 抑制miR-153-5p表达显著减弱了抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移侵袭以及CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达的抑制作用, 这进一步说明靶向负调控miR-153-5p是LINC01426参与胃癌进展的重要机制.

## 4 结论

综上所述, LINC01426在胃组织和细胞系中上调, 抑制LINC01426通过负调控miR-153-5p显著抑制胃癌细胞增殖和转移, 这可能为胃癌治疗提供了潜在有效靶点.

## 文章亮点

### *实验背景*

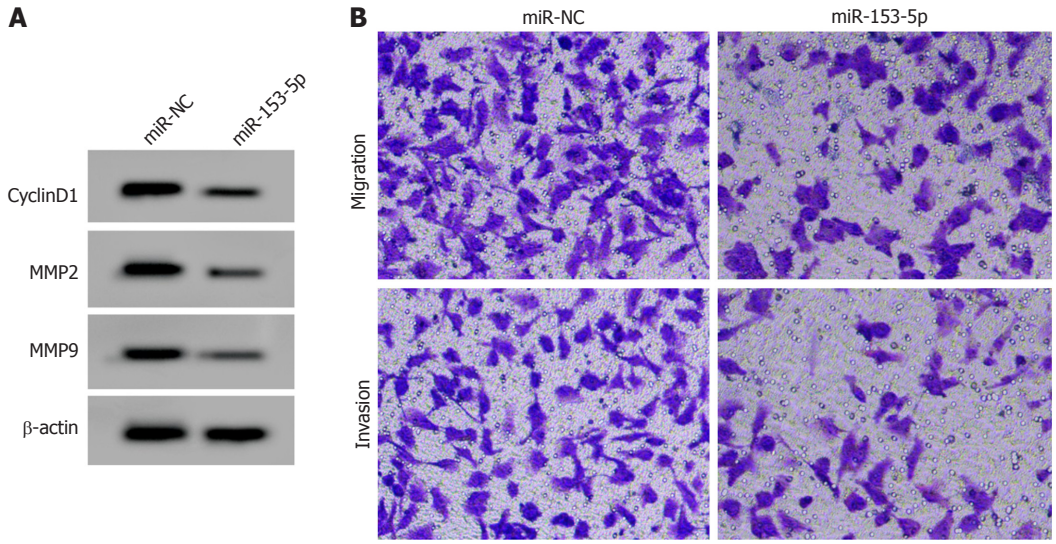
胃癌发病机制复杂, 其中癌基因和抑癌基因表达失调是其进展的关键因素. miR-153-5p已被证实在肝癌中具有抑癌作用, lncRNA位于细胞周期激酶抑制因子4(INK4)基因座中反义RNA(ANRIL)促进肝癌细胞迁移. 但LINC01426是否靶向miR-153-5p参与胃癌进展仍有待研究.

### *实验动机*

通过分析LINC01426、miR-153-5p在胃癌组织、细胞中表达水平, 探讨其与胃癌细胞增殖、迁移侵袭的影响以及二者的相互作用,以期为胃癌患者发病机制提供参考依据和研究方向.

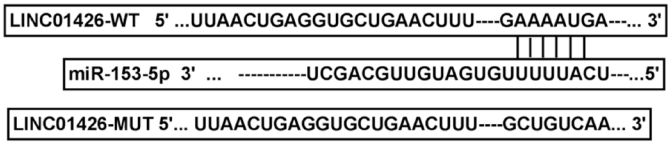
### *实验目标*

探讨长基因间非编码RNA 01426(LINC01426)是否靶向miR-153-5p影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭.



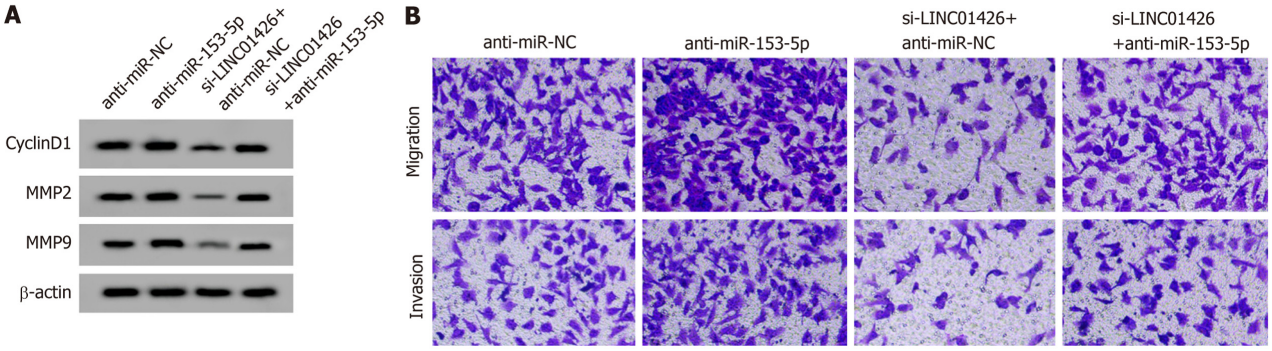

DOI: 10.11569/wcjd.v30.8.356 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3　过表达miR-153-5p对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白的表达; B: Transwell检测SNU-1细胞的迁移和侵袭. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.




DOI: 10.11569/wcjd.v30.8.356 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4　LncBase Predicted v.2对LINC01426和miR-153-5p结合进行预测示意图.




DOI: 10.11569/wcjd.v30.8.356 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 5　抑制miR-153-5p可以逆转抑制LINC01426表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达; B: Transwell检测SNU-1细胞的迁移和侵袭. MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

*实验方法*

实时定量PCR(RT-qPCR)分析LINC01426和miR-153-5p在胃癌组织、癌旁组织、胃癌细胞系(SNU-1、AGS、HS-746T)和正常胃上皮细胞(GES1)中表达量. Pearson相关性分析胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p表达的相关性. 生物信息学在线分析、双荧光素酶报告实验、RT-qPCR分析和证实LINC01426对miR-153-5p调控作用. 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)实验、Transwell实验分析LINC01426和miR-153-5p表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的影响.

*实验结果*

胃癌组织、细胞中LINC01426表达量显著高于癌旁组织和GES1细胞($P$<0.05), miR-153-5p表达量显著高于癌旁组织和GES1细胞($P$<0.05). Pearson相关性分析结果显示, 胃癌组织中LINC01426和miR-153-5p的表达呈负相关($r$

= -0.828, $P$<0.05). LINC01426靶向结合并负调控miR-153-5p. 抑制LINC01426表达或过表达miR-153-5p显著降低SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力($P$<0.05), 而抑制miR-153-5p表达显著升高SNU-1细胞活力、迁移和侵袭能力($P$<0.05). 抑制miR-153-5p表达显著逆转LINC01426抑制对SNU-1细胞活力、迁移和侵袭的影响($P$<0.05).

### 实验结论

抑制LINC01426可阻碍胃癌细胞增殖、侵袭和迁移, 这与LINC01426负调控miR-153-5p有关.

### 展望前景

本研究证实LINC01426在胃癌进展中具有致癌作用, 抑制LINC01426表达通过抑制胃癌细胞恶性增殖、迁移和侵袭能例进而抑制胃癌进展, miR-153-5p已被证实在肝癌中具有抑癌作用, 但LINC01426是否靶向miR-153-5p参与胃癌进展仍有待研究, 建议开展更大规模随机对照临床试验对本研究加以证实.

## 5 参考文献


1 Strong VE. Progress in gastric cancer. *Updates Surg* 2018; 70: 157-159 [PMID: 29869781 DOI: 10.1007/s13304-018-0543-3]
2 Cao HL, Liu ZJ, Huang PL, Yue YL, Xi JN. lncRNA-RMRP promotes proliferation, migration and invasion of bladder cancer via miR-206. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 1012-1021 [PMID: 30779067 DOI: 10.26355/eurrev_201902_16988]
3 Wang T, Tang X, Liu Y. LncRNA-ATB promotes apoptosis of non-small cell lung cancer cells through MiR-200a/β-Catenin. *J BUON* 2019; 24: 2280-2286 [PMID: 31983095]
4 Wu H, Zheng J, Deng J, Zhang L, Li N, Li W, Li F, Lu J, Zhou Y. LincRNA-uc002yug.2 involves in alternative splicing of RUNX1 and serves as a predictor for esophageal cancer and prognosis. *Oncogene* 2015; 34: 4723-4734 [PMID: 25486427 DOI: 10.1038/onc.2014.400]
5 Wu X, He X, Li S, Xu X, Chen X, Zhu H. Long Non-Coding RNA ucoo2kmd.1 Regulates CD44-Dependent Cell Growth by Competing for miR-211-3p in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0151287 [PMID: 26974151 DOI: 10.1371/journal.pone.0151287]
6 Wang SJ, Wang H, Zhao CD, Li R. Long noncoding RNA LINC01426 promotes glioma progression through PI3K/AKT signaling pathway and serves as a prognostic biomarker. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 6358-6368 [PMID: 30338804 DOI: 10.26355/eurrev_201810_16047]
7 Chen J, Huang X, Wang W, Xie H, Li J, Hu Z, Zheng Z, Li H, Teng L. LncRNA CDKN2BAS predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma and promotes metastasis via the miR-153-5p/ARHGAP18 signaling axis. *Aging (Albany NY)* 2018; 10: 3371-3381 [PMID: 30510148 DOI: 10.18632/aging.101645]
8 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]
9 Zhang J, Zhang HY, Wang J, You LH, Zhou RZ, Zhao DM, Cheng MS, Li F. GL-1196 Suppresses the Proliferation and Invasion of Gastric Cancer Cells via Targeting PAK4 and Inhibiting PAK4-Mediated Signaling Pathways. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 470 [PMID: 27077843 DOI: 10.3390/ijms17040470]
10 Grzelczyk WL, Szemraj J, Józefowicz-Korczyńska M. The matrix metalloproteinase in larynx cancer. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2016; 70: 1190-1197 [PMID: 28026822]
11 Jiang Y, Zhang H, Li W, Yan Y, Yao X, Gu W. LINC01426 contributes to clear cell renal cell carcinoma progression by modulating CTBP1/miR-423-5p/FOXM1 axis via interacting with IGF2BP1. *J Cell Physiol* 2021; 236: 427-439 [PMID: 32583425 DOI: 10.1002/jcp.29871]
12 Cao J, Tang Z, Su Z. Long non-coding RNA LINC01426 facilitates glioblastoma progression via sponging miR-345-3p and upregulation of VAMP8. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 327 [PMID: 32699526 DOI: 10.1186/s12935-020-01416-3]
13 Shang J, Chen WM, Wang ZH, Wei TN, Chen ZZ, Wu WB. CircPAN3 mediates drug resistance in acute myeloid leukemia through the miR-153-5p/miR-183-5p-XIAP axis. *Exp Hematol* 2019; 70: 42-54.e3 [PMID: 30395908 DOI: 10.1016/j.exphem.2018.10.011]
14 He Y, Zhang L, Tan F, Wang LF, Liu DH, Wang RJ, Yin XZ. MiR-153-5p promotes sensibility of colorectal cancer cells to oxaliplatin via targeting Bcl-2-mediated autophagy pathway. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84: 1645-1651 [PMID: 32380907 DOI: 10.1080/09168451.2020.1760784]
15 Wang Y, Wu N, Zhang J, Wang H, Men X. MiR-153-5p Enhances the Sensitivity of Triple-Negative Breast Cancer Cells to Paclitaxel by Inducing G2M Phase Arrest. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 4089-4097 [PMID: 32494162 DOI: 10.2147/OTT.S241640]
16 杨峥. MiRNA-153-5p对食管鳞状细胞癌临床特征评估的应用价值及其机制研究. 南京医科大学 2017


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4月28日; 30(8): 364-369

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.364

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

文献综述 REVIEW

# 经腹超声在克罗恩病中的应用

陈伟杰, 罗蕾蕾, 董志兴, 吴 静, 顾星星, 卞兆连

**陈伟杰, 董志兴,** 南通大学 江苏省南通市 226001

**罗蕾蕾, 吴静, 顾星星, 卞兆连,** 南通大学附属南通第三医院 江苏省南通市 226001

陈伟杰, 硕士研究生在读, 研究方向为炎症性肠病的诊断和治疗.

**作者贡献分布:** 本综述由陈伟杰完成; 吴静、顾星星、罗蕾蕾指导; 董志兴支持性贡献; 卞兆连指导和审阅.

**通讯作者:** 卞兆连, 副主任医师, 226001, 江苏省南通市青年中路60号, 南通大学附属南通第三医院消化内科. bianzhaolian1998@163.com

**收稿日期:** 2022-03-01
**修回日期:** 2022-03-22
**接受日期:** 2022-03-26
**在线出版日期:** 2022-04-28

## Application of transabdominal ultrasound in Crohn's disease

Wei-Jie Chen, Lei-Lei Luo, Zhi-Xing Dong, Jing Wu, Xing-Xing Gu, Zhao-Lian Bian

**Wei-Jie Chen, Zhi-Xing Dong,** Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Lei-Lei Luo, Jing Wu, Xing-Xing Gu, Zhao-Lian Bian,** Department of Gastroenterology, Affiliated Nantong Third Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Corresponding author:** Zhao-Lian Bian, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nantong Third Hospital of Nantong University, No. 60 Middle Qingnian Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. bianzhaolian1998@163.com

**Received:** 2022-03-01
**Revised:** 2022-03-22
**Accepted:** 2022-03-26
**Published online:** 2022-04-28

## Abstract

Crohn's disease (CD), a chronic nonspecific intestinal inflammatory disorder of uncertain origin, is collectively referred to as inflammatory bowel disease with ulcerative colitis. In recent years, with the increasing incidence of CD, a greater demand has been put forward for disease diagnosis and inflammatory activity monitoring. With the development of ultrasound technology, transabdominal ultrasound has become more relevant for the diagnosis and follow-up of CD, providing an effective non-invasive examination tool for patients. This review summarizes several transabdominal ultrasound modalities and associated techniques that are presently being developed and utilized in clinical practice, describes the ultrasound manifestations of CD, and discusses the value and prospect of transabdominal ultrasonography in CD.

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

**Key Words:** Crohn's disease; Ultrasound; Inflammatory activity; Stenosis

**Citation:** Chen WJ, Luo LL, Dong ZX, Wu J, Gu XX, Bian ZL. Application of transabdominal ultrasound in Crohn's disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(8): 364-369
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/364.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.364

## 摘要

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种原因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 本病与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)统称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). 近年来随着克罗恩病的发病率逐渐升高, 对疾病的诊断和炎症活动性监测提出了更高的要求, 而超声技术的发展, 使得经腹超声对克罗恩病的诊查和随访有了更大的意义, 也为患者提供了一种有效的无创检查手段. 该综述介绍了目前在临床上发展和应用的几种经腹超声和相关技术, 阐述了克罗恩病的超声表现, 并探讨了经腹超声检查在克罗恩病

中的应用价值和前景.

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

关键词: 克罗恩病; 超声; 炎症活动; 狭窄

核心提要: 随着超声技术的发展, 经腹超声这种无创检查对克罗恩病(Crohn's disease, CD)的辅助诊断和随访发挥着越来越重要的作用, 超声造影, 超微血流成像等技术的出现和发展能够更精确的判断克罗恩病患者的炎症活动情况.

文献来源: 陈伟杰, 罗蕾蕾, 董志兴, 吴静, 顾星星, 卞兆连. 经腹超声在克罗恩病中的应用. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 364-369
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/364.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.364

## 0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种原因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 本病与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)统称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). 克罗恩病在欧美国家发病率较高, 随着我国居民生活习惯的改变, 近年来我国的发病率逐渐上升[1]. 南京军区总院在2014年进行的一项单中心的回顾性研究发现克罗恩病发病率与地区的经济发展程度呈正相关[2], 北京协和医学院的一项基于中国2013年城镇职工医保数据库开展的不同特征人群克罗恩病患病率分析, 表明克罗恩病的流行存在地域差别, 患病率的高低结果与不同地区的社会经济指数的顺位一致, 提示可能与工业化进程带来的城市密集化、环境污染、饮食习惯的变化以及诊断水平的提高等有关[3]. CD可发生在胃肠道的任何部位, 可累及肠壁全层, 病程常表现为慢性反复发作, 难以治愈的特点, 因此CD患者需要长期反复接受检查评估疾病活动程度[4]. CD的诊断是通过结合患者的临床症状、内镜、影像学检查和实验室检查等综合判断. 内镜包括胃镜、结肠镜、小肠镜和胶囊内镜, 其中胃镜、结肠镜和小肠镜作为侵入性检查, 不适宜短期频繁实施, 胶囊内镜不适宜有狭窄或梗阻的患者, 同时内镜检查主要黏膜病变程度, 对黏膜下各层肠壁及肠外病变情况无法得知; 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可显示肠壁情况, 但CT有放射性, MRI成本高, 且二者使用的造影剂均有肾毒性和过敏的可能性, 不适合短期内反复实施. 经腹超声具有非侵入性, 实时便捷, 无放射性, 价格较低的特点, 便于重复实施, 患者容易接受, 且随着超声技术的发展, 除了灰阶超声, 彩色多普勒超声、能量多普勒超声、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、超声弹性成像(ultrasound elastography, UE)、超微血流成像(superb microvascular imaging, SMI)均有发展和应用[5]. 国外已将经腹肠道超声作为IBD诊断和监测的一线技术, 但国内对于经腹肠道超声的实践仍然较少, 因此 , 本文旨在探讨经腹超声对克罗恩病的辅助诊断和监测炎症活动的意义.

## 1 经腹超声及相关技术

肠道超声一般无需缓泻剂作肠道准备, 通常禁食6 h-8 h, 以减少肠道蠕动和肠内气体, 口服聚乙二醇溶液作为对比剂[6]或者经直肠注入温水可以充盈肠腔, 可获得更好的显影效果[7], 目前在经腹超声中应用较多的仍为传统灰阶超声以及彩色和能量多普勒超声. 超声检查一般先用低频探头经腹常规依次扫查回盲部、升结肠、横结肠、降结肠及乙状结肠, 了解肠道总体情况. 然后采用高频线阵探头重点观察可疑病变段肠管[8], 观察肠壁厚度、分层、肠腔狭窄及扩张情况. 克罗恩病的肠壁表现之一是肠壁微循环的增多和强化, 彩色和能量多普勒除了能观察肠壁情况, 还可以评估肠壁的血管情况, 同时对观察并发症如瘘管走形, 区分脓肿和腹腔肿块具有重要意义[9]. 随着超声技术的发展, 超声弹性成像、超声造影、超微血流成像在克罗恩病的经腹超声中陆续得到应用. 剪切波弹性成像使用声辐射力脉冲在组织中传播横波, 通过测量这种横波的速度(以m/s为单位)来量化组织的弹性特性, 提供了一种组织硬度定量测量方法, 以此来区分肠道的炎症性和纤维性狭窄, 并评估肠道的纤维化程度[10,11]. 在评估微血管和微血流方面, 常规的多普勒成像技术的应用价值是有限的, 而超声造影和超微血流成像能更好的描述肠壁血流的情况. 通过超声造影, 经患者静脉注射造影剂后, 扫描目标区(region of interest, ROI)的血流灌注情况, 利用量化分析软件, 绘制时间—信号强度曲线, 并计算峰值强度、曲线下面积等参数[12], 以此定量评估目标区域血流灌注情况. 超微血流成像则是基于彩色多普勒原理发展起来的微血流显示的新技术, 与传统多普勒成像相比, 提高了对微小血管血流的检测能力和排除组织运动伪像的能力, 因此相当适用于蠕动中的肠道[13,14]. 相较于CEUS, SMI无需注入造影剂, 更容易被患者接受. 目前SMI较多的应用于甲状腺, 乳腺, 关节, 淋巴结等表浅器官或组织, 在消化系统中用于预测肝纤维化的程度、胃癌病灶血管分布情况的显示, 应用于IBD的报道仍然较少[15].

## 2 克罗恩病的超声表现

2.1 肠壁厚度和肠壁分层 正常肠壁厚度(bowel wall

thickness, BWT)一般不超过2 mm, 在超声影像下表现为层次清晰的5层结构, 从肠腔开始, 依次为黏膜层(高回声), 黏膜肌层(低回声), 黏膜下层(高回声), 固有肌层(低回声), 浆膜层(高回声)[16]. 肠壁增厚是克罗恩病最常见的超声表现, 一般以3 mm-4 mm为临界值, 在Fraquelli等人[17]进行的荟萃分析中, 以3 mm作为临界值, 敏感性和特异性分别为88%和93%. 当以4 mm的临界值时, 敏感性为75%, 特异性为97%. 南京金陵医院Dong等人[18]的一项荟萃分析也得出了近似的结果以3 mm为临界值, 敏感性和特异性为89%和96%, 以4 mm为临界值, 敏感性和特异性为87%和98%. 同时, 由于CD是透壁性的肠道炎症, 因此会出现肠壁分层的改变或消失, 肠壁的慢性炎症也会导致黏膜下层的脂肪沉积, 表现为回声和亮度的增加[11].

2.2 肠壁血管化 肠壁血管化程度和克罗恩病的活动性直接相关[9], 彩色和能量多普勒超声评估血管化程度时, 可用Limberg分级法作半定量评估, 正常肠壁为0级, 仅有肠壁增厚提示为1级, 肠壁增厚并有较短血管出现判定为2级, 肠壁增厚并有较长血管出现提示为3级, 肠壁增厚且出现与肠系膜相连的长血管判定为4级, 分级与疾病的活动程度呈现正相关, 一般认为1、2级为缓解期, 3、4级为活动期. Spalinger等人[19]将肠道的血管密度作为一项与疾病活动性相关的指标, 低、中、高密度分别定义为每平方厘米0到2个、3到5个和5个以上的信号, 活动期患者血管密度高或中等, 而静止期患者血管密度较低. 通过CEUS, 还可对肠壁的血管化程度作定量分析, 绘制出时间-强度曲线, 并计算定量参数: 曲线下面积(area under curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PE)、达峰时间(time to peak, TTP). 疾病活动时, PE增高, 且下降延迟[20]. 另外, 超微血流成像技术也开始应用于克罗恩病肠壁血管化的评估, 一项中山六院的回顾性研究表明, 与能量多普勒相比, SMI技术对诊断CD患者病变肠管血流具有更高的准确性, 可达到87.8%, 与CEUS的结果具有较高的一致性[14]. 在定量评估方面, Gong等人[13]还引入了一个新的参数-血管长度比(vessel-length ratio , VLR)来表示肠壁血管化的程度, 即整个目标肠段的微血管像素总和除以肠段的长度, 超微血流成像获得的VLR值与疾病活动的密切相关.

2.3 肠腔狭窄 肠腔狭窄在超声成像上表现为三个特征: 局限性管腔狭窄(管腔直径缩小至少50%)、肠壁增厚(管壁厚度增加25%)和狭窄前扩张(近端肠袢扩张直径大于2.5 cm-3 cm)[21]. 由于狭窄的性质对于治疗方案的选择具有重要意义, 因此通过超声鉴别炎症性狭窄和纤维性狭窄显得格外重要. 相较于炎症性狭窄的肠壁, 纤维性狭窄肠壁超声表现为低回声且较薄, 而炎症性狭窄的肠壁有着更丰富的血流信号[22]. 由于纤维性组织的硬度较炎症性组织大, 超声弹性成像可根据病灶的软硬度来区分炎症性和纤维性狭窄, 通过剪切波弹性成像获得的肠壁剪切波速度和杨氏模量值两个参数, 剪切波速度越高, 纤维化程度越大[23], 杨氏模量值(单位kpa)越高, 同样代表组织硬度越高, 纤维化程度越大, 正常肠壁剪切波杨氏模量的参考值范围约为(4.0-10.5) kPa, 而22.55 kPa可作为区分中重度纤维化的临界值[22,24].

2.4 其他并发症 经腹超声还能有效地显示一些肠内外并发症, 如瘘管和窦道, 肠壁穿孔, 腹腔内脓肿和炎性肿块. 瘘管为连接两个上皮化结构的异常管道, 窦道则是盲端结构, 在超声上表现为低回声管道或低回声区, 同时因为可能有空气和肠内容物存在, 可引起内部回声斑点[11]. 对于肠壁穿孔, 大的穿孔表现为肠周软组织中气体和积液, 微小穿孔则表现为浆膜外表面的毛刺征. 腹腔内脓肿和炎性肿块均表现为低回声, 但脓肿表现为内部积液和周围血流信号, 而炎性肿块内部可出现血管信号[25,26].

## 3 应用价值

3.1 辅助诊断 目前临床上对于克罗恩病的诊断主要综合临床症状、内镜表现、实验室检查、辅以CT和MRI等影像学检查. 而超声技术的发展为CD的辅助诊断提供了新的影像学检查手段. Calabrese等人[27]将9项研究共1190名疑似CD患者纳入统计, 计算出肠道超声诊断CD的敏感性为71.9%-87.5%, 特异性为95.1%-98.4%. Sævik等人[28]建立和验证了一项克罗恩病简易超声评分(SUS-CD), 将肠壁厚度和病变部位每平方厘米的彩色多普勒信号数纳入评分系统, 发现简易超声评分与CD简化内镜下评分(SES-CD)具有良好的相关性($r$ = 0.83, $P$<0.001), 提示超声检查对CD的评分与内镜对疾病的判断结果高度相关. 英国的一项多中心研究发现[29], 磁共振肠造影(magnetic resonance enteroclysis, MRE)和超声检测小肠克罗恩病的准确度都很高, MRE的灵敏度达到97%, 超声的灵敏度为92%; 在回肠末端, MRE和超声的敏感性分别为97%和91%, 表明经腹超声与MRI一样, 作为克罗恩病的一线影像学检查方式.

3.2 狭窄性质鉴别 在CD诊断时, 大约5%-10%的CD患者可能已经发生肠道狭窄, 文献报告三分之一的CD患者在确诊后十年内会出现狭窄(主要发生在回肠末端、回肠和结肠)[30], 狭窄导致的肠道梗阻是CD患者接受手术的重要原因之一. 狭窄的性质可分为炎症性狭窄、纤维化性狭窄, 然而只有少数狭窄在组织病理学上被归类为“纯炎性”或“纯纤维化”, 大部分是包含炎性成分和纤维化性成分的混合型[10]. 对于炎症为主的狭窄, 可通过抗炎治疗; 而对纤维化性狭窄目前缺乏有效的药物,

主要是通过内镜下或手术治疗达到缓解, 因此, 对狭窄性质的判断对克罗恩的治疗极其重要. 经腹超声(1)可以观察肠壁增厚的程度, 判断肠道狭窄的严重度; (2)可以通过超声弹性成像技术, 检测病灶的软硬度鉴别炎症性和纤维性狭窄, 通过实时剪切波弹性成像, 判断肠道纤维化的严重程度, 从而指导治疗的策略.

3.3 药物治疗期随访 如今, 对具有高危因素的克罗恩病患者采用降阶梯治疗已经成为共识, 生物制剂在CD的治疗中得到越来越广泛的应用. 患者在使用生物制剂期间, 一般需要按时进行内镜检查的随访, 以确定药物疗效, 以英夫利昔单抗(infliximab, IFX)为例, 一般在第四次或第六次输注时要求患者进行内镜复查, 而肠道超声的发展, 有望取代繁琐而有侵入性的内镜检查作为随访的主要手段. Albshesh等学者[31]的一项研究发现, 回肠末端(terminal ileum, TI)的肠壁厚度与IFX血清浓度做相关性分析发现两者呈负相关, IFX水平<3.7 μg/mL的患者TI壁厚度显著高于IFX水平>5.9 μg/mL的患者, 而维持性治疗期间TI厚度≥4 mm与IFX治疗失应答的风险密切相关. 除了生物制剂, 其他药物如糖皮质激素, 免疫抑制剂的疗效, 也都可以通过肠道超声检查观察肠壁厚度, 血管化程度等指标以评估炎症的活动度, 为治疗方案的调整提供依据. Paredes等人[32]的进行的一项前瞻性研究, 将粪便钙卫蛋白与肠道超声联合用于监测克罗恩病患者随访期间的炎症活动, 两项非侵入性检查相辅相成, 粪便钙卫蛋白提高对炎症活动监测的灵敏度, 而超声检查有助于对并发症的及时发现.

3.4 术后复发的监测 尽管各种生物制剂的使用越来越广泛, 但仍有大约一半的患者在确诊后的十年内需要手术治疗, CD的主要部位是末端回肠, 高达75%的腹部手术的患者接受的是回肠或回结肠切除. 然而, 术后复发是一个严峻的问题, 临床复发率在1年内高达20%-30%, 以后每年增加10%[33]. 因此, 对于术后复发的监测, 早期发现问题, 早期干预处理, 尽可能的减少患者二次手术的机率, 对改善患者生活质量具有重要意义. 目前临床上广泛应用的仍然是内镜检查, 通过内镜下的Rutgeerts评分预测临床复发风险[34], 但侵入性的检查对术后早期使用不合适, 且具有一定的创伤, 穿孔风险较高, 患者接受度较低, 肠道超声方便快捷、动态观察且无创的优势, 有利于早期监测, 通过监测肠壁厚度作为随访指标, 以BWT≥3 mm为临界值, 诊断术后复发的敏感性和特异性分别为94%和84%, 而BWT>4 mm对区分轻度和严重复发的敏感性和特异性分别为86%和96%[35], 为疾病复发的早期发现提供了重要参考.

## 4 总结

对于克罗恩病的治疗目标, 由最初的临床缓解到黏膜愈合, 再到如今提出的透壁愈合[36], 透壁愈合的情况需要通过CT、MRI、经腹超声等影像学的综合评估. 随着超声技术的进步, 超声作为无创、动态观察的检查方式正在临床上得到越来越广泛地应用. 尽管这项技术存在一些局限性, 如易受肠腔气体, 肠内容物的影响, 对解剖结构较深的位置或腹部脂肪较多的情况观察难度大, 因此, 经腹超声检查的应用价值在于作为辅助性的影像学检查之一以及确诊患者的随访检查手段, 并不适合作为诊断克罗恩病的主要检查手段和筛查方式, 同时, 这项检查也对超声仪器和超声科医师的经验和技术水平有一定的要求, 因此无法作为日常体检项目大范围铺开, 但总体而言, 超声技术在克罗恩的辅助诊断和随访的应用价值不容小觑, 能有效减少患者侵入性的内镜镜检查的次数, 减少大型CT、MRI检查次数. 尤其是超声造影和超微血流成像技术的发展, 对肠壁血管化的观察更为精确, 从而更精确判断CD患者炎症活动情况, 相较于超声造影, 超微血流成像技术在克罗恩的应用研究仍然较少, 但其有无需使用造影剂的优势, 未来应该会有着更为广阔的发展前景.

## 5 参考文献


1 郑家驹, 史肖华, 竺霞霜, 皇甫照, 郭志荣. 我国克罗恩病不同年代发病率及患病率的比较. 中华内科杂志 2011; 7: 597-600 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.07.016]

2 Hu D, Ren J, Wang G, Gu G, Liu S, Wu X, Chen J, Ren H, Hong Z, Li J. Geographic mapping of Crohn's disease and its relation to affluence in jiangsu province, an eastern coastal province of china. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 590467 [PMID: 24839438 DOI: 10.1155/2014/590467]

3 Yang H, Zhou RN, Qian JM, Li H, Wang L. [The prevalence of Crohn's disease based on the basic medical insurance system for urban employees in China in 2013]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020; 100: 2861-2866 [PMID: 32988148 DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200403-01064]

4 Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Fang X, Liu H, Shi Z, Zhou R, Xia M, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, Deng L, Kamm MA, Xia B. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of "western" disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1839-1845 [PMID: 23669403 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828a6551]

5 Fraquelli M, Castiglione F, Calabrese E, Maconi G. Impact of intestinal ultrasound on the management of patients with inflammatory bowel disease: how to apply scientific evidence to clinical practice. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 9-18 [PMID: 31732443 DOI: 10.1016/j.dld.2019.10.004]

6 Atkinson NSS, Bryant RV, Dong Y, Maaser C, Kucharzik T, Maconi G, Asthana AK, Blaivas M, Goudie A, Gilja OH, Nuernberg D, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. How to perform gastrointestinal ultrasound: Anatomy and normal findings. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6931-6941 [PMID: 29097866 DOI:

10.3748/wjg.v23.i38.6931]
7 Valette PJ, Rioux M, Pilleul F, Saurin JC, Fouque P, Henry L. Ultrasonography of chronic inflammatory bowel diseases. *Eur Radiol* 2001; 11: 1859-1866 [PMID: 11702118 DOI: 10.1007/s003300101065]
8 徐晓蓉, 徐辉雄, 刘畅, 林辉, 赵玉洁, 夏玉敬, 施嫣红, 翁韵, 刘占举. 肠道超声对炎症性肠病诊断和活动性评估的前瞻性研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1013-1016 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.10.021]
9 Cammarota T, Sarno A, Robotti D, Bonenti G, Debani P, Versace K, Astegiano M, Pera A. US evaluation of patients affected by IBD: how to do it, methods and findings. *Eur J Radiol* 2009; 69: 429-437 [PMID: 19121906 DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.11.008]
10 Chen YJ, Mao R, Li XH, Cao QH, Chen ZH, Liu BX, Chen SL, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Rimola J, Rieder F, Xie XY, Chen MH. Real-Time Shear Wave Ultrasound Elastography Differentiates Fibrotic from Inflammatory Strictures in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2183-2190 [PMID: 29718309 DOI: 10.1093/ibd/izy115]
11 Lu C, Merrill C, Medellin A, Novak K, Wilson SR. Bowel Ultrasound State of the Art: Grayscale and Doppler Ultrasound, Contrast Enhancement, and Elastography in Crohn Disease. *J Ultrasound Med* 2019; 38: 271-288 [PMID: 30604884 DOI: 10.1002/jum.14920]
12 Medellin-Kowalewski A, Wilkens R, Wilson A, Ruan J, Wilson SR. Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Parameters in Crohn Disease: Their Role in Disease Activity Determination With Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 64-73 [PMID: 26700336 DOI: 10.2214/AJR.15.14506]
13 Gong P, Song P, Kolbe AB, Sheedy SP, Huang C, Ling W, Yu Y, Zhou C, Lok UW, Tang S, Bruining DH, Knudsen JM, Chen S. Quantitative Inflammation Assessment for Crohn Disease Using Ultrasensitive Ultrasound Microvessel Imaging: A Pilot Study. *J Ultrasound Med* 2020; 39: 1819-1827 [PMID: 32297357 DOI: 10.1002/jum.15290]
14 程文捷, 蒋清凌, 张文静, 覃斯, 余俊丽, 陈瑶, 刘小银, 刘广健. 比较超微血流成像技术与传统多普勒技术在评估克罗恩病疾病活动性方面的价值. 中华炎性肠病杂志 2019; 2: 134-137 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.02.007]
15 孙楠, 单叔煤, 张雯琼, 孙磊. 超微血管成像技术在超声检查中研究进展. 牡丹江医学院学报 2019; 40: 112-115 [DOI: 10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2019.05.035]
16 Atkinson NS, Bryant RV, Dong Y, Maaser C, Kucharzik T, Maconi G, Asthana AK, Blaivas M, Goudie A, Gilja OH, Nolsøe C, Nürnberg D, Dietrich CF. WFUMB Position Paper. Learning Gastrointestinal Ultrasound: Theory and Practice. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 2732-2742 [PMID: 27742140 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.026]
17 Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, Duca P, Conte D. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005; 236: 95-101 [PMID: 15987966 DOI: 10.1148/radiol.2361040799]
18 Dong J, Wang H, Zhao J, Zhu W, Zhang L, Gong J, Li Y, Gu L, Li J. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014; 24: 26-33 [PMID: 23921767 DOI: 10.1007/s00330-013-2973-0]
19 Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, Dubinsky M, Seidman EG. Doppler US in patients with crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000; 217: 787-791 [PMID: 11110944 DOI: 10.1148/radiology.217.3.r00dc19787]
20 Medellin A, Merrill C, Wilson SR. Role of contrast-enhanced ultrasound in evaluation of the bowel. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 918-933 [PMID: 29260278 DOI: 10.1007/s00261-017-1399-6]
21 Rieder F, Bettenworth D, Ma C, Parker CE, Williamson LA, Nelson SA, van Assche G, Di Sabatino A, Bouhnik Y, Stidham RW, Dignass A, Rogler G, Taylor SA, Stoker J, Rimola J, Baker ME, Fletcher JG, Panes J, Sandborn WJ, Feagan BG, Jairath V. An expert consensus to standardise definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 347-357 [PMID: 29920726 DOI: 10.1111/apt.14853]
22 Ding SS, Fang Y, Wan J, Zhao CK, Xiang LH, Liu H, Pu H, Xu G, Zhang K, Xu XR, Sun XM, Liu C, Wu R. Usefulness of Strain Elastography, ARFI Imaging, and Point Shear Wave Elastography for the Assessment of Crohn Disease Strictures. *J Ultrasound Med* 2019; 38: 2861-2870 [PMID: 30920016 DOI: 10.1002/jum.14989]
23 Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, Moons DS, Johnson LA, Keshavarzi NR, Rubin JM. Ultrasound shear wave elastography helps discriminate low-grade from high-grade bowel wall fibrosis in ex vivo human intestinal specimens. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 2115-2123 [PMID: 25425367 DOI: 10.7863/ultra.33.12.2115]
24 陈瑜君, 毛仁, 刘保娴, 谢晓华, 何瑶, 陈旻湖, 谢晓燕. 剪切波弹性成像测量正常回结肠肠壁硬度. 中国超声医学杂志 2016; 32: 343-345 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2016.04.018]
25 Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, Vizuete J, García-Martínez E, Jiménez-Restrepo DH. Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in Crohn's disease and other abdominal conditions. *Eur J Radiol* 2013; 82: e525-e531 [PMID: 23838329 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.043]
26 Novak KL, Wilson SR. The role of ultrasound in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Semin Roentgenol* 2013; 48: 224-233 [PMID: 23796373 DOI: 10.1053/j.ro.2013.03.003]
27 Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, Iacucci M, Maconi G, Novak KL, Panaccione R, Strobel D, Wilson SR, Watanabe M, Pallone F, Ghosh S. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1168-1183 [PMID: 26958988 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000706]
28 Sævik F, Eriksen R, Eide GE, Gilja OH, Nylund K. Development and Validation of a Simple Ultrasound Activity Score for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 115-124 [PMID: 32504533 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa112]
29 Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, Baldwin-Cleland R, Bloom S, Gupta A, Hamlin PJ, Hart AL, Higginson A, Jacobs I, McCartney S, Miles A, Murray CD, Plumb AA, Pollok RC, Punwani S, Quinn L, Rodriguez-Justo M, Shabir Z, Slater A, Tolan D, Travis S, Windsor A, Wylie P, Zealley I, Halligan S; METRIC study investigators. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 548-558 [PMID: 29914843 DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30161-4]
30 Gasparetto M, Angriman I, Guariso G. The multidisciplinary health care team in the management of stenosis in Crohn's disease. *J Multidiscip Healthc* 2015; 8: 167-179 [PMID: 25878504 DOI: 10.2147/JMDH.S38729]
31 Albshesh A, Ungar B, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U, Carter D. Terminal Ileum Thickness During Maintenance Therapy Is a Predictive Marker of the Outcome of Infliximab Therapy in Crohn Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1619-1625 [PMID: 32860057 DOI: 10.1093/ibd/izaa219]
32 Paredes JM, Ripollés T, Algarra Á, Diaz R, Moreno N, Latorre P, Martínez MJ, Llopis P, López A, Moreno-Osset E. Intestinal ultrasonography and fecal calprotectin for monitoring inflammation of ileal Crohn's disease: two complementary tests. *Intest Res* 2022 [PMID: 35279969 DOI: 10.5217/ir.2021.00126]
33 Abdalla S, Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, Denost Q, Germain

A, Cotte E, Beyer-Berjot L, Munoz-Bongrand N, Desfourneaux V, Rahili A, Duffas JP, Pautrat K, Denet C, Bridoux V, Meurette G, Faucheron JL, Loriau J, Guillon F, Vicaut E, Benoist S, Panis Y, Lefevre JH; GETAID Chirurgie Group. Postoperative Morbidity After Iterative Ileocolonic Resection for Crohn's Disease: Should we be Worried? A Prospective Multicentric Cohort Study of the GETAID Chirurgie. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1510-1517 [PMID: 31051502 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz091]

34 Iacucci M, Ghosh S, Daperno M. Post-operative Recurrence of Crohn's Disease: There Is More to It than Meets the Eye. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 999-1000 [PMID: 27147451 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw094]

35 Rispo A, Imperatore N, Testa A, Nardone OM, Luglio G, Caporaso N, Castiglione F. Diagnostic Accuracy of Ultrasonography in the Detection of Postsurgical Recurrence in Crohn's Disease: A Systematic Review with Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 977-988 [PMID: 29688470 DOI: 10.1093/ibd/izy012]

36 Castiglione F, Imperatore N, Testa A, De Palma GD, Nardone OM, Pellegrini L, Caporaso N, Rispo A. One-year clinical outcomes with biologics in Crohn's disease: transmural healing compared with mucosal or no healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1026-1039 [PMID: 30854708 DOI: 10.1111/apt.15190]

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4月28日; 30(8): 370-374

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.370

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

文献综述 REVIEW

# 炎症性肠病常见心理问题及管理

李梦琳, 范一宏

**李梦琳,** 浙江中医药大学第一临床医学院 浙江省杭州市 310053

**范一宏,** 浙江省中医院消化内科 浙江省杭州市 310053

李梦琳, 研究生在读, 住院医师, 研究方向为炎症性肠病和功能性胃肠病基础和临床研究.

**作者贡献分布:** 本文综述由李梦琳完成; 范一宏审校.

**基金项目:** 国家自然基金, No. 81473506; 浙江省中管局, No. 2019ZA056; 浙江省中管局, No. 2022ZB129; 浙江省中管局, No. 2021ZA057.

**通讯作者:** 范一宏, 教授, 副主任医师, 310053, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江省中医院消化内科. yhfansjr@163.com

**收稿日期:** 2022-03-01
**修回日期:** 2022-03-22
**接受日期:** 2022-04-05
**在线出版日期:** 2022-04-28

## Common psychological issues and management in patients with inflammatory bowel disease

Meng-Lin Li, Yi-Hong Fan

**Meng-Lin Li,** First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

**Yi-Hong Fan,** Department of GI Medicine, Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81473506; Zhejiang TCM Science and Technology Project, No. 2019ZA056, No. 2022ZB129, and No. 2021ZA057.

**Corresponding author:** Yi-Hong Fan, Professor, Department of GI Medicine, Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

**Received:** 2022-03-01
**Revised:** 2022-03-22
**Accepted:** 2022-04-05

**Published online:** 2022-04-28

## Abstract

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) have a significantly higher incidence of psychological issues than the general population. Anxiety and depression are the most common psychological problems. These psychological problems have an adverse impact on the quality of life and prognosis of IBD patients. Low quality of life and complex course of disease also aggravate patients' anxiety and depression. The disorder of the brain-gut axis is the important mechanism in bi-directional interactions between IBD disease activity and psychological issues. More and more attention has been paid to the diagnostic approaches for psychological conditions and standardized management in IBD. This article reviews the common psychological issues in IBD patients, the interactions between psychological issues and IBD disease activity, and related management of psychological problems in patients with IBD.

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

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Psychological issues; Brain-gut axis; Psychological assessment; Psychotherapy

**Citation:** Li ML, Fan YH. Common psychological issues and management in patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(8): 370-374
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/370.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.370

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者心理问题的发生率显著高于普通人群, 其中常见的心理问

题有焦虑和抑郁. 这些心理问题会对IBD患者的生活质量和疾病预后产生不利影响, 而低生活质量和复杂的病程同时也会加重患者的焦虑和抑郁, 其中脑-肠轴的紊乱是IBD疾病活动与心理问题双向影响的重要机制. IBD患者心理状态的评估和规范化管理日益受到重视. 本文对IBD患者常见的心理问题, 及其与IBD疾病活动之间的相互作用, 以及IBD患者心理问题的管理进行了综述.

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

**关键词:** 炎症性肠病; 心理问题; 脑-肠轴; 心理评估; 心理治疗

**核心提要:** 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者心理问题的发生率普遍高于普通人群, 最常见的是焦虑和抑郁. 炎症性肠病疾病活动与心理异常存在双相影响, 其可能与脑-肠轴(brain-gut axis, BGA)的紊乱有关. 临床医生应为炎症性肠病患者提供生物-心理-社会学的综合管理.

**文献来源:** 李梦琳, 范一宏. 炎症性肠病常见心理问题及管理. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 370-374
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/370.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.370

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组以腹痛、腹泻、便血为主要特征的肠道疾病, 包括溃疡性结肠(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其病因尚不十分明确, 全世界大约有500万人受到影响, 并且到目前为止还没有治愈IBD的方法[1]. 由于IBD具有慢性反复发作的临床特点, 导致IBD患者心理问题的发生率普遍高于普通人群. 本文主要介绍了IBD患者常见的心理问题, 及其与IBD疾病活动之间的关系, 其中涉及的机制, 以及相关的管理.

## 1 IBD患者常见的心理问题

由于IBD具有慢性反复发作的临床特点, 对IBD患者的社会家庭关系和经济状况等方面都产生了巨大的影响, 引起患者的生活质量下降, 从而导致IBD患者心理问题的发生率普遍高于普通人群. IBD患者的共同心理特征包括强迫行为、神经质、依赖、焦虑、过度尽责、无法表现出适当的攻击性或愤怒以及完美主义[2]. 而其中最常见的心理问题是焦虑和抑郁[3,4], 其发生率是普通人群的2倍,且活动期患者的发生率高于缓解期,CD高于UC.

加拿大IBD队列研究表明, 患者的广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder, GAD)和严重抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)的终生患病率高于普通人群, 分别为13.4%和27.2%[5]. 这与在美国、中国、意大利、爱尔兰和韩国发起的研究中发现的类似结果是一致的[6-10]. 一项结合多项临床研究的系统回顾显示, CD似乎比UC有更高的情绪障碍风险[11], 另一项系统综述也发现了类似的结果[12]. 大多数研究已经得出结论[13], 患有IBD的女性更容易焦虑和抑郁, 不过一些研究也并不支持这一结论. 性别对IBD患者抑郁的影响尚需进一步探讨. IBD引起的抑郁和焦虑等精神问题同样也影响儿童和青少年的发展[14].

## 2 精神-心理异常与IBD病情的双相影响及机制

**2.1 IBD疾病活动对心理异常的影响** 英国一项为期2年的前瞻性临床研究发现, IBD疾病活动使焦虑发生的风险增加近6倍[15]. 根据德国的一项研究[14], 活动期IBD患者的焦虑和抑郁水平高于健康对照组, 但缓解期IBD患者的焦虑和抑郁水平并不高, 这表明应该对活动期IBD患者进行焦虑和抑郁筛查. 在未接受治疗的IBD患者中进行的一项研究显示[16], 新诊断的患者表现出更高的抑郁和焦虑水平, 与结直肠癌患者相比, 抑郁情绪、负罪感、精神运动迟缓和躯体焦虑更为明显.

**2.2 心理异常对IBD疾病活动的影响** 焦虑的诊断常早于IBD, 而抑郁在IBD诊断之前或之后均可发生. 一项纳入152461名护士的观察研究显示[17], 抑郁症状与CD发病风险增加有关, 而与 UC 无关. IBD患者感觉到的高压力可能与突发疾病的风险增加相关[18]. 有研究表明[19], IBD患者感受到的压力越大, 与健康相关的生活质量及依从性下降, 这导致了IBD患者疾病进一步加重. 大部分研究认为压力或抑郁会使IBD恶化, 更有研究发现重度抑郁可影响英夫利昔治疗CD的近期(诱导缓解)及远期疗效[20]. 焦虑症和抑郁症不仅与恶化的IBD表现有关, 还与住院率和手术发生率的增加有关[19], 从而给患者带来了巨大的经济压力.

**2.3 作用机制** 研究表明[21], 脑-肠轴(brain-gut axis, BGA)的心理-神经-内分泌-免疫调节可能在IBD的发病机制中起关键作用. 神经系统对胃肠道调控在三个层次(中枢神经系统、自主神经、肠神经系统)的相互作用下实现. 第一层次是肠神经系统的局部调控; 第二层次是位于椎前神经节, 接受和调控来自肠神经系统和中枢神经系统两方面的信息; 第三层次是中枢神经系统, 由脑的各级中枢和脊髓接受内外环境变化时传入的各种信息, 经过整合, 再由植物神经系统和神经-内分泌系统将其调控信息传送到肠神经系统或直接作用于胃肠效应细胞. 此

外下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)在介导应激对胃肠道作用及胃肠道炎症中起到重要作用[22], 在长期的情绪障碍如抑郁、焦虑等应激状态下, HPA轴被激活, 介由下丘脑及外周肾上腺释放的促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)一方面直接影响中枢神经系统的兴奋性, 另一方面可作用于肠道, 使其发生相应物理改变或导致肠道菌群紊乱. 脑肠轴是心理因素与肠道炎性反应相互作用的桥梁. 心理因素通过脑肠轴介导增加患者肠道通透性、增强免疫反应从而加重IBD病情; 而肠道炎性反应亦引起心理疾病. 目前GBA在IBD中的双向作用机制研究大多局限于动物研究和体外研究, 临床研究甚少, IBD患者的脑肠互动机制有待进一步研究明确.

## 3 IBD患者心理问题的管理

心理问题在IBD的治疗过程中需要及时预防, 因为它们可能会导致自杀的风险[23]. 加拿大的两项全国性调查的综合结果显示[24], 加拿大IBD人群中抑郁症患病率为16.3%, 其中30%曾考虑自杀. 2017年法国全国性调查发现儿童IBD患者自杀导致的死亡率比普通儿童增加4倍[25]. 未自杀的患者其生活质量及依从性也会下降, 从而导致疾病预后不良. 心理治疗不但可以减轻IBD患者焦虑、抑郁等心理症状, 同时对肠道等躯体症状兼具改善效果, 还可以降低IBD活动度, 预防不必要的治疗升级, 是对IBD传统治疗的重要补充[26,27].

### 3.1 IBD患者心理问题的评估及诊断

3.1.1 筛查: 因为IBD患者心理问题的高发病率, 临床上建议对患者们进行抑郁和焦虑的筛查. 当怀疑患者存在焦虑及抑郁时, 应使用特定的工具来识别[28]. 推荐将医院焦虑、抑郁量表作为鉴别患者存在焦虑、抑郁高风险的评估工具(抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁症筛查量表(patient health questionnaire-9, PHQ-9)、广泛性焦虑障碍问卷调查(generalized anxiety disorder questionnaire, GADQ).

3.1.2 诊断评估: 需要注意的是, IBD患者通过自我报告方式发现的情绪异常(如焦虑或抑郁), 不应与正式诊断的“广泛性焦虑障碍”和“抑郁症”混淆[29]. 当IBD患者存在焦虑和抑郁时, 评估对患者的后续治疗显得尤为重要. 我们常用的评估方法有炎症性肠病生活质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)、医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)、视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)、匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)等自评量表.

### 3.2 IBD患者心理问题的管理

3.2.1 信息支持: 临床医生可以通过口头、小册子、教育讲座、网站或应用程序等形式向患者提供有关其疾病和治疗的信息, 并始终给予患者查阅信息的机会; 建立IBD病友会, 并告知患者其存在并鼓励加入; 为IBD患者和初级保健医生提供专用的IBD热线或电子邮件服务, 以便及时提供建议和护理[28].

3.2.2 情感支持: 对于IBD患者来说, 社会支持和家庭支持是非常重要的, 这将会大大减少患者的心理问题. 临床医生可以与患者建立有效的沟通模式, 从而了解患者在个人、工作和社会环境中可能引起抑郁或焦虑的危险因素. 精神疾病风险的增加与疾病早期表现有关, 因此不仅要向患者提供情感支持, 还应向其家属进行科普教育.

### 3.3 IBD患者心理问题的治疗

3.3.1 心理干预: 心理干预包括认知行为干预、催眠干预及正念冥想. 认知行为疗法是一组通过改变思维或信念和行为的方法来改变不良认知, 达到消除不良情绪和行为的短程心理治疗方法. 有研究表明[30], 认知行为疗法不影响IBD患者的复发时间、复发率或临床疾病活动. 但是认知行为疗法对(10-18)岁的IBD患者的粪钙卫蛋白和CRP水平有可能的积极作用, 这表明认知行为疗法可能对长期的肠道炎症有积极的影响[30]. 同时Szigethy等人[31]的研究也表明, 对于焦虑/抑郁程度较重的患者, 认知行为疗法可能在改善病程(减少炎症)方面更有效, 因为心理症状可以得到更多的改善. 然而, 这一猜测应该在更大样本量的研究中被证实. 一项Meta分析表明[32], 与对照组相比, 认知行为疗法在最终随访点似乎对IBD患者的生活质量有积极影响. 然而, 它不能改善IBD患者的疾病活动性、焦虑或感觉到的压力. 因此, 目前认知行为疗法可以作为IBD患者可接受的辅助治疗. 催眠疗法可将患者最大程度地引入一种放松状态. 一项UC患者的研究表明, 通过催眠减少了全身和直肠黏膜炎症反应, 降低黏膜血流量、氧化应激参数以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF-α),白细胞介素-6(interleukin- 6, IL-6), 白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)水平[25]. 正念冥想是一个心理过程, 强调关注当下, 不加判断地接受自己现状, 从而获得清晰的大脑, 让情绪冷静, 得到稳定的状态. 冥想具有增加副交感神经张力的作用[33].

3.3.2 药物治疗: 药物治疗主要包括5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)及5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 其可作为一线推荐药物. 同时, 三环类抗抑郁药、羟色胺能抗抑郁

剂、多巴胺D2受体拮抗剂、5-HT1受体激动剂等也可用于治疗心理治疗. 此外, 中成药乌灵胶囊和舒肝解郁胶囊也有一定的疗效. 抗抑郁药可改善IBD患者的生活质量, 且耐受性良好. 有研究表明, 在动物模型中抗抑郁药治疗可以改善可见的胃肠炎症[34]. 因此, 抗抑郁药可能在协助心理健康的同时也直接减少肠道炎症[35].

3.3.3 *其他治疗*: 迷走神经是脑-肠轴的重要组成部分, IBD患者中存在迷走神经张力减低导致的TNF-α水平升高现象, 故用于治疗难治性抑郁的经皮迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)疗法, 也可用于治疗IBD[36]. 经颅直流电刺激可显著减轻IBD患者慢性腹痛, 但炎症或疾病活动的标志物没有变化, 提示其镇痛作用与炎症和疾病活动无关, 而是作用于慢性腹痛的中枢机制[37]. 低发酵性碳水化合物饮食, 可以减少肠腔内液体和气体量, 减轻内脏高敏感性患者的腹痛, 并且可改变肠道菌群的多样性及双歧杆菌的丰度, 减轻IBD患者的腹痛, 提高生活质量.

## 4 总结

总之, IBD的患者比普通人群更容易发生心理问题, 最常见的是焦虑和抑郁. IBD患者的心理问题与疾病存在双向影响, 其主要机制可能是脑-肠互动异常. IBD患者需要积极筛查和评估心理障碍, 治疗策略从行为干预开始, 并根据需要补充精神药物. IBD患者心理问题的积极管理可以降低IBD的疾病活动度、预防不必要的治疗升级、提高患者生活质量以及减少疾病治疗支出. 临床医生建立一个以患者为中心、多学科参与的新型疾病管理模式, 为患者提供生物-心理-社会学的综合管理. 多学科诊疗模式将对患者预后和改善及生活质量的提高起到重要作用.

## 5 参考文献


1 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
2 McMahon AW, Schmitt P, Patterson JF, Rothman E. Personality differences between inflammatory bowel disease patients and their healthy siblings. *Psychosom Med* 1973; 35: 91-103 [PMID: 4145091 DOI: 10.1097/00006842-197303000-00001]
3 Regueiro M, Greer JB, Szigethy E. Etiology and Treatment of Pain and Psychosocial Issues in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 430-439.e4 [PMID: 27816599 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.036]
4 Savage N. Q&A: Eva Szigethy. *Nature* 2016; 540: S113 [PMID: 28002394 DOI: 10.1038/540S113a]
5 Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfeld JM, Clara I, Lix L, Rawsthorne P, Miller N, Rogala L, McPhail CM, Bernstein CN. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1989-1997 [PMID: 18796096 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x]
6 Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR, Abreu MT, Sussman DA. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 802-810 [PMID: 24588323 DOI: 10.1111/apt.12669]
7 王谊, 陈亚梅. 炎症性肠病患者焦虑、抑郁水平及其影响因素. 中国健康心理学杂志 2019; 27: 1347-1350 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2019.09.017]
8 Piacentino D, Cesarini M, Badiali D, Pallotta N, Biondi M, Corazziari ES. The central role of psychopathology and its association with disease severity in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Riv Psichiatr* 2019; 54: 75-83 [PMID: 30985832 DOI: 10.1708/3142.31248]
9 Abautret-Daly Á, Dempsey E, Riestra S, de Francisco-García R, Parra-Blanco A, Rodrigo L, Medina C, Connor TJ, Harkin A. Association between psychological measures with inflammatory anddisease-related markers of inflammatory bowel disease. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21: 221-230 [PMID: 28353360 DOI: 10.1080/13651501.2017.1306081]
10 Moon JR, Lee CK, Hong SN, Im JP, Ye BD, Cha JM, Jung SA, Lee KM, Park DI, Jeen YT, Park YS, Cheon JH, Kim H, Seo B, Kim Y, Kim HJ; MOSAIK study group of the Korean Association for Study of Intestinal Diseases. Unmet Psychosocial Needs of Patients with Newly Diagnosed Ulcerative Colitis: Results from the Nationwide Prospective Cohort Study in Korea. *Gut Liver* 2020; 14: 459-467 [PMID: 31533398 DOI: 10.5009/gnl19107]
11 Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 752-762 [PMID: 26841224 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000620]
12 Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 2016; 87: 70-80 [PMID: 27411754 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001]
13 Touma N, Varay C, Baeza-Velasco C. Determinants of quality of life and psychosocial adjustment to pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review focused on Crohn's disease. *J Psychosom Res* 2021; 142: 110354 [PMID: 33465493 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2020.110354]
14 Häuser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 621-632 [PMID: 20848528 DOI: 10.1002/ibd.21346]
15 Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1635-1646.e3 [PMID: 29366841 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.027]
16 Filipović BR, Filipović BF, Kerkez M, Milinić N, Randelović T. Depression and anxiety levels in therapy-naive patients with inflammatory bowel disease and cancer of the colon. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 438-443 [PMID: 17230615 DOI: 10.3748/wjg.v13.i3.438]
17 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, Higuchi LM, de Silva P, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 57-62 [PMID: 22944733 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.08.032]
18 Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1994-2002 [PMID: 20372115 DOI: 10.1038/ajg.2010.140]
19 Tabibian A, Tabibian JH, Beckman LJ, Raffals LL, Papadakis KA, Kane SV. Predictors of health-related quality of life and adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for clinical management. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1366-1374 [PMID:

25559754 DOI: 10.1007/s10620-014-3471-1]
20 Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Pierik M, Hlavaty T, Van Assche G, Noman M, Rutgeerts P. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 101-110 [PMID: 16011668 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02535.x]
21 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
22 Abautret-Daly Á, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatr* 2018; 30: 275-296 [PMID: 28270247 DOI: 10.1017/neu.2017.3]
23 Ludvigsson JF, Olén O, Larsson H, Halfvarson J, Almqvist C, Lichtenstein P, Butwicka A. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Psychiatric Morbidity and Suicide: A Swedish Nationwide Population-Based Cohort Study With Sibling Comparisons. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1824-1836 [PMID: 33640971 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab039]
24 Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 697-707 [PMID: 16917224 DOI: 10.1097/00054725-200608000-00005]
25 Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 165-174 [PMID: 27516406 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw145]
26 Kristensen MS, Kjærulff TM, Ersbøll AK, Green A, Hallas J, Thygesen LC. The Influence of Antidepressants on the Disease Course Among Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis-A Danish Nationwide Register-Based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 886-893 [PMID: 30551218 DOI: 10.1093/ibd/izy367]
27 Macer BJ, Prady SL, Mikocka-Walus A. Antidepressants in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 534-550 [PMID: 28267046 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001059]
28 杨蕾, 卞秋桂, 林征, 王荣, 顾则娟. 炎症性肠病患者焦虑和抑郁管理的证据总结. 中华现代护理杂志 2021; 27: 754-760 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20200629-04132]
29 Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 632-642 [PMID: 31122802 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30089-5]
30 van den Brink G, Stapersma L, Bom AS, Rizopolous D, van der Woude CJ, Stuyt RJL, Hendriks DM, van der Burg JAT, Beukers R, Korpershoek TA, Theuns-Valks SDM, Utens EMWJ, Escher JC. Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Clinical Disease Course in Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease and Subclinical Anxiety and/or Depression: Results of a Randomized Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1945-1956 [PMID: 31050763 DOI: 10.1093/ibd/izz073]
31 Szigethy E, Bujoreanu SI, Youk AO, Weisz J, Benhayon D, Fairclough D, Ducharme P, Gonzalez-Heydrich J, Keljo D, Srinath A, Bousvaros A, Kirshner M, Newara M, Kupfer D, DeMaso DR. Randomized efficacy trial of two psychotherapies for depression in youth with inflammatory bowel disease. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 726-735 [PMID: 24954822 DOI: 10.1016/j.jaac.2014.04.014]
32 Li C, Hou Z, Liu Y, Ji Y, Xie L. Cognitive-behavioural therapy in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Pract* 2019; 25: e12699 [PMID: 30251453 DOI: 10.1111/ijn.12699]
33 Neilson K, Ftanou M, Monshat K, Salzberg M, Bell S, Kamm MA, Connell W, Knowles SR, Sevar K, Mancuso SG, Castle D. A Controlled Study of a Group Mindfulness Intervention for Individuals Living With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 694-701 [PMID: 26529560 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000629]
34 Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2209-2218 [PMID: 18451995 DOI: 10.1172/JCI32849]
35 Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009; 136: 2280-2288.e1-4 [PMID: 19272381 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.069]
36 Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, Vercueil L, Picq C, Trocmé C, Faure P, Cracowski JL, Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 948-953 [PMID: 26920654 DOI: 10.1111/nmo.12792]
37 Neeb L, Bayer A, Bayer KE, Farmer A, Fiebach JB, Siegmund B, Volz MS. Transcranial direct current stimulation in inflammatory bowel disease patients modifies resting-state functional connectivity: A RCT. *Brain Stimul* 2019; 12: 978-980 [PMID: 30905546 DOI: 10.1016/j.brs.2019.03.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

## 《世界华人消化杂志》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4月28日; 30(8): 375-380

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i8.375

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

文献综述 REVIEW

# 益生菌、益生元、合生元在肠易激综合征中的应用与最新进展

朱柳艳, 黄炳武, 张雪良, 朱 宁

**朱柳艳, 张雪良,** 上海大学附属第三医院(温州市人民医院)全科医学科 浙江省温州市 325000

**朱宁,** 上海大学附属第三医院(温州市人民医院)心血管内科 浙江省温州市 325000

**黄炳武,** 温州医科大学附属第二医院麻醉医学科 浙江省温州市 325000

朱柳艳, 本科生, 研究方向主要为肠易激综合征基础与临床研究.

**基金项目:** 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2022RC205.

**作者贡献分布:**论文写作由朱柳艳完成; 设计、审校由朱宁完成; 朱柳艳、黄炳武、张雪良、朱宁参与文献查阅与整理.

**通讯作者:** 朱宁, 主治医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区娄桥街道古岸路299号, 温州市人民医院. zhuningccc@126.com

**收稿日期:** 2022-03-01
**修回日期:** 2022-03-21
**接受日期:** 2022-04-05
**在线出版日期:** 2022-04-28

## Progress in application of probiotics, prebiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome

Liu-Yan Zhu, Bing-Wu Huang, Xue-Liang Zhang, Ning Zhu

**Liu-Yan Zhu, Xue-Liang Zhang,** Department of General Practice, The Third Affiliated Hospital of Shanghai University (Wenzhou People's Hospital), Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

**Ning Zhu,** Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Shanghai University (Wenzhou People's Hospital), Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

**Bing-Wu Huang,** Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Zhejiang Provincial Program in Medicine and Health Sciences and Technology, No. 2022RC205.

**Corresponding author:** Ning Zhu, Attending Doctor, Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Shanghai University (Wenzhou People's Hospital), No. 299 Gu'an Road, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zhuningccc@126.com

**Received:** 2022-03-01
**Revised:** 2022-03-21
**Accepted:** 2022-04-05
**Published online:** 2022-04-28

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder characterized by recurrent abdominal pain accompanied by changes in defecation frequency and/or stool characteristics. The global incidence of IBS is increasing year by year. Intestinal symptoms caused by IBS (such as constipation, diarrhea, abdominal pain, and abdominal distension) and accompanying changes in general nervous system function can significantly reduce patients' quality of life and work efficiency, and lead to high medical costs. Therefore, finding safe, effective, and economical treatments has become a hot research topic in recent years. Studies have shown that the intestinal flora of patients with IBS is different from that of healthy subjects, and regulating the intestinal flora can treat IBS. The purpose of this review is to summarize the application and recent progress of probiotics, prebiotics, and synbiotics in the treatment of IBS by regulating the intestinal flora.

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

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Intestinal flora; Treatment; Probiotics; Synbiotics

**Citation:** Zhu LY, Huang BW, Zhang XL, Zhu N. Progress in application of probiotics, prebiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(8): 375-380
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/375.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.375


## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性肠病, 主要表现为反复发作的腹痛伴排便频率和(或)粪便性状改变, 腹痛常在排便后缓解, 全球发病率呈逐年上升趋势. IBS引起的肠道症状(如便秘、腹泻、腹痛、腹胀等)及其伴随的一般神经系统功能的改变会显著降低患者的生活质量和工作效率, 并造成一系列高额的医疗费用. 因此, 寻找安全、有效、经济的治疗方案成为近年的研究热点. 研究表明IBS患者和健康受试者的肠道菌群有所不同, 调节IBS患者的肠道菌群可治疗IBS. 本综述的目的是总结益生菌、益生元、合生元通过调节肠道菌群治疗IBS的应用与最新进展.


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

**关键词:** 肠易激综合征; 肠道菌群; 治疗; 益生菌; 益生元; 合生元

**核心提要:** 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)处于反复发作与缓解的过程中, 带来的经济损失和精神压力日益增加. 肠道菌群失调是肠易激综合征的病因之一, 益生菌能改善肠道菌群并治疗肠易激综合征, 该方法经济、有效、安全, 越来越受到临床医生的重视.

**文献来源:** 朱柳艳, 黄炳武, 张雪良, 朱宁. 益生菌、益生元、合生元在肠易激综合征中的应用与最新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(8): 375-380

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i8/375.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i8.375

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的全球平均发病率约为11%, 范围约在9%到43%, 是一种十分常见的疾病[1]. IBS引起的如便秘、腹泻、腹痛、腹胀等的肠道症状及其伴随的一般神经系统功能的改变会造成患者的生活质量和工作效率降低. 不仅如此, IBS总是处于循环往复的复发和缓解的过程, 因此IBS对个人和社会都造成了重大的影响, 由此导致的社会经济负担与日俱增. 研究表明, 每年与IBS相关的直接或间接的经济开销在欧洲高达80亿欧元, 在中国高达20亿美元, 在美国已超过100亿美元[2]. 另一方面, IBS发病机制复杂, 至今尚无定论. 目前发现的机制有遗传因素、肠道的急慢性感染、肠道菌群的紊乱、肠道黏膜屏障功能异常、胆汁盐代谢紊乱、5-羟色胺代谢异常、肠神经系统调控功能和形态学改变等[3]. 其中肠道菌群的紊乱是近年的研究热点之一, 研究表明益生菌等可通过调节肠道菌群来治疗IBS. 本综述的目的是总结益生菌、益生元、合生元通过调节肠道菌群治疗IBS的应用与最新进展.

## 1 IBS的诊断、分型和治疗

国际上诊断IBS主要采用罗马IV标准[4], 即排除器质性疾病后, 患者出现反复发作的腹痛, 至少1日/周(最近3个月内发作), 并有下列症状中的2个或以上: (1)与排便有关; (2)排便频率发生改变; (3)粪便性状改变. 症状至少在诊断前6个月出现, 且最近3个月符合上述诊断标准即可诊断. 根据粪便性状, 目前将IBS分为腹泻型(irritable bowel syndrome-diarrhoea, IBS-D)、便秘型(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)、混合型(irritable bowel syndrome-mixed stool pattern, IBS-M)及不定型(irritable bowel syndrome-unclassified, IBS-U). IBS的治疗方法包括非药物治疗和药物治疗, 其中非药物治疗包括了调节生活方式、饮食结构和心理疗法等, 非药物治疗效果缓慢, 疗效不确切. 一线药物治疗包括泻药、止泻药和解痉药, 用于腹泻、便秘、腹痛等症状的对症支持治疗, 但无法改善其他伴随症状, 例如乏力、抑郁等. 二线药物治疗包括抗抑郁药物和针对中枢神经系统或中枢神经调节器的药物, 二线用药不良反应较多, 且目前的相关临床试验质量欠佳, 疗效难以明确. 此外, 针灸、按摩及中药治疗也可用于治疗IBS, 中药治疗包括藿香正气软胶囊、固肠止泻丸、疏肝汤、四肾丸等. 中药的疗效不甚确切, 但其多为天然植物性原料组成, 因此副作用较少.

## 2 IBS患者肠道菌群的变化

人类肠道大约生存着多达$10^{14}$种微生物, 它们来源于约1000个物种, 其中原核生物(细菌和单细胞微生物)占主导地位, 真菌、古生菌、寄生虫和病毒也是肠道的居住者[5,6]. 肠道菌群中的细菌主要有四门, 即厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门[7]. 不同个体的肠道菌群存在差异, 这种差异可归因于个体婴儿时期的分娩和喂养类型、年龄、性别、饮食、卫生和生活条件、健康问题、饮酒情况以及生活的地理区域等[8]. 肠道菌群的失调可能与某些微生物的过度生长或缺乏以及遗传异常有关, 菌群的失调可触发免疫系统反应, 导致肠道炎症和脑肠轴的破坏, 并导致多种心血管、神经系统或肠道疾病, 其中包括IBS[7,9].

IBS分为IBS-D、IBS-C、IBS-M及IBS-U, IBS患者肠道菌群与健康个体肠道菌群不同, 不同亚型中的肠道菌群的变化也不尽相同, 这提示不同亚型的IBS患者可能需要不同的治疗方法. 总的来说, 变形菌门、肠杆菌

科(大肠杆菌、志贺氏菌、弯曲杆菌、沙门氏菌)、铜绿假单胞菌、革兰阴性杆菌、梭菌属、瘤胃球菌属、拟杆菌属在各种亚型中的数量均有增加[10-14]. 其中变形菌门、拟杆菌属、革兰氏阴性菌在IBS-D患者肠道显著增多[11,12]. 另外, 韦永氏球菌、节段丝状菌、普雷沃菌在IBS-D患者中也明显升高[12,15]. 此外, IBS患者肠道中*Blautia*属的细菌占比较高, *Blautia*属被认为是微生物群失衡的标志[14]. 双歧杆菌属在各亚型IBS患者肠道中均明显减少[10,12]. 一项针对中国IBS-D患者的研究中提示厚壁菌门、梭杆菌门、放线菌门均有所减少, 异普雷沃菌和梭杆菌在IBS-D患者中显著降低[11]. 目前研究发现乳酸杆菌、节段丝状菌、产甲烷菌在IBS患者中的数量变化仍有争议. 乳酸杆菌主要在IBS-C患者中增加, 而IBS-D中减少. 节段丝状菌在IBS-D中的数量较健康个体高, 在IBS-C中较健康个体低[12]. 另外, 大多数产甲烷菌在IBS-C中的数量较IBS-D高, 甲烷与便秘的发生呈正相关, 这也与其分型相对应[16].

IBS患者的临床症状与肠道菌群的改变相关. 研究发现IBS患者腹胀的发生可能与乳酸杆菌、拟杆菌、拟球梭菌、铜绿假单胞菌、节段丝状菌和革兰氏阴性菌的数量增加相关. 其中乳酸杆菌可以从葡萄糖或果糖中产生包括乳酸和(或)乙酸在内的有机酸, 可能与患者的腹痛、腹胀相关[12]. 另外, 产毒素的拟杆菌可以释放毒素, 溶解粘膜糖蛋白, 影响肠道微环境、结肠黏膜生成和肠道蠕动, 引起腹痛、腹泻等. 韦永氏球菌属可以导致丁酸升高, 可诱导内脏超敏反应, 加重了IBS的症状[10]. 双歧杆菌属则能通过发酵使得肠腔内环境酸化, 抑制细菌的入侵, 减少致病菌定植. 双歧杆菌还可以降低患者的抑郁评分, 改善患者的生活质量[10,12]. IBS患者肠道菌群的变化为通过益生菌、益生元、合生元治疗IBS提供了理论依据.

尽管研究人员努力寻找IBS患者的菌群失调模式, 但获得的结果仍有许多争议. 部分研究者甚至发现IBS患者和健康人群的粪便样本没有发现明显的微生物群异常[17,18]. 这可能与研究对象的IBS分型相关, 也可能与受试者样本量不足, 采集样本的肠道位置不同, 分析方法不同, 甚至与人口差异相关.

## 3 单种益生菌制剂在IBS中的应用

越来越多的研究表明肠道菌群紊乱是IBS的发病机制之一, 通过调节IBS患者的肠道菌群能改善相关临床症状. 益生菌被定义为对宿主健康有益的活微生物, 它的效应归因于菌株, 即使是同一种类的两株不同菌株也可能对患者有不同的影响. 益生菌在不同人群、不同阶段和不同类型的疾病中具有不同的作用[19].

大多数研究证实益生菌可用于治疗IBS. 少部分研究没有观察到益生菌对治疗IBS具有统计学意义. 不仅如此, 研究者观察到植物乳杆菌*MF1298*胶囊制剂甚至对IBS受试者造成了不利影响[20]. 研究人员发现由益生菌发酵而来的酸奶能改善IBS患者的症状, 这使得许多研究者对益生菌在IBS中的应用产生了兴趣. 有学者对两种独立的益生菌, 即*Lb.acidophilus DDS-1*(一种乳酸杆菌菌株制剂)和*B.lactis UABla-12*(一种双歧杆菌菌株制剂)进行了分析. 他们发现了这两种益生菌菌株不仅能缓解IBS患者的腹痛, 还减轻了腹泻、便秘的严重程度, 改善了IBS患者的总体症状. 此外, 研究者发现*Lb.acidophilus DDS-1*(有助于降低IBS患者的应激水平[21]. 另一项基于*B.langum ES1*(一种双歧杆菌菌株)菌株的研究提示该菌株对于IBS患者总体症状有改善作用, 它增强了IBS-D患者的肠道屏障完整性及肠道免疫力[22]. 此外, 一项基于*B.longum HA-196*(一种双歧杆菌活菌制剂)和*Lb.paracasei R0175*(一种乳酸杆菌活菌制剂)的研究表明这两种益生菌都改善了参与者的社会生活质量. 该研究观察到*B.longum HA-196*可以使受试者的双歧杆菌属的丰度增加, 而*Lb.paracasei R0175*则对于粪便样本中的乳酸杆菌的丰度增加没有明显作用[23]. *Lb.gasseri BNR17*、*Lb.casei*、*Lb.rhamnosus*等都属于乳酸杆菌, 它们均被发现可以用于改善IBS患者的临床症状[24-28]. 其他能有效改善IBS症状的益生菌是凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*)菌株[29-31]. 研究者观察到*B.coagulans MTCC 5856*(一种凝结芽孢杆菌活菌)可减少IBS-D患者的失眠和抑郁[30]. *B.coagulans LBSC*(一种凝结芽孢杆菌活菌)也被证实能改善IBS患者的肠道菌群的失衡[31]. 此外, 酵母菌属(*Saccharomyces spp.*)[32]、大肠杆菌(*Escherichia coli*)[33]、布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)[34]也被观察到能够改善IBS的疾病症状.

受限于临床试验的各种因素, 例如研究方案、受试者样本量、取样部位等, 临床试验的结论可能存在局限性. 因此, 部分研究人员开展了动物实验和体外实验以此进行分析. 研究人员对来源于PI-IBS-D(感染后肠易激综合征腹泻型)患者的回肠和结肠黏膜培养组织模型进行了体外分析, 证实*Lb.casei DG*(一种乳酸杆菌制剂)能够减少黏膜炎症[26]. 相似的, Seong等人[27]制造了慢性约束应激诱导的大鼠IBS模型, 他们同样发现Lb.casei DKGF7(一种乳酸杆菌制剂)能降低结肠组织中的炎症细胞因子和血清皮质酮水平, 增加紧密连接蛋白的表达率, 最终改善IBS的症状. 另一项通过制造2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠PI-IBS模型的研究同样表明*C.butyricum*(一种丁酸梭状芽菌)可降低小鼠的肠道内脏超敏反应, 并减轻小鼠的结肠黏膜炎症[35].

## 4 多菌株益生菌制剂在IBS中的应用

上述研究均针对单种益生菌制剂, 没有分析多菌株益生菌制剂对于IBS的作用. 事实上, 多菌株益生菌制剂作为IBS的治疗方法被更广泛地研究, 它们可以有效地减轻IBS的症状. 研究者通过PI-IBS小鼠模型, 观察到由*S.boulardii*(布拉氏酵母菌)、*Lb.acidophilus LA-5*(一种乳酸杆菌)和*B.lactis BB-12*(一种双歧杆菌)组成的复合益生菌制剂有助于降低小鼠血清促炎细胞因子水平和内脏超敏反应[36]. 除了在动物疾病模型中有相关多种益生菌制剂对于IBS的治疗的研究外, 也有不少研究观察了多益生菌制剂在人体中的治疗作用. 研究发现由*S.boulardii*、*B.lactis BB-12*、*Lb.acidophilus LA-5*和*Lb.plantarum*构成的多菌株益生菌制剂*Lactolevure*可有效减轻腹胀和腹痛的严重程度, 特别是在IBS合并小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)患者中[37]. 另外, 益力多(*Yakult*)作为一种含有多种乳酸杆菌的乳制饮品同样可以降低SIBO并减轻腹痛, 并已投入生产使用.

## 5 整体的粪菌移植在IBS中的应用

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)通常指将健康供体的粪便微生物群落整体转移到受体体内, 快速改变受体的肠道菌群组成. 研究发现FMT可治疗多种慢性疾病, 如代谢综合征、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、神经系统疾病和肠道疾病[38]. 最新的研究提示[39]FMT可以改变IBS患者的肠道菌群, 主要观察到乳酸杆菌属、拟杆菌属、双歧杆菌属等益生菌的增多. 研究表明[39,40]FMT能改善IBS患者的临床症状, 尤其在改善腹泻上有明显作用. 同时, FMT可以有效减轻患者的乏力, 显著提升IBS患者的生活质量和工作效率. 但FMT的作用可能在1年后减轻[40], 且可能产生轻度的、自限性的胃肠道症状[39]. 另外, 由于移植的菌群来自于供体, 这增加了各种传染性疾病的传播风险, 因此FMT的流程需要更加严格[41].

## 6 益生元、合生元在IBS中的应用

益生元是寄生在宿主肠道中的有利于微生物的底物, 目前关于益生元对IBS患者健康改善作用的研究很少. 目前被研究的益生元主要有低聚果糖、短链低聚果糖、反式-低聚半乳糖、部分水解瓜尔胶等.

1999年, 低聚果糖作为益生元被首次用于治疗IBS, 研究者认为低聚果糖的作用是具有边缘性的, 仅在IBS-C患者中起作用[42]. 对于低聚果糖能否改善IBS患者的症状是有争议的, 有研究者认为低聚果糖对于IBS的治疗没有明显的有利影响[43]. 另一项研究提示短链低聚果糖可以改善IBS患者的焦虑水平并影响粪便中双歧杆菌的数量[44]. 而后, 另一种在乳糖中添加*Bifidobacterium bifidum NCIMB 41171*(一种双歧杆菌)发酵产生的反式-低聚半乳糖混合物被发现可以缓解肠胃胀气、腹痛和不适等症状, 以及粪便形状, 而且还增加了粪便样本中双歧杆菌的数量[45]. 此外, 部分水解瓜尔胶也被证实可以缓解IBS患者的腹胀[46]. 这些研究提示益生元能改善IBS患者的症状, 这一作用可能与其能增加肠道菌群中的某些有益细菌相关.

合生元将益生菌和益生元结合起来以改善宿主的健康状况, 近年来, 不少研究者观察并分析了合生元对于IBS患者的影响, 它可以发挥益生菌的生理活性, 也可以增加益生菌的数量, 使其作用更加显著、持久. 尽管也有部分研究者没有观察到合生元(例如*Probinul*和*Balance*)对于IBS患者的治疗效果[47,48], 但更多的研究数据表明合生元可明显改善IBS的临床症状. 在合生元*Probinul*治疗IBS的临床试验中, 研究者发现受试者持续使用*Probinul*治疗4周后, 腹胀得到明显缓解[49]. 在使用合生元*Lactol*进行的临床试验中, *Lactol*也被证实可以有效改善IBS患者的腹痛和腹泻等症状, 适用于IBS-D患者. 然而, 这项临床试验发现*Lactol*制剂可能存在一定的副作用[50]. 关于*Lactol*制剂的生物安全性尚有争议, 另一项使用*Lactol*治疗儿童功能性腹痛的研究不仅验证了其有效性, 并且没有发现该制剂的任何副作用[51].

## 7 小结

由于IBS患者长期处于复发和缓解的过程中, 因而某些药物可能需要长期使用, 例如泻药、止泻药、改善精神类药物等, 这会给IBS患者带来许多副作用及不良反应. 近二十年来, 有关益生菌、益生元、合生元治疗IBS的研究取得了令人满意的结果, 益生菌等在IBS的治疗中被公认为是相对有效和安全的. 益生菌、益生元、合生元的安全性和有效性使得其可以作为这些药物的替代品. 另外, FMT成为了近年的研究热点, 不仅因为其能明显改善IBS患者的临床症状, 也因为FMT被发现可用于治疗多种慢性疾病, 如代谢综合征、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、神经系统疾病和肠道疾病等. 但因FMT潜在的传播传染性疾病的风险, 治疗流程需要更加严格化、规范化. 总的来说, 在以微生物为基础的治疗领域中, 益生菌、益生元、合生元是改善IBS患者症状的一个有前途的方向.

## 8 参考文献

1 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]

2 Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020; 396: 1675-1688 [PMID: 33049223 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8]
3 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]
4 Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med* 2017; 6 [PMID: 29072609 DOI: 10.3390/jcm6110099]
5 Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 [PMID: 33086688 DOI: 10.3390/ijerph17207618]
6 Matsumoto N, Park J, Tomizawa R, Kawashima H, Hosomi K, Mizuguchi K, Honda C, Ozaki R, Iwatani Y, Watanabe M, Kunisawa J. Relationship between Nutrient Intake and Human Gut Microbiota in Monozygotic Twins. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 [PMID: 33809761 DOI: 10.3390/medicina57030275]
7 Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med* 2020; 9 [PMID: 32143424 DOI: 10.3390/jcm9030685]
8 Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 28-38 [PMID: 27300149 DOI: 10.1111/jgh.13471]
9 Nunez-Sanchez MA, Herisson FM, Cluzel GL Caplice NM. Metabolic syndrome and synbiotic targeting of the gut microbiome. *Current Opinion in Food Science* 2021; 41: 60-69 [DOI: 10.1016/j.cofs.2021.02.014]
10 Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108 [PMID: 30940523 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049]
11 Mei L, Zhou J, Su Y, Mao K, Wu J, Zhu C, He L, Cui Y. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 105 [PMID: 33663411 DOI: 10.1186/s12876-021-01693-w]
12 Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN, Ghoshal UC. Fecal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome Compared with Healthy Controls Using Real-Time Polymerase Chain Reaction: An Evidence of Dysbiosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2953-2962 [PMID: 25784074 DOI: 10.1007/s10620-015-3607-y]
13 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]
14 Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med* 2021; 11 [PMID: 33429936 DOI: 10.3390/jpm11010035]
15 Su T, Liu R, Lee A, Long Y, Du L, Lai S, Chen X, Wang L, Si J, Owyang C, Chen S. Altered Intestinal Microbiota with Increased Abundance of Prevotella Is Associated with High Risk of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 6961783 [PMID: 29967640 DOI: 10.1155/2018/6961783]
16 Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, Störsrud S, Le Nevé B, Öhman L, Simrén M. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111-123.e8 [PMID: 27725146 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.049]
17 Ahluwalia B, Iribarren C, Magnusson MK, Sundin J, Clevers E, Savolainen O, Ross AB, Törnblom H, Simrén M, Öhman L. A Distinct Faecal Microbiota and Metabolite Profile Linked to Bowel Habits in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34200772 DOI: 10.3390/cells10061459]
18 Dlugosz A, Winckler B, Lundin E, Zakikhany K, Sandström G, Ye W, Engstrand L, Lindberg G. No difference in small bowel microbiota between patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *Sci Rep* 2015; 5: 8508 [PMID: 25687743 DOI: 10.1038/srep08508]
19 McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 124 [PMID: 29868585 DOI: 10.3389/fmed.2018.00124]
20 Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K, Lydersen S, Farup PG. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 16 [PMID: 20144246 DOI: 10.1186/1471-230X-10-16]
21 Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32019158 DOI: 10.3390/nu12020363]
22 Caviglia GP, Tucci A, Pellicano R, Fagoonee S, Rosso C, Abate ML, Olivero A, Armandi A, Vanni E, Saracco GM, Bugianesi E, Astegiano M, Ribaldone DG. Clinical Response and Changes of Cytokines and Zonulin Levels in Patients with Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with Bifidobacterium Longum ES1 for 8 or 12 Weeks: A Preliminary Report. *J Clin Med* 2020; 9 [PMID: 32717980 DOI: 10.3390/jcm9082353]
23 Lewis ED, Antony JM, Crowley DC, Piano A, Bhardwaj R, Tompkins TA, Evans M. Efficacy of Lactobacillus paracasei HA-196 and Bifidobacterium longum R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32326347 DOI: 10.3390/nu12041159]
24 Kim JY, Park YJ, Lee HJ, Park MY, Kwon O. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Food Sci Biotechnol* 2018; 27: 853-857 [PMID: 30263811 DOI: 10.1007/s10068-017-0296-7]
25 Shin SP, Choi YM, Kim WH, Hong SP, Park JM, Kim J, Kwon O, Lee EH, Hahm KB. A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial that breast milk derived-Lactobacillus gasseri BNR17 mitigated diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *J Clin Biochem Nutr* 2018; 62: 179-186 [PMID: 29610559 DOI: 10.3164/jcbn.17-73]
26 Compare D, Rocco A, Coccoli P, Angrisani D, Sgamato C, Iovine B, Salvatore U, Nardone G. Lactobacillus casei DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 53 [PMID: 28410580 DOI: 10.1186/s12876-017-0605-x]
27 Seong G, Lee S, Min YW, Jang YS, Kim HS, Kim EJ, Park SY, Kim CH, Chang DK. Effect of Heat-killed Lactobacillus casei DKGF7 on a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33572194 DOI: 10.3390/nu13020568]
28 Dapoigny M, Piche T, Ducrotte P, Lunaud B, Cardot JM, Bernalier-Donadille A. Efficacy and safety profile of LCR35 complete freeze-dried culture in irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2067-2075 [PMID: 22563194 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2067]
29 Urgesi R, Casale C, Pistelli R, Rapaccini GL, de Vitis I. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety of association of simethicone and Bacillus coagulans (Colinox®) in patients with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1344-1353 [PMID: 24867512]
30 Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali

F, Pande A, Majeed S, Karri SK. Bacillus coagulans MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutr J* 2016; 15: 21 [PMID: 26922379 DOI: 10.1186/s12937-016-0140-6]

31 Gupta AK, Maity C. Efficacy and safety of Bacillus coagulans LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e23641 [PMID: 33545934 DOI: 10.1097/MD.0000000000023641]

32 Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, Desreumaux P. A randomized clinical trial of Saccharomyces cerevisiae versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 119-124 [PMID: 25488056 DOI: 10.1016/j.dld.2014.11.007]

33 Kruis W, Chrubasik S, Boehm S, Stange C, Schulze J. A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic Escherichia coli Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 467-474 [PMID: 22130826 DOI: 10.1007/s00384-011-1363-9]

34 Abbas Z, Yakoob J, Jafri W, Ahmad Z, Azam Z, Usman MW, Shamim S, Islam M. Cytokine and clinical response to Saccharomyces boulardii therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 630-639 [PMID: 24722560 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000094]

35 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]

36 Hong KB, Seo H, Lee JS, Park Y. Effects of probiotic supplementation on post-infectious irritable bowel syndrome in rodent model. *BMC Complement Altern Med* 2019; 19: 195 [PMID: 31366385 DOI: 10.1186/s12906-019-2610-9]

37 Leventogiannis K, Gkolfakis P, Spithakis G, Tsatali A, Pistiki A, Sioulas A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Triantafyllou K. Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11: 627-634 [PMID: 29508268 DOI: 10.1007/s12602-018-9401-3]

38 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]

39 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-867 [PMID: 31852769 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319630]

40 Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, Verhasselt B, van Vlierberghe H, De Vos M, Raes J, De Looze D. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 145-157.e8 [PMID: 32681922 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.013]

41 Khanna S, Kraft CS. Fecal Microbiota Transplantation: Tales of Caution. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e881-e882 [PMID: 32991697 DOI: 10.1093/cid/ciaa1492]

42 Hunter JO, Tuffnell Q, Lee AJ. Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome. *J Nutr* 1999; 129: 1451S-1453S [PMID: 10395619 DOI: 10.1093/jn/129.7.1451S]

43 Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1570-1575 [PMID: 11101487 DOI: 10.1093/ajcn/72.6.1570]

44 Azpiroz F, Dubray C, Bernalier-Donadille A, Cardot JM, Accarino A, Serra J, Wagner A, Respondek F, Dapoigny M. Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27477485 DOI: 10.1111/nmo.12911]

45 Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 508-518 [PMID: 19053980 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x]

46 Niv E, Halak A, Tiommny E, Yanai H, Strul H, Naftali T, Vaisman N. Randomized clinical study: Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) versus placebo in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2016; 13: 10 [PMID: 26855665 DOI: 10.1186/s12986-016-0070-5]

47 Cappello C, Tremolaterra F, Pascariello A, Ciacci C, Iovino P. A randomised clinical trial (RCT) of a symbiotic mixture in patients with irritable bowel syndrome (IBS): effects on symptoms, colonic transit and quality of life. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 349-358 [PMID: 22885882 DOI: 10.1007/s00384-012-1552-1]

48 Shavakhi A, Minakari M, Farzamnia S, Peykar MS, Taghipour G, Tayebi A, Hashemi H, Shavakhi S. The effects of multi-strain probiotic compound on symptoms and quality-of-life in patients with irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 140 [PMID: 25161987 DOI: 10.4103/2277-9175.135157]

49 Bucci C, Tremolaterra F, Gallotta S, Fortunato A, Cappello C, Ciacci C, Iovino P. A pilot study on the effect of a symbiotic mixture in irritable bowel syndrome: an open-label, partially controlled, 6-month extension of a previously published trial. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 345-353 [PMID: 23922211 DOI: 10.1007/s10151-013-1055-2]

50 Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 156-163 [PMID: 25120896]

51 Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H. Comparison of the Effects of pH-Dependent Peppermint Oil and Synbiotic Lactol (Bacillus coagulans + Fructooligosaccharides) on Childhood Functional Abdominal Pain: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17: e23844 [PMID: 26023339 DOI: 10.5812/ircmj.17(4)2015.23844]

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4月28日; 30(8): 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$1\times10^{12}$/L, WBC数用$1\times10^{9}$/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$\chi^2$; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写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 5 月 8 日　　第 30 卷　　第 9 期　　(Volume 30 Number 9)




9/2022

《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
09>
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年五月八日 第三十卷 第九期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年5月8日 第30卷 第9期 (总第701期)

## 文献综述

381　肝素类药物防治肝硬化静脉血栓栓塞的研究进展

李喆, 许文涛, 许向波, 祁兴顺

387　儿童肝囊型包虫病诊治进展

孟凯, 周鸿乾, 安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜

## 基础研究

393　Circ_0044516靶向调控miR-516a-5p对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响

方惠, 李莹, 桑怡

402　细胞色素P450家族成员CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2表达与HCC发生有关并可作为HCC诊断和预后的分子标志物

唐辉, 汪笑秋

411　基于生物信息学分析*STMN1*基因在肝细胞癌中预后及免疫浸润的临床意义

崔玉, 运涛, 赵国刚

## 病例报告

420　口腔恶性黑色素瘤伴胃转移出血1例报道

许一帆, 金善恩

## 消　　息

401　《世界华人消化杂志》栏目设置
419　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

## 封面故事

高泽立, 医学博士, 主任医师, 上海医大医院消化科, 上海交通大学医学院硕士研究生导师, 从事消化内科临床及教学工作30余年, 擅长慢性胃炎、胃食道反流病及早期胃癌的诊治, 对脂肪肝、慢性肝炎、肝硬化的诊治积累了丰富的经验, 先后承担上海市科委、教委课题, 2017年参与完成科技部国家支撑计划, 近5年在国内外杂志发表相关论著10篇, 其中4篇为SCI收录.

## 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** 2022-05-08
**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 9 May 8, 2022

## REVIEW

381 Heparins for prevention and treatment of venous thromboembolism in cirrhosis: Research advances
*Li Z, Xu WT, Xu XB, Qi XS*

387 Progress in diagnosis and treatment of hepatic cystic echinococcosis in children
*Meng K, Zhou HQ, An XQ, Wang MM, Cai JP, Liu GH, A JD, Yang JY*

## BASIC RESEARCH

393 Circ_0044516 inhibits cell proliferation and migration and induces apoptosis in gastric cancer cells by targeting miR-516a-5p
*Fang H, Li Y, Sang Y*

402 Cytochrome P450 family members CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 are related to prognosis of HCC and can be used as molecular markers for its diagnosis
*Tang H, Wang XQ*

411 Bioinformatics analysis of clinical significance of *STMN1* gene in prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma
*Cui Y, Yun T, Zhao GG*

## CASE REPORT

420 Oral malignant melanoma with gastric metastasis and hemorrhage: A case report
*Xu YF, Jin SE*

**COVER** Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Ze-Li Gao, MD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Medical Hospital, No. 39 Nijiajiao Road, Qingpu District, Shanghai 201702, China. gzeli@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** May 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5月8日; 30(9): 381-386

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.381

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

文献综述 REVIEW

# 肝素类药物防治肝硬化静脉血栓栓塞的研究进展

李 喆, 许文涛, 许向波, 祁兴顺

**李喆, 许文涛, 许向波, 祁兴顺,** 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

**李喆, 许文涛, 许向波, 祁兴顺,** 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

李喆, 硕士研究生, 研究方向为消化疾病的药物治疗.

**作者贡献分布:** 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由李喆查阅文献及撰写; 许文涛、许向波校正文章书写及格式; 祁兴顺撰写及审校.

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

**收稿日期:** 2022-02-09
**修回日期:** 2022-04-03
**接受日期:** 2022-04-18
**在线出版日期:** 2022-05-08

## Heparins for prevention and treatment of venous thromboembolism in cirrhosis: Research advances

Zhe Li, Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi

**Zhe Li, Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi,** Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

**Zhe Li, Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi,** Postgraduate College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

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

**Received:** 2022-02-09
**Revised:** 2022-04-03
**Accepted:** 2022-04-18
**Published online:** 2022-05-08

## Abstract

Current evidence suggests that liver cirrhosis may increase the risk of venous thromboembolism (VTE). In cirrhosis, common types of VTE include portal vein thrombosis (PVT), deep vein thrombosis, and pulmonary embolism (PE). Heparins are the most commonly prescribed anticoagulants for the prevention and treatment of VTE. However, the indications, choice, dosage, and monitoring of heparins in cirrhosis remain inconclusive. This paper aims to review the advances in the research of heparins for the prevention and treatment of VTE in cirrhosis to optimize the treatment strategy.

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

**Key Words:** Heparins; Low molecular weight heparin; Fondaparinux sodium; Cirrhosis; Portal vein thrombosis; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism

**Citation:** Li Z, Xu WT, Xu XB, Qi XS. Heparins for prevention and treatment of venous thromboembolism in cirrhosis: Research advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(9): 381-386
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/381.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.381

## 摘要

当前证据提示肝硬化可能增加静脉血栓栓塞风险. 肝硬化静脉血栓栓塞常见的类型包括门静脉血栓、深静脉血栓及肺栓塞. 作为临床最常用的抗凝药物, 肝素类药物是防治静脉血栓栓塞的重要手段. 然而, 肝硬化患者应用肝素类药物的适应症、药物种类、药物剂量及监测等问题尚无定论. 本文对肝素类药物防治肝硬化静脉血栓栓塞的研究进展作一综述, 为临床合理用药提供参考.

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

**关键词:** 肝素; 低分子肝素; 磺达肝癸钠; 肝硬化; 门静脉血栓; 深静脉血栓; 肺栓塞

**核心提要**: 肝素类药物可有效防治肝硬化门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT), 但对深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)/肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的防治效果尚有待进一步验证.

**文献来源:** 李喆, 许文涛, 许向波, 祁兴顺. 肝素类药物防治肝硬化静脉血栓栓塞的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(9): 381-386
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/381.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.381

## 0 引言

传统观点认为肝硬化患者处于低凝状态, 出血风险高[1]. 然而, 当前的证据提示肝硬化患者凝血系统处于“再平衡”状态, 不仅存在出血倾向, 而且常伴发多种静脉血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)[2,3]. 肝硬化患者中, 最常发生VTE的部位是门静脉[4]. 肝硬化患者发生门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的风险是普通人群的7倍[5], 其发病率为3%-17%, 患病率为5%-26%[6]. PVT可增加肝硬化患者消化道出血、腹水、急性肾损伤及肝移植术后死亡的风险[7,8]. 此外, 肝硬化患者发生其他部位VTE的风险是普通人群的1.7倍[9], 主要包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE). 肝硬化患者DVT或PE发病率为0.2%-6.3%[10,11], 患病率为0.4%-4.7%[10-12]. 肝硬化合并DVT患者30 d死亡率为7%, 为非肝硬化患者的2.17倍; 肝硬化合并PE患者30 d死亡率为35%, 为非肝硬化患者的1.3倍[13,14].

抗凝是预防及治疗肝硬化VTE的重要手段之一, 可显著减少肝硬化患者血栓发生率、增加血栓再通率, 甚至可以降低肝脏失代偿率并提高总体生存率[15-18]. 肝素类药物是目前临床最常用的抗凝药物[19], 主要包括普通肝素、低分子肝素(依诺肝素、那曲肝素、达肝素、达那肝素等)以及合成肝素(磺达肝癸钠等)[19]. 2020年美国重症医学会指南[18]推荐普通肝素及低分子肝素可用于预防及治疗肝硬化患者VTE, 但该推荐强度弱、证据质量低. 更值得一提的是, 肝硬化患者常合并食管胃底静脉曲张及血小板减少症, 故在临床实践中需考虑肝素类药物在肝硬化患者中应用的安全性[20,21]. 目前, 肝硬化患者应用肝素类药物的适应症、药物种类、药物剂量及监测等问题尚无定论. 为此, 本文通过回顾国内外相关文献, 总结肝素类药物防治肝硬化VTE的研究进展, 为临床合理用药提供参考.

## 1 肝素类药物的种类与特点

普通肝素是一种硫酸化的葡萄糖胺聚糖混合物, 平均分子量为12 kDa[22]. 其通过与抗凝血酶III(AT-III)特异性结合, 加速灭活血浆中凝血因子IIa、IXa、Xa、XIa和XIIa[23], 进而发挥抗凝作用. 普通肝素的生物利用度约为30%, 药物半衰期为30 min-60 min[24]. 出血是普通肝素主要的不良反应, 可表现为各种黏膜出血、关节腔积血和伤口出血等. 普通肝素也可导致免疫诱导性血小板减少症, 发生率达5%, 多发生在给药后7 d-10 d.

低分子肝素是从普通肝素中分离或由普通肝素降解后得到的短链制剂, 一般分子量低于7 kDa[24]. 由于分子链较短, 不能与AT-III和凝血因子IIa同时结合形成复合物, 故主要对凝血因子Xa发挥作用. 生物利用度约为90%. 药物半衰期为119 min-180 min, 约为普通肝素的2-4倍. 常见的不良反应有出血、免疫诱导性血小板减少症等. 临床常用的低分子肝素包括依诺肝素、那曲肝素、达肝素、达那肝素等.

磺达肝癸钠是一种以AT-III-肝素结合位点结构为基础人工合成的戊多糖. 仅对凝血因子Xa发挥抑制作用. 与普通肝素和低分子肝素相比, 该药具有更高的生物利用度(100%)及更长的药物半衰期(17 h以上), 且基本上不会导致出血及免疫诱导性血小板减少症的不良反应[25].

## 2 肝素类药物的剂量与监测

通常情况下, 普通肝素预防剂量为首剂皮下注射5000 U, 之后每12 h注射5000 U[23], 治疗剂量为首剂静脉注射5000 U, 之后每1 h持续注射18 U/kg[26], 用药4 h后应监测抗Xa因子活性, 参考范围为0.35 U/mL-0.7 U/mL[23]; 低分子肝素预防剂量为皮下注射4000 U-5000 U, 每日1次[27]. 治疗剂量为皮下注射100 U/kg, 每日2次[28], 用药4 h后同样应监测抗Xa因子活性, 参考范围为0.6 U/mL-1.3 U/mL[29]; 磺达肝癸钠治疗剂量为皮下注射2.5 mg, 每日1次[19]. 然而, 目前研究不建议肝硬化患者根据抗Xa因子活性调整剂量[30-32], 可使用总体止血试验作为补充监测[33-35]. Bechmann等[30]发现, 接受标准剂量依诺肝素的肝硬化患者未能达到推荐的预防性及治疗性抗Xa因子活性. 该研究纳入了84例肝硬化患者, 分别给予预防剂量(4000 U, 每日1次)及治疗剂量(100 U/kg, 每日1次)依诺肝素, 给药4 h后, 接受预防及治疗剂量的肝硬化患者的平均抗Xa因子活性分别为(0.169±0.122) U/mL及(0.432±0.173) U/mL, 均低于参考范围. 此外, 依诺肝素给药后发生出血的患者比未发生出血的患者抗Xa因子活性更低[(0.088±0.038) U/mL *vs* (0.174±0.016 U/mL)]. 因此, 肝硬化患者根据抗Xa因子活性调整剂量并不可靠. 相比于抗Xa因子活性监测, 总体止血试验, 如凝血酶生成试验, 可能会更精确、更高效地反映肝素类药物在肝硬化患者中的抗凝活性[33-35]. Potze等[34]留取了30例肝硬化患者及30例健康对照者的血浆

表 1 肝素类药物防治肝硬化静脉血栓栓塞的文献回顾

| 参考文献 | 抗凝例数 | 血栓范围 | 血栓程度 | 药物剂量、频次 | 治疗周期 | 治疗应答(例数) | 相关不良事件(例数) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 预防性应用 | | | | | | | |
| Shatzel[58](2015) | 296 | N/A | N/A | 试验组: 普通肝素(5000 U, 每日1–2次)或依诺肝素(40 mg, 每日1次); 对照组: 无 | N/A | 试验组: DVT/PE或PVT(7); 对照组: DVT/PE或PVT(5) | 试验组: 胃肠道出血(9), 非胃肠道出血(15), 死亡(5); 对照组: 胃肠道出血(10), 非胃肠道出血(7) 死亡(1) |
| Villa[37](2012) | 70 | N/A | N/A | 试验组: 依诺肝素(4000 U, 每日1次); 对照组: 无 | 48 wk | 试验组: 无PVT; 对照组: PVT(10) | N/A |
| Vivarelli[40](2010) | 157 | N/A | N/A | 试验组: 那曲肝素(2850 U)或依诺肝素(4000 U); 对照组:无 | 7 d | 试验组: PE(1); 对照组: PVT(1) | 试验组: 总出血事件(5); 对照组: 总出血事件(1) |
| 治疗性应用 | | | | | | | |
| Senzolo[51](2021) | 124 | PVT(124) | N/A | 磺达肝癸钠/低分子肝素(血小板减少症、严重肾功能障碍、胃肠道出血史、门脉高压胃病、行腹腔穿刺患者减量) | 36 mo | 磺达肝癸钠组: PVT完全(24)/部分(7)/无(10)再通; 低分子肝素组: PVT完全(32)/部分(10)/无(41)再通 | 磺达肝癸钠组: 总出血事件(11), 死亡(1); 低分子肝素组: 静脉曲张出血(3), 脑出血(2), 血小板减少症(3) |
| Summers[57](2019) | 82 | DVT/PE(59); PVT(23) | N/A | 普通肝素/低分子肝素 | N/A | N/A | 普通肝素组: 大出血(10), 小出血(3); 低分子肝素组: 无 |
| Rodriguez–Castro[47](2019) | 65 | PVT(65) | N/A | 依诺肝素(PLT < 50 × $10^9$/L或CC < 50 mL/min者减量) | 3 mo–12 mo | PVT完全(25)/部分(6)/无(34)再通 | 大出血(2), 胃肠道出血(1), 脑出血(1) |
| Hayashi[43](2019) | 52 | PVT(52) | N/A | 达那肝素(1250 U, 每日1次)或联合抗凝血酶III(1500 U) | 14 d | PVT体积平均减少72% | 无 |
| Kwon[45](2018) | 91 | PVT(91) | N/A | 依诺肝素(1 mg/kg, 每日2次)/达肝素(200 U/kg, 每日1次, 1月后转为150 U/kg, 每日1次) | 6 mo | PVT完全(20)/部分(36)/无(35)再通 | 总出血事件(13), 死亡(2) |
| Zhang[50](2017) | 7 | PVT(7) | N/A | 磺达肝癸钠(2.5 mg, 每日1次) | 21 d | PVT完全(7) | 无 |
| Naeshiro[44](2015) | 26 | PVT(26) | N/A | 达那肝素(2500 U, 每日1次) | 14 d | PVT完全(4)/部分(16)/无(6)再通 | 无 |
| Cui[48](2015) | 65 | PVT(65) | N/A | 依诺肝素(1 mg/kg, 每日2次或1.5 mg/kg, 每日1次) | 6 mo | PVT完全(17)/部分(34)/无(14)再通 | 注射部位出血(3), 鼻出血(5), 血尿(2) |
| Senzolo[49](2012) | 33 | PVT(31) | 部分(24); 完全(7) | 那曲肝素(95 U/kg, 每日1次) | 10 mo | PVT完全(12)/部分(9)/无(12)再通 | 鼻出血(1), 血尿(1), 脑出血(1), 血小板减少(1) |
| Amitrano[46](2010) | 28 | PVT(28) | 部分(23); 完全(5) | 依诺肝素(200 U/kg, 每日1次) | 6 mo–17 mo | PVT完全(21)/部分(2)/无(5)再通 | 无 |
| García–Fuster[12](2008) | 17 | DVT/PE(17) | N/A | 低分子肝素或联合华法林 | N/A | N/A | 总出血事件(16) |

N/A: 文献中未提供相关信息; PVT: 门静脉血栓; DVT: 深静脉血栓; PE: 肺栓塞; PLT: 血小板计数; CCr: 肌酐清除率.

样本, 分别添加0.3 U/mL普通肝素、0.2 U/mL依诺肝素及0.5 μg/mL磺达肝癸钠. 结果显示, 肝硬化患者凝血酶生成曲线下面积的下降幅度较健康对照者更大, 这说明肝硬化患者对普通肝素及低分子肝素的反应增加[36], 抗凝效果增强, 建议减量使用[34]; 而磺达肝癸钠在肝硬化患者血浆中的反应降低, 抗凝效果减弱, 建议增加剂量[34]. 然而, 这一结论并未考虑到肝硬化患者体内血小板对凝血过程的影响. 尚不清楚调整剂量后的肝素类药物是否能在肝硬化患者体内最大限度地发挥药物疗效以及减少不良反应. 总之, 目前仍需更多的临床研究探讨凝血酶生成试验以及其他监测方法对指导肝素类药物剂量调整的临床实用价值.

## 3 肝素类药物在肝硬化VTE中的预防价值

低分子肝素可有效安全地预防肝硬化患者发生PVT(表1). 一项随机对照试验结果显示[37], 48 wk及96 wk时, 接受依

诺肝素预防的患者无一例发生PVT, 未接受依诺肝素的患者PVT发生率分别为16.6%及27.7%; 随访结束时, 接受依诺肝素预防的患者PVT发生率显著低于未接受依诺肝素的患者(8.8% *vs* 27.7%, *P* = 0.006); 两组间出血事件发生率无显著性差异(5.8% *vs* 2.7%, *P* = 0.521). 该研究也显示[37], 接受依诺肝素预防的患者肝脏失代偿率(38.2% *vs* 83.0%, *P*<0.0001)及死亡率(23.5% *vs* 36.1%, *P* = 0.251)均更低. 基于此, 2016年意大利肝病学会和意大利医学学会有关肝硬化止血平衡的共识建议将低分子肝素用于预防肝硬化PVT[38].

最近, 我国抗凝药物指南推荐低分子肝素可作为预防肝硬化患者DVT/PE的首选药物[39], 但证据尚不充分. 一项回顾性研究发现[40], 与未接受低分子肝素预防的患者相比, 接受低分子肝素预防的患者DVT/PE发生率更低(0.63% *vs* 1.38%, *P* = 0.530), 出血发生率更高(3.18% *vs* 1.38%, *P* = 0.380), 但两组间无显著差异(表1). 荟萃分析结果显示[41], 接受与未接受肝素类药物预防的肝硬化患者之间DVT/PE发生率也无显著性差异(OR = 1.65, 95%CI: 0.36-7.54, *P*>0.05). 因此, 肝素类药物预防肝硬化DVT/PE的确切疗效仍有待更为严格的随机对照试验加以验证.

## 4 肝素类药物在肝硬化VTE中的治疗价值

2020年, 我国《肝硬化门静脉血栓管理专家共识》建议[6], 肝硬化PVT抗凝治疗的主要适应证为急性症状性PVT、等待肝移植、合并肠系膜静脉血栓. 主要禁忌证为近期出血史、严重的食管胃静脉曲张、严重的血小板减少症. 近年的研究发现, 肝素类药物治疗肝硬化PVT具有重要作用, 但易引起出血事件及血小板减少症等不良反应[42](表1). 肝硬化PVT患者经达那肝素治疗2 wk后[43,44], PVT体积可平均缩小72%-77%, 完全再通率为15%, 部分再通率为62%, 未发生大出血、血小板减少、肝损伤等不良反应. 肝硬化PVT患者经达肝素或依诺肝素抗凝治疗6 mo后[45-48], 治疗应答率(包括完全再通及部分再通)为61%-78.5%, 无应答率为16.7%-30.8%, PVT进展率为4.4%, 总体出血率为4%-23.5%[45,47,48], 致死性出血率为2.1%[45]. 肝硬化PVT患者经那曲肝素治疗5.5 mo后[49], 治疗应答率(包括完全再通及部分再通)为63%, 总体出血率为8.5%. 肝硬化PVT患者经磺达肝癸钠治疗21 d后[50], 完全再通率为100%, 未发生出血或血小板减少等不良反应, 但该研究样本量小(仅7例患者), 且治疗时间较短(仅21 d). 最近, 一项回顾性研究比较了低分子肝素与磺达肝癸钠治疗肝硬化PVT患者36 mo后的疗效[51], 接受磺达肝癸钠治疗患者的治疗应答率(77% *vs* 51%, *P* = 0.001)及出血事件发生率(27% *vs* 13%, *P* = 0.06)均高于接受低分子肝素治疗患者. 荟萃分析结果显示[52], 低分子肝素及磺达肝癸钠治疗肝硬化PVT后, 治疗应答率分别为71.2%及71.6%, 完全再通率分别为41.0%及43.0%, 总体出血事件发生率分别为6.5%及15.1%. 尽管磺达肝癸钠给药剂量固定[53], 且无血小板减少等不良反应[54], 但该药在肝硬化患者中似乎有着较高的出血率. 因此, 低分子肝素被推荐作为治疗肝硬化PVT的首选肝素类药物[6,55,56], 疗程为6 mo或直至门静脉再通[56].

两项回顾性研究探讨了普通肝素及低分子肝素治疗肝硬化DVT/PE患者的安全性(表1); 2008年, García-Fuster等发现[12], 接受低分子肝素治疗的患者有着较高的出血率. 该研究纳入了1992-2007住院的17例肝硬化DVT/PE患者. 其中, 11例接受低分子肝素治疗, 6例接受低分子肝素序贯华法林治疗. 治疗期间, 16例发生出血, 6例需要输注血液制品, 14例因严重的出血事件不得不提前中止应用抗凝药物, 出血率达83%. 然而, 2020年, Summers等发现[57], 相比于普通肝素, 接受低分子肝素治疗的肝硬化DVT/PE及PVT患者有着较低的出血率. 该研究纳入了59例肝硬化DVT/PE患者及23例PVT患者, 其中接受普通肝素治疗52例, 大出血率为19.2%, 小出血率为5.8%; 低分子肝素治疗30例, 大、小出血率均为0%. 因此, 普通肝素及低分子肝素在肝硬化DVT/PE患者中的安全性仍存在争议.

## 5 结论

肝硬化患者使用肝素类药物时, 不推荐通过监测抗Xa因子活性调整用药剂量; 相比之下, 总体止血试验可能会更好地评估肝素类药物的抗凝效果及安全性. 肝素类药物可有效防治肝硬化PVT, 但对DVT/PE的防治效果尚有待进一步验证.

## 6 参考文献


1 Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156 [PMID: 21751907 DOI: 10.1056/NEJMra1011170]
2 He Y, Yuan S, Guo X, Yi F, Xu X, An Y, Xu S, Ageno W, Qi X. Association of thromboelastography profile with severity of liver cirrhosis and portal venous system thrombosis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 253 [PMID: 34098892 DOI: 10.1186/s12876-021-01832-3]
3 Zhang X, Qi X, De Stefano V, Zhu Z, Qiao R, Guo X. Impact of liver cirrhosis on the outcomes of patients with venous thromboembolism: A case-control study. *AME Med J* 2017; 2: 26 [DOI: 10.21037/amj.2017.02.11]
4 Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 83-96 [PMID: 11928081 DOI: 10.1055/s-2002-23205]
5 Chun HS, Choe AR, Lee M, Cho Y, Kim HY, Yoo K, Kim TH. Treatment of direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27: 535-552 [PMID: 34130370 DOI: 10.3350/cmh.2021.0109]
6 祁兴顺, 杨玲. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年, 上海). 临床肝胆病杂志 2020; 36: 2667-2674 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256]
7 Qi X, Su C, Ren W, Yang M, Jia J, Dai J, Xu W, Guo X. Association between portal vein thrombosis and risk of bleeding in liver

cirrhosis: A systematic review of the literature. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 683-691 [PMID: 25956490 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.02.012]
8 Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M, Chalasani N, Kwo P, Tector AJ. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: Analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients. *Transplantation* 2016; 100: 126-133 [PMID: 26050013 DOI: 10.1097/tp.0000000000000785]
9 Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M, Nasto A, Di Minno MN. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017; 117: 139-148 [PMID: 27761574 DOI: 10.1160/th16-06-0450]
10 Qi X, Ren W, Guo X, Fan D. Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 205-217 [PMID: 25472621 DOI: 10.1007/s11739-014-1163-7]
11 Zhang X, Qi X, De Stefano V, Hou F, Ning Z, Zhao J, Peng Y, Li J, Deng H, Li H, Guo X. Epidemiology, risk factors, and in-hospital mortality of venous thromboembolism in liver cirrhosis: A single-center retrospective observational study. *Med Sci Monit* 2016; 22: 969-976 [PMID: 27009380 DOI: 10.12659/msm.896153]
12 García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá MJ, Fernández C, Oliver V, Forner M J. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 259-262 [PMID: 18662076 DOI: 10.4321/s1130-01082008000500002]
13 Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Montomoli J, Vilstrup H, Sørensen HT. Cirrhosis is associated with an increased 30-day mortality after venous thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e97 [PMID: 26133110 DOI: 10.1038/ctg.2015.27]
14 Qi X, Mancuso A. Venous thromboembolism in liver cirrhosis: An emerging issue. *Embolic Diseases - Unusual Therapies and Challenges* 2017; 6 [DOI: 10.5772/67707]
15 Qi X, De Stefano V, Li H, Dai J, Guo X, Fan D. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 23-29 [PMID: 25566699 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.12.002]
16 Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 435-446 [PMID: 24686266 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.36]
17 Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 480-487 [PMID: 28479379 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.042]
18 Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, Hollenberg SM, Peppard WJ, Singbartl K, Truwit J, Al-Khafaji AH, Killian AJ, Alquraini M, Alshammari K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Cartin-Ceba R, Dionne JC, Galusca DM, Huang DT, Hyzy RC, Junek M, Kandiah P, Kumar G, Morgan RL, Morris PE, Olson JC, Sieracki R, Steadman R, Taylor B, Alhazzani W. Guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU: Cardiovascular, endocrine, hematologic, pulmonary, and renal considerations. *Crit Care Med* 2020; 48: e173-e191 [PMID: 32058387 DOI: 10.1097/ccm.0000000000004192]
19 Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21: 1372-1392 [PMID: 27100512 DOI: 10.2741/4462]
20 Wang L, Xu X, Hou Y, Shao X, Guo X, Qi X. Acute mesenteric vein thrombosis after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices in a patient with liver cirrhosis. *Drug Discov Ther* 2019; 13: 118-121 [PMID: 31080203 DOI: 10.5582/ddt.2019.01014]
21 Xu X, Guo X, Wang R, Wang L, Li Q, Yi F, Li H, Qi X. Low-molecular-weight heparin followed by rivaroxaban for acute occlusive portomesenteric vein thrombosis in a cirrhotic patient treated with multiple endoscopic variceal procedures. *Ann Hepatol* 2020; 19: 573-577 [PMID: 31521463 DOI: 10.1016/j.aohep.2019.08.002]
22 季晖. 药理学. 南京东南大学出版社, 2019
23 Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006; 133: 19-34 [PMID: 16512825 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05953.x]
24 罗振, 张天民. 低分子肝素的分子量与抗血栓作用的关系. 中国医药工业杂志 1991; 3: 140-141 [DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.1991.03.018]
25 Ashish K, Bandyopadhyay D, Hajra A, Ghosh RK. Possible use of fondaparinux in heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Cardiol* 2018; 256: 3 [PMID: 29454410 DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.029]
26 Carson JL. Subcutaneous unfractionated heparin vs low-molecular-weight heparin for acute thromboembolic disease: issues of efficacy and cost. *JAMA* 2006; 296: 991-993 [PMID: 16926359 DOI: 10.1001/jama.296.8.991]
27 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南. 中华医学杂志 2018; 98: 2861-2888 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002]
28 吴雯玥, 孔德润. 门静脉血栓诊治的一些新认识. 世界华人消化杂志 2021; 4: 165-173 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.165]
29 邸平, 李绵洋. 抗Xa活性检测在抗凝治疗中的临床应用现状与前景. 协和医学杂志 2021; 12: 456-459 [DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0424]
30 Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82 [PMID: 20958919 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x]
31 Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Porte RJ, Lisman T. Routine coagulation assays underestimate levels of antithrombin-dependent drugs but not of direct anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *Br J Haematol* 2013; 163: 666-673 [PMID: 24219333 DOI: 10.1111/bjh.12593]
32 Franz ND, Brancaccio A, Robinson AC, Regal RE. Cirrhosis, Thrombosis, Finding FaXts about doses: Dosing of unfractionated heparin for venous thromboembolism in cirrhosis. *Ann Pharmacother* 2020; 54: 450-456 [PMID: 31766856 DOI: 10.1177/1060028019890028]
33 Altman R, Scazziota AS, Pons S, Herrera L, Keller AG, Assefi AR, Di Girolamo G. Effects of enoxaparin preparations on thrombin generation and their correlation with their anti-FXa activity. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1-9 [PMID: 21083516 DOI: 10.1185/03007995.2010.535512]
34 Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Meijers JC, Porte RJ, Lisman T. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One* 2014; 9: e88390 [PMID: 24505487 DOI: 10.1371/journal.pone.0088390]
35 Tripodi A, Primignani M, Braham S, Chantarangkul V, Clerici M, Moia M, Peyvandi F. Coagulation parameters in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis treated sequentially with low molecular weight heparin and vitamin K antagonists. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1208-1213 [PMID: 27470055 DOI: 10.1016/j.dld.2016.06.027]
36 Thomas O, Lybeck E, Strandberg K, Tynngård N, Schött U. Monitoring low molecular weight heparins at therapeutic levels: dose-responses of, and correlations and differences between aPTT, anti-factor Xa and thrombin generation assays. *PLoS One* 2015; 10: e0116835 [PMID: 25625201 DOI: 10.1371/journal.pone.0116835]
37 Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis

and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]
38 Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 455-467 [PMID: 27012444 DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.008]
39 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 王晓岩, 陈耀龙, 赵志刚. 2021中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南. 中国临床药理学杂志 2021; 37: 2999-3016 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.21.032]
40 Vivarelli M, Zanello M, Zanfi C, Cucchetti A, Ravaioli M, Del Gaudio M, Cescon M, Lauro A, Montanari E, Grazi GL, Pinna AD. Prophylaxis for venous thromboembolism after resection of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: is it necessary? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2146-2150 [PMID: 20440855 DOI: 10.3748/wjg.v16.i17.2146]
41 Gómez Cuervo C, Bisbal Pardo O, Pérez-Jacoiste Asín MA. Efficacy and safety of the use of heparin as thromboprophylaxis in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013; 132: 414-419 [PMID: 23993900 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.08.001]
42 Lee GY, Hua N, Yu M, Hsieh TC. Unusual cause for abdominal pain: Portal vein thrombosis. *American Journal of Gastroenterology* 2020; 115: S1824 [DOI: 10.14309/01.ajg.0000716164.87480.7a]
43 Hayashi T, Takatori H, Horii R, Nio K, Terashima T, Iida N, Kitahara M, Shimakami T, Arai K, Kitamura K, Kawaguchi K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Toyama T, Okumura K, Kozaka K, Kaneko S. Danaparoid sodium-based anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 217 [PMID: 31842768 DOI: 10.1186/s12876-019-1140-8]
44 Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, Fukuhara T, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45: 656-662 [PMID: 25088236 DOI: 10.1111/hepr.12400]
45 Kwon J, Koh Y, Yu SJ, Yoon JH. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb Res* 2018; 163: 71-76 [PMID: 29407630 DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.032]
46 Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 448-451 [PMID: 19730112 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44]
47 Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbinati P, Sartori MT, Landi S, Pettinari I, Piscaglia F, Han G, Burra P, Simioni P, Senzolo M. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 34-42 [PMID: 30188408 DOI: 10.1097/meg.0000000000001237]
48 Cui SB, Shu RH, Yan SP, Wu H, Chen Y, Wang L, Zhu Q. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 914-919 [PMID: 25856686 DOI: 10.1097/meg.0000000000000351]
49 Senzolo M, M Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, A Burroughs K. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 919-927 [PMID: 22435854 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x]
50 Zhang ZH, Zhang JW, He P, Zhou Y, Sun CY. Fondaparinux is effective for acute portal vein thrombosis in decompensated cirrhotic patients. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8256 [PMID: 29049216 DOI: 10.1097/MD.0000000000008256]
51 Senzolo M, Piano S, Shalaby S, Tonon M, Tonello S, Zanetto A, Sacerdoti D, Simioni P, Bombonato G, Burra P, Angeli P. Comparison of fondaparinux and low-molecular-weight heparin in the treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am J Med* 2021; 134: 1278-1285.e2 [PMID: 34197784 DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.05.013]
52 Wang L, Guo X, Xu X, De Stefano V, Plessier A, Noronha Ferreira C, Qi X. Anticoagulation favors thrombus recanalization and survival in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: Results of a meta-analysis. *Adv Ther* 2021; 38: 495-520 [PMID: 33155180 DOI: 10.1007/s12325-020-01550-4]
53 Bauer KA, Hawkins DW, Peters PC, Petitou M, Herbert JM, van Boeckel CA, Meuleman DG. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: The first in a new class of antithrombotic agents - the selective factor Xa inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 37-52 [PMID: 12070533 DOI: 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00081.x]
54 Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen PM, Brachmann J, Madlener K, Pötzsch B, Klamroth R, Hankowitz J, Banik N, Eberle S, Müller MM, Kropff S, Lindhoff-Last E. Use of fondaparinux off-label or approved anticoagulants for management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2636-2648 [PMID: 29169470 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1099]
55 Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, Lisman T, Valla DC. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73: 366-413 [PMID: 33219529 DOI: 10.1002/hep.31646]
56 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974 [PMID: 35120736 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022]
57 Summers KL, Davis KA, Nisly SA. Bleeding risk of therapeutic unfractionated heparin and low molecular weight heparin in patients with cirrhosis. *Clin Drug Investig* 2020; 40: 191-196 [PMID: 31755014 DOI: 10.1007/s40261-019-00875-5]
58 Shatzel J, Dulai PS, Harbin D, Cheung H, Reid TN, Kim J, James SL, Khine H, Batman S, Whyman J, Dickson RC, Ornstein DL. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: A single-center retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1245-1253 [PMID: 25955079 DOI: 10.1111/jth.13000]

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5月8日; 30(9): 387-392

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.387

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

文献综述 REVIEW

# 儿童肝囊型包虫病诊治进展

孟 凯, 周鸿乾, 安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜

**孟凯, 周鸿乾,** 青海大学研究生院 青海省西宁市 810016

**安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜,** 青海省人民医院普外科 青海省西宁市 810007

孟凯, 在读硕士, 主要从事肝胆方向研究.

**基金项目:** 青海省卫生计生系统指导性计划课题, No. 2020-wjzdx-27.

**作者贡献分布:** 本文综述由孟凯、周鸿乾、安秀青、王苗苗、蔡剑平、刘光辉、阿吉德完成; 杨金煜审校.

**通讯作者:** 杨金煜, 教授, 主任医师, 810007, 青海省西宁市城东区共和路2号, 青海省人民医院普外科. qhyjy333@163.com

**收稿日期:** 2022-03-03
**修回日期:** 2022-03-18
**接受日期:** 2022-04-05
**在线出版日期:** 2022-05-08

## Progress in diagnosis and treatment of hepatic cystic echinococcosis in children

Kai Meng, Hong-Qian Zhou, Xiu-Qing An, Miao-Miao Wang, Jian-Ping Cai, Guang-Hui Liu, Ji-De A, Jin-Yu Yang

**Kai Meng, Hong-Qian Zhou,** Graduate School of Qinghai University, Xining 810016, Qinghai Province, China

**Xiu-Qing An, Miao-Miao Wang, Jian-Ping Cai, Guang-Hui Liu, Ji-De A, Jin-Yu Yang,** Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

**Supported by:** Qinghai Province Health and Family Planning System Guidance Program Topics, No. 2020-wjzdx-27.

**Corresponding author:** Jin-Yu Yang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, No. 2 Gonghe Road, Chengdong District, Xining 810007, Qinghai Province, China. qhyjy333@163.com

**Received:** 2022-03-03
**Revised:** 2022-03-18
**Accepted:** 2022-04-05

**Published online:** 2022-05-08

## Abstract

Hepatic cystic echinococcosis is a zoonotic parasitic disease caused by infection with *Echinococcus granulosus* that is widely distributed worldwide. As a special population, children are the key population for the prevention and treatment of echinococcosis, and are also the key target for monitoring in large-scale prevention and treatment. The symptoms of hepatic cystic echinococcosis in children are atypical and easy to be misdiagnosed, and irregular treatment can easily lead to recurrence or even death. This paper provides a review of the diagnosis and treatment modalities for hepatic cystic echinococcosis in children.

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

**Key Words:** Children; Hepatic cystic echinococcosis; Diagnosis; Treatment

**Citation:** Meng K, Zhou HQ, An XQ, Wang MM, Cai JP, Liu GH, A JD, Yang JY. Progress in diagnosis and treatment of hepatic cystic echinococcosis in children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(9): 387-392
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/387.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.387

## 摘要

肝包虫病是一种全世界广泛分布的由棘球蚴感染引起的人畜共患寄生虫病. 儿童处于特殊的年龄阶段, 不仅是棘球蚴病的重点防治人群, 也是大规模防治中的重点监测对象. 儿童肝囊性包虫病症状不典型, 易误诊, 治疗不规范易导致复发甚至死亡, 因此本文从儿童肝囊型包虫病的诊断和治疗方式作一综述.

**© The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 儿童; 肝囊型包虫病; 诊断; 治疗

**核心提要:** 儿童肝囊型包虫病具有与成人不同的临床特征, 需要结合临床表现、影像学、实验室检查明确诊断. 该病治疗方法较多, 儿童作为特殊群体, 应制定个体化治疗方案, 手术以损伤控制性原则为主导思想, 注重患儿的身心健康.

**文献来源:** 孟凯, 周鸿乾, 安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜. 儿童肝囊型包虫病诊治进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(9): 387-392
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/387.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.387

## 0 引言

棘球蚴病(echinococcosis)又称为包虫病(hydatidosis), 是由棘球绦虫的幼虫即棘球蚴寄生引起的一种世界性人畜共患寄生虫病. 主要在地中海地区、南美、澳大利亚、新西兰、中东、中亚、中国和东非流行[1,2]. 我国是全球包虫病流行最严重的国家之一, 主要流行于西北部畜牧业发达的省区. 我国包虫病主要分为两类: 一类为细粒棘球蚴引起的囊型包虫病(cystic echinococcosis, CE), 另一类为多房棘球蚴引起的泡型包虫病(alveolar echinococcosis, AE). 棘球蚴虫卵被人类误食后主要经门脉系统进入肝脏, 因此肝脏是包虫病发病率最高的器官, 约占包虫病总例数的70%[3,4].

包虫病一般多发生于成人, 但感染的高峰年龄主要为儿童期[5,6]. 儿童肝包虫病是常见的寄生虫病, 是最具代表性的早期棘球蚴病, 也是危害儿童健康的常见疾病, 这与儿童免疫系统尚不健全以及牧区儿童不良生活习惯、医疗卫生条件落后有必然联系. 据报道[7], 在全球范围内, 果洛藏族自治州儿童包虫病患病率最高(2.1%), 其中, 女孩的患病率高于男孩, 且患病率总体上呈现出随年龄增长的趋势. 儿童肝囊型包虫病早期诊断较为困难, 需要通过影像学及实验室检查辅助诊断. 外科手术仍是儿童肝囊型包虫病的首选治疗方法, 但与成人不同, 该人群的治疗更应该注重患儿的身心健康. 所以, 笔者认为手术应以损伤控制性原则为主导思想. 目前, 国内外对抗包虫病药物的研究进展较快, 也为更多患儿带来了新的希望. 现本文就儿童肝囊型包虫病的诊断和治疗方式作一综述, 旨在为儿童肝囊型包虫病的诊断与治疗提供一定参考.

## 1 儿童肝囊型包虫病的诊断

根据《包虫病诊断标准》(WS257-2006), 儿童肝囊型包虫病主要是依靠流行病学史、临床表现、影像学检查及实验室检查、病原学检查等手段明确诊断.

1.1 临床表现 患儿大多有流行地区居住史, 或与犬、牲畜及其粪便直接或间接接触史. 多数儿童感染肝囊型包虫病后临床表现缺乏特异性, 多与囊肿的大小、所在部位、类型、并发症有关, 早期可无症状或症状轻微, 缺乏典型临床表现, 家长往往因包块增大才引起注意. 许多病例被诊断时已处于晚期甚至复杂的阶段[8]. 在少数存在症状的患儿中, 右上腹部或上腹部疼痛最常出现, 部分患儿伴有贫血、低蛋白血症、消瘦、体重减轻等消耗性症状[9]. 当囊肿增大至一定阶段时, 患儿可因压迫胃肠道引起腹胀、恶心、呕吐等症状, 也可因压迫胆道引起梗阻性黄疸症状[10]. 如果囊肿继续增大或受到外伤、腹内压增高、囊液感染致破裂, 患儿可出现全身皮疹、过敏反应、过敏性休克等表现[11]. 研究表明[12], 与成人相比, 儿童肝囊型包虫病具有以下特征: (1)儿童肝脏的含氧量和血流量较成人多, 纤维结缔组织较少, 包虫生长和繁殖的阻力小, 导致寄生在小儿肝脏的包虫囊肿较寄生在成人肝脏的包虫囊肿增长更快, 且更容易通过肝脏屏障到达其他器官生长; (2)由于儿童肝脏组织疏松, 多数患儿肝脏包虫囊肿呈现多发, 而多数成人患者肝脏包虫囊肿呈现单发; (3)患儿病程较短, 儿童阶段处于早期感染期, 在此阶段包虫囊肿多呈现单囊、活力旺盛状态; (4)儿童包虫囊肿体积大、囊壁菲薄, 而儿童喜爱活动和玩耍, 导致包虫囊肿破裂、压迫等并发症较成人多. 儿童年龄小, 表达及理解能力差, 因此患儿入院后应仔细询问病史, 以防误诊与漏诊.

1.2 影像学检查

1.2.1 X线: 通过腹平片可看到突出肝脏的囊肿表现为密度较高的半球形阴影; 肝顶部或者较大的囊肿致膈肌上移; 囊肿外囊钙化时表现为环形高密度影; 含气体的囊腔表现为液气平征象. 但小儿肝包虫囊肿多位于肝脏实质内, 因此腹平片对于儿童肝囊型包虫病诊断价值不大.

1.2.2 B超: B超检查对小儿肝包虫囊肿的诊断准确率高(约为90%), 有助于确定囊肿内部结构(囊壁厚、子囊等)、数量和位置, 且为非侵入性检查、价格低廉、操作简便, 是目前筛选和诊断儿童肝囊性包虫病的首选检查技术[9,13]. 《包虫病诊断标准》(WS257-2006)将肝囊型包虫病在B超检查中的表现分为6型: CL: 囊型病灶; CE1: 单囊型; CE2型: 多子囊型; CE3型: 内囊破裂型; CE4型: 实变型; CE5型: 钙化型. 临床上多数患儿以CE1、CE3为主, 少数儿童有CE4病变, 罕见CE5病变, 表明儿童肝囊型包虫病的病程较短.

1.2.3 CT: CT在诊断儿童肝囊型包虫病具有较高的准确性, 能提示包虫囊肿的数目、大小、位置、与邻近组织结构的关系, 也能反映包虫的发生、发展和转归等不同

过程的病理变化, 对儿童肝囊型包虫病的诊断、预后与手术治疗都具有重要意义. 不同类型的包虫囊肿在CT下也表现出不同的特点: CE1: 单囊型表现为边界清楚的类圆形囊性占位阴影, 密度较低且均匀; CE2: 多子囊型表现为母囊内由生发层产生多个密度更低的子囊, 子囊之间存在分隔, 呈现蜂房征、车轮状等表现; CE3: 内囊破裂型表现为内囊由于破裂而漂浮于囊液中, 呈现出飘带征、水上浮莲征; CE4: 实变型表现为实性软组织密度肿块影; CE5: 钙化型表现为钙化型包块, CT增强扫描无强化[14]. 研究指出[15], 诊断肝囊型包虫病时钙化、多子囊和内囊破裂为重要表现, 但儿童期病灶中钙化和多子囊型少见, 因此以上两者不宜作为诊断儿童肝囊型包虫病的主要征象, 而内囊破裂征象对于儿童肝囊型包虫病仍具有较高的诊断特异性.

1.2.4 MRI: MRI可以为儿童肝囊型包虫病提供辅助诊断信息, 在初始诊断和术前阶段, 可进一步应用T2加权成像(T2 weighted image, T2WI)来确定囊肿特征[13]. 包虫囊肿多在T1加权成像(T1 weighted image, T1WI)上呈现低信号, 在T2WI上呈现高信号, 而囊壁多在T2WI上呈现低信号[16]. 文献表明[17], MRI对于肝泡型包虫病根治术术前评价有明显的优势, 可作为肝泡型包虫病的常规影像学检查. 当包虫囊肿累及胆道系统时, 磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)可准确显示肝内外胆管的结构, 具有更高的诊断意义.

1.2.5 计算机三维可视化重建技术: 近年来, 随着计算机三维重建在医学领域中的高度应用, 外科精准医学进入了新的阶段[18]. 目前认为[19], 计算机三维重建通过可视化虚拟现实模型的建立而形成的关于人体结构图像数据库, 其准确直观的三维影像数据能够为临床诊疗过程中术前评估、手术规划、术中导航等提供更有力的影像辅助价值. 而且, 计算机三维重建还可以建立手术模型, 进行模拟切除手术, 测定预切肝体积、残肝体积, 计算残肝比等, 为手术切除病灶提供了良好的指导作用[20]. 与传统二维影像测量方法相比, 计算机三维可视化重建技术对肝内脉管解剖结构显示更为清晰、对预期切除平面上脉管分布显示更为精准[21].

1.3 实验室检查

1.3.1 皮内试验: 皮内试验是将以囊液抗原0.1 mL注射前臂内侧, (15-20)分钟后观察局部反应. 此方法阳性率高(90%-95%), 操作简便, 但特异性差, 假阳性高(18%-67%), 个别受试者可能会出现过敏反应, 因此目前临床上已停止使用.

1.3.2 ELISA: 目前酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)通常作为儿童肝囊型包虫病筛选试验, 它是一种将抗原、抗体的特异性反应与酶对底物的高效催化作用相结合起来的试验技术, 可同时做出定性及定量诊断, 主要用于证实影像学诊断, 且对于影像学不典型的患儿病例有较高的辅助诊断价值, 还可用于患儿药物治疗及手术疗效随访. 研究表明[22], 当检测特异性IgG抗体来诊断包虫病时, 其特异性和敏感性可高达89.7%和96.5%. 国外文献指出[13], ELISA出现假阴性很可能与患儿疾病的早期阶段(CE1)或晚期阶段(CE5)有关, 其结果受到囊肿大小和数量、囊肿活动性和治疗的影响. 目前国内外又在此基础上创新了抗原B的斑点酶联免疫吸附试验(Dot-ELISA), 此方法用时短, 操作简单, 特异性和敏感性均较高.

1.3.3 IHAT: 间接血凝试验(indirect hemagglutination test, IHAT)是将抗原(或抗体)包被于红细胞表面, 成为致敏的载体, 然后与相应的抗体(或抗原)结合, 从而使红细胞拉聚在一起, 出现可见的凝集反应. 与ELISA法相比, IHAT更易操作、成本更低、速度更快、具有更高的灵敏度和特异性. IHAT在囊肿摘除1年以上可以转为阴性, 因此多用来衡量手术效果及有无复发[22,23].

1.3.4 DIGFA: 金标渗滤法(dot immunogold filtration assay, DIGFA)是近年从固相免疫测定法发展起来的新技术, 仅需数分钟就能完成ELISA数小时才能显示的结果, 且具有敏感性高、特异性高、可目测观察、无需特殊仪器设备、经济实用等优点, 并且可对两型包虫病进行初步的鉴别诊断. 与ELISA不同的是, DIGFA只能做出定性诊断, 因此其常用于儿童肝囊型包虫病的普查及初筛.

1.3.5 分子生物学检查: 目前诊断包虫病最新、最敏感的方法是聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术, 它是目前最可靠的诊断方法, 具有很高的敏感性和特异性[24]. 运用此方法可以鉴别囊型包虫病和泡型包虫病病例, 也可检测出血清学方法无法检测出的包虫病例, 常被用于验证性试验.

## 2 儿童肝囊型包虫病的治疗

儿童肝囊型包虫病的理想治疗方法是彻底消灭寄生虫, 以最低的发病率和死亡率防止疾病的复发. 根据WHO-IWGE的专家共识, 认为有四种治疗方式: 外科治疗、使用PAIR(穿刺、抽吸, 注射, 再抽吸)技术对包虫囊肿进行经皮治疗、抗感染药物治疗、和“观察等待”[25]. 目前小儿肝囊型包虫病治疗的主要模式为药物治疗为辅, 手术治疗为主. 有研究表明[26], 外科手术治疗为目前最常使用且效果最佳的治疗方式. 手术方式包括开腹手术和微创手术, 开腹手术包括姑息性术式(内囊摘除术、改良内囊摘除术)、准根治性术式(内囊摘除术+外囊次全切术)和根治性术式(外囊完整剥除术、肝部分切除术), 微创手术包括PAIR和腹腔镜手术. 研究表明[27], 于成人患

者而言, 根治性术式相比姑息性术式在术后复发率及住院天数上具有显著优势, 是治疗肝囊型包虫病安全有效的术式. 但儿童作为特殊群体, 身体还在发育的过程中, 生理及心理均与成年人有所不同. 对于儿童肝囊型包虫病的手术治疗, 要以清除病灶、防治复发、加快康复为原则, 应根据具体病例情况决定是否根治, 不推荐盲目扩大手术, 以减少对患儿造成身体及心理上的不良影响.

2.1 外科治疗

2.1.1 内囊摘除术: 该术式操作简便、手术时间短、创伤及手术风险小、疗效肯定, 能最大程度保留患儿有功能的肝组织, 但术中穿刺并摘除内囊时囊肿有破裂及囊液外溢的风险, 因此术后复发率高(16.1%); 且该术式并发症较多, 主要包括胆瘘(37.5%)、残腔感染(26.8%)等. 基于以上缺点, 研究者们提出了包括内囊摘除外囊内翻缝合或加置管引流术、袋形造口外引流、囊腔敞开、大网膜填塞等的术式, 取得了较好的临床疗效[28].

2.1.2 腹腔镜手术: 随着微创及腔镜技术的发展, 腹腔镜技术已应用于小儿肝囊型包虫病的治疗[29]. 有研究指出, 与开腹手术相比, 腹腔镜手术的优点是: (1)手术切口小、美观, 降低了切口疝及切口感染的发生率, 同时也减轻了手术本身对患儿造成的心理伤害, 这也符合WHO提倡的社会-心理-医学模式[30,31]; (2)减少了肠粘连与肠梗阻的发生, 术后患儿胃肠道恢复快, 明显缩短了住院时间, 有利于患儿的康复[32,33]; (3)腹腔镜可以放大视野, 有效减少术中出血、术后胆汁瘘等并发症的发生[34]; 且小儿肝脏上韧带较成人松弛, 容易由肝顶部加压使肝脏下移显露包虫囊部位, 利于腹腔镜手术的顺利完成[29]. 腹腔镜手术的适应症有: (1)位于腹腔镜下容易暴露的部位, 如靠近膈面的多发囊肿或肝的Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ段的多单发囊肿等; (2)未侵犯重要的胆管及血管; (3)外囊壁厚应大于3 mm且囊肿直径小于10 cm; (4)患儿心肺功能对全麻手术可耐受; (5)术者具有腹腔镜肝切除或者开腹包虫囊肿切除的手术经验, 手术室配备有完备的腹腔镜设备[35,36]. 但腹腔镜手术也存在着一些缺点: (1)存在较多的禁忌症, 如: 囊肿直径＞10 cm、囊肿数量＞3、位于S7和S8段的肝内囊肿、复杂的肝包虫囊肿等; (2)小儿腹腔空间有限, 对于术者操作器械的技术要求高, 操作失误容易引起囊液外溢、出血、胆瘘等并发症. 总之, 小儿肝囊型包虫病行腹腔镜手术视野清楚, 利于术中处理, 具有创伤小、术后康复快、美观、住院时间短的优点, 患儿家属容易接受, 为儿童肝囊型包虫病的治疗提供了更为安全有效的方法.

2.1.3 外囊完整剥除术: 由法国医师于1965年提出, 通过紧贴包虫外囊壁的肝实质面上的潜在腔隙完整剥除外囊. 该术式安全、简单, 尽可能的保留了正常肝脏, 且大大减少了包虫原位复发、胆汁瘘、残腔感染等并发症, 被称为肝囊型包虫病的“根治术”. 但儿童肝囊型包虫囊肿体积大、肝内呈多发, 且囊液活性强、囊壁薄、囊肿张力大、多位于肝脏实质内, 这对于外囊完整剥离术带来了极大的困难, 有些病例无法适用该术式[6].

2.1.4 内囊摘除术+外囊次全切术: 该术式在完成内囊摘除术的基础上尽可能剥除外囊, 降低了残腔感染、胆汁瘘的并发症, 并且因为剥除大部分外囊降低了病灶的复发, 同时减少了术中出血、损伤周边组织等风险. 由于儿童肝囊型包虫囊肿多位于肝脏实质内, 施行外囊完整剥除术有极大的困难, 因此该术式成为小儿肝囊型包虫病的首选术式. 有研究认为[12], 该术式安全、有效、经济、简单可行, 对于儿童常见的外生型肝囊型包虫病首选内囊摘除+外囊次全切除术, 而单纯肝内型包虫病首选单纯内囊摘除术, 不再做外囊剥离术. 目前有专家将该术式与腹腔镜技术联合应用, 在满足适应症的条件下进行手术, 具备了微创、安全、术后恢复快、并发症发生率低等诸多优点.

2.1.5 肝部分切除术: 该术式切除了儿童肝囊型包虫病灶, 但也切除了部分肝组织. 虽然包虫术后复发率低, 但手术创伤大、风险大、术中出血多、费用高、需要较高的技术条件, 而且儿童肝囊型包虫病是一种良性疾病, 不应盲目扩大切除, 因此除非有绝对适应症, 一般不作为肝囊型包虫病的首选治疗[37]. 目前根治性肝切除术为称为“虫癌”的肝泡型包虫病的首选方法, 因为泡型包虫病病灶在肝内呈浸润性生长, 所以要求切除病灶边缘1 cm以上的正常肝组织, 以此减少病灶复发[38].

2.2 使用PAIR技术经皮治疗 PAIR技术是一种国外常见的微创手术, 其目的主要是破坏生发层并排出其囊内容物[30]. PAIR适应症包括: (1)无法或拒绝手术的患者; (2)孕妇或3岁以下儿童患者; (3)手术或药物治疗后复发包虫囊肿; (4)活动性肝囊型包虫病(CE1, CE2和CE3); (5)脾、肾、腹膜、肺或骨非活性包虫囊肿; (6)感染的包虫囊肿; (7)可行穿刺的多发包虫囊肿. 其禁忌症包括: (1)钙化或不活跃的包虫囊肿; (2)与胆道相通的包虫囊肿(引起化学性胆管炎的风险); (3)在超声检查中不可见的肺包虫囊肿; (4)脑、脊柱或心脏包虫囊肿; (5)肝囊肿无法接近的肝包虫囊肿. 术前至少4 h及术后1 mo均需进行药物治疗. 研究表明[39], PAIR术后并发症发生率低、复发率低且平均住院时间短; 但若操作不当可引起出血、感染、胆瘘、过敏反应、寄生虫扩散、硬化性胆管炎等并发症[24,40].

2.3 抗感染药物治疗 药物治疗作为儿童肝囊型包虫病的辅助治疗, 对肝内多发包虫、合并多脏器包虫、降低围手术期过敏反应发生、术后预防复发、小体积的

包虫病灶、各种原因无法手术等的包虫病患儿提供了有效的治疗方法[41]. 目前治疗儿童肝囊型包虫病的药物有苯并咪唑类药物, 包括阿苯达唑和甲苯咪唑. 即使在治疗6岁以下儿童方面经验有限, 阿苯达唑(albendazole, ABZ)仍是目前治疗儿童肝囊型包虫病最常用的药物. ABZ可抑制线虫微管的合成, 导致包囊无法代谢葡萄糖而死亡. ABZ推荐剂量为(10-15) mg/kg/d, 连续使用(3-6) mo, 其最常见的副作用是可逆性肝毒性、白细胞减少、血小板减少和脱发. 因此在应用ABZ治疗的前3 mo, 每2 wk应进行一次血液检验, 之后再每月进行一次[13,42]. 目前治疗儿童肝囊型包虫病的的药物选择少、效果不佳且副作用明显, 亟待开发现有药物新剂型、联合用药的新方式和研究筛选新的治疗药物. 目前国内对中草药如砂生槐、青蒿琥脂、骆驼蓬子, 国外对大蒜、黑种草、木香、小檗关于包虫病的疗效均仍在探索与研究中.

2.4 “观察等待” 对于儿童非活动的和无并发症的囊肿, 建议采用“观察等待”方法. 因为在未接受特殊治疗措施的情况下, 大部分囊肿在一段时间内可保持稳定. 研究表明[13,43], 对患儿进行的5年随访期间, 从未接受过特殊治疗的CE4-CE5囊肿显示出稳定的自发灭活趋势, 相比之下, 47%治疗过的灭活囊肿复发至过渡期; 对于CE3b囊肿, ABZ治疗后呈现非永久性失活, 而在观察和等待期间囊肿活性保持稳定.

## 3 儿童肝囊型包虫病的预后

儿童肝囊型包虫病的预后主要包括治愈、复发和死亡. 随着诊断技术的完善及我国对于儿童囊型包虫病筛查力度的加强, 儿童肝囊型包虫病的早期检出率不断提高, 经过临床医生的系统诊治, 多数患儿均可治愈; 部分患儿因术中未清除破裂包虫囊肿内残留内囊和子囊、未反复冲洗腹腔和残腔容易引起包虫囊肿复发; 少数患儿疾病诊疗过程中出现死亡的严重后果, 其主要原因是缺乏典型临床表现导致漏诊、误诊, 以及手术准备不充分、术式选择不合理、术后护理不恰当引起手术并发症等.

## 4 结论

综上所述, 儿童肝囊型包虫病会对儿童健康以及家庭、社会带来严重的不良影响. 儿童的感染率和患病率是评价包虫病流行现状与防治效果的重要指标, 因此我们应更多的关注儿童群体, 注重儿童肝囊型包虫病的早筛早诊早治疗. 儿童感染囊型包虫病后症状及体征不典型, 需要结合临床表现、影像学、实验室检查明确诊断. B超检查因操作简便、价格低廉, 成为目前儿童肝囊型包虫病的首选检查方法; CT检查在显示包虫囊肿与周围组织的毗邻关系、包虫囊肿周边的胆管扩张、囊壁钙化等方面优于B超, 并且能够反映出包虫囊肿不同阶段的病理变化; MRI检查价格昂贵, 一般不作为首选检查, 当包虫囊肿累及胆道系统时, MRCP在显示肝内外胆管结构方面具有更高的准确性. 作为医务工作者, 我们要在提升自身诊断能力的同时探索更为有效的诊断方法. 目前药物治疗为辅, 手术治疗为主的治疗模式成为小儿肝囊型包虫病治疗的主要模式, 对于儿童外生型肝囊型包虫病首选内囊摘除+外囊次全切除术, 而单纯肝内型包虫病首选单纯内囊摘除术. 儿童肝囊型包虫病的治疗方法较多, 但均存在着适应症与禁忌症, 临床医生应通过多因素考虑拟定个体化治疗方案. 在治疗过程中应帮助患儿克服恐惧心理, 力求以最小化的痛苦赢得最佳的治疗效果, 提高患儿的生活质量.

## 5 参考文献


1 Öztorun Cİ, Demir S, Güney D, Ertürk A, Bayram Ilıkan G, Karabulut B, Azılı MN, Şenel E. An unsolved problem in developing countries: hydatid cysts in children. *Pediatr Surg Int* 2021; 37: 1235-1241 [PMID: 33895860 DOI: 10.1007/s00383-021-04904-3]

2 Greco S, Cannella R, Giambelluca D, Pecoraro G, Battaglia E, Midiri M, Brancatelli G, Vernuccio F. Complications of hepatic echinococcosis: multimodality imaging approach. *Insights Imaging* 2019; 10: 113 [PMID: 31792750 DOI: 10.1186/s13244-019-0805-8]

3 Alghofaily KA, Saeedan MB, Aljohani IM, Alrasheed M, McWilliams S, Aldosary A, Neimatallah M. Hepatic hydatid disease complications: review of imaging findings and clinical implications. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 199-210 [PMID: 27487777 DOI: 10.1007/s00261-016-0860-2]

4 王永珍, 韩秀敏, 郭亚民. 肝包虫病的诊断与治疗研究进展. 寄生虫病与感染性疾病 2018; 16: 47-51

5 汤晓佳, 马军. 儿童青少年包虫病流行现状与防治措施. 中国学校卫生 2019; 40: 956-960 [DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.06.049]

6 克里比努尔•阿布都热依木, 阎景红, 冉博, 李海涛, 邵英梅, 马秀敏, 温浩. 新疆地区儿童肝囊型包虫病临床诊治及预后分析. 新疆医科大学学报 2016; 39: 727-730

7 Cai H, Guan Y, Ma X, Wang L, Wang H, Su G, Zhang X, Han X, Ma J, Liu YF, Li J, Zhang J, Wang Y, Wang W, Du R, Lei W, Wu W. Epidemiology of Echinococcosis Among Schoolchildren in Golog Tibetan Autonomous Prefecture, Qinghai, China. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96: 674-679 [PMID: 28070013 DOI: 10.4269/ajtmh.16-0479]

8 Balen Topić M, Skuhala T, Desnica B, Višković K, Drinković M. Repeated Percutaneous Treatment of Massive Hepatic Cystic Echinococcosis in a Child. *Pediatrics* 2018; 142 [PMID: 30429271 DOI: 10.1542/peds.2018-1254]

9 Erdem LO, Erdem CZ, Karlıoguz K, Uner Ç. Radiologic aspects of abdominal hydatidosis in children. *Clinical Imaging* 2004; 28: 196–200 [DOI: 10.1016/S0899-7071(03)00152-9]

10 阿布都赛米•阿布都热衣木, 玉苏甫, 叶尔番, 和军, 李凯, 刘东, 阿孜古丽, 周玲, 李水学, 克力木. 儿童肝囊型包虫病腹腔镜手术治疗体会. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2019; 8: 54-57

11 玉苏甫•阿克木, 阿布都赛米•阿布都热衣木, 秦双利, 叶尔番, 和军, 李凯, 刘东, 阿孜古丽, 周玲, 李水学, 克力木. 急诊腹腔镜手术治疗儿童肝囊型包虫病破裂的应用价值. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2020; 9: 571-575

12 阿斯古丽•热依木, 李万富, 马柱, 梁挺, 樊伽榕. 小儿肝囊型包虫病

152例临床特征及诊治分析. 临床小儿外科杂志 2019; 18: 310–314
13 Tersigni C, Venturini E, Montagnani C, Bianchi L, Chiappini E, de Martino M, Galli L. Should Pediatricians Be Aware of Cystic Echinococcosis? A Literature Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68: 161-168 [PMID: 30334932 DOI: 10.1097/MPG.0000000000002182]
14 赵军, 刘龙霏, 张泉, 袁飞. 多排螺旋CT在肝包虫病诊断中的应用价值. 武警后勤学院学报(医学版) 2016; 25: 383–385 [DOI: 10.16548/j.2095-3720.2016.05.013]
15 徐昕, 袁新宇, 杨小英, 王娅宁, 董桂花, 韩淑娟, 余海宁. 儿童肝包虫病的CT特点. 中国医学影像技术 2017; 33: 1305–1308 [DOI: 10.13929/j.1003-3289.201703046]
16 Onur MR, Bakal U, Kocakoc E, Tartar T, Kazez A. Cystic abdominal masses in children: a pictorial essay. *Clin Imaging* 2013; 37: 18-27 [PMID: 23206604 DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.03.010]
17 栗海龙, 候立朝, 任利, 樊海宁, 鲍海华, 温生宝, 李伟霞. MRI在泡型肝包虫病术前评估中作用的研究. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 535–538
18 Zhao D, Lau WY, Zhou W, Yang J, Xiang N, Zeng N, Liu J, Zhu W, Fang C. Impact of three-dimensional visualization technology on surgical strategies in complex hepatic cancer. *Biosci Trends* 2018; 12: 476-483 [PMID: 30473555 DOI: 10.5582/bst.2018.01194]
19 方驰华, 顾杨. 数字医学技术在我国腹部外科临床应用现状、困难和发展前景. 中国实用外科杂志 2013; 33: 25–29
20 张世伟, 王万祥, 杨成旺. 三维可视化技术在肝胆外科中的应用. 内蒙古医学杂志 2014; 46: 193–195 [DOI: 10.16096/j.cnki.nmgyxzz.2014.02.039]
21 李鹏鹏, 王志恒, 黄罡, 黄智平, 李耀, 倪俊声, 刘辉, 方驰华, 周伟平. 肝脏三维可视化技术在肝脏恶性肿瘤治疗规划中的应用研究. 中华外科杂志 2017; 55: 916–922
22 黄士波, 米圆圆, 刘爱琴, 赵宪琪, 张铁民. 肝包虫病的诊断现状及进展. 现代生物医学进展 2016; 16: 797–800 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.04.049]
23 Himsawi N, Hijjawi N, Al-Radaideh A, Al-Tamimi M. Seroprevalence of cystic echinococcosis in a high-risk area (Al-Mafraq Governorate) in Jordan, using indirect hemagglutination test. *Parasite Epidemiol Control* 2019; 5: e00104 [PMID: 31049423 DOI: 10.1016/j.parepi.2019.e00104]
24 Petropoulos AS, Chatzoulis GA. Echinococcus Granulosus in Childhood: A Retrospective Study of 187 Cases and Newer Data. *Clin Pediatr (Phila)* 2019; 58: 864-888 [PMID: 31081377 DOI: 10.1177/0009922819847032]
25 Bold B, Hattendorf J, Shagj A, Tserendovdon B, Ayushkhuu T, Luvsandorj A, Zinsstag J, Junghanss T. Patients with cystic echinococcosis in the three national referral centers of Mongolia: A model for CE management assessment. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006686 [PMID: 30092059 DOI: 10.1371/journal.pntd.0006686]
26 Ye J, Zhang Q, Ma L, Zheng H. Immunological Characteristics of Recurrent Echinococcosis-Induced Anaphylactic Shock. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94: 371-377 [PMID: 26711523 DOI: 10.4269/ajtmh.15-0386]
27 于雁宾, 庄云龙, 李丽昕, 王洪波. 藏族地区80例肝包虫病施行根治手术的临床分析. 肝脏 2021; 26: 1167–1169 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.10.027]
28 张亚飞, 陆宏伟, 吉鸿, 赵恩法, 黎一鸣. 肝包虫病治疗的研究进展. 中国普外基础与临床杂志 2015; 22: 162–165
29 阿布都赛米•阿布都热衣木, 卡热也木, 叶尔番, 玉苏甫, 和军, 李凯, 刘东, 阿孜古丽, 周玲, 李水学, 克力木. 腹腔镜手术治疗小儿囊性肝包虫病的应用价值. 腹腔镜外科杂志 2018; 23: 794–797 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2018.10.794]
30 刘光辉, 杨金煜, 唐明杰. 人肝细粒棘球蚴病致病的研究进展. 中国人兽共患病学报 2021; 37: 165–170
31 和军, 颜景灏, 刘东, 刘妍芳, 李水学. 腹腔镜手术治疗小儿肝细粒棘球蚴病临床体会: 附26例报告. 临床小儿外科杂志 2018; 17: 703–706
32 Minaev SV, Gerasimenko IN, Kirgizov IV, Shamsiev AM, Bykov NI, Shamsiev JA, Mashchenko AN. Laparoscopic Treatment in Children with Hydatid Cyst of the Liver. *World J Surg* 2017; 41: 3218-3223 [PMID: 28752428 DOI: 10.1007/s00268-017-4129-x]
33 强巴旦增, 顾炯, 侯辉. 西藏山南市肝包虫病外科治疗经验. 肝胆外科杂志 2019; 27: 225–227
34 熊彦红, 郑彬. 《包虫病诊断标准》(WS257-2006)在四川省实施掌握情况的调查. 中国卫生标准管理 2020; 11: 7–10
35 Goja S, Saha SK, Yadav SK, Tiwari A, Soin AS. Surgical approaches to hepatic hydatidosis ranging from partial cystectomy to liver transplantation. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018; 22: 208-215 [PMID: 30215042 DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.3.208]
36 Chen HW, Deng FW, Hu JY, Li JY, Lai ECH, Lau WY. Extra-glissonian Approach for Total Laparoscopic Left Hepatectomy: A Prospective Cohort Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27: e145-e148 [PMID: 29049080 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000483]
37 喻定刚, 杜刚, 靳福廷, 罗斯满, 罗金辉, 石汶, 王春华. 肝包虫病的外科治疗. 中国人兽共患病学报 2015; 31: 186–188
38 谭钧文, 唐健, 赵明星, 宫金伟, 孙继勇, 赵孝波. 肝包虫病诊断及治疗进展. 肝脏 2019; 24: 1199–1201 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.10.038]
39 Bakdik S, Arslan S, Oncu F, Tolu I, Eryilmaz MA. Percutaneous treatment of hepatic cystic echinococcosis: the success of alcohol as a single endocavitary agent in PAIR, catheterization, and modified catheterization techniques. *Radiol Med* 2018; 123: 153-160 [PMID: 29030721 DOI: 10.1007/s11547-017-0820-0]
40 Keong B, Wilkie B, Sutherland T, Fox A. Hepatic cystic echinococcosis in Australia: an update on diagnosis and management. *ANZ J Surg* 2018; 88: 26-31 [PMID: 29024292 DOI: 10.1111/ans.14117]
41 Pitchaimuthu M, Duxbury M. Cystic lesions of the liver—A review. *Current Problems in Surgery* 2017; 54: 514–542 [DOI: 10.1067/j.cpsurg.2017.09.001]
42 Mihmanli M, Idiz UO, Kaya C, Demir U, Bostanci O, Omeroglu S, Bozkurt E. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *World J Hepatol* 2016; 8: 1169-1181 [PMID: 27729953 DOI: 10.4254/wjh.v8.i28.1169]
43 Stojkovic M, Rosenberger KD, Steudle F, Junghanss T. Watch and Wait Management of Inactive Cystic Echinococcosis - Does the Path to Inactivity Matter - Analysis of a Prospective Patient Cohort. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0005243 [PMID: 27992434 DOI: 10.1371/journal.pntd.0005243]

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5月8日; 30(9): 393-401

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.393

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

基础研究 BASIC RESEARCH

# Circ_0044516靶向调控miR-516a-5p对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响

方 惠, 李 莹, 桑 怡

**方惠, 李莹,** 浙江中医药大学附属杭州市中医院特检科 浙江省杭州市 310000

**桑怡,** 浙江中医药大学附属杭州市中医院消化科 浙江省杭州市 311700

方惠, 本科, 研究方向为内科学.

**作者贡献分布:** 此课题由方惠、李莹共同设计; 研究过程由方惠、李莹操作完成;研究所用试剂及分析工具由方惠、李莹提供; 数据分析由桑怡完成; 论文写作由方惠、李莹、桑怡完成.

**通讯作者:** 方惠, 特检科医师, 310000, 浙江省杭州市西湖区体育场路453号, 浙江中医药大学附属杭州市中医院. fh15068756396@163.com

**收稿日期:** 2022-01-21
**修回日期:** 2022-03-02
**接受日期:** 2022-04-19
**在线出版日期:** 2022-05-08

## Circ_0044516 inhibits cell proliferation and migration and induces apoptosis in gastric cancer cells by targeting miR-516a-5p

Hui Fang, Ying Li, Yi Sang

**Hui Fang, Ying Li,** Department of Special Inspection, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

**Yi Sang,** Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Hui Fang, Doctor, Department of Special Examination, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, No. 453 Tiyu Road, Xihu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. fh15068756396@163.com

**Received:** 2022-01-21
**Revised:** 2022-03-02
**Accepted:** 2022-04-19
**Published online:** 2022-05-08

## Abstract

### *BACKGROUND*

Circ_0044516 is highly expressed in gastric cancer, and inhibition of circ_0044516 can promote gastric cancer cell proliferation and induce apoptosis. Bioinformatics analysis predicts that miR-516a-5p binds to circ_0044516. The expression of miR-516a-5p is low in non-small cell lung cancer, but its role is unclear in gastric cancer cells. This study mainly explored the effect of circ_0044516 targeting miR-516a-5p on the proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells.

### *AIM*

To explore whether circ_0044516 targets and regulates miR-516a-5p and its effects on the proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells.

### *METHODS*

Quantitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was first used to detect the expression levels of circ_0044516 and miR-516a-5p in gastric epithelial cells GES-1 and gastric cancer cells (SNU-16 and HGC-27). HGC-27 cells were then divided into si-NC group (transfected with si-NC), si-circ_0044516 group (transfected with si-circ_0044516), miR-NC group (transfected with miR-NC), miR-516a-5p group (transfected with miR-516a-5p), si-circ_0044516 + anti-miR-NC group (co-transfected with si-circ_0044516 and anti-miR-NC), and si-circ_0044516 + anti-miR-516a-5p group (co-transfected with si-circ_0044516 and anti-miR-516a-5p). qRT-PCR was used to detect the expression levels of circ_0044516 and miR-516a-5p, MTT assay was used to detect cell proliferation, flow cytometry was performed to detect cell

apoptosis, Transwell assay was used to detect cell migration, Western blot analysis was performed to detect the protein expression of p21, Bcl-2 associated X protein (Bax), B cell lymphoma/lewkmia-2 (Bcl-2), and matrix metalloproteinase 2 (MMP2), and dual luciferase reporter assay was ued to detect the targeting relationship between circ_0044516 and miR-516a-5p.

***RESULTS***

Compared with gastric epithelial cells GES-1, the expression level of circ_0044516 was increased in gastric cancer cells SNU-16 and HGC-27, and the expression level of miR-516a-5p was decreased. Silencing circ_0044516 or overexpression of miR-516a-5p decreased the survival rate of gastric cancer cells and the number of migrating cells, increased the rate of cell apoptosis and the expression of p21 and Bax proteins, and reduced the expression of Bcl-2 and MMP2 proteins. Circ_0044516 targets and negatively regulates the expression of miR-516a-5p, and inhibition of miR-516a-5p partially restored the effect of silencing circ_0044516 on the proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells.

***CONCLUSION***

Circ_0044516 inhibits cell proliferation and migration and induces apoptosis in gastric cancer cells through targeted negative regulation of miR-516a-5p.

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

**Key Words:** Circ_0044516; MiR-516a-5p; Gastric cancer cells; Proliferation; Migration; Apoptosis

**Citation:** Fang H, Li Y, Sang Y. Circ_0044516 inhibits cell proliferation and migration and induces apoptosis in gastric cancer cells by targeting miR-516a-5p. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(9): 393-401

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/393.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.393

## 摘要

*背景*

Circ_0044516在胃癌中高表达, 抑制circ_0044516能促进胃癌细胞增殖和诱导凋亡. 生物学软件预测miR-516a-5p与circ_0044516相互结合, miR-516a-5p在非小细胞肺癌低表达,但是在胃癌细胞研究暂不清楚. 本研究主要探究circ_0044516靶向调控miR-516a-5p对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响.

*目的*

探究circ_0044516是否靶向调控miR-516a-5p及对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响.

*方法*

qRT-PCR实验检测胃上皮细胞GES-1和胃癌细胞SNU-16、HGC-27中circ_0044516、miR-516a-5p表达水平. 将HGC-27细胞分为si-NC组(转染si-NC)、si-circ_0044516组(转染si-circ_0044516)、miR-NC组(转染miR-NC)、miR-516a-5p组(转染miR-516a-5p)、si-circ_0044516+anti-miR-NC组(共转染si-circ_0044516和anti-miR-NC)、si-circ_0044516+anti-miR-516a-5p组(共转染si-circ_0044516+anti-miR-516a-5p). 定量即时聚合酶链锁反应(quantitative real time polymerase chain reaction, qRT-PCR)实验检测circ_0044516和miR-516a-5p表达水平; 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)实验检测细胞增殖; 流式细胞术实验检测细胞凋亡; Transwell实验检测细胞迁移; 蛋白免疫印迹(Western blot)实验检测p21、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/lewkmia-2, Bcl-2)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)蛋白表达; 双荧光素酶报告实验检测circ_0044516和miR-516a-5p靶向关系.

*结果*

与胃上皮细胞GES-1相比, circ_0044516在胃癌细胞SNU-16、HGC-27中表达水平增加, miR-516a-5p表达水平降低. 沉默circ_0044516或过表达miR-516a-5p降低胃癌细胞存活率、迁移细胞数, 增加细胞凋亡率, 增加p21、Bax蛋白表达, 降低Bcl-2、MMP2蛋白表达. circ_0044516靶向负调控miR-516a-5p的表达, 抑制miR-516a-5p可以部分回复沉默circ_0044516对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响.

*结论*

Circ_0044516可通过靶向负调控miR-516a-5p抑制胃癌细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡.

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

**关键词:** Circ_0044516; miR-516a-5p; 胃癌细胞; 增殖; 迁移; 凋亡

**核心提要:** 在胃癌细胞中circ_0044516高表达, miR-516a-5p地表达, circ_0044516可通过靶向负调控miR-516a-5p抑制胃癌细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡.

**文献来源:** 方惠, 李莹, 桑怡. Circ_0044516靶向调控miR-516a-5p对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(9): 393-401

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/393.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.393

## 0 引言

胃癌作为常见的恶性肿瘤, 与饮食习惯、遗传、地域等

因素有关, 在我国南方胃癌患病人数高于北方, 病死率也较高[1]. 化疗手段是治疗晚期胃癌患者的最佳方式, 由于化疗药物治疗出现耐药性及毒副作用影响了治疗效果[2], 因此寻找新的治疗方式迫在眉睫, 而新型靶向治疗已成为胃癌治疗的主要手段之一. 环状RNA(circular RNA, circRNA)是一种内源性非编码RNA分子, 具有共价闭合结构, 已成为近年的人类疾病和肿瘤研究的热点[3,4]. 研究结果表明[5], 在胃癌组织和细胞中circ_0044516表达水平增加, 可能通过靶向调控miR-149促进胃癌细胞增殖和诱导凋亡. 通过在线生物信息学软件预测显示, miR-516a-5p与circ_0044516相互结合, 研究结果显示, miR-516a-5p在非小细胞肺癌细胞中低表达, 与患者年龄、病理分期、肿瘤大小有关, 可能通过靶向负调控HIST3H2A抑制非小细胞肺癌细胞增殖[6], 但是在胃癌细胞及对胃癌细胞的生物学行为暂不清楚. 关于circ_0044516和miR-516a-5p靶向调控作用尚不明确, 鉴于此, 本研究主要观察circ_0044516可能通过靶向调控miR-516a-5p对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响

## 1 材料和方法

1.1 材料 细胞和主要试剂. 胃上皮细胞(GES-1)、胃癌细胞(SNU-16、HGC-27)购于中科院上海细胞中心; 改良Eagle培养基(Dulbecco's Minimum Essential, DMEM)培养基、胎牛血清购于美国Gibco公司; Lipofectamine™2000试剂盒购于美国Invitrogen公司; 实验中所用序列、引物购于上海吉玛公司; TRIzol试剂盒、逆转录试剂盒、荧光定量试剂盒购于美国Thermo fisher公司; 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)试剂盒、凋亡试剂盒购于上海碧云天生物; Transwell小室购于上海泽迈生物技术有限公司; p21抗体、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)抗体、B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/lewkmia-2, Bcl-2)抗体、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体购于美国Abcam公司; 双荧光素酶检测试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染: 将胃上皮细胞GES-1、胃癌细胞(SNU-16、HGC-27)培养在DMEM培养基内, 且含有10%胎牛血清、青霉素、链霉素, 培养条件为37 ℃、5% $CO_2$. 观察细胞融合情况, 融合度为90%时, 加入0.25%胰蛋白酶消化传代培养细胞.

取对数期HGC-27细胞, 将细胞接种至96孔板中, 细胞融合达到80%, 按照Lipofectamine™2000试剂盒说明书将si-NC、si-circ_0044516、miR-NC、miR-516a-5p、pcDNA、pcDNA-circ_0044516转染细胞中, 记为si-NC组、si-circ_0044516组、miR-NC组、miR-516a-5p组、pcDNA组、pcDNA-circ_0044516组; 共转染si-circ_0044516和anti-miR-NC、si-circ_0044516+anti-miR-516a-5p至细胞内, 记为si-circ_0044516+anti-miR-NC组、si-circ_0044516+anti-miR-516a-5p组. 细胞转染6h换细胞培养液, 培养48 h后进行后续实验.

1.2.2 qRT-PCR实验检测circ_0044516和miR-516a-5p表达水平: 按照TRIzol法提取胃上皮细胞GES-1、胃癌细胞(SNU-16、HGC-27)、及各组HGC-27细胞中总RNA, 检测RNA浓度后, 按照逆转录试剂盒说明书将RNA合成cDNA, 使用cDNA为模板进行PCR反应, 反应体系共20 μL, 为10 μL SYBR Premix Ex Taq Ⅱ(2×), 1 μL cDNA, 上、下游引物各0.8 μL, dd$H_2O$ 7.4 μL. circ_0044516以GAPDH作为内参, miR-516a-5p以U6作为内参, 采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算circ_0044516和miR-516a-5p表达水平.

1.2.3 MTT实验检测细胞增殖: 收集各组细胞HGC-27细胞(pcDNA组、pcDNA-circ_0044516组除外), 将细胞制成密度为3×$10^4$个/mL, 接种96孔板中, 培养48 h, 每孔加入20 μL MTT, 继续培养4 h, 加入150 μL DMSO试剂, 低速震荡至结晶溶解, 使用酶标仪检测490 nm处细胞吸光度值(A), 计算细胞活性(%).

1.2.4 流式细胞术实验检测细胞凋亡: 收集各组细胞HGC-27细胞(pcDNA组、pcDNA-circ_0044516组除外), 预冷磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS)清洗细胞, 使用结合缓冲液500 μL制备细胞悬液, 然后先加入5 μL膜联蛋白 V-FITC (Annexin V-FITC), 再加入5 μL碘化丙啶(propidium iodide, PI), 混匀后避光反应15 min, 上流式细胞仪检测细胞凋亡情况.

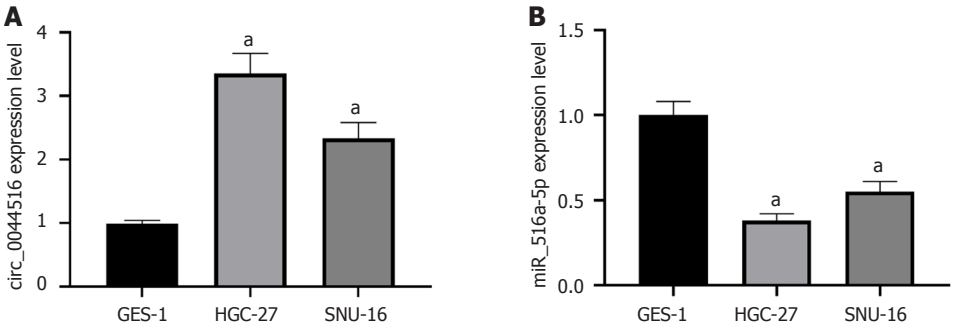
1.2.5 Transwell实验检测细胞迁移: 收集各组细胞HGC-27细胞(pcDNA组、pcDNA-circ_0044516组除外), 加入不含血清培养基调整细胞浓度, 浓度为2×$10^4$个/mL. 在Transwell小室上室中加入200 μL细胞悬液, 下室加入500 μL含血清的培养基, 继续培养24 h, 拿出小室擦掉没有迁移的细胞, 用4%多聚甲醛固定30 min, 结晶紫染色20 min, 在显微镜下观察细胞, 并拍照, 即为迁移细胞数.

1.2.6 Western blot实验检测p21、Bax、Bcl-2、MMP2蛋白表达: 将蛋白裂解液加各组细胞HGC-27细胞(pcDNA组、pcDNA-circ_0044516组除外), 提取的细胞总蛋白使用BCA试剂盒检测定量, 加入上样缓液, 进行聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)凝胶处理, 转膜, 脱脂奶粉封闭2 h, 加入一抗p21、Bax、Bcl-2、MMP2、GAPDH抗体, 4 ℃过夜孵育, 加入带标记的二抗室温下孵育2 h, 将电化学发光(electro-chemi-luminescence, ECL)滴入聚偏

表 1　沉默circ_0044516对HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡影响(mean ± SD, $n$ = 9)

| 分组 | 存活率(%) | | 凋亡率(%) | 迁移细胞数(个) | p21 | Bax | Bcl-2 | MMP2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 24 h | 48 h | | | | | | |
| si-NC | 99.97 ± 9.12 | 98.51 ± 6.78 | 6.50 ± 0.62 | 86.36 ± 6.83 | 0.31 ± 0.03 | 0.26 ± 0.03 | 0.65 ± 0.04 | 0.51 ± 0.04 |
| si-circ_0044516 | 69.17 ± 5.68[a] | 46.88 ± 4.56[a] | 20.26 ± 2.30[a] | 39.47 ± 5.12[a] | 0.52 ± 0.04[a] | 0.43 ± 0.02[a] | 0.40 ± 0.05[a] | 0.35 ± 0.04[a] |
| $t$ | 8.600 | 18.957 | 17.329 | 16.480 | 12.600 | 14.145 | 11.713 | 8.485 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

与si-NC组相比, [a]$P$<0.05. Bax: Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; MMP2: 基质金属蛋白酶2.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.393 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1　circ_0044516和miR-516a-5p在胃癌细胞中的表达水平(mean ± SD, $n$ = 9). A: circ_0044516在胃癌细胞中的表达水平; B: circ_0044516和miR-516a-5p在胃癌细胞中的表达水平. 与GES-1相比, [a]$P$<0.05. GES-1: 胃上皮细胞; SNU-16、HGC-27: 胃癌细胞.

二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上, 显影、曝光. 使用Image J软件分析蛋白条带密度值, 以GAPDH作为内参.

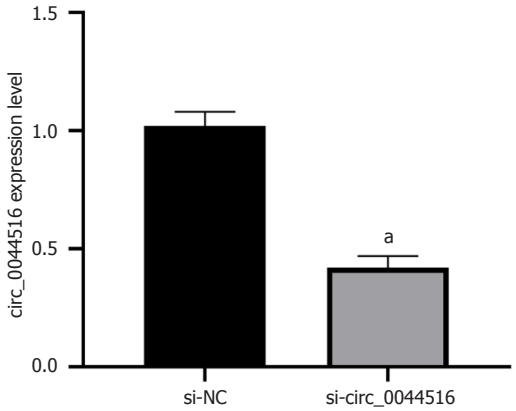
1.2.7 双荧光素酶报告实验检测circ_0044516和miR-516a-5p靶向关系: 构建miR-516a-5p结合位点的circ_0044516野生型、突变型载体序列(circ_0044516 WT、circ_0044516 MUT), 取HGC-27细胞接种24孔中, 将circ_0044516 WT、circ_0044516 MUT分别与miR-NC或miR-516a-5p共转染细胞, 48 h收集细胞, 按照双荧光素酶检测试剂盒操作步骤, 检测荧光素酶活性.

**统计学处理** 使用SPSS 20.0软件处理数据, 结果采用mean±SD表示, 多组间比较使用单因素方差分析, 两组间比较使用独立样本$t$检验. $P$<0.05表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 胃癌细胞中circ_0044516和miR-516a-5p表达水平 与胃上皮细胞GES-1相比, 胃癌细胞SNU-16、HGC-27中circ_0044516相对表达水平显著增加($P$<0.05), miR-516a-5p相对表达水平显著降低($P$<0.05). 图1.

2.2 沉默circ_0044516对HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡的影响 与si-NC组比较, si-circ_0044516组circ_0044516相对表达水平显著降低($P$<0.05), 细胞活性、迁移细胞数降低($P$<0.05), 凋亡率显著升高($P$<0.05), p21、Bax蛋白表达增加($P$<0.05), Bcl-2、MMP2蛋白表达降低($P$<0.05). 图2、图3、表1.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.393 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2　沉默circ_0044516的转染效率. 与si-NC相比, [a]$P$<0.05.

2.3 过表达miR-516a-5p对HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡的影响 与miR-NC组比较, miR-516a-5p组miR-516a-5p相对表达水平显著增加($P$<0.05), 细胞活性、迁移细胞数降低($P$<0.05), 凋亡率显著增加($P$<0.05), p21、Bax蛋白表达增加($P$<0.05), Bcl-2、MMP2蛋白表达降低($P$<0.05). 图4、图5、表2.

2.4 Circ_0044516靶向调控miR-516a-5p的表达 图6

表 2　过表达miR-516a-5p对HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡的影响(mean ± SD, $n$ = 9)

| 分组 | 存活率(%) | | 凋亡率(%) | 迁移细胞数(个) | p21 | Bax | Bcl-2 | MMP2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 24 h | 48 h | | | | | | |
| miR-NC | 100.31 ± 9.56 | 99.17 ± 8.36 | 6.93 ± 0.58 | 82.54 ± 7.20 | 0.33 ± 0.04 | 0.27 ± 0.04 | 0.61 ± 0.06 | 0.53 ± 0.05 |
| miR-516a-5p | 70.24 ± 6.86[a] | 49.44 ± 5.02[a] | 21.31 ± 2.26[a] | 43.56 ± 3.98[a] | 0.50 ± 0.05[a] | 0.46 ± 0.05[a] | 0.36 ± 0.04[a] | 0.33 ± 0.04[a] |
| $t$ | 7.667 | 15.299 | 18.489 | 14.215 | 7.965 | 8.902 | 7.904 | 9.370 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

与miR-NC组相比, [a]$P$<0.05. Bax: Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; MMP2: 基质金属蛋白酶2.

表 3　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, $n$ = 9)

| 分组 | circ_0044516 WT | circ_0044516 MUT |
|---|---|---|
| miR-NC | 1.01 ± 0.09 | 0.99 ± 0.07 |
| miR-516a-5p | 0.36 ± 0.04[a] | 0.96 ± 0.06 |
| $t$ | 19.799 | 0.976 |
| $P$ | 0.000 | 0.344 |

与miR-NC组相比, [a]$P$<0.05.

表 4　circ_0044516靶向调控miR-516a-5p的表达(mean ± SD, $n$ = 9)

| 分组 | circ_0044516 | miR-516a-5p |
|---|---|---|
| pcDNA | 0.99 ± 0.10 | 1.00 ± 0.08 |
| pcDNA-circ_0044516 | 4.51 ± 0.36[a] | 0.40 ± 0.05[a] |
| $t$ | 28.263 | 19.080 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 |

与pcDNA组相比, [a]$P$<0.05.

结果显示, circ_0044516和miR-516a-5p存在互补的结合位点. 表3结果显示, 与miR-NC组比较, miR-516a-5p组circ_0044516 WT荧光素酶活性显著降低($P$<0.05), circ_0044516 MUT荧光素酶活性不受影响.

2.5 Circ_0044516靶向负调控miR-516a-5p的表达　与pcDNA组相比, pcDNA-circ_0044516组中circ_0044516相对表达水平显著增加($P$<0.05), miR-516a-5p相对表达水平显著降低($P$<0.05). 表4.

2.6 抑制miR-516a-5p对沉默circ_0044516处理HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡的影响　与si-circ_0044516+anti-miR-NC组比较, si-circ_0044516+anti-miR-516a-5p组miR-516a-5p相对表达水平显著降低($P$<0.05), 细胞活性、迁移细胞数增加($P$<0.05), 凋亡率显著降低($P$<0.05), p21、Bax蛋白表达降低($P$<0.05), Bcl-2、MMP2蛋白表达增加($P$<0.05). 图7、图8、表5.

## 3 讨论

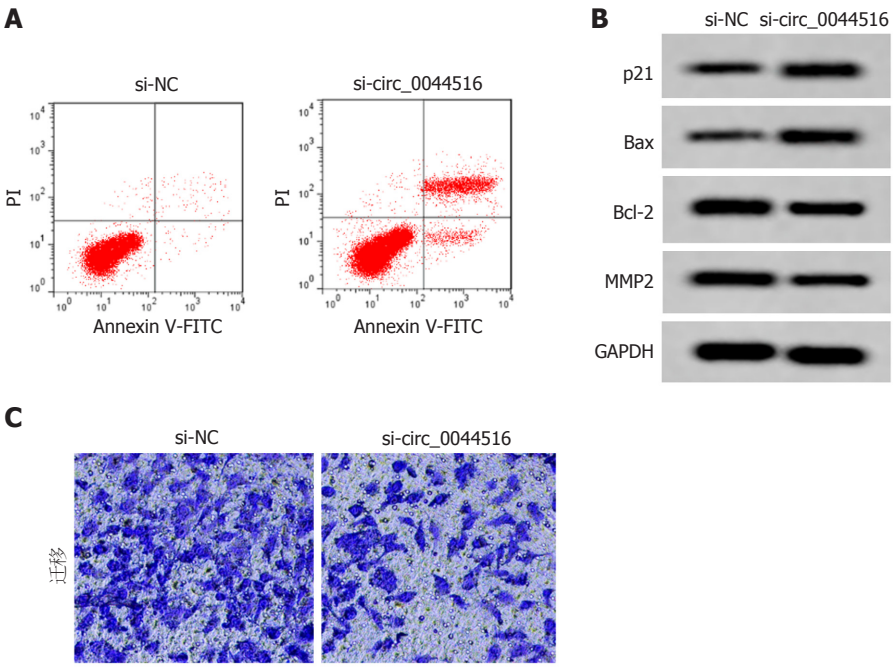
CircRNA在哺乳动物异常表达, 于20世纪70年代首次被发现, 目前已受到国内外研究学者的广泛关注, 还能够竞争结合微小RNA(microRNA, miRNA)参与肿瘤细胞增殖、迁移、凋亡等生物学过程[7,8]. 研究结果表明[9], 在胃癌组织中circ_001653表达增加, 体外实验显示下调circ_001653抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并诱导细胞凋亡, 可能调控miR-377/NR6A1轴促进胃癌发展. circ_0044516是最近被发现一种circRNA, 在肺癌组织和细胞中高表达, 敲低circ_0044516可明显抑制肺癌细胞增殖和阻滞细胞周期进展, 促进细胞凋亡[10]. 研究表明[11], 在前列腺癌组织外泌体中circ_0044516表达增加, 下调其表达对前列腺癌细胞增殖、迁移、侵袭由抑制作用. 在胃癌研究中发现, circ_0044516表达增加, 通过调控miR-149-5p促进HuR的表达, 进而促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭[12]. 本研究结果显示, 胃癌细胞中circ_0044516表达水平增加, 明显高于胃上皮细胞GES-1, 沉默circ_0044516降低胃癌细胞存活率、迁移细胞数, 增加细胞凋亡率. p21是Clp家族成员, 在癌组织中表达失调, 与细胞周期及增殖有关[13]. Bcl-2家族成员Bcl-2与Bax, 二者之间相互拮抗共同促进细胞发生凋亡[14]. MMP2基因位于16q12.2区域, 不仅能降解细胞外基质蛋白, 还可以促进细胞转移[15]. 上调p21、Bax蛋白表达, 下调Bcl-2、MMP2蛋白表达, 提示沉默circ_0044516抑制胃癌细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡.

miRNA在正常组织和癌组织中差异表达, 可以作为促癌基因或抑癌基因影响癌症的发展, 包括在内的胃癌[16], 如下调miR-335、miR-124、miR-218等[17], 上调miR-216a、miR-552、miR-592等[18,19]. 研究结果显示[20,21], miR-516a-5p在肝细胞癌、膀胱癌等低表达, 上调miR-516a-5p表达能抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭等过程. 还有研究结果表明[22], circ_MYC可能通过降低miR-516a-5p促进急性髓系白血病细胞增殖. 但是miR-516a-5p对胃癌细胞的研究暂不明确, 在本研究中发现, miR-516a-5p在胃癌细胞中表达水平降低, 过表达miR-516a-5p降低胃癌细胞存活率和迁移细胞数, 增加凋亡率, p21、Bax蛋白表达增加, Bcl-2、MMP2蛋白表达降低, 提示过表达miR-

表 5　抑制miR-516a-5p对沉默circ_0044516处理HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡的影响(mean ± SD, $n$ = 9)

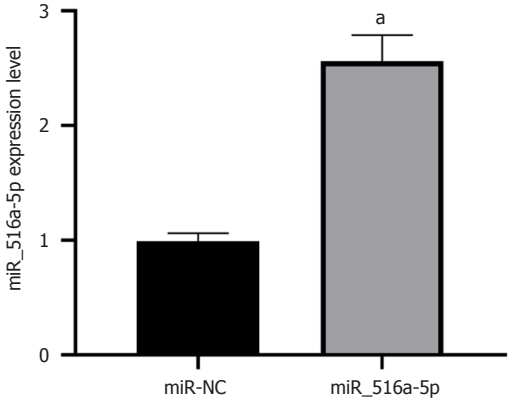
| 分组 | 存活率(%) | | 凋亡率(%) | 迁移细胞数(个) | p21 | Bax | Bcl-2 | MMP2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 24 h | 48 h | | | | | | |
| si-circ_0044516+anti-miR-NC | 69.17 ± 5.68 | 43.35 ± 4.26 | 20.88 ± 2.41 | 36.43 ± 3.24 | 0.54 ± 0.04 | 0.44 ± 0.05 | 0.37 ± 0.04 | 0.34 ± 0.04 |
| si-circ_0044516+anti-miR-516a-5p | 85.88 ± 7.21[a] | 68.94 ± 6.53[a] | 13.67 ± 1.52[a] | 55.21 ± 4.70[a] | 0.43 ± 0.03[a] | 0.32 ± 0.03[a] | 0.50 ± 0.04[a] | 0.45 ± 0.04[a] |
| $t$ | 5.462 | 9.846 | 7.591 | 9.869 | 6.600 | 6.174 | 6.894 | 5.834 |
| $P$ | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

与si-circ_0044516+anti-miR-NC组相比, [a]$P$<0.05; Bax: Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; MMP2: 基质金属蛋白酶2.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.393 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 3　沉默circ_0044516对HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡影响**. A: 凋亡图; B: p21、Bax、Bcl-2、MMP2蛋白表达; C: 迁移图. Bax: Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; MMP2: 基质金属蛋白酶2.



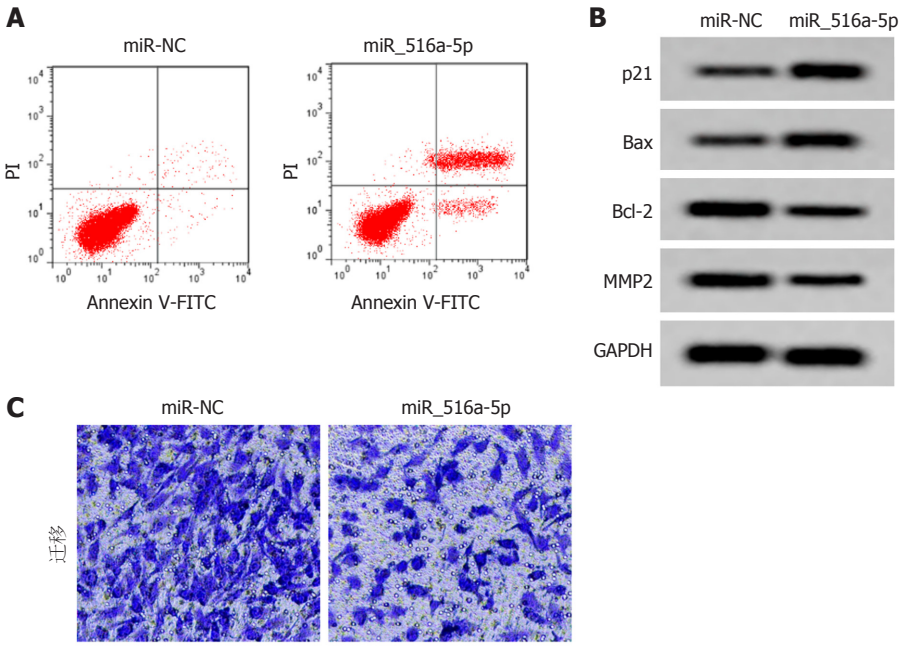

**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.393 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 4　过表达miR-516a-5p的转染效率**. 与miR-NC相比, [a]$P$<0.05

516a-5p抑制胃癌细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡. 在线生物信息软件和双荧光素酶报告实验显示, miR-516a-5p是circ_0044516靶基因. 过表达circ_0044516降低miR-516a-5p表达水平, 提示circ_0044516靶向负调控miR-516a-5p的表达. 进一步实验结果显示, 抑制miR-516a-5p对沉默circ_0044516处理胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响, 提示circ_0044516可能通过负调控miR-516a-5p促进胃癌细胞发展.

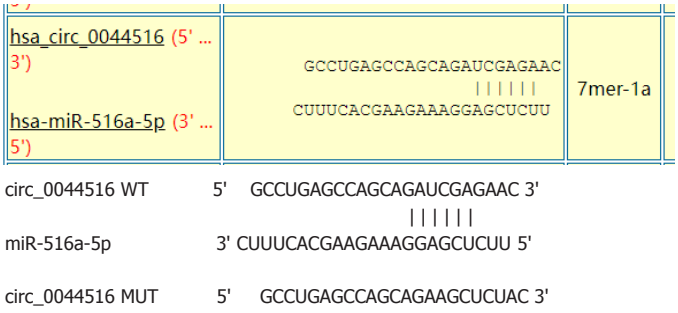
## 4 结论

综上所述, 沉默circ_0044516抑制胃癌细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡, 作用机制可能与调控miR-516a-5p有关. 当然, 本实验也存在不足的地方, 只注重研究体外细胞功能实验, 关于体内实验及可能相关信号通路等需要后一



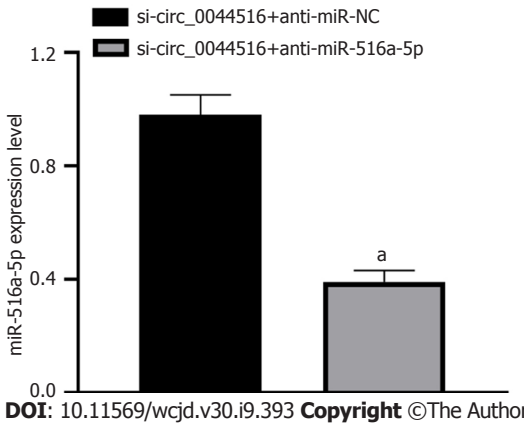

**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.393 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 5　过表达miR-516a-5p对HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡影响**. A: 凋亡图; B: p21、Bax、Bcl-2、MMP2蛋白表达; C: 迁移图. Bax: Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; MMP2: 基质金属蛋白酶2.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.393 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 6　circ_0044516和miR-516a-5p存在互补结合位点**.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.393 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 7　miR-516a-5p转染效率**. 与si-circ_0044516+anti-miR-NCC相比, $^aP<0.05$.

步继续验证, 为胃癌治疗提供新的分子靶向理论依据.

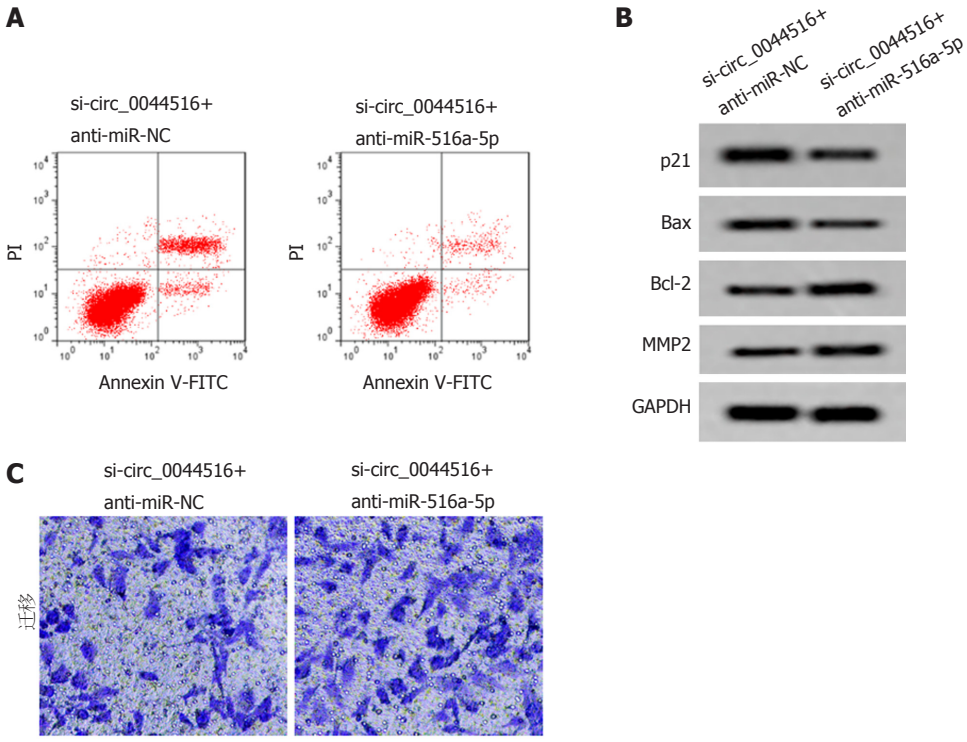
## 文章亮点

### *实验背景*

CircRNA具有共价闭合结构, 已成为近年的人类疾病和肿瘤研究的热点, 研究证明circRNA与胃癌发病有关, 可介导参与胃癌细胞增殖、迁移等过程.

### *实验动机*

在胃癌组织和细胞中circ_0044516高表达,通过靶向调控miRNA促进胃癌细胞生物学行为. 在线生物信息学软件预测显示, miR-516a-5p与circ_0044516相互结合,而miR-516a-5p在非小细胞肺癌细胞中低表达, 但是随胃癌细胞生物学行为暂不清楚. 本研究主要观察circ_0044516可能




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.393 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 8　抑制miR-516a-5p对沉默circ_0044516处理HGC-27细胞增殖、迁移和凋亡影响.** A: 凋亡图; B: p21、Bax、Bcl-2、MMP2蛋白表达; C: 迁移图. Bax: Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; MMP2: 基质金属蛋白酶2.

通过靶向调控miR-516a-5p对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响.

### *实验目标*

本研究主要观察circ_0044516对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响, 及其是否能通过调控miR-516a-5p影响胃癌细胞生物学行为, 旨在为胃癌研究提供新的作用靶点.

### *实验方法*

qRT-PCR实验检测胃上皮细胞GES-1和胃癌细胞SNU-16、HGC-27中circ_0044516、miR-516a-5p表达水平. 将HGC-27细胞分为si-NC组、si-circ_0044516组、miR-NC组、miR-516a-5p组、si-circ_0044516+anti-miR-NC组、si-circ_0044516+anti-miR-516a-5p组. qRT-PCR实验检测circ_0044516和miR-516a-5p表达水平; 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)实验检测细胞增殖; 流式细胞术实验检测细胞凋亡; Transwell实验检测细胞迁移; Western blot实验检测p21、Bax、Bcl-2、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)蛋白表达; 双荧光素酶报告实验检测circ_0044516和miR-516a-5p靶向关系.

### *实验结果*

胃癌细胞circ_0044516高表达, 而miR-516a-5p低表达, 沉默circ_0044516或过表达miR-516a-5p抑制胃癌细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡, 抑制miR-516a-5p对沉默circ_0044516处理胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响.

### *实验结论*

胃癌细胞circ_0044516高表达, 沉默circ_0044516抑制胃癌细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡, 作用机制可能与调控miR-516a-5p有关.

### *展望前景*

本实验也存在不足的地方, 只注重研究体外细胞功能实验, 关于体内实验及可能相关信号通路等需要后一步继续验证.

## 5　参考文献

1 Li P, Jing J, Li R, Ge M, Jia P, Hu W, Qi X, Wei WQ, Zhuang G. Upper Gastrointestinal Cancer in China: Spatial Epidemiologic Evidence from Screening Areas. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020; 13: 935-946 [PMID: 32655009 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0139]
2 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
3 Li R, Jiang J, Shi H, Qian H, Zhang X, Xu W. CircRNA: a rising star in gastric cancer. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 1661-1680 [PMID: 31659415 DOI: 10.1007/s00018-019-03345-5]
4 Altesha MA, Ni T, Khan A, Liu K, Zheng X. Circular RNA in cardiovascular disease. *J Cell Physiol* 2019; 234: 5588-5600 [PMID: 30341894 DOI: 10.1002/jcp.27384]

5 Fang J, Chen W, Meng X. Downregulating circRNA_0044516 Inhibits Cell Proliferation in Gastric Cancer Through miR-149/Wnt1/β-catenin Pathway. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 1696-1705 [PMID: 33140323 DOI: 10.1007/s11605-020-04834-w]
6 Ye XY, Xu L, Lu S, Chen ZW. MiR-516a-5p inhibits the proliferation of non-small cell lung cancer by targeting HIST3H2A. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019; 33: 2058738419841481 [PMID: 30966836 DOI: 10.1177/2058738419841481]
7 Zhou WY, Cai ZR, Liu J, Wang DS, Ju HQ, Xu RH. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer* 2020; 19: 172 [PMID: 33317550 DOI: 10.1186/s12943-020-01286-3]
8 Khan S, Jha A, Panda AC, Dixit A. Cancer-Associated circRNA-miRNA-mRNA Regulatory Networks: A Meta-Analysis. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 671309 [PMID: 34055888 DOI: 10.3389/fmolb.2021.671309]
9 Zhou W, Jiang R, Wang Y, Li Y, Sun Z, Zhao H. hsa_circ_001653 up-regulates NR6A1 expression and elicits gastric cancer progression by binding to microRNA-377. *Exp Physiol* 2020; 105: 2141-2153 [PMID: 33006200 DOI: 10.1113/EP088399]
10 Chen YW, Du QR, He YJ, Chen WS, Jiang WY, Gui Q, Xu CC, Wang W, Cheng HY. Circ_0044516 Regulates miR-136/MAT2A Pathway to Facilitate Lung Cancer Development. *J Immunol Res* 2021; 2021: 5510869 [PMID: 34258296 DOI: 10.1155/2021/5510869]
11 Li T, Sun X, Chen L. Exosome circ_0044516 promotes prostate cancer cell proliferation and metastasis as a potential biomarker. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2118-2126 [PMID: 31625175 DOI: 10.1002/jcb.28239]
12 Yang Y, Cai B, Shi X, Duan C, Tong T, Yu C. circ_0044516 functions in the progression of gastric cancer by modulating MicroRNA-149-5p/HuR axis. *Mol Cell Biochem* 2021 [PMID: 33417162 DOI: 10.1007/s11010-020-04026-9]
13 Shamloo B, Usluer S. p21 in Cancer Research. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31416295 DOI: 10.3390/cancers11081178]
14 Warren CFA, Wong-Brown MW, Bowden NA. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 177 [PMID: 30792387 DOI: 10.1038/s41419-019-1407-6]
15 Sanyal S, Amin SA, Adhikari N, Jha T. Ligand-based design of anticancer MMP2 inhibitors: a review. *Future Med Chem* 2021; 13: 1987-2013 [PMID: 34634916 DOI: 10.4155/fmc-2021-0262]
16 Alessandrini L, Manchi M, De Re V, Dolcetti R, Canzonieri V. Proposed Molecular and miRNA Classification of Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29882766 DOI: 10.3390/ijms19061683]
17 Zare A, Ahadi A, Larki P, Omrani MD, Zali MR, Alamdari NM, Ghaedi H. The clinical significance of miR-335, miR-124, miR-218 and miR-484 downregulation in gastric cancer. *Mol Biol Rep* 2018; 45: 1587-1595 [PMID: 30171475 DOI: 10.1007/s11033-018-4278-5]
18 Safaralizadeh R, Ajami N, Nemati M, Hosseinpourfeizi M, Azimzadeh Isfanjani A, Moaddab SY. Disregulation of miR-216a and miR-217 in Gastric Cancer and Their Clinical Significance. *J Gastrointest Cancer* 2019; 50: 78-83 [PMID: 29177609 DOI: 10.1007/s12029-017-0019-6]
19 李猛, 仲雅婷, 陈成, 徐维, 高超. miR-552和miR-592在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2021; 30: 1096-1100+1106 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.10.004]
20 Yao Z, Xu R, Yuan L, Xu M, Zhuang H, Li Y, Zhang Y, Lin N. Circ_0001955 facilitates hepatocellular carcinoma (HCC) tumorigenesis by sponging miR-516a-5p to release TRAF6 and MAPK11. *Cell Death Dis* 2019; 10: 945 [PMID: 31822654 DOI: 10.1038/s41419-019-2176-y]
21 Huang W, Lu Y, Wang F, Huang X, Yu Z. Circular RNA circRNA_103809 Accelerates Bladder Cancer Progression and Enhances Chemo-Resistance by Activation of miR-516a-5p/FBXL18 Axis. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 7561-7568 [PMID: 32922071 DOI: 10.2147/CMAR.S263083]
22 Zou X, Jiang M. CircMYC regulates the mitochondrial respiration and cell viability via miR-516a-5p/AKT3 axis in acute myeloid leukemia. *Am J Transl Res* 2021; 13: 10112-10126 [PMID: 34650684]


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5月8日; 30(9): 402-410

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.402

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

基础研究 BASIC RESEARCH

# 细胞色素P450家族成员CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2表达与HCC发生有关并可作为HCC诊断和预后的分子标志物

唐 辉, 汪笑秋

**唐辉,** 浙江中医药大学 浙江省丽水市 323000

**唐辉,** 丽水市人民医院介入科 浙江省丽水市 323000

**汪笑秋,** 丽水市人民医院肿瘤科 浙江省丽水市 323000

唐辉, 主治医师, 主要从事肿瘤及外周血管综合介入方向临床研究.

**作者贡献分布:** 此课题由汪笑秋设计; 研究过程、数据分析、本论文写作由唐辉、汪笑秋完成.

**通讯作者:** 汪笑秋, 副主任医师, 323000, 丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院. 61600313@qq.com

**收稿日期:** 2022-02-28
**修回日期:** 2022-03-21
**接受日期:** 2022-04-19
**在线出版日期:** 2022-05-08

# Cytochrome P450 family members CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 are related to prognosis of HCC and can be used as molecular markers for its diagnosis

Hui Tang, Xiao-Qiu Wang

**Hui Tang,** Zhejiang University of Chinese Medicine, Lishui 323000, Zhejiang Province. China

**Hui Tang,** Department of Interventional Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province. China

**Xiao-Qiu Wang,** Department of Oncology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province. China

**Corresponding author:** Xiao-Qiu Wang, Deputy Chief Physician, Department of Oncology, Lishui People's Hospital. No. 15 Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 61600313@qq.com

**Received:** 2022-02-28
**Revised:** 2022-03-21
**Accepted:** 2022-04-19
**Published online:** 2022-05-08

## Abstract

### BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor of the digestive system, and its exact pathogenesis is unclear. Most studies believe that dysregulation of the spatiotemporal expression of multiple genes is closely related to the occurrence of HCC.

### AIM

To identify the differentially expressed genes in HCC, analyze their value as molecular markers for the diagnosis of HCC, and explore the relationship between differentially expressed key genes and prognosis of HCC patients.

### METHODS

The differentially expressed gene profiles in HCC patients and non-HCC liver tissues were selected from GEO database, and the differentially expressed genes were screened. The selected differential genes were clustered, and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) and protein-protein interaction (PPI) analyses were performed. At the same time, hub genes were identified from the differentially expressed genes. According to the identified HUB gene expression, the HCC patients were divided into high and low expression groups, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were compared between the two groups. Hub genes were then evaluated for their value in HCC diagnosis.

### RESULTS

In GSE62232, GSE67764, GSE89377, and GSE112790 data sets, differentially expressed genes in HCC and normal

liver tissues were 370, 1386, 76, and 418, respectively, and a total of 37 common differentially expressed genes were found in the four data sets. These 37 differentially expressed genes are mainly enriched in recognition of apoptotic cells, transition metal ion binding, and chemical carcinogenesis. The clustering heat map of seven differentially expressed genes showed obvious clustering between tumor tissues and normal tissues. PPI topological network was plotted for the 37 differentially expressed genes, and there were 42 protein nodes and 145 action relationships in the network, with an average action degree of 6.9 and regional clustering index of 0.586, indicating significant enrichment ($P < 0.05$). *CYP3A4* and *CYP1A2* were the first three hub genes among the 37 differential genes. The areas under the ROC curves for HCC diagnosis based on *CYP2E1*, *CYP3A4*, and *CYP1A2* alone were 0.83 (95% confidence interval [CI]: 0.74-0.93), 0.93 (95%CI: 0.88-0.97), and 0.96 (95%CI: 0.924-0.98), respectively. OS (hazard ratio [HR] = 0.57, 95%CI: 0.39-0.84; HR = 0.57, 95%CI: 0.40-0.81) and PFS (HR = 0.63, 95%CI: 0.46-0.88; HR = 0.61, 95%CI: 0.45-0.83) in the high *CYP2E1* and *CYP3A4* expression groups were significantly higher than those in their respective low expression groups ($P < 0.05$), while there was no statistical difference in OS or PFS in the *CYP1A2* high and low expression groups ($P > 0.05$).

### CONCLUSION

*CYP2E1*, *CYP3A4*, and *CYP1A2* may be associated with the occurrence of HCC and can be applied as molecular markers for the prognosis and diagnosis of HCC.

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

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Differentially expressed genes; Prognosis; Diagnosis; Biological information

**Citation:** Tang H, Wang XQ. Cytochrome P450 family members CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 are related to prognosis of HCC and can be used as molecular markers for its diagnosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(9): 402-410
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/402.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.402

## 摘要

### 背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是较为常见的消化系统恶性肿瘤, 其确切发病机制不清. 大多数研究认为多基因的时空表达失调与HCC的发生密切相关.

### 目的

探讨HCC差异表达基因及其作为分子标志物诊断HCC价值, 同时分析差异表达关键基因与HCC患者预后关系.

### 方法

基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中选取HCC与非HCC肝组织中差异表达基因谱数据, 并对差异表达基因进行筛选. 对筛选出的差异基因进行聚类, 并进行基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)和蛋白相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)分析; 同时对差异表达基因进行关键基因(hub)鉴定. 根据鉴定的hub基因表达情况分为高低表达组, 比较高低表达组HCC患者总生存率(overall survival, OS)和无疾病进展生存(progression free survival, PFS)有无差异. 采用hub基因为诊断依据评估hub诊断HCC的价值.

### 结果

GSE62232、GSE67764、GSE89377和GSE112790数据中HCC和正常肝组织中差异表达基因分别为370、1386、76和418个, 四个数据集中共差异表达的基因为37个. 37个差异表达基因主要富集于凋亡细胞的识别、过渡金属离子结合, KEGG信号通路富集于化学致癌作用等. 37个差异基因表达水平绘制聚类热图, 肿瘤组织与正常组织间聚类明显; 37基因PPI拓扑网络中有42个蛋白节点, 145个作用关系, 平均作用度为6.9, 区域聚类指数为0.586, 富集显著($P<0.05$), *CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为37个差异基因中的前三个hub基因; 以CYP2E1, *CYP3A4*和*CYP1A2*为参考诊断HCC的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积分别为0.83(95%CI: 0.74-0.93), 0.93(95%CI: 0.88-0.97)和0.96(95%CI: 0.924-0.98); CYP2E1高表达组OS(HR = 0.57, 95%CI: 0.39-0.84), PFS(HR = 0.63, 95%CI: 0.46-0.88)和*CYP3A4*高表达组OS(0.57, 95%CI: 0.40-0.81), PFS(0.61, 95%CI: 0.45-0.83)均显著高于低表达组, 且有统计学差异($P<0.05$), 而*CYP1A2*高低表达组HCC患者OS和PFS无统计学差异($P>0.05$).

### 结论

*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*可能与HCC的发生有关, 并可作为HCC诊断和预后的分子标志物.

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

**关键词:** 肝细胞癌; 差异表达基因; 预后; 诊断; 生物信息

**核心提要:** 细胞色素P450家族成员*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者癌组织中呈现明显的差异表达并与HCC发生有关, 有望成为HCC诊断和预后的分子标志物.

**文献来源:** 唐辉, 汪笑秋. 细胞色素P450家族成员CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2表达与HCC发生有关并可作为HCC诊断和预后的分子标志物.

世界华人消化杂志 2022; 30(9): 402-410
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/402.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.402

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)较为常见的消化系统恶性肿瘤. 流行病数据预计, 2021年全球范围内HCC每年新发病例为905677例, 因HCC死亡病例为830180例[1] 目前大多数研究认为HCC的发生主要与乙肝肝硬化有关, HBV感染后造成肝细胞的持续损伤、修复、再损伤循环, 从而造成肝硬化, 继而发生癌变, 但其确切发病机制不清[2,3] 大多数研究认为多基因的时空表达失调与HCC的发生密切相关[4,5], 但涉及HCC有关的时空表达失调的基因众多, 不同的差异表达基因在HCC发生发展及侵袭转移等生物学过程中可能发挥不同的作用. 现有的HCC发生及生物学行为相关基因有Tp53, Bcl-2, Bad-p, Bax[6], HULC和H19等[7]上述基因大多被相关文献报道, 而HCC差异表达基因集及其相关的生物学功能、与预后的关系和诊断价值鲜有报道.

## 1 材料和方法

1.1 材料 研究采用生物信息数据库分析, 首先在基因综合表达数据库[(gene expression omnibus, GEO)中筛选HCC与正常肝组织基因表达数据, 然后对数据集中的差异表达基因进行筛选, 对筛选出的差异基因进行基因本体论(gene ontology, GO), 基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)、蛋白相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)和聚类分析. 对差异基因进行关键基因(hub基因)鉴定. Kaplan-Meier数据库对比关键基因高低表达与HCC患者预后关系. 同时, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)以hub基因为参考, 诊断HCC的价值, 图1.

研究选取(GEO, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)、(KEGG, https://www.genome.jp/kegg/pathway.html)、蛋白互相作用拓扑网络数据库(STRING, http://string-db.org/cgi/input.pl)、肿瘤生存分析数据库(Kaplan-Meier, http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service), 作为本次研究的主要数据来源.

1.2 方法 GEO数据库中检索HCC基因表达数据集, 检索词为“Hepatocellular carcinoma (HCC)/liver cancer”, 种属为“human”. 进一步对检索到的结果进行筛选, 选取GSE62232[8]、GSE67764[9]、GSE89377[10]和GSE112790[11]四个数据集进行分析. 根据数据集中HCC与正常肝组织中基因表达谱情况进行筛选, 筛选条件为HCC组和正常组中上调或下调超过2个拷贝的基因, 且$P<0.05$; 分别对GSE62232、GSE67764、GSE89377和GSE112790数据集中的差异基因进行重叠分析, 选取公差异表达基因, 并绘制Venn图. 在STRING数据库中对筛选出的共差异表达基因进行蛋白相互作用拓扑网络构建, 构建条件为: 数据来源Textmining, co-expression, gene function和co-occurrence; 相互作用关系系数≥0.4; 相互作用蛋白不高于20个. 在KEGG数据库中对筛选出的差异表达基因相关信号通路进行分析富集. 物种选择“human”; 通路包含: 代谢、遗传信息、环境信息、细胞过程、人类疾病和药物开发等. 采用Cytoscapev3.7.2软件对拓扑网络中的hub基因进行筛选关键hub基因, 筛选依据为node-score. 在GSE112790数据中, 根据HCC与正常肝组织37个差异基因表达水平绘制聚类热图, 条件为: 行距离: 欧氏距离; 列距离: 欧氏距离.

**统计学处理** 相关统计分析采用R软件进行, 计量资料应用mean±SD表示, 肿瘤组织与正常组织比较采用$t$检验; 计数采用率表示, 应用$\chi^2$检验, $P<0.05$有统计学意义.

表 1 纳入分析的4个数据基本特征

| 数据集 | 提交者 | 地区 | 种属 | 标本 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | HCC | 正常 | 合计 |
| GSE62232 | Schulze[8] | 法国 | 人类 | 81 | 10 | 91 |
| GSE67764 | Yang[9] | 中国 | 人类 | 6 | 3 | 9 |
| GSE89377 | Shen[10] | 韩国 | 人类 | 40 | 13 | 53 |
| GSE112790 | Shimada[11] | 日本 | 人类 | 183 | 15 | 198 |

HCC: 肝细胞癌.

## 2 结果

2.1 HCC差异表达基因筛选 选取了GSE62232、GSE67764、GSE89377和GSE112790数据为研究对象, 四个数据集基本特征见表1. HCC和正常肝组织中差异表达基因分别为370、1386、76和418(图2), 四个数据集中共差异表达的基因为37个(图3).

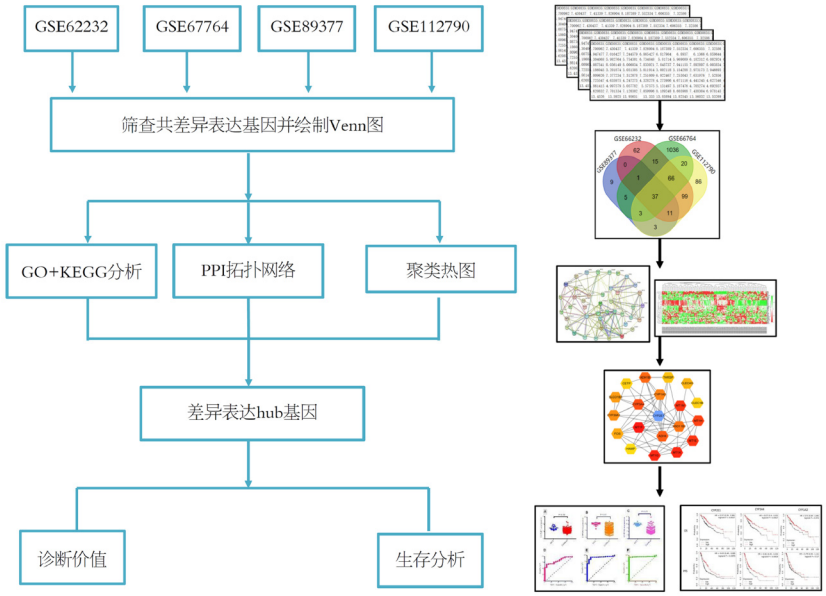
2.2 差异表达基因GO及KEGG分析 筛选出的37个差异表达基因生物学过程主要富集于代谢过程、凋亡细胞的识别和细胞金属离子的反应; 细胞定位于转录因子ap-1复合体和高密度脂蛋白粒子; 生物学过程主要为过渡金属离子结合、芳香化酶活性和雌激素2-hydroxylase活性等, 见表2. KEGG信号通路富集于细胞色素P450对外来生物的代谢、化学致癌作用和药物代谢-细胞色素P450等, 见表3.

2.3 差异表达基因聚类分析 根据HCC与正常肝组织37个差异基因表达水平绘制聚类热图, 肿瘤组织与正常组织间聚类明显, 见图4.

表 2 差异表达基因GO富集

| GO | 基因数 | 背景基因 | 强度 | *P* value |
|---|---|---|---|---|
| 生物学过程 | | | | |
| 铜离子解毒 | 6 | 14 | 2.3 | 7.37E−09 |
| 极低密度脂蛋白颗粒重塑 | 3 | 9 | 2.19 | 0.00087 |
| 脂质羟基化 | 2 | 7 | 2.12 | 0.0388 |
| 生物碱代谢过程 | 2 | 7 | 2.12 | 0.0388 |
| 凋亡细胞的识别 | 2 | 7 | 2.12 | 0.0388 |
| 细胞对铜离子的反应 | 7 | 27 | 2.08 | 3.68E−09 |
| 细胞对锌离子的反应 | 6 | 23 | 2.08 | 4.45E−08 |
| 对促红细胞生成素的反应 | 2 | 8 | 2.07 | 0.0436 |
| 细胞对镉离子的反应 | 8 | 37 | 2 | 7.77E−10 |
| 细胞成分 | | | | |
| 转录因子ap−1复合物 | 3 | 4 | 2.54 | 0.00078 |
| 高密度脂蛋白颗粒 | 4 | 29 | 1.81 | 0.00087 |
| 分子功能 | | | | |
| 过渡金属离子结合 | 13 | 1076 | 0.75 | 0.0013 |
| 类固醇羟化酶活性 | 4 | 36 | 1.71 | 0.0041 |
| 类固醇结合 | 5 | 104 | 1.35 | 0.0061 |
| 芳香化酶活性 | 3 | 24 | 1.77 | 0.0337 |
| 锌离子结合 | 9 | 811 | 0.71 | 0.0425 |
| 阳离子结合 | 21 | 4242 | 0.36 | 0.0425 |
| 雌激素2−羟化酶活性 | 2 | 5 | 2.27 | 0.0425 |

GO: 基因本体论.

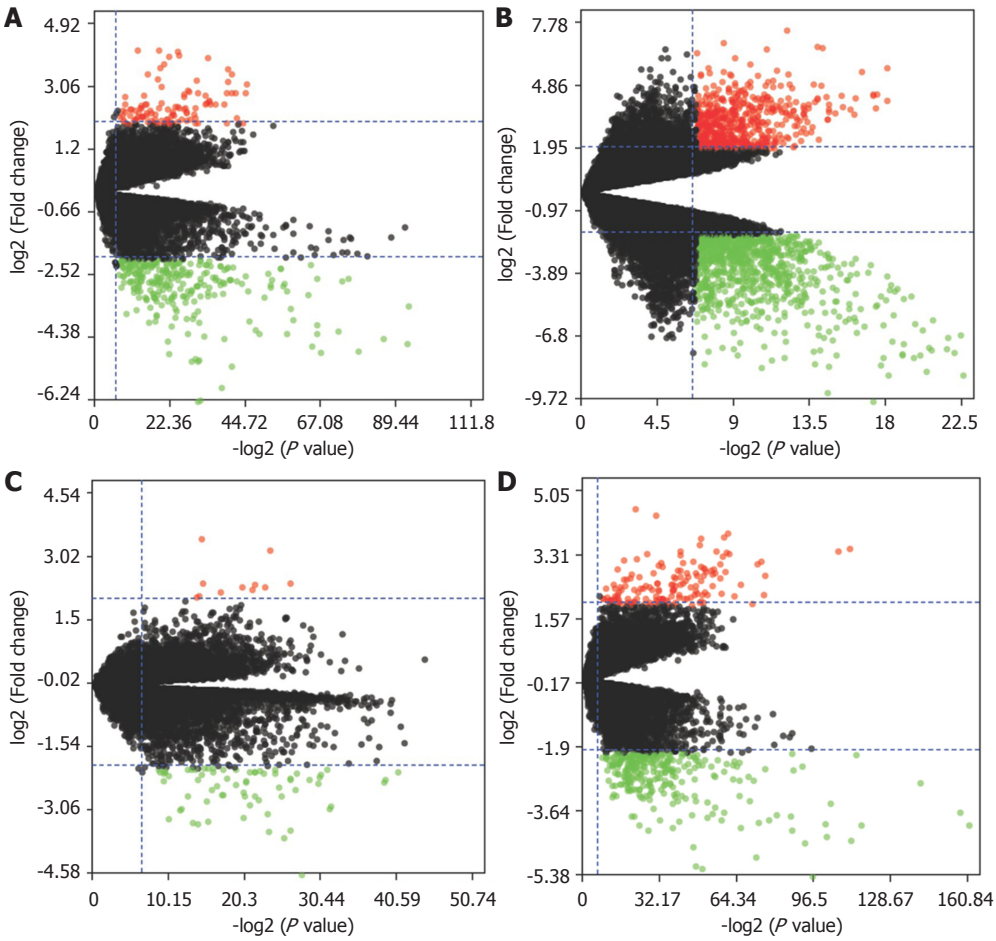



**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1 研究流程图**. GO: 基因本体论; KEGG: 基因组百科全书; PPI: 蛋白相互作用网络.

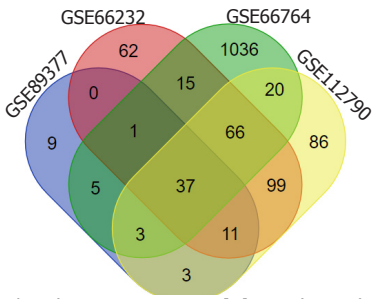
2.4 PPI拓扑网络及hub基因 37个HCC与正常肝组织差异表达基因绘制PPI拓扑网络, 网络中有42个蛋白节点, 145个作用关系, 平均作用度为6.9, 区域聚类指数为0.586, 富集显著($P$<0.05), 见图5. Cytoscapev3.7.2软件对拓扑网络中的hub基因进行筛选, *CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为37个差异基因中的前三个hub基因, 见图6.

2.5 Hub基因诊断HCC价值 三个hub基因*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*在HCC组织中的表达水平明显高于正常对照组织($P$<0.05), 见图6. 以*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为参考诊断HCC的ROC曲线下面积分别




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　HCC差异表达基因筛选火山图. A: GSE62232数据集; B: GSE67764数据集; C: GSE89377数据集; D: GSE112790数据. HCC: 肝细胞癌.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　四个数据集中共差异表达基因的Venn图.

为0.83(95%CI: 0.74-0.93), 0.93(95%CI: 0.88-0.97)和0.96(95%CI: 0.924-0.98), 见图7.

2.6 Hub基因与HCC预后分析　*CYP2E1*高表达组总生存率(overall survival, OS)(HR = 0.57, 95%CI: 0.39-0.84), 无疾病进展生存(progression free survival, PFS)(HR = 0.63, 95%CI: 0.46-0.88)和*CYP3A4*高表达组OS(0.57, 95%CI: 0.40-0.81), PFS(0.61, 95%CI: 0.45-0.83)均显著高于低表达组且有统计学差异($P$<0.05), 而*CYP1A2*高低表达组HCC患者OS和PFS无统计差异($P$>0.05), 见图8.

## 3 讨论

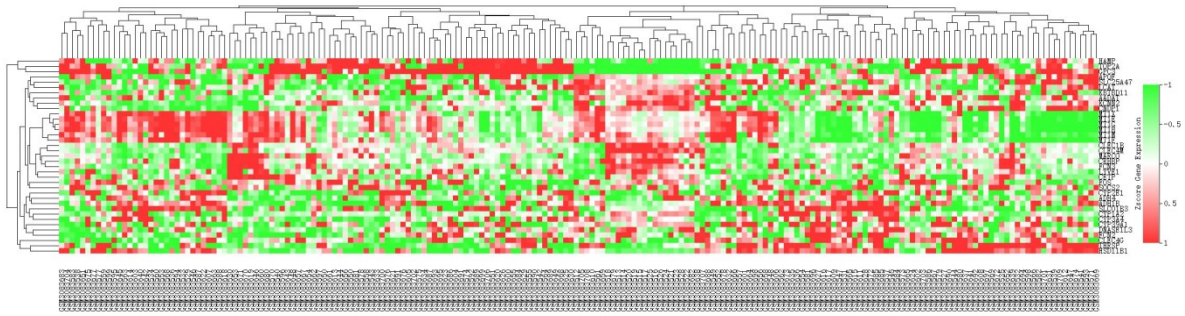
HCC是临床上较为常见的实体恶性肿瘤, 在常见的癌症中排名第六, 癌症相关死亡原因排名第四[12]乙肝病毒感染(hepatitis B virus, HBV)导致的肝硬化是HCC的最常见原因[13,14] 我国是HBV感染大国, HBV感染人数众多, 因而HCC的发生率也较高. HCC的预后极差, 5年生存率低于30%, 同时也缺乏有效的早期诊断方法[15] 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是HCC早期诊断和术后监测复发的重要血清标志物, 但其可受到其他因素如妊娠、急慢性肝损伤等的影响而降低其诊断的敏感性和特异性[16] 同时, AFP明显升高后, HCC已形成和发展为非早期, 其作为早期预警或高危人群检测的指标效果并不理想.

近年来随着分子生物和高通量测序、芯片技术的发展, HCC发生、发展、侵袭转移、预后和诊断等分子标志物成为了研究热点. 对HCC患者和正常人群进行高通量差异表达基因的筛选, 并对筛选的结果进一步分析, 有望鉴定出HCC特异表达基因谱, 为HCC的诊断、预后、靶向药物研发提供新的靶点和思路. 为了筛选HCC和健康人体肝脏组织之间的差异表达基因(different

表 3　差异表达基因KEGG功能富集

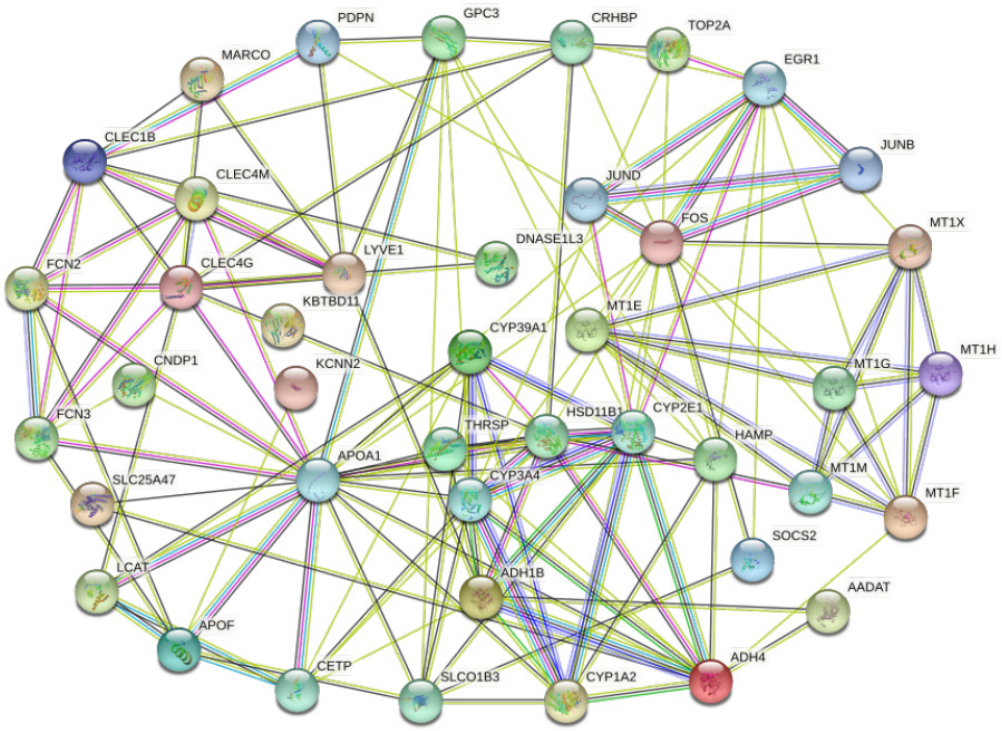
| KEGG富集 | 基因数 | 背景基因 | 强度 | *P* value |
|---|---|---|---|---|
| 细胞色素P450对外源性物质的代谢 | 6 | 69 | 1.61 | 5.45E−06 |
| 化学致癌 | 6 | 75 | 1.57 | 5.45E−06 |
| 矿物吸收 | 5 | 58 | 1.6 | 3.42E−05 |
| 药物代谢−细胞色素P450 | 5 | 64 | 1.56 | 4.06E−05 |
| 类固醇激素生物合成 | 4 | 59 | 1.5 | 0.0009 |
| 视黄醇代谢 | 4 | 64 | 1.46 | 0.001 |
| 亚油酸 | 3 | 29 | 1.68 | 0.0028 |
| 胆固醇代谢 | 3 | 48 | 1.46 | 0.0101 |

KEGG: 基因组百科全书.



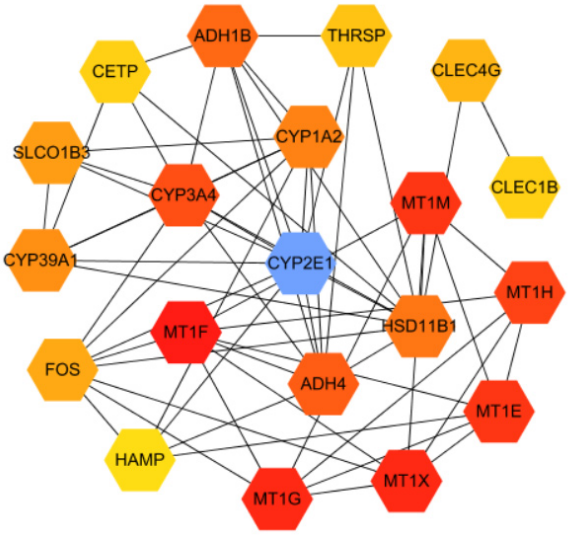
**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　GSE112790数据集中差异表达的37个基因聚类热图.



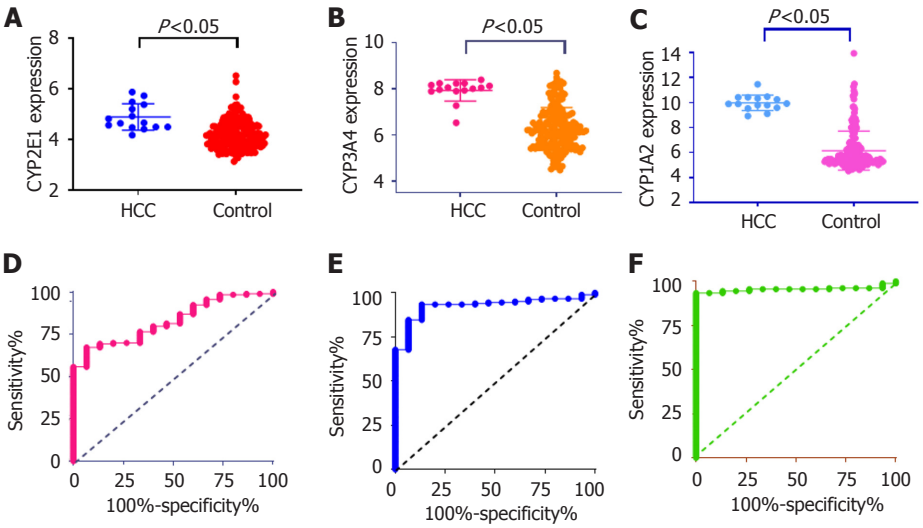

**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 5　37个差异表达基因PPI拓扑网络图. PPI: 蛋白相互作用网络.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 6　37个差异表达基因中hub基因拓扑网络图.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 7　三个hub基因差别表达及ROC曲线图. A: *CYP2E1*差异表达散点图; B: *CYP3A4*差异表达散点图; C: *CYP1A2*差异表达散点图; D: *CYP2E1*诊断HCC的ROC曲线; E: *CYP3A4*诊断HCC的ROC曲线; F: *CYP1A2*诊断HCC的ROC曲线. HCC: 肝细胞癌; ROC: 受试者工作特征曲线.

expressed genes, DEGs), 我们从GEO数据库中下载了4个基因表达谱, 以获得HCC组织和正常组织样本之间的DEGs. 通过GO注释和KEGG信号通路富集, 对所选的DEGs进行潜在功能分析. 同时, 对差异表达基因进行了聚类分析, 并利用Cytoscape软件构建蛋白-蛋白相互作用拓扑网络核心基因, 寻找与HCC相关的枢纽基因. 使用在线数据库Kaplan-Meier plotter对这些关键hub基因进行生存分析, 评估其高低表达与HCC患者预后关系. 研究结果共纳入了4个数据集GSE62232、GSE67764、GSE89377和GSE112790中HCC和正常肝组织中差异表达基因分别为370、1386、76和418, 四个数据集中共差异表达的基因为37个. 37个差异表达基因主要富集于凋亡细胞的识别、过渡金属离子结合, KEGG信号通路富集于化学致癌作用等. *CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为37个差异基因中的前三的hub基因; 分别以*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为参考诊断HCC的ROC曲线下面积分别为0.83, 0.93和0.96, 其诊断效能均较高; *CYP2E1*、*CYP3A4*高表达组OS和PFS均显著高于低表达组且有统计学差异($P$<0.05), 而CYP1A2高低表达组HCC患者OS和PFS无统计差异.

*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*均为细胞色素P450 (cytochrome P450)家族成员. 既往有文献报道*CYP2E1*表达与胃癌、膀胱癌等预后有关[2,17], 而*CYP2E1*表达与HCC相关性鲜有报道. 细胞色素P450酶负责药物、外源

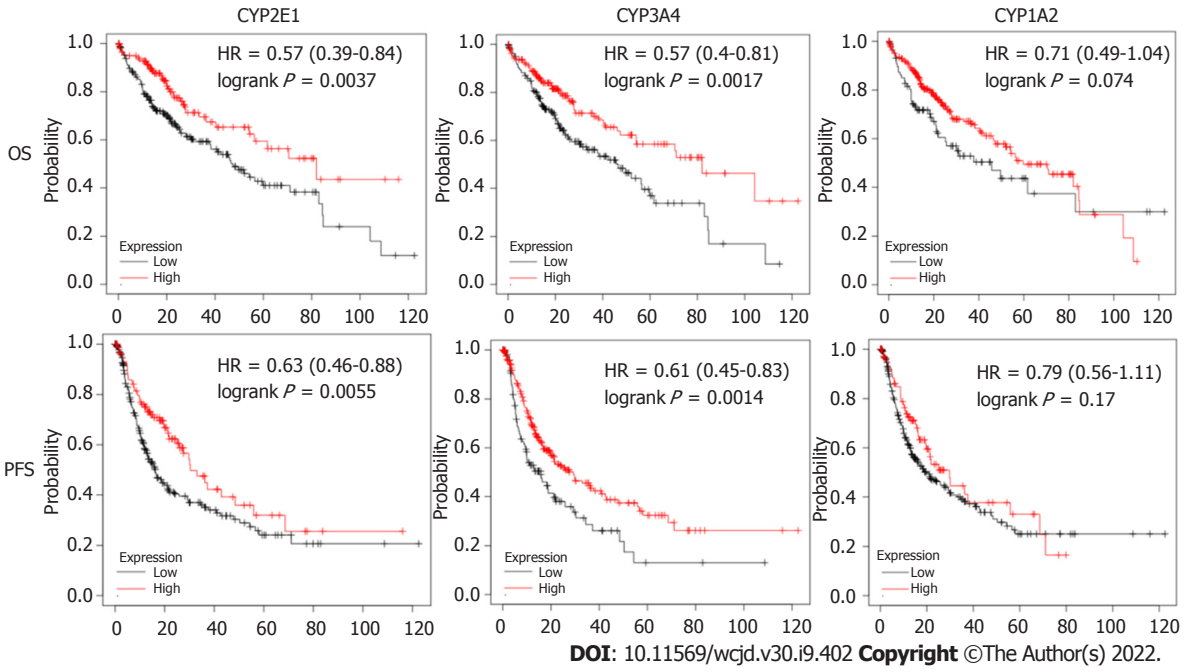



**图 8　三个hub基因差别与HCC预后关系的生存曲线.** HCC: 肝细胞癌; OS: 总生存率; PFS: 无疾病进展生存.

物质和内源性物质的生物转化. 这种酶活性可以由内在和外在因素调节, 从而改变机体对药物或某些毒性物质的反应. 从巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞释放的促炎性细胞因子, 如白细胞介素-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)和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等能够在导致细胞色素P450酶抑制或活化的. 上述细胞也存在于肿瘤微环境中, 参与癌症的发展. 在本研究中我们发现CYP2E1高表达者OS和PFS优于低表达者, 因而提示*CYP2E1*可能为HCC生存的优势基因, 可作为HCC术后预后较好的标记物. 同时*CYP2E1*也可作为HCC诊断的分子标记物, 其诊断HCC的ROC曲线下面积高达0.83. *CYP3A4*与肿瘤的生物学功能及预后亦有报道, 但和HCC的关系报道不多. 我们的研究也提示*CYP3A4*高表达与HCC预后较好有关.

然而本文存在一定的局限性, 首先研究结论主要基于生物信息数据库分析, 其结果和结论的可靠性需要进一步相关临床和基础试验进行证实. 其次, 欧美和日本HCC患者多有HCV感染背景, 而中国HCC患者多为HBV感染背景, 单纯HBV背景或HCV背景的HCC患者数据对研究中所获结果是否存在不同有待补充相关临床研究数据证实.

## 4 结论

综上, *CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*可能与HCC发病有关, 并可作为HCC诊断和预后的分子标志物.

## 文章亮点

### *实验背景*

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是较为常见的消化系统恶性肿瘤,预后差, 5年生存率低. 然而, 虽然HCC的发生与乙肝病毒感染有关, 但确切发病机制目前仍不十分清楚. 近年来已有研究提示HCC的发生与多基因的时空表达失调密切相关.

### *实验动机*

采用生物信息数据深度挖掘方法探寻HCC差异表达基因及其作为分子标志物诊断肝癌的临床价值, 同时进一步探讨差异表达关键基因与HCC患者预后关系, 评估差异表达基因作为HCC预后分子标志物的可行性.

### *实验目标*

探讨HCC差异表达基因及其与患者预后关系, 同时分析差异表达基因作为HCC诊断分子标志物的价值.

### *实验方法*

首先采用生物信息分析技术在基因综合表达数据库(gene expression omnibus, GEO)中选取HCC与非HCC肝组织中差异表达基因谱数据. 对筛选出的差异基因进行聚类, 基因注释及蛋白网络分析, 并鉴定差异表达基因进行关键基因(hub). 根据hub基因表达分为高低表达组, 比较高低表达组HCC患者总生存率(overall survival, OS)和无疾病进展生存(progression free survival, PFS)有无差

异并评估hub诊断HCC的敏感性和特异性.

### *实验结果*

HCC在四个数据集中共共差异表达的基因为37个. 37个差异表达基因主要富集于凋亡细胞的识别、过渡金属离子结合, KEGG信号通路富集于化学致癌作用等. *CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为37个差异基因中的前三个hub基因; CYP2E1, *CYP3A4*和*CYP1A2*为参考诊断HCC的AUC分别为0.83(95%CI: 0.74-0.93), 0.93(95%CI: 0.88-0.97)和0.96(95%CI: 0.924-0.98); CYP2E1高表达组OS(HR = 0.57, 95%CI: 0.39-0.84), PFS(HR = 0.63, 95%CI: 0.46-0.88)和*CYP3A4*高表达组OS(0.57, 95%CI: 0.40-0.81), PFS(0.61, 95%CI: 0.45-0.83)均显著高于低表达组, 且有统计学差异($P$<0.05).

### *实验结论*

细胞色素P450家族成员*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*差异表达与HCC发生有关, 有望成为HCC诊断和预后的分子标志物.

### *展望前景*

本研究通过生物信息数据挖掘技术发现细胞色素P450家族成员*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*差异表达与HCC发生有关, 并可作为HCC诊断和预后的潜在生物学标记物.然而, 研究结果和结论主要基于相关的数据库生物信息学分析, 缺乏组织标本和细胞学验证结果. 后续应进补充临床组织标本和相关细胞学试验, 对研究结果和结论进行进一步的验证.

## 5 参考文献


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

2 Yin X, Xiong W, Wang Y, Tang W, Xi W, Qian S, Guo Y. Association of CYP2E1 gene polymorphisms with bladder cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11910 [PMID: 30278485 DOI: 10.1097/MD.0000000000011910]

3 Liu Y, Guo LW, Xu HF, Kang RH, Zheng LY, Zhang LY, Chen Q, Sun XB, Zhang SK, Qiao YL. Risk of Liver Cirrhosis in HBV/HCV-Infected Individuals with First-Degree Relatives Who Have Liver Cancer: Development and Validation of a Simple Model. *Cancer Prev Res (Phila)* 2022; 15: 111-120 [PMID: 34675066 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0220]

4 Li Y, Xiao F, Li W, Hu P, Xu R, Li J, Li G, Zhu C. Overexpression of Opa interacting protein 5 increases the progression of liver cancer via BMPR2/JUN/CHEK1/RAC1 dysregulation. *Oncol Rep* 2019; 41: 2075-2088 [PMID: 30816485 DOI: 10.3892/or.2019.7006]

5 Liu T, Yang H, Fan W, Tu J, Li TWH, Wang J, Shen H, Yang J, Xiong T, Steggerda J, Liu Z, Noureddin M, Maldonado SS, Annamalai A, Seki E, Mato JM, Lu SC. Mechanisms of MAFG Dysregulation in Cholestatic Liver Injury and Development of Liver Cancer. *Gastroenterology* 2018; 155: 557-571.e14 [PMID: 29733835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.032]

6 Chang CS, Huang SM, Lin HH, Wu CC, Wang CJ. Different expression of apoptotic proteins between HBV-infected and non-HBV-infected hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2061-2068 [PMID: 18251160 DOI: 10.1016/s0033-8389(05)70186-x]

7 Yang Z, Lu Y, Xu Q, Tang B, Park CK, Chen X. HULC and H19 Played Different Roles in Overall and Disease-Free Survival from Hepatocellular Carcinoma after Curative Hepatectomy: A Preliminary Analysis from Gene Expression Omnibus. *Dis Markers* 2015; 2015: 191029 [PMID: 26136615 DOI: 10.1155/2015/191029]

8 Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-511 [PMID: 25822088 DOI: 10.1038/ng.3252]

9 Yang Y, Guo Y, Tan S, Ke B, Tao J, Liu H, Jiang J, Chen J, Chen G, Wu B. β-Arrestin1 enhances hepatocellular carcinogenesis through inflammation-mediated Akt signalling. *Nat Commun* 2015; 6: 7369 [PMID: 26077142 DOI: 10.1038/ncomms8369]

10 Shen Q, Eun JW, Lee K, Kim HS, Yang HD, Kim SY, Lee EK, Kim T, Kang K, Kim S, Min DH, Oh SN, Lee YJ, Moon H, Ro SW, Park WS, Lee JY, Nam SW. Barrier to autointegration factor 1, procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3, and splicing factor 3b subunit 4 as early-stage cancer decision markers and drivers of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 1360-1377 [PMID: 29059470 DOI: 10.1002/hep.29606]

11 Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S. Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine* 2019; 40: 457-470 [PMID: 30598371 DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.058]

12 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]

13 何倩玉, 李俊峰, 毛小荣. 慢性HBV感染相关性肝癌发生的突变基因研究. 肝脏 2021; 26: 811-814 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.07.027]

14 贾红宇, 刘克洲. 慢性HBV感染免疫耐受期抗病毒治疗有益于预防肝硬化和肝癌的发生. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 1024-1025 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.007]

15 Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271-285 [PMID: 10518307 DOI: 10.1055/s-2007-1007117]

16 Tzartzeva K, Singal AG. Testing for AFP in combination with ultrasound improves early liver cancer detection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 947-949 [PMID: 30118333 DOI: 10.1080/17474124.2018.1512855]

17 Wang RY, Chen XW, Zhang WW, Jiang F, Liu MQ, Shen XB. CYP2E1 changes the biological function of gastric cancer cells via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep* 2020; 21: 842-850 [PMID: 31974627 DOI: 10.3892/mmr.2019.10890]


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5月8日; 30(9): 411-419

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.411

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

基础研究 BASIC RESEARCH

# 基于生物信息学分析*STMN1*基因在肝细胞癌中预后及免疫浸润的临床意义

崔 玉, 运 涛, 赵国刚

**崔玉, 运涛, 赵国刚,** 天津市第五中心医院普外科 天津市 300450

崔玉, 住院医师, 研究方向为普通外科.

**作者贡献分布:** 此课题由崔玉设计; 数据统计和文章撰写; 研究过程和数据统计由运涛共同完成; 赵国刚负责最终的审较.

**通讯作者:** 赵国刚, 副主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院普外科. tjsdwzxyyzgg@163.com

**收稿日期:** 2022-03-02
**修回日期:** 2022-04-10
**接受日期:** 2022-04-18
**在线出版日期:** 2022-05-08

## Bioinformatics analysis of clinical significance of *STMN1* gene in prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma

Yu Cui, Tao Yun, Guo-Gang Zhao

**Yu Cui, Tao Yun, Guo-Gang Zhao,** Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

**Corresponding author:** Guo-Gang Zhao, Deputy Chief Physician, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Road, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. tjsdwzxyyzgg@163.com

**Received:** 2022-03-02
**Revised:** 2022-04-10
**Accepted:** 2022-04-18
**Published online:** 2022-05-08

## Abstract

### BACKGROUND

STMN1 (stathmin1), a member of the microtubule destabilizing protein family, is transcriptionally repressed by the functional tumor suppressor protein p53. STMN1 was first identified as a cellular phosphorylated protein overexpressed in leukemia in 1983. STMN1 was found to be upregulated in a variety of cancers, such as non-small cell lung cancer, breast cancer, and gastric cancer, and it can induce cell differentiation, proliferation, and migration in solid tumors and is associated with a poor clinical prognosis. However, the role and mechanism of STMN1 in hepatocellular carcinoma remain unclear.

### AIM

To assess the expression of *STMN1* gene in hepatocellular carcinoma and its relationship with the clinical characteristics and prognosis of patients, and to explore the molecular mechanism of *STMN1* gene in this malignancy.

### METHODS

Clinical information and high-throughput RNA-sequencing data of hepatocellular carcinoma patients were downloaded from The Cancer Genome Atlas (https://portal.gdc.cancer.gov, TCGA) database. R (v3.6.2) software was used to analyze the expression of *STMN1* gene in hepatocellular carcinoma tissues, and its relationship with clinical characteristics of patients was analyzed. Univariate and multivariate Cox regression models were used to analyze the prognostic value of *STMN1* in hepatocellular carcinoma. Gene enrichment analysis was used to analyze *STMN1* expression-related pathway mechanisms. ssGSEA method was used to analyze the infiltration of 24 immune cell types in tumors, and to explore the relationship between *STMN1* and immune cells.

### RESULTS

*STMN1* was highly expressed in tumor tissues ($P < 0.001$). The diagnostic value of *STMN1* was assessed by ROC curve analysis, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.971. The predictive ability of *STMN1* had high accuracy. Chi-square test or Fisher exact test revealed that *STMN1* expression was significantly associated with overall survival

rate ($P$ = 0.013), T stage ($P$ = 0.002), TNM stage ($P$ = 0.008), age ($P$ = 0.006), and tumor grade ($P$ < 0.001). The overall survival rate, progression-free survival rate, and disease-specific survival rate of the high *STMN1* gene expression group were lower than those of the low expression group ($P$ < 0.01). Cox regression analysis showed that the high expression of *STMN1* was an independent risk factor for the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (hazard ratio = 1.808, 95% confidence interval: 1.288-2.234, $P$ = 0.014). GSEA analysis showed that *STMN1* gene in hepatocellular carcinoma is mainly involved in cell cycle, oocyte meiosis, T cell receptor signaling pathway, natural killer cell-mediated cytotoxicity, and spliceosome. Immune infiltration analysis showed that *STMN1* expression was positively correlated with helper T cells 2, follicular helper T cells, and helper T cells, and was negatively correlated with neutrophils, helper T cells 17, and dendritic cells.

### CONCLUSION

The expression of *STMN1* gene is up-regulated in hepatocellular carcinoma, which is associated with a poor prognosis of patients. It is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma patients and is expected to become a potential molecular marker of this malignancy.

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

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Bioinformatics; *STMN1* gene

**Citation:** Cui Y, Yun T, Zhao GG. Bioinformatics analysis of clinical significance of *STMN1* gene in prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(9): 411-419
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/411.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.411

## 摘要

### 背景

*STMN1*(stathmin 1)是一种属于微管失稳蛋白家族的基因, 被功能性肿瘤抑制蛋白p53转录抑制. STMN1首次被鉴定为一种细胞磷酸化蛋白, 并于1983年在白血病中过度表达. STMN1在多种癌症中被发现上调, 如非小细胞肺癌、乳腺癌和胃癌, 其可以在实体肿瘤中诱导细胞分化、增殖和迁移, 并与不良的临床预后相关. 然而, STMN1在肝细胞癌中的作用和机制仍不清楚.

### 目的

研究*STMN1*基因在肝细胞癌中的表达情况以及其表达与患者临床特征和预后的关系, 探究*STMN1*基因在肝细胞癌中作用的分子机制.

### 方法

从癌症基因图谱(https://portal.gdc.cancer.gov, TCGA)数据库下载肝细胞癌患者的临床信息和高通量RNA测序数据. 利用R(v3.6.2)软件分析*STMN1*基因在肝细胞癌组织的表达情况, 并分析其与患者临床特征的关系; 用单因素和多因素Cox回归模型分析研究STMN1在肝细胞癌中的预后价值; 基因富集分析用于分析STMN1表达相关通路机制; 使用单样本基因集富集分析(single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)方法分析了肿瘤中24种免疫细胞类型的浸润, 并探讨STMN1与免疫细胞的关系.

### 结果

对肝细胞癌和正常组织中的STMN1表达进行了分析, 揭示了STMN1在肿瘤组织中高表达($P$<0.001); 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析STMN1的诊断价值, ROC曲线下面积(AUC)为0.971, 结果表明STMN1的预测能力有较高准确性; 采用卡方检验或Fisher精确检验分析*STMN1*基因低表达组和高表达组在总体生存率($P$ = 0.013)、T分期($P$ = 0.002)、TNM分期($P$ = 0.008)、年龄($P$ = 0.006)和肿瘤分级($P$<0.001)方面比较, 差异具有统计学意义; *STMN1*基因高表达组的总生存率、无进展生存率以及疾病特异性生存率均低于低表达组($P$<0.01); Cox回归分析显示STMN1的高表达是肝细胞癌患者预后的独立危险因素[HR = 1.808(1.288-2.234), $P$ = 0.014]; GSEA分析结果表明, *STMN1*基因在肝细胞癌中主要参与细胞周期、卵母细胞减数分裂、T细胞受体信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性及剪接体等; 免疫浸润分析显示: STMN1表达与辅助T细胞2、滤泡辅助T细胞和辅助性T细胞密切正相关, 与中性粒细胞、辅助T细胞17、树突状细胞等密切负相关.

### 结论

*STMN1*基因在肝细胞癌中表达上调, 并与患者的不良预后相关, 为肝细胞癌患者的独立预后因素, 有望成为肝细胞癌的潜在分子标志物.

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

**关键词:** 肝癌; 生物信息学; *STMN1*基因

**核心提要:** *STMN1*(stathmin 1)是一种属于微管失稳蛋白家族的基因, 被功能性肿瘤抑制蛋白p53转录抑制. 本研究通过生物信息学手段证实*STMN1*基因在肝癌中呈高表达, 并且其高表达与肝癌患者生存预后差有关, 同时其与肿瘤微环境中免疫细胞浸润相关.

**文献来源:** 崔玉, 运涛, 赵国刚. 基于生物信息学分析*STMN1*基因在肝细胞癌中预后及免疫浸润的临床意义. 世界华人消化杂志 2022; 30(9): 411-419
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/411.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.411

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是癌症相关死亡的第四大原因[1]. HCC通常由乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)感染和慢性肝病引起, 导致关键驱动基因(如p53和CTNNB)的基因畸变[2]. 虽然系统化治疗显著提高了肝癌患者的五年生存率, 但探索肝癌的潜在分子机制对于帮助制定更有效的治疗策略是非常必要的.

*STMN1*(stathmin 1)是一种属于微管失稳蛋白家族[3-5]的基因, 被功能性肿瘤抑制蛋白p53[6]转录抑制. STMN1首次被鉴定为一种细胞磷酸化蛋白, 并于1983年在白血病中过度表达[7]. STMN1在多种癌症中被发现上调, 如非小细胞肺癌、乳腺癌和胃癌, 其可以在实体肿瘤中诱导细胞分化、增殖和迁移, 并与不良的临床预后相关[8,9]. 然而, STMN1在肝细胞癌中的作用和机制仍不清楚.

本研究中, 我们探索了*STMN1*基因在肝细胞癌中的表达情况. 此外我们探索了STMN1表达与肝细胞癌预后和免疫浸润的相关性, 以期为肝细胞癌的诊治提供理论依据.

## 1 材料和方法

1.1 *材料* 从癌症基因图谱(https://portal.gdc.cancer.gov, TCGA)数据库下载肝细胞癌患者的临床信息和高通量RNA测序数据. 共424份*STMN1*基因表达谱样本(374份HCC样本和50份癌旁样本).

使用R语言包将肝细胞癌的原始转录组测序数据(level 3, HTSeq-FPKM)转换为TPM(transcripts per million reads)格式的数据进行差异分析和生存分析. 在后续分析中, 根据Z-score标准化的中值(4.681), 将肝细胞癌分为高STMN1表达组和低STMN1表达组分析*STMN1*基因表达与患者临床特征的关系.

1.2 *方法* *STMN1*基因表达与患者临床特征及预后关系的分析. 我们使用R软件, 利用pROC包[1.17.0.1版本](用于分析)和ggplot2包[3.3.3版本](用于可视化)分析了来自TCGA肝细胞癌项目中RNAseq数据, 以明确STMN1在预测肝细胞癌能力的准确性; 使用Kaplan-Meier法分析高表达组和低表达组患者总体生存率、无进展生存率和无病生存率的差异, 利用survminer包[0.4.9版本]和survival包[3.2-10版本]用于可视化及生存资料的统计分析.用单因素和多因素Cox回归分析研究STMN1在肝细胞癌中的预后价值, 利用survival包[3.2-10版本]用于生存资料的统计分析.

1.3 *STMN1基因富集分析* 基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)[10]方法用于分析STMN1表达相关通路, 数据集c2.cp.v7.2.symbols.gmt[Curated]用于通路的分析, 用缺省加权富集法进行富集分析, 随机组合1000次.具有统计学意义的GSEA分析的阈值设置为校正后的$P$<0.05和FDR<0.25.使用校正的$P$值和归一化的富集分数(NES)表征富集分析的结果. ggplot2包用于GSEA富集分析和可视化.

1.4 *免疫浸润分析* 24种不同免疫细胞类型的标记来自Bindea的研究[11]. 使用ssGSEA方法分析了肿瘤中24种免疫细胞类型的浸润. 采用Spearman相关法分析*STMN1*与上述24种免疫细胞的相关程度, 以及STMN1高低表达组间免疫细胞浸润的分析. GSVA[12]包用于可视化分析.

**统计学处理** 所有统计分析均在R(v3.6.2)软件中进行. Mann-Whitney $U$检验用于分析肝细胞癌组织和正常组织的表达差异, 而配对样本$t$检验用于配对样本分析. 受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线用于分析STMN1表达是否可以作为诊断标志物. 卡方检验或Fisher精确检验用于分析STMN1表达与临床病理特征之间的关系. Cox风险回归分析用于评估STMN1表达的预后价值. 由于TCGA数据库中的临床信息不完整, 并非每个样本都记录了年龄、TNM分期、治疗结果等临床基线信息, 因此不可能对每个临床类别进行完整分析. 因此, 在结果部分的表格中, 样本总数与不同临床类别的样本数之间存在差异. 以$P$<0.05为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 *STMN1表达与临床特征的关系* 对肝细胞癌和正常组织中的*STMN1*表达进行了分析, 揭示了STMN1在肿瘤组织中高表达($P$<0.001, 图1A). 同时, 分析STMN1在肝细胞癌组织和配对相邻非肿瘤组织中的表达, 结果也表明STMN1在肿瘤组织中高表达($P$<0.001, 图1B). 此外, 采用ROC曲线分析STMN1的诊断价值, ROC曲线下面积(area under ROC curve, AUC)为0.971, 结果表明同甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)相比STMN1的预测能力有较高准确性, 可能是一种潜在的诊断生物标志物(图1C).

此外, 采用卡方检验或Fisher精确检验分析STMN1表达与临床特征之间的关系. *STMN1*基因低表达组和高表达组在总体生存率($P$ = 0.013)、T分期($P$ = 0.002)、TNM分期($P$ = 0.008)、年龄($P$ = 0.006)和肿瘤分级($P$<0.001)方面比较, 差异具有统计学意义(表1). 此外, STMN1表达的单变量Logistic回归也表明STMN1与临床特征之间存在密切关系, 包括T分期[OR = 2.219(1.469-3.372), $P$<0.001], TNM分期[OR = 1.998(1.309-3.067), $P$ = 0.001)], 年龄[OR = 0.551 (0.365-0.830), $P$ = 0.005]以及肿瘤分级[OR = 2.842 (1.837-4.443), $P$<0.001] (表2). 在与N分期、M分期的关系中未发现显著差异[OR = 0.308 (0.015-

表 1　STMN1表达与肝细胞癌患者临床病理特征的关系(例)

| 临床特征 | 低表达组 | 高表达组 | *P* | 统计值 | 统计方法 |
|---|---|---|---|---|---|
| 总体生存期 | | | 0.013 | 6.24 | Chisq.test |
| 生存 | 134 | 110 | | | |
| 死亡 | 53 | 77 | | | |
| T分期 | | | 0.002 | 14.59 | Chisq.test |
| T1 | 109 | 74 | | | |
| T2 | 37 | 58 | | | |
| T3 | 32 | 48 | | | |
| T4 | 6 | 7 | | | |
| N分期 | | | 0.357 | | Fisher.test |
| N0 | 122 | 132 | | | |
| N1 | 3 | 1 | | | |
| M分期 | | | 1.000 | | Fisher.test |
| M0 | 132 | 136 | | | |
| M1 | 2 | 2 | | | |
| TNM分期 | | | 0.008 | | Fisher.test |
| Ⅰ期 | 101 | 72 | | | |
| Ⅱ期 | 36 | 51 | | | |
| Ⅲ期 | 34 | 51 | | | |
| Ⅳ期 | 3 | 2 | | | |
| 年龄 | | | 0.006 | 7.54 | Chisq.test |
| ≤60岁 | 75 | 102 | | | |
| >60岁 | 112 | 84 | | | |
| 性别 | | | 0.269 | 1.22 | Chisq.test |
| 女性 | 55 | 66 | | | |
| 男性 | 132 | 121 | | | |
| 肿瘤分级 | | | <0.001 | 26.71 | Chisq.test |
| G1 | 36 | 19 | | | |
| G2 | 102 | 76 | | | |
| G3 | 45 | 79 | | | |
| G4 | 1 | 11 | | | |

表 2　STMN1表达的单变量Logistic回归分析

| 临床特征 | N | OR | 95%CI | *P* |
|---|---|---|---|---|
| T分期 (T2&T3&T4 *vs* T1) | 371 | 2.219 | 1.469–3.372 | <0.001 |
| N分期 (N1 *vs* N0) | 258 | 0.308 | 0.015–2.442 | 0.311 |
| M分期 (M1 *vs* M0) | 272 | 0.971 | 0.115–8.185 | 0.976 |
| TNM分期 (StageⅣ&StageⅢ&StageⅡ *vs* StageⅠ) | 350 | 1.998 | 1.309–3.067 | 0.001 |
| 年龄(>60 *vs* ≤60) | 373 | 0.551 | 0.365–0.830 | 0.005 |
| 肿瘤分级(G3&G4 *vs* G1&G2) | 369 | 2.842 | 1.837–4.443 | <0.001 |

2.442), $P = 0.311$]、[OR = 0.971(0.115-8.185), $P = 0.976$].

2.2 STMN1在肝细胞癌中表达的预后价值　STMN1表达与总生存率(overall survival, OS)、无进展生存率(progress free survival, PFS)和疾病特异性生存率(disease specific survival, DSS)预后结果的关系如图2A-C所示: *STMN1*基因高表达组的总生存率、无进展生存率以及疾病特异性生存率均低于低表达组, 统计值分别为[危险比(hazard ratio, HR) = 1.89(1.33-2.69), $P<0.001$, 图2A]、[HR = 1.88(1.40-2.52), $P<0.001$, 图2B]和[HR = 1.96(1.25-3.07), $P = 0.004$, 图2C].

此外, 还进行了单因素Cox回归分析, 结果表明T分期、M分期、临床分期、肿瘤状态和STMN1高表达均为影响患者预后的因素($P<0.05$). 多因素Cox回归分析显示STMN1的高表达是肝细胞癌患者预后的独立危险因

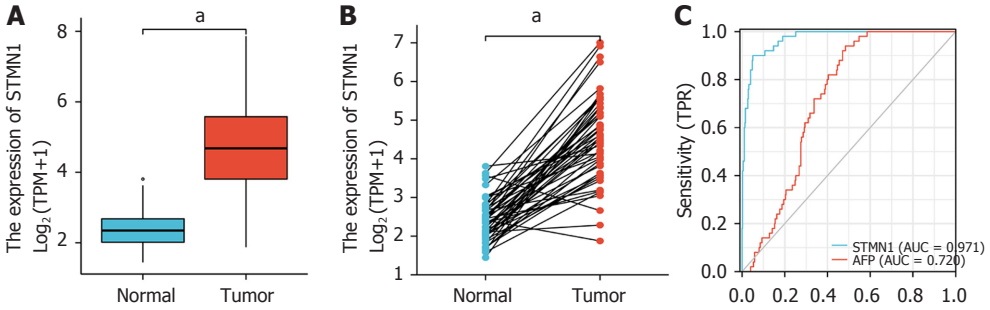
表 3 *STMN1*基因表达与患者预后的单因素和多因素Cox回归分析

| 因素 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | HR | 95%CI | *P* | HR | 95%CI | *P* |
| T分期 | 2.126 | 1.481–3.052 | <0.001 | 0.490 | 0.065–3.687 | 0.489 |
| N分期 | 2.029 | 0.497–8.281 | 0.324 | | | |
| M分期 | 4.077 | 1.281–12.973 | 0.017 | 2.481 | 0.574–10.725 | 0.224 |
| TNM分期 | 2.090 | 1.429–3.055 | <0.001 | 4.445 | 0.576–34.297 | 0.152 |
| 肿瘤状态 | 2.317 | 1.590–3.376 | <0.001 | 1.842 | 1.149–2.952 | 0.011 |
| 年龄 | 1.205 | 0.850–1.708 | 0.295 | | | |
| 性别 | 0.793 | 0.557–1.130 | 0.200 | | | |
| 肿瘤分级 | 1.091 | 0.761–1.564 | 0.636 | | | |
| *STMN1*基因表达 | 1.894 | 1.333–2.692 | <0.001 | 1.808 | 1.129–2.896 | 0.014 |

表 4 GSEA富集结果分析

| 名称 | ES | NES | *P* | FDR |
|---|---|---|---|---|
| KEGG细胞周期 | 0.66 | 2.14 | 0.025 | 0.019 |
| KEGG卵母细胞减数分裂 | 0.564 | 1.804 | 0.025 | 0.019 |
| KEGGT细胞受体信号通路 | 0.545 | 1.742 | 0.034 | 0.025 |
| KEGG自然杀伤细胞介导的细胞毒性 | 0.505 | 1.645 | 0.034 | 0.025 |
| KEGG剪接体 | 0.504 | 1.634 | 0.034 | 0.025 |

KEGG: 京都基因与基因组百科全书; ES: 富集分数; NES: 标准化富集分数; FDR: 错误发现率.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.411 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1 重组人微管解聚蛋白1(stathmin 1, STMN1)表达与肝细胞癌的关系**. A: 肿瘤组织和正常组织之间STMN1表达水平的差异, $^{a}P$<0.001; B: 肿瘤组织和癌旁组织中STMN1的差异表达, $^{a}P$<0.001; C: 同AFP比较, STMN1表达对肝细胞癌的诊断价值. AFP: 甲胎蛋白.

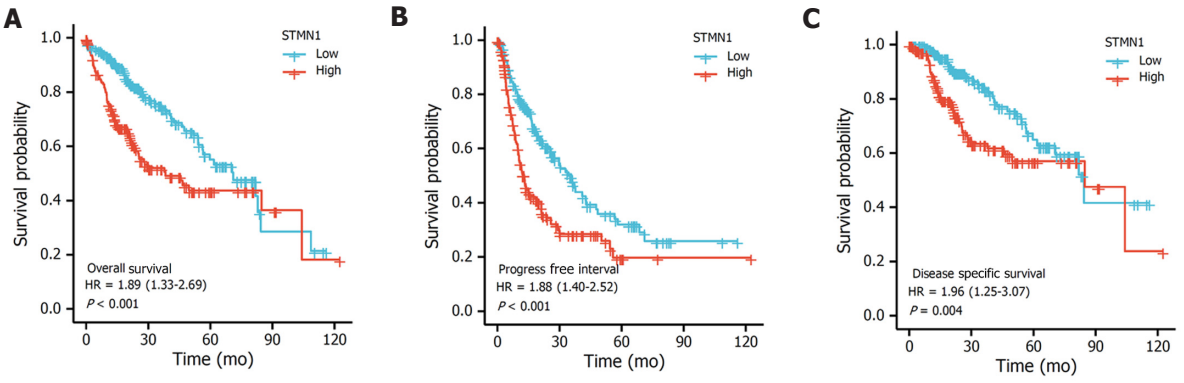
素[HR = 1.808(1.288-2.234), *P* = 0.014, 表3]. 肿瘤状态和STMN1表达用于构建肝细胞癌的临床预后风险评分(图2D). 同时, 使用校准图评估模型的预测精度(图2E),结果表明, STMN1表达水平可以更好地预测患者的1年、3年和5年生存率. 总之, 所有这些结果表明STMN1表达水平与肝细胞癌患者的预后相关.

2.3 STMN1表达的GSEA分析 GSEA富集分析用于确定STMN1低表达和高表达之间的功能和生物学途径.根据标准化富集分数(NESs), 选择在*STMN1*基因表达方面最显著的富集信号通路(图3和表4). GSEA分析结果表明, *STMN1*基因在肝细胞癌中主要参与细胞周期、卵母细胞减数分裂、T细胞受体信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性及剪接体等.

2.4 STMN1表达与免疫浸润的关系 接下来, 在肝细胞癌中评估*STMN1*表达与24种不同免疫细胞类型之间的关系. STMN1表达与辅助T细胞2、滤泡辅助T细胞和辅助性T细胞密切正相关, 与中性粒细胞、辅助T细胞17、树突状细胞等密切负相关(图4A). 进一步的研究表明, STMN1高低表达组间的免疫细胞包括TFH细胞、Th2细胞、中性粒细胞、NK CD56$^{bright}$细胞、pDC细胞、DC细胞等存在显著差异(图4B-D).

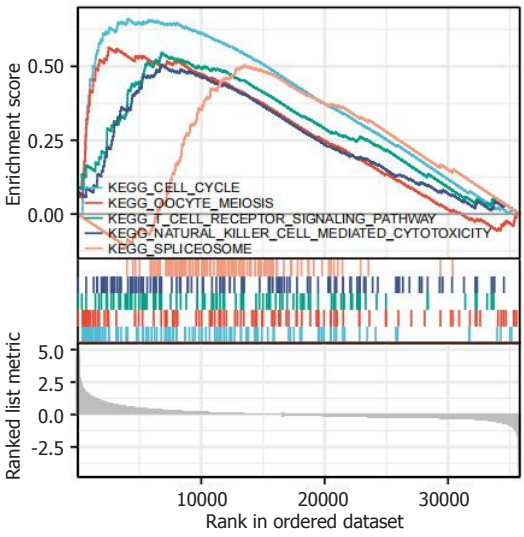
## 3 讨论

肝癌是全球第六大常见癌症, 也是第四大癌症死亡原因[1,13].




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.411 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2 STMN1表达的预后分析. A-C与低表达STMN1的患者相比, 高表达STMN1的患者预后较差, A: STMN1表达与OS的关系, *P*<0.001; B: STMN1表达与PFS的关系, *P*<0.001; C: STMN1表达与DSS的关系, *P*<0.001; D: 基于STMN1表达临床特征的多变量列线图分析; E: 校准图显示了使用多因素Cox回归分析构建的模型的预测性能. OS: 总生存率; PFS: 无进展生存率; DSS: 疾病特异性生存率.

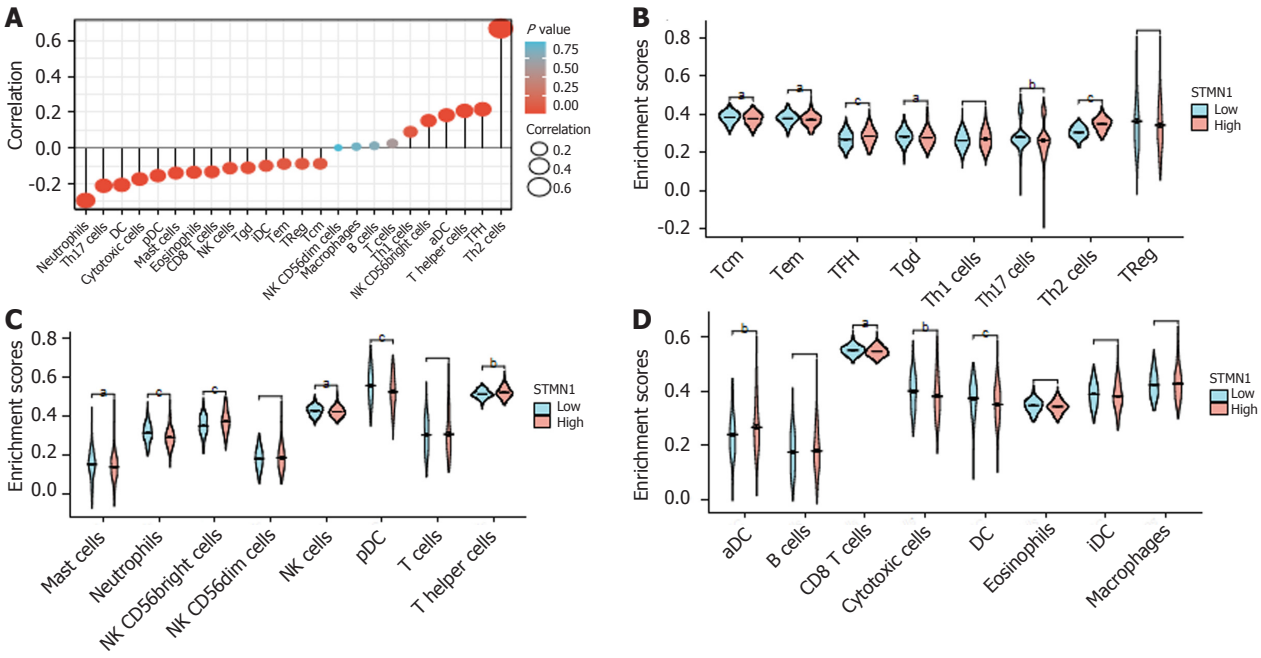



**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.411 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3 GSEA富集结果分析.

慢性肝病和肝硬化是肝癌最重要的危险因素, 其中病毒性肝炎和过量饮酒是世界范围内的主要危险因素. 糖尿病和肥胖症等慢性疾病会增加患肝癌的风险. 研究还发现[14], 由于睾酮水平较高, 男性的发病率高于女性. 肝细胞癌占原发性肝癌的80%以上[15], 是最常见的肝癌之一, 发病率和死亡率都很高. 大多数肝癌患者的预后较差, 虽然肝硬化患者的监测可用于早期肝肿瘤的诊断, 但大多数肝癌患者在诊断时已为晚期[16], 这使得肝癌的治疗充满挑战. 目前, 只有原位肝移植或手术切除才能治愈[14], 但治疗效果也取决于肿瘤的大小和位置以及肝脏的状态. 尽管化疗和放疗可以延长患者的总体生存期, 但由于肿瘤复发和癌细胞的耐药性, 结果仍然不令人满意[17]. 因此, 发现肝癌组织中异常表达的蛋白并确定其作用机制, 将为肝癌的诊疗提供新的作用靶点.

STMN1最初被鉴定为一种对细胞信号(如生长因子[18])作出磷酸化反应的细胞质蛋白. STMN1也是微管动力学的关键调节器, 通过结合微管蛋白二聚体[19-21]使微管降解. STMN1参与多种疾病, 在细胞过程中发挥关键作用. 作为癌细胞生物学中的一个癌基因, STMN1在包括细胞增殖、分化和细胞周期在内的各种癌症进展中发挥作用.据报道, 胰腺癌中的STMN1水平高于相应的正常组织[22,23]. 在前列腺癌中STMN1的敲除导致细胞增殖和侵




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.411 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 4 STMN1表达与免疫浸润的关系**. A: STMN1表达与免疫细胞的关系; B-D: STMN1高表达组和低表达组中不同免疫细胞亚群的富集差异, [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01, [c]*P*<0.001.

袭、肿瘤生长和转移的减少[24]. 在前列腺癌中, 将转染了抗STMN1腺病毒的癌细胞暴露于紫杉醇中可诱导完全抑制增殖和克隆形成, 并显著增加凋亡[25]. 在胃癌中, STMN1的表达与癌症的可治愈性、复发和对辅助治疗的耐药性有关, *STMN1*基因的敲除抑制了胃癌细胞的增殖, 并使细胞对紫杉醇敏感[26].

在本研究中, 笔者利用TCGA数据库, 发现在肝癌患者的癌症组织中STMN1 mRNA表达量高于正常组织. 单因素Logistic回归分析显示STMN1高表达与肿瘤T分期、TNM分期、年龄以及肿瘤分级相关. 以上结果说明STMN1高表达与肝癌的发生、发展相关. 其次, 采用ROC曲线分析STMN1的诊断价值, 表明其对肝癌的预测能力具有较高准确性. Kaplan-Meier生存曲线结果表明, STMN1高表达导致肝癌患者生存率下降, Cox回归分析显示STMN1表达量是患者预后的独立危险因素, 即STMN1高表达导致了肝癌患者的不良预后. GSEA分析结果表明, *STMN1*基因在肝细胞癌中主要参与细胞周期、卵母细胞减数分裂、T细胞受体信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性及剪接体等信号通路.

此外, 在肝细胞癌中我们分析了STMN1表达与24种不同免疫细胞类型之间的关系, 显示STMN1表达与辅助T细胞2、滤泡辅助T细胞和辅助性T细胞密切正相关, 与中性粒细胞、辅助T细胞17、树突状细胞等密切负相关, 但STMN1与肿瘤浸润免疫细胞的直接关系仍需要组织样本及细胞实验进一步研究.

## 4 结论

综上所述, STMN1在肝细胞癌中表达异常升高, 与患者的恶性进展特征相关, 有望成为肝细胞癌患者的独立预后因素和潜在分子治疗靶点. 但本研究结果为基于数据库挖掘分析, 具有一定的局限性, 关于*STMN1*基因是如何调控并促进肝癌的发生、发展及其与各相关信号通路之间的关系仍不甚明确, 尚需大量基础实验及临床试验进一步探讨.

## 文章亮点

### *实验背景*

肝细胞癌是癌症相关死亡的第四大原因, 其通常由乙型肝炎感染和慢性肝病引起, 导致关键驱动基因的基因畸变. 虽然系统化治疗显著提高了肝癌患者的五年生存率, 但防控形势依旧严峻. 因此, 寻找新的肝癌标志物和潜在治疗靶点, 研究其在肝癌发病过程中的分子机制对于肝癌防控具有重要意义.

### *实验动机*

通过生物信息学探索STMN1在肝细胞癌中的潜在临床意义.

### *实验目标*

探究STMN1是否与肝细胞癌免疫浸润有关, 探索STMN1是否影响肝细胞癌患者的预后.

### *实验方法*

通过生物信息学分析STMN1在肝细胞癌中的表达情况. 探索STMN1对肝细胞癌患者预后的影响. 分析STMN1表达与肝细胞癌免疫浸润的相关性.

### *实验结果*

*STMN1*基因在肝细胞癌中呈高表达. STMN1高表达的肝癌患者预后差. STMN1表达与肝细胞癌的免疫细胞浸润相关.

### *实验结论*

*STMN1*基因在肝癌患者呈高表达且与免疫浸润有关.

### *展望前景*

*STMN1*基因可能为潜在的肝癌免疫治疗和预后标志物.

## 5 参考文献


1 Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1450-1462 [PMID: 30970190 DOI: 10.1056/NEJMra1713263]
2 Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 139-152 [PMID: 31792430 DOI: 10.1038/s41575-019-0229-4]
3 Holmfeldt P, Sellin ME, Gullberg M. Predominant regulators of tubulin monomer-polymer partitioning and their implication for cell polarization. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 3263-3276 [PMID: 19585080 DOI: 10.1007/s00018-009-0084-5]
4 Sellin ME, Holmfeldt P, Stenmark S, Gullberg M. Global regulation of the interphase microtubule system by abundantly expressed Op18/stathmin. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 2897-2906 [PMID: 18434595 DOI: 10.1091/mbc.e08-01-0058]
5 Mistry SJ, Atweh GF. Role of stathmin in the regulation of the mitotic spindle: potential applications in cancer therapy. *Mt Sinai J Med* 2002; 69: 299-304 [PMID: 12415323]
6 Rubin CI, Atweh GF. The role of stathmin in the regulation of the cell cycle. *J Cell Biochem* 2004; 93: 242-250 [PMID: 15368352 DOI: 10.1002/jcb.20187]
7 Sobel A, Tashjian AH Jr. Distinct patterns of cytoplasmic protein phosphorylation related to regulation of synthesis and release of prolactin by GH cells. *J Biol Chem* 1983; 258: 10312-10324 [PMID: 6411711]
8 Hsieh SY, Huang SF, Yu MC, Yeh TS, Chen TC, Lin YJ, Chang CJ, Sung CM, Lee YL, Hsu CY. Stathmin1 overexpression associated with polyploidy, tumor-cell invasion, early recurrence, and poor prognosis in human hepatoma. *Mol Carcinog* 2010; 49: 476-487 [PMID: 20232364 DOI: 10.1002/mc.20627]
9 Zheng P, Liu YX, Chen L, Liu XH, Xiao ZQ, Zhao L, Li GQ, Zhou J, Ding YQ, Li JM. Stathmin, a new target of PRL-3 identified by proteomic methods, plays a key role in progression and metastasis of colorectal cancer. *J Proteome Res* 2010; 9: 4897-4905 [PMID: 20806969 DOI: 10.1021/pr100712t]
10 Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, Paulovich A, Pomeroy SL, Golub TR, Lander ES, Mesirov JP. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15545-15550 [PMID: 16199517 DOI: 10.1073/pnas.0506580102]
11 Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Waldner M, Obenauf AC, Angell H, Fredriksen T, Lafontaine L, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Becker C, Pagès F, Speicher MR, Trajanoski Z, Galon J. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity* 2013; 39: 782-795 [PMID: 24138885 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.003]
12 Hänzelmann S, Castelo R, Guinney J. GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data. *BMC Bioinformatics* 2013; 14: 7 [PMID: 23323831 DOI: 10.1186/1471-2105-14-7]
13 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]
14 Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour HP Jr. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 41-53 [PMID: 27785449 DOI: 10.2147/JHC.S61146]
15 Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 589-604 [PMID: 31439937 DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y]
16 In der Stroth L, Tharehalli U, Günes C, Lechel A. Telomeres and Telomerase in the Development of Liver Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32722302 DOI: 10.3390/cancers12082048]
17 Allemann P, Demartines N, Bouzourene H, Tempia A, Halkic N. Long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *World J Surg* 2013; 37: 452-458 [PMID: 23188527 DOI: 10.1007/s00268-012-1840-5]
18 Cassimeris L. The oncoprotein 18/stathmin family of microtubule destabilizers. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 18-24 [PMID: 11792540 DOI: 10.1016/s0955-0674(01)00289-7]
19 Ringhoff DN, Cassimeris L. Gene expression profiles in mouse embryo fibroblasts lacking stathmin, a microtubule regulatory protein, reveal changes in the expression of genes contributing to cell motility. *BMC Genomics* 2009; 10: 343 [PMID: 19643027 DOI: 10.1186/1471-2164-10-343]
20 Steinmetz MO. Structure and thermodynamics of the tubulin-stathmin interaction. *J Struct Biol* 2007; 158: 137-147 [PMID: 17029844 DOI: 10.1016/j.jsb.2006.07.018]
21 Yip YY, Yeap YY, Bogoyevitch MA, Ng DC. cAMP-dependent protein kinase and c-Jun N-terminal kinase mediate stathmin phosphorylation for the maintenance of interphase microtubules during osmotic stress. *J Biol Chem* 2014; 289: 2157-2169 [PMID: 24302736 DOI: 10.1074/jbc.M113.470682]
22 Suzuki K, Watanabe A, Araki K, Yokobori T, Harimoto N, Gantumur D, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Kubo N, Gombodorj N, Nishiyama M, Hosouchi Y, Kuwano H, Shirabe K. High STMN1 Expression Is Associated with Tumor Differentiation and Metastasis in Clinical Patients with Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 939-944 [PMID: 29374725 DOI: 10.21873/anticanres.12307]
23 Li J, Hu G, Kong F, Wu K, Song K, He J, Sun W. Elevated STMN1 Expression Correlates with Poor Prognosis in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 1013-1020 [PMID: 25791566 DOI: 10.1007/s12253-015-9930-y]
24 Chakravarthi BVSK, Chandrashekar DS, Agarwal S, Balasubramanya SAH, Pathi SS, Goswami MT, Jing X, Wang R, Mehra R, Asangani IA, Chinnaiyan AM, Manne U, Sonpavde G, Netto GJ, Gordetsky J, Varambally S. miR-34a Regulates Expression of the Stathmin-1 Oncoprotein and Prostate Cancer Progression. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 1125-1137 [PMID: 29025958 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0230]
25 Mistry SJ, Atweh GF. Therapeutic interactions between stathmin inhibition and chemotherapeutic agents in prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 3248-3257 [PMID: 17172428 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0227]
26 Bai T, Yokobori T, Altan B, Ide M, Mochiki E, Yanai M, Kimura

A, Kogure N, Yanoma T, Suzuki M, Bao P, Kaira K, Asao T, Katayama A, Handa T, Gombodorj N, Nishiyama M, Oyama T, Ogata K, Kuwano H. High STMN1 level is associated with chemo-resistance and poor prognosis in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2017; 116: 1177-1185 [PMID: 28334732 DOI: 10.1038/bjc.2017.76]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

## 书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年5月8日; 30(9): 420-424

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.420

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

病例报告 CASE REPORT

# 口腔恶性黑色素瘤伴胃转移出血1例报道

许一帆, 金善恩

**许一帆,** 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310000

**金善恩,** 浙江省人民医院普外科 浙江省杭州市 310000

许一帆, 住院医师, 研究方向为急诊与危重症.

**基金项目:** 浙江省卫生健康科技计划, No. 2021KY443.

**作者贡献分布:** 许一帆与金善恩对此文所作贡献均等; 此课题由金善恩设计; 信息收集由金善恩及许一帆完成; 病例分析由金善恩及许一帆完成; 写作由许一帆完成.

**通讯作者:** 金善恩, 主任医师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区上塘路158号, 浙江省人民医院普外科. jinshanen623@163.com

**收稿日期:** 2022-02-27
**修回日期:** 2022-03-19
**接受日期:** 2022-04-19
**在线出版日期:** 2022-05-08

## Oral malignant melanoma with gastric metastasis and hemorrhage: A case report

Yi-Fan Xu, Shan-En Jin

**Yi-Fan Xu,** Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

**Shan-En Jin,** General Surgery Department, People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Health Science and Technology Program of Zhejiang Province, No. 2021KY443.

**Corresponding author:** Shan-En Jin, M.D., General Surgery Department, People's Hospital, No. 158 Shangtong Road, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. jinshanen623@163.com

**Received:** 2022-02-27
**Revised:** 2022-03-19
**Accepted:** 2022-04-19
**Published online:** 2022-05-08

## Abstract

### BACKGROUND

Although the gastrointestinal tract is a relatively common site of melanoma metastases, reports of digestive tract hemorrhage caused by melanoma are very rare. The metastatic route is still unclear, though it is considered as implant metastasis in oral malignant melanoma.

### CASE SUMMARY

We report the case of an 88-year-old man who was admitted to our hospital with hematemesis and melena. By endoscopic inspection, he was diagnosed with active hemorrhage caused by primary gastric cancer or gastric stromal tumor. Eventually, he underwent surgical resection treatment and was discharged. At the outpatient review 3 wk postoperatively, it was noted that an oral melanoma which had been overlooked preoperatively had enlarged several times and was eventually considered to be the primary focus of the gastrointestinal melanoma. The patient passed away at home after 1 mo.

### CONCLUSION

In the present case, an oral cavity mass was found but not further identified, which caused misdiagnosis. The possibility of malignant melanoma should be considered when encountering a gastrointestinal mass, especially when combined with mucocutaneous melanoma. In patients who have pure cutaneous melanoma, attention should also be paid to their gastrointestinal symptoms, with regular gastrointestinal endoscopy or systemic examination performed.

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

**Key Words:** Stomach; Melanoma; Gastrointestinal hemorrhage; Gastroscope

**Citation:** Xu YF, Jin SE. Oral malignant melanoma with gastric metastasis and hemorrhage: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(9): 420-424
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/420.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.420

## 摘要

### *背景*

胃肠道是黑色素瘤转移相对常见的部位, 但胃黑色素瘤引起的大出血非常罕见, 而且其转移途径值得探讨, 考虑为口腔恶性黑色素瘤的种植转移.

### *病例简介*

我们医院报道了一例因呕血黑便1 d入院的88岁男性. 经检查初步诊断为胃癌或胃间质瘤破裂伴活动性出血, 予手术切除治疗后好转出院. 术后3 wk门诊复查时发现, 术前被忽视的口腔黑色素瘤已增大为当时数倍, 最终考虑为口腔黑色素瘤胃转移. 1 mo后患者在家中过世.

### *结论*

发现了口腔肿物但未进一步识别, 造成了误诊, 值得反思也应引起其他临床医生的重视. 在遇到消化道肿物时应想到恶性黑色素瘤的可能, 尤其合并有皮肤黏膜黑色素瘤时更应加强怀疑. 在遇到单纯皮肤黑色素瘤的患者, 也应关注其胃肠道症状主诉, 定期行消化内镜检查或全身筛查.

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

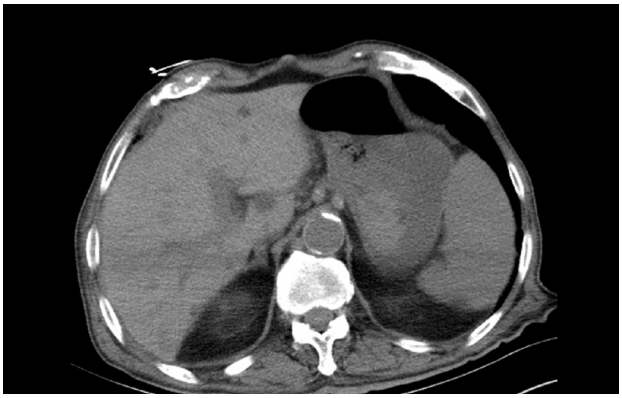
**关键词:** 胃肿瘤; 黑色素瘤; 消化道出血; 胃镜

**核心提要:** 本例为首发症状消化道大出血的胃黑色素瘤患者, 初诊时伴有口腔黑色素瘤但未引起怀疑, 通过术后病理最终诊断为口腔恶性黑色素瘤的种植转移, 转移途径属实罕见, 提供一种新的临床思路.

**文献来源:** 许一帆, 金善恩. 口腔恶性黑色素瘤伴胃转移出血1例报道. 世界华人消化杂志 2022; 30(9): 420-424
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/420.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i9.420

## 0 引言

黑色素瘤是一种高度恶性的肿瘤, 多发生于皮肤、眼部, 也可见于黏膜和内脏. 它可以转移到身体任何器官, 消化道转移不在少数, 其中以小肠转移最多见[1-3], 胃部相对罕见[4]. 由于临床医生对消化道黑色素瘤认识较少, 其发生频率较低和位置隐秘而经常被忽视, 导致漏诊或误诊, 术前误诊率可达73.64%[5]. 且大多数消化道黑色素瘤被发现时多伴转移(占68.87%)[5], 失去最佳的治疗时间. 现分享一例我院收治的胃黑色素瘤伴大出血患者, 其转移途径也较特殊, 为广大临床工作者提供参考.



**DOI:** 10.11569/wcjd.v30.i9.420 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1 腹部CT胃部可疑病灶.

## 1 病例简介

患者男性88岁, 因呕血伴黑便1 d就诊. 患者1 d前因呕血黑便在当地医院就诊, 诊断为胃癌活动性出血, 行1次内镜止血治疗及多次输血治疗, 因再度呕血及重度贫血于2021-01-14转来我院急诊科. 入院后患者呕鲜红色血2-3次, 总量约700 mL, 解2次水样黑便, 伴乏力, 晕眩感, 无腹痛腹胀, 无恶心呕吐, 无畏寒发热. 近期体重无明显下降. 既往前列腺恶性肿瘤病史, 伴多发骨转移; 6年前心肌梗死行PCI术, 长期口服波立维、阿司匹林治疗, 因消化道出血后停药; 高血压30年, 口服药物血压控制稳定.

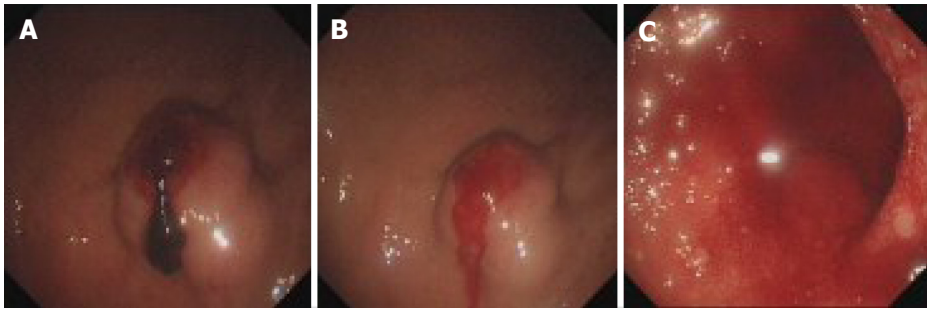
入院后体格检查: 神志清, 精神软, 口唇黏膜、眼睑结膜苍白, 口腔黏膜可见一圆形黑色肿物, 约1 cm×1 cm, 无破溃, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺未见异常. 腹软, 未触及包块, 无压痛反跳痛, 肠鸣音正常. 查血红蛋白45 g/L, 其他化验结果未见明显异常, 急诊CT提示(图1): 胃部可疑高密度影, 急诊胃镜提示(图2): 胃体中下部大弯侧见一粘膜下息肉样隆起, 大小约2.5 cm, 无颜色改变, 顶部破溃伴活动性出血.

## 2 多学科讨论

消化科会诊: 考虑为肿瘤出血, 内镜下止血效果不佳, 建议介入止血或手术止血.

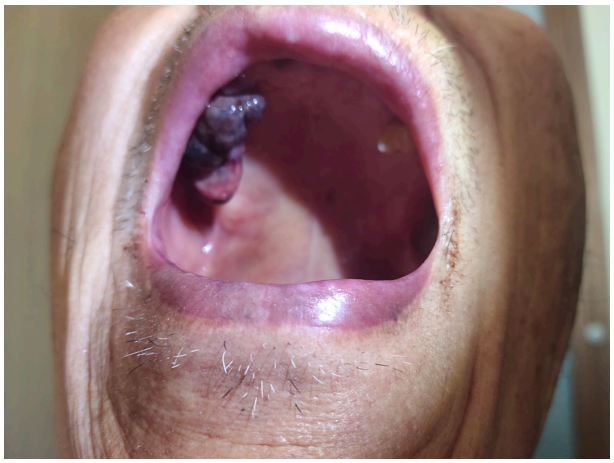
介入科会诊: 患者有栓塞止血指征, 但止血效果不确切.

胃肠外科会诊: 虽然患者有前列腺癌病史, 但胃转移几率极小. 考虑为胃间质瘤或原发性胃癌破裂出血, 有手术指征.



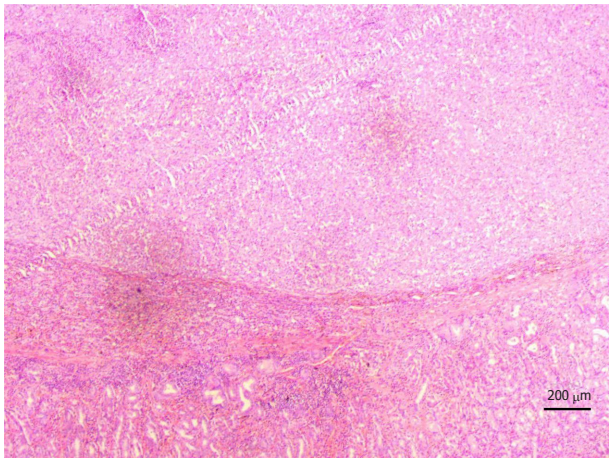

**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.420 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 2　胃镜探查快照可见一息肉样隆起伴活动性出血.** A: 胃体中下部大弯侧见一粘膜下息肉样隆起, 大小约2.5 cm, 无颜色改变, 顶部覆盖血痂; B: 血痂脱落后仍有活动性出血; C: 可见大量血性胃液.



**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.420 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 3　患者在门诊复查时口腔内肿物(约3 cm × 2 cm × 2 cm)生长迅速.**




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.420 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 4　术后病理提示转移性恶性黑色素瘤(× 40).**

## 3 诊断

(1)胃恶性肿瘤伴出血; (2)重度贫血; (3)心肌梗死PCI术后; (4)前列腺恶性肿瘤个人史; (5)口腔肿物.

## 4 治疗

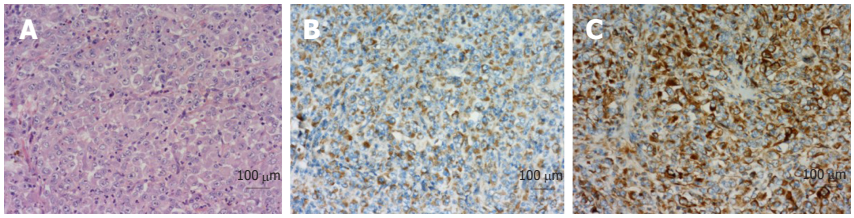
患者消化道大出血伴重度贫血, 内镜及保守治疗效果不显著. 当天行急诊手术予胃部分切除, 术中见: 胃体大弯侧后壁可见大小约2.5 cm×1.0 cm内生性肿块, 边界清, 未侵及浆膜外. 病理切开可见一灰白结节, 大小约1.8 cm×1.5 cm×1.3 cm, 切面灰白实性. 患者高龄且出血量大, 术后转ICU监护治疗. 2021-01-18转回普通病房. 2021-01-24患者病情好转出院, 口腔肿物未予特殊处理.

## 5 结果和随访

2021-02-07患者门诊复查时, 发现口腔黑色素瘤(图3), 生长迅速, 已增大至3 cm×2 cm×2 cm, 呈菜花样, 为3 wk前数倍大小. 同时查阅术后病理(图4): 首先考虑转移性恶性黑色素瘤. 免疫组化染色结果(图5): (第1次)A3-2: NKX3.1(-)、MLH1(+)、MSH2(+)、MSH6(+)、PMS2(+)、ERG(-)、AR(-)、P504S(-)、PSA(-); (第2次)A3-2: HMB45(Melanoma)(-)、S100(-)、CD31(-)、CD117(-)、DOG1(-)、TFE3(-)、CAM5.2(+)、SMA(-)、Vimentin(+)、CgA(-)、melan-A(+); (第3次)A3-2: CD30(-)、ALK(1A4)(-)、EMA(+)、CD2(-)、CD20(-)、CD3(-)、CD5(-)、CD7(-)、CD8(-)、CD4(-)、TIA-1(-)、Perforin(-)、CD1a(-)、CD34(-)、CD21(-)、CK(Pan)(+). 结合该患者术后病理, 最终诊断为口腔恶性黑色素瘤伴胃转移. 患者拒绝术后免疫及口腔肿物进一步治疗. 1 mo后患者因全身衰竭在家中过世.

## 6 讨论

黑色素瘤占所有恶性肿瘤的1%-3%[6], 其中1%-2%出现在消化道, 消化道黑色素瘤人群中总发病率为(2-2.6)例/100万人每年, 男性患者居多[7-9]. 它是一种黏膜黑色素瘤, 比皮肤黑色素瘤更具有侵袭性, 中位生存率为(6.2-9.6) mo[10], 5年生存率为25%, 且受疾病侵犯程度影响, 结直肠黑色




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i9.420 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 5　免疫组化染色(×400)**. A: HE(+); B: Melan−A(+); C: VIM(+).

素瘤为4.3%-17.4%[11], 食管和胃的甚至更短[12]. 其低生存率与诊断疾病延误和缺乏标准化治疗有关[13].

消化道黑色素瘤恶性程度高、侵袭性强, 早期诊断显得尤为重要,并需要临床医生对恶性黑色素瘤有一定的认识. 作为首发症状, 消化道黑色素瘤同其他肿瘤一样缺乏特异性: 常见腹痛、恶心呕吐、黑便、贫血, 其次呕血、穿孔症状少见, 食管病变可出现吞咽困难, 肠道病变可出现肠梗阻. 倘若患者合并可见的皮肤黏膜黑色素瘤, 则应高度怀疑胃肠道转移性黑色素瘤.

大多数消化道黑色素瘤患者在初次就诊时通过影像学检查发现, CT对消化道黑色素瘤的的诊断有一定价值, 敏感性约为65%[14]. 内镜检查及活检是诊断的主要手段. 大多数胃肠道黑色素瘤无典型的内镜下表现, 但都有迹可循, 经验丰富的内镜操作者可早期识别或怀疑该病, 而初学者可能会漏诊或误诊. 据国内文献报道[5], 内镜下表现隆起形最为多见(65.42%), 形态规则可呈息肉样或扁平隆起, 形态不规则呈菜花样、蕈伞样、桑椹样. 结节样、溃疡样相对少见; 肿瘤颜色褐色最为常见(36.71%), 其次为黑色、灰白色、蓝色, 少数为暗红色、紫黑色. 病变可被误诊为痔疮、腺瘤或息肉, 采用免疫组织化学染色的病理学可以明确, 多点活检可以减少误诊的机会[15]. 超声内镜可以评估胃肠道黑色素瘤浸润深度, 帮助建立临床分期和明确治疗方案[15]. 正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查有助于提高转移灶的检出率[16].

临床上判断黑色素瘤是原发还是继发对后续治疗很关键, 但想彻底明确黑色素瘤的病变来源是很困难的. 恶性黑色素瘤具有高度侵袭性, 有向任何器官转移的倾向, 病程难以预测, 一般先由淋巴道蔓延至局部淋巴结及软组织, 随后可经血行转移至肝、肺及皮肤等器官. 除此之外临床中还不乏通过局部播散种植转移的案例, 例如含有恶性黑色素瘤细胞的脓液流经的体表, 也可生长出恶性黑色素瘤. 与皮肤黑色素瘤相比, 黏膜黑色素瘤更具侵袭性, 这与黏膜丰富的淋巴管和血管供应有关[17].

回顾病史, 该患者的消化道黑色素瘤来源值得探讨. 患者在内镜检查发现胃部病灶时, 口腔内有1 cm×1 cm黑色肿物, 笔者认为该口腔肿物是胃黑色素瘤的原发灶, 原因如下: (1)两处恶性肿瘤用同病同源论解释, 首先应考虑口腔恶性黑色素瘤为原发灶, 胃恶性黑色素瘤为转移灶. 就转移途径而言, 血行及淋巴转移至胃部的概率极小, 所以更有可能是患者通过吞咽唾液动作将肿瘤细胞转运到胃肠道, 形成的种植转移. 恶性黑色素瘤侵袭性强, 种植转移可能性很大; (2)原发性胃肠道黑色素瘤的免疫组化通常有S100、HMB45、Melan A和MITF的表达[18], 该患者免疫组化结果和我院病理报告均倾向于转移灶; (3)查体过程中未在患者皮肤黏膜发现其他可疑的黑色素瘤, 所以两处恶性肿瘤均为转移灶也不考虑. 综上所述, 笔者认为该患者的胃恶性黑色素瘤为口腔恶性黑色素瘤种植转移的结果, 是一个罕见的转移案例.

反观治疗策略, 若能第一时间诊断为胃转移性恶性黑色素瘤, 则采取相对保守的治疗方案较为合适. 对于该病人而言, 胃部肿瘤较小, 且是顶部破溃, 优先选择内镜下止血内镜; 患者高龄, 手术对其打击较大, 且转移性恶性黑色素瘤发现时多为晚期, 手术根治不彻底, 手术创伤甚至可能加速原发灶的进展.

对于其他患者而言, 尽管胃肠道转移黑色素瘤被发现时多已处病情晚期, 但手术切除仍然被认为是一种有效姑息治疗的手段, 尤其当患者出现急性症状时, 如大出血、穿孔、肠梗阻等. 国内外有多篇文献报道证实[3,19-24], 手术切除治疗在延长生存期以及症状改善方面起着重要的积极作用. 化疗和放疗对胃肠道黑色素瘤的预后影响暂没有定论[23].

## 7 结论

综上所述, 我们发现了口腔肿物但未进一步识别, 以及忽略了它与胃肠道病变的关联性, 造成了误诊, 这也应引起其他临床医生的重视. 消化道黑色素瘤虽然较少见, 但恶性程度高, 侵袭性强, 早期诊断尤为重要. 临床医生在遇到消化道肿物时应想到恶性黑色素瘤的可能, 尤其当患者合并有皮肤黏膜黑色素瘤时, 更应思考两者的关联性, 加强怀疑[25]. 在遇到单纯皮肤黑色素瘤的患者, 也应关注其胃肠道症状主诉, 定期行消化内镜检查, 或行

全身筛查.

## 8 参考文献


1 Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *Lancet Oncol* 2009; 10: 516-521 [PMID: 19410196 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70036-1.]
2 López RG, Santomé PM, Porto EI, Moreiras MI, Gómez CG, Villanueva JM, Canosa MA, Veiga OR, Gutiérrez AE, Ares IM, Val FA. Intestinal perforation due to cutaneous malignant melanoma mestastatic implants. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103: 386-388 [PMID: 21770691 DOI: 10.4321/s1130-01082011000700014.]
3 Kohoutova D, Worku D, Aziz H, Teare J, Weir J, Larkin J. Malignant Melanoma of the Gastrointestinal Tract: Symptoms, Diagnosis, and Current Treatment Options. *Cells* 2021; 10 [PMID: 33562484 DOI: 10.3390/cells10020327]
4 Malladi V, Palanivelu C, Mathew S, Rajan PS, Jani K, Senthilkumar R, Senthilkumaran S, Kavalkat AJ. Malignant melanoma metastatic to the stomach and duodenum. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 133 [PMID: 16041121]
5 张彤, 刘辉, 严艳. 中国原发性消化道黑色素瘤临床特点汇总分析. 中国内镜杂志 2016; 22: 47-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2016.09.011]
6 Augustyn A, de Leon ED, Yopp AC. Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy. *Rare Tumors* 2015; 7: 5683 [PMID: 25918612 DOI: 10.4081/rt.2015.5683]
7 Schaefer T, Satzger I, Gutzmer R. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5753 [PMID: 28072717 DOI: 10.1097/MD.0000000000005753]
8 Marcoval J, Moreno A, Peyrí J. Cutaneous infiltration by cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 577-580 [PMID: 17368634 DOI: 10.1016/j.jaad.2007.01.034]
9 McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the US. *Cancer* 2005; 103: 1000-1007 [PMID: 15651058 DOI: 10.1002/cncr.20866]
10 Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 181-185 [PMID: 10750731 DOI: 10.1097/00001622-200003000-00014]
11 Tokuhara K, Nakatani K, Tanimura H, Yoshioka K, Kiyohara T, Kon M. A first reported case of metastatic anorectal amelanotic melanoma with a marked response to anti-PD-1 antibody nivolumab: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2017; 31: 188-192 [PMID: 28171845 DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.01.028]
12 Rathi PM, Gautam S, Sharma S. Primary Maligant Melanoma of the Oesophagus. *J Assoc Physicians India* 2015; 63: 74-75 [PMID: 27666909]
13 Kahl AR, Gao X, Chioreso C, Goffredo P, Hassan I, Charlton ME, Lin C. Presentation, Management, and Prognosis of Primary Gastrointestinal Melanoma: A Population-Based Study. *J Surg Res* 2021; 260: 46-55 [PMID: 33316759 DOI: 10.1016/j.jss.2020.11.048]
14 Liang KV, Sanderson SO, Nowakowski GS, Arora AS. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 511-516 [PMID: 16610571 DOI: 10.4065/81.4.511]
15 Wang S, Sun S, Liu X, Ge N, Wang G, Guo J, Liu W, Hu J. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal melanoma. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 330-337 [PMID: 32191553 DOI: 10.1080/00365521.2020.1734074]
16 Othman AE, Eigentler TK, Bier G, Pfannenberg C, Bösmüller H, Thiel C, Garbe C, Nikolaou K, Klumpp B. Imaging of gastrointestinal melanoma metastases: Correlation with surgery and histopathology of resected specimen. *Eur Radiol* 2017; 27: 2538-2545 [PMID: 27752834 DOI: 10.1007/s00330-016-4625-7]
17 Sachs DL, Lowe L, Chang AE, Carson E, Johnson TM. Do primary small intestinal melanomas exist? Report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 1042-1044 [PMID: 10570398 DOI: 10.1016/s0190-9622(99)70273-2]
18 La Selva D, Kozarek RA, Dorer RK, Rocha FG, Gluck M. Primary and metastatic melanoma of the GI tract: clinical presentation, endoscopic findings, and patient outcomes. *Surg Endosc* 2020; 34: 4456-4462 [PMID: 31659505 DOI: 10.1007/s00464-019-07225-8]
19 蒲紫鹃, 周力, 陈晓琴. 恶性黑色素瘤胃肠道转移5例报告并文献复习. 贵州医药 2015; 2: 159-160 [DOI: 10.3969/j.ISSN.1000-744X.2015.02.024]
20 Khalil DN, Carvajal RD. Treatments for noncutaneous melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28: 507-521 [PMID: 24880944 DOI: 10.1016/j.hoc.2014.02.006]
21 Myint ZW, Goel G. Role of modern immunotherapy in gastrointestinal malignancies: a review of current clinical progress. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 86 [PMID: 28434400 DOI: 10.1186/s13045-017-0454-7]
22 Hanna TP, Nguyen P, Baetz T, Booth CM, Eisenhauer E. A Population-based Study of Survival Impact of New Targeted and Immune-based Therapies for Metastatic or Unresectable Melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; 30: 609-617 [PMID: 30196844 DOI: 10.1016/j.clon.2018.05.005]
23 Zheng Y, Cong C, Su C, Sun Y, Xing L. Epidemiology and survival outcomes of primary gastrointestinal melanoma: a SEER-based population study. *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 1951-1959 [PMID: 32740718 DOI: 10.1007/s10147-020-01759-x]
24 Kumano K, Enomoto T, Kitaguchi D, Owada Y, Ohara Y, Oda T. Intussusception induced by gastrointestinal metastasis of malignant melanoma: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2020; 71: 102-106 [PMID: 32446225 DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.03.026]
25 Syed HR, Shekar S, Aravantagi A. Melanoma and the Gastrointestinal (GI) Tract: Maintaining a High Index of Suspicion. *Cureus* 2021; 13: e13408 [PMID: 33628704 DOI: 10.7759/cureus.13408]


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5月8日; 30(9): 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$1\times10^{12}$/L, WBC数用$1\times10^{9}$/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$\chi^2$; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写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 5 月 28 日　　第 30 卷　　第 10 期　　(Volume 30 Number 10)




10/2022

《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 10>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年五月二十八日 第三十卷 第十期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年5月28日 第30卷 第10期 (总第702期)

## 述评

425 炎症性肠病患者自我效能研究
杨亚新, 张丽, 赵月月, 郝娜, 王斌斌, 林育鹏

## 临床研究

431 幽门螺杆菌感染对重症急性胰腺炎患者预后的影响
贺文成, 张永根, 郑志刚

## 文献综述

436 慢性HBV感染不确定期患者的临床治疗现状及展望
陈阅, 高文康, 舒艳芸, 叶进
444 腹腔镜治疗儿童肝囊型包虫病的研究进展
周鸿乾, 孟凯, 安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜
450 影响结直肠腺瘤检出率相关因素的研究进展
李英超, 陈鸿鑫, 许文涛, 李成坤, 祁兴顺

## 临床实践

458 西兰司琼辅助匹维溴铵治疗肠易激综合征老年患者效果研究
邵义舜, 谢民, 卢蓉

## 消　　息

430　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
449　《世界华人消化杂志》修回稿须知
457　《世界华人消化杂志》正文要求
464　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

黄培, 主任医师, 研究员, 硕士研究生导师, 医学博士, 现任南京医科大学附属无锡二院肿瘤科主任, 担任江苏省医学会肿瘤学分会委员、江苏省医师协会肿瘤放射治疗分会委员、无锡医师协会肿瘤学分会副会长. 擅长恶性肿瘤放射治疗、化学治疗等; 发表论文130篇, 其中SCI文章6篇, 中华系列20篇, 核心统计源期刊70篇; 获江苏省医学新技术引进奖多次, 主持省、市级科研项目6项.

## 本期责任人

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

世界华人消化杂志

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

**创　刊** 1993-01-15
**改　刊** 1998-01-25
**出　版** 2022-05-28
**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 10 May 28, 2022

## EDITORIAL

425 Self-efficacy of patients with inflammatory bowel disease: A review
*Yang YX, Zhang L, Zhao YY, Hao N, Wang BB, Lin YP*

## CLINICAL RESEARCH

431 Effect of *Helicobacter pylori* infection on prognosis of severe acute pancreatitis
*He WC, Zhang YG, Zheng ZG*

## REVIEW

436 Clinical treatment of chronic hepatitis B virus infection in indeterminate phase: Current status and future prospects
*Chen Y, Gao WK, Shu YY, Ye J*

444 Progress in aparoscopic treatment of hepatic cystic echinococcosis in children
*Zhou HQ, Meng K, An XQ, Wang MM, Cai JP, Liu GH, A JD, Yang JY*

450 Factors affecting colorectal adenoma detection rate
*Li YC, Chen HX, Xu WT, Li CK, Qi XS*

## CLINICAL PRACTICE

458 Efficacy of cilansetron combined with pivirium bromide in treatment of elderly patients with irritable bowel syndrome
*Shao YS, Xie M, Lu R*

**COVER**

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Pei Huang, Chief Physician, Wuxi No. 2 Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, No. 68 Zhongshan Road, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China. hp3036@sina.com

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

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

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993
**Renamed** on January 25, 1998
**Publication date** May 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5月28日; 30(10): 425-430

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i10.425

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

述评 EDITORIAL

# 炎症性肠病患者自我效能研究

杨亚新, 张 丽, 赵月月, 郝 娜, 王斌斌, 林育鹏

**杨亚新, 张丽, 赵月月, 林育鹏,** 郑州大学第二附属医院护理部 河南省郑州市 450014

**郝娜, 王斌斌,** 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450014

杨亚新, 研究生在读, 研究方向为内科护理和护理管理.

**基金项目:** 2020年河南省医学科技攻关计划联合共建项目, No. LHGJ20200411.

**作者贡献分布:** 本述评由杨亚新撰写; 张丽和赵月月修改; 文献查阅由郝娜、王斌斌、林育鹏完成.

**通讯作者:** 张丽, 副教授, 副主任护师, 450014, 河南省郑州市经八路2号, 郑州大学第二附属医院消化内科. 1297786304@qq.com

**收稿日期:** 2022-04-18
**修回日期:** 2022-04-28
**接受日期:** 2022-05-16
**在线出版日期:** 2022-05-28

## Self-efficacy of patients with inflammatory bowel disease: A review

Ya-Xin Yang, Li Zhang, Yue-Yue Zhao, Na Hao, Bin-Bin Wang, Yu-Peng Lin

**Ya-Xin Yang, Li Zhang, Yue-Yue Zhao, Yu-Peng Lin,** Nursing Department, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China

**Na Hao, Bin-Bin Wang,** Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China

**Supported by:** Joint Construction Project of Henan Medical Science and Technology Research Program in 2020, No. LHGJ20200411

**Corresponding author:** Li Zhang, Associate Professor, Deputy Chief Nurse, Department of Consumer Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 2 Jingba Road, Zhengzhou 450014, Henan Province, China. 1297786304@qq.com

**Received:** 2022-04-18
**Revised:** 2022-04-28
**Accepted:** 2022-05-16
**Published online:** 2022-05-28

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, recurrent, and incurable intestinal disease, which is easy to bring heavy physical and mental damage to patients, and self-efficacy is an important factor affecting physical and mental health. This article reviews the self-efficacy of patients with IBD, focusing on the measurement tools, influencing factors, influence on patients, and improvement measures, in order to provide reference for related research in the future.

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

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Self-efficacy; Review

**Citation:** Yang YX, Zhang L, Zhao YY, Hao N, Wang BB, Lin YP. Self-efficacy of patients with inflammatory bowel disease: A review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(10):425-430
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/425.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.425

## 摘要

炎症性肠病是一种慢性、反复发作、不可治愈的肠道疾病, 易给患者带来沉重的身心损害, 而自我效能是影响身心健康的重要因素. 本文对炎症性肠病患者自我效能进行分析, 重点介绍炎症性肠病患者自我效能测量工具、影响因素、对患者影响及改善措施, 旨在为以后开展相关研究提供参考.

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

**关键词:** 炎症性肠病; 自我效能; 述评

**核心提要:** 炎症性肠病具有病变复杂、无法治愈、治疗费用高的特点, 常损害患者身心健康, 降低自我效能. 本文主要总结炎症性肠病患者自我效能研究当前存在的问题及未来研究方向, 为改善患者自我效能提供借鉴.

**文献来源:** 杨亚新, 张丽, 赵月月, 郝娜, 王斌斌, 林育鹏. 炎症性肠病患者自我效能研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(10): 425-430
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/425.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.425

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一类慢性且终身复发性疾病[1]. 近10年发病率在中国呈上升趋势, 据调查显示, 预计2025年IBD发病人数将达150万, 居亚洲第一, 已成为消化系统的常见病[2]. IBD好发于15岁-30岁的青壮年[3], 此时是人生中的关键时期, 且IBD反复发作、无法治愈, 常伴腹泻、腹痛、粘液脓血便、里急后重以及营养障碍等[4], 严重影响患者自我效能, 从而引起抑郁、焦虑等负性情绪, 患者承受身体和心理的双重折磨, 导致生活质量下降. 自我效能(self-efficacy)是指一个人实现特定领域行为目标所需能力的信心或信念, 影响人们的认知、动机、情绪及个体行为活动方式的选择, 增强个体的自我效能水平, 对促进身心健康具有重大意义[5]. 自我效能已在糖尿病、脑卒中、高血压等领域得到广泛的研究, 已证实自我效能对患者的身心健康和疾病预后具有积极作用. 本文对炎症性肠病患者自我效能的研究进行阐述与分析, 旨在为护理人员提高IBD患者自我效能水平提供参考.

## 1 自我效能的测量工具

自我效能具有领域特殊性和完整性, 不同疾病人群有特定的自我效能, 选择合适的测评工具才能准确测量患者自我效能. 国外学者对于炎症性肠病不同年龄阶段的自我效能量表已有研究[6], 但少数学者在其研究中仍选用普适量表, 现对IBD患者自我效能测量工具做以下介绍.

### 1.1 特异性测量工具

1.1.1 IBD自我效能量表: IBD自我效能量表(inflammatory bowel disease self-efficacy scale, IBD-SES)由Keefer教授等[7]于2011年编制, 包括压力和情绪管理(9个条目)、医疗管理(8个条目)、疾病控制(7个条目)、维持缓解(5个条目)四个维度, 共29个条目, 采用Likert10级评分法, 得分越高自我效能越高. 2014年徒文静等[8]将该量表进行汉化, 量表各维度的Cronbach's α系数为0.899-0.973, 具有较好结构效度. 2016年Graff等[9]调查曼尼托巴地区388名IBD患者验证该量表的信效度, Cronbach's α系数为0.97, 发现量表条目存在高度相关性. 该量表用于评估成人炎症性肠病患者自我管理中的自我效能, 但未评估应对行为、疾病认知等方面且条目高度重叠、数量较多, 测量费时费力, 为更好应用于临床研究, 建议后续学者优化整合.

1.1.2 IBD-yourself问卷: IBD-yourself问卷(the "IBD-yourself" Questionaire)是由荷兰学者Zijlstra等[10]为测量青少年IBD患者过渡期诊所就诊自我效能而研制, 共12个维度, 100 mm视觉评分量表(visual analogue scale, VAS)用于测量疾病负担和独立性感知两个维度, VAS两侧分别为"无疾病负担"到"重疾病负担"、"不独立"到非常独立", 其他维度均采用Likert4级计分, 共59个条目(根据治疗情况进行回答), 由于每个患者回答条目总数不同, 所以只计算每个维度的得分. 该量表在50名患儿和父母中分别验证信度, 患儿Cronbach's α为0.64-0.93, 父母Cronbach's α为0.47-0.93, 具有良好内部一致性. 此量表考虑到青少年思想不成熟, 采用父母参与式评估, 可全面评价患儿自我效能, 但与我国医院诊疗模式不同, 不推荐在我国青少年IBD患者中应用.

1.1.3 青少年及成人初期IBD自我效能量表: 青少年及成人初期IBD自我效能量表(self-efficacy scale for adolescents and young adults with inflammatory bowel disease, IBDSES-A)是在自我效能理论、访谈、专家咨询及IBD自我效能量表的基础上形成. 由Izaguirre等[11]于2014年研制, 共13个条目, 采用Likert5级计分法, 由1(完全不同意)到5(完全同意), 总分21-57, 得分越低表示自我效能越低. Izaguirre等[12]于2017年对103名青少年IBD患者进行横断面调查, 测得该量表的Cronbach's α系数为0.78, 重测相关良好($r$ = 0.82, $P$< 0.001). 此量表不仅关注青少年和成人初期患者在心理社会方面同成人的差异, 而且考虑到患者过渡期自我效能; 此外, 该量表条目较少, 比IBD-yourself问卷更适合临床应用. 目前, 暂未发现该量表在我国应用, 建议未来可进行跨文化调试, 并检验信效度.

### 1.2 普适性测量工具

一般自我效能量表(general self efficacy scale, GSES)[13]和慢性病自我效能量表(chronic disease self-efficacy scales, CDSES)[14]是常用的普适性量表. 两个量表都具有条目数少、信效度高、适用范围广的特点, 但是缺乏特异性, 测量结果不能准确反应患者自我效能水平.

## 2 IBD患者自我效能的影响因素

2.1 人口学因素 人口学特征是影响IBD患者自我效能的重要因素, 但研究结果有所差异, 可能与研究工具、国

家、人群不同有关. Zijlstra等[10]用“IBD-yourself”问卷对50名青少年IBD患者进行调查发现男性自我效能水平更高, 这与Ballou等[15]用IBD-SES量表对90名患者的调查结果相一致. 而王谊等[16]用IBD-SES量表对126名成人IBD患者调查, 发现性别、年龄、婚姻状况与自我效能无关, 医疗费用支付方式、人均月收入与自我效能有关. Izaguirre等[12]采用IBDSES-A量表对95名IBD患者调查, 发现性别、种族与自我效能无关, 家族史和年龄与自我效能密切相关.

2.2 疾病相关因素 研究发现疾病分型及病情严重程度是影响IBD患者自我效能的重要因素.

(1)疾病分型: Zijlstra等[10]研究发现, CD患者的自我效能低于UC患者, 这可能与CD患者的病程更长、接受胃肠手术的比例更高、失业风险大有关[17], 但很多研究并未发现二者自我效能间的差异. 因此, 仍需要深入探究其发生机制; (2)病情严重程度: 多项研究调查[18-20]发现处于疾病活动期患者自我效能更低, 这可能是因为频繁的腹痛、腹泻及各种并发症, 易导致患者出现心理痛苦, 对治疗失去信心. 另外, 王谊等[16]研究证实肛周并发症多、有肠造口、体质量指数低的患者自我效能水平低, 这可能是肠造口和肛周并发症引起患者病耻感加重, 而体质量指数低提示患者营养状况不佳, 对治疗和预后充满担忧, 导致自我效能水平低.

2.3 心理社会学因素 心理学因素(焦虑抑郁、病耻感等)和社会学因素(经济压力、社会支持等)是影响IBD患者自我效能水平的关键原因. 由于IBD病情复杂, 需要终身治疗, 患者不仅承受身体上的痛苦, 往往面临焦虑抑郁负面情绪的困扰, 患者自我效能受到影响[19]. 研究发现[21,22], IBD患者病耻感与自我效能呈负相关, 肠道造口及频繁排便影响社会形象, 进而社会交往热情减退, 与家人、同事产生疏离感, 不利于病情的控制, 降低患者管理疾病信心. 研究表明[23], 疾病的频繁发作及长期的检查与治疗给患者及家庭带来沉重经济压力, 导致患者丧失治疗疾病的信心; 此外, 良好的社会支持可促进IBD患者主动参与社会活动, 有利于与家人、朋友、病友及医护人员形成双向互动的良性循环, 增强管理疾病的信心[19,24]. 因此, 可同时从心理和社会因素两方面进行干预. 首先, 医护人员可制定科学、可行的心理干预方案, 减轻患者不良情绪, 提高患者自我效能水平; 其次, 呼吁国家将治疗费用高的药物纳入医保, 减轻经济压力, 各大诊疗中心加强IBD知识的普及工作, 提升公众对该疾病的科学认识, 形成良好的社会支持系统.

## 3 自我效能对IBD患者的影响

3.1 对自我管理的影响 自我效能是自我管理的核心概念, 是IBD患者自我管理水平的重要预测指标. 自我效能较高的IBD患者能调动自身积极情绪, 治疗依从性较好, 并主动提升自我管理水平, 防止疾病复发. 美国的一项质性研究表明, IBD术后自我效能高的患者, 对自己参与术后管理表现更大的信心, 而自我效能低的患者对参与术后自我管理感到恐慌与焦虑[25]. Izaguirre等[12]发现青少年IBD患者自我效能和自我管理呈正相关. 但尚未有研究系统探讨IBD患者自我效能影响自我管理的作用机制.

3.2 对生活质量的影响 自我效能对IBD患者的行为方式选择具有重要影响, 自我效能高的患者常采用正确、合理的方式管理疾病, 配合医生的诊疗工作, 最终提高生活质量. Magharei[26]和陈晨[27]等研究说明, 自我效能高的患者以积极的心态面对疾病的治疗和管理, 能够保持幸福感, 拥有较高的生活质量. 因此, 医护人员应制定个性化、系统化的干预方案, 提升患者管理疾病的信心, 达到提升生活质量的目的.

3.3 对治疗依从性的影响 一些研究探讨IBD患者自我效能和治疗依从性的关系, 发现自我效能是坚持治疗的重要原因. 一项系统评价报道, 自我效能与IBD患者的治疗依从性正相关, 但该研究纳入文献存在异质性, 为得出确切结论, 需进一步研究两变量相关的性质及强度[28]. Mutsekwa等[29]对成人CD患者坚持肠内营养的影响因素进行定性研究, 发现自我效能高的患者更能坚持肠内营养治疗. Friedman等[30]一项横断面调查发现自我效能高的IBD患者坚持结肠镜检查的依从性较好. 因此, 医护人员可通过一系列措施提高患者自我效能水平, 进而提升治疗依从性, 改善患者不良健康结局.

3.4 对心理状态的影响 炎症性肠病给患者、家庭带来巨大负担, 患者常感到抑郁、焦虑, 对疾病充满担忧, 心理压力大, 而自我效能可影响患者情绪状态, 调节不良情绪, 促进患者心理健康. Chao等[18]发现自我效能高的患者较少发生焦虑, 患者能够适应疾病状态, 有信心调节压力和沮丧情绪. Izaguirre等[12]研究也说明IBD患者自我效能与焦虑抑郁呈负相关, 但并未探索两者是否存在双向影响的关系, 今后可设计相关研究进行探索.

3.5 对过渡准备度的影响 IBD大多发生于青少年, 从青少年到成人期的成功过渡对患者的治疗和康复具有重要意义. 鉴于此, 很多学者研究自我效能对青少年IBD患者过度准备度的预测作用, 但由于研究方法和人群的差异, 研究结果并不一致. 一项研究通过调查75名16岁-22岁门诊就诊的IBD患者过渡准备度情况, 发现自我效能与过渡准备度弱相关, 可能是该样本均报告较高的自我效能水平, 且样本量较少, 无法准确反应两者间关系[31]. 因此, 后续应选取大样本且变异程度大的IBD人群探究其内部关系. Carlsen等[32]对87名16-23岁的住院IBD患者

进行横断面研究, 发现自我效能能显著预测过渡准备度($F = 4.01$, $R^2 = 0.12$, $P = 0.004$). 而Van等[33]对50名16-18岁门诊就诊的IBD患者进行纵向调查, 发现自我效能与过渡准备度并不相关, 可能是自我效能并不总是代表实际行为.

## 4 提高IBD患者自我效能的干预措施

根据自我效能理论, 自我效能的信息来源于亲历的掌握性经验、替代性经验、言语说服、生理和情绪状态[5]. 因此, 国内外学者从以上4个方面研究提高IBD患者自我效能方法. 现就改善IBD患者自我效能的措施进行介绍.

4.1 自我管理 多项研究发现, 自我管理干预不仅可降低患者对疾病的过度关注、改善生活质量、增强自我效能, 而且有利于医患的交流与合作[26,34,35]. Magharei等[26]对UC患者进行1个月的自我管理干预, 发现干预组的自我效能和生活质量均有所改善. Plevinsky等[34]提出青少年IBD患者成功的自我管理经验可以增加自我效能, 反之自我效能又能增强自我管理能力, 两者是相互影响、相互促进的关系. 因此, 研究人员应同时关注自我效能和自我管理能力, 设计可行的干预方案. 文力群等[35]以自我效能理论为框架进行自我管理干预, 根据相关文献和指南设计包含疾病知识、饮食、药物、生活方式等信息的自我管理方案, 结果发现该干预方案可以调动患者自身潜能, 促使自身采取积极行为, 提高患者的自我效能水平. 但是, 研究人员设计的干预方案、干预时长、结局指标等并不一致, 建议后续设计科学严谨的实验方案, 探究其有效性.

4.2 社会支持 已有研究报告来自朋友、家人、病友及医护人员的理解和支持能够提高患者的自我效能. 王谊等[16]提议应积极动员家属和亲友给予患者生活和情感上的支持, 引导患者主动接受和寻求帮助. Izaguirre等[12]提出同伴教育和小组学习是提高IBD患者自我效能的有效方式. 因此, 医护人员可通过观察和访谈选择病情稳定、恢复较好的IBD患者, 向其他病友传授管理疾病的经验, 增加患者的自信心. 研究发现, 由具备共情能力的医护人员组成的支持性咨询小组可增强患者自我效能[19,34]. 因此, 医疗机构可对相关人员进行共情能力培训, 进而更好的理解与帮助患者.

4.3 健康教育 健康教育是系统的、科学的、科普性的社会教育活动, 进而让患者自觉采取更健康的方式进行生活. 院内及院外的健康教育可帮助IBD患者了解和管理疾病, 缓解不良情绪, 增强自我效能. 周怡等[36]运用授权理论, 设计健康教育方案, 使患者积极参与疾病管理, 主动表露负面情绪, 提高自我效能. 靳玉红等[37]通过三次团体积极心理健康教育进行干预, 结果UC患者的自我效能有所改善. 但是, 此研究采用健康讲座的形式进行疾病知识普及, 形式较为传统, 应结合信息化技术手段, 采取更加多样、有趣的方式传递健康知识. 近年来, 随着互联网技术的发展, 为对患者进行更加便捷的随访, 一些学者研究远程健康教育的作用. Cross等[38]对英国IBD患者进行12个月的远程医疗干预, 发现可以增强患者自我效能和生活质量. 而Bilgram等[39]对美国IBD患者进行远程监测, 发现不能提高患者自我效能, 可能与选择的研究对象本身自我效能水平较高、改善空间较小有关. 由此可见, 远程健康教育对提高IBD患者自我效能的效果存在争议, 与研究人群和研究设计的差异有关, 建议今后可进行此领域的循证研究.

## 5 结论

IBD好发于青壮年, 且终身不愈、并发症多、发作与缓解交替, 给患者带来很大的疾病和心理负担, 影响患者的自我管理、生活质量及青少年IBD患者向成人的成功过渡, 诱发不良情绪, 而增强IBD患者自我效能水平, 可对疾病的改善和管理起到积极的作用. 但现有研究仍存在以下问题有待改进: (1)测量工具有待完善: 虽然国外针对炎症性肠病患者自我效能的测量开发了各种工具, 但仅IBD-SES量表被我国学者汉化, 尚缺乏测量青少年IBD患者自我效能工具, 建议结合我国文化特点汉化或研制相关量表; (2)研究类型单一: 关于IBD患者自我效能的研究大多局限于横断面调查, 无法探索因果关系及发生机制, 应开展纵向研究及质性研究, 深入探究; (3)研究结果尚存争议: 自我效能是否可准确预测过渡准备度, 远程教育是否可以提升自我效能尚不明确, 建议医务人员可结合“延续护理”理念、“互联网+”模式开展高质量、大样本研究.

## 6 参考文献


1 Rassart J, Van Wanseele C, Debrun L, Matthijs K, Moons P, Van Bulck L, Arat S, Van Oudenhove L, Luyckx K. Illness Identity in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Behav Med* 2022 [PMID: 35257307 DOI: 10.1007/s12529-022-10072-y]

2 钱家鸣, 杨红. 中国炎症性肠病研究的历史回顾现状和展望. 中国实用内科杂志 2015; 35: 727-730

3 Pizarro TT, Stappenbeck TS, Rieder F, Rosen MJ, Colombel JF, Donowitz M, Towne J, Mazmanian SK, Faith JJ, Hodin RA, Garrett WS, Fichera A, Poritz LS, Cortes CJ, Shtraizent N, Honig G, Snapper SB, Hurtado-Lorenzo A, Salzman NH, Chang EB. Challenges in IBD Research: Preclinical Human IBD Mechanisms. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: S5-S12 [PMID: 31095706 DOI: 10.1093/ibd/izz075]

4 Assadsangabi A, Evans CA, Corfe BM, Lobo A. Application of Proteomics to Inflammatory Bowel Disease Research: Current Status and Future Perspectives. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 1426954 [PMID: 30774653 DOI: 10.1155/2019/1426954]

5 Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1977; 84: 191-215 [PMID: 847061 DOI:

10.1037//0033-295x.84.2.191]
6 刘谆谆, 张丽英. 不同年龄炎症性肠病病人自我效能感测量工具的研究进展. 护理研究 2017; 31: 2828-2831 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.23.004]
7 Keefer L, Kiebles JL, Taft TH. The role of self-efficacy in inflammatory bowel disease management: preliminary validation of a disease-specific measure. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 614-620 [PMID: 20848516 DOI: 10.1002/ibd.21314]
8 徒文静, 徐桂华. 中文版炎性肠病自我效能量表的信效度研究. 中国实用护理杂志 2014; 30: 18-21 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2014.22.006]
9 Graff LA, Sexton KA, Walker JR, Clara I, Targownik LE, Bernstein CN. Validating a Measure of Patient Self-efficacy in Disease Self-management Using a Population-based IBD Cohort: The IBD Self-efficacy Scale. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2165-2172 [PMID: 27542132 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000856]
10 Zijlstra M, De Bie C, Breij L, van Pieterson M, van Staa A, de Ridder L, van der Woude J, Escher J. Self-efficacy in adolescents with inflammatory bowel disease: a pilot study of the "IBD-yourself", a disease-specific questionnaire. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e375-e385 [PMID: 23537816 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.017]
11 Izaguirre MR, Keefer L. Development of a self-efficacy scale for adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 29-32 [PMID: 24590216 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000357]
12 Izaguirre MR, Taft T, Keefer L. Validation of a self-efficacy scale for adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 546-550 [PMID: 28248793 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001552]
13 Salsman JM, Schalet BD, Merluzzi TV, Park CL, Hahn EA, Snyder MA, Cella D. Calibration and initial validation of a general self-efficacy item bank and short form for the NIH PROMIS®. *Qual Life Res* 2019; 28: 2513-2523 [PMID: 31140041 DOI: 10.1007/s11136-019-02198-6]
14 Lorig KR, Sobel DS, Ritter PL, Laurent D, Hobbs M. Effect of a self-management program on patients with chronic disease. *Eff Clin Pract* 2001; 4: 256-262 [PMID: 11769298]
15 Ballou S, Taft T, Keefer L. Disease-specific self-efficacy in the eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Health Psychol* 2015; 20: 1027-1036 [PMID: 24157935 DOI: 10.1177/1359105313506028]
16 王谊, 陈亚梅. 炎症性肠病患者自我效能现状及影响因素分析. 护理学报 2019; 26: 55-60 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2019.02.055]
17 Opheim R, Moum B, Grimstad BT, Jahnsen J, Prytz Berset I, Hovde Ø, Huppertz-Hauss G, Bernklev T, Jelsness-Jørgensen LP. Self-esteem in patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2020; 29: 1839-1846 [PMID: 32144613 DOI: 10.1007/s11136-020-02467-9]
18 Chao CY, Lemieux C, Restellini S, Afif W, Bitton A, Lakatos PL, Wild G, Bessissow T. Maladaptive coping, low self-efficacy and disease activity are associated with poorer patient-reported outcomes in inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol* 2019; 25: 159-166 [PMID: 30900609 DOI: 10.4103/sjg.SJG_566_18]
19 Chen X, Zhang Y, Xu X, Wang W, Yan H, Li S, Yang N. Mediating Roles of Anxiety, Self-Efficacy, and Sleep Quality on the Relationship Between Patient-Reported Physician Empathy and Inflammatory Markers in Ulcerative Colitis Patients. *Med Sci Monit* 2019; 25: 7889-7897 [PMID: 31634896 DOI: 10.12659/MSM.917552]
20 Sweeney L, Moss-Morris R, Czuber-Dochan W, Murrells T, Norton C. Developing a better biopsychosocial understanding of pain in inflammatory bowel disease: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 335-344 [PMID: 31851083 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001615]
21 罗丹, 林征, 卞秋桂, 徐诺, 王美峰. 炎症性肠病患者感知病耻感现状及其对生活质量、服药依从性和心理状态的影响. 中华护理杂志 2018; 53: 1078-1083 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2018.09.012]
22 Taft TH, Ballou S, Keefer L. A preliminary evaluation of internalized stigma and stigma resistance in inflammatory bowel disease. *J Health Psychol* 2013; 18: 451-460 [PMID: 22689587 DOI: 10.1177/1359105312446768]
23 Graff LA, Sexton KA, Walker JR, Clara I, Targownik LE, Bernstein CN. Validating a Measure of Patient Self-efficacy in Disease Self-management Using a Population-based IBD Cohort: The IBD Self-efficacy Scale. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2165-2172 [PMID: 27542132 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000856]
24 Dür M, Sadloňová M, Haider S, Binder A, Stoffer M, Coenen M, Smolen J, Dejaco C, Kautzky-Willer A, Fialka-Moser V, Moser G, Stamm TA. Health determining concepts important to people with Crohn's disease and their coverage by patient-reported outcomes of health and wellbeing. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 45-55 [PMID: 23375212 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.12.014]
25 Yun PS, MacDonald CL, Orne J, Gutierrez-Meza D, Buentello G, Street R, Naik AD, Suliburk JW. A Novel Surgical Patient Engagement Model: A Qualitative Study of Postoperative Patients. *J Surg Res* 2020; 248: 82-89 [PMID: 31874319 DOI: 10.1016/j.jss.2019.11.025]
26 Magharei M, Jaafari S, Mansouri P, Safarpour A, Taghavi SA. Effects of Self-Management Education on Self-Efficacy and Quality of Life in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery* 2019; 7: 32-42 [PMID: 30643831 DOI: 10.30476/IJCBNM.2019.40844]
27 陈晨, 戴新娟. 炎症性肠病病人生活质量与自我效能、焦虑、抑郁水平的相关性研究. 护理研究 2016; 30: 556-559 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.05.012]
28 Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, Östör AJ, Peyrin-Biroulet L, Lacerda AP, Weinman J. A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Adv Ther* 2015; 32: 983-1028 [PMID: 26547912 DOI: 10.1007/s12325-015-0256-7]
29 Mutsekwa RN, Edwards JT, Angus RL. Exclusive enteral nutrition in the management of Crohn's disease: a qualitative exploration of experiences, challenges and enablers in adult patients. *J Hum Nutr Diet* 2021; 34: 440-449 [PMID: 33089552 DOI: 10.1111/jhn.12829]
30 Friedman S, Cheifetz AS, Farraye FA, Banks PA, Makrauer FL, Burakoff R, Farmer B, Torgersen LN, Wahl KE. High self-efficacy predicts adherence to surveillance colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1602-1610 [PMID: 25033161 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000125]
31 Gumidyala AP, Greenley RN, Plevinsky JM, Poulopoulos N, Cabrera J, Lerner D, Noe JD, Walkiewicz D, Werlin S, Kahn SA. Moving On: Transition Readiness in Adolescents and Young Adults With IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 482-489 [PMID: 29462383 DOI: 10.1093/ibd/izx051]
32 Carlsen K, Haddad N, Gordon J, Phan BL, Pittman N, Benkov K, Dubinsky MC, Keefer L. Self-efficacy and Resilience Are Useful Predictors of Transition Readiness Scores in Adolescents with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 341-346 [PMID: 28178002 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001038]
33 van den Brink G, van Gaalen MAC, Zijlstra M, de Ridder L, van der Woude CJ, Escher JC. Self-efficacy did not predict the outcome of the transition to adult care in adolescents with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2019; 108: 333-338 [PMID: 29926962 DOI: 10.1111/apa.14471]
34 Plevinsky JM, Greenley RN, Fishman LN. Self-management in patients with inflammatory bowel disease: strategies, outcomes, and integration into clinical care. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 259-267 [PMID: 27601930 DOI: 10.2147/CEG.S106302]

35 文力群, 鲁姣. 自我管理干预对炎症性肠病病人自我效能及生存质量的影响. 护理研究 2015; 29: 3816-3818 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2015.30.042]
36 周怡, 吴高珏, 陆芹. 授权教育对炎症性肠病患者情绪、自我效能感、遵医行为及生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2017; 23: 2731-2734 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2017.21.008]
37 靳玉红, 李瑞娇, 常勇生, 牛曙珍, 于晓丹, 常廷民. 团体积极心理辅导在溃疡性结肠炎患者中的应用. 中华现代护理杂志 2020; 26: 3047-3050 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20200302-01267]
38 Cross RK, Jambaulikar G, Langenberg P, Tracy JK, Collins JF, Katz J, Regueiro M, Schwartz DA, Quinn CC. TELEmedicine for Patients with Inflammatory Bowel Disease (TELE-IBD): Design and implementation of randomized clinical trial. *Contemp Clin Trials* 2015; 42: 132-144 [PMID: 25812483 DOI: 10.1016/j.cct.2015.03.006]
39 Bilgrami Z, Abutaleb A, Chudy-Onwugaje K, Langenberg P, Regueiro M, Schwartz DA, Tracy JK, Ghazi L, Patil SA, Quezada SM, Russman KM, Quinn CC, Jambaulikar G, Beaulieu DB, Horst S, Cross RK Jr. Effect of TELEmedicine for Inflammatory Bowel Disease on Patient Activation and Self-Efficacy. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 96-103 [PMID: 30604373 DOI: 10.1007/s10620-018-5433-5]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

## 书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年5月28日; 30(10): 431-435

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i10.431

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# 幽门螺杆菌感染对重症急性胰腺炎患者预后的影响

贺文成, 张永根, 郑志刚

**贺文成, 张永根, 郑志刚,** 萍乡市人民医院重症医学科 江西省萍乡市 337055

贺文成, 医学硕士, 副主任医师, 主要研究方向为消化重症.

**基金项目:** 2020年江西省卫生健康委科技计划, No. 20204373.

**作者贡献分布:** 此课题由贺文成、张永根及郑志刚设计; 研究过程由贺文成、 张永根及郑志刚操作完成; 病例收集由贺文成、张永根完成; 数据分析及论文撰写由贺文成完成.

**通讯作者:** 贺文成, 副主任医师, 337055, 江西省萍乡市开发区武功山中大道8号, 萍乡市人民医院重症医学科. hwc1949@sina.com

**收稿日期:** 2022-04-08
**修回日期:** 2022-04-27
**接受日期:** 2022-05-16
**在线出版日期:** 2022-05-28

## Effect of *Helicobacter pylori* infection on prognosis of severe acute pancreatitis

Wen-Cheng He, Yong-Gen Zhang, Zhi-Gang Zheng

**Wen-Cheng He, Yong-Gen Zhang, Zhi-Gang Zheng,** Department of Critical Medicine, Pingxiang People's Hospital, Pingxiang 337055, Jiangxi Province, China

**Supported by:** Science and Technology Plan of Jiangxi Provincial Health Commission in 2020, No. 20204373.

**Corresponding author:** Wen-Cheng He, Master, Deputy Chief Physician, Department of Critical Medicine, Pingxiang People's Hospital, No. 8 Wugongshanzhong Avenue, Development Zone, Pingxiang 337055, Jiangxi Province, China. hwc1949@sina.com

**Received:** 2022-04-08
**Revised:** 2022-04-27
**Accepted:** 2022-05-16
**Published online:** 2022-05-28

## Abstract

### *BACKGROUND*

Severe acute pancreatitis progresses rapidly and has a high fatality rate. How to delay its progression and improve its prognosis is a major medical problem at present. In recent years, a number of studies have found that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection affects the occurrence and development of acute pancreatitis, but there are still few studies on whether it affects the prognosis of patients with severe acute pancreatitis.

### *AIM*

To investigate the effect of *H. pylori* infection on the prognosis of severe acute pancreatitis.

### *METHODS*

Patients with severe acute pancreatitis were divided into either an *H. pylori* infection group (group A) or a no *H. pylori* infection group (group B) according to the presence of *H. pylori* antigen or not. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ), bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP), and modified CT severity index (MCTSI) were recorded and compared between the two groups at admission, 96 h after admission, and 2 wk after admission. The incidence of pancreatic infection, length of intensive care unit (ICU) stay, and total length of stay were also compared between the two groups.

### *RESULTS*

APACHE Ⅱ, BISAP, and MCTSI scores were higher in group A than in group B at 2 wk after admission. ICU stay and total length of stay in group A were significantly longer than those in group B.

### *CONCLUSION*

*H. pylori* infection may be one of the factors leading to the progression of severe acute pancreatitis.

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

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Severe acute pancreatitis;

Prognosis

**Citation:** He WC, Zhang YG, Zheng ZG. Effect of *Helicobacter pylori* infection on prognosis of severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(10): 431-435
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/431.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.431

## 摘要

### *背景*

重症急性胰腺炎病情进展快, 病死率高, 如何延缓其病情进展及改善其预后, 是当前医疗的一大难题; 近年来, 多项发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染会影响急性胰腺炎的发生及发展; 然而, 它是否影响重症急性胰腺炎患者的预后, 目前研究尚少.

### *目的*

探讨*H. pylori*幽门螺杆菌感染对重症急性胰腺炎患者预后的影响.

### *方法*

通过检测重症急性胰腺炎患者粪便*H. pylori*抗原, 将患者分为*H. pylori*感染组(A组)及无*H. pylori*感染组(B组), 分别记录并比较两组患者之间在入院时、入院后96 h、入院后2 wk急性生理与慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)、急性胰腺炎严重程度床边指标(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分、改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)之间的差异, 比较两组患者胰腺感染发生率、重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时间、总住院时间、死亡率之间的差异.

### *结果*

A组较B组入院后2 wk APACHEⅡ评分、BISAP评分、MCTSI评分均较高; A组患者ICU住院时间、总住院时间较B组显著长.

### *结论*

*H. pylori*感染可能是导致重症胰腺炎病情进展的因素之一.

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

**关键词:** 幽门螺杆菌; 重症急性胰腺炎; 预后

**核心提要:** 合并幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的重症胰腺炎患者的APACHEⅡ评分、BISAP评分、MCTSI评分均较高, 重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时间、总住院时间更长, *H. pylori*感染明显影响重症胰腺炎患者的病情及预后.

**文献来源:** 贺文成, 张永根, 郑志刚. 幽门螺杆菌感染对重症急性胰腺炎患者预后的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(10): 431-435
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/431.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.431

## 0 引言

重症急性胰腺炎是重症监护室(intensive care unit, ICU)较为常见的危重症之一, 其病情凶险, 进展快, 并发症多且严重, 消耗医疗资源多, 病死率高; 影响其病情进展及预后的因素诸多且复杂, 如何延缓其病情进展及改善其预后, 是当前医疗的一大难题; 本研究通过观察比较合并幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的重症急性胰腺炎患者与未合并*H. pylori*感染的重症胰腺炎患者在其严重程度、ICU住院时间、总住院时间、死亡率等的差异性, 探讨*H. pylori*感染对重症急性胰腺炎患者预后的影响.

## 1 材料和方法

1.1 *材料* 前瞻性收集2018-04/2021-04入住我院重症医学科的符合纳入标准的42例重症胰腺炎患者的病例资料; 病例纳入标准: (1)符合重症急性胰腺炎诊断标准(参考2012年亚特兰大分类标准); (2)年龄>18岁.

剔除标准: (1)患者或其家属不同意进入研究者; (2)拒绝或放弃治疗者; (3)入院时合并影响预后的严重并存症者(如脑血管意外、严重心功能不全、严重呼吸功能不全等).

本研究经萍乡市人民医院伦理委员会审核批准, 患者家属均签署《知情同意书》, 受试者任何时候可以自愿终止参与研究, 不影响其进一步治疗.

1.2 *方法* 患者入ICU后立即完善粪便*H. pylori*抗原检测, 将*H. pylori*抗原阳性者认为合并*H. pylori*感染, 入组A组; 将*H. pylori*抗原阴性者入组B组;剔除不符合要求的病例后, A组16例, B组19例最终纳入研究.

1.3 *观察指标* 分别记录并比较两组患者入院时、入院后96 h、入院后2 wk急性生理与慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)、急性胰腺炎严重程度床边指标(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)评分、改良CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI), 统计两组患者胰腺/胰周感染发生率、ICU住院时间、总住院时间, 并比较其差异性.

1.4 *胰腺/胰周感染的判定* 临床上出现脓毒血症同时CT检查发现胰腺/胰周“气泡征”或者胰腺、胰周细针穿刺抽吸物涂片或培养找到病原菌.

**统计学处理** 采用SPSS 22.0统计软件进行统计分

表 1　两组患者入组前情况比较

| 组别($n$ = 35) | 性别(男/女) | 平均年龄 | APACHE Ⅱ评分 | BISAP评分 | MCTSI |
|---|---|---|---|---|---|
| A组 | 10/6 | 45.9 ± 11.86 | 11.3 ± 3.76 | 3.1 ± 0.41 | 4.1 ± 0.89 |
| B组 | 11/8 | 47.4 ± 12.40 | 10.8 ± 3.13 | 3.0 ± 0.38 | 3.9 ± 0.91 |
| $t$值 | | 0.606 | 0.622 | 0.423 | 0.431 |
| $P$值 | 0.261 | 0.521 | 0.543 | 0.726 | 0.709 |

与A组比较: $P$<0.05, $P$<0.01. APACHE: 急性生理与慢性健康评分; BISAP:急性胰腺炎严重程度床边指标; MCTSI: 改良CT严重指数.

表 2　两组患者入院96 h病情比较

| 组别($n$ = 35) | APACHE Ⅱ评分 | BISAP评分 | MCTSI |
|---|---|---|---|
| A组 | 20.3 ± 3.76 | 4.2 ± 0.68 | 8.5 ± 1.68 |
| B组 | 15.8 ± 3.41[a] | 3.4 ± 0.59 | 7.6 ± 1.47 |
| $t$值 | 2.137 | 1.936 | 1.764 |
| $P$值 | 0.041 | 0.058 | 0.081 |

与A组比较: [a]$P$<0.05, $P$<0.01. APACHE: 急性生理与慢性健康评分; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指标; MCTSI: 改良CT严重指数.

析, 采用方差分析法判断资料的同质性, 计量资料以平均数±标准差(mean±SD)表示, 两样本均数间的比较采用$t$检验; 计数资料之间的比较采用四格表资料的Fisher确切概率法; $P$<0.05认为差异具有显著性.

## 2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者间的年龄无显著性差异, 两组患者入院时APACHE Ⅱ评分、BISAP评分、MCTSI均无显著性差异(表1).

2.2 两组患者入院96 h各指标比较 A组患者入院后96 h APACHE Ⅱ评分较B组显著高, 差异具有显著性($P$<0.05), 而两组患者入院后96 h BISAP评分、MCTSI评分比较无显著差异(表2).

2.3 两组患者入院2 wk各指标比较 A组患者入院后2 wk APACHE Ⅱ评分、BISAP评分、MCTSI评分均较B组显著高, 差异具有显著性(均$P$<0.05)(表3).

2.4 两组患者胰腺感染发生率、死亡率比较 A组患者胰腺感染发生率及死亡率较B组差异无显著性(表4).

2.5 两组患者ICU住院时间、总住院时间比较 A组患者ICU住院时间、总住院时间较B组显著长, 差异具有显著性($P$<0.05)(表4).

## 3 讨论

急性胰腺炎是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应. 病变程度轻重不等, 轻症急性胰腺炎以胰腺水肿为主, 病情常呈自限性, 预后良好; 而少部分患者会进展为重症急性胰腺炎, 表现为胰腺出血坏死, 常继发感染、腹膜炎、休克甚至多脏器功能障碍等, 病死率高. 目前关于急性胰腺炎重症化进展的原因尚不明确, 急性胰腺炎病情演变非常复杂, 是多种机制共同作用的结果, 其影响因素繁多.

*H. pylori*是一种单极、多鞭毛、末端钝圆、螺旋形弯曲的细菌, 是一类生长于胃及十二指肠区域内的革兰阴性微需氧杆菌; 它通过合成黏附素及尿素酶等毒力因子, 可以克服各种不利于定居因素长期寄生于胃粘膜表面; 而通过分泌空泡毒素、热休克蛋白、尿素酶等毒素直接引起胃粘膜损害; 同时它能诱导机体炎症及免疫反应; 随着对它研究的深入, 学者发现它不仅与胃肠道疾病的发生、发展密切相关, 而且与多种胃肠外疾病包括一些心血管系统疾病、肝病、糖尿病、血液系统疾病、神经系统疾病等的发生也密切相关[1].

近年来, 亦有多项研究探讨了*H. pylori*感染与胰腺疾病的相关性, 认为*H. pylori*感染与胰腺癌、慢性胰腺炎等胰腺疾病的发生发展均有一定的相关性[2,3]; *H. pylori*可产生大量的尿素酶, 催化尿素水解为氨、二氧化碳和水, 导致胃液中氨持续升高, 促使胃泌素释放增加, 从而刺激胰腺的分泌功能[4]; 并且发现*H. pylori*分泌的空泡毒素能抑制胰腺腺泡合成及分泌淀粉酶[5]; 一项临床随机对照研究发现根治*H. pylori*感染, 在合并*H. pylori*感染慢性胰腺炎的治疗中具有积极作用[6]. 然而*H. pylori*感染是否亦会影响急性胰腺炎的发生与发展呢?

表 3　两组患者入院2 wk后病情比较

| 组别($n$ = 35) | APACHE Ⅱ评分 | BISAP评分 | MCTSI |
|---|---|---|---|
| A组 | 17.8 ± 3.41 | 3.7 ± 1.07 | 7.7 ± 2.19 |
| B组 | 11.2 ± 2.87[b] | 2.6 ± 0.91[a] | 5.2 ± 2.23[a] |
| $t$值 | 2.812 | 2.173 | 2.407 |
| $P$值 | 0.009 | 0.042 | 0.029 |

与A组比较: [a]$P$<0.05, [b]$P$<0.01. APACHE: 急性生理与慢性健康评分; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指标; MCTSI: 改良CT严重指数.

表 4　两组患者胰腺感染发生率、ICU住院时间、总住院时间及死亡率比较

| 组别($n$ = 35) | 胰腺感染(无/有) | ICU住院时间(d) | 总住院时间(d) | 死亡(无/有) |
|---|---|---|---|---|
| A组 | 11/5 | 13.4 ± 3.82 | 27.3 ± 7.06 | 12/4 |
| B组 | 17/2 | 8.2 ± 3.176[a] | 19.8 ± 6.13[b] | 18/1 |
| $t$值 | | 2.096 | 2.734 | |
| $P$值 | 0.112 | 0.048 | 0.009 | 0.107 |

A组比较: [a]$P$<0.05, [b]$P$<0.01.

学者通过观察一组由缺血再灌注损伤引起的急性胰腺炎的鼠模型胃粘膜感染*H. pylori*对急性胰腺炎病程的影响, 结果提示*H. pylori*感染使胰腺血流减少更明显, 并加剧了胰腺损伤和缺血, 他们认为这是急性胰腺炎胃粘膜*H. pylori*感染对胰腺损伤的证据, 细菌通过释放脂多糖导致白细胞激活, 引起胰腺和系统炎症的级联反应[7]. 然而, 人体感染*H. pylori*后, 可通过释放反应性氧代谢物、激活的粒细胞和巨噬细胞释放致炎细胞因子[TNF、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8等]、PG、PAF、白三烯类、蛋白水解酶、脂肪水解酶等, 它们作用于胰腺微循环, 增加血管通透性, 形成血栓和出血, 从而导致胰腺坏死[8]. 尽管*H. pylori*感染可能并不是引起急性胰腺炎的直接原因, 但它在某种程度上会影响急性胰腺炎的发生及发展, 高胃泌素血症或十二指肠酸化对胰腺的刺激, 连同早期*H. pylori*或其毒素通过胃和十二指肠粘膜转移到胰腺可能是它影响急性胰腺炎发生的潜在机制[9]; 有学者通过对100例的酒精性急性胰腺炎病人的临床观察, 发现合并*H. pylori*感染的酒精性急性胰腺炎患者更容易进展为重症胰腺炎, 且总住院时间更长[10].

本次研究进一步发现了*H. pylori*感染与重症急性胰腺炎的病情发展及预后的密切相关性: (1)随着重症急性胰腺炎患者病情发展, *H. pylori*感染对其病情的影响逐渐凸显: 在发病96 h, 合并*H. pylori*感染的重症急性胰腺炎患者较无*H. pylori*感染的患者APACHE Ⅱ评分显著高, 而到发病2 wk时, 无论是APACHEII评分还是BISAP评分及MCTSI评分均显著高于无H. pylori感染患者, 这充分说明合并*H. pylori*感染的重症急性胰腺炎患者随着病情的发展其病情显著比无*H. pylori*感染的重症胰腺炎患者重, 即*H. pylori*感染会恶化重症急性胰腺炎患者的病情; (2)本次研究还发现, 合并*H. pylori*感染的重症急性胰腺炎其ICU住院时间及总住院时间显著高于无*H. pylori*感染的患者, 这充分说明*H. pylori*感染显著延长了重症急性胰腺炎患者的病程, 并将使其花费更多的医疗资源、人力资源及财力资源; (3)虽然本次研究并未发现两组患者之间在并发胰腺感染及死亡率中的显著性统计学差异, 但两组间在数据上差异很大, 很可能是限于本次研究病例数不够所致, 相信通过更大样本的多中心研究能发现其差异性, 这就说明*H. pylori*感染极有可能会导致重症急性胰腺炎患者的不良预后.

## 4 结论

综上所述, *H. pylori*感染与急性胰腺炎的发生发展具有密切相关性, 它使急性胰腺炎更易重症化, 并会恶化重症急性胰腺炎患者的病情, 延长其病程, 影响重症急性胰腺炎患者的预后.

## 文章亮点

### *实验背景*

重症急性胰腺炎病情进展快, 病死率高, 如何延缓其病情进展及改善其预后, 是当前医疗的一大难题; 近年来, 多项发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染

会影响急性胰腺炎的发生及发展, 其是否影响重症急性胰腺炎患者的预后, 目前研究尚少.

### *实验动机*

探讨*H. pylori*感染对重症急性胰腺炎患者病情及预后的影响, 为重症急性胰腺炎病情进展机制以及治疗提供一条思路.

### *实验目标*

论证*H. pylori*感染对重症胰腺炎患者病情进展及预后的影响.

### *实验方法*

通过前瞻性临床随时对照研究, 比较合并*H. pylori*感染的重症胰腺炎患者与对照组在病程中APACHEⅡ评分、BISAP评分、MCTSI评分各指标的差异性, 评价其对重症胰腺炎病情进展的影响; 比较两者之间重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时间、总住院时间、胰腺感染发生率、死亡率各指标之间的差异性, 评价其对重症胰腺炎患者预后的影响.

### *实验结果*

合并*H. pylori*感染的重症胰腺炎患者病程中APACHEⅡ评分、BISAP评分、MCTSI评分均高于对照组, 其ICU住院时间、总住院时间均高于对照组.

### *实验结论*

*H. pylori*感染会恶化重症急性胰腺炎患者的病情, 延长其病程, 影响重症急性胰腺炎患者的预后.

### *展望前景*

目前对*H. pylori*感染对重症急性胰腺炎患者的影响的研究较少, 需进一步多中心大样本的临床随机对照研究进一步论证; 并且其对重症急性胰腺炎患者病情及预后的影响具体机制有待进一步研究.

## 5 参考文献


1 Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3204-3221 [PMID: 30090002 DOI: 10.3748/wjg.v24.i29.3204]

2 Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol* 2015; 7: 2968-2979 [PMID: 26730276 DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2968]

3 Kumar S, Metz DC, Kaplan DE, Goldberg DS. The association of Helicobacter pylori with pancreatic cancer. *GastroHep* 2020; 2: 157-164 [PMID: 33692655 DOI: 10.1002/ygh2.398]

4 Kunovsky L, Dite P, Jabandziev P, Dolina J, Vaculova J, Blaho M, Bojkova M, Dvorackova J, Uvirova M, Kala Z, Trna J. Helicobacter pylori infection and other bacteria in pancreatic cancer and autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13: 835-844 [PMID: 34457189 DOI: 10.4251/wjgo.v13.i8.835]

5 Takamoto T, Otani T. Vacuolating toxin of Helicobacter pylori inhibits secretagogue-induced amylase secretion from isolated pancreatic acini. *Pancreas* 2001; 22: 220 [PMID: 11249082 DOI: 10.1097/00006676-200103000-00020]

6 Sarsenbaeva AS, Domracheva EV, Rustamov MN. Clinical Relevance Helicobacter Pylori Genotypes in Patients with Chronic Pancreatitis and Concomitant Infections Helicobacter Pylori. *Eksp Klin Gastroenterol* 2016: 22-27 [PMID: 28614641]

7 Warzecha Z, Dembiński A, Ceranowicz P, Dembiński M, Sendur R, Pawlik WW, Konturek SJ. Deleterious effect of Helicobacter pylori infection on the course of acute pancreatitis in rats. *Pancreatology* 2002; 2: 386-395 [PMID: 12138227 DOI: 10.1159/000065086]

8 李伟鹏, 周鸿科, 柏小芬, 刘耀, 朱蓓蓓. 幽门螺杆菌感染与胃肠外疾病关系的研究进展. 广东医学 2016; 37: 1731-1733 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2016.11.038]

9 Signoretti M, Roggiolani R, Stornello C, Delle Fave G, Capurso G. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63: 399-410 [PMID: 28240004 DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02387-X]

10 Pagadala NN, Parija SC, Kate V. Helicobacter pylori in alcohol-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 970-971 [PMID: 25010707 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000135]


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5月28日; 30(10): 436-443

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i10.436

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

文献综述 REVIEW

# 慢性HBV感染不确定期患者的临床治疗现状及展望

陈 阅, 高文康, 舒艳芸, 叶 进

**陈阅, 高文康, 舒艳芸, 叶进,** 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

陈阅, 在读硕士研究生, 研究方向为肝病学.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目, No. 81770582.

**作者贡献分布:** 本综述由陈阅完成; 高文康、舒艳芸协助本文撰写; 叶进审校.

**通讯作者:** 叶进, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. yejin8688@sina.com

**收稿日期:** 2022–02–28
**修回日期:** 2022–04–27
**接受日期:** 2022–05–16
**在线出版日期:** 2022–05–28

## Clinical treatment of chronic hepatitis B virus infection in indeterminate phase: Current status and future prospects

Yue Chen, Wen-Kang Gao, Yan-Yun Shu, Jin Ye

**Yue Chen, Wen-Kang Gao, Yan-Yun Shu, Jin Ye,** Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81770582.

**Corresponding author:** Jin Ye, Professor, Chief Physician, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. yejin8688@sina.com

**Received:** 2022-02-28
**Revised:** 2022-04-27
**Accepted:** 2022-05-16
**Published online:** 2022-05-28

## Abstract

The natural history of chronic hepatitis B virus (HBV) infection is usually divided into four stages: Immune tolerant phase (IT), hepatitis B e antigen (HBeAg) positive chronic hepatitis B (CHB) (*i.e.*, immune clearance phase), immune control (IC) phase, and HBeAg negative CHB (*i.e.*, reactivation phase). Patients whose HBeAg, alanine aminotransferase (ALT), HBV DNA, and hepatic histopathology fall into an indeterminate phase are divided into the following four groups: (1) Indeterminate phase related to IT: HBV DNA < $10^6$ IU/mL or significant inflammation and fibrosis, while other indicators are in line with IT; (2) Indeterminate phase related to HBeAg positive CHB: HBV DNA < 2 × $10^4$ IU/mL or ALT 1-2 times the upper limit of normal (ULN), while the rest indicators are consistent with HBeAg positive CHB; (3) Indeterminate phase related to IC: HBV DNA > 2 × $10^3$ IU/mL or significant inflammation and fibrosis, while other indicators meet IC; and (4) Indeterminate phase related to HBeAg negative CHB: HBV DNA < 2 × $10^3$ IU/mL or ALT 1-2 ULN, while the remaining indicators are in accordance with HBeAg negative CHB. In China, it is estimated that about 70 million people have chronic HBV infection, of which about 20-30 million are CHB patients. The percentage of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma caused by HBV infection is 77% and 84%, respectively. Chronic HBV infection brings severe burden to people's life and health as well as the national health care system. Although existing guidelines recommend dynamic monitoring of serum ALT and HBV DNA levels and assessment of liver histology of indeterminate zone, whether to initiate antiviral therapy in these patients remains controversial. This review mainly introduces the clinical treatment status of CHB patients in IC and indeterminate phase related to IC, and the future prospects of antiviral treatment for these patients.

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

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Immune control phase; Indeterminate phase; Antiviral therapy

**Citation:** Chen Y, Gao WK, Shu YY, Ye J. Clinical treatment of chronic hepatitis B virus infection in indeterminate phase: Current status and future prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(10): 436-443
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/436.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.436

## 摘要

慢性乙型肝炎病毒(chronic hepatitis B virus, HBV)感染的自然病程通常分为4个阶段: 免疫耐受期、乙肝e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性慢性乙型肝炎(chronic Hepatitis B, CHB)(即免疫清除期)、免疫控制期、HBeAg阴性CHB(即再活动期). 根据HBeAg、乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV deoxyribonucleic acid, HBV DNA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和肝脏组织学表现, 将不适合上述任何一个阶段的不确定期患者分为以下四组: (1)免疫耐受期相关不确定期: 其余指标符合免疫耐受期, 但HBV DNA<$10^6$ IU/mL或肝脏有显著炎症和纤维化; (2)免疫清除期相关不确定期: 其余指标符合免疫清除期, 但HBV DNA<$2\times10^4$ IU/mL或ALT 1-2倍正常值上限(the upper limits of normal, ULN); (3)免疫控制期相关不确定期: 其余指标符合免疫控制期, 但HBV DNA>$2\times10^3$ IU/mL或有显著炎症和纤维化; (4)再活动期相关不确定期: 其余指标符合再活动期, 但HBV DNA<$2\times10^3$ IU/mL或ALT 1-2 ULN. 据统计我国约有7000万人感染了慢性HBV, 其中约有2000-3000万是CHB患者. 此外我国肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中, 由HBV感染引起的比例分别为77%和84%. 慢性HBV感染严重威胁着人民的生命健康并给国家医疗卫生体系带来沉重的经济负担. 虽然现有指南建议动态监测这部分不确定期患者血清ALT和HBV DNA水平并评估肝脏组织学, 但是否对这部分患者进行抗病毒治疗仍存有争议. 本文主要介绍了CHB免疫控制期及与其相关不确定期患者的临床治疗现状, 和对这部分患者进行抗病毒治疗的展望.

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

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 免疫控制期; 不确定期; 抗病毒治疗

**核心提要:** 慢性乙型肝炎病毒(chronic hepatitis B virus, HBV)感染中免疫控制期不确定期患者存在疾病进展, 肝硬化、肝癌的发生风险较高, 抗病毒治疗能够明显改善和预防肝脏病理不良预后, 调整启动抗病毒的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)阈值和进一步扩大抗病毒治疗指征是一种趋势.

**文献来源:** 陈阅, 高文康, 舒艳芸, 叶进. 慢性HBV感染不确定期患者的临床治疗现状及展望. 世界华人消化杂志 2022; 30(10): 436-443
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/436.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.436

## 0 引言

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是影响世界公共卫生的重大问题. 根据世界卫生组织的报告, 2015年全球约有2.57亿人(占全球人口的3.5%)长期感染HBV, 乙肝表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)的全球流行率约为3.9%[1], 其中每年约有100万人死于HBV相关并发症, 而因肝硬化、肝癌死亡的患者约占为90%[2,3]. 据估计, 目前中国一般人群中HBsAg的患病率为5%-6%, 约有7000万人感染了慢性HBV, 其中约有2000-3000万是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者. 此外, 我国确诊的肝硬化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的患者, 由HBV感染所致者分别占据77%及84%[3]. 尽管在过去的三十年, 我国乙肝疫苗高接种率在抑制HBV的传播中起到了很大的作用, 但目前的一线抗病毒治疗药物-长效干扰素和核苷(酸)类似物都不能直接清除肝细胞核内的共价闭合环状脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA), 因此要完全消除慢性HBV感染对全球生命健康的威胁, 仍然是一个巨大的挑战[4]. 虽然我国《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》[3]和《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见(2022年版)》[5]更新了抗病毒治疗指征, 但临床上仍有一部分患者尚未纳入现有指南抗病毒指征, 并且在长期的随访过程中进展为肝硬化、肝癌.

## 1 慢性乙型肝炎自然病程分期

慢性HBV感染是指血清HBsAg阳性和(或)HBV DNA阳性6 mo以上, CHB是指由慢性HBV感染引起的肝脏炎症性疾病. 根据HBV、肝细胞和患者免疫系统之间相互作用的动态状态, 慢性HBV感染的自然病程通常为免疫耐受期(亦称慢性HBV携带状态)、免疫清除期[亦称乙肝e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阳性CHB]、免疫控制期(亦称非活动性HBsAg携带状态)和再活动期(亦称HBeAg阴性CHB)四个阶段. 分期标准基于以下标记物: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT), HBV DNA、HBeAg, HBsAg以及疾病活动情况[3,6]. 2018年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)将CHB诊断标准定义为HBsAg阳性大于6 mo, 血清HBV DNA从不可测至大于$10^7$ IU/mL不等, ALT和(或)天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平持续正常或升高, 肝活检表现为伴不同程度的慢性肝脏坏死性炎症和(或)纤维化.

同时将CHB的自然病程命名为: 免疫耐受期、HBeAg阳性CHB期、非活动性CHB、HBeAg阴性CHB期[7]. 2017年欧洲肝病研究学会(European Association for the Study of the liver, EASL)增加了一个分期-隐匿性HBV感染(HBsAg阴性阶段), 此外基于“慢性”的两个主要特征-感染或肝炎, 同时根据HBeAg的状态、HBV DNA水平、ALT值, 将乙肝自然病程定义为以下五个阶段: HBeAg阳性的慢性HBV感染、HBeAg阳性的CHB、HBeAg阴性的慢性HBV感染、HBeAg阴性的CHB以及隐匿性HBV感染[8].

对慢性HBV感染自然史的研究发现, 母婴垂直传播或幼年期感染HBV后, 绝大多数感染者会出现免疫耐受, 即ALT正常、HBeAg阳性、HBV DNA持续高水平, 无明显坏死性炎症和肝纤维化. 随着时间的推移, 这种免疫耐受状态会自发地完全或不完全被打破而出现免疫清除, 伴肝组织炎症、免疫损伤, 导致疾病逐渐进展, 甚至进展或隐匿进展为肝硬化或肝细胞癌. 目前AASLD、EASL等地区指南均建议对HBeAg阳性CHB期、HBeAg阴性CHB期患者进行抗病毒治疗, 以降低肝硬化和肝癌的发病率; 而对HBeAg阳性和HBeAg阴性的慢性HBV感染期患者, 未建议直接抗病毒治疗, 建议长期随访, 定期监测ALT、HBV DNA水平, 必要时行肝活检[7,8].

## 2 不属于传统分期的不确定期患者

2.1 *不确定期定义* 值得注意的是, 一部分患者不属于上述任何一个分期. 2017年EASL指出, 慢性HBV感染是一种动态变化的疾病, 即使对HBeAg、ALT、HBV DNA进行连续检测, 也存在一些慢性HBV感染患者处于不属于任何一个常见分期的灰区(grey area)[8]. 庄辉院士提议将这种情况称为不确定期, 是否需要治疗需要个性化管理[9]. 近年来关于慢性HBV感染不确定期的讨论也越来越多.

在一项CHB研究的队列中, 36.6%的患者处于不确定期[10]. 对1390名CHB患者进行的研究显示, 近38%的患者不属于慢性HBV感染的四期, 并被视为不确定期患者[11]. 最近一项大型研究也显示, 在未经治疗的CHB患者中, 有36.08%处于非活动期, 只有4.9%为HBeAg阳性慢性HBV感染, 有27.88%不属于常见的四种免疫状态, 被认为是不确定期, 需定期监测ALT、HBV DNA或肝组织活检[12]. 来自美国和台湾的报道, 3366名未经治疗的非肝硬化CHB患者的队列中, 38.7%的患者处于不确定期, 这些患者在第10年时仍有52.7%处于不确定期, 21.7%出现免疫活性[13]. 一项来自非洲的队列研究发现, 120名未接受治疗慢性HBV感染的个体中, 2.5%被归类为免疫耐受期, 11.7%患者为免疫活性CHB, 35.6%为免疫控制期患者, 而46.7%处于不确定期, 需要临床随访[14]. 对2006年至2013年1598名慢性HBV感染的队列研究也发现, 886名(55%)患者处于不确定期[15]. 以上研究表明, 慢性HBV感染不确定期患者的占比不等, 一般在20%-50%左右, 这对目前慢性乙型肝炎自然病程分期提出了挑战.

慢性乙型肝炎自然病程分期受到患者HBV DNA、ALT、HBeAg状态以及肝脏组织学的严格限定, 而上述指标容易受到机体免疫状态、合并其他慢性肝病(如非酒精性脂肪性肝病)、检测精度、实验误差等多方面因素影响, 但凡出现某一项检测结果的异常, 便有可能无法纳入分期, 所以目前提出“不确定期”是很有必要的, 学术界展开了广泛讨论. 2021年, 庄辉院士发表的《不确定期慢性乙型肝炎应否治疗?》[9]一文中, 将不确定期CHB定义为: 初治慢性HBV感染者随访1年, 其乙肝DNA和ALT模式不同于4个传统慢性HBV感染分期, 同时参考2018年AASLD指南[7], 将不属于任何一个常见分期的不确定期患者分为以下四组: (1)免疫耐受期相关不确定期: 其余指标符合免疫耐受期, 但HBV DNA<$10^6$ IU/mL或肝脏有显著炎症和纤维化; (2)免疫清除期相关不确定期: 其余指标符合免疫清除期, 但HBV DNA<$2\times10^4$ IU/mL或ALT 1-2倍正常值上限(the upper limits of normal, ULN); (3)免疫控制期相关不确定期: 其余指标符合免疫控制期, 但HBV DNA>$2\times10^3$ IU/mL或有显著炎症和纤维化; (4)再活动期相关不确定期: 其余指标符合再活动期, 但HBV DNA<$2\times10^3$ IU/mL或ALT 1-2 ULN. (图1).

2.2 *不确定期患者存在疾病进展* 研究发现[13], 不确定期CHB患者的肝癌风险是非活动性患者的14倍. 一项来自南京鼓楼医院的报道, 767例不确定期患者中, 使用APRI和FIB-4评分发现77例(10.0%)患者有进展性疾病[12]. 另一项回顾性研究中[16], 将未经治疗、HBV DNA持续>2000 IU/mL, 而其他指标不符合2018 AASLD抗病毒要求的这部分患者定义为轻微活性CHB, 在平均75.1 mo的随访中发现这部分患者肝癌发生率明显大于免疫控制期. 以上数据表明, 在慢性HBV感染的自然病程中的这部分未经治疗的不确定期患者存在疾病进展, 而抗病毒治疗能够改善预后, 减少肝癌发生率. 目前, 由于不确定期患者的肝组织损伤程度和长期预后尚不明确, 国际上, 对于这部分患者是否启动抗病毒治疗仍无明确意见, 需要更多研究来评估抗病毒治疗的成本效益, 为不确定期患者的治疗和管理提供更加完善的指导.

研究发现在不确定期患者中, 免疫耐受期、HBeAg阳性CHB、免疫控制期、HBeAg阴性CHB相关的不确定期患者分别占13.92%、7.79%、24.73%、53.56%[12]. 其中, HBeAg阳性(免疫清除期)或阴性CHB(再活动期)相关的不确定期, 符合我国2019年版本慢乙肝防治指南推

荐意见6: 血清HBV DNA阳性、ALT持续异常(>ULN)且排除其他原因所致者, 建议抗病毒治疗[3], 因此本文不再讨论. 2021年庄辉院士等专家在《临床肝胆病杂志》所设专栏中, 对慢性HBV感染免疫耐受期应否进行抗病毒治疗进行了深入讨论, 同时建议扩大对免疫耐受期CHB的治疗, 并开展相关研究, 以提供更多的循证医学证据[7,8,17]. 而免疫控制期及与其相关的不确定期是否需要抗病毒治疗暂未被指南涵盖, 目前相关研究较少, 因此本文将重点讨论.

## 3 免疫控制期

3.1 免疫控制期的定义 2019版中国慢乙肝防治指南对免疫控制期定义如下: HBeAg阴性, HBV DNA<2000 IU/mL, HBsAg一般为低水平(<1000 IU/mL), ALT水平持续正常, 没有或仅有轻微肝脏损伤的慢性HBV感染[3]. 在免疫控制期患者中, 肝脏损伤并不常见, 目前AASLD、亚太肝脏研究协会, 对于ALT正常且HBV DNA<2000 IU/mL的HBeAg阴性患者, 未主张抗病毒治疗, 建议定期监测HBV DNA和ALT水平, 至少一年时间, 或进行肝活检[7,18].

3.2 免疫控制期患者的治疗现状 2021年我国对4759名初治的CHB患者研究显示, 大约有36.08%的患者可以归于免疫控制期[12]. 既往观念认为该期患者病毒处于低复制水平, 肝脏一般没有显著的炎症或纤维化, 疾病进展速度缓慢. 但最近的一些研究结果显示, HBeAg阴性、ALT水平持续正常的患者, 即使是病毒载量较低(HBV DNA<2000 IU/mL), 仍有30%-50%可能存在显著肝脏组织学改变, 甚至发生肝硬化和肝细胞癌[19-23]. 这意味着传统意义上的“免疫控制期”可能存在活动性肝病, 仅用ALT和HBV DNA水平来定义HBeAg阴性慢性HBV感染, 可能会遗漏部分具有显著肝脏组织学改变的不确定期患者[24]. 虽然肝活检被认为是评估肝组织病理学的金标准[25], 然而在临床上, 由于肝脏组织学的动态改变以及反复肝活检的风险和成本等原因, 定期进行肝活检难以实现[26].

最近的研究表明, 免疫控制期的患者也可以达到较高的病毒学应答. 一项对123名HBeAg阴性的ALT正常或轻度升高的慢性HBV感染患者进行肝活检的研究中发现, 51.19%的患者G≥2和/或S≥2, 对这部分患者进行抗病毒治疗, 72 wk时病毒学应答率为90.7%, 同时肝活检发现, 抗病毒治疗也有效地改善了患者的肝纤维化、肝硬化程度[27]. 另外, 在一项使用聚乙二醇干扰素联合阿德福韦酯治疗免疫控制期患者的前瞻性队列研究中发现, 96 wk时HBsAg清除率和血清转换率分别达到45.2%和38.5%, 明显高于未经治疗组, 且安全性良好[28]. 我们团队使用富马酸丙酚替诺福韦对免疫控制期患者进行抗病毒治疗, 结果显示疗效十分显著, 12 wk的病毒学应答率甚至达到了100%[29]. 目前, 免疫控制期患者抗病毒治疗的数据有限, 但考虑到HBV DNA的存在会增加肝硬化和肝癌的风险, 而抑制乙肝病毒可以改善远期预后, 降低肝病相关不良事件的发生率. 2017年EASL建议HBeAg阴性慢性HBV感染合并肝硬化或肝癌家族史, 或有肝外表现时可进行抗病毒治疗[8]. 我国2022年《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》[5]建议, 对于血清HBV DNA阳性者, 无论ALT水平高低, 将有乙型肝炎肝硬化或HCC家族史, 年龄>30岁作为独立的抗病毒指征(表1). 当前考虑到免疫控制期患者仍存在疾病进展的可能, 国内外指南对该期的抗病毒指征已有不断放宽的趋势, 但仍有一定数量的患者在治疗指征之外, 这部分人群的自然预后以及抗病毒疗效受到了愈来愈多地关注.

## 4 免疫控制期相关不确定期

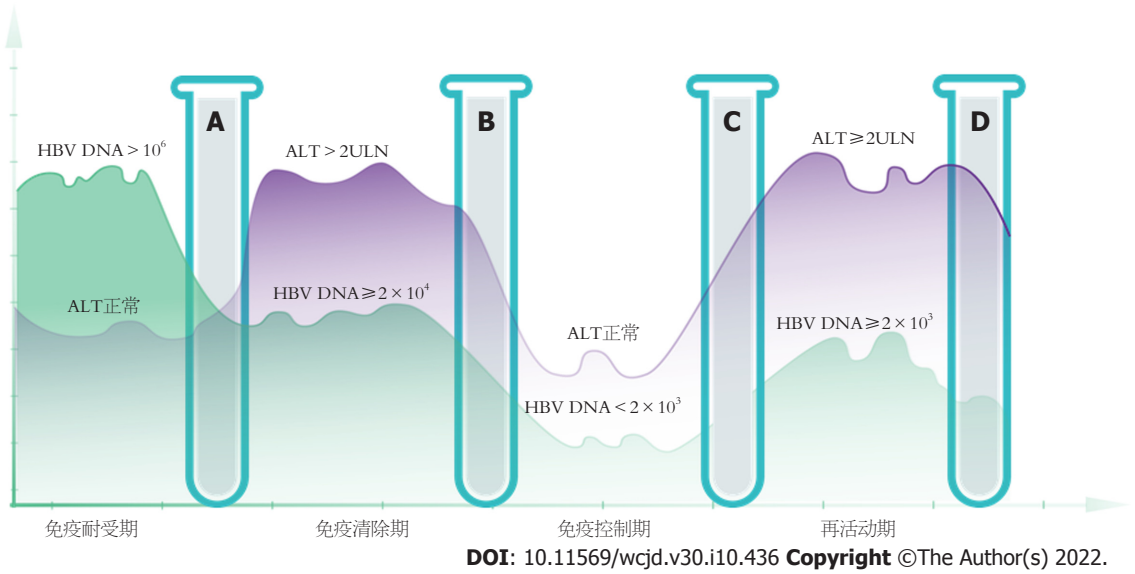
4.1 免疫控制期相关不确定期定义 2017年EASL指出部分免疫控制期患者的HBV DNA水平可能在2000 IU/mL-20000 IU/mL之间波动[8]. 另外, 2018年AASLD也指出, 在对HBeAg阴性患者的动态监测中发现, 有一部分患者HBV DNA、ALT介于免疫控制期和HBeAg阴性CHB之间的灰区[7]. 这表明存在与免疫控制期相关的不确定期: HBeAg阴性, ALT<ULN, HBV DNA>2000 IU/mL(通常<20000 IU/mL)和(或)伴有轻微的肝脏炎症或肝纤维化. 在分类上, 他们既不符合免疫控制期, 也不符合传统的其他三期诊断标准, 本文中将其统称为免疫控制期相关的不确定期. 这部分人群具有免疫控制期患者的大部分特点, 但主要区别在于其HBV DNA>2000 IU/mL和(或)伴有肝脏显著炎症及纤维化. 目前已经发现ALT>20 U/L, HBV DNA>2000 IU/mL为免疫控制期患者肝脏炎症和纤维化的独立预测因子[22]. 为改善不确定期患者不良临床预后, 这部分患者是否进行需要抗病毒治疗值得进一步讨论.

4.2 免疫控制期相关的不确定期不建议抗病毒的理由 有学者对处于免疫控制期及与其相关不确定期的287名患者中位随访8.2年, 其中不确定期患者中仅18例(6.3%)出现HBeAg阴性CHB, 没有患者出现肝硬化或进展性肝纤维化, 其中1名感染了C型基因型的亚洲不确定期患者在没有肝硬化的情况下发生了肝癌[30]. 另一项对246名持续ALT<40 U/L, HBeAg阴性HBV DNA≤20000 IU/mL的患者进行肝活检的研究发现, 10%的患者存在轻度及轻度以上的肝脏坏死性炎症活动, 8%的患者有轻度及轻度以上的肝纤维化, 无肝硬化患者[31]. 在一项长

表 1 免疫控制期定义及管理意见

| | AASLD(2018) | EASL(2017) | APASL(2015) | 中国(2019、2022) |
|---|---|---|---|---|
| 免疫控制期 | 非活动性CHB | HBeAg阴性慢性HBV感染 | 低复制慢性HBV感染 | 非活动性HBsAg携带状态 |
| HBsAg(IU/mL) | 阳性, > 6 mo | < 1000 | 阳性, > 6 mo | < 1000 |
| HBV DNA(IU/mL) | < 2000 | < 2000, 部分2000–20000 | < 2000 | < 2000 |
| ALT | 持续正常<br>男: 35U/L<br>女: 25U/L | 正常<br>男: 40U/L<br>女: 40U/L | 持续正常<br>男: 40U/L<br>女: 40U/L | 正常<br>男: 40U/L<br>女: 40U/L |
| 肝脏组织学 | 无或仅有轻度炎症, 可有不同程度纤维化 | 无显著肝脏炎症 | 无显著肝脏炎症 | 无或仅有轻度炎症, 可有不同程度纤维化 |
| 管理意见 | 在第一年中, 对ALT、HBV DNA每3 mo进行监测; 以后每6到12 mo对ALT、HBV DNA进行监测 | 有HCC或肝硬化家族史以及肝外表现的患者, 即使不符合典型治疗指征, 也可以进行治疗.<br>(1)HBeAg阴性慢性HBV感染, ALT < ULN,血清HBV DNA < 2000 IU/mL每6–12 mo随访一次;<br>(2)HBV DNA≥2000 IU/mL应在第一年每3 mo随访一次, 之后每6 mo随访一次 | (1)无创性评估纤维化, 每3–6 mo监测一次ALT和/或每6–12 mo监测一次DNA;<br>(2)如果无创性检查显示明显纤维化, ALT升高, 年龄 > 35岁或有肝癌或肝硬化家族史, 则进行肝活检;<br>(3)肝活检提示如果中度至重度炎症或严重纤维化, 则进行治疗 | HBV DNA阳性, 无论ALT水平高低, 存在下列情况建议抗病毒: 有乙型肝炎肝硬化或乙型肝炎肝癌家族史; 年龄 > 30岁; 无创指标或肝组织学检查, 提示肝脏存在明显炎症(G≥2)或纤维化(F≥2); 有HBV相关的肝外表现(肾小球肾炎、血管炎、结节性多动脉炎、周围神经病变等) |

AASLD: 美国肝病研究学会; EASL: 欧洲肝病研究学会; APASL: 亚太肝病研究协会; CHB: 慢性乙型肝炎; HBeAg: 乙肝e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒; DNA: 脱氧核糖核酸; HBsAg: 乙肝表面抗原; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; HCC: 肝细胞癌; ULN: 正常值上限.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i10.436 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1 慢性HBV感染“不确定期”**. A: 免疫耐受期相关不确定期: 其余指标符合免疫耐受期, 但HBV DNA < $10^6$ IU/mL或肝脏有显著炎症和纤维化; B: 免疫清除期相关不确定期: 其余指标符合免疫清除期, 但HBV DNA < $2\times10^4$ IU/mL或ALT 1 ULN −2 ULN; C: 免疫控制期相关不确定期: 其余指标符合免疫控制期, 但HBV DNA > $2\times10^3$ IU/mL或有显著炎症和纤维化; D: 再活动期相关不确定期: 其余指标符合再活动期, 但HBV DNA < $2\times10^3$ IU/mL或ALT 1 ULN−2 ULN. HBV: 慢性乙型肝炎病毒; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; ULN: 正常值上限.

期前瞻性随访研究中发现, 免疫控制期不确定期患者预后良好, 五年内有54.3%的患者仍处于此期, 43.5%的患者转变为免疫控制期, 仅2.2%的患者转变为HBeAg阴性CHB[32].

基于以上研究, 部分学者认为处于免疫控制期相关的不确定期患者, 机体内病毒处于低复制水平, 一般无活动性肝炎, 疾病一般无进展, 不良事件发生率低; 此外由于长期口服抗病毒药物带来的经济负担, 以及药物可

能存在的耐药风险及毒副作用, 不推荐抗病毒治疗, 而是定期随访.

4.3 免疫控制期相关的不确定期抗病毒理由

4.3.1 不确定期患者的免疫状态: 传统观念认为, 不确定期患者不具有免疫活性, 不需要抗病毒治疗. 然而一项对慢性HBV感染中自然杀伤细胞抗病毒能力的研究表明, 由HBeAg、ALT、HBV DNA定义的不确定期并不能准确反映真正的免疫状态. 事实上, 不确定期患者自然杀伤细胞仍保留着免疫功能, 并且他们对抗病毒治疗的反应可能与免疫活性CHB相似. 这表明, 早期启动不确定期患者的抗病毒治疗或许能够诱导真正的免疫控制, 避免不良预后[33].

4.3.2 免疫控制期相关的不确定期存在疾病进展: 越来越多的研究表明[34,35], 高水平的HBV DNA与肝硬化、肝细胞癌发生风险相关. 根据我国指南[3], HBV DNA<2000 IU/mL是区分HBeAg阴性CHB患者处于非活动期的一个重要指标. 有报道[15], 在2006-2013间对慢性HBV感染的大型队列研究中发现不确定期中有9%的患者会进展为肝硬化. 一项回顾性研究中发现[22], 2009年至2018年间接受肝活检的327例HBeAg阴性, 正常ALT(≤ULN, 40 U/L), HBV DNA≥2000 IU/mL组发生肝坏死性炎症(≥G2)和纤维化(≥F2)的比例显著高于HBV DNA<2000 IU/mL的患者. 另一项研究也发现在HBeAg阴性, ALT正常(≤ULN, 40 U/L)慢性HBV感染患者中, 2000≤HBV DNA≤20000 IU/mL比HBV DNA<2000 IU/mL的患者进展为晚期肝病(≥F2)的比例更高[36]. 以上数据表明与免疫控制期相关的不确定期患者其疾病进展的风险相比于真正的免疫控制期患者更高, 更应该引起我们的关注.

4.3.3 免疫控制期相关的不确定期抗病毒效果明显: 研究发现[23], HBeAg阴性, ALT正常(<ULN, 40U/L)和HBV DNA≥2000 IU/mL的未经治疗患者发生肝癌和死亡/移植的危险性显著高于接受治疗的HBeAg阴性, ALT>2 ULN, HBV DNA≥2000 IU/mL的活动期患者. 一项来自美国和台湾大型临床和社区研究发现, 无论HBeAg、ALT如何, 当HBV DNA≥2000 mL/IU时, 抗病毒治疗能降低约77%的肝癌发生风险[37]. 在一项5414名HBeAg阴性慢性HBV感染的回顾性队列研究中发现, 未经治疗的HBeAg阴性、ALT无明显升高, HBV DNA>2000 IU/mL的患者肝癌、肝移植/死亡发生风险分别是使用口服核苷(酸)类似物治疗的再激活期患者1.76倍和2.14倍[23]. 这些研究结果表明HBeAg阴性的慢性HBV感染患者, 根据血清HBV DNA水平, 在ALT升高之前进行早期抗病毒干预, 可以有效预防肝癌和肝移植/死亡的发生. 我们团队最近对ALT正常, HBV DNA>2000 IU/mL, 大多为HBeAg阴性患者的研究表明[29], 富马酸丙酚替诺福韦抗病毒治疗24 wk后的完全病毒学应答率高达94.4%. 因此, 我们不仅要根据HBV DNA和ALT水平对疾病活动进行持续的评估, 还要注意潜在的肝组织损伤可能[15]. 同时, 根据我国最新版《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》(2022年), 不确定期CHB疾病进展的风险仍然较高, 应积极对这部分患者进行抗病毒治疗[5]. 虽然进一步扩大抗病毒指征是目前管理和治疗慢性CHB患者的趋势, 目前仍需要大量相关研究为免疫控制期及与其相关的不确定期患者的治疗提供更多的循证医学证据.

## 5 启动抗病毒治疗的ALT阈值是否需要下调?

使用不同指南定义的ALT正常值上限对慢性HBV感染患者免疫状态的分期存在影响, 下调ALT正常值上限会进一步增加免疫控制期相关不确定期的人群抗病毒治疗, 如何定义启动抗病毒治疗的ALT阈值目前仍存在一些争议[11,38]. 一项对153名慢性HBV感染研究发现, ALT ULN定为40 U/L时不确定期患者所占比例为36.6%, 而ALT ULN调整下降至男性30 U/L、女性19 U/L时, 28.1%的患者出现分期变化, 其中72.1%(31/43人)的患者从免疫耐受期不确定期转变为免疫清除期和再激活期, 这提示下调ALT阈值在确定需要抗病毒治疗方面更为敏感[10].

大约五分之一的ALT≤40 U/L 的CHB患者可能有明显的肝纤维化[39]. 一项回顾性研究发现, 70.8%的初治慢性乙型肝炎合并肝癌患者为HBeAg阴性患者, 超过20.0%的患者HBV DNA水平较低, ALT水平正常[40]. 也有研究发现HBeAg阴性, ALT正常 (≤ULN, 40 U/L)的患者中, ALT(>20 U/L)组发生显著肝纤维化的患者明显高于ALT(≤20U/L)组[22]. 另外一项研究发现ALT为0.5-1.0 ULN的CHB患者发生肝脏组织显著改变(HAI(炎症)≥4分, Ishak(纤维化)≥F3)的人数明显多于ALT≤0.5 ULN的患者, 分别为40.0%和16.6%[41]. 在192名接受肝活检的慢性HBV感染的队列研究也发现, ALT持续正常的(<ULN, 40 U/L)患者中有37%的人存在显著的肝脏炎症或纤维化. 进一步的研究发现, ALT高正常组(26 U/L-40 U/L)的显著纤维化、炎症分别是低正常组(≤25 U/L)的5倍和2倍[38].

以上研究均表明ALT较高的患者相较ALT较低的患者疾病进展的风险更大, 临床启动抗病毒治疗的ALT阈值需要进一步评估和调整. 我们最近的研究观察到富马酸丙酚替诺福韦对ALT<40 U/L的慢性HBV感染患者具有明显疗效[29]. 我国《ALT持续正常的慢性HBV感染者诊疗专家共识》和《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》指出对于血清 HBV DNA阳性, ALT持续高于治疗阈值(男性30 U/L、女性19 U/L), 1年内连续随访3次以上, 每次至少间隔3 mo, 且排除其他原因所致

者, 建议抗病毒治疗[5,42]. 综上, 下调启动抗病毒治疗的ALT阈值, 能够扩大抗乙肝病毒人群, 减少慢性HBV感染患者的肝病相关风险.

## 6 总结

慢性HBV感染自然病程通常分为免疫耐受期、免疫清除期、免疫控制期、再活动期. 然而, 一部分患者不属于上述任何一个分期, 被定义为不确定期, 存在疾病进展的可能. 研究发现, 免疫控制期及与其相关的不确定期仍有发生肝硬化和肝癌的风险. 传统意义上的“非活动性携带者”并非全部处于真的免疫控制状态, 即使ALT正常、HBV DNA<2000 IU/mL仍然有可能存在肝炎活动, 故积极推荐行肝活检, 对于有明显肝脏组织改变(G≥2和/或S≥2)的患者进行抗病毒治疗. 目前的研究表明, 与免疫控制期相关不确定期的患者疾病进展较免疫控制期患者更加显著, 使用抗病毒药物对这部分不确定期患者是安全而有效的, 及早抗病毒治疗能够减少肝硬化、肝癌发生的风险, 改善患者的预后. 另外, 通过降低抗病毒治疗的ALT阈值, 扩大抗病毒的慢性HBV感染人群, 同样能够达到这一目的. 综上所述, 扩大抗病毒适应症是一种趋势, 然而, 目前关于免疫控制期及与其相关不确定期的抗病毒治疗研究较少, 需要更多的研究为进一步扩大抗病毒治疗提供循证医学证据.

## 7 参考文献


1 Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 383-403 [PMID: 29599078 DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6]
2 WHO. Hepatitis B. 2021. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
3 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2648-2669 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007]
4 Liu J, Liang W, Jing W, Liu M. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China. *Bull World Health Organ* 2019; 97: 230-238 [PMID: 30992636 DOI: 10.2471/BLT.18.219469]
5 Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. [Expert opinion on expanding anti-HBV treatment for chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2022; 30: 131-136 [PMID: 35359064 DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060]
6 Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 100-107 [PMID: 19207972 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01941.x]
7 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
8 European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
9 庄辉. 不确定期慢性乙型肝炎应否治疗? 临床肝胆病杂志 2021; 37: 2033-2036 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.007]
10 Hsu YN, Pan CQ, Abbasi A, Xia V, Bansal R, Hu KQ. Clinical presentation and disease phases of chronic hepatitis B using conventional versus modified ALT criteria in Asian Americans. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 865-871 [PMID: 24519522 DOI: 10.1007/s10620-014-3054-1]
11 Di Bisceglie AM, Lombardero M, Teckman J, Roberts L, Janssen HL, Belle SH, Hoofnagle JH; Hepatitis B Research Network (HBRN). Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers. *J Viral Hepat* 2017; 24: 320-329 [PMID: 27917600 DOI: 10.1111/jvh.12643]
12 Yao K, Liu J, Wang J, Yan X, Xia J, Yang Y, Wu W, Liu Y, Chen Y, Zhang Z, Li J, Huang R, Wu C. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *J Viral Hepat* 2021; 28: 1025-1033 [PMID: 33797145 DOI: 10.1111/jvh.13511]
13 Huang DQ, Li X, Le MH, Le AK, Yeo YH, Trinh HN, Zhang J, Li J, Wong C, Wong C, Cheung RC, Yang HI, Nguyen MH. Natural History and Hepatocellular Carcinoma Risk in Untreated Chronic Hepatitis B Patients With Indeterminate Phase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 33465482 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.019]
14 Vinikoor MJ, Sinkala E, Kanunga A, Muchimba M, Nsokolo B, Chilengi R, Wandeler G, Mulenga J, Chisenga T, Bhattacharya D, Saag MS, Foster G, Fried MW, Kelly P. Chronic hepatitis B virus monoinfection at a university hospital in Zambia. *World J Hepatol* 2018; 10: 622-628 [PMID: 30310540 DOI: 10.4254/wjh.v10.i9.622]
15 Spradling PR, Xing J, Rupp LB, Moorman AC, Gordon SC, Teshale ET, Lu M, Boscarino JA, Schmidt MA, Trinacty CM, Holmberg SD; Chronic Hepatitis Cohort Study Investigators. Distribution of disease phase, treatment prescription and severe liver disease among 1598 patients with chronic hepatitis B in the Chronic Hepatitis Cohort Study, 2006-2013. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1080-1089 [PMID: 27640985 DOI: 10.1111/apt.13802]
16 Lee HW, Kim SU, Baatarkhuu O, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Kim BK. Progression of Untreated Minimally Active Chronic HBV Infection Compared to Inactive Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2808-2810.e2 [PMID: 30639778 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.01.002]
17 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-283 [PMID: 26566064 DOI: 10.1002/hep.28156]
18 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98 [PMID: 26563120 DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4]
19 Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1693-1699 [PMID: 19455130 DOI: 10.1038/ajg.2009.187]
20 Wang H, Ru GQ, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ. Histologic Disease in Chinese Chronic Hepatitis B Patients With Low Viral Loads and Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 790-796 [PMID: 27182648 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000544]
21 Liao B, Wang Z, Lin S, Xu Y, Yi J, Xu M, Huang Z, Zhou Y, Zhang F, Hou J. Significant fibrosis is not rare in Chinese chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT. *PLoS One* 2013; 8: e78672 [PMID: 24205292 DOI: 10.1371/journal.pone.0078672]
22 Duan M, Chi X, Xiao H, Liu X, Zhuang H. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2021; 15: 318-327

[PMID: 33638049 DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2]
23 Choi GH, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 215-226 [PMID: 31135074 DOI: 10.1111/apt.15311]
24 Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376-1384 [PMID: 18471514 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.075]
25 Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver biopsy. Hepatology* 2009; 49: 1017-1044 [PMID: 19243014 DOI: 10.1002/hep.22742]
26 Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009; 50: 1-3 [PMID: 19017551 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.014]
27 Yan JY, Li ZQ, Yu ZJ, Kan QC. Management of individuals with chronic hepatitis B virus infection and persistent normal or mildly elevated aminotransferase levels. *J Cell Biochem* 2019; 120: 6632-6641 [PMID: 30368885 DOI: 10.1002/jcb.27959]
28 曹振环, 柳雅立, 马丽娜, 鲁俊锋, 金怡, 何智敏, 耿楠, 郑燕红, 陈新月. 非活动性乙型肝炎表面抗原携带者抗病毒治疗效果及安全性研究. 中华传染病杂志 2017; 35: 387-392 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.07.002]
29 Gao WK, Shu YY, Chen Y, Ai Y, Yang XQ, Du F, Ye J. Effectiveness of Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients with Normal Alanine Aminotransferase and Positive Hepatitis B Virus DNA. *J Clin Transl Hepatol* 2022; 10: 112-119 [PMID: 35233379 DOI: 10.14218/jcth.2021.00131]
30 Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño MC, Rodríguez-Tajes S, Mas A, García-López M, Pérez-Del-Pulgar S, Sánchez-Tapias JM, Forns X. Anti-viral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HBeAg-negative Caucasian patients in the Grey Zone. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1397-1408 [PMID: 29577350 DOI: 10.1111/apt.14613]
31 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57: 196-202 [PMID: 22450396 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.030]
32 Oliveri F, Surace L, Cavallone D, Colombatto P, Ricco G, Salvati N, Coco B, Romagnoli V, Gattai R, Salvati A, Moriconi F, Yuan Q, Bonino F, Brunetto MR. Long-term outcome of inactive and active, low viraemic HBeAg-negative-hepatitis B virus infection: Benign course towards HBsAg clearance. *Liver Int* 2017; 37: 1622-1631 [PMID: 28296013 DOI: 10.1111/liv.13416]
33 Li X, Zhou L, Gu L, Gu Y, Chen L, Lian Y, Huang Y. Veritable antiviral capacity of natural killer cells in chronic HBV infection: an argument for an earlier anti-virus treatment. *J Transl Med* 2017; 15: 220 [PMID: 29089040 DOI: 10.1186/s12967-017-1318-1]
34 Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-686 [PMID: 16530509 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.016]
35 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73 [PMID: 16391218 DOI: 10.1001/jama.295.1.65]
36 Koc ÖM, Robaeys G, Topal H, Bielen R, Busschots D, Fevery J, Koek GH, Nevens F. Outcome in Caucasian patients with hepatitis B e antigen negative chronic infection: A long-term observational cohort study. *J Med Virol* 2020 [PMID: 32343427 DOI: 10.1002/jmv.25950]
37 Lin D, Yang HI, Nguyen N, Hoang J, Kim Y, Vu V, Le A, Chaung K, Nguyen V, Trinh H, Li J, Zhang J, Hsing A, Chen CJ, Nguyen MH. Reduction of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma with anti-viral therapy, including low risk patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 846-855 [PMID: 27549411 DOI: 10.1111/apt.13774]
38 Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47: 760-767 [PMID: 17928090 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.022]
39 Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, Nguyen LH, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 349-358 [PMID: 24387289 DOI: 10.1111/apt.12590]
40 Zeng DW, Dong J, Zhang JM, Zhu YY, Jiang JJ, Liu YR. HBeAg-negative chronic hepatitis patients should be monitored more strictly: a cross-sectional retrospective study on antiviral treatment-naïve patients. *J Med Virol* 2015; 87: 1682-1688 [PMID: 25965250 DOI: 10.1002/jmv.24217]
41 Gui HL, Wang H, Yang YH, Wu YW, Zhou HJ, Guo SM, Lin LY, Wang L, Cai W, Chen R, Guo Q, Zhou XQ, Bao SS, Xie Q. Significant histopathology in Chinese chronic hepatitis B patients with persistently high-normal alanine aminotransferase. *J Viral Hepat* 2010; 17 Suppl 1: 44-50 [PMID: 20586933 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01270.x]
42 陈永平, 杨永平, 丁惠国, 林明华, 张明香, 陈良, 邓存良, 邹小萍, 李用国, 林锋. ALT持续正常的慢性HBV感染者诊疗专家共识. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 2286-2291 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.007]

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5月28日; 30(10): 444-449

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i10.444

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

文献综述 REVIEW

# 腹腔镜治疗儿童肝囊型包虫病的研究进展

周鸿乾, 孟 凯, 安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜

**周鸿乾, 孟凯,** 青海大学研究生院 青海省西宁市 810016

**安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜,** 青海省人民医院普外科 青海省西宁市 810007

周鸿乾, 在读硕士, 主要从事肝胆方向研究.

**基金项目:** 青海省卫生计生系统指导性计划课题, No. 2020-wjzdx-27.

**作者贡献分布:** 本综述由周鸿乾、孟凯、安秀青、王苗苗、蔡剑平、刘光辉、阿吉德完成; 杨金煜审校.

**通讯作者:** 杨金煜, 教授, 主任医师, 810007, 青海省西宁市城东区共和路2号, 青海省人民医院普外科. qhyjy333@163.com

**收稿日期:** 2022-03-28
**修回日期:** 2022-04-25
**接受日期:** 2022-05-16
**在线出版日期:** 2022-05-28

## Progress in laparoscopic treatment of hepatic cystic echinococcosis in children

Hong-Qian Zhou, Kai Meng, Xiu-Qing An, Miao-Miao Wang, Jian-Ping Cai, Guang-Hui Liu, Ji-De A, Jin-Yu Yang

**Hong-Qian Zhou, Kai Meng,** Graduate School of Qinghai University, Xining 810016, Qinghai Province, China

**Xiu-Qing An, Miao-Miao Wang, Jian-Ping Cai, Guang-Hui Liu, Ji-De A, Jin-Yu Yang,** Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

**Supported by:** Qinghai Province Health and Family Planning System Guidance Program Topics, No. 2020-wjzdx-27.

**Corresponding author:** Jin-Yu Yang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, No. 2 Gonghe Road, Chengdong District, Xining 810007, Qinghai Province, China. qhyjy333@163.com

**Received:** 2022-03-28
**Revised:** 2022-04-25
**Accepted:** 2022-05-16
**Published online:** 2022-05-28

## Abstract

Hepatic cystic echinococcosis is a human-animal parasitic disease endemic in animal husbandry areas, which is still mainly treated by surgery. Compared with traditional open surgery, laparoscopic surgery for hepatic cystic echinococcosis has been widely used in clinical practice in recent years with the development of minimally invasive surgery and precise surgery concept. The application of laparoscopic technique for hepatic cystic echinococcosis in adults has been clinically confirmed, but the use of laparoscopy for hepatic cystic echinococcosis in children has not yet been popularized. Therefore, this paper summarizes the current clinical application of different surgical methods for laparoscopic treatment of hepatic cystic echinococcosis in children based on the relevant domestic and foreign literature, to provide some reference for the minimally invasive surgical treatment of hepatic cystic echinococcosis in children.

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

**Key Words:** Children; Hepatic cystic echinococcosis; Laparoscopy; Surgical procedures

**Citation:** Zhou HQ, Meng K, An XQ, Wang MM, Cai JP, Liu GH, A JD, Yang JY. Progress in laparoscopic treatment of hepatic cystic echinococcosis in children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(10): 444-449
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/444.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.444

## 摘要

肝囊型包虫病是一种流行于畜牧业区的人兽共患性

寄生虫疾病, 目前该疾病仍以手术治疗为主; 相对于传统开腹手术, 近年来随着微创手术及精准手术理念的发展, 腹腔镜手术治疗肝囊型包虫病已在临床广泛应用; 目前成人应用腹腔镜技术治疗肝囊型包虫病已得到临床肯定, 但儿童肝囊型包虫病由于其腹腔空间小、囊壁薄、易破裂等因素目前临床尚未普及, 故本文根据国内外相关文献归纳并着重阐述腹腔镜下治疗儿童肝囊型包虫病的不同手术方式在临床中的应用情况, 为儿童肝囊型包虫病的微创手术治疗提供一定的参考.

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

**关键词:** 儿童; 肝囊型包虫病; 腹腔镜; 外科手术方式

**核心提要:** 随着腹腔镜技术在儿童肝脏疾病中的普及和发展, 其用于治疗儿童肝囊型包虫病也逐渐被认为是安全、有效、可行的微创手术方式, 本文着重对腹腔镜下治疗儿童肝囊型包虫病的不同手术方式在临床中的应用现状做总结分析.

**文献来源:** 周鸿乾, 孟凯, 安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜. 腹腔镜治疗儿童肝囊型包虫病的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(10): 444-449

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/444.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.444

## 0 引言

肝包虫病(hepatic hydatid disease, HHD)又称肝棘球蚴病, 由棘球蚴绦虫虫卵感染引起的一种慢性人兽共患性寄生虫病[1], 包虫病分布广泛、遍及全球, 主要流行于畜牧业发达地区, 我国高发区主要在新疆、青海、西藏、四川等西北、西南地区[2], 人主要因为误食被虫卵污染的食物和饮水而感染此病[3], 肝脏是最常见的寄生器官, 约占总数75%[4], 其中临床上以细粒棘球绦虫引起的肝囊型包虫病(hepatic cystic echinococcosis, HCE)多见. 由于儿童免疫系统尚未完善及生活卫生习惯不良使儿童成为包虫病的高危人群[5]; 由于HCE呈膨胀性生长, 随着儿童身体生长发育, 包虫囊肿在体内逐渐增大生长的过程中可出现对周围组织的压迫引起腹部隐痛、食欲消退、或囊肿破入胆道引起梗阻性黄疸, 由于儿童自我防护能力差, 外伤可造成囊肿破入腹腔引起恶心、呕吐、皮肤瘙痒等过敏反应, 严重者甚至出现过敏性休克[6], 故HCE的治疗仍以手术为主.

随着近年微创手术和精准治疗理念的发展, 使得腹腔镜技术随之推广, 相关文献报道[4,7-10], 目前腹腔镜技术在成人HCE的治疗中已得到临床肯定, 且在儿童HCE的治疗中其效果优于开腹手术, 腹腔镜治疗肝囊型包虫病手术方式包括: 腹腔镜完整包虫外囊摘除术、腹腔镜肝叶切除术、腹腔镜内囊摘除术和腹腔镜内囊摘除+外囊次全切术[1,11], 因此笔者结合相关文献将上述手术方式在儿童HCE治疗中的应用情况作如下分析.

## 1 腹腔镜完整包虫外囊摘除术

腹腔镜完整包虫外囊摘除术可有效避免术中囊液外溢引起过敏反应及腹腔种植, 目前已成为成人腹腔镜治疗肝囊型包虫病首选的根治性手术方式[1,12]; 根据专家共识[1]及相关文献认为下列情况可考虑腹腔镜完整包虫外囊摘除术: (1)肝包虫囊肿位于腹腔镜下易暴露的部位, 如Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ段; (2)包虫囊肿直径<10 cm, 外囊壁厚度＞3 mm[13]; (3)病灶尚未侵犯重要血管、胆管, 腹腔内无严重粘连; (4)心、肺功能良好, 可耐受腹腔镜手术.

手术方式为全麻后, 患者仰卧位, 建立合适$CO_2$气腹, 根据病灶位置调整具体体位. 一般术者均选择“5孔法”操作[14], 脐下或脐旁1 cm作为观察孔, 以包虫囊肿位置为中心呈扇形展开具体根据病灶位置选择其余操作孔位置. 操作过程中探查腹腔及肝脏, 打开小网膜囊, 解剖第一肝门预置阻断带备用, 术中出现不可控制的出血可阻断肝门血流, 为术者提供良好视野及降低止血难度; 在游离病灶之前可常规在包虫囊肿和周围组织之间用10%高渗盐水纱布隔离. 术中寻找纤维外囊与正常肝组织间隙, 采用推、挤、分、勾、刮、吸等手法[13,15], 沿此间隙完整剥除囊肿. 对于包虫囊肿较小, 可直接沿纤维外囊和正常肝组织间隙剥除; 对于体积较大或囊内压力高、囊壁薄的囊肿, 则需要预防囊肿破裂导致囊液外溢出现过敏反应及腹腔种植, 可提前穿刺囊肿抽取囊液, 向囊内注射碘伏盐水灭活囊内头节, 囊内置入旋切负压吸引器尽量吸出囊液及内囊, 待囊肿缩小至容易手术操作后将穿刺口用缝线缝扎闭合[15,16]. 对于直径2 mm以下细小管道可直接电凝, 3 mm以上管道则需Hemolock或连发钛夹夹闭[14]. 切除病灶后装入标本袋, 立即取出体外, 取出过程应避免标本袋破裂, 然后检查创面, 并创面止血, 再次探查腹腔, 用生理盐水冲洗肝断面并放置引流管[14,15].

腹腔镜完整包虫外囊摘除术的手术适应症范围较窄, 对于体积较大的囊肿易造成囊肿破裂导致中转开腹可能性增加[14], 由于儿童肝脏纤维结缔组织少、结构松软、血流丰富、含氧量高, 使得包虫在儿童肝脏内受限少、生长快, 因此大多数患儿就诊时包虫囊肿体积较大, 或呈肝内多发状态. 多数儿童HCE为单发囊肿, 但文献记录有20%-40%倾向多发[10,17,18]. 由于儿童包虫囊内头节

活性强, 囊肿体积较大、囊壁薄、囊内压高等[18,19]特点, 腹腔镜完整外囊摘除术易导致患儿囊肿破裂、且术中术后出血可能性较高, 因此儿童HCE应用腹腔镜完整外囊摘除术需严格把握手术适应证.

## 2 腹腔镜肝叶切除术

在1996年Azagra报道[20]腹腔镜解剖性肝切除后, 随后该术式治疗肝脏疾病在临床上迅速普及, 有文献表明腹腔镜下可完成所有肝叶、肝段的解剖性切除[21]. 目前腹腔镜肝切除术主要应用于肝肿瘤的手术治疗, 但随着微创外科在包虫病患者中的应用, 腹腔镜肝切除术也被尝试应用于肝包虫病患者手术治疗, 根据包虫病专家共识[1]和相关文献[6,22]笔者认为存在如下特征可考虑腹腔镜肝切除术: (1)病灶靠近肝脏边缘、局限在一个肝段或肝叶内多发性包虫囊肿; (2)囊肿与肝组织间隙不清, 难以行外囊摘除术或周围肝组织有萎缩且难以维持正常功能; (3)包虫合并囊内感染; (4)尚未侵犯第一肝门、第二肝门血管.

手术过程中麻醉、气腹建立同腹腔镜完整包虫外囊摘除术, 常规采用“五孔法”操作, 脐下或脐旁1 cm置入Trocar作观察孔, 其余操作孔根据病灶具体位置调整布置, 探查腹腔, 游离肝脏, 使用10%高渗盐水纱布隔离肝脏保护周围组织, 解剖第一肝门, 采用鞘内解剖法, 解剖切除肝叶对应的血管, 通常腹腔镜半肝切除术采取半肝血流阻断法[23], 根据病灶位置术前规划切除范围, 标记肝预切线, 使用超声刀离断肝组织; 取出标本过程注意避免囊肿破裂, 创面止血, 手术结束前10%高渗盐水纱布湿敷肝断面并常规放置引流管[13].

腹腔镜肝叶切除术术前需要评估肝脏储备功能, 目前常用吲哚氰绿清除试验测定肝储备功能[24], 蔡柳新等[25]在应用该术式治疗成人HCE研究中提出切除部分肝组织可影响正常肝功能, 且有术后出血、胸腹腔积液可能, 儿童肝脏发育不完全, 腹腔空间小, 对术中出血、术后肝功能异常耐受能力差, 因此治疗儿童HCE手术适应症、术前评估需要严格把握. 目前腹腔镜肝叶切除术在儿童肝肿瘤的治疗中已得到广泛应用, 李庆军等[26]、靳曙光等[27]在使用腹腔镜肝叶切除术治疗儿童肝肿瘤的研究中指出在严格掌握手术适应症和禁忌症、充分术前评估并积极术前准备、操作者具有娴熟的腹腔镜操作技术等条件下腹腔镜手术能够减少创伤、术中出血, 并且可加快术后恢复, 而并发症的发生率并未增加, 因此该术式对于儿童肝肿瘤的治疗安全、可行且具有一定优势.

## 3 腹腔镜内囊摘除+外囊次全切术

由于单纯内囊摘除术术后残腔感染及包虫复发等并发症发生率较高, 2011年温浩[28]提出“内囊摘除+外囊次全切除术”的准根治术式, 此术式相比完整包虫外囊摘除术和肝叶切除术减少了手术时间、术中出血量、术后肝功能损害, 同时也减少了内囊摘除术的诸多术后并发症[5], 由于儿童肝脏及包虫囊肿特点较成人有诸多不同, 导致完整包虫外囊摘除术及肝叶切除术实施不易, 故内囊摘除+外囊次全切术成为治疗儿童HCE的常用术式[1,29]. 腹腔镜下内囊摘除+外囊次全切术的适应症广泛, 对于病灶紧贴肝门或与主要血管、胆管难以分离的情况, 腹腔镜内囊摘除+外囊次全切术摘除内囊同时可最大范围切除外囊囊壁, 仅保留紧贴于肝门、下腔静脉等重要血管或解剖层次不清的外囊壁[18], 该术式也适用于囊肿发生意外破裂或肝脏边缘、浅表的小型简单型囊肿[30]; 此外对于单纯肝内型囊肿因其位置关系可考虑选择单纯腹腔镜内囊摘除术.

手术过程中麻醉、气腹建立同腹腔镜完整包虫外囊摘除术, 脐下置入Trocar作为观察孔, 根据包虫病灶具体位置在剑突下, 右侧腋前线、锁骨中线肋缘下合适位置取切口置入Trocar作为操作孔, 探查腹腔, 必要时松解肝脏周围韧带, 充分暴露病灶, 在包虫囊肿周围放置10%高渗盐水纱布保护周围组织, 提前连接负压吸引器备用, 当术中出现囊液外溢立即吸出, 在囊肿最突出且易操作的部位置入穿刺针, 吸尽囊液, 将高渗盐水通过穿刺针注入囊内并保留10 min吸出囊液, 反复多次, 彻底杀灭原头节, 用超声刀打开囊壁, 完整取出内囊与高渗盐水纱布放入标本袋, 取出体外, 过程避免标本袋破裂导致囊液污染腹腔, 检查残腔, 最大范围的切除外囊壁, 用10%高渗盐水冲洗腹腔, 减少残腔积液、感染、包虫复发的发生率, 根据手术情况放置引流管.

腹腔镜内囊摘除+外囊次全切术适应范围广、操作简单, 相关文献表明该术式较传统开腹手术更具有优势. 母齐鸣等[31]、陈骏等[32]、索郎多杰等[33]认为相比开腹手术, 腹腔镜手术具有微创、住院时间短、术后康复快等优势, 索郎多杰等认为腹腔镜仍无法取代传统开腹手术, 但是严格把握手术适应证腹腔镜内囊摘除+外囊次全切术则是安全、可行的手术方式. 2001年克力木等[34]率先在新疆地区为儿童实施了腹腔镜下内囊摘除术, 手术效果与开腹手术相似, 近年来随着腹腔镜技术在儿童肝脏疾病中的普及和发展, 对于儿童HCE应用腹腔镜手术治疗也逐渐被认为是安全、有效、可行的微创手术方式, 刘辉等[5]研究认为与传统开腹手术相比术中出血量、术后恢复情况、术后疼痛程度腹腔镜手术组均具有优势, 而两组手术方式的术后残腔感染、积液、胆漏等并发症并无明显差异, 认为腹腔镜下该术式治疗儿童HCE安全、可行优势明显; 且腹腔镜术中视野清楚、术后恢复

快、微创伤口减少了患儿对于换药的痛苦和恐惧等优势更容易被患儿家属接受, 这与阿布都赛米·阿布都热衣木等[9]研究结果一致. 玉苏甫·阿克木等[35]在确定患儿肝包虫囊肿破入腹腔内的情况下, 做好术前准备, 急诊腹腔镜内囊摘除+外囊次全切术处理破裂囊肿, 患儿术后恢复良好, 未见复发, 认为腹腔镜提供放大、清晰的术野和$CO_2$气腹压使腹腔空间扩大更有利于病灶处理和腹盆腔充分冲洗减少复发可能, 进一步验证该术式在儿童HCE治疗中是安全、有效、可行的.

## 4 讨论

HCE为良性疾病, 可通过手术达到根治效果. 目前, 腹腔镜技术治疗成人HCE与传统开腹手术相比无明显差异, 其安全、有效性的已得到临床肯定[36]. 腹腔镜完整包虫外囊摘除术和腹腔镜肝叶切除术可完整切除包虫囊肿, 无需打开囊壁, 避免囊液外溢造成种植, 一定程度上可解决包虫复发, 达到根治的目的[6]. 完整包虫外囊摘除术因不损伤正常肝组织, 出血较少等原因相比肝部分切除术被多数外科医师认为是应用腹腔镜治疗HCE的首选方式. 腹腔镜肝部分切除术在靠近肝脏边缘, 局限在一个肝段或肝叶内的多发囊型包虫的治疗具有一定的优势. 由于儿童HCE具有囊肿体积较大、生长速度快、囊内压力高、囊壁薄, 单囊型居多、囊液活力高等特点, 因此对于腹腔镜完整包虫外囊摘除术适应症更严, 对于术者技术操作要求更高. 阿布都赛米·阿布都热衣木等[9]在包虫囊肿位于肝脏边缘的患儿严格把握适应症的情况下实施腹腔镜外囊摘除术取得了较好的手术效果. 腹腔镜肝脏部分切除术在儿童肝肿瘤中应用已有文献报道表明安全、可行, 但是由于本病的地域特点符合适应症病例少, 应用于儿童HCE是否安全、可靠需进一步临床实验验证. 相关文献报道腹腔镜内囊摘除术术后残腔感染、积液、胆瘘及包虫复发的发生率明显高于腹腔镜完整包虫外囊摘除术和肝叶切除术[6,37]; 温浩提出的准根治术“内囊摘除+外囊次全切术”因其操作简单, 能减少出血和降低肝功能损害, 破坏囊壁减少残腔并发症等特点在临床广泛使用, 考虑儿童与成人HCE特点不同, 目前腹腔镜准根治术在儿童HCE临床治疗中应用较广泛, 且刘辉等[5]、阿布都赛米·阿布都热衣木等[9]研究中认为该术式治疗儿童HCE具有安全、可行、有效性. 随着腹腔镜技术的发展和器械的改进以及腹腔镜在儿童肝脏疾病中的广泛应用, 在保证安全为前提, 为避免残腔并发症及包虫复发给儿童生长发育带来的不良后果, 严格把握手术适应症, 还是应该考虑选择腹腔镜根治性手术.

儿童气腹的建立不同于成人, 由于儿童腹腔面积比例更大, $CO_2$在腹腔内吸收更快, 更容易引起高碳酸血症和酸中毒. 根据相关文献研究报道[38]不同体表面积的患儿$CO_2$气腹压力均采用8 mmHg-10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)较为安全, 此时$CO_2$吸收率低, 解除气腹后恢复快, 且手术需要的操作空间也可达到最佳. 杨金煜等[39]认为在一定$CO_2$气腹压力下, 海拔高度的变化是引起肝功能变化的因素之一, 在海拔3000 m以上的青藏高原地区, 随着海拔增高, 肝功能损害表现越明显, 在青藏高原地区应尽量选择低气腹压力. 由于包虫病的地域特征, 我国多在西北、西南等高原地区, 儿童应用腹腔镜治疗包虫病, $CO_2$气腹的建立则需要腹腔镜手术经验丰富的医师团队根据具体情况建立合适$CO_2$气腹压力.

治疗儿童HCE传统开腹手术开展早, 操作简单, 手术风险低, 治疗效果得到临床肯定; 但是存在创伤大、恢复缓慢等缺点为患儿带来痛苦且影响生长发育; 相比之下腹腔镜手术恢复速度快、切口小, 减轻了患儿换药的痛苦和心理恐惧, 这也符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)倡导的社会-心理-医学模式[40,41]; 降低腹腔粘连的程度, 为复发或再次手术留有机会; 术后患儿胃肠功能恢复较快, 有利于患儿术后早期补充营养促进恢复, 缩短住院时间[42]; 腹腔镜术野广阔、清楚, 其放大作用有利于术者处理更细小的管道, 减少术后出血、胆瘘的发生率, 也可同时处理腹盆腔病灶[43]. 但是对于包虫囊肿直径>12 cm、数量>3个、复杂的肝包虫囊肿、位于肝脏Ⅰ、Ⅶ、Ⅷ段肝内囊肿、既往开腹手术病史患儿为保证安全前提, 不宜行腹腔镜手术建议考虑开腹手术治疗[40].

## 5 结论

目前应用腹腔镜手术治疗儿童HCE在临床上尚无共识, 但是随着腹腔镜技术水平的提高和器械的改进, 且患儿家属更愿意接受微创治疗, 儿童HCE选择使用腹腔镜治疗也日益增加, 选择适当的手术方式可以为患儿的术后恢复和生长发育带来诸多好处, 腹腔镜内囊摘除+外囊次全切术因其操作简单, 能较好的适应于儿童HCE, 因此在临床上应用较多, 但是其仍有残腔感染、胆漏、复发等风险. 腹腔镜完整包虫外囊摘除术和腹腔镜肝叶切除术因对包虫具有根治作用已成为治疗成人HCE首选的术式, 但是否能安全、可行的应用于儿童HCE治疗需要进一步临床实验验证. 综合考虑腹腔镜手术治疗儿童HCE优势明显, 在相应手术适应症下腹腔镜内囊摘除+外囊次全切术治疗儿童HCE安全、有效. 但为了确定更有利于患儿的腹腔镜术式, 仍需要继续进行大量临床实

验探索验证.

## 6 参考文献


1 中国医师协会外科医师分会包虫病外科专业委员会. 肝两型包虫病诊断与治疗专家共识(2019版). 中华消化外科杂志 2019; 18: 711-721 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.08.002]

2 Yuan R, Wu H, Zeng H, Liu P, Xu Q, Gao L, Li Y, Li R, Huang D, Yu C, Sun X. Prevalence of and risk factors for cystic echinococcosis among herding families in five provinces in western China: a cross-sectional study. *Oncotarget* 2017; 8: 91568-91576 [PMID: 29207667 DOI: 10.18632/oncotarget.21229]

3 Mihmanli M, Idiz UO, Kaya C, Demir U, Bostanci O, Omeroglu S, Bozkurt E. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *World J Hepatol* 2016; 8: 1169-1181 [PMID: 27729953 DOI: 10.4254/wjh.v8.i28.1169]

4 Tuxun T, Zhang JH, Zhao JM, Tai QW, Abudurexti M, Ma HZ, Wen H. World review of laparoscopic treatment of liver cystic echinococcosis--914 patients. *Int J Infect Dis* 2014; 24: 43-50 [PMID: 24747089 DOI: 10.1016/j.ijid.2014.01.012]

5 刘辉, 李万富, 樊珈榕, 李朝旺, 马柱. 腹腔镜手术与开放手术治疗小儿肝囊型包虫病的临床比较. 中华小儿外科杂志 2020; 41: 319-324 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20191009-00581]

6 那布拉江•艾合买提, 吐尔干艾力•阿吉. 腹腔镜治疗肝囊型包虫病的研究现状. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 2613-2616 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.11.049]

7 谈振华, 汪平, 季晓亮. 不同手术方式治疗肝包虫病的效果观察. 中国地方病防治杂志 2015; 30:115

8 刘林勋, 杨金煜, 冯鹏才, 唐明杰, 卢岩松, 吴世乐, 赵克昌. 3D腹腔镜手术治疗肝囊型包虫病的临床疗效. 中华消化外科杂志 2018; 17: 84-88 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.01.019]

9 阿布都赛米•阿布都热衣木, 玉苏甫, 叶尔番, 和军, 李凯, 刘东, 阿孜古丽, 周玲, 李水学, 克力木. 儿童肝囊型包虫病腹腔镜手术治疗体会. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2019; 8: 54-57 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2019.01.013]

10 Minaev SV, Gerasimenko IN, Kirgizov IV, Shamsiev AM, Bykov NI, Shamsiev JA, Mashchenko AN. Laparoscopic Treatment in Children with Hydatid Cyst of the Liver. *World J Surg* 2017; 41: 3218-3223 [PMID: 28752428 DOI: 10.1007/s00268-017-4129-x]

11 母齐鸣, 贺伟, 侯桂敏, 梁勇, 王刚, 李春林, 廖波, 刘欣, 叶智. 腹腔镜分别联合肝包虫内囊摘除术与解剖性肝切除治疗肝包虫病的临床疗效分析. 实用医院临床杂志 2018; 15: 58-60 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.03.017]

12 杨鹏, 吐尔干艾力•阿吉, 郭强, 钟锴, 冉博, 蒋铁民, 邵英梅. 腹腔镜肝包虫外囊完整切除术治疗肝囊型包虫病的疗效分析. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2020; 14: 293-296 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2020.03.022]

13 邹海波, 罗兰云, 王冠, 薛华, 骆乐, 姚豫桐, 向光明, 黄孝伦. 腹腔镜肝包虫外囊切除术治疗囊型肝包虫病疗效分析. 腹腔镜外科杂志 2016; 21: 340-343 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2016.05.340]

14 唐明杰, 杨金煜, 冯鹏才, 卢岩松, 代志毅, 李珂, 赵克昌. 3D腹腔镜肝包虫囊肿切除术治疗高原囊型肝包虫病效果观察. 高原医学杂志 2018; 28: 24-26

15 宋巍, 孟塬, 王锦国, 陈雄. 腹腔镜下肝包虫外囊剥除术治疗肝囊性包虫病的疗效分析. 腹腔镜外科杂志 2019; 24: 566-569 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2019.08.566]

16 唐明杰, 杨金煜. 高原地区3D腹腔镜下囊型肝包虫切除术中包虫囊肿意外破裂的处理. 中国微创外科杂志 2020; 20: 272-273+281 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2020.03.020]

17 Patkowski W, Krasnodębski M, Grąt M, Masior Ł, Krawczyk M. Surgical treatment of hepatic Echinococcus granulosus. *Prz Gastroenterol* 2017; 12: 199-202 [PMID: 29123581 DOI: 10.5114/pg.2017.70473]

18 阿斯古丽•热依木, 李万富, 马柱, 梁挺, 樊伽榕. 小儿肝囊型包虫病152例临床特征及诊治分析. 临床小儿外科杂志 2019; 18: 310-314 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.04.012]

19 Ran B, Shao Y, Yimiti Y, Aji T, Jiang T, Cheng L, Li W, Zhang W, Wen H. Surgical Procedure Choice for Removing Hepatic Cysts of Echinococcus granulosus in Children. *Eur J Pediatr Surg* 2016; 26: 363-367 [PMID: 26479421 DOI: 10.1055/s-0035-1554806]

20 Azagra JS, Goergen M, Gilbart E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg Endosc* 1996; 10: 758-761 [PMID: 8662435 DOI: 10.1007/bf00193052]

21 王冠男, 韩猛, 王小明, 王徐, 钱道海, 潘璇, 奚士航, 张宇. 腹腔镜肝切除的临床应用进展. 西南医科大学学报 2021; 44: 545-550 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.019]

22 Duta C, Pantea S, Lazar C, Salim A, Barjica D. Minimally Invasive Treatment of Liver Hydatidosis. *JSLS* 2016; 20 [PMID: 27019575 DOI: 10.4293/jsls.2016.00002]

23 徐道峰, 王小华, 何晓, 谢星. 腹腔镜肝切除手术的临床应用. 肝胆外科杂志 2021; 29: 102-104 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2021.02.008]

24 詹东昂, 刘华. 吲哚氰绿清除试验测定肝储备功能对肝癌治疗方案的指导价值. 实用癌症杂志 2017; 32: 1663-1666 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.10.029]

25 蔡柳新, 艾合买提•乌麦尔, 阿布都萨塔尔•艾萨, 张建军, 何石林. 腹腔镜肝切除及外囊剥除术治疗肝囊型包虫病. 中华普通外科杂志 2016; 31: 743-746 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.09.015]

26 李庆军, 陈勋, 杨楠木, 王征征, 展翔宇, 朱瑞利, 周艳召, 韩风, 周进学. 儿童腹腔镜肝肿瘤切除的临床应用. 中华实用儿科临床杂志 2021; 36: 537-539 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200719-01211]

27 靳曙光, 徐志诚, 汪俊祥, 周寅, 向波, 钟麟. 腹腔镜下儿童肝脏肿瘤切除术八例报告. 中华小儿外科杂志 2019; 40: 673-677 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.08.001]

28 温浩. 肝包虫病诊断和手术治疗新进展. 中华消化外科杂志 2011; 10: 290-292 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.04.014]

29 冉博, 吐尔干•艾力, 邵英梅, 蒋铁民, 郭丽英, 栾梅香, 温浩. 小儿肝囊性包虫病的诊断与外科治疗(附67例报告). 中华小儿外科杂志 2011; 32: 893-895 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2011.12.005]

30 谭琴, 母齐鸣, 杨娟, 贺伟. 腹腔镜下不同术式治疗肝包虫病的临床疗效对比研究. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2020; 14: 186-188 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2020.02.023]

31 母齐鸣, 贺伟, 侯桂敏, 李春林, 廖波, 刘欣, 卢建利. 腹腔镜与开腹手术治疗肝包虫病患者的临床疗效及术后并发症对比分析. 湖南师范大学学报(医学版) 2018; 15: 14-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2018.04.005]

32 陈骏, 吐尔洪江•吐逊, 王宏, 温浩, 段绍斌. 腹腔镜与开腹手术治疗肝囊型包虫病安全性与疗效比较. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2019; 8: 430-434 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2019.05.012]

33 索郎多杰, 巴桑顿珠. 肝囊型包虫病腹腔镜与传统开腹手术治疗临床疗效对比研究. 中外医疗 2021; 40: 86-88 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2021.11.086]

34 克力木, 王宗伯, 亚力坤, 罗苏明. 腹腔镜下治疗儿童肝包虫病1例. 中国内镜杂志 2001; 7: 35 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2001.01.048]

35 玉苏甫•阿克木, 阿布都赛米•阿布都热衣木, 秦双利, 叶尔番, 和军, 李凯, 刘东, 阿孜古丽, 周玲, 李水学, 克力木. 急诊腹腔镜手术治疗儿童肝囊型包虫病破裂的应用价值. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2020; 9: 571-575 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.06.016]

36 马尔旦•马合木提, 阿尔新•卡地尔艾力, 阿合买提卡力•艾山, 王维娜, 郭永忠. 小儿肝囊型包虫病的腹腔镜手术治疗体会. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 31-32 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.63.015]

37 陈颖, 杨康明, 黄祥, 王卫星. 肝包虫病外膜内外囊切除术与内囊摘除术手术效果的Meta分析. 临床外科杂志 2015; 23: 830-834 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2015.11.010]

38 林桦, 廖桂荣, 陆春秀, 邓一帆. 小儿腹腔镜手术最佳气腹压力与体表面积相关性的临床研究. 微创医学 2015; 10: 284-286+271 [DOI: 10.11864/j.issn.1673.2015.03.07]
39 杨金煜, 张冠新, 王新昇, 周国辉, 冯鹏才, 卢岩松, 代志毅, 唐明杰. 不同海拔地区腹腔镜胆囊切除术对肝功能影响的探讨. 腹腔镜外科杂志 2015; 20: 532-534 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2015.07.532]
40 刘光辉, 杨金煜, 唐明杰. 人肝细粒棘球蚴病致病的研究进展. 中国人兽共患病学报 2021; 37: 165-170 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2020.00.156]
41 Jabbari Nooghabi A, Mehrabi Bahar M, Asadi M, Jabbari Nooghabi M, Jangjoo A. Evaluation and Comparison of the Early Outcomes of Open and Laparoscopic Surgery of Liver Hydatid Cyst. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 403-407 [PMID: 26429050 DOI: 10.1097/sle.0000000000000199]
42 Goja S, Saha SK, Yadav SK, Tiwari A, Soin AS. Surgical approaches to hepatic hydatidosis ranging from partial cystectomy to liver transplantation. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018; 22: 208-215 [PMID: 30215042 DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.3.208]
43 Wang WT, Yang C, Yan LN. [New concept and strategy of radical surgical treatment of hepatic echinococcosis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98: 3049-3051 [PMID: 30392263 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.38.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

# 《世界华人消化杂志》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5月28日; 30(10): 450-457

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i10.450

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

文献综述 REVIEW

# 影响结直肠腺瘤检出率相关因素的研究进展

李英超, 陈鸿鑫, 许文涛, 李成坤, 祁兴顺

**李英超, 陈鸿鑫, 许文涛, 李成坤, 祁兴顺,** 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

**李英超,** 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

**陈鸿鑫,** 辽宁中医药大学研究生院 辽宁省沈阳市 110031

**许文涛,** 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

李英超, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

**作者贡献分布:** 本文由李英超查阅文献及撰写; 陈鸿鑫、许文涛、李成坤校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

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

**收稿日期:** 2022-03-10
**修回日期:** 2022-04-11
**接受日期:** 2022-04-18
**在线出版日期:** 2022-05-28

## Factors affecting colorectal adenoma detection rate

Ying-Chao Li, Hong-Xin Chen, Wen-Tao Xu, Cheng-Kun Li, Xing-Shun Qi

**Ying-Chao Li, Hong-Xin Chen, Wen-Tao Xu, Cheng-Kun Li, Xing-Shun Qi,** Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

**Ying-Chao Li,** Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

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

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

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

**Received:** 2022-03-10
**Revised:** 2022-04-11
**Accepted:** 2022-04-18
**Published online:** 2022-05-28

## Abstract

Colorectal cancer is a kind of malignant tumors that seriously threatens the health of Chinese people, and its morbidity and mortality rank third and fifth among malignant tumors in China, respectively. High-quality colonoscopy is an effective means of preventing colorectal cancer. Adenoma detection rate (ADR) is defined as the proportion of those who have adenomas in the total number of patients undergoing colonoscopy. With the increase of ADR, the incidence rate and mortality rate of colorectal cancer gradually decrease. Previous studies have found that ADR is affected by many factors. In this paper, we describe the factors that affect ADR from the aspects of colonoscopy, doctors, and equipment, with a purpose to strengthen the understanding of endoscopists on ADR and to increase ADR during colonoscopy.

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

**Key Words:** Adenoma detection rate; Colorectal adenoma; Colorectal cancer; Colonoscopy

**Citation:** Li YC, Chen HX, Xu WT, Li CK, Qi XS. Factors affecting colorectal adenoma detection rate. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(10): 450-457
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/450.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.450

## 摘要

结直肠癌是严重威胁我国居民健康的一类疾病, 其发病率及死亡率分别位居我国恶性肿瘤的第3位及第5位. 高质量的结肠镜检查是预防结直肠癌的有效手

段. 腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是指接受结肠镜检查者中发现腺瘤者占总检查人数的比例. 大多数结直肠癌都是由腺瘤发展而来的, 提高ADR可降低结直肠癌的发病率和死亡率. 目前研究发现ADR受多种因素影响, 本文将主要从结肠镜术前及术中、医生和设备三方面阐述影响ADR的相关因素. 以加强内窥镜医生对ADR的认识, 从而提高结肠镜检查过程中的ADR.

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

**关键词:** 腺瘤检出率; 结直肠腺瘤; 结直肠癌; 结肠镜检查

**核心提要:** 腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是衡量结肠镜检查质量的关键指标之一, 因此充分认识影响ADR的相关因素是非常必要的. 本文将主要从结肠镜术前及术中、医生和设备三方面阐述影响ADR的相关因素, 以提高结肠镜检查过程中的ADR.

**文献来源:** 李英超, 陈鸿鑫, 许文涛, 李成坤, 祁兴顺. 影响结直肠腺瘤检出率相关因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(10): 450-457
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/450.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.450

## 0 引言

结直肠癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率分别位居我国恶性肿瘤的第3位及第5位[1]. Ⅰ期结直肠癌的5年相对生存率为90%, 而发生远处转移的Ⅳ期结直肠癌的5年相对生存率仅为14%[2]. 通常, 结直肠癌是由腺瘤进展而来, 早期发现并切除腺瘤有利于预防结直肠癌的发生与发展. 因此, 提高结肠镜检查中的腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)至关重要. ADR指接受结肠镜检查者中发现腺瘤者占总检查人数的比例. 目前, 多数指南提出结肠镜检查中ADR至少应达到15%-20%[3,4]. 本文就影响结肠镜检查ADR的术前、术中相关因素、医生相关因素和设备相关因素加以概述, 以期加强内窥镜医生对ADR的认识.

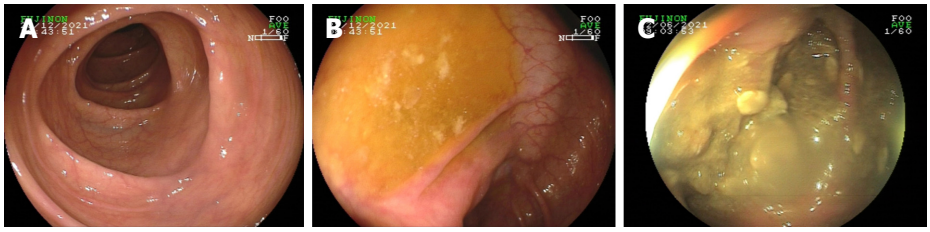
## 1 术前、术中相关因素

1.1 肠道准备质量 肠道准备质量与ADR相关. 肠道准备质量越高, 结肠黏膜的可视程度越高, 更有利于内窥镜医生发现腺瘤. 一项横断面研究将结肠分为右半结肠、横结肠和左半结肠, 分别探讨了各结肠段ADR与肠道准备质量关系, 结果发现, 在各结肠段中随着肠道准备质量越高, ADR越高[5]. 总的来说, 低质量肠道准备会显著降低ADR[6,7], 是由于肠道准备质量差时, 肠腔内会残留大量粪便及食物残渣, 它们覆盖于肠黏膜表面, 掩盖病变部位, 进而降低了ADR. 然而, 中-高质量肠道准备对ADR的影响尚无定论. 有研究发现, 中等质量和高质量肠道准备患者之间的ADR无显著差别[7-9], 甚至中等质量肠道准备的ADR更高[10,11]. 这可能是因为中等质量肠道准备患者中, 残留的大便可能附着在锯齿状息肉的粘液帽上, 从而提高可视化效果, 同时, 内窥镜医生对残留物的冲洗, 也会提高内窥镜医生的注意力. 相比之下, 高质量肠道准备可能会降低医生的警惕性, 从而使ADR降低(图1).

1.2 退镜时间 延长退镜时间可显著提高ADR[9,12-14]. 一项纳入5073例行结肠镜检查患者的前瞻性队列研究发现, 延长退镜时间是ADR的独立危险因素(OR = 1.04, 95%CI = 1.02-1.06, $P$<0.001)[9]. 一项前瞻性观察性研究将肠道分为右侧结肠段(盲肠、升结肠和肝曲)、近端结肠段(盲肠、升结肠、肝曲和横结肠)和左侧结肠段(脾曲、降结肠、乙状结肠和直肠), 并根据各结肠段平均退镜时间分为两组, 探讨了各结肠段退镜时间与ADR之间的关系, 结果显示, 当右侧结肠段退镜时间≥2 min(33.2% *vs* 13.7%, $P$<0.001)、近端结肠段≥4 min(47.4% *vs* 18.5%, $P$<0.001)、左侧结肠段≥3 min(32.9% *vs* 14.6%, $P$<0.001)时, ADR显著提高[13]. 综上, 延长退镜时间可以显著提高整体和各节段结肠ADR. 然而, 对于最佳的退镜时间, 目前尚无定论. Patel等[15]发现, 结肠镜检查的退镜时间应该达到11 min. Lee等[14]发现, 最佳的退镜时间应该为6 min-10 min, 10 min以上的退镜时间与ADR升高无关. 欧美国家指南建议, 未行活检和息肉切除等内镜操作的结肠镜检查的退镜时间应大于6 min[3,4].

1.3 进镜时间 目前, 仅有少数研究探讨了进镜时间对ADR的影响, 各研究之间结果也存在差异. 两项研究根据进镜时间的四分位数将患者分为四组, 探讨了进镜时间对ADR的影响. Yang等[16]发现ADR随进镜时间的延长而逐渐降低(36.8% *vs* 33.4% *vs* 32.7% *vs* 31.0%, $P$<0.01). von Renteln等[17]发现尽管总ADR与进镜时间无关, 但进展期ADR随着进镜时间的延长而逐渐降低(12.9% *vs* 10.9% *vs* 6.0% *vs* 5.0%, $P$<0.01). 较长的进镜时间可能会导致内窥镜医生的疲劳, 从而降低ADR. 然而, Fritz等[18]分析了1303例患者的结肠镜检查结果, 发现进镜时间与退镜时间的比值>1时, 腺瘤及进展期腺瘤的检出数量明显降低, 但当退镜时间足够长时, 较长的进镜时间并不会降低ADR.

1.4 体位改变 在结肠镜检查过程中, 患者通常保持一个体位(左侧卧位). 近年来, 有研究者提出退镜过程改变体位可以提高ADR[19,20]. 一项纳入1072例进行结肠镜筛查患者的随机对照试验, 将患者分为体位改变组($n$ = 536)和单一体位组($n$ = 536), 探讨了体位改变对ADR的



**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i10.450 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1　肠道准备质量图片(图源于北部战区总医院消化内科内镜中心)**. A: 高质量肠道准备; B: 中质量肠道准备; C: 低质量肠道准备.

影响, 结果显示, 体位改变组的ADR显著高于单一体位组(42.4% *vs* 33.0%, $P = 0.002$)[19]. 此外, 一项纳入了6项研究的荟萃分析结果也表明, 与单一体位患者相比, 体位改变患者的ADR更高(OR = 1.36, 95%CI = 1.15-1.61, $P<0.01$)[20]. 体位变化可以使内窥镜医生观察到单一体位检查时容易忽略的肠道角落, 并且有利于气体撑开肠道, 增加肠道黏膜的可视性, 从而提高ADR.

1.5 双人观察模式　近期多项研究探讨了在结肠镜检查过程中不同人群参与观察对ADR的影响, 发现同事(44.8% *vs* 37.1%, $P = 0.02$)[21]、护士(30.4% *vs* 23.0%, $P = 0.034$)[22]及实习生(63% *vs* 51%, $P<0.001$)[23]参与观察均会显著提高ADR. 一项纳入23项研究的荟萃分析同样发现, 无论在随机对照研究中(33.9% *vs* 29.5%, $P = 0.004$)还是在队列研究中(38.2% *vs* 28.5%, $P<0.01$), 双人观察的ADR均高于单人观察[24]. 两名观察者互相查缺补漏, 更易发现微小病变, 可以更有效地对肠道进行观察, 也可以降低内窥镜医生因注意力不集中而遗漏腺瘤的几率, 从而提高ADR. 综上, 双人观察会提高ADR, 在有条件的医院可以应用这种检查模式.

1.6 右半结肠再次直视退镜技术与结肠镜反转技术　与左半结肠相比, 右半结肠腺瘤较平坦, 在结肠镜检查更易被忽略, 导致漏诊率更高. 再次直视退镜技术与结肠镜反转技术是提高右半结肠ADR的两种方式. 右半结肠再次直视退镜技术是指进行常规结肠镜检查后, 再次对右半结肠进行直视退镜观察; 右半结肠结肠镜反转技术是指常规结肠镜检查后, 在回盲部等位置将镜身反转, 观察直视退镜时易被忽略的肠道皱襞. 一项随机对照试验将648例患者分为再次直视退镜组($n = 332$)和内镜反转组($n = 316$), 再次直视退镜组和内镜反转组的右半结肠ADR比常规退镜分别提高了12%与9%[25]. 此外, 一项纳入了4项研究的荟萃分析也发现, 内镜反转组(28.4% *vs* 22.7%, $P<0.01$)和再次直视退镜组的右半结肠ADR比常规退镜均更高(33.6% *vs* 26.7, $P<0.01$)[26].

## 2 医生相关因素

2.1 内窥镜医生的经验　内窥镜医生的经验对ADR的影响尚有争论. 既往多数研究认为行结肠镜检查例数大于500例为经验丰富的结肠镜检查医师, 且他们有着更高的ADR[27,28]. 然而, Yousaf等[10]却发现行结肠镜检查例数小于500例的内窥镜医生反而有更高的ADR. 这种差异可能由以下原因造成: (1)有经验的内窥镜医生需要检查更多的患者, 且需要更迅速的完成检查任务, 这可能会导致他们更加疲劳, 从而遗漏病变; (2)经验较少的内窥镜医生在结肠镜检查过程中会进行更加仔细且广泛的检查, 因此, 他们意外发现腺瘤的几率更高.

2.2 医生的专业　内科医生与外科医生结肠镜检查的ADR不同, 多项研究结果表明内科医生要比外科医生更容易发现结直肠腺瘤[28-30]. Muthukuru等[30]分析了84名医生进行的4151例结肠镜检查结果, 比较了消化内科医生、结直肠外科医生和普通外科医生的ADR, 发现消化内科医生ADR最高(28.6%±1.2%), 其次是结直肠外科医生(24.3%±1.5%)和普通外科医生(18.4%±2.3%). 内外科医生ADR的差异可能是由于两者内窥镜技术培训时长、完成结肠镜检查数量、性格特点及疲劳程度不同所致[28,29].

2.3 医生的性格特征　目前, 仅有两项研究探讨了医生性格特征对ADR的影响. 强迫程度高、更加仔细的内窥镜医生的ADR更高, 这可能是因为强迫程度高和更加仔细的内窥镜医生在结肠镜检查中观察更加细致, 从而可以发现更多的微小息肉[31]. 此外, 自我调节能力越强的内窥镜医生ADR更高. 他们受各种环境因素的影响较小, 能时刻保持情绪稳定并且轻松应对内外界的各种压力, 在结肠镜检查过程中也能更加专注[27].

2.4 医生的教育培训　部分内窥镜医生的ADR较低可能是由于其对结肠镜相关的知识和技术等方面掌握不足造成的. 因此, 对内窥镜医生进行相应的教育培训可能会提高ADR. 教育培训方式主要为组织内窥镜医生观看教学视频和参加教育讲座. 两项随机对照试验发现, 内窥镜医生接受教育培训后, ADR显著提高[32,33]. 然而, 另一项随机对照试验发现, 虽然接受教育培训的内窥镜医生ADR由31%提高至42%, 但是未接受教育培训的内窥镜医生ADR也由36%提高至39%, 且两组间无统计学差

异, 因此无法确定教育培训是否可以提高ADR[34]. 最近, 针对这三项研究的荟萃分析证实, 培训教育是ADR的独立危险因素(OR = 1.16, 95%CI = 1.00-1.34, $P$<0.05)[35]. 综上所述, 有必要对内窥镜医生进行相应的教育培训, 从而提高ADR.

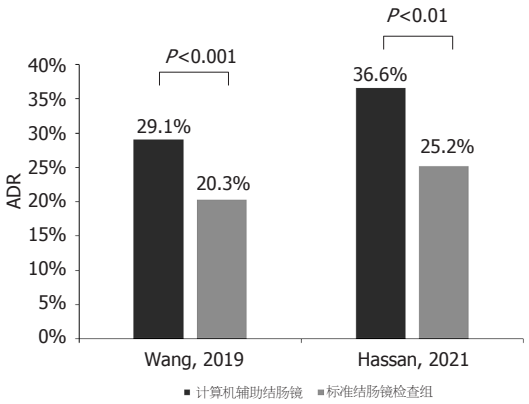
## 3 设备相关因素

3.1 计算机辅助结肠镜 计算机辅助结肠镜是一种安装了新型计算机辅助系统的结肠镜. 当发现息肉时, 此系统会通过屏幕上的数字标识或者声音提示内窥镜医生息肉的存在, 实现息肉的自动检测[36]. 一项随机对照试验将1058例患者分为标准结肠镜检查组($n$ = 536)和计算机辅助诊断组($n$ = 522), 比较了两组的ADR; 结果表明, 计算机辅助诊断组的ADR显著高于标准肠镜检查组(29.1% *vs* 20.3%, $P$<0.001)[37]. 同样, 一项纳入5项随机对照试验的荟萃分析也发现, 与标准结肠镜相比, 计算机辅助结肠镜ADR更高(36.6% *vs* 25.2%, $P$<0.01), 且不受腺瘤大小、形态和位置的影响[38]. 图2.

3.2 高清结肠镜 与标准结肠镜相比, 高清结肠镜使用了更加先进的镜头、连接硬件和显示器, 可以呈现出更高分辨率的图像, 有利于内窥镜医生对肠道进行更加细致的观察[39]. 一项纳入2468例患者的观察性研究结果表明, 高清结肠镜检查的ADR显著高于标准结肠镜检查(30.4% *vs* 22.2%, $P$ = 0.02)[39]. 此外, 一项纳入了6项随机对照试验的荟萃分析发现, 与标准结肠镜相比, 高清结肠镜不但可以提高总体ADR(40% *vs* 35%, $P$ = 0.001), 而且可以显著提高进展期ADR(9.37% *vs* 6.69%, $P$ = 0.03)和无蒂锯齿状ADR(5.06% *vs* 3.39%, $P$ = 0.03)[40]. 图3.

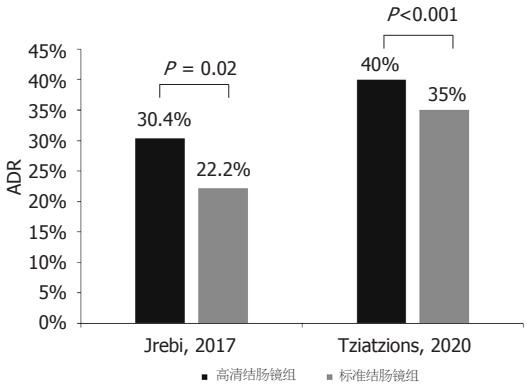
3.3 Endocuff辅助结肠镜 Endocuff辅助结肠镜(endocuff-assisted colonoscopy, EAC)是一种安装在结肠镜远端的辅助装置, 由一个软塑料袖带和侧面的八个指状突起组成; 退镜时, Endocuff侧面的突起会向后拉伸结肠黏膜皱襞, 使黏膜皱襞充分展开, 有助于内窥镜医生发现在常规结肠镜检查中容易忽视的微小病变[41]. 最近, 一项纳入2058例患者的随机对照试验比较了标准结肠镜检查与EAC检查的ADR, 结果表明, 接受EAC检查患者的ADR要高于接受标准肠镜检查患者(39.2% *vs* 29.4%, $P$<0.001)[42]. 既往一项纳入了12项随机对照试验的荟萃分析也发现, 与标准结肠镜相比, EAC组的ADR更高(41.3% *vs* 34.2%, $P$ = 0.003)(图4), 且使用EAC不影响操作时间和回盲部到达率, 总体操作也较为安全, 值得在临床应用[43].

3.4 G-EYE气囊内镜 G-EYE气囊内镜是在标准结肠镜的远端安装一个可重复使用的充气球囊, 它可以展平肠褶皱并减少肠滑脱. 退镜时, 充气球囊也可以使光线集中, 增强结肠黏膜的可视化[44]. 一项随机对照试验将



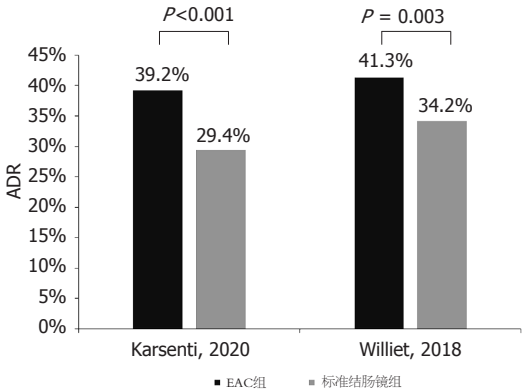

**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i10.450 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 2 计算机辅助诊断组与标准结肠镜检查组ADR比较**. ADR: 腺瘤检出率.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i10.450 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

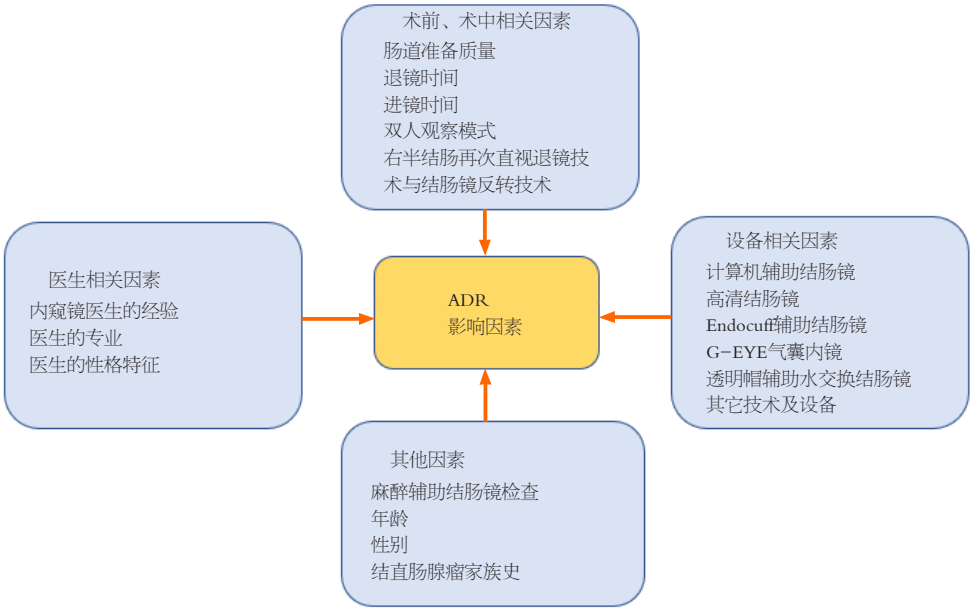
**图 3 高清结肠镜组与标准结肠镜组ADR比较**. ADR: 腺瘤检出率.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i10.450 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 4 EAC组与标准结肠镜组ADR比较**. EAC: Endocuff辅助结肠镜; ADR: 腺瘤检出率.

803例患者分为气囊内镜组($n$ = 407)和标准结肠镜组($n$ = 396), 探讨了气囊内镜对ADR的影响, 结果表明, 气囊内镜组ADR明显高于标准结肠镜组(48.0% *vs* 37.5%, $P$ = 0.0027), 并且气囊内镜可以显著增加进展期腺瘤(109 *vs* 67, $P$ = 0.033)、扁平腺瘤(85 *vs* 35, $P$<0.0001)和无蒂




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i10.450 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 5 ADR的影响因素**. ADR: 腺瘤检出率.

锯齿状腺瘤或息肉(20 *vs* 3, $P = 0.0026$)的检出数量[45]. 此外, 另一项纳入126例患者的随机对照试验发现, 虽然两组间的ADR无显著差异, 但气囊内镜组腺瘤漏检率更低(7.5% *vs* 44.7%, $P = 0.0002$)[44].

3.5 *透明帽辅助水交换结肠镜* 透明帽辅助结肠镜是指在结肠镜前端安装一个透明的塑料帽, 有利于退镜时结肠黏膜的暴露, 增加结肠黏膜的可视性[46]. 水交换结肠镜是指在结肠镜检查过程中向肠腔内注入温水替代空气或二氧化碳, 可以增加患者的舒适度[46]. 既往研究已证明, 两种肠镜均可提高ADR[47]. 近期两项随机对照研究探讨了两种肠镜联合应用对ADR的影响, 结果发现, 与标准结肠镜组相比, 透明帽辅助水交换结肠镜组有更短的进镜时间, 更低的疼痛评分以及更高的ADR[46,48]. 综上, 透明帽辅助水交换结肠镜不仅可以使盲肠插镜时间缩短, 减轻患者痛苦, 还可以提高ADR, 临床应用价值很高.

3.6 *其它技术及设备* 增强成像技术(染色内镜、窄带成像、智能分光比色技术、蓝激光成像)以及增加视野的新型内镜(全谱内镜、超广角内镜、共聚焦内镜)均可能影响ADR. 一项纳入了74项研究的荟萃分析发现, 与高清结肠镜检查组相比, 增强成像技术结肠镜检查组ADR显著更高(OR = 1.21, 95%CI = 1.09-1.35, $P<0.05$), 但增加视野的新型内镜(OR = 0.98, 95%CI = 0.79-1.21, $P>0.05$)与提高ADR无关[47]. 然而, 一项研究回顾分析了3998例行结肠镜检查患者的数据, 发现增加视野的新型内镜检查组ADR显著高于普通结肠检查组[49]. 随着科学技术的发展进步, 新型结肠镜设备层出不穷, 但是他们提高ADR的效果还有待进一步的临床验证.

## 4 其他因素

除上述因素外, 其他因素也可能影响ADR, 如麻醉辅助结肠镜、年龄、性别、结直肠腺瘤家族史等. 一项纳入了24795例结肠镜检查的回顾性研究发现, 麻醉辅助结肠镜是ADR独立风险因素(OR = 1.45, 95%CI = 1.00-2.10)[50], 但另一项纳入了48838例结肠镜检查的回顾性研究却发现, 麻醉辅助结肠镜检查的ADR与普通结肠镜检查之间并无差别(13.0% *vs* 12.44%, $P = 0.337$)[51]. 因此, 麻醉辅助结肠镜检查能否提高ADR尚有争议. 目前研究发现, 50岁以上人群的ADR要显著高于50岁以下人群[10,52]. 这可能是因为年龄越大, 暴露在各种危险因素中(如吸烟, 饮酒等)的时间越长, 因此增加了结直肠腺瘤的发生几率[53]. 男性的ADR要显著高于女性[52], 这是由于雌性激素作用于β雌激素受体可阻滞G1期细胞周期, 从而抑制结肠癌细胞的增殖[54]. 此外, 有结直肠腺瘤家族史人群的ADR要显著高于整体人群[52,55]. 这可能与一些遗传易感基因改变有关, 如染色体8 q 24区域rs6983267基因位点的变异会显著增加结直肠腺瘤的发生风险[56]. 综上, 与整体人群相比, 年龄较大、男性、有结直肠腺瘤家族史的人群更应该定期进行结肠镜检查, 从而降低结直肠癌的发病率及死亡率.

## 5 结论

随着人们健康意识的提高以及消化道早癌筛查观念的普及, 主动接受消化内镜检查的居民数量显著增加. 然

而, 我国各地区的社会经济水平存在差异, 医疗资源分布配置不平衡, 制约了我国基础医疗水平的提升, 也使结肠镜检查质量存在差异. ADR是衡量结肠镜检查质量的关键指标之一, 因此充分认识影响ADR的相关因素并且从这些方面着手提高ADR是非常必要的. 保证充足的肠道质量, 适当的进、退镜时间, 同时结合不同的退镜方式和改变患者体位是提高ADR的有效手段. 此外, 有条件的医院可以通过安排第二人参与观察、加强对内窥镜医生的教育培训和应用新型的结肠镜检查设备等方式, 提高结肠镜检查过程中的ADR(图5), 为结直肠癌防治工作做出更大的贡献.

## 6 参考文献


1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 1: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]

2 陈万青, 李霓, 兰平, 陈宏达, 杜灵彬, 孙凤, 黎国威, 何晓生, 王乐, 李子一,朱陈, 卢明, 曹毛毛, 孙殿钦, 何思怡, 李贺, 杨卓煜. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京). 中国肿瘤 2021; 30: 1-28 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.01.A001]

3 Rees CJ, Thomas Gibson S, Rutter MD, Baragwanath P, Pullan R, Feeney M, Haslam N; British Society of Gastroenterology, the Joint Advisory Group on GI Endoscopy, the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. UK key performance indicators and quality assurance standards for colonoscopy. *Gut* 2016; 65: 1923-1929 [PMID: 27531829 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312044]

4 Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 72-90 [PMID: 25448873 DOI: 10.1038/ajg.2014.385]

5 Guo R, Wang YJ, Liu M, Ge J, Zhang LY, Ma L, Huang WY, Zhai HH. The effect of quality of segmental bowel preparation on adenoma detection rate. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 119 [PMID: 31286888 DOI: 10.1186/s12876-019-1019-8]

6 Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1207-1214 [PMID: 21481857 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.051]

7 Clark BT, Rustagi T, Laine L. What level of bowel prep quality requires early repeat colonoscopy: systematic review and meta-analysis of the impact of preparation quality on adenoma detection rate. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1714-23; quiz 1724 [PMID: 25135006 DOI: 10.1038/ajg.2014.232]

8 Tholey DM, Shelton CE, Francis G, Anantharaman A, Frankel RA, Shah P, Coan A, Hegarty SE, Leiby BE, Kastenberg DM. Adenoma detection in excellent versus good bowel preparation for colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 313-319 [PMID: 25494362 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000270]

9 Choi JM, Seo JY, Lee J, Han YM, Jin EH, Bae JH, Lim JH. Longer Withdrawal Time Is More Important than Excellent Bowel Preparation in Colonoscopy of Adequate Bowel Preparation. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 1168-1174 [PMID: 32419115 DOI: 10.1007/s10620-020-06321-3]

10 Yousaf MS, Shafqat S, Gill RC, Khursheed AA, Parkash O. Adenoma detection rate as a quality indicator for colonoscopy: a descriptive cross-sectional study from a tertiary care hospital in Pakistan. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1707-E1712 [PMID: 33140028 DOI: 10.1055/a-1244-1646]

11 Calderwood AH, Thompson KD, Schroy PC 3rd, Lieberman DA, Jacobson BC. Good is better than excellent: bowel preparation quality and adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 691-699.e1 [PMID: 25708756 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.032]

12 Kashiwagi K, Inoue N, Yoshida T, Bessyo R, Yoneno K, Imaeda H, Ogata H, Kanai T, Sugino Y, Iwao Y. Polyp detection rate in transverse and sigmoid colon significantly increases with longer withdrawal time during screening colonoscopy. *PLoS One* 2017; 12: e0174155 [PMID: 28328936 DOI: 10.1371/journal.pone.0174155]

13 Jung Y, Joo YE, Kim HG, Jeon SR, Cha JM, Yang HJ, Kim JW, Lee J, Kim KO, Song HK, Hwangbo Y, Shin JE. Relationship between the endoscopic withdrawal time and adenoma/polyp detection rate in individual colonic segments: a KASID multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 523-530 [PMID: 30267654 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.016]

14 Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ, Wright KC, Nickerson C, Moss SM, Chilton A, Goddard AF, Patnick J, McNally RJ, Rutter MD. Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Endoscopy* 2013; 45: 20-26 [PMID: 23254403 DOI: 10.1055/s-0032-1325803]

15 Patel VD, Thompson WK, Lapin BR, Goldstein JL, Yen EF. Screening Colonoscopy Withdrawal Time Threshold for Adequate Proximal Serrated Polyp Detection Rate. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3084-3090 [PMID: 29974376 DOI: 10.1007/s10620-018-5187-0]

16 Yang MH, Cho J, Rampal S, Choi EK, Choi YH, Lee JH, Kim YH, Chang DK, Rhee PL, Kim JJ, Guallar E, Rhee JC, Son HJ. The association between cecal insertion time and colorectal neoplasm detection. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 124 [PMID: 23915303 DOI: 10.1186/1471-230x-13-124]

17 von Renteln D, Robertson DJ, Bensen S, Pohl H. Prolonged cecal insertion time is associated with decreased adenoma detection. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 574-580 [PMID: 27590962 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.021]

18 Fritz CDL, Smith ZL, Elsner J, Hollander T, Early D, Kushnir V. Prolonged Cecal Insertion Time Is Not Associated with Decreased Adenoma Detection When a Longer Withdrawal Time Is Achieved. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3120-3125 [PMID: 29721773 DOI: 10.1007/s10620-018-5100-x]

19 Lee SW, Chang JH, Ji JS, Maeong IH, Cheung DY, Kim JS, Cho YS, Chung WJ, Lee BI, Kim SW, Kim BW, Choi H, Choi MG. Effect of Dynamic Position Changes on Adenoma Detection During Colonoscope Withdrawal: A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 63-69 [PMID: 26526085 DOI: 10.1038/ajg.2015.354]

20 Nutalapati V, Desai M, Thoguluva-Chandrasekar VS, Olyaee M, Rastogi A. Effect of dynamic position changes on adenoma detection rate during colonoscope withdrawal: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1842-E1849 [PMID: 33269319 DOI: 10.1055/a-1265-6634]

21 Facciorusso A, Buccino VR, Tonti P, Licinio R, Del Prete V, Neve V, Di Maso M, Muscatiello N. Impact of fellow participation on colon adenoma detection rates: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 1228-1235 [PMID: 32433915 DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.015]

22 Wang W, Xu L, Bao Z, Sun L, Hu C, Zhou F, Xu L, Shi D. Differences with experienced nurse assistance during colonoscopy in detecting polyp and adenoma: a randomized clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 561-566 [PMID: 29541895 DOI: 10.1007/s00384-018-3003-0]

23 Chalifoux SL, Rao DS, Wani SB, Sharma P, Bansal A, Gupta N, Rastogi A. Trainee participation and adenoma detection rates during screening colonoscopies. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 524-529 [PMID: 24440932 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000022]

24 Aziz M, Weissman S, Khan Z, Fatima R, Lee-Smith W, Nawras A,

Adler DG. Use of 2 Observers Increases Adenoma Detection Rate During Colonoscopy: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1240-1242.e3 [PMID: 31589976 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.033]

25 Núñez Rodríguez MH, Díez Redondo P, Riu Pons F, Cimavilla M, Hernández L, Loza A, Pérez-Miranda M. Proximal retroflexion versus second forward view of the right colon during screening colonoscopy: A multicentre randomized controlled trial. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 725-735 [PMID: 32379535 DOI: 10.1177/2050640620924210]

26 Desai M, Bilal M, Hamade N, Gorrepati VS, Thoguluva Chandrasekar V, Jegadeesan R, Gupta N, Bhandari P, Repici A, Hassan C, Sharma P. Increasing adenoma detection rates in the right side of the colon comparing retroflexion with a second forward view: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 453-459.e3 [PMID: 30222971 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.006]

27 Jung Y, Cha JM, Lee NH, Joo YE, Lee YJ, Kim HG, Jeon SR, Shin JE, Yang HJ, Lee J, Kim KO, Kim JW, Na SY, Boo SJ, Kim JH, Han MJ, Hwangbo Y, Huh KC. Impact of Endoscopists' Personality Traits on Adenoma and Polyp Detection Rates in Colonoscopy: A KASID Multicenter Study. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2302-2310 [PMID: 32157497 DOI: 10.1007/s10620-020-06158-w]

28 Pace D, Borgaonkar M, Lougheed M, Marcoux C, Evans B, Hickey N, O'Leary M, Boone D, McGrath J. Effect of Colonoscopy Volume on Quality Indicators. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 2580894 [PMID: 27446831 DOI: 10.1155/2016/2580894]

29 Zorron Cheng Tao Pu L, Lu K, Ovenden A, Rana K, Singh G, Krishnamurthi S, Edwards S, Wilson B, Nakamura M, Yamamura T, Ruszkiewicz A, Hirooka Y, Burt AD, Singh R. Effect of time of day and specialty on polyp detection rates in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 899-906 [PMID: 30552716 DOI: 10.1111/jgh.14566]

30 Muthukuru S, Alomari M, Bisen R, Parikh MP, Al Momani L, Talal Sarmini M, Lopez R, Muthukuru S, Thota PN, Sanaka MR. Quality of Colonoscopy: A Comparison Between Gastroenterologists and Nongastroenterologists. *Dis Colon Rectum* 2020; 63: 980-987 [PMID: 32496332 DOI: 10.1097/dcr.0000000000001659]

31 Ezaz G, Leffler DA, Beach S, Schoen RE, Crockett SD, Gourevitch RA, Rose S, Morris M, Carrell DS, Greer JB, Mehrotra A. Association Between Endoscopist Personality and Rate of Adenoma Detection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1571-1579.e7 [PMID: 30326300 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.019]

32 Coe SG, Crook JE, Diehl NN, Wallace MB. An endoscopic quality improvement program improves detection of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 219-26; quiz 227 [PMID: 23295274 DOI: 10.1038/ajg.2012.417]

33 Kaminski MF, Anderson J, Valori R, Kraszewska E, Rupinski M, Pachlewski J, Wronska E, Bretthauer M, Thomas-Gibson S, Kuipers EJ, Regula J. Leadership training to improve adenoma detection rate in screening colonoscopy: a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 616-624 [PMID: 25670810 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307503]

34 Wallace MB, Crook JE, Thomas CS, Staggs E, Parker L, Rex DK. Effect of an endoscopic quality improvement program on adenoma detection rates: a multicenter cluster-randomized controlled trial in a clinical practice setting (EQUIP-3). *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 538-545.e4 [PMID: 27473182 DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.042]

35 Lim S, Hammond S, Park J, Hochman D, Lê ML, Rabbani R, Abou-Setta A, Zarychanski R. Training interventions to improve adenoma detection rates during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2020; 34: 3870-3882 [PMID: 31595401 DOI: 10.1007/s00464-019-07153-7]

36 Kudo SE, Mori Y, Misawa M, Takeda K, Kudo T, Itoh H, Oda M, Mori K. Artificial intelligence and colonoscopy: Current status and future perspectives. *Dig Endosc* 2019; 31: 363-371 [PMID: 30624835 DOI: 10.1111/den.13340]

37 Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, Liu P, Li L, Song Y, Zhang D, Li Y, Xu G, Tu M, Liu X. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019; 68: 1813-1819 [PMID: 30814121 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317500]

38 Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, Jovani M, Chandrasekar VT, Antonelli G, Yu H, Areia M, Dinis-Ribeiro M, Bhandari P, Sharma P, Rex DK, Rösch T, Wallace M, Repici A. Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 77-85.e6 [PMID: 32598963 DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.059]

39 Jrebi NY, Hefty M, Jalouta T, Ogilvie J, Davis AT, Asgeirsson T, Luchtefeld M. High-definition colonoscopy increases adenoma detection rate. *Surg Endosc* 2017; 31: 78-84 [PMID: 27287897 DOI: 10.1007/s00464-016-4986-7]

40 Tziatzios G, Gkolfakis P, Lazaridis LD, Facciorusso A, Antonelli G, Hassan C, Repici A, Sharma P, Rex DK, Triantafyllou K. High-definition colonoscopy for improving adenoma detection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1027-1036.e9 [PMID: 31954133 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.052]

41 Rivero-Sánchez L, López Vicente J, Hernandez Villalba L, Puig I, Arnau-Collell C, Moreno L, Díaz M, Rodriguez de Miguel C, Ocaña T, Moreira L, Cuatrecasas M, Carballal S, Sánchez A, Ortiz O, Llach J, Balaguer F, Pellisé M; EndoCAR group from the Spanish Gastroenterology Association and the Spanish Society of Digestive Endoscopy. Endocuff-assisted colonoscopy for surveillance of serrated polyposis syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019; 51: 637-645 [PMID: 31174224 DOI: 10.1055/a-0925-4956]

42 Karsenti D, Tharsis G, Perrot B, Cattan P, Tordjman G, Venezia F, Zrihen E, Gillot D, Gillet A, Hagege C, Samama J, Etienney I, Lab JP, Guigui B, Zago J, Benkessou B, Burtin P, Cavicchi M. Adenoma detection by Endocuff-assisted versus standard colonoscopy in routine practice: a cluster-randomised crossover trial. *Gut* 2020; 69: 2159-2164 [PMID: 32209605 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319565]

43 Williet N, Tournier Q, Vernet C, Dumas O, Rinaldi L, Roblin X, Phelip JM, Pioche M. Effect of Endocuff-assisted colonoscopy on adenoma detection rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2018; 50: 846-860 [PMID: 29698990 DOI: 10.1055/a-0577-3500]

44 Halpern Z, Gross SA, Gralnek IM, Shpak B, Pochapin M, Hoffman A, Mizrahi M, Rochberger YS, Moshkowitz M, Santo E, Melhem A, Grinshpon R, Pfefer J, Kiesslich R. Comparison of adenoma detection and miss rates between a novel balloon colonoscope and standard colonoscopy: a randomized tandem study. *Endoscopy* 2015; 47: 238-244 [PMID: 25704662 DOI: 10.1055/s-0034-1391437]

45 Shirin H, Shpak B, Epshtein J, Karstensen JG, Hoffman A, de Ridder R, Testoni PA, Ishaq S, Reddy DN, Gross SA, Neumann H, Goetz M, Abramowich D, Moshkowitz M, Mizrahi M, Vilmann P, Rey JW, Sanduleanu-Dascalescu S, Viale E, Chaudhari H, Pochapin MB, Yair M, Shnell M, Yaari S, Hendel JW, Teubner D, Bogie RMM, Notaristefano C, Simantov R, Gluck N, Israeli E, Stigaard T, Matalon S, Vilkin A, Benson A, Sloth S, Maliar A, Waizbard A, Jacob H, Thielsen P, Shachar E, Rochberger S, Hershcovici T, Plougmann JI, Braverman M, Tsvang E, Abedi AA, Brachman Y, Siersema PD, Kiesslich R. G-EYE colonoscopy is superior to standard colonoscopy for increasing adenoma detection rate: an international randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 545-553 [PMID: 30273591 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.028]

46 李永强, 英崧嵩, 冯志强. 透明帽辅助水交换结肠镜技术在肠镜筛查中的应用. 临床医学工程 2016; 23: 841-842 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2016.07.0841]

47 Facciorusso A, Triantafyllou K, Murad MH, Prokop LJ, Tziatzios G, Muscatiello N, Singh S. Compared Abilities of Endoscopic Techniques to Increase Colon Adenoma Detection Rates: A Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2439-2454.e25 [PMID: 30529731 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.058]
48 张宗胜, 陈明仁, 韩燕燕, 李卫娜. 透明帽辅助水交换结肠镜技术在肠镜检查中的应用. 中国民间疗法 2019; 27: 77-78 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.2340]
49 Nulsen B, Ungaro RC, Davis N, Turvall E, Deutsch L, Lewis B. Changes in Adenoma Detection Rate With Implementation of Full-spectrum Endoscopy: A Report of 3998 Screening Colonoscopies. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 885-890 [PMID: 28787359 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000874]
50 Khan F, Hur C, Lebwohl B, Krigel A. Unsedated Colonoscopy: Impact on Quality Indicators. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 3116-3122 [PMID: 32696236 DOI: 10.1007/s10620-020-06491-0]
51 Zhao S, Deng XL, Wang L, Ye JW, Liu ZY, Huang B, Kan Y, Liu BH, Zhang AP, Li CX, Li F, Tong WD. The impact of sedation on quality metrics of colonoscopy: a single-center experience of 48,838 procedures. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 1155-1161 [PMID: 32300884 DOI: 10.1007/s00384-020-03586-y]
52 Barret M, Boustiere C, Canard JM, Arpurt JP, Bernardini D, Bulois P, Chaussade S, Heresbach D, Joly I, Lapuelle J, Laugier R, Lesur G, Pienkowski P, Ponchon T, Pujol B, Richard-Molard B, Robaszkiewicz M, Systchenko R, Abbas F, Schott-Pethelaz AM, Cellier C; Société Française d'Endoscopie Digestive. Factors associated with adenoma detection rate and diagnosis of polyps and colorectal cancer during colonoscopy in France: results of a prospective, nationwide survey. *PLoS One* 2013; 8: e68947 [PMID: 23874822 DOI: 10.1371/journal.pone.0068947]
53 Hemmasi G, Sohrabi M, Zamani F, Ajdarkosh H, Rakhshani N, Khoonsari M, Ameli M, Hatami K. Prevalence of colorectal adenoma in an average-risk population aged 40-50 versus 50-60 years. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 386-390 [PMID: 25380192 DOI: 10.1097/cej.0000000000000097]
54 Murphy N, Strickler HD, Stanczyk FZ, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Ho GY, Anderson GL, Potter JD, Gunter MJ. A Prospective Evaluation of Endogenous Sex Hormone Levels and Colorectal Cancer Risk in Postmenopausal Women. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 26232761 DOI: 10.1093/jnci/djv210]
55 Wang H, Wang P, Liu X, Li L, Xiao X, Liu P, Zhang D, Li Y, Xu G, Tu M, Song Y. Factors predicting the colorectal adenoma detection rate in colonoscopic screening of a Chinese population: A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15103 [PMID: 30985664 DOI: 10.1097/md.0000000000015103]
56 Montazeri Z, Theodoratou E, Nyiraneza C, Timofeeva M, Chen W, Svinti V, Sivakumaran S, Gresham G, Cubitt L, Carvajal-Carmona L, Bertagnolli MM, Zauber AG, Tomlinson I, Farrington SM, Dunlop MG, Campbell H, Little J. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal adenomas. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 186-205 [PMID: 26451011 DOI: 10.1093/ije/dyv185]

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5月28日; 30(10): 458-464

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i10.458

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

# 西兰司琼辅助匹维溴铵治疗肠易激综合征老年患者效果研究

邵义舜, 谢 民, 卢 蓉

**邵义舜, 谢民, 卢蓉,** 华中科技大学医院内科 湖北省武汉市 430074

邵义舜, 本科, 研究方向为内科学.

**作者贡献分布:** 邵义舜负责文章立题撰写; 谢民负责此类收集整理; 卢容负责统计学分析.

**通讯作者:** 卢蓉, 本科, 副主任医师, 430074,湖北省武汉市洪山区珞瑜路1037号, 华中科技大学医院内科. menliangzhikan@163.com

**收稿日期:** 2021-10-11
**修回日期:** 2022-03-31
**接受日期:** 2022-05-16
**在线出版日期:** 2022-05-28

## Efficacy of cilansetron combined with pivirium bromide in treatment of elderly patients with irritable bowel syndrome

Yi-Shun Shao, Min Xie, Rong Lu

**Yi-Shun Shao, Min Xie, Rong Lu,** Department of Internal Medicine, Huazhong University of Science and Technology Hospital, Wuhan 430074, Hubei Province, China

**Corresponding author:** Rong Lu, B.S., Associate Chief Physician, Department of Internal Medicine, Huazhong University of Science and Technology Hospital, No. 1037 Luoyu Road, Hongshan District, Wuhan 430074, Hubei Province, China. menliangzhikan@163.com

**Received:** 2021-10-11
**Revised:** 2022-03-31
**Accepted:** 2022-05-16
**Published online:** 2022-05-28

## Abstract

### BACKGROUND

Piveronium bromide and other symptomatic treatments are mainly used in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS), which can block the volt-dependent calcium channel of gastrointestinal smooth muscle to promote the recovery of normal intestinal motility and control the symptoms of IBS. At present, there are few reports on the efficacy of piveronium bromide combined with cilansetron in the treatment of IBS.

### AIM

To evaluate the efficacy of cilansetron combined with pivirium bromide in the treatment of elderly patients with IBS.

### METHODS

From June 2017 to June 2019, 126 elderly IBS patients treated at our hospital were selected and randomly randomized into three groups with 42 cases each. Group A was given pinaverium bromide, group B was given cilansetron, and the combination group was given pinaverium bromide + cilansetron. The efficacy and adverse reactions of the three groups were recorded. Gastrointestinal symptoms, intestinal flora, and intestinal barrier function [D-lactic acid, diamine oxidase (DAO), and endotoxin], and gastrointestinal hormone indicators [5-hydroxytryptophan (5-HT), cholecystokinin (CCK), and vasoactive intestinal peptide (VIP)] were compared before and after treatment.

### RESULTS

The total effective rate of the combined group was 95.24%, which was higher than those of group A (69.05%) and group B (73.81%) ($P < 0.05$). After treatment, the scores of diarrhea, abdominal pain, nausea, and vomiting in the combined group were lower than those of groups A and B ($P < 0.05$). The number of enterococci in the combined group and group B was lower than that before treatment, and the number of bacteroides, lactobacillus, and bifidobacterium was higher than that before treatment ($P < 0.05$). The levels of D-lactic acid, DAO, and endotoxin in the combined group were lower than those in groups A and B ($P < 0.05$). The serum levels of 5-HT, CCK, and VIP

in the combined group were lower than those of group A and group B ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the three groups was not significantly different ($P > 0.05$).

***CONCLUSION***

Both cilansetron and pinaverium bromide can regulate the intestinal flora in elderly patients with IBS; however, cilansetron plus pinaverium bromide in the treatment of elderly IBS patients can further improve the efficacy, reduce gastrointestinal symptoms, repair damaged intestinal barrier function, and decrease gastrointestinal hormone levels.

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

**Key Words:** Cilansetron; Pinaverium bromide; Irritable bowel syndrome; Intestinal flora; Intestinal barrier function; Gastrointestinal hormones

**Citation:** Shao YS, Xie M, Lu R. Efficacy of cilansetron combined with pivirium bromide in treatment of elderly patients with irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(10): 458-464
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/458.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.458

## 摘要

### *背景*

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)治疗多以匹维溴铵等对症治疗为主, 通过阻滞胃肠道平滑肌电压依赖性钙通道, 促进正常肠道动力恢复, 控制肠易激综合征症状. 目前, 关于匹维溴铵、西兰司琼两者联合治疗肠易激综合征的效果报道较少.

### *目的*

探究西兰司琼辅助匹维溴铵治疗肠易激综合征IBS老年患者的应用效果.

### *方法*

选取2017-06/2019-06我院126例老年IBS患者, 简单随机化分为3组, 各42例. A组给予匹维溴铵, B组给予西兰司琼, 联合组给予匹维溴铵+西兰司琼. 统计3组疗效、不良反应, 对比治疗前后胃肠道症状、肠屏障功能[D-乳酸、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素]、胃肠激素指标[5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HT)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)].

### *结果*

联合组总有效率95.24%高于A组69.05%、B组73.81%($P$<0.05); 治疗后联合组腹泻、腹痛、恶心呕吐评分低于A组、B组($P$<0.05); 治疗后联合组、B组肠球菌低于治疗前, 拟杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌高于治疗前($P$<0.05); 治疗后联合组D-乳酸、DAO、内毒素水平低于A组、B组($P$<0.05); 治疗后联合组血清5-HT、CCK、VIP水平低于A组、B组($P$<0.05); 3组不良反应发生率比较无显著差异($P$>0.05).

### *结论*

西兰司琼及匹维溴铵治疗均能调节老年IBS患者症状, 但西兰司琼辅助匹维溴铵治疗老年IBS, 能进一步提高疗效, 改善胃肠道症状, 修复受损肠屏障功能, 降低胃肠激素水平.

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

**关键词:** 西兰司琼; 匹维溴铵; 肠易激综合征; 肠屏障功能; 胃肠激素

**核心提要:** 西兰司琼辅助匹维溴铵能调节肠道菌群水平, 调节D-乳酸、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素、5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HT)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平, 在改善肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者胃肠道症状、肠屏障功能等方面具有一定作用, 可进一步提高临床疗效.

**文献来源:** 邵义舜, 谢民, 卢蓉. 西兰司琼辅助匹维溴铵治疗肠易激综合征老年患者效果研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(10): 458-464
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i10/458.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i10.458

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)属功能性肠道疾病, 我国发病率约为5.0%-6.0%, 其中老年人群发病率约为13.1%[1,2]. IBS治疗多以匹维溴铵等对症治疗为主[3,4], 通过阻滞胃肠道平滑肌电压依赖性钙通道, 可发挥抗痉挛作用, 促进正常肠道动力恢复, 控制IBS症状. 近年来, 随临床对IBS病理病机研究不断深入, 有学者发现[5,6], 5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HT)信号通路异常是导致胃肠动力及分泌功能异常的关键因素, 故建议选取5-HT受体拮抗剂, 以抑制IBS病情进展. 西兰司琼为5-$HT_3$受体拮抗剂, 较托烷司琼、昂丹司琼、格拉司琼等传统5-$HT_3$受体拮抗剂, 作用时间更长, 毒性更低. 目前, 关于匹维溴铵、西兰司琼在IBS疗效及症状改善方面效果已得到临床肯定, 但临床鲜有报道两者联合治疗的效果研究. 基于此, 本研究初次采用西兰司琼辅助匹维溴铵, 探讨其对老年IBS患者的治疗效果. 具体分析如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2019-06我院126例老年IBS患者,

表 1　3组一般资料比较

| 一般资料 | 联合组($n$ = 42) | A组($n$ = 42) | B组($n$ = 42) | $t/\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别(男/女) | 23/19 | 25/17 | 22/20 | 0.450 | 0.799 |
| 年龄(岁) | 61–75(65.85 ± 2.15) | 62–76(66.24 ± 1.75) | 61–77(66.39 ± 1.92) | 0.861 | 0.425 |
| 体质量指数(kg/m$^2$) | 17.4–27.9(23.08 ± 2.36) | 17.2–27.8(22.70 ± 1.85) | 17.5–28.0(23.19 ± 2.09) | 0.623 | 0.538 |
| 病程(年) | 0.8–7.5(4.77 ± 1.15) | 1.0–7.8(5.13 ± 1.30) | 1.2–8.0(5.22 ± 1.26) | 1.553 | 0.216 |
| 疾病类型 | | | | | |
| 腹泻型 | 25(59.52) | 27(64.29) | 28(66.67) | | |
| 便秘型 | 11(26.19) | 8(19.05) | 10(23.81) | 1.481 | 0.830 |
| 混合型 | 6(14.29) | 7(16.67) | 4(9.52) | | |

简单随机化分为3组, 各42例. 3组基本资料(年龄、病程、性别、体质量指数、疾病类型)均衡可比($P$>0.05), 见表1. 本研究经我院伦理委员会审核通过.

纳入标准: (1)均符合IBS诊断标准[7]; (2)IBS病情尺度调查表(IBS-SSS)评分≥75分; (3)年龄>60岁; (4)病程>6个月; (5)近12周内, 每月出现反复发作的腹痛及不适时间>3 d; (6)发作时合并粪便性状改变; (7)临床资料完整, 且患者及家属签署知情同意书.

排除标准: (1)既往有匹维溴铵、西兰司琼等药物过敏史者; (2)炎症性肠病、乳糖不耐受、慢性胰腺炎等消化系统器质性病变者; (3)既往有腹部手术史者; (4)近14 d内有抑酸剂、解痉止痛药、微生态制剂等药物服用史者; (5)严重心脑血管疾病者; (6)合并甲状腺功能亢进、糖尿病等干扰消化道动力疾病者; (7)精神行为异常者; (8)存在影响肠道工功能疾病或者服用出本研究方案外其他影响效果判定的药物者.

1.2 方法 3组均予以饮食结构调整、纠正水电解质、酸碱失衡等对症处理.

1.2.1 A组: 餐前口服匹维溴铵(北京福元医药股份有限公司, 国药准字H20133036), 每次50 mg, 每日3次.

1.2.2 B组: 口服西兰司琼(宁波天衡药业股份有限公司, 国药准字H10960146), 每次8 mg, 每日3次.

1.2.3 联合组: 予以匹维溴铵联合西兰司琼治疗, 具体方法参照A组、B组. 3组均连续治疗14 d.

治疗过程中三组均未使用其他药物.

1.2.4 检测方法: (1)肠屏障功能、胃肠激素: 空腹取6 mL静脉血, 离心12 min, 3000 r/min, 分离取血清, 采用酶联免疫吸附试验检测血清D-乳酸、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素、5-HT、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平, 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书操作.

1.3 疗效判定标准 治疗后, 排便次数恢复正常或在3次/d及以下, 腹痛症状基本消失或发作次数在3次/周及以下, 恶心呕吐等临床症状基本消失为显效; 治疗后, 排便次数在7次/d以下, 腹痛发作次数在7次/周以下, 恶心呕吐等症状有所控制为有效; 治疗后, 未达到显效、有效标准为无效. 总有效率 = 显效率+有效率.

1.4 观察指标 (1)疗效; (2)采用3级赋分法检测对比3组治疗前后胃肠道症状(腹泻、腹痛、恶心呕吐), 总计0分-3分, 得分越高, 胃肠道症状越严重; (3)对比治疗前后3组肠屏障功能(血清D-乳酸、DAO、内毒素水平); (4)对比治疗前后3组胃肠激素(5-HT、CCK、VIP)指标. (5)统计3组不良反应(腹痛、腹泻、便秘、恶心、口干)发生率.

**统计学处理** 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据, 计量资料以mean±SD表示、$t$检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用LSD-$t$检验, 计数资料用$n$(%)表示、$\chi^2$检验. $P$<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 3组疗效 联合组总有效率95.24%高于A组69.05%、B组73.81%($P$<0.05). 见表2.

2.2 3组胃肠道症状 治疗前3组胃肠道症状比较, 无显著差异, 治疗后联合组腹泻、腹痛、恶心呕吐评分低于A组、B组, 且B组低于A组($P$<0.05). 见表3.

2.3 3组肠屏障功能 治疗前3组血清D-乳酸、DAO、内毒素水平比较无显著差异, 治疗后联合组D-乳酸、DAO、内毒素水平低于A组、B组, 且B组低于A组($P$<0.05). 见表4.

2.4 3组胃肠激素指标 治疗前3组胃肠激素指标比较, 无显著差异, 治疗后联合组血清5-HT、CCK、VIP水平低于A组、B组, 且B组低于A组($P$<0.05). 见表5.

2.5 3组不良反应 3组不良反应发生率比较无显著差异. 见表6.

## 3 讨论

胃肠道动力异常[8,9]是诱发IBS症状的病理基础, 然而导致胃肠道动力异常机制尚未完全明确, 可能与肠道黏膜

表 2 比较3组疗效*n*(%)

| 组别 | *n* | 无效 | 有效 | 显效 | 总有效率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 联合组 | 42 | 2(4.76) | 22(52.38) | 18(42.86) | 40(95.24) |
| A组 | 42 | 13(30.95) | 17(40.48) | 12(28.57) | 29(69.05) |
| B组 | 42 | 11(26.19) | 16(38.10) | 15(35.71) | 31(73.81) |
| $\chi^2$ | | | | | 9.983 |
| *P* | | | | | 0.007 |

表 3 比较3组胃肠道症状(mean ± SD, 分)

| 组别 | *n* | 腹痛 | | 恶心呕吐 | | 腹泻 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 42 | 1.85 ± 0.38 | 0.52 ± 0.12 | 1.68 ± 0.33 | 0.54 ± 0.16 | 2.01 ± 0.32 | 0.63 ± 0.20 |
| A组 | 42 | 1.74 ± 0.45 | 1.05 ± 0.08 | 1.75 ± 0.27 | 1.13 ± 0.12 | 1.96 ± 0.43 | 1.24 ± 0.23 |
| B组 | 42 | 1.77 ± 0.36 | 0.81 ± 0.24 | 1.80 ± 0.22 | 0.84 ± 0.33 | 1.89 ± 0.51 | 0.86 ± 0.18 |
| *F* | | 0.855 | 113.196 | 1.989 | 73.648 | 0.836 | 95.430 |
| *P* | | 0.428 | < 0.001 | 0.141 | < 0.001 | 0.436 | < 0.001 |

表 4 比较3组肠屏障功能(mean ± SD)

| 组别 | *n* | D-乳酸(mg/L) | | DAO(U/L) | | 内毒素(U/L) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 42 | 53.75 ± 9.12 | 41.89 ± 4.55 | 2.01 ± 0.34 | 0.83 ± 0.31 | 1.70 ± 0.34 | 0.48 ± 0.13 |
| A组 | 42 | 54.12 ± 8.67 | 48.67 ± 5.13 | 1.95 ± 0.42 | 1.44 ± 0.27 | 1.65 ± 0.39 | 1.22 ± 0.26 |
| B组 | 42 | 54.64 ± 8.25 | 44.55 ± 4.36 | 1.92 ± 0.46 | 1.05 ± 0.29 | 1.72 ± 0.31 | 0.87 ± 0.19 |
| *F* | | 0.111 | 22.269 | 0.525 | 47.509 | 0.450 | 143.169 |
| *P* | | 0.895 | < 0.001 | 0.593 | < 0.001 | 0.639 | < 0.001 |

DAO: 二胺氧化酶.

表 5 比较3组胃肠激素指标(mean ± SD)

| 组别 | *n* | 5-HT(ng/mL) | | CCK(ng/L) | | VIP(ng/L) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 42 | 152.44 ± 25.11 | 84.22 ± 15.93 | 60.33 ± 20.55 | 34.85 ± 18.06 | 92.61 ± 42.56 | 50.78 ± 15.46 |
| A组 | 42 | 155.21 ± 22.78 | 102.13 ± 18.44 | 61.45 ± 19.62 | 51.17 ± 16.66 | 90.96 ± 44.78 | 74.68 ± 20.35 |
| B组 | 42 | 154.67 ± 24.36 | 92.36 ± 17.75 | 60.86 ± 20.01 | 42.85 ± 17.34 | 93.02 ± 41.85 | 61.28 ± 17.24 |
| *F* | | 0.156 | 11.148 | 0.033 | 9.278 | 0.027 | 19.026 |
| *P* | | 0.856 | < 0.001 | 0.968 | < 0.001 | 0.974 | < 0.001 |

5-HT: 5-羟色氨酸; CCK: 胆囊收缩素; VIP: 血管活性肠肽.

屏障损伤、肠道菌群紊乱、胃肠激素分泌紊乱等因素有关[10,11]. 匹维溴铵[12]属选择性肠道平滑肌钙通道拮抗剂, 为临床治疗IBS常用药物, 可双向调节肠胃运动, 缓解胃肠道痉挛、肠道敏感性, 恢复胃肠功能, 然而单独应用复发率高, 预后改善效果不甚理想.

王谦等[13]研究指出, IBS患者口服维生素C的同时加用西兰司琼, 能促进5-HT浓度恢复正常, 调节肠道运动, 且其临床总有效率高达82.61%. 在此基础上, 本研究针对老年IBS患者首次采用西兰司琼辅助匹维溴铵治疗, 结果显示, 治疗后, 联合组总有效率95.24%高于A组

表 6 比较3组不良反应*n*(%)

| 组别 | *n* | 腹痛 | 腹泻 | 恶心 | 口干 | 总发生率 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 联合组 | 42 | 1(2.38) | 1(2.38) | 2(4.76) | 2(4.76) | 6(14.29) |
| A组 | 42 | 1(2.38) | 1(2.38) | 2(4.76) | 1(2.38) | 5(11.90) |
| B组 | 42 | 1(2.38) | 1(2.38) | 1(2.38) | 0(0.00) | 3(7.14) |
| $\chi^2$ | | | | | | 1.125 |
| *P* | | | | | | 0.570 |

69.05%、B组73.81%, 且腹泻、腹痛、恶心呕吐评分低于A组、B组. 说明二者联合治疗, 疗效确切, 能有效改善胃肠道症状. 西兰司琼[14]对5-HT信号具有调节作用, 能改善肠道动力, 缓解肠内肠外症状, 联合匹维溴铵[15], 可发挥相互协调作用, 竞争性结合平滑肌细胞膜表面L通道的双氢吡啶位点, 抑制钙离子内流, 调节脑-肠轴异常, 协调平滑肌运动, 从而共同改善胃肠道功能, 减轻胃肠道症状.

近年来, 研究表明[16], 肠屏障功能异常, 肠黏膜通透性提高, 一定程度会导致肠腔细菌等病原体进入固有层, 激活IBS患者肠道免疫系统. 同时, 有学者还证实, 肠屏障功能障碍是IBS患者重要病理生理改变. 血清DAO是人类和哺乳动物小肠粘膜上层绒毛中具有高度活性的细胞内酶, 在组胺和多种多胺代谢中起作用, 其活性与粘膜细胞的核酸和蛋白合成密切相关, 能够反映肠道机械屏障的完整性和受损伤程度. DAO主要分布于小肠黏膜绒毛, 许晓娟等[17]认为, 血清DAO水平与IBS患者内脏高敏感性存在显著正相关关系, 会加重肠屏障功能损伤, 进一步刺激局部免疫炎症反应, 加快肠道感受器敏化进程. D-乳酸[18]是肠菌代谢产物, 其血清含量升高是反映肠道通透性升高与肠衰竭的早期重要预测指标之一. 内毒素[19]异常表达提示肠道通透性增加、肠黏膜损伤严重. 治疗前3组血清D-乳酸、DAO、内毒素水平均超出正常值, 可见老年IBS患者存在肠屏障功能损伤. 进一步对比研究得出, 治疗后联合组血清D-乳酸、DAO、内毒素水平低于A组、B组. 西兰司琼能抑制肥大细胞释放的炎性介质, 降低肥大细胞活性与数量, 减弱肠道黏膜通透性, 辅助匹维溴铵, 能强化炎性反应抑制作用, 增强肠道细胞功能, 纠正肠道菌群紊乱, 保护肠道黏膜稳定性, 修复老年IBS患者受损肠屏障.

另外, 据报道[20,21], 胃肠道激素改变会导致肠道运动功能异常或黏膜感受器阈值降低, 进而引发IBS患者腹痛、腹泻等症状. 5-HT[22]为胃肠道神经递质, 通过结合不同受体, 可刺激胃肠蠕动及分泌反射, 改善肠道动力学, 加快电解质转运. CCK[23]能促进胰腺腺泡分泌消化酶, 改善肠道收缩活动, 降低IBS患者内脏痛觉感受器阈值. VIP[24]通过诱导型一氧化氮合酶, 可促进胃肠道平滑肌松弛, 增加水电解质分泌, 抑制肠道动力. 对比3组胃肠激素水平发现, 治疗后联合组血清5-HT、CCK、VIP水平低于A组、B组. 充分说明IBS患者采用西兰司琼辅助匹维溴铵治疗, 能有效调节胃肠激素水平. 西兰司琼能对抗激动剂所致去极化与收缩作用, 拮抗外周神经组织5-HT$_3$受体, 联合匹维溴铵[25], 能抑制肠道平滑肌收缩, 提高胃肠道运动节律性, 促进营养物质转运, 调节胃肠激素分泌. 进一步分析表明, 西兰司琼辅助匹维溴铵治疗老年IBS, 安全性良好.

## 4 结论

综上可知, 西兰司琼辅助匹维溴铵治疗老年IBS, 能进一步提高疗效, 改善胃肠道症状, 修复受损肠屏障功能, 降低胃肠激素水平. 但本研究未进一步探讨西兰司琼辅助匹维溴铵对IBS患者心理的影响.

## 文章亮点

### *实验背景*

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)治疗多以匹维溴铵等对症治疗为主, 通过阻滞胃肠道平滑肌电压依赖性钙通道, 促进正常肠道动力恢复, 控制肠易激综合征症状. 目前, 关于匹维溴铵、西兰司琼两者联合治疗肠易激综合征的效果报道较少.

### *实验动机*

为提高肠易激综合征的治疗疗效, 本次研究选取西兰司琼辅助匹维溴铵, 探究两者联合应用的治疗效果.

### *实验目标*

探究西兰司琼辅助匹维溴铵治疗肠易激综合征老年患者的应用效果.

### *实验方法*

选取2017-06/2019-06我院126例老年IBS患者, 简单随机化分为3组, 各42例. A组给予匹维溴铵, B组给予西兰司

琼, 联合组给予匹维溴铵+西兰司琼. 统计3组疗效、不良反应, 对比治疗前后胃肠道症状、肠屏障功能[D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、胃肠激素指标、胆囊收缩素、血管活性肠肽.

### 实验结果

联合组总有效率95.24%高于A组69.05%、B组73.81%($P$<0.05); 治疗后联合组腹泻、腹痛、恶心呕吐评分低于A组、B组($P$<0.05); 治疗后联合组、B组肠球菌低于治疗前, 拟杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌高于治疗前($P$<0.05); 治疗后联合组D-乳酸、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素水平低于A组、B组($P$<0.05); 治疗后联合组血清5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HT)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平低于A组、B组($P$<0.05); 3组不良反应发生率比较无显著差异.

### 实验结论

西兰司琼及匹维溴铵治疗均能调节老年IBS患者症状, 但西兰司琼辅助匹维溴铵治疗老年IBS, 能进一步提高疗效, 改善胃肠道症状, 修复受损肠屏障功能, 降低胃肠激素水平.

### 展望前景

本研究证实西兰司琼联合匹维溴铵可提高肠易激综合征临床疗效, 但本研究未进一步探讨西兰司琼辅助匹维溴铵对IBS患者心理的影响, 且选取样本量较少, 可能存在一定程度偏倚, 建议开展多中心、大样本随机对照试验加以证实.

## 5 参考文献


1 Bonnert M, Olén O, Lalouni M, Benninga MA, Bottai M, Engelbrektsson J, Hedman E, Lenhard F, Melin B, Simrén M, Vigerland S, Serlachius E, Ljótsson B. Internet-Delivered Cognitive Behavior Therapy for Adolescents With Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 152-162 [PMID: 27845338 DOI: 10.1038/ajg.2016.503]

2 Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 329-338 [PMID: 29380823 DOI: 10.1038/ajg.2017.495]

3 李丹, 张雯, 李熠萌. 温脾健肾方联合匹维溴铵片治疗腹泻型肠易激综合征的疗效研究. 中国中医急症 2019; 28: 982-984, 998 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.011]

4 赵玉洁, 曹志群. 参苓白术散联合匹维溴铵片治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效及安全性评价. 世界中医药 2019; 14: 1278-1281 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.047]

5 王殷姝, 王恩康, 孟杨杨, 毕紫娟, 袁建业. 5-羟色胺及其受体与肠易激综合征肠道动力异常的关系研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 954-960 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i15.954]

6 史海龙, 冯雪松, 马晓军, 胥冰, 晁旭. 基于网络药理学的固肠止泻丸治疗肠易激综合征作用机制研究. 药学学报 2019; 54: 482-493 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0759]

7 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海). 中华消化杂志 2016; 36: 299-312 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.05.005]

8 李洁, 丁建平. 肠易激综合征磁共振脑影像学应用研究进展. 磁共振成像 2017; 8: 941-946 [DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.12.013]

9 张洁. 肠易激综合征诊断及药物治疗的研究进展. 世界临床药物 2019; 40: 302-309 [DOI: 10.13683/j.wph.2019.05.002]

10 Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 592-600 [PMID: 27444264 DOI: 10.1111/apt.13738]

11 Deiteren A, de Wit A, van der Linden L, De Man JG, Pelckmans PA, De Winter BY. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity : risk factors and pathophysiological mechanisms. *Acta Gastroenterol Belg* 2016; 79: 29-38 [PMID: 26852761]

12 刘晓, 刘亚巍. 匹维溴铵联合复方嗜酸乳杆菌治疗腹泻型肠易激综合征. 贵阳医学院学报 2017; 42: 1091-1094 [DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.09.022]

13 王谦, 朱雁兵, 张萌. 西兰司琼治疗肠易激综合征的疗效观察及机制探讨. 中国现代医学杂志 2017; 27: 102-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.18.021]

14 李超琼, 易明, 吴慧, 侯波. 西兰司琼联合双歧杆菌三联活菌治疗肠易激综合征的疗效. 实用药物与临床 2018; 21: 1162-1166 [DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201810018]

15 王谦, 朱雁兵, 张萌. 西兰司琼治疗肠易激综合征的疗效观察及机制探讨. 中国现代医学杂志 2017; 27: 102-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.18.021]

16 黄金莉, 吕卉芸, 李华军. 普拉梭菌在肠道微生态中的功能及作用研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 245-249 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.03.002]

17 许晓娟, 刘亮, 姚树坤, 张艳丽. 腹泻型肠易激综合征患者内脏敏感性、肠屏障功能及自主神经功能的评价. 中南大学学报(医学版) 2017; 42: 522-528 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.05.007]

18 颜美珠, 沈曼茹, 崔英, 安敏, 黄继英, 唐鄂, 高振军. 腹泻型肠易激综合征患者肠屏障功能的治疗研究. 检验医学与临床 2019; 16: 33-36 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.008]

19 何丽, 周骥, 何元清, 何子彬. 奥替溴铵对肠易激综合征患者肠道微生态和肠道屏障功能的影响. 实用医院临床杂志 2018; 15: 115-118 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.01.036]

20 郑苏, 胥婧, 彭力. 热敏灸对肠易激综合征模型大鼠内脏敏感性、肠道功能和胃肠激素的影响. 现代中西医结合杂志 2019; 28: 818-821 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.08.005]

21 刘雪松, 魏鸿雁, 石磊岭, 张大鹏, 马晓玲. 骆驼刺提取物对腹泻型肠易激综合征模型大鼠水液代谢和胃肠激素水平的影响. 中国新药与临床杂志 2019; 38: 169-173 [DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2019.03.010]

22 Wohlfarth C, Schmitteckert S, Härtle JD, Houghton LA, Dweep H, Fortea M, Assadi G, Braun A, Mederer T, Pöhner S, Becker PP, Fischer C, Granzow M, Mönnikes H, Mayer EA, Sayuk G, Boeckxstaens G, Wouters MM, Simrén M, Lindberg G, Ohlsson B, Schmidt PT, Dlugosz A, Agreus L, Andreasson A, D'Amato M, Burwinkel B, Bermejo JL, Röth R, Lasitschka F, Vicario M, Metzger M, Santos J, Rappold GA, Martinez C, Niesler B. miR-16 and miR-103 impact 5-HT$_4$ receptor signalling and correlate with symptom profile in irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 14680 [PMID: 29089619 DOI: 10.1038/s41598-017-13982-0]

23 张玮, 李华南, 海兴华, 王海腾, 李东红, 王金贵. 腹部推拿对便秘型肠易激综合征血浆脑肠肽含量干预作用的临床研究. 四川中医 2015; 33: 164-166

24 麦伟政, 黄燕灵, 黄海坤. 伊托必利联合乳果糖对便秘型肠易激

综合征患者5-HT、MOT及VIP表达水平的影响. 国际消化病杂志 2019; 39: 228-231 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.03.019]

25 卓冰帆, 宁晓燕, 张彦卿. 痛泻要方合四君子汤对腹泻型肠易激综合征患者免疫功能的影响. 广东医学 2017; 38: 3669-3671

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5月28日; 30(10): 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$1\times10^{12}$/L, WBC数用$1\times10^{9}$/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$\chi^2$; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写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 6 月 8 日　　第 30 卷　　第 11 期　　(Volume 30 Number 11)



11/2022

《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

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年六月八日 第三十卷 第十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年6月8日 第30卷 第11期 (总第703期)

## 述评

465 代谢相关脂肪性肝病是交感神经系统激活相关性疾病的研究进展
池肇春

## 临床研究

477 不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及CONUT的评估分析
吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民
484 超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响
丁雯, 胡壮文

## 文献综述

491 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展
王平, 高学松, 张耀南, 段雪飞
498 胆胰汇合异常与胆管扩张症的研究进展
蔡强, 喻诗哲, 喻智勇

## 临床实践

504 晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗效果分析及对VEGF、TGF-β1、bFGF的影响
郑志勇, 何晓乐

## 消　　息

476　《世界华人消化杂志》栏目设置
490　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
510　《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

谭周进, 二级教授, 博士生导师, 博士后合作导师, 任职于湖南中医药大学. 中国中药协会中药发酵药物专业委员会副主任委员、湖南省预防医学会微生态学专业委员会副主任委员、中华预防医学会微生态学分会委员、湖南省重点学科“方剂学”学术带头人、湖南省高层次卫生人才“225”工程首批学科带头人、湖南省高校学科带头人、《中国微生态学杂志》及《世界华人消化杂志》编委、国内外30多本专业期刊审稿人. 主持承担国家自然科学基金面上项目3项、科技部支撑计划子课题2项、其他课题20余项. 获省部级科技成果奖4项, 授权国家发明专利10项, 主编专著4部, 发表论文350余篇, 其中SCI收录30余篇. 培养博士研究生、硕士研究生等50多人. 主攻微生态工程及其制剂.

## 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** 2022-06-08
**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 11 June 8, 2022

## EDITORIAL

465 Metabolic associated fatty liver disease is a disease related to sympathetic nervous system activation
*Chi ZC*

## CLINICAL RESEARCH

477 Prognostic factors for gastric cancer patients with different serosal types
*Wu C, Wei YH, Shen XY, Yin L, Wang WM*

484 Effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on brain functional state indexes and circulatory function in patients with liver cancer
*Ding W, Hu ZW*

## REVIEW

491 Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis
*Wang P, Gao XS, Zhang YN, Duan XF*

498 Progress in research of pancreatico-biliary maljunction and biliary dilatation
*Cai Q, Yu SZ, Yu ZY*

## CLINICAL PRACTICE

504 Pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Clinical efficacy and impact on serum levels of VEGF, TGF-β1, and bFGF
*Zheng ZY, He XL*

**COVER**

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.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** June 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6月8日; 30(11): 465-476

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i11.465

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

述评 EDITORIAL

# 代谢相关脂肪性肝病是交感神经系统激活相关性疾病的研究进展

池肇春

**池肇春,** 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床研究.

**作者贡献分布:** 本文由池肇春单独完成.

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

**收稿日期:** 2022-03-10
**修回日期:** 2022-04-24
**接受日期:** 2022-05-25
**在线出版日期:** 2022-06-08

## Metabolic associated fatty liver disease is a disease related to sympathetic nervous system activation

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:** 2022-03-10
**Revised:** 2022-04-24
**Accepted:** 2022-05-25
**Published online:** 2022-06-08

## Abstract

Strong evidence from animal and human studies shows that sympathetic nervous system (SNS) activation is a key factor in the development of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). Activation of the sympathetic nervous system plays an important role in the pathogenesis of obesity, metabolic syndrome, diabetes, hypertension, and MAFLD. When genetically susceptible subjects are exposed to a variety of epigenetic changes, their liver damage may develop into MAFLD. Thus, the pathogenesis of MAFLD is complex, involving the complex interaction of insulin resistance, abnormal hormone secretion, obesity, diet, genetic factors, immune activation, gut microbiota, and other factors. In these processes, the role of sympathetic nerves cannot be underestimated. Notably, SNS has been proposed as a therapeutic target for MAFLD by inhibiting sympathetic nerves. It is worthy of further discussion and research.

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

**Key Words:** Metabolic associated fatty liver disease; Sympathetic nervous system; Pathogenesis; Therapeutic target

**Citation:** Chi ZC. Metabolic associated fatty liver disease is a disease related to sympathetic nervous system activation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(11): 465-476
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/465.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.465

## 摘要

动物和人类研究的有力证据表明, 交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的高度激活是代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)发展的关键因素. SNS的激活在包括肥胖、代谢综合征(metabolic syndrome, Mets)、糖尿病、高血压和MAFLD等在内的发病机制中起着重要作用. 当遗传易感对象暴露于多种表观遗传改变时, 其肝脏损伤可能会发展为MAFLD. 由此可见MAFLD的发病机制错综复杂, 涉及胰岛素抵抗、激

素分泌异常、肥胖、饮食、遗传因素、免疫激活、肠道微生物等多种因素的复杂相互作用, 在上述这些过程中交感神经起到不可低估的作用. 值得注意的是通过抑制交感神经后对MAFLD的有益作用, 提出SNS作为MAFLD的治疗靶点, 值得进一步探讨与研究.

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

**关键词:** 代谢相关脂肪性肝病; 交感神经系统; 发病机制; 治疗靶

**核心提要:** 中枢交感神经过度活动在多种代谢状态的病因和并发症中包括代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、肥胖、代谢综合征、糖尿病、高血压和冠心病中起着关键作用. 近年的研究发现, 抑制交感神经活性在MAFLD治疗上的有益作用, 直接针对交感神经系统作为治疗靶点.

**文献来源:** 池肇春. 代谢相关脂肪性肝病是交感神经系统激活相关性疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(11): 465-476

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/465.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.465

## 0 引言

脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是影响全球1/4-1/3人口的最常见肝病, 我国最新的一份流行病学调查显示在139170人中, MAFLD患病率为26.1%(男性为35.4%, 女性为14.1%). MAFLD组代谢异常率明显高于非MAFLD组, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高组为42.5%, 高于非MAFLD组11%($P$<0.001). 代谢综合征(metabolic syndrome, Mets)、血脂异常和高尿酸血症发生率, MAFLD组分别为53.2%、80.0%和45.0%, 明显高于非MAFLD组(10.1%、41.7%和16.8%)[1]. MAFLD的发病率增加与Mets和肥胖常同时发生, 这一点也说明了MetS和肥胖在MAFLD发病上的重要性. 然而, MAFLD的发病机制至今尚不完全清楚. 动物和人类研究的有力证据表明, 交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的高度激活是MAFLD发展的关键因素. 事实上, 对代谢疾病的常见治疗策略, 如饮食和运动诱导体重减轻, 已经被证明至少部分通过相关的交感神经抑制发挥了有益的作用. 此外, 以药物和设备为基础的减少交感神经激活的方法已经被证明可以改善肥胖症、糖尿病患者经常出现的代谢改变. 目前仍有证据表明[2], 交感神经激活在MAFLD的发病机制中起着特殊的作用, 因此可能为减轻MAFLD相关的不良结果提供一个有吸引力的治疗靶点.

有强有力的证据表明, SNS的激活在包括肥胖、Mets、糖尿病、高血压(hypertension, HTN)和MAFLD在内的心脏代谢疾病的发病机制中起着重要作用. 内分泌机制、免疫激活、微生物失调等的复杂相互作用可使SNS在代谢性疾病连续体中长期存在[3], 导致严重的后果, 如胰岛素抵抗和全身炎症发生[4].

MAFLD的发病始于肝细胞内三酰甘油(triglyceride, TG)的积聚, 肝细胞TG的积累, 如不能逆转, 则可发展为代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis, MASH)[5].

研究表明[5,6], 在MAFLD患者中, 60%的肝脏TG积累来自循环游离脂肪酸(free fatty acid, FFA), 25%来自新生脂肪, 15%来自饮食. 脂肪性肝炎的特点是小叶性炎症, 肝细胞膨胀, 纤维化和肝硬化. 大约1/3的MAFLD患者进展为脂肪性肝炎, 少数患者发展为肝硬化, 肝硬化可能转化为肝细胞癌[7].

由于只有一部分患者进展为脂肪性肝炎、纤维化和肝硬化, 因此导致MAFLD发展的因素尚未完全确定[8]. 传统的MAFLD进展理论是Day和他的同事提出的“双击理论”. 然而, “两击”假说现在已经过时, 因为它无法解释MAFLD中发生的大量分子和代谢变化. 因此, 提出了“多重打击”假说, 即当遗传易感对象暴露于多种表观遗传改变时, 其肝脏损伤可能会发展为MAFLD. 这一假说强调MAFLD的发病机制和进展非常复杂, 涉及胰岛素抵抗、激素分泌异常、肥胖、饮食、遗传因素、免疫激活等多种因素的相互作用, 最近提出肠道微生物引起肠道炎症和肠黏膜屏障功能障碍, 通过小肠细菌过度生长 、内毒素血症、肠道与肝的炎症、肠道免疫异常等机制发生MAFLD[9,10].

## 1 SNS激活、代谢紊乱和MAFLD

交感神经介导的代谢效应(图1)使人类有机体在需要增加能量时, 能够应付短期紧情况.

然而, 持续的交感神经过度运动往往会导致心血管和代谢方面的不良后果, 包括MAFLD. 交感神经刺激肝神经可引起肝脏快速而明显的葡萄糖输出, 而胰腺交感神经的刺激则与减少胰岛素和增加胰高血糖素分泌到门静脉循环有关[11]. 此外, 交感神经激活的增强导致骨骼肌神经介导的外周血管收缩, 这与葡萄糖摄取和胰岛素抵抗受损以及脂肪细胞的脂解增强有关. 交感神经过度活动引起的这种脂肪状态导致循环和内脏沉积中游离脂肪酸和三酰甘油的增加, 可加重MAFLD[12].

Mets是一种交感神经疾病[11], 并被发现是MAFLD的一个强有力的预测因子. MAFLD的内分泌和生化紊乱与交感神经活动增加有关[13]. SNS介导的胰岛素抵抗,

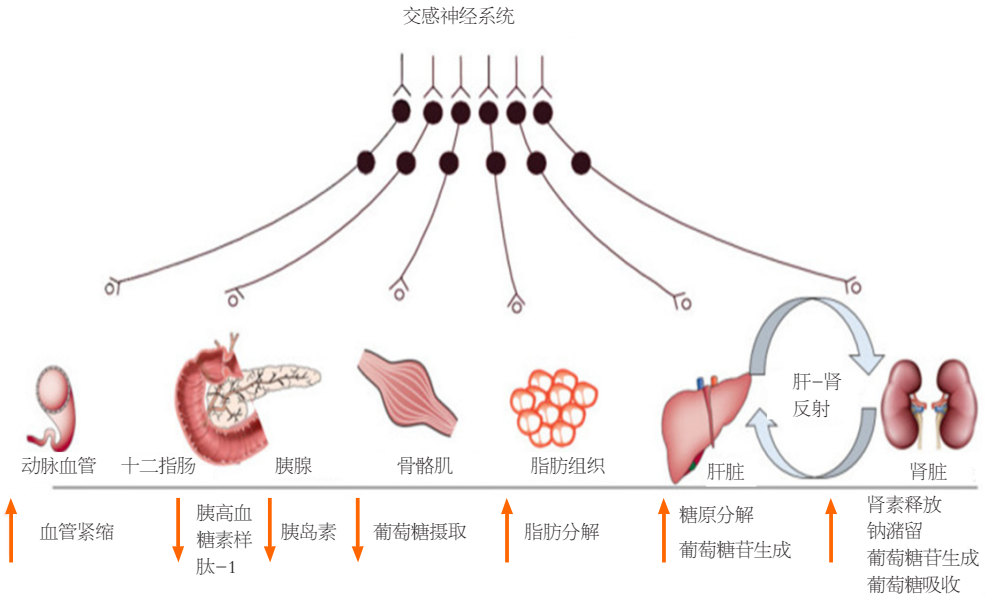



**图 1　交感神经激活对代谢途径和交感神经张力通过肾反射的维持的影响以及对心脏代谢调节的不利影响的概述**. Citation: Carnagarin R, Tan K, Adams L, Matthews VB, Kiuchi MG, Marisol Lugo Gavidia L, Lambert GW, Lambert EA, Herat LY, Schlaich MP. Metabolic dysfunction–associated fatty liver disease (mafld)–a condition associated with heightened sympathetic activation. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4241.

受下丘脑神经肽Y等因素的影响, 导致代偿性高胰岛素血症和代谢疾病状态下的高血糖, 从而导致MAFLD的进展[14]. 在肝硬化和代谢性疾病患者中, 使用金标技术, 如全身和个别器官的微量描记和去甲肾上腺素溢出, 已经证明了交感神经激活的增强[15]. 糖代谢紊乱和肥胖患者伴有肝硬化, 其进展导致心血管和代谢稳态紊乱所介导的进行性交感神经激活, 反之亦然[16]. 此外, 各种脂肪因子如瘦素和脂联素也影响MAFLD的进展. 瘦素在动物模型中被证明能引起纤维化, 并且已知它能防止脂质的积累, 这可能是导致肥胖患者出现代偿性高瘦素血症的原因之一. 脂联素具有抗炎作用, 通过阻断抑制核因子κB激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK-NF-κB)的炎症通路来改善胰岛素抵抗和预防肝损伤, 而肥胖时这种途径常常被下调. 此外, 在脂联素缺乏的动物模型中已经证实了增强的成纤维作用. 肥胖合并低脂联素血症和高瘦素血症促进了MAFLD的恶化. 此外, 高瘦素血症是一种交感神经兴奋症, 因为它能够通过瘦素受体跨越血脑屏障并调节交感神经脑中枢, 并与肥胖和Mets中的高血压有关[2].

此外, Mets和肥胖的营养过剩需要扩大肠系膜的氧气的需求, 减少门静脉氧和肝氧的输送. 肝动脉缓冲反应, 通过腺苷诱导的动脉血管舒张反应, 维持稳定的肝静脉流出. 最终, 腺苷会被餐后门脉流量的增加冲走, 从而恢复动脉阻力. 慢性门脉氧缺乏限制了三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生, 并诱导腺苷释放, 从而进一步增加肝脏交感神经张力, 触发“肝-肾反射”. 肝脏交感神经激活增加导致血流减少, 肝小动脉阻力增加, 引起反射性肾交感神经激活, 引起肾小动脉血管收缩和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosteroneSystem, RAAS)激活[17]. 肾反射介导的RAAS激活进一步降低了肾血流量, 肾小球滤过, 增加了全身性钠潴留. 肝脏交感神经传入活动的增加是由低压肝压力感受器介导的, 激活后的压力感受器会增加心肺和肾输出交感神经放电, 尽管心率没有大的变化.

MAFLD静脉周围肝细胞脂质积聚, 使供氧进入肝细胞[17]. 此外, Mets的低ATP状态还可能导致代谢的僵化和β-氧化的减弱, 因而进一步加重了MAFLD肝脏脂质的积累. 同样, MAFLD中代谢相关性肝炎的发生也进一步阻碍了肝脏微循环持续低氧, 诱导了ATP/AMP去磷酸化机制, 触发了肝-肾反射. 在高果糖诱导的Mets动物中也有类似的观察, ATP耗竭丰富了腺苷的产生. 肝细胞果糖代谢完全由果糖激酶介导, 果糖激酶从ATP中摄取无机磷酸盐, 形成果糖-1-磷酸、腺嘌呤核苷酸和尿酸, 这是肝ATP耗竭的一个非常敏感的指标. 在临床情况下, 因为ATP恢复受损使糖尿病患者不能忍受大剂量的静脉注射果糖的挑战[18]. 此外, 在病态肥胖症中进行的代谢手术要么绕过营养接触, 要么减少营养接触, 以降低内脏需氧量, 提高门脉供氧率. 这将导致ATP的增加和尿酸的减少, 从而削弱了减肥手术后的肾反射和交感神经活动.

## 2　交感神经系统激活与Mets的相关性

交感神经系统的激活在能量平衡中是不可或缺少的, 并能产生深远的代谢效应, 这一点还不太容易被人们所认识. 从动物和人类研究中积累的数据表明, 中枢交感神

经过度活动在多种代谢状态的病因和并发症中起着关键作用, 这些代谢条件可聚在一起形成Mets. 许多因素被认为是导致代谢异常交感神经活动增加的原因, 包括肥胖、压力感受器敏感性受损、高胰岛素血症和脂肪因子水平升高. 此外, 有越来越多的证据表明, 慢性交感神经过度活动可以增强Mets的两项关键代谢改变, 即中枢肥胖和胰岛素抵抗[19].

从动物和人类研究中积累的数据表明, 中枢交感神经活动在Mets的病因和并发症及其相关情况中起着关键作用. Mets患者表现出明显的慢性交感神经兴奋症状, 如尿去甲肾上腺素水平升高, 骨骼肌的交感神经活动增加, 血浆去甲肾上腺素溢出率升高[20], 即使在没有高血压的情况下, 也证明了这一点.

2.1 中枢交感神经调控及其在代谢调控中的作用 中枢交感神经输出主要由位于延髓腹外侧端的神经元网络驱动. 这些神经元向位于脊髓中间外侧细胞柱的节前神经元提供兴奋性输出, 这些神经元通过神经节后交感神经纤维支配多个靶器官. 兴奋性驱动可以通过中枢神经系统的皮层、边缘和中脑区域产生、化学介导或差异控制. 外周反射的许多传入输入(即动脉压力反射、趋化受体和激素介质)可通过延髓孤束核的终末神经元刺激延髓端腹外侧区, 改变交感神经活动. 此外, 能够通过脑室穿过血脑屏障的循环因素也会影响中心交感神经的输出.

虽然支配交感神经系统的神经解剖相互作用尚未完全阐明, 交感神经张力被认为是心血管功能的重要介质. 在代谢方面, 交感神经系统是控制日常能量消耗的基础, 它通过调节静止代谢率和根据生理相关刺激(即能量状态变化、食物摄入、碳水化合物消耗、高胰岛素血症和寒冷暴露)而启动热发生. 激活支配肝脏、胰腺、骨骼肌和脂肪组织的交感神经也可引起急性分解反应(即糖原溶解和脂解). 值得注意的是, 并不是所有器官都是交感神经系统的目标, 中枢交感神经输出增加所产生的代谢效应取决于靶器官中的肾上腺素受体、吸收的神经元数量以及个体是否处于禁食状态或餐后状态[19].

急性激活支配肝脏实质细胞的内脏交感神经可在餐后产生快速和显著的葡萄糖生成, 但在禁食时促进糖异生. 肾上腺髓质的激活也能刺激儿茶酚胺的释放, 进一步促进肝脏葡萄糖的产生. 在胰腺中, 内脏交感神经的激活通过胰岛细胞的β-肾上腺素能受体促进胰高血糖素的分泌, 这是通过α-肾上腺素能受体激活抑制胰岛素分泌的次要机制. 支配骨骼肌的交感神经通过激活β-肾上腺素能受体(cAMP)作为第二信使, 独立于血浆胰岛素水平的同时调节葡萄糖摄取. 相反, 神经元对小动脉α-肾上腺素能受体的刺激会引起血管收缩, 从而影响骨骼肌的葡萄糖摄取[21].

2.2 交感神经过度活动像是代谢功能障碍的结果 25年前, Landsberg首次提出代谢异常的发展与交感神经系统之间的联系, 当时他假设, 肥胖引起的胰岛素抵抗导致循环胰岛素水平升高, 导致中枢交感神经活性升高, 从而导致高血压的发展. 他的假设是基于对啮齿类动物的观察, 这些观察表明, 喂食过量会导致交感神经活动增加, 血压升高. 随后对健康成人的研究证实, 在葡萄糖水平稳定的情况下, 注射胰岛素可增加肌交感神经活动, 而不依赖于胰岛素的血管舒张作用[22].

有关促进交感神经过度活动的神经体液通路, 包括在喂食过量和下丘脑胰岛素信号中断时, 更高的脑核可直接激活交感神经系统. 其他间接机制(在肥胖的情况下)包括高胰岛素血症, 增加瘦素和非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acids, NEFAs)从多余的内脏脂肪释放, 降低压力感受器敏感性和激活下丘脑-垂体-肾上腺轴.

2.2.1 饮食过量: 动物和人类研究清楚地表明, 过量和过低喂养可以调节交感神经活动. 有人认为肥胖患者的慢性交感神经活动是一种适应性的生理反应, 用于刺激肥胖期间的发热量和稳定体重[23]. 自主神经系统对抗体重变化的观点得到了正常体重和肥胖受试者的证据的支持, 这些证据表明体重的适度增加与交感神经活动的增加和副交感神经活动的减少有关. 然而, 由于喂食过多而导致的慢性中枢热的产生, 是以外周血管和肾脏中持续的β-肾上腺素能激活为代价的, 后者可通过钠潴留和导致肥胖相关高血压的血压下降而导致血压的二次升高.

2.2.2 高胰岛素血症: 胰岛素与交感神经调节之间的生理联系是复杂的. 在体内, 胰岛素通过直接抑制肝糖原溶解或间接抑制脂肪组织中的脂解、胰高血糖素的产生或刺激下丘脑胰岛素依赖的信号通路来减少内源性葡萄糖的产生.

有证据表明, 胰岛素通过中枢神经系统的作用发挥交感神经兴奋作用. 的确, 动物研究清楚地表明, 脑室内注射胰岛素可以增强中枢交感神经活动. 虽然胰岛素在中枢神经系统中没有大量产生, 但循环胰岛素可以通过饱和运输介导的跨越血脑屏障的摄取而获得. Cassaglia等[24]最近发现下丘脑弓状核是胰岛素增加交感神经活动和交感神经压力反射的关键部位之一. 推测胰岛素的交感神经兴奋作用是由于抑制了从弓状核投射到室旁核的神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)神经所致.

在人类中, 全身而不是局部注射胰岛素会刺激交感神经活动的增加, 从而支持胰岛素的交感神经兴奋效应不是由局部机制介导的. 值得注意的是, 胰岛素在人类体内引起的交感神经反应远比动物体内的交感神经反

应更加复杂. 在健康的年轻人中, 在恒定的血糖浓度下注射胰岛素会导致骨骼肌交感神经活动的区域性升高, 而不是肾脏. 此外, 急性高胰岛素血症对肌肉交感神经活动的影响在瘦成人中比肥胖者更明显[22]. 在循环胰岛素水平长期升高的高胰岛素血症肥胖人群中, 胰岛素的正常中枢效应减弱, 导致内源性葡萄糖生成增加(通过激活交感神经向肝脏流出), 并通过胰岛素反馈回路持续激活交感神经.

由于观察到高胰岛素血症只引起局部交感神经活动(特别是骨骼肌), 并且肥胖和高血压患者肾去甲肾上腺素溢出到血浆中, 高胰岛素血症是否是Mets观察到的中央交感神经过度活动的主要介质是值得怀疑的.

2.2.3 *内脏脂肪增多*: 动物和人类数据显示, 白色脂肪组织表达的某些脂肪因子, 即瘦素和非酯化脂肪酸, 可间接促进交感神经活动. 瘦素存在于与脂肪组织质量成正比的血清浓度中, 并且在人类肥胖中被证明是升高的. 它可以直接作用于骨骼肌, 损害葡萄糖转运蛋白-4(glucose transporter type 4, Glut-4)的易位, 导致高胰岛素血症, 引起交感神经系统的协同激活. 或者, 瘦素可以集中作用于几个大脑区域(主要是下丘脑和脑干), 这些区域通过黑素皮质激素系统依赖的途径控制多种代谢功能, 从而增加交感神经活动[24]. 最近的数据表明, 瘦素也作用于孤束核的水平, 可改变参与压力反射敏感性的神经元[25].

瘦素的主要中枢作用是通过交感神经激活减少食欲和增加能量消耗. 据推测, 在肥胖时, 位于下丘脑腹内侧核表达瘦素受体的神经元对长期升高的瘦素(高瘦素血症)失去敏感, 同时有选择地保持交感神经兴奋(称为“选择性瘦素抵抗”). 肥胖的动物模型支持这一观点, 下丘脑瘦素抵抗可以降低饱腹感, 但保持交感神经活动. 虽然急性注射瘦素会导致健康瘦弱男性肌肉交感神经活动显著增加[26], 但对于瘦素是否是慢性交感神经激活的主要驱动因素仍有一些疑问. 对年轻成年人的纵向研究表明[27], 血浆去甲肾上腺素水平的升高会先于体重增加和血浆瘦素水平的升高, 这表明高瘦素血症是与肥胖相关的交感神经刺激的辅助因素.

在人类的一些研究表明[28], 循环血浆非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acids, NEFAs), 肥胖和胰岛素抵抗之间的正相关. 与瘦素一样, NEFAs能够在外周组织局部作用, 破坏胰岛素信号, 抑制葡萄糖摄取. 虽然目前尚不清楚NEFA如何激活中枢交感神经活动, 但注射NEFA可提高瘦健康成人的肌肉交感神经活动. 也有证据表明, 中枢交感神经激活有助于增加α-肾上腺素受体介导的升压敏感性, 可观察到NEFA的急性升高.

2.2.4 *下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活*: 应激引起的糖皮质激素升高与严重的代谢异常有关, 包括胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受、血脂异常、中央脂肪增多和高血压, 提示慢性应激可能在一定程度上促进代谢紊乱的发生. 一项嵌套的病例对照研究的结果显示, Mets受试者下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus -pituitary -adrenal, HPA)轴和交感神经活动都有升高[29], 提供了慢性应激与交感神经激活之间的可能因果联系. 动物和人类研究的实验结果进一步支持在代谢异常(即肥胖引起的高胰岛素血症)期间这些大脑中心的共同激活. 在交感神经活动增加的肥胖成年人中, 慢性使用地塞米松可以降低血浆皮质醇和肌肉交感神经活动的升高, 但在瘦成人中没有降低.

2.3 *交感神经过度活动是代谢功能障碍的原因之一* 为了支持交感神经系统在代谢异常中的主要作用, 这些代谢改变聚集形成了代谢异常, 一些前瞻性研究清楚地表明, 升高的去甲肾上腺素水平可以在肥胖和高血压的临床表现之前出现.

2.3.1 *肥胖*: Julius等[30]首先提出, 增加交感神经活性是导致肥胖成年人胰岛素抵抗和体重增加的主要原因. 交感神经活性的增加在食物消耗后通过激活β受体而消耗能量是至关重要的, 并认为慢性交感神经活动可以增加体重, 导致肥胖, 这是β-肾上腺素受体敏感性降低的结果. 在体外和体内的研究清楚地表明, 延长肾上腺素能刺激导致β受体介导的反应脱敏. β-肾上腺素受体的下调导致对食物产生温和的热原反应, 这会增强胰岛素抵抗, 并使胰岛素之间的负反馈循环永久化, 从而调节交感神经传出. 研究确立支持体重增加与β-肾上腺素能反应性降低直接相关, 证据表明[31], 短期和慢性药物阻断β-受体都会导致体重增加.

2.3.2 *胰岛素抵抗*: 由于交感神经系统、高血糖、高胰岛素血症、代谢和胰岛素抵抗之间的复杂相互作用, 很难界定导致代谢功能障碍的主要原因. 如前所述, 有证据支持高胰岛素血症促进交感神经活动. 也有人认为胰岛素抵抗是交感神经张力增加而引起的次要现象. 有关交感神经过度活动先于胰岛素抵抗和糖尿病前期发展的证据得到了研究结果的支持, 研究表明[32], 在寒冷的升压试验中血浆去甲肾上腺素的升高可以预测18年随访时的高血糖和胰岛素敏感性受损(用HOMA-IR指数来衡量).

增加交感神经向骨骼肌的传出在糖代谢中起着重要的作用, 主要是通过引起骨骼肌血流量的减少. 事实上, 交感神经活动的急性增加已被证明会引起健康成年人胰岛素抵抗. 慢性交感神经活动引起的α-肾上腺素能收缩可抑制骨骼肌餐后血流量的增加, 损害葡萄糖摄取, 刺激胰腺产生额外的胰岛素, 导致胰岛素抵抗发生[33].

## 3 交感神经系统与肥胖

肥胖症正在全球范围内流行, 并且是导致共同疾病的一个主要原因, 主要与心血管疾病有关. 自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)功能障碍与肥胖有双向关系. 事实上, ANS的改变可能参与了肥胖的发病机制, 显示作用于不同的途径. 另一方面, 超重会导致ANS功能障碍, 这可能与血液动力学和代谢改变有关, 从而增加肥胖人群的心血管风险, 即高血压、胰岛素抵抗和血脂异常[34].

在体重的短期或长期调节中, ANS起着核心作用. 特别是由于迷走神经的激活和肠道激素的释放, 体重的短期调节主要是通过胃胀引起的饱腹感. 然而, 迷走神经活动也参与了后一种途径, 因为现在已经认识到迷走神经传入的激活是肠激素通过调节食物摄入和胃排空来控制肠内营养供应的一个早期步骤(图2)[34]. 因此, 肠激素和迷走神经传入神经元被认为在肥胖的发病机制中起着重要的作用.

更复杂的是肥胖和交感神经活动之间的双向关系. 在胰岛素抵抗状态下, 如肥胖时, 基础交感神经活性的增加与IR的程度有关[35], 提示肥胖患者体温降低和代谢率低最终会导致IR和代偿性高胰岛素血症.

胰岛素对SNS活性的刺激作用直接作用于大脑: 在禁食状态下, 低水平的血浆胰岛素降低下丘脑神经元的胰岛素介导的葡萄糖代谢, 从而激活抑制通路, 抑制脑干交感神经中枢的慢性活动. 摄入碳水化合物后, 胰岛素浓度增加会刺激同一神经元中胰岛素介导的葡萄糖代谢, 导致胰岛素介导的葡萄糖代谢增强, 抑制途径减少, 最终刺激脑干交感神经中心, 从而增加中枢交感神经的传出[36]. 这一机制被认为是为了解释胰岛素在易感人群中的“亲高血压”效应[37], 在这种情况下, 高血压可能代表肥胖者为恢复能量平衡和限制进一步体重增长而招募的代偿机制所造成的后果. 换句话说, 肥胖受试者虽然抵抗胰岛素对外周葡萄糖摄取的影响, 但不应对胰岛素对SNS的影响产生抵抗力, 尽管这并不一定与血管代偿机制的平衡导致血压升高有关[38]. 研究显示[39], 肥胖受试者对胰岛素对交感神经活动的影响很敏感, 尽管胰岛素对葡萄糖摄取有抵抗力, 但24 h尿去甲肾上腺素排泄量增加, 排出的去甲肾上腺素量与肥胖程度有关. 然而, 最近, 在成年肥胖患者中, 交感神经的餐后增强已经被证实. 这一有趣的发现, 可能代表了一种抑制餐后热发生的机制, 从而有利于体重增加.

3.1 ANS与体重的短期调控 胃肠道除了在消化和吸收营养物质方面起主要作用外, 还通过肠道激素调节食物的摄入. 有趣的是, 他们的部分行为是由迷走神经介导的. 肠激素对迷走神经传入神经元的作用现在被认为是通过调节食物摄入和胃排空来控制营养物质进入肠道的早期步骤. 因此, 肠道激素和迷走神经传入神经元被认为在肥胖的发病机制中起着重要作用[40].

饱腹感是在进食过程中产生的神经体液刺激的结果, 导致控制食物的大小和终止,因此, 肥胖的发病机制中涉及到的饱腹感的改变. 控制饥饿和饱足的主要下丘脑区域是弓状核(arcuate nucleus, ARC)、室旁核、下丘脑背内侧区和腹内侧区以及下丘脑外侧区. 这些区域受来自肝脏和肠道、内分泌胰腺和脂肪细胞的不同外周信号的影响, 这些信号可以直接作用于中枢神经系统中的神经元或通过传入神经元. 的确, 迷走神经传入通路可能是肠道和大脑之间最重要的联系, 以达到满足信号调节的目的. 迷走神经传入神经元通过机械感受器刺激从胃肠道接收摄食后的信息[41], 以响应胃扩张、肠道激素释放以响应所消耗的食物的营养成分以及某些营养物质的直接作用, 例如短链脂肪酸. 最后, 迷走神经通过位于肝门脉系统中的化学感受器接收代谢信息[42](图2). 外周感受器的信号通过迷走神经传入脑干的孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS)/后区复合体(NTS/AP), 它整合了来自胃肠道和腹部内脏的感觉信息和来自口腔的味觉信息. NTS通过Vago-迷走神经自主神经反射通过背侧运动核投射到肠道. 这一途径的刺激导致肠道反应, 包括控制肠道转运时间和运动(即胃排空延迟), 肠内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECS)对营养的吸收和暴露, 胃肠激素和胰腺分泌的变化与饱腹感有关.

3.2 ANS与长期体重的调节 虽然还不完全清楚, 但在能源消耗和储存方面, ANS似乎起到了一定的作用. 在人体中, 能量主要储存在胰岛素作用下的WAT中, SNS的激活主要是从WAT中调动能量. 此外, SNS还可能通过作用于棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)的热发生或心血管系统来增加能量消耗: 这种神经元通路受瘦素的调节[43].

3.2.1 SNS在脂解中的作用: 众所周知, WAT中的脂解受SNS和胰岛素的调节, 胰岛素分别是脂解的主要引发剂和有效的脂解抑制剂. 的确, 交感神经刺激会导致脂肪酸的释放, 而交感神经或神经节阻滞则会抑制脂质动员. 另一方面, 肾上腺髓质儿茶酚胺对脂质动员没有影响, 证实SNS向WAT的流出量增加会引起脂解. Kreier等[44]在动物模型中也假设WAT的副交感神经支配, 可能是以合成的方式调节胰岛素介导的葡萄糖摄取和游离脂肪酸代谢, 从而促进脂质的积累. 根据这一假设, 肥胖中的脂质积累可能是由于SNS活动减少或副交感神经活动增加所致[45].

3.2.2 SNS在能量消耗中的作用: 包括静止代谢率(包括心脏呼吸功和静息时跨膜离子梯度的维持)、体力活

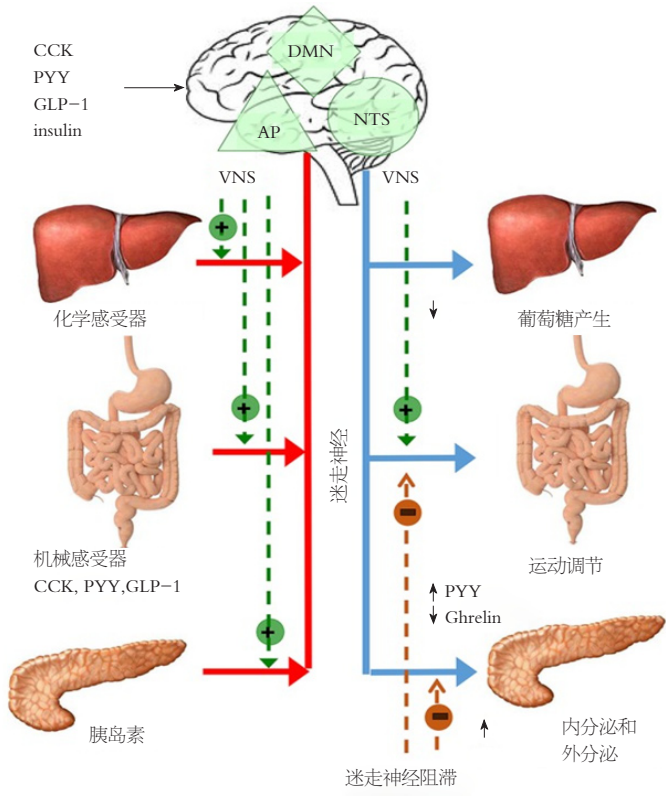



**图 2　胃胀后, 经迷走神经传入迷走神经(绿线)到达NTS/AP的外周感觉信号**. NTS向DMN投射. 该通路通过迷走神经(浅蓝线)调节葡萄糖产生、胃肠动力和激素释放(CCK; PYY; GLP−1)和胰腺分泌. VNS的作用部位由点紫线指示, 而减轻体重假想VBLOC的机制包括胃排空减少和胰腺外分泌抑制(虚红线). NTS: 孤束核; AP: 区前突复合体; DMN: 背侧运动核; CCK: 胆囊收缩素; PYY: 肽YY; GLP−1: 胰高血糖素样肽−1; VNS: 迷走神经刺激; VBLOC: 迷走神经阻滞. Citation: Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol* 2017; 8: 665.

动和热发生(颤抖和非颤抖)以及食物的热效应. SNS激活可引起总能量消耗, 增加心肺功或增加热发生.

众所周知, SNS通过调节心输出量、外周血管阻力和热产生而在血压和代谢稳态控制中发挥着关键作用, 这些因素占静止代谢率的很大一部分. 事实上, 药物肾上腺素能封锁能够减少静息能量消耗[46].

与以前的想法不同的是, BAT不仅存在于儿童中, 而且还存在于瘦弱和肥胖的成年人中. 其主要功能是通过诱导冷或饮食刺激的热量产生来增加能源消耗, 以及通过BAT线粒体解偶联蛋白-1解除ATP合成的氧化磷酸化[47]. BAT热发生受交感神经的调节. 如前所述, 交感神经激活会导致脂肪酸的动员, 这些脂肪酸随后被BAT用来散热. 就交感神经控制而言, 行单侧交感神经切除术的患者显示, 未受影响侧正电子发射断层扫描可检测到18F-氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, 18F-FDG)在BAT中的摄取, 但未发现在手术交感神经切除术一侧. 使用β-肾上腺素能受体阻断剂可降低已知或疑似癌症患者和副神经节瘤患者的BAT 18F-FDG摄取, 这种情况的特点是过度循环儿茶酚胺引起代谢BAT活性大幅度增加[48]. α受体和α阻断剂的作用尚不清楚,1例儿茶酚胺分泌副神经节瘤患者, α阻断后BAT 18F-FDG摄取被抑制[49]. 模拟交感神经药物麻黄碱能激活瘦弱而非肥胖受试者中的BAT, 尽管其激活程度远低于冷暴露后观察到的水平[50]. 相反, 副交感神经系统对BAT的作用似乎是间接的. 事实上, 在动物模型中, 在迷走神经切断术后, 胃动素输注所引起的抑制BAT去甲基肾上腺素(norepinephrine, NE)释放的现象已被取消, 推测迷走神经介导了生长激素释放肽(ghrelin)的外周作用, 从而抑制了交感神经向BAT方向的交通.

## 4 自主神经系统与肝纤维化

肝脏中的自主神经纤维分布于门脉, 参与调节血流、胆汁分泌和肝脏代谢, 从而促进系统的稳态. 慢性肝炎(尤其是病毒性肝炎)的总神经纤维和交感神经纤维的神经纤维面积比(nerve fiber area ratio, NFAR)明显降低, 晚期肝纤维化也是如此. 然而, 炎症活动的程度不影响NFAR的整个神经或交感神经. 对HCV抗病毒治疗前后的标本进行比较, 结果显示NFAR的恢复与肝纤维化的改善有关[51].

肝纤维化是肝细胞损伤和修复反复循环的结果, 肝

纤维化使静止的HSCs转化为肌成纤维细胞表型, 其特征是胶原等细胞外基质蛋白的分泌增加[52]. HSCs是胶原产生的主要来源, 位于靠近人肝脏交感神经纤维的位置. HSCs是一种肝神经胶质细胞, 表达α1A、α2B、β1、β2和β3肾上腺素能受体和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)受体[53,54], 是去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)合成和释放的关键酶, 即多巴胺-β-羟化酶和酪氨酸羟化酶. 此外, 在不同的动物实验中, α-和β-受体拮抗剂对HSC的生长有抑制作用[54]. 这些结果提示交感神经通过自分泌和旁分泌机制调节HSCs.

胃肠道与自主神经系统的关系已经得到了广泛的研究, 特别是在消化道运动、液体输送和内分泌系统等方面. 肝脏由交感神经和副交感神经支配. 交感神经纤维是与腹腔神经节和肠系膜上神经节相连的交感神经纤维, 其来源于T7-T12处的节前神经纤维, 而副交感神经纤维从迷走神经分支而来, 被认为直接支配着脑干背侧运动核的节前神经纤维或肝门神经节内的突触[55]. 然而, 肝神经节的位置仍不清楚. 这些神经纤维从肝门进入肝脏, 并分布在门脉三位一体. 在人的肝脏中, 交感神经纤维延伸到肝小叶, 而副交感神经只分布在门脉. 虽然动物种类之间存在一定的差异, 但据报道, 肝内神经纤维在大多数情况下围绕着肝动脉、门静脉和胆管.

在肝神经纤维中, 传入神经纤维负责向大脑报告渗透压和肝脏葡萄糖和脂质浓度等信息[55,56,57], 而传出纤维则传递来自大脑的调节血流、胆汁分泌、脂类合成和糖化的命令, 以维持机体内环境平衡[55,58,59]. 在肝移植中, 虽然血管和胆管都是解剖重建的, 但神经仍然不连接. 据报道, 肝移植受者经常出现各种系统性疾病, 如肥胖、血脂异常、高血压和糖尿病[60], 推测这种系统失调可能与肝失神经有关.

据报道, 肝内神经纤维参与肝纤维化和肝再生. 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)在肝损伤期间被激活, 并转化为肌成纤维细胞样细胞, 产生胶原纤维. HSCs具有肾上腺素受体, 交感神经刺激促进了HSCs的生长, 而交感神经刺激也参与了肝纤维化的进展. 虽然肝前体细胞在严重肝损伤后被激活并分化为肝细胞, 但其增殖可通过抑制交感神经系统而增强, 从而减轻肝损伤[61]. 相反, 迷走神经切断术损害肝脏再生[62].

慢性肝病患者肝内神经纤维较正常肝脏明显减少. HSCs在肝脏损伤后被激活并转化为成纤维细胞, 产生胶原纤维. HSCs被认为是受交感神经调节的, HSCs本身能够合成和释放儿茶酚胺, 如去甲肾上腺素. 提示神经纤维在肝纤维化中起着重要作用. 研究中比较了轻度纤维化和晚期纤维化之间的神经纤维面积比(nerve fiber area ratios, NFARs), 发现NFARs随着肝纤维化程度的增加而降低. 这似乎与交感神经刺激后胶原纤维释放的增加相矛盾. 因此, 假设神经纤维在肝纤维化的发展中起着重要的作用. 随着慢性肝炎所致纤维化的进展, 神经纤维也会受到物理损伤的影响, 导致纤维退行性变. 为了澄清这种可能性, 需要进一步的研究, 包括对神经递质的分析.

虽然晚期纤维化组NFAR较轻度纤维化组显著降低, 但无论是病理分级还是血清ALT水平, 肝脏炎症程度与NFAR均无显著性关系. 这是第一个评估神经纤维分布与炎症和纤维化的关系的研究[51]. 此外已经得到证明是纤维化, 而不是炎症, 是与神经纤维减少有关.

在严重纤维化时, 门脉区的神经分布相对于轻度纤维化更为稀疏. 随着肝病的发展, 少量的神经纤维需要调节更广泛的区域. 这可能是肝再生失败的原因之一. 提示慢性肝炎肝内神经纤维减少, 损害程度可能与疾病病因有关. 神经纤维也随着纤维化的进展而明显减少. 改善纤维化后, 神经纤维数量得到恢复. 肝纤维化而非炎症活动似乎与病变肝脏中神经纤维的数量有关[51]. 因此为了阐明肝脏代谢与神经纤维分布之间的关系, 有必要进行深入的研究.

## 5 SNS作为MAFLD与肥胖治疗的靶

交感神经系统作为目前治疗的靶点, MAFLD患者的主要治疗目标是控制肥胖、血压、葡萄糖、脂肪代谢障碍等个体危险因素. 随着MAFLD和相关代谢疾病发病率的增加, 减肥和运动, 开发有效的治疗方法是当务之急. 目前的方法包括改变生活方式; 具体来说, MAFLD的首选治疗形式是通过持续的运动方案或饮食限制和认知行为疗法来减轻体重. 许多研究探讨了涉及运动或热量限制或两者均可导致体重减轻、腹部和肝脏脂肪减少和胰岛素敏感性改善的生活方式干预措施, 这些措施均可使MAFLD获得改善[63,64]. 相反, 身体素质下降与MAFLD的严重程度增加有关. 有氧训练和阻力训练都被证明是有效的, 但可能取决于患者的喜好, 以确保对锻炼制度的承诺, 使其达到有效的目的[64]. 解决“心理社会需求和行为支持”的多学科方法可能是有效的[65], 但往往受到人格因素和精神健康问题的影响, 例如抑郁症、低意识和神经质.

除减肥和运动外, 对交感神经系统的药物抑制可能是治疗MAFLD及相关代谢紊乱的合理方法[66]. 以减轻体重为靶点的交感神经过度驱动已被证明可以改善高血压患者心脏代谢异常和肝脏损害的标志. α-肾上腺素能阻滞剂可降低交感神经活性, 降低血糖、血脂水平和血压. 然而, β阻滞剂在肥胖人群中的使用可能存在问题. 研究清楚地表明, 美托洛尔、阿替洛尔和普萘洛尔等β

阻滞剂与体重增加、胰岛素抵抗和血脂状况恶化有关, 从而使Mets患者发展为糖尿病[67], 因此, 在治疗中应严格权衡利弊.

相比之下, 双子座试验显示, 卡维地洛(Carvedilol)的使用并没有导致体重大幅增加, 实际上与改善胰岛素抵抗、血脂状况和大量减少微量白蛋白尿等有益影响有关[68]. 此外, 与传统的β受体阻滞剂相比, 高心脏选择性的第三代β阻滞剂奈维波洛尔(Neviibolol)与传统的β受体阻滞剂相比, 在炎症、血脂和血糖方面有明显的降低[69].

咪唑啉I1(Imidazoline I1)受体激动剂是一种抗高血压药物, 主要作用于延髓头端腹外侧, 抑制交感神经的激活. 除了可以与其他类别的抗高血压药物相媲美的降血压外, 莫索尼定等药物在胰岛素敏感性、糖代谢和血脂异常方面也有改善, 并与靶器官损害的消退有关, 如内皮功能改善所证明的, 可减少左室肥厚, 改善肾功能和减少微量白蛋白尿. 联合使用莫索尼定和减肥计划对年轻超重男性的代谢状况和末梢器官损伤有着有益的影响[70]. 在对超重/肥胖相关血压升高和代谢紊乱患者的实际初级护理环境中(Mersy研究), 在治疗方案中加入莫索尼定不仅可以降低血压, 而且还能改善体重和代谢状况[71]. 尽管如此, 这些药物对MAFLD, Mets和肥胖相关高血压患者是否应该优先使用于其他药物类别之前仍有待证实.

除生活方式干预和药物治疗外, 基于装置的方法不仅用于高血压及其心血管并发症的治疗, 而且也用于与交感神经过度驱动相关的代谢状况, 如2型糖尿病和Mets[72]. 导管为基础的肾脏和最近的肝去神经被证明是安全的, 并显示了心脏代谢剖面的显著改善, 符合前面描述的病理生理学考虑, 如肾脏反射和SNS与葡萄糖代谢之间的密切相互作用[72,73]. 骨骼肌血管中交感神经张力的增加在糖代谢中起着重要作用, 主要是通过减少流向骨骼肌的血流量, 从而减少葡萄糖摄取, 这是胰岛素抵抗的一个标志[66]. 抗高血压患者肾交感神经失神经可显著降低交感神经活性[74], 改善糖代谢, 降低血压. 多囊卵巢综合征患者肾失神经, 通常以超重/肥胖、胰岛素抵抗、交感神经过度驱动和血压升高为特征, 在3个月无任何体重变化并伴有肾损害消退的情况下, 胰岛素敏感性提高17.5%[75].

此外, 肝、胰和十二指肠交感神经张力的衰减通过肝失神经来调节心脏和肾交感神经活动, 并可能提供深远的心血管和代谢益处[76-78]. 肝失神经可通过肝到脑的传入神经途径减少交感神经中央传出, 从而影响其他自主神经的控制, 从而促进血压和代谢的改善[72]. 其他介入性交感神经溶解技术包括压力反射激活疗法, 这种疗法在耐受性高血压中显示了适度的代谢益处[79].

为了减少肝交感神经的活动, 目前采用了两种方法: 一是药物消融交感神经, 另一种是酚基肝交感神经去神经. 饮食诱导的MAFLD与肝交感神经的近双倍放电率有关, 这主要是由于传出神经的增加所致. 此外, 建立的高脂饮食诱导的肝脂肪变性可以有效地减少药物或苯酚为基础的肝交感神经切除, 而不依赖于体重、热量摄入或脂肪的变化. 肝交感神经的消融也与改善肝脏三酰甘油积累途径有关, 包括游离脂肪酸摄取和新生脂肪形成. 这些发现突出了肝交感神经传出与肝脂肪变性之间的一种未知的致病联系, 提示对肝交感神经的操纵可能是NAFLD的一种新的治疗策略[78].

## 6 总结

总之, 目前研究显示交感神经系统在MAFLD、Mets、心血管疾病等的发病机制中发挥重要作用, 随着发病率和死亡率的增加, 已成为全球卫生保健的一个主要问题. 因此, 研究其发病机制对于寻找新的治疗靶点至关重要. 人工神经网络在综合短期调节体重、调节满足信号和能量消耗等方面起着重要作用. SNS通过白色和棕色脂肪组织的交感神经支配, 具有增加脂肪分解和能量消耗的生理功能, 因此在肥胖患者中具有代偿性但无效的异常激活作用.

从动物和临床研究中积累的证据证实了交感神经系统在心血管和代谢稳态紊乱中的重要作用. 通过使用最先进的方法, 在动物和肥胖患者、Mets和MAFLD患者身上, 交感神经活动得到了明显的增强. 此外, 与代谢疾病谱有关的心血管和代谢紊乱, 如血压升高、舒张功能障碍和肾损害, 也受到交感神经系统的调节. 交感神经激活会影响MAFLD的代谢紊乱的相关方面和代谢效应, 这是由于肝脏交感神经张力增加而发生的. 虽然交感神经激活与MAFLD的确切联系仍有待确定, 但有证据表明交感神经系统在MAFLD的发生和发展中起着重要作用. Mets的共同管理策略, 如减肥和运动, 均与交感神经活化显著减少有关. 随着肥胖症和Mets的发病率不断上升, 直接针对交感神经系统, 无论是药物治疗还是新的基于设备的策略似乎是一个合理且有吸引力的治疗策略, 值得今后进一步全面和深入的研究, 在MAFLD目前尚无特效治疗的情况下, 寻求在MAFLD治疗上获得新的有效治疗途径, 是今后研究的重点课题之一.

## 7 参考文献

1 Chen YL, Li H, Li S, Xu Z, Tian S, Wu J, Liang XY, Li X, Liu ZL, Xiao J, Wei JY, Ma CY, Wu KN, Ran L, Kong LQ. Prevalence of and risk factors for metabolic associated fatty liver disease in an urban population in China: a cross-sectional comparative study. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 212 [PMID: 33971822 DOI: 10.1186/s12876-021-01782-w]

2 Carnagarin R, Tan K, Adams L, Matthews VB, Kiuchi MG,

Marisol Lugo Gavidia L, Lambert GW, Lambert EA, Herat LY, Schlaich MP. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Condition Associated with Heightened Sympathetic Activation. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33921881 DOI: 10.3390/ijms22084241]
3 Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 1839-1852 [PMID: 30129037 DOI: 10.1111/bph.1448]
4 Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 341583 [PMID: 26064978 DOI: 10.1155/2015/341583]
5 Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8591-8638 [PMID: 24830559 DOI: 10.3390/ijms15058591]
6 Sakamoto M, Tsujikawa H, Effendi K, Ojima H, Harada K, Zen Y, Kondo F, Nakano M, Kage M, Sumida Y, Hashimoto E, Yamada G, Okanoue T, Koike K. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int* 2017; 67: 1-7 [PMID: 27995687 DOI: 10.1111/pin.12485]
7 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
8 Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015; 239: 192-202 [PMID: 25617860 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001]
9 Jasirwan COM, Lesmana CRA, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Biosci Microbiota Food Health* 2019; 38: 81-88 [PMID: 31384519 DOI: 10.12938/bmfh.18-032]
10 池肇春, 段钟平(主编). 肠道微生物与消化系统疾病. 上海: 上海科学技术出版社 2020: 157-168
11 Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 148-157 [PMID: 24731670 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70033-6]
12 Bruinstroop E, Pei L, Ackermans MT, Foppen E, Borgers AJ, Kwakkel J, Alkemade A, Fliers E, Kalsbeek A. Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) controls hepatic VLDL-triglyceride secretion in rats via the sympathetic nervous system. *Diabetes* 2012; 61: 1043-1050 [PMID: 22461566 DOI: 10.2337/db11-1142]
13 Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 664-670 [PMID: 23286209 DOI: 10.1111/jgh.12106]
14 Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544-1560 [PMID: 23666091 DOI: 10.3390/nu5051544]
15 Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 341583 [PMID: 26064978 DOI: 10.1155/2015/341583]
16 Carnagarin R, Gregory C, Azzam O, Hillis GS, Schultz C, Watts GF, Bell D, Matthews V, Schlaich MP. The Role of Sympatho-Inhibition in Combination Treatment of Obesity-Related Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 99 [PMID: 29080925 DOI: 10.1007/s11906-017-0795-1]
17 Wider MD. Metabolic syndrome and the hepatorenal reflex. *Surg Neurol Int* 2016; 7: 99 [PMID: 28168086 DOI: 10.4103/2152-7806.194147]
18 Koliaki C, Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 379: 35-42 [PMID: 23770462 DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.002]
19 Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 341583 [PMID: 26064978 DOI: 10.1155/2015/341583]
20 Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 148-157 [PMID: 24731670 DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70033-6]
21 Carnagarin R, Matthews VB, Herat LY, Ho JK, Schlaich MP. Autonomic Regulation of Glucose Homeostasis: a Specific Role for Sympathetic Nervous System Activation. *Curr Diab Rep* 2018; 18: 107 [PMID: 30232652 DOI: 10.1007/s11892-018-1069-2]
22 Vollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 147-154 [PMID: 8325979 DOI: 10.1172/jci116542]
23 Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001; 19: 523-528 [PMID: 11327624 DOI: 10.1097/00004872-200103001-00001]
24 Cassaglia PA, Hermes SM, Aicher SA, Brooks VL. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *J Physiol* 2011; 589: 1643-1662 [PMID: 21300750 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.205575]
25 Ciriello J. Leptin in nucleus of the solitary tract alters the cardiovascular responses to aortic baroreceptor activation. *Peptides* 2013; 44: 1-7 [PMID: 23535030 DOI: 10.1016/j.peptides.2013.03.021]
26 Machleidt F, Simon P, Krapalis AF, Hallschmid M, Lehnert H, Sayk F. Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E491-E496 [PMID: 23393176 DOI: 10.1210/jc.2012-3009]
27 Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000; 35: 1135-1140 [PMID: 10818077 DOI: 10.1161/01.HYP.35.5.1135]
28 Florian JP, Pawelczyk JA. Sympathetic and haemodynamic responses to lipids in healthy human ageing. *Exp Physiol* 2010; 95: 486-497 [PMID: 20061355 DOI: 10.1113/expphysiol.2009.050997]
29 Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 2002; 106: 2659-2665 [PMID: 12438290 DOI: 10.1161/01.cir.0000038364.26310.bd]
30 Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension : a 2-way street? *Hypertension* 2000; 35: 807-813 [PMID: 10720599 DOI: 10.1161/01.hyp.35.3.807]
31 Lithell H, Pollare T, Berne C, Saltin B. The metabolic and circulatory response to beta-blockade in hypertensive men is correlated to muscle capillary density. *Blood Press* 1992; 1: 20-26 [PMID: 1364276 DOI: 10.3109/08037059209065120]
32 Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism* 2008; 57: 1422-1427 [PMID: 18803948 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.05.012]
33 Julius S, Valentini M. Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes. *Blood Press Suppl* 1998; 3: 5-13 [PMID: 10321448 DOI: 10.1080/080370598438410-1]
34 Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The

Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front Physiol* 2017; 8: 665 [PMID: 28966594 DOI: 10.3389/fphys.2017.00665]
35 Feldstein C, Julius S. The complex interaction between overweight, hypertension, and sympathetic overactivity. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3: 353-365 [PMID: 20409978 DOI: 10.1016/j.jash.2009.10.001]
36 Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F. Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 441-449 [PMID: 16314230]
37 Chen W, Leo S, Weng C, Yang X, Wu Y, Tang X. Mechanisms mediating renal sympathetic nerve activation in obesity-related hypertension. *Herz* 2015; 40 Suppl 2: 190-196 [PMID: 24609799 DOI: 10.1007/s00059-014-4072-7]
38 Battault S, Meziat C, Nascimento A, Braud L, Gayrard S, Legros C, De Nardi F, Drai J, Cazorla O, Thireau J, Meyer G, Reboul C. Vascular endothelial function masks increased sympathetic vasopressor activity in rats with metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314: H497-H507 [PMID: 29127233 DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2017]
39 Xu X, Chen DD, Yin J, Chen JD. Altered postprandial responses in gastric myoelectrical activity and cardiac autonomic functions in healthy obese subjects. *Obes Surg* 2014; 24: 554-560 [PMID: 24222533 DOI: 10.1007/s11695-013-1109-6]
40 Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *J Physiol* 2014; 592: 2927-2941 [PMID: 24566540 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.270850]
41 Ikramuddin S, Blackstone RP, Brancatisano A, Toouli J, Shah SN, Wolfe BM, Fujioka K, Maher JW, Swain J, Que FG, Morton JM, Leslie DB, Brancatisano R, Kow L, O'Rourke RW, Deveney C, Takata M, Miller CJ, Knudson MB, Tweden KS, Shikora SA, Sarr MG, Billington CJ. Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 915-922 [PMID: 25182100 DOI: 10.1001/jama.2014.10540]
42 Yi CX, la Fleur SE, Fliers E, Kalsbeek A. The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 416-431 [PMID: 20060897 DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.01.006]
43 Pandit R, Beerens S, Adan RAH. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 312: R938-R947 [PMID: 28356295 DOI: 10.1152/ajpregu.00045.2016]
44 Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A, Van Heijningen CL, Sluiter AA, Mettenleiter TC, Romijn JA, Sauerwein HP, Buijs RM. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat--functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 1243-1250 [PMID: 12417562 DOI: 10.1172/JCI0215736]
45 Bartness TJ. Dual innervation of white adipose tissue: some evidence for parasympathetic nervous system involvement. *J Clin Invest* 2002; 110: 1235-1237 [PMID: 12417560 DOI: 10.1172/JCI0217047]
46 Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Ertl AC, Chen KY, Byrne DW, Farley G, Paranjape SY, Davis SN, Biaggioni I. Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity. *Hypertension* 2007; 49: 27-33 [PMID: 17116758 DOI: 10.1161/01.HYP.0000251679.87348.05]
47 Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 22-29 [PMID: 23441053 DOI: 10.4093/dmj.2013.37.1.22]
48 Cheng W, Zhu Z, Jin X, Chen L, Zhuang H, Li F. Intense FDG activity in the brown adipose tissue in omental and mesenteric regions in a patient with malignant pheochromocytoma. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 514-515 [PMID: 22475909 DOI: 10.1097/RLU.0b013e31824d2121]
49 Søndergaard E, Gormsen LC, Christensen MH, Pedersen SB, Christiansen P, Nielsen S, Poulsen PL, Jessen N. Chronic adrenergic stimulation induces brown adipose tissue differentiation in visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2015; 32: e4-e8 [PMID: 25252000 DOI: 10.1111/dme.12595]
50 Carey AL, Formosa MF, Van Every B, Bertovic D, Eikelis N, Lambert GW, Kalff V, Duffy SJ, Cherk MH, Kingwell BA. Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. *Diabetologia* 2013; 56: 147-155 [PMID: 23064293 DOI: 10.1007/s00125-012-2748-1]
51 Mizuno K, Haga H, Okumoto K, Hoshikawa K, Katsumi T, Nishina T, Saito T, Katagiri H, Ueno Y. Intrahepatic distribution of nerve fibers and alterations due to fibrosis in diseased liver. *PLoS One* 2021; 16: e0249556 [PMID: 33852613 DOI: 10.1371/journal.pone.0249556]
52 Oben JA, Diehl AM. Sympathetic nervous system regulation of liver repair. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 874-883 [PMID: 15382023 DOI: 10.1002/ar.a.20081]
53 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445 [PMID: 14960531 DOI: 10.1136/gut.2003.026658]
54 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Huang J, Guarino P, Kafrouni M, Diehl AM. Sympathetic nervous system inhibition increases hepatic progenitors and reduces liver injury. *Hepatology* 2003; 38: 664-673 [PMID: 12939593 DOI: 10.1053/jhep.2003.50371]
55 Jensen KJ, Alpini G, Glaser S. Hepatic nervous system and neurobiology of the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 655-665 [PMID: 23720325 DOI: 10.1002/cphy.c120018]
56 Kandilis AN, Papadopoulou IP, Koskinas J, Sotiropoulos G, Tiniakos DG. Liver innervation and hepatic function: new insights. *J Surg Res* 2015; 194: 511-519 [PMID: 25555404 DOI: 10.1016/j.jss.2014.12.006]
57 Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Kaneko K, Ono H, Asano T, Oka Y, Katagiri H. A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. *Nat Commun* 2015; 6: 7940 [PMID: 26268630 DOI: 10.1038/ncomms8940]
58 Mizuno K, Ueno Y. Autonomic Nervous System and the Liver. *Hepatol Res* 2017; 47: 160-165 [PMID: 27272272 DOI: 10.1111/hepr.12760]
59 Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takenoya F, Izumida Y, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Okabe M, Kimura A, Suzuki M, Yamanaka S, Shioda S. Autonomic nervous system-mediated effects of galanin-like peptide on lipid metabolism in liver and adipose tissue. *Sci Rep* 2016; 6: 21481 [PMID: 26892462 DOI: 10.1038/srep21481]
60 Munshi VN, Saghafian S, Cook CB, Werner KT, Chakkera HA. Comparison of post-transplantation diabetes mellitus incidence and risk factors between kidney and liver transplantation patients. *PLoS One* 2020; 15: e0226873 [PMID: 31923179 DOI: 10.1371/journal.pone.0226873]
61 Zanchi A, Reidy J, Feldman HJ, Qualter J, Gouw AS, Osbeck J, Kofman A, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Tiniakos DG, Theise ND. Innervation of the proximal human biliary tree. *Virchows Arch* 2020; 477: 385-392 [PMID: 31993770 DOI: 10.1007/s00428-020-02761-4]
62 Izumi T, Imai J, Yamamoto J, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Kohata M, Asai Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Kalinichenko VV, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. *Nat Commun* 2018; 9: 5300 [PMID: 30546054 DOI: 10.1038/s41467-018-07747-0]
63 Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, Chen Z, Huang ZF, Sun Q, Lu Y, Han CK, Lin MZ, Li XJ, Yang SY, Li XY. Long-term effect of exercise

on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 284-289 [PMID: 27761987 DOI: 10.1111/dom.12809]
64 Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, Takano Y, Ueno T, Koga H, George J, Shiba N, Torimura T. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66: 142-152 [PMID: 27639843 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.023]
65 Ibrahim MA, Kelleni M, Geddawy A. Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies. *Life Sci* 2013; 92: 114-118 [PMID: 23159641 DOI: 10.1016/j.lfs.2012.11.004]
66 Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 148-157 [PMID: 24731670 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70033-6]
67 Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-254 [PMID: 11230280 DOI: 10.1161/01.HYP.37.2.250]
68 Bell DS, Bakris GL, McGill JB. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 234-238 [PMID: 18564334 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00927.x]
69 Hussain M, Saeed M, Babar MZM, Atif MA, Akhtar L. Nebivolol Attenuates Neutrophil Lymphocyte Ratio: A Marker of Subclinical Inflammation in Hypertensive Patients. *Int J Hypertens* 2017; 2017: 7643628 [PMID: 28819568 DOI: 10.1155/2017/7643628]
70 Lambert EA, Sari CI, Eikelis N, Phillips SE, Grima M, Straznicky NE, Dixon JB, Esler M, Schlaich MP, Head GA, Lambert GW. Effects of Moxonidine and Low-Calorie Diet: Cardiometabolic Benefits from Combination of Both Therapies. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 1894-1902 [PMID: 28865109 DOI: 10.1002/oby.21962]
71 Vonend O, Marsalek P, Russ H, Wulkow R, Oberhauser V, Rump LC. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003; 21: 1709-1717 [PMID: 12923404 DOI: 10.1097/00004872-200309000-00021]
72 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2117-2128 [PMID: 26378978 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720]
73 Carnagarin R, Kiuchi MG, Goh G, Adams L, Cohen N, Kavnoudias H, Gan SK, Van Schie G, Esler MD, Matthews VB, Schlaich MP. Role of the sympathetic nervous system in cardiometabolic control: implications for targeted multiorgan neuromodulation approaches. *J Hypertens* 2021; 39: 1478-1489 [PMID: 33657580 DOI: 10.1097/HJH.0000000000002839]
74 Kiuchi MG, Ganesan K, Keating J, Carnagarin R, Matthews VB, Herat LY, Goh G, Adams L, Schlaich MP. Combined renal and common hepatic artery denervation as a novel approach to reduce cardiometabolic risk: technical approach, feasibility and safety in a pre-clinical model. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 740-753 [PMID: 33635438 DOI: 10.1007/s00392-021-01814-1]
75 Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, Krum H, Lambert GW, Lambert E, Esler MD. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front Physiol* 2012; 3: 10 [PMID: 22347190 DOI: 10.3389/fphys.2012.00010]
76 Kraft G, Vrba A, Scott M, Allen E, Edgerton DS, Williams PE, Vafai SB, Azamian BR, Cherrington AD. Sympathetic Denervation of the Common Hepatic Artery Lessens Glucose Intolerance in the Fat- and Fructose-Fed Dog. *Diabetes* 2019; 68: 1143-1155 [PMID: 30936143 DOI: 10.2337/db18-1209]
77 Bruinstroop E, Eliveld J, Foppen E, Busker S, Ackermans MT, Fliers E, Kalsbeek A. Hepatic denervation and dyslipidemia in obese Zucker (fa/fa) rats. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 1655-1658 [PMID: 26134416 DOI: 10.1038/ijo.2015.122]
78 Hurr C, Simonyan H, Morgan DA, Rahmouni K, Young CN. Liver sympathetic denervation reverses obesity-induced hepatic steatosis. *J Physiol* 2019; 597: 4565-4580 [PMID: 31278754 DOI: 10.1113/JP277994]
79 Wallbach M, Lehnig LY, Helms HJ, Schroer C, Müller GA, Wachter R, Koziolek MJ. Long-term effects of baroreflex activation therapy on glucose metabolism. *Acta Diabetol* 2015; 52: 829-835 [PMID: 25539879 DOI: 10.1007/s00592-014-0679-7]

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6月8日; 30(11): 477-483

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i11.477

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# 不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及CONUT的评估分析

吴 辰, 魏云海, 沈小英, 尹 磊, 汪伟民

**吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民,** 湖州市中心医院, 湖州师范学院附属中心医院胃肠外科 浙江省湖州市 313000

吴辰, 主管护师, 长期从事胃肠外科临床及科研工作.

**基金项目:** 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2019ZD050; 湖州市科学技术局, No. 2019GYB56.

**作者贡献分布:** 本文由吴辰设计; 研究过程及文章初稿写作由沈小英、尹磊、汪伟民、魏云海完成; 文章修订由吴辰完成.

**通讯作者:** 吴辰, 主管护师, 313000, 浙江省湖州市三环北路1558号, 湖州市中心医院胃肠外科. clfjz1214@126.com

**收稿日期:** 2022-03-28
**修回日期:** 2022-04-15
**接受日期:** 2022-05-25
**在线出版日期:** 2022-06-08

## Prognostic factors for gastric cancer patients with different serosal types

Chen Wu, Yun-Hai Wei, Xiao-Ying Shen, Lei Yin, Wei-Min Wang

**Chen Wu, Yun-Hai Wei, Xiao-Ying Shen, Lei Yin, Wei-Min Wang,** Department of Gastrointestinal Surgery, Huzhou Central Hospital, Huzhou Normal University, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Zhejiang Medical and Health Science and Technology Plan Project, No. 2019ZD050; Huzhou Science and Technology Bureau, No. 2019GYB56.

**Corresponding author:** Chen Wu, Nurse in Charge, Department of Gastrointestinal Surgery, Huzhou Central Hospital, No. 1558 North Sanhuan Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. clfjz1214@126.com

**Received:** 2022-03-28
**Revised:** 2022-04-15
**Accepted:** 2022-05-25
**Published online:** 2022-06-08

## Abstract

### BACKGROUND

Serosal type of gastric cancer refers to the changes caused by the infiltration of cancer tissue into the serosal layer. The serosal type observed during operation directly affects the prognosis of patients with gastric cancer. There are significant differences in the prognosis of patients with different serosal types of gastric cancer, but there is no unified standard for its risk factors in the clinic. Controlling nutritional status (CONUT) score is a risk factor for the prognosis of gastric cancer, but its impact on the prognosis of patients with different serosal types of gastric cancer is unknown.

### AIM

To identify the risk factors affecting the prognosis of patients with different serosal types of gastric cancer, and to control the effect of CONUT score on the prognosis.

### METHODS

A total of 326 patients who underwent radical gastrectomy at the Department of Gastrointestinal Surgery of our hospital from January 2015 to January 2017 were included in this study. According to the classification and observation of serous shape, all patients were divided into four groups: Normal and reactive type (86 cases), nodular type (88 cases), tendon type (67 cases), and colorful diffuse type (85 cases). The patients were followed until death or January 2022. The clinical and pathological indexes were recorded and Cox model prognostic survival analysis was performed to explore the prognostic risk factors for patients with different serous types of gastric cancer.

### RESULTS

Cox prognostic survival analysis showed that the survival

factors for normal, reactive, and nodular patients were TNM stage and CONUT ($P < 0.05$); those for tendon type were tumor differentiation and TNM stage ($P < 0.05$); and those for colorful diffuse type were tumor differentiation, TNM stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). In patients with normal and reactive type, and nodular type, the 5-year survival rate was statistically significant between patients with low and high CONUT score ($P < 0.05$), while in patients with tendon type and colorful diffuse type, the 5-year survival rate did not differ significantly between patients with low score and high CONUT score ($P > 0.05$).

***CONCLUSION***

Patients with different serosal types of gastric cancer have different survival influencing factors. Clinically, the prognosis of patients with different serosal types can be predicted according to their different influencing factors. Preoperative CONUT score, as one of the indicators to evaluate the prognosis of patients with different serosal types of gastric cancer, indicates a slightly worse prognosis.

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

**Key Words:** Gastric cancer; Prognosis; Influence factor

**Citation:** Wu C, Wei YH, Shen XY, Yin L, Wang WM. Prognostic factors for gastric cancer patients with different serosal types. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(11): 477-483
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/477.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.477

## 摘要

*背景*

胃癌浆膜类型是指癌组织浸润到浆膜层引起的变化类型, 术中观察到的浆膜类型直接影响胃癌患者预后. 不同浆膜类型胃癌患者预后存在明显的差异性, 但是临床上对于其危险因素缺乏统一标准. 同时, 控制营养状态评分(control nutritional status, CONUT)作为胃癌预后的风险因素, 但对不同浆膜类型患者预后的影响尚不可知.

*目的*

研究影响不同浆膜类型胃癌患者预后的危险因素, 控制营养状态评分对预后的影响.

*方法*

将2015-01/2017-01在我院胃肠外科进行胃癌根治术的326例患者纳入本次研究. 参照分型和观察浆膜形状将所有纳入患者分为4组, 分别为正常型和反应型(86例)、结节型(88例)、腱状型(67例)、多彩弥漫型(85例), 随访至患者死亡或随访至2022-01, 记录患者临床和病理指标, 采用Cox模型预后生存分析探究影响不同浆膜类型胃癌患者的预后危险因素.

*结果*

Cox模型预后生存分析结果显示正常型和反应型、结节型患者其生存因素为TNM分期、CONUT($P<0.05$); 腱状型生存因素为肿瘤分化和TNM分期($P<0.05$); 多彩弥漫型生存因素为肿瘤分化、TNM分期、淋巴结转移($P<0.05$). 正常型和反应型、结节型CONUT低分和高分患者5年生存率具有统计学意义($P<0.05$), 腱状型和多彩弥漫型CONUT低分和高分患者5年生存率均无统计学意义.

*结论*

不同浆膜类型胃癌患者具有不同的生存影响因素, 在临床上可根据患者的不同影响因素预测不同浆膜类型患者的预后; 术前控制营养状态评分作为评估不同浆膜类型胃癌患者预后的指标之一, 可提示该患者预后稍差.

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

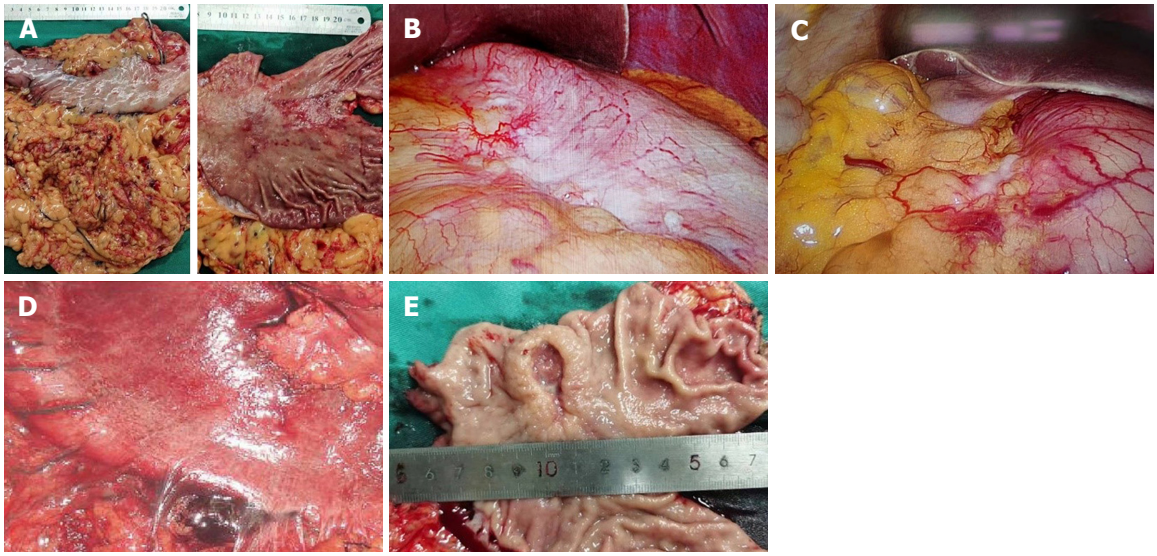
**关键词:** 胃癌; 预后; 影响因素

**核心提要:** 胃癌是我国发病率较高的恶性肿瘤之一, 早期症状不明显, 多数患者确诊时已经是进展期胃癌, 患者术后5年生存率为90.0%, 但是进展期胃癌5年生存率<30.0%. 胃癌的预后与浆膜类型、营养状态存在紧密联系, 分析不同浆膜类型胃癌患者生存影响因素, 阐述营养状态对预后的影响, 可为临床治疗提供参考依据.

**文献来源:** 吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民. 不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及CONUT的评估分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(11): 477-483
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/477.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.477

## 0 引言

胃癌是临床上十分常见的肿瘤疾病, 胃癌死亡率位居我国消化道恶性肿瘤的首位, 每年约有20万人死于胃癌, 在全部恶性肿瘤死亡率中占1/4, 且每年新增胃癌人数达两万人[1]. 胃癌的早期症状不明显, 随着病情的不断发展会出现消化不良及胃痛等胃部症状[2]. 防止癌细胞扩散的最后一道屏障是胃壁的浆膜层, 临床上判断进展期胃部肿瘤患者手术治疗后的重要指标是胃壁浆膜面是否受到侵袭. 浆膜类型对胃癌的分期有直接影响, 对胃癌的预后效果也有一定的作用[3]. 控制营养状态评分主要对血清总胆固醇水平、外周血管淋巴细胞总数和血清蛋白水平进行计算, 是一种简单、便捷、全面评估机体营养状态, 在多种临床疾病的预后均有很好的预测作用[4]. 但我国尚无不同浆膜型胃癌患者的生存预后分




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i11.477 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1　浆膜分型示意图**. A: 正常型图片; B: 反应型图片; C: 结节型图片; D: 腱状型图片; E: 多彩弥漫型图片.

析及在不同控制营养状态评分(control nutritional status, CONUT)的生存状况研究. 本文旨在研究不同浆膜类型胃癌患者预后的危险因素及分析在不同CONUT评分的生存状况.

## 1 材料和方法

1.1 *材料* 将2015-01/2017-01在我院胃肠外科进行胃癌根治术的326例患者纳入本次研究. 入组标准: (1)术中观察浆膜类型清晰可见[5]; (2)经病理确诊为原发性胃癌, 且癌细胞无病灶转移患者; (3)无血液系统疾病和肝肾方面的疾病; (4)患者及家属知情同意并配合治疗者. 排除标准: (1)心肺功能异常患者; (2)有术前辅助化疗史病人; (3)病理显示有合并其他肿瘤患者; (4)依从性较差, 严重精神疾病, 不配合治疗者. 其中男154例, 女172例, 年龄(42-69)岁, 平均(67.56±9.56)岁. 将所有纳入标准患者分为4组, 分别为正常型和反应型(86例)、结节型(88例)、腱状型(67例)、多彩弥漫型(85例). 本次研究已取得我院伦理委员会的批准, 并获取所选患者及家属同意, 均已签订知情同意书.

1.2 *方法* 记录患者血清总胆固醇水平、外周血管淋巴细胞总数、血清蛋白水平及并计算控制营养状态评分; 收集所有患者的年龄、性别、身体质量指数、手术方式、切除范围、浆膜类型等各项临床或病理指标. 五种浆膜类型的主要表现为: (1)正常型: 浆膜的形态、颜色与正常浆膜无太大差别, 其边界不清[6]; (2)反应型: 浆膜主要颜色为灰白色或暗红色, 表面平滑或有少许粗糙感[7]; (3)结节型: 浆膜有数个黄豆粒大小的突起[8]; (4)腱状型: 与腱膜相似, 浆膜光滑, 边界不清[9]; (5)多彩弥漫型: 颜色呈暗红色或深灰色, 在浆膜面上密布有小颗粒, 弥漫于浆膜, 边界消失[10,11], 图1. CONUT标准通过血清总胆固醇水平、外周血管淋巴细胞总数和血清蛋白水平进行赋值评分. 血清总胆固醇≥180 mg/dL计为0分, (140-179) mg/dL计为1分, (100-139) mg/dL计为2分, <100 mg/dL计为3分; 外周血管淋巴细胞总数≥1600个/mL计为0分, (1200-1599)个/mL计为1分, (800-1199)个/mL计为2分, <800个/mL计为3分; 血清白蛋白≥3.50 g/dL计为0分, (3.00-3.49) g/dL计为2分, (2.50-2.99) g/dL计为4分, <2.50 g/dL计为6分. 由此累计总分12分, 0-1分提示机体正常营养状态, CONUT≥2分即表示机体可能存在营养不良, 评分越高, 营养状态越差. 使用电话随访或医院随访记录对患者生存数据进行记录, 随访至患者死亡或随访至2022-01.

**统计学处理** 本研究数据均采用SPSS 21.0软件包进行分析, 计量数据均采用mean±SD表示, 以*t*检验进行组间数据的比较, 所有计数数据均采用[*n*(%)]表示, 以$\chi^2$检验两组间数据的比较; 采用Kaplan-Meier法, 分析患者的生存时间情况, 采用Cox比例风险模型, 分析患者预后影响因素. $P$<0.05视为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 *Cox模型预后生存分析* Cox模型预后生存分析结果显示正常型和反应型、结节型患者其生存影响因素为TNM分期及CONUT($P$<0.05); 腱状型生存影响因素为肿瘤分化和TNM分期($P$<0.05); 多彩弥漫型生存影响因素为肿瘤分化、TNM分期、淋巴结转移($P$<0.05). 表1-4.

2.2 *分析不同浆膜类型胃癌患者在不同CONUT评分的生存状况* 正常型和反应型、结节型CONUT低分和高分患者5年生存率具有统计学意义($P$<0.05), 腱状型和多彩弥漫型CONUT低分和高分患者5年生存率均无统计学

表 1　正常型和反应型胃癌患者预后生存单因素及多因素分析

| 正常型和反应型(86人) | | 例数 | 多因素 | | | 单因素 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR值 | 95%CI | *P*值 | HR值 | 95%CI | *P*值 |
| 肿瘤分化 | 低 | 55 | 3.132 | 1.545–3.967 | 0.036 | 3.254 | 1.271–3.706 | 0.274 |
| | 高+中 | 31 | 1.000 | | | | | |
| TNM分期 | 3+4 | 58 | 4.743 | 1.956–7.043 | 0.037 | 3.467 | 2.071–5.904 | 0.015 |
| | 1+2 | 28 | 1.000 | | | | | |
| 血管侵犯 | 有 | 44 | 1.343 | 0.454–2.765 | 0.305 | | | |
| | 无 | 42 | 1.000 | | | | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 50 | 2.634 | 1.065–3.978 | 0.046 | 1.887 | 0.985–3.376 | 0.346 |
| | 无 | 36 | 1.000 | | | | | |
| CONUT | ≥3 | 49 | 2.454 | 1.165–4.376 | 0.037 | 2.467 | 1.137–3.938 | 0.046 |
| | <3 | 37 | 1.000 | | | | | |

CONUT: 控制营养状态评分.

表 2　结节型胃癌患者预后生存单因素及多因素分析

| 结节型(88人) | | 例数 | 单因素 | | | 多因素 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR值 | 95%CI | *P*值 | HR值 | 95%CI | *P*值 |
| 肿瘤分化 | 低 | 53 | 3.945 | 1.145–4.465 | 0.041 | 3.945 | 2.878–4.268 | 0.422 |
| | 高+中 | 35 | 1.000 | | | | | |
| TNM分期 | 3+4 | 59 | 5.443 | 2.065–7.365 | 0.046 | 4.168 | 3.240–6.195 | 0.026 |
| | 1+2 | 29 | 1.000 | | | | | |
| 血管侵犯 | 有 | 48 | 2.943 | 0.827–3.054 | 0.418 | | | |
| | 无 | 40 | 1.000 | | | | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 50 | 3.443 | 1.043–5.747 | 0.038 | 0.897 | 0.334–2.352 | 0.416 |
| | 无 | 28 | 1.000 | | | | | |
| CONUT | ≥3 | 49 | 3.143 | 1.086–4.633 | 0.042 | 3.054 | 1.350–4.687 | 0.049 |
| | <3 | 39 | 1.000 | | | | | |

CONUT: 控制营养状态评分.

意义. 表5、图2.

## 3 讨论

胃癌为世界上常见的癌症, 因其早期无明显症状, 且大对数患者在被确诊为胃癌的时候癌症已经发展到了中晚期, 具有非常高死亡率[12]. 根治胃癌的主要临床方法为肿瘤切除手术, 但仍有20%-40%的患者术后复发[13]. 随着医疗条件的不断进步, 临床上对于胃癌预后有了进一步的改善, 早期确诊胃癌并及时治疗患者5年的生存率可达90%, 但是中晚期胃癌确诊患者术后5年生存率却只有30%[14,15].

临床研究发现[16,17], 不同浆膜类型对胃癌分期的判断可以有效弥补TNM分期, 通过观察胃部不同的浆膜特征, 将浆膜分为五种类型, 分别为: 正常型、反应型、结节型、腱状型、多彩弥漫型. 本次研究将正常型和反应型纳为一组, 其他根据各类型分为3组. 结合本次研究结果发现, 显示正常型和反应型、结节型患者其生存影响因素为TNM分期及CONUT(*P*<0.05); 腱状型生存影响因素为肿瘤分化和TNM分期(*P*<0.05); 多彩弥漫型生存影响因素为肿瘤分化、TNM分期、淋巴结转移(*P*<0.05). 临床上, 在判断癌组织变化时浆膜类型作为一重要指标对提高患者预后具有重要意义, 并且胃癌的预后与术中肿瘤的切除程度以及淋巴结清扫程度有着密切关系[18]. 同时, 本文也分析了不同浆膜类型胃癌患者在不同CONUT评分的生存状况, 发现正常型和反应型、结节型CONUT低分和高分患者5年生存率具有统计学意义(*P*<0.05), 腱状型和多彩弥漫型CONUT低分和高分患者5年生存率均无统计学意义. CONUT评分作为客观评估人体营养状态的指标,与目前公认的SGA、FNA主观营养评估工具相比, 该评分具有更高的敏感性和特异性[19]. 本文显示胃癌患者预后与CONUT评分具有密切关系, 可能与CONUT评分的 3 个构成要素相关. 胆固醇可反映能源储备, 通过多种信号通路影响肿瘤的发

**表 3　腱状型胃癌患者预后生存单因素及多因素分析**

| 腱状型(67人) | | 例数 | 单因素 | | | 多因素 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR值 | 95%CI | *P*值 | HR值 | 95%CI | *P*值 |
| 肿瘤分化 | 低 | 42 | 5.498 | 2.684–5.802 | 0.067 | 6.284 | 3.657–6.877 | 0.047 |
| | 高+中 | 25 | 1.545 | | | | | |
| TNM分期 | 3+4 | 42 | 6.354 | 3.098–9.419 | 0.041 | 5.924 | 2.671–7.997 | 0.048 |
| | 1+2 | 23 | 1.000 | | | | | |
| 血管侵犯 | 有 | 37 | 3.598 | 0.846–4.899 | 0.598 | | | |
| | 无 | 30 | 1.000 | | | | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 41 | 4.498 | 2.353–6.065 | 0.050 | 1.897 | 1.270–4.528 | 0.647 |
| | 无 | 26 | 1.000 | | | | | |
| CONUT | ≥3 | 40 | 3.899 | 2.657–6.987 | 0.046 | 4.68 | 2.954–6.021 | 0.057 |
| | <3 | 27 | 1.000 | | | | | |

CONUT: 控制营养状态评分.

**表 4　多彩弥漫型胃癌患者预后生存单因素及多因素分析**

| 多彩弥漫型(85人) | | 例数 | 单因素 | | | 多因素 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR值 | 95%CI | *P*值 | HR值 | 95%CI | *P*值 |
| 肿瘤分化 | 低 | 52 | 6.684 | 3.942–9.650 | 0.047 | 4.984 | 4.887–7.540 | 0.044 |
| | 高+中 | 33 | 1.000 | | | | | |
| TNM分期 | 3+4 | 50 | 4.764 | 2.154–6.012 | 0.042 | 4.852 | 3.742–8.984 | 0.034 |
| | 1+2 | 35 | 1.000 | | | | | |
| 血管侵犯 | 有 | 42 | 0.985 | 0.935–5.914 | 0.681 | | | |
| | 无 | 43 | 1.000 | | | | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 48 | 2.654 | 1.544–7.814 | 0.032 | 1.655 | 1.385–1.986 | 0.045 |
| | 无 | 37 | 1.000 | | | | | |
| CONUT | ≥3 | 47 | 2.484 | 1.451–7.371 | 0.048 | 4.822 | 2.137–7.938 | 0.073 |
| | <3 | 38 | 1.000 | | | | | |

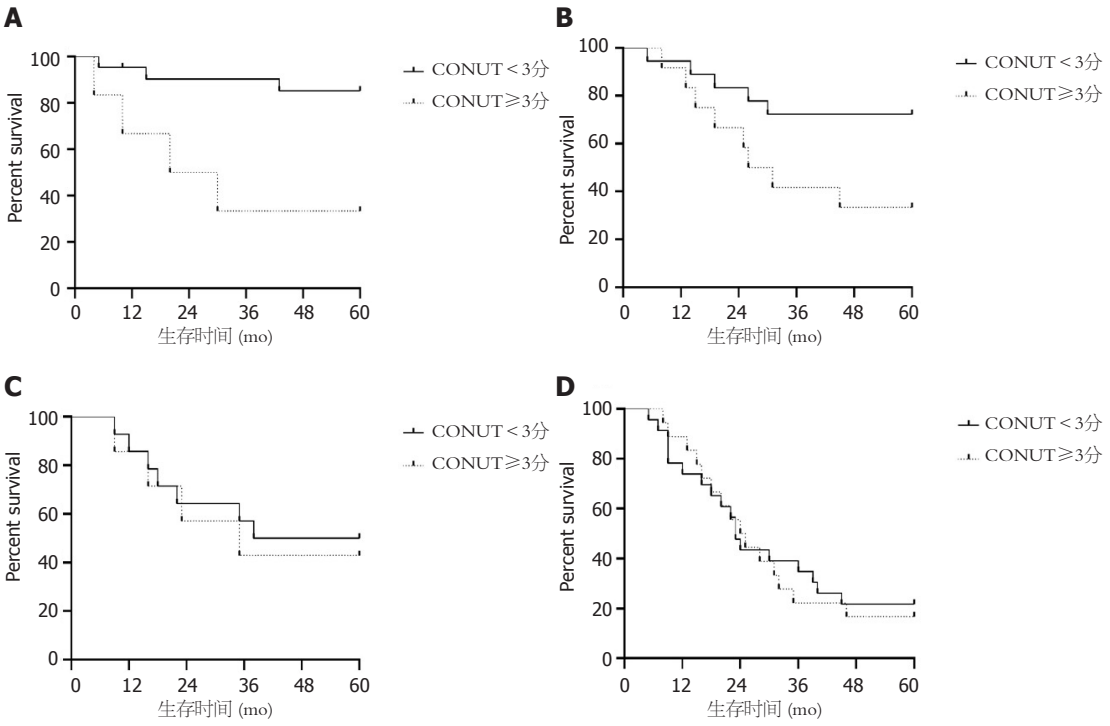
CONUT: 控制营养状态评分.

**表 5　不同浆膜类型胃癌患者在不同CONUT评分的生存状况**

| 营养状态 | 正常型和反应型 | | 结节型 | | 腱状型 | | 多彩弥漫型 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <3 | ≥3 | <3 | ≥3 | <3 | ≥3 | <3 | ≥3 |
| 例数 | 37 | 49 | 39 | 49 | 27 | 40 | 38 | 47 |
| 5年生存人数 | 26 | 15 | 25 | 15 | 13 | 16 | 7 | 8 |
| 5年生存率 | 70.27% | 30.61% | 64.10% | 30.61% | 48.15% | 40.00% | 18.42% | 17.02% |
| $\chi^2$ | 6.657 | | 4.456 | | 0.086 | | 0.116 | |
| *P* | 0.007 | | 0.034 | | 0.767 | | 0.732 | |

CONUT: 控制营养状态评分.

生、发展[20]; Kang等[21]研究表明, 低胆固醇水平是胃癌发生的重要危险因素. 淋巴细胞计数则反映肿瘤患者的免疫水平, 低淋巴细胞水平的胃癌患者会因免疫力低下从而导致肿瘤复发及扩散[22]. 白蛋白水平作为机体营养状态的指标, 反映肝功能及免疫反应水平, 低白蛋白血症患者, 因其营养状态、肝功能及免疫功能的问题, 而使得胃癌患者产生的不良预后[23], 上述机制或许能够解释本研究所观察到的结果. 不仅如此通过本实验以及大量相关研究发现[24], 胃癌的预后情况也受到术前营养状况的影响, 表现为术前身体质量指数水平低, 血清白蛋




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i11.477 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 2　不同浆膜类型胃癌患者5年生存曲线图**. A: 正常型和反应型5年生存曲线; B: 结节型5年生存曲线; C: 腱状型5年生存曲线; D: 多彩弥漫型5年生存曲线.

白水平的持续下降及贫血的发生, 并且贫血为胃癌患者最为常见的并发症, 可造成局部肿瘤出现缺血缺氧导致基因发生异常表达, 降低患者机体免疫能力不利于预后.

## 4 结论

综上所述, 不同浆膜类型胃癌患者具有不同的生存影响因素, 在临床上可根据患者的不同影响因素预测不同浆膜类型患者的预后; 术前控制营养状态评分作为评估不同浆膜类型胃癌患者预后的指标之一, 可提示该患者预后稍差. 但本次研究也有相对的局限性, 比如治疗地区单一、选择样本过程中会出现偏差等, 还需通过长期积累和进一步的分析.

## 文章亮点

### *实验背景*

胃癌患者的预后受到手术过程中肿瘤组织切除范围、淋巴结清扫范围的影响, 而浆膜类型是癌组织变化情况的中重要的判断标准. 同时, 不同浆膜类型患者预后亦与营养状态存在紧密的联系, 分析不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及与患者营养状态的关系, 能指导患者围术期诊疗.

### *实验动机*

分析不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素, 并完成单因素及多因素Logistic回归分析, 进一步阐明患者营养状态对预后的影响.

### *实验目标*

研究影响不同浆膜类型胃癌患者预后的危险因素, 控制营养状态评分对预后的影响.

### *实验方法*

选择研究时间段内我院胃肠外科胃癌根治术患者为对象.观察浆膜类型将患者常规分为正常型和反应型、结节型、腱状型、多彩弥漫型, 并对患者进行远期随访或随访至患者死亡, 记录患者临床和病理指标, 采用Cox模型预后生存分析探究影响不同浆膜类型胃癌患者的预后危险因素.

### *实验结果*

Cox模型预后生存分析结果表明: 正常型和反应型、结节型患者其生存因素为TNM分期、控制营养状态评分(control nutritional status, CONUT)($P$<0.05); 腱状型生存因素为肿瘤分化和TNM分期($P$<0.05); 多彩弥漫型生存因素为肿瘤分化、TNM分期、淋巴结转移($P$<0.05). 正常型和反应型、结节型CONUT低分和高分患者5年生存率具有统计学意义($P$<0.05), 腱状型和多彩弥漫型CONUT低分和高分患者5年生存率无明显差异.

### 实验结论

从本研究中可得出以下结论: 不同浆膜类型胃癌患者具有不同的生存影响因素,可根据患者预后可能的影响因素采取相应的措施干预. 同时, 术前控制营养状态评分可作为评估不同浆膜类型胃癌患者预后的指标之一.

### 展望前景

从本研究结果看出, 不同浆膜类型胃癌患者生存期受到的影响因素较多, 且不同因素能相互作用及影响. 因此, 浆膜类型胃癌治疗过程中应针对上述可能的因素采取相应的措施干预, 强化患者营养干预. 后续研究需进一步增加样本量, 进一步明确患者不同浆膜类型胃癌患者生存预后的影响因素, 明确患者营养状态对不同不同浆膜类型胃癌患者生存预后的影响, 以指定相应措施, 改善患者预后.

## 5 参考文献


1 刘华一, 王秀娟, 王蓉. 胃癌前病变的中医辨证规律及基础研究. 中国科技成果 2019; 13: 74-74 [DOI: 10.3772/j.issn.1009-5659.2019.13.033]
2 王建忠, 刘国翠, 曾丽艳. 不同分化程度下进展期胃癌患者血清肿瘤标志物水平的比较. 中国临床实用医学 2021; 12: 43-46 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20201012.01729]
3 朱海涛, 赵宜良, 吴云飞. 不同浆膜反应类型胃癌淋巴结转移特点及其对实施合理根治术的指导意义. 中华肿瘤杂志 2009; 31: 474-477 [DOI: 10.3760/cma.j.Issn.0253-3766.2009.06.019]
4 Yoshida N, Baba Y, Shigaki H, Harada K, Iwatsuki M, Kurashige J, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, Imamura Y, Ida S, Hiyoshi Y, Watanabe M, Baba H. Preoperative nutritional assessment by controlling nutritional Status (CONUT) and postoperative complications for gastric cancer. *Nippon Shokaki Geka Gakkai Zasshi* 2014; 47: 305-312 [DOI: 10.5833/jjgs.2013.0171]
5 Kuroda D, Sawayama H, Kurashige J, Iwatsuki M, Eto T, Tokunaga R, Kitano Y, Yamamura K, Ouchi M, Nakamura K, Baba Y, Sakamoto Y, Yamashita Y, Yoshida N, Chikamoto A, Baba H. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. *Gastric Cancer* 2018; 21: 204-212 [PMID: 28656485 DOI: 10.1007/s10120-017-0744-3]
6 Akgün Çağlıyan G, Hacıoğlu S, Ünver Koluman B, İlkkılıç K, Nar R, Başer MN, Bozdemir A, Şenol H, Şen Türk N, Erol V, Yılıdırım O, Çağlıyan Ö, Güler N. Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? *Turk J Med Sci* 2021; 51: 2112-2119 [PMID: 33957727 DOI: 10.3906/sag-2101-406]
7 Takagi K, Buettner S, Ijzermans JNM, Wijnhoven BPL. Systematic Review on the Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Anticancer Res* 2020; 40: 5343-5349 [PMID: 32988852 DOI: 10.21873/anticanres.14541]
8 Salinas M, Flores E, Blasco A, López-Garrigós M, Puche C, Asencio A, Leiva-Salinas C. CONUT: a tool to assess nutritional status. First application in a primary care population. *Diagnosis (Berl)* 2021; 8: 373-376 [PMID: 32866115 DOI: 10.1515/dx-2020-0073]
9 Tsunematsu M, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Onda S, Matsumoto M, Gocho T, Shiba H, Yanaga K. Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score predicts long-term outcomes in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 99-107 [PMID: 32936328 DOI: 10.1007/s00423-020-01987-9]
10 Wang A, Sun B, Wang M, Shi H, Huang Z, He T, Li Q, Deng J, Fu W, Jiang Y. Predictive value of CONUT score combined with serum CA199 levels in postoperative survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective study. *PeerJ* 2020; 8: e8811 [PMID: 32219033 DOI: 10.7717/peerj.8811]
11 陈峻青, 齐春莲, 王舒宝, 单吉贤, 张文范. 胃癌浆膜改变的分型及其生物学意义-胃癌浆膜面的扫描电镜与光镜观察. 中国医科大学学报 1986; 15: 347-350
12 高玮, 徐凯, 赖跃兴, 徐萍, 张黎, 孙玮玮. 同时性多发性早期胃癌的临床, 内镜和病理特征分析. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 373-378 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200824-00370]
13 李小宝, 訾永宏, 刘勇峰, 李晓勇, 梅乐园, 车向明. 不同术式治疗的T1-T4期胃癌患者5年生存率分析. 山东医药 2016; 56: 77-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.27.027]
14 徐向上, 曹志新. 精准医学在胃癌中的研究进展. 腹部外科 2021; 34: 4-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2021.01.002]
15 张得君. 老年胃癌患者手术治疗风险与肿瘤分期、术前合并症数、手术根治性及术后并发症数等疗效评价研究. 系统医学 2017; 2: 99-101 [DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2017.12.099]
16 闫恩慧, 孟刚. 胃浆膜弹力纤维层在胃癌病理分期及预后判断中的意义. 临床与实验病理学杂志 2018; 34: 734-738 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2018.07.006]
17 Karimi Jaberi M, Gholami A, Cheraghian B, Abolghasemi J, Solaymani-Dodaran M, Madani AH, Ashouri Y, Darabi M, Moosapoor S, Asadi-Lari M. Survival rate of patients with gastric cancer in Hormozgan Province, Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33: 74 [PMID: 31696068 DOI: 10.34171/mjiri.33.74]
18 李凤科, 宋书彬, 薛英成. 淋巴结转移率在T3期胃癌预后中的临床意义(附347例). 现代肿瘤医学 2019; 27: 94-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.01.022]
19 Basta G, Chatzianagnostou K, Paradossi U, Botto N, Del Turco S, Taddei A, Berti S, Mazzone A. The prognostic impact of objective nutritional indices in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016; 221: 987-992 [PMID: 27441479 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.039]
20 Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP. The Role of Cholesterol in Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 2063-2070 [PMID: 27197250 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2613]
21 Kang R, Li P, Wang T, Li X, Wei Z, Zhang Z, Zhong L, Cao L, Heckman MG, Zhang YW, Xu H, Huang C, Bu G, Chen XF. Apolipoprotein E epsilon 2 allele and low serum cholesterol as risk factors for gastric cancer in a Chinese Han population. *Sci Rep* 2016; 6: 19930 [PMID: 26817942 DOI: 10.1038/srep19930]
22 Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Yamamoto M, Fukumoto Y, Osaki T, Ashida K, Fujiwara Y. Prognostic Significance of Pre- and Postoperative Lymphocyte Counts in Patients with Gastric Cancer. *Dig Surg* 2019; 36: 137-143 [PMID: 29414806 DOI: 10.1159/000486581]
23 Wu N, Chen G, Hu H, Pang L, Chen Z. Low pretherapeutic serum albumin as a risk factor for poor outcome in esophageal squamous cell carcinomas. *Nutr Cancer* 2015; 67: 481-485 [PMID: 25706773 DOI: 10.1080/01635581]
24 夏秋燕, 金颖. 不同营养状况对胃癌术后化疗耐受性及不良反应的影响分析. 当代医学 2020; 26: 25-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.32.006]


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6月8日; 30(11): 484-490

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i11.484

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# 超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响

丁雯, 胡壮文

**丁雯, 胡壮文,** 浙江金华广福肿瘤医院浙江麻醉科 浙江省金华市 321000

丁雯, 主治医师, 研究方向为麻醉.

**作者贡献分布:** 丁雯负责文章撰写修改文章, 胡壮文负责查找文献资料.

**通讯作者:** 丁雯, 本科, 主治医师, 321000, 浙江金华婺城区环城北路1296号,广福肿瘤医院麻醉科. jiachou8527248@163.com

**收稿日期:** 2022-03-08
**修回日期:** 2022-04-22
**接受日期:** 2022-05-25
**在线出版日期:** 2022-06-08

## Effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on brain functional state indexes and circulatory function in patients with liver cancer

Wen Ding, Zhuang-Wen Hu

**Wen Ding, Zhuang-Wen Hu,** Department of Anesthesiology, Guangfu Cancer Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Wen Ding, Undergraduate, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Guangfu Cancer Hospital. No. 1296 Huancheng North Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. jiachou8527248@163.com

**Received:** 2022-03-08
**Revised:** 2022-04-22
**Accepted:** 2022-05-25
**Published online:** 2022-06-08

## Abstract

### BACKGROUND

During percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT), patients under local anesthesia are prone to body movement because they cannot tolerate high temperature stimulation, which results in microwave needle displacement, so intravenous general anesthesia is required. Propofol is a short-acting intravenous anesthetic widely used in clinical practice. It has the characteristics of fast action, large distribution volume, and high clearance rate, and is widely used for induction and maintenance of general anesthesia.

### AIM

To investigate the effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided PMCT on the cerebral functional status indexes and circulatory function in patients with liver cancer.

### METHODS

A total of 74 patients with liver cancer treated at our hospital from January 2017 to January 2021 were selected as the research subjects, and they were randomly divided into either a target-controlled infusion group (group A, $n$ = 37) or an intermittent injection group (group B, $n$ = 37). The circulatory function [heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP)] between the two groups was compared before operation (T0), at the beginning of the operation (T1), 5 min after the beginning of the operation (T2), when the temperature of the cancerous focus reached 90 °C (T3), and when awaking (T4) after the operation. Brain function state [wavelet index (WLi), anxiety index (ANXi), and comfort index (CFi)], propofol dosage, recovery time from anesthesia, postoperative pain visual analogue scale (VAS) score, cognition mini-mental state examination (MMSE) score, and incidence of adverse reactions were also compared between the two groups.

### RESULTS

At T1, T2, and T3, the MAP and HR of group A were significantly higher than those of group B ($P$ < 0.05). At

T1, T2, and T3, WLi, ANXi, and CFi of group A were significantly lower than those of group B ($P < 0.05$). Propofol dosage did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). The recovery time from anesthesia in group A was significantly longer than that in group B ($P < 0.05$); VAS scores and differences at 30 min and 3 h after operation in group A were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$). Compared with the score at 1 d before operation, MMSE scores at 1 and 2 d after operation were significantly decreased. MMSE score of group A was significantly higher than that of group B on the first day after operation ($P < 0.05$), though the difference in MMSE score between the two groups on the second day after operation was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no respiratory depression in either group, and the incidence of body movement in group A was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$).

### CONCLUSION

During PMCT, intermittent intravenous injection and target-controlled infusion of propofol are both safe and effective for liver cancer patients, but the latter has relatively little effect on the brain function of patients, better analgesic effect and maintenance of body circulation stability, less body movement during the operation, and higher safety.

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

**Key Words:** Propofol; Infusion method; Liver cancer; Brain function; Circulatory function; Target-controlled infusion

**Citation:** Ding W, Hu ZW. Effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on brain functional state indexes and circulatory function in patients with liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(11): 484-490

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/484.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.484

## 摘要

### 背景

超声引导下经皮微波消融(percutaneous microwave coagulation, PMCT)术期间, 局麻下患者因无法耐受高温刺激而易发生体动, 导致微波针移位, 因此需实施静脉全麻. 丙泊酚是临床应用较为广泛的短效静脉麻醉药, 具有起效快、分布容积大、清除率高等特点, 用于全身麻醉的诱导和维持.

### 目的

探讨PMCT术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响.

### 方法

选取2017-01/2021-01我院74例肝癌患者作为研究对象, 随机分为靶控输注组(A组, $n = 37$)与间断注射组(B组, $n = 37$). 比较两组术前(T0)、手术开始时(T1)、手术开始后5 min(T2)、癌灶温度达到90 ℃时(T3)、术后苏醒时(T4)循环功能[心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)]、脑功能状态[小波指数(wavelet index, WLi)、焦虑指数(anxiety index, ANXi)、舒适指数(comfort index, CFi)]、丙泊酚用量及麻醉苏醒时间、术后疼痛(visual analogue scale, VAS)、简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分及不良反应发生率.

### 结果

T1、T2、T3时刻, A组MAP、HR高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$); T1、T2、T3时刻, A组WLi、ANXi、CFi均低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组丙泊酚用量比较, 差异无统计学意义; A组麻醉苏醒时间较B组长, 差异有统计学意义($P<0.05$); A组术后30 min、3 h VAS评分及差值均低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与术前1 d相比, 术后第1、2 d MMSE评分均明显下降, 但A组术后第1 d MMSE评分高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 术后第2 d两组MMSE评分比较, 差异无统计学意义; 两组均未出现呼吸抑制, A组体动发生率低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

### 结论

PMCT术中, 肝癌患者采用丙泊酚间断静注和靶控输注均安全、有效, 但靶控输注方式对患者脑功能影响相对较小, 镇痛效果和维持机体循环稳定性更佳, 且术中体动反应少, 安全性更高.

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

**关键词:** 丙泊酚; 输注方法; 肝癌; 脑功能; 循环功能; 靶控输注

**核心提要:** 对于肝癌患者, 超声引导下经皮微波消融(percutaneous microwave coagulation, PMCT)术中使用丙泊酚靶控输注方式对患者脑功能影响相对较小, 镇痛效果和维持机体循环稳定性更佳, 且术中体动反应少, 具有较高安全性.

**文献来源:** 丁雯, 胡壮文. 超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(11): 484-490

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/484.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.484

## 0 引言

超声引导下经皮微波消融(percutaneous microwave

coagulation therapy, PMCT)术是临床治疗肝癌常用手段, 使热量高度集中于靶区域, 凝固蛋白质损伤肝癌细胞, 起到灭活肿瘤组织的目的[1,2]. PMCT术期间, 局麻下患者因无法耐受高温刺激而易发生体动, 导致微波针移位, 因此需实施静脉全麻. 丙泊酚是临床应用较为广泛的短效静脉麻醉药, 具有起效快、分布容积大、清除率高等特点, 用于全身麻醉的诱导和维持[3]. 目前, 我国麻醉技术发展相对成熟, 临床镇静已从过度或不足的“两极”走向“适度”. 既往, 丙泊酚间断静注给药血药浓度不稳定, 麻醉深度常出现波动, 难以维持麻醉的平稳性[4]. 靶控输注系统是临床另一常见麻醉方法, 能确定达到目标血药浓度所需初始负荷剂量, 同时维持所需输注速度, 进而全自动地完成静脉输注控制, 使静脉麻醉控制变得简便易行[5]. 鉴于此, 本研究给予肝癌患者丙泊酚不同输注麻醉, 旨在探究其对患者脑功能状态指数、循环功能的影响. 具体如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2021-01我院74例肝癌患者作为研究对象, 经CT增强扫描, 结合病理学诊断为原发性肝癌, 均接受PMCT术治疗, 积极参与本研究, 签署研究同意书. 排除合并其他部位肿瘤者、本研究相关药物过敏者、合并其他急慢性严重疾病者. 采用盲法随机分组, 分组方式采用随机数表法, 随机分为靶控输注组(A组, $n$ = 37)与间断注射组(B组, $n$ = 37). 2组性别、年龄、乙型肝炎病史、肿瘤直径、临床分期、肿瘤个数等资料差异无统计学意义, 表1. 本研究经医院伦理委员会审批通过

1.2 方法 入室后, 常规监测无创血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)、脉搏血氧饱和度($SpO_2$), 开放静脉通路, (3-5) mL/min生理盐水输液. 两组诱导前5 min静滴1.5 μg/kg芬太尼. 微波针穿刺处1%利多卡因局麻后, 患者屏气配合时超声引导下将微波针穿刺至靶器官位置, 微波针位置固定后行麻醉诱导.

(1)A组: 靶控输注法, 采用Diprifusor TCI输注泵(Graseby 3500型, 英国Graseby公司), 丙泊酚(西安立邦制药有限公司, 国药准字H20040300, 规格50 mL:0.5 g)血浆靶浓度设置为3 μg/mL, 期间根据患者循环变化、体动反应及手术状况按每次增减(0.2-0.5) μg/mL进行调节, 使脑电双频指数(bispectral index, BIS)值保持在45-50, 术毕前2 min停止用药.

(2)B组: 间断注射法, 使用20 mL注射器缓慢静脉推注1.5 mg/kg丙泊酚(西安立邦制药有限公司, 国药准字H20040300, 规格50 mL:0.5 g), 注药时间30 s, 期间根据患者体动间断追加, 每次追加(0.3-0.5) mg/kg.

所有患者术中采用麻醉机连接螺纹管和面罩吸纯氧, 氧流量4 L/min; 若患者出现舌后坠造成上呼吸道梗阻, 双手托下颌方法处理; 若出现严重低血压, 且平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)较基础值下降>30%, 静注6 mg/次麻黄素; 若出现呼吸抑制, 给予加压面罩辅助通气, 必要时人工气道控制通气; 若出现心动过缓, 且HR<50次/min, 给予静注0.3 mg/次阿托品.

1.3 观察指标 (1)循环功能: 统计两组术前(T0)、手术开始时(T1)、手术开始后5 min(T2)、癌灶温度达到90 ℃时(T3)、术后苏醒时(T4)时HR、MAP变化情况.

(2)脑功能状态: 统计两组术前(T0)、手术开始时(T1)、手术开始后5 min(T2)、癌灶温度达到90 ℃时(T3)、术后苏醒时(T4)时小波指数(wavelet index, WLi)、焦虑指数(anxiety index, ANXi)、舒适指数(comfort index, CFi)变化.

(3)观察两组丙泊酚用量及麻醉苏醒时间.

(4)疼痛情况: 采用疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)[6]评估患者术后30 min、术后3 h疼痛情况, 量表总分0分-10分, 评分越高, 提示受试者疼痛越剧烈, 该量表克朗巴赫系数为0.732, 具有良好信效度.

(5)认知情况: 采用简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)[7]评估术前1 d、术后第1 d、术后第2 d患者认知情况, 量表总分范围为0分-30分, 分值越高认知状态越高, 该量表在肝癌患者评估中具有良好信效度, 克朗巴赫系数为0.842, 适用于本研究.

(6)不良反应: 包括恶心、呕吐、低血压、心动过缓、体动.

**统计学处理** 数据处理采用SPSS 23.0软件, 计量资料(mean±SD)表示, $t$检验, 计数资料$n$(%)表示, $\chi^2$检验, $P$<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 循环功能 两组T0、T4时刻MAP、HR比较, 差异无统计学意义, T1、T2、T3时刻, A组MAP、HR高于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05). 表2.

2.2 脑功能状态指数 两组T0、T4时刻WLi、ANXi、CFi比较, 差异无统计学意义; T1、T2、T3时刻, A组WLi、ANXi、CFi均低于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05). 表3.

2.3 丙泊酚用量及麻醉苏醒时间 两组丙泊酚用量比较, 差异无统计学意义; A组麻醉苏醒时间较B组长, 差异有统计学意义($P$<0.05). 表4.

2.4 术后VAS评分 A组术后30 min、3 h VAS评分及差值均低于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05). 表5.

表 1　2组一般资料比较

| 项目 | 观察组($n$ = 37) | 对照组($n$ = 37) | $t/\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| 性别(男/女) | 20/17 | 18/19 | 0.216 | 0.642 |
| 年龄(岁) | 35–76(59.89 ± 5.10) | 41–85(61.23 ± 6.65) | 0.832 | 0.398 |
| 乙型肝炎病史 | | | | |
| 有 | 22(59.46) | 25(67.57) | 0.525 | 0.469 |
| 无 | 15(40.54) | 12(32.43) | | |
| 肿瘤直径(cm) | 3.1–9.5(7.42 ± 1.06) | 3.5–10.2(7.32 ± 1.12) | 0.395 | 0.694 |
| 临床分期 | | | | |
| Ⅱ期 | 20(54.05) | 16(43.24) | 0.866 | 0.352 |
| Ⅲ期 | 17(45.95) | 11(29.73) | | |
| 肿瘤个数(个) | 1–4(2.02 ± 0.41) | 1–3(2.09 ± 0.44) | 0.708 | 0.481 |

表 2　两组循环功能指标水平比较(mean ± SD)

| 循环指标 | 组别 | 例数 | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MAP(mmHg) | A组 | 37 | 93.71 ± 18.25 | 81.37 ± 15.62$^{ab}$ | 83.25 ± 13.14$^{ab}$ | 86.74 ± 12.39$^{ab}$ | 93.06 ± 10.12 |
| | B组 | 37 | 92.14 ± 15.69 | 69.84 ± 9.41$^{a}$ | 75.16 ± 15.69$^{a}$ | 78.52 ± 9.31$^{a}$ | 94.25 ± 10.26 |
| | $t$ | | 0.397 | 6.161 | 2.405 | 3.226 | 0.502 |
| | $P$ | | 0.693 | < 0.001 | 0.019 | 0.002 | 0.617 |
| HR(次/min) | A组 | 37 | 92.27 ± 24.16 | 81.19 ± 10.25$^{ab}$ | 82.41 ± 10.98$^{ab}$ | 85.27 ± 12.31$^{ab}$ | 95.49 ± 12.49 |
| | B组 | 37 | 91.97 ± 26.31 | 75.26 ± 9.21$^{a}$ | 76.03 ± 11.02$^{a}$ | 78.02 ± 10.29$^{a}$ | 99.02 ± 15.87 |
| | $t$ | | 0.051 | 2.618 | 2.495 | 2.674 | 1.063 |
| | $P$ | | 0.959 | 0.011 | 0.015 | 0.008 | 0.291 |

与T0时刻相比, $^{a}P < 0.05$; 与B组相比, $^{b}P < 0.05$. MAP: 平均动脉压; HR: 心率.

表 3　两组脑功能状态指数比较(mean ± SD)

| 脑功能状态 | 组别 | 例数 | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 小波指数 | A组 | 37 | 96.37 ± 20.37 | 58.46 ± 12.41$^{ab}$ | 65.31 ± 15.61$^{ab}$ | 74.12 ± 16.37$^{ab}$ | 87.14 ± 15.23 |
| | B组 | 37 | 95.84 ± 19.25 | 75.21 ± 15.69$^{a}$ | 78.69 ± 20.45$^{a}$ | 83.12 ± 20.83$^{a}$ | 94.02 ± 18.41 |
| | $t$ | | 0.115 | 5.093 | 3.164 | 2.066 | 1.852 |
| | $P$ | | 0.909 | < 0.001 | 0.002 | 0.042 | 0.123 |
| 焦虑指数 | A组 | 37 | 14.12 ± 3.25 | 7.13 ± 1.25$^{ab}$ | 19.41 ± 3.28$^{ab}$ | 22.17 ± 4.25$^{ab}$ | 14.83 ± 3.14 |
| | B组 | 37 | 13.58 ± 3.09 | 11.89 ± 2.04$^{a}$ | 24.13 ± 5.06$^{a}$ | 28.63 ± 6.12$^{a}$ | 14.25 ± 4.29 |
| | $t$ | | 0.685 | 12.102 | 4.761 | 5.274 | 0.664 |
| | $P$ | | 0.512 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.509 |
| 舒适指数 | A组 | 37 | 11.85 ± 3.02 | 7.25 ± 2.07$^{ab}$ | 25.41 ± 4.26$^{ab}$ | 31.41 ± 8.25$^{ab}$ | 12.94 ± 4.02$^{a}$ |
| | B组 | 37 | 12.07 ± 4.01 | 10.38 ± 2.05$^{a}$ | 40.13 ± 8.31$^{a}$ | 47.83 ± 10.37$^{a}$ | 12.63 ± 5.69 |
| | $t$ | | 0.756 | 6.583 | 9.588 | 7.537 | 0.271 |
| | $P$ | | 0.432 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.787 |

与T0时刻相比, $^{a}P < 0.05$; 与B组相比, $^{b}P < 0.05$.

2.5 手术前后MMSE评分　两组术前1 d MMSE评分比较, 差异无统计学意义; 与术前1 d相比, 术后第1、2 d MMSE评分均明显下降, 但A组术后第1 d MMSE评分高于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05), 术后第2 d两组MMSE评分比较, 差异无统计学意义. 表6.

2.6 不良反应发生率　两组均未出现呼吸抑制, A组体动发生率低于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05). 表7.

## 3 讨论

PMCT术治疗肝脏肿瘤要求呼吸平稳、术中循环稳定、

表 4　两组丙泊酚用量及麻醉苏醒时间比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | 丙泊酚用量(mg/min) | 麻醉苏醒时间(min) |
|---|---|---|---|
| A组 | 37 | 13.12 ± 3.26 | 3.25 ± 1.05 |
| B组 | 37 | 13.59 ± 4.04 | 2.27 ± 0.74 |
| *t* | | 0.551 | 4.641 |
| *P* | | 0.584 | < 0.001 |

表 5　两组术后VAS评分比较(mean ± SD, 分)

| 组别 | 例数 | 术后30 min | 术后3 h | 差值 |
|---|---|---|---|---|
| A组 | 37 | 2.41 ± 0.30$^{ab}$ | 3.25 ± 0.32$^{ab}$ | 0.84 ± 0.24$^{b}$ |
| B组 | 37 | 2.78 ± 0.49$^{a}$ | 4.21 ± 0.57$^{a}$ | 1.43 ± 0.41 |
| *t* | | 3.917 | 8.933 | 7.554 |
| *P* | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

与术后30 min相比, $^{a}P < 0.05$; 与B组相比, $^{b}P < 0.05$. VAS: 术后疼痛.

表 6　两组手术前后MMSE评分比较(mean ± SD, 分)

| 组别 | 例数 | 术前1 d | 术后第1 d | 术后第2 d |
|---|---|---|---|---|
| A组 | 37 | 28.63 ± 1.65 | 26.89 ± 2.31$^{ab}$ | 27.12 ± 1.78$^{a}$ |
| B组 | 37 | 29.21 ± 1.58 | 25.24 ± 2.49$^{a}$ | 27.31 ± 2.04$^{a}$ |
| *t* | | 1.544 | 2.955 | 0.427 |
| *P* | | 0.127 | 0.004 | 0.671 |

与术前1 d相比, $^{a}P < 0.05$; 与B组相比, $^{b}P < 0.05$. MMSE: 简易智能精神状态检查量表.

表 7　两组不良反应发生率比较[*n*(%)]

| 组别 | 例数 | 恶心、呕吐 | 低血压 | 心动过缓 | 体动 |
|---|---|---|---|---|---|
| A组 | 37 | 5(13.51) | 0(0.00) | 0(0.00) | 15(40.54) |
| B组 | 37 | 7(18.92) | 1(2.70) | 1(2.70) | 28(75.68) |
| $\chi^2$ | | 0.398 | – | 0.000 | 9.382 |
| *P* | | 0.528 | 1.000 | 1.000 | 0.002 |

“–”为确切概率法计算, 无卡方值.

无体动, 方可确保手术安全性, 降低射频针损伤周围组织或器官风险[8]. 近年来, PMCT术中, 多采用局麻结合轻度镇静, 术中患者多感疼痛, 频繁体动, 影响手术实施[9]. 丙泊酚为烷基酸类短效静脉麻醉药, 静脉注射后可迅速分布于全身, 40 s内进入睡眠状态, 麻醉迅速且平稳[10,11]. 对于丙泊酚的麻醉效果, 已得到临床证实, 并适用于PMCT术, 但采取何种麻醉方式能进一步减轻手术和麻醉药本身对人体的影响仍需深入探究.

本研究采用靶控输注与间断静脉注射丙泊酚分析二者在PMCT术中的应用效果, 结果显示, T1、T2、T3时刻, A组MAP、HR高于B组($P$<0.05), 与术前比较, 相比B组, A组MAP、HR变化更小, 表明PMCT术过程中, 靶控输注丙泊酚能减轻创伤性操作对患者循环系统的影响. 丙泊酚间断静注给药, 根据患者体动追加调节丙泊酚药量, 血药浓度不稳定, 麻醉深度易出现波动, 难以维持平稳的麻醉效果, 造成循环系统异常变化, 如MAP、HR下降等[12], 由表2可知, 相比A组, B组下降幅度更大, 但仍在人体正常范围内波动, 具备一定临床应用价值. 研究报道, 靶控输注给药可使麻醉诱导更加平稳, 且血液动力学波动较小, 可避免给药方式不当造成的肝血流减少, 心输

出量下降, 应用于肝功能不全患者麻醉诱导具有独特优势[13]. 靶控输注根据BIS调节丙泊酚靶浓度, 更加符合人体个性化需求, 血药浓度和药物效应稳定, 麻醉深度平稳, 利于稳定患者循环系统, 减小MAP、HR波动, 应用于PMCT术中安全性更高[14]. 另外, 从镇痛方面分析, 肝癌患者机体各项机能受病情影响, 对疼痛的忍受和耐受能力下降, 良好的镇痛作用至关重要[15]. 本研究显示[16], 术后30 min、3 h A组VAS评分低于B组, 提示靶控输注方式镇痛效果更加持久, 利于减轻患者术后痛苦. 丙泊酚是一种短效镇静药物, 起效快, 代谢快, 无药物蓄积, 能更好地在短时间内调控镇静深度, 更易于体现靶控输注特点; 同时相比间断静脉注射, 靶控输注将有蓄积作用的组织作为贮库, 以维持血药浓度, 延长镇痛镇静时间, 由此A组术后30 min、3 h的VAS评分较对照组低, 这也是丙泊酚用量一样情况下, A组麻醉苏醒时间较B组长的主要原因.

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术后出现的一种中枢神经系统并发症, 主要表现为焦虑、精神错乱、人格改变及记忆受损, 属于中老年人常见术后并发症[17]. 目前, POCD发病机制尚未完全明确, 认为可能与患者年龄、神经系统病史、精神系统有关, 也可能与手术、手术过程中麻醉等创伤刺激及炎症反应有关. MMSE是临床常用研究POCD的评价方法, 能准确反映术后认知障碍情况, 本研究显示, 与术前1 d相比, 术后第1、2 d MMSE评分均明显下降, 但A组术后第1 d MMSE评分高于B组($P$<0.05), 提示受多种因素影响, 行PMCT术的肝癌患者多存在认知下降现象, 但靶控输注丙泊酚, 麻醉过程中根据BIS调节丙泊酚靶浓度, 在确保麻醉深度情况下, 更易于控制丙泊酚用量, 对降低对患者认知功能的影响具有重要作用. 在此基础上, 本研究进一步对患者脑功能状态深入分析, WLi、ANXi、CFi从人体脑电波中提取而来, 能准确反映脑电波变化, 紧张焦虑、认知下降及其他身心疾病均会导致其异常升高, 影响大脑正常状态[18]. 本研究显示, T1、T2、T3时刻, A组WLi、ANXi、CFi均低于B组($P$<0.05), 与术后第1 d A组认知高于B组的结果相符, 这也可能是造成这样结果的主要原因之一. 此外, 本研究发现, 两组均未出现呼吸抑制, 但A组体动发生率明显低于B组, 表明相比间断静注给药, 靶控输注的镇静效果更好, 更能保证PMCT术的安全性.

## 4 结论

综上所述, PMCT术中, 肝癌患者采用丙泊酚间断静注和靶控输注均安全、有效, 但靶控输注方式对患者脑功能影响相对较小, 镇痛效果和维持机体循环稳定性更佳, 且术中体动反应少, 安全性更高. 虽然靶控输注较间断静注的苏醒时间延长, 但其延长时间短暂, 临床应用并不受限.

## 文章亮点

### *实验背景*

超声引导下经皮微波消融(percutaneous microwave coagulation, PMCT)术期间, 局麻下患者因无法耐受高温刺激而易发生体动, 导致微波针移位, 因此需实施静脉全麻. 丙泊酚是临床应用较为广泛的短效静脉麻醉药, 具有起效快、分布容积大、清除率高等特点, 用于全身麻醉的诱导和维持.

### *实验动机*

本研究给予肝癌患者丙泊酚不同输注麻醉, 旨在探究其对患者脑功能状态指数、循环功能的影响.

### *实验目标*

探讨超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响.

### *实验方法*

选取2017-01/2021-01我院74例肝癌患者作为研究对象, 随机分为靶控输注组与间断注射组. 比较两组术前(T0)、手术开始时(T1)、手术开始后5 min(T2)、癌灶温度达到90 ℃时(T3)、术后苏醒时(T4)循环功能[心率、平均动脉压]、脑功能状态[小波指数(wavelet index, WLi)、焦虑指数(anxiety index, ANXi)、舒适指数(comfort index, CFi)、丙泊酚用量及麻醉苏醒时间、术后疼痛、认知评分及不良反应发生率.

### *实验结果*

T1、T2、T3时刻, A组MAP、HR高于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05); T1、T2、T3时刻, A组WLi、ANXi、CFi均低于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05); 两组丙泊酚用量比较, 差异无统计学意义; A组麻醉苏醒时间较B组长, 差异有统计学意义($P$<0.05); A组术后30 min、3 h疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分及差值均低于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05); 与术前1 d相比, 术后第1、2 d简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分均明显下降, 但A组术后第1 d MMSE评分高于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05), 术后第2 d两组MMSE评分比较, 差异无统计学意义; 两组均未出现呼吸抑制, A组体动发生率低于B组, 差异有统计学意义($P$<0.05).

### *实验结论*

PMCT术中, 肝癌患者采用丙泊酚间断静注和靶控输注

均安全、有效, 但靶控输注方式对患者脑功能影响相对较小, 镇痛效果和维持机体循环稳定性更佳, 且术中体动反应少, 安全性更高.

### *展望前景*

虽然靶控输注较间断静注的苏醒时间延长, 但其延长时间短暂, 临床应用并不受限, 但本研究所选例数较少, 可能存在一定偏倚, 故本研究仍需进一步深入开展.

## 5 参考文献


1 卞锦花, 达婷, 罗建梅, 周琦, 姜珏, 吴涛. 超声引导下经皮微波消融联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2020; 34: 509-512 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.05.023]
2 刘顺帆, 钟勇进, 彭怀玉. 肝动脉化疗栓塞TACE联合超声引导下微波消融治疗特殊部位肝癌疗效观察. 贵州医药 2020; 44: 212-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2020.02.015]
3 黄蕊, 罗涛, 刘永芳, 罗涛, 胡刚, 黄蕊. 丙泊酚对脂多糖诱导的脓毒血症小鼠抑郁样行为和海马炎症反应的影响. 神经损伤与功能重建 2020; 15: 325-328 [DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200022]
4 Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth* 2019; 122: 448-459 [PMID: 30857601 DOI: 10.1016/j.bja.2018.12.025]
5 蔡世宏, 徐栋, 林学正, 许小诚, 陈凌军. 脑电双频指数指导下的丙泊酚闭环靶控输注系统在结直肠癌手术中的应用效果. 中华全科医学 2020; 18: 34-36, 51 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001161]
6 Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *J Pain* 2019; 20: 245-263 [PMID: 30099210 DOI: 10.1016/j.jpain.2018.07.009]
7 Honjo Y, Takechi H. Japanese Old Stories Cognitive Scale: a screening test to detect cognitive disease and prompt visiting a memory clinic. *Psychogeriatrics* 2019; 19: 363-369 [PMID: 30785221 DOI: 10.1111/psyg.12398]
8 张先舟, 韩风, 聂常富, 朱明辉, 杨振兴, 孔梁好, 庄昊, 邱大鹏, 高彪, 蒙博.人工腹水辅助腔镜超声引导重度肝硬化特殊部位肝癌射频消融术. 中华普通外科杂志 2019; 34: 986-987 [DOI: 10.3670.cma.j.issn.1007-631X.2019.11.021]
9 朱波, 刘少星, 曹德均, 邓超, 刘凌. 多模式综合镇痛方案在原发性肝癌介入手术中的应用效果. 医学临床研究 2019; 36: 1674-1676 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.09.004]
10 蔡日生, 王汉兵, 杨子文, 赖晓红, 欧伟明. 酒石酸布托啡诺或右美托咪定分别联合丙泊酚在无痛胃镜下食管静脉曲张套扎术中的临床疗效比较. 实用医学杂志 2019; 35: 143-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.01.032]
11 郝倩, 刘保江, 李剑虹, 王晓盼, 周莉, 吕洁萍. 右美托咪定复合丙泊酚用于无抽搐电休克治疗患者麻醉的适宜剂量. 中华麻醉学杂志 2020; 40: 65-67 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2020.01.015]
12 徐文莉, 邓晓明, 陈春梅, 王磊, 王烨, 刘具会. 丙泊酚闭环靶控输注镇静镇痛麻醉在脂肪抽吸手术中的应用. 临床麻醉学杂志 2019; 35: 810-812 [DOI: 10.12089/jca.2019.08.020]
13 沈国灿, 吴婕, 张宇, 杨雪辉, 张顺吉, 龚航, 李建钢. 两种丙泊酚药代动力学模型靶控输注在中海拔地区患者的麻醉效果. 临床麻醉学杂志 2020; 36: 84-86 [DOI: 10.12089/jca.2020.08.019]
14 陈广民, 郭雷, 李恩有. 泊酚药动学及其靶控输注模型的研究进展. 现代药物与临床 2020; 35: 387-392 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.041]
15 Park SW, Kim Y, Kang HY, You AH, Jeon JM, Woo H, Choi JH. Transthoracic radiofrequency ablation for hepatic tumor located beneath the diaphragm under one-lung ventilation: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13863 [PMID: 30572557 DOI: 10.1097/MD.0000000000013863]
16 彭德良, 罗富荣, 廖荣宗, 彭健泓 陈立成. 瑞芬太尼联合丙泊酚靶控输注维持麻醉在小儿扁桃体切除术中的效果. 检验医学与临床 2019; 16: 923-925, 930 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.017]
17 Czyż-Szypenbejl K, Mędrzycka-Dąbrowska W, Kwiecień-Jaguś K, Lewandowska K. The Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) - Systematic Review. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 145-160 [PMID: 31008471 DOI: 10.12740/PP/90648]
18 郭琛, 林函, 季灵正, 周艳瑾, 陈良巧. 耳穴埋针对手术前患者的镇静作用及对熵指数与脑功能的影响. 数理医药学杂志 2019; 32: 10-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2019.06.002]


科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

**本刊讯** 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年6月8日; 30(11): 491-497

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i11.491

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

文献综述 REVIEW

# 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展

王 平, 高学松, 张耀南, 段雪飞

**王平, 高学松, 段雪飞,** 首都医科大学附属北京地坛医院综合科 北京市 100015

**张耀南,** 北京医院骨科, 国家老年医学研究中心, 中国医学科学院老年医学研究院 北京市 100730

王平, 研究生, 研究方向为慢性病毒性肝炎与骨代谢异常的临床研究.

**基金项目:** 国家十三五传染病防治科技重大专项, No. 2018ZX10715-005.

**作者贡献分布:** 本综述由王平、高学松和张耀南完成; 段雪飞审校.

**通讯作者:** 段雪飞, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区崔各庄镇京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院综合科. duanxuefei@vip.sina.com

**收稿日期:** 2021-11-25
**修回日期:** 2021-12-27
**接受日期:** 2022-05-03
**在线出版日期:** 2022-06-08

## Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis

Ping Wang, Xue-Song Gao, Yao-Nan Zhang, Xue-Fei Duan

**Ping Wang, Xue-Song Gao, Xue-Fei Duan,** Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

**Yao-Nan Zhang,** Orthopedic Department of Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

**Supported by:** National 13th Five-year Major Scientific and Technological Projects for the Prevention and Control of Infectious Diseases, No. 2018ZX10715-005.

**Corresponding author:** Xue-Fei Duan, Chief Physician, Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, No. 8 Jingshun East Street, Cuigezhuang Town, Chaoyang District, Beijing 100015, China. duanxuefei@vip.sina.com

**Received:** 2021-11-25
**Revised:** 2021-12-27
**Accepted:** 2022-05-03

**Published online:** 2022-06-08

## Abstract

Osteoporosis is one of the complications of chronic viral hepatitis related cirrhosis, and the pathogenesis and treatment methods for osteoporosis have been extensively studied. However, whether chronic viral hepatitis is the risk factor for osteoporosis is still controversial. Some studies have demonstrated the relationship between them, but there is still no systematic judgment on its pathogenesis and treatment. In this review, we systematically summarize the risk, possible pathogenesis, and treatment scheme of osteoporosis secondary to non-cirrhosis chronic viral hepatitis, with an aim to clarify the relationship between chronic viral hepatitis and osteoporosis, remind clinicians to be alert to the possibility of osteoporosis complicated by chronic viral hepatitis, and provide support for clinical diagnosis and treatment.

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

**Key Words:** Hepatitis; Chronic; Osteoporosis; Pathogenesis; Treatment

**Citation:** Wang P, Gao XS, Zhang YN, Duan XF. Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(11): 491-497
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/491.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.491

## 摘要

骨质疏松症是病毒性肝炎肝硬化的并发症之一, 有大量研究阐述了肝硬化患者中骨质疏松症的发病机制及治疗方法, 而未进展至肝硬化阶段的慢性病毒性肝炎是否同样存在并发骨质疏松症的风险则尚无定论, 多数研究就两者的关系给出了肯定的答复, 但其发

病机制和治疗等仍无系统的论断. 本文回顾了近年来有关慢性病毒性肝炎及骨质疏松症的相关文献, 就非肝硬化期慢性病毒性肝炎继发骨质疏松症的发生风险、可能的致病机制及治疗方案进行了系统的综述, 以期明确两者的关系, 提高临床医生关于本病的认识, 并为临床诊治提供参考.

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

**关键词:** 慢性病毒性肝炎; 骨质疏松症; 发病机制; 治疗

**核心提要:** 非肝硬化期慢性病毒性肝炎患者中, 骨质疏松症的患病风险增加, 其可能的机制包括: 维生素D和钙缺乏、受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL)/核因子-κB受体活化因子(receptor activator of nuclear factor-κB, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值失衡、细胞因子水平变化、瘦素水平变化、抗病毒药物使用等.

**文献来源:** 王平, 高学松, 张耀南, 段雪飞. 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(11): 491-497
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/491.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.491

## 0 引言

慢性肝病可引起全身多系统损害, 肝性骨病是其并发症之一. 肝性骨病表现为骨软化症和骨质疏松症, 骨软化症在慢性肝病中相对少见, 骨质疏松症是肝性骨病最常见的表现形式. 以往研究表明, 肝功能不全引起的骨质疏松通常发生于终末期患者, 最常见于原发性胆汁性肝硬化, 也可见于酒精性肝硬化和病毒性肝炎肝硬化等慢性肝脏病. 其中, 病毒性肝炎肝硬化在我国尤为多见, 其继发的骨质疏松症发病率约为10%-60%[1]. 但近年来, 随着研究的不断深入, 我们发现非肝硬化期的慢性病毒性肝炎也可作为独立危险因素增加骨质疏松症的发生率. 本文就慢性病毒性肝炎, 包括乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎并发骨质疏松症的发生风险、发病机制、临床表现、诊断和治疗等方面的相关研究进行综述.

## 1 骨质疏松症的概述

1.1 定义及临床表现 骨质疏松症是以骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将骨质疏松症定义为以骨密度(bone mineral density, BMD)降低为特征的全身性骨骼疾病, 分为原发性和继发性. 继发性骨质疏松症被定义为由任何影响骨代谢的疾病和/或药物及其他明确病因导致的骨质疏松, 临床表现为疼痛、脊柱变形和骨折风险等. 疼痛主要表现为腰背酸痛或全身疼痛, 负荷增加时疼痛加重或活动受限, 因椎体压缩性骨折, 可出现身高变矮或驼背等脊柱畸形. 骨质疏松还会对患者的心理状态产生一定的影响, 表现为恐惧、焦虑、抑郁、自信心丧失等. 病情进展则可能发生脆性骨折[2-4]. 骨质疏松性骨折好发于椎骨, 其次是髋部、桡骨远端和肱骨近端.

1.2 诊断标准 骨质疏松症的诊断主要基于BMD的测定和脆性骨折的发生. 目前最常用的BMD测量方法是双能X线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), 主要测量部位是中轴骨, 包括腰椎和股骨近端, 也可测量前臂远端和肱骨近端. 中国《原发性骨质疏松症防治指南》(2017版)[2]指出, 对于绝经后女性、50岁及以上男性的判定标准以T值划分(见表1); 对于儿童、绝经前女性和50岁以下男性, 其BMD水平的判断建议用Z值[(BMD测定值-同种族同性别同龄人BMD均值)/同种族同性别同龄人BMD标准差]表示, Z<-2为“低于同年龄段预期范围”或低骨量. 美国AACE2020年更新的骨质疏松诊疗指南则弱化了T值的诊断, 强调在排除其他代谢性骨病的情况下出现脆性骨折, 甚至BMD T值正常也可诊断; 患者根据T值≤-2.5诊断为骨质疏松症时, 即使后续检查T值高于-2.5, 仍不改变骨质疏松诊断; 患者T值在-2.5至-1.0之间时, 采用FRAX®评估后结果为骨折风险增高时(高于本国家特异性阈值)也可以诊断为骨质疏松症[3].

1.3 骨质疏松症风险评估的辅助工具 用于初步筛查骨质疏松的辅助诊断工具包括《原发发性骨质疏松症防治指南》(2017版)推荐的国际骨质疏松基金会(international osteoporosis foundation, IOF)骨质疏松风险一分钟测试题以及亚洲人骨质疏松自我筛查工具(osteoporosis self-assessment tool for Asians, OSTA), 另外, 骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)可作为BMD和FRAX的辅助诊断工具, 也可作为骨折风险的独立预测因子[4]

## 2 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的危险因素

2.1 肝炎病毒感染 肝硬化合并骨质疏松症的发生风险较明确, 《肝硬化防治指南》已将肝性骨病列为肝硬化的并发症之一[5]. 而目前关于未进展至肝硬化期的慢性病毒性肝炎并发骨质疏松风险的研究较少, 且结论不一致. 大部分研究表明, 在非肝硬化期的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染人群中, 骨质疏松的发生风险较无HBV感染人群有增加. Chen等人[6]将台湾的健康保险数据库中符合条件的180730例样本纳入一项研究, 观察时间为11年, 他们发现, 在调整年龄、性别、药物、共病如糖尿病、高血压、高脂血症、肝硬化等危

表 1 基于DXA测定骨密度分类标准(2017版《原发性骨质疏松症诊治指南》)

| 分类 | T值 |
|---|---|
| 正常 | T值≥–1.0 |
| 低骨量 | –2.5＜T值＜–1.0 |
| 骨质疏松 | T值≤–2.5 |
| 严重骨质疏松 | T值≤–2.5+脆性骨折 |

T值 = (实测值 – 同种族同性别正常青年人峰值骨密度)/同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差.

险因素后, HBV感染患者患骨质疏松的风险是对照组的1.13倍, 尽管和其他危险因素相比, HBV感染对骨质疏松的影响较小. 韩国的Baeg等人[7]比较了423例HBsAg(+)患者及10883例HBsAg(-)受试者的BMD, 在男性群体中观察到HBsAg(+)组BMD低于HBsAg(-)组. 一项荟萃分析证明, 与健康对照组相比, HBV感染者的BMD显著降低(标准化均数差: -0.63, 95%CI: -0.86至-0.41, $P$<0.05), 但此荟萃分析所纳入的文献质量较低[8]. 土耳其的一项小样本量研究显示非肝硬化期的慢性乙型病毒性肝炎并不是骨质疏松的显著危险因素, 但由于其BMD采集部位是非优势手的2、3、4指近节指骨, 而非最易发生骨质疏松的中轴骨, 这可能会造成假阴性结果[9].

关于非肝硬化期丙型肝炎合并骨质疏松症风险的研究较乙型肝炎多, 大多数已得出肯定的结论. Chen等人[10]开展的另一项非肝硬化期的丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染和骨质疏松风险的研究纳入了51535名观察者, 发现在调整年龄、性别、合并症等危险因素后, HCV暴露组患骨质疏松症的风险显著高于对照组, 前者是后者的1.38倍, 但相比于高血压、糖尿病、心衰等危险因素, HCV感染对骨质疏松的影响较小. 西班牙一项包含了113名非肝硬化的初治慢性HCV感染者的研究, 通过测量受试者的椎骨、股骨颈和髋骨的BMD, 发现他们的BMD较正常下降, 与对照组的差异有统计学意义. 这种BMD下降在绝经后妇女慢性HCV感染者中尤为显著[11]. 美国的一项荟萃分析纳入了四个高质量研究, 评估慢性HCV感染与骨质疏松的关系, 结果发现, 与未感染HCV的患者相比, 感染HCV的患者患骨质疏松症的风险更高, 大约增加5%的风险[12]. Bedimo等人[13]在研究人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)/HCV对骨微结构和骨折风险的影响时, 将受试者分为4组, 即病毒学抑制的HIV感染者、未经治疗的HCV感染者、HIV/HCV共感染者和未感染对照者, 他们观察到, HCV与有害的骨微结构改变有关, 表现为只有HCV感染与骨小梁分数(trabecular bone score, TBS)降低相关. 在这之前, 他们发现HCV可以独立降低BMD[14]. 目前对非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的发病率没有明确的论述, 综合多项研究, 可得知其大致患病率为5%-36%[11,15-18].

2.2 其他危险因素 除乙肝病毒、丙肝病毒自身外, 慢性病毒性肝炎合并骨质疏松的风险因素还包括高龄、女性、不良生活方式如吸烟酗酒、长期应用抗病毒药物和糖皮质激素等影响骨代谢药物、营养不良/低体质指数等. 此外, 随肝病严重程度的增加, 合并骨质疏松的风险也在增加.

## 3 非肝硬化期慢性病毒性肝炎并发骨质疏松症的机制

骨质疏松症发生的病理生理学基础包括骨形成的减少和骨吸收的增加. 肝硬化合并骨质疏松症的发病机制包括: 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平低; 维生素D和钙缺乏; 核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL)/核因子-κB受体活化因子(receptor activator of nuclear factor-κB, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值增高; 细胞因子水平变化; 高胆红素; 雌激素缺乏; 甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)减少; 性腺功能减退; 肠道微生物群失调[4]等. 而非肝硬化期的慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的机制较之又有不同. 以上有些因素只有肝病进展至肝硬化阶段才出现, 而有些因素在病毒性肝炎的阶段即作为骨质疏松症的致病因素发挥作用.

3.1 维生素D和钙缺乏 维生素D的活化形式1,25-$(OH)_2$-$D_3$促进钙在胃肠道的吸收, 在肝硬化患者中, 维生素D 25位羟化障碍, 1,25-$(OH)_2$-$D_3$合成减少, 不仅会导致骨形成减少, 还会引起继发性甲状旁腺功能亢进, 从而促进骨转换, 使BMD下降. 多项研究的结果显示在慢性病毒性肝炎早期即存在维生素D减少. Lange等人[19]发现, 没有纤维化和轻微纤维化的HCV感染患者的维生素D缺乏的发生率均高于健康对照组. 崔等人将慢性HBV感染者分为慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化以及肝癌患者, 比较他们之间及与健康人群的血清25(OH)D水平差异, 结果显示各研究组的血清25(OH)D水平均较正常人降低, 差异有统计学意义[20]. 同时, 有研究表明[21], 血清钙水平与

慢性乙型肝炎的严重程度呈负相关. 因此, 肝炎病毒感染导致的维生素D和钙缺乏可以视作非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的发病机制之一.

3.2 RANKL/RANK/OPG比值增高 RANKL由成骨细胞分泌, 可以结合破骨细胞前体细胞表面的RANK, 激活破骨细胞, 促进骨吸收, 同时, 由成骨细胞分泌的OPG可竞争性结合RANK, 对RANKL有拮抗作用, 故RANKL/OPG的比值决定骨吸收的程度. 张强等人比较了OPG/RANKL在非肝硬化期慢性乙肝患者、乙肝肝硬化患者以及健康人群中的水平, 发现尽管乙肝肝硬化患者的OPG/RANKL水平明显低于非肝硬化期慢性乙肝患者, 但后者与健康人群的差异也有统计学意义[22]. 这表明, 即便是未进展至肝硬化的慢性乙型肝炎, 低OPG/RANKL比值同样可以通过促进骨吸收调节骨代谢活动. 类似的, 来源于我国另外一项小样本研究也将受试者分成了以上三组, 即非肝硬化期慢性乙型肝炎患者、乙肝肝硬化患者以及健康人群, 观测了他们的血清OPG值, 结果显示, 三组之间的OPG值差异都有统计学差异. 这进一步说明了OPG缺乏是非肝硬化期慢性乙肝合并骨质疏松的发病机制之一.

3.3 细胞因子水平变化 HBV本身及其在体内复制过程中产生的许多病毒抗原(如HBsAg、HBeAg)作用于免疫系统, 激发免疫应答反应. 免疫细胞分泌大量细胞因子[包括白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-7、IL-11、IL-13、IL-15、IL-17及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、TNF-β等], 可以抑制成骨, 同时促进破骨细胞前体细胞分化, 还可通过调节RANKL/RANK/OPG系统, 诱导RANKL表达继而增强骨吸收, 使BMD降低. 其中, TNF-α还可直接作用于成骨细胞, 抑制其分化并诱导其凋亡. Du等[23]在研究中发现, 与对照组相比, 4个实验组(慢性乙型肝炎组/肝硬化组/原发性肝细胞癌组/肝衰竭组)血清中, IL-17的含量及mRNA水平均显著升高, 其中以肝硬化组最为明显, 其余三组无明显差异. 慢性乙型肝炎及肝硬化组病人肝组织中的IL-I7水平较乙型肝炎病毒携带者也升高, 免疫组化的结果显示IL-17的表达与肝脏纤维化及炎性反应程度呈正相关[24]. 一项试验按照HBVDNA载量将受试者分为4组, 分别为低水平组、中水平组、高水平组和阴性组. 分别检测他们的IL-6、TNF-α水平, 结果显示, 阴性组的IL-6、TNF-α最低, 高水平组的IL-6、TNF-α水平高于其它三组[25]. 此外, IL-6还可反映乙肝病情严重程度. 这表示, 细胞因子在非肝硬化期很可能对骨质疏松的发生有一定的作用, 但目前尚缺乏细胞因子在慢性病毒性肝炎中的水平变化对BMD影响的研究报道.

3.4 瘦素水平变化 瘦素(leptin, LP)与其受体结合后, 通过不同的信号传导途径, 直接作用于骨髓基质细胞和成骨细胞, 促进骨代谢; 通过作用于中枢神经系统, 抑制骨代谢. 但其在非肝硬化期慢性病毒性肝炎中的表达目前还存在较大的争议, 有研究称慢性肝病中的瘦素与健康对照组无差异[26]. 然而在另一项研究中, 在没有明显纤维化的慢性HBV感染者中, 瘦素高于正常水平, 与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)正相关[27].

3.5 抗病毒药物的影响 我国《慢性乙型肝炎防治指南》(2019版)提出, 对于慢性乙型肝炎患者, 若HBV DNA阳性, 且ALT持续异常, 在排除其他原因导致的ALT升高后, 建议启动抗病毒治疗. 口服抗病毒药物中, 富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)和阿德福韦酯(adefovir dipivoxir, ADV)可能导致低磷性骨病. 一项针对中国人群的研究表明, 长期低剂量(10 mg QD)口服ADV会导致Fanconi综合征, 继而导致磷在肾小管的重吸收障碍, 导致低磷性骨病[28]. Baranek等人[29]进行的Meta分析结果表明, 接受TDF治疗的人群比未接受TDF治疗的人群BMD下降幅度更大. 所以, 在非肝硬化期应用核苷酸类抗病毒药物(ADV、TDF)也是慢性病毒性肝炎患者发生骨代谢异常的机制之一.

3.6 IGF-1水平下降 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是主要在肝脏合成的成骨细胞刺激因子, 促进成骨细胞的增殖和分化, 促进骨形成. 肝硬化时, 肝功能严重受损, IGF-1的合成减少, 骨形成减少, BMD下降[2]. 目前尚无可靠证据证明慢性病毒性肝炎早期IGF-1水平有变化. 一项研究将受试者分为丙型肝炎病毒肝硬化组、非肝硬化期慢性HCV感染组以及健康对照组, 分别检测他们的血清IGF-1水平. 结果显示, 肝硬化组IGF-1水平明显低于非肝硬化组及健康对照组, 而非肝硬化组与健康对照组却无统计学差异[30]. 这表明, IGF-1在非肝硬化期慢性丙型肝炎感染中可能并无作用. 但这项研究受限于小样本量, 而且并未显示出IGF-1与BMD的关联.

以上为可能导致非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的机制, 其它因素如高胆红素血症、雌激素、肠道微生物群失调等导致肝硬化并发骨质疏松的危险因素, 尚无相关文献证明其在慢性病毒性肝炎早期发挥作用.

## 4 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的治疗

4.1 一般治疗 要补充足够的营养. 指南[2]推荐每日蛋白质摄入量为0.8 g/kg-1.0 g/kg体质量, 并每天摄入牛奶300 mL或相当量的奶制品, 并保持日照充足, 规律运动等. 大多数研究建议补充钙和维生素D. 成人每日钙推荐摄入

量为800 mg(元素钙), 50岁及以上人群每日钙推荐摄入量为1000 mg-1200 mg, 常用的补充剂是碳酸钙, 需与食物一起摄入, 以增加吸收. 常用碳酸钙$D_3$片, 每片含碳酸钙1.5 g(相当于钙600 mg)/维生素$D_3$ 125 U, 口服, 每次1片, 1-2次/d. 因为骨化三醇是维生素D的最终活性代谢物, 无需经过肝脏羟化, 所以它更适合肝病患者. 维生素D用于骨质疏松症防治时, 剂量推荐为800 IU/d -1200 IU/d[2,4].

*4.2 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松的药物治疗* 目前普遍认同的药物治疗方式为抗病毒治疗和抗骨质疏松治疗双管齐下.

*4.2.1 抗病毒治疗*: 常见的抗乙肝病毒药物包括核苷(酸)类似物(NAs)和干扰素α. 如上所述, 核苷酸类似物中的ADV和TDF易致骨质流失, 应尽量避免在合并骨质疏松症的慢性病毒性肝炎患者中应用这两种药物. 研究表明[31], 从TDF转换为TAF的患者BMD增加(TAF的骨安全性高于TDF, 使用TDF治疗的慢性肝病患者若出现BMD下降, 可改为TAF继续治疗). 有研究发现聚乙二醇干扰素α-2a联合利巴韦林的治疗可增加慢性丙型肝炎患者的BMD, 但需要更多的研究证明其对BMD的影响[15]. 目前治疗丙型肝炎的直接抗病毒药物(direct anti-viral agents, DAAs), 尚未有证据证明其对骨代谢的影响.

*4.2.2 抗骨质疏松治疗*: 抗骨质疏松类药物基本可分为两大类: 抑制骨吸收的药物和促进骨形成的药物, 但目前关于抗骨质疏松药物对非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究甚少.

目前临床应用最广泛的抗骨质疏松药物是抑制骨吸收药物, 其中, 双膦酸盐是一线药物. 通常首选使用具有较广抗骨折谱的药物, 如阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸等[2]. 在临床应用中要注意此类药物的安全性, 在慢性病毒性肝炎合并的骨质疏松中, 尤其要注意对消化系统的影响. 口服双膦酸盐与胃肠道紊乱有关, 包括食管溃疡、食管炎、恶心、呕吐、腹泻、消化不良及上消化道出血等表现, 一些氨基双膦酸盐如帕米膦酸盐引起食管炎相对较少. 关于双膦酸盐会否增加食管癌的风险, Wright等人[32]的Meta分析并未给出肯定的结果, 尚需进一步研究. 此外, 静脉注射唑来膦酸在临床应用中较少引起消化道症状, 可能更适合慢性肝病患者, 但在首次静脉应用唑来膦酸时, 应特别注意其一过性流感样症状[5].

降钙素是另一大类抑制骨吸收的药物, 它是一种钙调激素, 能抑制破骨细胞的生物活性、减少破骨细胞数量, 减少骨量丢失并增加骨量, 应用于临床的降钙素类制剂有两种: 鳗鱼降钙素类似物和鲑降钙素. 降钙素总体安全性良好. 有研究发现注射降钙素治疗骨质疏松症的受试者出现恶心、呕吐等消化道症状, 但症状较轻, 持续时间均较短, 且出现较早, 继续用药一段时间后症状消失. 2012年欧洲药品管理局人用药机构委员会通过Meta分析发现, 长期使用(6 mo或更长时间) 鲑降钙素口服或鼻喷剂型与恶性肿瘤风险轻微增加相关(口服SCT0.7%, 鼻剂2.4%), 但无法肯定该药物与恶性肿瘤之间的确切关系. Hagino等人[33]的Meta分析结果显示使用鲑降钙素可以增加癌症的发病率, 然而其纳入文献的质量较差, 他们指出, 降钙素和癌症之间的联系微弱, 更不存在因果关系[33]. Overman等人[34]则支持临床医生停止将鲑降钙素应用于骨质疏松病人. 综合上述研究, 我国指南推荐鲑降钙素类药物可临床应用于骨质疏松症患者, 但使用期限一般不超过3 mo[2].

选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)盐酸雷洛昔芬, 作为抗骨吸收药物, 比起雌激素更为安全, 可降低并发子宫内膜癌、乳腺癌、胆汁淤积性肝损伤的风险, 可以提高聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗绝经后慢性丙型肝炎的疗效[35]. 一项研究通过细胞培养系统证明雷洛昔芬抑制1b基因型HCV RNA复制, 并抑制2a型HCV JFH-1感染. 雷洛昔芬还可增强干扰素(interferon, IFN)-α 的抗HCV活性[36].

抗骨吸收药物最新药物“地舒单抗”是目前可用于人体治疗的活性最强的RANKL抑制剂. 其以高亲和力与RANKL结合, 抑制RANKL与RANK的相互作用, 抑制破骨细胞的生成与功能, 从而减少骨吸收、增加骨量、改善BMD [37], 它是目前唯一上市的RANKL抑制剂, 于2010年首次在欧盟上市被批准用于治疗骨折高风险的绝经后女性和男性骨质疏松症, 于2020-06在我国获批上市仅适用于绝经后女性骨质疏松症. 该药禁忌证为: 对活性成分或任何辅料成分过敏者禁用; 低钙血症症禁用[38].

特立帕肽是人工合成的甲状旁腺激素的活性片段, 是促进成骨细胞合成代谢的药物, 可以提高BMD, 改善骨重建、促进骨形成. 有研究表明特立帕肽抗骨质疏松的疗效优于双膦酸盐[39], 可有效增加腰椎和股骨颈的BMD. 特立帕肽联合雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症患者的骨代谢异常改善效果显著,能缓解患者骨痛,提高生活质量[40]. 理论上可以改善慢性肝病患者的BMD, 但目前还缺乏其在慢性病毒性肝炎合并骨质疏松患者中的疗效及安全性的研究报道.

国外已有指南推荐阿巴拉肽和罗莫珠单抗. 有文献证实, 阿拉巴肽升高BMD的作用比特立帕肽更强、更快, 且副作用轻微[41]. 美国内分泌学会指南中还推荐了罗莫珠单抗, 指南指出, 罗莫珠单抗应被视为多椎体骨折或髋部骨折且BMD处于骨质疏松范围(本应是“即严重骨质疏松”)的患者的一线治疗. 这种药物也可以考虑

用于抗再吸收治疗失败的个体[42]. 有研究表明[43], 罗莫珠单抗增加BMD的幅度高于特立帕肽. 但目前这两种药物并未在国内上市.

在应用以上药物抗骨质疏松时, 可以通过定期检查BMD、骨代谢指标等方法监测疗效, 以酌情调整下一步治疗方案. 医生和患者都应清楚认识到肝病合并骨质疏松的治疗是一个长期需要坚持, 更要随时根据病情进行监测、调整的漫长治疗过程.

## 5 结论

综上所述, 慢性病毒性肝炎即使未进展至肝硬化阶段也同样存在并发骨质疏松症的风险, 其发病可能与维生素D和钙缺乏、RANKL/RANK/OPG比值失衡、细胞因子水平变化、瘦素水平变化、抗病毒药物使用等因素相关, 若能早期发现、及早干预, 则可最大限度地避免脆性骨折的发生. 因此, 及时进行BMD的筛查和普及骨质疏松症的防治策略很有必要. 此外, 尚需要更多基础实验及临床研究去探讨非肝硬化期慢性病毒性肝炎并发骨质疏松症的发病机制及最佳治疗方案.

## 6 参考文献


1 López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 300-307 [PMID: 22216370 DOI: 10.4254/wjh.v3.i12.300]

2 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志 2017; 10: 413-444

3 Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract* 2020; 26: 1-46 [PMID: 32427503 DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL]

4 Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31480433 DOI: 10.3390/ijms20174270]

5 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 临床肝胆病杂志 2019; 11: 2408-2425

6 Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association Between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2276 [PMID: 26683953 DOI: 10.1097/md.0000000000002276]

7 Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Han KD, Choi HJ, Bae SH, Choi JY, Choi MG. Males seropositive for hepatitis B surface antigen are at risk of lower bone mineral density: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *Hepatol Int* 2016; 10: 470-477 [PMID: 26850597 DOI: 10.1007/s12072-015-9672-7]

8 Liu R, Qiao CD, Zheng Y, Zhou YN. The risk association of hepatitis B virus infection and osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2020; 43: 937-939 [PMID: 32532677 DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.05.011]

9 Yenice N, Gümrah M, Mehtap O, Kozan A, Türkmen S. Assessment of bone metabolism and mineral density in chronic viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 260-266 [PMID: 17205403]

10 Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation Between Hepatitis C Virus Exposure and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2086 [PMID: 26632720 DOI: 10.1097/md.0000000000002086]

11 Olmos-Martínez JM, Hernández JL, Fábrega E, Olmos JM, Crespo J, González-Macías J. Bone mineral density and trabecular bone score in treatment-naïve patients with non-cirrhotic hepatitis C virus infection. *Arch Osteoporos* 2020; 15: 72 [PMID: 32399944 DOI: 10.1007/s11657-020-00752-1]

12 Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Phatharacharukul P, Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of osteoporosis: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 216-221 [PMID: 28721974 DOI: 10.4103/sjg.SJG_452_16]

13 Bedimo RJ, Adams-Huet B, Poindexter J, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Turner D, Moore T, Tebas P, Maalouf NM. The Differential Effects of Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus on Bone Microarchitecture and Fracture Risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1442-1447 [PMID: 29145609 DOI: 10.1093/cid/cix1011]

14 Bedimo R, Cutrell J, Zhang S, Drechsler H, Gao A, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Tebas P, Maalouf NM. Mechanisms of bone disease in HIV and hepatitis C virus: impact of bone turnover, tenofovir exposure, sex steroids and severity of liver disease. *AIDS* 2016; 30: 601-608 [PMID: 26558726 DOI: 10.1097/qad.0000000000000952]

15 Redondo-Cerezo E, Casado-Caballero F, Martin-Rodriguez JL, Hernandez-Quero J, Escobar-Jimenez F, Gonzalez-Calvin JL. Bone mineral density and bone turnover in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and sustained virological response to antiviral therapy with peginterferon-alfa and ribavirin. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1709-1715 [PMID: 24676843 DOI: 10.1007/s00198-014-2663-z]

16 Orsini LG, Pinheiro MM, Castro CH, Silva AE, Szejnfeld VL. Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One* 2013; 8: e81652 [PMID: 24312334 DOI: 10.1371/journal.pone.0081652]

17 Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J, Lizaola B, Tseng S, Terrault NA. Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Systemic Inflammation in Non-cirrhotics with Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1813-1819 [PMID: 25563723 DOI: 10.1007/s10620-014-3507-6]

18 Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, Wiese M, Moessner J. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843-1847 [PMID: 15793878 DOI: 10.3748/wjg.v11.i12.1843]

19 Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, Herrmann E, Badenhoop K, Zeuzem S, Sarrazin C. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011; 54: 887-893 [PMID: 21145801 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.036]

20 崔剑巍, 张菁, 成伟忠, 陆敏, 陈菊英, 阴鹏鸽. 慢性HBV感染者血清维生素D水平的临床观察. 中西医结合肝病杂志 2017; 5: 269-271

21 徐晓义, 夏树伟, 黄小俊, 潘艳. 慢性乙型肝炎患者病情严重程度与血清钙水平的关系. 中国实验诊断学 2019; 11: 1929-1931

22 张强, 成军, 赵昌松, 袁征, 蔡娟, 万钢, 李鑫. 慢性乙型肝炎患者血清骨保护素和核因子κB受体活化因子配体变化的研究. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2013; 6: 850-854 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358]

23 Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, Qin LY, Chen SJ. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. *Diagn Pathol* 2013; 8: 40 [PMID: 23448394 DOI: 10.1186/1746-1596-8-40]

24 王兰, 杨帆, 张丽, 杨瑞宁. Th17细胞及相关细胞因子在乙型病毒性肝炎中的作用机制. 肝脏 2015; 5: 410-412 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2015.05.019]
25 马海霞. 乙型肝炎病毒感染患者病毒载量对外周血T淋巴细胞、细胞因子及肝功能的影响. 检验医学与临床 2019; 21: 3211-3213
26 Testa R, Franceschini R, Giannini E, Cataldi A, Botta F, Fasoli A, Tenerelli P, Rolandi E, Barreca T. Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 33-37 [PMID: 10905583 DOI: 10.1080/00365520310003877]
27 Mousa N, Abdel-Razik A, Sheta T, Shabana W, Zakaria S, Awad M, Abd Elsalam M, El-Wakeel N, Elkashef W, Effat N, Elgamal A, Deiab AG, Eldars W. Serum leptin and homeostasis model assessment-IR as novel predictors of early liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Br J Biomed Sci* 2018; 75: 192-196 [PMID: 30079841 DOI: 10.1080/09674845.2018.1505187]
28 Sun L, Yi D, Sun W, Wang C. Retrospective analysis of the clinical characteristics of adefovir dipivoxil-induced Fanconi's syndrome in the Chinese population. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 722-728 [PMID: 32406123 DOI: 10.1111/jcpt.13154]
29 Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DH. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther* 2020; 25: 21-32 [PMID: 32077867 DOI: 10.3851/imp3346]
30 Raslan HM, Elhosary Y, Ezzat WM, Rasheed EA, Rasheed MA. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 429-432 [PMID: 20189618 DOI: 10.1016/j.trstmh.2010.01.012]
31 Surial B, Cavassini M, Calmy A, Fehr J, Stöckle M, Bernasconi E, Roth B, Fux CA, Kovari H, Furrer H, Rauch A, Wandeler G; Swiss HIV Cohort Study. Rates and predictors of switching to tenofovir alafenamide-containing ART in a nationwide cohort. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 834 [PMID: 31601174 DOI: 10.1186/s12879-019-4454-9]
32 Wright E, Schofield PT, Molokhia M. Bisphosphonates and evidence for association with esophageal and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e007133 [PMID: 26644118 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007133]
33 Hagino H, Tanaka K, Silverman S, McClung M, Gandra SR, Charokopou M, Adachi K, Johnson B, Stollenwerk B. Cost effectiveness of romosozumab versus teriparatide for severe postmenopausal osteoporosis in Japan. *Osteoporos Int* 2021; 32: 2011-2021 [PMID: 33772328 DOI: 10.1007/s00198-021-05927-1]
34 Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1675-1684 [PMID: 24259626 DOI: 10.1177/1060028013509233]
35 Furusyo N, Ogawa E, Sudoh M, Murata M, Ihara T, Hayashi T, Ikezaki H, Hiramine S, Mukae H, Toyoda K, Taniai H, Okada K, Kainuma M, Kajiwara E, Hayashi J. Raloxifene hydrochloride is an adjuvant antiviral treatment of postmenopausal women with chronic hepatitis C: a randomized trial. *J Hepatol* 2012; 57: 1186-1192 [PMID: 22889955 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.003]
36 Takeda M, Ikeda M, Mori K, Yano M, Ariumi Y, Dansako H, Wakita T, Kato N. Raloxifene inhibits hepatitis C virus infection and replication. *FEBS Open Bio* 2012; 2: 279-283 [PMID: 23650611 DOI: 10.1016/j.fob.2012.08.003]
37 Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, San Martin J, Dansey R. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 401-419 [PMID: 22543469 DOI: 10.1038/nrd3705]
38 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志 2020; 13: 6 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.06.002]
39 Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 66: 1-11 [PMID: 30890377 DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.03.004]
40 高倩, 陈云霞, 代嘉, 王臣, 刘春燕, 白婧. 特立帕肽联合雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症患者骨代谢异常的改善效果. 疑难病杂志 2020; 3: 257-260
41 Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: A new pharmacological option for osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76: 130-135 [PMID: 30689744 DOI: 10.1093/ajhp/zxy022]
42 Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 [PMID: 32068863 DOI: 10.1210/clinem/dgaa048]
43 McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412-420 [PMID: 24382002 DOI: 10.1056/NEJMoa1305224]


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6月8日; 30(11): 498-503

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i11.498

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

文献综述 REVIEW

# 胆胰汇合异常与胆管扩张症的研究进展

蔡 强, 喻诗哲, 喻智勇

**蔡强, 喻智勇,** 云南大学附属医院肝胆胰外科 云南省昆明市 650021

**喻诗哲,** 郑州大学第一附属医院肝胆外科 河南省郑州市 450052

蔡强, 主治医师, 研究方向为肝胆胰疾病的基础与临床.

**基金项目:** 云南省王曙光专家工作站, No. 2018IC107.

**作者贡献分布:** 此文由蔡强撰写, 喻诗哲协助; 喻智勇审校.

**通讯作者:** 喻智勇, 主任医师, 650021, 云南省昆明市五华区青年路176号, 云南大学附属医院肝胆胰外科. rsyby@139.com

**收稿日期:** 2021-11-19
**修回日期:** 2022-02-26
**接受日期:** 2022-05-03
**在线出版日期:** 2022-06-08

# Progress in research of pancreaticobiliary maljunction and biliary dilatation

Qiang Cai, Shi-Zhe Yu, Zhi-Yong Yu

**Qiang Cai, Zhi-Yong Yu,** Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

**Shi-Zhe Yu,** Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

**Supported by:** Yunnan Wang Shuguang Expert Workstation, No. 2018IC107.

**Corresponding author:** Zhi-Yong Yu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Yunnan University, No. 176 Qingnian Road, Wuhua District, Kunming 650021, Yunnan Province, China. rsyby@139.com

**Received:** 2021-11-19
**Revised:** 2022-02-26
**Accepted:** 2022-05-03
**Published online:** 2022-06-08

## Abstract

Pancreaticobiliary maljunction (PBM) is a congenital anomaly that is defined as a junction of the pancreatic and bile ducts located outside the duodenal wall during the embryonic stage, resulting in bile and pancreatic juice reflux and corresponding clinical symptoms. PBM is a high risk factor for cholangiocarcinoma. PBM can occur with or without biliary dilatation (BD). Early diagnosis of PBM can prevent complications. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, multi-slice spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and cholangiopancreatography are important modalities for diagnosis of this disease. The standard surgical procedure for PBM with BD is dilated cholangiectomy and choledochoenteroreconstruction. Cholecystectomy should be performed as early as possible for PBM without BD.

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

**Key Words:** Pancreaticobiliary maljunction; Biliary dilatation; Embryology; Diagnosis; Therapy

**Citation:** Cai Q, Yu SZ, Yu ZY. Progress in research of pancreaticobiliary maljunction and biliary dilatation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(11): 498-503
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/498.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.498

## 摘要

胆胰汇合异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)是胰管和胆管在胚胎时期开始在十二指肠壁外连接, 由此形成胆汁和胰液异常返流并产生相应的临床症状的一类先天性疾病. PBM是胆道恶性肿瘤的高危因素. PBM可伴有或不伴有胆管扩张症(biliary dilatation, BD). 早期诊断PBM有助于预防相关并发症; 超声、

磁共振、螺旋CT、内镜超声、内窥镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、胆道造影等是重要的诊断手段. 胆管囊肿完全切除和胆肠重建术是治疗PBM合并BD的标准术式; 不合并胆管扩张症的PBM应及时行胆囊切除术.

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

**关键词:** 胆胰汇合异常; 胆管扩张症; 胚胎学; 诊断; 治疗

**核心提要:** 胆胰汇合异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)可合并胆管扩张症(biliary dilatation, BD)或不合并BD; 易并发急性胰腺炎、胆管结石、慢性胆囊炎等炎症性疾病, 同时导致胆道肿瘤的发生率明显升高. 对合并BD者应尽早行囊肿完整切除, 胆管空肠Roux-en-Y吻合作为其标准术式; 对不合并BD病例也应尽早行胆囊切除术; 儿童也应同时行胆管切除和胆肠重建术.

**文献来源:** 蔡强, 喻诗哲, 喻智勇. 胆胰汇合异常与胆管扩张症的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(11): 498-503
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/498.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.498

## 0 引言

胆胰汇合异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)是由于胰管和胆管在胚胎时期开始在十二指肠壁外连接, 由此形成胆汁和胰液异常返流并产生相应的临床症状的一类先天性疾病. PBM是胆道肿瘤的高危因素. PBM可伴有或不伴有胆管扩张症(biliary dilatation, BD). 由于教科书和专业书籍鲜有对此类疾病的详细记载, 临床医生往往缺乏足够的认识. 本文拟对PBM发病机制、临床表现、分类、诊断和治疗方面的进展进行综述.

## 1 发病机制

1.1 PBM是胚胎发育异常疾病[1] 正常情况下, 胆总管和主胰管(Wirsung管)平行斜穿十二指肠肌层, 并在黏膜下层汇合形成壶腹, 随后进入十二指肠; 胆、胰管汇合处的角度呈很小的锐角. Oddi括约肌包绕胆、胰管末端和共同通道, 通常由三个部分组成: 胆总管远端括约肌、胰管括约肌和壶腹括约肌, 其中, 胆总管远端括约肌发育最好, 它调节胆汁的流出, 阻止胆、胰液返流[2].

PBM是一种胚胎发育异常形成的先天性畸形. 目前认为, PBM异常的共同通道和狭窄的末段胆管都源自胚胎时期腹胰(妊娠第5周, 肝憩室近侧不断延长, 腹侧原基从十二指肠分离); 也就是说, PBM是胚胎时期胆管末段异常融入腹胰胰管时形成[3]. 胚胎时期胆管末段与腹胰管异常汇合过程中, 当胆管末段未发生正常再通时, 则发展成BD; 当再通障碍较小时, 发展为胆管扩张不明显的PBM; 若无再通障碍, 则形成无胆管扩张的PBM[4].

PBM则是胰管和胆管在十二指肠壁外汇合并形成一个长的共同通道, 胰管、胆管汇合处的角度明显变大虽然黏膜下层发育良好的括约肌包绕壶腹部和共同通道, 但是胆总管末段的Oddi括约肌却发育不良, 正常收缩功能丧失, 出现胰胆或胆胰返流(通常情况下, 胰管压力大于胆管, 胰胆返流更常见). 解剖观察发现PBM胆、胰管之间存在交通支.

1.2 BD发病机制 BD和PBM关系密切, 其发病与PBM胰胆返流有关: (1)BD合并PBM比例高; (2)由于胰管压力通常高于胆管压力, 胰胆返流在胆汁中检测出胰酶显著升高[5]; (3)CT滴注胆管造影可证实胰胆返流[6]. 因此, PBM被认为是BD致病因素.

也有相反的意见[7-9]: (1)并非所有PBM都合并有BD; (2)Turowski C认为, 胆道扩张可能因远端胆管狭窄引起的胆总管压力升高所致, 与胆汁中淀粉酶无关; (3)远端Vater壶腹异位导致BD.

## 2 PBM与BD定义、分类及二者关系

2.1 定义 日本PBM研究小组(2013年)将PBM定义为: 胰管和胆管在十二指肠壁外连接的先天性解剖畸形[10]; BD(2015年)定义为: 包括胆总管在内的肝外胆管局部扩张和PBM先天性畸形[11]. 而国内指南(2017年)将BD定义为: 包括肝内、外胆管的单发或者多发的局部扩张, 排除因肿瘤或结石等原因导致的继发性胆管扩张[12].

PBM和BD关系密切, 但二者有区别. 日本PBM研究小组对BD的定义为狭义的特定类型, 具有一定的局限性; 而我们广义的BD包括各种类型的肝内外胆管扩张症, 伴或不伴PBM.

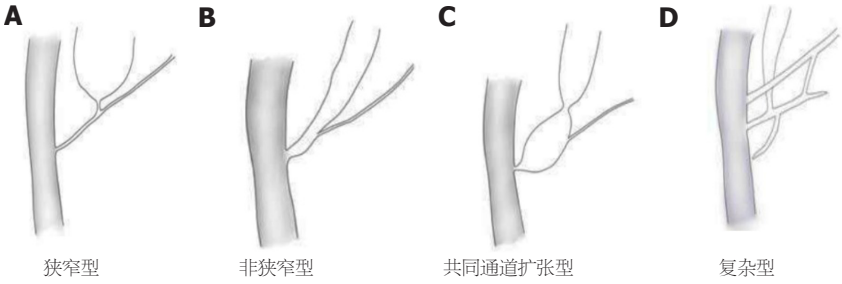
2.2 PBM分型 根据胆胰管汇合类型以及共同通道的形态, PBM可分为若干类型.

1977年, Komi[13]将PBM分为三种类型. Ⅰ型: 胆总管以直角形式汇入胰管(直角B-P 型); Ⅱ型: 胰管汇入胆总管(锐角P-B型)和Ⅲ型(复杂型).

此后, Komi[14]将共同通道形态作为亚型对PBM分型进行修订: 分为Ⅰ型、Ⅱ型(a、b亚型)、Ⅲ型(a、b、c亚型)三型. 其中, 共同通道亚型a无扩张, b有扩张, c具有副胰管的复杂结构. Komi修订版分型复杂, 未被广泛接受.

2015年, 日本PBM研究小组提出了基于临床实践的PBM分类[15]: 狭窄型、非狭窄型、共同通道扩张型和复杂型共4种类型(图1), 该分型相对简单实用.

2.3 BD分型 1959年, Alonso-Lej[16]将先天性胆总管囊肿分为三类: Ⅰ型为先天性胆总管囊性扩张, Ⅱ型为先天性胆总管憩室, Ⅲ型为胆总管末端囊肿.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i11.498 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1　日本PBM分型**. PBM: 胆胰汇合异常.

1977年, Todani[17]等以Alonso-Lej分型为基础, 将肝内胆管扩张症纳入分型, 提出被广泛接受的新的分型:

(1)Ⅰ型, 有三个亚型: Ⅰa型, 胆总管囊性扩张, 常见; Ⅰb型, 节段性的胆总管囊性扩张, 无胰胆合流异常, 极少见; Ⅰc型, 胆总管梭状扩张, 常见.

(2)Ⅱ型, 胆总管憩室型.

(3)Ⅲ型, 胆总管十二指肠节段的局灶性扩张.

(4)Ⅳ型: 多发性的肝内或肝外的胆管扩张, 分两个亚型. Ⅳa: 肝外胆总管扩张同时合并肝内胆管扩张; Ⅳb: 肝外胆管的多发性扩张.

(5)Ⅴ型: 肝内多发胆管囊状扩张.

2013年, 我国肝胆外科专家董家鸿提出董式分型[18]:

A型: 周围肝管型肝内胆管囊状扩张. A1型: 病变局限于部分肝段; A2型: 病变弥漫全肝.

B型: 中央肝管型肝内胆管囊状扩张. B1型: 单侧肝叶中央肝管囊状扩张; B2型: 双侧肝叶主肝管及左、右肝管汇合部肝管囊状扩张.

C型(最常见): 肝外胆管型胆管囊状扩张. C1型: 未累及胰腺段胆管; C2型: 累及胰腺段胆管.

D型: 肝内外胆管型胆管囊状扩张. D1型: 单叶中央肝管和肝外胆管; D2型: 双侧肝叶中央肝管和肝外胆管.

E型(极少见): 壶腹胆管型胆管囊状扩张.

## 3 流行病学

1906年, Arnold[19]在德国的一个尸检案例中首次描述了PBM. 从那时起, PBM病例在亚洲报道日益增多, 尤其在日本、韩国和中国台湾地区. 据估计[20], 亚洲PBM发病率是其他地区100-1000倍. 韩国的一项研究[21], PBM占10243例接受内镜逆行胰胆管造影患者的4.1%. 在英国, 患病率估计约为1/53000新生儿. PBM女性发病高于男性, 男女比例约为1:3.

## 4 临床表现

PBM的主要症状包括腹痛、呕吐、黄疸和发热. 合并BD患儿症状出现早, 不合并者临床症状轻微; 成年以后出现胆囊或胆道肿瘤时才得以确诊. PBM在无症状期的血液检查基本正常; 当出现症状时血清淀粉酶、胆红素和肝胆酶浓度等指标明显升高.

*4.1 蛋白栓子与急性胰腺炎* PBM持续存在胰、胆管之间的返流本身并不引起症状. 胰腺分泌的胰蛋白酶原和胰石蛋白返流到胆道中, 活化的胰蛋白酶将可溶的胰石蛋白聚集成蛋白栓[22], 并出现胰、胆管梗阻症状. 大多数蛋白栓子易脆、易复发, 由此引起反复发作、自限性和轻微的不适症状. 儿童(30%)和成人(9%)可发生血淀粉酶升高而影像学无胰腺增大的轻症(或假性)胰腺炎; 少数可见影像学胰腺形态的变化[7]; 极少数(3%小儿)蛋白栓子硬度高, 可引起胆道梗阻、甚至胆道穿孔[23].

*4.2 胆结石* 据一项调查($n$ = 2561), 23.9%的儿童患者和25%的成人PBM并发胆石症, 其中大多数位于胆囊或扩张的胆管[23]. 儿童胆结石包括容易被误诊为胆结石的蛋白质栓. 胆石的形成似乎与胰胆返流无关, 而与胆汁淤积有关, 因为半数胆结石呈色素沉着. 胆囊结石是诊断PBM的线索之一.

*4.3 胆道肿瘤*[23] PBM合并BD者胆道肿瘤的发生率为22%; 不合并者发生率为42%. PBM发生胆道肿瘤年龄比非PBM提前15年-20年. 胆道肿瘤发生部位: 合并BD胆囊癌发生率62%, 肝外胆管癌32%; 对合并BD的PBM胆囊癌发生率为88%, 而胆管癌相对少见, 仅为7%.

癌变机制主要与胆汁胰液混合后对胆管上皮产生有害刺激有关, 包括: (1)活化的胰酶: 磷脂酶A2本身具有细胞毒性, 可将胆汁中的磷脂酰胆碱转化为溶血磷脂酰胆碱, 这是一种强细胞毒性物质; (2)二级胆汁酸和游离胆汁酸对细胞膜的毒性作用; (3)与氨基酸或肽形成复合物的致癌诱变剂.

这些有害物质刺激胆囊或扩张胆管上皮细胞, 引起慢性炎症和不典型增生、直至癌变的发生. 分子事件则表现为: 胆道上皮细胞原癌基因KRAS点突变激活和抑癌基因P53失活; COX-2过表达, 将花生四烯酸转化为前列腺素, 诱发炎症和细胞增殖, 促进肿瘤发生; COX-2有望成为预防胆道癌变的靶点.

## 5 诊断

5.1 PBM的诊断标准(2013年修订)[10] 直接胆管造影, 内窥镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP), 三维(3D) CT滴注胆管造影, 内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)或多排螺旋CT重建图像是诊断PBM常用手段, 一旦显示胰胆连接处在十二指肠壁外, 即可诊断为PBM; MRCP为无创检查的首选. 对于共同通道比较长的情况, 有必要通过直接胆道造影来确认括约肌是否包绕胆胰汇合处.

PBM也可依据手术或者尸检的解剖学检查来明确诊断. 胆汁中胰酶(包括淀粉酶)浓度明显升高, 可支持PBM的诊断.

5.2 BD诊断标准(日本, 2015年)[11] 无论是影像学检查还是解剖检查, 诊断BD必要条件: (1)胆道包括胆总管的异常扩张; (2)PBM. 应严格排除由梗阻(如胆结石或恶性肿瘤)引起的获得性或继发性胆管扩张.

胆总管最大内径应通过非加压胆道系统成像方式测量, 如超声或MRCP. 研究发现, 超声胆总管内径与年龄大小有关, 应以每个年龄胆总管内径上限作为判断胆道扩张的依据.

根据BD定义, Todani分类法中的Ⅰa型、Ⅰc型和Ⅳ-A型属于BD; 或King's College Hospital分类中的1c、1f和4型属于BD[24].

5.3 常用影像学检查方法[25] 影像学检查对诊断PBM非常重要. 除胆胰汇合共同通道位于十二指肠壁外的依据, 胆管扩张和胆囊壁增厚是诊断PBM重要线索.

胆囊壁增厚和BD是超声筛查、诊断PBM两个重要征象. 然而, 超声检查无法显示异常的胆胰汇合. PBM胆囊内胰液与胆汁混合, 引起胆囊上皮反复炎症和病理性增生, 超声可见胆囊壁明显增厚; 对比胆囊壁变化, 胆管壁增厚则极其罕见. 超声检查容易发现囊状/梭形扩张的胆管.

MRCP是无辐射无创检查, 可清晰了解胆管囊肿, 还可显示胆胰管汇合情况. 因MRCP检查过程中小儿不容易保持固定体位, 儿童PBM检出率低于成人(40%-80% *vs* 82%-100%). 虽然PBM可以从MRCP上异常长的共同通道来诊断, 但对于共同通道为≤9 mm的病例, 需胆管造影检查来确诊[26]. MR可作为超声之后的次选. 三维MR胰胆管造影也可获得有用的诊断信息, 优于ERCP[27].

多排螺旋CT图像重建诊断PBM敏感性: 成人58%-100%, 儿童约20%; 多排螺旋CT有助于筛检和监测胆道癌[28]. CT静脉滴注胆管造影有一定诊断价值.

EUS在空间分辨率方面优于其他成像方式, 是继超声、MR、CT后之选. EUS可以清晰显示: (1)PBM胆胰管汇合部位; (2)胆囊粘膜增厚; (3)胆管扩张; (4)胆道癌变, 等情况. 然而, EUS诊断水平取决于内镜医师的技术, EUS对复杂胆胰汇合诊断受限.

ERCP属于有创检查方法, 可收集胆汁和病理取材; ERCP对区分PBM与胆胰共同通道过长有价值, 二者在乳头括约肌收缩和舒张表现有明显区别[29]. ERCP还可以针对胆管狭窄予以治疗. ERCP缺点在于可能发生术后急性胰腺炎等并发症.

临床上, 可首先采用无创的超声筛查, 随后MRCP检查确诊, 对于有困难者采用有创的ERCP等检查综合判断.

## 6 治疗

6.1 外科治疗历史 1894年, Swain报道了首例胆囊空肠吻合术治疗BD.

20世纪50-60年代, 为了解决BD胆汁淤滞的问题, 北美和欧洲通常采取内引流的治疗方法. 单纯内引流术后易并发胆管炎、胆管结石和胆道恶性肿瘤. Todani[30]报告单纯内引流术(胆囊空肠或胆囊十二指肠吻合术)术后10年左右发生胆道癌, 平均年龄为35.6岁, 比未曾做内引流术者小15岁. 由此认识到切除扩张胆管的必要性.

McWhorter完成了首例胆管切除手术. 然而, 受限于当时医疗条件, 胆管切除有较高的并发症和死亡率. 术者多采用部分胆管切除或在胆管内外层平面之间剥离以避免胰管和血管网损伤.

目前, 肝外扩张胆管的完全切除、胆肠吻合重建是BD标准术式, 该术式消除了胰胆异常返流和并发癌症隐患.

6.2 BD囊肿切除重建相关并发症[31] 肝胆管结石(2.7%-10.7%), 以Todani IV-A型尤为突出; Roux-en-Y吻合术损害Oddi括约肌防御功能, 肠内容物返流和胆肠吻合口狭窄易引起术后胆管炎和肝胆管结石形成.

胰腺段胆管切除不完整可引起胰液潴留并形成胰蛋白结石.

胆管癌[32]: 1967-2015期间, 30篇英语和52篇日语文献报道了106例肝外胆管切除术后发生胆管癌, 术后患癌时间平均11.9年, 平均年龄47.1岁. Todani[30]报告2347例肝外胆管切除术, 术后罹患胆管癌46例(2%). 术后发生胆管癌危险因素: 反复胆管炎、肝内胆管结石、Todani Ⅳ-A型胆管扩张症; 囊肿未彻底切除. 有资料显示97例复发胆管癌中73例(75%)来自于囊肿两断端残留的组织[33].

6.3 合并BD的PBM的治疗[34] PBM最佳手术时机目前尚无循证医学证据, 一旦确诊, 建议立即手术.

日本PBM研究小组的推荐意见: 因为PBM患者发生

腹痛、黄疸和高淀粉酶血症的原因与胆胰管蛋白栓子嵌顿有关. 当药物治疗无法控制由蛋白栓子引起的胰腺炎时, 内镜下引流是一种有效的术前治疗方法[35]. 术中若蛋白栓子仍在, 可通过细管注射生理盐水将蛋白栓子从狭窄的十二指肠段冲进十二指肠; 也可用钝勺穿过狭窄段, 或用术中胆道镜和小儿膀胱镜予以冲洗.

对于外科手术, 其要点: (1)应将胆管囊肿胰腺段予以完整切除, 以避免术后发生癌变、胰腺炎和胰腺结石等并发症[32]. 囊性BD只要确认狭窄段, 就可切除位于胰胆交界处上方的扩张胆管. 梭形或柱形扩张BD, 胰胆连接处常不明确, 有损伤胰管风险, 此时可在X射线下用不透光夹子标记胰腺段胆管, 或用术中胆道镜确定胰胆管交界处附近的剥离线; 一旦发现胰管损伤, 用6-0可吸收缝线修复, 同时用一根细管穿过受损的胰管置入十二指肠, 若出现术后胰瘘, 可用逆行胰管置管的方法处置. 大多数情况下, 胰腺段胆管可完整切除, 胰头切除术需慎用; (2)BD近端的处理: BD近端离断位置与术后胆管炎复发、肝内结石形成、胆管癌的发生有关. 当肝总管无狭窄时, 可在其分叉处离断. Todani Ⅳ-A型左、右肝管口处常有两种类型的狭窄: 膜性狭窄和隔膜狭窄. 膜性狭窄指腔内2 mm薄膜伴管腔狭窄; 隔膜狭窄指腔内柱状结构分割胆管. 膜性狭窄可通过切除膜性狭窄以上部位或者通过左、右肝管整形扩大吻合口的方式来处理; 隔膜狭窄只能从肝胆管内予以切除. 通畅的胆汁流对预防术后胆管炎至关重要, 否则, 术后可能会发生胆管炎、结石形成或癌变.

如果近端胆管狭窄局限于某个肝叶或难以从肝门入路, 可选择肝叶切除术或S4a+S5肝切除术(泰姬陵肝切除术). 近年来, 对于BD, 在完全切除狭窄的肝胆管和胰腺段胆管基础上, 腹腔镜微创手术成为了一种新的选择, 该类手术创伤小, 恢复快; 但是对术者提出更高的要求.

6.4 不合并BD的PBM的治疗[34] 对不合并BD的PBM, 其最佳治疗方案尚有争论.

日本PBM研究组在514例此类成年患者中发现192例发生胆囊癌(37%). 因此, 对不合并BD的PBM患者建议预防性胆囊切除术.

是否预防性切除肝外胆管尚无定论. 对于成人PBM而言, 胆管肿瘤很少发生, 胆总管切除被认为是不必要的; 对儿童PBM来说, 考虑到年龄因素, 为避免长期的胰液返流产生的慢性炎症刺激, 单纯胆囊切除术不合理, 胆总管也应切除重建; 但是儿童胆管细, 重建难度大, 需注意精细操作.

## 7 总结

总之, PBM可合并BD或不合并BD; 是胚胎发育异常疾病, 发病机制有待于进一步深入研究. PBM易并发急性胰腺炎、胆管结石、慢性胆囊炎等炎症性疾病, 同时导致胆道肿瘤的发生率明显升高, 需要临床医生引起高度重视. 对于疑似病例可首先采用无创的超声筛查, 随后MRCP检查确诊, 诊断有困难者采用有创的ERCP等检查综合判断. 对合并BD者应尽早行囊肿完整切除, 胆管空肠Roux-en-Y吻合作为其标准术式; 对不合并BD病例也应尽早行胆囊切除术; 儿童也应同时行胆管切除和胆肠重建术; 相对于传统的开放手术, 微创手术具有创伤小恢复快的优点, 值得推广, 但对手术技巧提出更高的要求.

## 8 参考文献


1 Le Roy B, Gagnière J, Filaire L, Fontarensky M, Hordonneau C, Buc E. Pancreaticobiliary maljunction and choledochal cysts: from embryogenesis to therapeutics aspects. *Surg Radiol Anat* 2016; 38: 1053-1060 [PMID: 27003810 DOI: 10.1007/s00276-016-1669-y]

2 BOYDEN EA. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104: 641-652 [PMID: 13455367]

3 Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, Mogaki M, Matsuda M, Morozumi A, Fujino MA, Suda K. Pancreaticobiliary maljunction: etiologic concepts based on radiologic aspects. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 614-619 [PMID: 11323587 DOI: 10.1067/mge.2001.113920]

4 Ando H, Kaneko K, Ito F, Seo T, Harada T, Watanabe Y. Embryogenesis of pancreaticobiliary maljunction inferred from development of duodenal atresia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 50-54 [PMID: 10436237 DOI: 10.1007/s005340050083]

5 Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, Kurata M, Honda G, Itoi T. Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer. *J Gastroenterol* 2015; 50: 273-279 [PMID: 25404143 DOI: 10.1007/s00535-014-1015-2]

6 Fumino S, Tokiwa K, Katoh T, Ono S, Iwai N. New insight into bile flow dynamics in anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Br J Surg* 2002; 89: 865-869 [PMID: 12081735 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02142.x]

7 Makin E, Davenport M. Understanding choledochal malformation. *Arch Dis Child* 2012; 97: 69-72 [PMID: 21444296 DOI: 10.1136/adc.2010.195974]

8 Turowski C, Knisely AS, Davenport M. Role of pressure and pancreatic reflux in the aetiology of choledochal malformation. *Br J Surg* 2011; 98: 1319-1326 [PMID: 21725969 DOI: 10.1002/bjs.7588]

9 Li L, Yamataka A, Yian-Xia W, Da-Yong W, Segawa O, Lane GJ, Kun W, Jin-Zhe Z, Miyano T. Ectopic distal location of the papilla of vater in congenital biliary dilatation: Implications for pathogenesis. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1617-1622 [PMID: 11685686 DOI: 10.1053/jpsu.2001.27932.]

10 Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, Itoi T, Shimada H; Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 159-161 [PMID: 24307541 DOI: 10.1002/jhbp.57]

11 Hamada Y, Ando H, Kamisawa T, Itoi T, Urushihara N, Koshinaga T, Saito T, Fujii H, Morotomi Y. Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 342-346 [PMID: 26996969 DOI: 10.1002/jhbp.346]

12 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆管扩张症诊断与治疗指南(2017版). 中华消化外科杂志 2017; 16: 767-774 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.08.001]

13 Komi N, Udaka H, Ikeda N, Kashiwagi Y. Congenital dilatation of the biliary tract; new classification and study with particular

reference to anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ducts. *Gastroenterol Jpn* 1977; 12: 293-304 [PMID: 590702 DOI: 10.1007/BF02776798]
14 Komi N, Takehara H, Kunitomo K, Miyoshi Y, Yagi T. Does the type of anomalous arrangement of pancreaticobiliary ducts influence the surgery and prognosis of choledochal cyst? *J Pediatr Surg* 1992; 27: 728-731 [PMID: 1306647 DOI: 10.1016/s0022-3468(05)80102-2]
15 Urushihara N, Hamada Y, Kamisawa T, Fujii H, Koshinaga T, Morotomi Y, Saito T, Itoi T, Kaneko K, Fukuzawa H, Ando H. Classification of pancreaticobiliary maljunction and clinical features in children. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 449-455 [PMID: 28639336 DOI: 10.1002/jhbp.485]
16 ALONSO-LEJ F, REVER WB Jr, PESSAGNO DJ. Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and an analysis of 94, cases. *Int Abstr Surg* 1959; 108: 1-30 [PMID: 13625059]
17 Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 340-344 [PMID: 14598133 DOI: 10.1007/s00534-002-0733-7]
18 董家鸿, 郑秀海, 夏红天, 赵向前, 梁斌, 杨滔, 曾建平, 黄志强. 胆管囊状扩张症: 新的临床分型与治疗策略. 中华消化外科杂志 2013; 12: 370-377 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.05.012]
19 ARNOLDS. Eine manneskopfroben Retentionszyste des choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32
20 Ragot E, Mabrut JY, Ouaïssi M, Sauvanet A, Dokmak S, Nuzzo G, Halkic N, Dubois R, Létoublon C, Cherqui D, Azoulay D, Irtan S, Boudjema K, Pruvot FR, Gigot JF, Kianmanesh R; Working Group of the French Surgical Association. Pancreaticobiliary Maljunctions in European Patients with Bile Duct Cysts: Results of the Multicenter Study of the French Surgical Association (AFC). *World J Surg* 2017; 41: 538-545 [PMID: 27620132 DOI: 10.1007/s00268-016-3684-x]
21 Parolini F, Davenport M. Choledochal Malformations and Pancreaticobiliary Maljunction: A European Perspective. *Pancreaticobiliary Maljunction and Congenital Biliary Dilatation* 2018: 71–79 [DOI: 10.1007/978-981-10-8654-0_9]
22 Kaneko K, Ando H, Seo T, Ono Y, Tainaka T, Sumida W. Proteomic analysis of protein plugs: causative agent of symptoms in patients with choledochal cyst. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1979-1986 [PMID: 17415647 DOI: 10.1007/s10620-006-9398-4]
23 Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, Araida T, Endo I, Kubota M, Toki A, Noda T, Matsumura T, Miyakawa S, Ishibashi H, Kamisawa T, Shimada H. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 472-480 [PMID: 23579999 DOI: 10.1007/s00534-013-0606-2]
24 Dabbas N, Davenport M. Congenital choledochal malformation: not just a problem for children. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 91: 100-105 [PMID: 19317933 DOI: 10.1308/003588409X391947]
25 Ono A, Arizono S, Isoda H, Togashi K. Imaging of Pancreaticobiliary Maljunction. *Radiographics* 2020; 40: 378-392 [PMID: 31951513 DOI: 10.1148/rg.2020190108]
26 Itokawa F, Kamisawa T, Nakano T, Itoi T, Hamada Y, Ando H, Fujii H, Koshinaga T, Yoshida H, Tamoto E, Noda T, Kimura Y, Maguchi H, Urushihara N, Horaguchi J, Morotomi Y, Sato M, Hanada K, Tanaka M, Takahashi A, Yamaguchi T, Arai Y, Horiguchi A, Igarashi Y, Inui K; Committee of Diagnostic Criteria of The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Muljunction. Exploring the length of the common channel of pancreaticobiliary maljunction on magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 68-73 [PMID: 25234051 DOI: 10.1002/jhbp.168]
27 Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Yoshida H. Significance of imaging modalities for preoperative evaluation of the pancreaticobiliary system in surgery for pediatric choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 347-352 [PMID: 26994400 DOI: 10.1002/jhbp.347]
28 Maguchi H, Osanai M, Katanuma A, Yane K, Takahashi K. [Imaging diagnosis for pancreaticobiliary maljunction]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2014; 111: 690-698 [PMID: 24769457]
29 Itokawa F, Itoi T, Nakamura K, Sofuni A, Kakimi K, Moriyasu F, Tsuchida A, Aoki T. Assessment of occult pancreatobiliary reflux in patients with pancreaticobiliary disease by ERCP. *J Gastroenterol* 2004; 39: 988-994 [PMID: 15549453 DOI: 10.1007/s00535-004-1428-4]
30 Todani T, Watanabe Y, Toki A, Urushihara N. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 61-64 [PMID: 3026058]
31 Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, Mitsunaga M, Watanabe K, Aoba T, Yamoto M, Miyake H. Long-term outcomes after excision of choledochal cysts in a single institution: operative procedures and late complications. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2169-2174 [PMID: 23217870 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.001]
32 Ohashi T, Wakai T, Kubota M, Matsuda Y, Arai Y, Ohyama T, Nakaya K, Okuyama N, Sakata J, Shirai Y, Ajioka Y. Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 243-247 [PMID: 22989043 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07260.x]
33 Kamisawa T, Kaneko K, Itoi T, Ando H. Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 610-618 [PMID: 28691687 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30002-X]
34 Kamisawa T, Ando H, Suyama M, Shimada M, Morine Y, Shimada H; Working Committee of Clinical Practice Guidelines for Pancreaticobiliary Maljunction; Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2012; 47: 731-759 [PMID: 22722902 DOI: 10.1007/s00535-012-0611-2]
35 Tsuchiya H, Kaneko K, Itoh A, Kawashima H, Ono Y, Tainaka T, Murase N, Ando H. Endoscopic biliary drainage for children with persistent or exacerbated symptoms of choledochal cysts. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 303-306 [PMID: 22581057 DOI: 10.1007/s00534-012-0519-5]

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6月8日; 30(11): 504-510

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i11.504

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

# 晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗效果分析及对VEGF、TGF-β1、bFGF的影响

郑志勇, 何晓乐

**郑志勇, 何晓乐,** 温州市中医院药剂科 浙江省温州市 325000

郑志勇, 主管药师, 研究方向为临床药学及医院制剂.

**作者贡献分布:** 郑志勇负责文章撰写修改; 何晓乐负责资料收集.

**通讯作者:** 郑志勇, 主管药师, 325000, 浙江省温州市鹿城区十七中路31弄1号, 温州市中医院药剂科. mulu51337@163.com

**收稿日期:** 2022-02-27
**修回日期:** 2022-03-31
**接受日期:** 2022-05-03
**在线出版日期:** 2022-06-08

# Pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Clinical efficacy and impact on serum levels of VEGF, TGF-β1, and bFGF

Zhi-Yong Zheng, Xiao-Le He

**Zhi-Yong Zheng, Xiao-Le He,** Department of Pharmacy, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Zhi-Yong Zheng, Pharmacist in Charge, Department of Pharmacy, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Lane 31, Shiqi Middle Road, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province. China. mulu51337@163.com

**Received:** 2022-02-27
**Revised:** 2022-03-31
**Accepted:** 2022-05-03
**Published online:** 2022-06-08

## Abstract

### BACKGROUND

Due to the insidious onset of liver cancer, there are often no typical symptoms and signs at the early stage of the disease, though it is also characterized by high invasiveness and fast growth. About 70% of patients have middle and late stages of the disease when the disease is diagnosed, losing the best opportunity for radical surgery. Palliative and conservative treatment is generally recommended.

### AIM

To observe the effect of pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma and its effect on serum levels of angiogenesis-related factors [vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-β1 (TGF-β1), and basic fibroblast growth factor (bFGF)].

### METHODS

A total of 62 patients with advanced hepatocellular carcinoma at our hospital from June 2019 to February 2021 were selected and randomly divided into either an observation group ($n$ = 31) or a control group ($n$ = 31) using a double-blind method. Both groups were given FOLFOX4 chemotherapy, and the observation group was additionally given pembrolizumab. The treatment lasted 12 wk in both groups. The clinical efficacy, quality of life, the serum levels of angiogenesis-related factors (VEGF, TGF-β1, and bFGF), tumor markers [alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199), and carcinoembryonic antigen (CEA)], miR-143, and miR-145, and adverse reactions compared between the two groups.

### RESULTS

After 12 wk of treatment, the disease control rate and the improvement rate of quality of life in the observation group were 87.10% and 64.52%, respectively, which were higher than those of the control group (64.52% and 38.71%, respectively; $P$ < 0.05). Serum VEGF, TGF-β1, bFGF,

AFP, CA199, CEA, miR-143, and miR-145 levels in the observation group after 6 and 12 wk of treatment were all lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of neurotoxicity, hepatorenal toxicity, bone marrow suppression, gastrointestinal reaction, hand foot syndrome, immune associated pneumonia, or hypothyroidism between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of skin allergic reaction in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$).

***CONCLUSION***

Compared with the FOLFOX4 regimen alone, the addition of pembrolizumab can more effectively inhibit tumor angiogenesis factors, tumor markers, and the serum levels of miR-143 and miR-145 in advanced hepatocellular carcinoma, thereby improving tumor disease control rate and quality of life; however, attention should be paid to preventing adverse reactions such as skin allergic reactions.

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

**Key Words:** Pabolizumab; Oxaliplatin; Capecitabine; Advanced hepatocellular carcinoma; Tumor angiogenesis factor; miR-143; miR-145

**Citation:** Zheng ZY, He XL. Pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Clinical efficacy and impact on serum levels of VEGF, TGF-β1, and bFGF. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(11): 504-510

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/504.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.504

## 摘要

***背景***

由于肝癌发病较隐匿, 起病早期常无典型症状与体征, 但其同时具有侵袭性高、生长速度快的特点, 约70%患者在疾病确诊时已进展到中晚期, 丧失手术根治最佳时机, 一般推荐行姑息与保守治疗.

***目的***

观察晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙(FOLFOX4)化疗效果分析及对血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、碱性成纤维细胞生长因子(alkaline Fibroblast growth factor, bFGF)的影响.

***方法***

选取2019-06/2021-02我院晚期肝细胞癌患者62例, 双盲法随机分组, 分为观察组($n = 31$)、对照组($n = 31$). 对照组予以FOLFOX4化疗, 观察组在对照组基础上给予帕博利珠单抗, 均治疗12 wk. 比较两组治疗12 wk后临床疗效、生存质量与治疗前、治疗6 wk、12 wk后血管生成有关因子(VEGF、TGF-β1、bFGF)、肿瘤标志物[甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]、miR-143、miR-145表达, 并统计不良反应发生情况.

***结果***

观察组治疗12 wk后疾病控制率、生存质量改善率分别为87.10%、64.52%, 高于对照组的64.52%、38.71%($P<0.05$); 观察组治疗6 wk、12 wk后血清VEGF、TGF-β1、bFGF、AFP、CA199、CEA、miR-143、miR-145水平均低于对照组($P<0.05$); 两组神经毒性、肝肾毒性、骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退发生率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组皮肤过敏反应发生率较对照组高($P<0.05$).

***结论***

与FOLFOX4方案相比, 应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌可更为有效地抑制肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物及miR-143、miR-145表达水平, 进而提升肿瘤疾病控制率及患者生存质量, 但需注意防范皮肤过敏反应等不良反应.

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

**关键词:** 帕博利珠单抗; 奥沙利铂; 卡培他滨; 晚期肝细胞癌; 肿瘤血管生成因子; miR-143; miR-145

**核心提要:** 联合应用帕博利珠单抗与FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌可降低肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物及miR-143、miR-145水平, 进而提高肿瘤疾病控制率及患者生存质量, 但治疗过程中需对皮肤过敏反应等不良反应加强防范.

**文献来源:** 郑志勇, 何晓乐. 晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗效果分析及对VEGF、TGF-β1、bFGF的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(11): 504-510

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/504.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.504

## 0 引言

肝癌为常见消化系统恶性肿瘤, 位居恶性肿瘤发病率的第6位, 癌症死亡病因第4位, 其中肝细胞癌占75%-85%[1]. 由于肝癌发病较隐匿, 起病早期常无典型症状与体征, 但其同时具有侵袭性高、生长速度快的特点, 约70%患者在疾病确诊时已进展到中晚期, 丧失手术根治最佳时机, 一般推荐行姑息与保守治疗[2,3]. 以奥沙利铂为基础

的FOLFOX4(奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙)化疗方案[4]为治疗晚期肝癌一线方案, 治疗效果肯定, 且给药较方便. 此外, 近年来免疫检查点抑制剂程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡受体-1配体(programmed death ligang-1, PD-L1)单抗[5]在恶性肿瘤研究中取得了良好应用效果, 可为临床治疗提供新的途径. 本研究尝试采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌, 对其疗效及患者肿瘤血管生成因子、miR-143、miR-145表达的影响进行分析, 报告如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-06/2021-02我院晚期肝细胞癌患者62例, 双盲法随机分组, 分为观察组($n$ = 31)、对照组($n$ = 31). 其中观察组男17例, 女14例; 年龄(38-79)岁, 平均(56.74±7.57)岁; 肿瘤直径(2-8) cm, 平均(5.16±0.59) cm; 临床分期: IIIb期20例, Ⅳ期11例; Child-Pugh肝功能分级: A级22例, B级9例; 合并症: 高血压11例, 糖尿病6例, 肝硬化16例. 对照组男19例, 女12例; 年龄(36-78)岁, 平均(55.92±7.04)岁; 肿瘤直径(2-7) cm, 平均(4.98±0.64) cm; 临床分期: IIIb期18例, Ⅳ期13例; Child-Pugh肝功能分级: A级20例, B级11例; 合并症: 高血压9例, 糖尿病4例, 肝硬化14例. 两组年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义. 本研究经医院伦理委员会审核通过.

纳入标准: 符合《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》[6]中肝细胞癌诊断标准, 且经组织病理学检查证实; 存在可测量病灶; 临床分期处于IIIb期-Ⅳ期; 预计生存期≥3 mo; 卡氏功能状态评分(Karnofsky, KPS)≥60分;活动状态(performance status, PS)评分0-4分; 签订本研究知情同意书; (2)排除标准: 肝、肾、心等脏器出现器质性病变; 合并其他类型恶性肿瘤; 合并肝硬化患者; 合并血液系统疾病、免疫系统疾病; 合并凝血功能障碍、严重感染.

1.2 方法 对照组予以FOLFOX4化疗: 第1 d予以奥沙利铂(远大医药黄石飞云制药有限公司, 国药准字H20103130)85 mg/m$^2$, 静滴, 2 h内滴完; 第1 d予以氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司, 国药准字H20217031)400 mg/m$^2$, 静推, 第1-2 d予以600 mg/m$^2$持续静滴22 h, 1次/d; 第1-2 d予以亚叶酸钙(福建省闽东力捷迅药业股份有限公司, 国药准字H20094157)200 mg/m$^2$, 静滴, 2 h内滴完, 1次/d, 3 wk为1个化疗周期. 观察组在对照组基础上给予帕博利珠单抗(Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 批准文号: S20180019): 200 mg帕博利珠单抗+200 mL生理盐水, 静滴, 静滴时间约2 h(注意帕博利珠单抗在化疗前应用). 两组均治疗12 wk.

1.3 疗效评价标准[7] 治疗12 wk后依据实体瘤客观疗效评定标准评价, 经治疗, 患者靶病灶消失, 未出现新病灶, 维持时间>4 wk为完全缓解; 靶病灶缩小≥50%, 未出现新病灶, 维持时间>4 wk为部分缓解; 靶病灶缩小<50%或增大<25%, 未出现新病灶, 维持时间>4 wk为稳定; 靶病灶增大≥25%或出现新病灶为进展, 总有效率 = 完全缓解率+部分缓解率; 疾病控制率 = 完全缓解率+部分缓解率+稳定率.

1.4 观察指标 (1)治疗12 wk后临床疗效; (2)治疗12 wk后生存质量, 应用KPS评分[8]量表评价, 经治疗, KPS评分提高10分为改善; 降低10分为下降; 提高及降低<10分为稳定, 生活质量改善率 = 改善例数/31×100%; (3)治疗前、治疗6 wk、12 wk后血清指标水平, 分别在上述时间点采集患者空腹血样6 mL, 离心取血清, 以酶联免疫吸附法测定血清血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、碱性成纤维细胞生长因子(alkaline bibroblast growth factor, bFGF)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 试剂盒均购于上海太阳生物技术有限公司; 荧光定量多聚酶链式反应法测定血清miR-143、miR-145表达, 以$2^{-\triangle\triangle CT}$表示血清miR-143、miR-145相对表达量, miRNA检测试剂盒购自复旦大学中山医院; (4)治疗期间不良反应.

**统计学处理** 使用SPSS 22.0软件进行数据处理, 计量资料以(mean±SD)表示, 组间比较行独立样本$t$检验, 组内比较行配对$t$检验;不同时间点、组间及交互作用下计量资料采取重复测量分析; 计数资料以百分率(%)表示, 行$\chi^2$检验; $P$<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 临床疗效 观察组治疗12 wk后疾病控制率87.10%较对照组64.52%高, 差异有统计学意义($P$<0.05). 见表1.

2.2 生存质量 观察组治疗12 wk后生存质量改善率64.52%较对照组38.71%高, 差异有统计学意义($P$<0.05). 见表2.

2.3 血清血管生成有关因子水平 整体分析显示, 两组血清VEGF、TGF-β1、bFGF水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P$<0.05), 观察组血清VEGF、TGF-β1、bFGF水平降低幅度更大. 两两比较显示, 两组治疗前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义($P$>0.05), 观察组治疗6 wk、12 wk后上述血清指标水平均低于对照组, 差异有统计学意义($P$<0.05); 两组治疗6 wk、12 wk后上述血清指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P$<0.05). 见表3.

表 1　两组治疗12 wk后临床疗效比较*n*(%)

| 组别 | 例数 | 进展 | 稳定 | 部分缓解 | 完全缓解 | 总有效率 | 疾病控制率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 31 | 4(12.90) | 9(29.03) | 16(51.61) | 2(6.45) | 18(58.06) | 27(87.10) |
| 对照组 | 31 | 11(35.48) | 5(16.13) | 14(45.16) | 1(3.23) | 15(48.39) | 20(64.52) |
| $\chi^2$ | | | | | | 0.583 | 4.309 |
| *P* | | | | | | 0.445 | 0.038 |

表 2　两组治疗12 wk后生存质量比较*n*(%)

| 组别 | 例数 | 改善 | 稳定 | 下降 | 改善率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 31 | 20(64.52) | 7(22.58) | 4(12.90) | 20(64.52) |
| 对照组 | 31 | 12(38.71) | 9(29.03) | 10(32.26) | 12(38.71) |
| $\chi^2$ | | | | | 4.133 |
| *P* | | | | | 0.042 |

表 3　两组各时间点血清血管生成有关因子水平比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | VEGF(pg/mL) | | | TGF-β1(μg/L) | | | bFGF(pg/mL) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗6 wk后 | 治疗12 wk后 | 治疗前 | 治疗6 wk后 | 治疗12 wk后 | 治疗前 | 治疗6 wk后 | 治疗12 wk后 |
| 观察组 | 31 | 289.64 ± 52.09 | 197.43 ± 27.26$^{ab}$ | 152.95 ± 19.82$^{ab}$ | 35.12 ± 8.25 | 20.79 ± 5.27$^{ab}$ | 16.86 ± 3.94$^{ab}$ | 9.02 ± 1.27 | 5.12 ± 0.63$^{ab}$ | 3.39 ± 0.35$^{ab}$ |
| 对照组 | 31 | 284.47 ± 49.38 | 242.96 ± 35.07$^{b}$ | 204.76 ± 26.96$^{b}$ | 34.07 ± 7.64 | 28.03 ± 6.06$^{b}$ | 22.63 ± 4.79$^{b}$ | 8.74 ± 1.53 | 7.09 ± 0.81$^{b}$ | 5.87 ± 0.68$^{b}$ |
| *F*组间, *P*组间 | | *F* = 12.075, *P* < 0.001 | | | *F* = 10.732, *P* < 0.001 | | | *F* = 19.136, *P* < 0.001 | | |
| *F*交互, *P*交互 | | *F* = 14.669, *P* < 0.001 | | | *F* = 12.486, *P* < 0.001 | | | *F* = 22.754, *P* < 0.001 | | |

与同时间点对照组比较, $^{a}P < 0.05$; 与本组治疗前比较, $^{b}P < 0.05$. VEGF: 血管内皮细胞生长因子; TGF-β1: 转化生长因子-β1; bFGF: 碱性成纤维细胞生长因子.

2.4 血清肿瘤标志物水平　整体分析显示, 两组血清AFP、CA199、CEA水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 观察组血清AFP、CA199、CEA水平降低幅度更大. 两两比较显示, 两组治疗前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 观察组治疗6 wk、12 wk后上述血清指标水平均低于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 两组治疗6 wk、12 wk后上述血清指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 见表4.

2.5 血清miR-143、miR-145水平　整体分析显示, 两组血清miR-143、miR-145水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 观察组血清miR-143、miR-145水平降低幅度更大. 两两比较显示, 两组治疗前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗12 wk、6 mo后上述血清指标水平均低于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 两组治疗12 wk、6 mo后上述指标表达均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 见表5.

2.6 不良反应　两组神经毒性、肝肾毒性、骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退发生率相比, 差异无统计学意义; 观察组皮肤过敏反应发生率较对照组高, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 见表6.

## 3 讨论

肝细胞癌常并发基础肝脏疾病, 疾病进展快, 预后差, 化疗为治疗晚期肝癌的重要手段, 研究指出[9], 奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙均为恶性肿瘤常用药物, 3者组成的FOLFOX4化疗方案应用于肝癌可有效抑制肝癌病情进展. 奥沙利铂属新型铂类药物, 具有广谱抗肿瘤活性与体外细胞毒性, 且对肝脏毒性较低, 无交叉耐药现象, 主要是以肿瘤细胞DNA为靶点, 与DNA链条的G共价结合, 阻止其复制与转录, 对肝癌细胞抑制作用较强, 可有效抑制肝癌细胞增殖并促使其凋亡; 且可阻止肿瘤血管生成, 抑制肝癌细胞黏附与侵袭. 氟尿嘧啶可下调胸苷酸合成酶活性, 阻止脱氧鸟苷酸甲基化, 抑制DNA合成, 发挥抗癌作用; 亚叶酸钙[10]可协同提升氟尿嘧啶抗癌功效.

表 4　两组各时间点血清肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | AFP(ng/mL) | | | CA199(U/mL) | | | CEA(ng/L) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗6 wk后 | 治疗12 wk后 | 治疗前 | 治疗6 wk后 | 治疗12 wk后 | 治疗前 | 治疗6 wk后 | 治疗12 wk后 |
| 观察组 | 31 | 68.49 ± 1.27 | 41.24 ± 2.83$^{ab}$ | 30.76 ± 2.49$^{ab}$ | 251.07 ± 11.26 | 219.63 ± 8.07$^{ab}$ | 206.12 ± 6.59$^{ab}$ | 37.82 ± 6.95 | 22.85 ± 4.08$^{ab}$ | 17.30 ± 3.14$^{ab}$ |
| 对照组 | 31 | 67.25 ± 1.59 | 50.09 ± 3.65$^{b}$ | 36.53 ± 3.18$^{b}$ | 248.83 ± 10.47 | 228.49 ± 9.16$^{b}$ | 214.37 ± 7.42$^{b}$ | 35.96 ± 6.07 | 29.63 ± 5.19$^{b}$ | 23.41 ± 4.28$^{b}$ |
| *F*组间, *P*组间 | | *F* = 19.347, *P* < 0.001 | | | *F* = 9.852, *P* < 0.001 | | | *F* = 14.279, *P* < 0.001 | | |
| *F*交互, *P*交互 | | *F* = 23.019, *P* < 0.001 | | | *F* = 11.248, *P* < 0.001 | | | *F* = 16.325, *P* < 0.001 | | |

与同时间点对照组比较, $^{a}P < 0.05$; 与本组治疗前比较, $^{b}P < 0.05$. AFP: 肿瘤标志物; CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原.

表 5　两组各时间点血清miR-143、miR-145水平比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | miR-143 | | | miR-145 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗6 wk后 | 治疗12 wk后 | 治疗前 | 治疗6 wk后 | 治疗12 wk后 |
| 观察组 | 31 | 5.79 ± 2.04 | 2.28 ± 0.59$^{ab}$ | 1.69 ± 0.47$^{ab}$ | 2.25 ± 0.68 | 1.27 ± 0.34$^{ab}$ | 0.96 ± 0.25$^{ab}$ |
| 对照组 | 31 | 5.42 ± 1.85 | 3.16 ± 0.74$^{b}$ | 2.47 ± 0.63$^{b}$ | 2.09 ± 0.64 | 1.64 ± 0.40$^{b}$ | 1.35 ± 0.32$^{b}$ |
| *F*组间, *P*组间 | | *F* = 11.476, *P* < 0.001 | | | *F* = 9.136, *P* < 0.001 | | |
| *F*交互, *P*交互 | | *F* = 13.957, *P* < 0.001 | | | *F* = 10.596, *P* < 0.001 | | |

与同时间点对照组比较, $^{a}P < 0.05$; 与本组治疗前比较, $^{b}P < 0.05$.

表 6　两组不良反应比较*n*(%)

| 组别 | 例数 | 神经毒性 | 肝肾毒性 | 骨髓抑制 | 胃肠道反应 | 皮肤过敏反应 | 手足综合征 | 免疫相关性肺炎 | 甲状腺功能减退 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 31 | 6(19.35) | 19(61.29) | 15(48.39) | 23(74.19) | 11(35.48) | 10(32.26) | 4(12.90) | 4(12.90) |
| 对照组 | 31 | 5(15.13) | 15(48.39) | 13(41.94) | 20(64.52) | 1(3.23) | 8(25.81) | 0(0.00) | 0(0.00) |
| $\chi^2$ | | 0.111 | 1.042 | 0.261 | 0.683 | 10.333 | 0.313 | 2.405 | 2.405 |
| *P* | | 0.740 | 0.307 | 0.610 | 0.409 | 0.001 | 0.576 | 0.121 | 0.121 |

临床研究[11]报道, 肿瘤免疫治疗联合化疗应用于恶性肿瘤患者可显著提升反应率, 增加患者临床获益. 研究指出[12], 化疗可促使肿瘤细胞凋亡, 而凋亡肿瘤细胞可释放大量肿瘤自身抗原, 肿瘤自身抗原可被抗原提呈细胞摄取, 给肿瘤提呈特异性T淋巴细胞, 在PD-1抗体与T淋巴细胞上PD-1结合后, 可降低PD-1/PD-L1信号通路活性, 促使T淋巴细胞杀伤肿瘤细胞, 这为肿瘤免疫疗法与化疗结合提供了有力依据. 本研究尝试将帕博利珠单抗、FOLFOX4化疗方案联合应用于晚期肝细胞癌患者, 结果发现, 观察组治疗后疾病控制率、生存质量改善率高于对照组. 说明应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗可进一步提高肿瘤疾病控制率及患者生存质量. 这可能归因于, 帕博利珠单抗[13,14]属PD-1抑制剂之一, 可与PD-1受体相结合, 阻断其与PD-L2、PD-L1结合, 解除PD-1通路介导免疫应答抑制效应, 包含抗肿瘤免疫应答, 提升疾病T细胞对肿瘤细胞的免疫监视, 抑制肿瘤生长及侵袭, 并促使其凋亡, 进而提升临床效果, 抑制癌症病情进展, 提升患者生存质量.

肝癌可造成机体中有关生化指标的改变, 测定其表达水平可为疾病病情、疗效评价提供参考, 为临床指标中常用的观察指标. VEGF、TGF-β1、bFGF为肿瘤血管生成有关指标, VEGF、bFGF可对血管内皮细胞产生作用, 参与肿瘤血管生成过程; TGF-β1[15,16]对肿瘤间质血管新生与侵袭过程可起到重要作用, 可促进肿瘤侵袭. AFP、CA199、CEA为临床常用肿瘤标志物, 其中AFP常用于肝癌筛查、诊断与预后评价, 主要源自胚胎肝细胞, 在健康人群体内表达极低, 在肝细胞产生癌变时, 其生成量可显著增加, 且含量与肝癌恶性程度有关; CA199为消化系统有关肿瘤标志物, 对消化系统恶性肿瘤诊断敏感性较高; CEA[17,18]为广谱肿瘤标志物, 在正常人表达较低, 在消化系统肿瘤等患者体内其表达可持续性增高, 3者表达与肿瘤恶性程度呈正相关. 本研究结果中, 观察组治疗后上述血清指标水平低于对照组. 表明应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗可抑制肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物表达, 也证实联合治疗利于降低肝癌恶性程度. 考虑机制在于, 联用帕博利珠单抗治疗可

抑制肿瘤生长及侵袭, 并促使其凋亡, 促使肿瘤局部病灶消失或缩小, 利于减少有关因子分泌. miR-143、miR-145[19,20].均属miRNAs, 可促到促癌作用, 多项研究报道, 在肝癌患者体内其表达可显著提高, 且表达与肿瘤临床分期、肿瘤分化程度、预后生存情况有关 本研究本研究, 应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗后血清miR-143、miR-145表达更低, 进一步说明联合治疗可抑制肿瘤进展, 致使促癌有关因子表达降低. 另由本研究可知, 应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗虽不会显著神经毒性、肝肾毒性、骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征等不良反应, 但观察组患者皮肤过敏反应较高, 且有4例患者出现免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退. 提示在联用帕博利珠单抗治疗时需注意防范皮肤过敏反应、免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退不良反应, 保证用药安全性.

## 4 结论

综上, 联合应用帕博利珠单抗与FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌可降低肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物及miR-143、miR-145水平, 进而提高肿瘤疾病控制率及患者生存质量, 但治疗过程中需对皮肤过敏反应等不良反应加强防范. 本研究仅分析近期疗效, 未对患者肿瘤进展时间和无进展生存期进行统计, 还需临床扩大样本量、延长随访时间, 做进一步证实.

## 文章亮点

### *实验背景*

以奥沙利铂为基础的FOLFOX4(奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙)化疗方案为治疗晚期肝癌一线方案, 治疗效果肯定, 且给药较方便. 此外, 近年来免疫检查点抑制剂程序性死亡受体-1/程序性死亡受体-1配体单抗在恶性肿瘤研究中取得了良好应用效果, 可为临床治疗提供新的途径.

### *实验动机*

为提高肝癌患者化疗疗效, 本研究尝试采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌, 对其疗效及患者肿瘤血管生成因子、miR-143、miR-145表达的影响进行分析.

### *实验目标*

观察晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙(FOLFOX4)化疗效果分析及对血管内皮细胞生长因子、转化生长因子-β1、碱性成纤维细胞生长因子的影响.

### *实验方法*

选取2019-06/2021-02我院晚期肝细胞癌患者62例, 双盲法随机分组, 分为观察组($n$ = 31)、对照组($n$ = 31). 对照组予以FOLFOX4化疗, 观察组在对照组基础上给予帕博利珠单抗, 均治疗12 wk. 比较两组治疗12 wk后临床疗效、生存质量与治疗前、治疗6 wk、12 wk后血管生成有关因、肿瘤标志物、糖链抗原199、癌胚抗原、miR-143、miR-145表达, 并统计不良反应发生情况.

### *实验结果*

观察组治疗12 wk后疾病控制率、生存质量改善率分别为87.10%、64.52%, 高于对照组的64.52%、38.71%($P$<0.05); 观察组治疗6 wk、12 wk后血清血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、碱性成纤维细胞生长因子(alkaline Fibroblast growth factor, bFGF)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、miR-143、miR-145水平均低于对照组($P$<0.05); 两组神经毒性、肝肾毒性、骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退发生率相比, 差异无统计学意义; 观察组皮肤过敏反应发生率较对照组高($P$<0.05).

### *实验结论*

与FOLFOX4方案相比, 应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌可更为有效地抑制肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物及miR-143、miR-145表达水平, 进而提升肿瘤疾病控制率及患者生存质量, 但需注意防范皮肤过敏反应等不良反应.

### *展望前景*

本研究证实应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗可提升肿瘤疾病控制率及患者生存质量, 但本研究仅分析近期疗效, 未对患者肿瘤进展时间和无进展生存期进行统计, 还需临床扩大样本量、延长随访时间, 做进一步证实.

## 5 参考文献


1 李洁琅, 陈婷, 杨雨. PD-1/PD-L1抑制剂在晚期肝细胞肝癌治疗中的研究进展. 中国肿瘤临床 2020; 47: 265-268 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.05.187]

2 Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, Zhao QH, Tan YT, Gao J, Li HL, Xiang YB. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2020; 124: 330-340 [PMID: 32234090 DOI: 10.1017/S0007114520001208]

3 An L, Zeng HM, Zheng RS, Zhang SW, Sun KX, Zou XN, Chen R, Wang SM, Gu XY, Wei WW, He J. [Liver cancer epidemiology in China, 2015]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2019; 41: 721-727 [PMID: 31648492 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.10.001]

4 薛新庆, 薛佳奇. 理气活血化瘀中药联合FOLFOX4化疗对原发性肝癌气滞血瘀型患者的影响. 实用中西医结合临床 2021; 21: 46-47, 62 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2021.08.022]
5 周疆帆, 单云峰. 免疫检查点PD-1/PD-L1抑制剂与CAR-T治疗在肝癌中的研究进展. 肝胆胰外科杂志 2020; 32: 65-70, 74[DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2020.02.001]
6 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版). 临床肝胆病杂志 2020; 36: 277-292 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007]
7 陈智伟, 廖美琳. RESIST标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用. 中国肿瘤 2004; 13: 616-618
8 张芝华, 李淑荣, 马桂勇, 孙晓东, 陈文龙, 刘艳, 贾玲玲. 岩黄连注射液联合TACE对中晚期肝癌患者免疫功能和生活质量的影响. 河北医药 2019; 41: 2902-2905 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.19.005]
9 程宏文, 骆明莲, 江涛, 青亮, 冉体斌, 何苗. 艾迪注射液联合FOLFOX4化疗治疗原发性肝癌疗效观察. 现代肿瘤医学 2012; 20: 777-779 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2012.04.37]
10 黄作超, 曾庆芳, 李明娥, 刘地林, 刘勇, 陈小妹, 刘怡. 复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案对原发性肝癌患者临床疗效的影响. 中国中西医结合急救杂志 2018; 25: 542-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.023]
11 霍庚崴, 宋莹, 贾沙沙, 陈卫东. PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的Meta分析. 中国肿瘤生物治疗杂志 2020; 27: 309-314 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.015]
12 廖峰, 刘秀峰. 纳武利尤单抗联合化疗和甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝内胆管癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2021; 26: 283-285 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.03.015]
13 Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, Voss MH, Sharma P, Pal SK, Razak ARA, Kollmannsberger C, Heng DYC, Spratlin J, McHenry MB, Amin A. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3851-3858 [PMID: 28678668 DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985]
14 雷玮成, 杜宝萍, 林晓泉, 黄红兵, 刘韬, 陈卓佳, 梁蔚婷. 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的成本-效果分析. 中国医院用药评价与分析 2020; 20: 1208-1211 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.10.015]
15 Deng H, Kan A, Lyu N, Mu L, Han Y, Liu L, Zhang Y, Duan Y, Liao S, Li S, Xie Q, Gao T, Li Y, Zhang Z, Zhao M. Dual Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibition Elicits Antitumor Immunity and Enhances Programmed Cell Death-1 Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2020; 9: 338-357 [PMID: 32647635 DOI: 10.1159/000505695]
16 Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm MO, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 297-310 [PMID: 30658932 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2]
17 崔琦, 董延娥, 霍云龙, 刘勇. 多种血清肿瘤标记物联合检测在原发性肝癌临床诊断中的价值. 现代肿瘤医学 2019; 27: 3267-3270 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.18.024]
18 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277-1290 [PMID: 29562145 DOI: 10.1056/NEJMoa1712126]
19 Li P, Fan H, He Q. Investigation of the clinical significance and prognostic value of microRNA-145 in human hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13715 [PMID: 30572504 DOI: 10.1097/MD.0000000000013715]
20 袁俊建, 孔德帅, 陈雄飞, 张雷, 赵秀雷, 李凤山, 刘汝海. 血清miR-143和miR-145在肝癌中的表达及对预后的影响研究. 临床误诊误治 2019; 32: 81-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2019.07.020]

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
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年6月8日; 30(11): 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$1\times10^{12}$/L, WBC数用$1\times10^{9}$/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$\chi^2$; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写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.

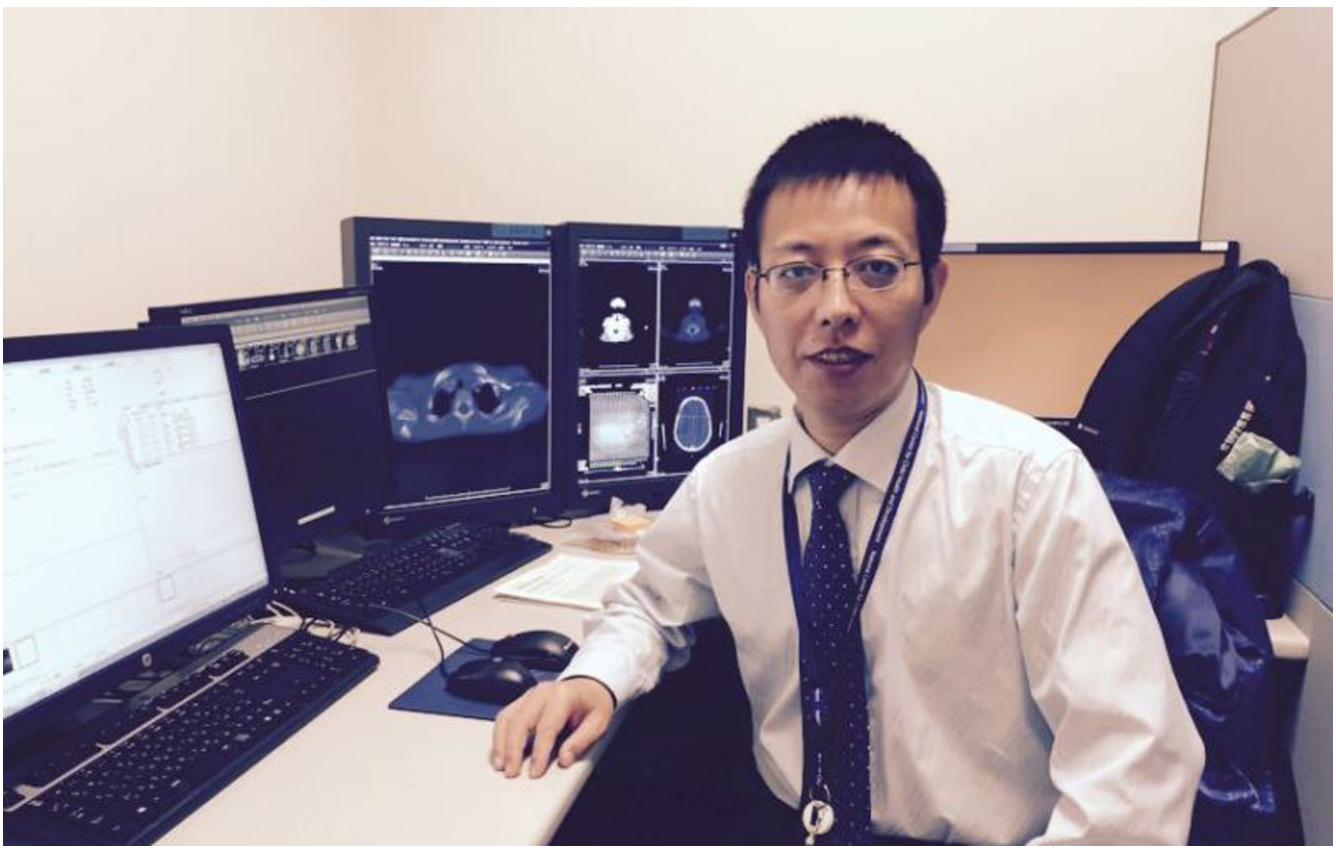
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

# WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 6 月 28 日　　第 30 卷　　第 12 期　　(Volume 30 Number 12)



12/2022

《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 12>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年六月二十八日 第三十卷 第十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年6月28日 第30卷 第12期 (总第704期)

## 述评

511 雌激素-肠道菌群相互作用与肠易激综合征

蒋风茹, 杭露, 周盐, 冯雅, 袁建业

## 临床研究

521 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对IL-4/IL-13/STAT6信号通路影响

马柏英, 傅旭堂, 陈芃芃, 李肃

529 一家肿瘤专科医院胃肠外科非计划再次手术78例回顾性分析

金博, 赵为民, 孟涛, 王海江

## 文献综述

535 酒精性肝病的研究进展

曾赏, 李三强, 李前辉

541 妊娠期急性胰腺炎研究进展

张国福, 于先强, 胡悦朋, 杨琦, 李维勤

547 创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制及防治的研究进展

陈方, 储诚南, 丁威威

## 消　　息

520　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
534　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
540　《世界华人消化杂志》正文要求
554　《世界华人消化杂志》外文字符标准

## 封面故事

郭万亮, 主任医师, 教授, 医学博士, 博士生导师, 苏州大学附属儿童医院影像科副主任, 从事胰胆管合流异常临床与基础研究, 包括胰胆管合流异常的MRCP成像技术、MSCT胰胆管成像技术、MR动态增强胰胆管成像技术、一站式MR技术、深度学习技术及影像组学研究. 主持国家自然科学基金面上项目1项和多项省市级科研项目, 发表40余篇SCI论文.

## 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** 2022-06-28
**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 12 June 28, 2022

## EDITORIAL

511 Estrogen-gut microbiota interactions and irritable bowel syndrome
*Jiang FR, Hang L, Zhou Y, Feng Y, Yuan JY*

## CLINICAL RESEARCH

521 Local infrared radiation combined with skin regenerative medical technology for treatment of incision infection after open gastrointestinal surgery: Efficacy and influence on IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway
*Ma BY, Fu XT, Chen PP, Li S*

529 Retrospective analysis of 78 cases of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital
*Jin B, Zhao WM, Meng T, Wang HJ*

## REVIEW

535 Progress in research of alcoholic liver disease
*Zeng S, Li SQ, Li QH*

541 Progress in research of acute pancreatitis in pregnancy
*Zhang GF, Yu XQ, Hu YP, Yang Q, Li WQ*

547 Mechanisms and prevention of intestinal barrier function damage in traumatic hemorrhagic shock
*Chen F, Chu CN, Ding WW*

**Contents**

*World Chinese Journal of Digestology*
**Volume 30 Number 12 June 28, 2022**

**COVER**

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Wan-Liang Guo, Chief Physician, Professor, Ph.D, Ph.D Supervisor, Department of Radiology, Children's Hospital of Soochow University, No. 92 Zhongnan Street, Suzhou Industrial Park, Suzhou 215025, Jiangsu Province, China. gwl333333@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** June 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6月28日; 30(12): 511-520

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i12.511

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

述评 EDITORIAL

# 雌激素–肠道菌群相互作用与肠易激综合征

蒋风茹, 杭 露, 周 盐, 冯 雅, 袁建业

**蒋风茹, 杭露, 周盐, 冯雅, 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

蒋风茹, 2021级硕士研究生, 主要研究方向是中医药防治功能性胃肠病.

**作者贡献分布:** 本文由蒋风茹主要执笔撰写初稿; 周盐、冯雅、杭露协助查阅资料并参与部分撰写; 袁建业选题、制订写作提纲并审校修改文稿.

**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:** 2022–04–02
**修回日期:** 2022–04–26
**接受日期:** 2022–05–25
**在线出版日期:** 2022–06–28

## Estrogen-gut microbiota interactions and irritable bowel syndrome

Feng-Ru Jiang, Lu Hang, Yan Zhou, Ya Feng, Jian-Ye Yuan

**Feng-Ru Jiang, Lu Hang, Yan Zhou, Ya Feng, Jian-Ye Yuan,** Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

**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:** 2022-04-02
**Revised:** 2022-04-26
**Accepted:** 2022-05-25
**Published online:** 2022-06-28

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder with a complex pathogenesis that has a serious impact on the quality of life of patients. Abnormal visceral sensation, disordered gut motility, dysregulated immunity, and damaged intestinal barrier are thought to be involved in the pathogenesis of IBS. Female predisposition to IBS strongly suggests that sex hormones such as estrogen are involved in the development of IBS. In addition, dysbiosis of the intestinal flora is closely related to IBS. The interaction between estrogen and gut microbiota in IBS has not been fully elucidated. This review summarizes and evaluates the progress of related studies. Based on the new findings and shortcomings of current studies, we discuss the directions and issues that need to be resolved in future research.

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

**Key Words:** Estrogen; Gut microbiota; Irritable bowel syndrome

**Citation:** Jiang FR, Hang L, Zhou Y, Feng Y, Yuan JY. Estrogen-gut microbiota interactions and irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(12): 511-520
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/511.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.511

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的一种功能性胃肠病, 其发病机制比较复杂, 严重影响患者的生活质量. 目前认为IBS发病机制主要涉及内脏感觉异常、肠道动力紊乱、免疫失调及肠道屏障损伤等. 因IBS发病存在女性偏倚, 强烈提示雌激素等性激素参与IBS的发生发展. 此外, 肠道菌群失调与IBS密切相关. 雌激素和肠道菌群如何相互影响参与IBS尚未被完全阐释. 本文对当前相关研究进展进行述评. 在梳理新发现和研究不足的基础上, 探讨今后的研究方向和需要注意的问题.

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

**关键词:** 雌激素; 肠道菌群; 肠易激综合征

**核心提要**: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)存在明显的性别差异, 发病以女性占主导, 强烈提示雌激素等性激素与IBS密切相关. 肠道菌群的变化可以影响IBS的发生与发展. 雌激素和肠道菌群可相互影响在IBS发病中发挥作用.

**文献来源:** 蒋风茹, 杭露, 周盐, 冯雅, 袁建业. 雌激素-肠道菌群相互作用与肠易激综合征. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 511-520
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/511.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.511

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛、腹胀、伴排便习惯和粪便性状改变为主要临床表现, 呈持续或间歇发作的常见功能性肠病[1]. 据流行病学调查显示, IBS正成为世界范围内常见的功能性肠病, 全球患病率高达10%-20%[2]. 目前国际上对IBS的诊断主要采取罗马III、IV两种标准. 罗马IV标准将IBS分为四种亚型: 腹泻型IBS(IBS with predominant diarrhea, IBS-D)、便秘型IBS(IBS with predominant constipation, IBS-C)、混合型IBS(IBS with mixed bowel habits, IBS-M)、未确定型IBS(IBS unclassified, IBS-U)[3]. IBS病情反复、病程迁延, 严重影响患者的工作和生活.IBS的病理生理机制复杂, 且尚未被完全阐明, 可能与内脏超敏反应、胃肠动力紊乱、脑肠互动异常、肠道微生物改变、免疫失调等有关[4]. 值得注意的是, IBS存在明显的性别差异, 男女患病比约为1:2, 且女性容易表现为IBS-C, 而男性容易表现为IBS-D[5,6]. 这强烈提示雌激素等性激素可能与IBS有关. 此外, 已有大量研究证实肠道菌群失调与IBS关系密切[7]. 雌激素与肠道菌群相互作用已在相关研究领域受到广泛关注. 本文对雌激素和肠道菌群相互作用参与IBS的相关研究进展进行述评, 以期为今后更好地治疗IBS提供新思路.

## 1 雌激素及雌激素受体

1.1 雌激素 雌激素系一种类固醇激素, 主要由卵巢、胎盘和肾上腺皮质产生, 小部分由大脑、皮肤生成[8], 亦可在外周组织如脂肪、肝脏中转换合成, 是人类和其它动物体内最重要的激素之一. 年龄、性别和健康状况都是决定人体雌激素水平的关键因素[9]. 男性体内雌激素的产生主要依赖于性腺外靶器官组织[10].

人体中以天然雌激素形式存在的主要是雌酮(estrone, E1)、雌二醇(estradiol, E2)、雌三醇(estriol, E3)及部分结合雌激素[11]. 其中E2发挥主要生物学效应. E2主要由卵巢和胎盘产生, 小部分可由肾上腺和男性睾丸生成, 被认为是生物学代谢活性最强的雌激素[12].

雌激素可通过与不同受体结合, 经自分泌或旁分泌机制发挥不同生物学效应, 对人体健康产生有利或有害的双重影响[12,13]. 雌激素除了可以调节生殖系统功能外, 对内分泌系统、心血管系统、骨骼生长发育系统、神经系统及胃肠系统都发挥重要调节作用[12,14].

1.2 雌激素受体 雌激素受体(estrogen receptor, ER)存在于细胞膜、细胞核、细胞质和线粒体中[12]. ER有三种亚型, 分别是核雌激素受体α(estrogen receptor α, ERα)、核雌激素受体β(estrogen receptorβ, ERβ)和膜受体G蛋白偶联雌激素受体1(G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1)又称GPR30. ERα、ERβ结构相似但组织分布不完全相同, ERα主要在女性生殖系统中表达, 而ER β 在各种不同类型的组织和细胞中均有表达, 虽然二者均存在于胃肠道上皮细胞、血管内皮和免疫细胞中, 但在女性体内的表达高于男性[13,15]. GPR30属于具有高亲和力、最敏感的单一结合位点雌激素受体, 可与各种类型的雌激素结合. 雌激素通过与ERs结合发挥其生物学效应[16], 对机体生殖系统、中枢神经系统、肝脏、肠和认知和新陈代谢等生理活动进行调节[17,18]. 雌激素与ERα和ERβ结合发挥长期、缓慢的经典基因组效应[19,20]; 而与GPR30结合后激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、Src激酶和G蛋白等成分经第二信使系统引发快速的非基因组效应[21,22].

雌激素在不同部位或不同状态下发挥不同作用, 可能与这些部位ERα、ERβ和GPR30表达水平及雌激素浓度不同, 或与不同状态下雌激素作用平衡方式改变有关.

## 2 雌激素及其受体与IBS的关系

2.1 IBS的性别差异 研究发现, IBS女性患病率高于男性[6]. IBS女性患者发病率随年龄增长而稳步下降; 但男性IBS患者发病率则相对稳定; 女性IBS患者更容易出现腹痛、腹胀、便秘, 男性IBS患者则容易表现为腹泻[23]. 此外, 男性与女性IBS患者腹痛的程度和持续时间上存在显著差异[24]. 值得注意的是, 女性在月经周期、育龄期、妊娠期、或绝经期的激素状态与IBS症状严重程度呈现一定相关性[25]. 雌激素除了参与胃肠道运动功能的调节, 还与肠黏膜免疫的激活和内脏感觉异常等IBS病理机制密切相关[26].

2.2 雌激素参与IBS的病理生理机制

2.2.1 脑-肠轴调节异常: 中枢神经系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)形成互动环路, 构成脑-肠轴[27]. 雌激素通过刺激CNS-ANS-ENS

信号传导, 释放神经递质或脑肠肽(5-羟色胺、P物质等)刺激胃肠道引起内脏感觉异常或动力紊乱[28]. 5-羟色胺(hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠间信息传递的重要神经递质, 5-HT水平与IBS肠道敏感性和胃肠功能紊乱密切相关[29]. 李天津等[30]研究发现雌、孕激素可使大鼠5-HT$_3$受体mRNA表达降低, 推测女性IBS患者雌激素等性激素可减少5-HT$_3$受体在胃肠中的表达, 减轻内脏高敏感性和结肠收缩. 此外, 有研究发现[31]卵巢切除术(ovariectomize, OVX)可促进IBS动物模型的脊髓背角P物质表达, 调节迷走神经传入神经元对P物质的反应性, 从而调节痛觉机制. 以上研究表明雌激素可能参与调节5-HT、P物质介导的脑-肠轴功能. 亦有临床证据发现, 雌激素可直接激活位于脑-肠轴的雌激素受体, 致使沿脑-肠轴的外周和中枢敏感化, 影响胃肠运动和内脏敏感[32], 从而参与IBS的发生发展.

2.2.2 内脏敏感性改变: 脑成像显示, 与男性IBS患者相比, 女性IBS患者的杏仁核、蓝斑区等回路的敏感阈值更低. 临床研究发现[33], 经期女性卵巢雌激素水平下降, 出现的胃肠道症状比月经周期的卵泡期、排卵期、黄体期更严重; 且IBS患者在经期的直肠敏感阈值明显低于其它月经期[34]. 有趣的是, 育龄期女性雌激素水平升高可改善IBS症状, 绝经后女性采用雌激素替代疗法反而加重IBS症状, 二者出现截然相反的结果可能与自主神经功能状态有关[35]. Tillisch等人[36]发现, 与男性IBS患者相比, 女性IBS患者表现出交感神经系统激活降低而副交感神经系统激活增强.

Bi等[37]研究发现与野生型(wild type, WT)大鼠相比, 雌性血清素转运蛋白敲除(serotonin reuptake transporter knockout, SERTKO)大鼠存在明显的内脏高敏感性, 粪便颗粒排出量显著增加, 结肠5-HT浓度升高, 5-HT$_1$B、5-HT$_3$A等受体表达水平升高, 提示雌激素可能通过5-HT能系统参与内脏超敏反应(visceral hypersensitivity, VH)和胃肠道动力障碍. 陈瑜等[38]研究发现雌鼠内脏敏感性较雄鼠高, 血清雌激素水平与IBS雌鼠腹外斜肌对结直肠扩张(colorectal distension, CRD)刺激反应成正相关, 且OVX大鼠的内脏敏感性比高雌激素大鼠低, 表明雌激素升高可以增强直肠感觉敏感性. 与之一致的, 有研究发现[39]OVX大鼠应用雌激素替代疗法后对CRD的反应性增加. 有趣的是, 也有研究显示[40]OVX小鼠腹部、下肢表现持续的痛觉亢进状态, 给予外源性雌激素症状得以逆转. 临床和动物实验数据表明雌激素具有诱导痛觉过敏和镇痛反应的双重作用[41].

雌激素可通过外周和中枢神经调节机制改变IBS患者内脏敏感性, 主要是脊髓中枢和自主神经两条通路. 在介导应激、焦虑、疼痛的下丘脑、杏仁核、灰质等脑区皮质存在大量雌激素受体, ERβ mRNA在处理接收痛觉过敏的背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中广泛分布[42]. ERβ是脑胚胎发育主要雌激素受体, 调控DRG浅层的神经元形态和分化, 通过减弱阿片受体作用来调控外周和内脏痛. 雌激素能增加海马区神经元N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA受体)介导的突触电位变化, NMDA受体与躯体和内脏痛有关, 雌激素可增强脊髓背角NMDA受体表达[43]. OVX动物被给予ERα激动剂后增强了对结肠扩张的敏感性, 表明脊髓ERα参与调节内脏感觉[44]. 以上均说明雌激素可通过脊髓中枢通路介导VH. 此外, 研究发现雌激素受体在外周神经广泛分布, 雌激素可能作用于外周运动神经及效应器等区域调控内脏感觉, 以上均表明雌激素很可能通过作用于外周神经传导通路影响IBS发生发展.

2.2.3 胃肠运动功能障碍: 胃肠动力异常是IBS发生的重要病理生理基础. 胃肠运动的调节由肠神经系统、胃肠道Cajal间质细胞(cajal mesenchymal cells, ICC)、平滑肌细胞协调完成. 雌激素或非选择性雌激素受体激动剂17β-雌二醇可抑制CNS区域及胃肠道电压门控钾离子通道, 从而抑制肠道平滑肌收缩延缓胃肠运动[45], 参与IBS的发生发展.

Gonenne等[46]在研究中发现, 给予绝经期女性雌激素、孕激素、雌孕激素联合治疗, 发现相较于加快结肠运动的孕激素, 单独使用雌激素或联合使用雌孕激素, 结肠运动不明显. 提示雌激素可能抑制结肠运动. 有趣的是, 健康绝经后女性, 在短期补充或暂停雌激素时结肠转运未受影响, 提示雌激素对胃肠道运动的调控可能受激素暴露剂量和作用时间的影响.

刘红霞等[47]通过慢性束缚浸水实验诱导小鼠IBS模型, 分别给予不同性激素处理, 发现雌激素组小鼠的结肠肌条收缩程度降低, 一氧化氮(nitric oxide, NO)含量较模型组和雌孕激素组均升高. 提示雌激素可能通过促进NO合成与分泌抑制束缚浸水增加的结肠肌条收缩. 亦有研究发现OVX大鼠给予E2, 大鼠神经元NO合成酶(nitric oxide synthase, NOS)及受体表达均升高[48]. NO通过激活鸟苷酸环化酶生成环状鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, CGMP), 介导平滑肌松弛, 对胃肠道运动起抑制作用[49]. 雌激素可经NO通路调节胃肠道动力.

## 3 肠道菌群

正常人体消化道内寄居着数万亿的微生物, 主要包括细菌、病毒、真核生物等, 这类微生物统称为肠道菌群. 人体中的肠道菌群主要分为四大类: 分别为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门[50]. 肠道菌群参与机体消化吸收、新陈代谢, 影响机体炎症发生与免疫调节,

影响大脑发育和调节情绪, 对宿主发挥着复杂而有益的作用[51]. 肠道菌群易受饮食、感染、应激、抗生素等影响. 菌群的组成变化或功能紊乱被称为肠道菌群失调. 细菌发生易位可改变肠道上皮通透性, 诱发炎症, 引起局部和全身免疫反应[52]. 越来越多的研究发现, 菌群失调与IBS密切相关.

## 4 肠道菌群失调参与IBS的机制

4.1 肠道菌群失调影响内脏敏感性 肠道微生物可能通过神经元信号转导改变内脏敏感性. 临床研究发现[53], IBS患者肠道菌群生物多样性降低, 梭状芽孢杆菌和双歧杆菌属减少, 肠杆菌科和乳酸菌科增多. 然而, 也有报道称IBS患者的粪便与黏膜样本中菌群多样性较低, 表现为拟杆菌门减少, 梭状芽胞杆菌为代表的厚壁菌门增加[54]. 菌属种类与数目变化的不一致, 推测可能与IBS亚型不同有关. IBS患者厚壁菌门/拟杆菌门(Firmicutes:Bacteroidetes, F:B)比例改变, 经益生菌治疗后腹痛、腹胀、内脏疼痛减轻[55]. 动物研究发现[56], 鼠李糖乳杆菌单独或与益生元联合降低应激诱导的大鼠模型内脏敏感性. 无菌小鼠对疼痛敏感性增加, 肠道微生物移植于无菌小鼠可改善此症状; 将IBS患者粪便移植到无菌大鼠会引起VH[57].

4.2 肠道菌群失调影响胃肠动力 肠道菌群可影响肠道的运动功能. 微生物群对结肠运动的调节可能取决于上皮细胞的Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、NOD样受体(NLRs)[58]. 特定细菌如拟杆菌可改变参与平滑肌功能和神经传递基因的表达; 大肠杆菌可溶性因子和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)直接刺激平滑肌增强结肠收缩力[59].

4.3 肠道菌群失调影响肠道屏障功能 肠道黏膜屏障由肠道微生物和宿主免疫细胞调节. 越来越多证据表明, 肠道微生物多样性组成或功能破坏时, 肠道屏障完整性和通透性改变, 引起免疫反应, 参与IBS发生[60]. 肠道细菌代谢产物氢气、短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs)等影响肠道通透性[61].

4.4 肠道菌群失调影响免疫炎症反应 有研究发现[62], IBS患者存在低度肠道黏膜炎症, 感染后IBS患者小肠细菌过度生长, 肠道微生物多样性改变, 引起全身性炎症反应. 感染后IBS患者肠道黏膜活检肥大细胞增多, 肥大细胞通过TLRs表达调节先天免疫, IBS患者TLR-4、TLR-5表达水平较健康人高[63]. 肠道菌群失调可能影响免疫活化促使IBS肠道炎症.

## 5 雌激素与肠道菌群相互作用参与IBS

5.1 肠道菌群影响雌激素参与IBS 雌激素已被证明可以激活中枢和外周神经系统的神经元, 调节内脏痛觉反应[64]. ERα和ERβ能调节感觉神经元活动、参与伤害感受器信号传导调节内脏疼痛反应[65,66], 在IBS诱导的小鼠内脏过敏模型中发挥镇痛作用[67]. Tramullas等[68]研究发现OVX在常规小鼠中诱导VH, 且VH随啮齿动物雌激素水平波动而变化; 但无菌小鼠则不然, 对无菌小鼠行OVX不导致VH. 提示OVX诱导的VH依赖于肠道微生物群驱动. 补充E2可改善OVX诱导的常规小鼠内脏敏感性升高.

未结合的雌激素经肝肠循环进入血液, 与ERα、ERβ结合影响宿主雌激素水平[69]. 肠道微生物群能通过微生物衍生的β-葡萄糖醛酸酶(glucuronidase, GUS)将分泌到胆汁中的结合雌激素重新激活成E1和E2. 肠道微生物群代谢雌激素, 然后通过作用于远端部位的ERα、ERβ引发下游基因激活触发细胞信号联级反应发挥基因组效应[70], 影响VH. 因此, 肠道菌群可能通过影响雌激素水平和雌激素受体表达介导内脏痛觉过敏参与IBS的发生发展.

ERs高度参与胃肠道运动的调节. GPER选择性受体激动剂(G-1)通过增加神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)表达刺激肠肌神经元NO产生, 后者在肠神经系统的神经肌肉接头处发挥抑制性神经递质作用, 影响胃肠道运动[71]. Zielińska和Li等人[67,72]研究发现, E2可通过雌激素受体影响G-1发挥抑制结肠运动的作用. Ravella等人[71]报道ERα表达增加抑制小鼠胃排空速度. 肠道微生物群中的瘤胃球菌、粪便杆菌属分泌GUS酶激活雌激素, 启动ERs, 经膜受体GPR30触发NO作用于nNOS影响胃肠动力, 参与IBS的发生发展.但目前针对ER触发NO的作用机制尚不清楚, 有待进一步研究.

给避水应激(water avoidance stress, WAS)大鼠服用乳杆菌可显著降低其结肠黏膜肥大细胞数量, 但仅能降低雌鼠炎症细胞因子水平[73]. 经反复WAS诱导的结肠微炎症模型大鼠对益生菌治疗反应也不同, 乳酸杆菌可有效治疗雌鼠, 但对雄鼠不起作用[74]. 一项慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)研究发现[75], 雌性CRS组双歧杆菌种、毛螺菌科相对丰度较低, 乳杆菌目相对丰度增加. CRS小鼠经抗生素治疗后痛觉阈值下调. Gao等[76]研究发现抗生素治疗后雌、雄CRS小鼠血清代谢物存在差异. CRS雌鼠与假无菌雌鼠相比, 代谢物中苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成存在差异. 雌鼠血清代谢变化主要涉及牛磺酸和亚牛磺酸以及色氨酸代谢, 其中色氨酸代谢变化最显著. 色氨酸是5-HT的前体, 参与结肠运动与内脏感觉调节. 基于CRS小鼠模型, 提示肠道微生物群影响雌激素引起血清代谢物改变调节痛觉过敏参与IBS. Johnson等[77]研究发现, 雄性和雌性小鼠肠道免疫

表型存在差异, 进行抗生素处理后的微生物消耗仅对雌鼠产生自身免疫抑制, 表现为雌鼠的结肠促炎细胞因子表达水平显著降低.提示肠道菌群可能与雌激素作用影响肠道免疫表型及微生物依赖的促炎反应参与IBS.

5.2 雌激素影响肠道菌群参与IBS 雌激素变化可引起肠道菌群变化, 参与IBS. 临床研究发现[78], 绝经前与绝经后女性相比, 毛螺菌属和嗜胆菌属更为聚集, 革兰氏阴性菌水平升高, 厚壁菌门的代表乳酸杆菌浓度降低, F:B比值升高. 且绝经后女性拟杆菌属的丰度与体内的E1、E2及羟基化雌激素代谢物水平呈负相关[79]. 双侧卵巢切除女性体内梭状芽孢杆菌丰度增加[80]. 提示人体中雌激素水平变化会影响肠道微生物群丰度及组成. 人体雌激素水平变化主要影响梭状芽孢杆菌和瘤胃球菌丰度[81], 有研究发现[82]IBS患者中瘤胃球菌减少且IBS症状严重程度与梭状芽孢杆菌和普氏菌属的富集相关. 富含产乙酸和丙酸的乳杆菌属可刺激肠神经末梢释放5-HT加速结肠运动[58]. 此外, 肠道微生物影响胆汁酸代谢[74]. IBS-D患者红球菌属减少及胆汁酸代谢改变与内脏超敏反应相关[82]. 目前IBS病人中雌激素变化引起肠道菌群变化的直接证据还不多. 推测雌激素很有可能通过调节肠道菌群及其代谢产物参与IBS. 推测是基于以上非IBS患者人群中的发现, 但还缺乏在IBS患者中发现雌激素变化导致肠道菌群变化.

动物研究发现[83-85], 双侧OVX引起小鼠肠道微生物生态失调, 变形杆菌及LPS生物合成降低, 厚壁菌丰度升高, 拟杆菌丰度降低. 在属水平上, 厚壁菌中的瘤胃球菌丰度升高. OVX对SCFAs浓度有显著影响, 可显著降低乙酸(acetic acid, AA)、丙酸(propionic acid, PA)、丁酸(butyric acid, BA)浓度, 其中丁酸盐和丙酸盐是减少肠道炎症并保持肠道屏障完整性的重要代谢产物[86]. 17β-雌二醇可诱导肠道微生物变化, 对雄性及OVX雌鼠补充E2治疗后, 拟杆菌、放线菌、变形菌丰度改变[87], 肠道屏障保护细菌双歧杆菌相对丰度增加, 产生LPS及内毒素的变形杆菌显著减少[88], 肠道通透性降低. 随着OVX给予从低到高的E2剂量, SCFA谱甲酸盐含量随E2升高而降低, 异丁酸含量随E2增加而升高, 其中异丁酸酯作为一种支链脂肪酸可影响肠道运动[89]. 一项ERβ敲除(ERβ KO)小鼠研究发现[90], KO小鼠体内厚壁菌丰度降低, 肠上皮屏障完整性下降. Menon等[91]的研究亦发现随着小鼠ERβ状态的不同, 变形杆菌门、拟杆菌门、厚壁菌门及乳酸杆菌会发生不同程度改变. Chen等人[88]研究发现对大鼠长期使用共轭雌激素可对肠道GUS活性产生抑制作用, GUS活性降低与乳酸菌、链球菌丰度降低及红球菌科丰度增加显著相关, 雌激素通过肠肝循环直接影响肠道微生物的细菌代谢水平[92]. 一项母婴分离(maternal separation, MS)模型研究发现[93]螺旋菌属及布劳特氏菌属仅在雌鼠中减少. Park等人[94]研究发现MS雌鼠链球菌、粘螺旋菌丰度降低, 孢子菌属相对丰度增加, 雌鼠的结肠运动情况与雄鼠不同. MS提高了雌性大鼠的IL-1β水平和犬尿氨酸/色氨酸(KYN/TRP)比值. 提示雌激素很有可能通过影响肠道微生物群组成及丰度影响炎症反应和TRP-KYN代谢途径影响肠道通透性及内脏敏感性参与IBS. 以上证据均提示雌激素很有可能通过影响肠道微生物群参与IBS, 但具体发病机制还有待进一步研究. 一项结合产前LPS注射、产后MS及给予慢性轻度应激的早期多因素生活逆境动物研究[95]发现, 早期逆境模型雄鼠和雌鼠表现出不同的肠道微生物群组成, 雌鼠乳酸杆菌属和粘螺菌属相对丰度显著降低且雌鼠内脏敏感性低于雄鼠. 进一步研究发现, 多重逆境应激差异影响小鼠内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)基因表达, 表现为雌性基因表达上调和雄性基因表达下调. 提示雌激素可能与肠道菌群相互作用影响mPFC基因表达调节内脏敏感性参与IBS.

此外, 植物雌激素作为具有雌激素或抗雌激素活性的天然物质, 亦可影响肠道微生物多样性[96]. 多酚类可抑制幽门螺杆菌和葡萄球菌等致病菌影响肠道微生物群的多样性[97], 绝经后妇女食用大豆异黄酮等植物雌激素可增加有益革兰氏阳性菌双歧杆菌浓度改变绝经后妇女粪便细菌群落组成及结构, 抑制梭状芽孢杆菌生长[98].

ERβ是结肠中最丰富的雌激素受体, 雌激素与ERβ结合可直接调节细菌的新陈代谢. 厚壁菌属如粪杆菌、乳球菌与结肠转运相关, 厚壁菌的一些成员可促进脂滴形成, 拟杆菌参与结肠动力改变, 它们可能是通过肠上皮细胞的TLRs等发挥作用的. 毛螺菌属可产生大量SCFAs调节机体免疫和炎症反应[58]. ERβ可上调紧密连接蛋白和粘附分子表达, 调节上皮通透性. 拟杆菌丰度增加与肠道通透性及结肠促炎状态增强相关[99]. 雌激素通过与细胞核中ER配体结合介导基因组效应, 引起基因组构象改变[100]. 雌激素通过肠-脑-微生物轴作用于中枢和外周传导通路影响肠屏障通透性及免疫系统参与IBS[100].

此外, 雌激素可通过影响细菌代谢及致病菌的毒性, 改变肠道微生物群组成及代谢, 丁酸盐可抑制肠上皮细胞NF-κB激活, 诱导免疫细胞活化, 减缓炎症[101]. 17β-雌二醇影响树突状细胞的转化以产生IL-12和IFN-γ, 反过来激活促炎细胞因子, 由此产生的促炎环境改变肠道通透性, 导致肠道微生物群迁移到固有层中, 进一步加重炎症[102]. IBS存在持续的低度黏膜生理炎症.革兰氏阴性菌产生LPS通过肠壁转移到血液中, 引起长期低水平炎症. E2上调肠道保护酶碱性磷酸酶, 通过调节炎症通路

和降低病原菌的浓度减少LPS诱导的促炎信号发挥作用参与调节IBS肠道炎症微环境[83].

## 6 总结与展望

近年来在不同的疾病中雌激素与肠道菌群相互作用引起了人们的广泛关注, 二者存在密切且复杂的相互作用机制, 并与IBS发生存在潜在联系. 有证据表明性别差异对人类微生物群有显著影响, 随后便引入了"微性别组"概念. 目前在临床研究中, 多是对绝经后女性提供雌激素替代疗法, 观察外源性雌激素与肠道微生物群的关系. 雌激素与肠道菌群相互作用参与IBS的直接证据还比较少. 大部分肠道微生物群组成的性别差异主要在动物研究中观察到.在动物实验中, 二者关系的研究主要集中在雌激素如何影响肠道微生物群的丰度、组成、代谢产物以及肠道微生物群改变如何影响雌激素水平, 进而驱动低雌激素或高雌激素疾病.研究的动物模型包括OVX模型、ERβ KO模型等通过改变雌激素水平或影响雌激素受体观察肠道微生物菌群变化. 均强烈提示雌激素与肠道菌群相互作用参与IBS.

肠道菌群可提供SCFAs和其它代谢物充当信号分子或代谢反应的底物, 雌激素可通过肠道微生物群产生的GUS将分泌到胆汁中的结合雌激素再激活, 重新与肠道上皮细胞或和其它组织中与不同类型的ERs结合发挥下游效应. ERs在大量组织及中枢和外周部位均有表达, 雌激素又可在肠道微生物协同下, 与ER结合通过肠-脑-微生物轴影响中枢、外周系统, 调节肠道内脏敏感性、肠动力、免疫及炎症反应等参与IBS.

但我们也应注意到目前雌激素与肠道菌群关系的大部分研究都集中在实验动物中, 啮齿动物的微生物群在属水平上存在显著差异, 肠道菌群组成的性别差异也取决于所研究的物种和菌株. 研究的结果可能与所选动物品系遗传背景、造模模型、雌激素应用剂量等有关, 并且还存在许多混杂因素. 同一物种的微生物可能产生不同的代谢物, 因此, 与性激素的相互作用亦不同. 目前存在的问题是动物肠道菌群存在性别差异, 甚至同一动物的不同种群菌群组成亦不同.将动物研究结果直接用于人体可能还需要更严谨、更细化的设计. 此外, 研究发现男性和女性结肠ERs表达有差异, 且IBS不同亚型之间结肠黏膜固有层肥大细胞中GPER表达不同, 启动的膜通路不同, 雌激素不同受体之间存在相互干扰的可能性. 此外, 肠道不同的菌株对ERs的敏感性不同. 目前的研究还没有针对IBS某一特定亚型或肠道微生物某一特定菌株进行研究, 在未来可以对雌激素与特定菌株和特定IBS亚型进行更细致的研究.

值得注意的是, OVX后单独进行E2处理也并不能完全模仿卵巢完整大鼠的肠道微生物群落特征. 因此, 谨慎的做法是研究更广泛的E2剂量, 联合激素疗法, 替代给药途径以及设计未来实验时间表参数的变化, 以更好地了解最佳激素治疗方案. 未来的研究还可以在母婴分离或避水应激等IBS模型背景下, 对动物行OVX后给予不同剂量雌激素或联合激素疗法等观察对其肠道菌群的影响.此外, ERβ在人和小鼠结肠上皮中均有表达, 使用ERβ敲除雌性小鼠的研究表明, ERβ以饮食特异性的方式影响肠道微生物群. 未来的研究可以探索肠道ERβ敲除是否会影响肠道微生物菌群代谢物SCFAs参与功能性肠道疾病如IBS. ERα对肠道微生物群的影响尚未得到直接研究, 未来可以更多探索ERα是否影响肠道微生物群及如何参与IBS. 除此之外, 肠道微生物群中GUS和雌激素之间存在一个双向调节系统来维持体内雌激素的稳态. 为了确定这种相互作用, 仍然需要做大量的工作.

同时, 我们也可以关注植物雌激素和雌激素与肠道菌群作用在人体中发挥作用的机制, 一些天然雌激素如植物雌激素及某些膳食雌激素我们仍不知道其如何改变肠道微生物以实现正常的代谢表型, 亦或肠道细菌产生的雌激素代谢物如何作为ER配体介导代谢功能. 微生物群可能代谢内源性或膳食中的雌激素是以不通过ERα、ERβ膜受体的方式还是通过产生新的ER配体介导, 我们在将来研究时可以将其作为一个着眼点, 应注意将植物雌激素、雌激素与肠道菌群相互作用的关系进行区分. 关注雌激素与肠道菌群相互作用的机制研究有助于为临床IBS治疗提供新靶点, 还需要我们更深入的探索和挖掘.

## 7 参考文献


1 Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care* 2017; 44: 655-671 [PMID: 29132527 DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.009]

2 Polster AV, Palsson OS, Törnblom H, Öhman L, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Subgroups of IBS patients are characterized by specific, reproducible profiles of GI and non-GI symptoms and report differences in healthcare utilization: A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13483 [PMID: 30393924 DOI: 10.1111/nmo.13483]

3 Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 151-163 [PMID: 28274109 DOI: 10.5056/jnm16214]

4 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]

5 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]

6 Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-917 [PMID: 32702295 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X]

7 戴莉莉, 姜正艳, 孙志广. 肠易激综合征与肠道菌群的相关研究进展. 中国临床研究 2021; 34: 1261-1264 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.09.025]
8 Piriu G, Torac E, Gaman LE, Iosif L, Tivig IC, Delia C, Gilca M, Stoian I, Atanasiu V. Clozapine and risperidone influence on cortisol and estradiol levels in male patients with schizophrenia. *J Med Life* 2015; 8: 548-551 [PMID: 26664488]
9 García-Barrado MJ, Blanco EJ, Catalano-Iniesta L, Sanchez-Robledo V, Iglesias-Osma MC, Carretero-Hernández M, Rodríguez-Cobos J, Burks DJ, Carretero J. Relevance of pituitary aromatase and estradiol on the maintenance of the population of prolactin-positive cells in male mice. *Steroids* 2016; 111: 121-126 [PMID: 27046736 DOI: 10.1016/j.steroids.2016.03.020]
10 Hess RA, Cooke PS. Estrogen in the male: a historical perspective. *Biol Reprod* 2018; 99: 27-44 [PMID: 29438493 DOI: 10.1093/biolre/ioy043]
11 Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med* 2006; 27: 299-402 [PMID: 16914190 DOI: 10.1016/j.mam.2006.07.001]
12 Patel S, Homaei A, Raju AB, Meher BR. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomed Pharmacother* 2018; 102: 403-411 [PMID: 29573619 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.078]
13 Nilsson S, Gustafsson JÅ. Estrogen receptors: therapies targeted to receptor subtypes. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 44-55 [PMID: 21124311 DOI: 10.1038/clpt.2010.226]
14 Nie X, Xie R, Tuo B. Effects of Estrogen on the Gastrointestinal Tract. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 583-596 [PMID: 29387989 DOI: 10.1007/s10620-018-4939-1]
15 Armstrong CM, Allred KF, Weeks BR, Chapkin RS, Allred CD. Estradiol Has Differential Effects on Acute Colonic Inflammation in the Presence and Absence of Estrogen Receptor β Expression. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1977-1984 [PMID: 28573506 DOI: 10.1007/s10620-017-4631-x]
16 Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1491-1504 [PMID: 22648069 DOI: 10.1007/s00204-012-0868-5]
17 庄云英, 张海燕, 曾清芳. 雌激素及其受体在胃肠道疾病中的作用. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 816-818 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.06.031]
18 Sharma G, Prossnitz ER. G-Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) and Sex-Specific Metabolic Homeostasis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1043: 427-453 [PMID: 29224106 DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_20]
19 Hogan AM, Kennelly R, Collins D, Baird AW, Winter DC. Oestrogen inhibits human colonic motility by a non-genomic cell membrane receptor-dependent mechanism. *Br J Surg* 2009; 96: 817-822 [PMID: 19405165 DOI: 10.1002/bjs.6612]
20 Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, Tujague M, Ström A, Treuter E, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 2007; 87: 905-931 [PMID: 17615392 DOI: 10.1152/physrev.00026.2006]
21 Thomas RS, Sarwar N, Phoenix F, Coombes RC, Ali S. Phosphorylation at serines 104 and 106 by Erk1/2 MAPK is important for estrogen receptor-alpha activity. *J Mol Endocrinol* 2008; 40: 173-184 [PMID: 18372406 DOI: 10.1677/JME-07-0165]
22 Wei A, Shen B, Williams LA, Bhargav D, Yan F, Chong BH, Diwan AD. Expression and functional roles of estrogen receptor GPR30 in human intervertebral disc. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 158: 46-55 [PMID: 26815911 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.012]
23 Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 738-755 [PMID: 20662786 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04409.x]
24 Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 702-707 [PMID: 22382707 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328351b2c2]
25 Heitkemper MM, Chang L. Do fluctuations in ovarian hormones affect gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome? *Gend Med* 2009; 6 Suppl 2: 152-167 [PMID: 19406367 DOI: 10.1016/j.genm.2009.03.004]
26 Larauche M, Mulak A, Taché Y. Stress and visceral pain: from animal models to clinical therapies. *Exp Neurol* 2012; 233: 49-67 [PMID: 21575632 DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.04.020]
27 Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol* 2014; 592: 2967-2980 [PMID: 24665101 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.270892]
28 江苏敏, 赵艳钧, 李媛媛, 杨勤. 基于脑肠轴论治肠易激综合征的中西医临床研究进展. 世界中医药 2020; 15: 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.21.030]
29 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]
30 李天津, 余保平, 徐龙. 卵巢激素对大鼠结肠组织5-羟色胺受体3的影响. 中国药理学通报 2004; 20: 4 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-1978.2004.03.022 ]
31 郑鋆, 吴盛迪, 沈锡中. 肠道微生态在肠易激综合征及其相关精神心理障碍中的作用与研究进展. 中华消化杂志 2016; 36: 214-216 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.03.019 ]
32 Jiang Y, Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Travagli RA. Role of estrogen and stress on the brain-gut axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 317: G203-G209 [PMID: 31241977 DOI: 10.1152/ajpgi.00144.2019]
33 Mulak A, Taché Y. Sex difference in irritable bowel syndrome: do gonadal hormones play a role? *Gastroenterol Pol* 2010; 17: 89-97 [PMID: 25435761]
34 Houghton LA, Lea R, Jackson N, Whorwell PJ. The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* 2002; 50: 471-474 [PMID: 11889064 DOI: 10.1136/gut.50.4.471]
35 张君佩, 陈胜良. 迷走传入神经功能状态决定雌激素水平对IBS症状的影响. 临床消化病杂志 2009; 21: 376-378 [DOI: 10.3870/j.issn.1005-541X.2009.06.025]
36 Tillisch K, Mayer EA, Labus JS, Stains J, Chang L, Naliboff BD. Sex specific alterations in autonomic function among patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005; 54: 1396-1401 [PMID: 15923667 DOI: 10.1136/gut.2004.058685]
37 Bi Z, Zhang S, Meng Y, Feng Y, Wang Y, Wang E, Pan X, Zhu R, Fan H, Pang S, Zhu L, Yuan J. Female serotonin transporter-knockout rat: A potential model of irritable bowel syndrome. *FASEB J* 2021; 35: e21701 [PMID: 34143529 DOI: 10.1096/fj.202000007RRR]
38 陈瑜. 雌激素在IBS模型大鼠慢性内脏痛觉敏化中的作用及其机制的研究. 福建医科大学, 2009
39 Ji Y, Bai G, Cao DY, Traub RJ. Estradiol modulates visceral hyperalgesia by increasing thoracolumbar spinal GluN2B subunit activity in female rats. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 775-786 [PMID: 25810326 DOI: 10.1111/nmo.12549]
40 Sanoja R, Cervero F. Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain* 2008; 12: 573-581 [PMID: 17959401 DOI: 10.1016/j.ejpain.2007.09.003]
41 Levin ER. Membrane oestrogen receptor alpha signalling to cell functions. *J Physiol* 2009; 587: 5019-5023 [PMID: 19687123 DOI: 10.1113/jphysiol.2009.177097]
42 Ito A, Takeda M, Furue H, Shibata K, Hori M, Sagai H, Sakurada

T, Yoshimura M. Administration of estrogen shortly after ovariectomy mimics the anti-nociceptive action and change in 5-HT1A-like receptor expression induced by calcitonin in ovariectomized rats. *Bone* 2004; 35: 697-703 [PMID: 15336606 DOI: 10.1016/j.bone.2004.04.012]
43 Tang B, Ji Y, Traub RJ. Estrogen alters spinal NMDA receptor activity via a PKA signaling pathway in a visceral pain model in the rat. *Pain* 2008; 137: 540-549 [PMID: 18068901 DOI: 10.1016/j.pain.2007.10.017]
44 Cao DY, Bai G, Ji Y, Traub RJ. Epigenetic upregulation of metabotropic glutamate receptor 2 in the spinal cord attenuates oestrogen-induced visceral hypersensitivity. *Gut* 2015; 64: 1913-1920 [PMID: 25378524 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307748]
45 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]
46 Gonenne J, Esfandyari T, Camilleri M, Burton DD, Stephens DA, Baxter KL, Zinsmeister AR, Bharucha AE. Effect of female sex hormone supplementation and withdrawal on gastrointestinal and colonic transit in postmenopausal women. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 911-918 [PMID: 16961694 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00808.x]
47 刘红霞, 潘虹, 施真, 王华. 雌孕激素通过调节一氧化氮影响束缚应激小鼠结肠动力. 现代生物医学进展 2013; 13: 854-857 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.05.033]
48 Wang Y, Xing T, Huang L, Song G, Sun X, Zhong L, Fan J, Yan D, Zhou C, Cui F, Yu F, Chen J, Yu Y, Li C, Tang H, Peng Z, Wang X. Period 1 and estrogen receptor-beta are downregulated in Chinese colon cancers. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8178-8188 [PMID: 26339386]
49 Zhong W, Lu X, Shi H, Zhao G, Song Y, Wang Y, Zhang J, Jin Y, Wang S. Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 660-672 [PMID: 29210899 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000961]
50 Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016; 535: 85-93 [PMID: 27383983 DOI: 10.1038/nature18849]
51 Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; 27: 28-35 [PMID: 31789724 DOI: doi: '10.1097/MED.0000000000000523]
52 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]
53 Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108 [PMID: 30940523 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049]
54 Duan R, Zhu S, Wang B, Duan L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00012 [PMID: 30829919 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000012]
55 Pusceddu MM, Gareau MG. Visceral pain: gut microbiota, a new hope? *J Biomed Sci* 2018; 25: 73 [PMID: 30309367 DOI: 10.1186/s12929-018-0476-7]
56 McVey Neufeld KA, Strain CR, Pusceddu MM, Waworuntu RV, Manurung S, Gross G, M Moloney G, Hoban AE, Murphy K, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF, O'Mahony SM. Lactobacillus rhamnosus GG soluble mediators ameliorate early life stress-induced visceral hypersensitivity and changes in spinal cord gene expression. *Neuronal Signal* 2020; 4: NS20200007 [PMID: 33343931 DOI: 10.1042/NS20200007]
57 O' Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain. *Pain* 2017; 158 Suppl 1: S19-S28 [PMID: 27918315 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000779]
58 Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2219-2241 [PMID: 26900286 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2219]
59 Ammoscato F, Scirocco A, Altomare A, Matarrese P, Petitta C, Ascione B, Caronna R, Guarino M, Marignani M, Cicala M, Chirletti P, Malorni W, Severi C. Lactobacillus rhamnosus protects human colonic muscle from pathogen lipopolysaccharide-induced damage. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 984-e777 [PMID: 24118564 DOI: 10.1111/nmo.12232]
60 Okumura R, Takeda K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. *Inflamm Regen* 2018; 38: 5 [PMID: 29619131 DOI: 10.1186/s41232-018-0063-z]
61 Kayama H, Takeda K. Manipulation of epithelial integrity and mucosal immunity by host and microbiota-derived metabolites. *Eur J Immunol* 2020; 50: 921-931 [PMID: 32511746 DOI: 10.1002/eji.201948478]
62 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]
63 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]
64 Sun LH, Zhang WX, Xu Q, Wu H, Jiao CC, Chen XZ. Estrogen modulation of visceral pain. *J Zhejiang Univ Sci B* 2019; 20: 628-636 [PMID: 31273960 DOI: 10.1631/jzus.B1800582]
65 Chen Q, Zhang W, Sadana N, Chen X. Estrogen receptors in pain modulation: cellular signaling. *Biol Sex Differ* 2021; 12: 22 [PMID: 33568220 DOI: 10.1186/s13293-021-00364-5]
66 Meleine M, Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6725-6743 [PMID: 24944465 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6725]
67 Zielińska M, Fichna J, Bashashati M, Habibi S, Sibaev A, Timmermans JP, Storr M. G protein-coupled estrogen receptor and estrogen receptor ligands regulate colonic motility and visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 28191706 DOI: 10.1111/nmo.13025]
68 Tramullas M, Collins JM, Fitzgerald P, Dinan TG, O' Mahony SM, Cryan JF. Estrous cycle and ovariectomy-induced changes in visceral pain are microbiota-dependent. *iScience* 2021; 24: 102850 [PMID: 34381975 DOI: 10.1016/j.isci.2021.102850]
69 Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X, Mani S, Redinbo MR. Gut microbial β-glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem* 2019; 294: 18586-18599 [PMID: 31636122 DOI: 10.1074/jbc.RA119.010950]
70 Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas* 2017; 103: 45-53 [PMID: 28778332 DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025]
71 Ravella K, Al-Hendy A, Sharan C, Hale AB, Channon KM, Srinivasan S, Gangula PR. Chronic estrogen deficiency causes gastroparesis by altering neuronal nitric oxide synthase function. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1507-1515 [PMID: 23504347 DOI: 10.1007/s10620-013-2610-4]
72 Li Y, Xu J, Jiang F, Jiang Z, Liu C, Li L, Luo Y, Lu R, Mu Y, Liu Y, Xue B. G protein-coupled estrogen receptor is involved in modulating colonic motor function via nitric oxide release in C57BL/6 female mice. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 432-442 [PMID: 26661936 DOI: 10.1111/nmo.12743]

73 Lee JY, Kim N, Nam RH, Sohn SH, Lee SM, Choi D, Yoon H, Kim YS, Lee HS, Lee DH. Probiotics reduce repeated water avoidance stress-induced colonic microinflammation in Wistar rats in a sex-specific manner. *PLoS One* 2017; 12: e0188992 [PMID: 29244820 DOI: 10.1371/journal.pone.0188992]

74 Lee SM, Kim N, Yoon H, Kim YS, Choi SI, Park JH, Lee DH. Compositional and Functional Changes in the Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Gut Liver* 2021; 15: 253-261 [PMID: 32457278 DOI: 10.5009/gnl19379]

75 Xu X, Zhan G, Chen R, Wang D, Guan S, Xu H. Gut microbiota and its role in stress-induced hyperalgesia: Gender-specific responses linked to different changes in serum metabolites. *Pharmacol Res* 2022; 177: 106129 [PMID: 35151859 DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106129]

76 Gao H, Shu Q, Chen J, Fan K, Xu P, Zhou Q, Li C, Zheng H. Antibiotic Exposure Has Sex-Dependent Effects on the Gut Microbiota and Metabolism of Short-Chain Fatty Acids and Amino Acids in Mice. *mSystems* 2019; 4 [PMID: 31164448 DOI: 10.1128/mSystems.00048-19]

77 Johnson BM, Gaudreau MC, Gudi R, Brown R, Gilkeson G, Vasu C. Gut microbiota differently contributes to intestinal immune phenotype and systemic autoimmune progression in female and male lupus-prone mice. *J Autoimmun* 2020; 108: 102420 [PMID: 32019684 DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102420]

78 Santos-Marcos JA, Rangel-Zuñiga OA, Jimenez-Lucena R, Quintana-Navarro GM, Garcia-Carpintero S, Malagon MM, Landa BB, Tena-Sempere M, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Camargo A. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas* 2018; 116: 43-53 [PMID: 30244778 DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.07.008]

79 Fuhrman BJ, Feigelson HS, Flores R, Gail MH, Xu X, Ravel J, Goedert JJ. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4632-4640 [PMID: 25211668 DOI: 10.1210/jc.2014-2222]

80 Sinha T, Vich Vila A, Garmaeva S, Jankipersadsing SA, Imhann F, Collij V, Bonder MJ, Jiang X, Gurry T, Alm EJ, D'Amato M, Weersma RK, Scherjon S, Wijmenga C, Fu J, Kurilshikov A, Zhernakova A. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex-specific resistome profiles. *Gut Microbes* 2019; 10: 358-366 [PMID: 30373468 DOI: 10.1080/19490976.2018.1528822]

81 Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, Gajer P, Ravel J, Goedert JJ. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med* 2012; 10: 253 [PMID: 23259758 DOI: 10.1186/1479-5876-10-253]

82 Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7153-7172 [PMID: 33362374 DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7153]

83 Kaliannan K, Robertson RC, Murphy K, Stanton C, Kang C, Wang B, Hao L, Bhan AK, Kang JX. Estrogen-mediated gut microbiome alterations influence sexual dimorphism in metabolic syndrome in mice. *Microbiome* 2018; 6: 205 [PMID: 30424806 DOI: 10.1186/s40168-018-0587-0]

84 Org E, Mehrabian M, Parks BW, Shipkova P, Liu X, Drake TA, Lusis AJ. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice. *Gut Microbes* 2016; 7: 313-322 [PMID: 27355107 DOI: 10.1080/19490976.2016.1203502]

85 Zeibich L, Koebele SV, Bernaud VE, Ilhan ZE, Dirks B, Northup-Smith SN, Neeley R, Maldonado J, Nirmalkar K, Files JA, Mayer AP, Bimonte-Nelson HA, Krajmalnik-Brown R. Surgical Menopause and Estrogen Therapy Modulate the Gut Microbiota, Obesity Markers, and Spatial Memory in Rats. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 702628 [PMID: 34660336 DOI: 10.3389/fcimb.2021.702628]

86 Liu L, Fu Q, Li T, Shao K, Zhu X, Cong Y, Zhao X. Gut microbiota and butyrate contribute to nonalcoholic fatty liver disease in premenopause due to estrogen deficiency. *PLoS One* 2022; 17: e0262855 [PMID: 35108315 DOI: 10.1371/journal.pone.0262855]

87 Acharya KD, Gao X, Bless EP, Chen J, Tetel MJ. Estradiol and high fat diet associate with changes in gut microbiota in female ob/ob mice. *Sci Rep* 2019; 9: 20192 [PMID: 31882890 DOI: 10.1038/s41598-019-56723-1]

88 Chen KLA, Liu X, Zhao YC, Hieronymi K, Rossi G, Auvil LS, Welge M, Bushell C, Smith RL, Carlson KE, Kim SH, Katzenellenbogen JA, Miller MJ, Madak-Erdogan Z. Long-Term Administration of Conjugated Estrogen and Bazedoxifene Decreased Murine Fecal β-Glucuronidase Activity Without Impacting Overall Microbiome Community. *Sci Rep* 2018; 8: 8166 [PMID: 29802368 DOI: 10.1038/s41598-018-26506-1]

89 Van Treuren W, Dodd D. Microbial Contribution to the Human Metabolome: Implications for Health and Disease. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 345-369 [PMID: 31622559 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043559]

90 Ibrahim A, Hugerth LW, Hases L, Saxena A, Seifert M, Thomas Q, Gustafsson JÅ, Engstrand L, Williams C. Colitis-induced colorectal cancer and intestinal epithelial estrogen receptor beta impact gut microbiota diversity. *Int J Cancer* 2019; 144: 3086-3098 [PMID: 30515752 DOI: 10.1002/ijc.32037]

91 Menon R, Watson SE, Thomas LN, Allred CD, Dabney A, Azcarate-Peril MA, Sturino JM. Diet complexity and estrogen receptor β status affect the composition of the murine intestinal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 5763-5773 [PMID: 23872567 DOI: 10.1128/AEM.01182-13]

92 Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ERα) and beta (ERβ): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids* 2014; 90: 13-29 [PMID: 24971815 DOI: 10.1016/j.steroids.2014.06.012]

93 Murakami T, Kamada K, Mizushima K, Higashimura Y, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Naito Y, Itoh Y. Changes in Intestinal Motility and Gut Microbiota Composition in a Rat Stress Model. *Digestion* 2017; 95: 55-60 [PMID: 28052282 DOI: 10.1159/000452364]

94 Park HJ, Kim SA, Kang WS, Kim JW. Early-Life Stress Modulates Gut Microbiota and Peripheral and Central Inflammation in a Sex-Dependent Manner. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33672958 DOI: 10.3390/ijms22041899]

95 Rincel M, Aubert P, Chevalier J, Grohard PA, Basso L, Monchaux de Oliveira C, Helbling JC, Lévy É, Chevalier G, Leboyer M, Eberl G, Layé S, Capuron L, Vergnolle N, Neunlist M, Boudin H, Lepage P, Darnaudéry M. Multi-hit early life adversity affects gut microbiota, brain and behavior in a sex-dependent manner. *Brain Behav Immun* 2019; 80: 179-192 [PMID: 30872090 DOI: 10.1016/j.bbi.2019.03.006]

96 Kolátorová L, Lapčík O, Stárka L. Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiol Res* 2018; 67: S401-S408 [PMID: 30484667 DOI: 10.33549/physiolres.934022]

97 Hussain T, Murtaza G, Kalhoro DH, Kalhoro MS, Metwally E, Chughtai MI, Mazhar MU, Khan SA. Relationship between gut microbiota and host-metabolism: Emphasis on hormones related to reproductive function. *Anim Nutr* 2021; 7: 1-10 [PMID: 33997325 DOI: 10.1016/j.aninu.2020.11.005]

98 Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 752-755 [PMID: 27553057 DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.001]

99 Coretti L, Cristiano C, Florio E, Scala G, Lama A, Keller S, Cuomo M, Russo R, Pero R, Paciello O, Mattace Raso G, Meli R, Cocozza S, Calignano A, Chiariotti L, Lembo F. Sex-related alterations of gut microbiota composition in the BTBR mouse model of autism spectrum disorder. *Sci Rep* 2017; 7: 45356 [PMID: 28349974 DOI:

10.1038/srep45356]
100 Yoon K, Kim N. Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 314-325 [PMID: 33762473 DOI: 10.5056/jnm20208]
101 Parida S, Sharma D. The Microbiome-Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells* 2019; 8 [PMID: 31847455 DOI: 10.3390/cells8121642]
102 Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol* 2015; 159: 154-162 [PMID: 25956531 DOI: 10.1016/j.clim.2015.04.016]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

## 书讯

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年6月28日; 30(12): 521-528

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i12.521

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对IL-4/IL-13/STAT6信号通路影响

马柏英, 傅旭堂, 陈芃芃, 李 肃

**马柏英, 傅旭堂, 陈芃芃,** 磐安县人民医院外科 浙江省金华市 322300

**李肃,** 杭州市第一人民医院皮肤科 浙江省杭州市 310003

马柏英, 本科, 副主任护师, 研究方向为医院感染管理.

**作者贡献分布:** 马柏英负责项目立意设计主导实施和文章撰写; 傅旭堂、陈芃芃负责资料器材准备, 协助研究项目; 李肃提供意见建议.

**通讯作者:** 李肃, 本科, 副主任医师, 310003, 浙江省杭州市上城区浣纱路261, 号杭州市第一人民医院, rongxian297495@163.com

**收稿日期:** 2022-01-10
**修回日期:** 2022-03-27
**接受日期:** 2022-05-03
**在线出版日期:** 2022-06-28

## Local infrared radiation combined with skin regenerative medical technology for treatment of incision infection after open gastrointestinal surgery: Efficacy and influence on IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway

Bo-Ying Ma, Xu-Tang Fu, Peng-Peng Chen, Su Li

**Bo-Ying Ma, Xu-Tang Fu, Peng-Peng Chen,** Department of Surgery, Pan'an County People's Hospital, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

**Su Li,** Department of Dermatology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Su Li, Undergraduate, Deputy Chief Physician, Hangzhou First People's Hospital, No. 261 Huansha Road, Shangcheng District, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China. rongxian297495@163.com

**Received:** 2022-01-10
**Revised:** 2022-03-27
**Accepted:** 2022-05-03
**Published online:** 2022-06-28

## Abstract

### BACKGROUND

Incision infection is a common complication of open gastrointestinal surgery and an urgent clinical problem to be solved. Infrared local irradiation combined with skin regeneration medical technology can improve the local blood circulation of the incision, reduce the effect of painful chemical mediators, inhibit excessive inflammation of the incision, and alleviate local inflammation by accelerating the absorption of exudate.

### AIM

To investigate the efficacy of local infrared irradiation combined with skin regenerative medical technology in the treatment of wound infection after open gastrointestinal surgery and the influence on the interleukin-4 (IL-4)/interleukin-13 (IL-13)/activator of transcription 6 (STAT6) pathway.

### METHODS

According to the 1:1 trial design principle and the computerized random number table method, 66 patients with incisional infection after open gastrointestinal surgery admitted to our hospital from March 2019 to June 2021 were randomly divided into a control group and an experimental group for prospective research, with 33 cases in each group. Both groups were treated with antibacterial drugs. On this basis, the control group was given skin regenerative medical technology, and the experimental group was given infrared local irradiation combined with skin regenerative medical technology. Clinical efficacy, inflammation indicators [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), white blood cells (WBC), and tumor necrosis factor-α (TNF-α)], *IL-4* mRNA, *IL-13* mRNA, *STAT6* mRNA, number of dressing changes, time to relief of redness, swelling, and pain, time for pathogen culture to

turn negative, length of hospital stay, and Vancouver scar scale (VSS) score were compared between the two groups.

***RESULTS***

The therapeutic effects differed significantly between the two groups. The effective rate of the experimental group was 75.76%, which was higher than that (42.42%) of the control group ($P < 0.05$). At 3 d and 5 d after treatment, CRP, PCT, WBC, and TNF-α, as well as the mRNA expression of *IL-4*, *IL-13*, and *STAT6* were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The number of dressing changes, time to relief of redness, swelling, and pain, time for pathogen culture to turn negative, and length of hospital stay in the experimental group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The color, blood vessel, flexibility, thickness, and pain scores of the experimental group were better than those of the control group ($P < 0.05$).

***CONCLUSION***

Infrared local irradiation combined with skin regenerative medical technology to treat incision infections after open gastrointestinal surgery can enhance the efficacy, improve the inflammatory response and the quality of incision healing, and accelerate the relief of clinical symptoms and signs and the recovery process.

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

**Key Words:** Local infrared irradiation; Skin regenerative medical technology; Wound infection after open gastrointestinal surgery; IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway

**Citation:** Ma BY, Fu XT, Chen PP, Li S. Local infrared radiation combined with skin regenerative medical technology for treatment of incision infection after open gastrointestinal surgery: Efficacy and influence on IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(12): 521-528
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/521.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.521

## 摘要

***背景***

切口感染是开腹胃肠外科术常见并发症及临床亟待解决的问题. 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术能通过改善切口局部血液循环, 降低致痛化学介质作用, 抑制切口过度炎症反应, 并通过加快渗出物吸收, 缓解局部炎症.

***目的***

探讨红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对白介素-4(interleukin-4, IL-4)/白介素-13(interleukin-13, IL-13)/转录激活子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)信号通路影响.

***方法***

按照1:1试验设计原则和电脑随机数字表法将2019-03/2021-06我院收治的66例开腹胃肠外科术后切口感染患者, 随机分为对照组、实验组进行前瞻性研究, 各33例. 两组均给予抗菌药物治疗, 在此基础上, 对照组给予皮肤再生医疗技术, 实验组给予红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术. 比较两组疗效、炎症指标[C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞(WBC)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)]、IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA、换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间、温哥华瘢痕量表(vancouver scar scale, VSS)评分.

***结果***

两组疗效分布情况比较, 差异有统计学意义, 实验组显效率为75.76%, 高于对照组的42.42%($P<0.05$); 实验组治疗3 d后、治疗5 d后CRP、PCT、WBC、TNF-α低于对照组($P<0.05$); 实验组治疗3 d后、治疗5 d后IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA低于对照组($P<0.05$); 实验组换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间低于对照组($P<0.05$); 实验组VSS量表色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛评分低于对照组($P<0.05$).

***结论***

红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能增强疗效, 改善炎症反应与切口愈合质量, 加快患者临床症状体征缓解和恢复进程.

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

**关键词:** 红外线局部照射; 皮肤再生医疗技术; 开腹胃肠外科术后切口感染; IL-4/IL-13/STAT6信号通路

**核心提要:** 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能增强疗效, 缓解局部炎症, 并能通过降低白介素-4(interleukin-4, IL-4)mRNA、白介素-13(interleukin-13, IL-13)mRNA、转录激活子6(signaltransducer and activator of transcription 6, STAT6)mRNA表达机制, 改善炎症反应与切口愈合质量, 加快患者临床症状体征缓解和恢复进程.

**文献来源:** 马柏英, 傅旭堂, 陈芃芃, 李肃. 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对IL-4/IL-13/STAT6信号通路影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 521-528
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/521.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.521

## 0 引言

由于开腹胃肠外科手术创伤较大, 切口较长, 且术中进行分离切除操作时, 腹腔脏器中一些内容物可能污染手术部位, 加之术毕缝合在同一部位反复进针、出针, 可引起皮下脂肪液化、缝线沾染, 导致术后易发生切口感染, 增加切口不愈合、败血症等发生的风险, 因此及时有效治疗意义重大[1,2]. 目前多采用抗菌药物治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 但单纯依赖抗菌药物治疗周期较长, 切口愈合较慢, 故联合感染切口局部治疗是必要的. 皮肤再生医疗技术一方面能以液化方式无损伤地清除感染组织, 另一方面利用人体再生潜能, 创造有利于切口愈合的环境, 实现皮肤再生式愈合[3]. 根据既往报道[4], 皮肤再生医疗技术能通过调控难愈合创面血管生成, 加快创面愈合速度. 红外线局部照射是一种物理疗法, 辅助治疗压疮创面感染可促进压疮愈合, 并能预防切口愈合不良[5,6]. 白介素-4(interleukin-4, IL-4)/白介素-13(interleukin-13, IL-13)/转录激活子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)信号通路与伤口愈合、皮肤纤维化、瘢痕形成有关[7]. 而红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术现阶段尚缺乏临床研究的论证, 治疗开腹胃肠外科术后切口感染是否能增强疗效尚不明确. 基于此本研究尝试从疗效、瘢痕美观度、康复进程、IL-4/IL-13/STAT6信号通路等角度, 明确红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术的应用价值, 详情如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 按照1:1试验设计原则和电脑随机数字表法将2019-03/2021-06我院收治的66例开腹胃肠外科术后切口感染患者, 随机分为对照组、实验组进行前瞻性研究, 各33例. 其中对照组女16例, 男17例, 年龄(26-68)岁, 平均(43.58±8.69)岁, 体质量指数(21-26) kg/m², 平均(24.18±0.88) kg/m², 开腹胃癌手术5例, 开腹肠癌手术7例, 开腹肠套叠复位术9例, 开腹胃十二指肠穿孔修补术8例, 开腹肠梗阻手术4例, II类手术切口12例, III类手术切口21例, 感染发生时间术后(5-30) d, 平均(15.68±5.06) d, 手术时间(68-249) min, 平均(156.77±44.26) min, 切口长度(7-17) cm, 平均(11.94±2.35) cm, 术中出血量(94-203) mL, 平均(149.33±27.80) mL; 实验组女12例, 男21例, 年龄(24-69)岁, 平均(41.99±8.05)岁, 体质量指数(21-26) kg/m², 平均(24.35±0.80) kg/m², 开腹胃癌手术3例, 开腹肠癌手术9例, 开腹肠套叠复位术7例, 开腹胃十二指肠穿孔修补术9例, 开腹肠梗阻手术5例, II类手术切口12例, III类手术切口21例, 感染发生时间术后(4-30) d, 平均(14.97±5.39) d, 手术时间(73-256) min, 平均(162.58±40.91) min, 切口长度(7-18) cm, 平均(12.13±2.06) cm, 术中出血量(89-211) mL, 平均(152.75±30.36) mL. 两组性别、年龄、体质量指数、手术类型等具均衡可比性. 本研究获医院伦理委员会审核通过, 患者知情, 自愿加入.

纳入标准: 开腹胃肠外科手术后, 出现切口红、肿、痛及发热等症状体征, 采集切口分泌物进行病原菌培养, 证实为切口感染; 均为表浅切口感染; 自愿签署知情同意书.

排除标准: 免疫缺陷疾病者; 血液系统疾病者; 并发器官功能衰竭者; 存在相关药物过敏史者; 未遵医完成治疗者; 中途转院者.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 两组均采集创面分泌物进行病原菌培养与药敏试验, 根据药敏试验结果, 给予敏感型抗菌药物治疗. 在此基础上, 对照组给予皮肤再生医疗技术, 常规消毒后, 先对切口进行清创, 再均匀涂抹湿润烧伤膏, 并覆盖湿润烧伤膏药纱, 无菌敷料包扎, 每日换药1次至切口创面无感染、坏死组织. 实验组给予红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术(方法同对照组), 并采用BMP红外光疗仪对感染切口局部进行红外线照射, 30 min/次, 2次/d, 至切口创面无感染、坏死组织.

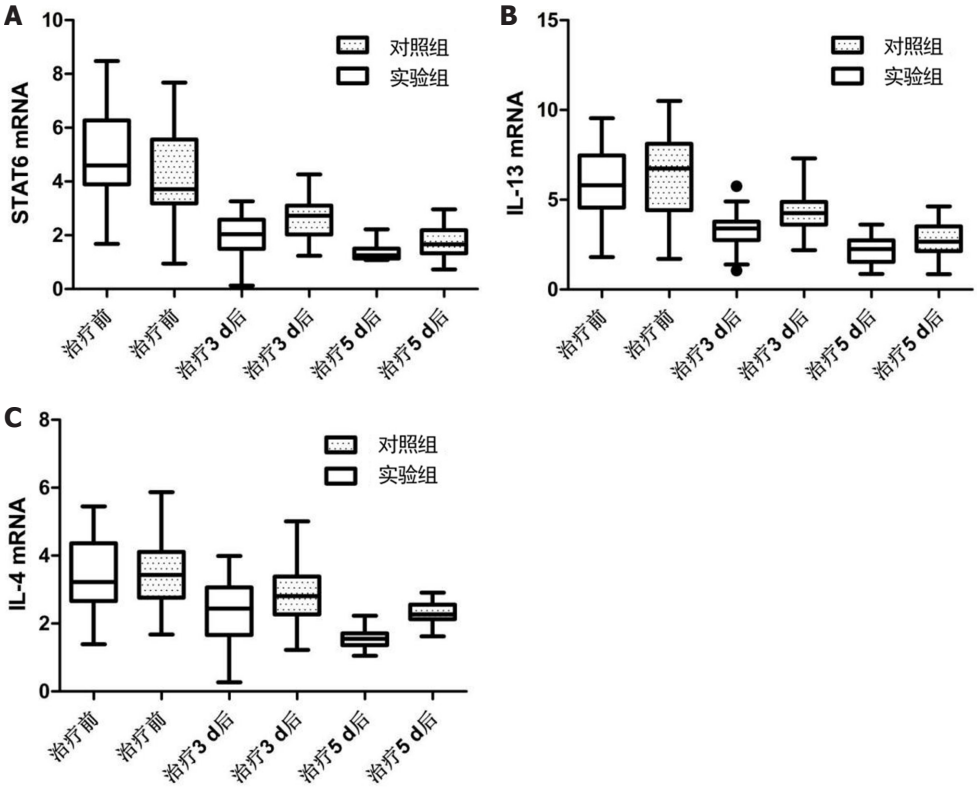
1.2.2 检测方法: 于治疗前、治疗3 d后、治疗5 d后分别采集患者外周静脉血5 mL, 行血常规检测, 记录白细胞(white blood cell, WBC)水平, 将剩余血标本以12000×g离心10 min, 分离血清, 应用免疫比浊法检测血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 采用胶体金法检测血清降钙素原(procalcitonin, PCT)水平, 应用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平; 并采集感染创面组织标本, 采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测白介素-4(interleukin-4, IL-4)mRNA、白介素-13(interleukin-13, IL-13)mRNA、STAT6 mRNA表达, 试剂盒均购于宝生物工程(大连)有限公司.

1.3 观察指标 (1)比较两组疗效. 1周后评估疗效, 显效: 切口红肿痛消失, 无渗液, 连续3次病原菌培养转阴, 随访2周, 在随访期内切口愈合; 有效: 切口红肿痛明显缓解, 无渗液, 至少1次病原菌培养转阴; 无效: 切口红肿痛无明显缓解, 有渗液、分泌物[8]; (2)比较两组治疗前、治疗3 d后、治疗5 d后CRP、PCT、WBC、TNF-α水平; (3)比较两组治疗前、治疗3 d后、治疗5 d后IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA表达; (4)比较两组换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间; (5)比较两组出院时温哥华瘢痕量表(vancouver scar scale, VSS)[9]评分, 包括色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛, 分值越高, 对应的表现越严重.

**统计学处理** 数据采用SPSS 24.0分析, 计数资料用

表 1 两组疗效比较$n$(%)

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 |
|---|---|---|---|---|
| 实验组 | 33 | 25(75.76) | 7(21.21) | 1(3.03) |
| 对照组 | 33 | 14(42.42) | 16(48.48) | 3(9.09) |
| $u$ | | 2.378 | | |
| $P$ | | 0.017 | | |




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i12.521 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 1 两组IL-4/IL-13/STAT6信号通路比较**. A: 两组STAT6 mRNA比较; B: 两组IL-13 mRNA比较; C: 两组IL-4 mRNA比较. IL-4: 白介素-4; IL-13: 白介素-13; STAT6: 转录激活子6.

$n$(%)表示、$\chi^2$检验, 等级资料采用Ridit检验, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较行独立样本$t$检验, 组内比较行配对$t$检验. $\alpha = 0.05$.

## 2 结果

2.1 疗效 两组疗效分布情况比较, 差异有统计学意义, 实验组显效率为75.76%, 高于对照组的42.42%($P$<0.05). 见表1.

2.2 炎症指标 两组治疗3 d后、治疗5 d后CRP、PCT、WBC、TNF-α均低于治疗前, 且实验组低于对照组($P$<0.05). 见表2.

2.3 IL-4/IL-13/STAT6信号通路 两组治疗3 d后、治疗5 d后IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA低于治疗前, 且实验组低于对照组($P$<0.05). 见表3、图1.

2.4 感染切口恢复情况 实验组换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间低于对照组($P$<0.05). 见表4.

2.5 VSS评分 联合组VSS量表色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛评分低于对照组($P$<0.05). 见表5、图2、图3.

2.6 安全性 两组均未见不良反应发生.

## 3 讨论

近年来, 腹腔镜胃肠手术不断增多, 但是胃肠的开腹手术在基层医院仍然是主流方式. 开腹胃肠外科术后切口感染不仅会增加住院时间, 影响患者康复进程, 还可能引起全身性感染、器官功能障碍等, 对患者生命安全造成潜在威胁, 需予以重视. 本研究在常规抗菌治疗基础上, 采用红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术进行治

表 2　两组炎症指标比较(mean ± SD)

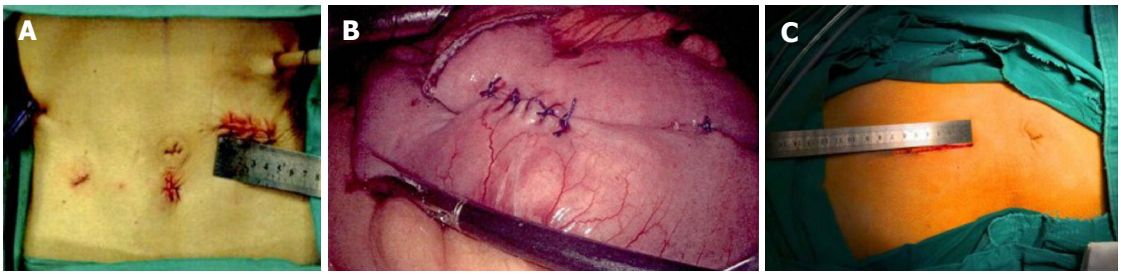
| 时间 | 组别 | 例数 | CRP(mg/L) | PCT(ng/mL) | WBC( × $10^9$/L) | TNF-α (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 实验组 | 33 | 16.25 ± 5.38 | 2.89 ± 0.84 | 14.67 ± 3.29 | 52.38 ± 12.69 |
| | 对照组 | 33 | 15.74 ± 4.97 | 2.93 ± 0.91 | 13.82 ± 3.50 | 50.84 ± 10.22 |
| | *t* | | 0.400 | 0.186 | 1.017 | 0.543 |
| | *P* | | 0.691 | 0.853 | 0.313 | 0.589 |
| 治疗3 d后 | 实验组 | 33 | 11.06 ± 3.81[a] | 1.53 ± 0.47[a] | 10.09 ± 1.05[a] | 32.26 ± 9.50[a] |
| | 对照组 | 33 | 13.22 ± 3.26[a] | 1.86 ± 0.51[a] | 11.54 ± 1.28[a] | 41.39 ± 10.07[a] |
| | *t* | | 2.475 | 2.733 | 5.031 | 3.789 |
| | *P* | | 0.016 | 0.008 | < 0.001 | < 0.001 |
| 治疗5 d后 | 实验组 | 33 | 7.17 ± 1.93[ab] | 0.40 ± 0.13[ab] | 7.28 ± 0.97[ab] | 24.39 ± 5.88[ab] |
| | 对照组 | 33 | 10.35 ± 2.24[ab] | 0.86 ± 0.24[ab] | 9.33 ± 0.84[ab] | 30.95 ± 7.27[ab] |
| | *t* | | 6.178 | 9.681 | 9.178 | 4.030 |
| | *P* | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; 与治疗前比较, [a]*P* < 0.05; 与治疗3 d后比较, [b]*P* < 0.05.

表 3　两组IL-4/IL-13/STAT6信号通路比较(mean ± SD)

| 时间 | 组别 | 例数 | IL-4 mRNA | IL-13 mRNA | STAT6 mRNA |
|---|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 实验组 | 33 | 3.58 ± 1.12 | 5.75 ± 1.82 | 4.88 ± 1.50 |
| | 对照组 | 33 | 3.29 ± 1.00 | 6.03 ± 1.94 | 4.65 ± 1.48 |
| | *t* | | 1.110 | 0.605 | 0.627 |
| | *P* | | 0.271 | 0.548 | 0.533 |
| 治疗3 d后 | 实验组 | 33 | 2.39 ± 0.85[a] | 3.11 ± 0.97[a] | 2.03 ± 0.62[a] |
| | 对照组 | 33 | 2.86 ± 0.92[a] | 4.28 ± 1.23[a] | 2.59 ± 0.73[a] |
| | *t* | | 2.156 | 4.291 | 3.359 |
| | *P* | | 0.035 | < 0.001 | < 0.001 |
| 治疗5 d后 | 实验组 | 33 | 1.53 ± 0.26[ab] | 1.97 ± 0.84[ab] | 1.26 ± 0.33[ab] |
| | 对照组 | 33 | 2.26 ± 0.34[ab] | 2.79 ± 0.90[ab] | 1.84 ± 0.56[ab] |
| | *t* | | 9.796 | 3.826 | 5.126 |
| | *P* | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

IL-4: 白介素-4; IL-13: 白介素-13; STAT6: 转录激活子6; 与治疗前比较, [a]*P* < 0.05; 与治疗3 d后比较, [b]*P* < 0.05.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i12.521 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 2　实验组治疗前后切口部位图片**. A: 治疗前; B: 治疗中; C: 治疗后.

疗, 结果显示实验组疗效优于对照组, 换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间低于对照组, 提示红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能大大缩短感染切口的愈合时间, 加快患者临床症状体征缓解, 促进患者康复, 凸显快速外科康复的理念.

皮肤再生医疗技术由湿润暴露疗法和湿润烧伤膏组成, 针对切口愈合过程中局部潜能再生细胞不足的特

表 4　两组感染切口恢复情况比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | 换药次数(次) | 红肿痛缓解时间(d) | 病原菌培养转阴时间(d) | 住院时间(d) |
|---|---|---|---|---|---|
| 实验组 | 33 | 8.02 ± 2.15 | 4.19 ± 1.24 | 6.48 ± 0.83 | 10.18 ± 2.33 |
| 对照组 | 33 | 10.47 ± 2.28 | 5.56 ± 1.70 | 7.59 ± 0.62 | 12.67 ± 2.19 |
| *t* | | 4.491 | 3.740 | 6.155 | 4.473 |
| *P* | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

表 5　两组VSS评分比较(mean ± SD, 分)

| 组别 | 例数 | 色泽 | 血管 | 柔软性 | 厚度 | 疼痛 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 实验组 | 33 | 0.64 ± 0.20 | 0.31 ± 0.10 | 0.84 ± 0.23 | 0.40 ± 0.12 | 0.24 ± 0.06 |
| 对照组 | 33 | 0.95 ± 0.26 | 0.53 ± 0.11 | 1.09 ± 0.21 | 0.62 ± 0.15 | 0.39 ± 0.13 |
| *t* | | 5.429 | 8.501 | 4.611 | 6.579 | 6.018 |
| *P* | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

VSS: 温哥华瘢痕量表.




**DOI**: 10.11569/wcjd.v30.i12.521 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

**图 3　对照组治疗前后切口部位图片**. A: 治疗前; B: 治疗中; C: 治疗后.

点, 激活细胞的再生潜能, 为其增殖、分化提供充足的维生素、氨基酸、脂肪酸等成分, 促进血管再生, 为肉芽组织与上皮组织的生成创造有利微环境, 加快感染切口的生理再生进程[10]. 红外线局部照射促进切口感染控制与愈合的机制包括多方面: (1)能利用红外光的热效应, 透射至感染切口结缔组织、血管、神经系统等不同深度部位, 起到促进局部代谢、改善局部组织营养和血液循环作用, 并能加快局部渗出物的吸收, 控制炎症, 且其温热效应可解痉和缓解肌紧张, 消肿镇痛; (2)红外线基于人体生物大分子共振吸收效应理论, 发射光谱为(0.4-4) μm, 局部照射可激励感染部位生物大分子产生受激相干共振吸收效应, 向体液系统、神经系统传递信息, 引起生光化反应, 调节人体代谢功能、免疫功能, 增强对感染切口的修复能力[11]. 因此红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术能协同增强疗效.

创面修复是一个复杂有序的过程, 其中炎症反应期是首先经历的阶段之一, 适度的炎症反应有利于切口修复, 但治疗过程中炎症反应的持续可引起感染部位疼痛、红肿、瘢痕形成等[12]. 切口感染后, 机体受损血管激活血小板, 释放多种止血物质, 并刺激CRP、PCT、WBC、TNF-α等炎症指标的合成与分泌, CRP、PCT、WBC、TNF-α水平越高, 提示炎症反应越明显[13,14]. 本研究显示, 与皮肤再生医疗技术比较, 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术能进一步降低CRP、PCT、WBC、TNF-α水平, 促进感染部位炎症反应的改善. 黄新灵等[15]报道, 红外线局部照射治疗烧伤创面, 可减少TNF-α、CRP合成分泌, 本研究观点与之相似, 证实红外线局部照射有利于控制局部炎症. 红外线局部照射的温热效应一方面通过改善切口局部血液循环, 降低致痛化学介质的作用, 抑制切口过度炎症反应, 另一方面通过加快渗出物的吸收, 缓解局部炎症.

组织增殖与重塑是切口创面修复的另两个必经阶段, 涉及多个生理过程, 细胞生长因子、生物学信号通路等在机体的调控下呈现高度的有序性、协调性、完整性, 凡影响细胞生长因子、生物学信号通路等的因素, 均可导致对应阶段被干扰[16]. IL-4/IL-13/STAT6信号通路是控制创面感染愈合的一个机制[17], 其中IL-4、IL-13可诱导STAT6磷酸化, 激活M2巨噬细胞极化, 导致转化生

长因子-β等纤维化因子大量产生. Maeda等[18]报道, IL-4和IL-13在异常疤痕中表达上调, 介导切口愈合过程中瘢痕形成. 当IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA过表达时, 感染切口创面修复过程中, IL-4/IL-13/STAT6信号通路功能失调, 导致切口愈合不能以正常的生物学步骤有序进行, 从而影响切口愈合速度与质量. 本研究显示, 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能降低IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA, 有利于抑制IL-4/IL-13/STAT6信号通路对切口愈合的消极作用, 改善切口愈合质量. 联合组VSS量表色泽、血管、柔软性、厚度、疼痛评分低于对照组, 且通过两组治疗前后切口部位图片对照发现, 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术在改善切口愈合质量中的价值, 而其机制可能有: (1)抑制切口部位过度炎症反应, 为切口早期修复创造有利局部微环境; (2)抑制IL-4/IL-13/STAT6信号通路异常激活, 使切口能按照正常的生物学步骤有序进行, 从而减少疤痕形成, 提高切口修复、愈合速度及质量. 但由于既往缺乏相似报道的论证和本研究结果的新颖性, 以上观点的可靠性仍有待进一步研究的验证.

## 4 结论

综上所述, 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能增强疗效, 改善炎症反应与切口愈合质量, 加快患者临床症状体征缓解和恢复进程.

## 文章亮点

### *实验背景*

切口感染是开腹胃肠外科术后常见并发症之一, 可延长住院时间, 增加经济负担, 并可能影响预后. 现阶段开腹胃肠外科术后切口感染处理方法较多, 但采用何种方法最优尚无定论, 故对此进行研究意义重大.

### *实验动机*

本研究拟探究红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对白介素-4(interleukin-4, IL-4)/白介素-13(interleukin-13, IL-13)/转录激活子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)信号通路影响, 旨在为临床处理开腹胃肠外科术后切口感染提供一种行之有效且实用性强的方法, 并初探其机制, 期待为临床研究提供一个新思路和方向.

### *实验目标*

探寻一种治疗开腹胃肠外科术后切口感染的有效方法及可能的机制, 这不仅为临床处理开腹胃肠外科术后切口感染提供了参考, 还为该领域关于IL-4/IL-13/STAT6信号通路的研究奠定了学术基础.

### *实验方法*

本研究按照前瞻性试验和1:1随机试验原则, 将66例开腹胃肠外科术后切口感染患者随机分为两组, 两组均给予抗菌药物治疗, 在此基础上, 对照组给予皮肤再生医疗技术, 实验组给予红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术, 可保证单一变量原则与组间的可比性. 采用SPSS软件统计比较两组疗效、炎症指标、IL-4/IL-13/STAT6信号通路改变、换药次数、红肿痛缓解时间、病原菌培养转阴时间、住院时间、瘢痕愈合质量, 可保证数据统计的客观性.

### *实验结果*

红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能增强疗效, 改善炎症反应与切口愈合质量, 加快患者临床症状体征缓解和恢复进程; 并能降低IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA表达, 为开腹胃肠外科术后切口感染治疗及切口愈合机制研究提供了一种新方法.

### *实验结论*

红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染, 能增强疗效, 改善炎症反应与切口愈合质量, 加快患者临床症状体征缓解和恢复进程; 并能降低IL-4 mRNA、IL-13 mRNA、STAT6 mRNA表达, 提示其治疗机制可能是通过调控IL-4/IL-13/STAT6信号通路实现的.

### *展望前景*

红外线局部照射、皮肤再生医疗技术对医院硬件要求不高, 在减轻患者经济负担、树立医院口碑等多方面具有优势, 且推广使用范围广, 相信能使开腹胃肠外科术后切口感染患者受益. 未来建议增大样本或者设计自身对照对研究内容和结果进行进一步的完善.

## 5 参考文献

1 Curran T, Alvarez D, Pastrana Del Valle J, Cataldo TE, Poylin V, Nagle D. Prophylactic closed-incision negative-pressure wound therapy is associated with decreased surgical site infection in high-risk colorectal surgery laparotomy wounds. *Colorectal Dis* 2019; 21: 110-118 [PMID: 30047611 DOI: 10.1111/codi.14350]

2 Maruyama H, Kusachi S, Makino H, Kanno H, Yoshida H, Niitsuma T. Postoperative Infection after Colorectal Surgery: Subanalysis of Data from the 2015 Japan Postoperative Infectious Complications Survey. *J Nippon Med Sch* 2020; 87: 204-210 [PMID: 32009069 DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-403]

3 Khalili S, Khorasani SN, Razavi SM, Hashemibeni B, Tamayol A. Nanofibrous Scaffolds with Biomimetic Composition for Skin Regeneration. *Appl Biochem Biotechnol* 2019; 187: 1193-1203 [PMID: 30187343 DOI: 10.1007/s12010-018-2871-7]
4 李利青, 冯时, 唐乾利. 皮肤再生医疗技术作用IGF-1/PI3K/Akt信号通路调控难愈合创面血管生成的机制研究. 中华中医药杂志 2019; 34: 2460-2465
5 张怡群, 崔腾云. 芒硝与大黄外敷联合红外线局部照射预防切口愈合不良的效果. 检验医学与临床 2019; 16: 3363-3365 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.041]
6 王文华, 韩晓梅, 姬响华, 王园园, 梁万顺. 水胶体敷料对压疮合并中重度感染的临床疗效. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 949-952 [DOI: 10.11816/cn.ni.2018-180837]
7 Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res* 2020; 312: 81-92 [PMID: 31493000 DOI: 10.1007/s00403-019-01972-3]
8 Javed AA, Teinor J, Wright M, Ding D, Burkhart RA, Hundt J, Cameron JL, Makary MA, He J, Eckhauser FE, Wolfgang CL, Weiss MJ. Negative Pressure Wound Therapy for Surgical-site Infections: A Randomized Trial. *Ann Surg* 2019; 269: 1034-1040 [PMID: 31082899 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003056]
9 Mahar PD, Spinks AB, Cleland H, Bekhor P, Waibel JS, Lo C, Goodman G. Improvement of Burn Scars Treated With Fractional Ablative CO2 Lasers-A Systematic Review and Meta-analysis Using the Vancouver Scar Scale. *J Burn Care Res* 2021; 42: 200-206 [PMID: 32805053 DOI: 10.1093/jbcr/iraa130]
10 郭洪耀, 王志甫. 复春散Ⅱ号外涂联合瘢痕移除原位皮肤再生法治疗烧伤后瘢痕增生临床研究. 陕西中医 2019; 40: 499-501 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2019.04.029]
11 都丽丽. 高压氧联合红外线照射及磺胺嘧啶银乳膏治疗糖尿病肾病Ⅲ期压疮患者30例疗效分析. 中华航海医学与高气压医学杂志 2019; 26: 53-55, 65 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2019.01.012]
12 Wilgus TA, Ud-Din S, Bayat A. A Review of the Evidence for and against a Role for Mast Cells in Cutaneous Scarring and Fibrosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33353063 DOI: 10.3390/ijms21249673]
13 周楠, 王晓雯, 白丹, 董萱, 杨燕帆, 张鹏. PCT作为骨科术后切口感染指标的临床价值. 中国骨与关节损伤杂志 2020; 35: 329-331 [DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2020.03.042]
14 郭雄飞, 王挺, 汤立新. 脊柱手术后切口感染患者病原菌分布及耐药性和血清炎性因子水平分析. 新乡医学院学报 2019; 36: 963-966 [DOI: 10.7683/xxyxyxb.2019.10.014]
15 黄新灵, 周忠志, 邹梅林, 奉水华. 远红外频谱照射联合水凝胶敷料治疗烧伤创面的效果及对血清EPO和TGF-α表达的影响. 中国美容医学 2020; 29: 96-101 [DOI: 10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003881]
16 Lin X, Li Y, Luo W, Xiao L, Zhang Z, Zhao J, Liu C, Li Y. Leucine-activated nanohybrid biofilm for skin regeneration via improving cell affinity and neovascularization capacity. *J Mater Chem B* 2020; 8: 7966-7976 [PMID: 32756660 DOI: 10.1039/d0tb00958j]
17 Serezani APM, Bozdogan G, Sehra S, Walsh D, Krishnamurthy P, Sierra Potchanant EA, Nalepa G, Goenka S, Turner MJ, Spandau DF, Kaplan MH. IL-4 impairs wound healing potential in the skin by repressing fibronectin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 142-151.e5 [PMID: 27554818 DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.012]
18 Maeda D, Kubo T, Kiya K, Kawai K, Matsuzaki S, Kobayashi D, Fujiwara T, Katayama T, Hosokawa K. Periostin is induced by IL-4/IL-13 in dermal fibroblasts and promotes RhoA/ROCK pathway-mediated TGF-β1 secretion in abnormal scar formation. *J Plast Surg Hand Surg* 2019; 53: 288-294 [PMID: 31066603 DOI: 10.1080/2000656X.2019.1612752]


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6月28日; 30(12): 529-534

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i12.529

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# 一家肿瘤专科医院胃肠外科非计划再次手术78例回顾性分析

金 博, 赵为民, 孟 涛, 王海江

**金博, 赵为民, 孟涛, 王海江,** 新疆医科大学附属第三医院(新疆肿瘤医院)胃肠外科一病区 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

金博, 主治医师, 研究方向为胃肠肿瘤.

**作者贡献分布:** 此研究由金博、赵为民、孟涛、王海江共同设计; 研究过程由金博、赵为民、孟涛、王海江共同完成; 数据分析由金博、赵为民、孟涛完成; 论文写作由金博、赵为民完成.

**通讯作者:** 金博, 主治医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属第三医院(新疆肿瘤医院)胃肠外科一病区. aupt1980@sina.com

**收稿日期:** 2022-02-18
**修回日期:** 2022-03-24
**接受日期:** 2022-05-03
**在线出版日期:** 2022-06-28

## Retrospective analysis of 78 cases of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital

Bo Jin, Wei-Min Zhao, Tao Meng, Hai-Jiang Wang

**Bo Jin, Wei-Min Zhao, Tao Meng, Hai-Jiang Wang,** Department of Gastrointestinal Surgery, The Third Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Xinjiang Cancer Hospital), Ulumuqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Corresponding author:** Bo Jin, Attending Doctor, Department of Gastrointestinal Surgery, The Third Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Xinjiang Cancer Hospital), No. 789 Suzhou East Street, Xinshi District, Ulumuqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. aupt1980@sina.com

**Received:** 2022-02-18
**Revised:** 2022-03-24
**Accepted:** 2022-05-03
**Published online:** 2022-06-28

## Abstract

### BACKGROUND

Unplanned reoperation is a "return" index in the medical quality evaluation system, which can sensitively reflect the medical quality of a hospital surgical system. It is listed as the core index of the evaluation system in China's detailed rules for the implementation of evaluation standards for tertiary general hospitals, which requires hospitals to have a monitoring, cause analysis, feedback, rectification, and control system.

### AIM

To investigate the clinical characteristics and causes of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital.

### METHODS

The clinical and follow-up data of 78 patients undergoing unplanned reoperation from January 2013 to December 2020 at the Department of Gastrointestinal Surgery of Xinjiang Tumor Hospital were retrospectively analyzed.

### RESULTS

The incidence of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery was 1.33% (78/5871). There were significant differences in sex ($\chi^2$ = 11.695, $P$ < 0.01), first operation time ($\chi^2$ = 25.772, $P$ < 0.01), hospitalization time ($\chi^2$ = 79.355, $P$ < 0.01), medical disputes ($\chi^2$ = 95.289, $P$ < 0.01), and prognosis ($\chi^2$ = 52.147, $P$ < 0.01) between patients who underwent unplanned reoperation and those who underwent conventional surgery. First operation time (≥ 180 min) ($P$ < 0.01) and hospitalization time (≥ 18 d) ($P$ < 0.01) were independent risk factors for unplanned reoperation. Postoperative complications were the direct

causes of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery. The main causes were anastomotic leakage (35.90%, 28/78), bleeding (35.90%, 28/78), and wound dehiscence (15.38%, 12/78). The mortality rate of unplanned reoperation was 3.85% (3/78), and the rate of disputes was 5.13% (4/78).

***CONCLUSION***

Unplanned reoperation significantly prolongs the hospitalization time of patients, increases medical disputes, and affects the prognosis. Postoperative complications such as anastomotic fistula, bleeding, and incision dehiscence are the direct causes of unplanned reoperation for gastrointestinal tumors.

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

**Key Words:** Unplanned reoperation; Gastrointestinal surgery; Oncology hospital; Clinical features; Cause of occurrence

**Citation:** Jin B, Zhao WM, Meng T, Wang HJ. Retrospective analysis of 78 cases of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(12): 529-534

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/529.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.529

## 摘要

***背景***

非计划再次手术是医疗质量评价体系中的“重返类”指标, 可以敏感反映医院外科系统医疗质量. 我国《三级综合医院评审标准实施细则》中将其列为评审体系核心指标, 要求医院有监测、原因分析、反馈、整改和控制体系.

***目的***

探讨一家肿瘤医院胃肠外科非计划再次手术的临床特点和发生原因.

***方法***

对新疆肿瘤医院胃肠外科2013-01/2020-12期间78例接受非计划再次手术患者的临床和随访资料进行回顾性分析.

***结果***

胃肠外科非计划再次手术的发生率为1.33%(78/5871), 与常规手术相比, 非计划再次手术患者在性别($\chi^2$ = 11.695, $P$<0.01)、首次手术时间($\chi^2$ = 25.772, $P$<0.01)、住院时间($\chi^2$ = 79.355, $P$<0.01)、住院费用($\chi^2$ = 76.382, $P$<0.01)、手术费用($\chi^2$ = 82.432, $P$<0.01)、医疗纠纷($\chi^2$ = 95.289, $P$<0.01)、病情转归($\chi^2$ = 52.147, $P$<0.01)方面有显著性差异, 首次手术时间≥180 min($P$<0.01)、住院时间≥18 d($P$<0.01)是非计划再次手术的独立危险因素. 术后并发症是胃肠外科非计划再次手术的直接原因, 主要为吻合口瘘(35.90%, 28/78)、术后出血(35.90%, 28/78)、切口裂开(15.38%, 12/78)等. 非计划再次手术的死亡率为3.85%(3/78), 纠纷发生率为5.13%(4/78).

***结论***

非计划再次手术明显延长患者住院时间, 增加医疗纠纷, 影响病情转归, 吻合口瘘、出血、切口裂开等术后并发症是胃肠肿瘤非计划再次手术的主要原因.

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

**关键词:** 非计划再次手术; 胃肠外科; 肿瘤医院; 临床特点; 发生原因

**核心提要:** 非计划再次手术作为医疗质量评价体系中的“重返类”指标, 明显延长患者住院时间, 增加医疗纠纷, 影响病情转归. 吻合口瘘、出血、切口裂开等术后并发症是胃肠肿瘤非计划再次手术的主要原因.

**文献来源:** 金博, 赵为民, 孟涛, 王海江. 一家肿瘤专科医院胃肠外科非计划再次手术78例回顾性分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 529-534

**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/529.htm

**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.529

## 0 引言

非计划再次手术(Unplanned reoperation)是指在同一次住院期间, 患者在首次手术后因各种原因重返手术室所进行的计划外再次手术, 作为医疗质量评价体系中的“重返类”指标之一, 我国《三级综合医院评审标准实施细则》[1]中将非计划再次手术列为评审体系的核心指标, 要求医院有非计划再次手术的监测、原因分析、反馈、整改和控制体系. 非计划再次手术也是医疗纠纷的常见原因之一, 作为质控指标可以较为敏感地反映医院外科系统的医疗质量.

本文对我院胃肠外科2013-01/2020-12期间78例接受非计划再次手术患者的临床资料进行回顾性分析, 拟初步探讨胃肠肿瘤非计划再次手术的临床特点和发生原因.

## 1 材料和方法

1.1 材料 2013-1/2020-12我院胃肠外科实施各级手术共计5871例, 其中非计划再次手术78例, 占我科同期手术总例数的1.33%(78/5871), 78例非计划再次病例临床及随访资料完整.

78例接受非计划再次手术的患者中, 男性62例, 女性16例, 男女比为3.875:1; 患者年龄(43-83)岁, 平均年龄

表 1 非计划再次手术患者临床特点分析

| | 常规手术 | 非计划再次手术 | $\chi^2$值 | *P*值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别 | | | | |
| 男 | 3549 | 62 | | |
| 女 | 2322 | 16 | 11.695 | 0.001 |
| 年龄 | | | | |
| ＜70岁 | 2461 | 32 | | |
| ≥70岁 | 3410 | 46 | 0.025 | 0.874 |
| 原发疾病 | | | | |
| 胃肿瘤 | 2209 | 28 | | |
| 肠肿瘤 | 3662 | 46 | 0.001 | 0.970 |
| 手术方式 | | | | |
| 腹腔镜手术 | 3027 | 34 | | |
| 非腹腔镜手术 | 2844 | 44 | 1.957 | 0.162 |
| 首次手术时间 | | | | |
| ＜180 min | 3340 | 22 | | |
| ≥180 min | 2531 | 56 | 25.772 | ＜0.001 |
| 首次手术术前白蛋白水平 | | | | |
| ＜40 g/L | 2448 | 30 | | |
| ≥40 g/L | 3423 | 48 | 0.331 | 0.565 |
| 首次手术术前合并疾病 | | | | |
| 无 | 3244 | 41 | | |
| 有 | 2627 | 37 | 1.015 | 0.314 |
| 首次手术后肿瘤病理分级 | | | | |
| 高、中分化 | 3126 | 41 | | |
| 低分化 | 2745 | 37 | 0.014 | 0.906 |
| 首次手术后肿瘤病理分期 | | | | |
| Ⅰ、Ⅱ期 | 3131 | 45 | | |
| Ⅲ、Ⅳ期 | 2740 | 33 | 0.589 | 0.443 |
| 住院时间 | | | | |
| ＜18 d | 3127 | 2 | | |
| ≥18 d | 2744 | 76 | 79.355 | ＜0.001 |
| 住院费用 | | | | |
| ＜60000元 | 3073 | 2 | | |
| ≥60000元 | 2798 | 76 | 76.382 | ＜0.001 |
| 手术费用 | | | | |
| ＜30000元 | 3318 | 4 | | |
| ≥30000元 | 2553 | 74 | 82.432 | ＜0.001 |
| 医疗纠纷 | | | | |
| 有 | 8 | 4 | | |
| 无 | 5863 | 74 | 95.289 | ＜0.001 |
| 病情转归 | | | | |
| 死亡 | 9 | 3 | | |
| 治愈 | 5862 | 75 | 52.147 | ＜0.001 |

(61.15±10.10)岁, 70岁以上患者占58.97%(46/78). 胃肿瘤患者28例, 占35.90%(28/78); 肠道肿瘤患者46例, 占58.97%(46/78); 后腹膜肿瘤患者4例, 占5.13%(4/78). 首次手术为腹腔镜手术者34例, 占43.59%(34/78); 非腹腔镜手术者44例, 占56.41%(44/78). 所有病例首次手术均为三级以上手术, 平均手术时间(213.49±65.68) min, 首次手术与再次手术间隔时间(8.92±8.47) d. 首次手术为急诊手术者3例, 占3.85%(3/78); 首次手术术后24小时内进行非计划再次手术者14例, 占17.95%(14/78); 一次住院期间行两次非计划再次手术者2例, 占2.56%(2/78). 患者平均住院时间为(44.76±26.07) d, 发生医疗纠纷者4例, 占5.13%(4/78), 占同期纠纷总数的50%(4/8), 死亡及自动出

表 2　非计划再次手术影响因素的多因素分析

| 临床特点 | β | Wald | OR | 95%CI | *P* |
|---|---|---|---|---|---|
| 首次手术时间≥180 min | 0.61 | 18.52 | 1.61 | 1.39–2.18 | < 0.01 |
| 住院时间≥18 d | 0.85 | 4.81 | 2.10 | 1.87–4.38 | < 0.01 |

表 3　胃肠肿瘤非计划再次手术的主要原因构成

| 非计划再次手术原因 | 胃肿瘤术后 | 肠道肿瘤术后 | *P* |
|---|---|---|---|
| 吻合口瘘 | 4(14.29%) | 24(52.17%) | 0.001 |
| 出血 | 16(57.14%) | 10(21.74%) | 0.002 |
| 切口裂开 | 4(14.29%) | 6(13.04%) | 0.880 |

院后死亡者3例, 死亡率3.85%(3/78), 占同期死亡患者总数的25%(3/12).

1.2 *方法*　比较非计划再次手术与常规手术在性别、年龄、原发疾病(胃癌/肠癌)、手术方式、首次手术时间、术前白蛋白水平、合并疾病、术后病理分级、病理分期、住院时间、住院费用、手术费用、医疗纠纷与否、病情转归方面的统计学差异; 对非计划再次手术的影响因素进行多因素分析.

**统计学处理**　数据分析使用SPSS 17.0软件, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料以频数表示, 并计算构成比, 计数资料差异性分析采用$\chi^2$检验, 多因素分析采用非条件Logistic回归分析, 以$^aP<0.05$为统计学显著性差异.

## 2 结果

2.1 *非计划再次手术的临床特点*　与常规手术相比, 非计划再次手术患者在性别、首次手术时间、住院时间、住院费用、手术费用、医疗纠纷与否、病情转归方面有显著性差异, 在年龄、原发疾病(胃癌/肠癌)、手术方式(腹腔镜/非腹腔镜)、首次手术术前白蛋白水平、首次手术术前合并疾病(贫血、糖尿病、高血压病等)、病理分级、病理分期方面无显著性差异, 见表1. Logistic回归分析结果显示, 首次手术时间≥180 min($P<0.01$)、住院时间≥18 d($P<0.01$)是非计划再次手术的独立危险因素, 见表2.

2.2 *非计划再次手术的原因构成*　78例非计划再次手术中, 手术原因为吻合口瘘者28例(肠道肿瘤术后24例, 胃肿瘤术后4例), 占35.90%(28/78); 术后出血28例(腹盆腔出血23例, 吻合口出血5例), 占35.90%(28/78); 切口裂开10例, 占12.82%(10/78); 肠梗阻3例, 占3.85%(3/78), 其他原因9例(十二指肠残端瘘3例, 直肠阴道瘘2例, 输尿管漏1例, 肠穿孔1例, 腹股沟斜疝嵌顿1例, 引流管断裂异物残留1例). 就主要原因而言, 在吻合口瘘方面, 肠道肿瘤首次手术为胃肿瘤手术者, 非计划再次手术发生的首要原因为术后出血(16/28, 57.14%), 其次为吻合口瘘(4/28, 14.29%)和切口裂开(4/28, 14.29%); 首次手术为肠道肿瘤手术者, 非计划再次手术发生的首要原因为吻合口瘘(24/46, 52.17%), 其次为出血(10/46, 21.74%), 再次为切口裂开(6/46, 13.04%). 在吻合口瘘方面, 术后发生率明显高于胃肿瘤术后($P<0.01$); 在出血方面, 胃肿瘤术后发生率明显高于肠道肿瘤术后($P<0.01$); 在切口裂开方面, 二者无统计学差异($P=0.880$)(见表3).

## 3 讨论

作为医疗质量评价的重要负性指标, 非计划再次手术是医疗的非预期结果, 会增加患者痛苦、延长住院时间、增加医疗费用, 甚至有可能给患者带来生命危险, 是导致医疗纠纷的高危隐患之一, 同时将对医疗资源造成不必要的浪费[2,3]. 据国内文献报道, 医院总体非计划再次手术的发生率基准值为0.44%[4]. 相比于实质脏器手术者(肝、肾、骨等), 空腔脏器手术者(食管、胃、肠等)非计划再次手术发生率更高[4,5]. 本研究统计所得本肿瘤医院胃肠外科非计划再次手术的发生率为1.33%, 与本专业同行所报道的数据相接近[6]. 胃肠肿瘤手术时间长、难度大、复杂程度高, 患者平均年龄大, 术后并发症的发生率要高于外科手术并发症的平均发生率.

根据本研究的结果, 与常规手术相比, 非计划再次手术在性别方面男多于女, 有相关文献[6-8]报道了类似结果, 但具体原因不明. 手术时间延长被认为是增加术后并发症发生率的高危因素之一[9], 本研究非计划再次手术患者首次手术平均手术时间为(213.49±65.68) min, 明显长于常规手术患者[(180.38±78.97) min, $P<0.01$], Logistic回归分析结果也提示首次手术时间≥180 min是导致非计划再次手术发生的独立危险因素. 非计划再

次手术患者的平均住院时间为(44.76±26.07) d, 明显长于常规手术患者[(18.08±3.46) d, $P$<0.01], 说明非计划手术明显延长了患者的住院时间, 与相关统计结果一致[10]. 研究对象中占同期医疗纠纷50%(4/8)的患者接受了非计划再次手术, 提示非计划再次手术可以作为医疗纠纷的预警指标之一, 与文献观点相符[11]. 非计划再次手术不仅增加患者痛苦, 同时明显延长住院时间、增加住院费用, 这些都是引发医疗纠纷的潜在危险因素, 而且也增加了医院的运营成本和管理难度[4]. 本研究非计划再次手术患者的死亡率为3.85%(3/78), 治愈率为96.15%(75/78), 提示虽然非计划再次手术患者的死亡率高于常规手术患者, 但非计划再次手术仍是一种行之有效的治疗手段, 在准确把握适应证的前提下, 应及时积极实施非计划再次手术.

非计划再次手术的原因包括医源性因素, 即因手术或诊治操作不当而需施行再次手术; 以及非医源性因素, 即因患者病情进展或出现严重术后并发症而需要再次手术. 本研究所收集的78例非计划再次手术中, 除1例因术后拔除引流管时发生引流管断裂、腹腔异物残留外, 其余77例均为术后并发症即非医源性因素所致, 占98.72%(77/78), 提示非计划再次手术的直接原因是首次手术后并发症, 与同类文献报道一致[6,7,10]. 另外有研究数据显示[12], 随着医疗水平的逐渐提高, 非计划再次手术在时间分布上并未呈下降趋势, 这也从另一个侧面反映了非医源性因素在非计划再次手术原因中居主要地位. 患者年龄大、体质弱、伴随疾病多/重, 以及术后并发症的出现, 被认为是非计划再次手术发生的潜在危险因素[7].

据研究报道, 术后出血和切口问题是非计划再次手术的最主要原因[6,7,13,14]. 本研究数据显示, 导致非计划再次手术的胃肠肿瘤术后并发症中, 吻合口瘘(35.90%, 28/78)与术后出血(35.90%, 28/78)居首位, 胃肿瘤患者非计划再次手术的首要原因为术后出血(16/28, 57.14%), 而肠道肿瘤患者非计划再次手术的首要原因为吻合口瘘(20/46,43.48%). 吻合口瘘是空腔脏器手术所特有的术后并发症, 随着临床诊疗技术的不断改进, 已经逐渐积累总结出一些避免非计划再次手术的方法, 比如胃肿瘤手术于术中留置空肠营养管和腹腔引流管, 当术后出现吻合口瘘, 在病情允许的情况下, 可通过营养管给予肠内营养并联合腹腔冲洗来避免非计划再次手术; 低位直肠肿瘤保肛手术时留置肛管或行预防性回肠造口, 在一定程度上可避免因吻合口瘘导致的非计划再次手术, 但预防性回肠造口尚需数月后行计划性再次手术(回肠造口还纳术).

## 4 结论

非计划再次手术是监管医疗质量与安全的有效指标, 医院应将该指标作为医疗质量管理的重点, 加强有效监管, 严格手术分级管理与授权, 提高手术质量, 降低患者死亡率, 避免纠纷发生.

## 文章亮点

### *实验背景*

非计划再次手术是近年来医院管理较为关注的医疗质量评价体系“重返类”指标, 不同疾病非计划再次手术的临床特点与发生原因不同, 目前关于肿瘤专科医院胃肠肿瘤非计划再次手术的报道不多.

### *实验动机*

对一家肿瘤专科医院胃肠外科的非计划再次手术病例进行回顾性分析, 探讨此类病例的临床特点和非计划再次手术原因.

### *实验目标*

确定一家肿瘤专科医院胃肠外科非计划再次手术的发生率、临床特点和发生原因.

### *实验方法*

回顾性病例分析, 统计分析包括构成比计算、卡方检验、Logistic多因素回归分析.

### *实验结果*

胃肠外科非计划再次手术的发生率为1.33%. 与常规手术相比, 非计划再次手术患者男性居多、首次手术时间长、住院费用高、手术费用高、医疗纠纷多、病情转归差, 首次手术时间≥180 min、住院时间≥18 d是非计划再次手术的独立危险因素. 术后并发症是胃肠外科非计划再次手术的直接原因.

### *实验结论*

胃肠肿瘤非计划再次手术明显延长患者住院时间, 增加医疗纠纷, 影响病情转归, 吻合口瘘、出血、切口裂开等术后并发症是其发生的主要原因.

### *展望前景*

非计划再次手术作为质控指标可以较为敏感地反映医院外科系统的医疗质量, 医院应规范非计划再次手术的监测、原因分析、反馈、整改和控制体系, 降低其发生率.

## 5 参考文献

1 中华人民共和国卫生部. 三级综合医院评审标准[EB/OL]. [2021-04-08]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/b98329ec713a4e8d812b23a56d13f94f.shtml.

2 常青, 何紫棠, 张国杰, 陈倩, 李娅芳, 张杰石, 周炯, 陈政, 潘慧. 基于CiteSpace知识图谱的国内外非计划再手术研究现状及热点可视化分析. 中国医刊 2021; 56: 990-995
3 徐雨晨, 曹云帆, 吴开明, 许小兰. 重庆市某三甲医院非计划再次手术影响因素研究. 医学与社会 2020; 33: 85-89
4 高扬, 沈健, 张骏, 谷佳伟, 何强. 某院非计划二次手术的分布特征及质量评价. 中国医院管理 2021; 41: 53-56
5 谢冬玲, 李扬, 冀志勇. 某肿瘤医院非计划再次手术回顾性分析. 中国病案 2020; 21: 57-60
6 Li P, Lin JX, Tu RH, Lu J, Xie JW, Wang JB, Chen QY, Cao LL, Lin M, Huang ZN, Lin JL, Zheng CH, Huang CM. Early unplanned reoperations after gastrectomy for gastric cancer are different between laparoscopic surgery and open surgery. *Surg Endosc* 2019; 33: 4133-4142 [PMID: 30937616 DOI: 10.1007/s00464-019-06722-0]
7 Li P, Huang CM, Tu RH, Lin JX, Lu J, Zheng CH, Xie JW, Wang JB, Chen QY, Cao LL, Lin M. Risk factors affecting unplanned reoperation after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience from a high-volume center. *Surg Endosc* 2017; 31: 3922-3931 [PMID: 28205027 DOI: 10.1007/s00464-017-5423-2]
8 van Leeuwen WF, Menendez ME, Gaspar MP, Jacoby SM, Osterman AL, Chen N. Unplanned Reoperation After Surgery for Scapholunate Interosseous Ligament Insufficiency: A Retrospective Review of 316 Patients. *Hand (NY)* 2019; 14: 691-697 [PMID: 29504476 DOI: 10.1177/1558944718760034]
9 Yang Y, Ma J, Lin Y, Wu X, Wang L, Wang A. Causes and affecting factors of unplanned reoperations in cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2014; 36: 546-548 [PMID: 25327663]
10 邢沫, 王丹. 肿瘤患者非计划再次手术原因分析及对策. 中国医院管理 2014; 34: 29-30
11 Jabir MA, Brady JT, Wen Y, Dosokey EMG, Choi D, Stein SL, Delaney CP, Steele SR. Attempting a Laparoscopic Approach in Patients Undergoing Left-Sided Colorectal Surgery Who Have Had a Previous Laparotomy: Is it Feasible? *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 316-320 [PMID: 29127603 DOI: 10.1007/s11605-017-3621-9]
12 Fritel X, Campagne-Loiseau S, Cosson M, Ferry P, Saussine C, Lucot JP, Salet-Lizee D, Barussaud ML, Boisramé T, Carlier-Guérin C, Charles T, Debodinance P, Deffieux X, Pizzoferrato AC, Curinier S, Ragot S, Ringa V, de Tayrac R, Fauconnier A. Complications after pelvic floor repair surgery (with and without mesh): short-term incidence after 1873 inclusions in the French VIGI-MESH registry. *BJOG* 2020; 127: 88-97 [PMID: 31544327 DOI: 10.1111/1471-0528.15956]
13 余红梅, 张勇, 王巍炜, 肖建峰, 唐星星, 赵常坤. 肿瘤专科医院胸外科非计划再次手术经验. 临床医学研究与实践 2021; 6: 16-18
14 Bougie O, Zuckerman SL, Switzer N, How J, Sey M. Influence of Resident Involvement in Obstetrics and Gynaecology Surgery on Surgical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40: 1170-1177 [PMID: 30007802 DOI: 10.1016/j.jogc.2017.10.035]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**• 消息 •**

## 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2022年6月28日; 30(12): 535-540

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i12.535

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

文献综述 REVIEW

# 酒精性肝病的研究进展

曾 赏, 李三强, 李前辉

**曾赏, 李三强,** 河南科技大学基础医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室, 河南省肝病防治工程技术研究中心 河南省洛阳市 471003

**李前辉,** 河南科技大学第一附属医院 河南省洛阳市 471003

曾赏, 主要从事肝脏损伤与分子修复研究.

**基金项目:** 洛阳市科技计划项目, No. 2101030A.

**作者贡献分布:** 相关文献资料的收集和分析及论文的撰写、修改由曾赏完成; 文献资料的分析、整理由李三强、李前辉完成; 项目的构思和写作由李三强指导和审核.

**通讯作者:** 李三强, 教授, 471003, 河南省洛阳市洛龙区开元大道263号, 河南科技大学基础医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室. sanqiangli2001@163.com

**收稿日期:** 2022-03-28
**修回日期:** 2022-04-21
**接受日期:** 2022-05-03
**在线出版日期:** 2022-06-28

## Progress in research of alcoholic liver disease

Shang Zeng, San-Qiang Li, Qian-Hui Li

**Shang Zeng, San-Qiang Li,** Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair Medical College, Henan University of Science and Technology, Henan Center for Engineering and Technology Research on Prevention and Treatment of Liver Diseases, Luoyang 471003, Henan Province, China

**Qian-Hui Li,** The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

**Supported by:** Luoyang Science and Technology Planning Project, No. 2101030A.

**Corresponding author:** San-Qiang Li, Professor, Key Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, School of Basic Medicine & Henan University of Science and Technology, No. 263 Kaiyuan Avenue, Luolong District, Luoyang 471003, Henan Province, China. sanqiangli2001@163.com

**Received:** 2022-03-28
**Revised:** 2022-04-21
**Accepted:** 2022-05-03
**Published online:** 2022-06-28

## Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) refers to the damage to the liver and its functions that result from excessive drinking, including alcoholic fatty liver/steatosis, alcoholic hepatitis, alcoholic liver fibrosis or cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. However, the pathogenesis of ALD is particularly complex due to the involvement of the toxic effects of alcohol and its metabolites, immune reaction, oxidative stress, autophagy, intestinal microbes, genetic factors, non-coding RNAs, *etc*. This paper reviews the new progress in the understanding of the pathogenesis and molecular mechanism of ALD, and provides perspectives on its clinical treatment.

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

**Key Words:** Alcoholic liver disease; Pathogenesis; Therapeutics

**Citation:** Zeng S, Li SQ, Li QH. Progress in research of alcoholic liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(12): 535-540
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/535.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.535

## 摘要

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指因过度饮酒而对肝脏及其功能造成的损伤, 它包括酒精性脂肪肝/脂肪变性、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化或肝硬化, 甚至是肝细胞癌. 然而, 由于酒精及其代谢产物的毒性作用、免疫反应、氧化应激、细胞自噬、肠道微生物、遗传因素和非编码RNA等的参与, 酒精性肝病的发病机制尤为复杂. 因此, 本文就近年来对ALD

发病机制新进展进行综述, 以进一步了解ALD的分子机制, 并对其临床治疗提出展望.

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

**关键词:** 酒精性肝病; 发病机制; 治疗学

**核心提要:** 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)发病机制较为复杂, 大量研究已证实: ALD发生与酒精及其代谢产物诱发的免疫损伤、氧化应激、细胞自噬、肠道微生态失调以及遗传因素和非编码RNA密切相关, 具有因果关系. 本文对ALD发病机制的最新研究作一综述.

**文献来源:** 曾赏, 李三强, 李前辉. 酒精性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 535-540
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/535.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.535

## 0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是一组由于酒精使用障碍(酒精滥用和酒精依赖)导致的慢性肝病. 疾病初期表现为酒精性脂肪肝, 继而发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 甚至是广泛的肝细胞坏死导致肝衰竭[1].

## 1 ALD概况及流行病学

随着经济水平的提高和饮酒人群比例的增多, 酒精性肝病逐渐发展人类慢性疾病之一, 影响着人们的健康. 根据全球疾病负担项目的报告可知, 2016年约有125.69万人死于肝硬化和慢性肝病; 其中, 约334900人(27%)归因于酒精[2]. 此外, 约有24.5万人的死于酒精诱导的肝癌, 占所有肝癌死亡的30%[3]. 近年来我国流行病学调查显示, 浙江和辽宁部分城市ALD患病率为4.34%-6.1%, 且呈现逐年增高的趋势[4,5]. 可见, 酒精使用障碍已成为国内外一个重大的公共卫生问题, ALD患病率逐渐上升, 酒精已成为肝脏疾病的重要危险因素. 本文就目前ALD发病机制、治疗靶点的研究进展作一总结.

## 2 ALD发病机制

2.1 酒精及其代谢产物致肝损伤 酒精主要经肝脏代谢. 在肝细胞中, 乙醇代谢的主要机制是乙醇脱氢酶产生乙醛. 由于醛具有高度的活性, 它可以形成各种类型的蛋白质和脱氧核糖核酸DNA加合物, 影响蛋白质的功能和DNA损伤修复, 最终导致细胞损伤和癌变. 乙醛脱氢酶2的耗竭会致使乙醛积累. 此外, 乙醇代谢的次要途径包含微粒体酶氧化系统, 并进一步产生多种活性氧, 导致脂质过氧化、线粒体中谷胱甘肽和s-腺苷蛋氨酸的消耗[6].

2.2 免疫损伤

2.2.1 库普弗细胞: 库普弗细胞(Kupffer cell)是肝脏免疫系统的主要细胞, 参与炎症反应、受损细胞的清除和肝脏炎症的发展. 长期大量摄入酒精会损害肠道的粘膜屏障, 肠道微生物的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和细菌DNA会易位至肝脏, 它们分别作用于Toll样受体-4和Toll样受体-9, 并通过NF-κB通路在库普弗细胞等固有免疫细胞中产生肿瘤坏死因子和白细胞介素-1β等促炎因子, 对肝脏造成了损伤[7]. Han等[8]最新研究显示肠源性HDL以HDL3亚种形式与LPS结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)复合物穿过门静脉, 阻止LPS与肝巨噬细胞TLR4的结合和炎症激活, 使得LPS在细胞外失活. 因此, 在酒精和非酒精环境下, 肠道高密度脂蛋白可能是保护肝脏免受肠源性LPS泄漏的合适药理学靶点. Luo等[9]的研究发现表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是一种抗ALD的新型肝保护剂, 库普弗细胞特异性TLR2和TLR3直接接收EGCG信号, 差异调控下游MAPK/NF-κB激活和白细胞介素-10的产生,可能通过信号转导与转录激活子3激活, 可以有效且安全地改善ALD小鼠模型中的酒精性肝损伤. 此外, 库普弗细胞中的TLR2和TLR3在EGCG介导的保护中发挥相反的作用. 因此, 天然产物(如EGCG)抑制TLR2和激活TLR3可能是ALD的一种新的治疗策略. 这些研究证实了库普弗细胞在ALD发病机制中起着举足轻重的作用.

2.2.2 细胞因子: 酒精相关肝病是一种代谢性肝病, 其病理进展主要由炎症反应驱动. 在ALD的发生发展过程中, 细胞因子水平紊乱, 引起促炎-抗炎失衡, 加重肝细胞的损伤. ALD患者体内各种趋化因子和细胞因子水平均显著增高[10], 通过各种信号通路介导肝细胞的损伤、坏死、凋亡和纤维化. 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)作为成纤维细胞因子, 在肝脏中由多个细胞群以潜伏形式释放. TGF-β首先作用于Ⅱ型受体, 然后与Ⅰ型受体结合形成受体复合物, 导致Ⅰ型受体结构域的磷酸化, 从而通过激活下游信号分子(Smad2和Smad3), 介导HSC活化过程中的促进Ⅰ型和Ⅲ型胶原的转录; 也可激活丝裂原活化蛋白激酶等, 促进HSC的激活[11]. 酒精也能激活补体系统(C3, C4). 补体和Kupffer细胞之间的相互作用导致促炎细胞因子TNF-α的释放, 以及肝保护因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和细胞保护因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)也参与了补体和Kupffer细胞之间的相互作用. 热休克蛋白Gp96是内质网驻留应激伴侣, 参与肝巨噬细胞活化和炎症反应. 本课题组

研究首次表明[12], NF-κB通过上调Gp96的表达, 抑制α-SMA和TGF-β1的表达, 从而抑制HSC-T6的活化来减轻肝纤维化的进展. 这提示Gp96是ALD的保护因子, 为ALD的治疗提供了一种有前景的方法.

2.3 氧化应激 氧化应激贯穿酒精性肝病的始终, 在酒精性肝病的发生、发展中起着至关重要的作用. CYP2E1介导或乙醇诱导的炎症性氧化应激引起细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成(如超氧化物、羟基自由基), 可与蛋白质结合并导致结构或功能改变[13]. 在炎症性氧化应激反应(通过NADPH氧化酶、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)或环氧合酶2(cyclooxygenase 2)或CYP2E1介导的乙醇氧化作用下, ROS还可产生氧化性DNA损伤, 如8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxy Guanosine, 8-OHdG)和主要的LPO产物, 如4一羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malonic dialdehyde, MDA). 它们可以与致癌外环DNA加合物结合, 当MDA形成外环丙烷鸟嘌呤加合物时, 4-HNE产生乙烯基DNA加合物(εdA), 其中εdA 可介导HSC的激活增强, 形成纤维化[14].

在慢性酒精滥用中, ROS自由基的激增引起脂质过氧化失调. 因此, 导致ALD中以重要的抗氧化调节核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor2, Nrf2)为靶点的抗氧化系统动态失衡[15]. 最新研究发现[16], 与Nrf2-LoxP对照组相比, 乙醇喂养的使用肝脏特异性Nrf2基因敲除Nrf2(L)-KO的小鼠肝脏中凋亡细胞的比例增加. 从机理上讲, Nrf2介导乙醇解毒酶的表达, 如乙醇脱氢酶1和乙醛脱氢酶1A1, 可能有助于提高对乙醇毒性的敏感性. 所以, Nrf2/ARE通路可能是减少乙醇诱导的氧化应激和肝损伤的有用靶点.

2.4 细胞自噬 自噬是真核生物进化保守的一种溶酶体降解过程, 在ALD的发生发展中发挥重要调控作用. 为了应对细胞应激, 例如乙醇代谢过程中高活性乙醛、ROS、脂肪酸乙酯和磷脂酰乙醇的增加, 肝细胞诱导多选择性的自噬, 以清除细胞中多余的脂滴和损伤的线粒体以及积累的蛋白质聚合物等.

有趣的是, 自噬受到急性和慢性乙醇暴露的不同调控. 对于急性酒精性脂肪肝来说, 自噬通过吞噬损伤的线粒体和脂滴降低肝细胞凋亡和脂肪变性来发挥保护作用. 有研究发现乙醇抑制mTORC1复合物, 导致ULK1活化, 并增加FoxO3a的核转位, 从而提高许多自噬相关基因的转录. 同时, 急性乙醇暴露会增加TFEB的核水平, 从而增加溶酶体生物发生和自噬[17]. 然而, 长期酒精暴露后, 自噬通过多种机制被抑制. 首先, 慢性乙醇暴露会抑制mTOR的激活, 从而抑制自噬的启动; 其次, 慢性乙醇增加溶酶体pH值, 损害溶酶体酶的运输; 慢性乙醇还可抑制TFEB的表达, TFEB是溶酶体生物发生和自噬所需的转录因子[18]. 这些变化共同抑制了肝细胞中的自噬体-溶酶体融合, 加剧酒精性肝损伤. 此外, 慢性酒精暴露还可导致溶酶体流动性降低, 小的三磷酸鸟苷Rab7、Src激酶和发动蛋白2(一种参与细胞膜分裂和微管束形成的GTPase)活性受损, 导致溶酶体耗尽和肝细胞脂质吞噬抑制[19]. 总的来说, 目前的数据似乎支持自噬在急性酒精性肝损伤中的临时作用. 急性酒精暴露可诱导适应性保护性自噬, 而慢性酒精暴露可损害自噬过程.

2.5 肠道微生态 ALD和肠道微生态失调有着密切的联系, 过量酒精会造成肠道菌群数量的改变、肠道屏障完整性的破坏和细菌及其LPS位移, 最终激活机体免疫应答, 促进肝脏炎症, 因此肠道微生态紊乱在酒精性肝病进展中有着重要的作用. 有研究发现[20], 与健康人相比, ALD患者肠道内肠道菌种和双歧杆菌数量显著减少, 而大肠埃希菌和粪肠球菌数量有所增加. 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一类配体激活的转录因子, 可被饮食、微生物、代谢产物、污染物中的小分子激活, 从而调控基因表达, 参与体内各种反应. Qian等[21]研究证实长期摄入酒精可导致较低的肠道上皮细胞AhR表达, 而酒精喂养的AhR缺陷小鼠肠道中螺杆菌过度生长, 同时上调了代谢产物吲哚乙酸水平, 均加重酒精性肝损伤. 这项研究表明芳香烃受体AhR也许可作为干预酒精相关肝病的靶点.

除了肠道细菌组成的变化外, 酒精还会影响肠道真菌的组成. Yang等[22]研究发现, 长期饮酒会增加小鼠的真菌菌群数量, 且会造成真菌的β-1,3-葡聚糖转移到体循环中. 酒精组患者肠道真菌多样性降低和念珠菌过度生长, 应用抗真菌药物可减少肠道真菌过度生长造成的菌群紊乱, 从而减少β-1,3-葡聚糖的释放和改善ALD. 此外, Chu等[23]研究发现念珠菌素在不依赖β-葡聚糖受体CLEC7A的情况下增强乙醇诱导的小鼠肝脏疾病, 且不改变肠道屏障功能. 假丝酵母菌溶血素增加了小鼠在乙醇给药后肝脏中Il1b、Cxcl1和Cxcl2 mRNAs的水平. 这些促炎细胞因子可能进一步招募免疫细胞和肝细胞损伤. 这可能有助于念珠菌溶血素直接诱导肝细胞死亡, 且念珠菌溶血素与酒精性肝炎患者的肝病严重程度和死亡率相关. 所以, 真菌菌群对酒精引起的“肠-肝轴”紊乱的确有影响, 调节肠道真菌菌群可能成为ALD的治疗手段.

2.6 遗传因素 个体对慢性酒精摄入后是否出现ALD受遗传因素影响. 在一项中国南方客家人ALDH2与酒精性肝硬化的关系的研究中[24], Logistic回归分析显示ALDH2 SNP rs671 G/A + A/A基因型(OR = 2.030, 95%CI = 1.109-

3.715, $P$ = 0.022)是酒精性肝硬化的危险因素, 增加了我国南方客家人酒精性肝硬化的发病风险. 此外, 一项韩国基因组和流行病学研究健康检查(KoGES_HEXA)队列研究显示[25], 在HNF1同源框A(HNF1A)的单核苷酸多态性(SNPs)的小等位基因中, rs1183910与轻度饮酒者ALD的保护作用相关最强. 然而, 这种联系在重度饮酒者中没有被观察到. 包括HNF1A rs1183910小等位基因在内的SNPs是最有希望的预防ALD的遗传候选基因, 影响ALD发展的基因表达可能会因饮酒量而改变. 近年来细胞因子的基因多态性与ALD易感性关系的研究在国内外也越来越多. Feng等[26]研究发现, 肝癌和酒精性肝硬化患者IL-17-197A/G位点AA基因型分布频率显著高于酒精性脂肪肝和酒精性肝炎患者, 提示外周血IL-17-197A/G位点AA基因型是ALD发生的易感基因, 可能会增加患酒精性肝硬化甚至肝癌的风险.

越来越多的研究发现, 饮酒广泛地调节肝脏表观遗传学, 从而促进了ALD的进展. 肝脏中酒精诱导的表观遗传修饰包括组蛋白修饰、miRNA诱导的遗传调节、DNA甲基化和酒精诱发的改变基因表达的细胞信号传导. 最新研究发现[27], 肝窦内皮细胞内的酒精代谢能增加Hsp90乙酰化, 降低其与内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的相互作用, 从而减少一氧化氮(NO)的产生. 组蛋白去乙酰化酶6(histone deacetylase 6, HDAC6)通过腺相关病毒(adreno-associated virus, AAV)介导的基因传递在肝ECs中特异过表达, 使Hsp90去乙酰化, 恢复Hsp90与eNOS的相互作用, 改善小鼠酒精性肝损伤. Li等[28]研究发现在乙醇和脂多糖暴露下, 小鼠肝脏巨噬细胞中锌指状结构域SWI2/SNF2和含有3的MuDR(SWIM)结构域(ZSWIM3)显著下调, 其可能与DNA的甲基化有关. DNMT3b的ADD-PWWP结构域可以与ZSWIM3 DNA启动子结合, 使得DNMT3b和ZSWIM3均沉默, 导致酒精诱导的巨噬细胞产生的IL-1β和TNF-α减少. 该研究表明ZSWIM3的高甲基化可调控巨噬细胞的炎症反应和ALD的发展.

2.7 非编码RNA 在非编码RNA中, microRNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)和环状RNA(circRNA)是研究最深入的非编码RNA, 它们通过调控靶蛋白的转录参与ALD中的氧化应激、炎症反应、脂肪代谢和造血干细胞的激活等. 在酒精性肝病的发展过程中, miRNA-155、miRNA-132、miRNA-182的表达水平显著上调, 而miRNA-148a、miRNA-203和miRNA-122等被下调[29]. 研究发现酒精性肝炎患者和酒精喂养的小鼠肝脏中miR-148a显著降低, 其机理为酒精通过叉头框蛋白O1(FoxO1)降低肝细胞中miR-148a的表达, 促进硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)过表达和NLRP3炎症小体激活, 诱导肝细胞焦亡[30]. 此外, 小鼠和细胞实验证实[31], ALD中miR-182-5p显著高于正常肝脏, 而FOXO1的表达在酒精摄入后显著降低. 研究发现miRNA-182-5p直接靶向FOXO1 3′UTR的结合位点, 并抑制其mRNA和蛋白质表达从而促进肝脂质积累; 抑制miRNA-182-5p/FOXO1轴, 可显著诱导FASN和SREBP-1c基因的表达, 并增加SIRT1的表达, 从而改善ALD细胞中过度的脂质积聚.

本课题组研究表明miR-21通过激活TGF-β1/Smad3信号通路来促进HSC的增殖和活化, 同时发现长链非编码RNA CASC2作为一种竞争性内源性 RNA 可能通过miR-21/PTEN信号发挥抑制肝癌作用[32,33]. miR-122是ALD的抑制因子, 被circRNA_1639吞噬. circRNA_1639是在$CCl_4$诱导肝纤维化的原代Kupffer细胞中发现的促炎因子, 它能通过circRNA_1639/miR-122/TNFRSF13C轴激活NF-κB信号通路诱导ALD[34]. 在其他酒精诱导动物模型的研究中, mm9_circ_018725和mou_circ_1657分别通过释放促炎细胞因子和通过与miR-96-5p相互作用激活造血干细胞参与ALD[35,36]. 这些研究为ALD提供新的科学见解和潜在的治疗靶点.

## 3 结论

ALD发病机制较为复杂, 目前医学界尚未达成共识, 但大量研究已证实: ALD发生与酒精及其代谢产物诱发的免疫损伤、氧化应激、细胞自噬、肠道微生态失调以及遗传因素和非编码RNA密切相关, 具有因果关系. 随着现代医学及科学技术的快速发展以及人们的普遍关注, 对ALD发病机制的研究已经逐渐深入到分子遗传学水平. 酒精性肝病不仅危害人们身体健康, 还造成严重的家庭、社会经济负担, 已经成为重大的公共卫生问题, 进一步明确ALD具体的发病机制, 对ALD的发生和发展的预防和治疗具有重要意义.

## 4 参考文献


1 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版). 实用肝脏病杂志 2018; 21: 170-176 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.02.006]

2 GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151-1210 [PMID: 28919116 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9]

3 Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Alvis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MS, Fischer F, Fürst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaeian A, Khader Y, Khang YH, Kumar A, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza

W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topór-Mądry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1683-1691 [PMID: 28983565 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055]

4 历有名, 陈卫星, 虞朝辉, 乐敏, 刘有恃, 徐根云, 季峰, 李舒丹. 浙江省酒精性肝病流行病学调查概况. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 647–649 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.11.002]

5 陈士林, 孟晓丹, 王炳元, 向国卿. 辽宁省部分城市酒精性肝病流行现状调查. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 428-430 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.11.002]

6 Namachivayam A, Valsala Gopalakrishnan A. A review on molecular mechanism of alcoholic liver disease. *Life Sci* 2021; 274: 119328 [PMID: 33711388 DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119328]

7 Shim YR, Jeong WI. Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease. *Exp Mol Med* 2020; 52: 772-780 [PMID: 32457490 DOI: 10.1038/s12276-020-0438-5]

8 Han YH, Onufer EJ, Huang LH, Sprung RW, Davidson WS, Czepielewski RS, Wohltmann M, Sorci-Thomas MG, Warner BW, Randolph GJ. Enterically derived high-density lipoprotein restrains liver injury through the portal vein. *Science* 2021; 373 [PMID: 34437091 DOI: 10.1126/science.abe6729]

9 Luo P, Wang F, Wong NK, Lv Y, Li X, Li M, Tipoe GL, So KF, Xu A, Chen S, Xiao J, Wang H. Divergent Roles of Kupffer Cell TLR2/3 Signaling in Alcoholic Liver Disease and the Protective Role of EGCG. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9: 145-160 [PMID: 31562937 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.09.002]

10 延喜胜, 李伟, 王剑. 酒精性肝病患者血清细胞因子水平和肠道菌群分布变化研究. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 518–521 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.04.017]

11 Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 397-411 [PMID: 28487545 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38]

12 朱文枫, 李三强, 宋晓改, 郭威, 杨欢, 张兵兵, 王玉东, 代新华, 袁旭静, 朱永基. 利用CRISPR/Cas9技术抑制Gp96的表达对小鼠酒精性肝纤维化过程中α-SMA和TGF-β1表达的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2020; 29: 1279-1282, 1286 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.11.016]

13 Tan HK, Yates E, Lilly K, Dhanda AD. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol* 2020; 12: 332-349 [PMID: 32821333 DOI: 10.4254/wjh.v12.i7.332]

14 Mueller S, Peccerella T, Qin H, Glassen K, Waldherr R, Flechtenmacher C, Straub BK, Millonig G, Stickel F, Bruckner T, Bartsch H, Seitz HK. Carcinogenic Etheno DNA Adducts in Alcoholic Liver Disease: Correlation with Cytochrome P-4502E1 and Fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2018; 42: 252-259 [PMID: 29120493 DOI: 10.1111/acer.13546]

15 Zhao N, Guo FF, Xie KQ, Zeng T. Targeting Nrf-2 is a promising intervention approach for the prevention of ethanol-induced liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 3143-3157 [PMID: 29947925 DOI: 10.1007/s00018-018-2852-6]

16 Sun J, Hong Z, Shao S, Li L, Yang B, Hou Y, Wang H, Xu Y, Zhang Q, Pi J, Fu J. Liver-specific Nrf2 deficiency accelerates ethanol-induced lethality and hepatic injury in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021; 426: 115617 [PMID: 34116071 DOI: 10.1016/j.taap.2021.115617]

17 Qian H, Chao X, Williams J, Fulte S, Li T, Yang L, Ding WX. Autophagy in liver diseases: A review. *Mol Aspects Med* 2021; 82: 100973 [PMID: 34120768 DOI: 10.1016/j.mam.2021.100973]

18 Miyata T, Nagy LE. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 618-625 [PMID: 32951412 DOI: 10.3350/cmh.2020.0142]

19 Li Y, Ding WX. Impaired Rab7 and Dynamin2 Block Fat Turnover by Autophagy in Alcoholic Fatty Livers. *Hepatol Commun* 2017; 1: 473-476 [PMID: 29124250 DOI: 10.1002/hep4.1067]

20 栗红江, 何福亮, 陈来印. 酒精性肝病患者血清LP、LPO、NOS水平和肠道菌群分布变化分析. 实用肝脏病杂志 2020; 23: 536-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.04.021]

21 Qian M, Liu J, Zhao D, Cai P, Pan C, Jia W, Gao Y, Zhang Y, Zhang N, Zhang Y, Zhang Q, Wu D, Shan C, Zhang M, Schnabl B, Yang S, Shen X, Wang L. Aryl Hydrocarbon Receptor Deficiency in Intestinal Epithelial Cells Aggravates Alcohol-Related Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022; 13: 233-256 [PMID: 34454169 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.014]

22 Yang AM, Inamine T, Hochrath K, Chen P, Wang L, Llorente C, Bluemel S, Hartmann P, Xu J, Koyama Y, Kisseleva T, Torralba MG, Moncera K, Beeri K, Chen CS, Freese K, Hellerbrand C, Lee SM, Hoffman HM, Mehal WZ, Garcia-Tsao G, Mutlu EA, Keshavarzian A, Brown GD, Ho SB, Bataller R, Stärkel P, Fouts DE, Schnabl B. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J Clin Invest* 2017; 127: 2829-2841 [PMID: 28530644 DOI: 10.1172/JCI90562]

23 Chu H, Duan Y, Lang S, Jiang L, Wang Y, Llorente C, Liu J, Mogavero S, Bosques-Padilla F, Abraldes JG, Vargas V, Tu XM, Yang L, Hou X, Hube B, Stärkel P, Schnabl B. The Candida albicans exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease. *J Hepatol* 2020; 72: 391-400 [PMID: 31606552 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.029]

24 Zeng D, Huang Q, Yu Z, Wu H. Association between aldehyde dehydrogenase 2 gene rs671 G>A polymorphism and alcoholic liver cirrhosis in southern Chinese Hakka population. *J Clin Lab Anal* 2021; 35: e23855 [PMID: 34033144 DOI: 10.1002/jcla.23855]

25 Kim KY, Kim JO, Kim YS, Choi JE, Park JM, Han K, Park DH, Park YC, Kim BT, Hong KW. Genome-wide association of individual vulnerability with alcohol-associated liver disease: A Korean genome and epidemiology study. *Hepatology* 2022; 75: 391-402 [PMID: 34387878 DOI: 10.1002/hep.32115]

26 冯宇, 杜振元, 李艳彬, 刘红. 酒精性肝病患者血清IL-17水平及其基因-197A/G位点单核苷酸多态性分析. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 58–61 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.015]

27 Yang Y, Sangwung P, Kondo R, Jung Y, McConnell MJ, Jeong J, Utsumi T, Sessa WC, Iwakiri Y. Alcohol-induced Hsp90 acetylation is a novel driver of liver sinusoidal endothelial dysfunction and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2021; 75: 377-386 [PMID: 33675874 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.028]

28 Li HD, Chen X, Xu JJ, Du XS, Yang Y, Li JJ, Yang XJ, Huang HM, Li XF, Wu MF, Zhang C, Zhang C, Li Z, Wang H, Meng XM, Huang C, Li J. DNMT3b-mediated methylation of ZSWIM3 enhances inflammation in alcohol-induced liver injury via regulating TRAF2-mediated NF-κB pathway. *Clin Sci (Lond)* 2020; 134: 1935-1956 [PMID: 32639005 DOI: https://doi.org/10.1042/CS20200031]

29 Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, Kim TD, Jeong DK, Sun HN, Lee DS, Kwon T. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31159489 DOI: 10.3390/ijms20112712]

30 Heo MJ, Kim TH, You JS, Blaya D, Sancho-Bru P, Kim SG. Alcohol dysregulates miR-148a in hepatocytes through FoxO1, facilitating pyroptosis via TXNIP overexpression. *Gut* 2019; 68: 708-720 [PMID: 29475852 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315123]

31 Zuo Z, Li Y, Zeng C, Xi Y, Tao H, Guo Y. Integrated Analyses Identify Key Molecules and Reveal the Potential Mechanism

of miR-182-5p/FOXO1 Axis in Alcoholic Liver Disease. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 767584 [PMID: 34950682 DOI: 10.3389/fmed.2021.767584]
32 杨欢, 李三强, 程维刚, 郭威, 张兵兵, 洪晓敏. miR-21对肝星状细胞的增殖和成纤维化的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2022; 31: 75-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.01.014]
33 何行昌, 朱素华, 李三强. 长链非编码RNA CASC2通过miR-21/PTEN信号轴抑制肝细胞癌. 中国老年学杂志 2019; 39: 2467-2471 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.10.053]
34 Lu X, Liu Y, Xuan W, Ye J, Yao H, Huang C, Li J. Circ_1639 induces cells inflammation responses by sponging miR-122 and regulating TNFRSF13C expression in alcoholic liver disease. *Toxicol Lett* 2019; 314: 89-97 [PMID: 31325635 DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.07.021]
35 Meng H, Wang L, You H, Huang C, Li J. Circular RNA expression profile of liver tissues in an EtOH-induced mouse model of alcoholic hepatitis. *Eur J Pharmacol* 2019; 862: 172642 [PMID: 31493407 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172642]
36 Dou X, Feng L, Ying N, Ding Q, Song Q, Jiang F, Wang C, Li S. RNA Sequencing Reveals a Comprehensive Circular RNA Expression Profile in a Mouse Model of Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2020; 44: 415-422 [PMID: 31840820 DOI: 10.1111/acer.14265]

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6月28日; 30(12): 541-546

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i12.541

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

文献综述 REVIEW

# 妊娠期急性胰腺炎研究进展

张国福, 于先强, 胡悦朋, 杨 琦, 李维勤

**张国福, 胡悦朋, 杨琦, 李维勤,** 南京大学医学院附属金陵医院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科 江苏省南京市 210002

**于先强, 李维勤,** 东南大学医学院 江苏省南京市 210009

张国福, 南京大学博士在读, 主要从事急性胰腺炎的基础与临床研究.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目, No. 81870441, 82070669.

**作者贡献分布:** 本综述由张国福、于先强、胡悦朋、杨琦完成; 李维勤审校.

**通讯作者:** 李维勤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210002, 江苏省南京市玄武区中山东路305号, 南京大学医学院附属金陵医院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科. njzy_pancrea@163.com

**收稿日期:** 2022-03-01
**修回日期:** 2022-04-20
**接受日期:** 2022-05-03
**在线出版日期:** 2022-06-28

## Progress in research of acute pancreatitis in pregnancy

Guo-Fu Zhang, Xian-Qiang Yu, Yue-Peng Hu, Qi Yang, Wei-Qin Li

**Guo-Fu Zhang, Yue-Peng Hu, Qi Yang, Wei-Qin Li,** Department of Critical Care Medicine, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

**Xian-Qiang Yu, Wei-Qin Li,** Medical College of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

**Wei-Qin Li,** Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81870441 and No. 82070669.

**Corresponding author:** Wei-Qin Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Critical Care Medicine, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University (General Hospital of Eastern Theater Command), No. 305 Zhongshan East Road, Xuanwu District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. njzy_pancrea@163.com

**Received:** 2022-03-01
**Revised:** 2022-04-20
**Accepted:** 2022-05-03
**Published online:** 2022-06-28

## Abstract

Acute pancreatitis in pregnancy (APIP) is a rare and severe complication of pregnancy, which is characterized by rapid onset, rapid progression, many complications, and high mortality. According to previous studies, the incidence of APIP is about 1/10000-1/1000 and increases with gestational age. Due to the differences in genetic background and dietary habits between Asian and European populations, the incidence of APIP in China is as high as 1.14‰-2.27‰, significantly higher than that in Western countries. The lack of specific clinical symptoms of APIP often leads to misdiagnosis or missed diagnosis, which greatly increases the difficulty of diagnosis and treatment. Despite the deepening of the research on APIP, its pathogenesis is still unclear. This paper will give a systematical review of APIP.

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

**Key Words:** Acute pancreatitis in pregnancy; Diagnosis; Treatment

**Citation:** Zhang GF, Yu XQ, Hu YP, Yang Q, Li WQ. Progress in research of acute pancreatitis in pregnancy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(12): 541-546
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/541.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.541

## 摘要

妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis in pregnancy, APIP)是妊娠期较少见却病情凶险的妊娠合并症, 具

有起病快、进展急、并发症多、病死率高等特点. 据相关研究报道, APIP发病率约为1/10000-1/1000, 且随胎龄的增加而升高. 由于亚洲人群与欧美人群基因背景以及饮食生活习惯的差异, 我国APIP的发病率高达1.14‰-2.27‰, 显著高于西方国家. APIP的临床症状缺乏特异性, 容易导致误诊或漏诊, 极大增加了诊疗的难度. 尽管对APIP的研究不断深入, 然而其发病机制仍不明确. 本文将对APIP的综合现状进行综述.

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

**关键词:** 妊娠期急性胰腺炎; 诊断; 治疗

**核心提要:** 妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis in pregnancy, APIP)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的特殊类型, 是一种罕见但病情凶险, 严重威胁孕产妇及胎儿生命安全的妊娠合并症. 由于APIP临床特征缺乏特异性, 极易导致误诊或漏诊, 增加了临床诊治的难度. 本篇结合近些年APIP的病因、发病机制及诊疗等方面的研究现状进行系统性综述, 概括了当前APIP的认识, 强调了多学科团队(MDT)诊疗模式对APIP诊治的重要性. 期望本综述可以对APIP的临床实践及基础研究提供一定的参考.

**文献来源:** 张国福, 于先强, 胡悦朋, 杨琦, 李维勤. 妊娠期急性胰腺炎研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 541-546
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/541.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.541

## 0 引言

妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis in pregnancy, APIP), 是发生在妊娠期及产后3月内的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)[1]. 其发病急, 病情凶险, 是妊娠期严重的合并症[2]. 以急性上腹痛、恶心、呕吐等为主要临床特点. 因其发病时无特异性症状, 易与其他妊娠期疾病混淆, 贻误治疗时机[3].

APIP对胎儿结局有不良影响, 但其患病率与AP严重程度或损害程度的关系尚不清楚[4]. 妊娠期急性胰腺炎按病因主要分为胆源性、高脂性和酒精性等方面, 不同病因导致的胰酶激活进而诱发胰腺组织自身消化是目前公认的发病机制[5]. 急性胰腺炎状态下大量炎症因子释放[6,7], 进展加重可引起胰腺水肿坏死和胰腺(周)组织坏死, 甚至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)[2,8]. 文献报道中APIP的结局差异较大, 可能产妇和胎儿有较高的死亡率. 有报道称APIP所致的孕产妇病死率及围生儿病死率分别为3.3%-5.3%和11.6%-31.6%[9,10]. APIP具有不同于其他类型AP的临床特点,到目前为止仍然缺乏APIP足够的临床研究证据, 本篇将结合现有研究基础对APIP发病及临床诊疗情况进行综述.

## 1 流行病学

APIP是妊娠期少见的急腹症, 其发生与种族、年龄、地域、饮食习惯等因素相关. 欧美国家的发生率总体较低, 约为1/10000-1/1000[2,11,12]. 目前国内报道多为单中心、小样本研究. 国内报道APIP的发生率约为1.14‰-2.27‰[13]. 随着出生率的提高, APIP的发病率亦逐年上升[14].

## 2 APIP病因及发病机制

APIP的病因以胆石和高甘油三酯血症为主, 其他如特发性、酒精、甲状旁腺功能亢进、外伤等病因在国内并不多见[15].

2.1 胆源性APIP 胆源性因素是APIP的主要病因[9-11,16,17], 可能与妊娠期女性激素水平相关. 妊娠期雌激素水平升高, 促进相关代谢酶类的合成, 进一步导致胆汁中胆固醇、胆汁酸盐比例失衡, 造成结晶风险. 此外妊娠期孕激素水平升高引起胆囊平滑肌松弛, 导致胆道排空延长, 发生结石风险增加[5]; 妊娠晚期, 子宫压迫胆道系统, 导致胆汁淤积, 结石风险同样增加.

2.2 高甘油三酯血症性APIP 目前高甘油三酯血症所致的APIP发病机制尚不完全明确. 一般认为肥胖、高脂饮食、运动量少、激素改变等因素导致HTG进而诱发APIP的发生[18,19]. 正常妊娠状态, 血清甘油三酯(triglycerides, TG)水平较孕前增加, 最高可达2-3倍(最高TG水平均值为4.25 mmol/L, 正常TG<1.7 mmol/L), 并在孕晚期达到高峰[20].

高脂血症时脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRLs)水解并释放高浓度的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)[21]. 过量的FFA引发细胞毒性, 激活胰酶, 最终造成高甘油三酯血症性急性胰腺炎[22]. 研究表明重度高脂血症通常与基因突变相关, 脂代谢相关基因突变可导致妊娠期TG水平异常增高, 诱发急性胰腺炎[23].

2.3 酒精性APIP 酒精性APIP是国外主要的病因来源. 国内怀孕期间饮酒极为少见, 故酒精性APIP的发生率很低[9,24,25]. 酒精能够刺激胰液分泌增加, 亦可导致Oddi括约肌痉挛, 进而导致胰管梗阻; 同时酒精的相关代谢产物可激活胰酶, 诱发胰腺炎[26].

2.4 其他 妊娠期合并甲状旁腺功能亢进、高血压、糖尿病、肥胖等都可诱发APIP[24, 27-30]. 妊娠期间服用激素、利尿剂、非甾体类抗炎等药物也可诱发胰腺炎[5,26].

## 3 APIP诊断

目前APIP没有统一的诊断标准, 根据我国的急性胰腺炎

诊治指南(2021)及亚特兰大标准[31,32], APIP的诊断需要同时满足以下3个特点中的2项: 腹痛(上腹部为主)、血清淀粉酶或脂肪酶升高≥正常值上限3倍以及具有急性胰腺炎特征性的影像学征象(胰腺水肿渗出、出血坏死等).

3.1 临床表现 APIP与非妊娠期急性胰腺炎临床表现相似, 仍以腹痛、恶心、呕吐为主. 但需注意, 由于孕产妇出现腹痛不适等症状较为常见, 一般认为与妊娠相关而就诊于妇产科, 极易误诊延误病情[16]. 当APIP患者病情进展加重时或可伴随局部或全身并发症, 危及生命[2].

3.2 实验室检查 结合非孕期急性胰腺炎的诊断标准, 血淀粉酶水平≥正常上限值的3倍时, 即可诊断为急性胰腺炎. 妊娠期激素水平变化对淀粉酶的影响较大, 因此单纯淀粉酶检测对APIP诊断效果有限[33,34]. 另外, 有研究表明血脂肪酶对APIP有较高的诊断价值[35].

其他实验室指标如: 血钙<1.5 mmol/L, 往往提示急性胰腺炎预后不良[36]. TG>1000 mg/dL(11.3 mmol/L)或>500 mg/dL(5.65 mmol/L)且排除其他病因, 是高甘油三酯血症性急性胰腺炎的诊断标准[37].

3.3 影像学检查 影像学检查是明确诊断的主要手段, 但妊娠期患者的影像学检查具有一定特殊性.

(1)腹部B超能较好的显示胰腺肿胀及胰周渗出[38]. 但易受胃肠积气等因素的干扰, 难以准确评估APIP严重程度, 诊断价值有限; (2)CT检查能准确反映病情严重程度, 是当前诊断急性胰腺炎的主要影像学检查. 但存在辐射的影响, 因此妊娠期CT检查受到限制[15,39]; (3)核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查具有无创、无辐射等优点, 对于评估胰胆管及胰周渗出方面具有优势[40]. 此外, 核磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)技术对胰胆管系统显影具有独特优势. 相反有学者指出在妊娠早期行MRI检查可能给胎儿带来热损伤风险, 孕早期MRI检查亦慎重[41]; (4)经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)可在明确胆管内结石情况的同时, 行取石治疗. 但其存在辐射暴露、出血等风险, 不推荐将ERCP作为APIP的常规检查方法[42]; (5)超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查可以准确地探查胆道情况, 尤其当腹部B超或生化检查高度怀疑胆总管结石时, 半侵入性EUS检查能准确有效的评估胆总管结石, 但EUS在妊娠期患者中的应用尚缺乏足够依据[43,44].

3.4 鉴别诊断 APIP应与妊娠合并急性胆囊炎、急性阑尾炎、胃十二指肠溃疡等急腹症和产科相关急症如流产、早产、临产、胎盘早剥等相鉴别.

## 4 APIP治疗

目前, APIP治疗尚无明确的临床指南或共识. 临床推荐由普通外科、消化内科、妇产科、重症医学科等相关专业人员组成的多学科诊疗团队(multiple disciplinary team, MDT)进行规范化诊疗. 去除病因是APIP良性转归和避免复发的关键. 根据患者病因、病程和疾病严重程度采取个体化治疗. 孕早、中期APIP患者应重点进行病因治疗, 其次考虑胎儿因素; 而对于孕晚期APIP, 需同时考虑胎儿因素, 必要时则应进行手术干预或及时终止妊娠.

4.1 一般治疗 主要包括加强孕产妇及胎儿生命体征的监测、禁食水、胃肠减压、抑酸抑酶、抗感染、早期液体复苏、维持水电解质酸碱平衡、镇痛, 营养支持等方面.

4.2 营养支持 营养支持是治疗APIP患者的重要组成部分. 早期肠内营养有助于恢复胃肠道蠕动, 有效防止胃肠道菌群失调, 促进胰周和腹膜后坏死组织局限并吸收, 保护胃肠道功能屏障[45]. 但当患者出现肠内营养不耐受, 胃肠道功能受损时, 可行短期肠外营养以确保母体及胎儿营养需求. 肠内营养较肠外营养在急性胰腺炎治疗中更具优势[46,47]. 近期由笔者所在团队牵头, 在中国118家重症监护病房(intensive care unit, ICU)开展的关于危重病人循证喂养流程的临床研究结果显示, 循证喂养流程的成功实施减少了危重症患者开始使用肠内营养(enteral nutrition, EN)和总体肠外营养(parenteral nutrition, PN)的时间, 该研究也为APIP患者的营养支持策略选择提供了有力的参考依据[48]. 同时, 探索更加精准的APIP营养支持模式将使患者获益.

4.3 药物治疗

4.3.1 抑酸药: 质子泵抑制剂与H2受体阻断剂通过适当抑制胃酸分泌, 间接减少胰液的分泌, 但因其可进入乳汁, 故产褥期哺乳的APIP患者, 应尽量避免使用.

4.3.2 生长抑素: 生长抑素可抑制胰液分泌或降低胰酶活性, 但目前关于其对胎儿和孕产妇的影响未知, 故应谨慎使用.

4.3.3 抗生素: 对APIP患者预防性抗生素应用尚无定论, 有研究指出急性胰腺炎合并胰腺坏死时预防性使用抗生素并无益处[49]. 患者出现感染加重时, 需要及时、合理应用抗生素. 原则上应根据血培养及药敏试验结果及时调整用药方案[50]. 当怀疑有脓毒症或感染时, 应进行细菌培养和胸部放射学检查. 如有需要, 可行CT引导下胰腺坏死区的细针穿刺进行细菌和真菌培养, 以指导使用合适的抗生素[51,52]. 如果培养结果为阴性, 患者出现脓毒症、器官衰竭或至少30%的胰腺

坏死, 则应继续使用抗生素治疗. 对于感染性胰腺坏死, 抗生素的选择受培养的指导[53].

4.4 降脂治疗 (1)目前并没有专门针对孕产妇安全有效的降脂药物. 贝特类和他汀类药物存在潜在的致畸作用, 因此在妊娠期不建议使用[54,55]. 高甘油三酯血症性APIP患者饮食、运动等方式效果不佳时, 应使用Omega-3脂肪酸降低甘油三酯水平[56]. 此外, 胰岛素可增强脂蛋白脂肪酶的活性, 低分子量肝素可刺激脂蛋白脂酶的释放, 且两者合用可加快乳糜微粒分解, 降低血脂水平[57]; (2)血液净化主要包括血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换和免疫吸附等[58]. 连续血液净化能迅速降低高脂血症型APIP患者的甘油三酯水平, 有效清除炎性介质, 进而改善临床和预后[59].

4.5 菌群调理 有研究表明益生菌对AP的治疗有一定作用[60], 可能的机制包括: 通过与致病菌群竞争, 调节肠道菌群平衡; 促进谷胱甘肽合成, 改善肠黏膜屏障功能障碍; 影响免疫细胞的功能等[61]. 但也有报道显示益生菌并不能降低SAP患者的坏死率和病死率, 甚至可能提高病死率[62].

4.6 中医治疗 中医疗法如清胰承气汤、柴胡汤以及针灸等方法可明显减轻胰腺炎患者症状及改善预后[63]. 中医疗法具有操作简单, 毒副作用小等优势. 但中医治疗AP仍需要大样本研究, 进一步评估其治疗急性胰腺炎的临床效果.

4.7 手术治疗 APIP患者应谨慎选择手术治疗途径. 通常包括开腹手术、腹腔镜手术以及ERCP. 孕早期的APIP患者尽可能进行保守治疗; 而孕中期胎儿已基本发育成熟, 必要时可选择手术干预; 孕晚期APIP患者若保守治疗无效, 则应及时进行手术并终止妊娠, 确保母婴生命安全[64].

4.8 产科治疗 应加强对胎儿的监护, 适时的终止妊娠可有效改善妊娠结局[65]. 有早产征象者及时予以硫酸镁抑制宫缩, 并尽可能维持到足月; 孕6 mo内患者一旦发现死胎应及时引产. 妊娠28 wk以上, 为防止早产儿发生呼吸窘迫综合征, 在应用足量使用抗生素的情况下, 可适当使用地塞米松促进胎儿肺成熟. 对妊娠中晚期患者(胎龄≥37 wk), 胎儿发育已基本成熟, 可适时行剖宫产术终止妊娠. 若出现严重胎儿宫内窘迫或明显早产征象, 以及病情已进展为重症APIP等状况时, 应尽快终止妊娠, 降低孕妇及围产儿死亡率.

4.9 心理干预 APIP患者情绪易波动, 合理的心理干预能够缓解患者焦虑状态, 对降低孕产妇及胎儿死亡率以及改善妊娠结局具有一定价值[66].

## 5 结论

综上所述, 妊娠期急性胰腺炎发病急、并发症多, 严重威胁着母婴健康. 目前其发病机制尚不完全清楚. 快速诊断、明确病因是诊疗的关键. APIP一旦确诊, 应立即启动多学科团队(MDT)诊疗模式, 积极进行临床干预. 治疗过程中, 严密监测孕产妇及胎儿情况, 结合病情严重程度、孕周、疗效等情况, 谨慎把握终止妊娠的时机及方式, 保证母婴生命安全. 为寻求更加安全、有效的治疗方案, 并提高APIP患者治愈率、降低不良妊娠结局的发生, 仍需更加深入的研究.

## 6 参考文献


1 Shi X, Hu Y, Pu N, Zhang G, Zhang J, Zhou J, Ye B, Li G, Ke L, Liu Y, Yang Q, Tong Z, Li W. Risk Factors for Fetal Death and Maternal AP Severity in Acute Pancreatitis in Pregnancy. *Front Pediatr* 2021; 9: 769400 [PMID: 34926347 DOI: 10.3389/fped.2021.769400]

2 Ducarme G, Maire F, Chatel P, Luton D, Hammel P. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J Perinatol* 2014; 34: 87-94 [PMID: 24355941 DOI: 10.1038/jp.2013.161]

3 张丹, 赵成志, 张琼, 蔡春华, 李涛, 陆静, 张健. 妊娠期急性胰腺炎临床分析. 中华妇幼临床医学杂志(电子版) 2018; 14: 324-30 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2018.03.012]

4 Kumar-M P, Singh AK, Samanta J, Birda CL, Kumar N, Dhar J, Gupta P, Kochhar R. Acute pancreatitis in pregnancy and its impact on the maternal and foetal outcomes: A systematic review. *Pancreatology* 2022; 22: 210-218 [PMID: 34961727 DOI: 10.1016/j.pan.2021.12.007]

5 Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, Mamopoulos A, Karagiannis V. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 261-266 [PMID: 21840110 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.037]

6 Zhou Y, Xia H, Zhao L, Mei F, Li M, You Y, Zhao K, Wang W. SB203580 attenuates acute lung injury and inflammation in rats with acute pancreatitis in pregnancy. *Inflammopharmacology* 2019; 27: 99-107 [PMID: 30094758 DOI: 10.1007/s10787-018-0522-9]

7 Zhou Y, Zhao L, Mei F, Hong Y, Xia H, Zuo T, Ding Y, Wang W. Macrophage migration inhibitory factor antagonist (S,R)3-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-5-isoxazole acetic acid methyl ester attenuates inflammation and lung injury in rats with acute pancreatitis in pregnancy. *Mol Med Rep* 2018; 17: 6576-6584 [PMID: 29512741 DOI: 10.3892/mmr.2018.8672]

8 Abdullah B, Kathiresan Pillai T, Cheen LH, Ryan RJ. Severe acute pancreatitis in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015; 2015: 239068 [PMID: 25628906 DOI: 10.1155/2015/239068]

9 Luo L, Zen H, Xu H, Zhu Y, Liu P, Xia L, He W, Lv N. Clinical characteristics of acute pancreatitis in pregnancy: experience based on 121 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297: 333-339 [PMID: 29164335 DOI: 10.1007/s00404-017-4558-7]

10 Tang M, Xu JM, Song SS, Mei Q, Zhang LJ. What may cause fetus loss from acute pancreatitis in pregnancy: Analysis of 54 cases. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9755 [PMID: 29443736 DOI: 10.1097/MD.0000000000009755]

11 Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1075-1081 [PMID: 18978108 DOI: 10.1097/AOG.0b013e318185a032]

12 McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999; 86: 1302-1305 [PMID: 10540138 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01246.x]

13 Zhang DL, Huang Y, Yan L, Phu A, Ran X, Li SS. Thirty-eight cases of acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center retrospective analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 361-367 [PMID: 23771661 DOI: 10.1007/s11596-013-

1125-8]
14 王笑薇, 杨翔, 张频捷, 孙昀. 妊娠期急性胰腺炎的临床及预后影响因素分析. 肝胆外科杂志 2018; 26: 335-340 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2018.05.006]
15 Khvorostukhina NF, Salov LA, Novichkov DA. [ACUTE PANCREATITIS OF PREGNANCY]. *Klin Med (Mosk)* 2015; 93: 61-66 [PMID: 26117921]
16 Xu Q, Wang S, Zhang Z. A 23-year, single-center, retrospective analysis of 36 cases of acute pancreatitis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130: 123-126 [PMID: 25983209 DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.034]
17 Gilbert A, Patenaude V, Abenhaim HA. Acute pancreatitis in pregnancy: a comparison of associated conditions, treatments and complications. *J Perinat Med* 2014; 42: 565-570 [PMID: 24519714 DOI: 10.1515/jpm-2013-0322]
18 Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci* 2009; 16: 431-437 [PMID: 19233944 DOI: 10.1177/1933719108330569]
19 Li HP, Huang YJ, Chen X. Acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center clinical experience. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 2771-2775 [PMID: 22040440]
20 Knopp RH, Warth MR, Charles D, Childs M, Li JR, Mabuchi H, Van Allen MI. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus, and the effects of diabetes. *Biol Neonate* 1986; 50: 297-317 [PMID: 3542067 DOI: 10.1159/000242614]
21 Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Coşkun A, Karaoglu AO, Bolaman Z. Emergent therapy with therapeutic plasma exchange in acute recurrent pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia. *Transfus Apher Sci* 2010; 43: 285-289 [PMID: 20926345 DOI: 10.1016/j.transci.2010.09.009]
22 Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012; 12: 317-324 [PMID: 22898632 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.002]
23 Pu N, Yang Q, Shi XL, Chen WW, Li XY, Zhang GF, Li G, Li BQ, Ke L, Tong ZH, Cooper DN, Chen JM, Li WQ, Li JS. Gene-environment interaction between APOA5 c.553G>T and pregnancy in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *J Clin Lipidol* 2020; 14: 498-506 [PMID: 32561169 DOI: 10.1016/j.jacl.2020.05.003]
24 Jin J, Yu YH, Zhong M, Zhang GW. Analyzing and identifying risk factors for acute pancreatitis with different etiologies in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 267-271 [PMID: 24716806 DOI: 10.3109/14767058.2014.913132]
25 Millwood IY, Li L, Smith M, Guo Y, Yang L, Bian Z, Lewington S, Whitlock G, Sherliker P, Collins R, Chen J, Peto R, Wang H, Xu J, He J, Yu M, Liu H, Chen Z; China Kadoorie Biobank collaborative group. Alcohol consumption in 0.5 million people from 10 diverse regions of China: prevalence, patterns and socio-demographic and health-related correlates. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 816-827 [PMID: 23918852 DOI: 10.1093/ije/dyt078]
26 Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85-96 [PMID: 25616312 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8]
27 Diaz-Soto G, Linglart A, Sénat MV, Kamenicky P, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Endocrine* 2013; 44: 591-597 [PMID: 23670708 DOI: 10.1007/s12020-013-9980-4]
28 Dale AG, Holbrook BD, Sobel L, Rappaport VJ. Hyperparathyroidism in Pregnancy Leading to Pancreatitis and Preeclampsia with Severe Features. *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017: 6061313 [PMID: 28487796 DOI: 10.1155/2017/6061313]
29 Katuchova J, Bober J, Harbulak P, Hudak A, Gajdzik T, Kalanin R, Radonak J. Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 223-227 [PMID: 24522641 DOI: 10.1007/s00508-014-0507-7]
30 孙俊峰, 汤亲青, 张剑林, 方茂勇. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及治疗的研究进展. 肝胆外科杂志 2014; 22: 394-396 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2014.05.027]
31 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). 中华消化外科杂志 2021; 20: 730-739 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210622-00297]
32 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
33 Volz KA, McGillicuddy DC, Horowitz GL, Wolfe RE, Joyce N, Sanchez LD. Eliminating amylase testing from the evaluation of pancreatitis in the emergency department. *West J Emerg Med* 2010; 11: 344-347 [PMID: 21079706]
34 Shah AM, Eddi R, Kothari ST, Maksoud C, DiGiacomo WS, Baddoura W. Acute pancreatitis with normal serum lipase: a case series. *JOP* 2010; 11: 369-372 [PMID: 20601812]
35 黎先萍, 李娟. 血清CRP、降钙素原及脂肪酶对妊娠合并重症急性胰腺炎的预判价值. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1939-1942 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.10.024]
36 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
37 Yang Q, Pu N, Li XY, Shi XL, Chen WW, Zhang GF, Hu YP, Zhou J, Chen FX, Li BQ, Tong ZH, Férec C, Cooper DN, Chen JM, Li WQ. Digenic Inheritance and Gene-Environment Interaction in a Patient With Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis. *Front Genet* 2021; 12: 640859 [PMID: 34040631 DOI: 10.3389/fgene.2021.640859]
38 刘瑞霞, 王婧, 阴赫宏. 妊娠合并重症急性胰腺炎的诊断与治疗. 中国医刊 2016; 51: 32-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.02.011]
39 Parangi S, Levine D, Henry A, Isakovich N, Pories S. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007; 193: 223-232 [PMID: 17236852 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.04.021]
40 Birchard KR, Brown MA, Hyslop WB, Firat Z, Semelka RC. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 452-458 [PMID: 15671363 DOI: 10.2214/ajr.184.2.01840452]
41 Leyendecker JR, Gorengaut V, Brown JJ. MR imaging of maternal diseases of the abdomen and pelvis during pregnancy and the immediate postpartum period. *Radiographics* 2004; 24: 1301-1316 [PMID: 15371610 DOI: 10.1148/rg.245045036]
42 Janssen J, Halboos A, Greiner L. EUS accurately predicts the need for therapeutic ERCP in patients with a low probability of biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 470-476 [PMID: 18547571 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.051]
43 Yusuf TE, Bhutani MS. Role of endoscopic ultrasonography in diseases of the extrahepatic biliary system. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 243-250 [PMID: 14748869 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2003.03142.x]
44 Lee YT, Chan FK, Leung WK, Chan HL, Wu JC, Yung MY, Ng EK, Lau JY, Sung JJ. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 660-668 [PMID: 18155205 DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.025]
45 Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR; International Consensus Guideline Committee Pancreatitis Task Force. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-291 [PMID: 22457421 DOI: 10.1177/0148607112440823]
46 Al Samaraee A, McCallum IJ, Coyne PE, Seymour K. Nutritional strategies in severe acute pancreatitis: a systematic review of the evidence. *Surgeon* 2010; 8: 105-110 [PMID: 20303893 DOI: 10.1016/j.surge.2009.10.006]

47 Petrov MS. Gestational pancreatitis: when does etiology matter? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: e9 [PMID: 19236870 DOI: 10.1016/j.ajog.2008.11.013]

48 Ke L, Lin J, Doig GS, van Zanten ARH, Wang Y, Xing J, Zhang Z, Chen T, Zhou L, Jiang D, Shi Q, Lin J, Liu J, Cheng A, Liang Y, Gao P, Sun J, Liu W, Yang Z, Zhang R, Xing W, Zhang A, Zhou Z, Zhou T, Liu Y, Tong F, Wang Q, Pan A, Huang X, Fan C, Lu W, Shi D, Wang L, Li W, Gu L, Xie Y, Sun R, Guo F, Han L, Zhou L, Zheng X, Shan F, Liu J, Ai Y, Qu Y, Li L, Li H, Pan Z, Xu D, Zou Z, Gao Y, Yang C, Kou Q, Zhang X, Wu J, Qian C, Zhang W, Zhang M, Zong Y, Qin B, Zhang F, Zhai Z, Sun Y, Chang P, Yu B, Yu M, Yuan S, Deng Y, Zhao L, Zang B, Li Y, Zhou F, Chen X, Shao M, Wu W, Wu M, Zhang Z, Li Y, Guo Q, Wang Z, Gong Y, Song Y, Qian K, Feng Y, Fu B, Liu X, Li Z, Gong C, Sun C, Yu J, Tang Z, Huang L, Ma B, He Z, Zhou Q, Yu R, Tong Z, Li W; Chinese Critcal Care Nutrition Trials Group (CCCNTG). Actively implementing an evidence-based feeding guideline for critically ill patients (NEED): a multicenter, cluster-randomized, controlled trial. *Crit Care* 2022; 26: 46 [PMID: 35172856 DOI: 10.1186/s13054-022-03921-5]

49 Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002941 [PMID: 20464721 DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub3]

50 刘倩, 吴小翎. 妊娠期急性胰腺炎的临床研究进展. 现代医药卫生 2018; 34: 1026-1029 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.07.020]

51 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]

52 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]

53 Gardner TB. Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med* 2021; 174: ITC17-ITC32 [PMID: 33556276 DOI: 10.7326/AITC202102160]

54 Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 441-448 [PMID: 29923163 DOI: 10.1007/s12328-018-0881-1]

55 Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuveer G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: e38-e81 [PMID: 30580575 DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073]

56 Cruciat G, Nemeti G, Goidescu I, Anitan S, Florian A. Hypertriglyceridemia triggered acute pancreatitis in pregnancy - diagnostic approach, management and follow-up care. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 2 [PMID: 31901241 DOI: 10.1186/s12944-019-1180-7]

57 Jin M, Peng JM, Zhu HD, Zhang HM, Lu B, Li Y, Qian JM, Yu XZ, Yang H. Continuous intravenous infusion of insulin and heparin vs plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2018; 19: 766-772 [PMID: 30117293 DOI: 10.1111/1751-2980.12659]

58 马清卓, 王孟春. 妊娠合并急性胰腺炎的病因和诊治进展. 上海医学 2019; 42: 113-116

59 Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. *Artif Organs* 2009; 33: 1096-1102 [PMID: 20091936 DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00810.x]

60 van den Nieuwboer M, Claassen E. Dealing with the remaining controversies of probiotic safety. *Benef Microbes* 2019; 10: 605-616 [PMID: 31131618 DOI: 10.3920/BM2018.0159]

61 Lu WW, Chen X, Ni JL, Zhu SL, Fei AH, Wang XS. The role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of acute pancreatitis: a narrative review. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 3445-3451 [PMID: 33849128 DOI: 10.21037/apm-21-429]

62 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659 [PMID: 18279948 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]

63 孙武, 刘宝清, 杨成城, 张少辉, 余文, 门斯烨. 中医外治法在急性胰腺炎防治中的运用. 天津中医药大学学报 2019; 38: 200-204 [DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2019.02.23]

64 Block P, Kelly TR. Management of gallstone pancreatitis during pregnancy and the postpartum period. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 426-428 [PMID: 2711296]

65 Sun L, Li W, Sun F, Geng Y, Tong Z, Li J. Intra-abdominal pressure in third trimester pregnancy complicated by acute pancreatitis: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 223 [PMID: 26394674 DOI: 10.1186/s12884-015-0651-8]

66 聂莹. 妊娠合并急性胰腺炎行综合护理干预对疗效的影响. 实用临床护理学电子杂志 2019; 4: 34+198 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2479.2019.10.027]


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6月28日; 30(12): 547-554

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i12.547

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

文献综述 REVIEW

# 创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制及防治的研究进展

陈 方, 储诚南, 丁威威

**陈方, 丁威威,** 东南大学医学院第二临床学院(东部战区总医院)普通外科研究所 江苏省南京市 210002

**储诚南,** 南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)普通外科研究所 江苏省南京市 210002

陈方, 硕士研究生, 研究方向为肠屏障功能研究.

**基金项目:** 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室开放课题资助, No. SKLKF202103.

**作者贡献分布:** 本文综述由陈方和储诚南完成; 丁威威审校.

**通讯作者:** 丁威威, 博士, 教授, 210002, 江苏省南京市中山东路305号, 东南大学医学院第二临床学院(东部战区总医院)普通外科研究所. dingwei_nju@hotmail.com

**收稿日期:** 2022-02-22
**修回日期:** 2022-04-20
**接受日期:** 2022-05-03
**在线出版日期:** 2022-06-28

## Mechanisms and prevention of intestinal barrier function damage in traumatic hemorrhagic shock

Fang Chen, Cheng-Nan Chu, Wei-Wei Ding

**Fang Chen, Wei-Wei Ding,** Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

**Cheng-Nan Chu,** Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

**Supported by:** Open Project of State Key Laboratory of Trauma, Burn and Complex Injuries, No. SKLKF202103.

**Corresponding author:** Wei-Wei Ding, MD, PhD, Professor, Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, School of Medicine, Southeast University, No. 305 Zhongshan East Road, Xuanwu District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. dingwei_nju@hotmail.com

**Received:** 2022-02-22
**Revised:** 2022-04-20
**Accepted:** 2022-05-03
**Published online:** 2022-06-28

## Abstract

The intestinal barrier is composed of mechanical barrier, chemical barrier, immune barrier, and microbial barrier, which has an important role in defense against microbial invasion. The components of intestinal barrier coordinate with each other under physiological conditions to maintain the homeostasis of intestinal internal and external environment. In traumatic hemorrhagic shock, intestinal barrier function is prone to be impaired by intestinal hypoperfusion, intestinal ischemia-reperfusion injury, and many other factors. Bacterial translocation and endotoxin entry into the blood may occur, leading to enterogenic infection, multiple organ dysfunction, and even death. At present, there are many conceptual updates and technical progress on the mechanisms, prevention, and treatment of intestinal barrier function injury in traumatic hemorrhagic shock both at home and abroad. This paper intends to make a literature review in this field based on the previous research of our team, in order to provide a systematic and comprehensive theoretical system for the clinical prevention and treatment of post-traumatic intestinal dysfunction related diseases.

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

**Key Words:** Trauma; Hemorrhagic shock; Intestinal barrier

**Citation:** Chen F, Chu CN, Ding WW. Mechanisms and prevention of intestinal barrier function damage in traumatic hemorrhagic shock. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(12): 547-554
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/547.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.547

**摘要**

肠屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障及微生物屏障共同组成, 是机体抵御微生物入侵的重要防线. 肠屏障各组分在生理情况下相互协调, 维持肠道内外环境的稳态. 创伤失血性休克时, 肠道灌注不足、肠缺血再灌注损伤等诸多因素作用下肠屏障功能容易发生障碍, 可发生细菌易位, 内毒素入血等, 引发肠源性感染和多器官功能障碍, 甚至导致死亡. 当前, 国内外关于创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制和防治措施有较多理念上的更新和技术进展. 本文拟结合本团队前期研究, 对此领域做一文献综述, 以期为临床上预防和治疗创伤后肠功能障碍相关疾病提供系统全面的理论体系.

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

**关键词:** 创伤; 失血性休克; 肠屏障

**核心提要:** 创伤失血性休克时, 肠道是全身炎症反应持续以及器官功能衰竭的始动因素, 可发生细菌易位内毒素入血等, 引发肠源性感染和多器官功能障碍.因而亟需总结探讨创伤失血性休克患者的肠屏障功能损伤机制及防治策略.

**文献来源:** 陈方, 储诚南, 丁威威. 创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制及防治的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 547-554
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/547.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.547

## 0 引言

社会经济的快速发展伴随着交通意外、自然灾害等各种原因导致的创伤日益增多, 其中失血性休克是创伤死亡的主要原因之一[1]. 近年来, 国内外学者对创伤失血性休克(traumatic hemorrhagic shock, THS)的病理生理和治疗策略进行深入研究, 提出损伤控制性复苏、允许性低血压等新的技术与理念, 为提高救治成功率做出极大贡献[2]. 肠道是血供丰富的靶器官, 对全身性缺血反应尤为敏感, THS纠正复苏后肠粘膜缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)以及扩大的炎症反应会加剧肠道及远隔脏器的损伤, 甚至发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)[3]. 可以说在THS病理过程中, 肠道发生功能障碍是全身炎症反应持续时间延长以及器官功能衰竭的始动因素. 因此对于THS患者的肠道功能保护与治疗亟需研究探讨, 本文旨在回顾文献研究阐明THS肠屏障功能损伤机制, 梳理肠功能障碍防治的基本策略, 对创伤患者肠道功能保护、阻断肠源性感染以及防治远期并发症具有十分重要的意义, 也为后续相关研究的创新提供理论依据.

## 1 肠屏障结构组成

肠屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障及微生物屏障共同组成. 各组分在生理情况下相互协调, 维持肠道内外环境的稳态.

1.1 机械屏障 机械屏障又称物理屏障, 由粘膜层上皮细胞组成, 相邻细胞间由紧密连接、粘附连接、桥粒和缝隙连接的连接结构形成完整的肠上皮结构[4,5]. 其中对肠道屏障功能影响最大的是紧密连接, 组成包括完整的膜蛋白claudin家族, MARVEL蛋白(tight junction associated MARVEL proteins, TAMPs)由occludin、tricellulin和MARVELD3组成, 免疫球蛋白超家族由蛋白连接粘附分子(junctional adhesion molecule, JAM)等组成, 以及细胞内支架蛋白[如闭锁小带(zonula occludens, ZO)][6]. 紧密连接蛋白不同的家族成员在肠道通透性中的调控功能不同, 一些具有封闭功能(claudin 1,3,5,11,14,19和tricellulin), 能降低紧密连接的通透性. 还有大量的claudin蛋白在紧密连接之间形成通道, 具有阳离子(如claudin 2, 10b, 和15)、阴离子(如claudin-10a和-17)的选择性, 可调控氯化钠和水的重吸收(如claudin 2)[7]. 部分支架蛋白如ZO-1, ZO-2和ZO-3等包含PDZ 结构域, 可直接与肌动蛋白结合将紧密连接复合体锚定在细胞骨架内, 与细胞极性和调节紧密连接功能密切相关[8].

1.2 化学屏障 化学屏障是指覆盖在肠上皮表面的粘液层, 含有粘蛋白、粘多糖、胃酸、胆汁、消化酶、溶菌酶等化学物质[9]. 肠道杯状细胞分泌的粘液含有糖蛋白和糖脂, 是细菌表面粘附受体类似物, 可竞争性抑制细菌进攻肠道细胞的靶点[10]. van der Post[11]等表明杯状细胞分泌的MUC2粘蛋白可增强肠道稳态抑制树突状细胞的炎症反应. 同时, 粘液层含有大量的抗菌肽且内层致密难以穿透, 可阻断细菌与肠上皮细胞接触. 胃壁细胞分泌的大量盐酸有利于杀灭或抑制微生物, 而胆汁中胆盐、胆酸与内毒素结合, 可直接抑制细菌生长和菌群易位来维持肠道内环境的稳定[12].

1.3 免疫屏障 肠道免疫系统由三种不同的粘膜淋巴结构组成: 上皮、固有层和派尔斑(Peyer's patches), 构成完整的肠道免疫屏障. 研究发现上皮中的一类固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)可被激活并产生IL22, IL22在肠道感染期间可以促进体内稳态和愈合, 还能诱导上皮细胞产生RegIIIα, 并杀死革兰氏阳性细菌[13]. 肠道固有免疫细胞表面表达多种病原识别模式受体(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 例如细胞表面的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR), 细菌脂多糖能与TLR结合, 激活下游 NF-κB、MAPK通路, 产生大量炎症因

子并进一步启动免疫反应[14]. 固有层由B细胞和T细胞组成, 派尔斑是产生SIgA的B细胞成熟的场所, 浆细胞分泌的SIgA通过结合抗原, 中和内毒素来限制细菌和毒素进入细胞内[15].

1.4 微生物屏障 微生物屏障由健康的肠道菌群组成, 是一个由共生菌与宿主形成的具有动态稳定性的微生态系统, 它们与宿主相互依赖、互利共生[16]. 在微生物群中, 一些专性厌氧菌, 如乳酸杆菌、双歧杆菌对肠道屏障起重要作用[17]. 肠道共生菌发酵产生的主要产物是短链脂肪酸, 包括乙酸、丁酸和丙酸, 还可产生醋酸、乳酸等, 降低肠道pH, 从而抑制致病菌的生长, 影响肠道免疫反应. 此外, 健康菌群能分泌细菌素直接抵御外来致病菌的入侵[18].

## 2 THS肠屏障损伤机制

2.1 缺血与再灌注损伤 THS发生时, 全身血液重新分配, 肠道可将约30%的循环血量通过“自体输血”方式输送到体循环中, 以保证脑心肺重要器官的供血[19]. 此时肠上皮细胞因缺血水肿, 胞内线粒体及内质网等细胞器功能紊乱, 发生凋亡和坏死, 导致屏障功能受损[20,21]. 此外, 肠道缺血缺氧导致酸中毒, 可直接损伤细胞结构, 紧密连接断裂, 还使得细胞膜表面$Na^+$-$K^+$-ATP酶功能受损, 发生代谢障碍, 导致细胞膜通透性改变[22].

THS复苏后肠道血液恢复再灌注, 肠道发生IRI导致肠粘膜屏障破坏更严重, 细菌和内毒素进入血循环并波及远隔器官, 这种现象称为细菌易位(bacterial translocation, BT)[23]. 其中活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric Oxide, NO)在IRI中起关键作用. ROS是有毒分子, 超出机体清除能力可导致肠粘膜细胞损伤死亡. ROS产生机制如下: (1)黄嘌呤氧化环节生成氧自由基是ROS的初始来源, 肠道缺血缺氧时胞内ATP代谢为次黄嘌呤并大量堆积, 此外低氧刺激黄嘌呤脱氢酶转化为产生氧自由基的黄嘌呤氧化酶. 而在再灌注时, 随之而来的大量$O_2$, 导致黄嘌呤氧化反应加速, ROS迅速增加[24]; (2)$Ca^{2+}$是黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶的关键离子, 肠缺血后细胞发生钙超载, 细胞膜$Ca^{2+}$通透性增加, 依赖ATP的$Ca^{2+}$泵功能障碍, 以及再灌注带来大量$Ca^{2+}$, 都使黄嘌呤氧化酶增加, 继而ROS产生也进一步增加[25].

NO在肠IRI中扮演着细胞毒性和细胞保护的双重作用. NO在肠道中具有许多有益作用, 如清除氧自由基、维持正常血管通透性、减少白细胞粘附于肠系膜内皮细胞和抑制血小板聚集等[26]. 但炎症状态下诱导的iNOS产生大量NO和过氧亚硝酸盐并形成中间产物, 如$NO_2$、$N_2O_3$,可导致重要生物大分子(如DNA、RNA、蛋白质和脂质)的硝化和亚硝化, 从而破坏其功能[26]. 也有证据表明, NO和过氧亚硝酸盐可作用于线粒体, 抑制细胞呼吸, 从而触发细胞凋亡.

2.2 炎症风暴 THS时肠道细胞因缺血缺氧受损, 粘膜上皮释放大量炎症因子, 不同炎症因子相互作用并产生联级放大效应形成“炎症风暴”, 发生促炎/抗炎平衡失调, 造成局部肠屏障功能障碍甚至全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS). 涉及的炎症因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)等. TNF-α主要由巨噬细胞产生可直接导致肠道粘膜上皮细胞坏死凋亡, 通过钙调蛋白途径激活肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)介导MLC磷酸化从而抑制紧密连接蛋白表达, 引发肠屏障功能障碍. 既往关于IL的研究主要聚焦于IL-1β, 研究证实IL-1β通过NF-κB、ERK1/2、P38、MAPK通路介导MLCK激活, 紧密连接蛋白表达受抑制, 引发肠屏障功能障碍[27]. 此外, IL-6在肠屏障功能中的作用存在分歧, 有研究表明IL-6通过MEK/ERK和PI-3K/Akt信号通路诱导Claudin-2表达改变, 增加肠道紧密连接对阳离子的通透性[28]. 而研究发现IL-6还可通过诱导肠上皮中主要中间丝蛋白—角蛋白的表达上调来发挥肠道屏障保护作用. IFN可通过多种通路机制引发肠上皮细胞功能障碍. IFN-γ通过激活腺苷单磷酸蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路, 导致ZO-1和occludin的表达下降, 从而引发肠屏障功能障碍[29]. 此外, IFN-γ激活GTP酶(Ras homologus oncogenes GTPase), 上调Rho相关蛋白激酶(Rho-associated protein kinase, ROCK), 诱导Occludin、Clauidin-1、JAM等紧密连接蛋白转移到细胞膜内侧, 导致肠道通透性增加[30].

2.3 肠道蛋白酶 肠粘膜常暴露于多种来源的蛋白水解酶中, 包括丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶. 蛋白水解活性对于维持肠道免疫稳态、正常组织更新和肠道屏障的完整性至关重要. THS发生后, 肠道缺血缺氧导致肠屏障被破坏, 胰蛋白酶进入肠壁启动“自身消化”, 随后胰蛋白酶和其他消化酶可能会进入体循环, 激活其他蛋白酶, 从而导致肺和其他远隔器官功能障碍[31]. 同时, THS导致肠上皮细胞产生的金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、解整合素金属蛋白酶17(A disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM-17)过度激活, 活化的MMP-9分解粘膜细胞外基质中Ⅳ型胶原蛋白, 肠上皮细胞支持结构受损[32]. ADAM-17可将前体TNF转化为可溶性的TNF-α, 导致肠上皮细胞凋亡以及紧密连接蛋白结构破坏[33]. 此外, 肠上皮细胞表面存在大量蛋白酶激活受体

(protease-activated receptors, PARs), PAR-1和PAR-2与炎症反应、肠道通透性和肠道运动调节有关. 活化的胰蛋白酶、类胰蛋白酶、MMP-9、ADAM-17以及凝血因子Ⅶa、Ⅹa均是内源性PAR-2激动剂, PAR-1和PAR-2的激活会刺激促炎症介质的释放. 肠上皮细胞局部PAR-2激活会导致细胞通透性增加、离子转运改变以及紧密连接蛋白分布变化从而进一步影响肠屏障功能[34].

2.4 中性粒细胞及中性粒胞外诱捕网 中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)作为人体免疫系统的第一道防线, 是天然免疫应答的重要组成部分. 中性粒胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是2004年发现的PMNs杀灭细菌的一种全新机制[35]. 在创伤发生时, 引发炎症反应的一个关键因素是内源性“危险信号”的激活, 称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs). 研究表明HMBG-1、线粒体DNA、热休克蛋白、S100蛋白等DAMPs在极短时间内可募集活化的PMNs至损伤部位, 分泌TNF-α、IL-1、IL-6等细胞因子, 引发SIRS并通过循环系统对肠粘膜造成广泛损害[36]. 既往在脓毒症、IRI以及THS动物模型中观察到NETs对肠粘膜屏障的损伤作用, 使用DNA酶(DNase Ⅰ)靶向清除NETs后, 肠屏障损伤可以得到显著改善[37]. 本研究组前期研究发现: 在THS动物模型中, 发现肠道$CitH_3$(NETs主要成分)升高, 肠道紧密连接蛋白水平降低, 持续活化PMNs释放过量的NETs加重全身炎症反应、诱发肠道微循环障碍, 最终导致肠粘膜屏障功能受损[38].

NETs参与THS肠屏障损伤的机制十分复杂. 首先, NETs的组分包括髓过氧化物酶、组蛋白、弹性蛋白酶及cfDNA, 都可直接损伤肠屏障. 例如瓜氨酸化组蛋白作为NETs的特征产物具有细胞毒性, 可诱导细胞坏死凋亡; 髓过氧化物酶以及弹性蛋白酶可损伤紧密连接蛋白, 导致屏障受损. 其次, NETs作为内源性DAMPs, 这种无菌性炎症性损伤可激活先天免疫, 此外炎症会损伤毛细血管内皮细胞导致血管通透性改变、微血栓形成, 影响肠绒毛微循环, 加重肠粘膜缺血缺氧, 损伤肠屏障. 最后, NETs会引发大量炎症介质释放、补体系统激活, 趋化更多炎性免疫细胞向损伤的肠粘膜浸润, 造成更严重组织损伤[39]. 目前对于THS中NETs对肠屏障损伤的具体作用机制尚未完全阐明, 有待进一步探究. 本研究组前期研究证实在脓毒症模型中NETs可能通过促进炎症和细胞凋亡导致肠屏障功能障碍, 而抑制TLR9–ER应激信号通路可以改善NETs诱导的肠上皮细胞死亡[40].

2.5 肠道菌群与内毒素 生理状况下, 肠道内健康菌群与宿主共生保持相对稳态从而形成肠道的微生物屏障, 而严重THS会导致肠道菌群紊乱, 继而增加机会致病菌感染的风险. 肠致病性大肠杆菌(Enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC)感染可引起典型的肠道病变, EPEC使用Ⅲ型分泌系统(type 3 secretion system, T3SS)将细菌致病效应蛋白注入宿主细胞质, 控制细胞器的功能, 重新排列细胞骨架和膜通道, 并破坏细胞间紧密连接[41]. 此外, 研究表明感染肠侵袭性大肠埃希杆菌(Enteroinvasive *Escherichia coli*, EIEC)后, Caco-2细胞跨上皮电阻(transepithelial electrical resistance, TEER)下降, 并导致Claudin-1、Occludin、JAM-1和ZO-1蛋白的表达和重排受损, 引起细胞骨架蛋白F-actin的损伤, 影响紧密连接蛋白的结构和分布[42]. 肠道作为大量菌群驻扎地, 当THS发生时肠屏障受损导致BT发生, 大量细菌及内毒素入血, 诱发SIRS及脓毒症等严重并发症. 内毒素是革兰阴性杆菌细胞壁的成分对宿主肠屏障具有毒性作用, 其机制可表现为: 直接损伤肠上皮细胞, 导致绒毛损伤、细胞凋亡和肠道通透性的增加[43]. 同时可通过激活MLCK途径介导的MLC磷酸化, 下调紧密连接蛋白表达, 导致肠道通透性增加[44]. 内毒素诱导肠上皮细胞产生多种炎症因子如TNF-α、IL-1等, 激活补体系统, 产生炎症级联反应损伤肠屏障. 此外, PMNs的激活, 诱导ROS产生增多以及NETs生成在内毒素损伤肠屏障中也起着重要作用.

## 3 THS肠屏障损伤防治

肠屏障是机体抵御外界危险环境, 阻止肠腔内的细菌、病毒、抗原、毒素等有害物质进入机体的一道重要防线, 因而改善受损肠道屏障功能的治疗措施具有重要的意义.

3.1 腹膜复苏 腹膜复苏(direct peritoneal resuscitation, DPR)是通过腹腔穿刺的方式将液体注入腹膜腔内的新型液体复苏方法, 其在改善微循环、增加脏器血流、减轻组织器官水肿及抑制全身炎症反应等方面具有重要价值[45,46]. DPR液是由高渗葡萄糖及丙酮酸盐组成的透析液, 其高渗性能有效减轻腹腔器官水肿, 而丙酮酸盐是一种有效的抗氧化剂和氧自由基清除剂[47]. 在THS和脓毒症大鼠模型中, 研究显示DPR降低肠道炎症因子水平, 如IL-1、IL-6、TNF-α, 这表明DPR不仅增加肠道循环, 也降低肠道白细胞的趋化聚集, 减轻炎症反应[48]. Matheson等人[49]研究也发现对比DPR复苏组, 常规静脉复苏组细胞损伤标志物血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)和HMGB1水平显著升高, 表明DPR可以减少炎症介质产生, 并有助于肠道通透性的维持. 目前DPR的发展仍在起步阶段, DRP的提出对临床上治疗THS、减轻肠屏障功能障碍提供了新的治疗思路.

3.2 远端缺血预处理 远端缺血预处理(remote ischemic

conditioning, RIC)是指对远程器官或组织(如四肢或肠道)进行短暂的缺血再灌注处理, 进而通过触发各种保护途径保护某些靶器官免受IRI的有害影响. 目前RIC的研究已证实具有几种有益的局部和全身效应, 包括通过降低基质金属蛋白酶活性、上皮细胞凋亡、粘膜损伤、中性粒细胞浸润、下调促炎因子, 上调抗炎因子来抵御损伤过程中的炎症阶段[50]. Czigany等人[51]的研究结果显示在全肝缺血大鼠模型中, RIC可发挥减轻远端肝细胞损伤以及减轻因严重充血和功能性缺血引起的肠道损伤的双重保护作用, 其机制主要为RIC可减少线粒体氧化应激及细胞内钙超载, 更好保存或增加ATP生成. 另一研究报道发现, 肢体RIC可导致循环抗炎和促炎细胞因子(包括IL-10、IL-6、MCP-1和TNF-α)的上调和下调, 继而减轻随后的肠道屏障损伤, 防止BT的发生[52]. 在坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)模型中, RIC可改善肠道微循环紊乱, 减轻肠道损伤, 延长存活时间[53]. 而目前IRC在THS所导致的肠屏障功能障碍中仍缺乏效果评估及相关机制的研究. 但因RIC有益的保护作用(全身的抗炎作用及改善肠屏障功能), 仍是在THS发生后治疗肠道IRI的潜在治疗选择.

3.3 早期肠内营养 肠内营养可降低致病菌的毒力作用, 有助于维持肠屏障功能, 提升机体免疫力[54]. 在创伤、烧伤和脓毒症诱导的休克动物模型中, 早期提供肠内营养可促进肠蠕动, 改善肠粘膜微循环, 激活肠道碱性磷酸酶的产生, 改善肠道和肝脏的组织灌注及氧供, 调控肠道菌群减少BT的发生. 在大鼠IR模型中, 肠内营养具有改善杯状细胞功能和紧密连接蛋白表达作用, 可能通过下调NF-κB/HIF-1α通路发挥抗凋亡和抗炎作用[55]. 此外, 对比肠外营养来说, 肠内营养能提升肠道内SIgA分泌水平. 从临床实践结果研究表明, 创伤患者早期使用肠内营养与肠外营养随机对照试验显示肠内营养能显著降低感染并发症的发生. 临床上, 患者若能够安全耐受肠内营养, 可考虑早期逐量进行肠内营养.

3.4 谷氨酰胺 谷氨酰胺(glutamine, GLN)在传统意义上被认为是一种非必需氨基酸, 而在创伤、烧伤、营养不良等应激情况下体内GLN会被耗竭, 可以认为GLN是炎症和应激状态下的“条件性必需”氨基酸[56]. GLN的缺乏导致绒毛萎缩, 紧密连接蛋白的表达降低, 肠通透性增加. 研究表明在动物模型中, 肠外营养中GLN使得肠腔内MUC2和溶菌酶增加, IL-4、IL-10和IL-13显著增加, 降低细菌入侵水平, 有助于保护肠粘膜屏障[57]. 在IRI模型中, GLN是应激时肠粘膜的主要代谢营养素, 促进肠道SIgA生成, 稳定粘膜免疫防御抵御病原菌定植和内毒素侵袭[58]. GLN发挥保护肠屏障的可能机制有: GLN通过增加胞内谷胱甘肽(glutathione, r-glutamyl cysteinyl+glycine, GSH)提高肠上皮细胞抗氧化能力, GSH直接或通过谷胱甘肽过氧化物酶催化作用清除生成的ROS. 此外, GLN可通过ERK、NF-κB通路调节紧密连接蛋白分布, 抑制ZO-1表达下调, 增强肠道屏障功能[59].

3.5 丝氨酸蛋白酶抑制剂 丝氨酸蛋白酶抑制剂, 如萘莫司他(Nafamostat)和氨甲环酸(Tranexamic acid, TXA), 会抑制肠道内丝氨酸蛋白酶的活性, 抑制对肠道粘液层损害, 保护肠屏障[60,61]. 研究表明Nafamostat减少了THS诱导的肠道和肺损伤, 并限制了THS时肠系膜淋巴激活PMNs的能力. 此外, 研究发现TXA在肠腔内可抑制消化蛋白酶并保护肠道, 主要通过ADAM-17和TNF-α抑制syndecan-1的分泌实现[62]. 而本研究组发现在THS动物模型中, 早期静脉注射TXA可降低肠道中性粒细胞浸润, 抑制NETs释放, 减轻NETs相关肠屏障损伤[38]. 现今TXA对肠粘膜屏障的保护作用主要在动物实验中证实, 但仍需临床前瞻性试验来验证TXA预防THS肠屏障损伤这一新治疗思路的效果.

3.6 益生菌制剂 在THS条件下, 应用益生菌及其代谢产物, 能有效竞争性抑制致病菌的繁殖, 限制致病菌与肠上皮接触、定植, 保护肠屏障; 还可增加巨噬细胞或NK细胞的活性, 调节免疫球蛋白或细胞因子的分泌来促进肠道免疫屏障功能的恢复[63]. Cui等[64]研究筛选出双歧杆菌(FL-276.1和FL-228.1)具有增加TEER值, 抑制LPS刺激的NO、TNF-α和IL-6的产生, 发挥保护肠屏障和抗炎的作用. 在一项关于创伤患者使用益生菌的随机对照实验结果显示, 使用益生菌可有效降低呼吸机相关性肺炎、肠源性感染以及ICU住院时间[65]. 研究认为, 适当补充硒可以调节肠道微生物群影响肠屏障, Chen等人[66]研究出一种新的富硒益生菌, 将硒元素与益生菌的有利作用结合来保护由棒曲霉素诱导的小鼠空肠损伤. 然而根据目前对于益生菌对肠屏障保护作用机制结果呈现, 仍有待进一步研究.

## 4 总结与展望

THS导致的肠屏障损伤机制涉及多个领域多个方面, 本综述阐明现阶段各因素损伤肠屏障功能机制, 并总结肠功能障碍防治策略, 以期完善临床上预防和治疗创伤后肠功能障碍理论基础并为临床提供治疗策略及精确治疗的靶点可能. 近年来学者们通过细胞动物实验及临床研究对THS肠屏障功能损伤机制进行延续与补充, 并不断探索发现新兴机制, 并在治疗方法与理念革新方面取得了丰硕成果. 但仍存在许多机制未明的领域还需进一步深入研究, 针对肠道微循环、肠道菌群功能及其产物等具有前景的研究领域, 是未来研究应重点关注的, 以期能开发治疗THS导致肠屏障功能障碍的新疗法.

## 5 参考文献


1 Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 370-379 [PMID: 29365303 DOI: 10.1056/NEJMra1705649]
2 St John AE, Wang X, Ringgold K, Lim EB, Chien D, Statz ML, Stern SA, White NJ. A Multifunctional, Low-Volume Resuscitation Cocktail Improves Vital Organ Blood Flow and Hemostasis in a Pig Model of Polytrauma with Traumatic Brain Injury. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34884185 DOI: 10.3390/jcm10235484]
3 Zhou Q, Verne GN. Intestinal hyperpermeability: a gateway to multi-organ failure? *J Clin Invest* 2018; 128: 4764-4766 [PMID: 30320605 DOI: 10.1172/jci124366]
4 Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 55-70 [PMID: 18415116 DOI: 10.1007/s00418-008-0424-9]
5 池肇春. 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1179-1192 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i19.1179]
6 Sawada N. Tight junction-related human diseases. *Pathol Int* 2013; 63: 1-12 [PMID: 23356220 DOI: 10.1111/pin.12021]
7 Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 141-152 [PMID: 30665499 DOI: 10.1016/j.tibs.2018.09.008]
8 González-Mariscal L, Miranda J, Raya-Sandino A, Domínguez-Calderón A, Cuellar-Perez F. ZO-2, a tight junction protein involved in gene expression, proliferation, apoptosis, and cell size regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2017; 1397: 35-53 [PMID: 28415133 DOI: 10.1111/nyas.13334]
9 Welcome MO. Gut Microbiota Disorder, Gut Epithelial and Blood-Brain Barrier Dysfunctions in Etiopathogenesis of Dementia: Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Neuromolecular Med* 2019; 21: 205-226 [PMID: 31115795 DOI: 10.1007/s12017-019-08547-5]
10 Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68: 1516-1526 [PMID: 31076401 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427]
11 van der Post S, Jabbar KS, Birchenough G, Arike L, Akhtar N, Sjovall H, Johansson MEV, Hansson GC. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut* 2019; 68: 2142-2151 [PMID: 30914450 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317571]
12 Singh G, Brass A, Knight CG, Cruickshank SM. Gut eosinophils and their impact on the mucus-resident microbiota. *Immunology* 2019; 158: 194-205 [PMID: 31433857 DOI: 10.1111/imm.13110]
13 Mukherjee S, Zheng H, Derebe MG, Callenberg KM, Partch CL, Rollins D, Propheter DC, Rizo J, Grabe M, Jiang QX, Hooper LV. Antibacterial membrane attack by a pore-forming intestinal C-type lectin. *Nature* 2014; 505: 103-107 [PMID: 24256734 DOI: 10.1038/nature12729]
14 Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol* 2018; 19: 327-341 [PMID: 29507356 DOI: 10.1038/s41590-018-0064-8]
15 Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* 2017; 4: 14 [PMID: 28465831 DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9]
16 Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020; 69: 2232-2243 [PMID: 32917747 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260]
17 Miyamoto J, Mizukure T, Park SB, Kishino S, Kimura I, Hirano K, Bergamo P, Rossi M, Suzuki T, Arita M, Ogawa J, Tanabe S. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J Biol Chem* 2015; 290: 2902-2918 [PMID: 25505251 DOI: 10.1074/jbc.M114.610733]
18 Wang Y, Sun L, Chen S, Guo S, Yue T, Hou Q, Feng M, Xu H, Liu Y, Wang P, Pan Y. The administration of Escherichia coli Nissle 1917 ameliorates irinotecan-induced intestinal barrier dysfunction and gut microbial dysbiosis in mice. *Life Sci* 2019; 231: 116529 [PMID: 31173781 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.06.004]
19 Hu Q, Ren H, Ren J, Liu Q, Wu J, Wu X, Li G, Wang G, Gu G, Guo K, Hong Z, Liu S, Li J. Released Mitochondrial DNA Following Intestinal Ischemia Reperfusion Induces the Inflammatory Response and Gut Barrier Dysfunction. *Sci Rep* 2018; 8: 7350 [PMID: 29743484 DOI: 10.1038/s41598-018-25387-8]
20 Fernandes de Mattos Dourado S, Barbeiro DF, Koike MK, Barbeiro HV, Pinheiro da Silva F, César Machado MC. Diazoxide reduces local and remote organ damage in a rat model of intestinal ischemia reperfusion. *J Surg Res* 2018; 225: 118-124 [PMID: 29605021 DOI: 10.1016/j.jss.2018.01.009]
21 Akbari G. Emerging roles of microRNAs in intestinal ischemia/reperfusion-induced injury: a review. *J Physiol Biochem* 2020; 76: 525-537 [PMID: 33140255 DOI: 10.1007/s13105-020-00772-y]
22 Lu YZ, Huang CY, Huang YC, Lee TC, Kuo WT, Pai YC, Yu LC. Tumor Necrosis Factor α-Dependent Neutrophil Priming Prevents Intestinal Ischemia/Reperfusion-Induced Bacterial Translocation. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1498-1510 [PMID: 28144894 DOI: 10.1007/s10620-017-4468-3]
23 Zhang Y, Zhang J, Xu T, Zhang C, Yu WQ, Wei T, Zhang B, Chen Q, Qiu JY, Li HJ, Liang TB. Role of TLR5 in the Translocation and Dissemination of Commensal Bacteria in the Intestine after Traumatic Hemorrhagic Shock. *J Immunol Res* 2021; 2021: 6417658 [PMID: 34840990 DOI: 10.1155/2021/6417658]
24 Bi J, Zhang J, Ren Y, Du Z, Li T, Wang T, Zhang L, Wang M, Wu Z, Lv Y, Wu R. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin αVβ5 receptor. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 996-1009 [PMID: 31701659 DOI: 10.1111/jcmm.14811]
25 Lebrun LJ, Lenaerts K, Kiers D, Pais de Barros JP, Le Guern N, Plesnik J, Thomas C, Bourgeois T, Dejong CHC, Kox M, Hundscheid IHR, Khan NA, Mandard S, Deckert V, Pickkers P, Drucker DJ, Lagrost L, Grober J. Enteroendocrine L Cells Sense LPS after Gut Barrier Injury to Enhance GLP-1 Secretion. *Cell Rep* 2017; 21: 1160-1168 [PMID: 29091756 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.008]
26 Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A, Iacovidou N, Xanthos T. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion. *Redox Rep* 2017; 22: 1-9 [PMID: 27734759 DOI: 10.1080/13510002.2016.1229893]
27 Graham WV, He W, Marchiando AM, Zha J, Singh G, Li HS, Biswas A, Ong MLDM, Jiang ZH, Choi W, Zuccola H, Wang Y, Griffith J, Wu J, Rosenberg HJ, Wang Y, Snapper SB, Ostrov D, Meredith SC, Miller LW, Turner JR. Intracellular MLCK1 diversion reverses barrier loss to restore mucosal homeostasis. *Nat Med* 2019; 25: 690-700 [PMID: 30936544 DOI: 10.1038/s41591-019-0393-7]
28 Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. Interleukin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium. *J Biol Chem* 2011; 286: 31263-31271 [PMID: 21771795 DOI: 10.1074/jbc.M111.238147]
29 Scharl M, Paul G, Barrett KE, McCole DF. AMP-activated protein kinase mediates the interferon-gamma-induced decrease in intestinal epithelial barrier function. *J Biol Chem* 2009; 284: 27952-27963 [PMID: 19654324 DOI: 10.1074/jbc.M109.046292]
30 Utech M, Ivanov AI, Samarin SN, Bruewer M, Turner JR, Mrsny RJ, Parkos CA, Nusrat A. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 5040-5052 [PMID: 16055505 DOI: 10.1091/mbc.e05-03-0193]
31 Yoon H, Schaubeck M, Lagkouvardos I, Blesl A, Heinzlmeir S, Hahne H, Clavel T, Panda S, Ludwig C, Kuster B, Manichanh

C, Kump P, Haller D, Hörmannsperger G. Increased Pancreatic Protease Activity in Response to Antibiotics Impairs Gut Barrier and Triggers Colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6: 370-388.e3 [PMID: 30182050 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.05.008]

32 Al-Sadi R, Engers J, Haque M, King S, Al-Omari D, Ma TY. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) induced disruption of intestinal epithelial tight junction barrier is mediated by NF-κB activation. *PLoS One* 2021; 16: e0249544 [PMID: 33826658 DOI: 10.1371/journal.pone.0249544]

33 Geesala R, Schanz W, Biggs M, Dixit G, Skurski J, Gurung P, Meyerholz DK, Elliott D, Issuree PD, Maretzky T. Loss of RHBDF2 results in an early-onset spontaneous murine colitis. *J Leukoc Biol* 2019; 105: 767-781 [PMID: 30694569 DOI: 10.1002/jlb.4a0718-283rr]

34 Ghouzali I, Azhar S, Bôle-Feysot C, Ducrotté P, Déchelotte P, Coëffier M. Proteasome inhibitors exacerbate interleukin-8 production induced by protease-activated receptor 2 in intestinal epithelial cells. *Cytokine* 2016; 86: 41-46 [PMID: 27455449 DOI: 10.1016/j.cyto.2016.07.014]

35 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535 [PMID: 15001782 DOI: 10.1126/science.1092385]

36 Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, Schmerboeck B, Feldbacher N, Wurm S, Klymiuk I, Durdevic M, Rainer F, Blesl A, Stryeck S, Madl T, Stiegler P, Leber B. A single alcohol binge impacts on neutrophil function without changes in gut barrier function and gut microbiome composition in healthy volunteers. *PLoS One* 2019; 14: e0211703 [PMID: 30707717 DOI: 10.1371/journal.pone.0211703]

37 Wang S, Xie T, Sun S, Wang K, Liu B, Wu X, Ding W. DNase-1 Treatment Exerts Protective Effects in a Rat Model of Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Sci Rep* 2018; 8: 17788 [PMID: 30542063 DOI: 10.1038/s41598-018-36198-2]

38 Chu C, Yang C, Wang X, Xie T, Sun S, Liu B, Wang K, Duan Z, Ding W, Li J. Early intravenous administration of tranexamic acid ameliorates intestinal barrier injury induced by neutrophil extracellular traps in a rat model of trauma/hemorrhagic shock. *Surgery* 2020; 167: 340-351 [PMID: 31761396 DOI: 10.1016/j.surg.2019.10.009]

39 Al-Ghoul WM, Kim MS, Fazal N, Azim AC, Ali A. Evidence for simvastatin anti-inflammatory actions based on quantitative analyses of NETosis and other inflammation/oxidation markers. *Results Immunol* 2014; 4: 14-22 [PMID: 24809006 DOI: 10.1016/j.rinim.2014.03.001]

40 Sun S, Duan Z, Wang X, Chu C, Yang C, Chen F, Wang D, Wang C, Li Q, Ding W. Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Death Dis* 2021; 12: 606 [PMID: 34117211 DOI: 10.1038/s41419-021-03896-1]

41 Long TM, Nisa S, Donnenberg MS, Hassel BA. Enteropathogenic Escherichia coli inhibits type I interferon- and RNase L-mediated host defense to disrupt intestinal epithelial cell barrier function. *Infect Immun* 2014; 82: 2802-2814 [PMID: 24733098 DOI: 10.1128/iai.00105-14]

42 Qin H, Zhang Z, Hang X, Jiang Y. L. plantarum prevents enteroinvasive Escherichia coli-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol* 2009; 9: 63 [PMID: 19331693 DOI: 10.1186/1471-2180-9-63]

43 Kelly LS, Apple CG, Gharaibeh R, Pons EE, Thompson CW, Kannan KB, Darden DB, Efron PA, Thomas RM, Mohr AM. Stress-related changes in the gut microbiome after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2021; 91: 192-199 [PMID: 34144563 DOI: 10.1097/ta.0000000000003209]

44 Zhan L, Pu J, Zheng J, Hang S, Pang L, Dai M, Ji C. Tetrastigma hemsleyanum Diels et Gilg ameliorates lipopolysaccharide induced sepsis via repairing the intestinal mucosal barrier. *Biomed Pharmacother* 2022; 148: 112741 [PMID: 35217279 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112741]

45 刘兆兴, 李大伟, 钮跃增, 张文, 马景龙, 申传安. 腹腔复苏治疗失血性休克的研究进展. 解放军医学杂志 2020; 45: 1304-1308 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.12.16]

46 Wiseman S, Harvey EM, Bower KL. Direct Peritoneal Resuscitation: A Novel Adjunct to Damage Control Laparotomy. *Crit Care Nurse* 2019; 39: 37-45 [PMID: 31961935 DOI: 10.4037/ccn2019397]

47 Zhang JJ, Shen HQ, Deng JT, Jiang LL, Zhang QY, Xiong Y, Zhang ZZ, Wang YL. Effect of peritoneal dialysis solution with different pyruvate concentrations on intestinal injury. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020; 245: 644-653 [PMID: 32162973 DOI: 10.1177/1535370220909332]

48 Smith JW, Ghazi CA, Cain BC, Hurt RT, Garrison RN, Matheson PJ. Direct peritoneal resuscitation improves inflammation, liver blood flow, and pulmonary edema in a rat model of acute brain death. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 79-87 [PMID: 24952444 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.045]

49 Matheson PJ, Eid MA, Wilson MA, Graham VS, Matheson SA, Weaver JL, Downard CD, Smith JW. Damage-associated molecular patterns in resuscitated hemorrhagic shock are mitigated by peritoneal fluid administration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 315: L339-L347 [PMID: 29722563 DOI: 10.1152/ajplung.00183.2017]

50 Nygaard MS, Jul MS, Debrabant B, Madsen GI, Qvist N, Ellebæk MB. Remote ischemic postconditioning has a detrimental effect and remote ischemic preconditioning seems to have no effect on small intestinal anastomotic strength. *Scand J Gastroenterol* 2022: 1-7 [PMID: 35196954 DOI: 10.1080/00365521.2022.2041715]

51 Czigany Z, Hata K, Lai W, Schwandt T, Yamamoto Y, Uemoto S, Tolba RH. A Dual Protective Effect of Intestinal Remote Ischemic Conditioning in a Rat Model of Total Hepatic Ischemia. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31561505 DOI: 10.3390/jcm8101546]

52 Czigany Z, Bleilevens C, Beckers C, Stoppe C, Möhring M, Fülöp A, Szijarto A, Lurje G, Neumann UP, Tolba RH. Limb remote ischemic conditioning of the recipient protects the liver in a rat model of arterialized orthotopic liver transplantation. *PLoS One* 2018; 13: e0195507 [PMID: 29617450 DOI: 10.1371/journal.pone.0195507]

53 Alganabi M, Biouss G, Ganji N, Yamoto M, Lee C, Li B, Pierro A. Remote ischemic conditioning causes CD4 T cells shift towards reduced cell-mediated inflammation. *Pediatr Surg Int* 2022; 38: 657-664 [PMID: 35244771 DOI: 10.1007/s00383-022-05093-3]

54 National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, Morris A, Dong N, Rock P. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 795-803 [PMID: 22307571 DOI: 10.1001/jama.2012.137]

55 Busch RA, Jonker MA, Pierre JF, Heneghan AF, Kudsk KA. Innate Mucosal Immune System Response of BALB/c vs C57BL/6 Mice to Injury in the Setting of Enteral and Parenteral Feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 256-263 [PMID: 25403938 DOI: 10.1177/0148607114558489]

56 Fan J, Wu L, Li G, Tao S, Sheng Z, Meng Q, Li F, Yu L, Li L. Effects of enteral nutrition with parenteral glutamine supplementation on the immunological function in septic rats. *Br J Nutr* 2015; 113: 1712-1722 [PMID: 26067806 DOI: 10.1017/s0007114515001099]

57 Wang X, Pierre JF, Heneghan AF, Busch RA, Kudsk KA. Glutamine Improves Innate Immunity and Prevents Bacterial Enteroinvasion During Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 688-697 [PMID: 24836948 DOI:

10.1177/0148607114535265]
58 van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, De Waele JJ, Timsit JF, Honing ML, Keh D, Vincent JL, Zazzo JF, Fijn HB, Petit L, Preiser JC, van Horssen PJ, Hofman Z. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 514-524 [PMID: 25096691 DOI: 10.1001/jama.2014.7698]
59 Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 86-91 [PMID: 27749689 DOI: 10.1097/mco.0000000000000339]
60 Peng Z, Ban K, LeBlanc A, Kozar RA. Intraluminal tranexamic acid inhibits intestinal sheddases and mitigates gut and lung injury and inflammation in a rodent model of hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 81: 358-365 [PMID: 27027557 DOI: 10.1097/ta.0000000000001056]
61 Diebel ME, Diebel LN, Manke CW, Liberati DM, Whittaker JR. Early tranexamic acid administration: A protective effect on gut barrier function following ischemia/reperfusion injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 79: 1015-1022 [PMID: 26317817 DOI: 10.1097/ta.0000000000000703]
62 Gao X, Hao S, Yan H, Ding W, Li K, Li J. Neutrophil extracellular traps contribute to the intestine damage in endotoxemic rats. *J Surg Res* 2015; 195: 211-218 [PMID: 25575734 DOI: 10.1016/j.jss.2014.12.019]
63 曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕. 培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28: 410-416 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i11.410]
64 Cui QY, Tian XY, Liang X, Zhang Z, Wang R, Zhou Y, Yi HX, Gong PM, Lin K, Liu TJ, Zhang LW. Bifidobacterium bifidum relieved DSS-induced colitis in mice potentially by activating the aryl hydrocarbon receptor. *Food Funct* 2022 [PMID: 35416187 DOI: 10.1039/d1fo04219j]
65 Zaborin A, Smith D, Garfield K, Quensen J, Shakhsheer B, Kade M, Tirrell M, Tiedje J, Gilbert JA, Zaborina O, Alverdy JC. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio* 2014; 5: e01361-e01314 [PMID: 25249279 DOI: 10.1128/mBio.01361-14]
66 Chen H, Du G, Yan X, Ye H, Guo Q, Wang Z, Yuan Y, Yue T. Selenium-Enriched Pediococcus acidilactici MRS-7 Alleviates Patulin-Induced Jejunum Injuries in Mice and Its Possible Mechanisms. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 4755-4764 [PMID: 35394776 DOI: 10.1021/acs.jafc.2c00949]

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, $T_{1/2}$ *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.

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6月28日; 30(12): 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$1\times10^{12}$/L, WBC数用$1\times10^{9}$/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$\chi^2$; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写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.