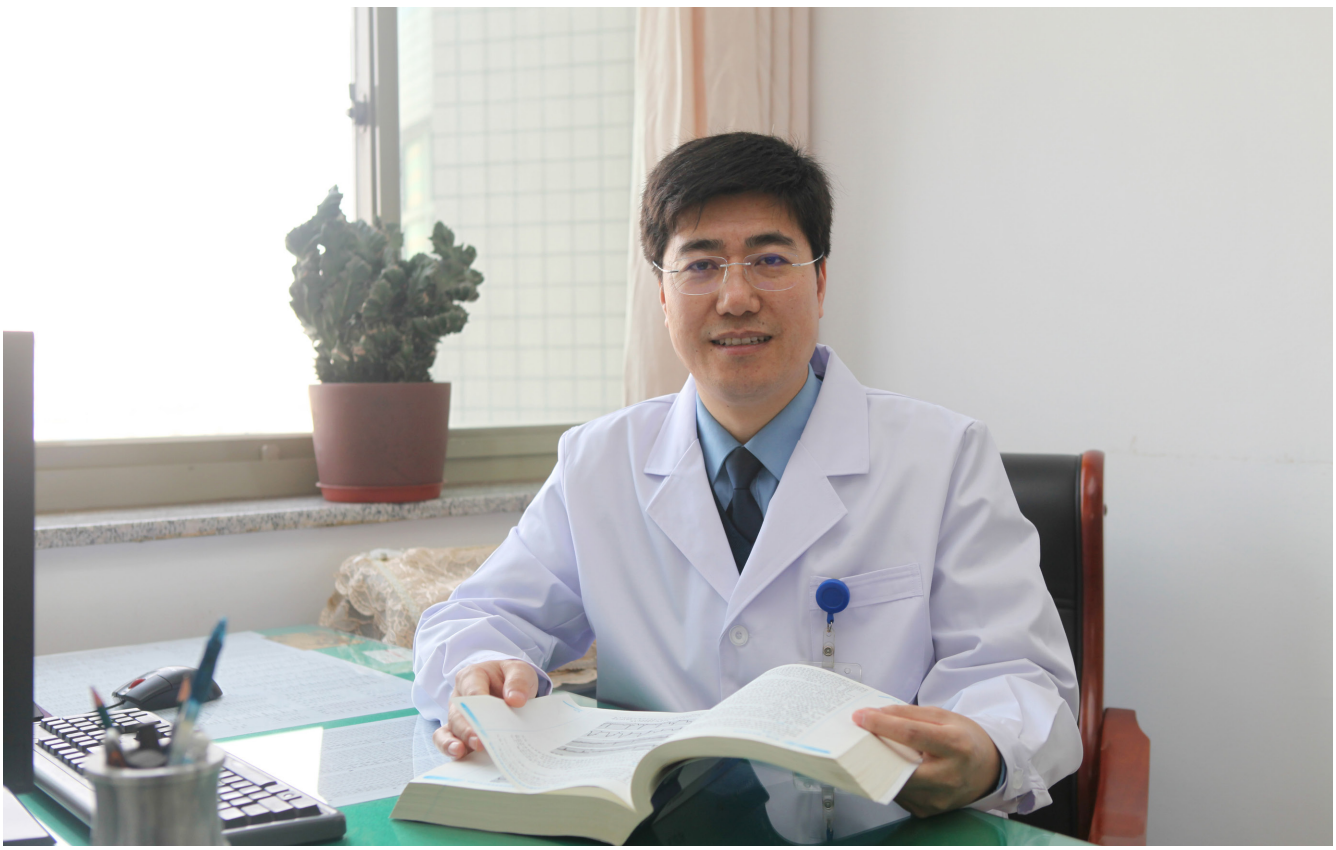
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 1 月 8 日　　第 31 卷　　第 1 期　　(Volume 31 Number 1)



1/2023

ISSN 1009-3079

《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 https://www.wjgnet.com 二零二三年一月八日 第三十一卷 第一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年1月8日 第31卷 第1期 (总第717期)

文献综述

1 腹腔内热灌注化疗在胃癌中的应用
周悦, 齐梅, 周宇轩, 方盛泉

8 警惕炎症性肠病合并少见病原体感染
方家恒, 李国熊

14 Hippo信号通路在结直肠癌中的作用及其机制研究进展
马伏艳, 周喜汉, 梁俏

临床研究

20 重症急性胰腺炎并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染不良预后的列线图模型
王烁, 孙晓良

临床实践

28 康复新液治疗胃溃疡的疗效观察及对VEGF、ERK12水平的影响
周文荣, 胡明杰, 王坚迪

病例报告

35 误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤1例
张冠群, 吴维, 王晓蕾, 冯砚锦, 赵玉洁

消　　息

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

封面故事

宁守斌, 医学博士, 主任医师, 现任空军特色医学中心消化内科主任. 一直致力于小肠良恶性疾病的创新性基础研究和临床应用研究. 累计发表国内外学术论文130余篇, 单篇最高影响因子10.864分; 先后主持各级科研项目5项, 包括国家重点研发项目、全军后勤科研项目等. 擅长消化系统疑难疾病诊治, 尤其在不明原因消化道出血等小肠疾病诊治方面积累了丰富经验, 主持修订《中国小肠镜诊治Peutz-Jeghers综合征的专家共识意见(2022年)》和《小肠出血中西医诊治专家共识》. 现为中国医药教育协会消化内镜专业委员会主任委员、北京消化内镜学分会第七届委员会常务委员.

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 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-01-08
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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 1 January 8, 2023

REVIEW

1 Application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in gastric cancer
Zhou Y, Qi M, Zhou YX, Fang SQ

8 Inflammatory bowel disease complicated with rare pathogen infection
Fang JH, Li GX

14 Advances in understanding of role and mechanism of Hippo signaling pathway in colorectal cancer
Ma FY, Zhou XH, Liang Q

CLINICAL RESEARCH

20 Columnar graphical model of poor prognosis of severe acute pancreatitis complicated by carbapenem resistant Enterobacteriaceae infection
Wang S, Sun XL

CLINICAL PRACTICE

28 Kangfuxin solution for treatment of gastric ulcer: Efficacy and impact on serum VEGF and ERK12 levels
Zhou WR, Hu MJ, Wang JD

CASE REPORT

35 Intestinal lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report
Zhang GQ, Wu W, Wang XL, Feng LJ, Zhao YJ

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shou-Bin Ning, MD, Chief Physician, Director of Gastroenterology Department of Air Force Medical Center, No. 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. ning-shoubin@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 January 8, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

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 2023年1月8日; 31(1): 1-7

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.1

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

文献综述 REVIEW

腹腔内热灌注化疗在胃癌中的应用

周 悦, 齐 梅, 周宇轩, 方盛泉

周悦, 齐梅, 周宇轩, 方盛泉, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科 上海市 200437

周悦, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治消化道肿瘤临床及基础研究工作.

基金项目: 上海市自然基金, No. 20ZR145930; 上海申康中心临床培育项目, No. SHD12018X30; 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院院级重点基金, No. 2019YY201; 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院院级特别基金, No. 2021yygm06.

作者贡献分布: 本论文撰写由周悦完成; 齐梅、周宇轩共同协助完成文献检索; 方盛泉指导论文修改.

通讯作者: 方盛泉, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 200437, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科. fsq20032003@163.com

收稿日期: 2022-10-17
修回日期: 2022-10-22
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-08

Application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in gastric cancer

Yue Zhou, Mei Qi, Yu-Xuan Zhou, Sheng-Quan Fang

Yue Zhou, Mei Qi, Yu-Xuan Zhou, Sheng-Quan Fang, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese medicine, Shanghai 200437, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shanghai Science and Technology Commission, No. 20ZR145930 Cultivation Project of Clinical Research of Shanghai Shenkang Hospital Development Center, No. SHD12018X30; Key Program of Yueyang Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2019YY201; Hospital-level Special Program of Yueyang Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2021yygm06.

Corresponding author: Sheng-Quan Fang, Professor, Chief Physician, MD, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. fsq20032003@163.com

Received: 2022-10-17
Revised: 2022-10-22
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy is a comprehensive therapy that combines intraperitoneal perfusion, hyperthermia, and chemotherapy. It has a good curative effect in peritoneal metastasis of gastric cancer. In recent years, with the continuous progress of technology and the deepening of research, the scope of application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy is more extensive. In this paper, we discuss intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy with regard to its application in gastric cancer, commonly used drugs, safety, and prospects.

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

Key Words: Gastric cancer; Intraperitoneal metastasis; Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; Mechanism of action; Clinical application; NIPS; Chemotherapeutic drugs

Citation: Zhou Y, Qi M, Zhou YX, Fang SQ. Application of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(1): 1-7
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.1

摘要

胃癌是我国常见恶性肿瘤之一. 腹腔热灌注化疗是一种结合腹腔灌注、热疗和化疗的综合疗法, 在胃癌腹

膜(或腹腔内)转移中具有较好疗效. 近年来, 随着技术的不断进步及研究的不断深入, 腹腔热灌注化疗技术应用范围更加广泛. 本文就腹腔热灌注化疗技术及其在胃癌中的应用人群、常用药物、安全性进行论述并提出展望.

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

关键词: 胃癌; 腹腔转移; 腹腔热灌注化疗; 作用机制; 临床应用; NIPS; 化疗药物

核心提要: 腹腔热灌注化疗是一种结合腹腔灌注、热疗及化疗的综合疗法, 在胃癌腹膜(或腹腔内)转移中具有较好疗效. 本文就腹腔热灌注化疗技术及其在胃癌中的应用人群、常用药物、安全性进行论述并提出展望.

文献来源: 周悦, 齐梅, 周宇轩, 方盛泉. 腹腔内热灌注化疗在胃癌中的应用. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 1–7

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/1.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.1

0 引言

胃癌是临床常见恶性肿瘤之一. 世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的最新全球癌症负担数据显示: 2020年, 胃癌仍是全球发病率前十的癌症. 我国胃癌新发病率占总癌症新发病率的10.5%, 病死率占12.4%, 皆位居第三[1]. 且胃癌多为隐匿起病, 多数患者就诊时已发生不同程度的转移.

腹膜转移是导致胃癌患者生存期降低的首要因素. Thomassen等[2]收集了5220例胃癌患者进行回顾性分析, 近半数患者出现腹腔内转移, 其中14%的患者存在腹膜转移, 超过所有发生转移的胃癌患者的三分之一, 其最低中位生存期仅4 mo左右. 此外还发现70%的胃癌术后患者出现了腹膜转移.

目前, 姑息性全身化疗仍是胃癌腹腔转移的标准治疗方法, 然而治疗效果并不理想. 腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)在胃癌伴腹腔转移的治疗中占据重要地位. Coccolini等[3]的一项Meta分析结果显示腹腔内化疗虽未能增加5年生存率(overall survival, OS), 但增加了1年、2年和3年的OS. 同时能减少肿瘤腹腔淋巴结转移和肿瘤浆膜浸润患者的死亡率, 降低腹膜癌复发率和远处转移.

1 腹腔热灌注化疗溯源

1955年, Wessberger首次提出了腹腔化疗这一概念, 当时仅将腹膜恶性肿瘤(peritonealcar cinomatosis, PC)作为一种局部疾病进行治疗[4]. 1980年, Spratt等[5]发表了首篇有关腹腔化疗与腹腔热疗相结合的研究, 他们将腹腔内注射甲氨蝶呤联合42 ℃热疗来治疗一例腹膜假性黏液瘤患者, 结果发现该治疗方法下患者耐受性良好, 可重复运用, 且未发生任何不良事件, 这是首次HIPEC治疗. Sugarbaker等[6]于1985年发表的文献首次证明了腹腔内化疗相较于全身化疗具有的优势在于腹膜转移的显著减少.

HIPEC技术分为开放式和闭合式两种. 开放式是将含有化疗药物的灌注液灌入腹腔, 均匀“清洗”腹腔及脏器, 以达到清除腹腔内游离肿瘤细胞及术后残存的微小癌灶的目的. 但此方式只能在术中进行, 不适用于无手术机会的患者. 对于手术人员, 因开放式HIPEC易产生气溶胶, 受到污染的概率也会增加[7]. 闭合式HIPEC则依赖于腹腔置管. 近年来, HIPEC技术不断得到完善, 从直接灌注、内生场、恒温水浴箱、微波加热法到高精度持续热灌注[8,9]. 置管方式也从传统的开腹置管进展至微创置管.

单穿刺法腹腔直接热灌注化疗[10]可借助超声引导下完成腹腔穿刺置管, 便于观察到腹腔粘连情况. 将含有化疗药物的灌注液加热至43 ℃滴注入腹腔留置以达到持续作用的目的. 此方法在简便性、易操作性上具有优势, 但难以精准控温.

为求使腹腔内热灌注治疗做到精准控温、精准定位、精准清除, 我国分别于2016年及2019年发表相关专家共识, 对HIPEC技术操作进行规范化[11,12], 对化疗方案、药物选择、剂量及灌注次数有一定的参考价值. 然而恒温水浴、微波加热、高精度持续热灌注技术多依赖精密医疗设备, 需使用多根引流管在腹腔和灌注袋或仪器间形成循环灌注, 借助化疗药物在体内的循环冲洗及热疗对肿瘤细胞的抑制作用, 达到控制和缓解疾病进展的目的. 治疗过程中患者需要实施全身麻醉[9], 故常与外科手术结合使用. 对于患者来说, 操作创伤性较大, 且耗材费用较高.

2 作用机制

Williamson等[13]在研究中发现, 腹腔中药物浓度最高峰值(以紫杉醇为例)是血浆浓度峰值的41-7607倍. 原因在于腹膜血管分布较少, 化疗药在腹腔内给药, 因血浆-腹膜屏障的存在, 实现高腹膜内化疗药浓度、低血药浓度. 这种正梯度可以增强化疗药的直接抗肿瘤作用, 有效杀伤腹腔原发或复发肿瘤病灶、腹腔内游离肿瘤细胞及术后残存的微小癌灶. 同时, 腹膜屏障可减缓腹腔内药物的代谢, 长时间保持药物高浓度以杀伤肿瘤细

胞, 且全身毒副作用较轻. Speyer等[14]对四名结肠癌肝转移的患者使用5-FU进行腹腔灌注化疗时, 检测门静脉药物的平均峰值为60 μm, 高于其他血管中测得的浓度. 不少学者认为, 部分腹腔灌注化疗药物会被缓慢吸收进入肠系膜静脉, 经由门静脉进入肝脏代谢, 能对肿瘤发生肝脏转移的治疗发挥一定的作用.

当热疗温度维持在43 ℃时, 对胃恶性肿瘤细胞具有抑制作用[15], 可与腹腔灌注化疗发挥协同作用[16]. 热疗可在组织水平引起肿瘤微血管栓塞致肿瘤组织缺血性坏死, 同时扰乱肿瘤细胞内稳态和能量代谢, 激活溶酶体, 破坏细胞质和细胞核, 直接将处于细胞周期S期和M期的肿瘤细胞杀死. 高温还会在分子水平上破坏癌细胞细胞膜蛋白, 干扰DNA、RNA和蛋白质的合成, 促使肿瘤细胞合成热休克蛋白, 刺激免疫系统产生特异性免疫反应[16-18].

腹腔热灌注化疗通过协同作用增加化疗的细胞毒性活性及化疗药物向肿瘤结节的渗透[19]. 从药代动力学来看, 腹腔灌注化疗时, 化疗药物的渗透深度非常小, 至多仅1-2 mm, 且不与治疗时间呈正相关[20]. 热疗则可以帮助化疗药物向肿瘤组织内渗透[21]、增加肿瘤对化疗药物的敏感性[22], 进一步达到抑瘤杀瘤的作用.

3 腹腔热灌注化疗在胃癌中的应用

3.1 胃癌伴有腹膜转移 胃癌腹膜转移的方式有二, 其一是肿瘤突破浆膜层, 直接侵袭至腹膜导致, 其二则是经血行转移至腹膜. 多数发现腹膜转移的胃癌患者已处于疾病终末期, 但不少专家学者认为, 部分胃癌腹膜转移患者也可能是局限性播散转移, 并认为局限性腹膜转移是胃癌进一步扩散进展的中间步骤[23,24].

胃癌伴腹膜转移的患者中位生存期仅4-18 mo. 研究认为, 对于腹膜癌癌变指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)＜6的患者, 进一步行HIPEC治疗能更显著提高总OS及1年OS[19], 同时能增加患者的中位生存期(腹腔热灌注化疗组: 11.1 mo 对照组7.06 mo). Parray等[23]的一项有关HIPEC治疗胃癌腹膜转移的Meta分析则指出: 对于局限性腹膜转移[PCI指数在6-12且胃癌手术切除完全(CCS = 0)]的患者, 进行HIPEC治疗也能获得益处. 而对于PCI指数7分及以上的胃癌腹膜转移患者, 可通过行HIPEC治疗达到消除癌性腹水为目的, 但对患者的OS没有太大改善[25].

3.2 胃癌伴腹腔内转移

3.2.1 淋巴转移: 腹腔热灌注化疗药物经腹膜缓慢吸收后, 可以进入后腹膜淋巴系统, 起到治疗作用. Ikeguchi等[26]回顾分析了5年间行腹腔灌注化疗前后患者腹腔淋巴结的数量, 发现超过10个淋巴结转移的胃癌患者, 行腹腔灌注化疗后, 其存活率反而被对照组逆转(腹腔热灌注化疗组: 10%; 对照组: 29%). 而对于转移淋巴结数量≥1且≤9的胃癌患者, 腹腔热灌注化疗效果更好(腹腔热灌注化疗组: 66%, 对照组: 44%). 这些结果揭示了腹腔热灌注化疗可改善无高负荷淋巴结转移胃癌患者的预后[27].

3.2.2 肝转移: 肝脏是胃癌血行转移最常见的靶器官. 针对胃癌肝转移的治疗, 临床将其分为可切除型(胃原发灶≤T4a期, 肝转移灶1-3个且最大直径≤4 cm; 或转移灶局限于肝脏的一叶内且不累及重要血管和胆管)、潜在可切除型(胃癌肝转移灶大小及数量超过可切除型的范围, 但外科技术上仍可以切除)和不可切除型三类[28]. 日本指南建议, 对于胃癌寡肝转移的转移灶可行手术切除治疗. Aurello等[29]认为在手术前行全身化疗联合腹腔热灌注化疗能达到减瘤降期、消除腹腔微小转移灶的目的, 为患者提供更好的术后OS.

对于不可切除的肝转移灶, 腹腔化疗药物可经腹膜缓慢吸收进入门静脉系统, 可对肝脏的转移癌灶起到治疗效果[30]. 研究表明, 胃癌伴肝及腹膜转移患者行紫杉醇静脉化疗联合顺铂腹腔热灌注化疗后, 其中位生存期与胃癌肝转移患者全身化疗后中位生存期相近, 证明腹腔热灌注化疗对胃癌肝转移有一定治疗效果, 且不良反应较小, 患者适应性更高[31]. 黄锦宇等[32]综合分析了1466名行腹腔化疗的胃癌术后患者, 结果提示, 腹腔热灌注化疗能降低胃癌患者术后72%的肝转移发生率, 提高患者长期生存率.

3.3 局部浸润至浆膜层的胃癌患者 腹腔冲洗液细胞学阳性被认为是实行腹腔热灌注化疗的依据之一. 研究提示, 胃原发肿瘤侵犯浆膜层时, 若肿瘤直径＜2 cm, 腹腔冲洗液细胞学检查可呈阴性; 若肿瘤直径＞5 cm, 66%(101/153)的胃癌患者腹腔冲洗液细胞学检查呈阳性, 其中位生存期仅6 mo左右[33].

Reutovich等[34]对病理提示浸润至浆膜层且无腹膜及其他脏器转移的胃癌患者预防性行腹腔热灌注化疗, 结果提示HIPEC能有效减少术后患者腹膜转移的发生率, 同时提高3年的OS. 钱可扬等[35]的研究纳入了胃癌根治术后行腹腔化疗的患者48例及根治术后仅行静脉化疗的患者80例, 分析真实世界中腹腔化疗治疗在预防进展期胃癌复发中的作用, 得出了与Reutovich相似的结果: 腹腔化疗组的3年复发率显著优于对照组(腹腔化疗组: 37.5%, 对照组: 72.5%), 且中位无进展生存期(progression-free survival, FPS)一显著高于对照组(腹腔化疗组: 25.4, 对照组: 17.2). Coccolini等[36]的另一项研究还得出结论, 针对未发生腹膜转移的胃癌患者, 预防性腹腔化疗可增加2年及5年的OS. 对于晚期胃癌(advanced gastric cancer,

AGC)患者, HIPEC治疗能预防腹膜转移的同时, 亦能降低患者的疾病复发率[37].

新辅助腹腔-全身化疗方案(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)是目前热议的新辅助化疗方式. Yonemura等[20]经研究发现NIPS能有效根除腹腔内游离肿瘤细胞, 为后续提供更好的手术机会, 并有效提高患者的OS. Tu等[38]进行了一项II期单臂临床试验, 研究纳入了49名腹腔冲洗液细胞学阳性的胃癌患者, 予以紫杉醇联合SOX方案的NIPS治疗, 1年生存率为81.6%. 中位PFS和OS分别为6.50 mo和16.9 mo, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为55.3%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为76.6%, 其中有9名患者接受了胃癌根治手术治疗. 段新星等[39]对69例胃癌伴腹腔转移患者行NIPS治疗, NIPS组中位生存时间显著优于SOX组(9.14 mo *vs* 7.16 mo), 且经NIPS转化治疗后, 27患者完成了胃癌D2根治切除手术, 其中11例达到R0切除.

4 化疗药物及化疗方案

理想的腹腔热灌注化疗药物应具有全身活性、与热疗的协同作用及浓度相关的毒性. 此外, 还应具有高腹腔内浓度、低血药浓度的“正梯度”特性. 这种正梯度可以用腹膜腔内暴露与血浆暴露的曲线下面积比(area under curve, AUC)衡量. 图标中的药物是临床中胃癌腹腔热灌注化疗的常用药物(表1).

紫杉醇(paclitaxel, PTX)、多西紫杉醇(docetaxel, DTX)、吉西他滨、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)及阿霉素的AUC值较高, 可能是腹腔热灌注化疗的良好候选药物. 学者认为, PTX及DTX因其有高分子疏水性, 故有较高的AUC值[40]. 在腹腔内化疗时, 较不易被体循环吸收, 更适合肿瘤负荷较大的腹腔热灌注化疗[23].

Kobayashi等[41]将人源胃癌细胞种植于小鼠腹膜内测试腹腔化疗药物对其敏感度, 结果得出对DTX、顺铂(cisplatin, CDDP)、卡铂、5-FU敏感性高, 且行腹腔热灌注化疗后小鼠存活率高. 丝裂霉素C(mitomycin C, MMC)也因其热协同效应及热稳定性被广泛应用于腹腔热灌注化疗[23,40], 可与其他化疗药物联合使用. 其缺点在于影响伤口愈合, 可能导致吻合口裂开.

然而, MMC、卡铂、奥沙利铂、CDDP的AUC值并不高, 这意味着药物在腹腔化疗时容易被体循环吸收. 另有研究证明, 上述化疗药物在胃癌组织中的有效渗透深度为100-1000 μm, 卡铂及CDDP的渗透能力最强, 最多可至胃癌腹膜转移结节的1-2 mm. 因此, MMC及上述铂类药物更适用于肿瘤体积负荷较小的腹腔热灌注化疗[42,43].

5-FU是消化道肿瘤化疗一线治疗药物, 常与铂类联合使用. 5-FU虽有良好的AUC值, 然而研究表明, 5-FU需要经过肝脏活化后发挥抗肿瘤作用. 腹腔热灌注化疗则是主要通过肿瘤药物直接渗透作用达到对肿瘤的杀伤作用, 故5-FU不完全适用于腹腔热灌注化疗[44,45]. 雷替曲塞(raltitrexed, RTX)是一种喹唑啉叶酸盐类似物, 和5-FU对肿瘤的作用机制相似, 在全身化疗中其疗效也与5-FU相当[46-48]. 其优势在于不需要经肝脏活化代谢就可以发挥抗肿瘤作用, 更适用于腹腔热灌注化疗[49]. 且动物试验发现: 室温下小鼠腹腔灌注RTX后, 腹腔内药物浓度是血药浓度的100倍; 随着温度的升高, RTX向肿瘤细胞的渗透作用明显提升; 而其毒副反应较为轻微[50-54].

阿霉素虽具有较高的AUC值并对癌性腹水有效, 但其药物渗透能力较弱, 只能渗透肿瘤细胞4-6个细胞层. 有研究表明, 在高剂量腹腔热灌注化疗时, 阿霉素导致腹膜纤维化及肠梗阻的概率增高[23].

对于以依托泊苷为主要药物的腹腔热灌注化疗相关文献较少. Desiderio等[37]研究发现, 在对进展期胃癌患者行腹腔热灌注化疗时, 发现依托泊苷、铂类、MMC在对患者的5年OS上具有相似性. 这提示了依托泊苷在胃癌腹腔热灌注化疗上的可行性.

尽管临床已有多种药物用于治疗胃癌的腹腔热灌注化疗, 但对其最佳组合尚无共识. 腹腔热灌注化疗药物的选择、用药剂量、疗程等没有明确的标准. 目前的专家共识认为, 行腹腔灌注化疗既可选择单一给药, 也可联合序贯给药. 化疗药物的剂量目前暂未有统一的标准, 原则上以静脉用量为标准, 如联合静脉应用, 则剂量酌减.

表 1 常见化疗药物的腹膜腔内暴露与血浆暴露的AUC比值

化疗药物	AUC比值
紫杉醇	1000
多西紫杉醇	552
吉西他滨	500
5-FU	250
阿霉素	230
依托泊苷	65
培美曲塞	40.8
丝裂霉素C	23.5
卡铂	10
奥沙利铂	16
顺铂	7.8

AUC: 曲线下面积.

5 不良反应及安全性

腹腔热灌注化疗的常见不良反应包括胃肠道功能障

碍、血液系统、肝肾功能受损等.

胃肠道功能障碍主要表现在腹腔热灌注化疗后出现呕吐、腹泻、食欲下降等症状. 一项回顾性研究发现, 消化道系统症状在腹腔化疗后的3 mo内症状最为显著, 在结束治疗1年后逐渐恢复正常[55]. 血液系统的不良反应主要表现为骨髓抑制, 以白细胞、中性粒细胞、血小板的下降最为常见[56,57]. 多数研究[44,58,59]提示, 以上不良反应多在可耐受范围内, 经临床对症治疗后可得到控制好转, 且其发生率与静脉化疗时相当, 具有安全性.

此外, 不少学者在研究中发现减瘤手术中或术后实行HIPEC治疗后会出现腹腔粘连、肠梗阻、腹腔感染、甚至死亡的不良反应. Mazurek等[19]认为从外科和麻醉学的角度来看, 长时间手术容易导致术后并发症出现肠梗阻、肠粘连、失血量增多和感染风险的增加, 亦是HIPEC导致患者死亡的主要不良反应诱因.

6 结语及展望

腹腔热灌注化疗在胃癌伴腹腔转移的治疗中占据重要地位. 尽管我国制定了符合中国临床实践的腹腔化疗专家共识, 但并无高级别循证医学证据指导化疗药物及化疗方案的选择. 雷替曲塞理论上是胃癌腹腔化疗药物的选择之一, 在动物实验中也得到了正向验证, 但缺乏临床大样本研究. NIPS为胃癌伴腹腔转移患者提供了新的治疗选择, 但目前仍需要多中心大样本的研究分析佐证. 完善以雷替曲塞为胃癌腹腔灌注化疗药物的NIPS治疗模式, 值得我们临床工作者进一步探索研究.

7 参考文献

1 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 周彤, 张婧莹, 游伟程, 潘凯枫, 李文庆. 2020全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志 2021; 7: 1-14 [DOI: 10.12151/JMCM.2021.02-0]

2 Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 2014; 134: 622-628 [PMID: 23832847 DOI: 10.1002/ijc.28373]

3 Coccolini F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina E, Catena F, Yonemura Y, Ansaloni L. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 12-26 [PMID: 24290371 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.019]

4 WEISBERGER AS, LEVINE B, STORAASLI JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1704-1707 [PMID: 13271133 DOI: 10.1001/jama.1955.02960350004002]

5 Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-260 [PMID: 6766084]

6 Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery* 1985; 98: 414-422 [PMID: 3898450]

7 张涛, 曲直, 王赟, 廖成功, 刘理礼. 腹腔热灌注化疗的研究进展. 现代肿瘤医学 2022; 30: 930-935 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.05.037]

8 姬忠贺, 安松林, 李雁. 腹膜癌研究历程及腹膜肿瘤学学科建设. 中国肿瘤临床 2021; 48: 870-875 [DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20210355]

9 詹宏杰, 梁寒. 腹腔热灌注化疗在腹膜癌中的应用现状. 肿瘤防治研究 2021; 48: 327-332 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1280]

10 李伟, 张玲, 朱峻峰. B超引导下单次穿刺在卵巢恶性肿瘤腹腔化疗中的应用. 实用妇产科杂志 2010; 26: 149-151 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2010.02.025]

11 梁寒. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版)解读-胃癌腹膜转移的防治. 临床外科杂志 2017; 25: 20-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.01.004]

12 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会, 广东省抗癌协会肿瘤热疗专业委员会. 中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019版). 中华医学杂志 2020; 2: 89-96 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.003]

13 Williamson SK, Johnson GA, Maulhardt HA, Moore KM, McMeekin DS, Schulz TK, Reed GA, Roby KF, Mackay CB, Smith HJ, Weir SJ, Wick JA, Markman M, diZerega GS, Baltezor MJ, Espinosa J, Decedue CJ. A phase I study of intraperitoneal nanoparticulate paclitaxel (Nanotax®) in patients with peritoneal malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 1075-1087 [PMID: 25898813 DOI: 10.1007/s00280-015-2737-4]

14 Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW Jr, Myers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res* 1981; 41: 1916-1922 [PMID: 7214359]

15 Zhou NX, Jiang YY, Wen ZM, Zhu GM, Hou N. [Biologic effects of hyperthermia and radiation on gastric cancer cells (SGC-7901) in vitro. II. Ultrastructural changes of cells]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1987; 9: 176-178, 12 [PMID: 3447857]

16 Behrenbruch C, Hollande F, Thomson B, Michael M, Warrier SK, Lynch C, Heriot A. Treatment of peritoneal carcinomatosis with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2017; 87: 665-670 [PMID: 28664645 DOI: 10.1111/ans.14077]

17 González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 68-75 [PMID: 21160924 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.68]

18 Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer* 1977; 39: 2637-2646 [PMID: 872062 DOI: 10.1002/1097-0142(197706)39:6<2637::aid-cncr2820390650>3.0.co;2-s]

19 Mazurek M, Szlendak M, Forma A, Baj J, Maciejewski R, Roviello G, Marano L, Roviello F, Polom K, Sitarz R. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Gastric Cancer: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 [PMID: 35055500 DOI: 10.3390/ijerph19020681]

20 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85-97 [PMID: 21160926 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85]

21 Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41: 147-154 [PMID: 9443628 DOI: 10.1007/s002800050721]

22 Zunino B, Rubio-Patiño C, Villa E, Meynet O, Proics E, Cornille A, Pommier S, Mondragón L, Chiche J, Bereder JM, Carles M, Ricci JE. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy leads to an anticancer immune response via exposure of cell surface heat shock protein 90. *Oncogene* 2016; 35: 261-268 [PMID: 25867070 DOI: 10.1038/onc.2015.82]

23 Parray A, Gupta V, Chaudhari VA, Shrikhande SV, Bhandare MS. Role of intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Surgery in Practice and Science* 2021; 4 [DOI: 10.1016/j.sipas.2020.100025]

24 Macrì A, Morabito F. The use of intraperitoneal chemotherapy for gastric malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19: 879-888 [PMID: 31544548 DOI: 10.1080/14737140.2019.1671189]

25 Yarema R, Mielko J, Fetsych T, Ohorchak M, Skorzewska M, Rawicz-Pruszyński K, Mashukov A, Maksimovsky V, Jastrzębski T, Polkowski W, Gyrya P, Kovalchuk Y, Safiyan V, Karelin I, Kopetskiy V, Kolesnik O, Kondratskiy Y, Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitonealy disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Med* 2019; 8: 2877-2885 [PMID: 31033239 DOI: 10.1002/cam4.2204]

26 Ikeguchi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995; 161: 581-586 [PMID: 8519874]

27 Ikeguchi M, Saito H, Katano K, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between the long-term effects of intraperitoneal chemotherapy and the expression of p53 and p21 in patients with gastric carcinoma at stage IIIa and stage IIIb. *Int Surg* 1997; 82: 170-174 [PMID: 9331847]

28 Tiberio GA, Roviello F, Donini A, de Manzoni G; Italian Research Group for Gastric Cancer. Hepatic metastases from gastric cancer: A surgical perspective. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11489-11492 [PMID: 26556981 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11489]

29 Aurello P, Minervini A, Pace M, D'Angelo F, Nigri G, Antolino L, Valabrega S, Ramacciato G, Petrucciani N. The Role of Surgery in the Treatment of Metachronous Liver Metastasis from Gastric Cancer: A Systematic Review. *Anticancer Res* 2022; 42: 25-33 [PMID: 34969705 DOI: 10.21873/anticanres.15453]

30 Ben Aziz M, Di Napoli R. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. 2022 Aug 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- [PMID: 34033325]

31 郭晓冬, 王静霞, 谢国群, 马璐璐, 楚小鸽. 腹腔灌注顺铂联合紫杉醇、替吉奥多途径给药治疗胃癌腹膜转移的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2020; 25: 549-552 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.06.013]

32 黄锦宇, 徐惠绵. 腹腔灌注化疗对于胃癌治疗的系统综述和meta分析. 第9届全国胃癌学术会议暨第二届阳光长城肿瘤学术会议论文集 2014; 164-165

33 Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Miwa K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256-262 [PMID: 10527450 DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00162-2]

34 Reutovich MY, Krasko OV, Sukonko OG. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 2405-2411 [PMID: 31387756 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.07.030]

35 钱可扬, 茆勇, 陆庭勋. 孙俊杰, 高翔, 蔡东焱. 改良HIPEC对预防局部进展期胃癌复发的作用及安全性评价. 中国肿瘤临床 2022; 49: 834-839 [DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211920]

36 Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Ceresoli M, Montori G, Ansaloni L. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1261-1267 [PMID: 27134147 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.035]

37 Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 79: 1-14 [PMID: 28456089 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.030]

38 Tu L, Zhang W, Ni L, Xu Z, Yang K, Gou H, Zhu Q, Liu M, Yang Y, Hu J, Qiu M. Study of SOX combined with intraperitoneal high-dose paclitaxel in gastric cancer with synchronous peritoneal metastasis: A phase II single-arm clinical trial. *Cancer Med* 2022 [PMID: 36161282 DOI: 10.1002/cam4.5277]

39 段新星, 淦锦, 张开华. 余雄, 潘华. 新辅助腹腔内联合全身化疗对胃癌晚期腹膜转移的疗效探讨. 中国医学创新 2019; 16: 21-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.25.006]

40 Harada K, Yamashita K, Iwatsuki M, Baba H, Ajani JA. Intraperitoneal therapy for gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022; 15: 43-49 [PMID: 35184625 DOI: 10.1080/17512433.2022.2044790]

41 Kobayashi K, Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kiuchi S, Konno C, Takahashi M, Ohta M, Okui K. Clinical effect of intraperitoneal hyperthermochemotherapy on the survival rate for advanced gastric cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990; 17: 1617-1621 [PMID: 2117895]

42 Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, Baldew GS, de Graaf PW, McVie JG. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989; 49: 3380-3384 [PMID: 2720692]

43 Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC. Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979; 39: 3209-3214 [PMID: 455305]

44 熊剑勇, 张小芳, 张莉涓, 唐人, 易波. 雷替曲塞用于进展期胃癌根治术中腹腔灌注化疗的安全性研究. 实用癌症杂志 2019; 34: 432-434 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.03.023]

45 Teo MC, Ching Tan GH, Lim C, Chia CS, Tham CK, Soo KC. Colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: the experience of a tertiary Asian center. *Asian J Surg* 2015; 38: 65-73 [PMID: 25059814 DOI: 10.1016/j.asjsur.2014.05.001]

46 Lin EK, Hsieh MC, Chen CH, Lu YJ, Wu SY. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer with peritoneal metastasis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5522 [PMID: 28033247 DOI: 10.1097/MD.0000000000005522]

47 Simkens GA, Rovers KP, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 259-266 [PMID: 28721098 DOI: 10.2147/CMAR.S119569]

48 Royer B, Schmitt A, Nguyen T, Paillard MJ, Jary M, Demarchi M, Vernerey D, Henriques J, Jacquin M, Borg C, Kim S. Exposure-response analysis of Raltitrexed assessing liver toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 1327-1337 [PMID: 32789966 DOI: 10.1111/bcp.14519]

49 史冠军, 夏奥, 马瑞卿, 王冰, 庞少军, 许洪斌, 陈峰. 雷替曲塞用于腹膜假黏液瘤肿瘤细胞减灭术后腹腔热灌注化疗的短期疗效及安全性分析. 现代肿瘤医学 2022; 30: 1797-1801 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.10.016]

50 Nguyen D, Emond C, Leclerc Y, Sherman I, Dube P. Pharmacokinetics studies and toxicity profile of raltitrexed used by intraperitoneal route in normothermia in a pig model. *Med Sci Monit* 2003; 9: BR37-BR42 [PMID: 12552235]

51 Bendavid Y, Leblond FA, Dubé P. A study of the effect of temperature on the pharmacokinetic profile of raltitrexed administered by intraperitoneal route in the rat. *Med Sci Monit* 2005; 11: BR1-BR5 [PMID: 15614183]

52 Evers DL, Chao CF, Zhang Z, Huang ES. 17-allylamino-17-(demethoxy)geldanamycin (17-AAG) is a potent and effective inhibitor of human cytomegalovirus replication in primary fibroblast cells. *Arch Virol* 2012; 157: 1971-1974 [PMID: 22711259 DOI: 10.1007/s00705-012-1379-7]

53 Qiu C, Li Y, Liang X, Qi Y, Chen Y, Meng X, Zheng H, Xu Y, Cai S, Cai G, Liu J. A study of peritoneal metastatic xenograft model of colorectal cancer in the treatment of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with Raltitrexed. *Biomed Pharmacother* 2017; 92: 149-156 [PMID: 28535418 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.053]
54 Gong Q, Song C, Wang X, Wang R, Cai G, Liang X, Liu J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with recombinant mutant human TNF-α and raltitrexed in mice with colorectal-peritoneal carcinomatosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020; 245: 542-551 [PMID: 32041417 DOI: 10.1177/1535370220905047]
55 Balachandran R, Mogensen L.Z, Christensen P, Thaysen H,V, Iversen L.H.ASO Visual Abstract: Organ-specific Adverse Effects After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy—A Scoping Review. *Annals of Surgical Oncology* 2022; 29: 6086 [DOI:10.1245/s10434-022-11400-y]
56 Zhuang X, He Y, Ma W. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may benefit the long-term survival of patients after radical gastric cancer surgery. *Sci Rep* 2022; 12: 2583 [PMID: 35173230 DOI: 10.1038/s41598-022-06417-y]
57 Brenkman HJF, Päeva M, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Haj Mohammad N. Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31618869 DOI: 10.3390/jcm8101685]
58 李想, 王玉彬, 王贵军, 尹波, 李迪诺, 韩向东, 齐峰. 洛铂腹腔热灌注治疗进展期胃癌的有效性及安全性. 江苏医药 2022; 48: 512-515 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2022.05.021]
59 Fan B, Bu Z, Zhang J, Zong X, Ji X, Fu T, Jia Z, Zhang Y, Wu X. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery. *BMC Cancer* 2021; 21: 216 [PMID: 33653317 DOI: 10.1186/s12885-021-07925-2]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年1月8日; 31(1): 8-13

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.8

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

文献综述 REVIEW

警惕炎症性肠病合并少见病原体感染

方家恒, 李国熊

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

方家恒, 主治医师, 研究方向为胃早癌、炎症性肠病诊治等.

作者贡献分布: 此综述由李国熊设计; 文献搜索、论文写作由方家恒完成; 论文修改由李国熊完成.

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

收稿日期: 2022-08-21
修回日期: 2022-09-26
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-08

Inflammatory bowel disease complicated with rare pathogen infection

Jia-Heng Fang, Guo-Xiong Li

Jia-Heng Fang, Guo-Xiong Li, Department of Gastroenterology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, Hangzhou 30015, Zhejiang Province. China

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, No. 126 Wenzhou Road, Hangzhou 30015, Zhejiang Province, China. guoxiongli849@hotmail.com

Received: 2022-08-21
Revised: 2022-09-26
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-08

Abstract

As an autoimmune disease, inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by a chronic disease course and recurrent episodes. The prognosis of patients with IBD complicated with infection is poor. At present, there are many reports on IBD complicated with infection by common pathogen such as *Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli* and hepatitis viruses both in China and other contries, but there are few reviews on IBD complicated with infection by rare pathogens. Based on this, this article reviews rare pathogen infection in IBD.

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

Key Words: IBD; Rare pathogen; Infection

Citation: Fang JH, Li GX. Inflammatory bowel disease complicated with rare pathogen infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(1): 8-13
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/8.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.8

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)作为一种自身免疫性疾病, 具有病程长、易发作的特点. 当患者发生IBD合并感染, 其预后较差. 目前国内外多见IBD合并艰难梭菌、结核杆菌、大肠杆菌、肝炎类病毒等常见病原体感染的相关文献报道, 而对IBD合并少见病原体感染的综述鲜见. 基于此, 本文对IBD少见病原体感染作一综述.

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

关键词: IBD; 少见病原体; 感染

核心提要: 炎症性肠病作为一种机制未明的免疫性疾病, 当合并有感染时病情难以控制、预后较差. 目前临床上对于常见病原菌感染有着较为统一的治疗方案, 但仍存在一部分患者合并感染原因不明、治疗效果不佳, 导致预后较差. 本文就炎症性肠病合并少见病原体感染防治之研究近况作一综述, 以期为临床提供参考.

文献来源: 方家恒, 李国熊. 警惕炎症性肠病合并少见病原体感染. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 8-13
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/8.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.8

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是指累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病. 主要的临床表现为腹泻、腹痛、粘液血便发热等. 本病包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 其机制目前未明, 可能主要与肠道菌群失调以及肠黏膜免疫异常相关. 自进入21世纪, IBD从西方国家蔓延到新兴工业化国家, 世界各地IBD的发病率都在增长[1]. 有调查显示[2], 2017年相比1990年, IBD的标化发病率由55.69/10万升高至60.37/10万, 增长了8.42%; 2017年IBD的伤残调整寿命年数均较1990年明显升高, 增幅超过40%, 这意味着IBD的疾病负担也在大大增加. 由于IBD治疗中免疫抑制剂的广泛应用、造成机体免疫功能的下降, 患者自身因肠道吸收功能不佳致营养状况不佳, 使IBD患者机会性感染的风险明显升高[3]. 合并感染的IBD患者易病情加重、住院时间延长、结肠手术率增加、生物制剂疗效降低, 因此对IBD患者是否感染致病菌需进行严密的监控及及时诊治[4].

Lee等[5]报道了一例有21年CD病史的70岁女性患者, 已行右半结肠切除术, 服用硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、泼尼松龙达10年, 因反复感染结核、脑膜炎球菌、新生隐球菌、肺炎克雷伯杆菌、吉罗微孢子虫、艰难梭菌等病原体, 最终因突发心跳骤停死亡. IBD合并的常见病原体除上述外还有: 大肠杆菌、幽门螺旋杆菌、肺炎球菌、肝炎病毒、巨细胞病毒等, 临床上筛查的普及率较高, 诊断治疗方案较为明确统一, 共识也已逐步形成[6]. 然而, 临床上仍有部分合并感染的IBD患者在筛查病原体感染后未果, 使用激素、抗生素后疗效不佳, 原因未明. 因此, 我们需要警惕其它少见病原体的感染, 在必要时对患者进行相应的筛查, 以改善IBD患者的预后.

我们搜索了Pubmed数据库、中国知网数据库、中华医学会期刊文库、万方医学期刊数据库、维普中文期刊数据库近五年内关键词为“Inflammatory bowel disease”和“Infection”、“炎症性肠病感染”的相关文章, 对其逐篇通读筛选后, 选出与主题内容相关的文献并具体研究分析, 因衣原体、支原体、螺旋体、立克次体未见相关文献, 本文分IBD合并少见细菌感染、IBD合并少见病毒感染、IBD合并少见真菌感染、IBD合并少见寄生虫感染四部分, 进行阐述. IBD合并少见病原体感染的预防和治疗建议总结见表1[7-16].

1 IBD合并少见细菌感染

1.1 凝固酶阴性葡萄球菌 凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase-negative staphylococci, *CNS*)的形态、排列和染色性与金黄色葡萄球菌相似, 无鞭毛、荚膜和芽胞, 不产生血浆凝固酶. *CNS*主要包括表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、木葡萄球菌、溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、华纳葡萄球菌、模仿葡萄球菌、木糖葡萄球菌和猿类葡萄球菌等30余种. 目前我们仅搜索到Bulut等[17]报道的, 系一CD患儿, 患者出现了治疗难治性腹泻, 并伴有*CNS*及其它多种细菌感染后, 最终导致死亡. McConeghy等[18]认为, 对于血液样本经革兰氏染色考虑为葡萄球菌感染的患者, 应予头孢唑林/氯唑西林和糖肽抗生素进行经验性联合治疗, 然后在抗生素敏感性测试后进行抗生素降级治疗.

1.2 李斯特菌 对人类致病的李斯特菌(Listeria monocytogenes, *L*.monocytogenes)主要为单核球增多性*L*.monocytogenes. *L*.monocytogenes是一种兼性厌氧细菌、革兰氏阳性菌, 为李斯特菌病的病原体. 接受免疫抑制剂治疗的患者有更大的*L*.monocytogenes的系统性和中枢神经系统感染的风险, 主要导致严重的败血症和脑膜炎, 并伴有相当大的死亡率[19].

Asaeda等[20]报道了一例53岁诊断为中度UC男性患者, 在接受美沙拉嗪和糖皮质激素治疗中, 因不明原因发热和腹泻入院. 患者接受了静脉输注头孢类抗生素无效, 再行血培养显示革兰氏阳性杆菌呈阳性. 患者入院后出现了轻度意识障碍而做了腰椎穿刺, 诊断为*L*.monocytogenes中枢感染, 接受美罗培南和氨苄西林治疗后症状改善, 未出现任何神经后遗症. IBD患者的*L*.monocytogenes感染常于第三次使用、甚至更早使用免疫抑制剂时即可出现. 其主要的治疗药物包括: 氨苄西林、阿莫西林、青霉素、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑等. 为了预防*L*.monocytogenes, 患者需要注意避免食用生鸡蛋、未经高温消毒的牛奶、生牛奶奶酪、未充分煮熟的肉或生肉[20].

1.3 诺卡菌 诺卡菌(*Nocardia*)是生长缓慢的革兰氏阳性杆菌, 普遍存在于土壤、有机质和水中. 对人体致病的主要有3种: 星形诺卡菌(*N*.asteroides)、巴西诺卡菌(*N*.brasiliensis)和豚鼠诺卡菌(*N*. cavae), 其中*N*.asteroides在我国最常见, 致病力最强. 所致疾病为诺卡菌病, 常表现为肺部化脓性炎症与坏死, 严重者可通过血流播散至全身.

Garner等[21]报道了一例名57岁女性, 诊断为UC和关节炎, 在接受英夫利昔单抗和强的松治疗时, 因出现了严重的胸痛、呼吸急促和咳嗽就诊. 患者的血液培养提

表 1 IBD合并少见病原体感染的预防和治疗建议

病原体	治疗前筛查	疫苗	预防	诊断	治疗
CNS[7]	血/组织培养	–	–	血/组织培养	头孢唑林、氯唑西林、糖肽抗生素
L.monocytogenes[8]	血/脑脊液培养	–	避免食用生鸡蛋、未经高温消毒的牛奶、生牛奶奶酪、未充分煮熟的或生肉	血/组织培养	氨苄西林、阿莫西林、青霉素、甲氧苄啶、磺胺甲恶唑
Nocardi[9]	痰涂片进行革兰染色和抗酸染色、分离培养、生化鉴定	–	–	抗酸性分枝菌丝	复方新诺明、阿米卡星、利奈唑胺
CI	血/组织培养	–	–	梭菌鉴定	甲硝唑
K.oxytoca[10]	痰涂片/血、组织培养	克雷伯杆菌相关疫苗	–	大量带荚膜的革兰氏阴性杆菌	头孢类、糖苷类抗生素, 必要时联用
VZV[11]	VZV IgG/IgM	VZV疫苗	暴露后: VZV-Ig	皮肤组织RT-PCR	阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦
HPV[11]	醋白试验、组织学检查、细胞病理学检查	HPV四价疫苗、九价疫苗	避孕套使用	组织RT-PCR	物理治疗、药物治疗、免疫疗法(干扰素、白介素等)
Histoplasmosis[12]	血/痰/组织培养	–	–	找到细胞内酵母型组织胞浆菌	两性霉素B、伊曲康唑、酮康唑、伏立康唑
Aspergillus[13]	血/痰培养	–	–	发现菌丝	伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素
Amebiasis[14]	粪便镜检	–	改善生活卫生习惯	发现包囊、滋养体	首选硝唑类
Microsporidium[15]	粪便镜检、RT-PCR、血清抗体	–	改善生活卫生习惯	发现孢子	阿苯哒唑、磺胺异恶唑、依曲康唑及灭滴灵
Blastocystis[16]	粪便镜检	–	改善生活卫生习惯	可见空泡型、颗粒型虫体	灭滴灵, 碘化喹宁

CNS: 凝固酶阴性葡萄球菌; *L*.monocytogenes: 李斯特菌; *Nocardi*: 诺卡菌; *CI*: 无害梭菌; *K*.oxytoca: 催产克雷伯菌; *VZV*: 水痘-带状疱疹病毒; HPV: 人乳头状瘤病毒; *Histoplasmosis*: 荚膜组织胞浆菌; *Aspergillus*: 曲霉菌; *Amebiasis*: 阿米巴原虫; *Microsporidium*: 微孢子虫; *Blastocystis*: 芽囊原虫.

示诺卡菌感染, 接受甲氧苄啶磺胺甲恶唑(TMP-SMX)治疗, 期间出现了严重的低钠血症、呼吸衰竭, 患者最终需要终生维持TMP-SMX治疗. 虽然有研究表明IBD患者感染诺卡菌的风险较低[19], 但因其感染后引起的症状重、预后差, 当多种常见菌被排除仍不能明确诊断时应考虑鉴别是否有诺卡菌感染[18].

1.4 *无害梭菌* 无害梭菌(*Clostridium innocuum*, *CI*)是一种革兰氏阳性菌, 耐万古霉素. 1961年, *CI*被首次报道[22]与CD相关性腹泻患者的复发性腹泻有关. 其感染可导致抗生素相关性腹泻、严重结肠炎和肠外感染[23]. 当IBD患者合并*CI*感染时, 临床缓解率可降低[24].

Le等[24]对在院的90例IBD患者进行了检测及统计分析, 发现39%患者合并感染*CI*. 他们研究发现*CI*感染的危险因素包括5-氨基水杨酸(5-ASA)和类固醇的使用. 与对照组相比, *CI*组血便患者更多(77.3% *vs* 51.3%, $P = 0.046$). 在治疗方面, 甲硝唑分别使克罗恩病和溃疡性结肠炎合并*CI*感染患者的症状改善60%和83.3%. 因此, 他们认为, 在治疗活动性炎症的IBD患者、伴有或不伴有CD感染的难治性腹泻患者时, 应考虑鉴别是否合并*CI*感染.

1.5 *催产克雷伯菌* 催产克雷伯菌(Klebsiella oxytoca, *K*. oxytoca)是一种革兰氏阴性菌, 以前曾被描述为抗生素相关性出血性结肠炎的致病菌, 主要的治疗药物为青霉素衍生物. Micic等[25]报道了一例24岁男性IBD患者联合感染了*K*. oxytoca和艰难梭菌, 患者出现了出血性腹泻、持续性腹痛、盗汗和体重减轻11 kg. 给予万古霉素和甲硝唑治疗无效后, 改以粪便微生物群移植治疗后患者仍没有好转, 生物制剂及靶向治疗同样无效. 最终这位患者接受了全结肠切除术. Micic等[25]认为IBD患者在微生物群紊乱时可发生*K*. oxytoca感染, 医生在对IBD患者使用抗生素治疗时应充分关注其不良反应. 由于*K*. oxytoca常与抗生素使用相关, 如尽早发现, 一般撤抗生素4 d后腹泻症状可改善.

2 IBD合并少见病毒感染

2.1 *水痘-带状疱疹病毒* 水痘-带状疱疹病毒(Varicella-zoster virus, *VZV*)有71个基因, 编码67个不同蛋白, 包括6种糖蛋白(gE、gB、gH、gI、gC和gL). *VZV*可经呼吸道粘膜或结膜进入机体, 经2次病毒血症, 病毒大量复制,

扩散至全身, 特别是皮肤、粘膜组织, 可全身皮肤出现丘疹、水疱, 或因感染发展成脓疱疹. IBD患者由于免疫抑制剂的广泛同时使用, 临床表现往往更为严重, 发生带状疱疹后神经痛、中枢神经系统和眼部受累等并发症的风险增加[26,27].

韩国一项基于人群的研究发现[28], IBD患者感染带状疱疹(Herpes zoster, *HZ*)的风险增加, 尤其是男性、年轻人、CD患者; 若仅使用皮质类固醇亦会显著增加罹患*HZ*的风险; 同时也发现IBD患者并发*HZ*的发病率在特定的年龄段, 即在50-59岁时, 急剧上升后保持不变. 早前, Wasan等[29]建议, 鉴于IBD患者发生HZ的风险更大, 应考虑对50岁以上的IBD患者进行免疫接种. *VZV*对成年人(特别是在怀孕期间)和免疫功能低下的患者可能具有生命威胁, 可能导致严重的并发症, 如中枢神经系统受累、肺炎、继发性细菌感染和死亡[30]. Kopylov等[31]认为, 所有IBD患者(除非有记录的接种史)都应在诊断时进行*VZV* IgG血清学检测, 对并发*HZ*的IBD患者, 即使发病已经超过72 h, 也必须予抗病毒治疗. 播散性*HZ*患者应住院接受静脉注射阿昔洛韦治疗(每8小时10 mg/kg). 目前, 有两种带状疱疹疫苗: 第一种是减毒活疫苗, 在接受中剂量或高剂量免疫抑制治疗的患者中禁用, 第二种是一种新的重组糖蛋白E疫苗[11].

2.2 *人乳头状瘤病毒* 人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)属于乳多空病毒科乳头瘤空泡病毒A属, 是球形DNA病毒, 能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖. 其典型表现主要有: 肉眼可见的典型皮损, 形态上为乳头瘤状、菜花状、颗粒状、鸡冠状等.

一项横断面研究显示[32], IBD患者的HPV16/18宫颈感染率显著高于对照组(HPV 16/18感染率: 7.3% *vs* 0.3%; OR:29.035; 95%CI: 3.64-210.988; *P*<0.001). 类似的, Marehbian等[33]观察到, 用*AZA*与甲氨蝶玲联合皮质类固醇治疗到IBD患者宫颈癌的风险增加到30%-40%. HPV感染的主要治疗方法包括: 物理治疗、外用药物治疗、免疫治疗等. 对于预防, 美国指南建议接种[29], 国际上目前已有四价、九价HPV疫苗可供选择.

3 IBD合并少见真菌感染

3.1 *荚膜组织胞浆菌* 荚膜组织胞浆菌(*Histoplasmosis*)在流行地区土壤及空气中都可分离出, 动物如马、狗、猫和鼠等皆可感染. 本病可由呼吸道、皮肤黏膜、胃肠道等传入. 患者感染后的临床表现主要为咳嗽、胸痛、呼吸困难、声音嘶哑, 中度感染表现为发热、发绀、咯血等.

接受抗TNF-α药物的IBD患者中极易发生组织胞浆菌感染[34]. 患者的痰液、周围血液、骨髓、淋巴结穿刺及活检组织等标本中可找到细胞内酵母型组织胞浆菌. 诊断后即有抗真菌治疗的指征. 且应停用抗TNF-α治疗至少3 mo; 如果必须维持抗TNF-α治疗, 则抗真菌治疗应至少持续1年[34].

3.2 *曲霉菌* 曲霉菌(*Aspergillus*)属是普遍存在的环境真菌属, 其形态特征是在分生孢子的头部有一个顶囊, 其主要通过吸入土壤和腐烂的植被传播, 具有高度的血管侵袭倾向, 使其在免疫功能低下的患者中特别容易传播感染. Warris等[35]首次报道了一名25岁的CD患者, 在接受第一剂英夫利昔单抗后5 d出现了烟曲霉肺炎. 对于感染曲霉菌的IBD患者, 其诊治和预防与一般人群相同.

4 IBD合并少见寄生虫感染

4.1 *阿米巴原虫* 阿米巴原虫(*Amebiasis*)病是热带国家常见的寄生虫感染性疾病, 由溶组织内阿米巴引起. 这种寄生虫主要通过口-粪途径传播, 最常见的肠道感染部位为盲肠. Cheng[14]等在2020年报道了一例服用美沙拉秦的IBD患者, 服用美沙拉秦后仍觉持续性右腹痛, 复查的肠镜提示盲肠和回肠末端多处溃疡, 病理提示阿米巴结肠炎, 在服用甲硝唑及帕罗霉素后疼痛缓解, 1年后复查肠镜提示溃疡完全愈合. Wang[36]等认为, 在IBD患者服用皮质类固醇之前, 应完全排除阿米巴病, 以避免出现暴发性肠阿米巴炎等严重并发症. 预防阿米巴病的唯一方法是改善卫生习惯, 目前还没有相关疫苗[37].

4.2 *微孢子虫* 流行病学研究表明, 免疫系统受损的患者感染微孢子虫(*Microsporidium*)后是有症状的, 主要表现为腹泻和发烧[38]. 由于腹泻也是IBD的典型症状之一, 对于IBD患者是否合并感染微孢子虫较难区分. Zajączkowska等[15]采用显微镜、聚合酶链反应、测序等方法检测了90例IBD儿童及121例健康对照组儿童的粪便后发现, IBD组微孢子虫感染率显著升高(P = 0.002), 且甲硝唑疗效不佳. 目前临床上对微孢子虫病尚无比较满意的治疗方法, 阿苯哒唑、磺胺异恶唑、依曲康唑及灭滴灵等可试用.

4.3 *芽囊原虫* 有研究显示, 芽囊原虫(*Blastocystis*)的特定分离物可通过破坏肠道微生物群而发挥致病作用[38]. 其感染重者可有消化道症状, 如腹泻、腹胀、厌食、恶心、呕吐, 甚至出现发烧寒战等. Kamal等[16]研究了125例IBD患者及125例正常对照组发现, IBD患者中的芽囊原虫阳性率明显高于对照组(20% *vs* 2.4%, P = 0.0001), 他们认为IBD患者出现严重的腹泻、发热症状时应及时筛查芽囊原虫是否感染. 对于其治疗, 临床上的药物主要有灭滴灵、碘化喹宁.

5 结论

由于感染性疾病和自身免疫性疾病的治疗策略相互竞争, IBD在合并感染的相关预防治疗上面临了巨大的临床挑战. 在加强免疫调节疗法的时代, 我们要做的是采取预防策略. 在患者存在常见病原体无法解释的感染症状时, 我们应及早怀疑、识别并适当治疗IBD少见病原体感染相关并发症, 以尽量减少其对疾病结果和患者生活的影响.

6 参考文献

1 李博文, 刘宁宁, 王慧. 肠道微生物组在炎症性肠病发病机制和治疗中的作用研究进展. 上海交通大学学报 2020; 42: 364-368 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.03.015]
2 李路遥, 郑忠立, 甘信利, 郭幸沛, 訾豪, 管志远, 任学群, 曾宪涛. 1990年与2017年中国8种消化道疾病的疾病负担分析. 医学新知 2021; 31: 249-256 [DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202012009]
3 刘宇培, 董卫国. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染的防治研究进展. 中国临床医生杂志 2022; 50: 904-907 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.08.008]
4 Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 441-451 [PMID: 26104047 DOI: 10.1111/apt.13294]
5 Lee WS, Azmi N, Ng RT, Ong SY, Ponnampalavanar SS, Mahadeva S, Hilmi I. Fatal infections in older patients with inflammatory bowel disease on anti-tumor necrosis factor therapy. *Intest Res* 2017; 15: 524-528 [PMID: 29142521 DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.524]
6 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22 [PMID: 31711158 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180]
7 刘新光, 崔玉娇, 吴昊, 王盛华, 李梅, 郭映辉. 儿童血培养检出菌的构成与凝固酶阴性葡萄球菌在血流感染中的致病性研究. 河北医药 2018; 40: 1099-1101 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.07.036]
8 蒋钟吉, 许智坤, 吴劲松, 霍梅, 徐勇, 刘雪燕. 深圳单核细胞增生李斯特菌感染10例临床分析. 中国抗生素杂志 2022; 47: 1202-1205 [DOI: 10.13461/j.cnki.cja.007293]
9 程琰, 高杰英, 顾江, 袁宏丽, 高鹏, 宋阳. 10例诺卡菌感染的病原学鉴定和临床特. 中国微生态学杂志 2022; 34: 690-696 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202206012]
10 吴永云, 李晓梅, 赵正华, 刘丽, 张波. 肺炎克雷伯杆菌侵袭性感染典型病例1例并文献复习. 泰山医学院学报 2020; 41: 870-871 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2020.11.017]
11 Craviotto V, Furfaro F, Loy L, Zilli A, Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Danese S, Allocca M. Viral infections in inflammatory bowel disease: Tips and tricks for correct management. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 4276-4297 [PMID: 34366605 DOI: 10.3748/wjg.v27.i27.4276]
12 辜依海, 周庆元, 侯轩, 徐英春, 陶俊奇, 杨冰, 伊洁, 徐纪茹. 两例荚膜组织胞浆菌肺部感染患者诊治研究. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 2477-2479 [DOI: 10.11816/cn.ni.2014-140604]
13 李秀, 童翔, 范红. 曲霉菌感染在支气管扩张症中的作用及其诊断与治疗. 华西医学 2022; 37: 1-7 [DOI: 10.7507/1002-0179.202112064]
14 Cheng CW, Feng CM, Chua CS. Cecal amebiasis mimicking inflammatory bowel disease. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520922379 [PMID: 32475192 DOI: 10.1177/0300060520922379]
15 Zajączkowska Ż, Akutko K, Kváč M, Sak B, Szydłowicz M, Hendrich AB, Iwańczak B, Kicia M. Enterocytozoon Bieneusi Infects Children With Inflammatory Bowel Disease Undergoing Immunosuppressive Treatment. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 741751 [PMID: 34660646 DOI: 10.3389/fmed.2021.741751]
16 Kamal AM, Abd Rabou RA, Sanadeki MM, Abdel-Ghany WM, Abdelrehim MG. Prevalence and Associated Risk Factors of Intestinal Parasitic Infections among Egyptian Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Jpn J Infect Dis* 2022; 75: 262-268 [PMID: 34588367 DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.438]
17 Bulut K, Markova A, Canbay AE, Schmidt WE, Kahraman A. Whipple's disease - a rare and challenging complication in a patient with Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 598-601 [PMID: 35176806 DOI: 10.1055/a-1747-3666]
18 McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a β-lactam for Staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1760-1765 [PMID: 23985343 DOI: 10.1093/cid/cit560]
19 Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H, Karmiris K, Kopylov U, Kirchgesner J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Viget N, Zabana Y, Vavricka S. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 879-913 [PMID: 33730753 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab052]
20 Asaeda K, Okuyama Y, Nakatsugawa Y, Doi T, Yamada S, Nishimura K, Fujii H, Tomatsuri N, Satoh H, Kimura H. [=A case of Listeria meningitis with active ulcerative colitis and a review of literature in the Japanese cases. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2021; 118: 148-153 [PMID: 33563854 DOI: 10.11405/nisshoshi.118.148]
21 Garner O, Ramirez-Berlioz A, Iardino A, Mocherla S, Bhairavarasu K. Disseminated Nocardiosis Associated with Treatment with Infliximab in a Patient with Ulcerative Colitis. *Am J Case Rep* 2017; 18: 1365-1369 [PMID: 29263313 DOI: 10.12659/AJCR.906391]
22 SMITH LD, KING E. Clostridium innocuum, sp. n., a sporeforming anaerobe isolated from human infections. *J Bacteriol* 1962; 83: 938-939 [PMID: 13914326 DOI: 10.1128/JB.83.4.938-939.1962]
23 Ackermann G, Tang YJ, Jang SS, Silva J, Rodloff AC, Cohen SH. Isolation of Clostridium innocuum from cases of recurrent diarrhea in patients with prior Clostridium difficile associated diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 103-106 [PMID: 11502376 DOI: 10.1016/S0732-8893(01)00259-0]
24 Le PH, Chiu CT, Yeh PJ, Pan YB, Chiu CH. Clostridium innocuum infection in hospitalised patients with inflammatory bowel disease. *J Infect* 2022; 84: 337-342 [PMID: 34963635 DOI: 10.1016/j.jinf.2021.12.031]
25 Micic D, Hirsch A, Setia N, Rubin DT. Enteric infections complicating ulcerative colitis. *Intest Res* 2018; 16: 489-493 [PMID: 30090049 DOI: 10.5217/ir.2018.16.3.489]
26 Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 731-740 [PMID: 19608099 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70134-6]
27 Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R. The variegate neurological manifestations of varicella zoster virus infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 374 [PMID: 23884722 DOI: 10.1007/s11910-013-0374-z]
28 Chang K, Lee HS, Kim YJ, Kim SO, Kim SH, Lee SH, Song EM, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK. Increased Risk of Herpes Zoster Infection in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1928-1936.e2 [PMID: 29857150 DOI: 10.1016/

j.cgh.2018.05.024]
29 Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1231-1238 [PMID: 20104218 DOI: 10.1038/ajg.2009.733]
30 Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368: 1365-1376 [PMID: 17046469 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69561-5]
31 Kopylov U, Levin A, Mendelson E, Dovrat S, Book M, Eliakim R, Ben-Horin S. Prior varicella zoster virus exposure in IBD patients treated by anti-TNFs and other immunomodulators: implications for serological testing and vaccination guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 145-150 [PMID: 22612376 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05150.x]
32 Li M, Yang QF, Cao Q, Tang J, Gao Y, Zhi M, Chao K, Su ML, Huang WM, Yi Y, Xia SY, Huang LJ, Zhao Y, Wang XH, Liu XY, Lin L, Hu PJ, Gao X. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 7: 338-344 [PMID: 31687153 DOI: 10.1093/gastro/goy053]
33 Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2524-2533 [PMID: 19532125 DOI: 10.1038/ajg.2009.322]
34 Ardura MI, Toussi SS, Siegel JD, Lu Y, Bousvaros A, Crandall W. NASPGHAN Clinical Report: Surveillance, Diagnosis, and Prevention of Infectious Diseases in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Tumor Necrosis Factor-α Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 130-155 [PMID: 27027903 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001188]
35 Warris A, Bjørneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099-1100 [PMID: 11291675]
36 Wang H, Kanthan R. Multiple colonic and ileal perforations due to unsuspected intestinal amoebiasis-Case report and review. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 152608 [PMID: 31564573 DOI: 10.1016/j.prp.2019.152608]
37 Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA Jr. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1565-1573 [PMID: 12700377 DOI: 10.1056/NEJMra022710]
38 Kicia M, Wesolowska M, Kopacz Z, Jakuszko K, Sak B, Květonová D, Krajewska M, Kváč M. Prevalence and molecular characteristics of urinary and intestinal microsporidia infections in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 462.e5-462.e9 [PMID: 26827672 DOI: 10.1016/j.cmi.2016]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病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 2023年1月8日; 31(1): 14-19

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.14

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

文献综述 REVIEW

Hippo信号通路在结直肠癌中的作用及其机制研究进展

马伏艳, 周喜汉, 梁 俏

马伏艳, 梁俏, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

周喜汉, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

马伏艳, 主要从事结直肠癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 文献综述由马伏艳完成; 部分文献查阅由梁俏完成; 周喜汉负责选题、论文修改及审校.

通讯作者: 周喜汉, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科. zhxh1966@sohu.com

收稿日期: 2022-09-09
修回日期: 2022-10-27
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-08

Advances in understanding of role and mechanism of Hippo signaling pathway in colorectal cancer

Fu-Yan Ma, Xi-Han Zhou, Qiao Liang

Fu-Yan Ma, Qiao Liang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xi-Han Zhou, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Xi-Han Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhxh1966@sohu.com

Received: 2022-09-09
Revised: 2022-10-27
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors, and most patients have a poor prognosis. Many studies have shown that the Hippo signaling pathway plays a key role in the occurrence and development of CRC by regulating CRC cell proliferation and apoptosis, tumor invasion and metastasis, autophagy, metabolic reprogramming, drug resistance, and other processes. This article reviews the latest progress in research of the expression of key molecules of the Hippo signaling pathway in CRC as well as the understanding of the mechanism by which this pathway regulates the occurrence and development of CRC.

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

Key Words: Colorectal cancer; Hippo signaling pathway; Yes-associated protein; Drug resistance; Prognostic markers

Citation: Ma FY, Zhou XH, Liang Q. Advances in understanding of role and mechanism of Hippo signaling pathway in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(1): 14-19
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/14.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.14

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一, 大多数患者预后差. 诸多研究已表明Hippo信号通路在CRC的发生、发展中起关键作用, 调控CRC细胞增殖、凋亡、侵袭、转移、自噬、代谢重编程、耐药性等过程. 现就Hippo信号通路及关键分子在CRC中的表达以及调控CRC的发生发展机制的最新研究进展作一综述.

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

关键词: 结直肠癌; Hippo信号通路; Yes相关蛋白; 耐药性; 预后标志物

核心提要: 本文就Hippo信号通路对结直肠癌细胞增殖、侵袭、转移、耐药性等的影响, 以及Hippo信号通路作为结直肠癌预后标志、治疗靶点等方面进行阐述, 为结直肠癌的诊治提供思路.

文献来源: 马伏艳, 周喜汉, 梁俏. Hippo信号通路在结直肠癌中的作用及其机制研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 14-19
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/14.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.14

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率表现出逐年上升趋势, 其致死率高, 预后差, 2020年数据显示, CRC占所有恶性肿瘤的10%, 仅次于乳腺癌、肺癌, 其死亡率在所有恶性肿瘤中排名第2位[1,2]. 结直肠癌的发生发展是一个复杂多级的过程, 从正常肠组织发展到腺瘤再发展为癌组织, 其归因于遗传改变的积累, 包括原癌基因的播散、肿瘤抑制基因的丢失或失活以及多条信号通路的异常激活或者抑制[3,4]. 其中Hippo信号通路与CRC的发生密切相关, 该通路调控失调, 会导致细胞分裂功能失去控制, 最终导致肿瘤的发生, 包括结直肠癌[5-7]. 已有研究表明CRC的增殖、侵袭、转移、复发和耐药等机制均与Hippo信号通路失调密切相关. 本文就Hippo信号通路及关键分子在CRC中的表达以及调控CRC的发生发展机制的最新研究进展作一综述.

1 Hippo通路的概述与癌症

1.1 概述 Hippo信号通路研究始于1995年发现的果蝇Wts抑癌基因, 又称为Salvador/Warts/Hippo(SWH)通路. Hippo途径是进化上保守的信号级联反应, 对器官大小、肿瘤发生、肿瘤代谢、干细胞稳态和间充质转化等方面具有重要调节作用[8]. Hippo信号通路由上游调节分子、核心分子、下游效应分子 3 部分组成, 多种细胞信号如细胞极性、细胞粘附、细胞-细胞接触、压力、机械和激素等, 都可以激活Hippo信号通路[9,10]. 其中核心分子包括Ste20样蛋白激酶1/2(mammalian sterile 20-like 1/2, MSTl/2)、大肿瘤抑制因子1/2(large tumor suppressor 1/2, LATSl/2)、MOB激酶活化因子1A/B(mob kinase activator 1A/1B, MOB1A/1B)、萨尔瓦多蛋白同源物1(salvador homologue 1, SAVl). 各核心分子之间构成蛋白激酶级联反应转导通路. 首先是MST1/2磷酸化, 随后与SAV1形成MST1/2-SAV1复合体, 增强LATS1/2、MOB1的磷酸化, 活化的LATS1/2和MOB1复合体进一步磷酸化下游的效应因子YAP/TAZ. 磷酸化的YAP/TAZ保留在细胞质中或被降解, 未能进入细胞核中, 靶基因的转录受到抑制[11,12]. 然而, 一旦Hippo途径失活, 非磷酸化的YAP就会易位到细胞核中, 与转录因子TEADs相互作用, 驱动靶基因表达, 可导致细胞的无节制增殖和恶性转化[13,14].

1.2 Hippo通路与癌症的发生 许多研究表明, Hippo信号通路的核心组在多种人类癌症中表达异常, 包括CRC、胃癌、乳腺癌和肝癌等. 该通路中相关分子可以促进结直肠癌细胞的增殖和存活, 在结直肠癌的发展中起着重要作用. 有学者研究发现[15]幽门螺杆菌可将致癌蛋白CagA转至胃上皮细胞并促进YAP的表达, 导致上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及胃癌的发生. T细胞淋巴瘤侵袭转移诱导基因-1(T-lymphoma invasion and metastasis gene 1, TIAM1)是YAP1-TEAD4复合物的靶标, 有证据表明[16,17], YAP1可以促进转录因子TEAD4与TIAM1增强子区域的结合, 从而激活TIAM1表达, 增加RAC1活性并诱导侵袭性母细胞的形成, 另外TAZ有助于增强EMT, 导致乳腺癌的转移. 同时, YAP水平升高也会引起肝细胞过度增殖, 最终导致肝癌的发生[18]. 故当Hippo信号失调时, YAP/TAZ可作为致癌蛋白从而促进癌症的发生.

2 Hippo信号通路在CRC发生发展中的调控作用

2.1 调控增殖 细胞的异常增殖是癌症发生的标志之一. 致癌基因YAP在大多数结肠肿瘤中过表达并促进结肠癌细胞系的增殖. YAP1的激活可以促进CRC细胞的增殖, 而沉默YAP1的表达可以逆转CRC细胞的增殖[19]. YAP和TAZ对结肠癌细胞的增殖具有协同作用. 通过用siRNA转染后YAP和TAZ水平降低, 与对照组相比, 共转染YAP和TAZ siRNA组HCT1116细胞的增殖率显著下降[20]. RASAL2最初被确定为肿瘤抑制因子, 然而有研究发现[21]RASAL2在CRC细胞系和临床标本中表达增加, 并将RASAL2确定为结直肠肿瘤发生中Hippo信号通路中新的调节因子. RASAL2和YAP1之间的相互作用导致YAP1去磷酸化和核易位, 从而阻止YAP1在细胞质中泛素化, 并作为转录共激活剂, 刺激CCND1促增殖基因的表达, 促进CRC进展. Tang等[22]通过qPCR和荧光素酶报告测定表明, TEAD4作为Hippo信号通路下游转录因子, 通过直接结合和转录激活来调节YAP1, 促进结直肠癌细胞增殖.

2.2 调控侵袭、转移 肿瘤转移是癌症患者病情进展的主要原因, 给癌症治疗带来了大难题. Hippo信号通路亦

影响肿瘤的侵袭和转移. Ling等[23]发现来源于HCT116 CRC细胞系的116-LM细胞具有高度侵袭能力, 这与该细胞中YAP及其mRNA水平上调有关.此外, 该研究还发现YAP的表达与EMT基因表达相关, 而抑制YAP表达则降低了EMT基因的表达并抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭. 另有研究[24]也指出YAP可以通过抑制E-钙粘蛋白表达和促进CRC中EMT相关转录因子Slug表达来调节EMT, 影响CRC细胞的迁移和侵袭. 另有研究也证实[25], YAP通过调节EMT相关基因的表达促进CRC细胞的迁移, 这可能与Glut3/AMPK信号通路的激活有关.

多种非编码RNA通过直接或以河马途径依赖性的方式靶向YAP/TAZ来调节YAP/TAZ信号通路在结直肠癌侵袭转移中发挥作用. lcnRNA RP11-757G1.5是一种在CRC组织中高度表达的新型lncRNA, 其通过外泌体miR-139-5p调节YAP1的表达并抑制其活性, 从而促进CRC的侵袭和肝、脾转移[26]. YAP1通过诱导lncRNA MALAT1-miR-126-5p轴来促进转移相关分子(如VEGFA、SLUG和TWIST)的表达, 促进CRC的血管生成和EMT[27]. 此外, circPPP1R12A已被阐明通过激活Hippo-YAP信号通路来增强肿瘤进展和转移性扩散, 作为结肠癌的癌基因和不良预后标志物[28]. 总而言之, YAP在CRC的侵袭和转移中起着至关重要的作用, YAP可能是一个有吸引力的治疗靶点.

2.3 调控代谢重编程 代谢重编程是调控肿瘤发生发展的核心, 在各种癌症中观察到代谢途径的失调. YAP/TAZ通常还参与代谢调节, 例如促进糖酵解、脂肪生成和谷氨酸溶解, 这表明YAP/TAZ是为肿瘤细胞活动提供能量和必要合成材料的新兴节点. YAP/TAZ重新编程葡萄糖、核苷酸和氨基酸代谢, 以增加能量和营养的供应, 为癌细胞提供燃料[29]. 研究表明[30], 脂肪酸2-羟化酶(fatty acid 2-hydroxylase, FA2H)在结直肠癌的发展中调节特异性代谢重编程和致癌信号传导, 主要是通过AMPK/YAP途径起作用. 此外, MiR-103a-3p通过直接靶向Hippo通路的核心分子LATS2和SAV1来促进YAP1/TEAD介导的缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor-1A, HIF1A)表达, 调节CRC糖酵解以促进CRC的发展[31]. 肿瘤细胞主要是通过糖酵解的代谢模式来提供所需能量. 如果肿瘤细胞的糖酵解途径得到有效抑制, 就可以抑制肿瘤细胞的生长. 然而, 目前仍然没有有效的靶向肿瘤细胞代谢的药物. 未来仍需要进一步努力继续研究CRC代谢的具体机制并找到有效的分子诊断和治疗靶点.

2.4 调控自噬 自噬是一种保守的分解代谢过程, 其中聚集的蛋白质或受损的细胞器被双膜自噬体隔离并在自溶体中降解, 其在生理条件下维持细胞稳态[32]. 最近, Hippo-YAP轴被广泛称为调节自噬的病理生理过程[33]. YAP活性的降低与细胞的自噬和分化有关, 已有相关研究证明可通过调节YAP调控CRC自噬[34]. YAP与TEAD相互作用形成复合物以上调细胞凋亡抑制蛋白Bcl-2的转录, 从而促进CRC进展[35]. 另外, 姜黄素可以抑制YAP并激活自噬而发挥抗CRC作用[36]. 毒脂苷G促进了YAP去磷酸化、核定位和下游靶基因表达, 阻断自噬体-溶酶体融合诱导高水平的自噬体积累, 抑制SW480细胞增殖和活力[37].

2.5 介导耐药性 化疗耐药性仍然是癌症治疗中的一个主要挑战. Hippo信号通路的失活已被证明与癌症的化学抗性有关. 据报道[38], YAP参与肿瘤治疗药物的敏感性, YAP可以增加结直肠癌对紫杉醇的耐药性. 在IV期CRC和野生型KRAS患者中, 灭活的YAP1结直肠癌患者在西妥昔单抗单药治疗后具有比活化的YAP1结直肠癌患者更好的疾病控制率和无进展生存期, 对数据的进一步分析显示, YAP1激活与CRC对西妥昔单抗治疗的耐药性密切相关[39]. 此外, 已有研究表明microRNA通过抑制Hippo信号通路介导肿瘤耐药性. Que等人[40]研究发现miR-874-3p通过靶向CRC细胞中的YAP和TAZ使Hippo信号通路失活, 从而促进CRC细胞对5-FU的化疗耐药性. 由此可知, YAP信号传导在结直肠癌的耐药性中发挥了关键作用.

2.6 Hippo通路与其他信号通路的串联与调节 随着肿瘤分子生物学的发展, 结直肠癌变中细胞通路的机制被广泛研究, 如Hippo通路和Wnt/β-连环蛋白信号通路. WNT/β-连环蛋白信号通路是正常肠道干细胞稳态的关键调节因子[41]. Wnt信号通路异常激活在结直肠癌发生中发挥至关重要的作用, 大多数结直肠癌患者至少有一个Wnt信号通路基因发生突变[42]. YAP/TAZ可以是Wnt信号通路的中的一个靶基因, 起负反馈作用, 限制Wnt信号通路的过度激活[43]. Wnt5a通常被认为是一种典型的非规范Wnt配体, 也有数据分析WNT5A是TEAD靶基因, 其两者相互作用促进肿瘤的进展[44]. YAP可以直接与细胞核中的β-连环蛋白相互作用, 并形成转录的YAP/β-连环蛋白/TCF4复合物, 促进CRC的发展[45].

卷曲相关蛋白2(secreted frizzled related protein 2, SFRP2)水平在多种癌症中降低, SFRP2是一种直接与Wnt信号结合的拮抗剂, SFRP2的过表达促进了YAP1和β-连环蛋白的表达, YAP1过表达促进细胞增殖, 而SFRP2过表达抑制细胞增殖并促进细胞凋亡[46]. 肿瘤抑制因子APC作为β-连环蛋白破坏复合物的支架蛋白, 是Wnt/β-连环蛋白信号通路最著名的负调节因子, APC缺乏症通过白细胞介素-6信号传感器的中介增加YAP活性, 使CRC发生[47]. 有证据表明类固醇衍生物促进了YAP与β-

连环蛋白破坏复合物的结合, 抑制了Wnt/β-连环蛋白信号传导, 并加速了CRC细胞中β-连环蛋白的降解, 成为治疗CRC的潜在物质[48]. 这两种信号通路在CRC中发生错综复杂的作用, 进一步探究YAP在Wnt信号传导中的机制是在癌症治疗和预防中的新策略.

2.7 治疗靶点 YAP/TAZ的亚细胞定位是其转录调控和信号转导的关键决定因素, 为癌症治疗提供了有吸引力的靶点. YAP/TAZ由于河马信号通路紊乱, 经常被过度激活.已经证实, YAP/TAZ的活化或过表达与癌症患者的预后不良有关. 能够破坏TAZ/YAP-TEAD之间相互作用的化合物被认为是抑制TAZ/YAP致癌作用的候选药物[49]. 有研究结果表明[50], 二甲双胍降低了YAP1的总蛋白, 诱导了YAP1的磷酸化, 并阻断了YAP1进入细胞核, 以调节人结直肠癌细胞中程序性死亡配体1的表达, 二甲双胍可能成为通过Hippo信号通路治疗CRC的良好选择. 与正常的结直肠组织相比, miR-195-5p在人类CRC组织中显着下调, miR-195-5p的上调通过靶向YAP1 mRNA 3′-UTR抑制结肠癌细胞的增殖, 迁移, 侵袭和EMT, 外泌体miR-195-5p可通过靶向YAP1起抗肿瘤作用[51]. lncRNA kcna3在CRC组织中表达较低, 其低表达与患者TNM等级较高, 淋巴转移和远处转移发生率较高以及总生存期(overall survival, OS)较短密切相关, lncRNA kcna3通过下调YAP1表达在CRC进展中发挥肿瘤抑制作用[52]. PTX耐药性与YAP表达水平呈正相关.

抑制YAP的表达可以诱导细胞凋亡, 降低结肠癌细胞对PTX的耐药性[38,53]. 辛伐他汀通过影响核易位和总YAP表达来抑制YAP生物活性, 增加了西妥昔单抗和吉非替尼对CRC细胞的细胞毒性[54]. 一些直接和间接抑制YAP/TAZ激活的抑制剂已被证明对有效的癌症治疗有显着贡献, 用于Hippo信号通路抑制的肿瘤治疗药物可能对合并症患者造成潜在损害, 因此, 在选择和剂量时应谨慎选择Hippo途径抑制剂[55].

2.8 诊断及预后标志物 在大多数肿瘤中, Hippo/YAP信号通路的异常激活是致癌进展和侵袭性的最重要机制之一, 是被公认为预后不良的预后因素[56-58]. 对YAP1的荟萃分析显示, YAP1的总体和核过表达水平都与包括CRC在内的几种癌症的不良OS和无病生存期密切相关. 有学者对24个正常结直肠组织和81个CRC组织活检进行qRT-PCR和免疫组化, 发现与正常结直肠标本相比, CRC样品中的YAP1上调, YAP1表达与TNM分期、淋巴转移和远处转移有关, 高YAP1表达对CRC患者OS的预后预测具有消极作用[27]. 通过对168名CRC肿瘤组织样品中YAP蛋白的表达进行分析, 发现YAP的表达与结直肠肿瘤的淋巴结状态显著相关(P = 0.001), YAP表达较高的患者往往具有更高的死亡风险[20]. 通过采用免疫组化方法共研究了139例CRC组织中YAP、细胞周期蛋白D1的表达, 发现YAP在52.5%的CRC病例中过度表达, 并且主要表现在细胞核中, 且YAP的表达与淋巴结状态、肿瘤状态和细胞周期蛋白D1过表达显著相关, 重要的是, YAP表达与总生存期短有关[59]. 也有学者通过对Ⅰ-Ⅲ期CRC患者的数据研究了YAP1激活的预后影响, 活化的YAP1结直肠癌患者的生存期比灭活的YAP1结直肠癌患者差得多[39]. Hippo信号通路核心激酶和效应分子具有成为CRC预后的分子标志物的潜力.

3 结论

综上, Hippo信号通路在结直肠癌的发生发展起重要作用. 目前该通路已成为肿瘤学的一个有吸引力的新型治疗靶点, 可能成为CRC患者一个新的治疗选择. 然而关于YAP和TAZ抑制剂的有效性及安全性仍有待进一步明确, 未来仍需要大量研究实验和临床试验去验证.

4 参考文献

1 Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* 2021; 14: 101174 [PMID: 34243011 DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101174]
2 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]
3 Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2020; 158: 291-302 [PMID: 31622622 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.059]
4 Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology* 2018; 85: 72-84 [PMID: 29414818 DOI: 10.1159/000486721]
5 Maugeri-Saccà M, De Maria R. The Hippo pathway in normal development and cancer. *Pharmacol Ther* 2018; 186: 60-72 [PMID: 29305295 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.12.011]
6 Arora T, Kausar MA, Aboelnaga SM, Anwar S, Hussain MA, Sadaf S, Kaur S, Eisa AA, Shingatgeri VMM, Najm MZ, Aloliqi AA. miRNAs and the Hippo pathway in cancer: Exploring the therapeutic potential (Review). *Oncol Rep* 2022; 48 [PMID: 35699111 DOI: 10.3892/or.2022.8346]
7 Chen YA, Lu CY, Cheng TY, Pan SH, Chen HF, Chang NS. WW Domain-Containing Proteins YAP and TAZ in the Hippo Pathway as Key Regulators in Stemness Maintenance, Tissue Homeostasis, and Tumorigenesis. *Front Oncol* 2019; 9: 60 [PMID: 30805310 DOI: 10.3389/fonc.2019.00060]
8 Ma S, Meng Z, Chen R, Guan KL. The Hippo Pathway: Biology and Pathophysiology. *Annu Rev Biochem* 2019; 88: 577-604 [PMID: 30566373 DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111829.]
9 Wang C, Yang F, Chen T, Dong Q, Zhao Z, Liu Y, Chen B, Liang H, Yang H, Gu Y. RHPCG: a database of the Regulation of the Hippo Pathway in Cancer Genome. *Database (Oxford)* 2019; 2019 [PMID: 31848596 DOI: 10.1093/database/baz135]
10 Xie Z, Wang Y, Yang G, Han J, Zhu L, Li L, Zhang S. The role of the Hippo pathway in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis* 2021; 12: 79 [PMID: 33436549 DOI: 10.1038/s41419-021-03395-3]
11 Nakatani K, Maehama T, Nishio M, Goto H, Kato W, Omori H, Miyachi Y, Togashi H, Shimono Y, Suzuki A. Targeting the

Hippo signalling pathway for cancer treatment. *J Biochem* 2017; 161: 237-244 [PMID: 28003431 DOI: 10.1093/jb/mvw074]
12 Gong R, Yu FX. Targeting the Hippo Pathway for Anti-cancer Therapies. *Curr Med Chem* 2015; 22: 4104-4117 [PMID: 26429069 DOI: 10.2174/0929867322666151002112256]
13 Totaro A, Castellan M, Battilana G, Zanconato F, Azzolin L, Giulitti S, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ link cell mechanics to Notch signalling to control epidermal stem cell fate. *Nat Commun* 2017; 8: 15206 [PMID: 28513598 DOI: 10.1038/ncomms15206]
14 Bejsovec A. Wingless/Wnt signaling in Drosophila: the pattern and the pathway. *Mol Reprod Dev* 2013; 80: 882-894 [PMID: 24038436 DOI: 10.1002/mrd.22228]
15 Li N, Feng Y, Hu Y, He C, Xie C, Ouyang Y, Artim SC, Huang D, Zhu Y, Luo Z, Ge Z, Lu N. Helicobacter pylori CagA promotes epithelial mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via triggering oncogenic YAP pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 280 [PMID: 30466467 DOI: 10.1186/s13046-018-0962-5]
16 Shen J, Huang Q, Jia W, Feng S, Liu L, Li X, Tao D, Xie D. YAP1 induces invadopodia formation by transcriptionally activating TIAM1 through enhancer in breast cancer. *Oncogene* 2022; 41: 3830-3845 [PMID: 35773411 DOI: 10.1038/s41388-022-02344-4]
17 Liu J, Ye L, Li Q, Wu X, Wang B, Ouyang Y, Yuan Z, Li J, Lin C. Synaptopodin-2 suppresses metastasis of triple-negative breast cancer via inhibition of YAP/TAZ activity. *J Pathol* 2018; 244: 71-83 [PMID: 28991374 DOI: 10.1002/path.4995]
18 Nishina H. Physiological and pathological roles of the Hippo-YAP/TAZ signaling pathway in liver formation, homeostasis, and tumorigenesis. *Cancer Sci* 2022; 113: 1900-1908 [PMID: 35349740 DOI: 10.1111/cas.15352]
19 Zhou D, Zhang Y, Wu H, Barry E, Yin Y, Lawrence E, Dawson D, Willis JE, Markowitz SD, Camargo FD, Avruch J. Mst1 and Mst2 protein kinases restrain intestinal stem cell proliferation and colonic tumorigenesis by inhibition of Yes-associated protein (Yap) overabundance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: E1312-E1320 [PMID: 22042863 DOI: 10.1073/pnas.1110428108]
20 Wang L, Shi S, Guo Z, Zhang X, Han S, Yang A, Wen W, Zhu Q. Overexpression of YAP and TAZ is an independent predictor of prognosis in colorectal cancer and related to the proliferation and metastasis of colon cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e65539 [PMID: 23762387 DOI: 10.1371/journal.pone.0065539]
21 Pan Y, Tong JHM, Lung RWM, Kang W, Kwan JSH, Chak WP, Tin KY, Chung LY, Wu F, Ng SSM, Mak TWC, Yu J, Lo KW, Chan AWH, To KF. RASAL2 promotes tumor progression through LATS2/YAP1 axis of hippo signaling pathway in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 102 [PMID: 30037330 DOI: 10.1186/s12943-018-0853-6]
22 Tang JY, Yu CY, Bao YJ, Chen L, Chen J, Yang SL, Chen HY, Hong J, Fang JY. TEAD4 promotes colorectal tumorigenesis via transcriptionally targeting YAP1. *Cell Cycle* 2018; 17: 102-109 [PMID: 29157094 DOI: 10.1080/15384101.2017.1403687]
23 Ling HH, Kuo CC, Lin BX, Huang YH, Lin CW. Elevation of YAP promotes the epithelial-mesenchymal transition and tumor aggressiveness in colorectal cancer. *Exp Cell Res* 2017; 350: 218-225 [PMID: 27914787 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.11.024]
24 Cheng D, Jin L, Chen Y, Xi X, Guo Y. YAP promotes epithelial mesenchymal transition by upregulating Slug expression in human colorectal cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2020; 13: 701-710 [PMID: 32355518]
25 Jiang L, Zhang J, Xu Q, Wang B, Yao Y, Sun L, Wang X, Zhou D, Gao L, Song S, Zhu X. YAP promotes the proliferation and migration of colorectal cancer cells through the Glut3/AMPK signaling pathway. *Oncol Lett* 2021; 21: 312 [PMID: 33692844 DOI: 10.3892/ol.2021.12573]
26 Zhu X, Bu F, Tan T, Luo Q, Zhu J, Lin K, Huang J, Luo C, Zhu Z. Long noncoding RNA RP11-757G1.5 sponges miR-139-5p and upregulates YAP1 thereby promoting the proliferation and liver, spleen metastasis of colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 207 [PMID: 33023613 DOI: 10.1186/s13046-020-01717-5]
27 Sun Z, Ou C, Liu J, Chen C, Zhou Q, Yang S, Li G, Wang G, Song J, Li Z, Zhang Z, Yuan W, Li X. YAP1-induced MALAT1 promotes epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis by sponging miR-126-5p in colorectal cancer. *Oncogene* 2019; 38: 2627-2644 [PMID: 30531836 DOI: 10.1038/s41388-018-0628-y]
28 Zheng X, Chen L, Zhou Y, Wang Q, Zheng Z, Xu B, Wu C, Zhou Q, Hu W, Wu C, Jiang J. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 47 [PMID: 30925892 DOI: 10.1186/s12943-019-1010-6]
29 Zhang X, Zhao H, Li Y, Xia D, Yang L, Ma Y, Li H. The role of YAP/TAZ activity in cancer metabolic reprogramming. *Mol Cancer* 2018; 17: 134 [PMID: 30176928 DOI: 10.1186/s12943-018-0882-1]
30 Sun L, Yang X, Huang X, Yao Y, Wei X, Yang S, Zhou D, Zhang W, Long Z, Xu X, Zhu X, He S, Su X. 2-Hydroxylation of Fatty Acids Represses Colorectal Tumorigenesis and Metastasis via the YAP Transcriptional Axis. *Cancer Res* 2021; 81: 289-302 [PMID: 33203703 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1517]
31 Sun Z, Zhang Q, Yuan W, Li X, Chen C, Guo Y, Shao B, Dang Q, Zhou Q, Wang Q, Wang G, Liu J, Kan Q. MiR-103a-3p promotes tumour glycolysis in colorectal cancer via hippo/YAP1/HIF1A axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 250 [PMID: 33218358 DOI: 10.1186/s13046-020-01705-9]
32 Xia H, Green DR, Zou W. Autophagy in tumour immunity and therapy. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 281-297 [PMID: 33758415 DOI: 10.1038/s41568-021-00344-2]
33 Wang D, He J, Huang B, Liu S, Zhu H, Xu T. Emerging role of the Hippo pathway in autophagy. *Cell Death Dis* 2020; 11: 880 [PMID: 33082313 DOI: 10.1038/s41419-020-03069-6]
34 Liu Z, Zeng W, Wang S, Zhao X, Guo Y, Yu P, Yin X, Liu C, Huang T. A potential role for the Hippo pathway protein, YAP, in controlling proliferation, cell cycle progression, and autophagy in BCPAP and KI thyroid papillary carcinoma cells. *Am J Transl Res* 2017; 9: 3212-3223 [PMID: 28804541]
35 Jin L, Chen Y, Cheng D, He Z, Shi X, Du B, Xi X, Gao Y, Guo Y. YAP inhibits autophagy and promotes progression of colorectal cancer via upregulating Bcl-2 expression. *Cell Death Dis* 2021; 12: 457 [PMID: 33963173 DOI: 10.1038/s41419-021-03722-8]
36 Zhu J, Zhao B, Xiong P, Wang C, Zhang J, Tian X, Huang Y. Curcumin Induces Autophagy via Inhibition of Yes-Associated Protein (YAP) in Human Colon Cancer Cells. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7035-7042 [PMID: 30281585 DOI: 10.12659/MSM.910650]
37 Zhou L, Wang J, Liu J, Liang J, Wang Y, Cai Q, Huang Y. YAP activation attenuates toxicarioside G-induced lethal autophagy arrest in SW480 colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2021; 46 [PMID: 34458926 DOI: 10.3892/or.2021.8175]
38 Li W, Cao Y, Xu J, Wang Y, Li W, Wang Q, Hu Z, Hao Y, Hu L, Sun Y, Xu G, Ao G. YAP transcriptionally regulates COX-2 expression and GCCSysm-4 (G-4), a dual YAP/COX-2 inhibitor, overcomes drug resistance in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 144 [PMID: 29037225 DOI: 10.1186/s13046-017-0612-3]
39 Lee KW, Lee SS, Kim SB, Sohn BH, Lee HS, Jang HJ, Park YY, Kopetz S, Kim SS, Oh SC, Lee JS. Significant association of oncogene YAP1 with poor prognosis and cetuximab resistance in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 357-364 [PMID: 25388162 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1374]
40 Que K, Tong Y, Que G, Li L, Lin H, Huang S, Wang R, Tang L. Downregulation of miR-874-3p promotes chemotherapeutic resistance in colorectal cancer via inactivation of the Hippo signaling pathway. *Oncol Rep* 2017; 38: 3376-3386 [PMID: 29039607 DOI: 10.3892/or.2017.6041]

41 Wang S, Cheng L, Wu H, Li G. Mechanisms and prospects of circular RNAs and their interacting signaling pathways in colorectal cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 949656 [PMID: 35992800 DOI: 10.3389/fonc.2022.949656]

42 Zhao H, Ming T, Tang S, Ren S, Yang H, Liu M, Tao Q, Xu H. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer* 2022; 21: 144 [PMID: 35836256 DOI: 10.1186/s12943-022-01616-7]

43 Kang W, Cheng AS, Yu J, To KF. Emerging role of Hippo pathway in gastric and other gastrointestinal cancers. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1279-1288 [PMID: 26811664 DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1279]

44 Astudillo P. Analysis in silico of the functional interaction between WNT5A and YAP/TEAD signaling in cancer. *PeerJ* 2021; 9: e10869 [PMID: 33643710 DOI: 10.7717/peerj.10869]

45 Deng F, Peng L, Li Z, Tan G, Liang E, Chen S, Zhao X, Zhi F. YAP triggers the Wnt/β-catenin signalling pathway and promotes enterocyte self-renewal, regeneration and tumorigenesis after DSS-induced injury. *Cell Death Dis* 2018; 9: 153 [PMID: 29396428 DOI: 10.1038/s41419-017-0244-8]

46 Bai Z, Wu Q, Zhang C, Chen J, Cao L. Effects of YAP1 and SFRP2 overexpression on the biological behavior of colorectal cancer cells and their molecular mechanisms. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 1601-1612 [PMID: 34532114 DOI: 10.21037/jgo-21-418]

47 Taniguchi K, Moroishi T, de Jong PR, Krawczyk M, Grebbin BM, Luo H, Xu RH, Golob-Schwarzl N, Schweiger C, Wang K, Di Caro G, Feng Y, Fearon ER, Raz E, Kenner L, Farin HF, Guan KL, Haybaeck J, Datz C, Zhang K, Karin M. YAP-IL-6ST autoregulatory loop activated on APC loss controls colonic tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 1643-1648 [PMID: 28130546 DOI: 10.1073/pnas.1620290114]

48 Chen C, Zhu D, Zhang H, Han C, Xue G, Zhu T, Luo J, Kong L. YAP-dependent ubiquitination and degradation of β-catenin mediates inhibition of Wnt signalling induced by Physalin F in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2018; 9: 591 [PMID: 29789528 DOI: 10.1038/s41419-018-0645-3]

49 Santucci M, Vignudelli T, Ferrari S, Mor M, Scalvini L, Bolognesi ML, Uliassi E, Costi MP. The Hippo Pathway and YAP/TAZ-TEAD Protein-Protein Interaction as Targets for Regenerative Medicine and Cancer Treatment. *J Med Chem* 2015; 58: 4857-4873 [PMID: 25719868 DOI: 10.1021/jm501615v]

50 Zhang JJ, Zhang QS, Li ZQ, Zhou JW, Du J. Metformin attenuates PD-L1 expression through activating Hippo signaling pathway in colorectal cancer cells. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6965-6976 [PMID: 31814900]

51 Sun M, Song H, Wang S, Zhang C, Zheng L, Chen F, Shi D, Chen Y, Yang C, Xiang Z, Liu Q, Wei C, Xiong B. Integrated analysis identifies microRNA-195 as a suppressor of Hippo-YAP pathway in colorectal cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 79 [DOI: 10.1186/s13045-017-0445-8]

52 Zhong X, Lü M, Wan J, Zhou T, Qin B. Long noncoding RNA kcna3 inhibits the progression of colorectal carcinoma through down-regulating YAP1 expression. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 382-389 [PMID: 30099342 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.118]

53 Pan W, Wang Q, Zhang Y, Zhang N, Qin J, Li W, Wang J, Wu F, Cao L, Xu G. Verteporfin can Reverse the Paclitaxel Resistance Induced by YAP Over-Expression in HCT-8/T Cells without Photoactivation through Inhibiting YAP Expression. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39: 481-490 [PMID: 27383277 DOI: 10.1159/000445640]

54 Liu BS, Xia HW, Zhou S, Liu Q, Tang QL, Bi NX, Zhou JT, Gong QY, Nie YZ, Bi F. Inhibition of YAP reverses primary resistance to EGFR inhibitors in colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2018; 40: 2171-2182 [PMID: 30106444 DOI: 10.3892/or.2018.6630]

55 Kakiuchi-Kiyota S, Schutten MM, Zhong Y, Crawford JJ, Dey A. Safety Considerations in the Development of Hippo Pathway Inhibitors in Cancers. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 156 [PMID: 31475147 DOI: 10.3389/fcell.2019.00156]

56 Song S, Honjo S, Jin J, Chang SS, Scott AW, Chen Q, Kalhor N, Correa AM, Hofstetter WL, Albarracin CT, Wu TT, Johnson RL, Hung MC, Ajani JA. The Hippo Coactivator YAP1 Mediates EGFR Overexpression and Confers Chemoresistance in Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2580-2590 [PMID: 25739674 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2191]

57 Elimova E, Wadhwa R, Shiozaki H, Sudo K, Estrella JS, Badgwell BD, Das P, Matamoros A Jr, Song S, Ajani JA. Molecular biomarkers in gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: e19-e29 [PMID: 26052595 DOI: 10.6004/jnccn.2015.0064]

58 He C, Mao D, Hua G, Lv X, Chen X, Angeletti PC, Dong J, Remmenga SW, Rodabaugh KJ, Zhou J, Lambert PF, Yang P, Davis JS, Wang C. The Hippo/YAP pathway interacts with EGFR signaling and HPV oncoproteins to regulate cervical cancer progression. *EMBO Mol Med* 2015; 7: 1426-1449 [PMID: 26417066 DOI: 10.15252/emmm.201404976]

59 Wang Y, Xie C, Li Q, Xu K, Wang E. Clinical and prognostic significance of Yes-associated protein in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 2169-2174 [PMID: 23558963 DOI: 10.1007/s13277-013-0751-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 2023年1月8日; 31(1): 20-27

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.20

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

重症急性胰腺炎并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染不良预后的列线图模型

王 烁, 孙晓良

王烁, 义乌市中心医院重症医学科 浙江省义乌市 322000

孙晓良, 浙江大学医学院附属第一医院 浙江省杭州市 310003

王烁, 住院医师, 研究方向为脓毒性休克、吸入性肺炎、重型颅脑外伤的术后管理.

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 201276878.

作者贡献分布: 王烁负责项目设计和主导具体实施; 孙晓良组织其他人员收集资料; 提供器材及项目数据汇总.

通讯作者: 王烁, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市南门街519号, 义乌市中心医院. u91202421jusimi@163.com

收稿日期: 2022-09-01
修回日期: 2022-10-04
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-08

Columnar graphical model of poor prognosis of severe acute pancreatitis complicated by carbapenem resistant Enterobacteriaceae infection

Shuo Wang, Xiao-Liang Sun

Shuo Wang, Department of Critical Care Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Xiao-Liang Sun, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Medical and Health Science and Technology Project, No. 201276878.

Corresponding author: Shuo Wang, Resident Doctor, Yiwu Central Hospital, No. 519 Nanmen Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. u91202421jusimi@163.com

Received: 2022-09-01
Revised: 2022-10-04
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-08

Abstract

BACKGROUND

At present, there have been research reports on severe acute pancreatitis (SAP) complicated with carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) in China, but few studies have focused on factors affecting the prognosis of patients with SAP complicated with CRE. It is of important significance to identify adverse prognostic risk factors for SAP complicated with CRE to improve the prognosis.

AIM

To develop a line graph model of poor prognosis of CRE hospital infection with SAP.

METHODS

We retrospectively analyzed the clinical data of patients with SAP complicated by CRE hospital infection at our hospital from January 2016 to December 2020 and counted the distribution of pathogenic bacteria. The patients were divided into a poor prognosis group (n = 42) and a good prognosis group (n = 158) according to the prognosis to compare the difference in clinical data between the two groups. The factors responsible for poor prognosis of patients with SAP complicated by CRE infection were identified using logistic regression equation, and a columnar graphical model was then developed based on the influencing factors identified.

RESULTS

The source of specimens in 200 patients with SAP complicated by CRE was mainly abdominal drainage fluid (42.50%), and the pathogenic bacteria were mainly *Klebsiella pneumoniae* (45.00%) and *Escherichia coli* (27.50%).

Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, length of intensive care unit (ICU) stay, white blood cell count (WBC), homocysteine (Hcy), C-reactive protein (CRP), number of affected organs, invasive operations, and mechanical ventilation differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). APACHE II score, number of affected organs, mechanical ventilation, Hcy, and WBC were identified to be the influencing factors of poor prognosis in patients with SAP complicated by CRE hospital infection ($P < 0.05$). A line graph model of poor prognosis was developed based on the five influencing factors, and the initial C-index was 0.985.

CONCLUSION

The individualized column line graph model developed based on the factors influencing the poor prognosis of SAP complicated by CRE has good predictive value and is beneficial to the selection of clinical treatment plans.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; CRE; Hospital-acquired infection; Poor prognosis; Columnar graph

Citation: Wang S, Sun XL. Columnar graphical model of poor prognosis of severe acute pancreatitis complicated by carbapenem resistant Enterobacteriaceae infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(1): 20-27
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/20.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.20

摘要

背景

目前国内关于重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)已有研究报道, 但鲜见SAP并发CRE患者预后影响因素研究, 积极寻找SAP并发CRE患者预后不良危险因素对预后改善具有重要参考意义.

目的

探讨SAP并发CRE感染不良预后回归分析及列线图模型.

方法

回顾性分析2016-01/2020-12我院SAP并发CRE感染患者临床资料, 统计病原菌分布情况, 并根据预后分为不良预后组($n = 42$)和良好预后组($n = 158$), 比较两组一般资料差异, 采用Logistic回归方程分析SAP并发CRE感染患者不良预后影响因素, 构建列线图模型, 并验证.

结果

(1)200例SAP并发CRE感染患者标本来源以腹腔引流液(42.50%)为主, 病原菌分布以肺炎克雷伯菌(45.00%)、大肠埃希菌(27.50%)为主; (2)两组急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiol-ogy and chronic health evaluationⅡ, APACHEⅡ)评分、重症监护室(itensive care units, ICU)住院时间、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、器官障碍数目、侵入性操作、机械通气比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); (3)APACHEⅡ评分、器官障碍数目、机械通气、Hcy、WBC是SAP并发CRE感染患者不良预后的影响因素($P<0.05$); (4)根据5个影响因素建立不良预后列线图模型, 初始C-index为0.985.

结论

根据SAP并发CRE感染不良预后影响因素构建个体化列线图模型具有良好预测价值, 有利于指导临床治疗方案的选择.

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

关键词: 重症急性胰腺炎; CRE; 不良预后; 列线图

核心提要: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)是重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)重要并发症之一, 经内科综合治疗虽能延缓病情进展, 但其治疗效果及预后存在较大个体差异, 明确SAP并发CRE预后影响因素对疾病转归意义重大.

文献来源: 王烁, 孙晓良. 重症急性胰腺炎并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染不良预后的列线图模型. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 20-27
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/20.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.20

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)具有起病急、病情重、进展快等特点, 其发病率占急性胰腺炎20%-40%, 病死率达36%-50%[1,2]. 近期研究表明, 医院感染是引起SAP死亡主要原因, 感染病原菌以革兰阴性菌-肠杆菌科细菌为主[3]. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)是一类对碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌, 随着其检出率升高, 给临床救治带来极大挑战. 内科综合治疗虽能减轻CRE感染, 缓解SAP相关症状, 但治疗期间易受多种因素影响, 治疗效果及预后普遍较差[4]. 因此, 本研究以预后为预设结局, 通过Logistic回归方程分析建立模型, 探索预后结果影响因素, 并通过列线图将评分系统可视化, 为SAP并发CRE感染患者预后改善提供科学依据, 现将

结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2016-01/2020-12我院收治的SAP并发CRE感染患者临床资料. 纳入标准: 符合SAP诊断标准[5], 结合CT、MRI检查证实; 符合CRE感染标准[6]: 仪器法药敏试验的耐药折点是亚胺培南≥4 μg/mL, 厄他培南≥2 μg/mL, 或纸片扩散法的抑菌圈直径耐药折点是亚胺培南≤19 mm, 厄他培南≤18 mm; 住院时间超过48 h; 患者及家属知晓并签署同意书; 排除标准: 肝、肾异常; 合并其他类型感染; 入院前已合并感染; 采集标本含有胃肠减压液; 接受清创引流; 临床资料缺失, 且依从性低下. 男104例, 女96例; 年龄20-70岁, 平均(54.23±5.51)岁. 本研究征得医院伦理委员会审核通过.

1.2 方法

1.2.1 病原菌检测: 采集腹腔引流液、血液及痰液标本, 接种至相应培养基, 参照《全国临床检验操作规程》行细菌培养, 应用VITEK 2 Compact全自动微生物分析仪鉴定病原菌.

1.2.2 资料收集方法: 于科室病例系统收集患者性别、年龄、重症监护室(itensive care units, ICU)入住时间、器官障碍数目、低氧血症、病因、抗菌药物使用史、侵入性操作、机械通气、手术时机、手术次数等. 侵入性操作涉及血液滤过、导尿管、气管切开、外科手术、逆行性胰胆管造影. CT评分标准[7]: 涉及胰腺炎性反应程度、有无坏死及胰外并发症3个方面, 采用0-10分评分法, 分值越高病情越严重. 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiol-ogy and chronic health evaluationⅡ, APACHEⅡ)评分标准[8]: 涉及年龄、慢性健康状况、急性生理3个维度, 理论最高分71分, 分值越高病情越重. 入院后采集次日清晨空腹静脉血, 离心15 min(2500 r/min), 取上清液, 采用酶联免疫吸附法测定血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy), 全自动血细胞分析仪测定白细胞计数(white blood cell count, WBC).

1.2.3 治疗及预后评估方法: 所有患者均采取保守治疗, 涉及早期手术指征、去除加重因素、纠正水电解质失衡、营养支持、抑制胃酸及胰分泌、CRE抗生素治疗等, 连续治疗7 d-10 d. 以出院时间为观察终点, 治愈和病情稳定后顺利出院者纳入良好预后组, 死亡及因严重器官衰竭而自动出院者纳入不良预后组.

统计学处理 应用SPSS 22.0软件包处理数据, 计量资料以(mean±SD)表示, *t*检验, 计数资料以*n*(%)表示, χ^2检验, 采用Logistic回归方程分析影响因素, 并将其确定的影响因素纳入R3.6.3软件, 采用rms程序包绘制预测SAP并发CRE感染患者不良预后的列线图, 采用校准曲线及受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)判断预测模型效果. 检验水准α = 0.05.

2 结果

2.1 SAP并发CRE感染患者标本来源及病原菌分布 经纳入、排除标准筛选, 最终有200例SAP并发CRE感染患者进入结果分析, 其中85例(42.50%)为腹腔引流液, 68例(34.00%)为痰液, 47例(23.50%)为血液, 病原菌分布以肺炎克雷伯菌(45.00%)、大肠埃希菌(27.50 %)为主. 见表1.

2.2 SAP并发CRE感染患者不良预后单因素分析 两组APACHEⅡ评分、ICU住院时间、WBC、Hcy、CRP、器官障碍数目、侵入性操作、机械通气、手术时机比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表2.

2.3 SAP并发CRE感染患者不良预后多因素分析 以SAP并发CRE感染患者预后情况为因变量(良好 = 0, 不良 = 1), 表2中P<0.05指标作为自变量纳入Logistic回归方程, 校正性别、年龄等混杂因素后, APACHEⅡ评分、器官障碍数目、机械通气、Hcy、WBC是SAP并发CRE感染患者不良预后的独立危险因素(P<0.05). 见表3和4.

2.4 SAP并发CRE感染患者不良预后的列线图预测模型 通过Logistic回归模型筛选的影响SAP并发CRE感染患者不良预后的5个独立危险因素(APACHEⅡ评分、Hcy、WBC、器官障碍数目、机械通气)纳入可视化列线图模型, 采用R统计软件建立并输出SAP并发CRE感染患者不良预后个体化列线图预测, 该模型一致性指数较高. 见图1.

2.5 可视化列线图预测模型检验 针对列线图预测模型进行内部验证, 采用C-index评价SAP并发CRE感染患者不良预后列线图模型的区分度, 一致性通过校正曲线评价, 列线图预测模型初始C-index为0.985, 校正曲线显示观察值与预测值具有良好一致性, 可较好预测CSP患者SAP并发CRE感染患者不良预后. 见图2.

3 讨论

医院感染是SAP常见并发症, CRE则是感染重要病原菌, 若未积极处理, 可延长疾病周期, 诱发局部和全身并发症, 不良预后发生率更高[9]. 本研究发现, 200例SAP并发CRE感染患者标本来源以腹腔引流液为主, 病原菌分布以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为主, 与陈嵌等[10]研究观点相符. 同时发现200例患者预后不良发生率为21.00%, 了解SAP并发CRE感染危险因素, 对制定方案及预后改善意义重大.

本研究表明, 器官衰竭数目≥2个是SAP并发CRE

表 1　SAP并发CRE感染患者病原菌分布*n*(%)

病原菌	株数	构成比
肺炎克雷伯菌	90	45.00
大肠埃希菌	55	27.50
阴沟肠杆菌	38	19.00
奇异变形菌	11	5.50
弗氏柠檬酸杆菌	3	1.50
产气肠杆菌	2	1.00
普通变形杆菌	1	0.50
合计	200	100.00

SAP: 重症胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌.

表 2　SAP并发CRE感染患者不良预后单因素分析

临床资料	不良预后组(n = 42)	良好预后组(n = 158)	t/χ^2	P
性别(男/女)	22/20	82/76	0.003	0.956
年龄(岁)	55.16 ± 5.11	53.98 ± 6.42	1.101	0.272
APACHE Ⅱ 评分(分)	19.42 ± 2.89	11.48 ± 1.55	23.990	< 0.001
ICU入住时间(d)	17.02 ± 3.34	10.08 ± 2.21	16.077	< 0.001
WBC($\times 10^9$/L)	16.20 ± 3.31	13.55 ± 3.18	4.760	< 0.001
Hcy(μmol/L)	25.66 ± 3.48	17.71 ± 4.03	11.675	< 0.001
CRP(mg/L)	60.62 ± 6.43	41.18 ± 5.12	20.670	< 0.001
CT评分(分)	6.40 ± 1.22	6.33 ± 1.34	0.306	0.760
器官障碍数目(个)			36.726	< 0.001
< 2	12(28.57)	123(77.85)		
≥2	30(71.43)	35(22.15)		
低氧血症			23.536	< 0.001
有	27(64.28)	39(24.68)		
无	15(35.71)	119(75.32)		
病因			0.227	0.634
胆源性	23(54.76)	80(50.63)		
非胆源性	19(45.24)	78(49.37)		
抗菌药物使用史			0.333	0.564
有	26(61.90)	90(56.96)		
无	16(38.10)	68(43.04)		
侵入性操作			11.888	< 0.001
有	29(69.05)	62(39.24)		
无	13(30.95)	96(60.76)		
机械通气			23.501	< 0.001
有	30(71.43)	48(30.38)		
无	12(28.57)	110(69.62)		
手术时机			8.005	0.005
早期手术	22(52.38)	112(70.89)		
延期手术	20(47.62)	46(29.11)		
手术次数(次)			0.183	0.670
1	30(71.43)	118(74.68)		
2及以上	12(28.57)	40(25.32)		

SAP: 重症胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; Hcy: 同型半胱氨酸; WBC: 白细胞计数; APACHE Ⅱ: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 Ⅱ; ICU: 重症监护室; CRP: C-反应蛋白; ICU: 重症监护室; CT: 计算机断层扫描.

表 3　赋值情况

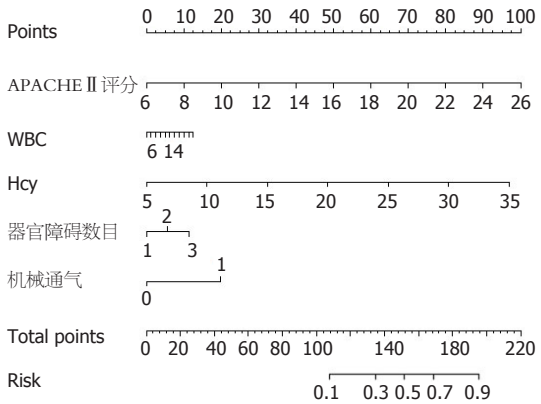
自变量		赋值
X1	APACHEⅡ评分	实测值
X2	Hcy	实测值
X3	WBC	实测值
X4	器官障碍数目	<2个 = 1, ≥2个 = 2
X5	机械通气	有 = 1, 无 = 0

Hcy: 同型半胱氨酸; WBC: 白细胞计数; APACHEⅡ: 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ.

表 4　SAP并发CRE感染患者不良预后多因素分析

自变量	β	S.E.	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI
APACHEⅡ评分	2.707	0.768	12.424	<0.001	14.985	8.245–27.235
Hcy	2.835	0.652	18.905	<0.001	17.029	7.621–38.051
WBC	2.389	0.513	21.678	<0.001	10.897	6.142–19.334
器官障碍数目	2.761	0.724	14.540	<0.001	15.810	10.125–24.688
机械通气	3.063	0.968	10.015	<0.001	21.400	8.117–56.421

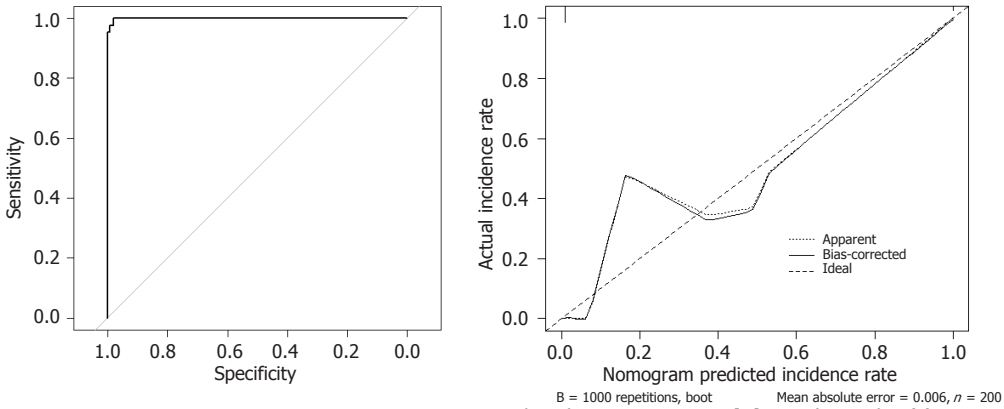
SAP: 重症胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; Hcy: 同型半胱氨酸; WBC: 白细胞计数; APACHEⅡ: 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.20 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　SAP并发CRE感染患者不良预后的列线图预测模型. SAP: 重症急性胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; Hcy: 同型半胱氨酸; WBC: 白细胞计数; APACHEⅡ: 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ.

感染不良预后显著预测因子, 与黄世玉[11]研究结果相近. 心、肺、肾衰竭是常见器官衰竭部位, 多表现为顽固性低氧血症, 可累及循环系统, 引发休克, 甚至死亡, 特别是合并多个器官衰竭患者. 另有学者发现, SAP发病7 d内出现难治性器官衰竭预示极高死亡风险, 从侧面支持本研究结果[12]. APACHEⅡ评分系统是一种基于12种生理指标及患者年龄、健康状况的多因素风险预测模型, 以往研究表明, APACHEⅡ评分升高与SAP高死亡率密切相关[13,14]. 本研究数据显示, APACHEⅡ评分升高是SAP并发CRE感染预后不良高危因素, APACHEⅡ评分越高说明胰腺组织坏死范围越大, CRE感染风险越高, 病死率越高. 但有学者指出, APACHEⅡ评分多于疾病早期检测, 缺乏动态性、连续性, 认为难以与疾病预后相联系, 仍需后续进一步验证[15]. 同时发现, 机械通气患者预后不良发生风险是无机械通气的21.4倍, 机械通气虽具有治疗疾病作用, 但其属于侵入性操作, 病原菌易通过血行感染胰腺, 增加感染及病死风险. 然而本研究中并未发现侵入性操作与SAP并发CRE感染关联性, 考虑原因与两者存在重叠效应有关.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.20 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　SAP并发CRE感染患者不良预后列线图模型的效应评价. SAP: 重症急性胰腺炎; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌.

WBC为经典炎症标志物, 其水平升高是急性胰腺炎发生并发症及死亡高危因素[16,17]. 本研究亦显示, WBC水平升高是SAP并发CRE感染患者独立危险因素, SAP并发CRE感染患者存在明显胰腺组织损伤及炎症反应, 可刺激巨噬细胞, 生成过量WBC, 诱发炎症级联反应, 随着炎症反应持续加重, 诱发一系列并发症, 最终导致患者死亡[18]. CRP在SAP鉴别诊断中价值虽已得到临床学者肯定[19], 但其峰值晚, 且在一些非感染性疾病中也会升高, 特异性不强, 故认为其不能作为SAP并发CRE感染患者疾病诊断及预后评估的生物学标志物, 与本研究观点相符. 本研究还发现, Hcy是SAP并发CRE感染患者不良预后的高危因素($P<0.05$), 高Hcy可促进炎症细胞因子合成释放, 加重机体炎症反应; 还可抑制促凝血-抗凝血平衡, 促进血栓形成, 导致病情恶化[20].

单因素中显示, 预后不良组延期手术所占比例明显高于预后良好组, SAP发生后胰腺组织坏死, 必然发生感染, 入院24 h内应积极采取对症治疗, 如纠正休克、维持酸碱平衡等, 待病情稳定后再实施早期手术, 有利于促进预后改善. 随着SAP发病时间延长, 胰腺炎症及周围组织水肿程度愈发严重, 术后腹腔出血、渗液更多, 更易诱发CRE感染. 然而多因素分析中未见两者间相关性, 推测与样本量小有关.

本研究还创新性构建SAP并发CRE感染患者不良预后个体化列线图模型, 结果发现该模型一致性指数较高, 可见基于Logistic回归方程结果构建个体化列线图模型对SAP并发CRE感染预后具有良好预测价值. 但不能否认的是, 个体化列线图模型仍未达到理想评分标准, 且未涉及相关防治措施, 未来预测模型需纳入其他因素, 如生物标志物、蛋白质组学等, 同时文中仅提及耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌, 并未明确真菌, G+细菌、病毒感染情况, 可能会对SAP并发CRE感染预后产生不良影响, 建议临床学者从上述方向进行更为深入研究证实, 以此提高SAP并发CRE感染不良预后预测效能, 为后续治疗提供有利参考.

4 结论

综上所述, SAP并发CRE感染不良预后高危因素涉及器官障碍数目、APACHEⅡ评分、Hcy、WBC等, 根据上述高危因素构建个体化列线图模型具有良好预后预测价值, 为后续治疗方案调整提供参考.

文章亮点

实验背景

医院感染是引起重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)死亡主要原因. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)在重症急性胰腺炎感染的检出率升高, 给临床救治带来极大挑战. 内科综合治疗虽能减轻CRE感染, 缓解SAP相关症状, 但治疗期间易受多种因素影响, 治疗效果及预后普遍较差. 明确SAP并发CRE预后影响因素对疾病转归意义重大.

实验动机

探讨SAP并发CRE感染不良预后回归分析及列线图模型, 明确SAP并发CRE预后影响因素.

实验目标

本研究以预后为预设结局, 通过Logistic回归方程分析建立模型, 探索预后结果影响因素, 并通过列线图将评分系统可视化, 为SAP并发CRE感染患者预后改善提供科学依据.

实验方法

回顾性分析2016-01/2020-12我院SAP并发CRE感染患者临床资料, 统计病原菌分布情况, 并根据预后分为不良预后组(n = 42)和良好预后组(n = 158), 比较两组一般资料差异, 采用Logistic回归方程分析SAP并发CRE感染患者不良预后影响因素, 构建列线图模型, 并验证.

实验结果

(1)200例SAP并发CRE感染患者标本病原菌分布以肺炎克雷伯菌(45.00%)、大肠埃希菌(27.50%)为主; (2)不良预后组和良好预后组急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiol-ogy and chronic health evaluationⅡ, APACHEⅡ)评分、重症监护室(itensive care units, ICU)住院时间、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、器官障碍数目、侵入性操作、机械通气比较, 差异有统计学意义(P<0.05); (3)Logistic回归方程分析确定SAP并发CRE感染患者不良预后的5个影响因素为APACHEⅡ评分、器官障碍数目、机械通气、Hcy、WBC(P<0.05); (4)根据5个影响因素建立不良预后列线图模型, 初始C-index为0.985.

实验结论

对于SAP并发CRE感染患者, 临床多关注APACHEⅡ评分、器官障碍数目、机械通气、Hcy、WBC等指标变化, 有利于指导临床治疗方案的选择.

展望前景

创新性构建SAP并发CRE感染患者不良预后个体化列线图模型,该模型一致性指数较高, 设计合理, 数据详实, 列线图模型对SAP并发CRE感染预后具有良好预测价值, 对临床具有指导意义, 对临床选择合理的治疗方案, 降低SAP并发CRE感染具有借鉴意义.

5 参考文献

1 Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion* 2021; 102: 503-507 [PMID: 32422634 DOI: 10.1159/000506830]

2 侯伟, 李连谦, 武文龙, 肖博文. 未成熟粒细胞百分率在重症急性胰腺炎早期评估中的临床价值. 中国普通外科杂志 2020; 29: 341-347 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.012]

3 周奋, 金雨虹, 王广芬, 丁毅, 郑梅霞, 杨俊杰, 周妃妃. 重症监护病房耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染的危险因素分析. 中华全科医学 2019; 17: 580-582, 648 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000740]

4 邢芳芳, 廖鸿俊, 邢颖, 周建红, 薛珊. 某院老年急性胰腺炎患者医院感染特点及其危险因素分析. 中国消毒学杂志 2020; 37: 771-773, 777 [DOI: 10.11726/j.issn.1001-7658.2020.10.015]

5 中国医疗保健国际交流促进会, 脓毒症预防与阻断联盟. 重症急性胰腺炎预防与阻断急诊专家共识. 中国急救医学 2022; 42: 369-379 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.05.001]

6 中华预防医学会, 医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中国老年医学学会感染管理质量控制分会, 中华护理学会医院感染管理专业委员会, 国家医院感染管理专业质控中心. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 1921-1926 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-191088]

7 何海航, 张亚欣, 陈琳, 张春艳. Balthazar CT分级联合中性粒细胞淋巴细胞比值在重症急性胰腺炎患者预后的预测作用. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 1303-1307 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.10.023]

8 魏茂碧, 张治琴, 马洲, 吴小燕. 血清胱抑素C联合急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ对脓毒症急性肾损伤的预测价值分析. 临床内科杂志 2021; 38: 619-622 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.013]

9 Wu D, Xiao J, Ding J, Jia Y, Guo Z, Liu H, Peng J. Predictors of Mortality and Drug Resistance Among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae-Infected Pancreatic Necrosis Patients. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 1665-1676 [PMID: 34215975 DOI: 10.1007/s40121-021-00489-5]

10 陈嵌, 牛司强, 邱菊, 夏吉荣. 重症急性胰腺炎合并感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的危险因素分析. 国际检验医学杂志 2021; 42: 627-630 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.026]

11 黄世玉. 重症急性胰腺炎并发腹腔感染预后影响因素分析. 中国医科大学 2020 [DOI: 10.27652/d.cnki.gzyku.2020.000874]

12 Marstrand-Joergensen MR, Bertilsson S, Kalaitzakis E. Extrapancreatic infections are common in acute pancreatitis and they are related to organ failure: a population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 1293-1300 [PMID: 32675778 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001847]

13 李成, 王丽, 李建红 ,彭丽清, 周瑞祥. 血清甘油三酯与IL-6及APACHEⅡ评分对重症急性胰腺炎患者感染及预后的预测价值. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 3125-3129 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-193027]

14 Xu C, Wang J, Jin X, Yuan Y, Lu G. Establishment of a predictive model for outcomes in patients with severe acute pancreatitis by nucleated red blood cells combined with Charlson complication index and APACHE II score. *Turk J Gastroenterol* 2020; 31: 936-941 [PMID: 33626008 DOI: 10.5152/tjg.2020.19954]

15 潘鑫鑫, 任小丹, 何元群, 李春雁, 谯敏. 血钙联合APACHEⅡ评分对急性胰腺炎重症倾向的预测研究. 重庆医学 2020; 49: 1648-1652 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.023]

16 Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32560276 DOI: 10.3390/ijms21124300]

17 李德强, 朱硕, 车金辉, 周武元. 影响急性胰腺炎患者预后转归的生物化学指标. 中华胰腺病杂志 2020; 20: 298-300 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20191211-00111]

18 Huang L, Chen C, Yang L, Wan R, Hu G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio can specifically predict the severity of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis compared with white blood cell. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22839 [PMID: 30737845 DOI: 10.1002/jcla.22839]

19 高亚洲, 徐之超, 殷国志. CT评分联合CRP检测评估重症急性胰腺炎的预后价值分析. 中国CT和MRI杂志 2022; 20: 122-124 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.01.039]

20 李会东, 邢柏. 同型半胱氨酸水平与急性胰腺炎患者病情严重

程度及预后的相关性研究. 中国医药 2020; 15: 721-725 [DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.05.020]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (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 2023年1月8日; 31(1): 28-34

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.28

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

康复新液治疗胃溃疡的疗效观察及对VEGF、ERK12水平的影响

周文荣, 胡明杰, 王坚迪

周文荣, 胡明杰, 王坚迪, 慈溪市第三人民医院医疗健康集团总医院内科 浙江省宁波市 315324

周文荣, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合内科学.

作者贡献分布: 周文荣负责文章撰写及修改; 胡明杰负责数据整理; 王坚迪负责资料收集文献查找.

通讯作者: 周文荣, 主治医师, 315324, 浙江省宁波市慈溪市周西公路51-139号, 慈溪市第三人民医院医疗健康集团总医院内科. feiluwomeiqin@163.com

收稿日期: 2022-08-19
修回日期: 2022-09-24
接受日期: 2022-11-24
在线出版日期: 2023-01-08

Kangfuxin solution for treatment of gastric ulcer: Efficacy and impact on serum VEGF and ERK12 levels

Wen-Rong Zhou, Ming-Jie Hu, Jian-Di Wang

Wen-Rong Zhou, Ming-Jie Hu, Jian-Di Wang, Department of Internal Medicine, General Hospital of the Third People's Hospital of Cixi, Ningbo 315324, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wen-Rong Zhou, Attending Physician, Department of Internal Medicine, General Hospital of the Third People's Hospital of Cixi, No. 51-139 Zhouxi Road, Cixi City, Ningbo 315324, Zhejiang Province, China, feiluwomeiqin@163.com

Received: 2022-08-19
Revised: 2022-09-24
Accepted: 2022-11-24
Published online: 2023-01-08

Abstract

BACKGROUND

Kangfuxin solution can improve microcirculation and promote mucous membrane repair, and has a significant effect in ulcer disease. This study applied Kangfuxin solution to the treatment of gastric ulcer and analyzed its effect on the repair of gastric ulcer.

AIM

To investigate the efficacy of Kangfuxin solution combined with conventional Western medicine in the treatment of gastric ulcer complicated by chronic obstructive pulmonary disease and its effect on serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and extracellular regulated protein kinases 1/2 (ERK1/2).

METHODS

Prospectively, 48 patients with gastric ulcer treated at our hospital from January 2021 to August 2021 were selected as study subjects and randomly divided into either a control group or an observation group, with 24 cases in each group. Both groups received conventional treatments for gastric ulcer such as acid suppression, gastric mucosa protection, and antibiotics, and the observation group was additionally treated with Kangfuxin solution for 8 wk. The clinical effects, mucosal microvascular morphology, serum levels of ERK1/2 and VEGF, immune-responsive T lymphocyte subsets (CD3+, CD4+, CD4+/CD8+), histological maturation of the regenerated mucosa, gastric fluid pH, and the incidence of adverse effects and recurrence rate were recorded.

RESULTS

The overall clinical efficiency of the observation group was 95.83%, which was higher than that of the control group (66.67%; $P < 0.05$). The proportion of regular microvascular network was higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of VEGF and ERK1/2 were higher in the observation group than in the control group after treatment ($P < 0.05$). The percentages of $CD3^+$ T lymphocyte and $CD4^+$ T lymphocyte, and $CD4^+/CD8^+$ ratio were higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The area of collagen fiber deposition, types

Ⅰ/Ⅱ collagen ratio, hydroxyproline content, and gastric fluid pH were higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$), and the 3-mo recurrence rate in the observation group was lower than that of the control group (4.17% *vs* 33.33%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Kangfuxin solution combined with conventional drugs for the treatment of gastric ulcer complicated by chronic obstructive pulmonary disease can significantly improve clinical efficacy, promote ulcer healing, and reduce the risk of recurrence, without significantly increasing adverse drug reactions.

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

Key Words: Kangfuxin solution; Gastric ulcer; Immune response

Citation: Zhou WR, Hu MJ, Wang JD. Kangfuxin solution for treatment of gastric ulcer: Efficacy and impact on serum VEGF and ERK12 levels. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(1): 28-34

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/28.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.28

摘要

背景

康复新液是一种可通利血脉、养阴生肌的中成药物制剂, 可改善微循环, 促进组织黏膜修复, 对溃疡病症具有显著疗效. 基于这一药效, 本研究将其应用于胃溃疡的治疗, 进一步分析其对胃溃疡的修复作用.

目的

探讨康复新液联合常规西药治疗胃溃疡的疗效观察及对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、水平的影响.

方法

前瞻性选取2021-01/2021-08我院48例胃溃疡患者作为研究对象, 随机分为两组, 各24例. 对照组采取常规治疗+安慰剂; 于此基础上, 观察组予以康复新液治疗, 疗程8 wk. 观察两组临床效果、治疗前后黏膜微血管形态、血清指标[ERK1/2、VEGF、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE_2)]、免疫应答T淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平、再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值, 记录不良反应发生率及复发率.

结果

观察组临床总有效率95.83%高于对照组66.67%($P<0.05$); 观察组规则微血管网比例高于对照组($P<0.05$); 观察组治疗后VEGF、ERK1/2、PGE_2水平高于对照组($P<0.05$); 观察组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组($P<0.05$); 观察组胶原纤维沉积面积、Ⅰ/Ⅱ型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量及胃液pH值均高于对照组($P<0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义, 观察组3 mo复发率4.17%低于对照组33.33%($P<0.05$).

结论

康复新液联合常规药物治疗胃溃疡, 可显著提高临床疗效, 促进溃疡愈合, 降低复发风险, 且不会明显增加药物不良反应.

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

关键词: 康复新液; 胃溃疡; 免疫应答

核心提要: 康复新液作为养阴生肌的中药制剂具有组织损伤修复作用, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)是与胃黏膜修复密切相关的血管生成促进和细胞修复因子, 本研究认为康复新液可通过对VEGF、ERK1/2、PGE2的调节而产生胃黏膜修复作用.

文献来源: 周文荣, 胡明杰, 王坚迪. 康复新液治疗胃溃疡的疗效观察及对VEGF、ERK12水平的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 28-34

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/28.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.28

0 引言

胃溃疡是常见的消化道疾病, 发生率高达18%左右, 相比十二指肠溃疡, 胃溃疡具有一定的恶变风险[1]. 目前, 现代医学主要采取对症常规治疗, 如胃黏膜保护剂、抗酸分泌药物、非甾体类抗炎药等, 虽可减轻临床症状, 但疗效仍有提升空间[2]. 康复新液是由干燥蜚蠊虫体提取液纯化、精制而成的中成药物制剂, 《神农本草经》有记载, 蜚蠊主血淤[3]. 现代药理研究显示, 康复新液可改善局部微循环, 促进损伤组织修复, 并具有降低胃液酸度、抗炎消肿、修复胃肠道黏膜、促进黏膜再生、缩短溃疡修复时间等多种功效, 广泛用于治疗口腔溃疡、消化性溃疡、褥疮等病症, 取得显著效果[4]. 鉴于此, 本

研究初次将其应用于胃溃疡患者, 尝试从黏膜微血管形态、血管内皮生长因子、免疫应答等方面深入分析其作用效果. 具体如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 样本量计算: 考虑到研究时间、经费结合纳入者主要临床特征、预期疗效等, 确定采用小样本量研究, 采用PEMS 3.2软件带入α、β等参数, 增加10%脱落率, 共纳入48例患者, 每组24例.

1.1.2 病例来源: 前瞻性选取2021-01/2021-08我院48例胃溃疡患者作为研究对象. 纳入标准: 符合《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)》[5]中关于胃溃疡诊断标准, 结合临床症状诊断为胃溃疡, 均有不同程度的上腹疼痛、腹胀、嗳气、反酸、打嗝等症状; C14呼气试验阳性, 均存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染; 积极参与本研究, 签署知情同意书. 排除标准: 合并严重心脑肝肾等重要障碍疾病者; 精神疾病者; 妊娠期或哺乳期者; 对本研究药物过敏者. 剔除和脱落标准: 中途转院或改变治疗方案者; 依从性差, 未按规定用药者; 自行退出本研究者; 发生严重不良事件, 不宜继续接受实验者.

1.1.3 分组方法及临床资料: 采取随机平行对照试验法, 将受试对象按就诊先后序号所对应随机号, 按1:1将其随机的分成观察组和对照组, 每组24例. 两组性别、年龄、病程、胃溃疡直径、合并症程、医疗费用支付方式等资料比较, 无显著差异, 具有可比性, 见表1.

1.2 方法 (1)对照组: 常规治疗+安慰剂, 口服奥美拉唑镁肠溶片(瑞典: AstraZeneca AB, 批准文号H20181233, 规格20 mg), 20 mg/次, 2次/d; 口服铝碳酸镁(拜耳医药保健有限公司, 国药准字H20013410, 规格0.5 g), 500 mg/次, 3次/d; 口服阿莫西林(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司, 国药准字H20003263), 1000 mg/次, 2次/d; 口服克拉霉素(江苏亚邦爱普森药业有限公司, 国药准字H20010655), 500 mg/次, 2次/d; 同时口服不含康复新液并在形态、规格、外观等方面与康复新液相同的安慰剂, 10 mL/次, 3次/d; 治疗2 wk后停用其他药物, 仅口服奥美拉唑镁肠溶片和安慰剂.

(2)观察组: 常规治疗基础上加用康复新液(湖南科伦制药有限公司, 国药准字Z43020995, 规格100 mL), 口服, 10 mL/次, 3次/d, 连续用药8 wk.

1.3 观察指标 (1)临床疗效: 基本治愈: 胃镜下显示溃疡已形成瘢痕或完全消失, 无炎性反应; 显著改善: 溃疡形成瘢痕, 但仍有炎性反应; 有所改善: 溃疡黏膜面积较治疗前缩小50%以上; 无效: 未达上述标准[6]. 总有效率 = (基本治愈+显著改善+有所改善)/总例数×100.00%; (2)胃黏膜微血管形态: 治疗前后采用GIF-HQ290型放大内镜(日本Olympus公司)检查胃黏膜微血管形态, 详细记录粗大微血管网、不规则血管网、规则微血管网等情况; (3)血清指标: 治疗前后采取患者肘静脉血3 mL, 离心处理(3000 r/min, 离心10 min, 心理半径10 cm), 采用全自动生化分析系统(由贝克曼公司生产的CX9ALX, 此系统具有INTER LINK微处理机和备有先进软件设计,并具备实时质控软件,可提供多种质控数据分析), 利用酶联免疫吸附法测定细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, ELISA法检测前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE_2), 上述检测所用试剂盒均购自博士德生物工程有限公司, 并严格按说明操作; (4)免疫应答: 治疗前后采用流式细胞术检测外周血T淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平, 详细记录检测结果; (5)再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值: 分别于治疗前后在胃镜指引下取相同部位溃疡周围黏膜组织, 评价再生黏膜组织学成熟度, 观察胶原纤维沉积面积, 分析Ⅰ/Ⅱ型胶原蛋白比值, 并将胃黏膜组织制成匀浆, 2次冻融破坏细胞膜, 4 ℃条件下以15000 r/min速度离心10 min, 取上清液, 严格按照试剂说明书采用酶联免疫吸附法检测羟脯氨酸含量; 同时采集胃液, 测定胃液pH值; (6)不良反应发生率及复发率: 观察两组不良反应发生情况, 并随访3 mo, 观察复发情况, 通常在餐后1 h内出现相应临床症状或复发征兆, 如胸骨、上腹或剑突后隐痛、胀痛、烧灼样痛等, 1-2 h左右症状可缓解, 并经内镜检查显示原病灶周围出现新发溃疡面或原病灶再发溃疡.

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

2 结果

2.1 临床疗效 观察组临床总有效率95.83%高于对照组66.67%, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.2 胃黏膜微血管形态改善情况 观察组规则微血管网比例高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表3.

2.3 血清VEGF、ERK1/2水平 两组治疗前VEGF、ERK1/2、PGE_2比较, 差异无统计学意义; 观察组治疗后VEGF、ERK1/2、PGE_2水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表4.

2.4 外周血T淋巴细胞亚群 两组治疗前CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组, 差异

表 1　2组一般资料比较

项目	观察组(n = 24)	对照组(n = 24)	t/χ^2	P
性别(男/女)	14/10	11/13	0.751	0.386
年龄(岁)	20–75(45.69 ± 9.00)	19–71(44.01 ± 8.52)	0.664	0.510
病程(mo)	1–12(5.48 ± 2.11)	2–15(5.36 ± 1.50)	0.227	0.821
胃溃疡直径(cm)	0.5–2.3(1.32 ± 0.28)	0.3–2.2(1.29 ± 0.32)	0.346	0.731
合并症				
高血压	3(12.50)	5(20.83)	0.150	0.699
糖尿病	2(8.33)	1(4.17)	0.000	1.000
高脂血症	1(4.17)	2(8.33)	0.000	1.000
医疗费用支付方式				
自费	3(12.50)	5(20.83)		
医保	21(87.50)	19(79.17)		

表 2　两组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	基本治愈	显著改善	有所改善	无效	总有效
观察组	24	12(50.00)	6(25.00)	5(20.83)	1(4.17)	23(95.83)
对照组	24	5(20.83)	7(29.17)	4(16.67)	8(33.33)	16(66.67)
χ^2						4.923
P						0.027

表 3　两组胃黏膜微血管形态改善情况比较[n(%)]

组别	例数	粗大微血管网	不规则血管网	规则微血管网	未见血管网
观察组	24	1(4.17)	1(4.17)	18(75.00)	4(16.67)
对照组	24	2(8.33)	4(16.67)	11(45.83)	7(29.17)
χ^2		0.000	0.893	4.269	1.061
P		1.000	0.345	0.039	0.303

表 4　两组血清VEGF、ERK1/2水平比较(mean ± SD)

组别	例数	VEGF(ng/L)		ERK1/2(pg/mL)		PGE2(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24	78.12 ± 20.87	160.84 ± 40.15[a]	23.74 ± 3.15	33.27 ± 4.85[a]	34.36 ± 8.10	58.74 ± 12.32[a]
对照组	24	82.98 ± 30.12	129.29 ± 45.79[a]	24.12 ± 3.29	29.14 ± 3.49[a]	35.94 ± 7.16	44.47 ± 10.85[a]
t		0.650	2.538	0.409	3.861	0.716	4.258
P		0.519	0.015	0.684	0.002	0.478	< 0.001

VEGF: 血管内皮生长因子; ERK1/2: 细胞外调节蛋白激酶1/2; PGE2: 前列腺素E2. [a]P<0.05, 与治疗前比较.

有统计学意义(P<0.05). 见表5.

2.5 再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值　观察组胶原纤维沉积面积、Ⅰ/Ⅱ型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量及胃液pH值均高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表6.

2.6 不良反应发生率及复发率　两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义, 观察组3 mo复发率4.17%低于对照组33.33%, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表7.

3 讨论

铝碳酸镁是应用较为广泛的胃黏膜保护剂, 可通过提高胃黏膜防御功能而达到保护黏膜免受损伤等作用[7,8]. 奥美拉唑是一种典型抑酸剂, 适用于反流性食管炎和胃溃疡, 效果突出, 但长期使用具有一定危害[9]. 因此, 寻找一

表 5　两组外周血T淋巴细胞亚群比较(mean ± SD)

组别	例数	CD3+(%)		CD4+(%)		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24	48.69 ± 5.74	68.25 ± 8.63[a]	39.41 ± 4.25	53.25 ± 4.74[a]	0.98 ± 0.25	1.47 ± 0.14[a]
对照组	24	47.52 ± 6.16	62.53 ± 9.04[a]	40.12 ± 5.84	46.32 ± 3.79[a]	1.02 ± 0.27	1.25 ± 0.19[a]
t		0.681	2.242	0.482	5.594	0.533	4.567
P		0.499	0.030	0.632	< 0.001	0.597	< 0.001

CD3+、CD4+、CD4+/CD8+: T淋巴细胞亚群. [a]*P*<0.05, 与治疗前比较.

表 6　两组再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值比较(mean ± SD)

组别	例数	胶原纤维沉积面积(mm^2)	Ⅰ/Ⅱ型胶原蛋白比值	羟脯氨酸含量(mg/L)	胃液pH值
观察组	24	521.63 ± 141.30	0.42 ± 0.12	2.67 ± 0.78	4.98 ± 0.52
对照组	24	278.69 ± 89.26	0.27 ± 0.08	1.74 ± 0.55	2.86 ± 0.52
t		7.121	5.095	4.774	14.123
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 7　两组不良反应发生率及复发率比较[*n*(%)]

组别	例数	不良反应发生率				3 mo复发率
		腹痛、腹泻	恶心、呕吐	头痛、头晕	总发生率	
观察组	24	3(12.50)	2(8.33)	2(8.33)	7(29.17)	1(4.17)
对照组	24	2(8.33)	1(4.17)	2(8.33)	5(20.83)	8(33.33)
χ^2					0.444	4.923
P					0.505	0.027

种安全性有效、效果显著的治疗方案已成为临床研究热点.

康复新液是含有小分子肽类、多元醇及氨基酸等多种活性物质, 口服可用于瘀血阻滞、胃、十二指肠溃疡、胃痛出血及肺结核、阴虚肺痨的辅助治疗, 进入机体后有效促进血管新生、修复肉芽组织, 加速胃蛋白酶分解, 改善坏死组织微循环, 抑制胃酸分泌, 提升溃疡创面愈合质量, 临床应用中取得显著效果[10,11]. 赵越等[12]研究发现, 在单磷酸阿糖腺苷治疗的同时加用康复新液可降低疱疹性口腔炎患儿炎性水平, 增强免疫功能, 缩短康复时间. 学者项海东等[13]报道, 复发性口腔溃疡采取康复新液治疗, 可显著疗效, 促进溃疡愈合, 降低复发风险. 鉴于此, 本研究在胃溃疡患者常规治疗的基础上加用康复新液, 结果显示, 观察组总有效率明显高于对照组(P<0.05), 表明康复新液适用于胃溃疡患者, 对提高治疗效果具有重要作用. 在此基础上为进一步证实康复新液联合常规治疗的效果, 本研究从胃镜下黏膜微血管形态、再生黏膜组织学成熟度等方面进行探讨, 有研究发现, 胶原蛋白是生物结缔组织中的主要成分, 正常组织黏膜的Ⅰ/Ⅱ型胶原蛋白比值与溃疡修复效果密切相关[14]. 此外, 胶原蛋白主要包含甘氨酸、羟脯氨酸及脯氨酸等物质, 且几乎所有羟脯氨酸均分布于胶原蛋白, 约占胶原蛋白的13.14%, 被认为是胶原纤维沉积的重要定量指标[15]. 另外, 黏膜微血管形态是反映胃溃疡重要指标, 完整正常的胃黏膜通常有规则微血管网, 通过观察微结构形态可准确评价黏膜情况[16]. 本研究显示, 治疗8 wk后观察组胶原纤维沉积面积、Ⅰ/Ⅱ型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量及规则微血管网比例均高于对照组(P<0.05), 由此可见, 康复新液联合抑酸剂及胃黏膜保护剂等常规治疗可修复受损胃黏膜, 改善微结构形态. 考虑原因在于, 奥美拉唑作为一种质子泵抑制剂, 具有迅速且持久的抑酸作用, 可根除或间接抑制*H. pylori*, 同时具有抗氧化效应, 能在一定程度上减轻胃黏膜损伤; 铝碳酸镁作为胃黏膜保护剂可有效保护胃黏膜, 修复受损组织, 促进溃疡愈合[17]. 此外, 康复新液包含多种活性物质, 可提高胃黏膜中前列腺素E2和氨基己糖表达, 发挥胃酸分泌抑制、胃黏膜细胞保护等作用; 同时可促进血管新生, 改善局部微循环, 增加黏膜血流量,

减轻局部炎性渗出, 促进肉芽组织生长及创面愈合具有重要作用[18].

VEGF是目前最强的一种血管生成促进因子, 在组织修复和血管再生方面引起了极大关注.研究认为, VEGF在胃溃疡和胃黏膜保护中起双重作用, 既可通过提高微血管通透性而稀释有害物质对胃黏膜产生保护作用, 又可刺激腺体及血管再生, 促进溃疡愈合[19]. ERK1/2是丝裂原活化蛋白激酶家族成员, 参与细胞的分化、增殖、细胞之间功能同步等过程, 动物试验显示, 胃溃疡愈合期间ERK1/2活性呈增强趋势, 当该通路受阻时则溃疡愈合明显缓慢[20]. PGE_2是一种前列腺素, 能提高胃黏液-碳酸氢盐屏障功能, 保持胃黏膜微血管完整性, 抑制细胞释放炎性因子, 减轻攻击因子对胃黏膜的损害, 对保护胃黏膜完整性, 促进胃溃疡愈合具有重要作用. 本研究显示, 治疗后观察组VEGF、ERK1/2、PGE_2水平高于对照组($P<0.05$), 进一步证实, 康复新液联合常规治疗对胃溃疡愈合的促进作用. 此外, T淋巴细胞亚群比例失衡可导致机体细胞免疫调节紊乱, 是诱发胃溃疡的重要因素[21]. 本研究显示, 观察组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组($P<0.05$), 原因在于康复新液具有增强机体免疫功能, 这也可能是联合方案对胃溃疡疗效显著的重要机制之一[22]. 此外, 本研究显示, 两组不良反应发生率比较无显著差异, 且观察组3 mo复发率明显低于对照组($P<0.05$), 可见在常规治疗从基础上加用康复新液不仅不会明显增加不良反应, 还可降低胃溃疡复发风险.

4 结论

综上所述, 康复新液联合常规治疗在胃溃疡治疗中效果显著, 可能与机体免疫调节、刺激VEGF、ERK1/2活性有关, 且不会明显增加药物不良反应, 值得临床推广应用.

文章亮点

实验背景

胃溃疡具有一定的恶变风险, 现代医学主要采取对症常规治疗, 虽可减轻临床症状, 但疗效仍有提升空间.康复新液是中成药物制剂, 可改善局部微循环、促进损伤组织修复、修复胃肠道黏膜等多种功效.本研究将传统中药康复新液联合西医治疗胃溃疡, 以尝试探讨中西医结合是否能发挥协同作用, 提升胃溃疡的治疗疗效.

实验动机

本研究初次将其应用于胃溃疡患者, 尝试从黏膜微血管形态、血管内皮生长因子、免疫应答等方面深入分析其作用效果.

实验目标

探讨康复新液联合常规西药治疗胃溃疡的疗效观察及对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)水平的影响.

实验方法

前瞻性选取2021-01/2021-08我院48例胃溃疡患者作为研究对象, 随机分为两组, 各24例. 对照组采取常规治疗+安慰剂; 于此基础上, 观察组予以康复新液治疗, 疗程8 wk. 观察两组临床效果、治疗前后黏膜微血管形态、血清指标[ERK1/2、VEGF、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)]、免疫应答T淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平、再生黏膜组织学成熟度及胃液pH值, 记录不良反应发生率及复发率.

实验结果

应用康复新液联合西医治疗胃溃疡从临床和实验证明是有效的, 而且通过黏膜微血管形态、血管内皮生长因子、免疫应答探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实.

实验结论

在常规药物治疗胃溃疡基础上联合中成药康复新液, 具有药物协同作用, 可显著提高临床疗效, 促进溃疡愈合, 降低复发风险, 且不会明显增加药物不良反应.

展望前景

康复新液对溃疡病症具有显著疗效. 其应用于胃溃疡的治疗, 可通过对VEGF、ERK1/2、PGE2的调节而产生胃黏膜修复作用, 值得推广继承和研究. 对临床具有指导意义, 对胃溃疡的临床治疗, 减轻西药消化道不良反应, 减少复发研究具有借鉴意义.

5 参考文献

1 冯正平, 梁杏花, 刘佛球. 2191例消化性溃疡的胃镜和流行病学分析. 重庆医学 2020; 49: 1114-1117 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.07.019]
2 常丽娜. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血的临床疗效观察. 糖尿病天地 2021; 18: 48 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.02.039]
3 张蓉, 王玉静, 闫小宁, 李寅, 李彤, 张彩晴. 康复新液联合溶菌酶肠溶片治疗阿弗他溃疡的临床疗效观察及对血清炎症因子和SIgA表达的影响. 现代生物医学进展 2021; 21: 1942-1945, 1987 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.030]
4 董克臣, 张萌, 梁毅, 张梦静, 费新雄. 康复新液对头颈部肿瘤放疗后重度放射性口腔黏膜炎的治疗作用及对唾液腺的保护作用. 世界中西医结合杂志 2021; 16: 123-127 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.210127]
5 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.消化性溃疡中西

医结合诊疗共识意见(2017年). 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 112-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.02]
6 Xie C, Liu L, Zhu S, Wei M. Effectiveness and safety of Chinese medicine combined with omeprazole in the treatment of gastric ulcer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25744 [PMID: 33907169 DOI: 10.1097/MD.0000000000025744]
7 马俊. 奥美拉唑与兰索拉唑及泮托拉唑治疗胃炎胃溃疡的疗效比较. 医学美学美容 2021; 30: 99-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.06.032]
8 Bush J, van den Boom R, Franklin S. Comparison of aloe vera and omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome. *Equine Vet J* 2018; 50: 34-40 [PMID: 28555939 DOI: 10.1111/evj.12706]
9 刘香吉. 铋剂四联对胃溃疡患者血清炎性因子、H.pylori根治率及细胞免疫指标的影响. 河北医药 2021; 43: 3637-3639 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.23.030]
10 赵海军, 杜倩倩, 沈咏梅, 王雪铭, 母俊婷, 高冲, 李小龙, 韩庆茹. 康复新液对乳腺腺病患者乳腺腺体组织脂筏结构蛋白1的影响. 中医杂志 2020; 61: 1803-1806 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.20.011]
11 宋小勇, 陈勇, 刘小兰, 潘明, 宋显贵. 康复新液对放射性口腔溃疡患者免疫功能和炎性因子水平的影响. 现代药物与临床 2021; 36: 1245-1249 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.029]
12 赵越, 高杰. 康复新液联合单磷酸阿糖腺苷治疗小儿疱疹性口腔炎的疗效和对T淋巴细胞百分比的影响. 中国妇幼保健 2021; 36: 3755-3758 [DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.16.031]
13 项海东, 王一龙, 刘从娜, 呼晓琳, 高琪. 康复新液联合利多卡因辅助氧疗治疗复发性口腔溃疡的临床研究. 河北医科大学学报 2020; 41: 574-578 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2020.05.019]
14 Benito-Martínez S, Pérez-Köhler B, Rodríguez M, Izco JM, Recalde JI, Pascual G. Wound Healing Modulation through the Local Application of Powder Collagen-Derived Treatments in an Excisional Cutaneous Murine Model. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 35625698 DOI: 10.3390/biomedicines10050960]
15 Shekhter AB, Fayzullin AL, Vukolova MN, Rudenko TG, Osipycheva VD, Litvitsky PF. Medical Applications of Collagen and Collagen-Based Materials. *Curr Med Chem* 2019; 26: 506-516 [PMID: 29210638 DOI: 10.2174/0929867325666171205170339.]
16 刘慧, 郁磊, 张诒凤, 代拥军. 替普瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡患者效果及对胃黏膜形态、TGF-β、Smad 3、胃肠激素影响. 临床误诊误治 2020; 33: 38-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2020.05.009]
17 刘宏伟, 黄玉洁, 杨剑英, 彭国存, 宋少敏, 王丽云. 铝碳酸镁、兰索拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡的效果及安全性评价. 中国综合临床 2020; 36: 22-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2020.01.001]
18 王春莹, 焦婕英, 刘静静, 张永欢. 康复新液联合埃索美拉唑对胃溃疡患者血清TGF-β1、ET-1、EGFR、ERK1/2水平的影响. 世界临床药物 2020; 41: 288-295 [DOI: 10.13683/j.wph.2020.04.010]
19 Abd Al Haleem EN, Ibrahim FAM, Zaytoon SAB, Arafa HMM. Possible protective effect of TNF-α inhibition and triad NO/cGMP/VEGF activation on gastric ulcer in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2021; 99: 864-874 [PMID: 33400612 DOI: 10.1139/cjpp-2020-0725]
20 刘晓慧, 刘永红, 张晓光. 雌激素结合康复新液对复发性口腔溃疡小鼠组织损伤的作用及相关机制. 临床和实验医学杂志 2021; 20: 1032-1035 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.10.007]
21 Bagheri N, Shirzad H, Elahi S, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Shafigh M, Rashidii R, Sarafnejad A, Rafieian-Kopaei M, Faridani R, Tahmasbi K, Kheiri S, Razavi A. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in Helicobacter pylori-infection. *Microb Pathog* 2017; 110: 165-175 [PMID: 28666843 DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.040.]
22 蔡沣, 郑建军, 刘开渊. 康复新液保留灌肠对慢性放射性肠炎患者免疫功能和营养水平的影响. 广西医科大学学报 2019; 36: 75-77 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2019.01.018]

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 2023年1月8日; 31(1): 35-40

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.35

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

病例报告 CASE REPORT

误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤1例

张冠群, 吴 维, 王晓蕾, 冯砾锦, 赵玉洁

张冠群, 同济大学医学院 上海市 200072

吴维, 王晓蕾, 赵玉洁, 上海市第十人民医院消化内科 上海市 200072

冯砾锦, 上海市第十人民医院病理科, 上海市, 200072

张冠群, 在读本科生, 研究方向为炎症性肠病的临床诊断与治疗.

作者贡献分布: 张冠群收集病例资料、病例分析及撰写文章; 吴维收集病例资料、进行病例分析; 王晓蕾进行评阅审校; 冯砾锦提供病理阅片; 赵玉洁指导病例分析及审校.

通讯作者: 赵玉洁, 副主任医师, 200072, 上海市静安区延长中路301号, 上海市第十人民医院消化科. huawoniu@126.com

收稿日期: 2022-09-22
修回日期: 2022-10-31
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-08

Intestinal lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report

Guan-Qun Zhang, Wei Wu, Xiao-Lei Wang, Li-Jin Feng, Yu-Jie Zhao

Guan-Qun Zhang, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

Wei Wu, Xiao-Lei Wang, Yu-Jie Zhao, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

Li-Jin Feng, Department of Pathology, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Yu-Jie Zhao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, No. 301 Middle Yanchang Road, Shanghai 200072, China. huawoniu@126.com

Received: 2022-09-22
Revised: 2022-10-31
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-08

Abstract

BACKGROUND

Primary intestinal lymphoma has a low incidence rate. It usually occurs at the end of the ileum and is thus difficult to distinguish from intestinal tuberculosis, Crohn's disease, and Behcet's disease. The common symptoms are abdominal pain and abdominal mass, but the clinical manifestations are not specific. The diagnosis mainly depends on pathological results. It is easy to cause misdiagnosis or missed diagnosis clinically.

CASE SUMMARY

A 43-year-old man was diagnosed as having Crohn's disease by endoscopy, abdominal computed tomography, and pathological examination at a local hospital due to abdominal pain and diarrhea for several months followed by melena for one week. He was successively treated with anti-infection therapy, acid suppression, nutritional support, and biological agents (Remicade), which finally resulted in a worse condition. After admission to our hospital, open exploration and partial resection of the small intestine were performed. According to the results of postoperative pathology and immunohistochemistry, the patient was diagnosed as having intestinal lymphoma.

CONCLUSION

Small intestinal lymphoma and Crohn's disease are similar in clinical manifestation as well as laboratory, endoscopic, and imaging findings. Sometimes it is difficult to distinguish small intestinal lymphoma from Crohn's disease and make an accurate diagnosis. The histopathological characteristics of surgical specimens can be clearly diagnosed. This paper analyzes the causes of misdiagnosis of this case, in order to improve clinicians' understanding and diagnosis of the two diseases and reduce misdiagnosis or missed diagnosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Intestinal lymphoma; Misdiagnosis

Citation: Zhang GQ, Wu W, Wang XL, Feng LJ, Zhao YJ. Intestinal lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(1): 35-40
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/35.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.35

摘要

背景

原发性小肠淋巴瘤发病率较低, 多发于回肠末端, 与克罗恩病、肠结核、肠白塞病不易鉴别. 临床以腹痛、腹部肿块多见, 但症状缺乏特异性. 诊断主要依靠病理.

病例简介

该患者因腹痛、腹泻数月伴黑便就诊, 于当地医院多次行内镜、电子计算机断层扫描及病理检查诊断为克罗恩病, 并先后予以抗炎、抑酸、营养支持, 以及生物制剂(英夫利西单抗)治疗, 但病情逐渐进展. 入院后开腹探查, 行小肠部分切除术, 根据术后病理及免疫组化结果诊断为小肠淋巴瘤.

结论

小肠淋巴瘤和克罗恩病的临床表现、实验室检查、内镜及影像学表现相似, 有时临床诊断困难, 手术切除标本的组织病理可明确诊断. 本文对此病例误诊的原因进行分析, 旨在提高临床医生对两种疾病的认识和诊断水平, 减少类似的误诊或漏诊.

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

关键词: 克罗恩病; 肠淋巴瘤; 误诊

核心提要: 原发性小肠T细胞淋巴瘤与克罗恩病的临床症状、辅助检查结果相似, 临床鉴别诊断较困难, 病理学有助于明确鉴别. 本文对一例误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤病例进行分析, 以期提高临床医生的认知和鉴别诊断能力.

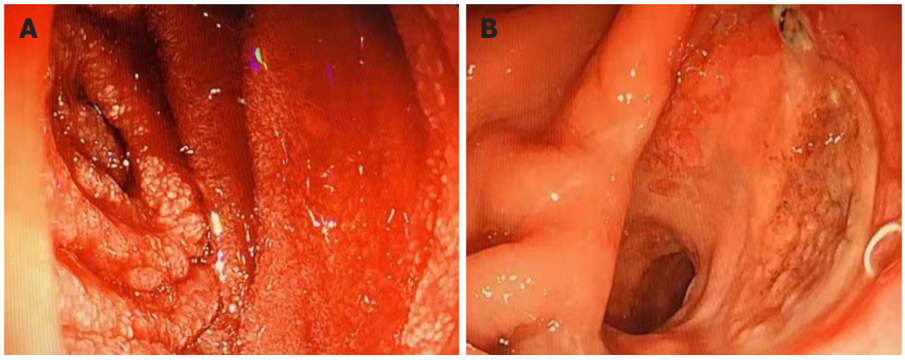
文献来源: 张冠群, 吴维, 王晓蕾, 冯砷锦, 赵玉洁. 误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(1): 35-40
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i1/35.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i1.35

0 引言

原发性胃肠道淋巴瘤(primary gastrointestinal lymphoma, PGIL)占非霍奇金淋巴瘤的10%-15%, 是常见的结外淋巴瘤, 大多数发生于胃, 20%-30%发生于小肠. 病理上弥漫性大B细胞淋巴瘤多见, 好发于胃部; T细胞淋巴瘤较少, 多累及肠道[1], 发病率随消化道位置降低而增加[2]. 现将我院1例误诊为克罗恩病的小肠T细胞淋巴瘤报道如下.

1 病例简介

患者, 男, 43岁, 因"腹泻8月余伴腹痛, 黑便1周"于2021-08-20入我院. 患者2020-12出现腹泻, 3-4次/日, 稀水样, 无黏液脓血, 自行服用中药治疗. 2021-02无明显诱因出现左上腹痛伴腹胀, 进食后加重, 解不成形便2-3次/日, 当地医院胃镜示: 十二指肠降部多发大小不一、不规则溃疡, 上覆厚白苔, 病理提示: (十二指肠降部)急慢性炎, 大部分上皮缺失, 局灶见肉芽组织形成, 间质内稍多嗜酸性粒细胞浸润(约45个/HPF). 给予抑酸护胃等治疗症状无缓解, 遂于2021-03-02行小肠电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)示: (第二组)近段空肠局部肠壁增厚, 周围淋巴结增大, 考虑恶性肿瘤可能, 远端肠壁考虑炎性病变, 十二指肠淤滞综合征. 进一步行小肠镜检查: 进镜至第三组小肠, 见上段空肠节段性不规则及环周深浅不一的溃疡, 有一瘘道. 病理提示: 小肠黏膜急慢性炎症, 见炎性渗出、坏死组织及肉芽组织, 血管周围微脓肿, 考虑炎症性肠病. 临床考虑克罗恩病, 给予美沙拉嗪口服结合抗炎抑酸治疗. 同月患者至当地上级医院诊治, 复查胃镜(2021-03-18)示十二指肠水平部溃疡(克罗恩病？), 病理: (十二指肠水平部)黏膜慢性活动性炎性溃疡形成, 肉芽组织增生, 间质内见嗜酸性粒细胞浸润, 可见血管炎, 炎症性肠病、白塞病待排. 上级医院排除结核后分别于03-19、04-02、04-30、05-28给予英夫利西单抗(类克)300 mg治疗, 症状略好转. 2021-05患者再次出现左上腹持续隐痛伴明显乏力, 左上腹可触及包块, 2021-06-21当地复查腹部CT示: 左腹部局部肠壁增厚并肠腔扩张, 胰头占位, 腹腔及腹膜后淋巴结肿大, 十二指肠水平段肠腔狭窄. 2021-06-23复查小肠镜见: 十二指肠狭窄扩张, 考虑内瘘可能. 病理: 十二指肠水平部溃疡面组织一块, 未见肠上皮. 次日患者腹痛加重, 消化道造影提示十二指肠穿孔, 右下主支气管显影, 考虑呛咳, 食管气管瘘待排. 遂于2021-07-05行胃空肠短路吻合术, 术后再次类克治疗. 患者营养差, 当地医院在置入空肠营养管过程中发现大量消化道出血, 当时胃镜(图1)示: 食管黏膜光滑, 胃内有少量暗红色血迹潴留, 吸尽液体后观察胃体胃底黏膜光滑. 胃窦、小肠吻合口见巨大溃疡, 大小约3 cm×2.5 cm, 上覆白苔, 可见吻合钉, 入吻合口约10 cm小肠见另一吻合钉, 旁有不规则溃疡, 所见小肠黏膜粗糙呈白色颗粒或鱼鳞状改变, 有大量暗红色血液,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.35 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　2021–07当地医院胃镜. A: 小肠肠腔大量血液, 黏膜呈白色颗粒或鱼鳞状改变; B: 胃–小肠吻合口巨大溃疡.

但未发现明显的出血灶. 将空肠管越过吻合口约20 cm处小肠.

此后患者每日解5-8次黑色稀水样便, 血红蛋白下降至55 g/L, 为进一步诊治拟“克罗恩病”入院. 当日平车推入病房, 入院时神志清楚, 精神萎软, 重度营养不良, 体型极度消瘦. 患者否认高血压病、糖尿病、冠心病等慢性病史, 否认传染病史, 余个人史及家族史无特殊.

体格检查: 体温36.5 ℃, 脉搏108次/min, 呼吸22次/min, 血压106/60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa). 空肠营养管置入中, 见胃肠减压器中有暗黑色液体, 腹部可见陈旧性手术瘢痕, 蛙状腹, 腹部触诊不满意, 全腹无明显压痛、反跳痛, 左上腹似扪及一包块, 大小约4 cm, 可活动, 质地中, 余无明显阳性体征.

实验室检查(2021-08-20): 白细胞计数4.59×10^9/L, 中性粒细胞百分比81.7%, 淋巴细胞11.8%, 红细胞计数1.59×10^{12}/L, 血红蛋白50 g/L, 红细胞比积15.3%, 血小板计数163×10^9/L, C反应蛋白103.60 mg/L, 白蛋白18 g/L, 引流液隐血试验(++++), 粪转铁蛋白阳性. 肿瘤标志物CEA1.39 ng/mL, CA50 111.20 U/mL, CA125 124.00 U/mL, CA199 114.10 U/mL. 粪培养、粪便寄生虫阴性, 巨细胞病毒抗体、EB病毒抗体阴性, 抗核抗体阴性, 结核感染T细胞检测阴性, 余无明显异常.

小肠磁共振成像(2021-08-26)(图2): 左中、上腹空肠占位, 腹腔脂肪间隙、后腹膜多发肿大淋巴结, 部分融合成团, 首先考虑小肠来源恶性肿瘤性病变.

正电子发射计算机断层显像(2021-08-27)(图3): 左侧中腹部空肠肠壁不规则增厚伴肠腔扩张, 糖代谢增高, 考虑恶性肿瘤可能; 腹腔内、腹膜后及左侧髂血管走行区多发淋巴结转移, 左侧肠系膜区及左半结肠旁腹膜种植转移; 腹、盆腔大量积液. 胃空肠短路术后吻合口区糖代谢增高, 左侧前中上腹部小肠局部肠壁增厚、肠腔扩张, 糖代谢增高, 结合患者病史考虑炎性病变.

诊断及治疗: 患者入院后予以抑酸、止血、积极输血、配置三升袋加强营养、抗炎以及对症支持治疗, 但因患者存在内科药物不可控制的不明原因消化道出血、且出血量大, 结合患者的放射学表现、核医学表现, 诊断尚不能完全明确, 考虑到患者血红蛋白进行性下降, 持续性出血不能缓解可能会危及生命, 经与我院腹部疑难外科讨论后, 与家属充分沟通, 决定行剖腹探查术寻找出血部位并明确诊断. 患者于2021-08-30全麻下行“开腹探查术+小肠部分切除术”, 术中见空肠起始部原穿孔处出血并形成脓腔, 予以清除并充分引流.

2　最终诊断

腹部疑难外科开腹探查, 术后病理结果(2021-08-31)(图4)示: 肠壁结节有小圆细胞增生, 病理示肠壁结节T细胞淋巴瘤, 肿瘤累及肠壁全层至浆膜层, 标本两侧均见少量肿瘤细胞浸润, 远端腺上皮中度不典型增生, 瘤细胞中等大小, 免疫组化显示CD2、CD3、CD4、CD7、CD56均(+), CD8(-), EBER(-). 最终病理诊断: 外周T细胞淋巴瘤(非特指型), 本例Ki67较高, 约80%. 故明确小肠T淋巴瘤诊断.

3　治疗

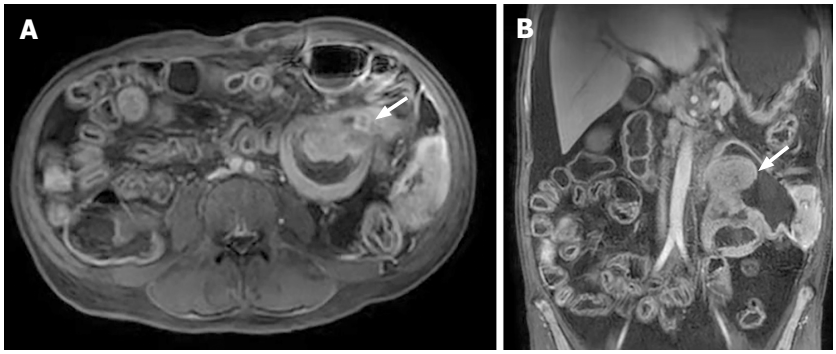
患者术后在重症监护室进一步监护及治疗, 邀血液内科会诊后认为该患者符合化疗指征,建议患者接受化疗.

4　结果和随访

患者术后一般情况差, 并发肝功能严重损害, 家属拒绝接受化疗, 要求自动出院.

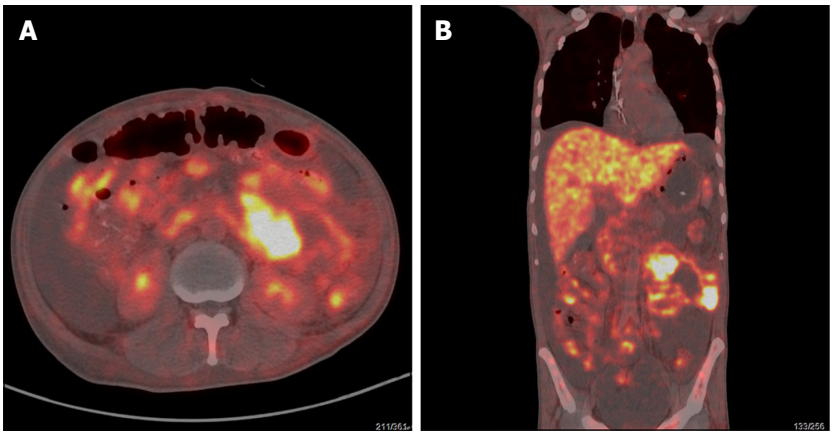
5　讨论

原发性肠淋巴瘤(primary intestinal lymphoma, PIL)发病率较低, 好发于中老年人群, 男性多于女性, 临床表现缺乏特异性, 多发于回肠末端, 主要在黏膜固有层或黏膜下层沿小肠长轴生长, 可向腔内外侵犯造成肠壁增厚, 形成局部肿块[3], 故以腹痛、腹部肿块多见, 可伴发热、消



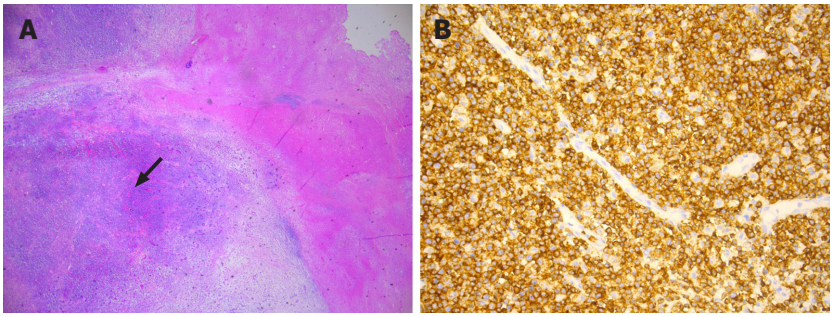
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.35 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　患者术前MRI影像: 左中、上腹空肠肠壁增厚, 肠腔瘤样扩张(白色箭头所指), 肠壁明显均匀强化. A: 横断面; B: 冠状面. MRI: 磁共振成像.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.35 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　患者术前PET-CT影像: 左中腹部空肠肠壁不规则增厚, 糖代谢增高, 腹腔内多发淋巴结转移左半结肠旁腹膜种植转移. A: 横断面; B: 冠状面. PET-CT: 正电子发射计算机断层显像.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i1.35 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　患者术后病理. A: 肠道巨大溃疡, 溃疡表面以大片凝固性坏死为主, 深部形态较一致的中等大小的异型淋巴细胞增生及弥漫性浸润(黑色箭头所指), 肿瘤内小血管丰富, 部分充血(HE染色×12.5); B: 免疫组化染色示CD2(+).

瘦、贫血等全身表现[4].

PIL临床表现缺乏特异性, 其诊断主要依赖病理. 患者多因腹痛、腹泻、便血、发热等原因就诊, 易造成误诊或漏诊. 主要原因包括: (1)PIL起病可表现为腹痛、腹泻、腹胀等, 伴上腹部和脐周不适, 内镜表现缺乏特异性, 可见胃十二指肠部多发急慢性糜烂、溃疡性改变, 表现为溃疡基底不平、覆有污秽苔、边缘不整齐等, 也可有肠壁隆起性病变, 形成局部肿块或进展至肠腔狭窄, 上述临床表现及内镜下征象亦可见于克罗恩病(Crohn's disease, CD), 因此仅凭临床表现及内镜检查难以明确诊断; (2)PIL早期起病行CT检查均可有肠壁水肿增厚、肠腔多发狭窄征象, 超声内镜可能表现肠壁增厚、肠壁正

常结构消失、弥漫性低回声, 故影像学检查提供的信息相对有限; (3)PIL与CD的实验室检查均可表现为血沉及血清C-反应蛋白浓度均明显升高, 但相比较而言没有统计学差异, 实验室检查提供的信息有限[5].

尽管PIL与CD的临床表现及病理特征有一定相似之处, 但结合本例患者的临床症状、内镜、影像学等各方面表现分析, 仍有支持PIL诊断的相关线索: (1)一般CD患者发病年龄明显低于PIL[3], 以15岁-30岁最常见, 本例患者为中年男性, 且无口腔溃疡、肛周病变、腹腔脓肿等较为支持CD的并发症[6], CD的诊断需要进行严格排除, 不能轻易确立诊断; (2)本例患者曾多次行腹部CT检查, 均见腹部局部肠壁增厚、肠腔扩张及腹膜后淋巴结增大, 这种情况不能仅考虑CD倾向; (3)本例患者病情在短短的8 mo中反复发作, 早期给予抑酸、营养支持等治疗, 当地医院诊断为CD后多次接受抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)单克隆抗体英夫利西单抗(infliximab, IFX)治疗, 但病情持续进展, 且出现了多处瘘管、消化道大出血等并发症, 这时也应思考治疗无效的原因并重新审视先前的诊断.

本例患者为原发性肠T细胞淋巴瘤(primary intestinal T-cell lymphoma, PITL), 与CD的鉴别可从临床表现、内镜及影像学特征以及病理方面开展. 在临床表现方面, PITL的临床症状多呈急性进展, 保守治疗难以控制, 往往发展成急性肠穿孔而需要外科手术处理[7], CD相对特异的表现是肛周病变及肠外并发症, 如肛瘘、肛周脓肿等. 在内镜和影像学表现上, PITL可表现为巨大不规则溃疡浸润、结肠外肿块、环状强化、肠腔扩张或息肉样病变等, 也可出现腹膜后淋巴结融合增大等征象[7,8], 而CD以纵行溃疡、鹅卵石样、铺路石改变多见, 可合并梳齿征、肠壁分层靶征和节段性病变. 在组织学特点上, PITL以隆起性病灶多见, 病理检查形态不一、背景复杂, 可见异型淋巴细胞浸润, 形态类似非干酪性肉芽肿, 常引起广泛坏死致淋巴细胞浸润征象不典型[9,10]; 而CD以溃疡性病灶多见, 可见肠壁各层和局部淋巴结非干酪性肉芽肿及肠壁各层炎症, 伴黏膜下层淋巴细胞聚集[9].

病理学诊断是CD与PIL鉴别的金标准. 患者2021-03的小肠CT怀疑存在小肠恶性肿瘤可能, 曾进一步行小肠镜并活检, 当时病理提示“炎症性肠病”, 致使当地医院给出“CD”的诊断. 这种情况在临床上也不少见, 一方面与肠道T细胞淋巴瘤病变多位于黏膜下淋巴组织相关, 病变较少累及黏膜以及取材较小或表浅均会增加确诊难度; 另一方面则与病理医生的读片水平亦有一定关系. 这表明对于临床上存在疑点的患者, 我们需要尽量多点、多次取材, 特别怀疑淋巴瘤的患者一定要深挖取材, 必要时通过手术获取可用于诊断的合格组织, 避免因肿瘤早期未侵犯黏膜层而导致漏诊[11]; 免疫组织化学谱检测也有助于对其进行鉴别, 并协助判断疾病预后.

IFX是一种人/鼠嵌合型的抗TNF抑制剂(anti-tumor necrosis factor inhibitor, TNFi), 临床上广泛应用于中至重度CD患者的诱导和维持治疗, 具有起效迅速、疗效显著的优势, 但也存在潜在的安全性问题: 患者发生感染、恶性肿瘤(如淋巴瘤)的风险增高[12], 其具体机制尚未完全阐明.

本例患者曾使用5次IFX治疗, 但症状迅速进展, 最终在外科手术探查后, 手术病理得出淋巴瘤的诊断. 在这一病例中, IFX的使用是否影响了患者的疾病进程或预后? 是IFX加速了原有恶性肿瘤的进展从而使其浮出水面, 还是IFX引起了新发恶性肿瘤, 抑或和疾病发展无任何关系. 相关文献报道在CD患者治疗过程中合并新发PIL的病例并不鲜见, 尤其是使用免疫抑制剂及生物制剂的患者[12-15]. 同时, 患者病程早期即同时罹患CD与PIL的可能性亦不能排除. 此类患者的病因仍需要更多的临床案例与更长时间的随访来推断与验证. 这也警示我们在开展生物制剂治疗前, 需仔细排查相关的风险因素, 包括肿瘤、结核、各种感染等, 对于难以确定的高危患者务必在治疗过程中严密监测, 防止新发恶性肿瘤的出现或潜在恶性肿瘤的进展, 最终导致治疗失败或病情恶化.

6 结论

综上, 鉴于PIL与CD鉴别诊断较困难, 我们认为对因肠道非特异性症状伴全身表现就诊的患者进行CD诊断前, 应充分结合实验室检查、内镜检查、影像学表现进行初步判断, 根据病理检查结果确立诊断. 对于病理检查难以确诊、或病理与临床不能完全吻合的情况, 也不应盲从一次病理检查结果, 必要时可以多次重复活检, 加做免疫组化. 对于诊断后治疗效果不好的患者, 一定要及时分析原因, 甚至推翻先前诊断, 在治疗过程中, 需要严密监测肿瘤的发生发展. 临床上我们要提高对本病的认识及警惕性, 掌握与CD的鉴别点, 减少误诊、漏诊.

7 参考文献

1 Ding W, Zhao S, Wang J, Yang Q, Sun H, Yan J, Gao L, Yao W, Zhang W, Liu W. Gastrointestinal Lymphoma in Southwest China: Subtype Distribution of 1,010 Cases Using the WHO (2008) Classification in a Single Institution. *Acta Haematol* 2016; 135: 21-28 [PMID: 26303279 DOI: 10.1159/000437130]

2 Li B, Shi YK, He XH, Zou SM, Zhou SY, Dong M, Yang JL, Liu P, Xue LY. Primary non-Hodgkin lymphomas in the small and large intestine: clinicopathological characteristics and management of 40 patients. *Int J Hematol* 2008; 87: 375-381 [PMID: 18409078 DOI: 10.1007/s12185-008-0068-5]

3 童锦禄, 冉志华. 炎症性肠病诊断和鉴别诊断中的难点以及中国

面临的问题. 中国实用内科杂志 2015; 35: 731-734 [DOI: 10.7504/nk2015080201]
4 Ding D, Pei W, Chen W, Zuo Y, Ren S. Analysis of clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of 46 patients with primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 259-264 [PMID: 24649343 DOI: 10.3892/mco.2013.224]
5 于海生. 临床表现、内镜及组织病理在克罗恩病、肠结核和原发性结直肠淋巴瘤鉴别诊断中的价值. 南方医科大学 2011
6 朱庆强, 王中秋, 陈文新, 吴晶涛, 王守安. 小肠克罗恩病、肠结核和原发性小肠淋巴瘤的临床、内镜及CT特征的鉴别分析. 中华普通外科杂志 2013; 4: 249-252 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2013.04.001]
7 吕春亮, 杨丽, 林辉, 王光宪, 唐雪峰, 郭红. 肠道非B细胞淋巴瘤与克罗恩病的鉴别诊断. 第三军医大学学报 2019; 41: 618-623 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201812069]
8 林玉妹. 探索克罗恩病与原发性肠淋巴瘤鉴别诊断模型. 福建医科大学 2020
9 吴琪芳. 克罗恩病与原发性肠道淋巴瘤、肠结核临床病理特征的研究. 安徽医科大学 2012
10 张晓燕, 张波, 蔡胜, 姜玉新, 李文波, 杨筱, 赵瑞娜. 小肠淋巴瘤的超声及大体病理特征分析. 中国医学科学院学报 2013; 35: 318-321 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2013.03.014]
11 杨竞, 温静, 闫斌, 卢忠生, 杨云生. 原发性小肠淋巴瘤临床表现、内镜特点与病理分型. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 443-445 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.05.017]
12 Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgesner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1324-1335.e2 [PMID: 32059920 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.009]
13 Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686 [PMID: 29114832 DOI: 10.1001/jama.2017.16071]
14 Llanos-Chea A, Shapiro JM, Winter RW, Jerger L, Menz T, Gibson M, Friedmann AM, Treaba D, Papamichael K, Cheifetz AS, Friedman S, Hamilton MJ, Winter HS. Lymphoma in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Monotherapy: A Case Series. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 252-258 [PMID: 33595782 DOI: 10.1007/s10620-021-06884-9]
15 Scott FI, Vajravelu RK, Bewtra M, Mamtani R, Lee D, Goldberg DS, Lewis JD. The benefit-to-risk balance of combining infliximab with azathioprine varies with age: a markov model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 302-309.e11 [PMID: 25117775 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.058]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公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
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年1月8日; 31(1): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2023 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

2023 年 1 月 28 日　　第 31 卷　　第 2 期　　(Volume 31 Number 2)



2/2023

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

ISSN 1009-3079
02>
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年一月二十八日 第三十一卷 第二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年1月28日 第31卷 第2期 (总第718期)

文献综述

41 肠上皮化生在Barrett's食管进展为食管腺癌中作用的研究进展
李海素, 褚传莲

48 单细胞转录组测序技术在胃癌研究中的应用
张鑫, 王艳春, 刘纯杰

临床研究

56 生物电阻抗法测定体脂率、内脏脂肪面积及静息代谢率与代谢相关脂肪性肝病的关系
贺登花, 张勇湛, 徐亮, 裴佳佳, 张颖, 闫忠芳

66 可自行调节挂线在高位复杂性肛瘘中的临床应用
沈军权, 徐焕军, 周海涛

临床实践

73 胆囊神经内分泌癌的影像表现与病理特征分析
赵蕾, 杨青

病例报告

80 脾动脉主干栓塞序贯肝脾微波消融治疗ⅡB期肝癌并门静脉高压症1例
吴宇旋, 陈现现, 刘育齐, 王忠富, 徐涛, 张定国

消　　息

72　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
79　《世界华人消化杂志》栏目设置
84　《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

孙学刚, 教授, 博士生导师, “全国高校黄大年式教师团队”南方医科大学中西医结合教师团队核心成员, 担任中华中医药学会中医基础理论分会副主任委员、肿瘤分会常委. 长期以肿瘤微环境及转移前龛环境的病机与病证本质为研究重心, 倡导构建以肿瘤微环境病机为核心的辨证框架, 探讨中医经典方剂防治结直肠癌生长与转移的免疫调控机制. 获多项国家自然科学基金项目资助.

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 2023-01-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 2 January 28, 2023

REVIEW

41 Intestinal metaplasia in progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma
Li HS, Chu CL

48 Application of single-cell transcriptome sequencing in gastric cancer
Zhang X, Wang YC, Liu CJ

CLINICAL RESEARCH

56 Relationship between metabolic associated fatty liver disease and body fat ratio, visceral fat area, and resting metabolic rate estimated by bioelectrical impedance analysis
He DH, Zhang YZ, Xu L, Pei JJ, Zhang Y, Yan ZF

66 Clinical application of self-adjustable seton in high complex anal fistula
Shen JQ, Xu HJ, Zhou HT

CLINICAL PRACTICE

73 Imaging manifestations and pathological features of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder
Zhao L, Yang Q

CASE REPORT

80 Treatment of stage IIb hepatocellular carcinoma with portal hypertension by sequential therapy of main splenic artery embolization and liver and spleen microwave ablation: A case report
Wu YX, Chen XX, Liu YQ, Wang ZF, Xu T, Zhang DG

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Gang Sun, Professor, Doctoral Supervisor, School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, No. 1838 Guangzhoudadaobei, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. sxg_smu@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

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 2023年1月28日; 31(2): 41-47

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.41

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

文献综述 REVIEW

肠上皮化生在Barrett's食管进展为食管腺癌中作用的研究进展

李海素, 褚传莲

李海素, 褚传莲, 济南市中心医院, 济南市胃肠疾病转化重点实验室, 济南市消化疾病临床研究中心 山东省济南市 250013

李海素, 主治医师, 主要从事消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 李海素完成论文写作; 褚传莲教授进行修改.

通讯作者: 褚传莲, 教授, 250013, 山东省济南市解放路105号, 济南市中心医院, 济南市胃肠疾病转化重点实验室, 济南市消化疾病临床研究中心. chuchucl@163.com

收稿日期: 2022-10-20
修回日期: 2022-12-01
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-28

Intestinal metaplasia in progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma

Hai-Su Li, Chuan-Lian Chu

Hai-Su Li, Chuan-Lian Chu, Jinan Central Hospital, Jinan Key Translational Gastroenterology Laboratory, Jinan Digestive Diseases Clinical Research Center, Jinan 250013, Shandong Province, China

Corresponding author: Chuan-Lian Chu, Professor, Jinan Central Hospital, Jinan Key Translational Gastroenterology Laboratory, Jinan Digestive Diseases Clinical Research Center, No. 105 Jiefang Road, Jinan 250013, Shandong Province, China. chuchucl@163.com

Received: 2022-10-20
Revised: 2022-12-01
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-28

Abstract

The incidence of esophageal adenocarcinoma (EAC) has been increasing year by year. The prognosis of EAC is poor, and the 5-year survival rate is less than 20%. Barrett's esophagus (BE) is the only known precancerous lesion of EAC. BE with intestinal metaplasia (IM) has a higher risk of progressing to EAC. Exploring the mechanism of IM and finding targeted therapeutic targets for BE has become an important measure for tumor prevention. Bile acid reflux is considered an important factor in the occurrence of IM and promotes the progression of BE to EAC. However, the molecular regulatory mechanism of bile reflux induced IM and carcinogenesis remains unclear. This article reviews the environment, significance, and cell origin theory of IM, toxic effects of bile reflux, and molecular changes of IM progression to tumor, aiming to improve clinicians' understanding of IM in BE and provide evidence for early intervention of BE and prevention and treatment of EAC.

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

Key Words: Barrett's esophagus; Intestinal metaplasia; Bile acid; Esophageal adenocarcinoma; Epigenetics

Citation: Li HS, Chu CL. Intestinal metaplasia in progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(2): 41-47
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/41.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.41

摘要

食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的发病率有逐年增加的趋势, EAC预后差, 5年生存率不足20%. Barrett's食管(barrett's esophagus, BE)是目前唯一已知的EAC癌前病变, 伴肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)的BE有更高的风险进展为EAC, 探究IM的发生机制, 寻找BE的针对性治疗靶点, 成为预防肿瘤的重要措施. 胆汁酸反流被认为是IM发生的重要因素, 并促进BE向EAC进展, 但胆汁反流诱导肠化、癌变的分子调节机制尚不清楚. 本文就IM发生的环境、意义、

细胞起源学说, 胆汁反流的毒性作用以及IM向肿瘤进展的分子改变进行综述, 旨在提高临床医师对BE中IM的认识, 为早期干预BE和防治EAC提供证据.

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

关键词: Barrett's食管; 肠上皮化生; 胆汁酸; 食管腺癌; 表观遗传学

核心提要: 胆汁酸长期反流造成食管黏膜化学性和免疫性损伤, 形成Barrett's食管(barrett's esophagus, BE), 伴有肠上皮化生时易进展为食管腺癌, 其机制可能与尾型同源盒转录因子2、黏蛋白2等激活有关, 测序技术亦发现基因组和表观遗传学改变, 新的生物标记物将用于临床, 成为预防和治疗BE的有用靶点.

文献来源: 李海素, 褚传莲. 肠上皮化生在Barrett's食管进展为食管腺癌中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(2): 41-47
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/41.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.41

0 引言

食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)作为食管癌的重要病理类型, 近年来发病率有逐年增加的趋势, 尤其在欧美等发达国家, 占食管癌的比例高达2/3, 而在我国EAC约占5%[1-3]. EAC预后差, 5年生存率不足20%, 而Barrett's食管(barrett's esophagus, BE)是目前唯一已知的EAC癌前病变[4], BE的癌变风险约为0.5%[5]. BE定义为内镜下食管鳞柱上皮交界线相对于胃食管结合部上移, 并且组织学证实复层鳞状上皮被化生的柱状上皮所取代, 化生的组织类型分胃底腺黏膜化生、贲门腺黏膜化生和肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)[6], 而伴有IM的BE进展为EAC风险是不伴有IM类型的3倍[5]. 胃食管反流病(gastro-oesophageal reflux disease, GERD)是BE最主要的危险因素[7,8], 随着GERD全球发病率的显著增高[9,10], BE发病率随之增高, 也是欧美等国家EAC发病率迅速增加的原因[8]. 在酸碱反流物的刺激下, 食管上皮发生炎症-修复-炎症的不断循环, 经历正常食管上皮-IM-低级别上皮内瘤变-高级别上皮内瘤变-EAC的发展过程. 目前对BE的治疗主要根据异型增生的程度选择不同的方式, 包括内镜下切除术、消融术、光动力疗法、外科手术等[11,12], 术后复发比较常见[13-16], 主要原因是未有效根除IM[17], 所以研究IM的发生机制, 有利于寻找针对性的治疗靶点, 达到根治BE的目的.

1 肠上皮化生

1.1 化生的定义 化生是一种分化成熟的组织被另一种分化成熟的组织所取代的过程, 是组织面对慢性、持续性损伤的一种适应性反应. 高酸性胃内容物长期反流进入食管下段, 食管的鳞状上皮被胃黏膜样的柱状上皮所取代, 即发生了BE, 因为正常的胃黏膜可以抵抗高酸的伤害, 食管用这种适应性反应免受胃酸和胃蛋白酶的损害.如果损伤持续存在, 化生可进展为异型增生, 甚至恶性肿瘤[18].

1.2 肠上皮化生的分类与意义 IM是指黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞所代替的病理形态学改变, 多发生于胃和食管远端, 根据组织形态及分泌黏蛋白的不同分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型[19]. Ⅰ型, 又称完全小肠型: 由非分泌型的吸收细胞和分泌唾液黏蛋白的杯状细胞组成; Ⅱ型, 又称不完全小肠型, 由少量吸收细胞, 分泌中性和酸性唾液酸黏蛋白的柱状细胞和分泌唾液酸黏蛋白、硫酸黏蛋白的杯状细胞组成; Ⅲ型, 又称不完全大肠型, 由分泌硫酸黏蛋白的柱状细胞和分泌唾液酸黏蛋白或硫酸黏蛋白的杯状细胞组成. 其中, Ⅲ型肠化通常被认为更容易进展为早期癌变[20]. 一项前瞻性研究对Ⅲ型IM患者进行密切随访, 相对于进展期胃癌, 提高了早期胃癌的诊断率[21]. 另一项研究对79例IM患者进行跟踪随访9年, 发现肠化生的改变存在双向性, 明显的逆转或进展, 得出肠化分型不能预测癌症风险的结论[19]. 研究结果的不同, 考虑与活检标本的抽样误差、黏蛋白检测对肠化分型鉴定的可靠性等多种因素有关, 目前尚没有关于BE患者IM分型与EAC关系的研究报道, 所以肠化生分型能否预测癌症风险尚需更多的研究证实.

1.3 BE的细胞起源 关于BE细胞起源及IM是如何发生的一直存在争论[22-24], 主要学说有: (1)食管上皮细胞的转分化, 即在胃食管反流作用下, 成熟的食管鳞状上皮基因重编码, 获得未成熟祖细胞的分化潜能, 表达出柱状上皮的表型[25,26]; (2)具有分化潜能的干/祖细胞通过基因重编码, 改变原有的分化方向, 产生特定的肠上皮柱状细胞, 上皮干/祖细胞的来源有四种推测: a: 食管鳞状上皮基底部的干/祖细胞[27]; b: 食管黏膜下腺管或腺泡的干/祖细胞[28]; c: 循环中骨髓来源的干/祖细胞[29]; d: 食管鳞柱交界或贲门部的柱状干/祖细胞, 包括残留胚胎干细胞[30,31]. 从发病机制上来讲, 无论哪一种来源的干/祖细胞, 都需要获得或保持柱状表型, 进而发生IM. 从鳞状到柱状表型的转换或保持柱状表型可能需要下调鳞状细胞的转录因子如性别决定基因相关转录因子2(sex determining region Y-box 2, SOX2)、P63等, 激活柱状细胞的转录因子如SOX9等, 随后可能是肠道和黏蛋白相关转录因子如尾型同源盒转录因子1(caudalrelated homeobox transcription factor 1, CDX1)、CDX2、叉头转录因子A2(forkhead transcription factor A2, FOXA2)等的激

活[24]. 研究BE细胞起源将有助于开发针对BE患者的治疗干预措施, 以阻止或逆转化生或恶性进展. 以上BE细胞起源推测大都来自小鼠模型获得的实验结果, 但这些细胞群能否代表人类BE患者独特的细胞起源仍不清楚, 也不能完全解释患者的一些临床观察结果. 所以, 关于BE细胞起源的研究需要开辟新的思路, 将小鼠模型研究与临床观察相结合, 应用先进的实验技术, 进一步探究和分析.

2 胆汁酸在BE肠上皮化生发生中的作用

2.1 反流液中胆汁酸成分 胆汁酸在肝脏合成后, 大部分与甘氨酸或牛磺酸结合形成结合型胆汁酸进入胆囊中储存, 在食物的刺激下由胆道排入肠道, 在肠道细菌分泌的胆盐水解酶作用下, 水解形成次级胆汁酸, 约95%胆汁酸被肠壁重吸收, 经门静脉回流入肝, 被肝细胞再次利用, 该过程称作胆汁酸的肠肝循环. 而在GERD中胆汁反流的主要成分是十二指肠液, 没有经过胆盐水解酶的作用, 所以反流液中以结合型胆汁酸为主[32]. 一项以超高效液相色谱－三重四极杆质谱定量人胃液胆汁酸的研究证实了这一观点, 对胃液中23种胆汁酸进行检测, 结果与无胆汁反流组相比, 胆汁反流组13种结合胆汁酸定量显著增高[33]. 另一项研究, 应用改良的高效液相色谱法测定食道样品的胆汁酸含量, 正常、轻度食管炎、糜烂性食管炎、BE组胆汁酸峰值浓度中位值分别为(0、14、124、181) μmol/L, 胆汁酸成分以初级胆汁酸为主, 但在糜烂性食管炎及BE组次级胆汁酸, 如脱氧胆酸、牛黄脱氧胆酸显著增高[34]. 反流液中含有次级胆汁酸, 考虑为胆汁反流经过胃时, 胃内细菌作用的结果, 该推论尚需进一步的实验研究来证实.

2.2 胆汁酸的毒性作用 不同的pH值会影响胆汁酸的浓度, 高pH值下胆汁酸呈离子状态, 对黏膜无损伤; 低pH值下胆汁酸形成结晶; 所以pH3-6被称作危险区, 胆汁酸处于可溶解的非离子状态, 胆汁酸浓度高, 易对食管上皮超微结构造成损伤, 同时胆汁酸也能够增加H+的渗透性, 而次级胆汁酸可以在不依赖于酸的情况下对黏膜造成损伤[34,35]. 传统观念认为酸性胆盐对食管上皮以腐蚀性化学损伤为主, 主要破坏细胞间紧密连接, 造成细胞通透性增加而死亡, 从腔表面发展到组织深层, 一项体内外研究表明, 酸性胆盐通过诱导食管上皮细胞分泌白介素-8、白介素-1β等趋化因子引起免疫损伤[36]. 酸性胆盐通过直接激活上皮内炎症信号转导通路, 破坏食管黏膜上皮屏障功能[37]. 弱酸性胆盐可引起BE上皮细胞氧化性DNA损伤, 从而促进肿瘤的发生[38]. 以上研究表明, 胆汁酸在BE的发生、发展中起到非常重要的破坏作用.

2.3 胆汁酸诱导肠上皮化生相关转录因子 胆汁酸可诱导IM, 目前涉及IM的关键因子包括CDX2、黏蛋白2(mucin2, MUC2)等. CDX2是一种肠特异性的核转录因子, 能够维持肠上皮的正常增殖与分化, 一般只在肠上皮、胰腺导管和腺泡上皮中表达, 在食管和胃粘膜上皮中不表达. MUC2又称肠型黏液, 是一种分泌型黏蛋白, 主要分布在小肠腺上皮、涎腺上皮、乳腺上皮, 附着在肠道表面形成黏液层, 起到润滑及拮抗致病菌侵袭的作用. 临床研究表明, 与正常、反流性食管炎、食管腺癌患者相比, BE患者组中CDX2、MUC2表达显著增高, CDX2表达是IM的始动因素, MUC2表达是IM的晚发事件[39,40]. 有研究者用胃全切+食管十二指肠吻合术构建BE大鼠模型, 食管组织中CDX2、MUC2表达显著增高, 与其检测的临床BE患者标本结果一致[41]. 一项对BE患者来源的正常食管鳞状上皮细胞的体外实验表明, 酸和胆盐可通过核易位和NF-κB p50亚基的结合激活CDX2 mRNA的表达, 使CDX2、MUC2蛋白表达显著增高[42]. 我国一项回顾性研究分析了453例BE患者临床和病理资料, 发现伴杯状细胞比不伴杯状细胞的BE患者食管异型增生显著增高, 轻度较中度异型增生BE患者食管杯状细胞数显著增高, 从而得出结论, BE异型增生可能与杯状细胞的出现有关, 杯状细胞的减少或消失或许提示BE疾病的进展[43]. 在结直肠癌患者中, CDX2的表达缺失被认为是生存期预后不佳的生物学标志[44,45]; 在胃癌患者中, CDX2高表达者, 预后相对好, 而CDX2低表达或无表达的胃癌患者往往生存期较短[46,47]. 以上CDX2低表达考虑与异型细胞分化程度低, 不能维持肠上皮表型有关, EAC中CDX2表达减低可能与之存在相同的机制, 具体涉及的调节因子和信号转导通路尚需进一步的研究.

3 BE中肠上皮化生向肿瘤进展的分子改变

目前先进的诊断技术可以评估每个个体的遗传和表观遗传信息, 个体化医疗也将有望成为最有效的诊断和治疗方法之一[48], 越来越多的分子生物学标记物被发现用来诊断消化道肿瘤[49]. 既往BE诊断依赖于内镜检查和组织病理学检测, 2022年ACG指南推荐, 对于有反流症状或危险因素的患者, 一种可吞咽的、非内镜胶囊海绵装置, 结合一种分子生物学标记物, 可以用来替代内镜诊断BE, 可能的分子生物学标记物包括IM相关蛋白三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)和BE黏膜相关甲基化DNA标记(methylated DNA markers, MDMs)[12]. 研究表明BE不是简单的组织肠化生, 而是发生了频繁的基因突变, BE和EAC共同的分子改变包括基因组改变、表观遗传学的改变, 多条信号通路参与BE的发生、发展[50].

3.1 基因组改变 一项规模较大的研究对112个EAC患者进行全基因组测序和外显子组测序, 通过鉴定选择了

26个显著变化的突变基因, 然后筛选79个BE患者的109个活检组织进行检测, 包括不伴异型增生的BE(never-dysplastic barrett's esophagus, NDBE)66例和伴重度异型增生的BE(high grade dysplasia, HGD)43例, 结果显示TP53和SMAD4在BE和EAC之间的突变率存在显著差异, 且具有分期特异性, 对于TP53, 2.5%的NDBE发生突变, 70%的HGD和EAC发生突变, 对于SMAD4, 仅在13%的EAC中发现突变; 因此, 将TP53作为生物标记物, 有利于辨别HGD的BE患者, 从而进行内镜下治疗, 阻断其向EAC进展[51]. 值得注意的是, 在EAC患者中反复突变的基因, 即使在良性NDBE患者中也发生频繁的突变, 而极少数的NDBE患者才会发展成EAC, 基因突变在肿瘤发展过程中究竟如何起作用的, 需要更深入的研究[52].

另一项研究对149个EAC患者进行测序, 发现26个基因突变与EAC有关, 其中突变最多的基因是TP53和周期蛋白依赖激酶抑制因子2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A), 分别有72%和12%的病例发生突变, 并发现在AA二核苷酸上发生A→C转位突变[53]. 基因突变的原因尚不清楚, 有假设认为与胆汁酸暴露和诱导氧化性DNA损伤有关[54-56]. 这些研究揭示了EAC和BE中普遍存在基因突变, 究竟哪些改变在BE→EAC发展中起潜在的驱动作用, 尚需要进一步研究, 以期发现BE治疗的早期靶点.

3.2 表观遗传学改变 表观遗产学改变是指非DNA序列变化介导的基因表达中稳定的、可遗传的改变, DNA甲基化是关键的表观遗传机制之一. 在许多不同的癌症类型中, 已经证明CpG岛的高甲基化会导致肿瘤抑癌基因的沉默, 而低甲基化则与癌基因表达的增加和基因组不稳定性相关[57]. 在EAC中, 多个研究表明CpG岛甲基化程度的显著变化[58,59]. 一项来自英国的回顾性队列研究, 通过甲基化、转录组和基因组测序以及临床数据的整合分析, 确定了与患者预后和潜在治疗反应相关的4个甲基化亚型, 其中亚型1的特征是DNA高甲基化, 突变负担高, 细胞周期、受体酪氨酸信号通路中基因多重突变, 在亚型1的17例BE患者中, 15例为重度异型增生或粘膜内癌; 亚型3有包括巨噬细胞、中性粒细胞、肿瘤相关纤维母细胞等免疫细胞的浸润, 癌基因MDM2的高扩增率, 与免疫治疗的耐药性和肿瘤的快速进展相关, 决定了该肿瘤类型生存期最短[60]. DNA甲基化的研究为BE诊断和治疗提供了新靶点, 更多的生物标记物将用于临床, 造福BE患者.

微小RNA(microRNA, miRNA)是一种小的非编码RNA, 参与基因转录后的表达调控[61]. 很多研究表明, miRNA在BE和EAC的发生发展中起重要作用[62-64]. 早期的一项研究, 通过miRNA测序分析, 鉴定出与BE癌变过程相关的23个miRNA, 对BE患者随访至少5年, 结果证实, 与未进展到EAC的患者相比, 进展到EAC的BE样本中, miR-192、194、196a和196b的表达显著升高[65]. 另一项包括EAC在内的食管癌的近期研究表明, miR-196b是食管癌中上调最多的miRNA之一, miR-196b可以直接靶向作用于肿瘤抑制因子EPHA7, 保留EPHA2的活性, 而EPHA2是上皮-间质转化和MAPK/ERK通路中的关键分子, 从而介导食管癌对放化疗的耐受性[66]. 以上发现证明miR-196b是食管癌治疗的一个强有力的候选分子靶点.其他研究表明, miRNA21、miRNA375等在BE和EAC的发生发展过程中也发挥重要作用[67,68].

关于BE患者是否进展为癌症的前瞻性研究很少, 一项来自西雅图的研究显示, BE非进展者的基因组通常只有小的局部缺失, 产生很少的遗传多样性, 在长时间的随访中保持相对稳定; 而BE进展者逐渐出现染色体不稳定性、基因组多样性、体细胞染色体改变的选择和灾难性的基因组加倍[69]. 基因改变和表观遗传学改变在BE向EAC进展中的具体作用机制尚不清楚, 需要进一步研究, 以期发现BE治疗的新靶点.

3.3 相关信号通路 研究表明, 多种信号通路参与BE→EAC的进展, 主要包括转化生长因子-β(TGF-β)通路[70,71]、Hedgehog(Hh)通路[72]、Notch信号通路[73]、Wnt信号通路[74]等. 较近的一项研究表明, 脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶1/氧化还原因子-1(apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox effector factor-1, APE-1/REF-1)在EAC中高表达, 在酸性胆盐诱导的BE中一过性高表达, 通过过表达和基因敲除技术证明, APE-1/REF-1可通过激活EGFR-STAT3信号轴, 在酸性胆盐诱导的BE→EAC发展中起重要作用[75]. 最新的一项研究, 通过体内/外实验表明, 在BE小鼠模型中, Notch信号通路可激活NF-κB, 调节贲门祖细胞分化; 在人类食道组织中, BE进展到EAC与杯状细胞密度降低和Notch表达水平升高有关, 阻断这一途径可能被临床用来预防BE患者向EAC进展[73]. 另有研究表明, 在EAC细胞中, 脱氧胆酸通过IL-6/STAT3通路上调KLF4和OCT4表达, 对食管干细胞起到恶性诱导作用[76]. 参与BE→EAC进展的信号通路繁多, 究竟哪条信号通路起主导作用, 能成为阻断BE进展的有效靶点, 需要更多的基础和临床研究.

4 结论

胆汁酸长期反流造成食管黏膜化学性和免疫性损伤, 鳞状上皮逐渐被化生的柱状上皮所代替, 即发生了BE, 伴有IM时进展为EAC的几率增加, 然而, 胆汁酸是如何诱导食管IM发生的, 目前研究发现与CDX2、MUC2等多个转录因子的激活有关, 但具体调控机制尚不清楚, 需

要更多的研究进行探讨. 随着全基因组测序技术的出现, 越来越多的研究表明, 在BE向EAC进展过程中发生了基因组和表观遗传学改变, 包括DNA甲基化和mi RNA等的改变, 随着研究的深入, 越来越多的生物标记物将用于临床, 成为预防和治疗BE的有用靶点.

5 参考文献

1 Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 390-405 [PMID: 28780073 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.046]

2 Nishi T, Makuuchi H, Ozawa S, Shimada H, Chino O. The Present Status and Future of Barrett's Esophageal Adenocarcinoma in Japan. *Digestion* 2019; 99: 185-190 [PMID: 30481763 DOI: 10.1159/000490508]

3 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]

4 Schneider JL, Corley DA. A review of the epidemiology of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 29-39 [PMID: 25743454 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.11.008]

5 Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-52; quiz e13 [PMID: 21376939 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.031]

6 2020年中国胃食管反流病专家共识. 中华消化杂志 2020; 40: 649-663 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558]

7 马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺. Barrett食管危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30: 605-613 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.605]

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

9 Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67: 430-440 [PMID: 28232473 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589]

10 Fock KM, Talley N, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G, Pandolfino JE, Sharma P, Ang TL, Hongo M, Wu J, Chen M, Choi MG, Law NM, Sheu BS, Zhang J, Ho KY, Sollano J, Rani AA, Kositchaiwat C, Bhatia S. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1402-1415 [PMID: 27261337 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715]

11 Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 889-903 [PMID: 28109913 DOI: 10.1016/j.gie.2017.01.007]

12 Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 559-587 [PMID: 35354777 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680]

13 Small AJ, Sutherland SE, Hightower JS, Guarner-Argente C, Furth EE, Kochman ML, Forde KA, Bewtra M, Falk GW, Ginsberg GG. Comparative risk of recurrence of dysplasia and carcinoma after endoluminal eradication therapy of high-grade dysplasia versus intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1158-66.e1-4 [PMID: 25650071 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.029]

14 Guthikonda A, Cotton CC, Madanick RD, Spacek MB, Moist SE, Ferrell K, Dellon ES, Shaheen NJ. Clinical Outcomes Following Recurrence of Intestinal Metaplasia After Successful Treatment of Barrett's Esophagus With Radiofrequency Ablation. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 87-94 [PMID: 27725648 DOI: 10.1038/ajg.2016.451]

15 Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, A Katzka D, K Wang K, G Iyer P. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1090-1106.e3 [PMID: 26902843 DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.009]

16 Sawas T, Iyer PG, Alsawas M, Cotton CC, Leggett CL, Murad MH, Wang KK, Shaheen NJ, Katzka DA. Higher Rate of Barrett's Detection in the First Year After Successful Endoscopic Therapy: Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 959-971 [PMID: 29899439 DOI: 10.1038/s41395-018-0090-z]

17 Zhang Q, Agoston AT, Pham TH, Zhang W, Zhang X, Huo X, Peng S, Bajpai M, Das K, Odze RD, Spechler SJ, Souza RF. Acidic Bile Salts Induce Epithelial to Mesenchymal Transition via VEGF Signaling in Non-Neoplastic Barrett's Cells. *Gastroenterology* 2019; 156: 130-144.e10 [PMID: 30268789 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.046]

18 Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 594-604 [PMID: 28860646 DOI: 10.1038/nrc.2017.68]

19 El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001; 54: 679-683 [PMID: 11533073 DOI: 10.1136/jcp.54.9.679]

20 Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990; 31: 1097-1104 [PMID: 2083854 DOI: 10.1136/gut.31.10.1097]

21 Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110-1113 [PMID: 1955163 DOI: 10.1136/gut.32.10.1110]

22 Xian W, Ho KY, Crum CP, McKeon F. Cellular origin of Barrett's esophagus: controversy and therapeutic implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 1424-1430 [PMID: 22537611 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.028]

23 Que J, Garman KS, Souza RF, Spechler SJ. Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2019; 157: 349-364.e1 [PMID: 31082367 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.072]

24 Zhang W, Wang DH. Origins of Metaplasia in Barrett's Esophagus: Is this an Esophageal Stem or Progenitor Cell Disease? *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2005-2012 [PMID: 29675663 DOI: 10.1007/s10620-018-5069-5]

25 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872 [PMID: 18035408 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019]

26 Jopling C, Boue S, Izpisua Belmonte JC. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 79-89 [PMID: 21252997 DOI: 10.1038/nrm3043]

27 Stairs DB, Nakagawa H, Klein-Szanto A, Mitchell SD, Silberg DG, Tobias JW, Lynch JP, Rustgi AK. Cdx1 and c-Myc foster the initiation of transdifferentiation of the normal esophageal squamous epithelium toward Barrett's esophagus. *PLoS One* 2008; 3: e3534 [PMID: 18953412 DOI: 10.1371/journal.pone.0003534]

28 Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-115 [PMID: 3349294 DOI: 10.1002/bjs.1800750208]

29 Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, Feagins LA, Lee E, Crook TW, Souza RF, Zou YS, Shay JW, Spechler SJ. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008; 21: 43-50 [PMID:

18197938 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00744.x]
30 Quante M, Bhagat G, Abrams JA, Marache F, Good P, Lee MD, Lee Y, Friedman R, Asfaha S, Dubeykovskaya Z, Mahmood U, Figueiredo JL, Kitajewski J, Shawber C, Lightdale CJ, Rustgi AK, Wang TC. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell* 2012; 21: 36-51 [PMID: 22264787 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.004]
31 Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, Kumar PA, Wei TS, Dagher R, Vincent M, Lu X, Bellizzi AM, Ho KY, Crum CP, Xian W, McKeon F. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia. *Cell* 2011; 145: 1023-1035 [PMID: 21703447 DOI: 10.1016/j.cell.2011.05.026]
32 Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Feussner H, Ireland AP, Stein HJ, Siewert RJ. Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1997; 122: 874-881 [PMID: 9369886 DOI: 10.1016/s0039-6060(97)90327-5]
33 葛坤, 王守丽, 达炜, 贾伟, 赵爱华. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱定量人胃液胆汁酸. 分析科学学报 2021; 37: 726-734 [DOI: 10.13526/j.issn.1006-6144.2021.06.002]
34 Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999; 44: 598-602 [PMID: 10205192 DOI: 10.1136/gut.44.5.598]
35 Kauer WK, Stein HJ. Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12: 39-45 [PMID: 11901931 DOI: 10.1016/s1052-3359(03)00064-4]
36 Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, Zhang X, Yu C, Hormi-Carver K, Genta RM, Spechler SJ. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009; 137: 1776-1784 [PMID: 19660463 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.055]
37 陈东风, 杨洋. 胆汁反流对食管胃黏膜屏障的损伤机制. 中华消化杂志 2016; 36: 363-365 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.06.002]
38 Huo X, Dunbar KB, Zhang X, Zhang Q, Spechler SJ, Souza RF. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G464-G478 [PMID: 31984785 DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2019]
39 李姝, 王邦茂, 张洁, 方维丽. Cdx2和MUC2在反流性食管炎、Barrett食管和食管腺癌中的表达. 中华消化内镜杂志 2006; 5: 355-357
40 蒋丽, 张桂英. CDX2、NF-κB和MUC2在Barrett食管中的表达及意义. 微创医学 2018; 13: 17-19 [DOI: 10.11864/j.issn.1673.2018.01.05]
41 Shen C, Zhang H, Wang P, Feng J, Li J, Xu Y, Zhang A, Shao S, Yu X, Yan W, Xia Y, Hu J, Fang D. Deoxycholic acid (DCA) confers an intestinal phenotype on esophageal squamous epithelium via induction of the stemness-associated reprogramming factors OCT4 and SOX2. *Cell Cycle* 2016; 15: 1439-1449 [PMID: 27096226 DOI: 10.1080/15384101.2016.1175252]
42 Huo X, Zhang HY, Zhang XI, Lynch JP, Strauch ED, Wang JY, Melton SD, Genta RM, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Acid and bile salt-induced CDX2 expression differs in esophageal squamous cells from patients with and without Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139: 194-203.e1 [PMID: 20303354 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.035]
43 惠洋洋, 朱兰平, 李变霞, 王赛宇, 杨波, 赵经文, 张玉洁, 陈鑫, 王邦茂. 杯状细胞在Barrett食管疾病进展中的作用. 中华消化杂志 2019; 11: 731-732 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.11.002]
44 Konukiewitz B, Schmitt M, Silva M, Pohl J, Lang C, Steiger K, Halfter K, Engel J, Schlitter AM, Boxberg M, Pfarr N, Wilhelm D, Foersch S, Tschurtschenthaler M, Weichert W, Jesinghaus M. Loss of CDX2 in colorectal cancer is associated with histopathologic subtypes and microsatellite instability but is prognostically inferior to hematoxylin-eosin-based morphologic parameters from the WHO classification. *Br J Cancer* 2021; 125: 1632-1646 [PMID: 34616012 DOI: 10.1038/s41416-021-01553-0]
45 Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, Wilcox-Fogel N, Forgó E, Rajendran PS, Miranda SP, Hisamori S, Hutchison J, Kalisky T, Qian D, Wolmark N, Fisher GA, van de Rijn M, Clarke MF. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 211-222 [PMID: 26789870 DOI: 10.1056/NEJMoa1506597]
46 杨振, 王树清. CDX2和S100A3在胃腺癌中的表达. 微量元素与健康研究 2020; 37: 9-10
47 Lopes N, Bergsland C, Bruun J, Bjørnslett M, Vieira AF, Mesquita P, Pinto R, Gomes R, Cavadas B, Bennett E, Pereira L, Lothe RA, Almeida R, David L. A panel of intestinal differentiation markers (CDX2, GPA33, and LI-cadherin) identifies gastric cancer patients with favourable prognosis. *Gastric Cancer* 2020; 23: 811-823 [PMID: 32215766 DOI: 10.1007/s10120-020-01064-6]
48 Elemento O. The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine. *Emerg Top Life Sci* 2020; 4: 175-177 [PMID: 32856697 DOI: 10.1042/ETLS20190197]
49 Jonaitis P, Kiudelis V, Streleckiene G, Gedgaudas R, Skieceviciene J, Kupcinskas J. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Benign and Malignant Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis* 2022; 40: 1-13 [PMID: 33647906 DOI: 10.1159/000515522]
50 Grady WM, Yu M. Molecular Evolution of Metaplasia to Adenocarcinoma in the Esophagus. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2059-2069 [PMID: 29766388 DOI: 10.1007/s10620-018-5090-8]
51 Weaver JMJ, Ross-Innes CS, Shannon N, Lynch AG, Forshew T, Barbera M, Murtaza M, Ong CJ, Lao-Sirieix P, Dunning MJ, Smith L, Smith ML, Anderson CL, Carvalho B, O'Donovan M, Underwood TJ, May AP, Grehan N, Hardwick R, Davies J, Oloumi A, Aparicio S, Caldas C, Eldridge MD, Edwards PAW, Rosenfeld N, Tavaré S, Fitzgerald RC; OCCAMS consortium. Ordering of mutations in preinvasive disease stages of esophageal carcinogenesis. *Nat Genet* 2014; 46: 837-843 [PMID: 24952744 DOI: 10.1038/ng.3013]
52 Killcoyne S, Fitzgerald RC. Evolution and progression of Barrett's oesophagus to oesophageal cancer. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 731-741 [PMID: 34545238 DOI: 10.1038/s41568-021-00400-x]
53 Dulak AM, Stojanov P, Peng S, Lawrence MS, Fox C, Stewart C, Bandla S, Imamura Y, Schumacher SE, Shefler E, McKenna A, Carter SL, Cibulskis K, Sivachenko A, Saksena G, Voet D, Ramos AH, Auclair D, Thompson K, Sougnez C, Onofrio RC, Guiducci C, Beroukhim R, Zhou Z, Lin L, Lin J, Reddy R, Chang A, Landrenau R, Pennathur A, Ogino S, Luketich JD, Golub TR, Gabriel SB, Lander ES, Beer DG, Godfrey TE, Getz G, Bass AJ. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet* 2013; 45: 478-486 [PMID: 23525077 DOI: 10.1038/ng.2591]
54 Bhardwaj V, Gokulan RC, Horvat A, Yermalitskaya L, Korolkova O, Washington KM, El-Rifai W, Dikalov SI, Zaika AI. Activation of NADPH oxidases leads to DNA damage in esophageal cells. *Sci Rep* 2017; 7: 9956 [PMID: 28855537 DOI: 10.1038/s41598-017-09620-4]
55 Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, Ramsey L, Dvorakova B, Bernstein H, Holubec H, Sampliner RE, Guy N, Condon A, Bernstein C, Green SB, Prasad A, Garewal HS. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut* 2007; 56: 763-771 [PMID: 17145738 DOI: 10.1136/gut.2006.103697]
56 Han D, Zhang C. The Oxidative Damage and Inflammation Mechanisms in GERD-Induced Barrett's Esophagus. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 885537 [PMID: 35721515 DOI: 10.3389/fcell.2022.885537]
57 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428 [PMID: 12042769 DOI:

10.1038/nrg816]
58 Krause L, Nones K, Loffler KA, Nancarrow D, Oey H, Tang YH, Wayte NJ, Patch AM, Patel K, Brosda S, Manning S, Lampe G, Clouston A, Thomas J, Stoye J, Hussey DJ, Watson DI, Lord RV, Phillips WA, Gotley D, Smithers BM, Whiteman DC, Hayward NK, Grimmond SM, Waddell N, Barbour AP. Identification of the CIMP-like subtype and aberrant methylation of members of the chromosomal segregation and spindle assembly pathways in esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2016; 37: 356-365 [PMID: 26905591 DOI: 10.1093/carcin/bgw018]
59 Yu M, Maden SK, Stachler M, Kaz AM, Ayers J, Guo Y, Carter KT, Willbanks A, Heinzerling TJ, O'Leary RM, Xu X, Bass A, Chandar AK, Chak A, Elliott R, Willis JE, Markowitz SD, Grady WM. Subtypes of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma based on genome-wide methylation analysis. *Gut* 2019; 68: 389-399 [PMID: 29884612 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314544]
60 Jammula S, Katz-Summercorn AC, Li X, Linossi C, Smyth E, Killcoyne S, Biasci D, Subash VV, Abbas S, Blasko A, Devonshire G, Grantham A, Wronowski F, O'Donovan M, Grehan N, Eldridge MD, Tavaré S; Oesophageal Cancer Clinical and Molecular Stratification (OCCAMS) consortium, Fitzgerald RC. Identification of Subtypes of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Based on DNA Methylation Profiles and Integration of Transcriptome and Genome Data. *Gastroenterology* 2020; 158: 1682-1697.e1 [PMID: 32032585 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.044]
61 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5]
62 Kailasam A, Mittal SK, Agrawal DK. Epigenetics in the Pathogenesis of Esophageal Adenocarcinoma. *Clin Transl Sci* 2015; 8: 394-402 [PMID: 25388215 DOI: 10.1111/cts.12242]
63 Slaby O, Srovnal J, Radova L, Gregar J, Juracek J, Luzna P, Svoboda M, Hajduch M, Ehrmann J. Dynamic changes in microRNA expression profiles reflect progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2015; 36: 521-527 [PMID: 25784377 DOI: 10.1093/carcin/bgv023]
64 Lü L, Liu T, Gao J, Zeng H, Chen J, Gu X, Mei Z. Aberrant methylation of microRNA-193b in human Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Mol Med Rep* 2016; 14: 283-288 [PMID: 27176876 DOI: 10.3892/mmr.2016.5225]
65 Revilla-Nuin B, Parrilla P, Lozano JJ, de Haro LF, Ortiz A, Martínez C, Munitiz V, de Angulo DR, Bermejo J, Molina J, Cayuela ML, Yélamos J. Predictive value of MicroRNAs in the progression of barrett esophagus to adenocarcinoma in a long-term follow-up study. *Ann Surg* 2013; 257: 886-893 [PMID: 23059500 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31826ddba6]
66 Tan X, Ren S, Fu MZ, Ren S, Yang C, Wu X, Chen T, Latham PS, Meltzer SJ, Fu SW. microRNA-196b promotes esophageal squamous cell carcinogenesis and chemoradioresistance by inhibiting EPHA7, thereby restoring EPHA2 activity. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 3594-3610 [PMID: 34354862]
67 Tsitskarava AZ, Zaraiskiy MI, Vasilevskiy DI, Lapshin AS, Popova VF, Smirnov AA, Lyubchenko ME. ROLE OF MICRORNA IN PREDICTING OF ADENOCARCINOMA DEVELOPMENT IN BARRETT'S ESOPHAGUS. *Vestn Khir Im I I Grek* 2016; 175: 13-14 [PMID: 30457256]
68 Clark RJ, Craig MP, Agrawal S, Kadakia M. microRNA involvement in the onset and progression of Barrett's esophagus: a systematic review. *Oncotarget* 2018; 9: 8179-8196 [PMID: 29487725 DOI: 10.18632/oncotarget.24145]
69 Li X, Galipeau PC, Paulson TG, Sanchez CA, Arnaudo J, Liu K, Sather CL, Kostadinov RL, Odze RD, Kuhner MK, Maley CC, Self SG, Vaughan TL, Blount PL, Reid BJ. Temporal and spatial evolution of somatic chromosomal alterations: a case-cohort study of Barrett's esophagus. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 114-127 [PMID: 24253313 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0289]
70 Lee SW, Lien HC, Lin CC, Wen MC, Chang CS. Low Expression of Transforming Growth Factor β in the Epithelium of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology Res* 2018; 11: 189-194 [PMID: 29915628 DOI: 10.14740/gr1009w]
71 von Rahden BH, Stein HJ, Feith M, Pühringer F, Theisen J, Siewert JR, Sarbia M. Overexpression of TGF-beta1 in esophageal (Barrett's) adenocarcinoma is associated with advanced stage of disease and poor prognosis. *Mol Carcinog* 2006; 45: 786-794 [PMID: 16921482 DOI: 10.1002/mc.20259]
72 Wang DH, Tiwari A, Kim ME, Clemons NJ, Regmi NL, Hodges WA, Berman DM, Montgomery EA, Watkins DN, Zhang X, Zhang Q, Jie C, Spechler SJ, Souza RF. Hedgehog signaling regulates FOXA2 in esophageal embryogenesis and Barrett's metaplasia. *J Clin Invest* 2014; 124: 3767-3780 [PMID: 25083987 DOI: 10.1172/JCI66603]
73 Kunze B, Wein F, Fang HY, Anand A, Baumeister T, Strangmann J, Gerland S, Ingermann J, Münch NS, Wiethaler M, Sahm V, Hidalgo-Sastre A, Lange S, Lightdale CJ, Bokhari A, Falk GW, Friedman RA, Ginsberg GG, Iyer PG, Jin Z, Nakagawa H, Shawber CJ, Nguyen T, Raab WJ, Dalerba P, Rustgi AK, Sepulveda AR, Wang KK, Schmid RM, Wang TC, Abrams JA, Quante M. Notch Signaling Mediates Differentiation in Barrett's Esophagus and Promotes Progression to Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2020; 159: 575-590 [PMID: 32325086 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.033]
74 Götzel K, Chemnitzer O, Maurer L, Dietrich A, Eichfeld U, Lyros O, Moulla Y, Niebisch S, Mehdorn M, Jansen-Winkeln B, Vieth M, Hoffmeister A, Gockel I, Thieme R. In-depth characterization of the Wnt-signaling/β-catenin pathway in an in vitro model of Barrett's sequence. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 38 [PMID: 30841855 DOI: 10.1186/s12876-019-0957-5]
75 Bhat AA, Lu H, Soutto M, Capobianco A, Rai P, Zaika A, El-Rifai W. Exposure of Barrett's and esophageal adenocarcinoma cells to bile acids activates EGFR-STAT3 signaling axis via induction of APE1. *Oncogene* 2018; 37: 6011-6024 [PMID: 29991802 DOI: 10.1038/s41388-018-0388-8]
76 Chen M, Ye A, Wei J, Wang R, Poon K. Deoxycholic Acid Upregulates the Reprogramming Factors KFL4 and OCT4 Through the IL-6/STAT3 Pathway in Esophageal Adenocarcinoma Cells. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820945302 [PMID: 32869704 DOI: 10.1177/1533033820945302]

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 2023年1月28日; 31(2): 48-55

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.48

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

文献综述 REVIEW

单细胞转录组测序技术在胃癌研究中的应用

张 鑫, 王艳春, 刘纯杰

张鑫, 王艳春, 刘纯杰, 军事医学研究院生物工程研究所 北京市 100071

张鑫, 解放军总医院医疗保障中心药剂科 北京市 100853

张鑫, 副主任药师, 主要从事幽门螺杆菌感染相关胃癌肿瘤微环境与免疫治疗研究.

基金项目: “艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题, No. 2018ZX10101003-005-005.

作者贡献分布: 本文综述由张鑫完成; 刘纯杰、王艳春审校.

通讯作者: 刘纯杰, 博士, 研究员, 100071, 北京市丰台区东大街20号, 军事科学院军事医学研究院生物工程研究所. liucj317@163.com

收稿日期: 2022-11-04
修回日期: 2022-11-30
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-28

Application of single-cell transcriptome sequencing in gastric cancer

Xin Zhang, Yan-Chun Wang, Chun-Jie Liu

Xin Zhang, Yan-Chun Wang, Chun-Jie Liu, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Xin Zhang, Department of Pharmacy, Medical Supplies Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Supported by: National Science and Technology Major Project for Prevention and Treatment of Infectious Diseases, No. 2018ZX10101003-005-005.

Corresponding author: Chun-Jie Liu, PhD, Professor, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, No. 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. liucj317@163.com

Received: 2022-11-04
Revised: 2022-11-30
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-28

Abstract

Gastric cancer (GC) is the fifth most common cancer worldwide and the third leading cause of cancer death. With the development of single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq) technology, the research on GC has gradually developed from the histopathological level to the transcriptional level. In this paper, we discuss the principle of scRNA-seq technology and its application in GC research, including the transcriptional characteristics and origin of GC precancerous lesions, intratumor heterogeneity of primary tumors, tumor microenvironment, and metastatic dissemination.

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

Key Words: Gastric cancer; Single-cell transcriptome sequencing; Precancerous lesions; Tumor heterogeneity; Tumor microenvironment; Tumor metastasis

Citation: Zhang X, Wang YC, Liu CJ. Application of single-cell transcriptome sequencing in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(2): 48-55
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/48.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.48

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)发病率居全球常见癌症第五位, 死亡率居第三位. 随着单细胞RNA测序(single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq)技术的发展, 人们对GC的研究已经开始逐渐从组织病理学水平发展到单细胞转录水平. 本文对scRNA-seq技术原理及其在GC研究中的应用, 包括其在揭示GC癌前病变的转录特征与起源、原发性肿瘤的瘤内异质性、肿瘤微环境和转移性播散等方面的应用进行了综述.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 单细胞转录组测序; 癌前病变; 肿瘤异质性; 肿瘤微环境; 肿瘤转移

核心提要: 单细胞转录组测序技术已成功应用于研究胃癌的癌前病变、肿瘤异质性、肿瘤微环境和转移性播散等方面, 我们对已发表的研究进行了全面的分析, 总结这一技术在胃癌研究中的优势, 以评估我们已经取得的进展和未来的方向.

文献来源: 张鑫, 王艳春, 刘纯杰. 单细胞转录组测序技术在胃癌研究中的应用. 世界华人消化杂志 2023; 31(2): 48-55
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/48.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.48

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)发病率居全球癌症第五位, 死亡率居第三位[1]. GC的病例分型方法有很多, 最常用的是Laurén分型和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分型. Laurén分型根据腺细胞的形态、分化和内聚性将GCs分为肠型、弥漫型和混合型[2]. 肠型GC发生前, 胃黏膜发生一系列变化, 称为Correa级联反应, 先后通过炎症、化生、异型增生, 最终进展为腺癌[3]. 弥漫性GC通常表现出低分化状态, 缺乏细胞间黏附, 呈现弥漫性侵袭性生长模式. WHO基于组织病理学特征将GC分为腺癌、壁细胞癌、乳头状癌、管状癌、黏液腺癌、印戒细胞癌和低黏附性癌等[4]. 尽管这些分类方法简单明了, 但过度依赖主观辨别, 并且忽视了复杂的背景因素, 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)和EB病毒(epstein-Barr virus, EBV)感染[5]. 虽然对胃癌研究进展迅速, 但在单细胞转录水平的研究还很有限.

单细胞RNA测序(single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq)是在单细胞水平对转录组进行扩增与测序, 通常对分离的单细胞直接裂解进行cDNA反转录和扩增, 而后对cDNA扩增产物进行建库测序. 该方法于2009年[6]首次用于哺乳动物细胞的测序与分析, 并在其后的十几年中取得了快速发展. 最初的研究该方法仅限于一次对少数细胞进行测序, 但随着高通量系统的开发, 包括纳米孔[7,8]、微滴[9,10]和微流体平台[11]的开发, 使得它可以对数千个细胞进行并行测序, 同时降低了成本. 独特分子标识符(unique molecular identifiers, UMI)的使用[12], 极大地提高了scRNA-seq的数据质量和可重复性[13]. 目前, 10×Genomics微滴系统已成为高通量scRNA-seq最广泛使用的平台, 能够在单个实验中分析多达10000个细胞[10], 已经广泛应用于癌症研究.

scRNA-seq需要将活细胞悬浮液作为输入材料, 在组织活细胞悬液制备过程中, 每种组织类型(如乳腺、胰腺、肝脏、胃)需要不同的分离方案. 全血、培养细胞及流式分选细胞均可用于scRNA-seq, 不需要进行解离, 但需要有足够的细胞数. 10×Genomics技术适用于直径小于40 μm-50 μm的活细胞, 如细胞直径超出此范围, 需采用其他方法进行测序, 例如Smart-seq2. 10×Genomics批量单细胞测序只有3'端约98 bp, 平均15 M-30 M数据量, 一般每个细胞检出约3000个基因, 并不能做到全长测[15].

迄今为止, 利用scRNA-seq技术开展的胃癌研究可大致分为四个主要领域: (1)癌前病变的转录特征与来源; (2)原发性肿瘤的瘤内异质性(intratumor heterogeneity, ITH); (3)肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME); (4)转移性播散. 在这些研究中, scRNA-seq方法通常用于分析癌前病变的来源和转录特征, TME中的细胞类型和细胞状态, 以及肿瘤细胞的亚型等. 分析TME中的细胞状态可以揭示不同的基质细胞和免疫细胞类型是如何被重新编程的, 反映出可能促进或抑制肿瘤生长的不同生物学功能. 同样, scRNA-seq方法可以通过分析增殖、干细胞、缺氧、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、代谢和其他肿瘤标志的基因特征, 深入了解肿瘤细胞的表型多样性. scRNA-seq相对于批量RNA-seq的优势在于能够进行细胞类型特异性差异表达分析, 以确定TME中的细胞类型是否在治疗或进展等条件下表达不同的基因. 下面就scRNA-seq技术在GC研究中上述四个方面的应用研究进展进行综述.

1 癌前病变的转录特征与来源

认识癌前病变的特征与来源, 对于阐明肿瘤发病机制, 阻断肿瘤发生, 治愈疾病具有重要意义. 慢性*H. pylori*感染和自身免疫性胃炎患者均容易发生胃萎缩和化生, 能够显著增加患胃腺癌的风险[15,16]. 它们引起胃癌发生与一些对最终恶性转化至关重要的癌前事件密切相关: 壁细胞丢失(萎缩)、黏液颈部细胞增生、解痉肽表达化生(spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia, SPEM)和肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)[3,17]. SPEM的细胞和分子生物学特性受到了人们特别的关注, 它被认为是肠化生、异型增生和腺癌的潜在细胞来源[18,19]. 而慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)和IM是肠型GC的主要癌前病变[20]. 细胞类型的转换在从癌前病变到癌变的级联反应中起着关键作用. SPEM可由成熟的主细胞产生, 这些主细胞进行细胞重编程(也被称为“回生”), 涉及细胞结构降解、祖细胞相关基因激活和重新进入细胞周期[21]. 在慢性炎症过程中, 颈黏膜细胞也可能表现出可塑性, 并发生SPEM病变. CAG表现为壁细胞和产

生胃蛋白酶原主细胞的丧失, 而IM表现为肠道特异性细胞类型的出现, 包括杯状细胞和肠细胞[22-24].

Bockerstett等[25]用小鼠模型, 应用scRNA-seq技术对SPEM转录特征和细胞来源进行了研究. 他们建立了胃黏膜慢性炎症损伤和急性药物损伤小鼠模型. 研究确定了主要的小鼠胃组织细胞谱系以及SPEM和增生性/肥大性粘液颈部细胞, 证实了健康胃组织中不存在SPEM细胞. 同时研究还认为SPEM应该包括不表达成熟主细胞转录本(如Gif)的三叶形因子2(trefoil factor 2, *TFF2*)$^+$粘蛋白6(mucin 6, *MUC6*)$^+$细胞, 且不论是药物, 还是慢性炎症介导的壁细胞缺失, 所诱导的SPEM转录程序几乎是相同的, 与病因无关; 但慢性炎症环境中的SPEM细胞还表达一些独特的与免疫调节相关的转录本. Bockerstett等[26]还建立了*H. pylori*感染的B6小鼠模型, 并进行了scRNA-seq分析. 经转录组和免疫荧光分析表明, 胃动蛋白-3(gastrokine 3, *GKN3*)在健康小鼠胃组织中表达缺失, 而在自身免疫性胃炎和*H. pylori*感染性胃组织中的SPEM细胞中有特异性表达. 人胃组织样本的免疫荧光染色与小鼠结果一致, *GKN3*在健康人胃体中未检测到, 但在慢性萎缩性胃炎期间的胃体组织中能够诱导表达. 在炎症过程中, 颈黏膜细胞和主细胞均能够转变为缺乏SPEM或肠道细胞相关转录本的黏液表型, 这表明这些细胞尚未形成SPEM, 处于“前SPEM”细胞类型, 拟时间轨迹分析确定这两种细胞类型可能参与了表达特异分子Gkn3的SPEM细胞形成. 这一研究扩大了对炎症诱导的SPEM起源的理解.

还有研究者应用scRNA-seq技术对人胃组织进行癌前病变分析. Zhang等[27]的研究数据显示, 与正常胃组织相比, 在癌组织和慢性胃炎黏膜组织样本中很少检测到表达氢/钾离子交换ATP酶α肽(ATPase H^+/K^+ transporting subunit alpha, *ATP4A*)和氢/钾离子交换ATP酶β肽(ATPase H^+/K^+ transporting subunit beta, *ATP4B*)的壁细胞, 表明胃壁细胞缺失. 拟时间轨迹轴和特定代表基因的拟时间表达动力学分析表明, 主细胞可以呈现一种转分化为黏膜颈部细胞, 然后转化为SPEM的细胞分化路径, 为胃主细胞向*MUC6*$^+$*TFF2*$^+$特征的SPEM转变提供了分子证据. 另有一项研究[28]对人胃癌前病变和早期胃癌的单细胞转录图谱进行了详细分析. 研究综合对各类细胞在癌前和早癌中转录特征的分析表明: (1)腺体黏液细胞在化生过程中倾向于获得肠干细胞样表型; (2)Hes家族BHLH转录因子6可用于标记前杯状细胞簇, 帮助鉴定早期化生; (3) 嗅觉受体家族51亚家族E成员1是早期恶性肿瘤中独特内分泌细胞的标记; (4)激肽释放酶10基因可以作为癌细胞特异性分子标记物, 能够在临床实践中准确识别早期GC. Kumar等[29]建构的包含20万个细胞的GC单细胞图谱发现了一种新型和罕见的细胞型(STF4). 该型细胞表达与内皮细胞(质膜囊泡相关蛋白)和成纤维细胞(G蛋白信号调节器5)相关的标记物, 可能正在经历内皮间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT), 这是内皮细胞获得间质或肌成纤维细胞表型的过程. EndoMT与TME可塑性、抗肿瘤治疗耐药以及转化生长因子-β和骨成形蛋白信号转导有关. KLF转录因子2(KLF transcription factor 2, *KLF2*)是一种可以调节浆细胞归巢的基因, 研究发现*KLF2*基因高表达的上皮细胞可能与弥漫型GC中的浆细胞募集有关.

综上所述, 胃上皮细胞中的主细胞、颈黏膜细胞、内皮细胞等均可能在外部刺激下发生转录特征改变进而发展成为癌细胞, 利用scRNA-seq技术鉴定和验证这些改变, 可能有助于发现GC的起源, 进而为临床上预防GC发生和进展提供一些有效的参考资料, 减少恶性GC的发生.

2 原发性胃腺癌转录异质性

肿瘤异质性与肿瘤的发生、发展和复发密切相关; 它是肿瘤生物学行为的一个基本特征, 不同的发病过程、自然进化和干预反应可能产生新的分子表型. 分子表型可以揭示与临床特征、治疗反应、肿瘤耐药性和预后相关的广泛个体差异[30]. 肿瘤驱动基因和靶向这些基因的药物的发现为攻克肿瘤提供了可能性, 但是异质性的存在使得肿瘤治疗具有挑战性. 因此, 准确理解肿瘤异质性, 制定合理的肿瘤治疗方案成为精准医学的重点.

scRNA-seq技术的发展为揭示单个细胞的转录特征提供了一种有效的手段, 并为探索肿瘤内异质性开辟了一种新方法[31]. 肿瘤内异质性是指在第一次细胞恶性转化后, 每个子代都可能获得新的基因突变和分子表型, 因此肿瘤是不同克隆肿瘤细胞的混合物[30]. 胃腺癌(gastric adenocarcinoma, GA)是一种异质性恶性疾病的原型, 具有多种亚型和临床表现[10]. 单纯依赖组织病理学的诊断分类方法已经无法满足临床需求, 在分子水平上分析肿瘤行为对于分析GA异质性越来越重要. 癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)[32]基因分型提出了一种新的分子分类, 将GA分为四个亚型: EBV阳性型肿瘤、微卫星不稳定型肿瘤、基因组稳定型肿瘤和染色体不稳定型肿瘤. 这项研究分析整合了大量数据, 系统地揭示了四种亚型的分子特征, 并首次揭示了EBV感染是GA分类的一个重要因素, 但模糊了不同细胞亚群的分子特征.

Zhang等[27]的研究揭示了肿瘤内部和肿瘤之间分化程度的高度多样性, 并确定了具有不同表达谱的五个GA细胞亚组. 细胞分化程度与GA预后相关, 低分化

程度可预测GA预后不良. 五个GA细胞亚组中三个亚组表现出不同的分化程度, 这与Laurén分型的组织病理学特征非常吻合. 另外两个亚组显示出独特的转录特征: 一个是表达主细胞标记物(例如胃脂肪酶F和胃蛋白酶原C)和环指蛋白43的亚组, 与胃底腺型GA一致. 另一个亚组是EBV感染亚组, 它们特异性表达免疫相关标记基因淋巴细胞抗原-6(lymphocyte antigen 6, *Ly6*)家族成员(如*LY6K*)和主要组织相容性复合物II类(major histocompatibility complex-Ⅱ, *MHC-Ⅱ*)基因(*HLA-DPA1*和*HLA-DPB1*). Kim等[33]的研究也发现肠型和弥漫型癌细胞具有不同的化生细胞谱系: 肠型癌细胞沿着肠化生谱系分化, 而弥漫型癌细胞类似于新生途径; 研究还发现了一种独特的癌细胞群, 即上皮-肌成纤维细胞转变(epithelial-myofibroblast transition, EmyoT)型, 其特征是正常上皮细胞在癌变过程中转分化为肌成纤维细胞, 并与不良的临床预后相关. Sathe等[34]的研究结果显示肿瘤上皮细胞有拷贝数改变, 并定义了GC1和GC2两种上皮细胞, 分别代表肿瘤特异性上皮细胞和化生类细胞. GC1型细胞的EMT和Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源性信号通路明显上调. GC2型细胞显著增加了胃癌标记基因角蛋白7和角蛋白17、SRY-Box转录因子4和Hes家族BHLH转录因子1的表达, 这些基因与化生发病机制有关[28]. 与正常细胞相比, GC1和GC2均具有包括Myc、DNA修复和Notch信号通路的上调.

Xiang等[35]也通过scRNA-seq探讨了GC细胞分化方面的异质性. 研究通过细胞分化轨迹分析确定了三个具有不同分化状态的亚群, 基于GC分化相关基因 (GC Differentiation-related Genes, GDRG)的分子分型, 成功地预测了患者的总生存率(overall survival, OS)、临床病理特征、免疫浸润状态和免疫检查点基因表达. 亚型Ⅰ的OS最好, 亚型Ⅱ的OS次之, 亚型Ⅲ的OS最差. 亚型Ⅰ含有更多记忆激活的$CD4^+$T细胞、M0巨噬细胞和激活的NK细胞, 这些特征与更好的OS相关; 亚型Ⅱ/Ⅲ有更多的记忆静息$CD4^+$T细胞、静息肥大细胞和幼稚B细胞, 这些细胞的较高浸润密度与较差的OS相关. 研究通过多变量Cox回归分析和方差分析生成八个GDRG相关的预测信号, 结合风险评分(risk scoring, RS)和临床病理特征预测3年和5年的OS, 并通过GDRG的RS特征与预后临床病理特征相结合, 构建了临床病理-基因组列线图, 该列线图具有很强的预测性能和较高的准确性. 这项研究强调了GC细胞分化对预测患者临床结果和潜在免疫治疗反应的意义.

scRNA-seq技术在研究肿瘤异质性方面具有独特的优势, 但还缺乏统一的可用于临床分型标准. 相信随着该技术的不断成熟和测序数据量的不断增加, 准确定义肿瘤的异质性将进一步推进GC的精准治疗.

3 胃癌肿瘤微环境

TME是一种包含多种细胞类型的细胞环境, 如成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞. TME的细胞特征在肿瘤增殖和转移中起着重要作用. TME影响肿瘤细胞存活以及对免疫检查点阻断等治疗的反应, 它的主要组成部分是免疫细胞的多样化和失调的细胞状态[36]. 虽然阻断免疫检查点蛋白(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4)和程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)的抗体已被批准用于治疗多种癌症[37], 但部分癌症患者从这些治疗中获益甚微. 导致这种抗体治疗研究的局限性的主要原因是无法描述单个细胞对检查点抑制剂的反应能力. 因此, 以scRNA-seq为基础的TME分析为肿瘤细胞在其起源组织内的生长、免疫浸润和细胞间相互作用提供了更为精确的细胞图像特征.

3.1 免疫细胞 GC-TME中的免疫细胞主要包括T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)等. 耗竭的T细胞(exhausted T cells, TEx)和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)富集是GC免疫抑制的重要特征. Sathe等[34]的研究发现与正常组织相比, TEx表达多个免疫检查点[细胞程序性死亡蛋白1(programmed cell death 1, PDCD1)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)、CD96、甲型肝炎病毒细胞受体2(hepatitis A virus cellular receptor 2, HAVCR2)、淋巴细胞活化基因3、CTLA4、V-set免疫调节受体]蛋白, 这些检查点的表达水平是免疫抑制程度的一个指标. 研究还发现胃TME中Treg显著富集, 也提示了一种重要的免疫抑制模式. Li等[38]也发现Tregs细胞在胃肿瘤组织中显著富集, 免疫抑制相关基因的表达增加(例如排卵蛋白、半乳糖凝集素1、双特异性磷酸酶4和白细胞介素2受体α); 还观察到一个特殊的耗竭$CD8^+$T细胞簇, 他的特点是耗竭标记物*PDCD1*、*CTLA4*、*HAVCR2*、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte-activation gene 3, *LAG-3*)和*TIGIT*表达水平低, 这可能是胃癌患者免疫治疗获益有限的分子水平证据. Sun[39]发现白介素17(interleukin 17, IL-17)$^+CD8^+$ T细胞可能通过细胞因子IL17、IL22和IL26促进肿瘤生长; 这类细胞可能起源于组织驻留记忆T细胞, 并分化为耗竭状态, 可能是T细胞溶解耗竭路径之外的替代耗竭路径.

Fu等[40]研究发现与正常样本相比, 干扰素调节因子8(interferon regulatory factor 8, IRF8)在耗竭的$CD8^+$T细胞中下调. IRF8的下调与短期OS相关, 在免疫系统细胞中起负调节作用. GC患者外周血中分离的Treg的赖氨酸去甲基酶5D (lysine demethylase 5D, *KDM5D*)和肾上

腺素受体β2(adrenoceptor beta 2, *ADRB2*)表达上调, 并且*KDM5D*和*ADRB2*的高表达与GC不良预后相关, 表明*KDM5D*和*ADRB2*可以作为循环血液中的非侵入性标记物来监测GC患者的预后. 转录因子免疫球蛋白κJ区的重组信号结合蛋白(recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region, RBPJ)在肿瘤浸润性Treg中过度表达, RBPJ可能主要通过调节DNA修复、转移和缺氧来抑制癌症进展. B细胞通过产生γ干扰素、C-C基趋化因子配体3(C-C motif chemokine ligand 3, CCL3)、IL-8等细胞因子发挥免疫调节功能. 研究还发现NK细胞、DC细胞和巨噬细胞在启动抗肿瘤T细胞免疫中起着关键作用, 是新型胃癌免疫治疗干预的重要靶点.

B细胞在TME中的作用也逐渐被认识, 他们的表型和功能可能与患者对免疫治疗的相应有关. Jia等[41]的TME研究发现GC组织包含大量的黏膜相关淋巴样组织(mucosal associated lymphoid tissue, MALT)-B细胞, 这些组织具有成熟的三级淋巴结构(mature tertiary lymphatic structures, mTLSs), 而外周血样本中几乎没有MALT-B细胞. MALT-B细胞是一类IgA^+浆细胞, 呈现补体激活通路相关基因的高表达. 另外, 自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞也主要存在于伴有mTLSs的GC组织中. 与正常TLSs相比, mTLSs组织中可以富集更多类型的免疫细胞, 且mTLSs组织密度高于正常TLSs组织. 该研究为有TLS的GC-TME中免疫细胞和肿瘤细胞的特点提供了新的见解, 并强调了IgA介导的体液免疫在伴有TLS的GC患者中的潜在重要性.

通常认为巨噬细胞表型可以表现为M1或M2, 分别具有抗肿瘤和促肿瘤功能, 但GC-TME巨噬细胞在转录上是异质的, 并不符合二元M1/M2模式. Sathe等[34]的研究显示巨噬细胞的异质性与热休克蛋白家族基因、凝血酶敏感蛋白1、趋化因子(包括CCL20、CCL18、CCL3、基质金属蛋白酶基因、补体家族和细胞周期调节基因)的表达差异有关. Zhang等[28]的研究发现巨噬细胞可能是IL-1B和前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)的主要来源, 前者的基因型具有更大的GC风险[42], 而PTGS2在通过激活NK-κB介导炎症过程中起着关键作用[43], 表明炎症微环境中的巨噬细胞在促进胃肿瘤发生中起着关键作用. Li等[38]定义了一种可能由单核细胞衍生而来肿瘤相关巨噬细胞亚群, 这一亚群显示出高活性的血管生成、刺猬信号传导、上皮间充质转化、NF-κB通路和IL10信号传导, 表明它在癌症免疫和进展的重塑中具有重要作用.

上述GC-TME研究主要集中在对肿瘤组织和正常组织或外周血细胞所做的静态差异表达分析, Yin等[44]利用单细胞测序分析生成了多个所处疾病不同阶段TME细胞的动态转录组图. 该研究包含三例非萎缩性胃炎(non-atrophic gastritis, NAG), 3例CAG, 6例IM和3例GC样本, 对除上皮细胞外的T细胞、B细胞、巨噬细胞、肥大细胞、成纤维细胞、内皮细胞和周细胞进行了各阶段的差异基因分析. 在NAG-CAG-IM-GC变化过程中, 巨噬细胞参与趋化、抗原呈递和凋亡调节, 并在TME中重构, 参与氧化磷酸化和ATP生成, 以促进GC进展. 在正常、癌前期和癌症阶段, 部分$CD8^+$T细胞被耗竭和处于免疫抑制状态, 而另一部分主导免疫反应的激活, 以抵抗肿瘤细胞. Treg和NKT细胞主要存在于肿瘤组织中. B细胞在炎症期积极参与免疫应答, 但在癌症阶段失去功能, 有诱导凋亡的倾向.

3.2 肿瘤相关成纤维细胞 除免疫细胞外, 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)也是TME的重要成分, 是肿瘤治疗的潜在靶点, 通过调节细胞外基质成分影响肿瘤的生长、迁移和侵袭. Li等[45]对GC中CAF亚群的分类、功能、激活阶段和空间分布进行了较全面的分析. 研究通过对8对GC和邻近粘膜样本进行单细胞RNA测序, 分析CAF亚群的特征和受CAF亚群调控的TME组分之间的动态变化. 研究结果显示CAFs表现为肿瘤内异质性, 四个CAF子集中的两个CAF亚组, 即炎症性CAFs(inflammatory CAFs, iCAFs)和细胞外基质CAFs(extracellular matrix CAFs, eCAFs), 在GC-TME中与邻近的免疫细胞亚组相互作用. iCAFs通过分泌IL-6和C-X-C基序趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL12)与T细胞相互作用, 而eCAFs通过表达骨膜蛋白与M2巨噬细胞相关联. eCAFs作为一种侵袭性CAF细胞亚类, 降低了胃癌患者的总生存时间. 这一研究表明, iCAFs和eCAFs不仅具有增强的侵袭活性, 还能动员周围免疫细胞构建有利于肿瘤的微环境. 因此, 抑制它们的激活是一种很有前途的治疗GC的策略. Kumar等[29]的研究发现以抑制素βA和成纤维细胞活化蛋白α基因共表达升高为标志的CAFs亚群在肿瘤进展过程中数量不断增加, 可作为不良临床预后的预测因素.

3.3 化疗对GC-TME的影响 scRNA-seq除了常用于研究GC-TME的静态单细胞表达图谱和疾病变化过程的动态单细胞图谱外, 还可以用于研究化疗前后TME的变化. 化疗在进展期胃癌的一线治疗中普遍采用, 但不同患者对化疗的反应各不相同. 为了进一步研究标准化疗方案(氟嘧啶+铂制剂)对TME的影响, Kim等[46]对来自治疗前和治疗后成对的人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阳性和HER2阴性胃癌患者样本进行了全外显子组测序、全转录组测序和单细胞转录组测序, 定义了含铂类药物的化疗方案治疗后TME相关的特征. 化疗期间的TME重塑, 包括NK细胞招

募、肿瘤相关巨噬细胞减少、M1巨噬细胞复极化和效应T细胞浸润增加. 在化疗无应答者中可以观察到细胞程序性死亡-配体1的表达或调节降低或者缺失, 且患者在治疗中出现Wnt信号通路增强、B细胞浸润增加、表达LAG-3的T细胞数量增多以及树突状细胞外流, 而在早期的治疗取样中各组没有观察到显著的基因组变化. 该研究提供了一份使用标准细胞毒性药物化疗方案引起的TME变化图谱, 但缺乏功能验证, 也没有解释为什么尽管基线TME和基因组组成相似, 但一些患者未能良好地重构他们的TME, 从而导致化疗无应答.

肿瘤微环境是一种非常复杂且动态的生态系统, 是肿瘤赖以生存的“土壤”. 随着免疫检查点抑制剂类药物的大量上市, 肿瘤的治疗已经进入免疫治疗时代. 但是由于缺乏准确的预测肿瘤免疫反应的标志物, 临床患者获益不同, scRNA-seq技术作为研究TME的强大工具, 势必在预测肿瘤免疫治疗反应的标志方面, 为GC免疫疗法的精准治疗发挥重要作用.

4 GC转移性播散

GC如果在早期获得诊断, 可进行手术切除并能够获得良好的治疗效果, 但很多患者通常在晚期才能得到确诊, 且对治疗有明显的耐药性[47]. 转移的常见部位是腹膜腔, 形成腹膜转移癌(peritoneal carcinomatosis, PC); 晚期GC患者对改善性治疗干预的需求很高[48,49]. 腹腔转移的GC患者的临床症状严重, 总生存期不足6 mo. 在临床上, 因为患者没有常规分层, 治疗主要依靠经验, 合理规范的治疗方法非常有限.

Wang等[50]对15例GA患者的PC进行了单细胞转录组分析, 深入研究了恶性PC细胞的ITH, 并确定了与患者生存率的显著相关性. 该研究使用晚期GA患者收集的冷冻保存PC细胞进行scRNA-seq, 结果发现17q拷贝数的增加几乎只限于胃黏膜细胞, 并且与较差的存活率相关. 根据肿瘤细胞谱系组成将PC样本分为两个主要亚型: 胃优势型(主要是胃细胞系)和胃肠混合型(混合胃和结肠样细胞), PC的来源细胞分类与患者生存期密切相关: 所有6例胃肠混合型患者均为长期存活者, 而8例胃优势型患者中有6例为短期存活者. 这些结果表明, PC肿瘤细胞的转录组学特征可以预测患者的生存率, 且独立于组织病理学特征. 胃肠混合型肿瘤在免疫学上更为活跃, 例如防御素、IL-7信号传导, 补体级联、IL6/JAK/STAT3信号和干扰素α/γ相关信号通路得到富集. 胃肠混合型肿瘤有更好的临床结果可能部分原因是对肿瘤具有更积极有效的免疫反应, 包括较高水平的B细胞和M1极化[51,52], 较低水平的成纤维细胞和M2样巨噬细胞, 以及较高的溶细胞活性. 胃优势型肿瘤细胞中显著富集并与较短生存期相关的信号通路包括细胞周期、DNA修复、PI3K/AKT/mTOR、mTORC1、Wnt、NF-κB和代谢重编程, 这些主要是致癌的. 研究还建立了一个独立于临床变量, 并在多个大规模GA队列中推导和验证的12个基因的预后特征, 它们对GA癌变和进展至关重要, 并可用于患者分层.

晚期GC患者由于无法进行手术切除, 不易获得胃组织进行研究分析, 但针对外周血液或腹水等比较容易获得的体液组织进行scRNA-seq, 可能会对患者疾病进展的动态检测和疗效分析有一定助益.

5 结论

scRNA-seq是一项很有前途的新技术, 可提供单个细胞的转录组分析, 是一种探索胃癌及其肿瘤环境内在复杂性的强大工具. 然而, 作为一项新近发展起来的技术, scRNA-seq仍然存在一些局限性: (1)细胞完整性和细胞活力对随后的单细胞分析都是必要的, 因此不能应用于保存或处理不佳的临床标本的分析; (2)考虑到细胞捕获技术和产量的限制, 单细胞技术通常只对肿瘤组织或正常组织的部分采样进行分析, 被测序的细胞在多大程度上代表了整个肿瘤微环境中的细胞还不清楚; (3)单细胞测序成本相对较高, 限制了对大队列肿瘤样本开展研究. 迄今为止, 大多数单细胞研究仅包括少数患者, 影响对肿瘤临床特征和结果的准确描述; (4)研究结果大多缺乏生物学验证, 包括细胞生物学分析和动物模型的体内分析.

目前单细胞技术在胃癌中的研究多数用于基础研究, 其潜在的临床应用, 包括疾病的早期检测、准确诊断、风险分层、动态监测、疗效分析和预后评估尚未实现. 因此, 制定标准化的单细胞临床样品处理、降低分析成本、简化后续数据分析和结果的可视化方法, 向临床医生和患者解释分析结果, 为临床决策提供有价值的信息等, 是单细胞技术趋于完善和走向临床应用需要解决的问题. 此外, 整合scRNA-seq与空间单细胞测序、单细胞蛋白质组学和单细胞表观基因组学也是未来的研究方向.

6 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]

2 Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675 DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31]

3 Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9 [PMID: 22188910 DOI: 10.1111/j.1751-

2980.2011.00550.x]
4 Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182-188 [PMID: 31433515 DOI: 10.1111/his.13975]
5 Liang Q, Yao X, Tang S, Zhang J, Yau TO, Li X, Tang CM, Kang W, Lung RW, Li JW, Chan TF, Xing R, Lu Y, Lo KW, Wong N, To KF, Yu C, Chan FK, Sung JJ, Yu J. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* 2014; 147: 1350-62.e4 [PMID: 25173755 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.036]
6 Tang F, Barbacioru C, Wang Y, Nordman E, Lee C, Xu N, Wang X, Bodeau J, Tuch BB, Siddiqui A, Lao K, Surani MA. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Nat Methods* 2009; 6: 377-382 [PMID: 19349980 DOI: 10.1038/nmeth.1315]
7 Fan HC, Fu GK, Fodor SP. Expression profiling. Combinatorial labeling of single cells for gene expression cytometry. *Science* 2015; 347: 1258367 [PMID: 25657253 DOI: 10.1126/science.1258367]
8 Gierahn TM, Wadsworth MH 2nd, Hughes TK, Bryson BD, Butler A, Satija R, Fortune S, Love JC, Shalek AK. Seq-Well: portable, low-cost RNA sequencing of single cells at high throughput. *Nat Methods* 2017; 14: 395-398 [PMID: 28192419 DOI: 10.1038/nmeth.4179]
9 Lan F, Demaree B, Ahmed N, Abate AR. Single-cell genome sequencing at ultra-high-throughput with microfluidic droplet barcoding. *Nat Biotechnol* 2017; 35: 640-646 [PMID: 28553940 DOI: 10.1038/nbt.3880]
10 Macosko EZ, Basu A, Satija R, Nemesh J, Shekhar K, Goldman M, Tirosh I, Bialas AR, Kamitaki N, Martersteck EM, Trombetta JJ, Weitz DA, Sanes JR, Shalek AK, Regev A, McCarroll SA. Highly Parallel Genome-wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets. *Cell* 2015; 161: 1202-1214 [PMID: 26000488 DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.002]
11 Wang J, Fan HC, Behr B, Quake SR. Genome-wide single-cell analysis of recombination activity and de novo mutation rates in human sperm. *Cell* 2012; 150: 402-412 [PMID: 22817899 DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.030]
12 Islam S, Zeisel A, Joost S, La Manno G, Zajac P, Kasper M, Lönnerberg P, Linnarsson S. Quantitative single-cell RNA-seq with unique molecular identifiers. *Nat Methods* 2014; 11: 163-166 [PMID: 24363023 DOI: 10.1038/nmeth.2772]
13 Gawad C, Koh W, Quake SR. Dissecting the clonal origins of childhood acute lymphoblastic leukemia by single-cell genomics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 17947-17952 [PMID: 25425670 DOI: 10.1073/pnas.1420822111]
14 Lim B, Lin Y, Navin N. Advancing Cancer Research and Medicine with Single-Cell Genomics. *Cancer Cell* 2020; 37: 456-470 [PMID: 32289270 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.008]
15 Jeong S, Choi E, Petersen CP, Roland JT, Federico A, Ippolito R, D'Armiento FP, Nardone G, Nagano O, Saya H, Romano M, Goldenring JR. Distinct metaplastic and inflammatory phenotypes in autoimmune and adenocarcinoma-associated chronic atrophic gastritis. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 37-44 [PMID: 28405320 DOI: 10.1177/2050640616644142]
16 Butcher LD, den Hartog G, Ernst PB, Crowe SE. Oxidative Stress Resulting From Helicobacter pylori Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 316-322 [PMID: 28462373 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.002]
17 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]
18 Lennerz JK, Kim SH, Oates EL, Huh WJ, Doherty JM, Tian X, Bredemeyer AJ, Goldenring JR, Lauwers GY, Shin YK, Mills JC. The transcription factor MIST1 is a novel human gastric chief cell marker whose expression is lost in metaplasia, dysplasia, and carcinoma. *Am J Pathol* 2010; 177: 1514-1533 [PMID: 20709804 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100328]
19 Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer* 2009; 12: 189-197 [PMID: 20047123 DOI: 10.1007/s10120-009-0527-6]
20 Tan P, Yeoh KG. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1153-1162.e3 [PMID: 26073375 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.059]
21 Willet SG, Lewis MA, Miao ZF, Liu D, Radyk MD, Cunningham RL, Burclaff J, Sibbel G, Lo HG, Blanc V, Davidson NO, Wang ZN, Mills JC. Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenosis. *EMBO J* 2018; 37 [PMID: 29467218 DOI: 10.15252/embj.201798311]
22 Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-69 [PMID: 17200707 DOI: 10.1172/JCI30111]
23 Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Osawa H, Hakamata Y, Takeuchi T, Sugano K. Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice. *Gut* 2004; 53: 1416-1423 [PMID: 15361487 DOI: 10.1136/gut.2003.032482]
24 Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]
25 Bockerstett KA, Lewis SA, Wolf KJ, Noto CN, Jackson NM, Ford EL, Ahn TH, DiPaolo RJ. Single-cell transcriptional analyses of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia arising from acute drug injury and chronic inflammation in the stomach. *Gut* 2020; 69: 1027-1038 [PMID: 31481545 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318930]
26 Bockerstett KA, Lewis SA, Noto CN, Ford EL, Saenz JB, Jackson NM, Ahn TH, Mills JC, DiPaolo RJ. Single-Cell Transcriptional Analyses Identify Lineage-Specific Epithelial Responses to Inflammation and Metaplastic Development in the Gastric Corpus. *Gastroenterology* 2020; 159: 2116-2129.e4 [PMID: 32835664 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.027]
27 Zhang M, Hu S, Min M, Ni Y, Lu Z, Sun X, Wu J, Liu B, Ying X, Liu Y. Dissecting transcriptional heterogeneity in primary gastric adenocarcinoma by single cell RNA sequencing. *Gut* 2021; 70: 464-475 [PMID: 32532891 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320368]
28 Zhang P, Yang M, Zhang Y, Xiao S, Lai X, Tan A, Du S, Li S. Dissecting the Single-Cell Transcriptome Network Underlying Gastric Premalignant Lesions and Early Gastric Cancer. *Cell Rep* 2019; 27: 1934-1947.e5 [PMID: 31067475 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.052]
29 Kumar V, Ramnarayanan K, Sundar R, Padmanabhan N, Srivastava S, Koiwa M, Yasuda T, Koh V, Huang KK, Tay ST, Ho SWT, Tan ALK, Ishimoto T, Kim G, Shabbir A, Chen Q, Zhang B, Xu S, Lam KP, Lum HYJ, Teh M, Yong WP, So JBY, Tan P. Single-Cell Atlas of Lineage States, Tumor Microenvironment, and Subtype-Specific Expression Programs in Gastric Cancer. *Cancer Discov* 2022; 12: 670-691 [PMID: 34642171 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0683]
30 Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 81-94 [PMID: 29115304 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.166]
31 Lovett M. The applications of single-cell genomics. *Hum Mol Genet* 2013; 22: R22-R26 [PMID: 23922233 DOI: 10.1093/hmg/ddt377]
32 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
33 Kim J, Park C, Kim KH, Kim EH, Kim H, Woo JK, Seong JK, Nam KT, Lee YC, Cho SY. Single-cell analysis of gastric pre-cancerous and cancer lesions reveals cell lineage diversity and

intratumoral heterogeneity. *NPJ Precis Oncol* 2022; 6: 9 [PMID: 35087207 DOI: 10.1038/s41698-022-00251-1]
34 Sathe A, Grimes SM, Lau BT, Chen J, Suarez C, Huang RJ, Poultsides G, Ji HP. Single-Cell Genomic Characterization Reveals the Cellular Reprogramming of the Gastric Tumor Microenvironment. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 2640-2653 [PMID: 32060101 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3231]
35 Xiang R, Rong Y, Ge Y, Song W, Ren J, Fu T. Cell differentiation trajectory predicts patient potential immunotherapy response and prognosis in gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 5928-5945 [PMID: 33612483 DOI: 10.18632/aging.202515]
36 Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, Ray JP, de Boer CG, Jenkins RW, Lieb DJ, Chen JH, Frederick DT, Barzily-Rokni M, Freeman SS, Reuben A, Hoover PJ, Villani AC, Ivanova E, Portell A, Lizotte PH, Aref AR, Eliane JP, Hammond MR, Vitzthum H, Blackmon SM, Li B, Gopalakrishnan V, Reddy SM, Cooper ZA, Paweletz CP, Barbie DA, Stemmer-Rachamimov A, Flaherty KT, Wargo JA, Boland GM, Sullivan RJ, Getz G, Hacohen N. Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. *Cell* 2019; 176: 404 [PMID: 30633907 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.034]
37 Dougall WC, Kurtulus S, Smyth MJ, Anderson AC. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2017; 276: 112-120 [PMID: 28258695 DOI: 10.1111/imr.12518]
38 Li Y, Hu X, Lin R, Zhou G, Zhao L, Zhao D, Zhang Y, Li W, Zhang Y, Ma P, Ren H, Liao X, Niu P, Wang T, Zhang X, Wang W, Gao R, Li Q, Church G, He J, Chen Y. Single-cell landscape reveals active cell subtypes and their interaction in the tumor microenvironment of gastric cancer. *Theranostics* 2022; 12: 3818-3833 [PMID: 35664061 DOI: 10.7150/thno.71833]
39 Sun K, Xu R, Ma F, Yang N, Li Y, Sun X, Jin P, Kang W, Jia L, Xiong J, Hu H, Tian Y, Lan X. scRNA-seq of gastric tumor shows complex intercellular interaction with an alternative T cell exhaustion trajectory. *Nat Commun* 2022; 13: 4943 [PMID: 35999201 DOI: 10.1038/s41467-022-32627-z]
40 Fu K, Hui B, Wang Q, Lu C, Shi W, Zhang Z, Rong D, Zhang B, Tian Z, Tang W, Cao H, Wang X, Chen Z. Single-cell RNA sequencing of immune cells in gastric cancer patients. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 2747-2763 [PMID: 32039830 DOI: 10.18632/aging.102774]
41 Jia L, Wang T, Zhao Y, Zhang S, Ba T, Kuai X, Wang B, Zhang N, Zhao W, Yang Z, Qiao H. Single-cell profiling of infiltrating B cells and tertiary lymphoid structures in the TME of gastric adenocarcinomas. *Oncoimmunology* 2021; 10: 1969767 [PMID: 34513317 DOI: 10.1080/2162402X.2021.1969767]
42 Kamangar F, Cheng C, Abnet CC, Rabkin CS. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk--a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1920-1928 [PMID: 17035400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0267]
43 Cheng J, Fan XM. Role of cyclooxygenase-2 in gastric cancer development and progression. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7361-7368 [PMID: 24259966 DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7361]
44 Yin H, Guo R, Zhang H, Liu S, Gong Y, Yuan Y. A Dynamic Transcriptome Map of Different Tissue Microenvironment Cells Identified During Gastric Cancer Development Using Single-Cell RNA Sequencing. *Front Immunol* 2021, 12: 728169
45 Li X, Sun Z, Peng G, Xiao Y, Guo J, Wu B, Li X, Zhou W, Li J, Li Z, Bai C, Zhao L, Han Q, Zhao RC, Wang X. Single-cell RNA sequencing reveals a pro-invasive cancer-associated fibroblast subgroup associated with poor clinical outcomes in patients with gastric cancer. *Theranostics* 2022; 12: 620-638 [PMID: 34976204 DOI: 10.7150/thno.60540]
46 Kim R, An M, Lee H, Mehta A, Heo YJ, Kim KM, Lee SY, Moon J, Kim ST, Min BH, Kim TJ, Rha SY, Kang WK, Park WY, Klempner SJ, Lee J. Early Tumor-Immune Microenvironmental Remodeling and Response to First-Line Fluoropyrimidine and Platinum Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Discov* 2022; 12: 984-1001 [PMID: 34933901 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0888]
47 Ikoma N, Das P, Hofstetter W, Ajani JA, Estrella JS, Chen HC, Wang X, Callender RA, Zhu C, Roland CL, Fournier KF, Cormier JN, Mansfield P, Badgwell BD. Preoperative chemoradiation therapy induces primary-tumor complete response more frequently than chemotherapy alone in gastric cancer: analyses of the National Cancer Database 2006-2014 using propensity score matching. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1004-1013 [PMID: 29730720 DOI: 10.1007/s10120-018-0832-z]
48 Mizrak Kaya D, Nogueras-González GM, Harada K, Amlashi FG, Roy-Chowdhuri S, Estrella JS, Das P, Lee JH, Weston B, Bhutani MS, Matamoros A Jr, Thomas I, Lin Q, Badgwell BD, Ajani JA. Risk of peritoneal metastases in patients who had negative peritoneal staging and received therapy for localized gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2018; 117: 678-684 [PMID: 29205363 DOI: 10.1002/jso.24912]
49 Shiozaki H, Elimova E, Slack RS, Chen HC, Staerkel GA, Sneige N, Shimodaira Y, Sagebiel T, Lee JH, Bhutani MS, Das P, Mansfield PF, Estrella JS, Badgwell BD, Ajani JA. Prognosis of gastric adenocarcinoma patients with various burdens of peritoneal metastases. *J Surg Oncol* 2016; 113: 29-35 [PMID: 26603684 DOI: 10.1002/jso.24087]
50 Wang R, Dang M, Harada K, Han G, Wang F, Pool Pizzi M, Zhao M, Tatlonghari G, Zhang S, Hao D, Lu Y, Zhao S, Badgwell BD, Blum Murphy M, Shanbhag N, Estrella JS, Roy-Chowdhuri S, Abdelhakeem AAF, Wang Y, Peng G, Hanash S, Calin GA, Song X, Chu Y, Zhang J, Li M, Chen K, Lazar AJ, Futreal A, Song S, Ajani JA, Wang L. Single-cell dissection of intratumoral heterogeneity and lineage diversity in metastatic gastric adenocarcinoma. *Nat Med* 2021; 27: 141-151 [PMID: 33398161 DOI: 10.1038/s41591-020-1125-8]
51 Najafi M, Hashemi Goradel N, Farhood B, Salehi E, Nashtaei MS, Khanlarkhani N, Khezri Z, Majidpoor J, Abouzaripour M, Habibi M, Kashani IR, Mortezaee K. Macrophage polarity in cancer: A review. *J Cell Biochem* 2019; 120: 2756-2765 [PMID: 30270458 DOI: 10.1002/jcb.27646]
52 Kaneda MM, Messer KS, Ralainirina N, Li H, Leem CJ, Gorjestani S, Woo G, Nguyen AV, Figueiredo CC, Foubert P, Schmid MC, Pink M, Winkler DG, Rausch M, Palombella VJ, Kutok J, McGovern K, Frazer KA, Wu X, Karin M, Sasik R, Cohen EE, Varner JA. PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature* 2016; 539: 437-442 [PMID: 27642729 DOI: 10.1038/nature19834]

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 2023年1月28日; 31(2): 56-65

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.56

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

生物电阻抗法测定体脂率、内脏脂肪面积及静息代谢率与代谢相关脂肪性肝病的关系

贺登花, 张勇湛, 徐 亮, 裴佳佳, 张 颖, 闫忠芳

贺登花, 张勇湛, 裴佳佳, 张颖, 天津市第二人民医院营养科 天津市 300192

徐亮, 天津市第二人民医院肝病科 天津市 300192

闫忠芳, 天津市安定医院营养科 天津市 300222

贺登花, 主治医师, 主要研究方向为临床营养.

基金项目: 天津市卫生健康科技项目, No. RC-20038.

作者贡献分布: 此课题由贺登花、闫忠芳及张勇湛设计; 实施过程由贺登花、张勇湛、徐亮、裴佳佳及张颖完成; 病例入组由徐亮、贺登花及张勇湛完成; 数据收集由贺登花、裴佳佳、张颖及张勇湛完成; 数据分析及论文撰写由贺登花完成; 论文指导和定稿由闫忠芳、张勇湛及徐亮完成.

通讯作者: 闫忠芳, 主任医师, 300222, 天津市河西区柳林路13号, 天津市安定医院. yzffzy@126.com

收稿日期: 2022-10-28
修回日期: 2022-11-21
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-28

Relationship between metabolic associated fatty liver disease and body fat ratio, visceral fat area, and resting metabolic rate estimated by bioelectrical impedance analysis

Deng-Hua He, Yong-Zhan Zhang, Liang Xu, Jia-Jia Pei, Ying Zhang, Zhong-Fang Yan

Deng-Hua He, Yong-Zhan Zhang, Jia-Jia Pei, Ying Zhang, Department of Clinical Nutrition, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Liang Xu, Department of Hepatology, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Zhong-Fang Yan, Department of Clinical Nutrition, Tianjin An Ding Hospital, Tianjin 300222, China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin Health, No. RC-20038.

Corresponding author: Zhong-Fang Yan, Chief Physician, Department of Clinical Nutrition, Tianjin An Ding Hospital, No. 13 Liulin Road, Hexi District, Tianjin 300222, China. yzffzy@126.com

Received: 2022-10-28
Revised: 2022-11-21
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-28

Abstract

BACKGROUND

It is very important to identify the risk of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) in early stage, and body components measured by bioelectrical impedance analysis (BIA) would be a new way to achieve the prediction safely and noninvasively.

AIM

To measure the body composition by BIA, and explore the association of body fat ratio (BFR), visceral fat area (VFA), and resting metabolic rate (RMR) with MAFLD.

METHODS

A total of 509 subjects were divided into either a MAFLD group or a non-MAFLD group. Indicators of anthropometric measurements, BIA, and laboratory tests were collected. Spearman correlation analysis, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and binary logistic regression analysis were used to explore the relationship of BFR, VFA, and RMR with MAFLD.

RESULTS

The differences in BFR, VFA, and RMR between the MAFLD group and the non-MAFLD group were statistically significant both in male and female subjects ($P < 0.05$),

and BFR, VFA, and RMR were significantly correlated with alanine aminotransferase, total bilirubin, triglyceride (TG), total cholesterol, fasting blood-glucose (FBG), and postprandial blood glucose ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) values of BFR, VFA, and RMR were 0.800 (95% confidence interval [CI]: 0.752-0.875), 0.894 (95%CI: 0.847-0.941), and 0.715 (95%CI: 0.639-0.790), respectively, and VFA was the best indicator with a cutoff value of 87.10 cm^2 (87.25 cm^2 in males and 117.05 cm^2 in females). The odds ratio values of BFR, VFA, and RMR were 1.357 (95%CI: 1.214-1.517), 1.079 (95%CI: 1.049-1.111), and 1.009 (95%CI: 1.005-1.014), respectively, after adjsuting for gender, age, FBG, and TG.

CONCLUSION
BFR, VFA, and RMR estimated by BIA method can be well applied in the risk prediction of MAFLD, with VFA being the best indicator.

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

Key Words: Body fat ratio; Visceral fat area; Resting metabolic ratio; Metabolic associated fatty liver disease; Bioelectrical impedance analysis

Citation: He DH, Zhang YZ, Xu L, Pei JJ, Zhang Y, Yan ZF. Relationship between metabolic associated fatty liver disease and body fat ratio, visceral fat area, and resting metabolic rate estimated by bioelectrical impedance analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(2): 56-65
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/56.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.56

摘要

背景
早期识别代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的发病风险非常重要, 通过安全、无创的生物电阻抗法(bioelectrical impedance analysis, BIA)测定人体成分来预测MAFLD可能是一种新途径.

目的
通过BIA法测定人体组成成分, 探索体脂率(body fat ratio, BFR)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)及静息代谢率(resting metabolic rate, RMR)与MAFLD的关系.

方法
根据是否患有MAFLD将509例研究对象分为MAFLD组和非MAFLD组, 收集人体测量、人体成分分析及实验室检测相关指标, 利用*Spearman*相关分析、绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)及Logistic回归分析等方法探索BFR、VFA和RMR与MAFLD及其相关指标间的关系.

结果
男性和女性的BFR、VFA和RMR在MAFLD组与非MAFLD的组间分布差异有统计学意义($P < 0.05$), 且BFR、VFA和RMR与丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、餐后2小时血糖(postprandial blood glucose, PBG)等多个实验室检测指标显著相关($P < 0.05$); BFR、VFA和RMR预测MAFLD的ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)分别为0.800(95%CI: 0.752-0.875)、0.894(95%CI: 0.847-0.941)和0.715(95%CI: 0.639-0.790), 其中VFA为最优指标, 其界值为87.10 cm^2, 男性和女性VFA预测MAFLD的AUC分别为0.943(95%CI: 0.910-0.976)和0.907(95%CI: 0.850-0.965), 其界值分别为87.25 cm^2和117.05 cm^2; 调整性别、年龄、FBG、TG和HDL-C后做Logistic回归分析, BFR、VFA和RMR的OR值分别为1.357(95%CI: 1.214-1.517)、1.079(95%CI: 1.049-1.111)和1.009(95%CI: 1.005-1.014).

结论
BIA法测定BFR、VFA和RMR可用于MAFLD的患病风险预测中, 其中VFA是BIA测定法中预测MAFLD的最优指标.

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

关键词: 体脂率; 内脏脂肪面积; 静息代谢率; 代谢相关脂肪性肝病; 生物电阻抗分析法

核心提要: 本研究表明, 代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的发病风险随体脂率、内脏脂肪面积及静息代谢率的增加而增加, 三者可较好的预测MAFLD的发生, 其中, 内脏脂肪面积预测MAFLD的受试者工作特征曲线下面积为0.894, 界值为87.10 cm^2, 为最优指标.

文献来源: 贺登花, 张勇湛, 徐亮, 裴佳佳, 张颖, 闫忠芳. 生物电阻抗法测定体脂率、内脏脂肪面积及静息代谢率与代谢相关脂肪性肝病的关系. 世界华人消化杂志 2023; 31(2): 56-65
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/56.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.56

0 引言
既往的研究表明, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经发展为最常见的慢性肝病在全球广泛流行. 在全球范围内, NAFLD的患病率为25.24%[1], 中国NAFLD的患病率为6.3%-27.0%[2]. 2020年, 由22个国家30位专家组成的国际专家小组发

表国际专家共识重新定义该疾病为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)[3], MAFLD更加突出了代谢异常在此类脂肪肝发生过程中的核心地位, 且不排除其它已知因素(如遗传因素、年龄、性别、饮食结构、少-中等量酒精摄入、肠道菌群等)在其发生发展过程中的作用[4], 使得该疾病的预测更准确[5]. 脂肪堆积尤其是内脏脂肪堆积是MAFLD的主要危险因素[6], 内脏脂肪堆积与葡萄糖、甘油三酯和丙氨酸氨基转移酶之前显著相关[7], 并在肝脏脂肪变性和肝脏纤维化的过程中发挥重要作用[8-10]. 生物电阻抗分析法(bioelectrical impedance analysis, BIA)可通过无创的方法快速测量人体成分, 如体脂肪、体水分、骨骼肌等身体成分的含量, 并计算体脂率(body fat ratio, BFR)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)及静息代谢率(resting metabolic rate, RMR)等指标, 本研究即通过BIA测定MAFLD患者人体成分, 探索BFR、VFA及RMR与MAFLD的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2020-11/2021-04于天津市第二人民医院诊治并行人体成分分析检查的患者, 排除患有肝性脑病、严重感染、肾病综合征、恶性肿瘤、甲状腺功能异常、严重精神疾病及长期卧床等疾病的患者, 共纳入患者509例(男性339例, 女性170例), 按照是否诊断为MAFLD分为MAFLD组(男性319例, 女性154例, 合计473例)和非MAFLD组(男性20例, 女性16例, 合计36例). 本研究经天津市第二人民医院伦理委员会审批通过.

1.2 方法 (1)人体测量: 晨起空腹测量患者身高、体重(SHENGYUAN超声波体重秤HGM-700), 并计算体质指数(body mass index, BMI), BMI = 体重(kg)/身高^2(m^2); BIA法测定人体成分(InBody S10, 韩国), 患者晨起空腹, 测量前停止剧烈活动, 脱鞋袜并静躺5分钟后开始测量, 测量过程中保持安静、均匀呼吸, 测量结束后记录患者的腰围(waist circumference, WC)、上臂围(arm circumference, AC)、上臂肌围(arm muscle circumference, AMC)、骨骼肌含量(muscle weight, Mw)、蛋白质含量(protein weight, Pw)、体脂肪含量(fat weight, Fw)、BFR、VFA和RMR等指标; (2)实验室检测: 患者晨起空腹采血, 测定丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CRE)、尿酸(uric acid, UA), 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等生化指标; 测定空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后2小时血糖(postprandial blood glucose, PBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1C)等糖代谢指标, 并计算稳态模型的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), HOMA-IR = FBG×FINS/22.5; 收集总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、运铁蛋白(transferrin, TRF)及血红蛋白(hemoglobin, Hb)等蛋白质营养评价指标; 记录钾(kalium, K)、钠(natrium, Na)、钙(calcium, Ca)、磷(phosphorus, P)、镁(magnesium, Mg)、铁(ferrum, Fe)及维生素D[25 hydroxyvitamin D, 25-(OH)D]等微量营养素水平指标.

1.3 诊断标准 MAFLD的诊断采用2020年国际专家共识[3], 即MAFLD的诊断基于肝脏脂肪积聚(肝细胞脂肪变性)的组织学(肝活检)、影像学及血液生物标志物证据(本研究以腹部超声检查结果为基础, 具备以下异常表现2项以上者可诊断为脂肪肝: (1)肝脏近场回声增强, 远场回声减弱; (2)肝脏实质回声致密, 强于肾脏实质; (3)肝内血管和胆道结构显示不清[11]). 同时满足以下三项条件之一: (1)超重/肥胖: 亚洲人群BMI＞23 kg/m^2; (2)2型糖尿病: 糖尿病典型症状(多饮、多尿、多食及体重下降)加上随机血糖≥11.1 mmol/L或加上空腹血糖≥7.0 mmol/L或加上糖负荷后2 小时血糖≥11.1 mmol/L; (3)代谢功能障碍: (以下代谢风险因素至少存在两项): ①腰围: 男性WC≥90 cm,女性WC≥85 cm; ②血压: BP≥130/85 mmHg或接受特异性药物治疗; ③血浆甘油三酯: TG≥150 mg/dL(1.7 mmol/L)或接受特异性药物治疗; ④血浆高密度脂蛋白-胆固醇: 男性HDL-C＜40 mg/dL(1.0 mmol/L)及女性HDL-C＜50 mg/dL(1.3 mmol/L), 或接受特异性药物治疗; ⑤糖尿病前期: 空腹血糖为100-125 mg/dL(5.6-6.9 mmol/L)或餐后2 h血糖为140-199 mg/dL(7.8-11.0 mmol/L)或糖化血红蛋白为5.7%-6.4%(39-47 mmol/L); ⑥稳态模型评估-胰岛素抵抗指数: HOMA-IR≥2.5; ⑦血浆超敏C反应蛋白水平: CRP＞2 mg/L.

统计学处理 连续变量用均数±标准差(mean±SD)表示, 两组间比较采用*t*检验; VFA与各实验室检测指标之间的相关性采用Spearman相关分析; 绘制以BFR、VFA和RMR指标预测MAFLD的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC), 以最大约登指数(约登指数 = 灵敏度+特异度-1)对应切点为界值; 应用二元Logistic回归分析探索BFR、VFA及RMR对MAFLD患病风险的影响. 数据分析均通过IBM SPSS Statistics 19.0完成, 以*P*＜0.05(双侧)作

为显著性标准.

2 结果

2.1 人体测量指标及实验室检测指标的组间比较 509例患者的平均年龄为(44.94±12.58)岁, 不同性别患者的年龄分布在MAFLD组和非MAFLD组间的分布差异无统计学意义. 对各人体测量指标进行组间分布差异的比较(*t*检验), 除身高外, 不同性别患者的体重、BMI、WC、AC、AMC、Mw、Pw、Fw、BFR、VFA、RMR在MAFLD组和非MAFLD组间的分布差异均有统计学意义($P<0.05$), MAFLD组各项指标均高于非MAFLD组. 对实验室检测指标进行组间分布差异比较(t检验), 不同性别患者的TG、FBG、FINS及HOMA-IR在MAFLD组和非MAFLD组间的分布差异均有统计学意义($P<0.05$), 但UA、LDL-C、PBG、TP仅在男性患者的组间分布差异有统计学意义($P<0.05$), 且除HDL-C外, MAFLD组各项指标均高于非MAFLD组, 详见表1.

2.2 BFR、VFA和RMR与各实验室检测指标之间的Spearman相关分析 分别对BFR、VFA和RMR与各实验室检测指标之间做Spearman相关分析, 结果显示BFR与ALT、TBIL、CRE、ALB、Hb及Fe的水平呈负相关($r_{sBFR}<0$, $P<0.05$), BFR与TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C、HOMA-IR及Ca的水平呈正相关($r_{sBFR}>0$, $P<0.05$); VFA与TBIL、CRE及Fe的水平呈负相关($r_{sVFA}<0$, $P<0.05$), VFA与TC、TG、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C及HOMA-IR的水平呈正相关($r_{sVFA}>0$, $P<0.05$); RMR与TC、HDL-C、LDL-C及TRF的水平呈负相关($r_{sRMR}<0$, $P<0.05$), RMR与ALT、TBIL、CRE、UA、TG、FINS、HOMA-IR、ALB、Hb及Fe的水平呈正相关($r_{sRMR}>0$, $P<0.05$)详见表2.

2.3 BFR、VFA和RMR预测MAFLD的AUC及界值 分别以BFR、VFA和RMR作为预测MAFLD的指标做ROC曲线, 结果表明BFR、VFA和RMR均有预测MAFLD的价值($P<0.05$), 三个指标对应的AUC分别为0.800(95%CI: 0.752-0.875)、0.894(95%CI: 0.847-0.941)和0.715(95%CI: 0.639-0.790), BFR预测MAFLD的界值为28.55%, VFA预测MAFLD的界值为87.10 cm^2, RMR预测MAFLD的界值为1497.50 kcal/d, 三个指标中VFA的灵敏度最高(0.850), RMR的特异度最高(0.861). 按照性别分组分别做BFR、VFA和RMR预测MAFLD的ROC曲线, 三者同样具有预测MAFLD的价值($P<0.05$), 男性BFR、VFA和RMR预测MAFLD的AUC分别为0.934(95%CI: 0.895-0.972)、0.943(95%CI: 0.910-0.976)和0.782(95%CI: 0.696-0.867), 对应的界值分别为26.55%、87.25 cm^2和1579.50 kcal/d, 其中VFA的灵敏度(0.815)和特异度(0.968)均最高; 女性BFR、VFA和RMR预测MAFLD的AUC分别为0.893(95%CI: 0.824-0.963)、0.907(95%CI: 0.850-0.965)和0.751(95%CI: 0.644-0.859), 对应的界值分别为33.85%、117.05 cm^2和1277.50 kcal/d, 其中BFR的灵敏度最高(0.876), RMR的特异度最高(0.970), 详见图1-3和表3.

2.4 BFR、VFA及RMR预测MAFLD患病风险的Logistic回归分析 以是否为MAFLD为因变量做二元Logistic回归分析, 未调整影响因素时, MAFLD的患病风险随着BFR、VFA和RMR的增加而增加($P<0.05$), BFR、VFA和RMR的OR值分别为1.203(95%CI: 1.133-1.277)、1.063(95%CI: 1.043-1.082)和1.004(95%CI: 1.002-1.005); 在调整了性别、年龄后(模型Ⅰ), BFR、VFA和RMR的OR值分别为1.378(95%CI: 1.261-1.505)、1.077(95%CI: 1.054-1.101)和1.008(95%CI: 1.004-1.011), 调整性别、年龄、FBG、TG和HDL-C后(模型Ⅱ), BFR、VFA和RMR的OR值分别为1.357(95%CI: 1.214-1.517)、1.079(95%CI: 1.049-1.111)和1.009(95%CI: 1.005-1.014). 按照年龄分组后做二元Logistic回归分析, 分别在未调整影响因素、仅调整年龄(模型Ⅰ)及调整年龄、FBG、TG和HDL-C(模型Ⅱ)时, 仍然存在BFR、VFA和RMR增加则MAFLD的患病风险增加($P<0.05$)的结果, 详见表4.

3 讨论

本研究入选的研究对象中男性平均年龄小于女性(男性约41岁, 女性约53岁), 但MAFLD诊断分组中不同性别研究对象的年龄差异没有统计学意义, 进一步对年龄进行分析发现在MAFLD组中, 男性平均年龄为(41.01±11.28)岁, 女性平均年龄为(52.34±11.29)岁, 差异有统计学意义($P<0.001$), 以上结果与以往研究结果一致[12], 在绝经后年龄(50-60)岁, 女性比男性更易罹患MAFLD, 这可能与激素水平有关, 有研究表明雌激素可以预防MAFLD[13], 通过激素替代治疗可以降低绝经后女性MAFLD的患病风险[14], 而在绝经前女性受到脂肪储存过多带来的不利影响较少[13]. 因此, 对于有MAFLD相关代谢风险的男性患者更宜早期干预, 对于绝经后的女性应警惕机体激素水平变化所带来的代谢功能改变, 以降低MAFLD的患病风险.

MAFLD诊断分组的比较中, BMI、WC、AMC、Mw、Pw、Fw、BFR、VFA、RMR等人体测量指标的组间差异均有统计学意义, 且MAFLD组高于非MAFLD组. 以往的研究结果表明MAFLD患者的肌肉减少并不常见[15], 一项比利时的研究中NAFLD患者的肌肉含量同样高于非NAFLD患者[16]. 本研究中MAFLD的平均BMI为28.11 kg/cm^2, 平均Fw为27.10 kg, 平均Mw为29.04 kg, 平均RMR为1514.85 kcal/d, 低于巴西的研究结果[17], 可能

表 1 人体测量指标及实验室检测指标的组间比较(mean ± SD)

	合计(n = 509)	男性			女性		
		MAFLD(n = 319)	非MAFLD(n = 20)	P	MAFLD(n = 154)	非MAFLD(n = 16)	P
年龄(岁)	44.94 ± 12.58	41.01 ± 11.28	42.50 ± 11.56	0.582	52.34 ± 11.29	55.00 ± 13.65	0.462
身高(cm)	167.64 ± 9.21	172.26 ± 6.92	174.18 ± 6.06	0.187	158.10 ± 5.08	159.19 ± 5.20	0.436
体重(kg)	78.02 ± 15.04	84.40 ± 13.56[b]	64.27 ± 6.57[b]	< 0.001	69.14 ± 10.38[b]	53.34 ± 5.51[b]	< 0.001
BMI(kg/m^2)	27.60 ± 4.01	28.35 ± 3.62[b]	20.7 ± 2.10[b]	< 0.001	27.62 ± 3.65[b]	21.01 ± 1.55[b]	< 0.001
WC(cm)	95.92 ± 12.90	99.02 ± 12.43[b]	80.10 ± 5.89[b]	< 0.001	93.4 ± 11.30[b]	77.15 ± 6.75[b]	< 0.001
AC(cm)	33.28 ± 3.90	34.39 ± 2.91[b]	28.72 ± 1.89[b]	< 0.001	32.27 ± 2.87[b]	26.77 ± 1.96[b]	< 0.001
AMC(cm)	26.55 ± 2.58	27.82 ± 1.95[b]	24.46 ± 1.09[b]	< 0.001	24.64 ± 1.80[b]	21.65 ± 1.59[b]	< 0.001
Mw(kg)	28.69 ± 6.74	32.43 ± 5.24[b]	27.90 ± 3.10[b]	< 0.001	22.01 ± 2.91[b]	19.33 ± 2.20[b]	0.001
Pw(kg)	10.18 ± 2.23	11.43 ± 1.71[b]	9.90 ± 1.04[b]	< 0.001	7.95 ± 0.96[b]	7.06 ± 0.74[b]	0.001
Fw(kg)	26.24 ± 8.29	26.50 ± 7.94[b]	13.55 ± 3.14[b]	< 0.001	28.34 ± 7.70[b]	16.76 ± 3.55[b]	< 0.001
BFR(%)	33.45 ± 7.62	30.95 ± 5.71[b]	20.98 ± 3.67[b]	< 0.001	40.47 ± 6.14[b]	31.24 ± 4.71[b]	< 0.001
VFA(cm^2)	125.66 ± 46.24	120.01 ± 41.81[b]	62.14 ± 14.96[b]	< 0.001	150.05 ± 44.98[b]	84.70 ± 22.82[b]	< 0.001
RMR(kcal/d)	1501.71 ± 357.17	1640.28 ± 376.83[a]	1464.95 ± 106.06[a]	0.039	1253.34 ± 107.67[b]	1160.06 ± 77.24[b]	0.001
ALT(U/L)	101.63 ± 242.63	113.36 ± 267.70	126.79 ± 338.15	0.882	77.72 ± 177.31	68.84 ± 100.64	0.764
AST(U/L)	64.39 ± 157.98	62.79 ± 163.75	80.04 ± 184.61	0.727	66.36 ± 150.48	62.63 ± 74.14	0.869
TBIL(μmol/L)	21.50 ± 29.69	22.01 ± 28.95	22.43 ± 16.72	0.929	20.92 ± 33.55	16.23 ± 12.15	0.262
BUN(mmol/L)	5.56 ± 5.61	5.90 ± 6.45	5.81 ± 4.39	0.956	4.91 ± 3.76	4.66 ± 1.98	0.686
CRE(μmol/L)	83.71 ± 133.82	98.54 ± 163.04	101.48 ± 132.34	0.933	53.13 ± 12.07	54.59 ± 12.54	0.675
UA(μmol/L)	340.46 ± 97.90	373.84 ± 93.54[b]	298.73 ± 84.79[b]	0.003	280.93 ± 72.87	267.93 ± 83.83	0.561
TC(mmol/L)	5.00 ± 1.22	4.84 ± 1.12	4.76 ± 1.10	0.780	5.26 ± 1.18	6.03 ± 2.32	0.226
TG(mmol/L)	1.47 ± 1.12	1.60 ± 1.28[a]	0.91 ± 0.35[a]	0.032	1.31 ± 0.72[b]	0.90 ± 0.33[b]	< 0.001
HDL-C(mmol/L)	1.48 ± 0.42	1.38 ± 0.33[a]	1.61 ± 0.37[a]	0.030	1.61 ± 0.41	2.13 ± 1.10	0.143
LDL-C(mmol/L)	2.91 ± 0.93	2.86 ± 0.93	2.54 ± 0.80	0.137	3.03 ± 0.87	3.32 ± 1.23	0.322
FBG(mmol/L)	6.26 ± 1.90	6.26 ± 1.97[b]	5.32 ± 0.60[b]	< 0.001	6.48 ± 1.89[b]	5.20 ± 0.56[b]	< 0.001
PBG(mmol/L)	10.18 ± 4.77	10.07 ± 4.75[b]	5.32 ± 0.70[b]	< 0.001	11.99 ± 4.76	7.94 ± 4.21	0.379
FINS(μIU/ml)	20.32 ± 13.31	22.02 ± 13.21[b]	7.41 ± 4.02[b]	0.008	19.40 ± 13.22[b]	6.19 ± 3.38[b]	< 0.001
HbA1C(%)	6.26 ± 1.15	6.10 ± 1.03	5.00 ± 1.21	0.295	6.72 ± 1.31	5.28 ± 1.02	0.282
HOMA-IR	5.78 ± 4.39	6.27 ± 4.19[b]	1.71 ± 0.87[b]	< 0.001	5.61 ± 4.86[b]	1.36 ± 0.78[b]	< 0.001
TP(g/L)	74.00 ± 6.61	74.47 ± 6.06[a]	66.48 ± 14.11[a]	0.046	73.93 ± 5.97	72.66 ± 7.72	0.532
ALB(g/L)	45.89 ± 5.88	46.92 ± 5.52	44.33 ± 5.51	0.096	44.27 ± 6.03	42.39 ± 7.06	0.318
PA(mg/L)	159.44 ± 70.81	168.84 ± 77.91	174.85 ± 50.65	0.731	141.91 ± 61.52	155.02 ± 53.60	0.478
TRF(g/L)	2.65 ± 1.96	2.48 ± 1.10	2.26 ± 0.58	0.362	2.57 ± 0.49	5.02 ± 7.09	0.329
Hb(g/L)	142.14 ± 21.74	149.17 ± 20.95	140.00 ± 22.98	0.168	130.42 ± 15.79	123.21 ± 22.47	0.265
K(mmol/L)	3.95 ± 0.45	4.00 ± 0.45	4.12 ± 0.50	0.418	3.83 ± 0.40	3.85 ± 0.51	0.908
Na(mmol/L)	138.03 ± 12.76	139.08 ± 2.14	139.96 ± 1.47	0.092	135.33 ± 22.56	140.09 ± 2.56	0.118
Ca(mmol/L)	2.37 ± 0.17	2.35 ± 0.16	2.39 ± 0.16	0.421	2.40 ± 0.13	2.44 ± 0.40	0.786
P(mmol/L)	1.17 ± 0.38	1.18 ± 0.47	1.19 ± 0.50	0.920	1.15 ± 0.15	1.15 ± 0.11	0.893
Mg(mmol/L)	0.98 ± 0.13	0.98 ± 0.14	0.97 ± 0.05	0.778	0.97 ± 0.13	0.98 ± 0.16	0.873
Fe(μmol/L)	24.04 ± 12.56	27.45 ± 12.51	24.50 ± 12.76	0.525	18.60 ± 10.19	25.33 ± 16.03	0.253
25-(OH)D(μg/L)	34.45 ± 3.12	34.43 ± 3.91	35.80 ± 0.99	0.299	34.39 ± 2.20	33.60 ± 2.12	0.656

[a]P<0.05, [b]P<0.01, 与非MAFLD组相比. MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病; BMI: 体质指数; WC: 腰围; AC: 上臂围; AMC: 上臂肌围; Mw: 骨骼肌含量; Pw: 蛋白质含量; Fw: 体脂肪含量; BFR: 体脂率; VFA: 内脏脂肪面积; RMR: 静息代谢率; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; CRE: 肌酐; UA: 尿酸; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; PBG: 餐后2 h血糖; HbA1C: 糖化血红蛋白; HOMA-IR: 稳态模型的胰岛素抵抗指数; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; PA: 前白蛋白; TRF: 运铁蛋白; Hb: 血红蛋白; K: 钾; Na: 钠; Ca钙; P磷; Mg: 镁; Fe: 铁; 25-(OH)D: 维生素D.

与人种、环境、饮食及文化等差异有关. 另外, 本研究中BFR和VFA高于一项中国台湾的研究结果(男性BFR为24.2%, 女性的BFR为31.2%; 男性VFA为71.6 cm^2, 女性VFA为71.3 cm^2)[18], WC及ALT、TC、TG、HDL-C、

表 2　BFR、VFA和RMR与各实验室检测指标之间的Spearman相关分析

	rs–BFR	*P*	rs–VFA	*P*	rs–RMR	*P*
ALT(U/L)	–0.101	0.008	–0.056	0.225	0.191	< 0.001
AST(U/L)	–0.011	0.808	–0.026	0.572	–0.017	0.706
TBIL(μmol/L)	–0.126	0.006	–0.094	0.039	0.099	0.030
BUN(mmol/L)	–0.093	0.054	–0.071	0.142	0.049	0.312
CRE(μmol/L)	–0.368	< 0.001	–0.204	< 0.001	0.486	< 0.001
UA(μmol/L)	–0.090	0.057	0.051	0.285	0.418	< 0.001
TC(mmol/L)	0.209	< 0.001	0.139	0.004	–0.224	< 0.001
TG(mmol/L)	0.126	0.008	0.230	< 0.001	0.178	< 0.001
HDL–C(mmol/L)	0.157	0.001	0.042	0.390	–0.283	< 0.001
LDL–C(mmol/L)	0.194	< 0.001	0.145	0.003	–0.135	0.006
FBG(mmol/L)	0.239	< 0.001	0.257	< 0.001	–0.066	0.171
PBG(mmol/L)	0.144	0.274	0.215	0.099	–0.032	0.809
FINS(μIU/ml)	0.166	0.019	0.037	< 0.001	0.390	< 0.001
HbA1C(%)	0.238	0.030	0.247	0.023	–0.164	0.136
HOMA–IR	0.195	0.006	0.405	< 0.001	0.393	< 0.001
TP(g/L)	0.067	0.141	0.052	0.261	0.034	0.456
ALB(g/L)	–0.096	0.036	–0.039	0.390	0.237	< 0.001
PA(mg/L)	–0.033	0.662	–0.018	0.814	0.073	0.332
Hb(g/L)	–0.252	< 0.001	–0.064	0.250	0.506	< 0.001
TFR(g/L)	0.036	0.664	–0.084	0.311	–0.234	0.004
K(mmol/L)	–0.083	0.249	–0.024	0.734	0.153	0.032
Na(mmol/L)	0.045	0.532	–0.012	0.873	–0.089	0.216
Ca(mmol/L)	0.147	0.034	0.093	0.180	–0.106	0.128
P(mmol/L)	0.122	0.075	0.119	0.083	–0.706	0.270
Mg(mmol/L)	0.001	0.990	–0.023	0.775	–0.002	0.978
Fe(μmol/L)	–0.303	< 0.001	–0.187	0.022	0.274	0.001
25–(OH)D(μg/L)	–0.284	0.143	–0.297	0.125	0.197	0.315

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; BUN: 尿素氮; CRE: 肌酐; UA: 尿酸; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL–C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL–C: 高密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; PBG: 餐后2小时血糖; HbA1C: 糖化血红蛋白; HOMA–IR: 稳态模型的胰岛素抵抗指数; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; PA: 前白蛋白; TRF: 运铁蛋白; Hb: 血红蛋白; K: 钾; Na: 钠; Ca钙; P: 磷; Mg: 镁; Fe: 铁; 25–(OH)D: 维生素D; VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率. 显著性标准: $P < 0.05$.

LDL-C、FBG等生化指标也高于一项中国广西的研究结果[6], 此差异可能与样本选择有关, 本研究以医院就诊患者为研究对象, 所以研究对象的肝功能、血糖、血脂、胰岛素抵抗等情况可能相对更为严重. 除此之外, 本研究中MAFLD组和非MAFLD组在K、Ca、P、Mg、Fe等微量营养素的含量上没有差异, 但MAFLD组的Na含量低于非MAFLD组, 以上结果可能提示MAFLD患者处于营养过剩、营养不均衡的状态.

在代谢相关疾病的发生发展过程中, 脂肪发挥着非常重要的作用. 对于代谢综合征(metabolic syndrome, MS)人群, 内脏脂肪型(V型)MS的患者其TG、UA、ALT、AST、糖耐量异常及脂肪肝的发生显著高于皮下脂肪型(S型)MS患者[19]. 在MAFLD患者中, ALT随着骨骼肌-体脂肪比值增加而下降[20], 体脂肪和内脏脂肪与NAFLD相关[18, 21]. 提示对于MAFLD患者而言降低体脂率并保持骨骼肌含量有利于改善肝功能. 本研究的相关性分析显示, BFR与ALT及TBIL分别呈负相关($r_{s\text{-}BFR}$<0, P<0.05), BFR与TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C及HOMA-IR的水平呈正相关($r_{s\text{-}BFR}$>0, P<0.05); VFA与TBIL呈负相关($r_{s\text{-}VFA}$<0, P<0.05)VFA与TC、TG、LDL-C、FBG、FINS、HbA1C及HOMA-IR的水平呈正相关($r_{s\text{-}VFA}$>0, P<0.05), 且在VFA对MAFLD的Logistic分析结果显示, 无论是否调整相关因素, BFR和VFA的升高均可增加MAFLD的发病风险(OR>0, P<0.05), 因此早期进行体脂肪尤其是内脏脂肪的管理和干预有助于改善肝功能并降低MAFLD等代谢相关疾病的发生风险.

了解不同患者的人体成分组成是开展MAFLD个

表 3　BFR、VFA和RMR预测MAFLD的AUC及界值

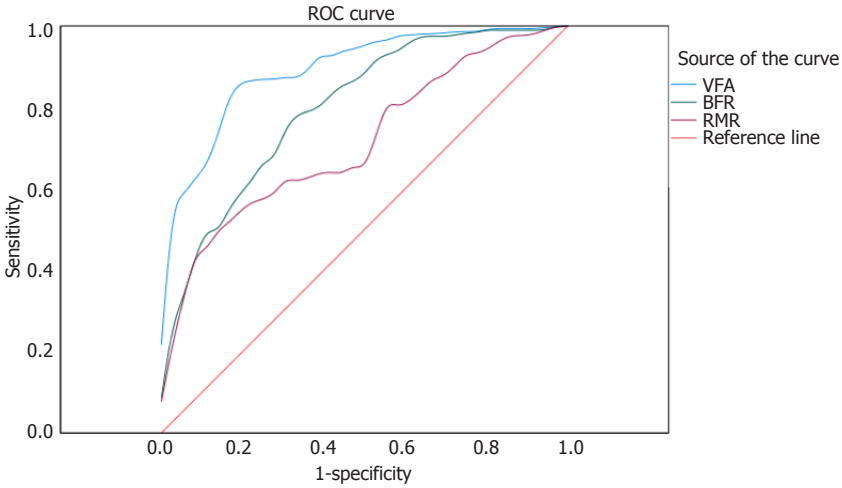
	指标	AUC(95%CI)	*P*	界值	灵敏度	特异度
合计	BFR	0.800(0.752–0.875)	< 0.001	28.55	0.771	0.694
	VFA	0.894(0.847–0.941)	< 0.001	87.10	0.850	0.833
	RMR	0.715(0.639–0.790)	< 0.001	1497.50	0.511	0.861
男性	BFR	0.934(0.895–0.972)	< 0.001	26.55	0.790	0.950
	VFA	0.943(0.910–0.976)	< 0.001	87.25	0.815	0.968
	RMR	0.782(0.696–0.867)	< 0.001	1579.50	0.602	0.900
女性	BFR	0.893(0.824–0.963)	< 0.001	33.85	0.876	0.812
	VFA	0.907(0.850–0.965)	< 0.001	117.05	0.771	0.937
	RMR	0.751(0.644–0.859)	0.001	1277.50	0.399	0.970

VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; AUC: 受试者工作特征曲线下面积; 95%CI: 95%置信区间.

表 4　BFR、VFA和RMR预测MAFLD患病风险的Logistic回归分析

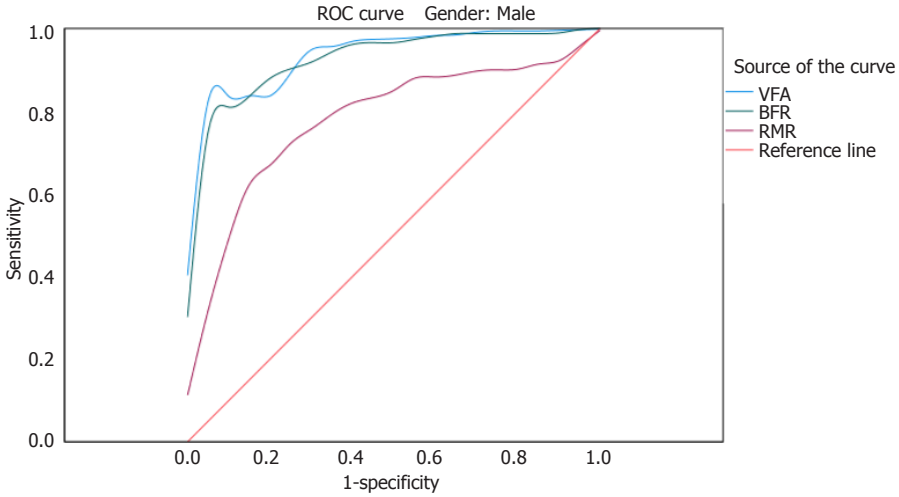
		未调整		模型Ⅰ		模型Ⅱ	
		OR(95%CI)	*P*	OR(95%CI)	*P*	OR(95%CI)	*P*
合计	BFR	1.203(1.133–1.277)	< 0.001	1.378(1.261–1.505)	< 0.001	1.357(1.214–1.517)	< 0.001
	VFA	1.063(1.043–1.082)	< 0.001	1.077(1.054–1.101)	< 0.001	1.079(1.049–1.111)	< 0.001
	RMR	1.004(1.002–1.005)	< 0.001	1.008(1.004–1.011)	< 0.001	1.009(1.005–1.014)	< 0.001
男性	BFR	1.453(1.279–1.651)	< 0.001	1.458(1.282–1.658)	< 0.001	1.427(1.209–1.685)	< 0.001
	VFA	1.095(1.058–1.132)	< 0.001	1.100(1.062–1.140)	< 0.001	1.120(1.059–1.185)	< 0.001
	RMR	1.006(1.003–1.010)	< 0.001	1.007(1.003–1.010)	< 0.001	1.010(1.004–1.015)	< 0.001
女性	BFR	1.281(1.143–1.435)	< 0.001	1.292(1.148–1.455)	< 0.001	1.292(1.106–1.510)	< 0.001
	VFA	1.058(1.032–1.086)	< 0.001	1.058(1.032–1.086)	< 0.001	1.054(1.020–1.088)	< 0.001
	RMR	1.010(1.004–1.017)	< 0.001	1.011(1.004–1.018)	< 0.001	1.010(1.001–1.020)	< 0.001

VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; OR: 比值比; 95%CI: 95%置信区间. 模型Ⅰ: 调整性别和年龄; 模型Ⅱ: 调整年龄、性别、FBG、TG和HDL–C. FBG: 空腹血糖; TG: 甘油三酯; HDL–C: 高密度脂蛋白胆固醇.



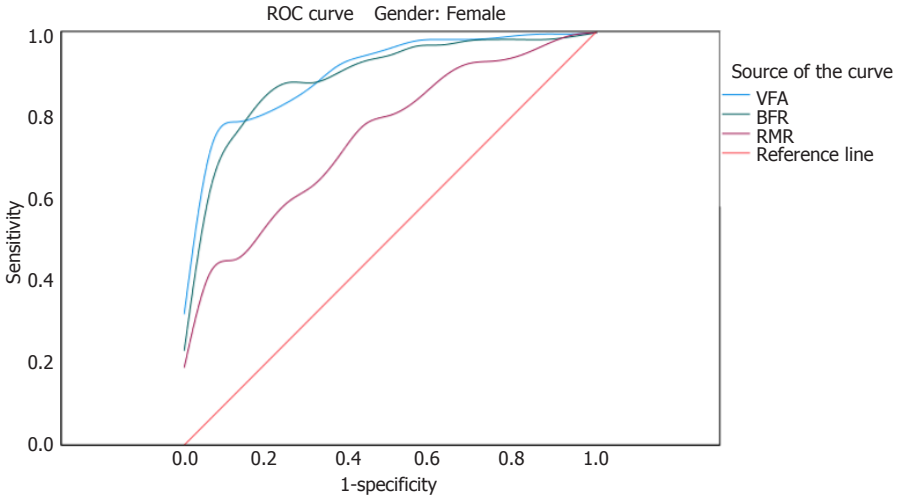
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.56 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　BFR、VFA及RMR预测MAFLD的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征; VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.56 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　男性BFR、VFA及RMR预测MAFLD的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征; VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.56 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　女性BFR、VFA及RMR预测MAFLD的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征; VFA: 内脏脂肪面积; BFR: 体脂率; RMR: 静息代谢率; MAFLD: 代谢相关脂肪性肝病.

体化防治及干预的前提, 目前测量人体成分的方法多种多样, 如人体测量法、计算机断层扫描法、核磁共振法、BIA法、双能X线吸收法、水下称重法、同位素稀释法、空气置换法等[22], 其中BIA法测定结果精确、安全无创、操作方便, 在慢性疾病的监测中广泛应用. 多项研究表明BIA法测定的RMR比较接近间接测热法(indirect calorimetry, IC)所获得的静息代谢能量(resting energy expenditure, REE), 可以作为无法利用代谢车获取REE时的替代测量方法[17], BIA法测量的肌肉含量(包括骨骼肌、四肢肌肉、躯干肌肉)和脂肪含量(包括总脂肪、皮下脂肪、内脏脂肪)与核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)测得的腰大肌表面积和脂肪含量之间分别具有强相关性, 提示BIA可以作为MRI测量体成分的无辐射替代方法[23], 且BIA法测量指标预测MAFLD的性能优于人体测量指标(如BMI)[24]. 本项研究中, 预测MAFLD的AUC: VFA>BFR>0.8>RMR>0.7, 可提示VFA和BFR在预测MAFLD的效果上要优于RMR, 最优的指标(VFA)预测MAFLD的AUC为0.894, 界值为87.10 cm^2, 该结果高于中国台湾(70.5 cm^2)的一项研究[18]. 在区分性别之后, VFA在男性和女性中预测MAFLD的AUC均>0.9, 提示BIA测量指标VFA可能是一种预测MAFLD的潜在指标. Logistic回归分析显示, 无论是否调整影响因素, 随着VFA的升高, MAFLD的患病风险增加, 即VFA是MAFLD的危险因素之一. 以往的研究也表明内脏脂肪是肝脂肪变性的独立预测因子(OR = 1.031, 95%CI: 1.013-1.048)[25,26], 并与MAFLD的发生发展

密切相关[27-29].

4 结论

综上所述, BIA法测定BFR、VFA和RMR可用于MAFLD的患病风险预测中, 其中VFA是BIA测定法中预测MAFLD的最优指标, 这为无法实现核磁共振、双能X线吸收等测定的情况下提供了一种无创又相对精确的测量和预测方法.

文章亮点

实验背景

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的重新定义更突出了代谢异常在其发生发展过程中的核心地位, 人体成分的组成可反映机体各组分代谢情况, 通过生物电阻抗法(bioelectrical impedance analysis, BIA)测定人体成分可为预测MAFLD的患病风险提供新思路.

实验动机

脂肪堆积尤其是内脏脂肪堆积在MAFLD的发生发展过程中起着重要的作用, BIA可快速、无创获取体脂率(body fat ratio, BFR)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)及静息代谢率(resting metabolic rate, RMR)等人体成分相关数据, 分析其与MAFLD之间的关系有助于预测疾病的发生风险.

实验目标

通过BIA测定人体组成成分, 探索BFR、VFA及RMR预测MAFLD的临床应用价值.

实验方法

分别收集MAFLD组和非MAFLD组的人体测量、人体成分分析及实验室检测相关指标, 利用Spearman相关分析、绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及Logistic回归分析等方法探索BFR、VFA和RMR与MAFLD及其相关指标间的关系.

实验结果

BFR、VFA和RMR预测MAFLD的ROC曲线下面积(area under the ROC curve,AUC)分别为0.800(95%CI: 0.752-0.875)、0.894(95%CI: 0.847-0.941)和0.715(95%CI: 0.639-0.790), 其中VFA为最优指标, 其界值为87.10 cm^2, 男性和女性VFA预测MAFLD的AUC分别为0.943(95%CI: 0.910-0.976)和0.907(95%CI: 0.850-0.965), 其界值分别为87.25 cm^2和117.05 cm^2.

实验结论

BIA法测定BFR、VFA和RMR可用于MAFLD的患病风险预测中, 其中VFA是BIA测定法中预测MAFLD的最优指标, 可作为一种无创又相对精确的测量和预测方法.

展望前景

BIA法测定人体成分快捷、无创且相对精确, 在MAFLD的预测中具有较好的应用价值, 今后也可广泛应用于其他代谢相关疾病中.

5 参考文献

1 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]

2 Sarin SK, Kumar M, Eslam M, George J, Al Mahtab M, Akbar SMF, Jia J, Tian Q, Aggarwal R, Muljono DH, Omata M, Ooka Y, Han KH, Lee HW, Jafri W, Butt AS, Chong CH, Lim SG, Pwu RF, Chen DS. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 167-228 [PMID: 31852635 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30342-5]

3 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]

4 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 1224-1227 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.007]

5 Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, Wu Y, Wang X, Zhu Y. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int* 2020; 40: 2082-2089 [PMID: 32478487 DOI: 10.1111/liv.14548]

6 Cai J, Lin C, Lai S, Liu Y, Liang M, Qin Y, Liang X, Tan A, Gao Y, Lu Z, Wu C, Huang S, Yang X, Zhang H, Kuang J, Mo Z. Waist-to-height ratio, an optimal anthropometric indicator for metabolic dysfunction associated fatty liver disease in the Western Chinese male population. *Lipids Health Dis* 2021; 20: 145 [PMID: 34706716 DOI: 10.1186/s12944-021-01568-9]

7 Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, Ishibashi E, Kitajima Y, Isoda H, Horie H, Tashiro T, Iwamoto E, Takahashi H, Kuwashiro T, Soejima S, Kawaguchi Y, Oda Y, Emura S, Iwakiri R, Ozaki I, Eguchi T, Ono N, Anzai K, Fujimoto K, Koizumi S. The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46 Suppl 1: 70-78 [PMID: 21042922 DOI: 10.1007/s00535-010-0340-3]

8 Margariti A, Kontogianni MD, Tileli N, Georgoulis M, Deutsch M, Zafeiropoulou R, Tiniakos D, Manios Y, Pectasides D, Papatheodoridis GV. Increased abdominal fat levels measured by bioelectrical impedance are associated with histological lesions of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 907-913 [PMID: 26011231 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000381]

9 Jung CH, Rhee EJ, Kwon H, Chang Y, Ryu S, Lee WY. Visceral-to-Subcutaneous Abdominal Fat Ratio Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020; 35: 165-176 [PMID: 32207277 DOI: 10.3803/EnM.2020.35.1.165]

10 Hernández-Conde M, Llop E, Carrillo CF, Tormo B, Abad J, Rodriguez L, Perelló C, Gomez ML, Martínez-Porras JL, Puga NF, Trapero-Marugan M, Fraga E, Aracil CF, Panero JLC. Estimation of visceral fat is useful for the diagnosis of significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 6658-6668 [PMID: 33268953 DOI: 10.3748/wjg.v26.i42.6658]

11 Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, Fan J, Goh KL, Hamaguchi M, Hashimoto E, Kim SU, Lesmana LA, Lin YC, Liu CJ, Ni YH, Sollano J, Wong SK, Wong GL, Chan HL, Farrell G. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 70-85 [PMID: 28670712 DOI: 10.1111/jgh.13857]

12 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]

13 Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, Abdelmalek MF, Suzuki A. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology* 2019; 70: 1457-1469 [PMID: 30924946 DOI: 10.1002/hep.30626]

14 McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, Stanley A, Paterson K, Sattar N. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 40-44 [PMID: 16817817 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02543.x]

15 Nachit M, Lanthier N, Rodriguez J, Neyrinck AM, Cani PD, Bindels LB, Hiel S, Pachikian BD, Trefois P, Thissen JP, Delzenne NM. A dynamic association between myosteatosis and liver stiffness: Results from a prospective interventional study in obese patients. *JHEP Rep* 2021; 3: 100323 [PMID: 34355155 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100323]

16 Nachit M, Kwanten WJ, Thissen JP, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, Verrijken A, Driessen A, Horsmans Y, Francque S, Leclercq IA. Muscle fat content is strongly associated with NASH: A longitudinal study in patients with morbid obesity. *J Hepatol* 2021; 75: 292-301 [PMID: 33865909 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.037]

17 Oliveira A, Fernandes SA, Carteri RB, Tovo CV. EVALUATION OF REST ENERGY EXPENDITURE IN PATIENTS WITH NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. *Arq Gastroenterol* 2021; 58: 157-163 [PMID: 34190778 DOI: 10.1590/S0004-2803.202100000-27]

18 Ko YH, Wong TC, Hsu YY, Kuo KL, Yang SH. The Correlation Between Body Fat, Visceral Fat, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2017; 15: 304-311 [PMID: 28481662 DOI: 10.1089/met.2017.0001]

19 Sogabe M, Okahisa T, Tsujigami K, Fukuno H, Hibino S, Yamanoi A. Visceral fat predominance is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Japanese women with metabolic syndrome. *Hepatol Res* 2014; 44: 515-522 [PMID: 23617326 DOI: 10.1111/hepr.12146]

20 Mizuno N, Seko Y, Kataoka S, Okuda K, Furuta M, Takemura M, Taketani H, Hara T, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Itoh Y. Increase in the skeletal muscle mass to body fat mass ratio predicts the decline in transaminase in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2019; 54: 160-170 [PMID: 29948305 DOI: 10.1007/s00535-018-1485-8]

21 Ciardullo S, Oltolini A, Cannistraci R, Muraca E, Perseghin G. Sex-related association of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis with body fat distribution in the general US population. *Am J Clin Nutr* 2022; 115: 1528-1534 [PMID: 35244676 DOI: 10.1093/ajcn/nqac059]

22 杨猛, 朱长真, 于健春, 康维明. 人体成分测量方法及其临床应用. 中华临床营养杂志 2015; 23: 125-130 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2015.02.012]

23 Orkin S, Yodoshi T, Romantic E, Hitchcock K, Arce-Clachar AC, Bramlage K, Sun Q, Fei L, Xanthakos SA, Trout AT, Mouzaki M. Body composition measured by bioelectrical impedance analysis is a viable alternative to magnetic resonance imaging in children with nonalcoholic fatty liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022; 46: 378-384 [PMID: 33811369 DOI: 10.1002/jpen.2113]

24 Lee LW, Yen JB, Lu HK, Liao YS. Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Anthropometric Indices and Bioelectrical Impedance Analysis in Children. *Child Obes* 2021; 17: 551-558 [PMID: 34265208 DOI: 10.1089/chi.2021.0054]

25 Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, Senda M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *J Gastroenterol* 2007; 42: 897-903 [PMID: 18008034 DOI: 10.1007/s00535-007-2107-z]

26 Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, Pereira RM, Caparbo VF, Ravacci GR, Damiani L, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol* 2017; 9: 401-408 [PMID: 28321276 DOI: 10.4254/wjh.v9.i7.401]

27 Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, Kim CY. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 132-8.e4 [PMID: 26226099 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.024]

28 Radmard AR, Rahmanian MS, Abrishami A, Yoonessi A, Kooraki S, Dadgostar M, Hashemi Taheri AP, Gerami Seresht M, Poustchi H, Jafari E, Malekzadeh R, Merat S. Assessment of Abdominal Fat Distribution in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Magnetic Resonance Imaging: a Population-based Study. *Arch Iran Med* 2016; 19: 693-699 [PMID: 27743433]

29 Hanna DJ, Jamieson ST, Lee CS, Pluskota CA, Bressler NJ, Benotti PN, Khurana S, Rolston DDK, Still CD. "Bioelectrical impedance analysis in managing sarcopenic obesity in NAFLD". *Obes Sci Pract* 2021; 7: 629-645 [PMID: 34631140 DOI: 10.1002/osp4.509]

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 2023年1月28日; 31(2): 66-72

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.66

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

可自行调节挂线在高位复杂性肛瘘中的临床应用

沈军权, 徐焕军, 周海涛

沈军权, 徐焕军, 周海涛, 余姚市人民医院肛肠外科 浙江省余姚市 315400

沈军权, 主治医师, 主要从事肛周常见疾病、结直肠肿瘤等相关疾病研究.

基金项目: 宁波市医学科技计划项目, No. 2019Y61; 余姚市科技计划项目, No. 2020YYB01.

作者贡献分布: 此课题由沈军权设计完成; 研究过程由沈军权与徐焕军操作完成; 数据分析由周海涛完成; 本论文写作由沈军权完成.

通讯作者: 沈军权, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市城东路800号, 余姚市人民医院肛肠外科. shenjunquan@163.com

收稿日期: 2022-10-14
修回日期: 2022-11-20
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-28

Clinical application of self-adjustable seton in high complex anal fistula

Jun-Quan Shen, Huan-Jun Xu, Hai-Tao Zhou

Jun-Quan Shen, Huan-Jun Xu, Hai-Tao Zhou, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Supported by: Ningbo Medical Science and Technology Plan Project, No. 2019Y61; Yuyao Science and Technology Plan Project, No. 2020YYB01.

Corresponding author: Jun-Quan Shen, Attending Physician, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, No. 800 Chengdong Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. shenjunquan@163.com

Received: 2022-10-14
Revised: 2022-11-20
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-28

Abstract

BACKGROUND

Cutting seton is still one of the main methods for the treatment of high complex anal fistula at present. During the treatment, the thread should be tightened many times until it falls off. The traditional thread tightening method is not only complicated in operation and painful for patients, but also requires specialized equipment and doctors to operate, which is very inconvenient. The above problems can be solved by self-adjusting seton.

AIM

To explore the clinical feasibility of self-adjustable seton in the treatment of high complex anal fistula.

METHODS

Sixty-one patients with anal fistula who met the inclusion criteria at the Department of Anorectal Surgery of Yuyao People's Hospital from July 2019 to June 2022 were selected and randomly divided into an experimental group (n = 29) with self-adjustable seton and a control group (n = 32) with traditional cutting seton (tightening the seton by stages). There was no significant difference between the two groups in terms of age, gender, body mass index, educational level, or the nature of disease (P > 0.05). The main pipe of the anal fistula was all treated with cutting and seton, but the postoperative tightening methods were different: A self-adjustable seton was used in the experimental group, while a traditional cutting seton in the control group. Tightening-falling off time, total tightening times, outpatient tightening times, the degree of tightening-related pain, wound healing time, and efficacy were compared between the two groups.

RESULTS

One patient in the experimental group and two in the control group were intraoperatively treated with drainage and seton, which was removed after surgery. There was no significant difference between the experimental group and the control group in terms of the time of thread tightening off, total thread tightening times, wound healing time, or efficacy (P > 0.05). Outpatient tightening times were less, and the average degree of tightening-related pain was lower

in the experimental group than in the control group ($P < 0.001$).

CONCLUSION
Self-adjustable seton can achieve the effect of traditional cutting seton in tightening-falling off time, wound healing time, and efficacy. However, it is more convenient than traditional seton tightening, and can be adjusted at home to reduce outpatient tightening times, with less cutting pain and lower medical costs. Therefore, it is a relatively suitable tightening method at present and can be popularized and applied in the medical service community and other grass-roots hospitals as a suitable technology in the future.

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

Key Words: Anal fistula; High complex anal fistula; Cutting seton; Self-adjustable seton; Tightening; Pain

Citation: Shen JQ, Xu HJ, Zhou HT. Clinical application of self-adjustable seton in high complex anal fistula. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(2): 66-72
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/66.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.66

摘要
背景
切割挂线仍是目前治疗高位复杂性肛瘘的主要方法之一, 在其治疗过程中需多次紧线直至脱落. 传统的紧线方式不但操作过程复杂、患者痛苦, 且需要专科器械及专科医师操作, 非常不便. 可自行调节挂线可解决上述问题.

目的
探讨可自行调节挂线在治疗高位复杂性肛瘘的临床可行性.

方法
选取余姚市人民医院肛肠外科2019-07/2022-06符合入组条件的61例肛瘘患者, 随机分为可自行调节挂线的试验组(29例)和传统切割挂线(分次紧线)的对照组(32例). 两组患者年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、文化程度、疾病性质等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性. 在治疗方式上均对肛瘘主管进行切割挂线, 但术后紧线方式不同: 试验组行可自行调节挂线, 对照组行传统的切割挂线. 比较两组紧线脱落时间、总紧线次数、门诊紧线次数、紧线疼痛程度、创面愈合时间及疗效方面差异.

结果
试验组1例, 对照组2例, 在手术过程中实行了引流挂线, 术后予以剔除. 试验组与对照组在紧线脱落时间、总紧线次数、创面愈合时间、疗效等方面差异无统计学意义; 在门诊紧线次数试验组要少于对照组, 在平均紧线疼痛程度试验组要低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.001$).

结论
可自行调节挂线在紧线脱落时间、创面愈合时间及疗效可达到传统切割挂线的效果, 但其操作的便捷性优于传统紧线, 可以在家完成紧线调节, 减少门诊紧线次数, 且切割疼痛程度更轻, 医疗费用更低, 是目前比较适宜的紧线方式, 今后可作为一种适宜技术在医共体内、其他基层医院推广及应用.

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

关键词: 肛瘘; 高位复杂性肛瘘; 切割挂线; 可自行调节挂线; 紧线; 疼痛

核心提要: 本研究发现可自行调节挂线在治疗高位复杂性肛瘘的过程中, 紧线操作不但简便、疼痛程度轻、医疗费用低, 而且可以达到传统切割挂线的治疗效果, 值得临床推广.

文献来源: 沈军权, 徐焕军, 周海涛. 可自行调节挂线在高位复杂性肛瘘中的临床应用. 世界华人消化杂志 2023; 31(2): 66-72
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/66.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.66

0 引言
高位肛瘘的瘘管穿过肛门外括约肌1/2以上或穿过肛提肌[1], 属于复杂性肛瘘[2]. 高位复杂性肛瘘因其瘘管走行的复杂性与个体化差异, 尚未形成统一的治疗标准, 但切割挂线术仍是其治疗的重要外科手段之一[3]. 切割挂线术原理是利用橡皮筋对所结扎的括约肌进行慢性切割, 同时可对深部的坏死物质进行有效引流, 并利用其对周围造成的异物炎性反应可防止括约肌回缩及分开, 从而完成对瘘管的切开, 避免肛门失禁[4]. 理论上挂线造成的炎症反应需要几天或几周的时间, 挂线脱落时间不能太快, 否则增加术后失禁的风险. 因此切割挂线时间较长, 且需分次紧线. 然而传统紧线方式存在操作过程繁琐、病人痛苦、紧线的张力程度存在一定的主观性、紧线过紧重调容易损伤挂线等问题. 我科结合上述问题, 对传统的紧线方式进行了改良, 设计了可自行调节肛瘘挂线, 进行了临床试验, 取的了一定的效果. 现报道如下.

1 材料和方法
1.1 材料
1.1.1 入选标准: (1)年龄在18岁-75岁, 且患者签署知情同意书; (2)患者术前经磁共振检查符合高位复杂性肛瘘[5].

1.1.2 排除标准: (1)处于妊娠期或哺乳期; (2)复发性肛瘘; (3)合并有直肠肿瘤; (4)有严重的急慢性疾病不能耐受手术; (5)结核、艾滋、炎症性肠病等特异性感染导致的肛瘘; (6)急性发作期肛瘘; (7)无法自评者; (8)拒绝签署知情同意书者.

1.1.3 剔除标准: 违背研究方案或依从性差者.

1.1.4 一般资料: 选取余姚市人民医院肛肠外科2019-07/2022-06符合入组条件的61例肛瘘患者, 按随机数字表法分为可自行调节挂线的试验组(29例)和传统切割挂线的对照组(32例). 在手术过程中, 试验组1例、对照组2例, 根据术中病情实行了引流挂线, 术后予以剔除. 试验组男性23例, 女性5例; 年龄18岁-75岁, 平均42.4岁±13.1岁; 无合并症的肛瘘13例, 合并肛周脓肿的14例, 合并糖尿病的1例. 对照组男25例, 女5例; 年龄19岁-75岁, 平均40.8岁±14.6岁; 无合并症的肛瘘患者16例, 合并有肛周脓肿12例, 同时合并糖尿病及脓肿的2例. 两组患者术前磁共振提示肛瘘主瘘管均为高位经括约肌肛瘘. 患者年龄、性别、身体质量指数、文化程度、病情等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性(见表1). 本研究获得医院伦理委员会批准, 符合伦理学要求, 并且所有入组患者均签署知情同意书.

1.2 方法 试验组及对照组治疗方法相同: 均对肛瘘主管采用切割挂线治疗, 首先一定要切开内外口之间的皮肤和肛管黏膜, 然后再穿过挂线. 肛瘘合并有脓肿的, 在术后一周左右延期紧线; 无合并脓肿的, 术中紧线. 挂线采用7号橡胶外科手套的橡皮筋. 两组紧线方式不同.

对照组: 适当拉紧穿过的挂线, 使其产生的张力以患者能相应承受的疼痛范围为宜, 紧贴外括约肌远端用血管钳夹持, 在血管钳近端用2号丝线打结固定. 后期门诊紧线重复以上操作, 具体见图1.

试验组: 当挂线引入主瘘管后, 将挂线无张力收紧, 用2号丝线打结固定. 接着每隔0.5 cm打一个结, 打6个结. 将挂线尾端穿过制备的3 cm长的硅胶管, 一边向括约肌近端推送硅胶管, 一边向远端拉紧挂线, 使其产生的张力以患者能相应承受的疼痛范围为宜, 在硅胶管远端用别针固定挂线(也可用锁扣固定). 后期门诊紧线, 只需松开别针或锁扣, 重复上面操作即可, 每次紧线1-2个刻度(线结), 使其保持适当的张力, 具体见图2.

1.3 术后观察指标

1.3.1 一般指标: 紧线后疼痛程度、门诊紧线次数、紧线脱落时间和创面愈合时间. 紧线疼痛程度采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)[6]: 无痛: 0分; 轻度疼痛: 3分以下, 能忍受; 中度疼痛: 4分-6分, 疼痛明显, 仍可忍受, 可能需要止痛药物; 重度疼痛: 7分-10分, 患者疼痛感觉强烈、难忍, 无法入睡, 需止痛药物进行治疗.

1.3.2 临床疗效评价: 肛瘘术后3 mo内, 近期疗效评价[7]: (1)治愈: 手术创面愈合, 肛周肿痛、流脓、潮湿、瘙痒等临床症状消失; (2)显效: 手术创面愈合, 肛周肿痛、流脓症状消失, 但肛周潮湿及瘙痒等仍偶有发生; (3)有效: 手术创面未完全愈合, 但肛周肿痛、流脓、潮湿、瘙痒症状明显改善; (4)无效: 手术创面未愈合, 上述临床症状未改善. 远期疗效评价 : 随访3 mo-6 mo以上, 无手术原位复发视为痊愈.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件分析, 两组间计数资料采用百分比(%)表示, 非等级资料组间率比较采用卡方检验; 计量资料采用均数±标准差表示(mean±SD), 组间均数比较采用独立样本t检验; 秩和检验采用Mann-Whitney U检验; 比较各指标差异按$\alpha = 0.05$标准, $P<0.05$差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较 与对照组相比, 在性别、年龄、文化程度及体重指数、疾病等方面差异无统计学意义. 见表1.

2.2 两组患者的相关临床观察指标比较 与对照组相比, 在紧线次数、紧线脱落时间、创面愈合方面差异无统计学意义; 门诊紧线次数明显少于对照组, 差异有统计学意义($P<0.001$). 见表2.

2.3 两组患者紧线疼痛观察指标比较 与对照组相比, 在每人平均紧线次数差异无统计学意义($P = 0.353$); 但每次紧线平均疼痛程度轻于对照组,差异有统计学意义. 见表3.

2.4 两组患者临床疗效比较 与对照组相比, 在肛瘘治疗总体有效率方面差异无统计学意义($P = 0.587$), 见表4.

3 讨论

高位复杂性肛瘘一直是临床医生面临的治疗难点. 肛瘘的治疗术式主要分为括约肌切断术式及括约肌保留术式. 近年来, 随着新材料、新技术的出现, 及患者对生活质量要求的提高, 临床医生对肛门功能的保护越来越重视, 各种“括约肌保留技术”的开展成为复杂性肛瘘治疗的新热点. 从最早提出的经肛门直肠瓣推移术、纤维蛋白胶封堵术, 到近几年应用于复杂性肛瘘治疗的肛瘘栓栓塞术、括约肌间瘘管结扎术、肛瘘镜辅助治疗、瘘管激光闭合术等, 都是“括约肌保留技术”在临床的具体实践[8-11]. 但到目前为止, “括约肌保留技术”的应用仍存在局限性, 挂线术仍是目前治疗高位及复杂性肛瘘的重要外科手段之一.

挂线治疗根据挂线的目的主要分为切割挂线及引流挂线. 在高位复杂性肛瘘治疗中, 主要应用以橡皮筋

表 1　两组患者的基线资料比较

组别	例数	年龄 (岁, mean ± SD)	性别		体重指数	文化程度					高位复杂性肛瘘(合并症)			
			男	女	BMI	文盲	小学	初中	高中	大专以上	无	脓肿	糖尿病	脓肿及糖尿病
试验组	28	42.4 ± 13.1	23	5	25.8 ± 4.7	0	5	9	5	9	13	14	1	0
对照组	30	40.8 ± 14.6	25	5	25.8 ± 3.8	1	5	8	7	9	16	12	0	2
t/χ^2		0.436	0.014	−0.018				4.013				3.399		
P		0.665	0.905	0.986				0.778				0.334		

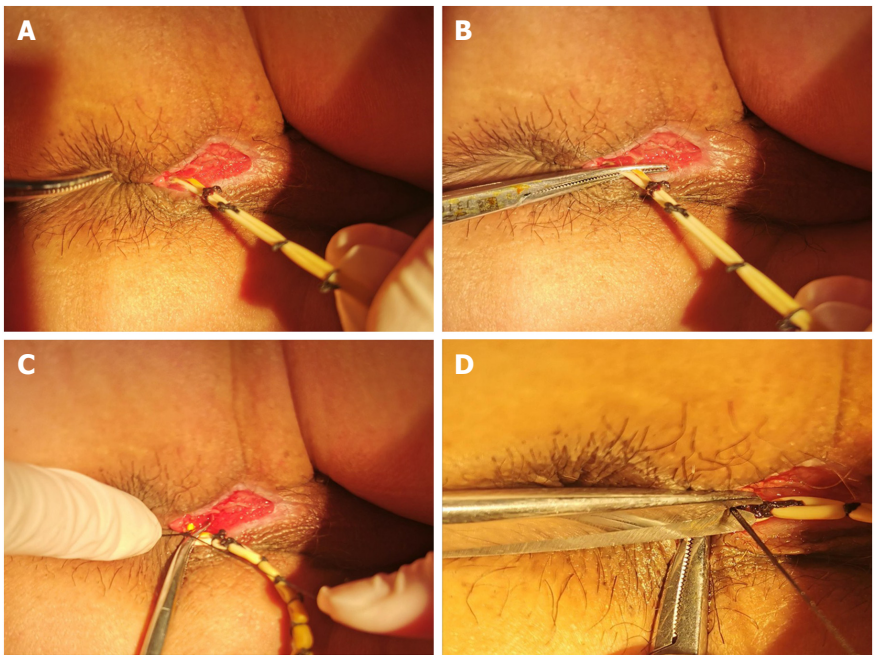
BMI: 身体质量指数.

表 2　两组患者的临床观察指标

组别	紧线次数(mean ± SD, n)	紧线脱落时间(mean ± SD, d)	门诊紧线次数(mean ± SD, n)	创面愈合时间(mean ± SD, d)
试验组	3.1 ± 1.0	13.2 ± 3.7	1.5 ± 0.6	38.1 ± 6.2
对照组	3.3 ± 0.8	12.3 ± 4.0	2.9 ± 0.8	36.9 ± 5.8
t	−0.936	0.906	−7.018	0.766
P	0.353	0.369	< 0.001	0.447

表 3　两组患者紧线疼痛观察指标

组别	病例数	累计紧线次数/人	疼痛总分/人(紧线期间累计)	紧线疼痛分/次(mean ± SD,分)
试验组	28	3.1 ± 1.0	5.8 ± 2.5	1.9 ± 0.6
对照组	30	3.3 ± 0.8	14.5 ± 4.6	4.3 ± 0.5
t		−0.936	−8.944	−15.869
P		0.353	< 0.001	< 0.001

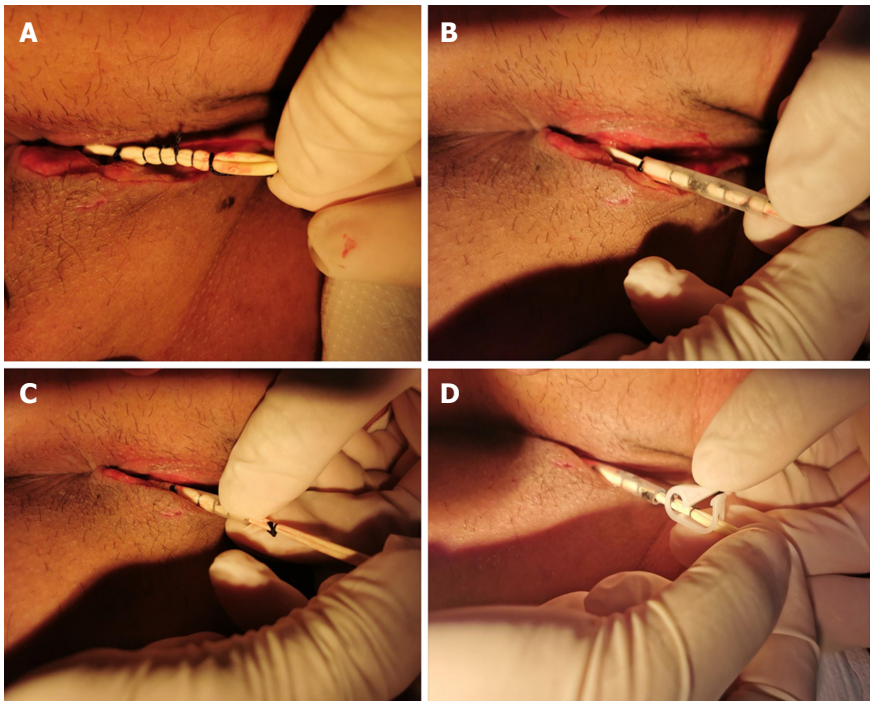


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.66 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　传统切割挂线操作示意图. A: 向外提拉橡皮筋; B: 血管钳在括约肌边缘夹持收紧的橡皮筋; C: 在血管钳的近端打结; D: 剪线.

表 4　两组临床疗效比较[*n*%]

组别	病例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
试验组	28	25	1	1	1	96.4%
对照组	30	28	1	0	1	96.7%
z			−0.543			
P			0.587			



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.66 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　可调节挂线紧线示意图. A: 用2号丝线在挂线每隔0.5 cm打一个结, 打6个结; B: 尾端穿过制备的3 cm长的硅胶管; C: 向括约肌近端推送硅胶管, 同时向远端拉紧挂线; D: 在硅胶管远端用锁扣固定挂线(也可用别针固定).

切割挂线为主. 切割挂线原理就好比一根电线切割冰块. 当冰块被电线切开后, 切开部分会重新结冰逐渐融合在一起. 同样在括约肌组织中, 挂线会引起组织产生炎症反应, 造成括约肌与周围组织的粘连, 这样肌肉在逐渐被切开过程中, 不会造成断端肌肉回缩, 造成肛门失禁. 一般产生炎性粘连理论上需要1周至数周时间, 因此切割挂线病程长, 且后期需多次紧线. 每次紧线时需往外过度提拉橡皮筋, 患者会非常疼痛, 且需无菌血管钳固定打结, 增加医疗耗材支出. 同时越到后期, 紧线在括约肌组织中勒的越深, 打结越困难, 病人越痛苦; 特别是紧线时, 突然紧线脱落, 患者肛门的血液及粪液容易溅到医生身上, 造成污染及传染. 如紧线过紧, 离院后患者疼痛加剧, 无法自行调节放松, 需返院调节. 不但挂号就医困难, 而且医生需剪断线结重新调节, 存在剪断或损伤橡皮筋的可能, 导致手术失败. 基于此, 我们对传统挂线紧线方式进行了改良.

通过本课题对可自行调节挂线与传统切割挂线对比研究发现: 可自行调节挂线紧线平均疼痛程度较传统紧线轻[(1.9±0.6)分 *vs* (4.3±0.5)分, *P*<0.001]. 分析原因可能是试验组紧线时硅胶管是逐渐推进的, 无需为打结导致过度牵拉橡皮筋; 同时可自行调节挂线上的线结是按一定刻度预先打好的, 每次紧线时有一定客观参照依据, 不像传统紧线, 具有一定的主观性. 同时研究发现, 紧线期间, 试验组门诊紧线次数要少于传统挂线, 差异有统计学意义[(1.5±0.6)次 *vs* (2.9±0.8)次, *P*<0.001)]. 原因是传统切割挂线紧线, 首先需要相应手术器械(血管钳、慕丝线), 其次有一定的操作技术及难度, 故患者每次紧线必须上门诊调节. 可自行调节挂线无需相应手术器械, 且操作简单(见图2), 经简单指导后, 患者就可在家中按期自行调节; 如紧线过紧导致剧烈疼痛, 还可自行调节放松, 因此减少了门诊紧线次数. 最后我们将可自行调节挂线与传统挂线在紧线脱落时间、紧线次数及创面愈合时间、治愈有效率进行对比, 发现差异无统计学意义; 且试验组治愈率(96.4%)与林宏城等[12]切割挂线

治疗复杂性高位肛瘘的治愈率96.2%接近. 说明可自行调节挂线不但可以取得像传统挂线一样的治疗效果, 还减轻了患者紧线的痛苦、节省了患者就诊费用、节约了门诊资源, 而且在疫情期间, 减少就医次数, 可在一定程度上减轻疫情传播, 值得临床推广.但同时仍需注意可自行调节挂线本质上仍是切割挂线, 对括约肌存在一定的损伤. 随着微创化治疗理念的兴起, 保留括约肌术式正逐渐成为治疗复杂性肛瘘的主流术式[13]. 特别是改良Parks松挂线+经肛括约肌间切开术(transanal opening of intersphincteric space, TROPIS)治疗高位经括约肌型肛瘘, 胡启炳等[14]报道有效率达97.1%, 较切开挂线术疼痛更轻、出血更少、对肛门功能影响更小. 可调节自行挂线与其对比是否有优势还需临床进一步研究. 其次可自行调节挂线还存在一些缺陷: 如增加了患者肛周异物感, 就坐时容易被硅胶管戳到创面产生疼痛, 需要日后进行改进; 挂线在硅胶管远端用别针(或回形针)固定, 容易被粪液腐蚀生锈, 产生感染, 建议改用塑料锁扣固定.

4 结论

综上所述, 可自行调节挂线可依据刻度精细调节, 且操作简单, 在家可以根据疼痛的严重程度在保证有效治疗的条件下进行微调, 达到减轻疼痛的作用; 同时在紧线脱落时间、创面愈合时间及疗效可达到传统切割挂线的效果, 是目前比较适宜的紧线方式. 但近来“改良Parks松挂线+TROPIS”的保留括约肌的术式治疗高位经括约肌型肛瘘,取得了较好的疗效, 可自行调节挂线与其对比是否有优势还有待进一步探究.

文章亮点

实验背景

切割挂线是高位复杂性肛瘘治疗的重要外科手段之一, 其治疗过程中需多次紧线以保证持续切割. 传统的紧线过程存在操作复杂、患者痛苦、无法自主微调等缺点, 目前国内外缺乏对紧线操作的改良研究.

实验动机

可自行调节挂线具有操作简便、紧线张力可自主微调、患者疼痛感受相对较轻等优点, 但是否具有传统紧线的临床效果尚未阐明.

实验目标

通过与传统的切割挂线比较, 探讨可自行调节挂线在治疗高位复杂性肛瘘的疗效及优势, 为肛瘘的紧线方式提供新方向.

实验方法

本研究通过前瞻性单中心随机单盲对照临床研究, 分析可自行调节挂线与传统的切割挂线术治疗高位复杂性肛瘘, 在紧线脱落时间、总紧线次数、门诊紧线次数、紧线后平均疼痛程度、创面愈合时间、近期与远期疗效方面进行比较.

实验结果

研究显示可自行调节挂线在肛瘘治疗中, 门诊紧线次数、平均紧线疼痛程度要低于对照组; 在紧线脱落时间、总紧线次数、创面愈合时间、疗效等方面与传统切割挂线差异无统计学意义.

实验结论

可自行调节挂线不但具有传统切割挂线相似的治疗效果, 而且具有紧线操作简便、精准, 可减少门诊紧线次数, 减轻紧线过程中患者疼痛感的作用, 值得临床推广.

展望前景

本研究属于单中心研究, 且样本量相对较小, 将来可进一步扩大样本量, 并开展多中心临床研究; 同时可自行调节挂线本质上仍是切割挂线, 缺少与保留括约肌术式的对比研究, 需进一步完善, 以便更加全面的评价其应用价值. 最后可自行调节挂线还存在一些缺陷: 如增加了患者肛周异物感, 就坐时容易被硅胶管戳到创面产生疼痛, 需要日后在材料及外形上进一步改良.

5 参考文献

1 曹文广, 肖成. 高位肛瘘分次紧线术20例临床研究. 武警后勤学院学报(医学版) 2013; 4: 304-305 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3720.2013.04.020]
2 中国医师协会肛肠医师分会临床指南工作委员会. 肛瘘诊治中国专家共识(2020版). 中华胃肠外科杂志 2020; 12: 1123-1130 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200925-00537]
3 曾宪东, 张勇. 肛瘘的外科治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 12: 1164-1166 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.12.002]
4 朱争艳. 主管切开挂线支管对口引流术对高位复杂肛瘘的疗效. 中国现代普通外科进展 2020; 5: 388-390 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.05.013]
5 汪挺, 兰平. 2006中国结直肠肛门外科学术会议纪要. 中华胃肠外科杂志 2007; 1: 89-90
6 凌艳霞, 孙留生. 改进的切除缝合术治疗肛瘘效果观察. 现代医药卫生 2017; 17: 2663-2665 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2017.17.030]
7 Park DI, Kim HJ, Park JH, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Ryu SH, Sung IK. Factors affecting abdominal pain during colonoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 695-699 [PMID: 17625440 DOI: 10.1097/01.meg.0000219097.32811.24]
8 Champagne BJ, O'Connor LM, Ferguson M, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1817-1821 [PMID: 17082891 DOI: 10.1007/

s10350-006-0755-3]
9 Rojanasakul A. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. *Tech Coloproctol* 2009; 13: 237-240 [PMID: 19636496 DOI: 10.1007/s10151-009-0522-2]
10 Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol* 2011; 15: 417-422 [PMID: 22002535 DOI: 10.1007/s10151-011-0769-2]
11 Giamundo P, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Closure of fistula-in-ano with laser--FiLaC™: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis* 2014; 16: 110-115 [PMID: 24119103 DOI: 10.1111/codi.12440]
12 林宏城, 任东林. 挂线疗法治疗难治性肛瘘52例临床分析. 结直肠肛门外科 2011; 1: 42-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0491.2011.01.017]
13 冷冬玲, 张如洁, 孙娟玲, 王燕, 陈光华. 5种治疗复杂性肛瘘的保留括约肌手术方式研究进展. 结直肠肛门外科 2022; 2: 187-190 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2022.02.022]
14 胡启炳, 刘文, 谢丹丹, 庞黎明. TROPIS联合改良Parks虚挂线术治疗高位复杂性肛瘘的临床疗效观察. 结直肠肛门外科 2021; 1: 49-52 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2021.01.009]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年1月28日; 31(2): 73-79

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

胆囊神经内分泌癌的影像表现与病理特征分析

赵 蕾, 杨 青

赵蕾, 杨青, 昆明医科大学第二附属医院核医学科 云南省昆明市 650101

赵蕾, 在读硕士, 主要从事核素显像与治疗.

作者贡献分布: 此课题由杨青与赵蕾设计; 研究过程由杨青指导; 病例选择、临床资料整理及数据分析由杨青和赵蕾共同完成; 论文写作由赵蕾完成; 杨青审校.

通讯作者: 杨青, 主任医师, 博士, 硕士研究生导师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道474号, 昆明医科大学第二附属医院核医学科. 825086650@qq.com

收稿日期: 2022-09-22
修回日期: 2022-10-26
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-28

Imaging manifestations and pathological features of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder

Lei Zhao, Qing Yang

Lei Zhao, Qing Yang, Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Corresponding author: Qing Yang, Chief Physician, Ph.D., Master Supervisor, Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, No. 474 Yunnan Myanmar Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 825086650@qq.com

Received: 2022-09-22
Revised: 2022-10-26
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-28

Abstract

BACKGROUND

Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder is a rare clinical condition that is mostly described as case reports in the domestic and foreign literature, and its clinical features and imaging manifestations are rarely summarized.

AIM

To explore the imaging and pathological manifestations of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder to improve the understanding of the disease.

METHODS

A retrospective analysis was performed on the clinical data as well as imaging and pathological manifestations of eight cases of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder.

RESULTS

The patients ranged in age from 35 to 66 years, with a mean age of 55.5 years. There were seven females and one male. The maximum diameter of the tumor was about 0.7 cm-11.6 cm. Computed tomography examination showed soft tissue density in five cases and slightly low density lesion in one. Mild to moderate uneven enhancement was observed, with thickening and enhancement of the gallbladder wall in three cases. Magnetic resonance imaging examination was performed in all eight cases, which revealed slightly long/long T1 and equal/long T2 signals, uneven continuous enhancement, and obvious enhancement in the arterial phase in two cases. There were porta hepatis and duodenal metastases with abdominal and retroperitoneal lymph node metas-tases in five cases, liver involvement in two, hilar bile duct compression in four, common bile duct invasion in two, and complication with pancreatic metastasis in one. Immunohistochemical staining showed that all the eight cases were positive for chromogranin and synaptophysin, five positive for cytokeratins and CD56, and four positive for neuron-specific enolase. Six patients had a Ki-67 index > 20% (> 70% in 4 cases), one had a Ki-67 index of 9%, and one had a Ki-67 index of 12%.

CONCLUSION
The imaging manifestations of gallbladder neuroendocrine carcinoma are irregular soft tissue masses in the base of the gallbladder, accompanied by diffuse thickening of the gallbladder wall and complete mucosal layer. The malignancy of the tumor is high, and metastasis along the lymphatic vessels and blood channels can occur in the early stage. Although the imaging manifestations and pathological features are valuable for early diagnosis and differential diagnosis, the final diagnosis still relies on pathological examination.

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

Key Words: Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder; Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Pathological diagnosis

Citation: Zhao L, Yang Q. Imaging manifestations and pathological features of neuroendocrine carcinoma of the gallbladder. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(2): 73-79
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/73.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.73

摘要
背景
胆囊神经内分泌癌在临床实践中较为罕见, 国内外文献中大多为病例报道, 其临床特点及影像学表现方面的研究总结较少.

目的
探讨胆囊神经内分泌癌的影像学及病理表现特点, 提高对该病的认识.

方法
回顾性分析经术后病理证实的8例胆囊神经内分泌癌的临床资料、影像与病理表现.

结果
年龄35岁-66岁, 平均55.5岁, 女性7例, 男性1例, 肿瘤最大径约0.7 cm-11.6 cm. 6例行电子计算机断层扫描检查, 5例病灶呈软组织密度, 1例呈稍低密度灶; 增强呈轻-中度不均匀强化, 3例可见胆囊壁增厚并强化. 8例均行磁共振成像检查, 呈稍长/长T1、等/长T2信号, 增强扫描呈不均匀持续性强化, 2例动脉期明显强化. 5例有肝门部、十二指肠合并腹腔、腹膜后淋巴结转移; 2例累及肝脏; 4例有肝门区胆管受压; 2例有胆总管受侵; 1例合并胰腺转移. 免疫组织化学染色显示8例嗜铬蛋白A(chromogranin, CgA)、突触素(synaptophysin, Syn)均为阳性, 5例细胞角蛋白(cytokeratins, CK)、神经细胞黏附分子(CD56)阳性, 4例神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)阳性, 6例Ki-67在(20%)以上, 其中4例Ki-67在(70%)以上, 1例Ki-67(9%), 1例Ki-67(12%).

结论
胆囊神经内分泌癌影像学表现为胆囊底体部的不规则软组织肿块, 伴胆囊壁弥漫性增厚和完整的黏膜层, 肿瘤恶性程度高, 早期即可出现沿线淋巴管、血道转移, 对于早期诊断和鉴别诊断有一定价值, 确诊仍依靠病理学检查.

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

关键词: 胆囊神经内分泌癌; 计算机体层摄影术; 磁共振成像; 病理诊断

核心提要: 胆囊神经内分泌癌在临床工作中比较罕见, 临床表现无特异性, 肿瘤恶性程度高, 早期即可出现沿线淋巴管、血道转移, 影像学检查对于早期诊断和鉴别诊断有一定价值, 确诊有赖于病理及免疫组织化学检查.

文献来源: 赵蕾, 杨青. 胆囊神经内分泌癌的影像表现与病理特征分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(2): 73-79
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/73.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.73

0 引言
神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN)是一组罕见的异质性肿瘤, 起源于弥散性神经内分泌细胞和肽能神经元, 也称嗜银细胞瘤或类癌[1]. 其中神经内分泌癌(neuroendocrine carcinomas, NEC)可发生于消化道、肺、子宫颈、膀胱、前列腺、胰腺等多个部位, 最常见于胃肠道和呼吸道[2]. 胆囊NEC更为罕见, 仅占全部胆囊肿瘤的2.1%[3], 该肿瘤具有分化程度低、高侵袭性、易复发、预后差的特点, 影像学缺乏特异性表现, 确诊主要依靠病理学检查, 目前国内外文献关于胆囊NEC的报道较少, 且多为个案分析. 本文回顾性分析8例经病理确诊的胆囊NEC, 通过讨论其影像学表现与病理结果, 结合文献报道, 旨在提高对该病的认识.

1 材料和方法
1.1 材料 收集我院2017-01/2022-06期间经病理证实为胆囊NEC的8例患者的临床与影像学资料(所有患者均已签署临床实践研究知情同意书, 该课题已通过伦理委员会审查). 患者年龄35到66岁, 平均55.5岁, 女性7例, 男性1例. 5例患者表现为上腹部持续性疼痛, 其中4例伴肩背部放射痛, 1例伴恶心、呕吐, 3例因体检发现胆囊占位入院. 3例患者既往有胆囊结石、胆囊炎病史(8例患者的

临床资料已用表格形式列出, 见表1). 8例患者均行磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫+增强, 其中6例行电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫+增强.

1.2 方法 CT检查: CT扫描采用Phillips 256层螺旋CT机, 管电压120 kV, 管电流250 mA, 层厚2 mm-3 mm, 螺距1.5, 增强扫描采用碘海醇注射液(100 mL)作为造影剂, 由高压注射器经肘静脉注入, 流速3.0 mL/s. 行三期扫描, 动脉期30 s、静脉期60 s、平衡期180 s.

MR检查: 采用Siemens Sonata 1.5T导磁共振仪, 扫描体位: 仰卧位, 头先进, 扫描参数: 层厚5 mm, 层间距1 mm. 采用体部多通道相控阵列线圈, 行自旋回波T1WI、T2WI序列常规轴位、冠状位、矢状位及T2WI抑脂序列扫描, 增强扫描使用钆对比剂钆喷酸葡胺(0.1 mmol/kg)15 mL-20 mL经肘静脉注射, 注射速率为2 mL/s, 注射后即刻扫描.

1.3 图像分析 患者图像由3名高年资放射科医师共同阅片, 通过观察病灶的形态、大小、部位、数量、有无坏死、出血、钙化、有无分隔, 病灶的密度、信号及强化特点、转移浸润情况、是否侵犯血管及邻近器官等进行综合评估, 给出诊断意见.

1.4 病理学检查 所有病例均通过手术或活检取得病理组织, 行常规HE染色和免疫组织化学染色, 由2名病理科医师共同阅片给出诊断意见. 肿瘤病理类型按照文献报道[4]的分类标准分为: 胆囊小细胞神经内分泌癌(small-cell neuroendocrine carcinomas, SCNEC)、大细胞胆囊神经内分泌癌(large-cell neuroendocrine carcinomas, LCNEC)及混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinomas, MANEC). 参考2019年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对消化系统神经内分泌肿瘤的分类标准, 根据肿瘤核分裂数和Ki-67指数分为3级, 见表2[5].

统计学处理 该论文数据部分未涉及统计学处理.

2 结果

2.1 影像学表现 肿瘤4例病灶位于胆囊底体部, 2例位于胆囊颈部, 2例累及整个胆囊, 最大径约(0.7-11.6) cm, 平均(4.0±0.45) cm. 6例病灶呈不规则形, 2例呈类圆形, 病灶边界均不清. 6例行CT检查, 5例病灶呈软组织密度(图1A、图2A), 1例呈稍低密度灶(图3A); 4例内部可见小片状囊性低密度影, 2例内部可见结石灶; 增强呈轻-中度不均匀强化, 3例可见胆囊壁增厚并强化(图2B、图3B), 平衡期强化程度稍减退; 4例肿瘤见腹腔淋巴结肿大并轻度强化. 8例均行MRI检查, 呈稍长/长T1、等/长T2信号, 扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)呈高信号, 相对应位置的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)呈低信号表现. 增强扫描呈中度不均匀持续性强化(图2D), 2例动脉期明显强化(图1D). 8例肿瘤中5例有肝门部、十二指肠合并腹腔、腹膜后淋巴结转移(图3D); 2例累及部分肝左内叶及右前叶(图3B); 4例有肝门区胆管受压狭窄, 并肝内胆管轻度扩张; 2例有胆总管受侵致以上肝内外胆管扩张; 1例合并胰腺转移(图2C).

2.2 病理结果 8例病灶均行手术切除, 病理标本进行HE染色, 肉眼见不规则息肉状灰褐色或灰白色质韧病灶, 5例为质硬肿块, 其中2例可见切面白色结节, 3例为质韧肿块, 色灰红或灰黄, 肿瘤内部有出血、坏死区, 8例均有胆囊壁不同程度增厚, 黏膜上层完整. 免疫组织化学染色显示: 6例CgA、Syn均为阳性(+), 5例CK、CD56阳性(+), 4例NSE阳性, 6例Ki-67在(20%)以上, 其中4例Ki-67在(70%)以上, 1例Ki-67(9%), 1例Ki-67(12%). 术后病理证实5例为SCNEC, 3例为MANEC, 6例分级为G3, 2例为G2.

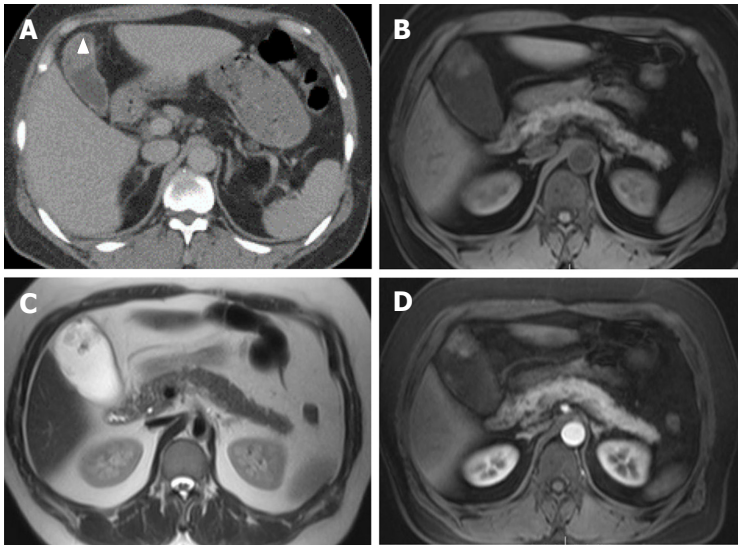
3 讨论

3.1 病因及流行病学 胆囊NEC好发于中老年女性患者, 中位年龄在60岁左右, 男女比例约为1:4[6]. 目前关于胆囊NEC的具体病因尚不清楚, 有研究发现[7]可能与胆囊上皮的胃肠道化生有关, 例如胆囊慢性炎症或者胆结石的刺激导致胆囊黏膜发生病理生理改变, 向肠上皮或胃上皮化生, 进而生成神经内分泌细胞. 此外, 有部分研究认为胆囊部位的未分化干细胞和胆囊腺癌细胞可以转化位神经内分泌细胞[8]. 本组8例为原发胆囊NEC, 确诊前均无胆囊腺癌病史, 患者中3例有胆囊炎和胆囊结石病史, 与文献报道基本相符.

3.2 临床及病理 胆囊NEC患者可有右上腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热、黄疸等类似于胆囊炎的表现, 但是大部分胆囊NEC患者缺乏典型的临床表现, 常在体检时才发现胆囊占位. 少数患者具有特异的类癌综合征表现, 如痉挛性腹痛、面色潮红、水肿、喘息、腹泻、右心瓣膜病等, 这些副肿瘤综合征表现所占的比率不足1%[9]. 本组8例患者均无明显副肿瘤综合征相关症状. 胆囊NEC诊断的金标准是组织病理学检查, 在电镜下胆囊SCNEC表现为小圆形或椭圆形细胞, 呈片状排列, 这些细胞缺乏细胞质, 细胞核深染, 其内还含有细胞质神经分泌颗粒[10]. 胆囊MANEC在镜下可以看到神经内分泌细胞与分由柱状、杯状和潘氏细胞形成的具有管状结构的腺癌细胞交错排列, 每种成分至少各占肿瘤的30%[11]. MANEC被归入MiNEN, 但非所有的MiNEN都是高级别恶性肿瘤, 它们中的一个或多个组成部分可能属于分化良好的NEN类别[8]. 免疫组化检查是明确NEC诊

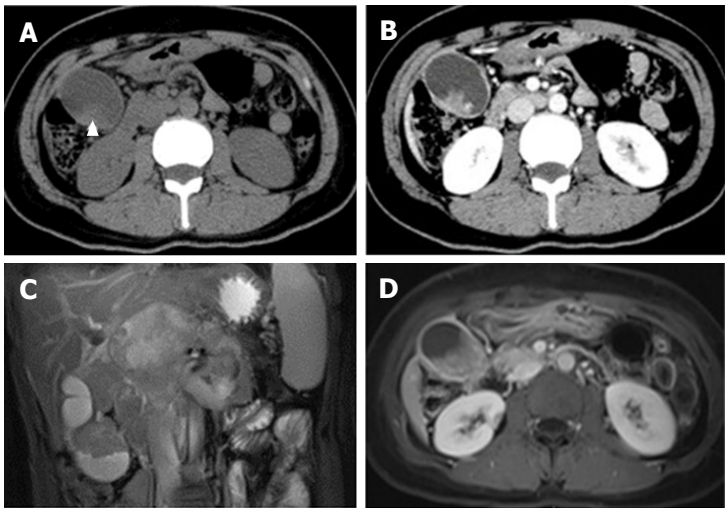
表 1　8例胆囊神经内分泌癌患者的临床特征

患者编号	性别	年龄(岁)	分期				临床症状	发病部位
			T	N	M	TNM		
1	男	49	1	0	0	I	无明显症状	胆囊底部
2	女	51	2	0	0	IIa	无明显症状	胆囊底部
3	女	66	4	2	1	IVb	腹痛伴肩背部放射痛	整个胆囊
4	女	62	3	1	1	IVb	无明显症状	胆囊底部
5	女	65	2	1	1	IVb	腹痛伴肩背部放射痛	胆囊颈
6	女	35	1	0	0	I	腹痛伴肩背部放射痛	胆囊颈
7	女	51	2	1	0	IIIb	腹痛伴恶心、呕吐	胆囊底部
8	女	65	3	2	1	IVb	腹痛伴肩背部放射痛	整个胆囊



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　女, 51岁, 胆囊混合性腺神经内分泌癌. A: 腹部计算机体层摄影: 胆囊底部多发片状软组织密度影(三角); B−D:磁共振平扫+增强图.



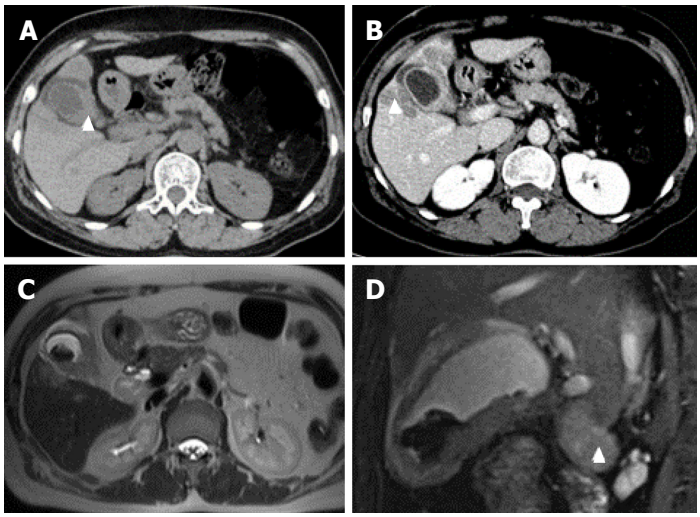
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　女, 65岁, 胆囊小细胞神经内分泌癌. A, B: 腹部计算机体层摄影, 胆囊壁增厚, 内可见软组织密度影, 增强呈渐进性强化; C, D: 磁共振平扫+增强, 胆囊腔内见不规则长/等T2信号肿块影, 向外累及肝左外叶、胰腺体部, 增强后边缘及实性部分明显强化.

表 2　2019年世界卫生组织胃肠胰神经内分泌肿瘤分级标准

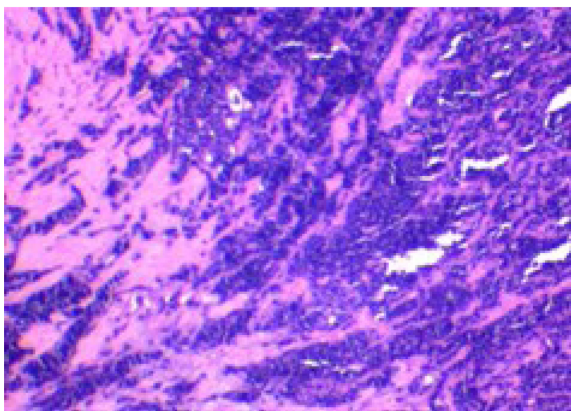
分级	分化程度	核分裂数(个/2 mm^2)	Ki-67指数(%)
NET G1	良好	<2	<3
NET G2	良好	2-20	3-20
NET G3	良好	>20	>20
SCNEC	差	>20	>20
LCNEC	差	>20	>20
MiNEN	不一	不一	不一

MiNEN: 混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤, 包括胆囊混合性腺神经内分泌癌.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　女, 62岁, 胆囊小细胞神经内分泌癌. A, B: 腹部计算机体层摄影, 胆囊窝区及肝实质见多发低密度结节影(三角), 增强边缘强化明显; C, D: 磁共振平扫+增强, 胆囊形态失常, 底体部不规则增厚并可见肿块, 增强后不均匀强化, 门腔间隙见一肿大淋巴结, 增强后明显强化(三角).

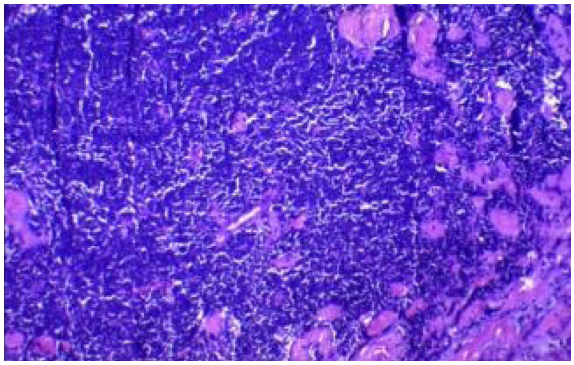


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　胆囊混合性腺神经内分泌癌病理图(HE × 40).

断和分级的关键指标, CgA、Syn、NSE、EMA、CK和Ki-67是诊断NEC的金标准, 前两项在NEC中的阳性率很高, 用于确定肿瘤是否具有神经内分泌细胞分化, Ki67用于明确病理分级[12], Ki-67指数越高提示肿瘤恶性程度越高, 预后越差. 本组8例CgA、Syn均为阳性, 4例Ki-67在(70%)以上, 分级均为G3, 与研究报道大体一致.

3.3 影像学表现 胆囊NEC在CT上多表现为胆囊内不规则软组织肿块, 肿瘤常位于胆囊底体部并引起胆囊壁弥漫性增厚并强化, 胆囊黏膜层破坏不常见[13], 增强后肿瘤轻度强化, 内部可见低密度的液化坏死区, 较少出现



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.73 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　胆囊小细胞神经内分泌癌病理图(HE × 100).

钙化或脂肪成分. 本组6例行CT扫描的患者中, 多数表现为胆囊底部单发或多发的不规则软组织密度或稍低密度肿块, 无明显边界, 2例出现胆囊壁明显增厚并强化, 5例内部可见小片状囊性坏死灶, 未见钙化灶. MRI上肿瘤常表现为等/稍长T1信号, 不均匀稍长T2信号, DWI弥散受限, 增强扫描动脉期肿瘤明显强化是NEC的特征性表现[11]. 本组8例胆囊 NEC中, 只有2例行增强扫描出现动脉期肿瘤明显强化, 余下6例主要表现为中度不均匀持续性强化. NEC具有沿淋巴管转移的特点, 而胆囊周围有丰富的淋巴组织, 肿瘤细胞可以通过胆总管淋巴播散到沿线淋巴结、肝门附近淋巴结、胰腺周围淋巴结等, 向腹腔内、腹膜后的淋巴结转移. 本组8例患者有5例出现十二指肠淋巴结、腹腔、腹膜后淋巴结转移. 因胆囊解剖学位置上紧邻肝脏, 因此肝脏是胆囊肿瘤最易直接蔓延的部位. 胆囊周围分布有重要的血管组织, 胆囊NET具有高度侵袭性, 容易侵犯肝动脉、门静脉, 导致了肿瘤在病程早期就容易发生远处播散转移. 本组2例累及部分肝左内叶及右前叶, 1例转移到胰腺, 未发现其他部位的远处转移. 由于胆囊组织结构小且周围管道较多, 肿瘤易引起肝总管、胆囊管的梗阻及梗阻以上部位的扩张, 并沿胆囊颈、胆囊管侵犯, 部分肿瘤进展较快可累及整个胆囊. 本组4例有肝门区胆管受压狭窄, 并肝内胆管轻度扩张; 2例有胆总管受侵致以上肝内外胆管扩张, 2例病灶占据整个胆囊. 提示肿瘤胆囊NEC分化程度低, 恶性程度高, 进展快, 早期易出现淋巴管和血道转移, 预后不良.

3.4 鉴别诊断　胆囊NEC的鉴别诊断: (1)胆囊腺癌: 胆囊腺癌是胆囊恶性肿瘤中最常见的类型, 影像学可表现为胆囊内的实性肿块或从胆囊壁突入胆囊腔的乳头状结节, 伴有胆囊壁局限性或者不规则增厚, 黏膜中断紊乱. 镜下可见瘤细胞内丰富的黏液成分, CEA、CK7、P53等免疫组织化学染色为阳性, 而胆囊NEC为阴性表达; (2)胆囊肉瘤样癌, 肿瘤相对较大, 内部常见片状低信号出血灶, 影像学诊断价值有限, 确诊依靠病理及免疫组化, 镜下可见上皮样恶性细胞与肉瘤样恶性细胞之间有过渡现象, 免疫组织化学显示其肉瘤样成分表达上皮性标志物角蛋白、波形蛋白等[14]; (3)胆囊腺肌增生症: 在影像学上表现为胆囊壁的弥漫性增厚和伸入其内的多个小壁内憩室(Rokitansky-Aschoff窦), 可与胆囊NEC相互鉴别; (4)胆囊息肉: 为良性病变, 表现为附于胆囊黏膜的带蒂突起, 局限于胆囊腔内, 形态规则, 增强后均匀轻度强化.

4 结论

综上所述, 胆囊神经内分泌癌的影像多表现为胆囊胆囊底体部的不规则软组织肿块, 伴胆囊壁弥漫性增厚和完整的黏膜层, 肿瘤恶性程度高, 早期即可浸润邻近肝实质, 引起肝管狭窄扩张, 并出现沿线淋巴管、血道转移. 胆囊神经内分泌癌的影像学表现有一定特异性, 但诊断的金标准仍为病理学及免疫组织化学检查, 当镜下观察到明显的神经内分泌细胞, 且CgA、Syn、Ki-67等指标为阳性表达时, 应高度怀疑本病.

文章亮点

实验背景

该论文以短篇论著的形式报道了在临床实践中较为罕见的胆囊神经内分泌癌, 选题新颖.

实验动机

该课题旨在研究其影像学表现及临床病理特征, 以期对临床医师诊断疾病提供参考.

实验目标

随着医疗技术的发展, 胆囊神经内分泌癌在临床工作中的检出率也越来越高, 本文详细列出该病的影像与病理表现, 以期总结该病的特征.

实验方法

回顾性研究8例胆囊神经内分泌癌患者的影像学资料和病理类型, 并参考国内外相应文献总结其特征影像学表现和病理表现.

实验结果

影像检查提示8例患者中淋巴结转移者5例(62.5%), 2例累及肝脏(25%), 4例有肝门区胆管受压(50%), 2例有胆总管受侵(25%), 1例合并胰腺转移(12.5%). 免疫组织化学染色显示8例CgA、Syn均为阳性(100%), 5例CK、CD56阳性(62.5%), 4例NSE、CD34阳性(50%), 6例Ki-67在(20%)以上, 其中4例Ki-67在(70%)以上, 1例Ki-67(9%), 1例Ki-67(12%).

实验结论

计算机体层摄影和磁共振成像对于无明显临床症状的胆囊神经内分泌癌患者的早期诊断、鉴别诊断及分期具有重要意义, 组织病理学检查是诊断胆囊神经内分泌癌的金标准.

展望前景

目前胆囊神经内分泌癌的诊断方法仍在更新完善中, 多参数成像、融合显像以及分子影像学等新型影像学技术的发展, 将提高诊断的准确率, 对后续治疗方案的选择和疗效评估也具有重要价值.

5 参考文献

1 陈永进, 黑旭飞, 马博, 陈俊宏, 龙霄吟, 周昊, 刘凯. 胆囊神经内分泌癌的研究进展. 中国普通外科杂志 2022; 31: 252-258 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.014]

2 杜洋, 范培芝, 钟振东, 朱岱阳, 刘剑鸣, 易为民, 彭创, 孙增鹏, 刘苏来. 三例胆囊神经内分泌癌的病理特点及诊疗体会. 肝胆胰外科杂志 2022; 32: 26-31 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2020.01.006]

3 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35, 825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

4 金帅, 强泽远, 严操, 余海波. 胆囊神经内分泌癌17例单中心临床分析. 中华肝胆外科杂志 2021; 27: 829-832 [DOI: 10.37155/2661-4766-0402-21]

5 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020•广州). 中华消化杂志 2021; 41: 76-87 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210104-00007]

6 Chen C, Wang L, Liu X, Zhang G, Zhao Y, Geng Z. Gallbladder neuroendocrine carcinoma: report of 10 cases and comparision of clinicopathologic features with gallbladder adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8218-8226 [PMID: 26339390 DOI: 10.32388/m9bbif]

7 Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182-188 [PMID: 31433515 DOI: 10.1111/his.13975]

8 刘飞, 杨玉龙, 刘波. 胆囊神经内分泌肿瘤的临床特点和诊疗进展. 肝胆胰外科杂志 2018; 30: 522-524 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2018.06.023]

9 郝志强, 李文心, 李强, 何忠野, 尚海, 傅熙博, 华向东. 胆囊神经内分泌癌3例诊治分析并文献复习. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 400-402 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.040]

10 Sonoda Y, Yamaguchi K, Nagai E, Nakamuta M, Ito T, Eguchi T, Chijiiwa K, Tanaka M. Small cell carcinoma of the cystic duct: a case report. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 631-634 [PMID: 12850675 DOI: 10.1016/s1091-255x(02)00198-1]

11 黄泽弟, 王东烨, 罗晏吉, 何佳秀, 刘雪, 沈君. 胆囊神经内分泌肿瘤的CT与MRI影像学表现. 中山大学学报(医学版) 2019; 40: 629-635 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2019.0089]

12 张东欣, 栗光明, 张立军, 许英晨. 胆囊混合性腺神经内分泌癌1例报告. 中国实用外科杂志 2021; 41: 837-838 [DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208]

13 Bae JS, Kim SH, Yoo J, Kim H, Han JK. Differential and prognostic MRI features of gallbladder neuroendocrine tumors and adenocarcinomas. *Eur Radiol* 2020; 30: 2890-2901 [PMID: 32025835 DOI: 10.1007/s00330-019-06588-9]

14 茎新伟, 马秀现, 李健, 申红霞, 乔振涛, 万家晗. 胆囊肉瘤样癌临床分析12例. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2063-2069 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i13.2063]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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 2023年1月28日; 31(2): 80-84

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80

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

病例报告 CASE REPORT

脾动脉主干栓塞序贯肝脾微波消融治疗Ⅱb期肝癌并门静脉高压症1例

吴宇旋, 陈现现, 刘育齐, 王忠富, 徐 涛, 张定国

吴宇旋, 陈现现, 刘育齐, 王忠富, 徐涛, 深圳市人民医院介入放射科 广东省深圳市 518020

张定国, 深圳市人民医院消化内科 广东省深圳市 518020

吴宇旋, 主任医师, 研究方向为肝癌及脾功能亢进的血管介入及消融治疗.

基金项目: 深圳市科技计划项目, No. 200903004.

作者贡献分布: 本论文写作由吴宇旋、陈现现完成; 刘育齐参与介入手术; 张定国实施内镜诊疗; 王忠富、徐涛随诊患者, 整理资料.

通讯作者: 吴宇旋, 主任医师, 518020, 广东省深圳市罗湖区东门北路1017号, 深圳市人民医院介入放射科. hahasheng@126.com

收稿日期: 2022-11-07
修回日期: 2022-11-17
接受日期: 2022-12-21
在线出版日期: 2023-01-28

Treatment of stage Ⅱb hepatocellular carcinoma with portal hypertension by sequential therapy of main splenic artery embolization and liver and spleen microwave ablation: A case report

Yu-Xuan Wu, Xian-Xian Chen, Yu-Qi Liu, Zhong-Fu Wang, Tao Xu, Ding-Guo Zhang

Yu-Xuan Wu, Xian-Xian Chen, Yu-Qi Liu, Zhong-Fu Wang, Tao Xu, Department of Interventional Radiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Ding-Guo Zhang, Department of Gastroenterology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Supported by: Shenzhen Science and Technology Plan Project, No. 200903004.

Corresponding author: Yu-Xuan Wu, Attending Doctor, Department of Interventional Radiology, Shenzhen People's Hospital, No. 1017 Dongmenbei Road, Luohu District, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China. hahasheng@126.com

Received: 2022-11-07
Revised: 2022-11-17
Accepted: 2022-12-21
Published online: 2023-01-28

Abstract

BACKGROUND

Treatment of hepatocellular carcinoma complicated with gastrointestinal bleeding due to portal hypertension is difficult clinically.

CASE SUMMARY

We report a patient with China liver cancer staging (CNLC) stage Ⅱb hepatocellular carcinoma (HCC) complicated with portal hypertension and gastrointestinal hemorrhage who was treated by main splenic artery embolization followed by microwave ablation of liver cancer and the spleen. The reexamination results suggested that the therapeutic effect was satisfactory.

CONCLUSION

Main splenic artery embolization followed by microwave ablation of liver cancer and the spleen may be a viable option for the treatment of stage Ⅱb liver cancer with portal hypertension.

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

Key Words: Portal hypertension; Hepatocellular carcinoma; Microwave ablation; Splenic arterial steal syndrome; Main splenic artery embolization

Citation: Wu YX, Chen XX, Liu YQ, Wang ZF, Xu T, Zhang DG. Treatment of stage IIb hepatocellular carcinoma with portal

hypertension by sequential therapy of main splenic artery embolization and liver and spleen microwave ablation: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(2): 80-84
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/80.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.80

摘要

背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者如果合并门静脉高压症导致的消化道出血,临床治疗非常棘手, 患者一般难以获得满意治疗效果.

病例简介

本例患者因肝癌及消化道出血入院, 我们应用脾动脉主干栓塞序贯肝癌微波消融及脾脏微波消融治疗门脉高压及肝癌, 取得了理想的效果.

结论

脾动脉主干栓塞序贯肝脾微波消融可能是治疗Ⅱb期肝癌并门静脉高压症的可行方案, 值得进一步的尝试及探索.

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

关键词: 门静脉高压症; 肝细胞癌; 微波消融; 脾动脉盗血综合征; 脾动脉主干栓塞

核心提要: 脾动脉主干栓塞联合脾脏消融术不仅可以纠正脾亢, 亦可一定程度降低门脉压力, 降低消化道出血风险, 且能纠正脾动脉盗血从而改善肝功能, 对于合并门脉高压、消化道出血的肝癌病人提供了更多治疗的机会, 值得临床进一步研究应用.

文献来源: 吴宇旋, 陈现现, 刘育齐, 王忠富, 徐涛, 张定国. 脾动脉主干栓塞序贯肝脾微波消融治疗Ⅱb期肝癌并门静脉高压症1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(2): 80-84
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i2/80.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i2.80

0 引言

国内肝癌的发病率及死亡率居高不下[1], 其中绝大部分患者由肝硬化演变而来. 食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal and gastric varices bleeding, EGVB)是肝硬化门静脉高压常见的急、危并发症, 病死率高[2]. 此类肝癌患者往往因肝功能差、凝血功能差及一般状况差等原因难以耐受外科手术, 甚至也难以耐受介入治疗, 亦无法充分及安全地进行靶免等系统治疗, 结果多数患者仅能接受姑息或支持治疗, 未能取得满意疗效. 因此, 在治疗肝癌同时, 如何控制好门脉高压及消化道出血等干扰因素, 是临床需解决的的重点, 也是临床治疗的难点.

1 病例简介

患者男性, 43岁, 2019-08因黑便在广东省兴宁市人民医院住院行内镜下套扎治疗, 患者既往乙肝病史多年, 已接受抗病毒治疗, 住院期间行电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示肝硬化并巨块型肝癌及多发子灶、脾大、腹腔积液, 遂行TACE治疗. 2019-10患者到广州某三甲医院行TACE术后出现呕血, 行内镜套扎及组织胶注射后出血停止. 2020-01患者再次出现消化道出血, 在广东省惠州市某三甲医院行组织胶注射后出血停止. 2020-02患者又出现消化道出血到我院消化科治疗, 胃镜提示胃底见固化曲张静脉, 食管全程见4条曲张静脉, 迂曲向腔突起, 上有红色征, 2020-02/03/04共3次在我院消化科行内镜下治疗及护肝、补充白蛋白、输血、利尿及口服普萘洛尔降低门脉压力等治疗, 期间患者曾出现肝性脑病, 血氨最高134.5 μmol/L. 2020-05患者从消化内科转我科进一步治疗. 查体: 轻度贫血貌, 腹稍膨隆, 脾肋下6 cm可及, 质中, 双下肢无水肿. 2020-05我院CT提示: 右肝肿瘤介入治疗后改变, 部分病灶轻度强化, 考虑肿瘤存活, 肝硬化、脾大, 腹腔少量积液. 测量脾动脉直径7.0 mm、肝总动脉直径3.3 mm, 脾肝总动脉直径比值为2.1, 存在脾动脉盗血综合征(splenic arterial steal syndrome, SASS), 将影像数据导入Minics medical 20.0三维重建软件, 测得脾脏体积915 cm^3. 实验室检查: 血小板(platelets, PLT)41×10^9/L , 白细胞(white blood cells, WBC)1.67×10^9/L, 血清白蛋白(albumin, ALB)32 g/L, 总胆红素(total bilirubin, T-bil)37 μmol/L, 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)16.4 s(对照12.5 s), 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)11.5 IU/mL, 肝功能Child-Pugh评分为9分(B级).

2 最终诊断

HCC(Ⅱb期), 乙肝后肝硬化失代偿期伴食管胃底静脉曲张破裂出血, 门静脉高压症, 脾功能亢进(脾亢), SASS, 腹腔积液, 低蛋白血症.

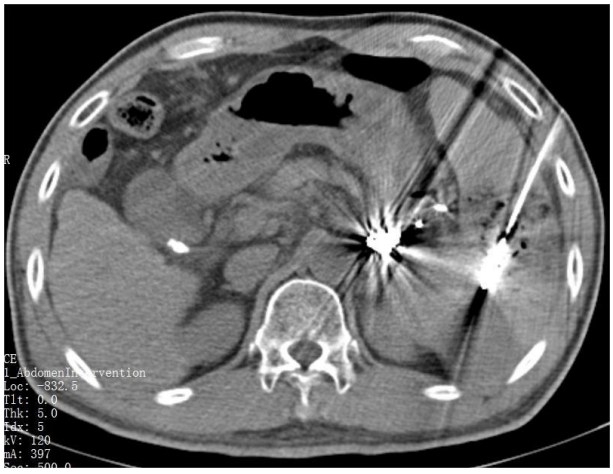
3 治疗

2020-05-13行脾动脉主干栓塞加肝动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)术, 腹腔动脉造影见脾动脉增粗, 肝动脉细小, 肝脏肿瘤介入治疗后改变, 仍可见少许肿瘤染色(图1); 先行脾动脉主干栓塞术: 在脾动脉主干释放1枚波科0.018系统的10 mm×300 mm的Interlock可控弹簧圈及4枚COOK 0.018系统10/4 mm×142 mm塔形弹簧圈, 以部分阻断脾动脉主干血流. 然后行TAE术: 在右肝肿瘤供血动脉注射碘化油约5 mL. 术后患者无明



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

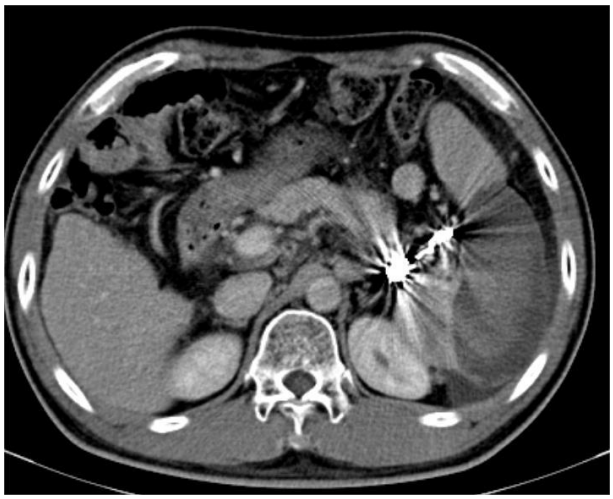
图 1　腹腔动脉造影提示脾动脉增粗, 肝动脉纤细, 存在脾动脉盗血综合征.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　CT下脾消融术中, 脾门高密度为脾动脉主干内弹簧圈, 脾实质可见微波消融针. CT: 电子计算机断层扫描.

显发热及腹痛, 2020-05-17顺利出院. 2020-06-11行CT引导下脾微波消融术: 使用2根15G水冷微波消融针(南京维京九洲)在CT引导下穿刺脾脏并以85 W-90 W功率进行微波消融, 共消融4个位点, 累计消融时间约55 min(图2). 术后患者有低热及轻微脾区隐痛, 对症治疗后恢复. 2020-09-20复查CT, 见脾脏大片坏死区(图3), 测得脾脏体积508 cm^3, 脾毁损比例约44.5%. 2020-09-22行右肝肿瘤微波消融术: 使用1根15G水冷微波消融针(南京维京九洲)在CT引导下穿刺肿瘤后以60 W-75 W功率进行消融治疗, 先对整个肿瘤进行消融, 然后重点消融CT怀疑存活的部位, 共消融4个位点, 累计消融时间约40 min(图4). 2021-05-11复查CT提示肝脏未见存活肿瘤, 测量脾动脉直径2.5 mm、肝总动脉直径5.1 mm, 脾肝总动脉直径比值为0.49, 2021-05-12腹腔动脉造影见肝动脉增粗, 脾动脉变细, SASS已经纠正(图5). 2022-03-08 CT提示右肝新发小子灶, PLT 81×10^9/L, WBC 2.81×10^9/L, ALB 34.9 g/L , T-bil 24 μmol/L, PT 15.2 s(对照13 s), AFP 5.81 IU/mL, 血氨正常, 肝功能Child-Pugh评分为6分(A级). 胃镜提示胃底见固化曲张静脉, 食管见节段曲张静脉, 并见多发疤痕, 未见红色征. 2022-03中旬行TACE加右肝复发肿瘤微波消融治疗.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

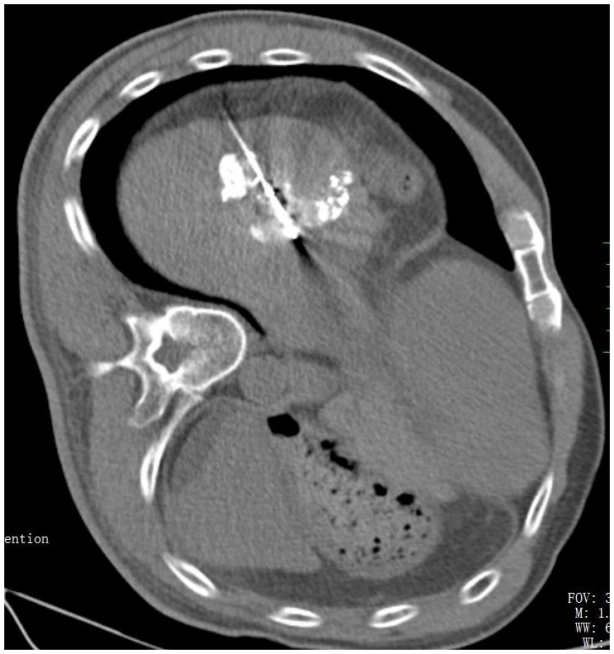
图 3　脾消融术后, 脾脏可见大片状无强化坏死区.

4 结果和随访 治疗效果和术后随访

2022-07患者复查肝内未见存活肿瘤, 患者自脾动脉主干栓塞术后未出现消化道出血.

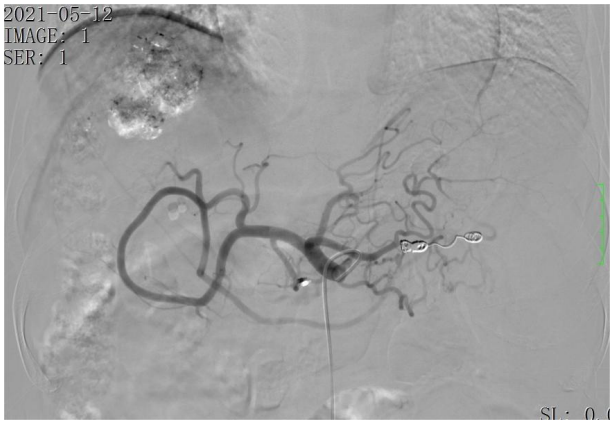
5 讨论

按照《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》[3]及《门静脉高压合并肝癌的临床诊疗专家共识》意见[4], HCC(Ⅱb期)临床上以肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、手术及系统抗肿瘤治疗为主, 本案例肿瘤多发, 而且合并肝硬化失代偿及门静脉高压症、反复消化道出血, 肝功能评分高达9分, 不但失去了外科手术切除机会, 也难以耐受系统治疗, 患者曾在外院接受TACE治疗, 但术后反复消化道出血, 导致后续针对肿瘤的治疗难以继续, 部分类似的患者最后只能采取最佳支持治疗而难以获得满意疗效. 本患者经多次内镜治疗后仍反复消化道出血, 按照《中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南》[5]及《肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识》[6]意见, 有行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗指征. 近年来国内多名学者报道对肝癌合并门脉高压患者采取TIPS联合TACE的方式进行治疗并取得相对满意的效果[7,8]. 本患者因存在肝内多发肿瘤, 肝脏明显萎缩,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　CT下肝癌微波消融术中, 肝肿瘤内可见微波消融针. CT: 电子计算机断层扫描.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i2.80 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　腹腔动脉造影, 见肝动脉增粗, 脾动脉变细, 脾动脉盗血综合征已经纠正.

且合并肝性脑病, 行TIPS治疗存在一定顾虑, 故未接受TIPS治疗.

我科2008年开始尝试脾消融治疗脾亢, 并提出联合脾动脉主干栓塞限流可加强脾消融效果的观点[9], 在多年临床实践中我们观察到脾动脉主干栓塞限流加脾消融的术式对于降低门脉压力也有良好的效果, 故对此患者我们尝试先采取脾动脉主干释放弹簧圈部分阻断脾动脉血流. 一直以来业内对脾动脉栓塞降低门脉压力的效果存在疑惑, 其实早在2001年周国锋等[10]就通过穿刺门脉直接测压的方法证实部分脾动脉栓塞术(partial splenic artery embolization, PSE)栓塞60%-80%的脾体积可降低11.2%的门脉压力. 后来石栓柱、李茂美、王军等学者[11-13]均证实脾动脉栓塞可部分降低门脉压力. 根据我们十几年来行脾动脉主干栓塞的体会: 本术式开始对脾静脉及门静脉血流的降低作用并不太充足, 但是脾动脉限流后脾动脉会逐渐变细, 后期甚至出现脾动脉远端闭塞, 提示随着时间推移, 脾动脉血流会逐渐减少, 推测脾静脉和门脉的压力随着时间推移也是逐渐下降的趋势, 但仍需更多证据去证实这个推测. 脾动脉限流后肝动脉会逐渐增粗, 肝脏富氧血供逐渐增多, 这可能是术后患者肝功能逐渐好转的主要原因, 故我们和刘全达等[14]学者一样认为SASS需要及时给予纠正. 我们甚至观察到部分案例行脾动脉主干栓塞限流加脾消融后出现肝脏再生的现象[15], 本案例由于肝脏肿瘤多发正常肝体积难以准确测量, 故未细致测量肝体积变化. 脾动脉限流虽然对纠正SASS及降低门脉压力有较好的作用, 但是纠正脾亢的效果常不够满意, 故我们常会联合脾消融进一步毁损脾实质从而达到进一步纠正脾亢的效果, 此患者术后PLT、WBC均明显上升, 提示脾亢得到部分纠正, 但是未达到正常值, 可能与患者术前肝硬化太重有关.

6 结论

本案例通过脾动脉主干栓塞术降低门脉压力, 从而提高后续进行肝癌介入栓塞治疗的安全性, 因患者肝功能较差且存在脾功能亢进, 我们采取TAE治疗, 避免化疗药对肝功能的进一步损伤. 因TAE非根治性方案, 我们在TAE后追加肝癌微波消融治疗, 为肿瘤的完全灭活争取更加大的机会. 此患者有重度肝硬化背景, 在密切随诊期间发现肿瘤复发, 我们及时采取介入栓塞加微波消融完全灭活复发肿瘤, 这是患者可以实现长期生存的重要原因. 目前患者存活3年余且影像学未见明显存活肿瘤, 提示本方案治疗合并门静脉高压症的IIb期肝癌疗效满意, 值得进一步的尝试及探索. 本疗法操作技术相对简单, 价格低廉, 如被更多案例验证效果满意, 或可在更多基层医院推广应用.

7 参考文献

1 Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, Wang SM, Sun KX, Chen R, Li L, Wei WQ, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center* 2022; 2: 1-9 [DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002]
2 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974 [PMID: 35120736 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022]
3 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 临床肝胆病杂志 2022; 38: 306-321 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2022.01.001]
4 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 门静脉高压合并肝癌的临床诊疗专家共识(2022版). 中华外科杂志 2022; 60:

310-320 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220105-00009]
5 中国医师协会介入医师分会. 中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南(2019年版). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2694-2699
6 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版). 中国实用外科杂志 2019; 39: 1241-1247 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.12.01]
7 杨拴元, 周密旺. TACE联合TIPS治疗肝癌并发门静脉高压的疗效及对肝功能的影响. 检验医学与临床 2020; 17: 2182-2185 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.021]
8 曹莉明, 张勇学, 梁志会, 李亮, 崔进国, 张亮. 多次TACE联合TIPS治疗肝癌合并肝硬化上消化道出血的临床效果. 临床误诊误治 2022; 35: 39-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.02.010]
9 吴宇旋, 张彦舸, 郑雪芬, 张媛华, 孔健, 沈新颖, 窦永充. 经皮射频消融治疗脾功能亢进症. 介入放射学杂志 2009; 18: 370-372 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2009.05.013]
10 周国锋, 郑传胜. 部分性脾动脉栓塞对门脉高压患者门脉血流动力学的影响. 实用放射学杂志 2001; 17: 754-756 [DOI: 1002-1671(2001)10-0754-03]
11 石栓柱. 肝硬化脾栓塞术后栓塞体积对门静脉血流动力学的影响. 世界最新医学信息文摘 2017; 17: 37
12 李茂美, 程永德, 朱西琪. 两种不同脾栓方法后门脉压力变化对照研究. 介入放射学杂志 2014; 23: 861-864 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.10.006]
13 王军, 施东华, 华静, 沈加林. 部分脾动脉栓塞术对脾静脉及门静脉压力的影响. 介入放射学杂志 2017; 26: 1022-1024
14 刘全达, 宋扬, 周宁新. 脾动脉盗血综合征: 一个被忽视的肝病治疗靶点. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 241-244
15 吴宇旋, 肖伟俅, 刘育齐, 郭坚溪, 陈晓珊, 张定国. 脾动脉主干栓塞联合脾微波消融治疗脾动脉盗血综合征. 肝胆胰外科杂志 2022; 34: 241-243 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.04.010]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (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

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年1月28日; 31(2): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2023 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

2023 年 2 月 8 日　　第 31 卷　　第 3 期　　(Volume 31 Number 3)



3/2023

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 03 >

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年二月八日 第三十一卷 第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年2月8日 第31卷 第3期 (总第719期)

文献综述

85 circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展
吴雨林, 楼晓军, 范依静

92 慢性胰腺炎患者营养不良的发病原因及诊治进展
曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯

98 老年起病的炎症性肠病临床特征的研究现况
林珏, 张敏, 郅敏

105 影响结肠镜检查中盲肠插管时间的相关因素
王珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺

基础研究

113 PPARα保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究
胡晓, 郭然, 张旭光

临床研究

121 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素分析
占路娟, 朱丽燕, 刘艺超

消　　息

104　《世界华人消化杂志》栏目设置
112　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
128　《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

王荣福, 医学和理学博士, 主任医师、二级教授, 博导. 1982年毕业于福建医科大学获医学学士学位, 1992年获法国巴黎五大医学博士学位, 1995年获法国图卢兹三大药学博士. 以第一作者及通讯作者发表SCI及国内核心期刊论文500多篇, 其中SCI论文60篇. 先后主持国家自然科学基金7项, 国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家重大科研设备开发项目、国家十一五和十二五支撑项目子课题各1项. 获北京市住培优秀指导教师、国家优秀住培基地主任、北京大学优秀教学奖、北京大学优秀教材奖和中华医学会核医学分会卓越成就奖. 教育部“核技术应用”重点学科学术带头人, 北京大学核医学系主任, 北京核学会核医学与分子影像专业委员会主任委员, 北京市住院医师规范化培训核医学专业委员会主任委员.

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 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-02-08
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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 3 February 8, 2023

REVIEW

85 Role of circRNAs in gastric cancer
Wu YL, Lou XJ, Fan YJ

92 Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis
Zeng XP, Zeng JH, Wang R, Wang W

98 Clinical characteristics of elderly-onset inflammatory bowel disease
Lin J, Zhang M, Zhi M

105 Factors affecting cecal intubation time during colonoscopy
Wang K, Xu WT, Kou WJ, Qi XS

BASIC RESEARCH

113 Effects of PPARα against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa
Hu X, Guo R, Zhang XG

CLINICAL RESEARCH

121 Pathogen characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery
Zhan LJ, Zhu LY, Liu YC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 3 February 8, 2023

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, No. 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@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 February 8, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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
© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

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 2023年2月8日; 31(3): 85-91

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.85

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

文献综述 REVIEW

circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展

吴雨林, 楼晓军, 范依静

吴雨林, 范依静, 浙江中医药大学第四临床医学院 浙江省杭州市 310053

楼晓军, 浙江中医药大学附属嘉兴市中医医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

吴雨林, 硕士研究生在读, 主要从事早期胃癌的临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由吴雨林完成; 楼晓军审校; 范依静参与修改.

通讯作者: 楼晓军, 主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 浙江中医药大学附属嘉兴市中医医院消化内科. lou.xj.01@163.com

收稿日期: 2022-11-14
修回日期: 2023-01-04
接受日期: 2023-01-17
在线出版日期: 2023-02-08

Role of circRNAs in gastric cancer

Yu-Lin Wu, Xiao-Jun Lou, Yi-Jing Fan

Yu-Lin Wu, Yi-Jing Fan, The Fourth Clinical College of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Xiao-Jun Lou, Jiaxing Hospital of T.C.M, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jun Lou, Chief Physician, Jiaxing Hospital of T.C.M, No. 1501 Zhongshan East Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. lou.xj.01@163.com

Received: 2022-11-14
Revised: 2023-01-04
Accepted: 2023-01-17
Published online: 2023-02-08

Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a large class of non-coding RNAs with single-strand covalently closed loops, formed by reverse splicing, which widely exist in many cell lines and diverse species. Some circRNAs have highly evolutionarily conserved sequences, or tissue-specific or cell-specific expression patterns, and many circRNAs are extremely stable. In the past decades, accumulating evidence has indicated that circRNAs participate in the mechanisms associated with the development of many kinds of tumors, exert important biological functions by acting as microRNA or protein 'sponges', transcriptional regulatory factors, and protein translation templates, and play key roles in the occurrence and development of gastric cancer. This review comprehensively summarizes the biogenesis, characteristics, and biological functions of circRNAs, and the molecular mechanisms underlying the role of circRNAs in the carcinogenesis and progression of gastric cancer.

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

Key Words: circRNA; MicroRNA sponge; RNA binding protein; Gastric cancer; biomarker

Citation: Wu YL, Lou XJ, Fan YJ. Role of circRNAs in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(3): 85-91
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/85.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.85

摘要

环状RNA是通过反向剪接形成的一大类单链共价闭合的非编码RNA, 广泛存在于多个细胞系和不同物种中, 具有高度保守的序列, 在特定组织或发育阶段特异性表达, 并极其稳定. 新近证据表明, 环状RNA与各类肿瘤密切相关, 可作为微小RNA及蛋白质"海绵"、转录调节因子、蛋白质翻译模板等角色, 在胃癌发生发展机制中发挥着多种重要作用. 本文就环状RNA的生物发生、特性、生物学功能、介导胃癌发生发展的潜在作用等方面研究现状进行了综述.

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

关键词: 环状RNA; microRNA海绵; RNA结合蛋白; 胃癌; 诊断标志物

核心提要: circRNA作为分子调控机制可能是胃癌癌变的关键中介, 控制着许多涉及基因和信号分子的级联反应. 本文综述了circRNA参与胃癌的发生和进展及其对胃癌早期诊断和治疗的贡献.

文献来源: 吴雨林, 楼晓军, 范依静. circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 85-91
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/85.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.85

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)作为癌症相关死亡的第四大原因[1], 是全球目前所重视的主要公共卫生问题之一. 环状RNA(circular RNA, circRNA)在最初并未受到较多关注, 在长达三十余年时间内被认为是细胞内mRNA剪接错误导致的无功能副产物[2]. 随后, 由于分子生物学领域的不断进步和高通量测序等技术的广泛使用, circRNA的研究持续完善不断扩充, 许多数据支持circRNA在胃癌发生发展中的作用. 据报道, 多种circRNA在胃癌组织或细胞系中异常表达, 探索胃癌相关circRNA作为生物标志物或靶点的机制及潜能将为胃癌早期诊断、预后和有效治疗提供新的方向和可能性, 具有明确的临床意义.

1 circRNA概述

1.1 circRNA的发生和类别 CircRNA作为一种缺少5′端和3′端的共价闭合环状结构的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 由一种称为反向剪接的非常规方式产生. 在反向剪接过程中, 下游的5’剪接供体部位与上游的3’剪接受体部位共价连接, 同时剪接体移除全部或部分内含子后其余序列再次连接, 形成单链共价闭合环[3]. 常规剪接点的突变或使用剪接体的通用抑制剂异银杏双黄酮, 均可一定程度上抑制反向剪接从而减少circRNA的产生[4], 这表明circRNA的反向剪接利用了常规剪接体或线性剪接相同的剪接位点. 具体circRNA类别及形成方式见图1.

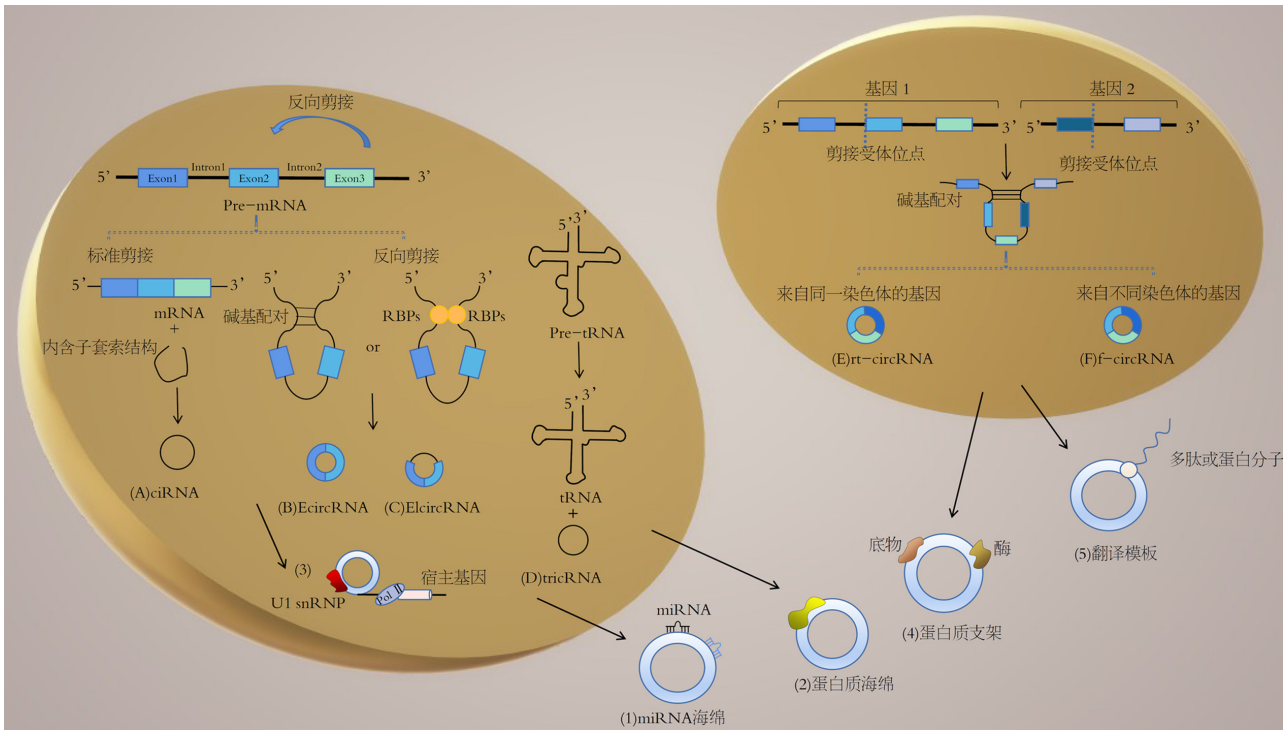
1.2 circRNA合成的可能机制 既往有报道阐述了circRNA的4种可能形成机制[4,10]: (1)套索驱动的环化: 一个外显子的3′端与另一外显子的5′端通过核糖体蛋白的连续组装形成套索结构, 导致外显子跳读并驱动环化形成circRNA; (2)反向重复序列驱动的环化: 含有反向重复元件的两个内含子, 如Alu元件, 由互补的碱基配对, 使下游剪接位点与上游剪接位点紧密接近, 构成并排的双链, 推动环化反应从而形成circRNA; (3)RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)驱动的环化: 内含子中RBPs的保守结合序列通过结合外显子侧翼的内含子, 引起下游内含子与上游内含子的相互作用而促进环化, 原理基本同(2); (4)tRNA前体剪接途径: tRNA剪接内切酶复合体(tRNA splicing endonuclease complex, TSEN)识别bulge-helix-bulge(BHB)序列, 再切除tRNA前体的内含子, 连接末端形成tRNA和tRNA内含子circRNA. 然而目前circRNA 生成的具体机制尚未明确, 相关证据并不充分, 仍需要持续且更深入的研究.

2 circRNA 经典功能角色与胃癌发生发展机制的关系

circRNA以不同的角色发挥其功能(图1), 影响胃癌发生和进展. 在此, 我们讨论了circRNA主要的作用机制, 并通过特定的例子说明其与胃癌的关系.

2.1 circRNA作为microRNA(miRNA)分子“海绵”影响胃癌发生发展 miRNA作为另一类非编码RNA, 在翻译后水平上参与基因表达调控, 其失调与胃癌的发生有关[11]. circRNA具有多个miRNA反应元件(microRNA response elements, MER)[12], 可作为分子海绵以及内源竞争RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)与相应的miRNA吸附结合. 其于胃癌的致癌或抑癌功能极其可能通过与miRNA的竞争性结合, 促使miRNA降解, 或降低miRNA对mRNA的3′端非翻译区靶向结合的能力, 影响下游miRNA分子信号通路, 直接或间接调控胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移等肿瘤活动[13,14].

既往一些研究已经证明了circRNA在胃癌中的miRNA海绵作用. CIRS-7/CDR1as是第一批被指出可作为miRNA海绵从而起到调控作用的circRNA. Pan等人[15]随后研究发现并证实, CIRS-7/CDR1as的过表达可通过PTEN/PI3K/AKT信号通路拮抗miR-7诱导的抑癌作用, 并认为该circRNA的异常表达与细胞增殖、凋亡以及TNM分期和预后相关. 在Yang和Wang等人的研究[16,17]中, circHIPK3和circSMAD4均于胃癌组织中过度表达, 分别通过miR-637/AKT1轴、miR-1276/WNT/β-catenin轴促进胃癌细胞的生长和代谢. hsa_circ_0081143[13]被报道在体内发挥海绵作用, 从而下调miR-646, 进一步与miR-646靶点细胞周期蛋白依赖性蛋白6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)相互作用, 因而可能在胃癌进展过程中发挥调节癌基因的作用. circCOL1A2通过阻隔miR-1286来调节泛素特异性蛋白酶10(ubiquitin-specific protease 10, USP10), 进而诱导复制激活因子C2刺激胃癌细胞的迁移和侵袭[18]. 另外, circ_0063526被证明为miR-449a的分子海绵, 可通过调节miR-449a/SHMT2轴, 增强胃癌细胞对顺铂(cisplatin, CDDP)的耐药性[19], 为胃癌治疗策略提供了一种新思路.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.85 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　circRNA的形成、分类及其相关角色功能. (A)内含子circRNA: 当一个或多个内含子在不受脱支酶介导的线性化的情况下可保持环状形态, 从而产生内含子circRNA[5]; (B)外显子circRNA: 在细胞核或线粒体中由单个或多个外显子组成[6]; (C)外显子−内含子circRNA: 当外显子circRNA保留部分内含子序列的条件下便可形成[7]; (D)tRNA内含子circRNA: 由tRNA前体剪接后形成[8]; (E)Readthrough circRNA: 是转录终止失败而得到的产物, 包含来自相邻基因中的外显子[9]; (F)融合circRNA: 发生于染色体易位过程中, 包含来自两个远距离基因中的外显子[9]. (1)miRNA海绵: 与相应的miRNA吸附结合影响下游信号通路; (2)蛋白质海绵: 与蛋白质结合影响其功能及活性; (3)调控基因表达: 通过与U1核内小核糖核蛋白结合, 调节RNA聚合酶Ⅱ的活性, 在转录水平上调控基因的表达; (4)蛋白质支架: 作为支架来增强酶反应动力学; (5)翻译模板: 可编码特殊的多肽或蛋白并具备相关生物学功能. Intron: 内含子; Exon: 外显子; mRNA: 信使核糖核酸; Pre−mRNA: 信使核糖核酸前体; RBPs: 核糖核酸结合蛋白; Pre−tRNA: 转运核糖核酸前体; ciRNA: 内含子环状核糖核酸; EcircRNA: 外显子环状核糖核酸; EIcircRNA: 外显子−内含子环状核糖核酸; tRNA: 转运核糖核酸; tricRNA: 转运核糖核酸内含子环状核糖核酸; rt−circRNA: Readthrough环状核糖核酸; f−circRNA: 融合环状核糖核酸; miRNA: 微小核糖核酸; U1 snRNP: U1核内小核糖核蛋白; Pol Ⅱ: RNA聚合酶Ⅱ.

2.2 circRNA与蛋白质互相作用在胃癌细胞中的功能

一些circRNA以蛋白质“海绵”、调节因子或支架的身份, 通过调节下游信息通路, 影响肿瘤细胞的恶性行为[4,20].

Pereira团队[21]分析了54个circRNA中存在的RBP位点, 其中, IGF2BP2和MOV10能够与这项研究中的所有circRNA结合; 此外, LIN28A和LIN28B在11个circRNA中均有结合位点, 并且在一项Meta分析中被报道与胃癌相关[22]. 另一项研究[23]中, Y-box结合蛋白-1(Y-box binding protein 1, YBX1)也是一种可与circRNA互相作用的RBP, circFAT1能直接与其结合进而间接阻断胃癌细胞的发生发展. Yang等人[24]表明circ-HuR在胃癌组织中表达下调, 这种异常表达对胃癌细胞的生长、侵袭和转移均有抑制作用. 进一步分析机制发现, circ-HuR可与CCHC型锌指核酸结合蛋白(CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein, CNBP)相互作用, 抑制CNBP与人类抗原R(human antigen R, HuR)启动子的结合, 导致HuR下调, 起到抑制肿瘤进展的作用. 此外, 有关于HuR,circTHBS1还能与其互相作用提高由HuR介导的抑制素βA(inhibin subunit beta A, INHβA)癌基因mRNA的稳定性, 激活转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)途径增强胃癌恶性程度[25].

与此同时, 可在细胞核中富集的circRNA有机会参与基因表达的调控, 通过与U1核内小核糖核蛋白(small nuclear ribonucleic protein, snRNP)或参与转录的蛋白结合, 调节RNA聚合酶Ⅱ(RNA-polⅡ RNA polymerase Ⅱ, PolⅡ)的活性, 在转录水平上调控基因的表达[26]. Ding研究[27]发现, 沉默NURF复合体亚基BPTF、RBBP4或SNF2L可诱导细胞凋亡, 抑制细胞迁移和侵袭, 并认为NURF复合物也促进了胃癌的进展; 定位于细胞核的circ_DONSON则可招募NURF复合体至SOX4启动子并启动其转录从而抑制胃癌的生长.

circRNA还可作为蛋白质支架来增强酶反应动力学, 例如, circ_CEA[28]起到支架作用并增强抑癌基因p53和细胞周期蛋白依赖性蛋白1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)之间的相互作用, 由CDK1介导的p53于Ser315位

点的磷酸化因此而强化, 导致p53的活性被抑制, 使胃癌细胞免受应激诱导的凋亡, 于是circ_CEA靶向药物与化疗药物联合应用可能增加胃癌细胞的凋亡率, 缩小肿瘤体积, 减轻化疗药物的副作用.

2.3 circRNA作为翻译模板调节胃癌发生发展 最初, circRNA被预计是一类没有蛋白质编码能力的ncRNA[29]. 然而有研究表明, 包含起始密码子(AUG)、开放阅读框(open reading frame, ORF)、m6A内部核糖体进入位点(m6A internal ribosome entry site, MIRES)和内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)[30]的circRNA可以通过滚环扩增(rolling circle amplification, RCA)驱动翻译[31,32], 因此可编码特殊的多肽或蛋白并具备相关生物学功能, 例如, Qu等[33]研究者研发了一种具有编码Spike蛋白受体结合域(RBD)的circRNA疫苗, 可以有效增强对抗新冠病毒的能力.

目前circRNA翻译功能在胃癌中的相关研究较少, 其中, circMAPK1被报道可编码新型抑癌蛋白MAPK1-109aa, 该蛋白通过竞争性结合MEK1并削弱MAPK1的磷酸化, 从而抑制MAPK1通路及其下游因子的激活, 削弱胃癌细胞增殖和侵袭的能力[34]. 在有关circGSPT1的研究中, Hu等人[35]发现该circRNA可由IRES驱动编码一个功能性多肽, 称为GSPT1-238aa, 其在体外可抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 他们还证实GSPT1-238aa能与Vimentin/Beclin1/14-3-3复合体结合, 通过PI3K/AKT/mTOR信号通路调节胃癌细胞的自噬, 并认为该蛋白极有潜力作为胃癌治疗的新靶点.

根据生物信息学算法, 应有数千个起到编码蛋白质作用的circRNA. 然而, 到目前为止, 只有少数被证明具有翻译功能, 因而circRNA的翻译能力仍存在争议. 有研究认为[10], 这种翻译可能是无效的: 由于一个环状结构RNA的同一ORF的始末位置非常接近, 据此, 翻译过程的起始和终止将同时于同一位置发生, 该情况在目前已知条件下难以成立. 总而言之, circRNA翻译功能这一假设应考虑其他证据来源来支持, 有待进一步的全面研究.

3 circRNA影响肿瘤生物学行为在胃癌发生发展中的作用

胃癌发生发展涉及多个方面, 例如癌细胞的生长、死亡和肿瘤微环境等, 都共同决定了其生物学行为. 已有大量研究表明, circRNA在胃癌组织中高度特异性表达, 其表达水平与胃癌的恶性肿瘤生物学行为密切相关, 在影响胃癌发展方面发挥着重要作用.

3.1 调控细胞周期和调节细胞增殖、自噬、凋亡 研究发现许多在组织及细胞中异常表达的circRNA具有影响细胞周期或调节细胞增殖、死亡的能力. 例如, circFOXO3通过与细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)和p21结合形成三元复合物circFOXO3-p21-CDK2, 该三元复合物阻断细胞周期蛋白E(cyclinE)/CDK2复合物的形成, 同时消除p21对细胞周期蛋白A(cyclinA)/CDK2复合物的抑制, 使细胞周期在G1期停滞, 抑制细胞增殖[36]. 在胃癌中, Xie等人[37]发现hsa_circ_0006470的过表达可显著诱导细胞周期阻滞而无法进入S期, 抑制胃癌细胞的增殖、迁移和活力以阻止胃癌的发生发展. 另外, Wang[38]认为circ_SKA3可能通过miR-520h/CDC42轴参与调节胃癌细胞增殖、细胞周期进程、集落形成、迁移、侵袭、凋亡. 近期, Xu等学者[39]还证明circST3GAL6通过调控FOXP2介导的转录抑制原癌基因MET, 而MET是经典自噬通路PI3K/Akt/mTOR的启动因素, circST3GAL6则可能诱导细胞凋亡和自噬抑制了胃癌细胞的恶性行为.

3.2 调节胃癌细胞铁死亡 铁死亡是近期发现的一种有别于细胞凋亡、坏死和自噬的新型细胞死亡类型, 它涉及铁依赖的过氧化脂质和活性氧的积累从而诱导细胞死亡, 并被认为是胃癌的一种抑癌机制[40]. Jiang[41]的研究认为, circ_0000190在抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的同时, 还通过miR-382-5P/ZnRF3轴促进Erastin和ras选择性致死化合物(ras selective lethal 3, RSL3)诱导的铁死亡进而阻滞胃癌的发展. 而Li[42]发现circ_0008035通过调控miR-599及其靶基因EIF4A1减少铁蓄积和削弱脂质过氧化, 从而抑制细胞铁死亡, 导致胃癌的侵袭和进展.

3.3 影响上皮间充质转化 上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)即原有上皮表型的细胞的黏附性逐渐丢失, 分化为易侵袭、易迁移的间充质表型细胞的过程, 是肿瘤发展的重要途径, 伴随着大多数肿瘤细胞的转移. 在大多数EMT过程中, 上皮型钙黏蛋白(E-cad)含量减少, 而神经钙黏蛋白(N-cad)、Vimentin和EMT-TF因子等的表达水平逐渐增强[43]. 一项研究[44]中的体内外实验表明, circPTPN22可能通过与miRNA的竞争性结合靶向调控并促进EMT过程, 从而影响胃癌细胞的转移. 在另一项研究中, hsa_circ_0005230同样通过海绵作用影响miR-1299/RHOT1通路, 增强EMT途径并影响胃癌的生物学行为[45].

3.4 血管生成 在胃癌的发展过程中, 癌细胞可以产生多种促进血管生成的蛋白质, 其中, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是一种经典的肿瘤血管形成分子, 诱导血管内皮细胞增殖, 促进肿瘤血管形成, 是肿瘤侵袭和转移的关键步骤, 与胃癌患者预后密切相关[46]. Lu等人[47]在研究circ-RanGAP1过程中发现其作为miR-877-3p的海绵, 上调VEGF的表达, 从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭. 另外, HuR是VEGF信号通路中的重要元件, 通过与VEGF信使RNA受体结

合并稳定其结构[48], circSHKBP1则通过上调HuR促进VEGF的翻译[49]. circ_0007099的表达在胃癌患者中下调, 其抗肿瘤功能可能通过介导miR-425-3p/GNG7轴抑制血管生成和葡萄糖代谢等胃癌细胞的恶性行为[50]. Du等[51]还发现EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)编码的circRNA, ebv-circLMP2A, 在调节EBV相关胃癌(EBV associated gastric carcinoma, EBVaGC)的肿瘤血管生成中是必需的, 并可能为EBVaGC提供有价值的治疗靶点.

3.5 糖酵解代谢和组织缺氧 糖酵解是机体相对缺氧时获得能量的主要途径, 是肿瘤生长和发展的主要能量来源, 同时癌细胞可在一定程度上增加缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 α, HIF-1α)的表达, 促进肿瘤组织处血管生成, 与肿瘤的侵袭、浸润和转移紧密关联[52], 是癌症恶变的重要始动因素. 一些circRNA已经显示出重编程细胞糖酵解的能力, 胃癌相关circRNA的下调可能会抑制胃癌细胞的糖酵解和其进展. Zhou等人[53]的研究提出, circ_0006089可能通过海绵化miR-3P增强胃癌细胞糖酵解能力并促进其生长、转移. circDNMT1是新近发现的一种用于肿瘤治疗的circRNA, Li等学者[54]研究发现circDNMT1可能是胃癌进展过程中糖酵解的重要贡献者, 认为circDNMT1的过表达抵消了miR-576-3P对葡萄糖摄取、丙酮酸产生、HIF-1α表达的抑制作用以及对葡萄糖摄取与乳酸生成比的升高作用, 提供胃癌进展的肿瘤微环境.

4 circRNA作为早期胃癌血清标志物

一些circRNA可以稳定地存在于人体体液中, 且丰度较高, 拥有较高的稳定性和重复性, 可作为液体活检的生物标志物[55].

Roy等人[56]认为血清circRNA指标可以有效识别早期胃癌患者, 并根据胃癌术后患者血清标本中多种circRNA的表达减少这一结果, 认为它们具有肿瘤特异性, 并极有可能起源于体循环. Reis-das-Mercês[57]发现5种circRNA(hsa_circ_0000211、hsa_circ_0000284、hsa_circ_0000524、hsa_circ_0001136和hsa_circ_0004771)在胃癌组织中的表达均显著上调, 其中, 有3种circRNA的qPCR表达谱在组织和血液两种类型的样本中相近, 也就是说, 这些circRNA作为侵袭性较小的胃癌血清学生物标志物具有巨大的临床应用潜力.

许多胃癌患者难以被早期诊断是由于其中相当一部分是由胃炎转化而来, 因此区分胃癌和胃炎也尤为重要. 为此, Ma等人[44]收集了104例健康者、70例胃炎患者和120例胃癌患者的血液样本, 以检测circPTPN22表达水平的差异. 研究结果表示, 血清circPTPN22水平在这三种人群中呈阶梯式升高, 在诊断胃癌的敏感性(78%)、特异性(84%)、总体准确率(80%)、阳性预测值(84%)和阴性预测值(76%)方面, circPTPN22均高于临床上常用的CEA和CA199.

5 结论和展望

在过去的十年中, circRNA已经成为一大类重要的非编码RNA, 其中许多circRNA通过不同的作用机制在胃癌的发生和发展中发挥关键作用, 这些分子作为胃癌诊断、预后的生物标记物以及治疗干预方面均具有明确的前景. 因此, 为了更好地指导、归纳和实验设计, 不同的研究团队已鉴定和记录了数以万计的circRNA, 特别是归纳了癌症特异性circRNA的综合数据库CSCD[58]. 然而, 对于这样一个相对年轻的研究领域, 目前还没有circRNA显示出在该领域临床实践中的适用性, 仍有复杂的争议亟待解决以及严峻的挑战需要面对, 这对推动未来胃癌诊断、预后监测生物学标志物以及治疗靶点至关重要.

6 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 Xu C, Zhang J. Mammalian circular RNAs result largely from splicing errors. *Cell Rep* 2021; 36: 109439 [PMID: 34320353 DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109439]

3 Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, Ebbesen KK, Hansen TB, Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 675-691 [PMID: 31395983 DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7]

4 Ward Z, Pearson J, Schmeier S, Cameron V, Pilbrow A. Insights into circular RNAs: their biogenesis, detection, and emerging role in cardiovascular disease. *RNA Biol* 2021; 18: 2055-2072 [PMID: 33779499 DOI: 10.1080/15476286.2021.1891393]

5 Tang X, Ren H, Guo M, Qian J, Yang Y, Gu C. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer. *Comput Struct Biotechnol J* 2021; 19: 910-928 [PMID: 33598105 DOI: 10.1016/j.csbj.2021.01.018]

6 Wu W, Ji P, Zhao F. CircAtlas: an integrated resource of one million highly accurate circular RNAs from 1070 vertebrate transcriptomes. *Genome Biol* 2020; 21: 101 [PMID: 32345360 DOI: 10.1186/s13059-020-02018-y]

7 Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, Kjems J. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 188-206 [PMID: 34912049 DOI: 10.1038/s41571-021-00585-y]

8 Schmidt CA, Giusto JD, Bao A, Hopper AK, Matera AG. Molecular determinants of metazoan tricRNA biogenesis. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 6452-6465 [PMID: 31032518 DOI: 10.1093/nar/gkz311]

9 Vidal AF. Read-through circular RNAs reveal the plasticity of RNA processing mechanisms in human cells. *RNA Biol* 2020; 17: 1823-1826 [PMID: 32783578 DOI: 10.1080/15476286.2020.1805233]

10 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]

11 Zeng X, Xiao J, Bai X, Liu Y, Zhang M, Liu J, Lin Z, Zhang Z. Research progress on the circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA

axis in gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2022; 238: 154030 [PMID: 36116329 DOI: 10.1016/j.prp.2022.154030]
12 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]
13 Xue M, Li G, Fang X, Wang L, Jin Y, Zhou Q. hsa_circ_0081143 promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-646/CDK6 pathway. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 25 [PMID: 30733646 DOI: 10.1186/s12935-019-0737-x]
14 Wang KW, Dong M. Role of circular RNAs in gastric cancer: Recent advances and prospects. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11: 459-469 [PMID: 31236197 DOI: 10.4251/wjgo.v11.i6.459]
15 Pan H, Li T, Jiang Y, Pan C, Ding Y, Huang Z, Yu H, Kong D. Overexpression of Circular RNA ciRS-7 Abrogates the Tumor Suppressive Effect of miR-7 on Gastric Cancer via PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 440-446 [PMID: 28608528 DOI: 10.1002/jcb.26201]
16 Yang D, Hu Z, Zhang Y, Zhang X, Xu J, Fu H, Zhu Z, Feng D, Cai Q. CircHIPK3 Promotes the Tumorigenesis and Development of Gastric Cancer Through miR-637/AKT1 Pathway. *Front Oncol* 2021; 11: 637761 [PMID: 33680975 DOI: 10.3389/fonc.2021.637761]
17 Wang L, Li B, Yi X, Xiao X, Zheng Q, Ma L. Circ_SMAD4 promotes gastric carcinogenesis by activating wnt/β-catenin pathway. *Cell Prolif* 2021; 54: e12981 [PMID: 33458917 DOI: 10.1111/cpr.12981]
18 Li H, Chai L, Ding Z, He H. CircCOL1A2 Sponges MiR-1286 to Promote Cell Invasion and Migration of Gastric Cancer by Elevating Expression of USP10 to Downregulate RFC2 Ubiquitination Level. *J Microbiol Biotechnol* 2022; 32: 938-948 [PMID: 35791074 DOI: 10.4014/jmb.2112.12044]
19 Yang G, Tan J, Guo J, Wu Z, Zhan Q. Exosome-mediated transfer of circ_0063526 enhances cisplatin resistance in gastric cancer cells via regulating miR-449a/SHMT2 axis. *Anticancer Drugs* 2022; 33: 1047-1057 [PMID: 36206102 DOI: 10.1097/cad.0000000000001386]
20 Barbagallo D, Caponnetto A, Brex D, Mirabella F, Barbagallo C, Lauretta G, Morrone A, Certo F, Broggi G, Caltabiano R, Barbagallo GM, Spina-Purrello V, Ragusa M, Di Pietro C, Hansen TB, Purrello M. CircSMARCA5 Regulates VEGFA mRNA Splicing and Angiogenesis in Glioblastoma Multiforme Through the Binding of SRSF1. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 194 [PMID: 30736462 DOI: 10.3390/cancers11020194]
21 Pereira AL, Magalhães L, Pantoja RP, Araújo G, Ribeiro-Dos-Santos Â, Vidal AF. The Biological Role of Sponge Circular RNAs in Gastric Cancer: Main Players or Coadjuvants? *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1982 [PMID: 32708088 DOI: 10.3390/cancers12071982]
22 Zhang J, Xu A, Miao C, Yang J, Gu M, Song N. Prognostic value of Lin28A and Lin28B in various human malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 79 [PMID: 30976203 DOI: 10.1186/s12935-019-0788-z]
23 Fang J, Hong H, Xue X, Zhu X, Jiang L, Qin M, Liang H, Gao L. A novel circular RNA, circFAT1(e2), inhibits gastric cancer progression by targeting miR-548g in the cytoplasm and interacting with YBX1 in the nucleus. *Cancer Lett* 2019; 442: 222-232 [PMID: 30419346 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.10.040]
24 Yang F, Hu A, Li D, Wang J, Guo Y, Liu Y, Li H, Chen Y, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. Circ-HuR suppresses HuR expression and gastric cancer progression by inhibiting CNBP transactivation. *Mol Cancer* 2019; 18: 158 [PMID: 31718709 DOI: 10.1186/s12943-019-1094-z]
25 Qiu S, Li B, Xia Y, Xuan Z, Li Z, Xie L, Gu C, Lv J, Lu C, Jiang T, Fang L, Xu P, Yang J, Li Y, Chen Z, Zhang L, Wang L, Zhang D, Xu H, Wang W, Xu Z. CircTHBS1 drives gastric cancer progression by increasing INHBA mRNA expression and stability in a ceRNA- and RBP-dependent manner. *Cell Death Dis* 2022; 13: 266 [PMID: 35338119 DOI: 10.1038/s41419-022-04720-0]
26 李铄, 王茂叶, 臧雪燕, 蒋鹏程, 许文荣, 张徐. circRNA在胃癌中的研究进展. *临床检验杂志* 2021; 39: 213-217 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.03.12]
27 Ding L, Zhao Y, Dang S, Wang Y, Li X, Yu X, Li Z, Wei J, Liu M, Li G. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4. *Mol Cancer* 2019; 18: 45 [PMID: 30922402 DOI: 10.1186/s12943-019-1006-2]
28 Yuan Y, Zhang X, Du K, Zhu X, Chang S, Chen Y, Xu Y, Sun J, Luo X, Deng S, Qin Y, Feng X, Wei Y, Fan X, Liu Z, Zheng B, Ashktorab H, Smoot D, Li S, Xie X, Jin Z, Peng Y. Circ_CEA promotes the interaction between the p53 and cyclin-dependent kinases 1 as a scaffold to inhibit the apoptosis of gastric cancer. *Cell Death Dis* 2022; 13: 827 [PMID: 36167685 DOI: 10.1038/s41419-022-05254-1]
29 Hansen TB. Signal and noise in circRNA translation. *Methods* 2021; 196: 68-73 [PMID: 33588029 DOI: 10.1016/j.ymeth.2021.02.007]
30 Zhao J, Li Y, Wang C, Zhang H, Zhang H, Jiang B, Guo X, Song X. IRESbase: A Comprehensive Database of Experimentally Validated Internal Ribosome Entry Sites. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2020; 18: 129-139 [PMID: 32512182 DOI: 10.1016/j.gpb.2020.03.001]
31 Lu Y, Li K, Gao Y, Liang W, Wang X, Chen L. CircRNAs in gastric cancer: current research and potential clinical implications. *FEBS Lett* 2021; 595: 2644-2654 [PMID: 34561854 DOI: 10.1002/1873-3468.14196]
32 Wang Y, Wu C, Du Y, Li Z, Li M, Hou P, Shen Z, Chu S, Zheng J, Bai J. Expanding uncapped translation and emerging function of circular RNA in carcinomas and noncarcinomas. *Mol Cancer* 2022; 21: 13 [PMID: 34996480 DOI: 10.1186/s12943-021-01484-7]
33 Qu L, Yi Z, Shen Y, Lin L, Chen F, Xu Y, Wu Z, Tang H, Zhang X, Tian F, Wang C, Xiao X, Dong X, Guo L, Lu S, Yang C, Tang C, Yang Y, Yu W, Wang J, Zhou Y, Huang Q, Yisimayi A, Liu S, Huang W, Cao Y, Wang Y, Zhou Z, Peng X, Wang J, Xie XS, Wei W. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants. *Cell* 2022; 185: 1728-1744.e16 [PMID: 35460644 DOI: 10.1016/j.cell.2022.03.044]
34 Jiang T, Xia Y, Lv J, Li B, Li Y, Wang S, Xuan Z, Xie L, Qiu S, He Z, Wang L, Xu Z. A novel protein encoded by circMAPK1 inhibits progression of gastric cancer by suppressing activation of MAPK signaling. *Mol Cancer* 2021; 20: 66 [PMID: 33836754 DOI: 10.1186/s12943-021-01358-y]
35 Hu F, Peng Y, Chang S, Luo X, Yuan Y, Zhu X, Xu Y, Du K, Chen Y, Deng S, Yu F, Feng X, Fan X, Ashktorab H, Smoot D, Meltzer SJ, Li S, Wei Y, Zhang X, Jin Z. Vimentin binds to a novel tumor suppressor protein, GSPT1-238aa, encoded by circGSPT1 with a selective encoding priority to halt autophagy in gastric carcinoma. *Cancer Lett* 2022; 545: 215826 [PMID: 35839920 DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215826]
36 Bivik Stadler C, Arefin B, Ekman H, Thor S. PIP degron-stabilized Dacapo/p21(Cip1) and mutations in ago act in an anti- versus pro-proliferative manner, yet both trigger an increase in Cyclin E levels. *Development* 2019; 146: dev175927 [PMID: 31289041 DOI: 10.1242/dev.175927]
37 Xie J, Ning Y, Zhang L, Lin Y, Guo R, Wang S. Overexpression of hsa_circ_0006470 inhibits the malignant behavior of gastric cancer cells via regulation of miR-1234/TP53I11 axis. *Eur J Histochem* 2022; 66: 3477 [PMID: 36190397 DOI: 10.4081/ejh.2022.3477]
38 Wang C, Jiang H, Peng J, Weng D, Zhang Y, Zhou Y, Zhang Q. Circular RNA circ_SKA3 enhances gastric cancer development by targeting miR-520h. *Histol Histopathol* 2022: 18521 [PMID: 36134741 DOI: 10.14670/hh-18-521]
39 Xu P, Zhang X, Cao J, Yang J, Chen Z, Wang W, Wang S, Zhang

L, Xie L, Fang L, Xia Y, Xuan Z, Lv J, Xu H, Xu Z. The novel role of circular RNA ST3GAL6 on blocking gastric cancer malignant behaviours through autophagy regulated by the FOXP2/MET/mTOR axis. *Clin Transl Med* 2022; 12: e707 [PMID: 35061934 DOI: 10.1002/ctm2.707]

40 Ma M, Kong P, Huang Y, Wang J, Liu X, Hu Y, Chen X, Du C, Yang H. Activation of MAT2A-ACSL3 pathway protects cells from ferroptosis in gastric cancer. *Free Radic Biol Med* 2022; 181: 288-299 [PMID: 35182729 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.015]

41 Jiang M, Mo R, Liu C, Wu H. Circ_0000190 sponges miR-382-5p to suppress cell proliferation and motility and promote cell death by targeting ZNRF3 in gastric cancer. *J Biochem* 2022 [PMID: 35037032 DOI: 10.1093/jb/mvac003]

42 Li C, Tian Y, Liang Y, Li Q. Circ_0008035 contributes to cell proliferation and inhibits apoptosis and ferroptosis in gastric cancer via miR-599/EIF4A1 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 84 [PMID: 32190008 DOI: 10.1186/s12935-020-01168-0]

43 Shang BQ, Li ML, Quan HY, Hou PF, Li ZW, Chu SF, Zheng JN, Bai J. Functional roles of circular RNAs during epithelial-to-mesenchymal transition. *Mol Cancer* 2019; 18: 138 [PMID: 31526370 DOI: 10.1186/s12943-019-1071-6]

44 Ma S, Kong S, Gu X, Xu Y, Tao M, Shen L, Shen X, Ju S. As a biomarker for gastric cancer, circPTPN22 regulates the progression of gastric cancer through the EMT pathway. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 44 [PMID: 33430866 DOI: 10.1186/s12935-020-01701-1]

45 Peng YY, Sun D, Xin Y. Hsa_circ_0005230 is up-regulated and promotes gastric cancer cell invasion and migration via regulating the miR-1299/RHOT1 axis. *Bioengineered* 2022; 13: 5046-5063 [PMID: 35170374 DOI: 10.1080/21655979.2022.2036514]

46 Mortara L, Benest AV, Derosa L, Chouaib S, Ribatti D. Editorial: The intricate innate immune-cancer cell relationship in the context of tumor angiogenesis, immunity and microbiota: The angiogenic switch in the tumor microenvironment as a key target for immunotherapies. *Front Immunol* 2022; 13: 1045074 [PMID: 36275734 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1045074]

47 Lu J, Wang YH, Yoon C, Huang XY, Xu Y, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Zheng CH, Li P, Huang CM. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis. *Cancer Lett* 2020; 471: 38-48 [PMID: 31811909 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.038]

48 Yang LQ, Yu SP, Yang YT, Zhao YS, Wang FY, Chen Y, Li QH, Tian P, Zhu YY, Zhang JG, Lin GQ. Muscone derivative ZM-32 inhibits breast tumor angiogenesis by suppressing HuR-mediated VEGF and MMP9 expression. *Biomed Pharmacother* 2021; 136: 111265 [PMID: 33450490 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111265]

49 Xie M, Yu T, Jing X, Ma L, Fan Y, Yang F, Ma P, Jiang H, Wu X, Shu Y, Xu T. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation. *Mol Cancer* 2020; 19: 112 [PMID: 32600329 DOI: 10.1186/s12943-020-01208-3]

50 Zhang Z, Zhou Y, Zhou N, Yin J, Kuang X. Circ_0007099 upregulates GNG7 to function as a tumor inhibitor in gastric carcinoma by interacting with miR-425-3p. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 1626-1639 [PMID: 36092318 DOI: 10.21037/jgo-22-684]

51 Du Y, Zhang JY, Gong LP, Feng ZY, Wang D, Pan YH, Sun LP, Wen JY, Chen GF, Liang J, Chen JN, Shao CK. Hypoxia-induced ebv-circLMP2A promotes angiogenesis in EBV-associated gastric carcinoma through the KHSRP/VHL/HIF1α/VEGFA pathway. *Cancer Lett* 2022; 526: 259-272 [PMID: 34863886 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.11.031]

52 Ng WL, Mohd Mohidin TB, Shukla K. Functional role of circular RNAs in cancer development and progression. *RNA Biol* 2018; 15: 995-1005 [PMID: 29954251 DOI: 10.1080/15476286.2018.1486659]

53 Zhou Y, Zhang Q, Liao B, Qiu X, Hu S, Xu Q. circ_0006089 promotes gastric cancer growth, metastasis, glycolysis, and angiogenesis by regulating miR-361-3p/TGFB1. *Cancer Sci* 2022; 113: 2044-2055 [PMID: 35347818 DOI: 10.1111/cas.15351]

54 Li H, Cao B, Zhao R, Li T, Xu X, Cui H, Deng H, Gao J, Wei B. circDNMT1 Promotes Malignant Progression of Gastric Cancer Through Targeting miR-576-3p/Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha Axis. *Front Oncol* 2022; 12: 817192 [PMID: 35712504 DOI: 10.3389/fonc.2022.817192]

55 鲁意迅, 陈凛. 环状RNA在胃癌中的研究进展. 中国普外基础与临床杂志 2022; 29: 255-263

56 Roy S, Kanda M, Nomura S, Zhu Z, Toiyama Y, Taketomi A, Goldenring J, Baba H, Kodera Y, Goel A. Diagnostic efficacy of circular RNAs as noninvasive, liquid biopsy biomarkers for early detection of gastric cancer. *Mol Cancer* 2022; 21: 42 [PMID: 35139874 DOI: 10.1186/s12943-022-01527-7]

57 Reis-das-Mercês L, Vinasco-Sandoval T, Pompeu R, Ramos AC, Anaissi AKM, Demachki S, de Assumpção PP, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos Â, Magalhães L. CircRNAs as Potential Blood Biomarkers and Key Elements in Regulatory Networks in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 650 [PMID: 35054834 DOI: 10.3390/ijms23020650]

58 Feng J, Chen W, Dong X, Wang J, Mei X, Deng J, Yang S, Zhuo C, Huang X, Shao L, Zhang R, Guo J, Ma R, Liu J, Li F, Wu Y, Han L, He C. CSCD2: an integrated interactional database of cancer-specific circular RNAs. *Nucleic Acids Res* 2022; 50: D1179-D1183 [PMID: 34551437 DOI: 10.1093/nar/gkab830]

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 2023年2月8日; 31(3): 92-97

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.92

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

文献综述 REVIEW

慢性胰腺炎患者营养不良的发病原因及诊治进展

曾祥鹏, 曾静慧, 王 蓉, 王 雯

曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯, 中国人民解放军联勤保障部队第九OO医院消化内科 福建省福州市 350001

曾祥鹏, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病的诊治.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 82100687.

作者贡献分布: 此综述由曾祥鹏、曾静慧、王蓉、王雯设计; 由曾祥鹏、曾静慧、王蓉收集相关文献; 曾祥鹏、王雯进行文献的汇总和分析; 曾祥鹏、曾静慧进行论文的写作; 王雯负责综述最后的审阅投稿.

通讯作者: 王雯, 主任医师, 350001, 福建省福州市鼓楼区西二环北路156号, 联勤保障部队第九OO医院消化内科. wangwenfj@163.com

收稿日期: 2022-08-08
修回日期: 2022-08-23
接受日期: 2023-01-18
在线出版日期: 2023-02-08

Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis

Xiang-Peng Zeng, Jing-Hui Zeng, Rong Wang, Wen Wang

Xiang-Peng Zeng, Jing-Hui Zeng, Rong Wang, Wen Wang, Department of Gastroenterology, 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82100687.

Corresponding author: Wen Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, No. 156 North Road of West 2 Ring, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. wangwenfj@163.com

Received: 2022-08-08
Revised: 2022-08-23
Accepted: 2023-01-18
Published online: 2023-02-08

Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is a persistent and progressive pancreatic inflammatory disease. Malnutrition is a common clinical manifestation in CP patients, which is mainly caused by pancreatic exocrine insufficiency but may also be related to pancreatic endocrine insufficiency and changes of living habit. At present, there is still a lack of gold standard for the diagnosis of malnutrition in patients with CP. Clinicians should comprehensively evaluate such patients through anthropometric parameters, test parameters, imaging diagnosis, pancreatic exocrine function detection, *etc.*, detect malnutrition early, and take timely intervention measures, including improving diet and living habits, enteral/parenteral nutrition, pancreatic enzyme replacement therapy, acid suppressant adjuvant therapy, regulating intestinal flora, and administration of Chinese medicine. And endoscopic and surgical treatment should be used when necessary.

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

Key Words: Chronic pancreatitis; Malnutrition; Pancreatic exocrine insufficiency; Pancreatin replacement therapy

Citation: Zeng XP, Zeng JH, Wang R, Wang W. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(3): 92-97
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/92.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.92

摘要

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种持续、进展性的胰腺炎症性疾病, 营养不良是CP患者较常见的临床表现, 主要是由胰腺外分泌功能不全引起, 也可能与胰腺内分泌功能不全、生活习惯改变有关. 目前仍缺乏CP患者营养不良的诊断金标准, 临床医生应通过人体测量参数、检验参数、影像学诊断、胰腺外分泌功能检测等方面进行综合评估, 早期发现CP患者的营养不良, 及时采取干预措施, 包括改善饮食及生

活习惯、肠内/肠外营养、胰酶替代疗法、抑酸药辅助治疗、调节肠道菌群、中医中药等, 必要时采用内镜和外科手术治疗.

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

关键词: 慢性胰腺炎; 营养不良; 胰腺外分泌功能不全; 胰酶替代治疗

核心提要: 营养不良是慢性胰腺炎患者的常见表现, 主要由胰腺外分泌功能不全引起, 缺乏诊断金标准, 临床治疗措施包括改善饮食及生活习惯、营养支持、胰酶替代疗法、抑酸、调节肠道菌群、中医中药、内镜和外科手术等.

文献来源: 曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯. 慢性胰腺炎患者营养不良的发病原因及诊治进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 92-97
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/92.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.92

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种持续、进展性的胰腺炎症性疾病, 常导致胰腺实质的破坏、炎症细胞浸润、胰腺纤维化和钙化, 引起胰腺外分泌和/或内分泌功能障碍, 其中营养不良是其较为常见的临床表现, 主要是由胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)引起[1], 也可能与胰腺内分泌功能不全、慢性腹痛、饮酒、胃排空延迟和代谢活动增加等有关, 其临床表现多样, 除了可引起腹痛、腹胀、体重减轻等, 严重患者也可特征性地出现脂肪泻, 此时粪便呈泡沫状、有恶臭味且浮于水面上. 营养不良如果不及时治疗干预, 可导致循环中微量营养素、脂溶性维生素和脂蛋白水平较低, 增加营养不良相关并发症和心血管事件风险. 现将CP患者营养不良的发病原因及营养不良的评估、诊治等方面综述如下.

1 CP患者营养不良的发病原因

CP患者营养不良常有几个原因相互重叠. 因此结合疾病及病人因素, 我们可以将其分成二大类, 即胰腺本身功能障碍以及生活习惯改变的影响.

1.1 胰腺本身功能障碍 CP是一种炎症性疾病, 可导致胰腺实质发生不可逆的结构改变及损伤, 胰腺实质的损伤会减少腺泡细胞分泌的胰酶和胰管分泌的碳酸氢盐[2], 最终导致胰腺外分泌和内分泌功能受损, 其中外分泌功能不足表现为胰酶分泌不足, 这可能与胰腺实质丢失或损伤, 胰酶合成能力下降; 餐后不同步性, 对酶生成刺激减弱; 胰管阻塞, 酶分泌至十二指肠传递受损等有关. 胰酶分泌不足影响营养物质的消化和吸收[3], 通常脂肪的吸收不良比蛋白质、碳水化合物更严重, 严重者可出现脂肪泻(粪脂含量>7 g/24 h), 胰脂肪酶、辅脂酶分泌受损会导致脂肪吸收障碍, 进而导致脂溶性维生素如A、D、E和K的吸收减少. 蛋白酶分泌受损可导致蛋白质吸收不良和维生素B12的吸收减少, 进而导致患者营养物质吸收不足. 此外, 糖尿病与胰腺炎关系密切, 胰腺β细胞的损伤致胰岛素缺乏是CP致糖尿病发生发展的重要机制, 相关研究指出α细胞功能障碍可导致胰高糖素分泌的功能障碍[4]. 慢性炎症、肠促胰岛素轴失调、手术干预等不同因素都会影响CP患者的胰岛细胞功能[4], 使胰腺内分泌功能受损后出现糖尿病, 此时血糖一般波动大, 这也将导致食欲障碍[5]. 反之, 糖尿病也可以致慢性胰腺炎发生继而出现或加重营养不良.

1.2 生活习惯改变的影响 CP的患者常有餐后腹痛、厌食、恶心和腹胀等临床症状[6], 因此患者因担心进食后出现腹痛, 从而减少食物摄入的种类及数量等原因均可引起营养不良. 饮酒是CP发生的重要危险因素, 同时不少患者也有吸烟习惯, 北美的NAPS2研究(一个关于胰腺炎的研究)发现, 确诊为CP的患者目前有47.3%的患者吸烟, 而71.4%的患者曾经有过吸烟的阶段[7]. 同样, 日本的一项研究发现, 他们的CP患者中有44.9%仍在吸烟, 74.6%的患者曾经有过吸烟的阶段[8]. 此外, 大量研究表明, 吸烟是CP的危险因素, 并会加速疾病的进展[9-12]. 吸烟对CP患者的生活质量有着明显的负面影响, 其中焦虑和抑郁尤其值得特别注意, 焦虑及抑郁等心理疾病同样也会使患者食欲下降[13].

2 CP患者营养不良的诊断

目前, 仍缺乏CP患者营养不良的诊断金标准, CP患者的营养状况评估应应包括人体测量参数、检验参数、影像学诊断、胰腺外分泌功能检测等方面.

2.1 人体参数 体重和体重指数(body mass index, BMI)是临床上评估营养状态的常用指标, 有文献指出6 mo内体重下降的百分比是营养不良最重要的临床标志[14]. 体重和BMI因为没有考虑到患者的疾病前状态, 也没有考虑到肌肉质量的下降, 体重减轻也没有考虑到身体其他组成成分, 可能会受到体液变化影响. 研究表明, 严重营养不良的患者可能仍然存在体重指数在正常范围内或以上的情况, 因此仅凭体重和体重指数来评估CP的营养状态是不足的[15]. 除了BMI外, 三头肌皮褶、中臂周长、握力的测定和生物电阻抗分析常用于不同临床情况下的营养评估, 然而这些参数是否可作为CP患者营养不良的评估参数尚无明确定论.

2.2 检验参数 白蛋白在现阶段常被用于评估患者的营养状况, 但是白蛋白是一种急性期蛋白, 在感染、烧伤、水过多、肝衰竭、癌症和肾病综合征中也观察到其浓度降低, 因此它不是营养不良的可靠标志[16], 许多临床研究还提出其他检验指标作为评估CP患者营养状况的指标, 包括脂溶性维生素(A、D、E、K)[17]、前蛋白[18]、转铁蛋白[19]、视黄醇结合蛋白[20]以及在部分学者提出的C反应蛋白[21]等, 然而, 除了白蛋白之外, 所有上述检验指标在临床实践中并不是常规检测, 因此其作为评估CP患者的营养状况筛查指标仍存在不足.

2.3 影像学参数 近年来影像技术在评估身体成分方面越来越重要, 包括双能X射线吸收法、计算机断层成像(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)等. 其中的CT和MRI可以显示局部脂肪分布, 是进行区域脂肪组织定量评价的较好方法. 相关研究认为, MRI人体脂肪组织测量技术并不比CT更优越. MRI对内脏脂肪面积测量误差较明显, 其原因为内脏脂肪既与肌肉又与肠管相邻, 加上肠蠕动的影响, 容易引起部分容积效应[22], 同时, 由于MRI检查时间相较CT长. 因此, 临床上更多选择CT进行评估. 而在近期的一项研究中提出, CP患者营养不良可出现少肌症 , 其对胰腺疾病的预后具有重要意义, 建议CT对患者肌肉萎缩进行评估[23]. 但由于其操作费用及是否可作为CP患者营养不良的筛查尚无充分的临床证据, 目前其临床应用仍在探索阶段.

2.4 胰腺外分泌功能检测 胰腺外分泌功能检测分为直接试验和间接试验. 直接试验是检测胰腺外分泌功能的金标准, 其敏感度、特异度均超过90%, 但其成本高昂、属于侵入性检查, 临床应用较少. 间接试验[24,25]包括粪便脂肪检测、粪便弹性蛋白酶-1(fecal elastase, FE-1)测定、13C-混合三酰甘油(13C-mixed triacylglycerol, 13C-MTG)呼气试验等, 间接试验成本相对低廉, 易于操作, 但敏感度和特异度相对不足. 目前, 临床上更多采取间接试验评估胰腺外分泌功能.

2.4.1 粪便弹性蛋白酶-1: FE-1测定是目前最常用的胰腺外分泌功能检测方法, FE-1由胰腺分泌, 在肠道中不被分解, 完全经粪便排出, 检验结果不受外源性胰酶制剂干扰[26]. 并且FE-1测定操作方便, 适用于PEI的筛查和确诊患者的长期随访, 建议每个新诊断为CP的患者在条件允许情况细下, 都采用FE-1进行PEI的早期筛查, 使PEI患者在早期实施足够的胰酶补充, 有效预防营养不良[27]. FE-1水平越低, 患者患有PEI并需胰酶替代治疗的概率越高. 尽管相关研究认为, FE-1含量＜200 μg/g时提示存在PEI[28], 但PEI患者FE-1水平的准确截止值尚不能确定, 故临床医生应将FE-1水平与患者症状、体征和营养状态等一起进行评估考虑.

2.4.2 其它间接测定试验: 3 d粪脂测定试验是诊断、量化脂肪泻的金标准, 也是诊断PEI的重要标准[26], 常采用Van de Kamer法进行测试, 但因CP患者较差的依从性和检测的复杂性, 其应用受限. 该检测患者必须每天保持含有100 g脂肪的标准饮食连续5 d, 并收集过去3 d内产生的所有粪便. 对大多数患者而言, 这个要求并不容易遵守, 因此其替代检测逐渐被应用. 13C-MTG呼气试验就是一项替代脂肪吸收系数在临床用于诊断PEI的检测[29]. 通过口服摄取13C-MTG 250 mg后, 6 h内其的累积恢复量低于29%可作为13C-MTG诊断PEI的准确标记. 与任何其他定量测试比较, 呼气测试的主要优点是提供了13C呼气曲线, 更直观地呈现出患者消化过程的动态变化.

3 CP患者营养不良的治疗

CP患者应采取全面综合治疗, 建议由营养师参与监督饮食管理, 包括戒烟、酒、适当运动和日光照射等, 少食多餐, 进食至少一餐正常的脂肪饮食, 并重点提高能量和蛋白质的摄入量, 应每年监测一次维生素状况, 按需补充, 确保足够的微量营养素, 同时强调对于常见并发症的预防及治疗, 如骨质疏松症以及肌肉减少症[30]. 当内科保守治疗方案仍无法改善患者营养状况及临床症状时, 可酌情予以手术治疗. 随着医学模式从生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变, 心理因素及干预越来越受到重视, 对于CP这类慢性疾病患者而言, 长期腹痛、腹泻等症状容易引起焦虑、抑郁等情绪, 影响了患者的治疗依从性及食欲, 加重了营养不良[31], 故目前提倡对CP患者实施心理评估及干预, 尤其是治疗依从性较低的患者.

3.1 肠内及肠外营养 营养支持是CP患者营养不良的基础治疗方法, 欧洲临床营养和代谢学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)于2020-01发布了《ESPEN急慢性胰腺炎临床营养指南》[32], 该指南针对急性胰腺炎与CP中关于营养支持的关键问题提出了共识意见, 涉及到营养风险评估、干预时机、途径及类型等. 该指南推荐营养不良的CP患者如果口服营养支持无明显效果, 则应给予肠内营养(enteral nutrition, EN), 如果合并胃排空延迟、持续恶心或呕吐或胃出口综合征的患者中, 应通过鼻空肠途径给予EN. 肠外营养(parenteral nutrition, PN)适用于胃出口梗阻、复杂瘘管疾病或EN不耐受者, 优先使用中央静脉通路实施PN. 新指南推荐CP患者不应限制饮食, 鼓励坚持均衡饮食, 营养不良的CP病人应每天5-6顿小餐进食高蛋白、高能量的食物, 避免高纤维饮食, 并及时补充胰酶. 除非脂肪泻无

法控制, 否则无需限制饮食中的脂肪. 此外, CP患者应摄入足够的钙、维生素D, 认识到骨质疏松症和骨折增加的风险, 并应考虑采取预防措施.

3.2 胰酶替代治疗 胰酶替代治疗是CP患者PEI和营养不良治疗的基石. 通过补充外源性酶使消化正常化, 已被证明可以改善体重, 减少粪便脂肪分泌, 改善腹痛, 提高生活质量, 纠正营养不良[33]. 我国目前常使用的胰酶制剂有胰酶肠溶胶囊(商品名: 得每通)、米曲菌胰酶片(商品名: 慷彼申)等, 对于胰酶制剂的用量, 各国指南[6,34]仍未有统一标准, 但目前临床常推荐成人初始剂量为(25000-40000) IU脂肪酶/餐, 如疗效不佳, 可依个体增加剂量, 最大剂量可用至(75000-80000) IU脂肪酶/餐; 儿童可给予(500-4000) IU脂肪酶/g膳食脂肪; 婴幼儿推荐500-1000 IU脂肪酶/g膳食脂肪; 婴幼儿也可予(2000-4000) IU脂肪酶/母乳喂养或120 mL婴幼儿配方奶粉. 婴幼儿和儿童的推荐最大剂量不宜超过脂肪酶10000 IU/(kg·d). 胰酶制剂报道的不良反应相对较轻, 仅有个别严重报道如纤维化大肠病[35]. 胰腺疾病患者的十二指肠pH值低于正常值, pH值较低可干扰肠溶型胰酶的释放, 降低有效性. 因此, 有部分学者建议在使用胰酶制剂是联用质子泵抑制剂、抗酸药、H2受体拮抗剂等抑酸药[6,36], 尤其是对于有脂肪泻症状的CP患者, 其可提供更有利于发挥高效率酶功能的十二指肠环境, 改善脂肪吸收.

3.3 肠道菌群调节 回顾国内外指南, 不论是《2020年美国胃肠病学会指南》[37], 还是我国《2018年胰腺外分泌功能不全诊治规范》[38], 针对CP患者的治疗更多的强调对症处理及生活管理. 但在相关研究中发现[39], 肠道微生物群在CP治疗过程中的作用及其对代谢过程(包括营养不良)的影响也是一个重要问题. Jandhyala等研究[40]发现从正常对照组到CP非糖尿病组再到CP糖尿病组, 血浆内毒素水平逐渐升高, 同时普氏杆菌(人类肠道中最重要的共生菌之一)和布鲁氏瘤胃球菌的丰度逐渐降低, 普氏杆菌丰度与血浆内毒素、血糖状态呈负相关, 故推测改变细菌菌群对于预防或延缓CP患者包括糖尿病在内的代谢并发症的发展, 从而预防营养不良可能很重要. 我国学者研究发现[41], CP患者肠道微生物区系失调, 多样性和丰富度降低, 类群组成发生改变, CP组肠道微生物群落中的菌落和放线菌丰度均低于正常对照组, 而变形杆菌丰度高于正常对照组, CP组肠道菌群中大肠杆菌、志贺氏菌等属的丰度较高, 而镰刀菌属的丰度较低, 相关分析显示, 双歧杆菌和乳酸杆菌与FE-1呈正相关, 提示CP患者存在肠道微生物区系失调, 部分受胰腺外分泌功能的影响. 总之, CP患者的PEI和不同病因是否与肠道微生物区系失调有关仍存在争议, 但笔者建议临床治疗中注意CP患者肠道菌群监控.

3.4 中医中药 CP在中医古代文献没有明确的病名, 多属于“腹痛”、“胃脘痛”、“胁痛”、“泄泻”、“癥瘕积聚”等病症范畴, 多归因于饮食不节、不洁、长期嗜酒、情志不畅以及外邪侵扰等因素, 而致肝失疏泄, 脾失健运, 升降失司, 或致脾胃损伤, 脾气虚弱, 运化失职. 本病发病早期以湿热、气滞为主, 后期则多表现为脾虚、血瘀, 脾气亏虚, 脾失健运, 而脾主运化是脾在人体气化中起主导作用的重要体现, 所以在CP的中药治疗中健脾、运脾非常重要. 关于CP的中医辨证分型目前尚无统一的标准, 陈瑜等[42]将CP归纳出7个证型: 寒实结滞型、热实结滞型、脾胃虚弱型、脾虚食积型、肝气郁滞型、肝胆湿热型、气滞血瘀型. 既往不少研究表明CP患者在胰酶、马来酸曲美布汀等常规西药治疗基础上, 联合应用中医中药能进一步提高疗效, 已有报道使用的中药古方有血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤合凉膈散、柴胡疏肝散、参苓白术散等, 近年来还有一些医家根据经验自拟了针对CP的中药方剂, 包括柴芍六君子汤、清胰左金汤、参苓半夏汤、加味丹葛止痛方等, 均有一定的辅助治疗效果[43]. 近年来, 针灸、穴位注射等用于临床治疗CP也取得了显著的疗效, 常用穴位包括足三里、下巨虚、中脘、上脘、内关、梁门、阳陵泉、阴陵泉、地机、脾俞、胃俞、鸠尾、章门等.

3.5 内镜和外科手术治疗 在最新《2019年国际共识指南: CP的手术治疗及干预时机》中指出[44], 手术可用于治疗CP顽固性腹痛及邻近器官出现局部并发症, 指南中提出, 在CP疾病进程中, 早期手术治疗更能获益, 可达到最佳的长期缓解疼痛效果, 晚期胰腺炎疼痛的处理复杂, 许多非手术和外科治疗方法仍需进一步评估. CP患者的手术治疗包括内镜和外科手术两大类, 内镜手术包括体外冲击波碎石、内镜逆行胆胰管造影等, 其目的在于使胰管和/或胆管引流通畅, 缓解疾病进展, 适用于合并黄疸、胰管多发结石或狭窄等患者. 外科手术主要包括胰管引流和切除病变病灶(胰腺切除术)两种策略, 手术方式依据病灶部位不同分为胰头肿大的CP患者可采用胰头切除术＋胰管引流术的联合术式, 如Frey、Beger和Berne手术, 主胰管扩张、胰头不肿大的CP患者可采用扩大的胰管空肠侧侧Roux-en-Y吻合术和Frey手术. 相关研究[45]证实了手术治疗CP患者不仅在减轻疼痛方面, 而且在改善营养状况方面也有一定效果, 可能的机制包括缓解疼痛、减轻慢性炎症和解除胰管阻塞, 并因此改善胰腺外分泌功能. 然而, 国内外指南对手术治疗CP营养不良及疼痛方案的选择方面仍存在争议, 特别是如何选择恰当的内镜治疗和外科手术时机方面,缺乏多中心研究成果进一步验证. 总之, 手术治疗可能使CP营养不良获益, 但营养不良并非CP外科治疗的指征, 通常在内科

保守治疗效果欠佳时考虑实施.

4 总结

营养不良是CP患者常见的临床表现, 主要是由PEI有关. 目前, CP患者的营养不良的诊断尚未统一, 临床医生需要根据人体测量参数、检验参数、影像学诊断、胰腺外分泌功能检测等综合评估, 早期发现CP患者的营养不良, 及时采取干预措施, 包括改善饮食及生活习惯、胰酶替代疗法、抑酸药辅助治疗、调节肠道菌群等, 若内科保守治疗无效, 可进一步采取外科手术干预.

5 参考文献

1 Khan M, Rutkowski W, Vujasinovic M, Löhr JM. Adherence to European Guidelines for Treatment and Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis Patients. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34205772 DOI: 10.3390/jcm10122737]

2 Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, Martín-Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56 [PMID: 33036352 DOI: 10.3390/medicina56100523]

3 Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7267-7275 [PMID: 24259957 DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7267]

4 Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Pottakkat B. Islet cell dysfunction in patients with chronic pancreatitis. *World J Diabetes* 2020; 11: 280-292 [PMID: 32843931 DOI: 10.4239/wjd.v11.i7.280]

5 Roberts KM, Golian P, Nahikian-Nelms M, Hinton A, Madril P, Basch K, Conwell D, Hart PA. Does the Healthy Eating Index and Mediterranean Diet Score Identify the Nutritional Adequacy of Dietary Patterns in Chronic Pancreatitis? *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2318-2326 [PMID: 30798461 DOI: 10.1007/s10620-019-05536-3]

6 Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153-199 [PMID: 28344786 DOI: 10.1177/2050640616684695]

7 Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, Brand RE, Banks PA, Lewis MD, Disario JA, Gardner TB, Gelrud A, Amann ST, Baillie J, Money ME, O'Connell M, Whitcomb DC, Sherman S; North American Pancreatitis Study Group. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 266-73; quiz e27 [PMID: 21029787 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.015]

8 Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Kanno A, Kimura K, Tsuji I, Kuriyama S; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology* 2014; 14: 490-496 [PMID: 25224249 DOI: 10.1016/j.pan.2014.08.008]

9 Munigala S, Conwell DL, Gelrud A, Agarwal B. Heavy Smoking Is Associated With Lower Age at First Episode of Acute Pancreatitis and a Higher Risk of Recurrence. *Pancreas* 2015; 44: 876-881 [PMID: 25906444 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000364]

10 Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Spanier BW, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA; Dutch Pancreatitis Study Group. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 738-746 [PMID: 26772149 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.040]

11 Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas* 2016; 45: 819-825 [PMID: 27171516 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000657]

12 Wilkens Knudsen A, Jensen JE, Nordgaard-Lassen I, Almdal T, Kondrup J, Becker U. Nutritional intake and status in persons with alcohol dependency: data from an outpatient treatment programme. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1483-1492 [PMID: 24442425 DOI: 10.1007/s00394-014-0651-x]

13 Unger JR. Staring down the opioid epidemic. *J Fam Pract* 2017; 66: 8 [PMID: 28188310]

14 Loh KW, Vriens MR, Gerritsen A, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R, Schippers C, Steenhagen E, Ong TA, Moy FM, Molenaar IQ. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth J Med* 2012; 70: 365-369 [PMID: 23065984]

15 Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 52-59 [PMID: 17617332 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.077]

16 Jensen GL, Bistrian B, Roubenoff R, Heimburger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 710-716 [PMID: 19892905 DOI: 10.1177/0148607109344724]

17 Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, Sherman S, Gardner TB, Lewis MD, Guda NM, Muniraj T, Conwell D, Cote GA, Forsmark CE, Banks PA, Tang G, Stello K, Gelrud A, Brand RE, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract* 2019; 34: 387-399 [PMID: 30101991 DOI: 10.1002/ncp.10186]

18 Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 211-216 [PMID: 12589191 DOI: 10.1097/00075197-200303000-00010]

19 Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1258-1264 [PMID: 15281044 DOI: 10.1016/j.jada.2004.05.213]

20 Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 305-310 [PMID: 22898630 DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006]

21 Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006; 119: 166.e17-166.e28 [PMID: 16443421 DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.057]

22 Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr* 2001; 131: 1589S-1595S [PMID: 11340123 DOI: 10.1093/jn/131.5.1589S]

23 Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, Kondo N, Nakagawa N, Urabe K, Okano K, Awai K, Higaki T, Sueda T. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology* 2017; 17: 70-75 [PMID: 27743711 DOI: 10.1016/j.pan.2016.10.005]

24 Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 241-247 [PMID: 26390420 DOI:

10.1097/MPA.0000000000000434]
25 Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1119-1130 [PMID: 28315028 DOI: 10.1007/s10620-017-4524-z]
26 Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1220-1228.e4 [PMID: 29374614 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.027]
27 Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018; 18: 847-854 [PMID: 30344091 DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.016]
28 Lankisch PG. Secretion and absorption (methods and functions). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 325-335 [PMID: 19505662 DOI: 10.1016/j.bpg.2009.03.001]
29 González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: (13)C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatology* 2017; 17: 580-585 [PMID: 28291656 DOI: 10.1016/j.pan.2017.03.002]
30 Olesen SS, Büyükuslu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2019; 19: 245-251 [PMID: 30665702 DOI: 10.1016/j.pan.2019.01.006]
31 Singh P, Chakraborty B, Sarkhel S, Ray S, Patra PS, Das K. Indian Outpatients with Idiopathic Chronic Pancreatitis Have Catastrophic Healthcare Expenditure, Malnutrition, Anxiety/Depression and Work-Impairment. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 3612-3622 [PMID: 34581905 DOI: 10.1007/s10620-021-07255-0]
32 Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, Löser C, Madl C, Meier R, Phillips M, Rasmussen HH, Van Hooft JE, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2020; 39: 612-631 [PMID: 32008871 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004]
33 Arutla M, Sarkar S, Unnisa M, Sarkar P, Raj MA, Mrudula MR, G D, Pasham S, Jakkampudi A, Prasanna A, Reddy DN, Talukdar R. Malnutrition after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Risk factors in real world practice. *Pancreatology* 2021; 21: 34-41 [PMID: 33303371 DOI: 10.1016/j.pan.2020.11.027]
34 Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, Vo R, Chen J, Ooi CY, Oliver M, Katz T, Turner R, Nikfarjam M, Rayner C, Horowitz M, Holtmann G, Talley N, Windsor J, Pirola R, Neale R. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology* 2016; 16: 164-180 [PMID: 26775768 DOI: 10.1016/j.pan.2015.12.006]
35 Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar JS, Bapaye A, Kini D, Kalla M, Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 133-139 [PMID: 23561971 DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.009]
36 Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC; Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust* 2017; 207: 161-165 [PMID: 28814218 DOI: 10.5694/mja16.00851]
37 Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 322-339 [PMID: 32022720 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535]
38 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018年, 广州). 中华消化杂志 2018; 38: 739-746 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.11.003]
39 Ciocan D, Rebours V, Voican CS, Wrzosek L, Puchois V, Cassard AM, Perlemuter G. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep* 2018; 8: 4822 [PMID: 29555983 DOI: 10.1038/s41598-018-23146-3]
40 Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV, Reddy DN, Subramanyam C, Sasikala M, Talukdar R. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep* 2017; 7: 43640 [PMID: 28255158 DOI: 10.1038/srep43640]
41 Zhou CH, Meng YT, Xu JJ, Fang X, Zhao JL, Zhou W, Zhao J, Han JC, Zhang L, Wang KX, Hu LH, Liao Z, Zou WB, Li ZS, Zou DW. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20: 16-24 [PMID: 31806503 DOI: 10.1016/j.pan.2019.11.013]
42 陈瑜, 张晓芹, 刘芳, 张红. 慢性胰腺炎的辨证分型及中医药治疗进展. 中国医药指南 2012; 10: 434-435 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2012.30.044]
43 魏蓉娜, 崔莉红, 刘敬敬, 刘胜捷. 慢性胰腺炎药物治疗综述. 辽宁医学杂志 2017; 31: 32-35
44 Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, Baron RD, Besselink MG, Büchler M, Erkan M, Fernandez-Del Castillo C, Isaji S, Izbicki J, Kleeff J, Laukkarinen J, Sheel ARG, Shimosegawa T, Whitcomb DC, Windsor J, Miao Y, Neoptolemos J, Boermeester MA; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20: 149-157 [PMID: 31870802 DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.005]
45 Sato H, Ishida M, Motoi F, Sakata N, Aoki T, Kudoh K, Ohtsuka H, Mizuma M, Morikawa T, Hayashi H, Nakagawa K, Naitoh T, Egawa S, Unno M. Frey's procedure for chronic pancreatitis improves the nutritional status of these patients. *Surg Today* 2018; 48: 80-86 [PMID: 28634731 DOI: 10.1007/s00595-017-1557-z]

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 2023年2月8日; 31(3): 98-104

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.98

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

文献综述 REVIEW

老年起病的炎症性肠病临床特征的研究现况

林 珏, 张 敏, 郅 敏

林珏, 张敏, 郅敏, 中山大学附属第六医院消化内科, 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室 广东省广州市 510655

林珏, 住院医师, 研究方向为炎症性肠病等消化系统疾病.

基金项目: 中山大学临床医学研究5010计划项目, No. 2014008.

作者贡献分布: 本综述写作由林珏与张敏完成; 文章选题及审校由郅敏与张敏完成.

通讯作者: 郅敏, 副教授, 主任医师, 510655, 广东省广州市天河区员村二横路26号, 中山大学附属第六医院消化内科. zhimin@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2022-11-18
修回日期: 2023-01-02
接受日期: 2023-01-17
在线出版日期: 2023-02-08

Clinical characteristics of elderly-onset inflammatory bowel disease

Jue Lin, Min Zhang, Min Zhi

Jue Lin, Min Zhang, Min Zhi, Department of Gastroenterology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China

Supported by: Clinical Medical Research 5010 Program of Sun Yat-sen University, No. 2014008.

Corresponding author: Min Zhi, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, No. 26 Erheng Road, Yuancun, Tianhe District, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China. zhimin@mail.sysu.edu.cn

Received: 2022-11-18
Revised: 2023-01-02
Accepted: 2023-01-17
Published online: 2023-02-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic non-specific intestinal inflammatory diseases whose etiology has not been elucidated. The prevalence of elderly-onset IBD is increasing; however, its disease phenotype, pathophysiology, and clinical characteristics are different from those of adult-onset IBD. In order to better manage elderly IBD patients, it is becoming increasingly important to accurately describe the unique characteristics of elderly-onset IBD. Therefore, this article, based on the domestic and foreign literature reports from 2017 to now, describes the characteristics of elderly-onset IBD with regard to pathogenesis, epidemiological characteristics, clinical features, and treatment.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Elderly-onset; Clinical characteristic

Citation: Lin J, Zhang M, Zhi M. Clinical characteristics of elderly-onset inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(3): 98-104
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/98.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.98

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚未阐明的慢性非特异性肠道炎症性疾病. 如今老年起病的IBD患病率和现有患者基数正在增加, 其疾病表型和病理生理学和临床特征与成人起病的IBD有所不同. 为更好的进行老年IBD患者的疾病管理, 准确地描述这一群体的独特特征、研究老年起病的IBD患者的疾病特点变得越来越重要. 因此, 本文将结合2017年至今国内外的文献报道, 从发病机制、流行病学特征、临床特征及治疗这几方面对老年起病的IBD人群的特点做一阐述.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 老年起病; 临床特点

核心提要: 随着人口老龄化, 近年来老年起病的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患病率和患者基数正在增加, 为更好的进行老年IBD患者的疾病管理提供证据支持, 本文就临床特征等多个方面对老年起病IBD患者的特点做一阐述, 并与成人起病患者对比.

文献来源: 林珏, 张敏, 郅敏. 老年起病的炎症性肠病临床特征的研究现况. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 98-104
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/98.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.98

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚未阐明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 随着全国乃至全世界的年龄结构改变, 老年人的比例越来越高. 老年IBD包括了老年起病的IBD患者及年轻时发病、病程迁延至老年者, 本文探讨的老年IBD主要是指前者. 在现有的研究中通常将“老年”的患者定义为60岁以上的人群. 有研究发现, 大约10%-20%的炎症性肠病是在老年时期发病, 且这一比例呈逐年递增趋势[1].

随着年龄的增长, 老年人的身体将出现一些变化, 如胃肠道平滑肌萎缩, 肝肾代谢减慢, 胃肠蠕动减少, 免疫系统功能降低, 白细胞介素-2受体表达和亲和力下降等表现[2], 药物代谢也会受到影响. 同时, 由于IBD的症状与其他老年疾病症状重叠较多, 因此老年IBD患者的诊断时间更长, 误诊率更高, 存在多种合并症及同时多药治疗的现状, 导致无法及时进行治疗和干预. 老年起病的IBD患者的临床表现、病程、治疗效果和可能的副作用, 尤其是对患者生活质量的影响程度, 与年轻患者不同[3]; 这些特点使得老年人IBD在诊断和治疗中有很多需要特殊关注之处.

值得注意的是, 患有炎症性肠病的老年患者在临床试验中的代表性严重不足, 多数试验将老年人群排除在外, 使得这一人群的特点仍然缺乏研究[1]. 准确地描述这一群体的独特特征、研究老年IBD患者的疾病特点变得越来越重要. 因此, 本文将结合2017年至今国内外的文献报道, 从发病机制、流行病学特征、临床特征及治疗这几方面对老年起病的IBD人群的特点做一阐述.

1 老年IBD发病机制与流行病学特征

1.1 发病机制 目前老年IBD的发病机制是否与青少年IBD相同尚不清楚. 一般认为, IBD是由在基因易感的个体发育过程中出现免疫系统失调或肠道微生物菌群失调而造成[4]. 遗传学在老年IBD疾病发病机制中的作用较小[5]. 目前的研究中尚未发现与老年IBD患者较高发病年龄相关的基因突变. 在此基础上, 随着年龄的增长, 衰老与生理功能下降有关, 这些病理生理变化包括细胞衰老、原始细胞功能障碍和慢性炎症[6], 导致肝肾代谢减慢, 胃肠蠕动减少, 免疫系统功能降低等表现[2]. 随着年龄的增长, 管腔粘膜免疫系统的免疫紊乱可能会导致暴露于新抗原时无法产生保护性免疫应答, 这些抗原来源于共生微生物、饮食产品和肠道感染的病原体[7]. 与年轻人相比, 老年IBD患者的年龄相关性免疫衰退与系统性免疫缺陷有关[8,9]. 与年龄增长的生理变化还导致肠道中微生物多样性减少、肠道菌群发生变化, 包括双歧杆菌等专性厌氧菌的多样性和丰度减少, 而与IBD有关的肠杆菌、链球菌和葡萄球菌等兼性厌氧菌增加[5]. 这些病理生理变化可能为IBD的发生创造了条件, 也对老年IBD的预后有关. 以上发现均提示, 后天因素和环境因素可能在老年IBD的发病中起到更重要的作用, 值得在未来进一步研究并加以干预.

与此同时, 老年人的饮食结构发生变化, 胃肠动力和胃液pH值因粘膜萎缩而改变, 肠道通透性增加, 以及肠道微生物区系的变化可能影响宿主的炎症反应. 除了与年龄相关的免疫和微生物变化外, 随着年龄的增长, 长期吸烟还可能导致微血管血栓形成和缺血, 也可能导致老年患者IBD发病率的上升[10]. 瑞典的一项前瞻性队列研究, 证明了坚持地中海饮食将降低晚发性CD(60岁以上起病的CD)的患病风险, 但在UC患者未能观察到这一关系[11]. 来自欧洲的其他研究也支持这一观点, Andersen等人[12]研究发现, 摄入谷类的纤维与CD的患病风险之间存在负相关, 虽然该研究未针对老年患者进行分析. 此外, 另一项韩国的前瞻性研究也指出, 吸烟史、贫血可能是老年亚洲人群患CD的危险因素[13]. 尚未发现与老年IBD相关的基因突变[14].

1.2 发病率与疾病诊断 在亚洲的老年人中, 炎症性肠病的流行病学数据相当缺乏[15]. 我国的学者认为[16], 老年性IBD发病增加的原因主要与人口老龄化及IBD发病率升高有关. 而来自西方世界的研究提示[17], 老年IBD的患病率可能远比我们想象中的要高得多. 瑞典国家队列研究报告指出, 首次诊断为IBD的患者中, 年龄≥60岁约占23%; 在英国的人群研究中[18], 年龄≥60岁UC和CD患者分别约占25%及20%, 且这一比例正在以一定的速度在递增. 老年IBD发病率[18]为每年8/10万, 其中CD为2.3/10万, UC为4.4/10万; 而在美国的研究中, 这一数据分别为UC每年 22.9/10万和CD每年12.8/10万[19]. 在过去30年, 中

国香港的老年IBD发病率增加了近9倍, UC和CD的发病率分别为1.25/10万和0.46/10万[20]. 各个地区近年来老年IBD的发病率如表1所示. 值得注意的是, 有研究表明[17], 老年人IBD的发病率随着年龄的增加而降低: 65%的患者年龄为60岁-70岁, 25%的患者年龄为70岁-80岁, 10%的患者年龄超过80岁. 在老年起病的IBD中, UC的发病率高于CD[19,20], 且与老年性CD相比, 老年性UC的发病率上升更快[20].

韩国的一项研究提示[13], 随着年龄的增长, CD患者男女比例逐渐接近, 60岁以上起病的CD患者男女比例基本相同. 近期香港一项人群研究提示[20], 在老年发病组中男性占优势(57.8%).

与年轻人相比, 老年人IBD的初始诊断通常更困难, 从发病到确诊所需的时间也更长. 平均而言, 与年轻人相比, 老年人的诊断延迟长达6年. 延误诊断可能会在总体并发症和进展为狭窄和/或穿透性疾病方面对疾病结局产生负面影响, 并可能导致手术需求的增加[21]. 有些疾病(如缺血性结肠炎、运动障碍、药物副作用等), 在临床特征方面可能在一定程度上与IBD重叠, 导致上述误诊及延长确诊时间, 从而可能导致不适当的治疗或是延误治疗.

在鉴别诊断方面, 由于IBD的症状与其他老年疾病症状重叠较多, 因此老年IBD患者的误诊率更高. 老年起病的IBD需与缺血性结肠炎、憩室疾病、节段性结肠炎、感染性结肠炎、NSAID诱导的肠炎、显微镜下结肠炎、恶性肿瘤、肠易激综合征等疾病鉴别[17]. 尤其是与憩室病相关的节段性结肠炎(segmental colitis associated with diverticulosis, SCAD), 其发病率随年龄的增长而增加, 60岁以上人群发病率30%以上. SCAD可以在疾病行为、并发症和内窥镜表现等方面模仿IBD[22].

1.3 家族史 一项意大利队列研究结果提示, 晚发型CD患者(发病年龄≥60岁)的IBD家族史较早发型CD患者(发病年龄≤17岁)明显少见(4% *vs* 26%, $P<0.0001$)[27].

2 临床表现

2.1 疾病部位与疾病行为 对于UC患者, 西方人更易患左侧结肠病变, 而亚洲人群更易患直肠炎[5]. Mañosa等人[28]及Afzali等人[17]的研究, 通过比较老年起病和成人起病的IBD患者支持这一观点: 在UC患者中, 老年起病的患者病变部位为广泛结肠病变及直肠炎的比例较低(33%比39%; $P<0.0001$), 而多为左半结肠病变.

对于CD患者, 在西方人群中, 老年起病CD组观察到的病变部位为结肠的患者明显更多, 回结肠疾病主要发生在年轻患者中[17,18,27,28]. 相比之下, 在香港的队列中, 有39%的老年CD患者的疾病部位是回结肠, 其次是分别有30%在回肠和结肠[20]. 而在韩国一项回顾性研究中发现, 该研究中老年起病的CD患者在确诊时最常见的病变部位在回肠末端, 且随着确诊年龄的增加, 回肠受累的患者比例显著增加[29], 作者认为其结论同其他研究得出的疾病部位不同这一差异可能是由于种族及各国总人口年龄分布的差异.

分别在美国、中国香港及韩国进行的队列研究报告均指出, 老年CD发病组肛周疾病发生率明显低于成年组[19,20,29]. 且Song等人[29]研究发现, 随着确诊年龄的增加, 有活动和/或既往肛周病变的患者比例下降. 然而在法国基于人群的大型队列研究有不同结论, 结果显示, 老年起病的CD患者肛周疾病的发生率为9%[30], 与年轻起病的患者的发生率大致相同.

老年起病和成年起病IBD的表型和生理差异对其治疗和预后有重要影响[5]. 多个国内外研究指出, 老年起病的CD患者的疾病行为比成年人较少有穿透性, 具有更稳定和更温和的病程[19,20,27]. 老年起病的CD患者疾病行为为B2狭窄型比成人起病的患者比例更高, 而分型为B3穿透型的比例较低[17,18,27,28]. Ministro等人[31]发现, 老年起病的CD患者, 疾病的进展较慢; 而在UC中未能发现这种现象. 然而, 最近基于人群的研究[26,32,33]表明老年起病的IBD也可能有一个侵袭性的病程, 与成人起病IBD没有什么不同[34].

2.2 肠外表现 肠外表现在老年IBD中稍少见. 一项法国的回顾性研究表明, 在诊断时, 约有5%的老年IBD患者有肠外表现, 最常受累的器官是关节, 其次是皮肤. 此外该研究还指出, 肠外表现在诊断时的出现独立地增加了对全身类固醇和免疫抑制剂的需求[35]. 另一项基于人群的研究结果显示老年IBD人群的肠外表现患病率为3%, 而成人为5%($P<0.05$)[5]. 也有研究得出不同结论, Everhov等人[26]在瑞典的研究发现, 与年轻组相比, 肠外表现的发生情况相似.

2.3 并发症 老年起病的IBD患者出现感染等并发症的风险更高. 美国一项回顾性队列研究比较了成人起病和老年起病的老年IBD患者在并发症方面的不同, 观察到与老年起病的老年IBD患者相比, 确诊为成人起病IBD的老年人与免疫抑制剂治疗相关的并发症(严重感染、恶性肿瘤和死亡的复合)的风险较低, 可以很好地耐受免疫抑制治疗, 并可能得到与年轻患者相似的疗效, 这可能与他们的病程较长且有治疗经验的原因有关, 老年起病的IBD患者则反之; 而在疾病相关并发症的风险(手术、住院、需要升级治疗的临床症状)方面, 老年起病和成人起病两个队列的结果是相似的[36]. Mak等人[20]发现, 与成人起病相比, 老年起病IBD患者患巨细胞病毒性结肠炎和带状疱疹感染的风险显著增加. 而两者在肺结核和艰

表 1 报告老年IBD发病率的研究总结, 按地理区域分层

研究者	国家/地区	UC(/10万)	CD(/10万)	IBD(/10万)
Ananthakrishnan等[18]	英国	4.4	2.3	8
Keyashian等[19]	美国	22.9	12.8	–
Mak等[20]	中国香港	1.25	0.46	–
Rönnblom等[23]	瑞典	2.0	–	–
Jeuring等[24]	荷兰	17.43	6.23	–
Kontola等[25]	芬兰	25	9	–
Everhov等[26]	瑞典	19	10	35

UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病; IBD: 炎症性肠病.

难梭菌感染的风险无统计学差异. 而在不同年龄队列的研究中发现, 年龄似乎也在增加IBD机会性感染风险方面发挥作用[22].

老年起病的IBD患者发生静脉血栓的风险较高. 老年是静脉血栓的独立危险因素, 同时IBD本身的疾病特点和治疗方式也可能增加静脉血栓的发生风险[37]. 一项西班牙的大样本、多中心的病例对照研究发现, 与成人起病的IBD患者相比, 老年起病的患者血栓事件的患病率高出五倍[28]. 老年IBD患者合并静脉血栓将延长住院时间、增加医疗负担甚至是增加死亡率. 因此, 欧洲的IBD共识推荐对住院的IBD患者均予抗凝治疗[3]. 此外, 临床医师还因建议患者戒烟、减重、多饮水、术后尽早活动.

2.4 住院率、预期寿命与死亡风险 在对住院成人进行的具有全国代表性的纵向研究中, Nguyen等人[33]与Rozich等人[34]观察到, 老年IBD患者每年的住院率更高, 住院死亡率更高, 需要更多的侵入性手术和输血, 并且医疗成本显著更高. 严重感染和心血管并发症是这些老年患者住院的主要原因. 高龄是需要住院的IBD患者预后较差的危险因素. 在韩国进行的另一项研究也支持这一观点, Song等人发现[29], 老年起病的IBD患者住院率更高; 但作者同时提出, 住院率还应考虑患者对住院的态度和偏好, 如年轻患者更喜欢以门诊为基础的治疗而不是住院治疗.

一项针对65岁以上IBD患者的加拿大的研究提出[39], 老年患者预期寿命和死亡率因IBD治疗方法的不同而异, 包括药物有效性、安全性、疾病严重性等的影响. 在决定老年IBD的治疗方法时, 应平衡预期寿命和死亡风险的影响与降低并发症发生率的重要性. 该文章同时指出[39], 研究对象中服用美沙拉嗪的患者预期寿命最长, 服用类固醇的患者的预期寿命最短, 两者的平均寿命相差近10年. 而接受免疫调节剂单一治疗和生物制剂单一治疗的患者的预期寿命相似. 联合免疫抑制剂治疗可延长患者的预期寿命[39].

一项基于人群的研究指出, 老年起病的UC和CD的主要死因是实体恶性肿瘤, IBD居第三位死因, 分别占死亡的6.3%和9.1%. 同时作者指出, 对疾病活动的最佳控制可能会降低某些与IBD相关的癌症的风险, 如结肠癌, 从而降低死亡率[33].

3 老年IBD的治疗

3.1 药物治疗

3.1.1 传统药物: 现阶段的研究证据中表明, 老年起病的IBD治疗原则与年轻人类似[4].

5-氨基水杨酸类药物是治疗轻到中度老年UC的首选药物. 保留灌肠或栓剂与口服联合疗法优于单独口服疗法, 但剂型的选择须考虑老年患者盆底和括约肌的生理功能[22]. 目前研究表明与5-ASA化合物相关的副作用相对较少. 对于肾小球滤过率降低的老年患者, 应考虑常规监测肾功能.

在国外的研究中发现, 皮质类固醇在老年IBD患者与成年IBD患者中使用频率相近, 而免疫调节剂和生物制剂的使用频率较低[26,34]. 老年IBD患者应尽可能减少皮质类固醇的暴露, 或保持小剂量的维持疗法[5]. 长期或大剂量使用皮质类固醇有广泛的副作用, 在老年患者中会被放大[22]. 往往会导致心衰加重、骨质疏松、精神疾病、电解质紊乱、白内障、青光眼或严重感染的发生, 加大血压、血糖的控制难度[40], 甚至增加了老年IBD患者的癌症风险[41]. 因此, 长期服用皮质类固醇的患者应在用药后至少进行一次骨密度检查, 并常规补充维生素D和钙剂[22]; 注意监测血压血糖水平, 定期复查生化电解质及心脏功能相关指标, 并嘱患者关注心衰、骨质疏松、眼部疾病的相关症状.

而在目前关于传统免疫抑制剂对IBD患者的研究中, 有国内外多项研究发现[5,28,32], 与其他疗法相比, 硫唑嘌呤的疗效较差、起效时间长、不良事件发生率高. 其中一项多中心的病例对照研究[28], 老年起病组的不良事件发生率高于成人组(46%比32%, P = 0.001), 主要与骨

髓抑制(包括再生障碍性贫血)和肝毒性有关. 硫唑嘌呤对老年IBD患者的潜在严重治疗相关恶性肿瘤和结肠切除术的风险更高[5,28,32]. 且传统免疫抑制剂加剧了年龄在增加IBD机会性感染风险方面的作用[22].

此外有学者认为, 甲氨蝶呤是治疗老年IBD的有效疗法, 似乎不会增加恶性肿瘤的风险. 因此, 对于老年IBD患者应谨慎开始硫唑嘌呤的治疗, 仔细权衡利弊, 尤其应评估淋巴瘤和其他恶性肿瘤的发生风险[32]. 对于有恶性肿瘤个人病史或被认为有更高风险的老年IBD患者, 小剂量甲氨蝶呤可能是首选的药物[22].

3.1.2 *新型生物制剂*: 老年患者对抗TNF-α制剂的起效时间长, 疗效欠满意, 严重不良事件和死亡发生率更高[22,28,42-44]. 其中有研究表明[28], 导致老年起病的患者发生严重感染的可能性较高的原因, 可能是由于免疫衰老的作用. 最近一项来自日本的多中心回顾性研究[44]评价了抗TNF-α制剂治疗生物制剂naïve的老年起病的IBD的疗效和安全性, 多因素分析显示, 老年发病是抗TNF治疗疗效不佳的显著影响因素. 但早期过渡到抗TNF治疗有望对有糖皮质激素依赖或抵抗的老年起病的IBD患者产生长期疗效[44]. 近期一项评估生物制剂在老年IBD患者中安全性的研究表明, 与维得利珠单抗和乌司奴单抗相比, 输注/注射反应在抗TNF治疗中更为常见[45].

而与抗TNF治疗不同的是, 整合素α4β7抑制剂, 如维得利珠单抗, 与在老年IBD的治疗方面显示了较好的疗效及安全性[46], 可作为IBD治疗的一线生物制剂或用于对TNF-α拮抗剂治疗效果不佳的中至重度活动性IBD患者. 最近的一项事后分析报告了维得利珠单抗治疗在≥55岁的老年IBD患者中的疗效佳、安全性高, 在不良反应中未观察到与年龄相关的差异[47]. 有研究发现既往抗TNF治疗是疗效欠佳的独立预测因素, 在抗TNF治疗之前, 早期、一线引入维得利珠单抗可能会得到更有利的临床结果[48]. 在最新的研究中, 白细胞介素-12和白细胞介素-23的p40亚单位的单克隆抗体乌司奴单抗被认为与维得利珠单抗在老年IBD患者中同样安全有效[49]. 如果未来的试验可以进一步证实维得利珠单抗和乌司奴单抗等在老年人中的安全性和有效性, 整合素抑制剂可能成为这一患者组的首选治疗药物.

3.2 *手术治疗* 老年IBD患者外科手术治疗的指征与年轻患者相同[26], 包括肠穿孔、无法控制的出血、肠梗阻、瘘管形成、中毒性巨结肠和癌症.

在IBD中不同的疾病类型手术率有所不同. 在老年IBD中对比, UC患者比CD患者有更高的手术率(调整后的风险比, 1.34; 95%CI: 1.16-1.55). 原因可能为以下几点: 一是由于UC手术的治愈性质, 手术可减少或避免UC患者对免疫抑制治疗的需要[33], 从而减少药物严重不良反应; 二是老年UC患者可减少因延迟手术而导致术后并发症增加的风险[3].

在手术相关风险方面, 国外一项大规模研究发现, 老年IBD患者术后并发症和术后死亡率高于成人组, 主要是由于老年患者较大的共病负担[18].

4 结论

综上, 老年起病的IBD发病机制尚不清晰, 后天和环境因素可能在老年IBD的发病中起到更重要的作用, 值得在未来进一步研究并加以干预. 其发病率正在迅速增加, 尤其是亚洲国家, 并将在未来所有IBD患者中占据相当大的比例. 老年IBD患者的确诊需要更长的时间, 且误诊率高. 其疾病部位和疾病行为等与成人起病的患者有所不同, 其中老年患者独特的病理生理学和临床特征使其治疗难度大, 出现并发症的风险更高. 目前国内外对于老年起病的IBD患者的治疗原则尚无明区别于成人IBD患者, 但对于老年患者更应严格把握适应症, 5-氨基水杨酸类药物和整合素α4β7抑制剂安全性较高, 可能更适于老年IBD的治疗. 随着新的IBD疗法的引入, 重要的是停止无效的治疗并简化药物方案, 权衡治疗的利弊, 充分进行术前评估, 把握手术指征, 给予老年IBD个体化的治疗方案. 然而, 关于老年起病的IBD的临床数据并不充足, 多数试验将老年人排除在外, 且相对于西方世界对老年IBD的研究, 亚洲地区的研究较少, 与此同时, 前人的研究多为描述性、观察性研究, 缺乏相关客观证据支持老年起病的IBD患者与成人起病患者的区别, 尤其是影像学方面. 因此, 有必要进一步研究来确定这一群体中的临床特征, 从而更好地指导老年起病的IBD患者的临床管理.

5 参考文献

1 Butter M, Weiler S, Biedermann L, Scharl M, Rogler G, Bischoff-Ferrari HA, Misselwitz B. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory bowel diseases in older people. *Maturitas* 2018; 110: 71-78 [PMID: 29563038 DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.01.015]

2 钱家鸣, 杨红. 炎症性肠病特殊人群关注点研究现状. 中国实用内科杂志 2018; 38: 177-179 [DOI: 10.19538/j.nk2018030101]

3 Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, Sebastian S, Rizzello F, Limdi J, Katsanos K, Schmidt C, Jeuring S, Colombo F, Gionchetti P. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 263-273 [PMID: 27797918 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw188]

4 闫欢欢, 党小红. 老年炎症性肠病研究进展. 中国老年学杂志 2021; 41: 3148-3152 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.14.064]

5 Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211023399 [PMID: 34276809 DOI: 10.1177/17562848211023399]

6 Pignolo RJ, Nath KA. Introduction to Thematic Reviews on

Aging and Geriatric Medicine. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 1102-1104 [PMID: 32498769 DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.018]
7 Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-762 [PMID: 23395245 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9]
8 Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004; 5: 133-139 [PMID: 14749784 DOI: 10.1038/ni1033]
9 Cambier J. Immunosenescence: a problem of lymphopoiesis, homeostasis, microenvironment, and signaling. *Immunol Rev* 2005; 205: 5-6 [PMID: 15882340 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00276.x]
10 Singh S, Picardo S, Seow CH. Management of Inflammatory Bowel Diseases in Special Populations: Obese, Old, or Obstetric. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1367-1380 [PMID: 31712084 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.009]
11 Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, Chan AT, Hart AR, Olén O, Wolk A. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut* 2020; 69: 1637-1644 [PMID: 31900290 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319505]
12 Andersen V, Chan S, Luben R, Khaw KT, Olsen A, Tjonneland A, Kaaks R, Grip O, Bergmann MM, Boeing H, Hultdin J, Karling P, Overvad K, Oldenburg B, Opstelten J, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Racine A, Key T, Masala G, Palli D, Tumino R, Trichopoulou A, Riboli E, Hart A. Fibre intake and the development of inflammatory bowel disease: A European prospective multi-centre cohort study (EPIC-IBD). *J Crohns Colitis* 2018; 12: 129-136 [PMID: 29373726 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx136]
13 Moon JM, Kang EA, Han K, Hong SW, Soh H, Park S, Lee J, Lee HJ, Im JP, Kim JS. Trends and risk factors of elderly-onset Crohn's disease: A nationwide cohort study. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 404-415 [PMID: 32063689 DOI: 10.3748/wjg.v26.i4.404]
14 Hong SJ, Galati J, Katz S. Crohn's Disease of the Elderly: Unique Biology and Therapeutic Efficacy and Safety. *Gastroenterol Clin North Am* 2022; 51: 425-440 [PMID: 35595423 DOI: 10.1016/j.gtc.2021.12.014]
15 Singh S, Underwood F E, Loftus E V, Dulai P S, Ghosh S, Sandborn W J, Ng S C, Kaplan G. Sa1769 – Worldwide Incidence of Older-Onset Inflammatory Bowel Diseases in the 21ST Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Gastroenterology* 2019; 156: S394-S395 [DOI: 10.1016/s0016-5085(19)37836-9]
16 胡品津. 老年性炎症性肠病的诊治. 中华炎性肠病杂志(中英文) 2019; 3: 120-123 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2019.02.004]
17 Afzali A, Katz S. Inflammatory Bowel Disease in the Baby to Baby Boomer: Pediatric and Elderly Onset of IBD. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 289-305 [PMID: 30006766 DOI: 10.1007/s11938-018-0188-9]
18 Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology* 2021; 160: 445-451 [PMID: 33011177 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.060]
19 Keyashian K, Dehghan M, Sceats L, Kin C, Limketkai BN, Park KT. Comparative Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Different Age Groups in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1983-1989 [PMID: 31095681 DOI: 10.1093/ibd/izz092]
20 Mak JWY, Lok Tung Ho C, Wong K, Cheng TY, Yip TCF, Leung WK, Li M, Lo FH, Ng KM, Sze SF, Leung CM, Tsang SWC, Shan EHS, Chan KH, Lam BCY, Hui AJ, Chow WH, Ng SC. Epidemiology and Natural History of Elderly-onset Inflammatory Bowel Disease: Results From a Territory-wide Hong Kong IBD Registry. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 401-408 [PMID: 32914171 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa181]
21 Arnott I, Rogler G, Halfvarson J. The Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly: Current Evidence and Future Perspectives. *Inflamm Intest Dis* 2018; 2: 189-199 [PMID: 30221146 DOI: 10.1159/000490053]
22 Dorreen A, Heisler C, Jones J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease in the Older Patient. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1155-1166 [PMID: 29788361 DOI: 10.1093/ibd/izy023]
23 Rönnblom A, Samuelsson SM, Ekbom A. Ulcerative colitis in the county of Uppsala 1945-2007: incidence and clinical characteristics. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 532-536 [PMID: 21122556 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.03.003]
24 Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1425-1434 [PMID: 26933752 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000738]
25 Kontola K, Oksanen P, Huhtala H, Jussila A. Increasing incidence of inflammatory bowel disease with greatest change among the elderly: a nationwide study in Finland, 2000-2020. *J Crohns Colitis* 2022 [PMID: 36420953 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac177]
26 Everhov ÅH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Söderling J, Ekbom A, Neovius M, Ludvigsson JF, Askling J, Olén O. Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden. *Gastroenterology* 2018; 154: 518-528.e15 [PMID: 29102619 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.034]
27 Cantoro L, Lenti MV, Monterubbianesi R, Cicala M, Giannarelli D, Papi C, Kohn A, Di Sabatino A. Early-onset versus late-onset Crohn's disease: An Italian cohort study. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 52-58 [PMID: 32213053 DOI: 10.1177/2050640619860661]
28 Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelín P, Calvo M, Tosca J, Fernández-Salazar L, Arajol C, Zabana Y, Bastida G, Hinojosa J, Márquez L, Barreiro-de-Acosta M, Calvet X, Monfort D, Gómez-Garcia MR, Rodríguez E, Huguet JM, Rojas-Feria M, Hervias D, Atienza R, Busquets D, Zapata E, Dueñas C, Charro M, Martínez-Cerezo FJ, Plaza R, Vázquez JM, Gisbert JP, Cañete F, Cabré E, Domènech E; GETECCU. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 605-614 [PMID: 29369387 DOI: 10.1111/apt.14494]
29 Song EM, Kim N, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Ye BD. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly-onset Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 417-425 [PMID: 29457917 DOI: 10.1080/00365521.2018.1437927]
30 Danielou M, Sarter H, Pariente B, Fumery M, Ley D, Mamona C, Barthoulot M, Charpentier C, Siproudhis L, Savoye G, Gower-Rousseau C; EPIMAD Group. Natural History of Perianal Fistulising Lesions in Patients With Elderly-onset Crohn's Disease: A Population-based Study. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 501-507 [PMID: 31637413 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz173]
31 Ministro P, Dias CC, Portela F, Fernandes S, Bernardo S, Pires F, Lago P, Rosa I, Trindade E, Alves C, Correia L, Magro F. Age at Diagnosis Is Determinant for the Outcome of Inflammatory Bowel Disease: Is It a Myth? *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00309 [PMID: 33587489 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000309]
32 Alexakis C, Saxena S, Chhaya V, Cecil E, Curcin V, Pollok R. Do Thiopurines Reduce the Risk of Surgery in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease? A 20-Year National Population-Based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 672-680 [PMID: 28151735 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001031]
33 Nguyen GC, Bernstein CN, Benchimol EI. Risk of Surgery and Mortality in Elderly-onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 218-223 [PMID: 27997435 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000993]

34 Rozich JJ, Dulai PS, Fumery M, Sandborn WJ, Singh S. Progression of Elderly Onset Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2437-2447.e6 [PMID: 32142940 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.048]

35 Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, Bouguen G, Ley D, Turck D, Templier C, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C, Fumery M; Epimad Group. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 394-402 [PMID: 30085159 DOI: 10.1093/ibd/izy254]

36 Rozich JJ, Luo J, Dulai PS, Collins AE, Pham L, Boland BS, Sandborn WJ, Singh S. Disease- and Treatment-related Complications in Older Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Comparison of Adult-onset vs Elderly-onset Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1215-1223 [PMID: 33252124 DOI: 10.1093/ibd/izaa308]

37 刘爱玲, 吕红. 老年炎症性肠病的治疗策略. 中国实用内科杂志 2018; 38: 190-195

38 Nguyen NH, Ohno-Machado L, Sandborn WJ, Singh S. Infections and Cardiovascular Complications are Common Causes for Hospitalization in Older Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 916-923 [PMID: 29562273 DOI: 10.1093/ibd/izx089]

39 Kuenzig ME, Manuel DG, Donelle J, Benchimol EI. Real world evidence of the association between medication and life expectancy in elderly inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 5 [PMID: 34983400 DOI: 10.1186/s12876-021-02083-y]

40 LeBlanc JF, Wiseman D, Lakatos PL, Bessissow T. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4158-4171 [PMID: 31435170 DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4158]

41 Khan N, Vallarino C, Lissoos T, Darr U, Luo M. Risk of Malignancy in a Nationwide Cohort of Elderly Inflammatory Bowel Disease Patients. *Drugs Aging* 2017; 34: 859-868 [PMID: 29170864 DOI: 10.1007/s40266-017-0498-y]

42 Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1736-1743.e4 [PMID: 30616024 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.032]

43 Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 441-451 [PMID: 26104047 DOI: 10.1111/apt.13294]

44 Amano T, Shinzaki S, Asakura A, Tashiro T, Tani M, Otake Y, Yoshihara T, Iwatani S, Yamada T, Sakakibara Y, Osugi N, Ishii S, Egawa S, Araki M, Arimoto Y, Nakahara M, Murayama Y, Kobayashi I, Kinoshita K, Ogawa H, Hiyama S, Shibukawa N, Komori M, Okuda Y, Kizu T, Yoshii S, Tsujii Y, Hayashi Y, Inoue T, Iijima H, Takehara T. Elderly onset age is associated with low efficacy of first anti-tumor necrosis factor treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep* 2022; 12: 5324 [PMID: 35351986 DOI: 10.1038/s41598-022-09455-8]

45 Hahn GD, Golovics PA, Wetwittayakhlang P, Santa Maria DM, Britto U, Wild GE, Afif W, Bitton A, Bessissow T, Lakatos PL. Safety of Biological Therapies in Elderly Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35956040 DOI: 10.3390/jcm11154422]

46 Jin Q-W, Wang X-D. Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease. *World Chinese Journal of Digestology* 2021; 29: 248-255 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.248]

47 Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther* 2017; 34: 542-559 [PMID: 28070861 DOI: 10.1007/s12325-016-0467-6]

48 Cohen NA, Plevris N, Kopylov U, Grinman A, Ungar B, Yanai H, Leibovitzh H, Isakov NF, Hirsch A, Ritter E, Ron Y, Shitrit AB, Goldin E, Dotan I, Horin SB, Lees CW, Maharshak N. Vedolizumab is effective and safe in elderly inflammatory bowel disease patients: a binational, multicenter, retrospective cohort study. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 1076-1085 [PMID: 32807038 DOI: 10.1177/2050640620951400]

49 Gebeyehu GG, Fiske J, Liu E, Limdi JK, Broglio G, Selinger C, Razsanskaite V, Smith PJ, Flanagan PK, Subramanian S. Ustekinumab and Vedolizumab Are Equally Safe and Effective in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci* 2022: 1-12 [PMID: 36436155 DOI: 10.1007/s10620-022-07770-8]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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 2023年2月8日; 31(3): 105-112

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.105

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

文献综述 REVIEW

影响结肠镜检查中盲肠插管时间的相关因素

王 珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺

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

王珂, 中国医科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110122

许文涛, 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

王珂, 研究方向为消化疾病的诊断和治疗.

作者贡献分布: 本文由王珂查阅文献及撰写; 许文涛、寇文静校正文章书写格式; 祁兴顺审校.

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

收稿日期: 2022-11-24
修回日期: 2023-01-04
接受日期: 2023-01-18
在线出版日期: 2023-02-08

Factors affecting cecal intubation time during colonoscopy

Ke Wang, Wen-Tao Xu, Wen-Jing Kou, Xing-Shun Qi

Ke Wang, Wen-Tao Xu, Wen-Jing Kou, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Ke Wang, Postgraduate College, China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning Province, China

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

Corresponding author: Xing-Shun Qi, MD, 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: 2022-11-24
Revised: 2023-01-04
Accepted: 2023-01-18
Published online: 2023-02-08

Abstract

In recent years, the morbidity and mortality of colorectal cancer (CRC) have increased significantly in China, and it has become one of the major malignancies that threaten the health of residents. Colonoscopy is the gold standard for the diagnosis of CRC. High-quality colonoscopy can effectively reduce the mortality of CRC. Cecal intubation time (CIT) is one of the indicators to reflect the quality of colonoscopy. Studies have found that many factors can affect CIT. This paper reviews the literature to identify the factors that affect CIT, such as those related to doctors, patients, assistive technologies, and equipment, in order to improve the quality of colonoscopy performed by endoscopists.

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

Key Words: Cecal intubation time; Colonoscopy; Review

Citation: Wang K, Xu WT, Kou WJ, Qi XS. Factors affecting cecal intubation time during colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(3): 105-112
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/105.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.105

摘要

近年来, 我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率和死亡率明显上升, 已成为威胁居民健康的主要癌症之一. 结肠镜作为诊断CRC的金标准, 高质量的结肠镜检查可以有效降低结直肠癌的死亡率. 盲肠插管时间(cecal intubation time, CIT)是反映结肠镜检查质量的指标之一, 研究已发现多种因素均可影响CIT. 本文通过回顾文献介绍了医生、患者、辅助技术、设备等方面可能影响CIT的相关因素, 以期提高内镜医师完成结肠镜检查的质量.

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

关键词: 盲肠插管时间; 结肠镜检查; 综述

核心提要: 盲肠插管时间(cecal intubation time, CIT)是反映结肠镜检查质量的指标之一, 较短的CIT往往意味着较高质量的结肠镜检查. 本文从医生、患者、辅助技术、设备和其他因素五个方面对可能影响CIT的因素作一综述.

文献来源: 王珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺. 影响结肠镜检查中盲肠插管时间的相关因素. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 105-112
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/105.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.105

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率和死亡率均呈上升趋势. 盲肠插管时间(cecal intubation time, CIT)被定义为从结肠镜尖端插入肛门边缘到盲肠底部或盲肠末端的时间[1]. CIT是反映结肠镜检查困难程度的指标之一[2]. 延长的CIT意味着困难的结肠镜检查[3], 往往会导致检查质量下降[4,5], 不利于CRC的早诊. 本文从医生因素、患者因素、辅助技术、设备因素和其他因素五个方面论述了影响结肠镜检查中CIT的因素, 旨在加强内镜医师对CIT的了解, 并在检查中有意识地采取措施来缩短CIT.

1 医生因素

1.1 内镜医师的经验 内镜医师的经验(包括检查例数、工作年限等)是影响结肠镜检查CIT的重要因素, 目前大多数研究证实经验越丰富的医师行结肠镜检查时CIT越短. Bernstein等[6]前瞻性分析了七名内镜医师结肠镜检查的CIT数据, 随着医师检查例数的增加, CIT相应缩短(P = 0.042, β = -0.0002). Kawasato等[7]分析了由18名内镜医师进行结肠镜检查的CIT数据, 其中5名为内镜专家(具有至少9年的内镜检查经验, n = 251)、13名为普通内镜医师(内镜检查经验不足9年, n = 562), 结果显示内镜专家检查时的CIT明显短于普通内镜医师(792 s±568.3 s *vs* 1264 s±695.8 s, P<0.0001). 此外, Zuber-Jerger等[8]指出, 初级内镜医师(检查次数<500次)和高级内镜医师(检查次数>1000次)相比CIT有着显著差异(11.8 min±10.8 min *vs* 7.2 min±14.1 min, P<0.001). 随着检查例数和工作年限的增长, 内镜医师对结肠镜的操作也愈加熟练, 可以更加容易地通过结肠屈曲, 进而顺利插镜至盲肠. 同时有着丰富经验的医师在遇到困难的检查病例时更能保持冷静, 良好的心态也有利于顺利检查, 从而缩短CIT. 此外, 经验丰富的内镜医师在操作时患者会感受到更轻微的不适和疼痛, 这有助于减轻患者的紧张情绪、增加患者配合的意愿, 从而有助于缩短CIT.

1.2 内镜医生接受的培训 在临床实践中, 对内镜医师进行适当的培训被普遍认为是提高结肠镜检查质量、缩短CIT的一种有效方法. 目前临床上常用的培训方法有上级医师指导、观看教学视频和参加讲座等. Patwardhan等[9]在一项回顾性研究中分析了接受1年、2年和3年职业培训教育的内镜医师结肠镜检查的数据, 随着内镜医师接受培训的时间的延长, 检查时的CIT显著缩短(13.29 min *vs* 8.79 min *vs* 5.14 min, P<0.001). 然而, Spier等[10]指出, 与接受了2年职业教育的内镜医师相比, 接受了3年职业教育的内镜医师的CIT反而延长(10 min *vs* 11 min, P<0.001). 职业教育的时间过长可能会导致内镜医师投入到临床工作的注意力减少, 而且更有可能引起内镜医师的疲惫, 从而对内镜医师的技术进步产生不利影响. 综上, 有必要对内镜医师进行适当的培训, 但不应过度, 以利于缩短CIT.

2 患者因素

2.1 BMI 体重指数(body mass index, BMI)是国际上诊断超重和肥胖使用最广泛的指标[11]. BMI和CIT之间存在着密切的关系. 既往多数研究认为BMI较高的患者在结肠镜检查中有着较短的CIT[12-14]. 这可能是因为BMI较高的患者可能含有更多的腹部脂肪和内脏脂肪, 这为结肠在腹腔内的稳定性提供支撑, 使得结肠镜能够顺利通过[2]. Krishnan等[15]纳入了1430例接受结肠镜检查的患者, 评估了BMI与CIT之间的关系, 根据BMI数值将患者分为低体重组(n = 40)、正常体重组(n = 121)、超重组(n = 624)、肥胖组(n = 522)和严重肥胖组(n = 123), 并分别记录CIT, 结果显示随着BMI的增加, 平均CIT呈线性下降. 最近Jaruvongvanich等[16]的荟萃分析也表明BMI与CIT呈负相关. 然而, 也有其他研究提出了不同的观点. Kim等[1]对韩国1229例接受结肠镜检查的患者分析, 发现BMI与CIT无显著相关(P = 0.95). Jain等[17]对926例门诊行结肠镜检查者进行回顾性分析, 发现男性受试者的BMI和CIT呈正相关. 这些争议可能与BMI高低的界定标准有差异以及受试者的性别比例不同有关. 目前认为过高或过低的BMI均会延长CIT[18]. 未来仍需更多高质量的研究来深入分析BMI和CIT之间的关系.

2.2 性别 目前多数研究支持女性在结肠镜检查时有着较长的CIT. Hwang等[19]的回顾性研究纳入了12561例接受结肠镜检查的患者, 根据性别分为两组(男性6148例、女性6413例), 分析两组的CIT数据结果显示, 女性患者的CIT明显长于男性患者(8.3 min±6.2 min *vs* 6.2 min±6.1

min, P<0.001). 这可能与以下因素有关: (1)女性的内脏脂肪较少, 对腹腔内结肠稳定性的支撑作用较差; (2)女性骨盆较男性更深、更宽, 导致结肠镜更难通过乙状结肠; (3)女性的结肠较男性长; (4)女性较男性可能接受了更多的腹盆腔手术[20].

2.3 肠道准备 肠道准备质量和CIT密切相关, 较高的肠道准备质量往往可以加快内镜医师的插镜, 从而缩短到达盲肠的时间. 尽管不同研究对CIT延长界值的定义存在差异, 但是目前大部分研究都证实了肠道准备不良会导致CIT延长. Kim等[21]在一项前瞻性研究中纳入了由同一位内镜医师操作的909例行结肠镜检查的患者, 根据肠道准备质量分为良好组(n = 166)、一般组(n = 565)和较差组(n = 121). 通过比较三组的CIT, 发现肠道准备不良(包括一般和较差)是导致CIT延长(≥10 min)的重要因素(OR = 2.80, 95%CI = 1.41-5.56, P = 0.003). Bernstein等[6]在一项纳入了693例接受门诊结肠镜检查的患者的前瞻性研究中发现, 肠道准备不良患者的CIT显著延长(≥20 min)(P = 0.0077). 肠道准备质量越高意味着结肠内残余的大便和黏液越少, 视野更加开阔, 内镜医师更易寻找到进镜方向, 有利于结肠镜顺利通过, 从而缩短到达盲肠所需的时间. 总之, 患者行结肠镜检查前应达到更佳的肠道准备质量, 这有利于缩短CIT、减轻患者痛苦和提高结肠镜检查质量.

2.4 手术史 结肠镜检查患者的手术史, 尤其是腹部和盆腔的手术史, 普遍被认为和CIT延长有关. 在一项回顾性研究中, Kim等[22]比较了482例有胃切除术史的患者和2892例无胃切除术史的患者的结肠镜检查数据, 结果显示有胃切除术史的患者的CIT明显延长(9.7 min± 6.5 min *vs* 8.7 min±6.4 min, P = 0.002). Hsu等[23]在最近的一项前瞻性研究中指出, 脐疝手术史是CIT延长的重要因素(OR = 3.614, 95%CI = 1.623-8.049, P = 0.002). 近来一项纳入了835例女性受试者的横断面研究发现, 既往的妇科手术史(如子宫切除术)也与CIT延长有关(P = 0.001)[24]. 上腹部手术可能导致结肠粘连、肠腔狭窄和结肠弯曲程度增大, 使得结肠镜通过横结肠和肝曲更加困难. 此外, 妇科手术可能会增加盆腔的自由空间, 导致肠管在盆腔的活动度增大, 结肠镜更难通过乙状结肠, 继而延长CIT. 对于存在腹盆腔手术史的患者, 在结肠镜检查中及时变换体位和准确的腹部压迫是缩短CIT和减轻患者痛苦的有效方法.

3 辅助技术

3.1 患者体位 左侧水平卧位是患者在接受结肠镜检查时的传统体位, 但是近年来有研究提出采取其他体位有着更短的CIT及更高的结肠镜检查质量. Zhao等[25]分析了175例采取仰卧位和172例采取左侧水平卧位患者的结肠镜检查数据, 结果显示仰卧位组的CIT明显短于左侧水平卧位组(275.0 s *vs* 316.0 s, P<0.001). Uddin等[26]在一项纳入了50例男性肥胖患者的研究中发现, 结肠镜检查采取俯卧位时CIT短于左侧水平卧位(424 s *vs* 550 s, P = 0.03), 他们推测肥胖者采取俯卧位会导致腹压重新分布, 从而防止结肠镜成襻. Vergis等[27]发现结肠镜检查时患者采取右侧卧位的CIT要明显短于左侧卧位(P = 0.0078). 患者取右侧卧位时乙状结肠随之拉伸, 结肠镜可能更易通过继而缩短了CIT. 然而, 最近Watanabe等[28]的一项荟萃分析表明, 右侧卧位和左侧卧位在缩短CIT方面并没有明显差异. 临床实践中, 不同BMI的患者常在结肠镜检查中采取的体位亦不相同, 体位变换的次数也存在差异, 这可能是导致目前研究存在分歧的原因. 因此, 未来仍需通过排除BMI因素的干扰, 进一步探讨患者体位和CIT之间的关系.

3.2 镇静 结肠镜检查中应用镇静剂可以提高患者的耐受性、减轻患者的恐惧感, 而且还能增加患者复查的依从性. 与非镇静患者相比, 镇静患者更有可能顺利插管至盲肠或回肠末端[23]. 目前大多数研究均证实镇静患者比非镇静患者有较高的盲肠插管率, 但有关镇静和CIT之间关系的研究较少. Radaelli等[29]在一项回顾性研究中发现, 无论采用何种药物进行镇静(苯二氮卓或异丙酚), 镇静患者的盲肠插管率和CIT均显著短于非镇静患者(P <0.05). Zuber-Jerger等[8]指出, 不管是深度镇静还是轻度镇静, 镇静患者的CIT均较非镇静患者缩短(P = 0.049). 由于镇静患者的耐受性高, 且无心理紧张状态, 患者肠管常处于放松状态, 结肠镜更易通过结肠的屈曲部并减少成襻, 进而缩短CIT. 虽然镇静有助于缩短CIT, 但是镇静后需要密切关注患者存在镇静剂不耐受以及不良反应的发生情况[30]. 综上, 根据患者身体情况合理应用镇静剂可有效缩短CIT, 提高结肠镜检查质量.

3.3 水交换技术 水交换技术(water exchange, WE)的特点是在插入时注入水以引导肠镜, 同时将注入的水回抽, 这可减少患者的不适并提高检查效率[31]. 相比于水浸泡(water immersion, WI)或传统的空气注入技术, 采用WE行结肠镜检查有着较长的CIT. Chen等[32]的一项荟萃分析表明, 与WI相比, WE会延长CIT(MD = 4.58, 95%CI = 4.01-5.15, P<0.0001), 但可提高腺瘤检出率并减轻疼痛. Fuccio等[33]的一项网状荟萃分析也支持这一观点. Cadoni等[34]在一项纳入了17项研究的荟萃分析发现, WE比空气注入的传统肠镜CIT更长. WE不仅需要注水冲洗, 而且需要将废水回抽, 这可能是导致CIT延长的原因之一. 此外, 在结肠镜检查中, 注水过程所需的时间要多于充气时间, 这也可能是造成WE时CIT延长的原因. 由于WE

可提高腺瘤检出率, 因此如何在使用WE的同时缩短CIT尤为重要. Wang等[35]指出, 限于左半结肠的WE比全结肠WE有着更短的CIT. Tseng等[36]发现, 采用双通道的WE检查比单通道的CIT显著更短(14.0 min±4.0 min *vs* 17.4 min±6.7 min, *P*<0.001). 综上, WE会延长CIT, 但可提高腺瘤检出率并减轻疼痛. 因此, 合理采用WE作为结肠镜检查的辅助技术是十分必要的.

3.4 帽辅助技术 帽辅助(Cap)结肠镜是一种可以提高检查质量的简单实用的技术[37]. 既往研究证实Cap可有效缩短CIT(6.0 min±4.0 min *vs* 7.2 min±4.8 min, *P*<0.001)[38]. Floer等[39]在一项随机对照试验中发现, 与标准结肠镜检查相比, 使用Cap可缩短CIT(6 min *vs* 7 min, *P*= 0.0001). Nutalapati等[40]的一项荟萃分析显示, 应用Cap使得平均CIT缩短了0.88 min(95%CI = 0.37-1.39). Tseng等[41]还发现, Cap联合WE比单独应用WE能更有效地缩短CIT. 结肠镜前端安装一枚透明帽可有效避免镜头和肠壁距离过近, 使得结肠镜检查过程保持视野良好, 有利于进镜, 从而缩短CIT.

透明帽也可在退镜过程中撑开肠管皱襞, 有利于内镜医师观察. Cap不但可以缩短CIT, 还能提高ADR[42-44], 因此, 在行结肠镜检查时, 合理使用Cap有利于提高结肠镜检查质量.

3.5 腹部压迫装置 腹部加压缩短CIT是可行的, 通过助手辅助按压来缩短CIT的方法已被普遍用于结肠镜检查中. 然而, 传统的人工按压往往不够精确, 且可能造成助手的疲劳, 增加发生背部和上肢肌肉损伤的风险. 因此, 越来越多的内镜医师倾向于应用腹部压迫装置来代替人工压迫. Nishizawa等[45]在一项荟萃分析中证明了环绕式腹部加压装置可有效地缩短CIT(WMD = -1.31, *P* = 0.02), 同时还可以降低患者改变体位的频率. Schulman等[46]展示了一种新型的免于手动的腹部加压装置也可用于缩短CIT(*P*<0.007). 采用腹部压迫装置可以减少结肠的屈曲, 提高结肠在腹腔内的稳定性并有效减少肠镜成襻, 从而达到缩短CIT的作用. 综上, 采用腹部压迫装置不但可以缩短CIT, 而且可以减少助手的劳动量, 值得在临床应用.

4 设备因素

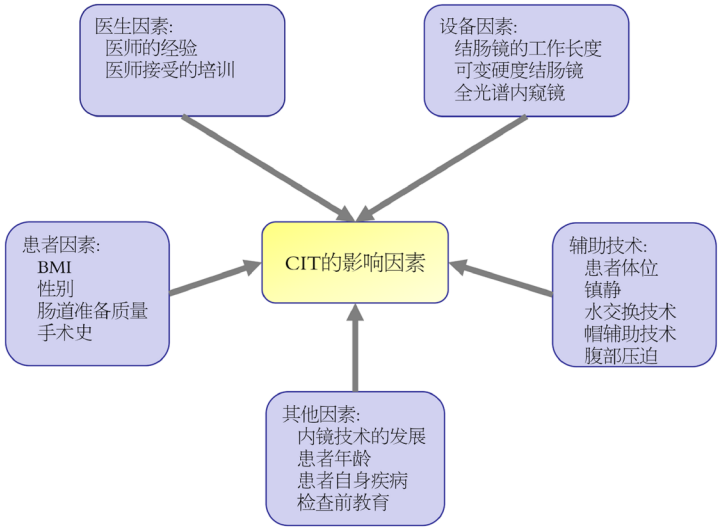
4.1 结肠镜的工作长度 结肠镜长度也是影响CIT的因素之一. 由于患者间的结肠长度存在较大差异, 因此常需要根据患者的情况采用不同长度的结肠镜. 目前临床常用的中型结肠镜的工作长度为133 cm, 长型结肠镜的工作长度为168 cm[47]. 多数研究认为使用中型结肠镜的CIT要短于长型结肠镜. Lee等[48]指出中型结肠镜比长型结肠镜在缩短CIT方面更具有优势(4.14 min±0.13 min *vs* 5.16 min±0.13 min, *P*<0.001). 在一项随机、对照试验中, Kim等[49]发现, 使用中型结肠镜检查的患者比使用长型结肠镜检查的患者有着更短的CIT(234.2 s±115.0 s *vs* 280.7 s±135.0 s, *P*<0.001). 中型结肠镜的工作长度相对较短, 应用比较灵活且更易操作, 因此内镜医师使用中型结肠镜时可减少肠镜成襻, 进而缩短CIT. 然而, 中型结肠镜比长型结肠镜需要更多的训练时间[50]. 因此, 临床实践中应该综合考虑结肠镜长度和CIT的关系, 以便更好地做出选择.

4.2 可变硬度结肠镜 可变硬度结肠镜(variable stiffness colonoscope, VSC)具有一个硬度控制环, 内镜医师可以调整结肠镜插入时的相对硬度[51]. 除极少数研究外[52,53], 目前大多数都认为使用VSC可以有效缩短结肠镜检查的CIT. Kaffes等[54]前瞻性分析了接受标准结肠镜(*n* = 384)和VSC(*n* = 413)患者的CIT, 结果显示VSC组的CIT显著短于标准结肠镜组(OR = 5.0, 95%CI = 4.7-5.3, *P* = 0.01). Sola-Vera等[55]发现, 应用VSC不但可以缩短CIT(*P* = 0.035), 而且还可以减少病人体位的改变(*P* = 0.01). 使用VSC缩短CIT可能与以下原因有关: (1)VSC硬度可变, 故较普通结肠镜更易通过乙状结肠; (2)VSC可以通过增加自身硬度来减少在结肠镜检查时成襻的风险; (3)应用VSC调节结肠镜的相对硬度时, 结肠镜远端的硬度增加, 但近端硬度几乎不变, 因此有利于内镜医师操作. 综上, VSC比传统结肠镜有更多的优点, 合理应用VSC可缩短CIT, 有利于实现高质量的结肠镜检查.

4.3 全光谱内窥镜 全光谱内窥镜(full spectrum endoscopy, FUSE)是一种在内镜尖端两侧均安装有电荷耦合透镜的新一代内窥镜系统, 可使内镜医师的观察视角扩大到330°, 有利于发现更微小的病变[56]. 作为一种新兴技术, FUSE对CIT的影响仍存争议. Núñez-Rodríguez等[57]分析了接受标准结肠镜和FUSE检查的患者数据, 结果显示应用FUSE可增加ADR, 但会延长CIT(6.2 min *vs* 4.2 min, *P*<0.001). Roepstorff等[58]也发现, 与标准结肠镜相比, 使用FUSH会延长CIT(*P* = 0.040). 然而, Facciorusso等[59]在一项荟萃分析中发现使用FUSE和标准结肠镜的CIT无显著差异(SMD: 0.22 min, 95%CI = 1.18-1.62, *P* = 0.76). 由于应用FUSE时内镜医师的观察角度扩大, 因此可能在进镜时过多地观察肠壁, 这导致了CIT延长. 此外, FUSE是一种新型的结肠镜技术, 因此内镜医师的经验也可能会影响CIT. 总之, FUSE作为一种近年来广受关注的新型结肠镜, 仍需要更全面的评估其对CIT的影响.

5 其他因素

除了上述因素外, 还有许多其他因素也可影响CIT, 如内镜技术的发展、患者年龄、患者自身疾病和检查前患



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.105 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　CIT的影响因素. CIT: 盲肠插管时间; BMI: 体重指数.

者教育等. Matyja[60]等在一项大规模的回顾性研究中把结肠镜划分成了三个不同的时代(光学、电子和现代内窥镜)并分析了接受这三种结肠镜检查患者的数据; 结果显示, 随着内窥镜技术的不断发展, CIT也随之缩短(250 s±92.75 s *vs* 224 s±103.07 s *vs* 209 s±93.75 s, $P<0.05$).

Jaruvongvanich[16]等的荟萃分析表明, 高龄(≥65岁)患者在行结肠镜检查时有着较长的CIT. Akere等[61]也认为高龄是导致CIT延长的因素. 这一结果可能与老年人检查时结肠镜更易成襻和老年人罹患憩室病的风险更大有关[62].

Caglar[63]等分析了59例肢端肥大症患者(其中病情得到控制组30例、未得到控制组29例)和73例非肢端肥大症患者的CIT数据, 结果显示, 不论肢端肥大症是否得到控制, 患者的CIT均显著延长(5.33 min *vs* 7.00 min *vs* 3.10 min, $P<0.001$). 这可能是肢端肥大症有较高的生长激素/胰岛素样生长因子-1水平, 这进而减缓了结肠转运[64], 延长CIT.

Chiu等[65]分析了接受217例接受肠道准备教育和193例未接受教育的患者数据, 结果显示接受教育的患者CIT明显缩短(3.68 min±2.02 min *vs* 4.52 min±3.25 min, $P<0.01$). 接受肠道准备教育的患者往往有着更好的肠道清洁度, 这可能是接受教育的患者CIT明显缩短的主要原因. 见图1.

6 总结

内镜医师需要清楚认识影响CIT的因素, 尽力缩短CIT, 以提高结肠镜检查质量. 从医生角度来说, 努力丰富自身经验和接受适当的培训教育是缩短CIT的有效方法; 从患者角度来说, 提高肠道准备质量和减重有助于缩短CIT; 从辅助技术角度来说, 变换体位、应用Cap、合理的镇静和采取腹部压迫技术均有助于缩短CIT; 从设备角度来说, 应用中等长度的结肠镜和VSC也是缩短CIT的方法之一.

7 参考文献

1 Kim HY. Cecal intubation time in screening colonoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25927 [PMID: 34106660 DOI: 10.1097/MD.0000000000025927]
2 Chung GE, Lim SH, Yang SY, Song JH, Kang HY, Kang SJ, Kim YS, Yim JY, Park MJ. Factors that determine prolonged cecal intubation time during colonoscopy: impact of visceral adipose tissue. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1261-1267 [PMID: 25144912 DOI: 10.3109/00365521.2014.950695]
3 Alvi H, Rasheed T, Shaikh MA, Ali FS, Zuberi BF, Samejo AA. Impact of bowel preparation on caecal intubation time during colonoscopy. *Pak J Med Sci* 2019; 35: 1516-1519 [PMID: 31777485 DOI: 10.12669/pjms.35.6.1031]
4 Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2533-2541 [PMID: 17167136 DOI: 10.1056/NEJMoa055498]
5 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]
6 Bernstein C, Thorn M, Monsees K, Spell R, O'Connor JB. A prospective study of factors that determine cecal intubation time at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 72-75 [PMID: 15672059 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02461-7]
7 Kawasato R, Hashimoto S, Shirasawa T, Goto A, Okamoto T, Nishikawa J, Sakaida I. Correlation between obesity and metabolic syndrome-related factors and cecal intubation time during colonoscopy. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 1-7 [PMID: 28115863 DOI: 10.2147/CEG.S120544]
8 Zuber-Jerger I, Endlicher E, Gelbmann CM. Factors affecting cecal and ileal intubation time in colonoscopy. *Med Klin (Munich)* 2008; 103: 477-481 [PMID: 18604482 DOI: 10.1007/s00063-008-

1071-6]
9 Patwardhan VR, Feuerstein JD, Sengupta N, Lewandowski JJ, Tsao R, Kothari D, Anastopoulos HT, Doyle RB, Leffler DA, Sheth SG. Fellowship Colonoscopy Training and Preparedness for Independent Gastroenterology Practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 45-51 [PMID: 26125461 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000376]
10 Spier BJ, Benson M, Pfau PR, Nelligan G, Lucey MR, Gaumnitz EA. Colonoscopy training in gastroenterology fellowships: determining competence. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 319-324 [PMID: 19647242 DOI: 10.1016/j.gie.2009.05.012]
11 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会. 中国居民肥胖防治专家共识. 中华流行病学杂志 2022; 43: 609-626
12 Anderson JC, Messina CR, Cohn W, Gottfried E, Ingber S, Bernstein G, Coman E, Polito J. Factors predictive of difficult colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 558-562 [PMID: 11677470 DOI: 10.1067/mge.2001.118950]
13 Chung YW, Han DS, Yoo KS, Park CK. Patient factors predictive of pain and difficulty during sedation-free colonoscopy: a prospective study in Korea. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 872-876 [PMID: 17652041 DOI: 10.1016/j.dld.2007.04.019]
14 Takahashi Y, Tanaka H, Kinjo M, Sakumoto K. Prospective evaluation of factors predicting difficulty and pain during sedation-free colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1295-1300 [PMID: 15793639 DOI: 10.1007/s10350-004-0940-1]
15 Krishnan P, Sofi AA, Dempsey R, Alaradi O, Nawras A. Body mass index predicts cecal insertion time: the higher, the better. *Dig Endosc* 2012; 24: 439-442 [PMID: 23078436 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01296.x]
16 Jaruvongvanich V, Sempokuya T, Laoveeravat P, Ungprasert P. Risk factors associated with longer cecal intubation time: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 359-365 [PMID: 29520457 DOI: 10.1007/s00384-018-3014-x]
17 Jain D, Goyal A, Uribe J. Obesity and Cecal Intubation Time. *Clin Endosc* 2016; 49: 187-190 [PMID: 26867549 DOI: 10.5946/ce.2015.079]
18 Moon SY, Kim BC, Sohn DK, Han KS, Kim B, Hong CW, Park BJ, Ryu KH, Nam JH. Predictors for difficult cecal insertion in colonoscopy: The impact of obesity indices. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2346-2354 [PMID: 28428714 DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2346]
19 Hwang YJ, Shin DW, Kim N, Yoon H, Shin CM, Park YS, Lee DH. Sex difference in bowel preparation quality and colonoscopy time. *Korean J Intern Med* 2021; 36: 322-331 [PMID: 32564572 DOI: 10.3904/kjim.2019.040]
20 Hsieh YH, Kuo CS, Tseng KC, Lin HJ. Factors that predict cecal insertion time during sedated colonoscopy: the role of waist circumference. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 215-217 [PMID: 18289354 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04818.x]
21 Kim WH, Cho YJ, Park JY, Min PK, Kang JK, Park IS. Factors affecting insertion time and patient discomfort during colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 600-605 [PMID: 11060182 DOI: 10.1067/mge.2000.109802]
22 Kim S, Choi J, Kim TH, Kong SH, Suh YS, Im JP, Lee HJ, Kim SG, Jeong SY, Kim JS, Yang HK. Effect of Previous Gastrectomy on the Performance of Postoperative Colonoscopy. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 167-176 [PMID: 27752394 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.3.167]
23 Hsu CM, Lin WP, Su MY, Chiu CT, Ho YP, Chen PC. Factors that influence cecal intubation rate during colonoscopy in deeply sedated patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 76-80 [PMID: 21649720 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06795.x]
24 Nam JH, Lee JH, Kim JH, Kang HW, Jang DK, Lim YJ, Koh MS, Park HS, Park EC, Lee JK, Lee JH. Factors for cecal intubation time during colonoscopy in women: Impact of surgical history. *Saudi J Gastroenterol* 2019; 25: 377-383 [PMID: 31044751 DOI: 10.4103/sjg.SJG_9_19]
25 Zhao S, Yang X, Meng Q, Wang S, Fang J, Qian W, Xia T, Pan P, Wang Z, Gu L, Chang X, Zou D, Li Z, Bai Y. Impact of the supine position versus left horizontal position on colonoscopy insertion: a 2-center, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 1193-1201.e1 [PMID: 30660634 DOI: 10.1016/j.gie.2019.01.009]
26 Uddin FS, Iqbal R, Harford WV, Dunbar KB, Cryer BL, Spechler SJ, Feagins LA. Prone positioning of obese patients for colonoscopy results in shortened cecal intubation times: a randomized trial. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 782-787 [PMID: 23143737 DOI: 10.1007/s10620-012-2468-x]
27 Vergis N, McGrath AK, Stoddart CH, Hoare JM. Right Or Left in COLonoscopy (ROLCOL)? A Randomized Controlled Trial of Right- versus Left-Sided Starting Position in Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1576-1581 [PMID: 26416195 DOI: 10.1038/ajg.2015.298]
28 Watanabe J. Comparison of left versus right lateral starting position on colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 893 [PMID: 34815660 DOI: 10.20524/aog.2021.0678]
29 Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G; Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO). Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1122-1130 [PMID: 18445096 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01778.x]
30 Chen S, Wang J, Xu X, Huang Y, Xue S, Wu A, Jin X, Wang Q, Lyu J, Wang S, Li Y, Yu Y, Ai D, Luo A, Min S, Li L, Zou X, Liu J, Lv P, Chai X, Sun X, Zhao Z, Zhang J. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial. *Am J Transl Res* 2020; 12: 4594-4603 [PMID: 32913533]
31 Hsieh YH, Leung FW. An overview of deep learning algorithms and water exchange in colonoscopy in improving adenoma detection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 1153-1160 [PMID: 31755802 DOI: 10.1080/17474124.2019.1694903]
32 Chen Z, Li Z, Yu X, Wang G. Is water exchange superior to water immersion for colonoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2018; 24: 259-267 [PMID: 29873319 DOI: 10.4103/sjg.SJG_52_18]
33 Fuccio L, Frazzoni L, Hassan C, La Marca M, Paci V, Smania V, De Bortoli N, Bazzoli F, Repici A, Rex D, Cadoni S. Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 589-597.e11 [PMID: 29981753 DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.028]
34 Cadoni S, Hassan C, Frazzoni L, Ishaq S, Leung FW. Impact of water exchange colonoscopy on endoscopy room efficiency: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 159-167.e13 [PMID: 30048649 DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.020]
35 Wang X, Luo H, Xiang Y, Leung FW, Wang L, Zhang L, Liu Z, Wu K, Fan D, Pan Y, Guo X. Left-colon water exchange preserves the benefits of whole colon water exchange at reduced cecal intubation time conferring significant advantage in diagnostic colonoscopy - a prospective, randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 916-923 [PMID: 25639787 DOI: 10.3109/00365521.2015.1010569]
36 Tseng CW, Koo M, Hsieh YH. Cecal intubation time between the use of one-channel and two-channel water exchange colonoscopy: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1562-1569 [PMID: 32203986 DOI: 10.1111/jgh.15043]
37 Rastogi A. Cap-assisted colonoscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 479-489 [PMID: 23931855 DOI: 10.1016/

j.gtc.2013.05.008]
38 Lee YT, Lai LH, Hui AJ, Wong VW, Ching JY, Wong GL, Wu JC, Chan HL, Leung WK, Lau JY, Sung JJ, Chan FK. Efficacy of cap-assisted colonoscopy in comparison with regular colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 41-46 [PMID: 19098847 DOI: 10.1038/ajg.2008.56]
39 Floer M, Tschaikowski L, Schepke M, Kempinski R, Neubauer K, Poniewierka E, Kunsch S, Ameis D, Heinzow HS, Auer A, Schmidt HH, Ellenrieder V, Meister T. Standard versus Endocuff versus cap-assisted colonoscopy for adenoma detection: A randomised controlled clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2021; 9: 443-450 [PMID: 33349200 DOI: 10.1177/2050640620982952]
40 Nutalapati V, Kanakadandi V, Desai M, Olyaee M, Rastogi A. Cap-assisted colonoscopy: a meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *Endosc Int Open* 2018; 6: E1214-E1223 [PMID: 30302379 DOI: 10.1055/a-0650-4258]
41 Tseng CW, Koo M, Hsieh YH. Cecal intubation time between cap-assisted water exchange and water exchange colonoscopy: a randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1296-1302 [PMID: 28857895 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000954]
42 Anderson JC. Cap-Assisted Chromo-Colonoscopy: Are 2 Techniques Better Than None? *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 365-366 [PMID: 32142483 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000543]
43 Rex DK, Kessler WR, Sagi SV, Rogers NA, Fischer M, Bohm ME, Wo JM, Dewitt JM, McHenry L, Lahr RE, Searight MP, MacPhail M, Sullivan AW, McWhinney CD, Vemulapalli KC. Impact of a ring-fitted cap on insertion time and adenoma detection: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 115-120 [PMID: 31299257 DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.042]
44 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: 450-457 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i10.450]
45 Nishizawa T, Suzuki H, Higuchi H, Ebinuma H, Toyoshima O. Effects of Encircled Abdominal Compression Device in Colonoscopy: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019; 9 [PMID: 31861574 DOI: 10.3390/jcm9010011]
46 Schulman AR, Ryou M, Chan WW. A Novel Hands-Free Abdominal Compression Device for Colonoscopy Significantly Decreases Cecal Intubation Time: A Prospective Single-Blinded Pilot Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 564-570 [PMID: 28375709 DOI: 10.1089/lap.2016.0649]
47 Barthel J, Hinojosa T, Shah N. Colonoscope length and procedure efficiency. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 30-32 [PMID: 7560830 DOI: 10.1097/00004836-199507000-00008]
48 Lee HL, Eun CS, Lee OY, Jeon YC, Han DS, Sohn JH, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Lee MH, Lee DH, Moon W, Kim SY. Significance of colonoscope length in cecal insertion time. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 503-508 [PMID: 19152904 DOI: 10.1016/j.gie.2008.06.006]
49 Kim KM, Lee SH, Lee DJ, Kim KN, Seo SW, Lee HS, Lee DR. A randomized controlled trial of comparison on time and rate of cecal and termianl Ileal intubation according to adult-colonoscope length: intermediate versus long. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 98-105 [PMID: 24431912 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.1.98]
50 Kim YG, Kim KJ, Yang DH, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Intermediate-length colonoscope needs more training duration than long-length colonoscope. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1007-1013 [PMID: 24957569 DOI: 10.3109/00365521.2013.856465]
51 Xie Q, Chen B, Liu L, Gan H. Does the variable-stiffness colonoscope makes colonoscopy easier? A meta-analysis of the efficacy of the variable stiffness colonoscope compared with the standard adult colonoscope. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 151 [PMID: 23095461 DOI: 10.1186/1471-230X-12-151]
52 Rex DK. Effect of variable stiffness colonoscopes on cecal intubation times for routine colonoscopy by an experienced examiner in sedated patients. *Endoscopy* 2001; 33: 60-64 [PMID: 11204989 DOI: 10.1055/s-2001-11179]
53 Othman MO, Bradley AG, Choudhary A, Hoffman RM, Roy PK. Variable stiffness colonoscope versus regular adult colonoscope: meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2009; 41: 17-24 [PMID: 19160154 DOI: 10.1055/s-0028-1103488]
54 Kaffes AJ, Mishra A, Ding SL, Hope R, Williams SJ, Gillespie PE, Bourke MJ. A prospective trial of variable stiffness pediatric vs. standard instrument colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 685-689 [PMID: 14595301 DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02017-0]
55 Sola-Vera J, Uceda F, Brotons A, Sáez J, Girona E, Pérez E, Picó MD, Grau C, Vázquez N. Factors related to the effectiveness of variable stiffness colonoscope: results of a multivariate analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106: 15-21 [PMID: 24689711 DOI: 10.4321/s1130-01082014000100003]
56 Kudo T, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Takeuchi Y, Shimatani M, Kawakami K, Tamai N, Mori Y, Maeda Y, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, Imai K, Ito S, Hamada K, Fukata N, Inoue T, Tajiri H, Yoshimura K, Ishikawa H, Kudo SE. New-generation full-spectrum endoscopy versus standard forward-viewing colonoscopy: a multicenter, randomized, tandem colonoscopy trial (J-FUSE Study). *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 854-864 [PMID: 29908178 DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.011]
57 Núñez-Rodríguez H, Diez-Redondo P, Pérez-Miranda M, Gonzalez Sagrado M, Conde R, De la Serna C. Role of Full-spectrum Endoscopy in Colorectal Cancer Screening: Randomized Trial. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 191-196 [PMID: 29283904 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000975]
58 Roepstorff S, Hadi SA, Rasmussen M. Full spectrum endoscopy (FUSE) versus standard forward-viewing endoscope (SFV) in a high-risk population. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1298-1303 [PMID: 28799428 DOI: 10.1080/00365521.2017.1363278]
59 Facciorusso A, Del Prete V, Buccino V, Valle ND, Nacchiero MC, Muscatiello N. Full-spectrum versus standard colonoscopy for improving polyp detection rate: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 340-346 [PMID: 28675478 DOI: 10.1111/jgh.13859]
60 Matyja M, Pasternak A, Szura M, Pędziwiatr M, Major P, Rembiasz K. Cecal intubation rates in different eras of endoscopic technological development. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2018; 13: 67-73 [PMID: 29643961 DOI: 10.5114/wiitm.2018.74341]
61 Akere A, Otegbayo JA. Complete colonoscopy: impact of patients' demographics and anthropometry on caecal intubation time. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3: e000076 [PMID: 27110381 DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000076]
62 Ristikankare M, Hartikainen J, Heikkinen M, Janatuinen E, Julkunen R. The effects of gender and age on the colonoscopic examination. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 69-75 [PMID: 11154176 DOI: 10.1097/00004836-200101000-00016]
63 Caglar E, Hatipoglu E, Atasoy D, Niyazoglu M, Çağlar AS, Tuncer M, Dobrucali A, Kadioglu P. Longer cecum insertion time and more inadequate colonic preparation in patients with acromegaly: is a different colonoscopy preparation needed? *Acta Endocrinol (Buchar)* 2017; 13: 60-64 [PMID: 31149149 DOI: 10.4183/aeb.2017.60]
64 Park HJ, Chae MH, Kim HS, Kim JW, Kim MY, Baik SK, Kwon SO, Kim HM, Lee KJ. Colon Transit Time May Predict Inadequate Bowel Preparation in Patients With Chronic Constipation. *Intest Res* 2015; 13: 339-345 [PMID: 26576140 DOI:

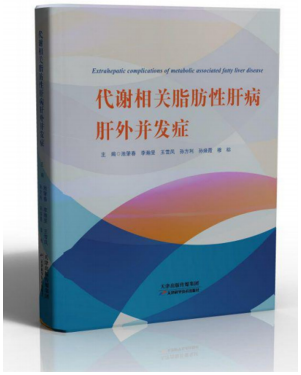
10.5217/ir.2015.13.4.339]
65 Chiu YT, Kuo CY, Lee FJ, Chang CY. Dedicated staff for patient education improves bowel preparation quality and reduces the cecal intubation time of colonoscopy: A single institution retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e29437 [PMID: 35866774 DOI: 10.1097/MD.0000000000029437]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年2月8日; 31(3): 113-120

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113

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

基础研究 BASIC RESEARCH

PPARα保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究

胡 晓, 郭 然, 张旭光

胡晓, 河北医科大学病理生理学教研室 河北省石家庄市 050017

郭然, 河北医科大学第二医院普外三科 河北省石家庄市 050004

张旭光, 日本信州大学医学部代谢调控学研究室 日本长野县松本市 390-0803

胡晓, 博士, 副教授, 主要从事消化系统疾病的基础研究.

基金项目: 河北省自然科学基金青年基金资助项目, No. H2020206330.

作者贡献分布: 此研究课题由胡晓与郭然设计; 研究过程由胡晓和张旭光完成; 研究所用试剂及分析工具由胡晓和张旭光提供; 数据分析由郭然完成; 本论文写作由胡晓完成.

通讯作者: 胡晓, 副教授, 050017, 河北省石家庄市长安区中山东路361号, 河北医科大学基础医学院病理生理学教研室. huhuxiao521@126.com

收稿日期: 2022-11-04
修回日期: 2022-11-27
接受日期: 2023-01-17
在线出版日期: 2023-02-08

Effects of PPARα against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa

Xiao Hu, Ran Guo, Xu-Guang Zhang

Xiao Hu, Department of Pathophysiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Ran Guo, The Third General Surgery Department, The Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004, Hebei Province, China

Xu-Guang Zhang, Department of Metabolic Regulation, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-0803, Nagano, Japan

Supported by: Science Foundation for Young Scholars of Hebei Province, No. H2020206330.

Corresponding author: Xiao Hu, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China. huhuxiao521@126.com

Received: 2022-11-04
Revised: 2022-11-27
Accepted: 2023-01-17
Published online: 2023-02-08

Abstract

BACKGROUND

Ethanol as an exogenous invasive factor, when persistently contacting with the gastric mucosa, can result in the generation of large amounts of reactive oxygen species in the gastric mucosa and cause oxidative stress damage. PPARα has an important regulatory effect on oxidative stress and plays a preventive role in multiple related disease models.

AIM

To investigate whether PPARα has an effect against ethanol-induced chronic gastric mucosal injury.

METHODS

Mice were randomly divided into three groups: Wild-type mice given an ethanol diet (WT-EtOH), PPARα-knockout mice given an ethanol diet (KO-EtOH), and PPARα-knockout mice given an ethanol diet plus vitamin E (KO-EtOH+VE). After feeding 16 wk, gastric histopathological changes were observed. The contents of reduced glutathione (GSH), oxidized glutathione (GSSG), and malondialdehyde (MDA) in serum and gastric tissue, the expression of 4-hydroxynonenal (4-HNE) in gastric tissue, and the activity and mRNA relative expression levels of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in gastric tissue, were detected.

RESULTS

Loss of PPARα aggravated ethanol-induced gastric

mucosal pathological injury in mice, significantly decreased GSH and GSH/GSSG ratio in serum and gastric tissue, increased the content of MDA and the positive expression of 4-HNE, and significantly reduced the activity of SOD and CAT and the relative expression level of SOD mRNA in gastric tissues. Treatment with vitamin E improved gastric mucosal histopathological changes, and the activity and relative expression level of CAT mRNA.

CONCLUSION

Deficiency of PPARα worsens ethanol-induced oxidative stress injury in the gastric mucosa of mice.

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

Key Words: PPARα; Ethanol; Oxidative stress; Gastric mucosal injury

Citation: Hu X, Guo R, Zhang XG. Effects of PPARα against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(3): 113-120
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/113.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.113

摘要

背景

乙醇作为外源性侵袭因素, 若持续与胃黏膜接触可引起胃内大量活性氧物质产生进而造成氧化应激损伤. 而过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptor α, PPARα)对氧化应激具有重要调控效应, 在多种相关疾病模型中发挥防治作用.

目的

探究PPARα对乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤是否具有保护作用.

方法

将小鼠随机分为野生型单纯乙醇饮食(wild-type with ethanol diet, WT-EtOH)组、PPARα敲除型单纯乙醇饮食(PPARα-knockout with ethanol diet, KO-EtOH)组、PPARα敲除型乙醇饮食联合维生素E(PPARα-knockout with ethanol diet combined vitamin E, KO-EtOH+VE)组. 喂养16 wk后, 观察小鼠胃组织病理学改变, 检测血清和胃组织中还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)、氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量, 胃组织中4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)的表达, 胃组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性和mRNA相对表达水平.

结果

PPARα的缺失加重了乙醇诱导的小鼠胃黏膜病理学损伤, 引起血中和胃组织中GSH和GSH/GSSG比值的显著降低, 血清和胃组织中MDA的含量及4-HNE的阳性表达上升, 并导致胃组织中SOD和CAT的活性以及SOD的mRNA相对表达水平显著降低. 应用维生素E后改善了组织病理改变以及CAT的活性和mRNA相对表达水平.

结论

PPARα缺失引起乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤加重.

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

关键词: PPARα; 乙醇; 氧化应激; 胃黏膜损伤

核心提要: 本研究发现乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤小鼠模型中, 缺失过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptor α, PPARα)能引起更严重的胃黏膜损伤, 胃内氧化应激水平明显增强, 超氧化物歧化酶的含量和活性显著降低. PPARα对乙醇所致小鼠胃黏膜损伤具有一定的保护作用, 其机制可能是抑制脂质过氧化, 提高胃内抗氧化酶的效应.

文献来源: 胡晓, 郭然, 张旭光. PPARα保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(3): 113–120
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/113.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.113

0 引言

饮酒行为在当今社会是普遍现象, 但流行病学研究结果指出, 长期饮酒会导致胃黏膜慢性损伤, 引起胃溃疡等胃部疾病. 在已知的发病机制中, 长期摄入酒精可破坏胃黏膜的防御能力, 诱导胃内活性氧产生增多, 引起胃黏膜的氧化应激损伤[1,2]. 目前, 治疗酒精性胃黏膜损伤的药物主要是胃酸抑制剂, 但长期应用会引起药物性肝损伤、肠道菌群失调等不良反应[3,4]. 因此, 探寻对胃黏膜发挥保护作用的生物活性物质具有重要的意义.

过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptor α, PPARα)是核内受体转录因子超家族成员之一, 其活化后可以调控多种核内靶基因的表达, 具有促进脂肪细胞分化、调控脂质代谢、抑制炎症和氧化应激反应等生物学效应[5-7]. PPARα在胃黏膜内也有广泛表达, 但其在胃黏膜损伤相关疾病中发挥何种效应至今还未见报道. 本研究采用sv129品系的野生

型和PPARα基因敲除小鼠, 长期投喂含4%乙醇的Lieber-DeCarli液体饲料, 并选择其中一组联合应用维生素E投喂PPARα敲除小鼠作为抗氧化效应对照, 检测小鼠胃黏膜的表型变化, 探究PPARα缺失是否会引起更严重的胃黏膜损伤, 应用抗氧化剂能否减轻损伤的程度, 以期阐明PPARα对乙醇诱导的胃黏膜损伤是否具有保护作用, 其作用机制是否与改善胃内氧化应激水平有关.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物分组、造模: 6 wk龄野生型小鼠(n = 6)和课题组前期使用的PPARα敲除型小鼠(n = 14)均维持在Sv129品系[5], PPARα敲除型小鼠整体缺乏PPARα蛋白的表达, 但生长过程中未见其他器官的功能和形态异常, 并且成熟后具有生育功能. 小鼠随机分为3组, 分别为野生型单纯乙醇饮食(wild-type with ethanol diet, WT-EtOH)组、PPARα敲除型单纯乙醇饮食(PPARα-knockout with ethanol diet, KO-EtOH)组、PPARα敲除型乙醇饮食联合维生素E(PPARα-knockout with ethanol diet combined vitamin E, KO-EtOH+VE)组. WT-EtOH组和KO-EtOH组给予含4%乙醇的Lieber-DeCarli液体饲料; KO-EtOH+VE组则给予额外添加了维生素E(40 mg/kg)[8]的含4%乙醇Lieber-DeCarli液体饲料. 对于小鼠的饲养和实验方式遵循美国国立卫生研究院颁布的《实验动物护理和使用指南》, 经日本信州大学医学部动物实验指导方针研究委员会批准. 小鼠自由摄食, 饲养期间各组小鼠无其他疾病和死亡情况. 饲养16 wk后, 麻醉并处死小鼠, 打开腹腔, 摘除胃脏.

1.1.2 材料与试剂: Lieber-DeCarli液体饲料购自于日本东方酵母工业株式会社; 维生素E购自于日本Alfresa株式会社; 还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)含量检测试剂盒和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)含量检测试剂盒购自于日本和光纯药工业株式会社; 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性检测试剂盒、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性检测试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)比色法定量检测试剂盒购自于美国OxisResearch公司; 总RNA提取试剂盒、cDNA第一链合成试剂盒和RT-PCR(SYBR Green)Pre-Mix试剂购自于日本Takara(宝)生物株式会社; 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)抗体购自于英国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 胃组织病理学检测: 将小鼠胃组织转移至5%多聚甲醛溶液固定24 h后, 流水冲洗, 使用梯度乙醇脱水. 二甲苯透明处理后浸蜡包埋, 制作石蜡切片. 采用常规HE染色, 经过二甲苯脱蜡、下降梯度乙醇水化、苏木素和伊红染色、上升梯度乙醇脱水、二甲苯透明, 最后使用中性胶封片, 制成病理切片. 在光学显微镜下观察小鼠的胃组织形态学病理变化.

1.2.2 生化法检测血清中GSH、GSSG、MDA的含量: 采用腹主动脉取血法, 收集小鼠血液样本1.5 mL/只, 在4 ℃、3000 r/min离心15 min, 取上清液. 按照制造商的试剂盒说明严格操作, 使用生化试剂盒测定血清中GSH、GSSG和MDA的含量. GSH、GSSG和MDA在血清中的含量表示为μmol/L.

1.2.3 生化法检测胃组织中MDA、GSH、GSSG的含量和SOD、CAT的活性: 取小鼠胃组织称重, 按质量(g):体积(mL) = 1:9加入预冷生理盐水, 机械匀浆后, 3500 r/min离心15 min, 吸取上清液制备成组织匀浆. 根据制造商的试剂盒说明严格操作, 测定胃组织匀浆中MDA、GSH、GSSG的含量以及SOD、CAT的活性水平. GSH和GSSG在胃组织中的含量表示为μmol/g, MDA在胃组织中的含量表示为nmol/g, SOD和CAT在胃组织中的水平表示为U/g.

1.2.4 免疫组化法检测胃组织中4-HNE的水平: 采用免疫组织化学染色法分析胃组织中4-HNE的表达. 制成的石蜡切片脱蜡水化, 使用柠檬酸盐缓冲液进行抗原修复, 在过氧化氢中室温孵育15 min, 胎牛血清中37 ℃封闭20 min. 加入鼠源4-HNE抗体, 4 ℃孵育过夜. 经PBS洗涤3次, 加入生物素化的山羊抗鼠二抗, 37 ℃孵育1 h. 经PBS洗涤3次, 加入HPR标记的链霉卵白素工作液, 37 ℃孵育20 min. 经PBS洗涤3次, DAB显色, 在光学显微镜下观察结果.

1.2.5 实时荧光定量PCR检测胃组织内氧化应激相关基因的表达: 取小鼠胃组织在液氮条件下研磨成组织匀浆. 采用TRIzol法提取组织匀浆内总RNA, 并测定RNA浓度和纯度. 按照逆转录试剂盒的说明书严格操作, 进行逆转录PCR反应合成cDNA. 实时荧光定量PCR反应严格按照SYBR Green PCR试剂说明书配置反应体系, 充分混匀放入实时荧光定量PCR仪, 扩增条件为: 95 ℃变性15秒, 60 ℃退火/延伸30秒, 延伸阶段采取荧光值, 于40个循环后进行熔解曲线分析. 采用软件自动计算实时荧光定量PCR相对定量表达的Ct值和阈值, GADPH作为内参基因, 采用$2^{-\triangle\triangle}$Ct法分析各个检测基因的相对表达量. 引物序列如表1所示.

统计学处理 各项实验结果以mean±SE表示. 所得数据使用SPSS 13.0统计软件进行分析, 采用具有Bonferroni校正或Student's t test检验的one-way ANOVA进行分析, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 PPARα缺失加重乙醇饮食组小鼠胃黏膜的损伤程

表 1 PCR引物列表

引物名称	序列(F: 上游引物; R: 下游引物)
Cu·Zn-Sod	F 5'-AAGCGGTGAACCAGTTGTGTT-3'
	R 5'-AGCCTTGTGTATTGTCCCCATACT-3'
Mn-Sod	F 5'-TCCCAGACCTGCCTTACGACTAT-3'
	R 5'-GGTGGCGTTGAGATTGTTCA-3'
Catalase	F 5'-CGACCAGGGCATCAAAAACTT-3'
	R 5'-AACGTCCAGGACGGGTAATTG-3'

Cu·Zn-Sod: 铜锌超氧化物歧化酶; *Mn-Sod*: 锰超氧化物歧化酶; *Catalase*: 过氧化氢酶.

度 胃组织形态学改变如图1所示, WT-EtOH组小鼠胃黏膜结构较清晰, 腺体排列稍欠规则整齐, 上皮细胞有轻微破损、脱落, 固有层和黏膜肌层偶尔可见炎性细胞浸润; 而KO-EtOH组小鼠的胃黏膜和腺体结构明显损伤, 固有层和黏膜肌层内可见出血、变性坏死, 并有大量炎性细胞浸润和纤维组织增生, 黏膜下层明显水肿; KO-EtOH+VE组小鼠的胃黏膜情况有所改善, 结构尚清晰, 腺体排列尚规整但间隙稍有增宽, 可见轻度炎性细胞浸润, 较为接近WT-EtOH组.

2.2 PPARα缺失影响乙醇饮食组小鼠血清和胃组织内GSH和GSSG的水平 小鼠的血清和胃组织中GSH及GSSG的含量变化如图2所示, KO-EtOH组在血清(图2A)和胃组织(图2B)中的GSH含量和GSH/GSSG比值均显著低于WT-EtOH组($P<0.01$; $P<0.05$); 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组的血清GSH含量显著上升($P<0.05$), 血清GSH/GSSG比值也有上升趋势($P=0.053$).

2.3 PPARα缺失引起乙醇饮食组小鼠血清和胃组织内MDA的含量增多 小鼠血清和胃组织中的MDA含量变化如图3所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组血清和胃组织中的MDA含量均显著增多($P<0.01$; $P<0.05$); 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组的血清和胃组织中MDA含量均得到显著降低的改善($P<0.05$).

2.4 PPARα缺失导致乙醇饮食组小鼠胃黏膜4-HNE的阳性表达上升 如图4所示, 相较于WT-EtOH组, KO-EtOH组小鼠胃黏膜内可见大片的褐色着色区域, 提示在胃组织内4-HNE阳性表达的细胞明显增多; 而KO-EtOH+VE组内未见明显的阳性着色区域.

2.5 PPARα缺失引起乙醇饮食组小鼠胃组织内SOD和CAT的活性降低 小鼠胃组织内的SOD和CAT的活性表达变化如图5所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组胃组织中SOD的活性显著降低($P<0.01$), CAT活性亦有降低趋势($P=0.055$); 而相较KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组小鼠胃组织中CAT的活性显著提高($P<0.05$).

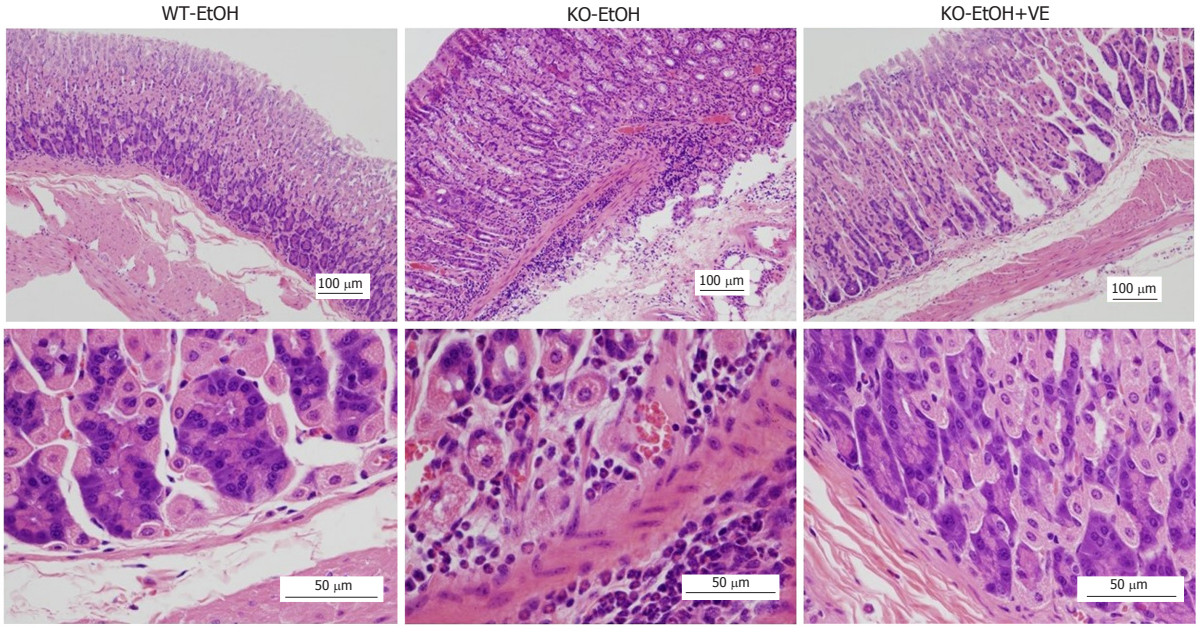
2.6 PPARα缺失改变乙醇饮食组小鼠胃内抗氧化酶类的mRNA相对表达水平 实时荧光定量PCR结果如图6所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组小鼠胃组织内编码Cu, Zn-SOD的mRNA相对表达水平明显下降($P<0.01$), 但是编码Mn-SOD的mRNA相对表达水平无显著改变; 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组小鼠胃内编码CAT的mRNA相对表达水平明显上调($P<0.05$).

3 讨论

本项研究结果显示了在长期摄入乙醇的情况下, PPARα的缺失会造成更为严重的胃黏膜损伤, 而应用抗氧化剂维生素E可缓解病理损伤程度. 这些结果提示PPARα缺失引起更为严重的乙醇诱导性胃黏膜损伤, 其发生机制可能和胃内氧化应激反应加剧有关. 上述结果表明PPARα对于乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤具有一定的保护作用.

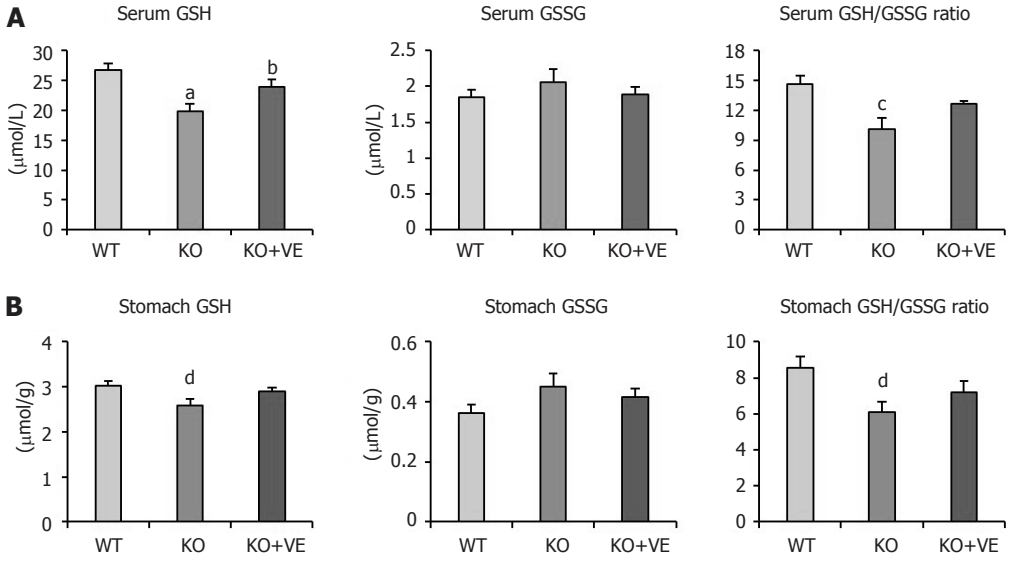
血中谷胱甘肽氧化还原对, GSH和GSSG, 是机体内非常重要的氧化还原对. GSH在酶的催化作用下能够清除过氧化氢或其他氧自由基, 同时生成GSSG; 在还原酶的作用下, GSSG又能还原为GSH. GSH与GSSG的比值(GSH/GSSG)是机体氧化还原状态的主要动态指标[9]. 有研究指出, 低水平的氧化应激反应即可诱导GSH升高, 从而使比值上升; 但细胞毒性物质若持续存在, GSH/GSSG的比值下降, 则表明细胞内氧化还原状态失衡并向氧化方向偏移, 进而造成氧化应激损伤[10,11]. 在本实验中, PPARα的缺失使KO-EtOH组小鼠血清中GSH水平显著下降, GSSG水平升高, 俩者比值相较于WT-EtOH组明显下降, 而经过维生素E处理后GSH含量和GSH/GSSG比值稍有改善. 这些结果表明在长期摄入乙醇的情况下, 缺少PPARα会引起小鼠机体的氧化还原状态向氧化反应进一步偏移, 加剧氧化应激反应. PPARα可能通过改变机体的氧化还原状态, 使其避免向氧化方向发展, 从而起到抗氧化的保护作用.

乙醇作为外源性侵袭因素, 与胃黏膜的接触时间过长可以削弱黏膜屏障功能, 并在代谢过程中通过脱氢和



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

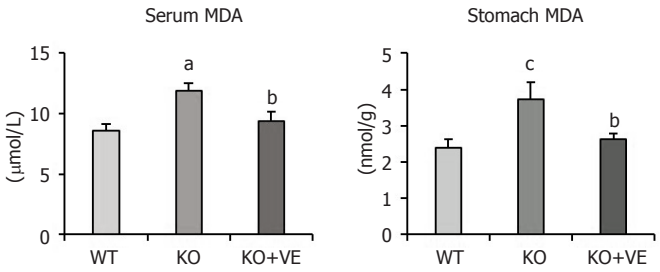
图 1　小鼠胃组织病理学改变. WT−EtOH组小鼠胃黏膜结构较清晰, 固有层和黏膜肌层偶尔可见炎性细胞浸润; KO−EtOH组小鼠的腺体结构紊乱, 固有层和黏膜肌层可见大量炎性细胞浸润和纤维组织增生, 黏膜下层明显水肿; KO−EtOH+VE组小鼠的胃腺体排列尚规整但间隙稍有增宽, 固有层和黏膜肌层可见轻度炎性细胞浸润, 较为接近WT−EtOH组. WT−EtOH: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO−EtOH: 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠; KO−EtOH +VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

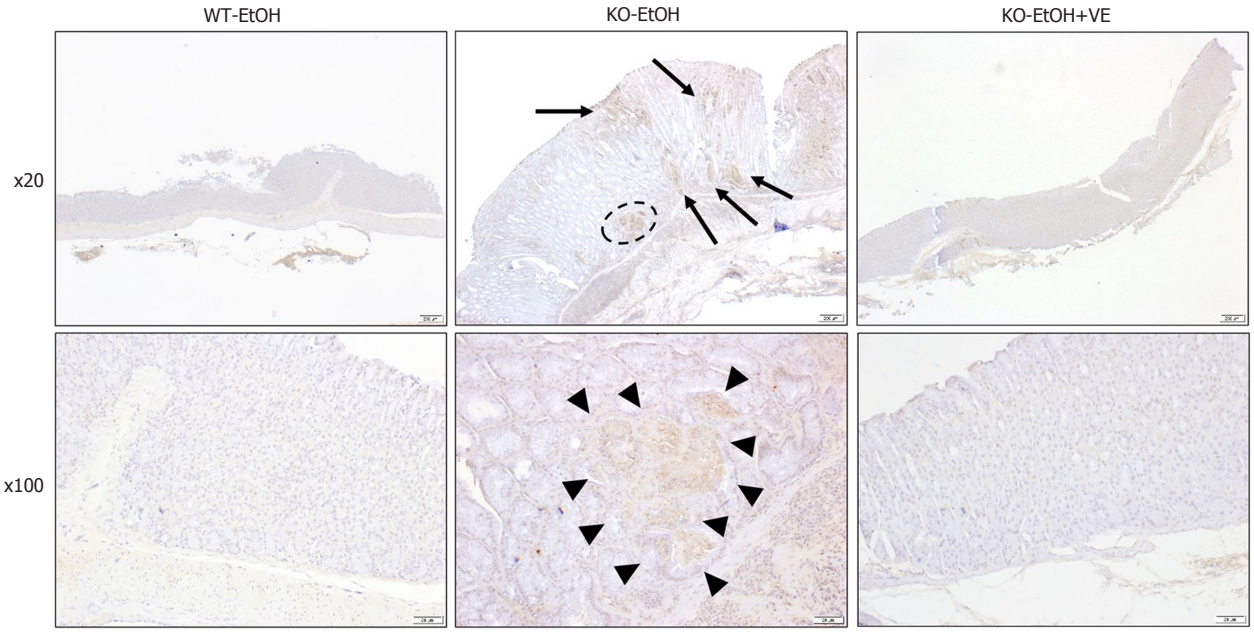
图 2　小鼠血清和胃组织的GSH、GSSG的含量变化. A: 各组小鼠血清中的GSH、GSSG的含量变化及两者的比值. $^{a}P < 0.01$, $^{c}P < 0.05$, 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; $^{b}P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组; B: 各组小鼠胃组织中的GSH、GSSG的含量变化及两者的比值. $^{d}P < 0.05$, 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组. GSH: 还原性谷胱甘肽; GSSG: 氧化型谷胱甘肽; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组.

氧化反应、吸引中性粒细胞浸润等方式引起胃内氧自由基生成增加[1,12,13]. 氧自由基引起黏膜细胞脂质过氧化程度越剧烈, 胃组织中的MDA、4-HNE等脂质过氧化产物含量越多[14,15]. 近年来研究发现, PPARα及其配体对脂质过氧化和氧自由基的清除具有重要调控作用, 在多种相关疾病模型中均有防治作用. 在肾组织中, 激活PPARα能够下调脂质过氧化水平, 减轻足细胞损伤, 从而起到改善糖尿病肾病的作用[16]. Ibarra-Lara等[17]发现激活PPARα后能够增加大鼠心肌缺血模型SOD和CAT的活性, 减轻了再灌注过程中的氧化应激损伤. SOD和CAT



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

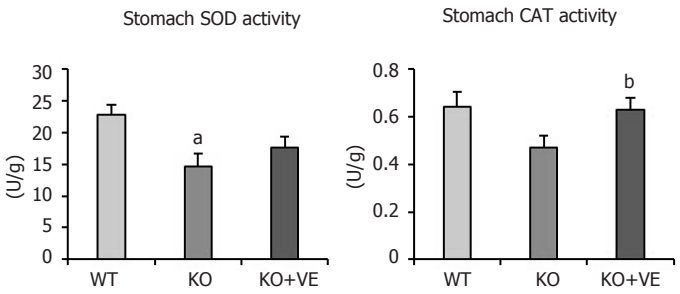
图 3　小鼠血清和胃组织MDA的含量变化. $^{a}P < 0.01$, $^{c}P < 0.05$, 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; $^{b}P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组. MDA: 丙二醛; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

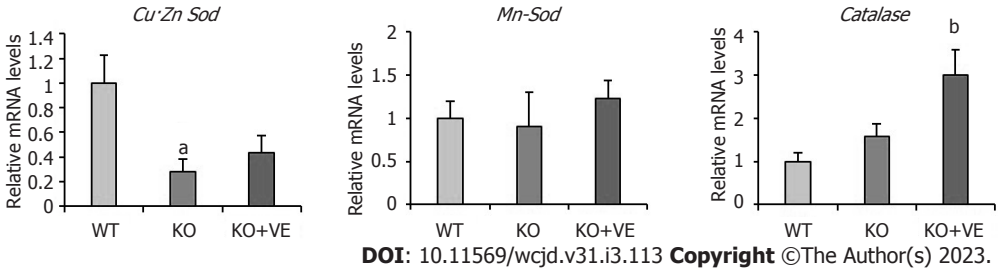
图 4　小鼠胃组织4-HNE的表达情况. KO-EtOH组的胃组织内可见大量4-HNE阳性细胞(左侧箭头和虚线所示区域, 右侧三角箭头所示区域). 4-HNE: 4-羟基壬烯醛; WT-EtOH: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO-EtOH: 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠; KO-EtOH+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组.

是体内重要的氧自由基清除酶类, 其活力高低可以反映机体清除氧自由基的能力[18]. 本实验中, 对比WT-EtOH组, KO-EtOH组小鼠胃组织中抗氧化酶类SOD和CAT的活性降低, 同时MDA的含量和4-HNE的阳性表达水平均明显升高, 说明在PPARα缺失的情况下, 小鼠胃内氧自由基的清除水平下降, 加剧了乙醇诱导的脂质过氧化损伤. 而在PPARα敲除组别中, 小鼠经维生素E处理后胃内脂质过氧化产物的形成明显减少, 也进一步证实缺少PPARα可引起小鼠胃内氧自由基生成增多, 表明PPARα在胃组织中具有促进氧自由基清除, 减轻脂质过氧化损伤的作用. 值得注意的是, KO-EtOH组小鼠胃组织内Cu, Zn-SOD的mRNA相对表达水平出现显著下调, 应用维生素E后也未能明显提升其表达量, 而Mn-SOD的表达水平并未出现显著差异; CAT的mRNA相对表达水平在KO-EtOH组仅呈现上调的趋势, 但应用维生素E后显著增加了CAT的活性. 在酒精性肝损伤的研究中发现, PPARα缺陷小鼠肝内SOD的表达明显下降, 并且肝内Cu, Zn-SOD的表达和PPARα的表达水平呈正相关[19]; 而在心功能不全模型小鼠的研究中发现, PPARα缺陷可引起心肌的Mn-SOD表达和活性显著降低, 引起心肌收缩功能紊乱[20]; 也有研究证实, 长期摄入乙醇后大鼠胃内的CAT主要发挥氧化代谢作用, 当大鼠胃黏膜处于低pH值环境时, CAT的表达和活化情况主要与乙醇脱氢形成乙醛的过程有关[21]. 本实验中, KO-EtOH组对比其他组别在SOD和CAT的活性和mRNA表达结果呈现不同的变化趋势, 这说明在乙醇诱导的小鼠慢性胃黏膜损伤过程中, PPARα的缺乏可能更倾向于导致胃内Cu, Zn-SOD的表达与活化受到抑制.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　小鼠胃组织的SOD、CAT的活性变化. 各组小鼠胃组织中的抗氧化酶SOD及CAT的活性变化. $^{a}P < 0.01$, 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; $^{b}P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组. SOD: 超氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　小鼠胃组织内抗氧化酶类的mRNA相对表达水平变化. 各组小鼠胃组织内的编码Cu/Zn-SOD、Mn-SOD和CAT的mRNA相对表达情况. $^{a}P < 0.01$, 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; $^{b}P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组 *vs* 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组. *Cu·Zn Sod*: 铜锌超氧化物歧化酶; *Mn-Sod*: 锰超氧化物歧化酶; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPARα敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPARα敲除型小鼠组.

4 结论

综上所述, PPARα的缺失引起小鼠体内氧化还原状态失衡, 加剧胃内脂质过氧化反应, 抗氧化酶SOD和CAT的活性及SOD的表达受到抑制, 从而加重了乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤. 从酒精性胃黏膜损伤的发病机制出发, 探寻具有抑制氧化应激水平的生物活性物质可起到保护胃黏膜作用的同时, 还可以减少临床不良反应. PPARα作为重要的生物活性转录因子, 已有研究证实其激动剂可以作为酒精性肝病的有效治疗策略[22]. 本实验证实了长期摄入乙醇的情况下, PPARα对于胃黏膜氧化应激损伤具有一定的保护作用, 未来将进一步研究PPARα激动剂是否具有改善酒精性胃黏膜损伤的药理效应, 为临床治疗提供新的理论依据和作用靶点.

文章亮点

实验背景

长期饮酒使乙醇持续与胃黏膜接触, 引起胃内活性氧物质生成增多, 黏膜屏障功能持续受损, 进而造成慢性胃黏膜氧化应激损伤. 目前酒精性胃黏膜损伤多以抑酸治疗为主, 但长期应用后会产生不同程度的不良反应, 且停药后复发率较高.

实验动机

探究对于胃黏膜具有保护作用的新型治疗药物, 为酒精性胃黏膜损伤的防治提供新的思路和靶点.

实验目标

探究过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptor α, PPARα)在乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤过程中的作用及分子机制, 验证PPARα在胃黏膜内具有抗氧化效应.

实验方法

使用野生型和PPARα敲除型小鼠, 通过乙醇诱导慢性胃黏膜损伤病理模型, 辅以维生素E作为抗氧化对照. 通过HE染色法观察小鼠胃黏膜组织病理学改变, 通过生化法检测小鼠血清和胃组织中的还原型谷胱甘肽、氧化型谷胱甘肽和丙二醛的含量以及胃组织中的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性, 通过免疫组化法检测小鼠胃组织中4-羟基

壬烯醛的表达水平, 通过实时荧光定量PCR法检测小鼠胃组织中SOD和CAT的mRNA相对表达水平.

实验结果

缺少PPARα加剧了乙醇诱导的小鼠胃黏膜病理损伤, 引起小鼠机体内氧化还原状态失衡并向着氧化方向发展. 缺少PPARα激化了胃黏膜内脂质过氧化反应, 并降低了胃内抗氧化酶SOD的活性和mRNA表达水平.

实验结论

缺少PPARα可导致乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤进一步加重, 提示PPARα可通过抑制脂质过氧化和提高抗氧化酶的表达及活性, 对乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤起到一定的保护作用.

展望前景

本研究验证了PPARα作为生物活性转录因子, 在胃黏膜内具有抗氧化的生物学效应, 为防治慢性酒精性胃黏膜损伤提供了新思路和新策略. 在未来的临床治疗手段研究中, 将通过使用外源性激动剂, 解析PPARα激活后对酒精性胃黏膜损伤是否具有疗效, 明确外源性PPARα激动类药物在酒精性胃黏膜损伤的防治中可能具有的重要临床意义和开发价值.

5 参考文献

1 孙伟龙, 王思平, 陈昊, 王芙蓉, 张鹏, 杨金伟, 李玉民. 富氢水对乙醇诱导急性胃损伤的保护作用及其机制. 中华消化外科杂志 2018; 17: 89-97 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.01.020]

2 张雷, 符萌, 张伟, 冯婷玉, 薛长湖, 王静凤. 海藻提取物对小鼠酒精性胃溃疡的保护作用. 中国海洋药物 2021; 40: 28-34 [DOI: 10.13400/j.cnki.cjmd.2021.02.005]

3 Nugent CC, Falkson SR, Terrell JM. H2 Blockers. 2022 Feb 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- [PMID: 30252250]

4 刘政和, 李利安. 质子泵抑制剂相关不良反应的研究进展. 胃肠病学 2019; 24: 4 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.04.014]

5 Okiyama W, Tanaka N, Nakajima T, Tanaka E, Kiyosawa K, Gonzalez FJ, Aoyama T. Polyenephosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in PPARalpha-null mice through attenuation of increases in oxidative stress. *J Hepatol* 2009; 50: 1236-1246 [PMID: 19398233 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.025]

6 Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem* 2019; 166: 502-513 [PMID: 30739829 DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.067]

7 杨亚维, 袁杰. PPARα抗氧化应激作用的研究进展. 东南大学学报(医学版) 2016; 35: 147-150 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2016.01.034]

8 Dallner G, Bentinger M, Hussain S, Sinha I, Yang J, Schwank-Xu C, Zheng X, Swiezewska E, Brismar K, Valladolid-Acebes I, Tekle M. Dehydro-Tocotrienol-β Counteracts Oxidative-Stress-Induced Diabetes Complications in db/db Mice. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 [PMID: 34356303 DOI: 10.3390/antiox10071070]

9 王婷, 郑云云, 查建生, 童莉. 还原型和氧化型谷胱甘肽在化妆品领域的应用比较研究. 中国化妆品 2021; 9: 92-97

10 高苏祥, 杨娟, 谢梅林, 薛洁. 过量扑热息痛减少小鼠肝中GSH的机制探讨. 毒理学杂志 2013; 27: 213-215 [DOI: 10.16421/j.cnki.1002-3127.2013.03.024]

11 Sun L, Wang H, Yu S, Zhang L, Jiang J, Zhou Q. Herceptin induces ferroptosis and mitochondrial dysfunction in H9c2 cells. *Int J Mol Med* 2022; 49 [PMID: 34935058 DOI: 10.3892/ijmm.2021.5072]

12 Lebda MA, El-Far AH, Noreldin AE, Elewa YHA, Al Jaouni SK, Mousa SA. Protective Effects of Miswak (Salvadora persica) against Experimentally Induced Gastric Ulcers in Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 6703296 [PMID: 30116487 DOI: 10.1155/2018/6703296]

13 Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 2014; 94: 329-354 [PMID: 24692350 DOI: 10.1152/physrev.00040.2012]

14 王婷, 林佳. 二甲基砜对乙醇诱导的小鼠胃溃疡作用的评价. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1118-1124 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i18.1118]

15 陈娟, 冉丕鑫. 4-羟基壬烯醛在疾病发生机制方面的研究进展. 国际呼吸杂志 2006; 26: 4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2006.11.006]

16 Zhou Y, Lin S, Zhang L, Li Y. Resveratrol prevents renal lipotoxicity in high-fat diet-treated mouse model through regulating PPAR-α pathway. *Mol Cell Biochem* 2016; 411: 143-150 [PMID: 26423427 DOI: 10.1007/s11010-015-2576-y]

17 Ibarra-Lara L, Hong E, Soria-Castro E, Torres-Narváez JC, Pérez-Severiano F, Del Valle-Mondragón L, Cervantes-Pérez LG, Ramírez-Ortega M, Pastelín-Hernández GS, Sánchez-Mendoza A. Clofibrate PPARα activation reduces oxidative stress and improves ultrastructure and ventricular hemodynamics in no-flow myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60: 323-334 [PMID: 22691880 DOI: 10.1097/FJC.0b013e31826216ed]

18 He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 532-553 [PMID: 29145191 DOI: 10.1159/000485089]

19 Nan YM, Wang RQ, Fu N. Peroxisome proliferator-activated receptor α, a potential therapeutic target for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8055-8060 [PMID: 25009377 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8055]

20 Guellich A, Damy T, Conti M, Claes V, Samuel JL, Pineau T, Lecarpentier Y, Coirault C. Tempol prevents cardiac oxidative damage and left ventricular dysfunction in the PPAR-α KO mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H1505-H1512 [PMID: 23542920 DOI: 10.1152/ajpheart.00669]

21 Li NS, Luo XJ, Zhang YS, He L, Liu YZ, Peng J. Phloroglucinol protects gastric mucosa against ethanol-induced injury through regulating myeloperoxidase and catalase activities. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; 25: 462-468 [PMID: 20880383 DOI: 10.1111/j.1472-8206]

22 张丹, 马岚青. 过氧化物酶体增殖激活受体α在肝脏疾病中的作用及机制. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2351-2354 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.049]

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 2023年2月8日; 31(3): 121-128

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.121

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素分析

占路娟, 朱丽燕, 刘艺超

占路娟, 朱丽燕, 刘艺超, 浙江省医疗健康集团衢州医院消化内科 浙江省衢州市 324004

占路娟, 本科, 主治医师, 研究方向为常见消化道疾病研究.

作者贡献分布: 占路娟主要负责该研究的方案设计、主要的实验操作以及论文的撰写; 朱丽燕负责数据分析; 刘艺超负责研究的部分操作.

通讯作者: 占路娟, 本科, 主治医师, 324004, 浙江省衢州市柯城区巨化文昌路62号, 浙江省医疗健康集团衢州医院消化内科. kanhaotaozhanx@163.com

收稿日期: 2022-09-09
修回日期: 2022-11-28
接受日期: 2023-01-17
在线出版日期: 2023-02-08

Pathogen characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery

Lu-Juan Zhan, Li-Yan Zhu, Yi-Chao Liu

Lu-Juan Zhan, Li-Yan Zhu, Yi-Chao Liu, Department of Gastroenterology, Quzhou Hospital of Zhejiang Medical and Health Group, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Lu-Juan Zhan, Undergraduate, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Quzhou Hospital of Zhejiang Medical and Health Group, No. 62 Juhua Wenchang Road, Kecheng District, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China. kanhaotaozhanx@163.com

Received: 2022-09-09
Revised: 2022-11-28
Accepted: 2023-01-17
Published online: 2023-02-08

Abstract

BACKGROUND

Ventilator-associated pneumonia is a common complication in mechanically ventilated patients. Elderly patients with gastric cancer have decreased physical skills and become susceptible to ventilator-associated pneumonia, causing adverse effects, and understanding of the composition of pathogenic bacteria, inflammation level, and risk factors for such patients can provide a basis for disease prevention, diagnosis, and treatment. It is conjectured that Gram-negative bacteria are the main pathogens of postoperative ventilator-associated pneumonia in elderly gastric cancer patients, and they are associated with procalcitonin (PCT), interleukin-8 (IL-8), and high mobility group box 1 protein (HMGB1) as the influencing factors of infection.

AIM

To explore the etiological characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients after surgery for gastric cancer.

METHODS

Fifty-two patients with ventilator-associated pneumonia after gastric cancer surgery at our hospital from August 2017 to August 2021 were selected as a study group, and 78 patients without ventilator-associated pneumonia after surgery in the same period were selected as a control group. The distribution characteristics of pathogenic bacteria and serum inflammatory indexes (PCT, IL-8, and HMGB1) in the study group, control group, and patients with different types of infections in the study group were analyzed. The risk factors associated with ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery were

identified by Logistic regression analysis.

RESULTS

The percentages of patients who were older than 70 years, underwent mechanical ventilation for more than 5 d, used more than two types of antibiotics, and had a serum albumin level ≤ 30 g/L, basic lung disease, and smoking history, as well as serum PCT, IL-8, and HMGB1 levels were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age > 70 years, mechanical ventilation time > 5 d, serum albumin level ≤ 30 g/L, underlying lung disease, PCT level > 1.0 μg/L, IL-8 level > 15.5 ng/L, and HMGB1 level > 60.0 pg/mL were risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients after gastric cancer surgery ($P < 0.05$). A total of 82 strains of pathogenic bacteria were isolated from 52 patients in the study group. The main strains were Gram-negative bacteria (54 strains, 65.85%). Serum PCT, IL-8, and HMGB1 levels in patients infected with Gram-negative bacteria in the study group were significantly higher than those of patients infected with Gram-positive bacteria and patients with fungal infections, and in patients infected with Gram-positive bacteria than in those with fungal infections ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The pathogens of ventilator-associated pneumonia in elderly patients after gastric cancer surgery are mainly Gram-negative bacteria. Serum PCT, IL-8, and HMGB1 levels can be significantly increased after infection, and their levels are related to the type of pathogens and are important risk factors for ventilator-associated pneumonia.

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

Key Words: Old age; Gastric cancer; Ventilator-associated pneumonia; Etiological characteristics; Inflammation; Risk factors

Citation: Zhan LJ, Zhu LY, Liu YC. Pathogen characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(3): 121-128
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/121.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.121

摘要

背景

呼吸机相关性肺炎为机械通气患者常见并发症, 老年胃癌患者身体技能下降, 成为呼吸机相关性肺炎易感人群, 造成不利影响, 掌握患者病原菌构成、炎症水平及发生因素可为疾病诊治、预防提供依据. 猜想革兰阴性菌为老年胃癌术后呼吸机相关性肺炎主要病原菌, 且与降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)相关, 为感染影响因素.

目的

探究老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素.

方法

选取2017-08/2021-08我院老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎患者52例为研究组, 同期术后未发生呼吸机相关性肺炎患者78例为对照组. 统计研究组病原菌分布特点、研究组、对照组及研究组不同感染类型患者血清炎症指标[PCT、IL-8、HMGB1]水平, 分析老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素.

结果

研究组年龄＞70岁、机械通气时间＞5 d、抗生素应用＞2种、血清白蛋白水平≤30 g/L、有基础肺病、吸烟史人数比例及血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于对照组(P＜0.05); Logistic回归显示, 年龄＞70岁、机械通气时间＞5 d、血清白蛋白水平≤30 g/L、有基础肺病、PCT水平＞1.0 μg/L 、IL-8水平＞15.5 ng/L、HMGB1水平＞60.0 pg/mL均为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的危险因素(P＜0.05); 研究组52例患者共分离出病原菌82株, 主要菌种为革兰阴性菌, 共54株, 占65.85%; 研究组革兰阴性菌感染患者血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于革兰阳性菌、真菌感染患者, 革兰阳性菌感染患者上述血清各指标水平高于真菌感染患者(P＜0.05).

结论

老年胃癌术后呼吸机相关性肺炎病原菌主要为革兰阴性菌, 感染后血清PCT、IL-8、HMGB1水平可显著增高, 且其水平与病原菌类型有关, 属呼吸机相关性肺炎发生的重要危险因素.

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

关键词: 老年; 胃癌; 呼吸机相关性肺炎; 病原学特点; 炎症; 危险因素

核心提要: 革兰阴性菌为老年胃癌术后呼吸机相关性肺炎主要病原菌, 感染后血清降钙素原、白细胞介素-8、高迁移率族蛋白B1水平可显著增高, 且其水平与病原菌类型有关, 与年龄、机械通气时间、血清白蛋白水平、基础肺病共为呼吸机相关性肺炎发生的重要危险因素, 对指导临床早期预测预防具有重要价值.

文献来源: 占路娟, 朱丽燕, 刘艺超. 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素分析. 世界华人消化杂志

2023; 31(3): 121-128
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/121.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i3.121

0 引言

呼吸机相关性肺炎为机械通气患者常见并发症, 由于老年人基础疾病较多, 机体免疫功能低下, 为呼吸机相关性肺炎易感人群, 且病情较重, 预后差[1,2]. 早期发现呼吸机相关性肺炎以采取针对性治疗为改善患者预后的关键. 以往临床监测该病主要通过白细胞计数、体温等, 但准确性欠佳. 国内外研究报道, 呼吸机相关性肺炎发病早期可产生炎症反应, 这为疾病诊疗提供了线索[3,4]. 降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)均为炎症介质, 在感染与炎症过程中呈异常表达[5,6]. 同时, 呼吸机相关性肺炎病原菌特征较特殊, 病原菌构成变化快, 熟悉掌握患者病原菌构成可为疾病诊治提供依据. 本研究尝试分析老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素, 旨在为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎诊治提供数据支持.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-08/2021-08我院老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎患者52例为研究组, 同期术后未发生呼吸机相关性肺炎患者78例为对照组. 纳入标准: 两组均经病理学检查确诊为胃癌, 年龄≥60岁, 行胃癌根治术, 术后机械通气时间＞48 h, 临床资料及细菌学资料完整; 研究组符合《呼吸机相关性肺炎诊断,预防和治疗指南(2013)》[7]中呼吸机相关性肺炎有关诊断标准. 排除标准: 机械通气前出现感染或处在潜伏期感染者; 有细菌定植但未见炎性表现者; 合并肝、肾、心等脏器功能严重障碍; 合并免疫系统疾病、恶性肿瘤; 无法耐受机械通气而停止治疗者. 医院医学伦理委员会经审核同意本研究, 患者均知晓本研究, 签订知情同意书.

1.2 方法 (1)血清检测方法: 在研究组患者确诊24 h内及对照组同时间点采集清晨空腹静脉血5 mL, 离心处理5 min(4000 r/min), 取血清, -80 ℃冰箱中冻存备检; 以电化学发光免疫分析法测定PCT水平, 酶联免疫吸附法测定血清IL-8、HMGB1水平, 检测试剂盒均购于上海江莱生物科技有限公司, 操作严格按试剂盒说明书由医院专门检测人员执行; (2)病原菌测定方法: 经气管插管以1次性无菌吸痰管采集支气管分泌物, 置入无菌管中, 送检, 放入培养基培养, 以法国生物梅里埃公司提供的VITEK-2型全自动细菌鉴定仪进行病原菌鉴定.

1.3 观察指标 (1)研究组、对照组一般资料, 如性别、体质量指数(body mass index, BMI)、年龄、机械通气时间、抗生素应用情况、血清白蛋白水平、基础肺病、吸烟史、糖尿病、高血压、冠心病、气胸、血气胸发生情况等; (2)研究组、对照组血清炎症指标(PCT、IL-8、HMGB1)水平; (3)老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素; (4)研究组病原菌分布特点; (5)研究组不同感染类型(革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌)患者血清炎症指标(PCT、IL-8、HMGB1)水平.

统计学处理 应用SPSS 22.0软件处理研究数据, 计量资料行Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以mean±SD表示, 多组间比较行单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用LSD-t检验, 两组间比较采用独立样本t检验; 计数资料以例数或构成比表示, 组间比较行χ^2检验; 危险因素分析应用Logistic回归分析模型; 以P＜0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 研究组、对照组一般资料 两组性别、BMI、合并糖尿病、高血压、冠心病比例比较, 差异无统计学意义(P＞0.05); 研究组年龄＞70岁、机械通气时间＞5 d、抗生素应用＞2种、血清白蛋白水平≤30 g/L、有基础肺病、吸烟史人数比例高于对照组(P＜0.05), 见表1.

2.2 研究组、对照组血清炎症指标水平 研究组血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于对照组(P＜0.05), 见表2.

2.3 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素 以是否发生呼吸机相关性肺炎为因变量, 研究组、对照组比较P＜0.05变量为自变量, 纳入多因素Logistic回归模型, 结果显示, 年龄＞70岁、机械通气时间＞5 d、血清白蛋白水平≤30 g/L、有基础肺病、PCT水平＞1.0 μg/L 、IL-8水平＞15.5 ng/L、HMGB1水平＞60.0 pg/mL均为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素(P＜0.05), 见表3.

2.4 研究组病原菌分布特征 研究组52例患者共分离出病原菌82株, 主要菌种为革兰阴性菌, 共54株, 占65.85%. 见表4、图1.

2.5 研究组不同感染类型患者血清炎症指标水平 依据病原菌感染类型将研究组52患者分为革兰阴性菌感染患者34例, 革兰阳性菌感染患者12例, 真菌感染患者6例. 经检验可知, 革兰阴性菌感染患者血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于革兰阳性菌、真菌感染患者, 革兰阳性菌感染患者上述血清各指标水平高于真菌感染患者

表 1　研究组、对照组一般资料比较

项目	研究组(n = 52)	对照组(n = 78)	t/χ^2	P
性别(男/女, 例)	32/20	46/32	0.086	0.770
BMI(kg/m^2)	23.19 ± 2.37	23.38 ± 2.14	0.475	0.636
年龄				
>70岁	28	25	6.137	0.013
60–70岁	24	53		
机械通气时间				
>5 d	31	30	5.606	0.018
≤5 d	21	48		
抗生素应用情况				
>2种	42	50	4.190	0.041
≤2种	10	28		
血清白蛋白				
≤30 g/L	33	31	7.022	0.008
>30 g/L	19	47		
基础肺病				
有	20	16	5.020	0.025
无	32	62		
吸烟史				
有	25	24	3.980	0.046
无	27	54		
糖尿病				
有	13	16	0.363	0.547
无	39	62		
高血压				
有	30	41	0.331	0.565
无	22	37		
冠心病				
有	11	15	0.072	0.788
无	41	63		
气胸、血气胸发生情况				
有	3	1	0.871	0.351
无	49	77		

BMI: 体质量指数.

表 2　研究组、对照组血清炎症指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	PCT(μg/L)	IL–8(ng/L)	HMGB1(pg/mL)
研究组	52	1.63 ± 0.27	23.25 ± 5.89	82.67 ± 18.14
对照组	78	0.65 ± 0.12	10.63 ± 3.42	44.26 ± 12.95
t		28.189	15.435	14.086
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

PCT: 降钙素原; IL–8: 白细胞介素–8; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

(P<0.05), 见表5.

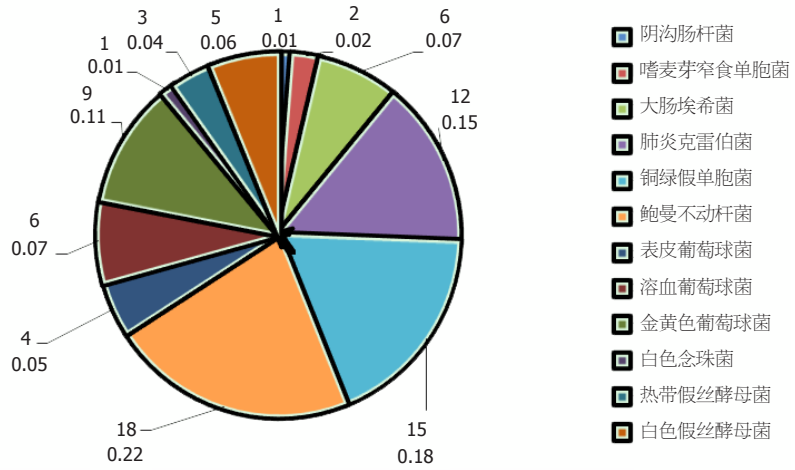
3 讨论

呼吸机相关性肺炎病情进展较迅速, 可在短时间引起全身炎症反应与呼吸衰竭等, 增加疾病治疗难度, 延长住院时间, 威胁患者生命安全[8]. 由于老年人群脏器功能衰退, 对感染反应性差, 白细胞计数等常规指标反应缓慢, 无法及时准确反映感染情况.

表 3　老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素分析

变量	β	S.E.	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI
年龄＞70岁	1.468	0.382	14.762	＜0.05	4.339	1.876–10.037
机械通气时间＞5 d	1.760	0.419	17.654	＜0.05	5.815	3.147–10.746
血清白蛋白水平≤30 g/L	1.281	0.407	9.900	＜0.05	3.599	1.784–7.260
有基础肺病	1.738	0.504	11.885	＜0.05	5.683	2.892–11.168
PCT水平＞1.0 μg/L	0.922	0.341	7.306	＜0.05	2.514	1.049–6.023
IL–8水平＞15.5 ng/L	1.324	0.498	7.063	＜0.05	3.757	1.976–7.142
HMGB1水平＞60.0 pg/mL	1.070	0.426	6.308	＜0.05	2.915	1.263–6.729

PCT: 降钙素原; IL–8: 白细胞介素–8; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1. 自变量赋值: 年龄(60岁–70岁为1，＞70岁为2)、机械通气时间(≤5 d为1，＞5 d为2)、抗生素应用情况(≤2种为1，＞2种为2)、血清白蛋白水平(＞30 g/L为1，≤30 g/L为2)、基础肺病(无为1，有为2)、吸烟史(无为1，有为2)、PCT水平(≤1.0 μg/L为1，＞1.0 μg/L为2)、IL–8水平(≤15.5 ng/L为1，＞15.5 ng/L为2)、HMGB1水平(≤60.0 pg/mL为1，＞60.0 pg/mL为2).



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.121 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　病原菌分布特征.

临床发现, 呼吸机相关性肺炎发病早期肺部病灶可释放大量炎症介质并侵入外周血, 此现象甚至较临床症状出现早, 可将炎症介质作为疾病监测的重要参考指标[9,10]. 本研究数据发现, 研究组血清PCT、IL-8、HMGB1水平高于对照组. 也说明血清PCT、IL-8、HMGB1可能参与了呼吸机相关性肺炎发生、进展过程. PCT为降钙素前体, 在产生感染后, 细菌内毒素可刺激肾脏、肝脏等全身多脏器分泌PCT, 导致其血清水平增高[11,12]. 李林等[13]研究报道, PCT在老年呼吸机相关性肺炎患者体内可显著增高, 且可用于评估临床疗效. IL-8为经典促炎介质, 可促进中性粒细胞脱粒、趋化及释放溶酶颗粒, 在炎症反应进展过程中扮演着重要角色, 在细菌感染时其呈异常高表达[14,15]. 张琦等[16]学者指出, 非小细胞肺癌患者术后肺部感染患者IL-8水平明显提高, 且表达与气道定植菌量有关. HMGB1属蛋白类物质, 在细胞坏死或者受损时, 释放至胞外HMGB1可促使单核巨噬细胞粘附性提高, 分泌更多细胞因子及促炎介质, 发挥致炎作用, 可为感染监测提供依据[17].

本研究进一步经Logistic回归分析显示, PCT水平＞1.0 μg/L 、IL-8水平＞15.5 ng/L、HMGB1水平＞60.0 pg/mL均为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的重要危险因素. 也进一步提示血清PCT、IL-8、HMGB1高表达可增加呼吸机相关性肺炎发病风险, 可作为疾病监测的重要指标. 另由本研究数据显示, 年龄＞70岁、机械通气时间＞5 d、血清白蛋白水平≤30 g/L、有基础肺病也为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的危险因素, 这与李伟等[18]研究报道相符. 随年龄增加, 患者机体各脏器功能逐渐衰退, 免疫功能减弱, 易受到外界病原菌侵袭, 引起感染; 机械通气可破坏上呼吸道正常防御功能, 为细菌繁殖提供条件, 随时间延长此负面效应会逐渐累积; 血清白蛋白水平降低可造成机体电解质紊乱、组织灌注不足、免疫力降低等, 增加感染风险; 有基础肺病患者肺部基础条件差, 呼吸肌弱, 也更易产生感染. 这也提示临床应尽可能缩短机械通气时间, 纠正低蛋白血

表 4　研究组病原菌分布特征

病原菌	株数(株)	构成比(%)
革兰阴性菌	**54**	**65.85**
阴沟肠杆菌	1	1.22
嗜麦芽窄食单胞菌	2	2.44
大肠埃希菌	6	7.32
肺炎克雷伯菌	12	14.63
铜绿假单胞菌	15	18.29
鲍曼不动杆菌	18	21.95
革兰阳性菌	**19**	**23.17**
表皮葡萄球菌	4	4.88
溶血葡萄球菌	6	7.32
金黄色葡萄球菌	9	10.98
真菌	**9**	**10.97**
白色念珠菌	1	1.22
热带假丝酵母菌	3	3.66
白色假丝酵母菌	5	6.10
合计	**82**	**100.00**

表 5　研究组不同感染类型患者血清炎症指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	PCT(μg/L)	IL-8(ng/L)	HMGB1(pg/mL)
革兰阴性菌感染患者	34	1.82 ± 0.31^{ab}	25.81 ± 6.43^{ab}	90.69 ± 20.37^{ab}
革兰阳性菌感染患者	12	1.40 ± 0.26^{b}	20.49 ± 5.17^{b}	75.83 ± 17.06^{b}
真菌感染患者	6	1.01 ± 0.23	14.26 ± 4.59	50.90 ± 14.92
F		24.437	11.101	11.979
P		0.001	0.001	< 0.001

与革兰阳性菌感染患者相比, $^{a}P < 0.05$; 与真菌感染患者相比, $^{a}P < 0.05$. PCT: 降钙素原; IL-8: 白细胞介素-8; HMGB1: 高迁移率族蛋白B1.

症、肺部基础疾病, 减轻机体炎症, 尤其对高龄患者应加强干预, 以防止呼吸机相关性肺炎发生.

本研究经病原菌鉴定发现, 呼吸机相关性肺炎患者主要致病菌种为革兰阴性菌, 这与冯阳等[19]研究一致. 同时. 相关研究报道, 不同病原菌类型对机体炎症反应的影响程度也存在一定差异[20]. 王艳等[21]研究证实, 革兰阴性菌感染患者血清PCT等炎症指标水平高于革兰阳性菌感染者. 本研究数据发现, 研究组革兰阴性菌感染患者血清PCT、IL-8、HMGB1水平最高, 革兰阳性菌感染患者次之, 而真菌感染患者最低. 也提示血清PCT、IL-8、HMGB1水平与患者感染病原菌类型有关. 革兰阴性菌与阳性菌均可释放多种细胞因子, 导致血清炎症因子水平提高, 差别在于革兰阴性菌的重要成分内毒素可在无细胞因子条件下促使炎症因子分泌, 促炎作用更强; 此外, 真菌感染一般属继发感染, 对炎症反应影响相对较小.

4 结论

综上, 老年胃癌术后呼吸机相关性肺炎致病菌主要为革兰阴性菌, 感染后血清PCT、IL-8、HMGB1水平呈异常高表达, 且其水平与病原菌类型密切相关, 属呼吸机相关性肺炎发病的重要危险因素. 但本研也存在一定不足, 如细菌培养仅做了1次, 可能存在假阳性, 且受病例限制纳入因素较少, 有待完善方案, 进一步验证.

文章亮点

实验背景

老年人群患肺癌的比例相对较高, 器官和免疫功能下降是主要原因, 同时由于免疫力不足也会导致多种术后的感染性疾病频发. 呼吸机相关性肺炎属于术后常见的感

染性疾病.

实验动机

呼吸机相关性肺炎影响患者的术后恢复, 严重者甚至威胁患者生命, 导致死亡. 因此, 能够在患病初期及早地通过相关指标发现呼吸机相关性肺炎, 及时采取应对治疗, 能够大大降低患者的术后并发症风险, 有助于病情的好转.

实验目标

通过探究老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素, 了解该疾病的特点和早期指征, 更有效地采取紧要措施保障患者的生命安全.

实验方法

病原菌测定方法测定呼吸机相关性肺炎患者的感染微生物种类, 血清学检测患者血清中的降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)水平, 统计学分析发病的高危因素.

实验结果

致病的主要菌种为革兰阴性菌, 占65.85%; 与对照组相比, 研究组血清PCT、IL-8、HMGB1水平更高; 年龄＞70岁、机械通气时间＞5 d、血清白蛋白水平≤30 g/L、有基础肺病、PCT水平＞1.0 μg/L 、IL-8水平＞15.5 ng/L、HMGB1水平＞60.0 pg/mL均为老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的有关危险因素.

实验结论

在重点关注老年肺癌患者术后发生呼吸机相关性肺炎的高危因素, 及时发现血清PCT、IL-8、HMGB1水平的变化, 以革兰阴性菌为主要感染源, 及早采取有针对性的治疗手段, 有助于提高老年患者的术后生存质量.

展望前景

本研究为术后的老年肺癌患者感染呼吸机相关性肺炎的防治提供了积极的指导, 但是本研究接下来仍有进一步的工作要做. 比如: 增加细菌培养的次数, 降低假阳性的概率,随着入院患者数的增多, 增加研究病例等.

5 参考文献

1 Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med* 2020; 87: 633-639 [PMID: 33004324 DOI: 10.3949/ccjm.87a.19117]

2 Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46: 888-906 [PMID: 32157357 DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0.]

3 张浩, 朱婉玲, 贾金广. ICU呼吸机相关性肺炎患者血清及肺泡灌洗液中IL-32、PCT的表达及其临床价值. 中国实用医刊 2019; 24: 47-50 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2019.24.014]

4 De Winter FHR, 's Jongers B, Bielen K, Mancuso D, Timbermont L, Lammens C, Van Averbeke V, Boddaert J, Ali O, Kluytmans J, Ruzin A, Malhotra-Kumar S, Jorens PG, Goossens H, Kumar-Singh S. Mechanical Ventilation Impairs IL-17 Cytokine Family Expression in Ventilator-Associated Pneumonia. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31614857 DOI: 10.3390/ijms20205072]

5 林逸轩. VAP危险因子前馈控制对老年重症肺炎机械通气效果及炎症反应的影响研究. 数理医药学杂志 2022; 4: 624-626 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2022.04.050]

6 曾云, 李文娟. RDW、sTREM-1、HMGB1水平对老年肺炎病人病情严重程度及预后的预测价值. 实用老年医学 2019; 9: 866-870 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2019.09.009]

7 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013). 中华内科杂志 2013; 6: 524-543 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.06.024]

8 Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, English SW, Muscedere J, Cook DJ, Torres A, Ranzani OT, Fox-Robichaud AE, Alhazzani W, Munshi L, Guyatt GH, Rochwerg B. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1170-1179 [PMID: 32306086 DOI: 10.1007/s00134-020-06036-z]

9 吴思仿, 林传焕, 吴峰. PCT、CRP及IL-17对呼吸机相关性肺炎的早期诊断价值. 医学临床研究 2019; 3: 616-618 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.03.076]

10 Shokri M, Ghasemian R, Bayani M, Maleh PA, Kamrani M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Ebrahimpour S. Serum and alveolar procalcitonin had a weak diagnostic value for ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary infection score ≥ 6. *Rom J Intern Med* 2018; 56: 9-14 [PMID: 28991776 DOI: 10.1515/rjim-2017-0038]

11 田洪梅, 张川, 乐涛, 程金川, 李晓玉, 任韩雯婧, 杨文霞. VAP血清PCT、IL-6、sTREM-1水平与CPIS评分的相关性研究. 西南国防医药 2020; 8: 712-715 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2020.08.004]

12 Corbacho Re MF, Rocchetti NS, Settecase CJ, Bagilet DH. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia. *Med Clin (Barc)* 2019; 152: 216-221 [PMID: 30154009 DOI: 10.1016/j.medcli.2018.06.019]

13 吴亮, 虞意华, 李莉, 徐玲芸, 阮茜茜, 林昌标, 赵佳萍. 乙酰半胱氨酸雾化吸入联合支气管镜治疗老年重症呼吸机相关性肺炎的临床效果. 中华烧伤杂志 2020; 4: 267-272 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200229-00107]

14 周瑜, 代艳梅, 王一平, 虎琼华. 老年重症肺炎患者细胞炎性因子、凝血功能情况及预后的影响因素分析. 临床肺科杂志 2020; 1: 70-73 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.01.017]

15 李娟, 王开金, 刘翩. 血清IL-8、hs-CRP、NLR与老年吸入性肺炎患者病情严重程度和预后的关系. 河北医药 2020; 8: 1125-1129, 1134 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.08.001]

16 张琦, 刘淑贤, 王立国, 郎艳艳. 非小细胞肺癌患者术后肺部感染与致病性气道定植菌的关系. 解放军医药杂志 2020; 9: 13-17 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.09.004]

17 Lu H, Zeng N, Chen Q, Wu Y, Cai S, Li G, Li F, Kong J. Clinical prognostic significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with community-acquired pneumonia. *J Int Med Res* 2019; 47: 1232-1240 [PMID: 30732500 DOI: 10.1177/0300060518819381]

18 李伟, 李莉. 重症医学科呼吸机相关性肺炎的影响因素及病原学特点分析. 实用心脑肺血管病杂志 2019; 1: 78-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.017]

19 万晓红, 黄青青, 万林骏, 苏美仙. 外科重症监护室呼吸机相关性肺炎的高危因素及病原学特点. 中国感染控制杂志 2008; 2: 106-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2008.02.009]

20 李哲, 莫锦荷, 翁玉玲, 陈加家, 刘树佳, 陆青竹, 刘倩文. PCT联合IL-6检测对高龄呼吸机相关性肺炎患者G-、G+感染和预后的临床研究. 河北医药 2019; 6: 891-894 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.06.023]

21 王艳, 牛丽丽, 王海芳, 赵建荣, 武海燕. 血清降钙素原、白介素-6及肿瘤坏死因子-α对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者不同病原菌感染的辅助判断价值. 中国临床医生杂志 2018; 3: 267-271 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.03.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (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
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年2月8日; 31(3): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079
03 >
9 771009 307056

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

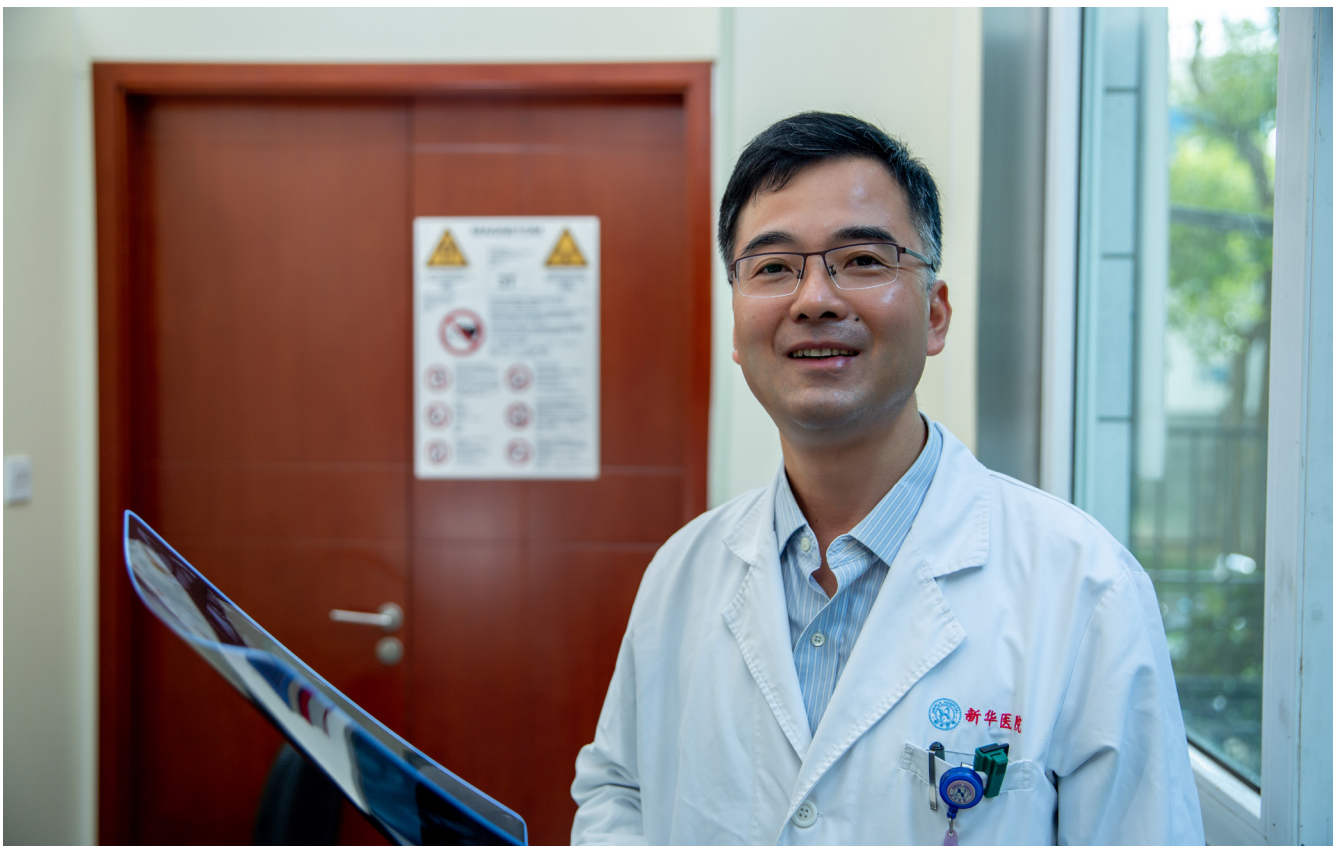
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 2 月 28 日　　第 31 卷　　第 4 期　　(Volume 31 Number 4)



4/2023

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 04>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年二月二十八日 第三十一卷 第四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年2月28日 第31卷 第4期 (总第720期)

文献综述

129 肿瘤相关成纤维细胞在结直肠癌中的研究进展
梁俏, 周喜汉

138 肠道菌群在结直肠癌中的研究进展
张浩, 章虹, 江琴

基础研究

143 慢性阻塞性肺疾病患者上消化道出血发生率及其影响因素的Logistic回归分析
余碧芸, 王辉, 林媛媛

临床研究

150 脑卒中后吞咽障碍患者行含益生菌肠内营养支持的疗效观察
沈敏瑾, 胡春晓, 卢翀

临床实践

157 ARMS治疗难治性胃食管反流病的疗效及对围术期指标的影响
葛幸峰, 诸娴, 闵飞, 沈建伟

消　　息

137　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
142　《世界华人消化杂志》修回稿须知
164　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

任刚, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科. 担任本院普外科肝胆胰疑难疾病、肛肠外科疑难肠癌及消化内科炎症性肠病MDT核心专家. 截至目前共发表学术论文100余篇. 兼任中国研究型医院学会放射学专业委员会会员、上海市科学技术专家库成员、上海市学位委员会论文评审专家及上海市医学会放射科专科分会第十届委员会腹部学组成员.

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 2023-02-28
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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 4 February 28, 2023

REVIEW

129 Role of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer
Liang Q, Zhou XH

138 Progress in research of gut microbiota in colorectal cancer
Zhang H, Zhang H, Jiang Q

BASIC RESEARCH

143 Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in chronic obstructive pulmonary disease patients
Yu BY, Wang H, Lin YY

CLINICAL RESEARCH

150 Efficacy of enteral nutrition support with probiotics in patients with swallowing disorders after cerebralvascular accident
Shen MJ, Hu CX, Lu C

CLINICAL PRACTICE

157 Anti-reflux mucosal resection for treatment of refractory gastro-oesophageal reflux disease: Efficacy and impact on perioperative indicators
Ge XF, Zhu X, Min F, Shen JW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 4 February 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Ren, MD, Master Supervisor, Chief Physician, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1665, Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai. China. rengang527@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 February 28, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

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 2023年2月28日; 31(4): 129-137

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.129

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

文献综述 REVIEW

肿瘤相关成纤维细胞在结直肠癌中的研究进展

梁 俏, 周喜汉

梁俏, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

周喜汉, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

梁俏, 主要从事结直肠癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 文献综述由梁俏完成; 周喜汉负责选题、论文修改及审校.

通讯作者: 周喜汉, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科. zhxh1966@sohu.com

收稿日期: 2022-06-27
修回日期: 2022-08-07
接受日期: 2023-02-13
在线出版日期: 2023-02-28

Role of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer

Qiao Liang, Xi-Han Zhou

Qiao Liang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xi-Han Zhou, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Xi-Han Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhxh1966@sohu.com

Received: 2022-06-27
Revised: 2022-08-07
Accepted: 2023-02-13
Published online: 2023-02-28

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a malignancy that has a high incidence in all countries around the world. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are a vital component of the tumor microenvironment (TME), playing an important role in the development of CRC. CAFs can release multiple cytokines and exosomes, activating a variety of related signaling pathways and boosting the processes of the invasion, metastasis, metabolism, drug resistance, and immunosuppression in CRC. Thus, CAFs are a prognostic marker and therapeutic target for CRC. Understanding the role and mechanism of CAFs can provide new insights for the treatment of CRC.

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

Key Words: Cancer-associated fibroblasts; Colorectal cancer; Drug resistance; Prognostic markers; Therapeutic targets

Citation: Liang Q, Zhou XH. Role of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(4): 129-137
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/129.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.129

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在世界各国都是高发性疾病. 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的重要成分, 在CRC的发生发展过程中起了重要作用. CAFs通过分泌多种细胞因子及外泌体、激活多种相关信号通路促进CRC的侵袭、转移、代谢和耐药、免疫抑制等, 也可作为CRC的预后标志物及治疗靶点. 因此, 研究CAFs在CRC中所扮演的角色及具体的作用机制有重要意义, 以期为CRC的治疗提供新的方向. 本文就CAFs在CRC发生发展中的多种调控机制及治疗进行综述, 介绍CAFs在调节结直肠癌细胞的侵袭、转移、代谢和耐药、免疫抑制中的作用.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤相关成纤维细胞; 结直肠癌; 耐药; 预后标志物; 治疗靶点

核心提要: 肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤微环境的重要组成部分, 该细胞的激活与细胞增殖及肿瘤进展密切相关, 本文综述了肿瘤相关成纤维细胞对结直肠癌血管生成、侵袭和转移、代谢、耐药及放疗抵抗、免疫抑制的影响以及治疗的进展, 为结直肠癌的诊治提供新的思路.

文献来源: 梁俏, 周喜汉. 肿瘤相关成纤维细胞在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(4): 129-137
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/129.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.129

0 引言

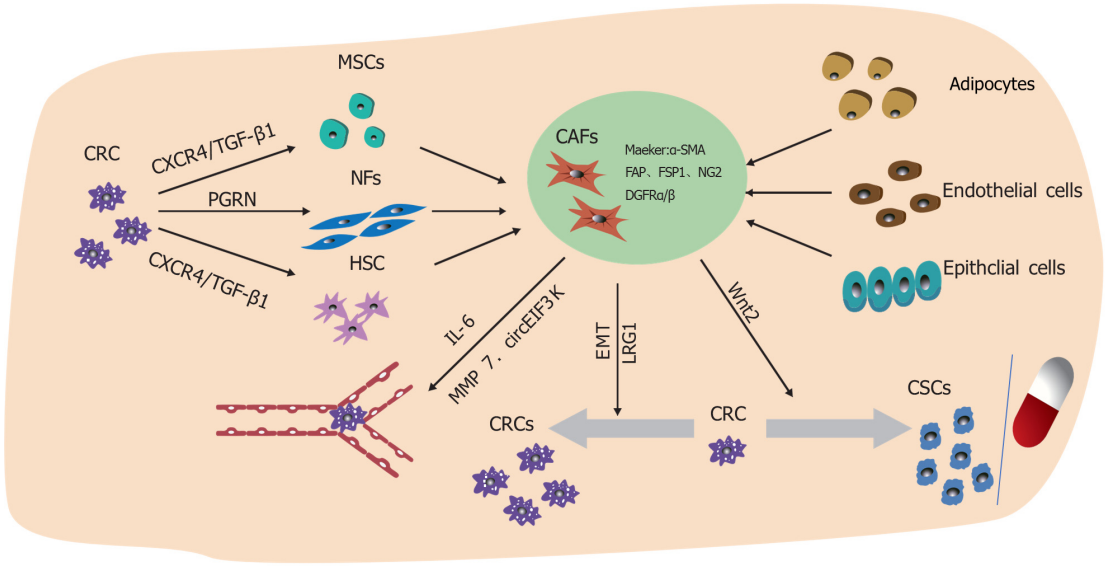
结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是发病率高及致死率高的癌症, 2020年数据显示, 全球CRC患者估计有190万例及约90万例CRC患者死亡[1]. 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤生存的细胞环境, 包括癌细胞、基质细胞、免疫细胞、细胞因子以及细胞外基质等[2]. 肿瘤相关成纤维细胞cancer-associated fibroblasts, CAFs)是在肿瘤中发生的成纤维细胞群体, 具有表型及功能异质性, 与肿瘤的发生、发展和转移有关[3,4]. 通过多种途径, 活化的CAFs可以促进肿瘤增殖、侵袭和转移, 血管生成, 以及通过细胞外基质重塑、化学耐药等促进肿瘤的发展[5,6]. 近年来CAFs对CRC的发生发展可能发挥的作用有了更深的研究. 本文从CRC激活CAFs, CAFs促进CRC血管生成、侵袭和转移、代谢、耐药及放疗抵抗、免疫抑制等方面综述CAFs在CRC中的作用.

1 CAFs的概述与结直肠癌中的CAFs

1.1 CAFs的概述 名称“CAFs”经常被用作一个总称来定义一个复杂的动态异质性间充质细胞群体. CAFs可由正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)或其他前体细胞的活化而来, 包括骨髓来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、上皮细胞、癌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、纤维细胞、胰腺和肝脏中的星状细胞, 乳腺中的肌上皮细胞和胃肠道的围隐肌成纤维细胞等[7]. CAFs可以通过增殖速度及表型来识别, 增殖速度快及以α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)为代表的标志物的表达是CAFs的突出特征. 与NFs相比, 成纤维活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、成纤维特异性细胞蛋白1(fibroblast-specific protein-1)、骨质肌群素、desmin、血小板衍生生长因子受体α或β(platelet derived growth factor receptor, PDGFRα/β)、神经元神经胶质抗原-2(neuroglia antigen 2, NG2)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、骨膜素、鬼臼素、tenascin-C或含盘状蛋白结构域的受体2和间充质细胞标志物vimentin在CAFs高表达, 也被认为是CAFs的标志物[7-9]. 然而, 这些标志物并不具有特异性, 其它正常细胞也表达[10]. CAFs通过分泌转化生长因子β1(transforming growth factor-beta 1, TGF-β1)、CXC趋化因子配体(C-X-C chemokine ligand, CXCL)-12、白细胞介素(interleukin, IL)-6、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等细胞因子及趋化因子积极与肿瘤沟通并促进肿瘤进展[11,12]. NFs可以通过TGF-β1和基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)以自分泌方式刺激, 从而分化成CAFs[13]. 在多种类型的癌症中, 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞转化为CAFs的主要机制. 研究发现肾成纤维细胞来自上皮细胞通过局部EMT转变为富含成FSP1阳性成纤维细胞[14]. 此外, 众所周知的胰腺星状细胞是胰腺中的常驻成纤维细胞, 可以从大鼠胰腺中分离出来并在体外培养, 在与肿瘤相互作用时, 这些细胞失去维生素A表达, 随后通过激活有丝分裂原活化蛋白激酶(mitotic activation protein kinase, MAPK)途径呈现分泌表型, 从而促进肿瘤存活[15]. 大量研究表明[16], 癌细胞分泌的可溶性因子重新编程脂肪细胞以分泌生长因子, 细胞因子和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑蛋白, 将这些细胞转化为CAFs. 但CAFs转化的分子机制尚不完全清楚. 见图1.

1.2 结直肠癌中的CAFs 越来越清楚的是, 由于存在不同功能状态的CAF亚群, 从而引发了CAF异质性的问题. 证据表明, CAF的异质性包括不同的器官、组织、来源、功能、分泌类型等[17]. Li等[18]使用单细胞转录组学测序(scRNA-seq)确定了结直肠癌肿瘤中的两种CAFs亚群: 表达金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2的CAFs-A和表达α-SMA的CAFs-B, CAFs-A是NFs和CAFs-B的中间状态或是独立的亚型, 其两者在生物学功能方面的研究尚不清楚. 另外, 由早期癌症外泌体(SW480-Exos)激活的成纤维细胞具有高度的促增殖和促血管生成, 并且显示出促血管生成和促增殖蛋白的表达升高. 相比之下, 由晚期癌症外泌体(SW620-Exos)激活的成纤维细胞通过上调膜突起的促侵入性调节因子和基质重塑蛋白, 显示出通过细胞外基质侵入的惊人能力[19].

研究发现, 结肠NFs与结肠CAFs形态结构上存在差异, 结肠NFs形态呈大小一致、规则, 排列规整, 无重叠生长的多胞突的扁平星状, 而结肠CAFs形态则为大小不一、重叠生长、生长密集、排列无规则的少胞突的纺



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.129 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　CAF的起源、特征及在CRC中的作用. 许多类型的细胞能够分化成CAF, 包括骨髓来源的细胞, 肝星状细胞, 内皮细胞, 纤维细胞和上皮细胞. CRC通过细胞因子介导CAFs的分化, 并且某些标志物(包括α平滑肌肌动蛋白, FAP和PDGF受体α/β)已被用于区分CAF与其他类型的成纤维细胞. CAFs并分泌各种功能分子, 如TGF-β1、CXCL12、IL-6、HGF、circEIF3K、Wnt2导致CRC发生、介导血管生成、促进CRC细胞增殖和转移. CAFs: 癌症相关的成纤维细胞; CRC: 结直肠癌; MSCs: 骨髓来源的间充质干细胞; NFs: 正常成纤维细胞; HSC: 肝星状细胞; Adipocytes:脂肪细胞; Endothelial cells: 内皮细胞; Epithelial cells: 上皮细胞; CSCs:结直肠肿瘤干细胞;CXCR4: C-X-C基序趋化因子配体4; TGF-β1: 转化生长因子β1; PGRN: 原粒蛋白: α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白; FAP: 成纤维活化蛋白; FSP1: 成纤维特异性细胞蛋白1; DGFRα/β: 血小板衍生生长因子受体α或β; NG2: 神经元神经胶质抗原-2; CXCL12: CXC趋化因子配体-12; IL-6: 白细胞介素-6; MMP7: 金属蛋白酶; HGF: 肝细胞生长因子; EMT: 上皮-间充质转变; LRG1: 富含亮氨酸的α-2-糖蛋白1.

锤形或长梭形[20]. 从CRC患者的结肠组织中分离出CAF和正常的成纤维细胞并对其进行了表征, 发现CAFs显示分解素和金属蛋白酶(A disintegrin and metalloproteinase, ADAMs)物种的表达增加, 如ADAM9、ADAM10、ADAM12、ADAM17等, 并且在细胞外基质表达进一步增加[21]. 从结直肠癌患者中成功分离出CAFs、癌周成纤维细胞(pericarcinoma fibroblasts, PFs)和NFs, 发现与PFs和NFs相比, CAFs显示α-SMA、PFA的表达增高[22]. 对结肠NFs和结肠CAFs的公开转录数据进行整合分析, 发现结肠粘膜下NFs中相对于非胃肠道成纤维细胞表达更高的基因在结肠CAFs中低于NFs[23,24].

2 CAFs在结直肠癌中的作用

2.1 结直肠癌细胞通过多种途径激活CAFs　CRC细胞可通过多种途径激活其他细胞活化为CAFs. 例如, CRC细胞可以通过分泌外泌体使成纤维细胞的α-SMA表达及基质重构能力增强, 激活成为CAFs[19,25]. CRC细胞来源的原粒蛋白(progranulin, PGRN)可能会使NFs活化成CAF, 部分通过肿瘤坏死因子受体2(tumor necrosis factor receptor-2, TNFR-2)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)又称AKT和细胞外信号调控激酶(endocytosis pathways, extracellular signal-regulated kinases, ERK)信号通路诱导Ki67、FAP和α-SMA分子的表达, 最终导致CAFs的增殖[26]. 通过对CRC间质中CAFs与MSCs的分泌组差异分析显示, 两个样本中检测到52.5%的相同蛋白质, 推测部分CAFs是由MSCs衍化而来的, CRC细胞还可能是通过分泌C-X-C基序趋化因子配体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)、TGF-β1介导MSCs自分化为CAFs[27,28]. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)和CRC细胞相互作用, 通过CRC细胞中的CXCR4/TGF-β1轴使HSC中α-SMA表达增加, 从而使HSC分化为CAFs[29].

2.2 CAFs促进结直肠癌新生血管　CAFs分泌的FGF-1/-3激活成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR4), 进而通过Mek/Erk的激活和MMP7表达的调节促进癌细胞生长和血管生成[22]. FAP-α可能通过Akt和ERK信号通路有效促进CRC中的血管生成[30]. WNT在胎盘血管形成中作为促血管生成因子, 其在CAFs中选择性表达升高, 有研究表明, 来自基质CRC-CAFs的Wnt2通过增加EC迁移和侵袭及促进CAFs分泌促血管生成因子IL-6、中粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和胎盘生长因子(placental growth factor, PGF)来增强血管生成[31]. 程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)在许多肿瘤中过表达, 在CRC中, CAFs在缺氧条件下分泌的外泌体circEIF3K被证明通过调节miR-214/PD-L1轴导致癌细胞增殖、侵袭和血管形成[32]. CAFs还可以通

过miR-135b-5p下调叉头盒蛋白O1(forkhead box protein O1, FOXO1)抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)促进CRC细胞生长和血管生成[33,34].

2.3 CAFs促进结直肠癌的侵袭与转移 侵袭及转移是导致癌症相关死亡的重要原因. 由Lenos等[35]人进行的小鼠异种移植物中结直肠肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的谱系追踪进一步强调了CAFs在将干细胞功能传达给肿瘤侵袭边缘的邻近细胞, 其分泌因子OPN可使CRC细胞重新编程为具有转移潜力的CSCs. 细胞外信号调节激酶5(extracellular signal-regulated kinase 5, ERK5)是MAPKs家族成员中独特的激酶, CAFs通过激活结直肠癌中的ERK5/PD-L1信号轴来促进细胞生长[36]. IL-6通过结合IL-6R并激活Janus激酶(janus kinase, JAK)和下游途径调节消化系统癌症中CAFs的多种促恶性功能, CAFs衍生的IL-6支持癌细胞中的EMT和STAT信号传导上调富含亮氨酸的α-2-糖蛋白1(leucine rich alpha-2-glycoprotein 1, LRG1)促进CRC的转移[37]. Todaro等人[38]研究发现CAFs分泌的生长因子OPN、HGF和SDF1激活Wnt/β-连环蛋白途径使CRC细胞获得CD44v6表型以及CSC表型, 随后发现表达CD44v6的CRC干细胞迁徙和侵袭能力增强. 通过对临床标本和原位肝转移模型的观察发现, CAFs通过HGF/MET/AKT信号通路上调伴有分化簇44(cluster of differentiation 44, CD44)增加了癌细胞对内皮细胞的黏附及肝转移中癌细胞的迁移[39]. CAFs外泌体miR-92a-3p靶向CRC细胞中的FBXW7和MOAP1抑制线粒体细胞凋亡, 促进迁移、侵袭[40]. LINC00659作为一种新型癌基因在CRC中显著表达, 来自CAFs的外泌体可以将LINC00659转移到CRC细胞, 上调LINC00659直接与miR-342-3P相互作用, 并增加CRC细胞中膜联蛋白A2(annexin A2, ANXA2)的表达, 后者促进CRC中细胞的侵袭、转移[41]. 另外, 来自CAFs的Wnt2蛋白、外泌体miR224-5p也可以诱导CRC细胞的增殖、侵袭和迁移[42,43].

2.4 CAFs相关结直肠癌代谢偶联 代谢重编程是癌症的新兴标志之一. Warburg等人[44]报告说, 即使在存在足够氧气的情况下, 肿瘤细胞与正常组织相比, 肿瘤细胞的葡萄糖代谢也显着增强, 这一过程称为“Warburg效应”, 是癌症的主要和代谢特征, 与癌细胞的代谢重编程有关. CAFs通过自我代谢重编程促进肿瘤生长: CAFs在肿瘤微环境中的糖酵解增加, CAFs产生的乳酸盐被肿瘤吸收和利用; CAFs通过三羧酸循环合成氨基酸, 氨基酸被肿瘤用于生物合成; 在CAFs中, 脂质代谢被重新编程, LPC被分泌到微环境中以促进肿瘤生长[45]. 例如: Sun等[46]报道, 缺氧诱导的氧化性共济失调-毛细血管扩张突变蛋白激酶(ataxia-telangiectasia mutated protein kinase, ATM)通过在S490位置磷酸化葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)并增加丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)的表达来促进乳腺癌相关成纤维细胞中的糖酵解活性, 缺氧CAF衍生的乳酸盐提供CAF和乳腺癌细胞之间的代谢偶联, 通过激活TGF-β1/p38 MAPK/MMP2/9信号传导轴并促进癌细胞中的线粒体活性来促进乳腺癌细胞的侵袭. 人体皮肤鳞癌细胞和CAFs之间存在氨基酸代谢串扰, 天冬氨酸和谷氨酸通过天冬氨酸/谷氨酸转运蛋白在皮肤鳞癌细胞和CAF之间交换, 谷氨酸通过三羧酸循环产生天冬氨酸, 随后被CAF用于生物合成和维持细胞增殖, 或者谷氨酸在CAFs中形成谷胱甘肽以平衡细胞的氧化还原状态并促进ECM重塑[47].

CAFs-癌细胞代谢网络可能促进肿瘤生长, 基于使用代谢抑制剂的代谢治疗在治疗CRC方面取得一定进展[48]. CAFs通过刺激糖酵解、磷酸戊糖途径、谷氨酰胺溶解以及抑制三羧酸循环, 使CRC能够加速糖酵解及乳酸的生成加剧Warburg效应[49]. CRC中的CAFs诱导氧化应激, 经过糖酵解酶的增加、自噬等代谢改变, 为癌细胞增殖提供丙酮酸、乳酸及防止氧化损伤的保护促进CRC的存活[50]. Gong等[51]发现来自CRC组织的CAFs经历脂质组学重编程, 比NF排泄更多的脂肪酰基和磷脂, 通过使用CD36抑制剂在体内、体外证明CAFs分泌的脂肪酸被CRC吸收用于合成其他脂质促进CRC的迁移. CRC分泌的外泌体HSPC111改变CAFs的脂质代谢, 上调了乙酰辅酶A使CXCL5的表达增多, 促进CRC的肝转移[52]. CAFs还可通过上调肉碱棕榈酰转移酶IA(carnitine palmitoyl transferase IA, CPT1A)增强脂肪酸分解代谢以及上调磷脂酰胆碱中的不饱和酰基链来增加细胞膜流动性促进CRC细胞的迁徙和腹膜内传播[53,54].

2.5 CAFs相关结直肠癌耐药及放疗抵抗 耐药及放疗抵抗是CRC治疗失败的重要原因. 耐药性是癌细胞及肿瘤微环境共同作用的结果, CAFs通过为癌细胞提供保护性生态位从而抵抗抗癌药物[55,56].

2.5.1 CAFS通过促进癌症干细胞质介导耐药性: CSC被认为是造成CRC治疗耐药的重要原因. 研究发现[57,58], Wnt信号传导对于在癌症进展期建立耐药性至关重要, CAFs分泌的Wnt刺激已分化的CRC细胞恢复CSC特征, CSCs对化疗具有固有抵抗力, 同时外泌体Wnts导致CSCs产生更多耐药性. H19在结肠炎相关癌症小鼠肿瘤组织中与在正常结肠组织中表达相比高度表达, CAFs通过转移外泌体H19充当miR-141的竞争性内源性RNA海绵来激活β-连环蛋白途径, 而miR-141抑制CRC细胞的干细胞, 从而促进CRC的干性和化学抗性[59].

2.5.2 CAF分泌因子介导的耐药性: 源自CAFs的结直肠

癌相关lncRNA(CCAL)通过与mRNA稳定蛋白HuR相互作用上调β-连环蛋白的表达, 后者促进CRC的奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)耐药性[60]. 成纤维细胞是IL-6的重要来源, 有数据表明[61], IL-6/JAK2信号传导介导的BECN1磷酸化有助于CRC的化疗耐药性. 李明等[62]发现CAFs可能通过上调LoVo细胞环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)合成及诱导EMT导致癌细胞对L-OHP的敏感性降低. CAFs分泌的外泌体miR-92a-3p通过直接抑制FBXW7和MOAP1来激活Wnt/β-catenin途径并抑制线粒体凋亡, 有助于CRC细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)/L-OHP抗性[40]. 伊立替康(irinotecan, CTP-11)是喜树碱的半合成类似物, CPT-11被用作晚期或复发性结直肠癌的一线和二线化疗, 有研究证明了CAFs衍生的HGF通过c-MET信号传导, 促进CRC细胞对CPT-11耐药性[63]. CAFs通过富含亮氨酸重复的G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5, LGR5), β-连环蛋白和雷帕霉素(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导的表达增加使DLD1和HCT116细胞明显更具肿瘤性, 导致5-FU耐药性和肿瘤球形成能力增强[64]. CAF来源的外泌体miR-24-3p通过下调尾部相关同源盒2(caudal-related homeobox 2, Cdx2)/肝素(hephaestin, HEPH)轴加速了CRC细胞对甲氨蝶呤的抵抗力[65]. 也有学者证明了CAFs衍生的外泌体通过METTL3/miR-181d-5p轴抑制CRC对5-FU敏感性[66].

2.5.3 CAF分泌因子介导的放疗抵抗: CAFs的外泌体通过激活TGF-β信号通路促进CRC细胞的干性, 从而增加了抗辐射性[67]. CAFs还可通过外泌体miR-93-5p促进细胞增殖和集落形成及通过下调FOXA1表达抑制CRC凋亡促进其放疗抵抗[68]. 研究发现CAFs分泌的miR-31的抑制上调了结直肠CAFs中的自噬, 促进了CRC细胞的增殖、侵袭和转移, 此外还增加了CRC细胞的放射敏感性[69].

综上, CAFs可通过多种途径导致耐药及放疗抵抗.

2.6 CAFs与结直肠癌的预后 多数研究表明CAFs浸润提示预后较差. 通过对375名CRC患者的组织芯片定量了CAFs中STAT3(pSTAT3)的磷酸化表达, 显示基质pSTAT3表达增加与CRC生存率呈负相关[70]. 也有学者通过免疫组织化学评估了CRC揭示了CAFs高表达CD70的CRC的生存率更差[71]. FAP是一个独立的阴性预后因素, PAF高表达的CRC患者的预后较差[72]. Wnt5a是CAF中CRC进展的调节因子, CAF中的Wnt5a状态与肿瘤大小、浸润深度、淋巴和血管浸润、淋巴结转移和复发显著相关[73]. Du等[74]发现在CRC患者中vimentin表达预测的总生存率和无病生存率较差, 上调的vimentin可能意味着预后不良. Zhu等人[75]通过CRC标本的CAFs和邻近的NFs进行免疫组化显示, C-型凝集素域家族3成员B(C-type lectin domain family 3 member B, CLEC3B)表达与CRC的血清浸润有关, CLEC3B和α-SMA共表达的患者比仅表达CLEC3B或α-SMA的患者具有更差的生存结局. 有研究证明, ADAM12与CRC患者生存期相关, ADAM12低表达者中位生存期为25.3 mo, 而ADAM12高表达的CRC患者中位生存期仅为17.1 mo[76]. 进一步研究CAFs相关分泌物、蛋白等在临床上的应用是今后研究的方向.

2.7 CAFs促进结直肠癌免疫抑制及作为治疗的潜在靶点 CAFs通过上调趋化因子CC基序配体2[Chemokine(C-C motif)ligand 2, CCL2]分泌来招募骨髓细胞, 促进CRC免疫微环境中的免疫抑制[77]. Zhang等[78]发现CRC中的CAFs产生IL-8吸引单核细胞并产生IL-6促进血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)在CRC中表达并增强单核细胞黏附, 同时促进巨噬细胞M2极化, 与CAFs协同抑制自然杀伤细胞的功能. CRC中CAF表达的黑色素瘤细胞黏附分子与IL-1受体相互作用, 增强κB-IL34/CCL8信号传导, 导致肿瘤相关巨噬细胞趋化性[79]. 另外, CAFs衍生的CXCL5通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT信号传导促进小鼠肿瘤细胞中PD-L1表达, 保护了免疫抑制微环境[80].

以CAFs为靶点的疗法目前是一个深入研究的领域. 在Fourniols等人[81]的一项研究中, 紫杉醇(paclitaxel, PTC)和吖啶黄素(acriflavine, ACF)作为CAF发展潜在抑制剂的疗效被测试, 使用PTX和ACF的脂质纳米胶囊(lipid nanocapsules, LNC)制剂证明了LNC-ACF对CAF的抑制和LNC-PTX对CRC的抑制. CAFs衍生的外泌体circSLC7A6可作为CRC细胞增殖和侵袭的启动子, Gu等人[82]发现苦参碱通过阻断circSLC7A6外泌体的分泌, 从而抑制CRC的增殖. 研究证明α5整合素亚基只要位于结直肠肿瘤成纤维细胞中, α5整合素亚基消耗显著抑制了异种移植裸鼠中CAF诱导的肿瘤生长, 并抑制了CAF在体外诱导的癌细胞迁移和侵袭, 表明CAF表达的α5整合素亚基可能作为结直肠腺癌的预后治疗靶点[83].

然而, 许多针对CAF或相关基质成分的治疗策略未能显著改善临床结果, 识别和精确表征不同CAF人群的肿瘤促进和肿瘤抑制功能可能为开发新的诊断和治疗方法提供机会[84].

3 结论

作为肿瘤免疫微环境的重要组成部分, CAFs对于CRC的调节作用已被广泛认可, 但其具体作用机制尚未完全阐

明. 虽然多数研究指出CAFs与CRC预后不佳相关, 但也有相关研究指出CAFs具有肿瘤抑制作用. 通过对文献的梳理发现,CRC与CAFs相互作用调控CRC细胞的增殖、侵袭与转移、代谢、耐药; CAFs有望成为CRC治疗的靶点, 但目前针CAFs靶点的治疗药物仍需进行更深入的研究. 总的来说, 我们仍需要继续研究获得更精细的CAFs分型及功能性质, 进一步揭示CAFs在CRC的作用机制及预后的预测价值, 明确靶向CAFs治疗的适应证和潜在获益人群, 从而成为临床治疗靶点, 以期改善CRC患者的生活质量.

4 参考文献

1 Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* 2021; 14: 101174 [PMID: 34243011 DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101174]
2 Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Lett* 2017; 387: 61-68 [PMID: 26845449 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.043]
3 Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 582-598 [PMID: 27550820 DOI: 10.1038/nrc.2016.73]
4 Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, Fearon D, Greten FR, Hingorani SR, Hunter T, Hynes RO, Jain RK, Janowitz T, Jorgensen C, Kimmelman AC, Kolonin MG, Maki RG, Powers RS, Puré E, Ramirez DC, Scherz-Shouval R, Sherman MH, Stewart S, Tlsty TD, Tuveson DA, Watt FM, Weaver V, Weeraratna AT, Werb Z. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 174-186 [PMID: 31980749 DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1]
5 Mao X, Xu J, Wang W, Liang C, Hua J, Liu J, Zhang B, Meng Q, Yu X, Shi S. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Mol Cancer* 2021; 20: 131 [PMID: 34635121 DOI: 10.1186/s12943-021-01428-1]
6 An Y, Liu F, Chen Y, Yang Q. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in cancer. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 13-24 [PMID: 31642585 DOI: 10.1111/jcmm.14745]
7 Santi A, Kugeratski FG, Zanivan S. Cancer Associated Fibroblasts: The Architects of Stroma Remodeling. *Proteomics* 2018; 18: e1700167 [PMID: 29280568 DOI: 10.1002/pmic.201700167]
8 Ziani L, Chouaib S, Thiery J. Alteration of the Antitumor Immune Response by Cancer-Associated Fibroblasts. *Front Immunol* 2018; 9: 414 [PMID: 29545811 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00414]
9 Biffi G, Tuveson DA. Diversity and Biology of Cancer-Associated Fibroblasts. *Physiol Rev* 2021; 101: 147-176 [PMID: 32466724 DOI: 10.1152/physrev.00048.2019]
10 Peltanova B, Raudenska M, Masarik M. Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Mol Cancer* 2019; 18: 63 [PMID: 30927923 DOI: 10.1186/s12943-019-0983-5]
11 Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, Takahashi H, Sato M, Takeyama H. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *Br J Cancer* 2014; 110: 469-478 [PMID: 24346288 DOI: 10.1038/bjc.2013.748]
12 Ding X, Ji J, Jiang J, Cai Q, Wang C, Shi M, Yu Y, Zhu Z, Zhang J. HGF-mediated crosstalk between cancer-associated fibroblasts and MET-unamplified gastric cancer cells activates coordinated tumorigenesis and metastasis. *Cell Death Dis* 2018; 9: 867 [PMID: 30158543 DOI: 10.1038/s41419-018-0922-1]
13 Mezawa Y, Daigo Y, Takano A, Miyagi Y, Yokose T, Yamashita T, Morimoto C, Hino O, Orimo A. CD26 expression is attenuated by TGF-β and SDF-1 autocrine signaling on stromal myofibroblasts in human breast cancers. *Cancer Med* 2019; 8: 3936-3948 [PMID: 31140748 DOI: 10.1002/cam4.2249]
14 Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110: 341-350 [PMID: 12163453 DOI: 10.1172/JCI15518]
15 Ferdek PE, Jakubowska MA. Biology of pancreatic stellate cells-more than just pancreatic cancer. *Pflugers Arch* 2017; 469: 1039-1050 [PMID: 28382480 DOI: 10.1007/s00424-017-1968-0]
16 Strong AL, Pei DT, Hurst CG, Gimble JM, Burow ME, Bunnell BA. Obesity Enhances the Conversion of Adipose-Derived Stromal/Stem Cells into Carcinoma-Associated Fibroblast Leading to Cancer Cell Proliferation and Progression to an Invasive Phenotype. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 9216502 [PMID: 29527228 DOI: 10.1155/2017/9216502]
17 LeBleu VS, Neilson EG. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts. *FASEB J* 2020; 34: 3519-3536 [PMID: 32037627 DOI: 10.1096/fj.201903188R]
18 Li H, Courtois ET, Sengupta D, Tan Y, Chen KH, Goh JJL, Kong SL, Chua C, Hon LK, Tan WS, Wong M, Choi PJ, Wee LJK, Hillmer AM, Tan IB, Robson P, Prabhakar S. Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors. *Nat Genet* 2017; 49: 708-718 [PMID: 28319088 DOI: 10.1038/ng.3818]
19 Rai A, Greening DW, Chen M, Xu R, Ji H, Simpson RJ. Exosomes Derived from Human Primary and Metastatic Colorectal Cancer Cells Contribute to Functional Heterogeneity of Activated Fibroblasts by Reprogramming Their Proteome. *Proteomics* 2019; 19: e1800148 [PMID: 30582284 DOI: 10.1002/pmic.201800148]
20 王甜甜, 陆建波, 普苹. 癌相关成纤维细胞对结肠癌细胞增殖侵袭能力的影响. 临床与实验病理学杂志 2013; 5
21 Mochizuki S, Ao T, Sugiura T, Yonemura K, Shiraishi T, Kajiwara Y, Okamoto K, Shinto E, Okada Y, Ueno H. Expression and Function of a Disintegrin and Metalloproteinases in Cancer-Associated Fibroblasts of Colorectal Cancer. *Digestion* 2020; 101: 18-24 [PMID: 31722362 DOI: 10.1159/000504087]
22 Bai YP, Shang K, Chen H, Ding F, Wang Z, Liang C, Xu Y, Sun MH, Li YY. FGF-1/-3/FGFR4 signaling in cancer-associated fibroblasts promotes tumor progression in colon cancer through Erk and MMP-7. *Cancer Sci* 2015; 106: 1278-1287 [PMID: 26183471 DOI: 10.1111/cas.12745]
23 Higuchi Y, Kojima M, Ishii G, Aoyagi K, Sasaki H, Ochiai A. Gastrointestinal Fibroblasts Have Specialized, Diverse Transcriptional Phenotypes: A Comprehensive Gene Expression Analysis of Human Fibroblasts. *PLoS One* 2015; 10: e0129241 [PMID: 26046848 DOI: 10.1371/journal.pone.0129241]
24 Ferrer-Mayorga G, Gómez-López G, Barbáchano A, Fernández-Barral A, Peña C, Pisano DG, Cantero R, Rojo F, Muñoz A, Larriba MJ. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer. *Gut* 2017; 66: 1449-1462 [PMID: 27053631 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310977]
25 Rai A, Greening DW, Xu R, Suwakulsiri W, Simpson RJ. Exosomes Derived from the Human Primary Colorectal Cancer Cell Line SW480 Orchestrate Fibroblast-Led Cancer Invasion. *Proteomics* 2020; 20: e2000016 [PMID: 32438511 DOI: 10.1002/pmic.202000016]
26 Wang L, Yang D, Tian J, Gao A, Shen Y, Ren X, Li X, Jiang G, Dong T. Tumor necrosis factor receptor 2/AKT and ERK signaling pathways contribute to the switch from fibroblasts to CAFs by progranulin in microenvironment of colorectal cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 26323-26333 [PMID: 28412748 DOI: 10.18632/oncotarget.15461]

27 Tan HX, Xiao ZG, Huang T, Fang ZX, Liu Y, Huang ZC. CXCR4/TGF-β1 mediated self-differentiation of human mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts and promoted colorectal carcinoma development. *Cancer Biol Ther* 2020; 21: 248-257 [PMID: 31818187 DOI: 10.1080/15384047.2019.1685156]

28 Harper J, Sainson RC. Regulation of the anti-tumour immune response by cancer-associated fibroblasts. *Semin Cancer Biol* 2014; 25: 69-77 [PMID: 24406209 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.12.005]

29 Tan HX, Gong WZ, Zhou K, Xiao ZG, Hou FT, Huang T, Zhang L, Dong HY, Zhang WL, Liu Y, Huang ZC. CXCR4/TGF-β1 mediated hepatic stellate cells differentiation into carcinoma-associated fibroblasts and promoted liver metastasis of colon cancer. *Cancer Biol Ther* 2020; 21: 258-268 [PMID: 31825725 DOI: 10.1080/15384047.2019.1685157]

30 Cao F, Wang S, Wang H, Tang W. Fibroblast activation protein-α in tumor cells promotes colorectal cancer angiogenesis via the Akt and ERK signaling pathways. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2593-2599 [PMID: 29207091 DOI: 10.3892/mmr.2017.8155]

31 Unterleuthner D, Neuhold P, Schwarz K, Janker L, Neuditschko B, Nivarthi H, Crncec I, Kramer N, Unger C, Hengstschläger M, Eferl R, Moriggl R, Sommergruber W, Gerner C, Dolznig H. Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer. *Angiogenesis* 2020; 23: 159-177 [PMID: 31667643 DOI: 10.1007/s10456-019-09688-8]

32 Yang K, Zhang J, Bao C. Exosomal circEIF3K from cancer-associated fibroblast promotes colorectal cancer (CRC) progression via miR-214/PD-L1 axis. *BMC Cancer* 2021; 21: 933 [PMID: 34412616 DOI: 10.1186/s12885-021-08669-9]

33 Dai X, Xie Y, Dong M. Cancer-associated fibroblasts derived extracellular vesicles promote angiogenesis of colorectal adenocarcinoma cells through miR-135b-5p/FOXO1 axis. *Cancer Biol Ther* 2022; 23: 76-88 [PMID: 35100092 DOI: 10.1080/15384047.2021.2017222]

34 Yin H, Yu S, Xie Y, Dai X, Dong M, Sheng C, Hu J. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomes upregulate microRNA-135b-5p to promote colorectal cancer cell growth and angiogenesis by inhibiting thioredoxin-interacting protein. *Cell Signal* 2021; 84: 110029 [PMID: 33932496 DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110029]

35 Lenos KJ, Miedema DM, Lodestijn SC, Nijman LE, van den Bosch T, Romero Ros X, Lourenço FC, Lecca MC, van der Heijden M, van Neerven SM, van Oort A, Leveille N, Adam RS, de Sousa E Melo F, Otten J, Veerman P, Hypolite G, Koens L, Lyons SK, Stassi G, Winton DJ, Medema JP, Morrissey E, Bijlsma MF, Vermeulen L. Stem cell functionality is microenvironmentally defined during tumour expansion and therapy response in colon cancer. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 1193-1202 [PMID: 30177776 DOI: 10.1038/s41556-018-0179-z]

36 Zhang M, Shi R, Guo Z, He J. Cancer-associated fibroblasts promote cell growth by activating ERK5/PD-L1 signaling axis in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 152884 [PMID: 32199628 DOI: 10.1016/j.prp.2020.152884]

37 Zhong B, Cheng B, Huang X, Xiao Q, Niu Z, Chen YF, Yu Q, Wang W, Wu XJ. Colorectal cancer-associated fibroblasts promote metastasis by up-regulating LRG1 through stromal IL-6/STAT3 signaling. *Cell Death Dis* 2021; 13: 16 [PMID: 34930899 DOI: 10.1038/s41419-021-04461-6]

38 Todaro M, Gaggianesi M, Catalano V, Benfante A, Iovino F, Biffoni M, Apuzzo T, Sperduti I, Volpe S, Cocorullo G, Gulotta G, Dieli F, De Maria R, Stassi G. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 342-356 [PMID: 24607406 DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.01.009]

39 Zhang R, Qi F, Shao S, Li G, Feng Y. Human colorectal cancer-derived carcinoma associated fibroblasts promote CD44-mediated adhesion of colorectal cancer cells to endothelial cells by secretion of HGF. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 192 [PMID: 31367190 DOI: 10.1186/s12935-019-0914-y]

40 Hu JL, Wang W, Lan XL, Zeng ZC, Liang YS, Yan YR, Song FY, Wang FF, Zhu XH, Liao WJ, Liao WT, Ding YQ, Liang L. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 91 [PMID: 31064356 DOI: 10.1186/s12943-019-1019-x]

41 Zhou L, Li J, Tang Y, Yang M. Exosomal LncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis. *J Transl Med* 2021; 19: 8 [PMID: 33407563 DOI: 10.1186/s12967-020-02648-7]

42 Aizawa T, Karasawa H, Funayama R, Shirota M, Suzuki T, Maeda S, Suzuki H, Yamamura A, Naitoh T, Nakayama K, Unno M. Cancer-associated fibroblasts secrete Wnt2 to promote cancer progression in colorectal cancer. *Cancer Med* 2019; 8: 6370-6382 [PMID: 31468733 DOI: 10.1002/cam4.2523]

43 Zheng Y, Zeng J, Lin D, Xia H, Wang X, Chen L, Chen H, Huang L, Zeng C. Extracellular vesicles derived from cancer-associated fibroblast carries miR-224-5p targeting SLC4A4 to promote the proliferation, invasion and migration of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2021; 42: 1143-1153 [PMID: 34170291 DOI: 10.1093/carcin/bgab055]

44 Warburg O, Wind F, Negelein E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol* 1927; 8: 519-530 [PMID: 19872213 DOI: 10.1085/jgp.8.6.519]

45 Li Z, Sun C, Qin Z. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts and its effect on cancer cell reprogramming. *Theranostics* 2021; 11: 8322-8336 [PMID: 34373744 DOI: 10.7150/thno.62378]

46 Sun K, Tang S, Hou Y, Xi L, Chen Y, Yin J, Peng M, Zhao M, Cui X, Liu M. Oxidized ATM-mediated glycolysis enhancement in breast cancer-associated fibroblasts contributes to tumor invasion through lactate as metabolic coupling. *EBioMedicine* 2019; 41: 370-383 [PMID: 30799198 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.025]

47 Bertero T, Oldham WM, Grasset EM, Bourget I, Boulter E, Pisano S, Hofman P, Bellvert F, Meneguzzi G, Bulavin DV, Estrach S, Feral CC, Chan SY, Bozec A, Gaggioli C. Tumor-Stroma Mechanics Coordinate Amino Acid Availability to Sustain Tumor Growth and Malignancy. *Cell Metab* 2019; 29: 124-140.e10 [PMID: 30293773 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.09.012]

48 Nenkov M, Ma Y, Gaßler N, Chen Y. Metabolic Reprogramming of Colorectal Cancer Cells and the Microenvironment: Implication for Therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34200820 DOI: 10.3390/ijms22126262]

49 Wang J, Delfarah A, Gelbach PE, Fong E, Macklin P, Mumenthaler SM, Graham NA, Finley SD. Elucidating tumor-stromal metabolic crosstalk in colorectal cancer through integration of constraint-based models and LC-MS metabolomics. *Metab Eng* 2022; 69: 175-187 [PMID: 34838998 DOI: 10.1016/j.ymben.2021.11.006]

50 Zhou W, Xu G, Wang Y, Xu Z, Liu X, Xu X, Ren G, Tian K. Oxidative stress induced autophagy in cancer associated fibroblast enhances proliferation and metabolism of colorectal cancer cells. *Cell Cycle* 2017; 16: 73-81 [PMID: 27841696 DOI: 10.1080/15384101.2016.1252882]

51 Gong J, Lin Y, Zhang H, Liu C, Cheng Z, Yang X, Zhang J, Xiao Y, Sang N, Qian X, Wang L, Cen X, Du X, Zhao Y. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal cancer cells. *Cell Death Dis* 2020; 11: 267 [PMID: 32327627 DOI: 10.1038/s41419-020-2434-z]

52 Zhang C, Wang XY, Zhang P, He TC, Han JH, Zhang R, Lin J, Fan J, Lu L, Zhu WW, Jia HL, Zhang JB, Chen JH. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis* 2022; 13: 57 [PMID: 35027547 DOI: 10.1038/s41419-022-04506-4]

53 Peng S, Chen D, Cai J, Yuan Z, Huang B, Li Y, Wang H, Luo Q, Kuang Y, Liang W, Liu Z, Wang Q, Cui Y, Wang H, Liu X. Enhancing cancer-associated fibroblast fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment drives colon cancer peritoneal metastasis. *Mol Oncol* 2021; 15: 1391-1411 [PMID: 33528867 DOI: 10.1002/1878-0261.12917]

54 Peng S, Li Y, Huang M, Tang G, Xie Y, Chen D, Hu Y, Yu T, Cai J, Yuan Z, Wang H, Wang H, Luo Y, Liu X. Metabolomics reveals that CAF-derived lipids promote colorectal cancer peritoneal metastasis by enhancing membrane fluidity. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 1912-1932 [PMID: 35342344 DOI: 10.7150/ijbs.68484]

55 Jena BC, Das CK, Bharadwaj D, Mandal M. Cancer associated fibroblast mediated chemoresistance: A paradigm shift in understanding the mechanism of tumor progression. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1874: 188416 [PMID: 32822826 DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188416]

56 Bu L, Baba H, Yasuda T, Uchihara T, Ishimoto T. Functional diversity of cancer-associated fibroblasts in modulating drug resistance. *Cancer Sci* 2020; 111: 3468-3477 [PMID: 33044028 DOI: 10.1111/cas.14578]

57 Hu Y, Yan C, Mu L, Huang K, Li X, Tao D, Wu Y, Qin J. Fibroblast-Derived Exosomes Contribute to Chemoresistance through Priming Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0125625 [PMID: 25938772 DOI: 10.1371/journal.pone.0125625]

58 Hu YB, Yan C, Mu L, Mi YL, Zhao H, Hu H, Li XL, Tao DD, Wu YQ, Gong JP, Qin JC. Exosomal Wnt-induced dedifferentiation of colorectal cancer cells contributes to chemotherapy resistance. *Oncogene* 2019; 38: 1951-1965 [PMID: 30390075 DOI: 10.1038/s41388-018-0557-9]

59 Ren J, Ding L, Zhang D, Shi G, Xu Q, Shen S, Wang Y, Wang T, Hou Y. Carcinoma-associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19. *Theranostics* 2018; 8: 3932-3948 [PMID: 30083271 DOI: 10.7150/thno.25541]

60 Deng X, Ruan H, Zhang X, Xu X, Zhu Y, Peng H, Zhang X, Kong F, Guan M. Long noncoding RNA CCAL transferred from fibroblasts by exosomes promotes chemoresistance of colorectal cancer cells. *Int J Cancer* 2020; 146: 1700-1716 [PMID: 31381140 DOI: 10.1002/ijc.32608]

61 Hu F, Song D, Yan Y, Huang C, Shen C, Lan J, Chen Y, Liu A, Wu Q, Sun L, Xu F, Hu F, Chen L, Luo X, Feng Y, Huang S, Hu J, Wang G. IL-6 regulates autophagy and chemotherapy resistance by promoting BECN1 phosphorylation. *Nat Commun* 2021; 12: 3651 [PMID: 34131122 DOI: 10.1038/s41467-021-23923-1]

62 李明, 谭诗云. 肿瘤相关成纤维细胞对大肠癌LoVo细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响. 病学和肝病学杂志 2019; 28: 519-522

63 Woo JK, Kang JH, Kim B, Park BH, Shin KJ, Song SW, Kim JJ, Kim HM, Lee SJ, Oh SH. Humanized anti-hepatocyte growth factor (HGF) antibody suppresses innate irinotecan (CPT-11) resistance induced by fibroblast-derived HGF. *Oncotarget* 2015; 6: 24047-24060 [PMID: 26090722 DOI: 10.18632/oncotarget.4369]

64 Yadav VK, Huang YJ, George TA, Wei PL, Sumitra MR, Ho CL, Chang TH, Wu ATH, Huang HS. Preclinical Evaluation of the Novel Small-Molecule MSI-N1014 for Treating Drug-Resistant Colon Cancer via the LGR5/β-catenin/miR-142-3p Network and Reducing Cancer-Associated Fibroblast Transformation. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32560222 DOI: 10.3390/cancers12061590]

65 Zhang HW, Shi Y, Liu JB, Wang HM, Wang PY, Wu ZJ, Li L, Gu LP, Cao PS, Wang GR, Ma YS, Fu D. Cancer-associated fibroblast-derived exosomal microRNA-24-3p enhances colon cancer cell resistance to MTX by down-regulating CDX2/HEPH axis. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 3699-3713 [PMID: 33621425 DOI: 10.1111/jcmm.15765]

66 Pan S, Deng Y, Fu J, Zhang Y, Zhang Z, Qin X. N6-methyladenosine upregulates miR-181d-5p in exosomes derived from cancer-associated fibroblasts to inhibit 5-FU sensitivity by targeting NCALD in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2022; 60 [PMID: 35014676 DOI: 10.3892/ijo.2022.5304]

67 Liu L, Zhang Z, Zhou L, Hu L, Yin C, Qing D, Huang S, Cai X, Chen Y. Cancer associated fibroblasts-derived exosomes contribute to radioresistance through promoting colorectal cancer stem cells phenotype. *Exp Cell Res* 2020; 391: 111956 [PMID: 32169425 DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111956]]

68 Chen X, Liu J, Zhang Q, Liu B, Cheng Y, Zhang Y, Sun Y, Ge H, Liu Y. Exosome-mediated transfer of miR-93-5p from cancer-associated fibroblasts confer radioresistance in colorectal cancer cells by downregulating FOXA1 and upregulating TGFB3. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 65 [PMID: 32293494 DOI: 10.1186/s13046-019-1507-2]

69 Yang X, Xu X, Zhu J, Zhang S, Wu Y, Wu Y, Zhao K, Xing C, Cao J, Zhu H, Li M, Ye Z, Peng W. miR-31 affects colorectal cancer cells by inhibiting autophagy in cancer-associated fibroblasts. *Oncotarget* 2016; 7: 79617-79628 [PMID: 27793031 DOI: 10.18632/oncotarget.12873]

70 Heichler C, Scheibe K, Schmied A, Geppert CI, Schmid B, Wirtz S, Thoma OM, Kramer V, Waldner MJ, Büttner C, Farin HF, Pešić M, Knieling F, Merkel S, Grüneboom A, Gunzer M, Grützmann R, Rose-John S, Koralov SB, Kollias G, Vieth M, Hartmann A, Greten FR, Neurath MF, Neufert C. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis. *Gut* 2020; 69: 1269-1282 [PMID: 31685519 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319200]

71 Inoue S, Ito H, Tsunoda T, Murakami H, Ebi M, Ogasawara N, Kasugai K, Kasai K, Ikeda H, Inaguma S. CD70 expression in tumor-associated fibroblasts predicts worse survival in colorectal cancer patients. *Virchows Arch* 2019; 475: 425-434 [PMID: 30980190 DOI: 10.1007/s00428-019-02565-1]

72 Wikberg ML, Edin S, Lundberg IV, Van Guelpen B, Dahlin AM, Rutegård J, Stenling R, Oberg A, Palmqvist R. High intratumoral expression of fibroblast activation protein (FAP) in colon cancer is associated with poorer patient prognosis. *Tumour Biol* 2013; 34: 1013-1020 [PMID: 23328994 DOI: 10.1007/s13277-012-0638-2]

73 Hirashima T, Karasawa H, Aizawa T, Suzuki T, Yamamura A, Suzuki H, Kajiwara T, Musha H, Funayama R, Shirota M, Ohnuma S, Nakayama K, Unno M. Wnt5a in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer progression. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 568: 37-42 [PMID: 34175688 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.062]

74 Du L, Li J, Lei L, He H, Chen E, Dong J, Yang J. High Vimentin Expression Predicts a Poor Prognosis and Progression in Colorectal Cancer: A Study with Meta-Analysis and TCGA Database. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 6387810 [PMID: 29955607 DOI: 10.1155/2018/6387810]

75 Zhu HF, Zhang XH, Gu CS, Zhong Y, Long T, Ma YD, Hu ZY, Li ZG, Wang XY. Cancer-associated fibroblasts promote colorectal cancer progression by secreting CLEC3B. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 967-978 [PMID: 30894065 DOI: 10.1080/15384047.2019.1591122]

76 Ten Hoorn S, Waasdorp C, van Oijen MGH, Damhofer H, Trinh A, Zhao L, Smits LJH, Bootsma S, van Pelt GW, Mesker WE, Mol L, Goey KKH, Koopman M, Medema JP, Tuynman JB, Zlobec I, Punt CJA, Vermeulen L, Bijlsma MF. Serum-based measurements of stromal activation through ADAM12 associate with poor prognosis in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2022; 22: 394 [PMID: 35413826 DOI: 10.1186/s12885-022-09436-0]

77 Chen L, Qiu X, Wang X, He J. FAP positive fibroblasts induce immune checkpoint blockade resistance in colorectal cancer via promoting immunosuppression. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 487: 8-14 [PMID: 28302482 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.039]

78 Zhang R, Qi F, Zhao F, Li G, Shao S, Zhang X, Yuan L, Feng Y. Cancer-associated fibroblasts enhance tumor-associated macrophages enrichment and suppress NK cells function in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 273 [PMID: 30894509

DOI: 10.1038/s41419-019-1435-2]
79 Kobayashi H, Gieniec KA, Lannagan TRM, Wang T, Asai N, Mizutani Y, Iida T, Ando R, Thomas EM, Sakai A, Suzuki N, Ichinose M, Wright JA, Vrbanac L, Ng JQ, Goyne J, Radford G, Lawrence MJ, Sammour T, Hayakawa Y, Klebe S, Shin AE, Asfaha S, Bettington ML, Rieder F, Arpaia N, Danino T, Butler LM, Burt AD, Leedham SJ, Rustgi AK, Mukherjee S, Takahashi M, Wang TC, Enomoto A, Woods SL, Worthley DL. The Origin and Contribution of Cancer-Associated Fibroblasts in Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2022; 162: 890-906 [PMID: 34883119 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.037]
80 Li Z, Zhou J, Zhang J, Li S, Wang H, Du J. Cancer-associated fibroblasts promote PD-L1 expression in mice cancer cells via secreting CXCL5. *Int J Cancer* 2019; 145: 1946-1957 [PMID: 30873585 DOI: 10.1002/ijc.32278]
81 Fourniols T, Bastien E, Canevat A, Feron O, Préat V. Inhibition of colorectal cancer-associated fibroblasts by lipid nanocapsules loaded with acriflavine or paclitaxel. *Int J Pharm* 2020; 584: 119337 [PMID: 32371002 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119337]
82 Gu C, Lu H, Qian Z. Matrine reduces the secretion of exosomal circSLC7A6 from cancer-associated fibroblast to inhibit tumorigenesis of colorectal cancer by regulating CXCR5. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 527: 638-645 [PMID: 32423804 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.142]
83 Lu L, Xie R, Wei R, Cai C, Bi D, Yin D, Liu H, Zheng J, Zhang Y, Song F, Gao Y, Tan L, Wei Q, Qin H. Integrin α5 subunit is required for the tumor supportive role of fibroblasts in colorectal adenocarcinoma and serves as a potential stroma prognostic marker. *Mol Oncol* 2019; 13: 2697-2714 [PMID: 31600854 DOI: 10.1002/1878-0261.12583]
84 Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 792-804 [PMID: 34489603 DOI: 10.1038/s41571-021-00546-5]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年2月28日; 31(4): 138-142

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.138

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

文献综述 REVIEW

肠道菌群在结直肠癌中的研究进展

张 浩, 章 虹, 江 琴

张浩, 章虹, 江琴, 杭州市第一人民医院城北院区检验科 浙江省杭州市 310022

张浩, 检验技师, 主要从事肠道菌群与结直肠癌相关性的基础研究工作.

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2023KY998.

作者贡献分布: 本文综述由张浩和章虹完成; 江琴审校.

通讯作者: 张浩, 检验技师, 310022, 浙江省杭州市拱墅区沈半路469号, 杭州市第一人民医院城北院区检验科. zhanghao9477@163.com

收稿日期: 2022-11-24
修回日期: 2023-01-04
接受日期: 2023-01-17
在线出版日期: 2023-02-28

Progress in research of gut microbiota in colorectal cancer

Hao Zhang, Hong Zhang, Qin Jiang

Hao Zhang, Hong Zhang, Qin Jiang, Department of Laboratory Medicine, Chengbei District, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Supported by: Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission, No. 2023KY998.

Corresponding author: Hao Zhang, Inspection Technician, Department of Laboratory Medicine, Chengbei District, Hangzhou First People's Hospital, No. 469 Shenban Road, Gongshu District, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China. zhanghao9477@163.com

Received: 2022-11-24
Revised: 2023-01-04
Accepted: 2023-01-17
Published online: 2023-02-28

Abstract

The human gut microbiota is a large and complex microbial community that is linked to human health and disease. Intestinal homeostasis is dependent on the tight interplay between the host and gut microbiota. Moreover, the gut microbiota plays an important role in digestion and metabolism. In recent years, the gut microbiota is still the most studied topic, and numerous studies have shown that the gut microbiota is closely related to colorectal cancer. In this paper, we will review the relationship between the gut microbiota and colorectal cancer pathogenesis, prevention, and treatment, with an aim to provide some new ideas for the research of colorectal cancer.

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

Key Words: Gut microbiota; Colorectal cancer; Probiotics

Citation: Zhang H, Zhang H, Jiang Q. Progress in research of gut microbiota in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(4): 138-142
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/138.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.138

摘要

人体肠道菌群是一个复杂的系统, 由大量的微生物构成. 肠道菌群和人类健康与疾病密切相关, 且始终保持着动态平衡. 肠道菌群之间相互作用, 同时与机体共同维持消化, 吸收, 代谢等功能. 近年来, 肠道菌群始终是研究的一大热点, 有大量研究表明肠道菌群与结直肠癌的发生发展密切相关. 本文就肠道菌群与结直肠癌的关系, 发病机制及防治作用进行综述, 为结直肠癌的研究提供一些新思路.

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

关键词: 肠道菌群; 结直肠癌; 微生态制剂

核心提要: 结直肠癌是一种发病率极高的恶性肿瘤, 而肠道菌群在结直肠癌的发生发展中扮演着重要角色. 为深入了解肠道菌群在结直肠癌发病中的机制以及在防治结直肠癌中的价值. 本文就肠道菌群与结直肠癌的最新研究做一综述.

文献来源: 张浩, 章虹, 江琴. 肠道菌群在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(4): 138-142
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/138.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.138

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三高发癌症, 严重影响着人类健康, 约80%以上的CRC患者并没有家族史, 均属于散发病例[1]. 免疫细胞, 细胞因子和其他免疫调节因子在CRC发生发展中起重要作用, 表明CRC与结直肠炎症之间的关联. 且与健康人群相比, 炎症性肠病患者罹患CRC的风险显著增加[2-4]. 而幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者由于胃萎缩的进展和活动性炎症导致晚期CRC风险的增加[5]. 目前认为, CRC是肿瘤细胞, 非肿瘤细胞(即基质细胞)和大量肠道菌群共同参与的疾病, 其中肠道菌群通过复杂的机制与致癌作用相关联. 现就肠道菌群与结直肠癌之间的关系研究进展做一综述.

1 健康人体肠道微生物

人体肠道微生物群由1000多种微生物构成, 总数约为1014个(包括细菌, 真菌和病毒)[6], 细菌包括厌氧菌, 需氧菌和兼性厌氧菌, 主要由变形菌门, 厚壁菌门, 梭杆菌门, 拟杆菌门, 放线菌门, 疣微菌门, 蓝藻菌门7大门组成. 微生物的组成沿着肠道的长轴分布是相当稳定的, 但是微生物的绝对数量从口腔到直肠之间存在着很大的差异[7]. 每个人肠道微生物组成不同, 在出生时, 幼儿通过与母亲的皮肤上及阴道中的共生菌接触而获得初始微生物群落, 并在两年内慢慢成熟. 人体菌群的成熟是自身和环境共同作用下的结果[8,9]. 当人体微生物群落发育成熟后, 虽然菌群在人的整个生命周期中会受到环境, 发育及病理生理的一些影响而产生变化, 但是总体上仍保持菌群动态平衡状态[10]. 特别是老年阶段, 人体微生物组成会发生较大变化, 但仍具有一定的生理功能[11]. 微生物群落对人体健康有着重要的影响, 尽早形成多样性和动态平衡的微生物群落对免疫系统的发育和成熟至关重要[12]. 各类肠道菌群之间相互影响, 共同维持肠道菌群的正常结构, 形成菌群屏障, 从而使机体免受病原微生物感染. 肠道菌群同时参与肠道对营养物质的消化, 吸收, 代谢, 并调节肠道免疫应答, 发挥防癌抑癌等重要功能[13,14]. 目前, 研究者可以通过16sRNA, 宏基因组, 逆转录组等高通量测序技术来对肠道微生物构成进行分析, 并把肠道微生物与疾病的发生发展相联系.

2 肠道微生态与结直肠癌

CRC的发生与生活, 环境因素有关, 如高脂饮食, 肥胖等. 同时, Knudson教授的双打击假说表明, 宿主因素在致癌的倾向中起着重要的作用, 在此前提下, 二次环境打击可能导致细胞发生无限制的增殖[15,16]. 近年来, 微生物与癌症的发生发展关系日益受到重视, 并且有学者认为微生物可能与20%的癌症之间有联系, 特别是CRC[17]. 1975年首次发现并报道了肠道菌群与结直肠癌有关[18]. 结直肠中的细菌数量比小肠中的细菌数量要高一百万倍, 而结直肠肿瘤发生率约小肠肿瘤的12倍, 这也间接说明肠道菌群在CRC的发生中有潜在的作用[19]. 肠道菌群在结直肠癌的发生发展中的作用主要体现在以下两点: (1)有致癌作用的微生物群落能够改造整个肠道菌群的组成, 从而驱动促炎反应和上皮细胞转化, 进而导致癌症的发生; (2)致癌菌群通过诱导上皮细胞DNA损伤促使CRC的发生, 继而又促进在肿瘤微环境中具有生长优势的细菌增殖[20,21]. 因此, 免疫系统可能是肠道菌群与CRC之间相互作用的关键因素. 除了特定病原体具有致癌作用外, 基因组学表明肠道菌群失调也有促癌作用[22]. 通过对粪便及消化道组织中细菌的16sRNA测序分析, 许多研究报道显示CRC患者存在肠道菌群紊乱现象[23,24].

3 肠道菌群在结直肠癌发病中的机制

肠道菌群在结直肠癌发生发展中的机制并未完全阐明, 根据目前研究进展, 其机制主要包括以下几方面: (1)肠道菌群代谢产物及毒素的影响; (2)宿主反应及炎症反应; (3)基因毒性.

3.1 肠道菌群代谢产物及毒素的影响 细菌通过鞭毛, 菌毛和粘附素等获得穿透肠粘膜屏障的能力, 以及粘附和侵入肠上皮细胞的能力, 进而形成致病力. 微生物可以与粘附分子相互作用, 例如具核梭杆菌通过FadA毒力因子粘附并侵入细胞, 从而激活β-连环蛋白信号通路并促进CRC的发生发展[25]. 同样, 某些有αfa和eae粘附素等毒力因子的CRC相关大肠杆菌, 拥有粘附和侵入肠上皮的能力[26]. 细菌毒素通过调节信号通路, 导致促癌途径的活化, 直接参与癌变过程, 例如幽门螺杆菌产生的CagA和VacA可以增加癌症发生率[27]. 粘膜相关产脆弱拟杆菌毒素(bacteroides fragilis toxin, BFT)的脆弱拟杆菌在晚期CRC中更普遍, 表明BFT在CRC进展中起一定的作用[28]. 虽然产毒素细菌在肠道菌群中占少数, 但通过CRC组织

样本转录组学分析, 结果显示结肠中高表达这些毒素[29], 这也进一步提示CRC的发生与细菌产生的毒素有关.

3.2 宿主反应及炎症反应 肠粘膜筑成了预防微生物入侵的第一道防线. 肠上皮细胞需要迅速识别病原菌的存在, 以便产生特异性免疫应答. 但是, 这些细胞也必须保持对非致病菌的适当免疫反应或耐受[30]. 宿主和微生物之间的肠道内稳态维持需要免疫受体参与, 如Toll样受体(toll-like receptor, TLR)和Nod样受体(nod-like receptor, NLR). 这些受体的激活可产生细胞免疫, 包括激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路, 核因子κB (nuclear factor κB, NF-κB)通路或磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT信号通路[31], 这些途径的激活可诱导促炎细胞因子(例如TNF-α, IL-6, IL-8)和抗菌肽的表达, 所有这些都参与了炎症反应的发生. 有研究表明在偶氮甲烷处理的IL10-/-小鼠中, 编码TLR信号转导子的MyD88基因敲除小鼠肿瘤数量明显减少[32]. 然而, 另一项研究显示, 用偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠处理的MyD88-/-小鼠对结直肠肿瘤的易感性增加, 所以这些结果之间仍然存在争议. 这也表明, TLR信号传导和宿主反应在结直肠炎症相关CRC和化学诱导产生CRC中的作用仍存在着差异[33]. 小鼠实验中发现结肠炎可以通过改变微生物组成和诱导具有遗传毒性的微生物的扩张来促进肿瘤的发生[34]. 同样, 人类炎症性肠病患者肠道菌群也发生改变[35]. 鉴于此, 炎症与肠道菌群在CRC中的相关性日益明显.

3.3 基因毒性 部分细菌能产生具有基因损伤效应的毒素. 其中极具代表性的是PKS$^+$大肠杆菌产生的colibactin毒素, colibactin是一种小分子基因毒素, 能在体内外诱导DNA双链断裂和染色体畸变[36], 研究证实了产colibactin毒素的大肠杆菌能促进肿瘤的生长[37]. 值得注意的是, 近期一项研究发现, 炎症性肠病患者和CRC患者体内富集的摩氏摩根氏菌能生成一类新型基因毒素indolimines, 其能增加小鼠肿瘤生长速度[38]. 肠道菌群中可能还存在广泛的基因毒素尚未被发现, 这值得更多的研究来找到它们.

4 微生态制剂在结直肠癌防治中的作用

微生态制剂包括益生菌、益生元及其代谢产物. 越来越多的体内外研究表明, 微生态制剂能有效预防和辅助治疗CRC[39]. 微生态制剂的使用可以补充机体益生菌或刺激机体益生菌的活性, 抑制病原菌对肠黏膜的粘附和入侵, 维持肠道菌群稳态, 起到占位保护作用. 这不仅可以降低某些肠道微生物酶活性, 起到预防CRC的作用, 且其代谢产物如磷酸多糖, 短链脂肪酸(丁酸盐等)也具有保护肠上皮细胞, 降低DNA氧化损伤功能, 同时诱导结直肠癌细胞凋亡和周期阻滞, 抑制CRC的发生和发展. 微生态制剂在结直肠癌预防和辅助治疗中的效应机制主要表现在[39]: (1)维持肠道微生态平衡, 占位保护, 抑制病原菌对肠黏膜的粘附和入侵; (2)防止无毒前致癌物转换为毒性和高活性的致癌物质; (3)降低肠道微生物酶的活性; (4)增强机体的细胞免疫, 体液免疫和非特异性免疫; (5)代谢产物具有抗肿瘤, 抗突变活性; (6)减少肠道炎症发生. 微生态制剂中比较特殊的一类是粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT), 研究者通过将CRC患者的粪便移植入小鼠, 发现这促进了小鼠肿瘤的增长[40]. 通过对FMT中细菌种类的调整, FMT在提高抗PD-1治疗效果上显示出了很好的优势[41], FMT显然是一种潜在的很好的无创治疗手段. 虽然FMT在动物实验中体现出了一定的效果, 但想真正能成熟应用于人类治疗仍需要广大研究者的不断努力.

5 结论

随着分子生物学的快速发展, 微生物测序技术的出现大大提高了CRC中肠道菌群特征分析能力. 为更好地了解宿主和致病菌在CRC发生中的相互作用, 需要进一步做菌群功能研究, 特别是关于代谢组学和RNA测序方法的研究. 随着研究的不断深入, 肠道菌群分析或许可以作为一个非侵入性的灵敏筛查指标, 预测和评价高危人群罹患CRC的风险, 以达到早期诊断和治疗结直肠癌的效果. 总之, 肠道菌群在CRC中的作用研究变得越来越重要, 但其具体机制, 效果等仍需进一步研究探讨.

6 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 145-164 [PMID: 32133645 DOI: 10.3322/caac.21601]

2 Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sassaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 4053-4060 [PMID: 36157114 DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4053]

3 Majumder S, Shivaji UN, Kasturi R, Sigamani A, Ghosh S, Iacucci M. Inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: Past, present and future perspectives. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 547-567 [PMID: 35321275 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i3.547]

4 Marabotto E, Kayali S, Buccilli S, Levo F, Bodini G, Giannini EG, Savarino V, Savarino EV. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: Epidemiology and Prevention: A Review. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 36077786 DOI: 10.3390/cancers14174254]

5 Kountouras J, Kapetanakis N, Polyzos SA, Katsinelos P, Gavalas E, Tzivras D, Zeglinas C, Kountouras C, Vardaka E, Stefanidis E, Kazakos E. Active Helicobacter pylori Infection Is a Risk Factor for Colorectal Mucosa: Early and Advanced Colonic Neoplasm Sequence. *Gut Liver* 2017; 11: 733-734 [PMID: 28683520 DOI: 10.5009/gnl16389]

6 Xie Y, Hu F, Xiang D, Lu H, Li W, Zhao A, Huang L, Wang R. The metabolic effect of gut microbiota on drugs. *Drug Metab Rev* 2020; 52: 139-156 [PMID: 32116054 DOI: 10.1080/03602532.2020.1718691]

7 Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 65-80 [PMID: 19026645 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.080]
8 Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050 [PMID: 25651996 DOI: 10.3402/mehd.v26.26050]
9 Org E, Parks BW, Joo JW, Emert B, Schwartzman W, Kang EY, Mehrabian M, Pan C, Knight R, Gunsalus R, Drake TA, Eskin E, Lusis AJ. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 2015; 25: 1558-1569 [PMID: 26260972 DOI: 10.1101/gr.194118.115]
10 Zhang L, Zhang Z, Xu L, Zhang X. Maintaining the Balance of Intestinal Flora through the Diet: Effective Prevention of Illness. *Foods* 2021; 10 [PMID: 34681359 DOI: 10.3390/foods10102312]
11 Bian G, Gloor GB, Gong A, Jia C, Zhang W, Hu J, Zhang H, Zhang Y, Zhou Z, Zhang J, Burton JP, Reid G, Xiao Y, Zeng Q, Yang K, Li J. The Gut Microbiota of Healthy Aged Chinese Is Similar to That of the Healthy Young. *mSphere* 2017; 2 [PMID: 28959739 DOI: 10.1128/mSphere.00327-17]
12 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 337-349 [PMID: 18854238 DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009]
13 Pope JL, Tomkovich S, Yang Y, Jobin C. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. *Transl Res* 2017; 179: 139-154 [PMID: 27554797 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.021]
14 Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, Moris F, Rodrigo L, Mira A, Collado MC. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J Gastroenterol* 2015; 50: 167-179 [PMID: 24811328 DOI: 10.1007/s00535-014-0963-x]
15 Knudson A. Alfred Knudson and his two-hit hypothesis. (Interview by Ezzie Hutchinson). *Lancet Oncol* 2001; 2: 642-645 [PMID: 11902557 DOI: 10.1016/s1470-2045(01)00524-1]
16 Alexander DD, Cushing CA, Lowe KA, Sceurman B, Roberts MA. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1402-1409 [PMID: 19261724 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26838]
17 Collins D, Hogan AM, Winter DC. Microbial and viral pathogens in colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 504-512 [PMID: 21067973 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70186-8]
18 Weisburger JH, Reddy BS, Narisawa T, Wynder EL. Germ-free status and colon tumor induction by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 148: 1119-1121 [PMID: 1129327 DOI: 10.3181/00379727-148-38700]
19 Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011; 10: 287-291 [PMID: 22018227 DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.001]
20 Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 575-582 [PMID: 22728587 DOI: 10.1038/nrmicro2819]
21 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]
22 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
23 Loftus M, Hassouneh SA, Yooseph S. Bacterial community structure alterations within the colorectal cancer gut microbiome. *BMC Microbiol* 2021; 21: 98 [PMID: 33789570 DOI: 10.1186/s12866-021-02153-x]
24 Kono Y, Inoue R, Teratani T, Tojo M, Kumagai Y, Morishima S, Koinuma K, Lefor AK, Kitayama J, Sata N, Horie H. The Regional Specificity of Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Distal Colorectal Cancer. *Digestion* 2022; 103: 141-149 [PMID: 34619680 DOI: 10.1159/000519487]
25 Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 195-206 [PMID: 23954158 DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012]
26 Prorok-Hamon M, Friswell MK, Alswied A, Roberts CL, Song F, Flanagan PK, Knight P, Codling C, Marchesi JR, Winstanley C, Hall N, Rhodes JM, Campbell BJ. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC+ Escherichia coli expressing lpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer. *Gut* 2014; 63: 761-770 [PMID: 23846483 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304739]
27 Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. Influence of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb Pathog* 2018; 117: 43-48 [PMID: 29432909 DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.016]
28 Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG, Ellis B, Carroll KC, Albesiano E, Wick EC, Platz EA, Pardoll DM, Sears CL. The Bacteroides fragilis toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 208-215 [PMID: 25305284 DOI: 10.1093/cid/ciu787]
29 Dutilh BE, Backus L, van Hijum SA, Tjalsma H. Screening metatranscriptomes for toxin genes as functional drivers of human colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 85-99 [PMID: 23768555 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.008]
30 Wang L, Zhu L, Qin S. Gut Microbiota Modulation on Intestinal Mucosal Adaptive Immunity. *J Immunol Res* 2019; 2019: 4735040 [PMID: 31687412 DOI: 10.1155/2019/4735040]
31 Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 749-759 [PMID: 16175180 DOI: 10.1038/nri1703]
32 Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One* 2009; 4: e6026 [PMID: 19551144 DOI: 10.1371/journal.pone.0006026]
33 Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol Cell* 2014; 54: 309-320 [PMID: 24766895 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.039]
34 Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012; 338: 120-123 [PMID: 22903521 DOI: 10.1126/science.1224820]
35 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
36 Faïs T, Delmas J, Barnich N, Bonnet R, Dalmasso G. Colibactin: More Than a New Bacterial Toxin. *Toxins (Basel)* 2018; 10 [PMID: 29642622 DOI: 10.3390/toxins10040151]
37 Cougnoux A, Dalmasso G, Martinez R, Buc E, Delmas J, Gibold L, Sauvanet P, Darcha C, Déchelotte P, Bonnet M, Pezet D, Wodrich H, Darfeuille-Michaud A, Bonnet R. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* 2014; 63: 1932-1942 [PMID: 24658599 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305257]
38 Cao Y, Oh J, Xue M, Huh WJ, Wang J, Gonzalez-Hernandez JA, Rice TA, Martin AL, Song D, Crawford JM, Herzon SB, Palm

NW. Commensal microbiota from patients with inflammatory bowel disease produce genotoxic metabolites. *Science* 2022; 378: eabm3233 [PMID: 36302024 DOI: 10.1126/science.abm3233]
39 Dos Reis SA, da Conceição LL, Siqueira NP, Rosa DD, da Silva LL, Peluzio MD. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutr Res* 2017; 37: 1-19 [PMID: 28215310 DOI: 10.1016/j.nutres.2016.11.009]
40 Li L, Li X, Zhong W, Yang M, Xu M, Sun Y, Ma J, Liu T, Song X, Dong W, Liu X, Chen Y, Liu Y, Abla Z, Liu W, Wang B, Jiang K, Cao H. Gut microbiota from colorectal cancer patients enhances the progression of intestinal adenoma in Apc(min/+) mice. *EBioMedicine* 2019; 48: 301-315 [PMID: 31594750 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.021]
41 Huang J, Zheng X, Kang W, Hao H, Mao Y, Zhang H, Chen Y, Tan Y, He Y, Zhao W, Yin Y. Metagenomic and metabolomic analyses reveal synergistic effects of fecal microbiota transplantation and anti-PD-1 therapy on treating colorectal cancer. *Front Immunol* 2022; 13: 874922 [PMID: 35911731 DOI: 10.3389/fimmu.2022.874922]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (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 2023年2月28日; 31(4): 143-149

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.143

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

基础研究 BASIC RESEARCH

慢性阻塞性肺疾病患者上消化道出血发生率及其影响因素的Logistic回归分析

余碧芸, 王 辉, 林媛媛

余碧芸, 王辉, 林媛媛, 浙江绿城心血管病医院内科 浙江省杭州市 310012

余碧芸, 本科, 研究方向为内科.

作者贡献分布: 余碧芸负责项目文章撰写修改; 王辉和林媛媛负责资料收集、数据统计.

通讯作者: 余碧芸, 本科, 主治医师, 310012, 浙江省杭州市西湖区古墩路409号, 浙江绿城心血管病医院内科. juliang90150@163.com

收稿日期: 2022-11-14
修回日期: 2022-12-03
接受日期: 2023-01-17
在线出版日期: 2023-02-28

Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in chronic obstructive pulmonary disease patients

Bi-Yun Yu, Hui Wang, Yuan-Yuan Lin

Bi-Yun Yu, Hui Wang, Yuan-Yuan Lin, Department of Internal Medicine, Zhejiang Lvcheng Cardiovascular Hospital, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Yun Yu, Bachelor Degree, Attending Physician, Internal Medicine, Zhejiang Lvcheng Cardiovascular Hospital, No. 409 Gudun Road, Xihu District, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China. juliang90150@163.com

Received: 2022-11-14
Revised: 2022-12-03
Accepted: 2023-01-17
Published online: 2023-02-28

Abstract

BACKGROUND

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can cause upper gastrointestinal bleeding. In this study we identified the risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients with COPD by logistic regression analysis and established a logistic regression equation to predict the probability of upper gastrointestinal bleeding in COPD patients.

AIM

To investigate the prevalence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in patients with COPD.

METHODS

A total of 400 COPD patients treated at our hospital from October 2016 to October 2021 were selected, of which 240 were used for modeling. The prevalence of upper gastrointestinal bleeding in the modeling group was counted, the clinical data of patients with and without upper gastrointestinal bleeding were compared, and the factors influencing the occurrence of upper gastrointestinal bleeding were identified by logistic regression analysis. The rest 160 cases were included in a validation group to verify the performance of the logistic regression model developed.

RESULTS

Among the 240 COPD patients in the modeling group, the prevalence of upper gastrointestinal bleeding was 19.58% (47/240). The proportions of patients with coronary heart disease, severe infection, pulmonary encephalopathy, low ALB, and *Helicobacter pylori* infection were significantly higher in patients with upper gastrointestinal bleeding than in those without ($P < 0.05$). Age $\geqslant$ 60 years, COPD grade III, disease duration $\geqslant$ 4.3 years, gastritis, peptic ulcer, coronary heart disease, severe infection, pulmonary encephalopathy, and *Helicobacter pylori* infection were identified to be independent risk factors for upper gastrointestinal bleeding in COPD patients, while ALB elevation was a protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the logistic regression prediction

model for predicting upper gastrointestinal bleeding in COPD patients was 0.867 (95% confidence interval [CI]: 0.818-0.907), with a sensitivity of 85.11% and specificity of 75.13%. When the logistic regression prediction model was applied to the validation group (160 COPD patients), the Hosmer-Lemeshow χ^2 value was 3.142 (P = 0.514) and the AUC was 0.900 (95%CI: 0.855-0.935), suggesting good discriminant validity and calibration of the model.

CONCLUSION

The prevalence of upper gastrointestinal bleeding in COPD patients is relatively high, and its occurrence is related to many factors such as patient age, COPD severity and course, gastritis, peptic ulcer, coronary heart disease, severe infection, pulmonary encephalopathy, *Helicobacter pylori* infection, and elevated ALB. The logistic regression prediction model developed has good discriminant validity and calibration for predicting the risk of upper gastrointestinal bleeding in COPD patients.

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

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease; Upper gastrointestinal bleeding; Incidence; Influencing factors

Citation: Yu BY, Wang H, Lin YY. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in chronic obstructive pulmonary disease patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(4): 143-149
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/143.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.143

摘要

背景

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)易引起上消化道出血, 本研究拟通过Logistic多因素回归模型分析COPD患者发生上消化道出血的影响因素, 并根据影响因素构建Logistic回归模型方程预测COPD患者发生上消化道出血的概率.

目的

探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素.

方法

随机选取2016-10/2021-10我院400例COPD患者, 其中240例作为建模组, 统计建模组患者上消化道出血发生率, 对比发生与未发生上消化道出血患者临床资料, 通过构建Logistic回归模型方程分析上消化道出血发生的影响因素, 以另160例作为验证组, 用于验证Logistic回归预测模型.

结果

建模组240例COPD患者中上消化道出血发生率为19.58%(47/240); 出血患者年龄≥60岁者占比、COPD病情严重程度、病程、萎缩性胃炎者占比、消化道溃疡者占比、冠心病者占比、严重感染者占比、肺性脑病者占比、ALB占比均高于非出血患者, 差异有统计学意义(P<0.05); 年龄≥60岁、COPD病情III级、病程≥4.3年、伴有萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB水平均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素(P<0.05); Logistic回归预测模型预测COPD患者上消化道出血的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.867(95%CI: 0.818-0.907), 预测敏感度为85.11%, 特异度为75.13%; 将Logistic回归预测模型应用于验证组160例COPD患者中, Hosmer-Lemeshow χ^2 = 3.142(P = 0.514), AUC为0.900(95%CI: 0.855-0.935), 提示模型鉴别效度及校准度较好.

结论

COPD患者上消化道出血发生率较高, 其发生与患者年龄、COPD病情和病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB升高等多方面因素有关, 通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险具有良好的鉴别效度和校准度.

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

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 上消化道出血; 发生率; 影响因素

核心提要: 上消化道出血是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)严重并发症之一, 可导致患者病情加重甚至恶化. COPD并发上消化道出血的发病机制较为复杂. 本研究重点探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素, 发现年龄、COPD病情及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB浓度均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素. 通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险具有良好的鉴别效度和校准度.

文献来源: 余碧芸, 王辉, 林媛媛. 慢性阻塞性肺疾病患者上消化道出血发生率及其影响因素的Logistic回归分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(4): 143-149
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/143.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.143

0 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床最常见的慢性气流受限性疾病, 进入21世纪以来, 我国慢阻肺的发病率从8.2%增至13.6%-13.7%,

已成为我国重点防治的慢性呼吸系统疾病之一[1,2]. COPD以持续气流受限为主要特征, 伴随不同程度气道炎症反应, 其病情呈进行性、不可逆性进展, 患者可反复发生呼吸衰竭, 从而引发多种并发症[3]. 研究显示, 上消化道出血是COPD严重并发症之一, 上消化道出血可导致患者病情加重甚至恶化, 是导致COPD患者住院病死率升高的独立危险因素之一[4,5]. COPD并发上消化道出血的发病机制较为复杂, 国内针对本病的研究多集中在临床治疗方面[6,7], 针对并发消化道出血影响因素的研究较少, 导致其防治缺乏临床依据. 本研究重点探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素, 旨在为临床防治COPD患者上消化道出血提供参考. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过, 随机选取2016-10/2021-10我院400例COPD患者, 进行回顾性分析.

纳入标准: (1)参照《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)》[8]诊断为COPD; (2)年龄18-80岁; (3)无老年痴呆、精神分裂症等精神疾病; (4)患者或家属知晓本研究, 已签署同意书. 排除标准: (1)临床资料不全者; (2)因胃部肿瘤、肝硬化等引起的消化道出血者; (3)严重心血管疾病、肝肾功能不全者; (4)非消化性溃疡患者; (5)妊娠期或哺乳期女性. 将其中随机选择240例作为建模组, 用于分析单因素、多因素及模型构建. 另160例作为验证组, 用于验证Logistic回归预测模型. 建模组与验证组在年龄、性别、出血者比例等一般资料数据的差异均无统计学意义, 具有可比性.

1.2 方法 资料收集: 采用我院自制的临床资料调查问卷统计患者临床资料, 包括性别、年龄、COPD病程、COPD严重程度、基础疾病(萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病)、严重感染、肺性脑病、右心衰、吸烟史、饮酒史、血小板计数(platelet count, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、职业、文化程度、居住地、居住方式. COPD严重程度[8]: Ⅰ级(轻度): 第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in first second, FEV1)与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)比值FEV1/FVC＜70%, FEV1占预计值百分比(FEV1%)≥80%; Ⅱ级(中度): FEV1/FVC＜70%, 50%≤FEV1%＜80%; Ⅲ级(重度): FEV1/FVC＜70%, 30%≤FEV1%＜50%; Ⅳ级(极重度): FEV1/FVC＜70%, FEV1%＜30%, 或FEV1%＜50%且伴有慢性呼吸衰竭. 萎缩性胃炎、消化道溃疡根据胃镜检查结果判断, COPDⅢ级(重度)、肺性脑病、严重感染不用胃镜, 采用粪便检测. 冠心病诊断标准参照《中国心血管病风险评估和管理指南》[9]诊断, 一周内未服用抗凝药或抗血小板药. 严重感染: 临床肺部感染评分(clinical pulmonary infection score, CPIS)[10]分值10-12分. 肺性脑病: 动脉血二氧化碳分压明显升高, >7.3 kPa(55 mmHg), 伴有嗜睡、谵妄、昏迷等意识改变. 右心衰: 有肺心病, 同时伴有双下肢水肿. 吸烟史: 每天抽烟≥1支, 且连续吸烟6 mo以上. 饮酒史: 每日饮白酒≥2两或啤酒≥2瓶, 且连续饮酒一年以上. 并采集空腹静脉血3 mL, 采用OTA-400型全自动生化分析仪(沈阳万泰医疗设备有限责任公司)检测PLT、ALB水平. 统计COPD患者上消化道出血发生率, 上消化道出血定义: 大便隐血试验呈阳性, 排黑便和(或)呕血, 经胃镜检查确认为上消化道出血. 萎缩性胃炎或溃疡的病史通过查询既往病历获得, 均有胃镜报告支撑. 质量控制, 由经过培训的调查员对临床资料进行调查和收集, 对所有收集资料进行统一处理, 双人录入、核实.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验, 等级资料以u表示, 采用Ridit检验. 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以平均数±标准差描述, 采用独立样本t检验. 通过Logistic进行多因素回归分析. 采用似然比卡方、*Wald* χ^2、拟合优度检验评价Logistic回归模型. 模型的校准度采用Hosmer-Lemeshow χ^2检验, P＞0.05为校准度较好; 鉴别效度采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行验证, 获取曲线下面积(area under the curve, AUC), 以AUC＞0.7为鉴别效度较好. P＜0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 COPD患者上消化道出血发生率 建模组240例COPD患者中, 发生上消化道出血47例, 发生率为19.58%(47/240), 其中呕血15例, 黑便20例, 血便8例, 黑便和呕血4例. 胃镜检查显示出血病因均为消化性溃疡.

2.2 COPD患者上消化道出血单因素分析 单因素分析可知, 出血患者年龄、COPD病情严重程度及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB与非出血患者比较, 差异有统计学意义(P＜0.05). 见表1.

2.3 COPD患者上消化道出血多因素的Logistic回归分析 以建模组COPD患者是否发生消化道出血作为因变量(未发生 = 0, 发生 = 1), 单因素分析差异有统计学意义的因素(年龄、COPD病情及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB)作为自变量(赋值方法见表2), 构建Logistic回归方程, 结果显示, 年龄、COPD病情及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB浓度均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素(P＜0.05). 见表3.

2.4 Logistic回归预测模型评价 似然比卡方 = 184.31,

表 1 COPD患者上消化道出血单因素分析

因素	出血患者(*n* = 47)	非出血患者(*n* = 193)	χ^2/*u*/*t*	*P*
性别			0.516	0.642
男	27(57.45)	118(61.14)		
女	20(42.55)	75(38.86)		
年龄(岁)			4.043	0.044
＜60岁	15(31.91)	93(48.19)		
≥60岁	32(68.09)	100(51.81)		
COPD病程(年)	5.79 ± 1.32	3.87 ± 1.06	10.247	＜0.001
COPD严重程度			2.796	0.005
I	5(10.64)	61(31.61)		
II	32(68.09)	112(58.03)		
III	10(21.28)	20(10.36)		
基础疾病				
萎缩性胃炎	25(53.19)	51(26.42)	12.514	＜0.001
消化道溃疡	14(29.79)	20(10.36)	11.728	0.001
冠心病	19(40.43)	38(19.69)	8.974	0.003
严重感染	20(42.55)	30(15.54)	16.717	＜0.001
肺性脑病	25(53.19)	59(30.57)	8.502	0.004
右心衰	27(57.45)	114(59.07)	0.041	0.840
吸烟史	24(51.06)	105(54.40)	0.170	0.680
饮酒史	15(31.91)	82(42.49)	1.754	0.185
PLT(×10^9/L)	87.25 ± 21.69	85.43 ± 20.89	0.532	0.596
ALB(g/L)	27.63 ± 5.27	33.26 ± 6.07	5.843	＜0.001
职业			2.238	0.135
脑力劳动	31(65.96)	104(53.89)		
体力劳动	16(34.04)	89(46.11)		
文化程度			0.634	0.526
初中及以下	28(59.57)	104(53.89)		
高中或中专	15(31.91)	69(35.75)		
大专及以上	4(8.51)	20(10.36)		
居住地			0.750	0.386
城镇	31(65.96)	114(59.07)		
农村	16(34.04)	79(40.93)		
居住方式			0.125	0.724
独居	11(23.40)	50(25.91)		
非独居	36(76.60)	143(74.09)		

COPD: 慢性阻塞性肺疾病; PLT: 血小板计数; ALB: 白蛋白.

DF = 8, *P*＜0.001, 提示模型建立具有统计学意义. *Wald* χ^2 = 115.27, *DF* = 9, *P*＜0.001, 提示模型构建有效. 采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示, χ^2 = 9.237, *DF* = 10, *P* = 0.847, 提示模型拟合效果较好.

2.5 Logistic回归预测模型对COPD患者上消化道出血的预测价值 采用Logistic回归模型统计分析数据集, 得到COPD患者上消化道出血发生的预测概率P. 根据预测值和真实值绘制ROC曲线, AUC为0.867(95%CI: 0.818-0.907), 预测敏感度为85.11%, 特异度为75.13%. 见图1.

2.6 Logistic回归预测模型验证 将上述建立的Logistic回归预测模型应用于验证组160例COPD患者中, 采用Hosmer-Lemeshow χ^2检验及ROC曲线炎症预测模型的鉴别效度及校准度, 其中Hosmer-Lemeshow χ^2 = 3.142(*P* = 0.514), ROC曲线AUC为0.900(95%CI: 0.855-0.935), 提示模型鉴别效度及校准度较好. 见图2.

3 讨论

COPD是一种可导致呼吸困难的肺部疾病, 研究显示, COPD处于急性加重期呼吸衰竭时, 机体缺氧状态严重, 可导致胃壁血管收缩, 损伤胃黏膜, 从而增加消化道出

表 2　自变量赋值方法

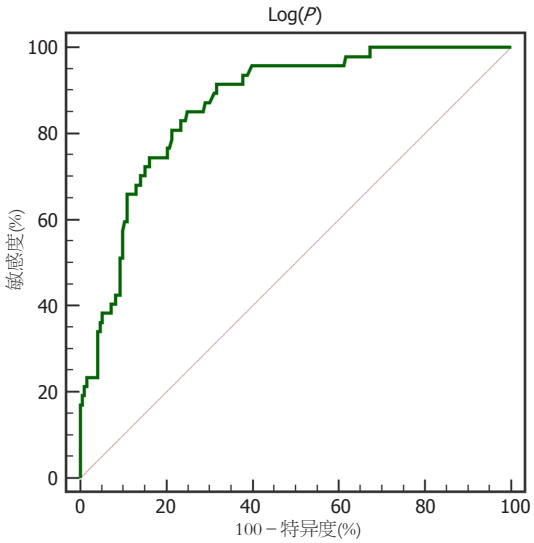
自变量	赋值方法
年龄	< 60岁 = 1, ≥60岁 = 2
COPD病程	< 平均值 = 1, ≥平均值 = 2
COPD病情	Ⅰ级 = 1, Ⅱ级 = 2, Ⅲ级 = 3
萎缩性胃炎	无 = 0, 有 = 1
消化道溃疡	无 = 0, 有 = 1
冠心病	无 = 0, 有 = 1
严重感染	无 = 0, 有 = 1
肺性脑病	无 = 0, 有 = 1
ALB	< 平均值 = 1, ≥平均值 = 2

COPD: 慢性阻塞性肺疾病; ALB: 白蛋白.

表 3　COPD患者上消化道出血多因素的Logistic回归分析

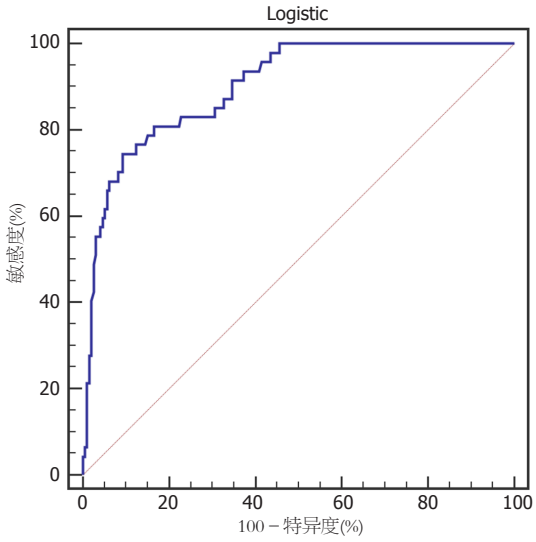
因素	β	S.E.	*Wald* χ^2	OR	95%CI	*P*
年龄	2.786	0.452	37.982	16.210	12.874–21.363	< 0.001
COPD病程	2.954	0.444	44.279	19.192	14.333–27.695	< 0.001
COPD病情	2.836	0.439	41.742	17.052	15.941–30.122	< 0.001
萎缩性胃炎	2.951	0.415	50.566	19.126	14.236–34.852	< 0.001
消化道溃疡	2.939	0.498	34.835	18.902	14.963–35.872	< 0.001
冠心病	3.059	0.454	45.408	21.313	15.069–32.841	< 0.001
严重感染	2.629	0.421	38.986	13.856	12.119–28.631	< 0.001
肺性脑病	2.937	0.504	33.967	18.866	13.526–26.314	< 0.001
ALB	–0.935	0.201	21.618	0.393	0.274–0.563	< 0.001

COPD: 慢性阻塞性肺疾病; ALB: 白蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.143 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　Logistic回归预测模型对COPD患者上消化道出血的预测价值. COPD: 慢性阻塞性肺疾病.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.143 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　Logistic回归预测模型验证.

血风险[11]. 既往研究显示, COPD呼吸衰竭引发上消化道出血的概率约为8%-22%[12]. 本研究结果显示, 建模组240例COPD患者中上消化道出血发生率为19.58%, 在上述报道数据范围内, 进一步说明COPD患者上消化道出血发生率较高, 应给予足够重视.

本研究通过多因素分析, 发现年龄≥60岁是COPD发生上消化道出血的独立危险因素. 分析其原因在于, 老年患者胃黏膜发生退行性改变, 导致胃肠道屏障功能减弱, 且多伴有心肺等基础疾病, 最终导致上消化道出血风险增加[13]. 且有研究显示, 高龄COPD更易发生上消化道出血[14]. 支持本研究结果结论. 由于老年人群体质较弱, 且COPD会进一步降低患者体质, 当并发上消化道出血时会导致器官衰竭或多器官功能不全, 进一步加重病情, 增加病死率[15], 因此对于老年COPD患者应重点加强上消化道出血的预防. 本研究结果中, COPD病情及病程均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素. 这是因为COPD病情越严重, 其急性发作期对胃黏膜的损伤越严重, 而病程越长, 对患者胃黏膜损伤的作用越明显, 从而增加上消化道出血发生率. 本研究发现, 合并萎缩性胃炎、消化道溃疡的COPD患者发生上消化道出血的概率明显增加, 其原因在于萎缩性胃炎、消化道溃疡均会胃酸分泌异常增加, 而胃酸过多是导致胃黏膜损伤的重要因素[16,17], 最终会增加消化道出血发生风险. 由此可见, 通过抑制胃酸分泌可能是降低COPD患者上消化道出血发生风险的有效途径. 冠心病、严重感染、肺性脑病也是COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素, 其原因在于冠心病需长期服用阿司匹林治疗, 会对胃肠道产生强烈刺激作用, 易引起上消化道出血[18]. 而严重感染可引起血液中内毒素含量增加, 导致毛细血管内皮细胞损伤, 进而引起胃部血管功能受损, 引发出血、糜烂[19]. 而肺性脑病可引发低渗血症、上消化道出血等一系列并发症[20]. 相关研究显示[21], 凝血功能紊乱是肝硬化门静脉高压患者发生上消化道出血的因素, 表现为ALB明显降低. 本研究结果显示, ALB为COPD患者上消化道出血的风险因素, 这是因为ALB降低提示凝血功能紊乱加重, 可加重胃壁血管损伤, 增加出血发生风险.

此外, 本研究创新性采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验Logistic回归预测模型预测COPD患者上消化道出血的价值, 显示其拟合效果较好, 当Log(P) = 3.24时, 其预测敏感度为85.11%, 特异度为75.13%. 将上述Logistic回归预测模型应用于验证组160例COPD患者中, 通过Hosmer-Lemeshow χ^2和ROC曲线验证可知, 其预测AUC为0.900, 提示模型鉴别效度及校准度较好, 可作为临床初步评估COPD患者发生上消化道出血的参考依据, 对预防上消化道出血的发生具有一定的指导作用.

4 结论

综上可知, COPD患者上消化道出血的发生受患者年龄、COPD病情及病程等多方面因素影响, 通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险具有较高的灵敏度和特异性, 可为临床预防上消化道出血提供参考依据.

文章亮点

实验背景

上消化道出血是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)严重并发症之一, 是导致COPD患者住院病死率升高的独立危险因素之一. COPD并发上消化道出血的发病机制较为复杂, 国内研究较少, 导致其防治缺乏临床依据.

实验动机

本研究重点探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素, 旨在为临床防治COPD患者上消化道出血提供参考.

实验目标

探讨COPD患者上消化道出血发生率及其影响因素.

实验方法

随机选取2016-10/2021-10我院400例COPD患者, 其中240例作为建模组, 统计建模组患者上消化道出血发生率, 对比发生与未发生上消化道出血患者临床资料, 通过构建Logistic回归模型方程分析上消化道出血发生的影响因素,采用似然比卡方、Wald χ^2、拟合优度检验评价Logistic回归模型. 模型的校准度采用Hosmer-Lemeshow χ^2检验, P>0.05为校准度较好; 鉴别效度采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行验证, 获取曲线下面积(area under the curve, AUC), 以AUC>0.7为鉴别效度较好. P<0.05为差异有统计学意义.

实验结果

建模组240例COPD患者中上消化道出血发生率为19.58%(47/240); 年龄≥60岁、COPD病情Ⅲ级、病程≥4.3年、伴有萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB水平均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素(P<0.05); Logistic回归预测模型预测COPD患者上消化道出血的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.867(95%CI: 0.818-0.907), 预测敏感度为85.11%, 特异度为75.13%; 将Logistic回归预测模型应用于验证组160例COPD患者中, Hosmer-Lemeshow

$\chi^2 = 3.142$($P = 0.514$), AUC为0.900(95%CI: 0.855-0.935).

实验结论

年龄、COPD病情及病程、萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB浓度均为COPD患者上消化道出血发生的独立危险因素. 通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险具有良好的鉴别效度和校准度.

展望前景

通过建立Logistic回归预测模型对预测COPD患者上消化道出血发生风险从临床和实验证明是有效的, 临床医生应特别注意高龄、COPD病情严重及病程长、合并萎缩性胃炎、消化道溃疡、冠心病、严重感染、肺性脑病、ALB浓度高的COPD患者容易发生上消化道出血, 本研究设计合理, 数据详实, 值得推广继承和研究. Logistic回归预测模型的建立对预防上消化道出血的发生具有一定的指导作用.

5 参考文献

1 刘又宁. 间隔十年我国慢性阻塞性肺疾病的发病率真的升高了吗. 中华结核和呼吸杂志 2019; 42: 81-82 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.001]
2 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理撰写组. 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理专家共识(2021版). 中华结核和呼吸杂志 2021; 44: 1054-1063 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210802-00543]
3 Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med* 2020; 41: 421-438 [PMID: 32800196 DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007]
4 王丽丽. 影响慢性阻塞性肺疾病急性加重患者病死率的独立危险因素探讨. 临床急诊杂志 2019; 20: 224-226 [DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2019.03.011]
5 Huang KW, Kuan YC, Chi NF, Huang YH, Luo JC, Chien LN. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 75-82 [PMID: 27727075 DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.020]
6 顾清, 张莉, 张新星, 代小松, 陈和平. 泮托拉唑预防老年COPD呼吸衰竭急性加重期消化道出血的疗效. 中国现代医生 2019; 57: 45-48
7 张允健, 祝金平. 奥曲肽联合埃索美拉唑治疗慢性阻塞性肺疾病合并上消化道出血的疗效观察. 大医生 2018; 3: 72-74 [DOI: 10.19604/j.cnki.dys.2018.03.040]
8 中华医学会; 中华医学会杂志社; 中华医学会全科医学分会; 中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组; 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会; 呼吸系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版•2018). 中华全科医师杂志 2018; 17: 871-877 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.11.003]
9 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南. 中国循环杂志 2019; 34: 4-28 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.01.002]
10 Wang Y, Zhang S, Li L, Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2019; 80: 53-57 [PMID: 30366226 DOI: 10.1016/j.archger.2018.10.005]
11 张涛, 耿珏, 常锦峰. 泮托拉唑预防老年COPD呼吸衰竭急性加重期消化道出血的疗效. 贵州医药 2021; 45: 1630-1631 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2021.07.036]
12 Miilunpohja S, Kärkkäinen J, Hartikainen J, Jyrkkä J, Rantanen T, Paajanen H. Need of Emergency Surgery in Elderly Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding: Survival Analysis during 2009-2015. *Dig Surg* 2019; 36: 20-26 [PMID: 29439272 DOI: 10.1159/000485846]
13 何红见, 董顺宝, 邵玉东, 杨川江, 张洪艳, 崔逊进, 杨粟, 张峻凡, 陈晓. 老年性上消化道出血临床分析. 临床消化病杂志 2020; 32: 367-370 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2020.06.06]
14 邢秀颖, 王艳艳, 刘晶, 惠朋利. 泮托拉唑和法莫替丁对高龄慢性阻塞性肺疾病患者上消化道出血的预防作用比较. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 90-92 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.01.033]
15 伏鑫, 赵继学. 无创性通气治疗慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭并发上消化道出血的因素探讨. 长春中医药大学学报 2019; 35: 335-338 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2019.02.040]
16 Patel V, Nicastro J. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Colon Rectal Surg* 2020; 33: 42-44 [PMID: 31915425 DOI: 10.1016/j.cger.2020.09.001]
17 Wang JX, Cao YP, Su P, He W, Li XP, Zhu YM. Serum gastrin-17 concentration for prediction of upper gastrointestinal tract bleeding risk among peptic ulcer patients. *World J Clin Cases* 2021; 9: 10948-10955 [PMID: 35047605 DOI: 10.12998/wjcc.v9.i35.10948]
18 敖俪元. 肠溶阿司匹林治疗冠心病的临床疗效及其诱发上消化道出血的相关因素分析. 心血管病防治知识(学术版) 2020; 10: 26-28 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3015(x).2020.04.009]
19 赵改仙, 连红梅, 阎小宁. 幽门螺杆菌感染与肝硬化患者上消化道出血及肝性脑病的关系. 海南医学 2019; 30: 2755-2757 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.21.010]
20 Gupta H, Alrohimi A, Nathoo N, Nowacki T, Siddiqi ZA. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Can J Neurol Sci* 2020; 47: 569-571 [PMID: 32174293 DOI: 10.1017/cjn.2020.55]
21 刘昌江, 张丽媛, 阮海兰, 王勇, 符仲标, 唐明亮. 肝硬化门静脉高压患者并发上消化道出血的危险因素分析. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 856-859 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.07.005]

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 2023年2月28日; 31(4): 150-156

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.150

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

脑卒中后吞咽障碍患者行含益生菌肠内营养支持的疗效观察

沈敏瑾, 胡春晓, 卢 翀

沈敏瑾, 胡春晓, 卢翀, 金华市中心医院消化科 浙江省金华市 321000

沈敏瑾, 本科, 研究方向为中西医结合消化内科.

作者贡献分布: 沈敏瑾、胡春晓、卢翀对此文所作贡献两均等; 此课题由沈敏瑾、胡春晓、卢翀设计; 研究过程由胡春晓、卢翀操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由胡春晓、卢翀提供; 数据分析由沈敏瑾、胡春晓、卢翀完成; 本论文写作由沈敏瑾、胡春晓、卢翀完成.

通讯作者: 沈敏瑾, 主治医师, 321000, 浙江省金华市人民东路365号, 金华市中心医院消化科. puyi9224696@163.com

收稿日期: 2022-09-16
修回日期: 2022-11-04
接受日期: 2023-01-17
在线出版日期: 2023-02-28

Efficacy of enteral nutrition support with probiotics in patients with swallowing disorders after cerebralvascular accident

Min-Jin Shen, Chun-Xiao Hu, Chong Lu

Min-Jin Shen, Chun-Xiao Hu, Chong Lu, Department of Gastroenterology, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Min-Jin Shen, Clinical Attending Physician of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, No. 365 Renmin East Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. puyi9224696@163.com

Received: 2022-09-16
Revised: 2022-11-04
Accepted: 2023-01-17
Published online: 2023-02-28

Abstract

BACKGROUND

Malnutrition is an independent risk factor for poor prognosis of cerebralvascular accident (CVA) patients, but it is difficult to ensure timely digestion and absorption of nutrients by simple enteral nutrition support, while enteral nutrition support with probiotics is an effective means to improve gastrointestinal function and nutrient absorption, which can be used for patients with dysphagia after stroke.

AIM

To evaluate the efficacy of enteral nutrition support containing probiotics in patients with swallowing disorders after CVA (stroke).

METHODS

A total of 106 patients with dysphagia after stroke treated at our hospital from September 2017 to October 2020 were selected and divided into either an observation group (n = 53) or a control group (n = 53) by the random number table method. The control group received routine enteral nutrition support, and the observation group received enteral nutrition support with probiotics. Both groups were treated for 2 wk. Nutritional parameters [hemoglobin (Hb), albumin (ALB), and total protein (TP)], immune function indexes [total lymphocyte count (TLC) in peripheral blood and serum immunoglobulin (Ig)M, IgG, and IgA], National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score, acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score, and intestinal barrier function indexes [diamine oxidase (DAO) and D-lactic acid (D-LA)] before treatment and at 1 wk and 2 wk after treatment were compared between the two groups. The occurrence of gastrointestinal complications, hospital stay, and hospital expenses were recorded.

RESULTS

The levels of peripheral blood TLC and serum IgM, IgG, IgA, Hb, ALB, and TP in the observation group were

significantly higher than those in the control group after 1 and 2 wk of treatment ($P < 0.05$). NIHSS score, APACHE Ⅱ score, and serum DAO and D-LA levels in the observation group were significantly lower than those in the control group after 1 and 2 wk of treatment ($P < 0.05$). The length of hospital stay in the observation group was shorter than that in the control group, and the incidence of gastrointestinal complications and hospitalization expenses were lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The application of enteral nutrition support with probiotics in patients with dysphagia after stroke can effectively reduce the occurrence of gastrointestinal complications and improve the nutritional status and immune function of patients, promote the recovery of intestinal barrier function, shorten the rehabilitation process, and has low medical costs.

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

Key Words: Dysphagia after stroke; Enteral nutrition support; Probiotics; Rehabilitation process, Gastrointestinal complications

Citation: Shen MJ, Hu CX, Lu C. Efficacy of enteral nutrition support with probiotics in patients with swallowing disorders after cerebralvascular accident. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(4): 150-156
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/150.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.150

摘要

背景

营养不良是脑卒中(cerebralvascular accident, CVA)患者预后不良的独立危险因素, 但单纯肠内营养支持难以保证营养物质的及时消化吸收, 而含益生菌肠内营养支持是改善胃肠道功能, 提高营养物质吸收的有效手段, 可用于脑卒中后吞咽障碍患者.

目的

探讨CVA后吞咽障碍患者含益生菌肠内营养支持疗效.

方法

选取2017-09/2020-10我院脑卒中后吞咽障碍患者106例, 以随机数字表法分为观察组(n = 53)、对照组(n = 53). 对照组采取常规肠内营养支持, 观察组采取含益生菌肠内营养支持, 均治疗2 wk. 比较两组治疗前、治疗1 wk、2 wk后营养参数[血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)]、免疫功能指标[外周血总淋巴计数(total lymphocyte count, TLC)与血清免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)]、美国国立卫生院神经功能缺损量表(national institutes of health neurological deficit scale, NIHSS)、急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health scoring system Ⅱ, APACHEⅡ)评分、肠道屏障功能指标[二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)]水平, 并统计胃肠道并发症发生情况、住院时间、住院费用.

结果

观察组治疗1 wk、2 wk后外周血TLC与血清IgM、IgG、IgA、Hb、ALB、TP水平均高于对照组($P<0.05$); 观察组治疗1 wk、2 wk后NIHSS、APACHEⅡ评分及血清DAO、D-LA水平均低于对照组($P<0.05$); 观察组住院时间短于对照组, 胃肠道并发症发生率及住院费用低于对照组($P<0.05$).

结论

含益生菌肠内营养支持应用于脑卒中后吞咽障碍患者中, 可有效减少胃肠道并发症发生, 改善患者营养状态及免疫功能, 促进肠道屏障功能恢复, 缩短康复进程, 且医疗费用较低, 值得临床推广与应用.

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

关键词: 脑卒中后吞咽障碍; 肠内营养支持; 益生菌; 康复进程

核心提要: 本文基于营养、免疫、肠道屏障功能等探究含益生菌肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍患者予的疗效, 结果发现含益生菌肠内营养支持应用于脑卒中后吞咽障碍患者中, 疗效显著, 且医疗费用较低.

文献来源: 沈敏瑾, 胡春晓, 卢翀. 脑卒中后吞咽障碍患者行含益生菌肠内营养支持的疗效观察. 世界华人消化杂志 2023; 31(4): 150-156
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/150.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.150

0 引言

吞咽障碍为脑卒中后常见症状及后遗症, 发病率高达30%以上, 多因两侧皮质脊髓束损伤后, 延髓支配肌肉瘫痪无力所致, 主要表现为进食呛咳、咀嚼无力、吞咽困难等, 极易引起营养不良、内环境紊乱等并发症, 严重影响患者预后[1-3]. 研究指出, 营养不良是脑卒中患者预后不良的独立危险因素[4]. 肠内营养支持作为吞咽障碍的一种替代措施, 可明显改善患者进食状况, 帮助改善机体营养状态及免疫功能, 减少或避免并发症发生, 有

助于改善预后[5,6]. 但单纯肠内营养支持无法平衡脑卒中后吞咽障碍患者能量汲取及消耗, 导致胃肠道负担加重, 难以保证营养物质的及时消化吸收[7,8]. 有学者认为, 含益生菌肠内营养支持是改善胃肠道功能, 提高营养物质吸收的有效手段, 可用于脑卒中后吞咽障碍患者[9]. 基于此, 本研究对脑卒中后吞咽障碍患者予以含益生菌肠内营养支持, 效果颇佳. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-09/2020-10我院脑卒中后吞咽障碍患者106例作为研究对象, 纳入标准: (1)均经颅脑CT或MRI等影像学检查证实有脑出血或脑梗死, 且合并吞咽障碍; (2)洼田饮水试验≥3级; (3)生命体征稳定, 且患者或其家属自愿签署本研究知情同意书; 排除标准: (1)伴有影响吞咽功能的其他疾病者; (2)合并心、肝、肾等重要器官功能障碍者; (3)频繁呕吐、腹泻或胃肠道出血者; (4)过敏体质, 或对营养制剂过敏者; (5)颅脑或其他部位恶性肿瘤者. 以随机数字表法分为观察组(n = 53)、对照组(n = 53). 两组年龄、性别、体质量指数、卒中类型及吞咽功能分级等资料均衡可比(P>0.05). 见表1.

1.2 方法 两组均予以降颅压、营养神经、抗感染、维持水电解质及酸碱平衡等基础治疗; 于此基础上, 对照组采取常规肠内营养支持, 经鼻饲管注入肠内营养乳剂(Fresenius KabiDeutschland GmbH, 国药准字J20090096), 喂养方式均按125 KJ/(kg·d), 初始剂量为目标量的1/4, 之后每日以1/4逐渐递增至全量, 肠内营养支持初期以适量静脉营养补充热量不足部分; 观察组采取含益生菌肠内营养支持, 益生菌(双歧杆菌乳杆菌三联活菌片, 内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字S19980004), 3片/次, 1次/d, 将益生菌研磨成为药粉后, 将药粉加入肠内营养液中经胃管缓慢注入. 均治疗2 wk.

1.3 观察指标 统计对比两组治疗前、治疗1 wk、2 wk后营养参数[血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)]、免疫功能指标[外周血总淋巴计数(total lymphocyte count, TLC)与血清免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)]、美国国立卫生院神经功能缺损量表(national institutes of health neurological deficit scale, NIHSS)、急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health scoring system Ⅱ, APACHEⅡ)评分、肠道屏障功能指标[二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)]水平, 并统计胃肠道并发症发生情况、住院时间、住院费用.

治疗前、治疗1 wk、2 wk后抽取5 mL肘静脉血, 采用全自动生化分析仪(日立7600-020型)检测血清Hb、ALB、TP水平, 结果由机器直接读出, 以评价营养状况; 以改良酶学分光光度法(Sigma公司)检测DAO、D-LA水平, 以评价肠道黏膜屏障实际功能; 以流式细胞仪(美国BD公司提供)测定外周血TLC, 采用MODULAR DPP型全自动生化分析仪及其配套免疫球蛋白试剂测定血清IgM、IgG、IgA水平, 以评价免疫功能.

治疗前、治疗1 wk、2 wk后以NIHSS评价神经功能缺损程度, 分值越高, 神经功能缺损越严重[10]; APACHEⅡ评价病情程度, 分值越高, 病情越严重[11].

统计学处理 SPSS 19.0分析, 计量资料用(mean±SD)表示平均数±标准差, t检验, 多组间比较采用重复测量方差, 计数资料用n(%)表示, χ^2检验, 等级资料以秩和检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 营养参数 组间比较, 两组治疗前血清Hb、ALB、TP水平相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗1 wk、2 wk后上述血清各指标水平均高于对照组(P<0.05); 组内比较, 观察组治疗1 wk、对照组治疗1 wk、2 wk后上述血清各指标水平均较本组治疗前降低(P<0.05), 观察组治疗2 wk后上述血清各指标水平与本组治疗前相比, 差异无统计学意义; 两组各指标组间、不同时间点、组间·不同时点间交互作用相比, 差异有统计学意义(P<0.05). 见图1.

2.2 免疫功能指标 组间比较, 两组治疗前外周血TLC与血清IgM、IgG、IgA水平相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗1 wk、2 wk后上述各指标水平均高于对照组(P<0.05); 组内比较, 观察组治疗1 wk、对照组治疗1 wk、2 wk后上述各指标水平均较本组治疗前降低(P<0.05), 观察组治疗2 wk后上述各指标水平与本组治疗前相比, 差异无统计学意义; 两组各指标组间、不同时间点、组间·不同时点间交互作用相比, 差异有统计学意义(P<0.05). 见图2.

2.3 NIHSS、APACHEⅡ评分 组间比较, 两组治疗前NIHSS、APACHEⅡ评分相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗1 wk、2 wk后上述评分均低于对照组(P<0.05); 组内比较, 两组治疗1 wk、2 wk后上述评分均较本组治疗前降低(P<0.05); 两组各指标组间、不同时间点、组间·不同时点间交互作用相比, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表2.

2.4 肠道屏障功能指标 组间比较, 两组治疗前血清DAO、D-LA水平相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗1 wk、2 wk后上述血清指标水平均低于对照组(P<

表 1　两组临床资料对比

组别	观察组(n = 53)	对照组(n = 53)	$Z/t/\chi^2$	P
性别(男/女)	32/21	35/18	0.365	0.546
年龄(岁)	47–78(61.98 ± 7.76)	45–81(63.05 ± 9.02)	0.655	0.514
体质量指数(kg/m^2)	18–26(22.14 ± 2.06)	18–28(23.07 ± 2.71)	1.989	0.049
卒中类型			0.716	0.397
脑出血	18(33.96)	14(26.42)		
脑梗死	35(66.04)	39(73.58)		
吞咽功能分级			0.098	0.922
3级	15(28.30)	14(26.42)		
4级	30(56.60)	33(62.26)		
5级	8(15.09)	6(11.32)		

表 2　两组各时间点NIHSS、APACHE Ⅱ评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	NIHSS评分			APACHE Ⅱ评分		
		治疗前	治疗1 wk后	治疗2 wk后	治疗前	治疗1 wk后	治疗2 wk后
观察组	53	19.24 ± 3.47	12.07 ± 2.36[a]	10.48 ± 2.09[a]	15.92 ± 3.47	11.43 ± 2.26[a]	9.49 ± 1.83[a]
对照组	53	18.36 ± 3.95	14.24 ± 3.18[a]	12.36 ± 2.52[a]	14.86 ± 4.25	13.07 ± 2.95[a]	11.74 ± 2.28[a]
组间		F = 12.837; P = 0.000			F = 12.963; P = 0.000		
不同时点间		F = 10.912; P = 0.000			F = 14.835; P = 0.000		
组间/不同时点间		F = 10.891; P = 0.000			F = 12.074; P = 0.000		

与本组治疗前相比, [a]P < 0.001. NIHSS: 美国国立卫生院神经功能缺损量表; APACHE Ⅱ: 急性生理学及慢性健康状况评分系统 Ⅱ.

表 3　两组各时间点肠道屏障功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	DAO(U/mL)			D-LA(μmol/L)		
		治疗前	治疗1 wk后	治疗2 wk后	治疗前	治疗1 wk后	治疗2 wk后
观察组	53	5.02 ± 0.64	3.59 ± 0.48[a]	2.97 ± 0.39[a]	0.32 ± 0.14	0.16 ± 0.05[a]	0.13 ± 0.04[a]
对照组	53	4.89 ± 0.72	4.28 ± 0.60[a]	3.72 ± 0.54[a]	0.29 ± 0.12	0.23 ± 0.08[a]	0.19 ± 0.06[a]
组间		F = 17.625; P = 0.000			F = 15.601; P = 0.000		
不同时点间		F = 15.143; P = 0.000			F = 13.274; P = 0.000		
组间/不同时点间		F = 18.027; P = 0.000			F = 16.301; P = 0.000		

与本组治疗前相比, [a]P < 0.001. DAO: 二胺氧化酶; D-LA: D-乳酸.

0.05); 组内比较, 两组治疗1 wk、2 wk后上述血清指标水平均较本组治疗前降低(P<0.05); 两组各指标组间、不同时间点、组间·不同时点间交互作用相比, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表3.

2.5 胃肠道并发症　观察组胃肠道并发症发生率较对照组低(P<0.05). 见表4.

2.6 住院时间、住院费用　观察组住院时间较对照组短, 住院费用较对照组低(P<0.05). 见表5.

3 讨论

吞咽障碍作为脑卒中患者最常见并发症, 发生率占脑卒中患病总人数的37%-78%[12,13]. 脑卒中后吞咽障碍可引起营养不良、肺部感染、肠道菌群紊乱、脱水等并发症, 其中营养不良发生率高达48%左右, 严重影响患者预后[14,15]. 因此, 及时采取安全、有效的营养替代及支持治疗尤为关键.

脑卒中患者胃黏膜吸收功能下降, 上皮细胞因能量缺乏出现萎缩、凋亡, 增加上皮细胞通透性, 引起肠道菌群紊乱、移位, 影响机体对营养物质的消化、吸收程度[16-19]. 因此, 维持肠道微生态稳定, 保护胃肠黏膜屏障为提高脑卒中后吞咽障碍患者肠内营养支持疗效的关键. 微生物治疗学是一种基于“以菌治菌”的临床理

表 4　两组胃肠道并发症发生情况比较*n*(%)

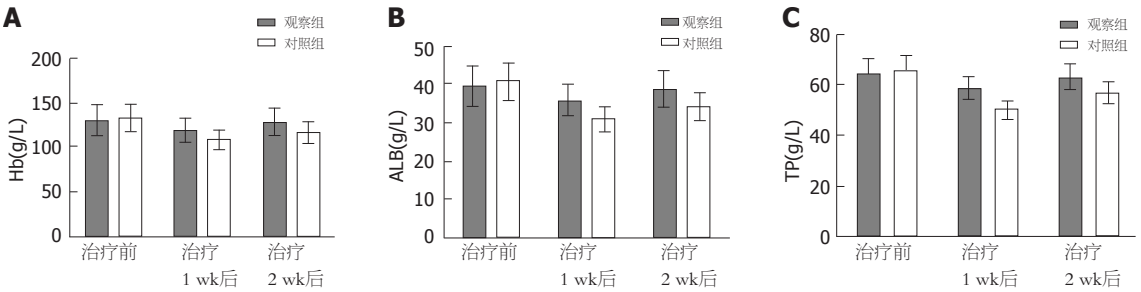
组别	例数	腹胀	腹泻	恶心呕吐	消化道出血	总发生率
观察组	53	4(7.55)	1(1.89)	3(5.66)	0(0.00)	8(15.09)[b]
对照组	53	6(11.32)	2(3.77)	6(11.32)	4(7.55)	18(33.96)
χ^2						5.096
P						0.024

与对照组相比, [b]*P* < 0.05.

表 5　两组住院时间、住院费用比较(mean ± SD)

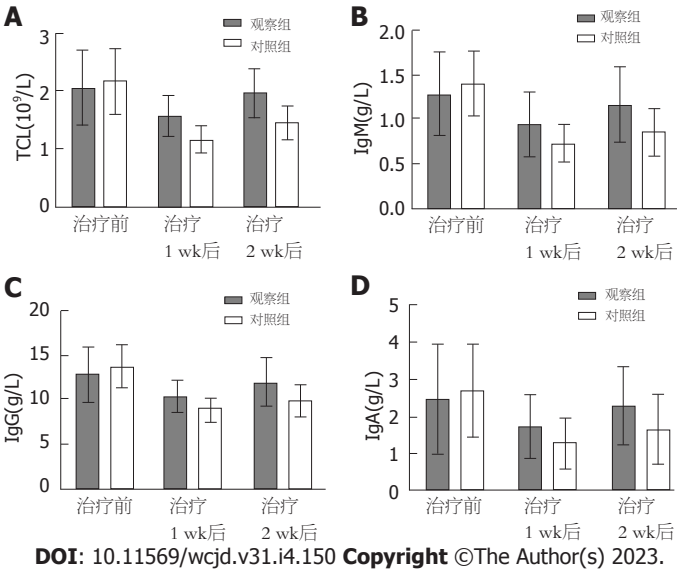
组别	例数	住院时间(d)	住院费用(万元)
观察组	53	15.48 ± 2.42[a]	1.19 ± 0.29[a]
对照组	53	18.04 ± 3.93	1.62 ± 0.35
t		4.038	6.887
P		< 0.001	< 0.001

与对照组相比, [a]*P* < 0.001.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.150 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　两组各时间点营养参数比较. A: 两组治疗前后Hb水平比较; B: 两组治疗前后ALB水平比较; C: 两组治疗前后TP水平比较. Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; TP: 总蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.150 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　两组各时间点免疫功能指标比较. A: 两组治疗前后TLC水平比较; B: 两组治疗前后IgM水平比较; C: 两组治疗前后IgG水平比较; D: 两组治疗前后IgA水平比较. TLC: 外周血总淋巴计数; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A.

念, 通过生物拮抗改善机体微生态失衡状态, 近年来逐渐广泛应用于临床. 李媛媛等学者[20]证实, 含益生菌肠内营养支持可改善危重脑出血术后患者营养状态及肠道菌群, 降低其并发症发生率, 充分证实了含益生菌肠内营养支持的有效性及安全性. 基于此, 本研究采用含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 结果显示, 两组治疗1 wk后血清Hb、ALB、TP水平均低于治疗前, 治疗2 wk后逐渐回升, 且观察组治疗1 wk、2 wk后血清Hb、ALB、TP水平均高于对照组($P<0.05$), 提示含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可减缓或抑制患者营养状态恶化. 分析原因, 可能是由于脑卒中后吞咽障碍患者机体代谢紊乱, 能量消耗增加, 蛋白质分解加速, 营养状态恶化, 随着治疗时间延长, 患者营养状况之间好转. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片作为一种临床常用复发微生态制剂, 是由肠道固有菌群组成, 其产生的特殊物质可更新肠道上皮细胞, 抵御病原体入侵, 促进肠蠕动及肠道神经肌肉活性, 促进胃肠道消化、吸收功能恢复, 使得营养物质利用率提升, 进而加快蛋白质合成过程[21], 与肠内营养支持联合应用, 可达到协同增效作用, 减缓或抑制患者营养状态恶化. 此外, 脑卒中患者处于负氮平衡状态, 蛋白质-热量供应不足, 机体必需的营养物质缺乏, 造成机体特异性及非特异性免疫功能低下, 补体合成减少, 中性粒细胞趋化能力及对细菌杀伤能力下降, TLC总数降低, 而机体体液免疫中B淋巴细胞产生的免疫球蛋白可对抗致病菌侵袭, 且具有免疫监视及维持内环境稳定等作用[22]. 因此, 本研究通过测定TLC及免疫球蛋白水平了解患者机体免疫功能, 发现观察组治疗1 wk、2 wk后外周血TLC与血清IgM、IgG、IgA水平均高于对照组($P<0.05$), 提示含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可有效调节机体免疫功能.

本研究中观察组治疗1 wk、2 wk后血清DAO、D-LA水平均低于对照组($P<0.05$), 提示含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可显著降低患者血清DAO、D-LA水平, 促进肠道黏膜屏障恢复, 降低肠黏膜通透性. 原因在于双歧杆菌乳杆菌三联活菌片口服后直接补充肠道有益菌, 并大量繁殖, 可拮抗致病菌产生, 纠正、稳定细菌菌落结构, 维持肠道菌群平衡, 重建胃肠道“菌膜”屏障, 促进肠上皮屏障成熟, 降低肠道通透性, 延缓其萎缩[23-25]. 含益生菌肠内营养支持可一定程度刺激咀嚼中枢, 促进患者自主进食功能恢复[26]. 观察组治疗1 wk、2 wk后NIHSS、APACHEⅡ评分均低于对照组, 且住院时间短于对照组, 住院费用低于对照组($P<0.05$), 充分说明含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可有效缓解患者病情, 缩短康复进程, 减少医疗费用. 此外, 含益生菌肠内营养支持对患者副作用小, 治疗期间虽有胃肠道并发症, 但随治疗推进, 均可自行消失. 本研究中观察组胃肠道并发症发生率低于对照组, 提示含益生菌肠内营养支持在脑卒中后吞咽障碍康复治疗中安全性较高. 但本研究样本量较小, 且未进行长期随访研究, 还需临床多中心、多渠道取样, 作进一步证实.

4 结论

综上所述, 含益生菌肠内营养支持治疗脑卒中后吞咽障碍, 可有效改善患者营养状态、免疫功能及肠道屏障功能, 加速病情恢复, 减少胃肠道并发症发生, 疗效显著, 且安全性高, 值得临床推广与应用.

文章亮点

实验背景

吞咽障碍为脑卒中后常见症状及后遗症, 发病率高达30%以上, 多因两侧皮质脊髓束损伤后, 延髓支配肌肉瘫痪无力所致, 主要表现为进食呛咳、咀嚼无力、吞咽困难等, 极易引起营养不良、内环境紊乱等并发症, 严重影响患者预后, 而营养不良是脑卒中患者预后不良的独立危险因素. 含益生菌肠内营养支持是改善胃肠道功能, 提高营养物质吸收的有效手段, 可用于脑卒中后吞咽障碍患者.

实验动机

关于含益生菌肠内营养支持在脑卒中后吞咽障碍中应用的研究报道相对较少, 本研究结果有助于改肠内营养支持治疗提供实验室依据.

实验目标

阐明含益生菌肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍治疗的疗效及安全性, 为该肠内永阳支持推广提供理论基础.

实验方法

以本院脑卒中后吞咽障碍患者106例, 以随机分为观察组($n=53$)、对照组($n=53$). 对照组采取常规肠内营养支持, 观察组采取含益生菌肠内营养支持, 均治疗2 wk. 比较两组治疗前、治疗后营养参数、免疫功能指标、病情程度、肠道屏障功能指标, 并统计胃肠道并发症发生情况、住院时间、住院费用. 明确含益生菌肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍治疗的疗效及安全性.

实验结果

脑卒中后吞咽障碍患者含益生菌肠内营养支持治疗后营养状态、免疫功能及肠道屏障功能均得以改善, 且患

者病情恢复明显较快, 胃肠道不良反应的发生率较低.

实验结论

含益生菌肠内营养支持可通过有效改善营养状态、免疫功能及肠道屏障功能治疗脑卒中后吞咽障碍, 促进病情恢复, 疗效显著, 且安全性高.

展望前景

但本研究样本量较小, 且未进行长期随访研究, 还需临床多中心、多渠道取样, 作进一步证实含益生菌肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍治疗的疗效及安全性.

5 参考文献

1 Souza JT, Ribeiro PW, de Paiva SAR, Tanni SE, Minicucci MF, Zornoff LAM, Polegato BF, Bazan SGZ, Modolo GP, Bazan R, Azevedo PS. Dysphagia and tube feeding after stroke are associated with poorer functional and mortality outcomes. *Clin Nutr* 2020; 39: 2786-2792 [PMID: 31866129 DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.042]

2 Simonelli M, Ruoppolo G, Iosa M, Morone G, Fusco A, Grasso MG, Gallo A, Paolucci S. A stimulus for eating. The use of neuromuscular transcutaneous electrical stimulation in patients affected by severe dysphagia after subacute stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 2019; 44: 103-110 [PMID: 30714980 DOI: 10.3233/NRE-182526]

3 Juan W, Zhen H, Yan-Ying F, Hui-Xian Y, Tao Z, Pei-Fen G, Jian-Tian H. A Comparative Study of Two Tube Feeding Methods in Patients with Dysphagia After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104602 [PMID: 31924485 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104602]

4 刘家硕, 朴哲, 杨瑞丽, 王利平, 崔巍巍. 三种营养风险筛查工具对老年脑卒中住院患者的筛查与比较. 中国老年学杂志 2020; 40: 4286-4288 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.20.009]

5 张泽天. 早期肠内营养联合乌司他丁及生长抑素对重症胰腺炎患者炎症反应及预后的影响. 中国老年学杂志 2019; 39: 4470-4473 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.18.032]

6 杨江胜, 朱祖福, 沈丽萍, 吴淑芳, 屈伟, 方琪. 急性脑卒中伴吞咽障碍患者不同时期肠内营养支持的疗效比较. 实用医学杂志 2019; 35: 3053-3056 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.19.016]

7 陈金莹, 罗云英, 朱珍萍, 朱碧宏, 傅攀. 早期肠内营养联合益生菌对重症缺血性脑卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响. 中国中西医结合急救杂志 2019; 26: 329-333 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.019]

8 金鑫, 史颖, 袁蓓, 王惠凌, 刘海燕, 陈雅静, 邸卫英, 王楚涵. 添加益生菌的早期滋养量肠内营养对重症脑卒中患者呼吸机相关性肺炎的影响. 中国微生态学杂志 2019; 31: 174-178 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201902012]

9 陈德艳, 周慧. 益生菌联合早期肠内营养干预对重症脑卒中患者营养状态及肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2019; 31: 570-573 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201905016]

10 Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, Mulder MJHL, Venema E, Dijkland SA, Berkhemer OA, Yoo AJ, Broderick JP, Palesch YY, Yeatts SD, Roos YBWEM, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Majoie CBLM, van der Lugt A, Roozenbeek B, Dippel DWJ; MR CLEAN Investigators. National Institutes of Health Stroke Scale: An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke* 2020; 51: 282-290 [PMID: 31795895 DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026791]

11 Simkins M, Iqbal A, Gronemeyer A, Konzen L, White J, Koenig M, Palmer C, Kerby P, Buckman S, Despotovic V, Hoehner C, Boyle W. Inter-Rater Reliability and Impact of Disagreements on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV Mortality Predictions. *Crit Care Explor* 2019; 1: e0059 [PMID: 32166239 DOI: 10.1097/CCE.0000000000000059]

12 Marin S, Serra-Prat M, Ortega O, Clavé P. Cost of oropharyngeal dysphagia after stroke: protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e022775 [PMID: 30552255 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022775]

13 Park JS, Lee G, Jung YJ. Effects of game-based chin tuck against resistance exercise vs head-lift exercise in patients with dysphagia after stroke: An assessor-blind, randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2019; 51: 749-754 [PMID: 31515567 DOI: 10.2340/16501977-2603]

14 董旭, 李壮苗, 吴燕华. 生物反馈治疗脑卒中后吞咽障碍疗效的Meta分析. 中华物理医学与康复杂志 2019; 41: 227-233 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.017]

15 Eltringham SA, Kilner K, Gee M, Sage K, Bray BD, Pownall S, Smith CJ. Impact of Dysphagia Assessment and Management on Risk of Stroke-Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis* 2018; 46: 99-107 [PMID: 30199856 DOI: 10.1159/000492730]

16 李亚轻, 任珊, 王彦霞, 牛占丛, 赵鹤龄. 重症患者强化肠内营养支持的临床研究. 中国急救医学 2018; 38: 145-148 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.02.011]

17 涂芊茜, 拓西平, 张文俊, 陈海涛, 赵宁, 鞠泽亚, 乌日罕, 黄枫. 肠内营养支持结合康复治疗对于高龄老年痴呆营养不良患者的疗效观察. 中华老年医学杂志 2019; 38: 274-277 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.03.012]

18 高佳秀, 周鸿飞. 项丛刺疗法结合吞咽功能训练治疗脑卒中吞咽障碍疗效观察. 中国针灸 2020; 40: 586-590 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.20190609-k0001]

19 许自阳, 兰钰洁, 唐志明, 窦祖林, 温红梅, 安德连. 黄原胶类与变性淀粉类增稠剂在脑卒中吞咽障碍患者及健康人群中喜好度和口感异味差异分析. 中华物理医学与康复杂志 2020; 42: 1110-1112 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.12.014]

20 李媛媛, 颜睿瑛, 李冬纯, 苏醒. 含益生菌肠内营养干预对危重脑出血术后患者肠道菌群和炎症状态的影响. 河北医学 2019; 25: 572-577 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.03.011]

21 廖春月, 张红波, 闫菲, 靳晶. 益生菌预防老年消化道术后肠内营养相关性腹泻临床护理研究. 国际老年医学杂志 2018; 39: 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2018.03.009]

22 徐卉, 张颖敏, 沈志强, 季将卫. 不同营养模式对老年脑卒中营养不良患者营养状态与免疫功能的影响. 浙江医学 2019; 41: 272-274 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.3.2018-2992]

23 孙洁, 李则衡, 魏涛, 黄颖, 陈国芳. 深层咽肌神经刺激疗法对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能和营养状态的影响. 中华全科医学 2018; 16: 1718-1721 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000468]

24 谢齐贵, 陈湛蕾, 朱世峰, 夏亮. 急性胰腺炎患者早期血清D-乳酸、内毒素、DAO水平及临床意义. 重庆医学 2020; 49: 1421-1424 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.011]

25 赖小勇. 双歧杆菌乳酸菌三联活菌片对脑卒中后胃肠动力障碍患者的影响. 江西医药 2019; 54: 1391-1393 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.11.029]

26 刘学进, 陈垦. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合肠内营养治疗急性重症胰腺炎的临床观察. 安徽医药 2018; 22: 2008-2010 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.044]

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 2023年2月28日; 31(4): 157-164

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.157

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

ARMS治疗难治性胃食管反流病的疗效及对围术期指标的影响

葛幸峰, 诸 娴, 闵 飞, 沈建伟

葛幸峰, 诸娴, 沈建伟, 宁波市医疗中心李惠利医院内科 浙江省宁波市 315046

闵飞, 深圳大学总医院消化内科 广东省深圳市 518071

葛幸峰, 主治医师, 研究方向为消化.

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2020KY868.

作者贡献分布: 葛幸峰负责立项主导研究和撰写文章; 闵飞负责数据分析; 诸娴负责资料收集; 沈建伟负责文献整理.

通讯作者: 沈建伟, 主治医师, 315046, 浙江省宁波市鄞州区兴宁路57号, 宁波市医疗中心李惠利医院内科. goujit753@163.com

收稿日期: 2022-08-29
修回日期: 2022-10-31
接受日期: 2023-02-13
在线出版日期: 2023-02-28

Anti-reflux mucosal resection for treatment of refractory gastro-oesophageal reflux disease: Efficacy and impact on perioperative indicators

Xing-Feng Ge, Xian Zhu, Fei Min, Jian-Wei Shen

Xing-Feng Ge, Xian Zhu, Jian-Wei Shen, Internal Medicine Department, Li Huili Hospital, Ningbo Medical Center, Ningbo 315046, Zhejiang Province, China

Fei Min, Department of Gastroenterology, General Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518071, Guangdong Province, China

Supported by: Zhejiang Medical and Health Science and Technology Plan Project, No. 2020KY868.

Corresponding author: Jian-Wei Shen, Attending Physician, Department of Internal Medicine, Li Huili Hospital, Ningbo Medical Center, No. 57 Xingning Road, Yinzhou District, Ningbo 315046, Zhejiang Province, China. goujit753@163.com

Received: 2022-08-29
Revised: 2022-10-31
Accepted: 2023-02-13
Published online: 2023-02-28

Abstract

BACKGROUND

Refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD) is difficult to treat and recurrent. For such patients, anti-reflux mucosal resection (ARMS) is the main clinical treatment, but its advantages and disadvantages remain unclear.

AIM

To investigate the efficacy of endoscopic ARMS in the treatment of RGERD and its impact on perioperative indicators.

METHODS

A total of 102 patients with RGERD were selected from January 2019 to December 2021 and divided into either a control group or an observation group using the random number table method, with 51 cases in each group. The control group underwent laparoscopic Nissen fundoplication, and the observation group underwent ARMS treatment. The operation conditions, postoperative recovery, GerdQ score before and after surgery, extraesophageal symptom score, high-resolution esophageal manometry parameters [abdominal lower esophageal sphincter (LES) length, LES resting pressure (LESP), upper esophageal sphincter resting pressure (UESP), and distal systolic integral (DCI)], 24 h pH-impedance monitoring indexes (DeMeester score and the number of episodes of acid reflux, weak acid reflux, fluid reflux, gas reflux, and mixed reflux), gastric dynamics indicators [serum motilin (MTL) and gastrin (GAS)], and complications were compared between the two groups.

RESULTS

In the observation group, the operation time was shorter than that of the control group ($P < 0.05$), and the intraoperative blood loss was less than that of the control group ($P < 0.05$), but the difference in hospitalization time between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The GerdQ score and extraesophageal symptom score decreased in both groups at 1 and 6 months after surgery compared with those before surgery ($P < 0.05$), and these scores were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). At 1 and 6 months after surgery, the length of the LES in the abdominal segment was longer in both groups than that before surgery ($P < 0.05$), and longer in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), while LESP, UESP, and DCI were higher than those before surgery ($P < 0.05$), and higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). DeMeester score and the number of episodes of acid reflux, weak acid reflux, liquid reflux, gas reflux, and mixed reflux were lower in both groups at 1 and 6 months after surgery compared with those before surgery, and lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum MTL and GAS were higher in the two groups at 1 and 6 months after surgery than those before surgery, and were higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of complications was lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ARMS for treatment of RGERD can significantly optimize the surgical situation, promote clinical symptom regression, improve esophageal and gastric dynamics, reduce gastric reflux events, and reduce the incidence of complications.

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

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux disease; Endoscopic antireflux mucosal resection; Perioperative indicators; Complications

Citation: Ge XF, Zhu X, Min F, Shen JW. Anti-reflux mucosal resection for treatment of refractory gastro-oesophageal reflux disease: Efficacy and impact on perioperative indicators. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(4): 157-164
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/157.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.157

摘要

背景

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)具有治疗难度大、易反复发作等特点, 对于此类患者, 抗反流黏膜切除术(anti reflux mucosal resection, ARMS)是临床治疗RGERD的主要术式, 但其具体优劣仍有待明确.

目的

探讨ARMS治疗RGERD的疗效及对围术期指标的影响.

方法

选取2019-01/2021-12期间102例RGERD患者, 按照随机数字表法分组, 各51例. 对照组给予腹腔镜Nissen胃底折叠术, 观察组给予ARMS治疗. 比较两组手术情况、术后恢复情况、手术前后GerdQ评分、食管外症状评分、高分辨率食管测压参数[腹段食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)长度、LES静息压(lower esophageal sphincter resting pressure, LESP)、食管上括约肌静息压(upper esophageal sphincter resting pressure, UESP)、远端收缩积分(distal contractile integral, DCI)]、24 h pH-阻抗监测指标[DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数]、胃动力学指标[血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)]水平及并发症.

结果

观察组手术时间短于对照组($P<0.05$), 术中失血量少于对照组($P<0.05$); 两组住院时间差异无统计学意义; 两组术后1 mo、6 mo GerdQ评分、食管外症状评分较术前下降($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$); 术后1 mo、6 mo两组腹段LES长度长于术前($P<0.05$), 且观察组长于对照组($P<0.05$), LESP、UESP、DCI高于术前($P<0.05$), 且观察组高于对照组($P<0.05$); 两组术后1 mo、6 mo DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数低于术前, 观察组低于对照组($P<0.05$); 术后1 mo、6 mo两组血清MTL、GAS较术前升高, 观察组高于对照组($P<0.05$); 观察组并发症发生率低于对照组($P<0.05$).

结论

ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退, 改善食管动力学与胃动力学, 减少胃反流事件, 还能降低并发症发生率.

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

关键词: 难治性胃食管反流病; 内镜下抗反流黏膜切除术; 围术期指标; 并发症

核心提要: 抗反流黏膜切除术治疗难治性胃食管反流病能明显改善手术情况, 促进围手术期指标恢复, 降低胃反流事件及并发症发生率.

文献来源: 葛幸峰, 诸娴, 闵飞, 沈建伟. ARMS治疗难治性胃食管反流病的疗效及对围术期指标的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(4): 157-164
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i4/157.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i4.157

0 引言

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)是指服用双倍剂量的质子泵抑制剂类药物8 wk-12 wk仍无法改善反流症状的胃食管反流病, 具有病情反复、治疗难度较大等特点, 易导致患者产生焦虑、抑郁等不良情绪, 严重影响患者身心健康及生活质量[1,2]. 目前, 抗反流手术是临床治疗RGERD的重要手段, 其中腹腔镜胃底折叠术是较为常用的术式, 能有效减轻反流症状, 但临床实践证实术后并发症及复发风险较高, 不适合作为最佳术式[3,4]. 近年来, 随着内镜设备与技术的不断进展, 内镜下抗反流黏膜切除术(anti-reflux mucosectomy, ARMS)逐渐应用于RGERD, 受到临床广泛关注[5]. 但关于ARMS相较于腹腔镜胃底折叠术的优劣势仍有待详细明确. 为此, 本研究尝试探讨ARMS在RGERD患者治疗中的应用价值, 旨在为临床选择较为安全可靠的抗反流术式提供参考依据. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-1/2021-12期间102例RGERD患者, 按照随机数字表法分组, 各51例. 两组年龄、性别、体质量指数、病程等一般资料均衡可比($P>0.05$), 见表1. 本研究经我院伦理委员会审批通过.

纳入标准: 均符合RGERD相关诊断标准[6]; 均具备抗反流手术指征; 患者及家属均知情, 签订知情同意书. 排除标准: 无法接受24 h pH-阻抗监测者; 伴有上消化出血、消化性溃疡等其他消化系统疾病者; 合并意识障碍、精神障碍者; 既往伴有腹部、胃食管或胃外科手术史者; 重要脏器严重功能异常者; 存在抗反流手术禁忌或无法耐受手术者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予腹腔镜Nissen胃底折叠术, 患者均行全麻, 取平卧位(头高足低), 术中气腹压力维持在12 mmHg, 于腹部脐偏左侧(2 cm-3 cm)穿刺, 留置12 mm套管作为观察孔, 再取4个不同操作孔. 进镜后, 首先观察是否存在胃食管病变情况, 将肝胃韧带分离(超声刀)后使膈肌脚充分暴露, 分离食管下段后壁、右侧壁, 显现迷走神经后干下方部位, 对纵隔食管与胃底周围组织作游离处理, 使用非吸收线加固膈肌脚, 重建食管裂孔. 将胃底经食管后方拉伸至食管右侧, 对全部食管下段行360°的宽松折叠无张力包绕处理, 并于食管两侧行缝合处理(非吸收缝线), 两针间距1 cm-2 cm, 形成2 cm-2.5 cm包绕圈, 共缝合3针, 松紧度以可通过1根手指为宜, 每针穿过食管前壁, 固定胃底与膈肌, 避免食管扭转.

1.2.2 观察组: 给予ARMS治疗, 患者均取平卧位, 气管插管, 电凝标记贲门下2/3周黏膜, 于黏膜下注射肾上腺素+美兰+生理盐水, 使病变部位隆起, 采用钩刀或Dual刀将黏膜层环周切开, 剥离黏膜后采取电凝止血, 并采用电凝钳处理创面, 确认无活动性出血及穿孔.

1.2.3 术后处理: 两组术后48 h内叮嘱患者取半卧位, 给予禁饮禁食、吸氧、补液、抑酸、预防感染等干预, 密切观察患者是否出现乏力、发热、黑便、呕血等症状, 一旦出现, 立即给予对症处理, 术后1 wk左右采用上消化道碘水造影复查确认无异常后出院.

1.3 观察指标 (1)两组手术情况、术后恢复情况, 包括手术时间、术中失血量、住院时间; (2)两组手术前、术后1 mo、术后6 mo GerdQ评分、食管外症状评分; (3)两组手术前、术后1 mo、术后6 mo高分辨率食管测压参数[腹段食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)长度、LES静息压(lower esophageal sphincter resting pressure, LESP)、食管上括约肌静息压(upper esophageal sphincter resting pressure, UESP)、远端收缩积分(distal contractile integral, DCI)], 采用水灌注高分辨率食管测压系统进行检查; (4)两组手术前、术后1 mo、术后6 mo 24 h pH-阻抗监测指标[DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数], 采用Ohmega动态pH-阻抗监测系统进行检查; (5)两组手术前、术后1 mo、术后6 mo胃动力学指标[血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)]水平, 采集清晨空腹静脉血3 mL, 离心处理, 离心半径为13.5 cm, 离心速率为2500 r/min, 离心时间为10 min, 取上清液, 采用酶联免疫吸附法检测血清MTL、GAS水平; (6)两组并发症发生情况, 包括吞咽困难、慢性疼痛、腹胀等情况.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 符合正态分布的计量资料(手术时间、术中失血量、住院时间、GerdQ评分、食管外症状评分、腹段LES长度、LESP、UESP、DCI、DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数、血清MTL、GAS)以(mean±SD)描述, 组间比较采用独立样本t检验, 组内比较采用配对样本t检验; 计数资料(并发症发生率)用n(%)表示, χ^2检验. $P<0.05$表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组手术及术后恢复情况 观察组手术时间短于对照组, 术中失血量少于对照组($P<0.05$); 两组住院时间

表 1　两组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	体质量指数(kg/m^2)	病程(年)
观察组	51	51.13 ± 4.69	30/21	23.14 ± 1.88	3.06 ± 0.71
对照组	51	50.87 ± 4.25	32/19	22.89 ± 1.64	2.97 ± 0.68
t/χ^2		0.294	0.165	0.716	0.654
P		0.770	0.685	0.476	0.515

表 2　两组手术及术后恢复情况比较(mean ± SD)

组别	例数	手术时间(min)	术中失血量(mL)	住院时间(d)
观察组	51	38.62 ± 4.31	20.55 ± 6.27	8.63 ± 2.25
对照组	51	130.94 ± 22.54	52.98 ± 12.33	9.75 ± 3.02
t		28.730	16.743	2.124
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3　两组手术前后GerdQ评分、食管外症状评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	GerdQ评分			食管外症状评分		
		术前	术后1 mo	术后6 mo	术前	术后1 mo	术后6 mo
观察组	51	14.26 ± 2.26	9.35 ± 1.69[a]	6.22 ± 0.53[a]	6.93 ± 1.03	4.17 ± 0.74[a]	2.15 ± 0.38[a]
对照组	51	14.07 ± 2.08	11.12 ± 1.88[a]	6.89 ± 0.72[a]	6.90 ± 1.10	4.96 ± 0.83[a]	2.67 ± 0.46[a]
t		0.442	5.000	5.352	0.142	5.074	6.224
P		0.660	< 0.001	< 0.001	0.887	< 0.001	< 0.001

与同组术前比较, [a]P < 0.05.

差异无统计学意义, 见表2.

2.2 两组手术前后GerdQ评分、食管外症状评分 两组术前GerdQ评分、食管外症状评分差异无统计学意义; 两组术后1 mo、6 moGerdQ评分、食管外症状评分较术前下降, 观察组低于对照组(P<0.05), 见表3.

2.3 两组手术前后高分辨率食管测压参数 两组术前腹段LES长度、LESP、UESP、DCI差异无统计学意义; 术后1 mo、6 mo两组腹段LES长度长于术前, 观察组长于对照组, LESP、UESP、DCI高于术前, 观察组高于对照组(P<0.05), 见表4、图1.

2.4 两组手术前后24 h pH-阻抗监测指标 两组术前DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数差异无统计学意义; 两组术后1 mo、6 mo DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数低于术前, 观察组低于对照组(P<0.05), 见表5、图2.

2.5 两组手术前后胃动力学血清指标 两组术前血清MTL、GAS差异无统计学意义; 术后1 mo、6 mo两组血清MTL、GAS较术前升高, 观察组高于对照组(P<0.05), 见表6.

2.6 两组并发症发生情况 观察组并发症发生率低于对照组(P<0.05), 见表7. 两组均于并发症发生后给予对症处理, 全部得到好转.

3 讨论

目前, 普通GERD使用质子泵抑制剂等药物治疗后能取得较好的治疗效果, 但仍有部分患者症状改善不明显或无改善, RGERD的概念便由此而来. 既往临床多选择传统外科胃底折叠术治疗RGERD, 但此类手术存在创伤大、术后恢复缓慢、吞咽困难及胃排空延迟等并发症发生率高等局限性[7,8]. 与传统外科胃底折叠术相比, 腹腔镜胃底折叠术可通过利用腹腔镜达到减轻手术创伤、促进术后恢复作用, 但术后并发症风险仍较高, 且存在高复发率[9]. 因此, 积极探索更为安全可靠的治疗方式具有重要意义.

近年来, 抗反流黏膜切除术被提出, 通过切除齿状线上下3 cm左右的新月形黏膜, 经由瘢痕组织纤维化, 使得阀瓣紧密度增加, 从而维持并增加LES压力, 进而达到改善反流症状、控制病情进展的目的[10]. 在此背景下, 内镜下微创疗法成为临床治疗RGERD患者的新选择.

表 4　两组手术前后高分辨率食管测压参数比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	食管下括约肌长度(cm)	食管下括约肌静息压(mmHg)	食管上括约肌静息压(mmHg)	远端收缩积分[mmHg/(cm·s^{-1})]
术前	观察组	51	0.72 ± 0.13	58.62 ± 2.47	20.21 ± 1.21	1027.55 ± 112.74
	对照组	51	0.70 ± 0.11	59.10 ± 2.15	20.46 ± 1.02	1036.97 ± 108.10
	t		0.839	1.047	1.128	0.431
	P		0.404	0.298	0.262	0.668
术后1 mo	观察组	51	1.08 ± 0.16[a]	63.82 ± 2.30[a]	23.08 ± 1.25[a]	1235.67 ± 125.64[a]
	对照组	51	0.93 ± 0.12[a]	61.65 ± 2.24[a]	21.69 ± 1.17[a]	1146.20 ± 110.43[a]
	t		5.356	4.827	5.798	3.820
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
术后6 mo	观察组	51	1.52 ± 0.34[a]	68.20 ± 4.16[a]	25.03 ± 1.44[a]	1377.41 ± 163.58[a]
	对照组	51	1.21 ± 0.28[a]	65.19 ± 3.45[a]	23.76 ± 1.53[a]	1265.49 ± 131.50[a]
	t		5.026	3.977	4.317	3.808
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

与同组术前比较, [a]*P* < 0.05.

表 5　两组手术前后24 h pH–阻抗监测指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	DeMeester评分(分)	酸反流(次)	弱酸反流(次)	液体反流(次)	气体反流(次)	混合反流(次)
术前	观察组	51	11.02 ± 2.12	28.65 ± 4.92	32.61 ± 3.25	14.69 ± 3.04	30.22 ± 2.39	28.36 ± 3.08
	对照组	51	10.67 ± 1.75	28.17 ± 4.23	32.18 ± 2.81	14.22 ± 2.85	30.06 ± 2.18	27.98 ± 2.95
	t		0.909	0.528	0.715	0.806	0.353	0.636
	P		0.365	0.599	0.476	0.423	0.725	0.526
术后1 mo	观察组	51	6.81 ± 1.24[a]	17.03 ± 3.17[a]	27.65 ± 1.57[a]	10.73 ± 1.25[a]	26.45 ± 1.26[a]	21.39 ± 2.20[a]
	对照组	51	8.10 ± 1.30[a]	20.44 ± 3.36[a]	29.23 ± 1.44[a]	11.96 ± 1.14[a]	27.81 ± 1.33[a]	24.08 ± 2.46[a]
	t		5.128	5.272	5.297	5.192	5.301	5.821
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
术后6 mo	观察组	51	3.62 ± 0.64[a]	10.72 ± 2.60[a]	24.78 ± 1.13[a]	8.25 ± 1.06[a]	24.34 ± 1.24[a]	15.51 ± 1.29[a]
	对照组	51	4.35 ± 0.73[a]	13.61 ± 2.88[a]	27.06 ± 1.29[a]	9.38 ± 1.17[a]	26.14 ± 1.61[a]	17.16 ± 1.41[a]
	t		5.370	5.319	9.495	5.112	6.326	6.166
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

与同组术前比较, [a]*P* < 0.05.

2021年有国外学者[11]在其报道指出, ARMS治疗RGERD患者能取得良好治疗效果, 且安全性良好. 但国内关于ARMS应用于RGERD中的相关研究仍较为缺乏. 为此, 本研究尝试探讨ARMS在RGERD中的应用价值, 结果显示, ARMS手术时间较短, 术中失血量较少, 术后1 mo、6 mo GerdQ评分、食管外症状评分低于对照组, 可见ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退. 分析原因, ARMS具有操作简便、创伤小等优点, 术中无需使用特殊或专用器械, 且该术式为无切口操作, 仅对黏膜层做剥离处理, 能显著降低手术风险, 可有效缩短手术时间, 减少术中出血量[12,13]. 同时, 该术式是利用抗反流黏膜切除后创面瘢痕收缩的原理, 使得EGJ小弯侧随着瘢痕形成而收缩, 能够明显收紧贲门口, 提高LES压力, 进而减轻反流症状[14]. 24 h pH-阻抗监测系统是监测反流事件发生情况的敏感性检查手段, 可有效测定患者病理性酸反流情况, 并清晰显示酸反流与症状关系及酸反流、昼夜酸反流规律等[15]. 本研究数据则显示, 两组术后1 mo、6 mo DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数低于术前, 观察组低于对照组, 说明ARMS治疗RGERD能显著减少胃反流事件, 与其能够良好缓解反流症状、促进疾病转归等原因密切相关.

大量临床研究证实, RGERD患者通常伴有食管动力异常与胃动力学障碍现象, 可加重反流症状, 加速病情进展[16,17]. 而高分辨率食管测压是一种直观且准确的测压方法, 通过利用软件对数据进行图像转换, 能够直观显示从咽部至胃部食管运动功能, 在评估患者食管动力异常方面具有重要作用[18]. MTL具有刺激胃肠道自

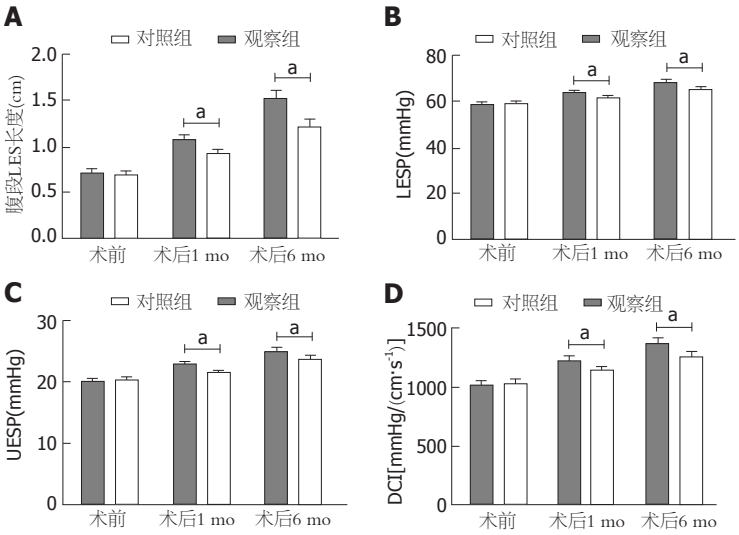
表 6　两组手术前后胃动力学血清指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	血清胃动素(ng/L)			胃泌素(pg/mL)		
		术前	术后1 mo	术后6 mo	术前	术后1 mo	术后6 mo
观察组	51	236.17 ± 35.64	287.50 ± 32.41[a]	348.21 ± 46.79[a]	102.59 ± 14.37	149.60 ± 18.20[a]	182.66 ± 20.68[a]
对照组	51	238.59 ± 36.22	262.35 ± 23.63[a]	310.65 ± 31.36[a]	104.31 ± 15.92	132.75 ± 16.19[a]	161.23 ± 18.52[a]
t		0.340	4.478	4.762	0.573	4.940	5.513
P		0.735	< 0.001	< 0.001	0.568	< 0.001	< 0.001

与同组术前比较, [a]P < 0.05.

表 7　两组并发症发生情况比较n(%)

组别	例数	吞咽困难	慢性疼痛	腹胀	总发生率
观察组	51	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	47.84)
对照组	51	6(11.76)	3(5.88)	3(5.88)	12(23.53)
χ^2					4.744
P					0.029



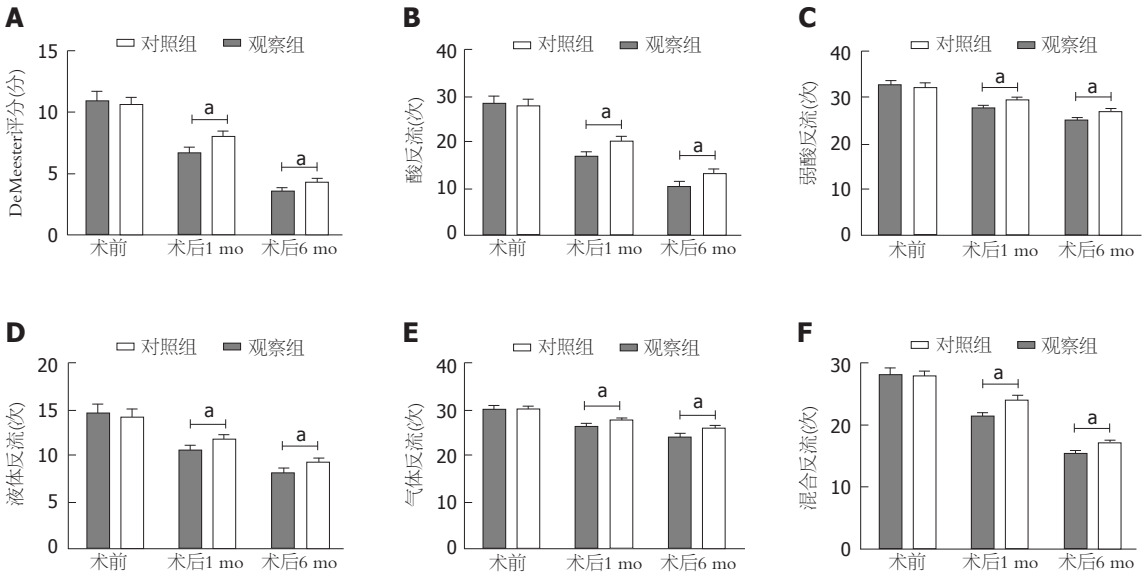
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.157 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　两组手术前后高分辨率食管测压参数变化情况. A: 两组手术前后腹段LES长度变化情况; B: 两组手术前后LESP变化情况; C: 两组手术前后UESP变化情况; D: 两组手术前后DCI变化情况. LES: 腹段食管下括约肌; LESP: 腹段食管下括约肌静息压; UESP: 食管上括约肌静息压; DCI: 远端收缩积分.

主运动、诱导平滑肌收缩、增加LES压力等作用, GAS可抑制胃酸分泌, 缓解反流所致的黏膜损伤, 两者血清水平变化均可有效反映胃动力学改变情况[19,20]. 本研究发现, 观察组术后1 mo、6 mo腹段LES长度长于对照组, LESP、UESP、DCI、血清MTL、GAS水平高于对照组, 提示ARMS治疗RGERD患者能够明显改善食管动力学与胃动力学. 分析原因, ARMS能够有效保持或重建抗反流阀瓣稳定性, 术后重塑抗反流屏障, 从而促进食管及胃动力学恢复正常, 有利于加快反流症状消退. 此外, 本研究显示ARMS治疗RGERD患者能显著降低并发症风险, 与其无切口操作、术中损伤范围小、不改变EGJ解剖结构等因素有关.

4　结论

综上可知, ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退, 改善食管动力学与胃动力学, 减少胃反流事件, 还能降低并发症发生率, 有望成为RGERD的优选治疗方案. 但需注意的是, 在临床实际行ARMS操作时, 应适当缩小贲门下切除范围, 避免黏膜切除部位瘢痕过度形成, 尽可能降低术后吞咽困难风险.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i4.157 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　两组手术前后24 h pH–阻抗监测指标变化情况. A: 两组手术前后DeMeester评分变化情况; B: 两组手术前后酸反流次数变化情况; C: 两组手术前后弱酸反流次数变化情况; D: 两组手术前后液体反流次数变化情况; E: 两组手术前后气体反流次数变化情况; F: 两组手术前后混合反流次数变化情况.

文章亮点

实验背景

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)具有病情反复、治疗难度较大等特点, 内镜下抗反流黏膜切除术(anti-reflux mucosectomy, ARMS)逐渐应用于RGERD, 受到临床广泛关注. 但关于ARMS相较于腹腔镜胃底折叠术的优劣势仍有待详细明确.

实验动机

本研究尝试探讨ARMS在RGERD患者治疗中的应用价值, 旨在为临床选择较为安全可靠的抗反流术式提供参考依据.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨ARMS治疗RGERD的疗效及对围术期指标的影响, 结果显示ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退, 改善食管动力学与胃动力学, 减少胃反流事件, 还能降低并发症发生率.

实验方法

选取2019-01/2021-12期间102例RGERD患者, 按照随机数字表法分组, 各51例. 对照组给予腹腔镜Nissen胃底折叠术, 观察组给予ARMS治疗. 收集两组手术情况、术后恢复情况、手术前后GerdQ评分、食管外症状评分、高分辨率食管测压参数、24 h pH-阻抗监测指标、胃动力学指标水平及并发症, 组间比较采用独立样本t检验, 组内比较采用配对样本t检验; 计数资料(并发症发生率)用n(%)表示, χ^2检验. $P<0.05$表明差异有统计学意义.

实验结果

102例完成的RGERD患者, ARMS手术情况优于腹腔镜Nissen胃底折叠术, 术后1 mo、6 mo GerdQ评分、食管外症状评分、腹段LES长度、LESP、UESP、DCI、DeMeester评分、酸反流、弱酸反流、液体反流、气体反流、混合反流次数、血清MTL、GAS较术前显著改善. 并发症较少.

实验结论

ARMS治疗RGERD能显著优化手术情况, 促进临床症状消退, 改善食管动力学与胃动力学, 减少胃反流事件, 还能降低并发症发生率, 有望成为RGERD的优选治疗方案.

展望前景

随着医学技术的不断进步, 手术已成为绝大多数RGERD患者的主要治疗手段, 目前多种手术方式均可有效改善RGERD临床症状, 明确了ARMS的优劣意味着RGERD患者的治疗能够实现在强化疗效的同时减少手术创伤, 促进术后恢复.

5 参考文献

1 Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology* 2020; 158: 1250-1261.e2 [PMID: 31866243 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014]

2 Spechler SJ. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; 30: 343-359 [PMID: 32146950 DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.003]

3 李伟学, 田宋君, 詹争明, 林先盛. Stretta射频治疗与toupet胃底折叠术对胃食管反流病的疗效比较研究. 中国全科医学 2019; 22: 2200-2205 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.035]

4 Werapitiya SB, Ruwanpura SP, Coulson TR. Laparoscopic Fundoplication Using the Excluded Stomach as a Novel Management Option for Refractory Bile Reflux Following One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB). *Obes Surg* 2022; 32: 561-566 [PMID: 34817792 DOI: 10.1007/s11695-021-05804-0]

5 张妮娜, 杨天, 吕瑛, 郭慧敏, 石亮亮, 周帆, 王雷. 内镜下抗反流黏膜切除术治疗质子泵依赖性胃食管反流病的短期疗效观察. 中华消化内镜杂志 2022; 39: 142-145 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210823-00525]

6 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. 胃肠病学 2015; 20: 155-168 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558]

7 Sterris JA, Dunn CP, Bildzukewicz NA, Lipham JC. Magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: pros and cons. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 323-328 [PMID: 32398565 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000643]

8 黄涛, 刘春庆, 赵磊, 张伟, 赵金, 石英. Nissen胃底折叠术和Toupet胃底折叠术治疗胃食管反流病合并重度食管炎的疗效对比. 中国临床医生杂志 2021; 49: 318-320 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.03.021]

9 翁晓晖, 朱晓燕, 贺强, 陶亮, 谢志杰, 王知非, 陈浩. 腹腔镜抗反流手术治疗胃部分切除术后胃食管反流的疗效观察. 腹腔镜外科杂志 2021; 26: 182-185 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2021.03.182]

10 Jeong E, Yoo IK, Yeniova AÖ, Yon DK, Cho JY. Confocal Laser Endomicroscopic Findings of Refractory Erosive Reflux Disease versus Non-Erosive Reflux Disease with Anti-Reflux Mucosectomy: An in vivo and ex vivo Study. *Clin Endosc* 2021; 54: 55-63 [PMID: 32375457 DOI: 10.5946/ce.2020.040]

11 Wong HJ, Su B, Attaar M, Kuchta K, Stearns S, Linn JG, Haggerty SP, Denham W, Ujiki MB. Anti-reflux mucosectomy (ARMS) results in improved recovery and similar reflux quality of life outcomes compared to laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2021; 35: 7174-7182 [PMID: 33237465 DOI: 10.1007/s00464-020-08144-9]

12 孙萍胡, 王维红, 包震飞, 丁小云. 内镜下抗反流黏膜切除术治疗难治性胃食管反流病初探. 中国内镜杂志 2020; 26: 20-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2020.07.004]

13 Hedberg HM, Kuchta K, Ujiki MB. First Experience with Banded Anti-reflux Mucosectomy (ARMS) for GERD: Feasibility, Safety, and Technique (with Video). *J Gastrointest Surg* 2019; 23: 1274-1278 [PMID: 30734179 DOI: 10.1007/s11605-019-04115-1]

14 Yoo IK, Ko WJ, Kim HS, Kim HK, Kim JH, Kim WH, Hong SP, Yeniova AÖ, Cho JY. Anti-reflux mucosectomy using a cap-assisted endoscopic mucosal resection method for refractory gastroesophageal disease: a prospective feasibility study. *Surg Endosc* 2020; 34: 1124-1131 [PMID: 31139995 DOI: 10.1007/s00464-019-06859-y]

15 贺德志, 郑研艳, 王小彤, 刘冰焱, 李建生, 韩艳妙, 徐海莉, 陈杨, 宋李娟, 岳来福. 内镜下抗反流黏膜切除术和贲门缩窄术治疗胃食管反流病的临床疗效对比. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 553-557 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191226-00694]

16 Barret M, Guillaumot MA, Leandri C, Leblanc S, Coriat R, Belle A, Chaussade S. Intraoperative high-resolution esophageal manometry during peroral endoscopic myotomy. *Sci Rep* 2020; 10: 14198 [PMID: 32848175 DOI: 10.1038/s41598-020-71136-1]

17 宋冰, 张文婧, 王翀, 李东印, 马天虹. 难治性胃食管反流病食管动力异常与反流特点的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2020; 29: 160-164 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.02.008]

18 Fox MR, Sweis R, Yadlapati R, Pandolfino J, Hani A, Defilippi C, Jan T, Rommel N. Chicago classification version 4.0(©) technical review: Update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of esophageal motility. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14120 [PMID: 33729668 DOI: 10.1111/nmo.14120]

19 朱淑云, 瞿兵, 谭远忠. 丹栀逍遥散合左金丸加减治疗肝胃郁热型胃食管反流病的疗效以及对胃肠激素水平的影响. 辽宁中医杂志 2021; 48: 92-95 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.04.027]

20 邹健. 胃食管反流病患者血清蛋白酶原、瘦素及前列腺素E2水平与胃泌素的相关性研究. 实用医院临床杂志 2021; 18: 198-200 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2021.06.056]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年2月28日; 31(4): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2023 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

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



5/2023

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 05>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年三月八日 第三十一卷 第五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年3月8日 第31卷 第5期 (总第721期)

文献综述

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

172 外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展
侯梦圆, 刘艳坤

178 低位直肠癌术后前切除综合征的诊治进展
刘非凡, 卓光鑽, 赵玉涓, 张斌, 赵勇, 丁健华

基础研究

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

临床研究

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

病例报告

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

消　　息

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

封面故事

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

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 5 March 8, 2023

REVIEW

165 Percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent implantation for treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma with obstructive jaundice
Chen Y, Zhang C, Luo T

172 Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer
Hou MY, Liu YK

178 Advances in diagnosis and treatment of low anterior resection syndrome
Liu FF, Zhuo GZ, Zhao YJ, Zhang B, Zhao Y, Ding JH

BASIC RESEARCH

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

CLINICAL RESEARCH

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

CASE REPORT

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

COVER

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

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

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 2023年3月8日; 31(5): 165-171

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.165

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

文献综述 REVIEW

经皮肝穿刺胆道引流/胆道支架植入术治疗肝外胆管癌合并梗阻性黄疸的研究进展

陈 悦, 张 超, 罗 涛

陈悦, 张超, 罗涛, 首都医科大学宣武医院普通外科 北京市 100053

陈悦, 在读研究生, 主要从事介入治疗消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由陈悦与张超完成; 罗涛审校.

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

收稿日期: 2022-11-24
修回日期: 2023-01-06
接受日期: 2023-02-13
在线出版日期: 2023-03-08

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

Yue Chen, Chao Zhang, Tao Luo

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

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

Received: 2022-11-24
Revised: 2023-01-06
Accepted: 2023-02-13
Published online: 2023-03-08

Abstract

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

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

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

Citation: Chen Y, Zhang C, Luo T. Percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent implantation for treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma with obstructive jaundice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(5): 165-171
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/165.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.165

摘要

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

胆管癌是起源于胆管上皮的恶性肿瘤, 占消化系统恶性肿瘤的3%[1]. 根据发生部位分为肝内胆管癌和肝外胆管癌, 肝外胆管癌又进一步分为肝门部胆管癌和远端胆管癌[2]. 梗阻性黄疸是指由恶性肿瘤本身阻塞、压迫或淋巴结转移肿大压迫胆道, 导致不同部位胆道狭窄闭塞引起的梗阻性病变, 引起的全身皮肤、黏膜及巩膜黄染. 随着胆管梗阻进行性加重, 胆汁大量淤积, 胆红素释放入血引起高胆红素血症, 患者出现感染、肝肾功能及心功能等多脏器损害, 预后极差[3-5]. 恶性梗阻性黄疸起病隐匿, 大多数患者发现已为中晚期, 无法行根治手术, 经皮肝穿刺胆道引流/胆道支架植入术(percutaneous transhepatic cholangial drainage/percutaneous transhepatic biliary stent, PTCD/PTBS)为目前治疗恶性胆道梗阻的主要方法[6]. 但随着PTCD/PTBS的广泛应用, 胆道感染、胆道出血、胆漏、急性胰腺炎、支架再狭窄、引流管移位、脱落及阻塞等并发症很常见, 严重影响患者预后[7]. 因此, 胆道支架联合^{125}I粒子放射疗法、动脉灌注化疗或化疗栓塞(hepatic artery infusion chemotherapy/transcatheter arterial chemoembolization, HAIC/TACE)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、不可逆穿孔(irreversible electroporation, IRE)以及光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)等联合局部治疗方法可提高患者生活质量及生存期, 将成为今后探索的方向. 本文就近年来国内外关于PTCD/PTBS治疗肝外胆管癌合并恶性胆道梗阻的相关研究进行综述.

1 临床疗效及应用价值

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

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

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

2 术后相关并发症及防治

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7 其他并发症 其他如胆心反射及肾衰竭等并发症

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

3 胆道支架联合局部治疗

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

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

3.3 支架联合胆道内消融(RFA/IRE) RFA通过热能效应破坏肿瘤组织, 使肿瘤发生凝固性坏死, 减轻肿瘤负荷来控制疾病进展. Steel等[42]首次对22例晚期胆道肿瘤患者行RFA治疗, 术后并发症发生率低, 患者早期(30 d)及晚期(90 d)的胆管支架堵塞率均较低. 有学者[43]比较PTCD+RFA联合胆道支架植入术(研究组)和PTCD联合胆道支架植入术(对照组)治疗胆管癌合并梗阻性黄疸患者的疗效, 6 mo后, 研究组黄疸总发生率为11.67%, 低于对照组30.00%, 且研究组患者中位生存期和生存率均高于对照组, 证明了支架联合胆道内RFA疗效更显著. 但由于该技术开展时间较短, RFA参数设置及临床远期疗效等需进一步证实.

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

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

4 结论

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

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

5 参考文献

1 Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, Fabris L, Cadamuro M, Zanus G, Cataldo I, Capelli P, Baciorri F, Cacciatore M, Guido M. Cholangiocarcinoma. *Pathologica* 2021; 113: 158-169 [PMID: 34294934 DOI: 10.32074/1591-951X-252]

2 Gavriilidis P, Askari A, Roberts KJ, Sutcliffe RP. Appraisal of the current guidelines for management of cholangiocarcinoma-using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (AGREE II) Instrument. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2020; 9: 126-135 [PMID: 32355672 DOI: 10.21037/hbsn.2019.09.06]

3 Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 17-21 [PMID: 29428098 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008]

4 Xia N, Gong J, Lu J, Chen ZJ, Zhang LY, Wang ZM. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for treatment of biliary stent occlusion: A preliminary result. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1851-1856 [PMID: 28348491 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1851]

5 Cui W, Wang Y, Fan W, Lu M, Zhang Y, Yao W, Li J. Comparison of intraluminal radiofrequency ablation and stents vs. stents alone in the management of malignant biliary obstruction. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 853-861 [PMID: 28540797 DOI: 10.1080/02656736.2017.1309580]

6 Park SE, Nam IC, Baek HJ, Ryu KH, Lim SG, Won JH, Kim DR. Effectiveness of ultrasound-guided percutaneous transhepatic biliary drainage to reduce radiation exposure: A single-center experience. *PLoS One* 2022; 17: e0277272 [PMID: 36331963 DOI: 10.1371/journal.pone.0277272]

7 Turan AS, Jenniskens S, Martens JM, Rutten MJCM, Yo LSF, van Strijen MJL, Drenth JPH, Siersema PD, van Geenen EJM. Complications of percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage, a multicenter observational study. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47: 3338-3344 [PMID: 34357434 DOI: 10.1007/s00261-021-03207-4]

8 Sarkodie BD, Botwe BO, Brakohiapa EKK. Percutaneous transhepatic biliary stent placement in the palliative management of malignant obstructive jaundice: initial experience in a tertiary center in Ghana. *Pan Afr Med J* 2020; 37: 96 [PMID: 33425129 DOI: 10.11604/pamj.2020.37.96.20050]

9 Duan F, Cui L, Bai Y, Li X, Yan J, Liu X. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2017; 17: 27 [PMID: 29037223 DOI: 10.1186/s40644-017-0129-1]

10 Pranculis A, Kievišas M, Kievišienė L, Vaičius A, Vanagas T, Kaupas RS, Dambrauskas Ž. Percutaneous Transhepatic Biliary Stenting with Uncovered Self-Expandable Metallic Stents in Patients with Malignant Biliary Obstruction - Efficacy and Survival Analysis. *Pol J Radiol* 2017; 82: 431-440 [PMID: 29662569 DOI: 10.12659/PJR.901785]

11 Kumar S, Singh P, Kumar V, Kumar M, Mahto M. Survival benefit of percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction-a prospective study comparing external and internal drainage techniques. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 5408-5416 [PMID: 34292362 DOI: 10.1007/s00261-021-03215-4]

12 Nikolić I, Radić J, Petreš A, Djurić A, Protić M, Litavski J, Popović M, Kolarov-Bjelobrk I, Dragin S, Popović L. The Clinical Benefit of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage for Malignant Biliary Tract Obstruction. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 36230596 DOI: 10.3390/cancers14194673]

13 Wronka KM, Grąt M, Stypułkowski J, Bik E, Patkowski W, Krawczyk M, Zieniewicz K. Relevance of Preoperative Hyperbilirubinemia in Patients Undergoing Hepatobiliary Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 30959757 DOI: 10.3390/jcm8040458]

14 Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 182 [PMID: 27400651 DOI: 10.1186/s12957-016-0933-2]

15 Gao Z, Wang J, Shen S, Bo X, Suo T, Ni X, Liu H, Huang L, Liu H. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcomes in patients with malignant obstructive jaundice: a retrospective analysis of 290 consecutive cases at a single medical center. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 7 [PMID: 34991594 DOI: 10.1186/s12957-021-02476-z]

16 Jung JH, Yoon SJ, Lee OJ, Shin SH, Han IW, Heo JS. Surgical outcomes and prognostic factors of distal common bile duct adenocarcinoma: chronological analysis in a single high-volume institutional experience. *BMC Surg* 2022; 22: 258 [PMID: 35787702 DOI: 10.1186/s12893-022-01649-1]

17 Ramanathan R, Borrebach J, Tohme S, Tsung A. Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 1950-1957 [PMID: 29980975 DOI: 10.1007/s11605-018-3861-3]

18 Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg* 2019; 156: 515-525 [PMID: 31248783 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2019.05.007]

19 Xu C, Lv PH, Huang XE, Wang SX, Sun L, Wang FA. Analysis of different ways of drainage for obstructive jaundice caused by hilar cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5617-5620 [PMID: 25081675 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5617]

20 Li M, Bai M, Qi X, Li K, Yin Z, Wang J, Wu W, Zhen L, He C, Fan D, Zhang Z, Han G. Percutaneous transhepatic biliary metal stent for malignant hilar obstruction: results and predictive factors for efficacy in 159 patients from a single center. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 709-721 [PMID: 25338831 DOI: 10.1007/s00270-014-0992-0.]

21 Liu C, Xing W, Si T, Guo Z, Yu H. Should the Oddis sphincter be retained? A clinical analysis of biliary metal stent implantation in patients with malignant obstructive jaundice. *J Cancer Res Ther* 2020; 16: 1119-1124 [PMID: 33004757 DOI: 10.4103/jcrt]

22 Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Severe bleeding after percutaneous transhepatic drainage of the biliary system: effect of antithrombotic agents--analysis of 34606 cases from a Japanese nationwide administrative database. *Radiology* 2015; 274: 605-613 [PMID: 25203133 DOI: 10.1148/radiol.14140293]

23 Jin Z, Wei Y, Lin H, Yang J, Jin H, Shen S, Zhang X. Endoscopic ultrasound-guided versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage for primary treatment of distal malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2020; 32: 16-26 [PMID: 31165527 DOI: 10.1111/den.13456]

24 Khoo S, Do NDT, Kongkam P. Efficacy and safety of EUS biliary drainage in malignant distal and hilar biliary obstruction: A comprehensive review of literature and algorithm. *Endosc Ultrasound* 2020; 9: 369-379 [PMID: 33318375 DOI: 10.4103/eus.

eus_59_20]
25 Zhu Y, Hickey R. The Role of the Interventional Radiologist in Bile Leak Diagnosis and Management. *Semin Intervent Radiol* 2021; 38: 309-320 [PMID: 34393341 DOI: 10.1055/s-0041-1731369]
26 Popat B, Thakkar D, Deshmukh H, Rathod K. Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in the Management of Post-surgical Biliary Leaks. *Indian J Surg* 2017; 79: 24-28 [PMID: 28331262 DOI: 10.1007/s12262-015-1418-1]
27 中国抗癌协会肿瘤介入学专业委员会. 梗阻性黄疸经皮肝穿刺胆道引流及支架植入术专家共识(2018). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 504-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.010]
28 李秉璐, 吴昕. 胆源性胰腺炎术后复发危险因素及对策. 中国实用外科杂志 2020; 40: 1285-1288 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.11.15]
29 Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferreccio C, Adsay V, Soerjomataram I, Bray F, Koshiol J. Gallbladder and extrahepatic bile duct cancers in the Americas: Incidence and mortality patterns and trends. *Int J Cancer* 2020; 147: 978-989 [PMID: 31922259 DOI: 10.1002/ijc.32863]
30 Ito Y, Nakai Y, Isayama H, Tsujino T, Hamada T, Umefune G, Akiyama D, Takagi K, Takamoto T, Hashimoto T, Nakata R, Koike K, Makuuchi M. Impact of Preoperative Biliary Drainage on Surgical Outcomes in Periampullary and Hilar Malignancy: A Single-Center Experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 150-155 [PMID: 26841320 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000252]
31 Son KH, Ahn CB, Kim HJ, Kim JS. Quantitative proteomic analysis of bile in extrahepatic cholangiocarcinoma patients. *J Cancer* 2020; 11: 4073-4080 [PMID: 32368289 DOI: 10.7150/jca.40964]
32 夏兴阳, 邵海波, 徐克. 肝门部胆管癌介入术后支架再狭窄36例的原因分析及处理. 介入放射学杂志 2014; 23: 597-600 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.07.011]
33 Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 260-273 [PMID: 27845340 DOI: 10.1038/ajg.2016.512]
34 Nam HS, Kang DH. Current Status of Biliary Metal Stents. *Clin Endosc* 2016; 49: 124-130 [PMID: 26911896 DOI: 10.5946/ce.2016.023]
35 江华, 王炫均, 王悦华, 刘东斌. 超声引导下PTCD治疗肝门部胆管癌的临床疗效观察. 医学临床研究 2020; 17: 1625-1627 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2020.11.008]
36 李建新, 李海渊, 周芳. 恶性梗阻性黄疸介入治疗的并发症分析及处理措施. 肝胆外科杂志 2016; 24: 295-297
37 Pan T, Li MA, Mu LW, Zhu D, Qian JS, Li ZR. Stent placement with iodine-125 seeds strand effectively extends the duration of stent patency and survival in patients with unresectable malignant obstructive jaundice. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 123-128 [PMID: 31906735 DOI: 10.1080/00365521.2019.1707275]
38 Luo J, Shao GL, Yao HX, Zheng JP, Zhang ZW, Cao F, Qian CY. The efficacy and safety of biliary stenting alone versus stenting combined with iodine-125 seed strand implantation for the treatment of cholangiocarcinoma with malignant obstructive jaundice: a prospective, nonrandomized, controlled clinical study. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 2422-2431 [PMID: 35927776 DOI: 10.21037/apm-22-676]
39 Huang XH, Wu SH, Li P, Ke Q, Weng XT, Li L, Liu DX, Zhuang SW, Sun JH, Guo WH. [Percutaneous biliary stent combined with brachytherapy for malignant obstructive jaundice: a multicenter retrospective controlled study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2022; 30: 702-709 [PMID: 36038338 DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220728-00399]
40 Li S, He X, Dang L, Xu F, Fang J, Li F, Wang W. Efficacy of (125) I Versus Non-(125)I Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Obstructive Jaundice. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 321-328 [PMID: 29305738 DOI: 10.1007/s10620-017-4899-x]
41 Wu JZ, Li CL, Shi HB, Liu S, Yang W, Zhou WZ. Hepatic arterial infusion chemotherapy following simultaneous metallic stent placement and iodine-125 seed strands for advanced cholangiocarcinoma causing malignant obstructive jaundice: a propensity score matching study. *Jpn J Radiol* 2022; 40: 396-403 [PMID: 34727330 DOI: 10.1007/s11604-021-01212-7]
42 Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, Nicholls J, Jiao L, Vlavianos P, Habib N, Westaby D. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 149-153 [PMID: 21184881 DOI: 10.1016/j.gie.2010.09.031]
43 Qi S, Yan H. Effect of percutaneous transhepatic cholangial drainag + radiofrequency ablation combined with biliary stent implantation on the liver function of patients with cholangiocarcinoma complicated with malignant obstructive jaundice. *Am J Transl Res* 2021; 13: 1817-1824 [PMID: 33841706]
44 Simmerman E, Chung J, Lawson A, Kruse E. Application of Irreversible Electroporation Ablation as Adjunctive Treatment for Margin Enhancement: Safety and Efficacy. *J Surg Res* 2020; 246: 260-268 [PMID: 31610354 DOI: 10.1016/j.jss.2019.06.010]
45 Martin EK, Bhutiani N, Egger ME, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Kelly LR, Vitale GC, Martin RCG. Safety and efficacy of irreversible electroporation in the treatment of obstructive jaundice in advanced hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 1092-1097 [PMID: 30057125 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1806]
46 Yang PC, Chen YJ, Li XY, Hsiao CY, Cheng BB, Gao Y, Zhou BZ, Chen SY, Hu SQ, Zeng Q, Huang KW. Irreversible Electroporation Treatment With Intraoperative Biliary Stenting for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma: A Pilot Study. *Front Oncol* 2021; 11: 710536 [PMID: 34277454 DOI: 10.3389/fonc.2021.710536]
47 Thamtorawat S, Patanawanitkul R, Rojwatcharapibarn S, Chaiyasoot W, Tongdee T, Yodying J, Sorotpinya S. Biliary complications and efficacy after ablation of peribiliary tumors using irreversible electroporation (IRE) or radiofrequency ablation (RFA). *Int J Hyperthermia* 2022; 39: 751-757 [PMID: 35649727 DOI: 10.1080/02656736.2022.2079733]
48 Zhang N, Li Z, Han X, Zhu Z, Li Z, Zhao Y, Liu Z, Lv Y. Irreversible Electroporation: An Emerging Immunomodulatory Therapy on Solid Tumors. *Front Immunol* 2021; 12: 811726 [PMID: 35069599 DOI: 10.3389/fimmu.2021.811726]
49 Liu J, Chen W, Zheng C, Hu F, Zhai J, Bai Q, Sun N, Qian G, Zhang Y, Dong K, Lu T. Recent molecular design strategies for efficient photodynamic therapy and its synergistic therapy based on AIE photosensitizers. *Eur J Med Chem* 2022; 244: 114843 [PMID: 36265281 DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114843]
50 Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, Moole V, Boddireddy R, Yedama P, Dharmapuri S, Uppu A, Bondalapati N, Duvvuri A. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1278-1288 [PMID: 28275308 DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1278]
51 Chen Z, Jiang X, Xue P, Chen S, Li S, Li Z, Pan W, Zhang D. Long-term efficacy of percutaneous transhepatic cholangioscopy-guided photodynamic therapy for postoperative recurrent extrahepatic cholangiocarcinoma. *Photodiagnosis*

Photodyn Ther 2022; 40: 103122 [PMID: 36115558 DOI: 10.1016/ j.pdpdt.2022.103122]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年3月8日; 31(5): 172-177

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.172

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

文献综述 REVIEW

外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展

候梦圆, 刘艳坤

候梦圆, 华北理工大学研究生学院 河北省唐山市 063200

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

候梦圆, 检验师, 主要从事消化系统恶性肿瘤及非编码RNA的研究.

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

作者贡献分布: 本综述由候梦圆完成; 刘艳坤审校.

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

收稿日期: 2022-11-14
修回日期: 2022-12-02
接受日期: 2023-02-13
在线出版日期: 2023-03-08

Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer

Meng-Yuan Hou, Yan-Kun Liu

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

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

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

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

Received: 2022-11-14
Revised: 2022-12-02
Accepted: 2023-02-13
Published online: 2023-03-08

Abstract

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

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

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

Citation: Hou MY, Liu YK. Progress in research of exosomal circRNAs in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(5): 172-177
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/172.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.172

摘要

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

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

关键词: 结直肠癌; 外泌体; circRNAs; 肿瘤; 耐药

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

文献来源: 候梦圆, 刘艳坤. 外泌体circRNAs在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 172-177
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/172.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.172

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率居于恶性肿瘤前列[1]. CRC早期治疗预后较佳, 但很多患者在确诊时已属中晚期并发生肝转移. 在大多数发达国家, 50岁以上人群好发CRC, 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)结直肠癌诊疗指南推荐, 50-74岁个体进行结肠镜检查; 结肠镜未发现肠道肿瘤者, 可每隔5年行结肠镜检查1次. 由于CRC的筛查标记物如癌胚抗原(carcinoembryonicantigen, CEA)和糖类抗原19-9(carbohydrateantigen19-9, CA19-9)敏感性和特异性均较低[2], 到目前为止尚未发现敏感性和特异性高的新型肿瘤标志物. 外泌体是由几乎所有类型细胞分泌的一类细胞外囊泡, 包裹不同蛋白质、脂质和核酸、lncRNAs以及circRNAs, 存在于血液、尿液和唾液等体液中[3]. 研究表明[2], 外泌体非编码RNA, 如miRNAs、lncRNAs和circRNAs具有CRC的诊断潜能, 其敏感性和特异性均高于CEA和CA19-9单独检测. circRNAs具有特异性性表达、高度保守、结构稳定的特点, 因此我们选择了外泌体circRNAs在CRC早期诊断、预后、治疗和耐药中的临床价值进行阐述.

1 外泌体

1.1 外泌体的生物发生和功能 外泌体是一种由多泡体(multivesicularbodies, MVBs)与细胞膜融合后向胞外分泌的、直径为30 nm-150 nm的小囊泡. 外泌体的生物发生(图1)始于核内体区室, 早期核内体膜内陷, 使腔内囊泡(intraluminal vesicle, ILV)位于其自身管腔内, 形成细胞内多泡体[4]. 多泡体随后与溶酶体合并降解, 或者通过与细胞膜合并将ILV分泌到细胞外空间. 外泌体被释放到细胞外环境后, 可以将细胞信号传递给受体细胞并引发功能改变和一系列细胞表型变化[5]. 外泌体是一种重要的细胞间通信工具, 在细胞间信号转导等方面发挥重要作用[6]. 外泌体在恶性肿瘤患者血中的含量是正常人的两倍多[7], 可应用于临床诊断.

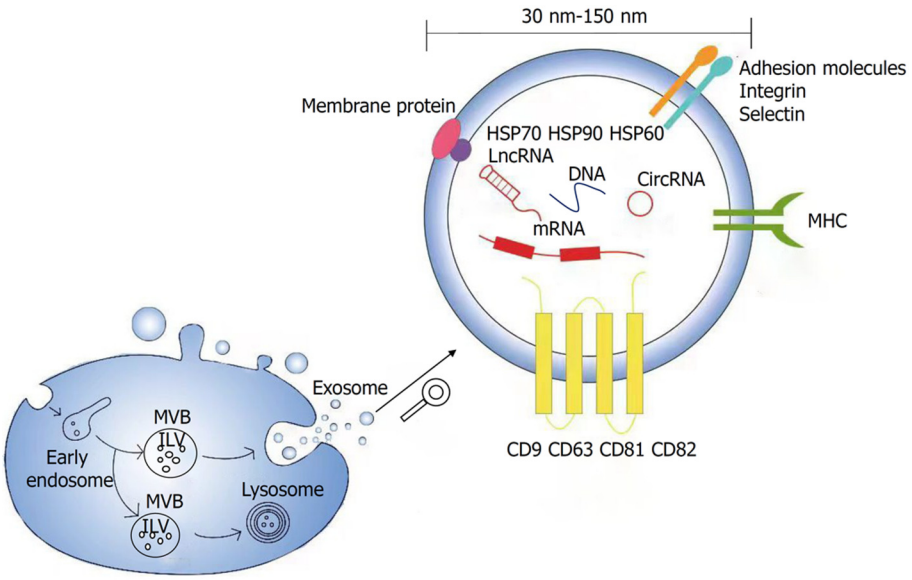
1.2 外泌体的分离和鉴定 外泌体直径小(30 nm-150 nm)、密度低(1.13 g/mL-1.21 g/mL), 且细胞分泌产生的囊泡不止外泌体, 还有微囊泡, 所以分离起来非常困难. 目前常用的分离手段包括超速离心法、密度梯度离心、色谱法、超滤法、微流控技术、磁珠免疫法和多聚物沉淀法. 不同方法得到的外泌体的数量、纯度和生物活性不同, 也存在一定的局限性, 可以按需选用合适的方法进行外泌体的分离提纯. 超速离心法耗时长且效率低, 导致囊泡破裂和损失[8]; 聚乙二醇沉淀法的缺点是外泌体纯度低, 影响外泌体进一步分析[9]; 免疫亲和层析法成本高, 还会破坏外泌体的膜结构, 影响外泌体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

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

2 circRNAs

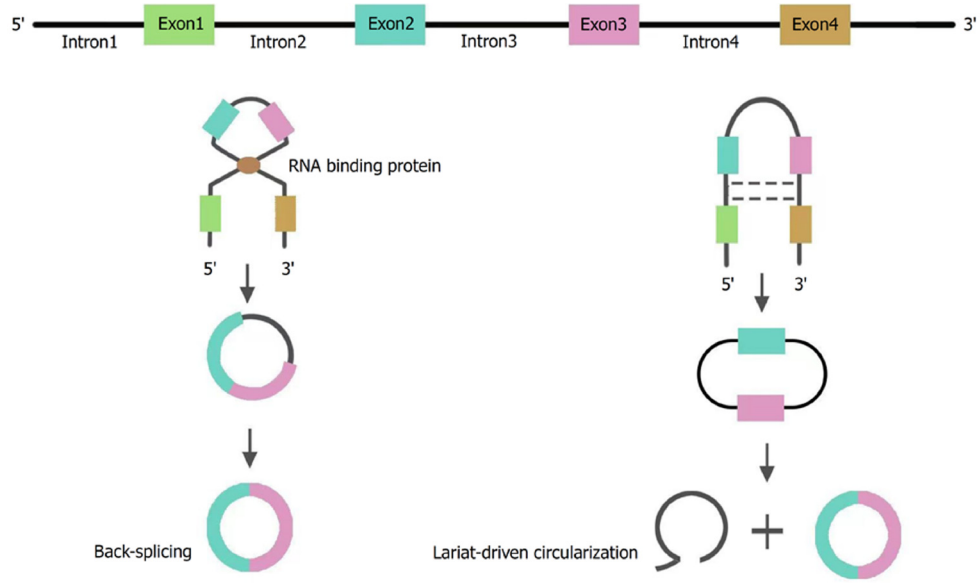
2.1 circRNAs的生物发生、分类和命名 circRNAs起源于pre-mRNA, 是内源性非编码RNA家族的成员之一, 最初被认为是转录垃圾或副产物[11]. circRNAs的形成可能是“反向剪接”或者套索驱动(图2). “反向剪接”是指下游外显子剪接供体连接到上游外显子剪接受体, RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBP)结合到特定的位点上, 使之连接环化[12], 这是circRNAs特有的剪接方式. 套索驱动是指剪接体介导的pre-mRNA切除内含子, 上游外显子和下游外显子的剪接供体相互接近产生一个包含外显子和内含子的套索结构, 套索受到去分支酶和外切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

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



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

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



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

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

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

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

表 1 外泌体circRNAs在CRC中的潜在临床价值

外泌体来源	外泌体circRNAs名称	表达水平	miRNA	靶向基因	潜在价值	参考文献
血清	circ0004771	上调	–	–	早期诊断	[22]
血清	circKLDHC10	上调	–	–	早期诊断	[23]
血清	circPNN	上调	miR-6833-3P/let-7i-3p/miR-1301-3P	–	早期诊断	[24]
血浆	circCOG2	上调	miR-1305	TGF-β2/SMAD3	预后评估, 治疗靶点	[25]
血浆	circIFT80	上调	miR-1236-3p	HOXB7	预后评估, 治疗靶点	[26]
血清	circ133	上调	miR-133a	GEF-H1/ RhoA	治疗靶点	[27]
血浆	circEPB41L2	下调	miR-21-5p/miR-942-5p	PTEN/AKT	早期诊断, 治疗靶点	[28]
组织和细胞系	circFMN2	上调	miR-1182	hTERT	早期诊断, 预后评估, 治疗靶点	[29]
细胞培养基	circLONP2	上调	miR-17-5p	–	预后评估, 治疗靶点	[30]
血清	circ0000338	上调	miR-217/miR-485-3p	–	早期诊断, 治疗靶点	[31]
血浆	circFNDC3B	下调	miR-97-5p	TIMP3	治疗靶点	[36]
细胞培养基	circEIF3K	上调	miR-214	PD-L1	治疗靶点	[37]
细胞培养基	circ0007334	上调	miR-577	KLF12	治疗靶点	[38]
细胞培养基	circPACRGL	上调	miR-142-3p/miR-506-3p	TGF-β1	治疗靶点	[39]
细胞培养基	circRNF121	上调	miR-1224-5p	FOXM1	治疗靶点	[40]

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

3 外泌体circRNAs在CRC中的潜在临床价值

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

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

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

3.3 外泌体circRNAs作为CRC的治疗靶点 研究发现[27], 外泌体circ133在CRC患者血清中表达明显上调, 通过circ133/miR-133a/GEF-H1/RhoA轴促进CRC细胞增殖, 认为其可作为CRC的治疗靶点. 外泌体circIFT80通过miR-1236-3p/HOXB7轴促进CRC细胞增殖、迁移和侵袭,可作为CRC的治疗靶点[26]. 外泌体circEPB41L2在CRC患者血浆中下调, 通过海绵吸附miR-21-5p和miR-942-5p调控PTEN/AKT信号通路, 抑制CRC细胞增殖、迁移、侵袭[28].

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

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

表 2 外泌体circRNAs与CRC耐药性

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

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

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

4 结论

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

5 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16: 899-905 [PMID: 31023147 DOI: 10.1080/15476286.2019.1600395]
15 付丽云, 胡耀仁, 郭俊明. 环状RNA与人类疾病. 中国生物化学与分子生物学报 2015; 31: 771-778 [DOI: 10.13865 /j.cnki.cjbmb.2015.08.01]
16 Zhuang M, Zhao J, Wu J, Fu S, Han P, Song X. The circular RNA expression profile in ovarian serous cystadenocarcinoma reveals a complex circRNA-miRNA regulatory network. *BMC Med Genomics* 2021; 14: 276 [PMID: 34857007 DOI: 10.1186/s12920-021-01132-5]
17 Cao J, Zhang X, Xu P, Wang H, Wang S, Zhang L, Li Z, Xie L, Sun G, Xia Y, Lv J, Yang J, Xu Z. Circular RNA circLMO7 acts as a microRNA-30a-3p sponge to promote gastric cancer progression via the WNT2/β-catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 6 [PMID: 33397440 DOI: 10.1186/s13046-020-01791-9]
18 Song HM, Meng D, Wang JP, Zhang XY. circRNA hsa_circ_0005909 Predicts Poor Prognosis and Promotes the Growth, Metastasis, and Drug Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer via the miRNA-338-3p/SOX4 Pathway. *Dis Markers* 2021; 2021: 8388512 [PMID: 34413915 DOI: 10.1155/2021/8388512]
19 Meng L, Chang S, Sang Y, Ding P, Wang L, Nan X, Xu R, Liu F, Gu L, Zheng Y, Li Z, Sang M. Circular RNA circCCDC85A inhibits breast cancer progression via acting as a miR-550a-5p sponge to enhance MOB1A expression. *Breast Cancer Res* 2022; 24: 1 [PMID: 34983617 DOI: 10.1186/s13058-021-01497-6]
20 Yan D, Dong W, He Q, Yang M, Huang L, Kong J, Qin H, Lin T, Huang J. Circular RNA circPICALM sponges miR-1265 to inhibit bladder cancer metastasis and influence FAK phosphorylation. *EBioMedicine* 2019; 48: 316-331 [PMID: 31648990 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.074]
21 Luo Z, Rong Z, Zhang J, Zhu Z, Yu Z, Li T, Fu Z, Qiu Z, Huang C. Circular RNA circCCDC9 acts as a miR-6792-3p sponge to suppress the progression of gastric cancer through regulating CAV1 expression. *Mol Cancer* 2020; 19: 86 [PMID: 32386516 DOI: 10.1186/s12943-020-01203-8]
22 Pan B, Qin J, Liu X, He B, Wang X, Pan Y, Sun H, Xu T, Xu M, Chen X, Xu X, Zeng K, Sun L, Wang S. Identification of Serum Exosomal hsa-circ-0004771 as a Novel Diagnostic Biomarker of Colorectal Cancer. *Front Genet* 2019; 10: 1096 [PMID: 31737058 DOI: 10.3389/fgene.2019.01096]
23 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
24 Xie Y, Li J, Li P, Li N, Zhang Y, Binang H, Zhao Y, Duan W, Chen Y, Wang Y, Du L, Wang C. RNA-Seq Profiling of Serum Exosomal Circular RNAs Reveals Circ-PNN as a Potential Biomarker for Human Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 982 [PMID: 32626660 DOI: 10.3389/fonc.2020.00982]
25 Gao L, Tang X, He Q, Sun G, Wang C, Qu H. Exosome-transmitted circCOG2 promotes colorectal cancer progression via miR-1305/TGF-β2/SMAD3 pathway. *Cell Death Discov* 2021; 7: 281 [PMID: 34635639 DOI: 10.1038/s41420-021-00680-0]
26 Feng W, Gong H, Wang Y, Zhu G, Xue T, Wang Y, Cui G. circIFT80 Functions as a ceRNA of miR-1236-3p to Promote Colorectal Cancer Progression. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 18: 375-387 [PMID: 31648103 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.08.024]
27 Yang H, Zhang H, Yang Y, Wang X, Deng T, Liu R, Ning T, Bai M, Li H, Zhu K, Li J, Fan Q, Ying G, Ba Y. Hypoxia induced exosomal circRNA promotes metastasis of Colorectal Cancer via targeting GEF-H1/RhoA axis. *Theranostics* 2020; 10: 8211-8226 [PMID: 32724467 DOI: 10.7150/thno.44419]
28 Jiang Z, Hou Z, Li L, Liu W, Yu Z, Chen S. Exosomal circEPB41L2 serves as a sponge for miR-21-5p and miR-942-5p to suppress colorectal cancer progression by regulating the PTEN/AKT signalling pathway. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e13581 [PMID: 34022068 DOI: 10.1111/eci.13581]
29 Li Y, Li C, Xu R, Wang Y, Li D, Zhang B. A novel circFMN2 promotes tumor proliferation in CRC by regulating the miR-1182/hTERT signaling pathways. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 2463-2479 [PMID: 31738400 DOI: 10.1042/CS20190715]
30 Han K, Wang FW, Cao CH, Ling H, Chen JW, Chen RX, Feng ZH, Luo J, Jin XH, Duan JL, Li SM, Ma NF, Yun JP, Guan XY, Pan ZZ, Lan P, Xu RH, Xie D. CircLONP2 enhances colorectal carcinoma invasion and metastasis through modulating the maturation and exosomal dissemination of microRNA-17. *Mol Cancer* 2020; 19: 60 [PMID: 32188489 DOI: 10.1186/s12943-020-01184-8]
31 Zhao K, Cheng X, Ye Z, Li Y, Peng W, Wu Y, Xing C. Exosome-Mediated Transfer of circ_0000338 Enhances 5-Fluorouracil Resistance in Colorectal Cancer through Regulating MicroRNA 217 (miR-217) and miR-485-3p. *Mol Cell Biol* 2021; 41 [PMID: 33722958 DOI: 10.1128/MCB.00517-20]
32 Wang X, Zhang H, Yang H, Bai M, Ning T, Deng T, Liu R, Fan Q, Zhu K, Li J, Zhan Y, Ying G, Ba Y. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2020; 14: 539-555 [PMID: 31901148 DOI: 10.1002/1878-0261.12629]
33 Xu Y, Qiu A, Peng F, Tan X, Wang J, Gong X. Exosomal transfer of circular RNA FBXW7 ameliorates the chemoresistance to oxaliplatin in colorectal cancer by sponging miR-18b-5p. *Neoplasma* 2021; 68: 108-118 [PMID: 33147048 DOI: 10.4149/neo_2020_200417N414]
34 Hon KW, Ab-Mutalib NS, Abdullah NMA, Jamal R, Abu N. Extracellular Vesicle-derived circular RNAs confers chemoresistance in Colorectal cancer. *Sci Rep* 2019; 9: 16497 [PMID: 31712601 DOI: 10.1038/s41598-019-53063-y]
35 Zhang Y, Tan X, Lu Y. Exosomal transfer of circ_0006174 contributes to the chemoresistance of doxorubicin in colorectal cancer by depending on the miR-1205/CCND2 axis. *J Physiol Biochem* 2022; 78: 39-50 [PMID: 34792792 DOI: 10.1007/s13105-021-00831-y]
36 Zeng W, Liu Y, Li WT, Li Y, Zhu JF. CircFNDC3B sequestrates miR-937-5p to derepress TIMP3 and inhibit colorectal cancer progression. *Mol Oncol* 2020; 14: 2960-2984 [PMID: 32896063 DOI: 10.1002/1878-0261.12796]
37 Yang K, Zhang J, Bao C. Exosomal circEIF3K from cancer-associated fibroblast promotes colorectal cancer (CRC) progression via miR-214/PD-L1 axis. *BMC Cancer* 2021; 21: 933 [PMID: 34412616 DOI: 10.1186/s12885-021-08669-9]
38 Bai L, Gao Z, Jiang A, Ren S, Wang B. Circular noncoding RNA circ_0007334 sequestrates miR-577 to derepress KLF12 and accelerate colorectal cancer progression. *Anticancer Drugs* 2022; 33: e409-e422 [PMID: 34459455 DOI: 10.1097/CAD.0000000000001221]
39 Shang A, Gu C, Wang W, Wang X, Sun J, Zeng B, Chen C, Chang W, Ping Y, Ji P, Wu J, Quan W, Yao Y, Zhou Y, Sun Z, Li D. Exosomal circPACRGL promotes progression of colorectal cancer via the miR-142-3p/miR-506-3p- TGF-β1 axis. *Mol Cancer* 2020; 19: 117 [PMID: 32713345 DOI: 10.1186/s12943-020-01235-0]
40 Jiang Z, Hu H, Hu W, Hou Z, Liu W, Yu Z, Liang Z, Chen S. Circ-RNF121 regulates tumor progression and glucose metabolism by miR-1224-5p/FOXM1 axis in colorectal cancer. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 596 [PMID: 34742305 DOI: 10.1186/s12935-021-02290-3]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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 2023年3月8日; 31(5): 178-183

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.178

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

文献综述 REVIEW

低位直肠癌术后前切除综合征的诊治进展

刘非凡, 卓光鑽, 赵玉涓, 张 斌, 赵 勇, 丁健华

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

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

刘非凡, 硕士研究生, 研究方向为结直肠肛门外科.

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

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

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

收稿日期: 2023-01-03
修回日期: 2023-01-30
接受日期: 2023-02-28
在线出版日期: 2023-03-08

Advances in diagnosis and treatment of low anterior resection syndrome

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

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

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

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

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

Received: 2023-01-03
Revised: 2023-01-30
Accepted: 2023-02-28
Published online: 2023-03-08

Abstract

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

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

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

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

摘要

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

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

关键词: 低位直肠癌; 低位前切除综合征; 评估方法; 诊治

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

文献来源: 刘非凡, 卓光鑽, 赵玉涓, 张斌, 赵勇, 丁健华. 低位直肠癌术后前切除综合征的诊治进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 178-183
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/178.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.178

0 引言

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

1 LARS的发病机制及危险因素

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

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

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

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

1.2 危险因素

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

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

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

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

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

2 LARS的评估

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

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

2.2 Wexner大便失禁评分 Wexner大便失禁评分(wexner incontinence score, WIS)是最常用的评估肛门失禁严重程度的调查问卷, 主要通过粪便形态、是否需要护理垫、生活方式的改变等三个维度评估. 一项纳入125例低位前切除术后患者的前瞻性研究表明, LARS评分和Wexner失禁评分之间存在强相关性[31], 建议LARS评分和Wexner失禁评分联合使用, 可以更全面的评估患者控便功能. 该评分的优点是简洁方便, 同时关于生活方式改变的项目一定程度上反映了患者的生活质量. 不足之处在于局限于对排便失禁的评估, 且生活质量评估较为简单.

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

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

3 治疗

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

门灌洗、骶神经调节治疗等.

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

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

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

3.4 骶神经调节术 骶神经调节术(sacral nerve stimulation, SNS)最早应用于神经源性尿失禁的治疗, 随后发现其对于大便失禁也具有疗效, 并逐步开始应用于LARS的治疗[45]. 2015年的一项系统性评价研究显示, SNS对LARS症状改善的有效率超过90%[46]. 2020年一项Meta分析指出[47], SNS同时也提高了患者的生活质量. 但是由于其具有一定的侵入性, 且需要昂贵的专用设备, 所以通常作为保守治疗效果不佳时的最后替代治疗方案.

4 结论

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

5 参考文献

1 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]

2 Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CL. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol* 2012; 13: e403-e408 [PMID: 22935240 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70236-X]

3 Annicchiarico A, Martellucci J, Solari S, Scheiterle M, Bergamini C, Prosperi P. Low anterior resection syndrome: can it be prevented? *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 2535-2552 [PMID: 34409501 DOI: 10.1007/s00384-021-04008-3]

4 Pieniowski EHA, Palmer GJ, Juul T, Lagergren P, Johar A, Emmertsen KJ, Nordenvall C, Abraham-Nordling M. Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life After Sphincter-Sparing Rectal Cancer Surgery: A Long-term Longitudinal Follow-up. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 14-20 [PMID: 30394987 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001228]

5 Chen TY, Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after rectal cancer treatment: a study comparing the specialist's versus patient's perspective. *BMJ Open* 2014; 4: e003374 [PMID: 24448844 DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003374]

6 Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Laurberg S, Marijnen CA, van de Velde CJ. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 106-114 [PMID: 25677122 DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.007]

7 Sturiale A, Martellucci J, Zurli L, Vaccaro C, Brusciano L, Limongelli P, Docimo L, Valeri A. Long-term functional follow-up after anterior rectal resection for cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 83-88 [PMID: 27695976 DOI: 10.1007/s00384-016-2659-6]

8 Dinnewitzer A, Jäger T, Nawara C, Buchner S, Wolfgang H, Öfner D. Cumulative incidence of permanent stoma after sphincter preserving low anterior resection of mid and low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1134-1142 [PMID: 24022530 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829ef472]

9 Emmertsen KJ, Bregendahl S, Fassov J, Krogh K, Laurberg S. A hyperactive postprandial response in the neorectum--the clue to low anterior resection syndrome after total mesorectal excision

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

Functional Recovery in Patients With Low Rectal Cancer After Robotic Total Intersphincteric Resection. *Front Oncol* 2020; 10: 1373 [PMID: 32974135 DOI: 10.3389/fonc.2020.01373]
39 郑美春, 吴晓丹, 姜武, 温咏珊, 阳霞, 潘志忠. 生物反馈训练对预防直肠癌患者保肛术后前切除综合征的效果评价. 中华护理杂志 2019; 54: 1032-1037
40 尚超, 王道荣. 生物反馈治疗在低位直肠癌保肛术中的应用进展. 临床医药文献电子杂志 2020; 7: 191-192
41 Christensen P, Olsen N, Krogh K, Bacher T, Laurberg S. Scintigraphic assessment of retrograde colonic washout in fecal incontinence and constipation. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 68-76 [PMID: 12544524 DOI: 10.1007/s10350-004-6498-0]
42 Enriquez-Navascues JM, Labaka-Arteaga I, Aguirre-Allende I, Artola-Etxeberria M, Saralegui-Ansorena Y, Elorza-Echaniz G, Borda-Arrizabalaga N, Placer-Galan C. A randomized trial comparing transanal irrigation and percutaneous tibial nerve stimulation in the management of low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis* 2020; 22: 303-309 [PMID: 31585495 DOI: 10.1111/codi.14870]
43 Rosen HR, Kneist W, Fürst A, Krämer G, Hebenstreit J, Schiemer JF. Randomized clinical trial of prophylactic transanal irrigation versus supportive therapy to prevent symptoms of low anterior resection syndrome after rectal resection. *BJS Open* 2019; 3: 461-465 [PMID: 31388638 DOI: 10.1002/bjs5.50160]
44 Martellucci J, Sturiale A, Bergamini C, Boni L, Cianchi F, Coratti A, Valeri A. Role of transanal irrigation in the treatment of anterior resection syndrome. *Tech Coloproctol* 2018; 22: 519-527 [PMID: 30083782 DOI: 10.1007/s10151-018-1829-7]
45 Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, Lin L. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0172846 [PMID: 28291778 DOI: 10.1371/journal.pone.0172846]
46 Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C, Tekkis P, Rasheed S, Tan E. A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis* 2015; 17: 762-771 [PMID: 25846836 DOI: 10.1111/codi.12968]
47 Ram E, Meyer R, Carter D, Gutman M, Rosin D, Horesh N. The efficacy of sacral neuromodulation in the treatment of low anterior resection syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2020; 24: 803-815 [PMID: 32350733 DOI: 10.1007/s10151-020-02231-8]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公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 2023年3月8日; 31(5): 184-192

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.184

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

基础研究 BASIC RESEARCH

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

洪春霞, 张照伟, 陈伟前

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

洪春霞, 主管药师, 研究方向为急性胰腺炎的诊断及治疗.

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

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

收稿日期: 2022-11-30
修回日期: 2023-02-09
接受日期: 2023-02-28
在线出版日期: 2023-03-08

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

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

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

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

Received: 2022-11-30
Revised: 2023-02-09
Accepted: 2023-02-28
Published online: 2023-03-08

Abstract

BACKGROUND

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

AIM

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

METHODS

Forty-eight adult SD rats were randomly divided into a control group, a model group, low, medium, and high dosage Astragalus injection groups, and a positive control group, with 8 rats in each group. The histopathological changes of pancreas and lung tissues were recorded. Schmidt score, serum amylase (AMS), Hofouaer score, arterial blood carbon dioxide partial pressure (PaCO2), arterial oxygen partial pressure (PaO2), inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6)], and mTOR/p70S6K signaling pathway protein (mTOR, p70S6K, p-p70S6K, p-mTOR, and 4EBP1) levels were assessed.

RESULTS

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

or flaky atelectasis, and hemorrhage. Compared with the model group, the low, medium, and high dosage Astragalus injection groups showed different degrees of improvement in a dose dependent manner. The histopathology of the high dosage Astragalus injection group and the positive control group showed similar characteristics. The Schmidt score, AMS, Hofouaer score, and PaCO2 in the model group were higher than those in the control group, and PaO2 was lower than that of the control group ($P < 0.05$). Schmidt score, AMS, Hofouaer score, and PaCO2 decreased, and PaO2 increased in the low, medium, and high dosage Astragalus injection groups compared with the model group ($P < 0.05$). TNF-α and IL-6 in the model group were higher than those of the control group ($P < 0.05$); TNF-α and IL-6 decreased in the low, medium, and high dosage Astragalus injection groups compared with the model group ($P < 0.05$). mTOR, p70S6K, p-p70S6K, p-mTOR, and 4EBP1 were higher in the model group than in the control group ($P < 0.05$), while the low, medium, high dosage Astragalus injection groups had lower mTOR, p70S6K, p-p70S6K, p-mTOR, and 4EBP1 than the model group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

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

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

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

Citation: Hong CX, Zhang ZW, Chen WQ. Astragalus injection improves inflammatory response in lung injury in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis by regulating the mTOR/p70S6K signal pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(5): 184-192
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/184.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.184

摘要

背景

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

目的

分析黄芪注射液通过调控雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/核糖体70S小亚基S6蛋白激酶(ribosome 70S small subunit S6 protein kinase, p70S6K)信号通路对急性出血坏死型胰腺炎(acute hemorrhagic necrotic pancreatitis, AHNP)肺损伤炎症反应的影响.

方法

48只成年SD大鼠简单随机化分为对照组、模型组、低、中、高黄芪注射液组、阳性对照组, 各8只, 记录各组胰腺与肺组织组织病理学变化, 比较各组Schmidt评分、血清淀粉酶(amylase, AMS)Hofouaer评分、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、动脉血氧分压(PaO_2)、炎症因子[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)]、mTOR/p70S6K信号通路蛋白[mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、真核启动因子4E结合蛋白1(p-4E binding protein 1, 4EBP1)]水平.

结果

对照组胰腺、肺组织无异常变化; 模型组胰腺实质呈片状坏死、充血水肿, 胰腺腺泡细胞与间质细胞大量破坏, 小叶结构紊乱, 大量炎症细胞浸润与红细胞溢出, 肺泡结构排卵紊乱、间质水肿、炎性细胞浸润、肺泡间隔增宽、灶性或片状肺不张、出血; 低、中、高黄芪注射液组胰腺与模型组相比, 呈现出不同程度改善, 且随黄芪注射液剂量增加, 改善程度依次增加, 其中高黄芪注射液组与阳性对照组组织病理呈现出相似特征; 模型组Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分$PaCO_2$均高于对照组, PaO_2均低于对照组($P<0.05$); 低、中、高黄芪注射液组Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分$PaCO_2$依次降低, PaO_2依次升高($P<0.05$); 模型组TNF-α、IL-6高于对照组($P<0.05$); 低、中、高黄芪注射液组TNF-α、IL-6依次降低($P<0.05$); 模型组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1高于对照组($P<0.05$); 低、中、高黄芪注射液组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1依次降低($P<0.05$).

结论

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

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

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

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

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

文献来源: 洪春霞, 张照伟, 陈伟前. 黄芪注射液通过调控mTOR/p70S6K信号通路对急性出血坏死型胰腺炎肺损伤炎症反应的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 184-192
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/184.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.184

0 引言

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

1 材料和方法

1.1 材料

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

1.1.2 主要仪器、试剂: 电热恒温水浴箱(广东汕头广播仪器厂); 低温高速离心机(美国Begman公司); 酶标仪(日本Bio-Rad); 石蜡切片机(德国LEICA公司); 贝克曼CX9全自动生化分析仪(美国Begman公司); 动脉血气分析仪(美国Begman公司); 光学纤维镜(日本OLMPUS公司); 3.5%牛黄胆酸钠(美国sigma公司); 戊巴比妥钠(上海信裕生物科技有限公司); 黄芪注射液(江苏九旭药业有限公司, 国药准字Z19993151, 10 mL/支); 淀粉酶(AMS)试剂盒(上海抚生); TMB底物显色试剂盒(百奥莱博); mTOR抗体(美国Abcam公司); p70S6K抗体(武汉友联特生物技术有限公司); p-p70S6K抗体(上海宝曼生物科技有限公司); p-mTOR抗体(北京博奥森生物技术有限公司); 4EBP1抗体(深圳市豪地华拓生物科技有限公司); β-action内参抗体(北京中杉金桥生物); 考马斯亮蓝总蛋白定量试剂盒(南京建成生物工程研究所); 辣根酶标记山羊抗兔二抗(北京中杉金桥生物).

1.2 方法

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

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

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

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

1.4 血气指标检测 各组在完成处理后6 h, 麻醉后, 迅速从左心室采血, 肝素抗凝, 采用血气分析仪测定动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、动脉血氧分压(PaO_2), 并采用酶联免疫吸附法检测血清淀粉酶(AMS)水平.

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

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

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

2 结果

2.1 组织病理观察 对照组胰腺组织及肺组织未见异常. 模型组胰腺实质呈片状坏死、充血水肿, 胰腺腺泡细胞与间质细胞大量破坏, 小叶结构紊乱, 大量炎症细胞浸润与红细胞溢出, 肺组织也出现炎性损伤, 肺泡结构排卵紊乱、间质水肿、炎性细胞浸润、肺泡间隔增宽、灶性或片状肺不张、出血; 低、中、高黄芪注射液组胰腺及肺组织与模型组相比均呈现出不同程度改善, 且呈剂量依赖性. 见图1和图2.

2.2 胰腺、肺组织病理、AMS、血气分析比较 各组Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分、$PaCO_2$、PaO_2比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 模型组Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分、$PaCO_2$均高于对照组, PaO_2均低于对照组($P<0.05$); 低、中、高黄芪注射液组Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分、$PaCO_2$依次降低, PaO_2依次升高($P<0.05$); 高黄芪注射液组Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分、$PaCO_2$、PaO_2与阳性对照组相比, 差异无统计学意义. 见图3.

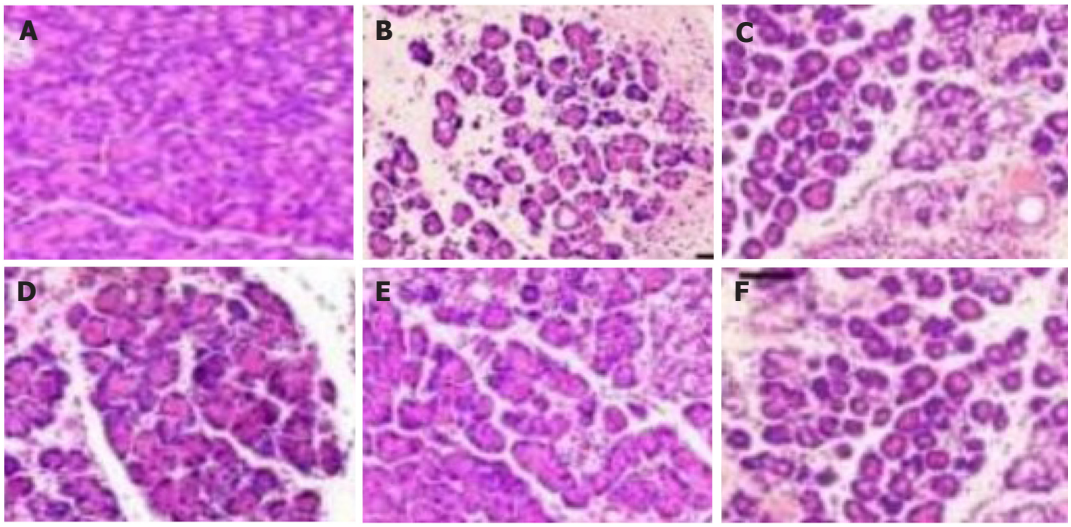
2.3 炎症因子 各组TNF-α、IL-6比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 模型组TNF-α、IL-6高于对照组($P<0.05$); 低、中、高黄芪注射液组TNF-α、IL-6依次降低($P<0.05$); 高黄芪注射液组TNF-α、IL-6与阳性对照组比较差异无统计学意义. 见图4.

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

3 讨论

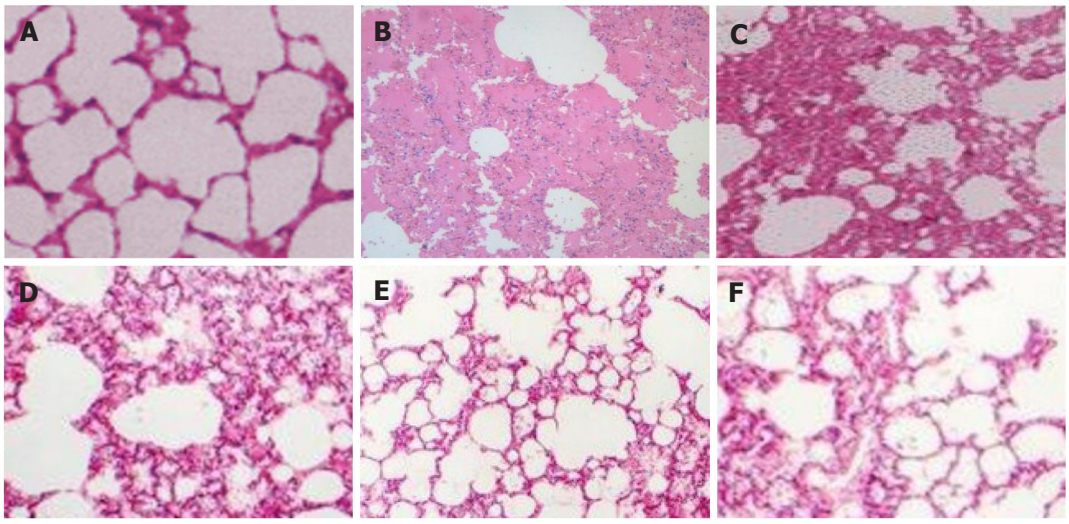
AHNP不仅可造成胰腺组织广泛性出血坏死, 亦可在早期出现严重反应综合征, 引起肝、心、肺等多器官功能不全[9]. 既往资料显示, 受解剖、低压循环生理特征、肺组织巨噬细胞广泛分布的影响, 约30% AHNP患者病情会进展至肺损伤, 而近65%死亡患者的死因与肺损伤有关[10]. 因此, 研究治疗AHNP肺损伤炎症反应具有重要临床意义.

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



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

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



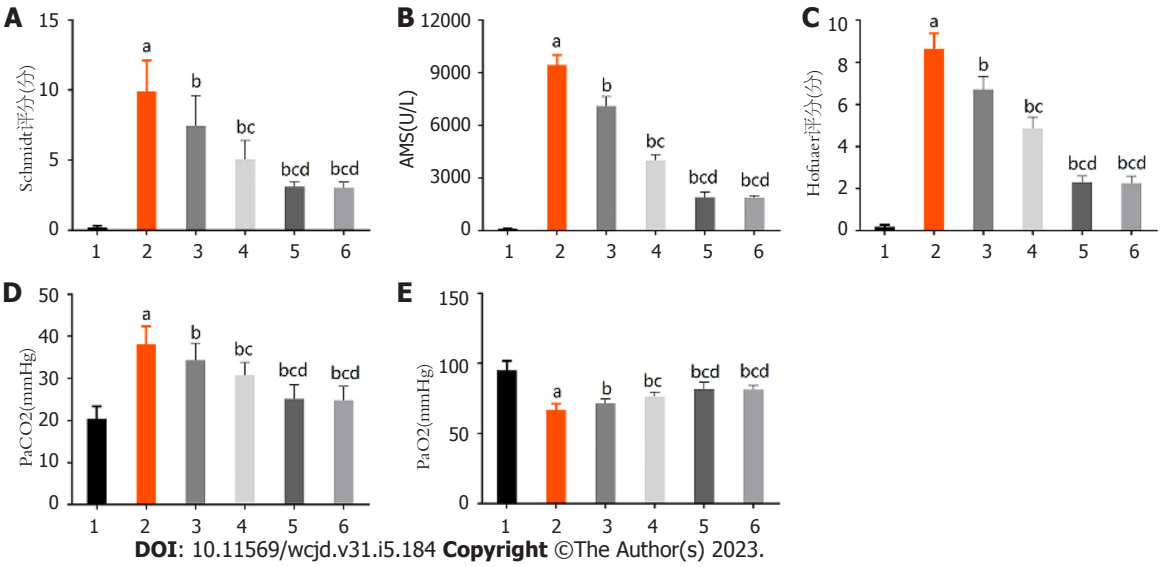
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.184 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

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

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

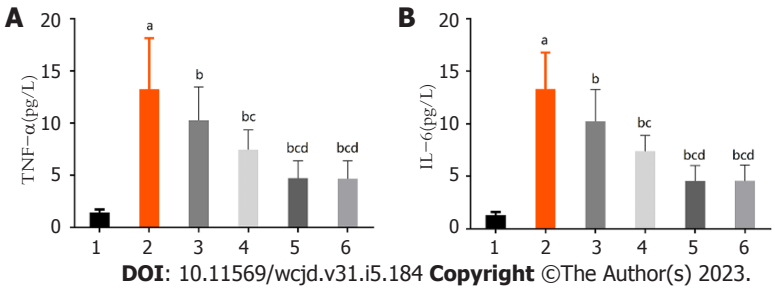
本研究采用黄芪注射液治疗AHNP肺损伤大鼠, 结果显示对照组胰腺、肺组织无异常变化, 而模型组胰腺实质呈片状坏死、充血水肿, 胰腺腺泡细胞与间质细胞大量破坏, 小叶结构紊乱, 大量炎症细胞浸润与红细胞溢出, 肺泡结构排卵紊乱、间质水肿、炎性细胞浸润、肺泡间隔增宽、灶性或片状肺不张、出血, 说明造模成功. 且低、中、高黄芪注射液组胰腺、肺组织病理表现与模型组相比, 呈现出剂量依赖性改善效果, Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分、$PaCO_2$依次降低, PaO_2依次升高, 提示黄芪注射液可改善AHNP胰腺与肺组织病理状态、血气指标. 同时本研究设置阳性对照组, 其采用的腹腔引流术在以往动物学实验及临床研究中, 均证实可有效控制AHNP病情, 缓解肺损伤[14,15]. 而高黄芪注射液组与阳性对照组在胰腺及肺组织病理表现、Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分$PaCO_2$、PaO_2上, 均呈现出相似的变化特征, 再次佐证了黄芪注射液对AHNP肺损伤病情的改善作用, 这可为临床保守性干预AHNP肺损伤提供参考.

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



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

图 3　各组胰腺、肺组织病理、AMS、血气分析比较. A: 胰腺病理评分; B: 淀粉酶; C: 肺损伤病理评分; D: 二氧化碳分压; E: 氧分压. 1: 对照组; 2: 模型组; 3: 低黄芪注射液组; 4: 中黄芪注射液组; 5: 高黄芪注射液组; 6: 阳性对照组. 与对照组相比, $^{a}P<0.001$; 与模型组相比, $^{b}P<0.001$; 与低黄芪注射液组相比, $^{c}P<0.001$; 与中黄芪注射液组相比, $^{d}P<0.001$. Schmidt评分: 胰腺病理评分; AMS: 血清淀粉酶; Hofouaer评分: 肺损伤病理评分; PaCO2: 二氧化碳分压; PaO2: 氧分压.



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

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

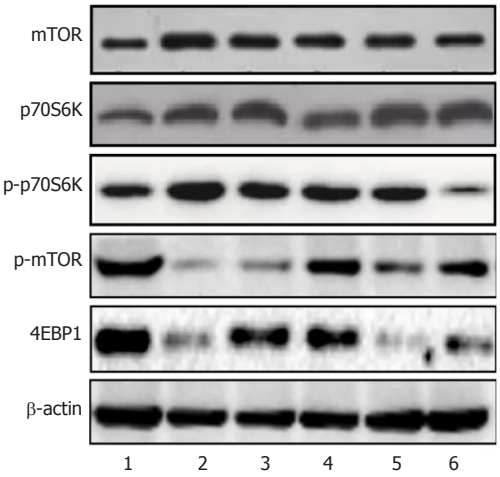
病死患者相比, 存活患者血清TNF-α水平升高更为明显, 达峰时间更长. 动物学实验表明, TNF-α能通过介导c-Jun氨基末端激酶信号通路导致肺损伤[20]. 且TNF-α可促进IL-6等合成释放, 直接和间接参与炎症瀑布样级联反应. 可见TNF-α、IL-6不仅与AHNP病情有关, 还与肺炎症反应有关. 本研究发现, 模型组TNF-α、IL-6高于对照组, 但经低、中、高黄芪注射液干预后, TNF-α、IL-6依次降低($P<0.05$), 说明黄芪注射液能改善AHNP肺损伤炎症反应.

由以上分析可知, 黄芪注射液能缓解AHNP肺损伤炎症反应, 但关于其机制尚未明确, 故本研究尝试对此进行探讨. mTOR属于磷酸肌醇激酶相关蛋白激酶家族, mTOR信号通路是细胞内多种重要信号传导通路的枢纽[21]. 黄洋峰等[22]通过建立AHNP大鼠模型发现, p-mTOR/p70S6K通路活性降低可抑制AHNP大鼠胰腺细胞增殖分化, 减少了炎症因子的释放, 可见mTOR信号通路可调控炎症反应. Wang等[23]研究指出, mTOR、4EBP1在哮喘小鼠肺组织中表达明显高于健康小鼠, 而经mTOR抑制剂干预后mTOR、4EBP1水平明显降低. 且以往报道证实[24], 阻断mTOR信号通路后, p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1水平均表现为降低, 且肺受损细胞由正常或接近正常的肺泡所替代, 可见mTOR能特异性调控p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1表达, 并对肺受损产生影响. 本研究发现, 模型组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1高于对照组, 提示在AHNP肺损伤炎症反应过程中, mTOR/p70S6K信号通路相关蛋白表达升高, 该通路可能参与了AHNP肺损伤炎症的病理进程. 而给予干预后低、中、高黄芪注射液组mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1依次降低, 提示黄芪注射液能抑制mTOR/p70S6K信号通路表达. 且由以上分析可知, 低、中、高黄芪注射液组肺损伤炎症反应呈现不同程度的改善, 可推出黄芪注射液

表 1　各组mTOR/p70S6K信号通路蛋白比较(mean ± SD)

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

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



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

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

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

4 结论

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

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

实验目标

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

实验方法

本研究成功建立AHNP大鼠肺组织损伤模型, 并给予(0.10、0.15、0.20) mL/(100 g·d)黄芪注射液治疗, 观察大鼠胰腺及肺组织病理损伤情况, 血清AMS、Hofouaer评分、$PaCO_2$、PaO_2、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、mTOR/p70S6K信号通路蛋白[mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、真核启动因子4E结合蛋白1(p-4E binding protein 1, 4EBP1)]水平.

实验结果

给予黄芪注射液治疗后, 大鼠血清中的Schmidt评分、AMS、Hofouaer评分、$PaCO_2$依次降低, PaO_2依次升高; TNF-α、IL-6依次降低; mTOR、p70S6K、p-p70S6K、p-mTOR、4EBP1依次降低.

实验结论

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

展望前景

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

5 参考文献

1 Harris TJ, Beck WC, Bhavaraju A, Davis B, Kimbrough MK, Jensen JC, Privratsky A, Taylor JR, Sexton KW. Severe acute gallstone pancreatitis with diffuse hemorrhagic gastritis. *J Surg Case Rep* 2018; 2018: rjy048 [PMID: 29644032 DOI: 10.1093/jscr/rjy048]

2 韩彦舟, 朱海宏, 郭亚民. 高原低氧环境下大鼠急性坏死性胰腺炎相关性肺损伤p38MAPK的表达. 中华胰腺病杂志 2018; 18: 345-347 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.05.014]

3 Pan S, Lin H, Luo H, Gao F, Meng L, Zhou C, Jiang C, Guo Y, Ji Z, Chi J, Guo H. Folic acid inhibits dedifferentiation of PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cells by suppressing mTOR/P70S6K signaling. *Am J Transl Res* 2017; 9: 1307-1316 [PMID: 28386356]

4 Li SH, Chen CH, Lu HI, Huang WT, Tien WY, Lan YC, Lee CC, Chen YH, Huang HY, Chang AY, Lin WC. Phosphorylated p70S6K expression is an independent prognosticator for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery* 2015; 157: 570-580 [PMID: 25726316 DOI: 10.1016/j.surg.2014.10.014]

5 李龙辉, 王少华, 邹冬梅, 郑雪媚, 邓健. 雷帕霉素靶蛋白在未成熟鼠氧化应激性肺损伤纤维化中的作用. 中华新生儿科杂志(中英文) 2017; 32: 220-225 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.20962932.2017.03.016]

6 刘珊珊, 袁玉林. 蜂毒明肽对重症急性胰腺炎合并肾损伤大鼠肾功能的保护作用. 广西医学 2016; 38: 157-159 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2016.02.03]

7 王嫄嫄, 郑洋, 周哲, 董华兴. 黄芪注射液对急性胰腺炎肠道屏障功能和微炎性反应状态的影响. 世界中医药 2018; 13: 4 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.008]

8 de Oliveira Andrade R, Kunitake T, Koike MK, Machado MC, Souza HP. Effects of diazoxide in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 125-129 [PMID: 28273237 DOI: 10.6061/clinics/2017(02)10]

9 Jia D, Yamamoto M, Otsuki M. Effect of endogenous cholecystokinin on the course of acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7742-7753 [PMID: 26167074 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7742]

10 Redechová S, Féderová L, Hammerová L, Filkászová A, Horváthová D, Redecha M. [Thrombotic microangiopathy in pregnancy complicated by acute hemorrhagic-necrotic pancreatitis during early puerperium]. *Ceska Gynekol* 2014; 79: 190-192 [PMID: 25054954]

11 Zhou Y, Liao S, Zhang Z, Wang B, Wan L. Astragalus injection attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via down-regulating Jagged1/Notch1 in lungs. *J Pharm Pharmacol* 2016; 68: 389-396 [PMID: 26817817 DOI: 10.1111/jphp.12518]

12 Shang XL, Tao HY, Chen SY, Li YX, Hua YH. Clinical and MRI outcomes of HA injection following arthroscopic microfracture for osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24: 1243-1249 [PMID: 25763853 DOI: 10.1007/s00167-015-3575-y]

13 康乐斯基, 王君一, 金正慧. 黄芪注射液在急性水肿型胰腺炎治疗过程中的疗效观察. 中国药物评价 2016; 33: 3 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2016.04.005]

14 孙兴, 方兆山, 陶海粟, 黄海, 刘星星. 腹腔镜腹腔置管灌洗引流治疗重症急性胰腺炎87例. 实用医学杂志 2016; 32: 903-907 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.06.011]

15 邓超, 曹均强, 梁鸿寅, 陈光宇, 刘卫辉, 汤礼军, 戴睿武. 早期腹腔置管引流对大鼠重症急性胰腺炎相关肠黏膜损伤的作用. 解放军医学杂志 2016; 41: 119-122 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2016.02.07]

16 公丕平, 孙杰, 牛春茂, 刘昊刚, 任凤玲, 解现慈. 急性胰腺炎患者TNF-α基因多态性与病情严重程度及临床预后的相关性分析. 重庆医学 2017; 46: 3858-3860

17 尹丹萍, 何多多, 张爱芹. 血清IL-8、TNF-α及C反应蛋白水平变化对早期胰腺炎的诊断价值. 中华胰腺病杂志 2018; 18: 46-47 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.01.012]

18 Wang XY, Tang QQ, Zhang JL.Effect of SB203580 on pathologic change of pancreatic tissue and expression of TNF-α and IL-1β in rats with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 338-343 [DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.146]

19 杨晴, 林刚, 林周, 薛育政. 急性胰腺炎患者血清ET、MCP-1、TNF-α、IL-6水平变化及意义. 山东医药 2018; 58: 54-56

20 王静, 黄忠, 魏尉, 候聪, 候聪, 王霆宇, 罗红发. HMGB1在重症急性胰腺炎大鼠肺损伤中的表达及乌司他丁的干预效应. 西部医学 2018; 30: 174-177

21 Cao GD, Xu XY, Zhang JW, Chen B, Xiong MM. Phosphorylated Mammalian Target of Rapamycin p-mTOR Is a Favorable Prognostic Factor than mTOR in Gastric Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0168085 [PMID: 28005970 DOI: 10.1371/journal.pone.0168085]

22 黄洋峰, 蒋薇. p-mTOR/p70S6K信号通路在急性出血坏死型胰腺炎炎症反应中的调控作用. 山东医药 2018; 58: 17-20 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.13.005]

23 王莉, 张艳丽, 王秀芳, 宋哲, 王伟. mTOR/4EBP1/HIF-1α/VEGF信号通路在哮喘小鼠肺组织中的表达及意义. 中国当代儿科杂志 2017; 19: 7 [DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.01.017]

24 Chen LM, Song TJ, Xiao JH, Huang ZH, Li Y, Lin TY.

Tripchlorolide induces autophagy in lung cancer cells by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR pathway and improves cisplatin sensitivity in A549/DDP cells. *Oncotarget* 2017; 8: 63911-63922 [PMID: 28969040 DOI: 10.18632/oncotarget.19201]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (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 2023年3月8日; 31(5): 193-200

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.193

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

胃癌患者根治性手术后血小板分布宽度与远期生存的相关性

蒋宏进, 李红晨, 王 征, 梅剑锋

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

李红晨, 兰溪市人民医院胸外科 浙江省兰溪市 321100

蒋宏进, 本科, 副主任医师, 研究方向为普通外科疾病诊治.

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

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

收稿日期: 2023-01-09
修回日期: 2023-02-03
接受日期: 2023-02-28
在线出版日期: 2023-03-08

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

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

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

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

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

Received: 2023-01-09
Revised: 2023-02-03
Accepted: 2023-02-28

Published online: 2023-03-08

Abstract

BACKGROUND

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

AIM

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

METHODS

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

RESULTS

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

CONCLUSION

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

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

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

Citation: Jiang HJ, Li HC, Wang Z, Mei JF. Correlation between platelet distribution width and long-term survival in patients with gastric cancer after radical surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(5): 193-200
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/193.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.193

摘要

背景

胃癌是一种常见的消化系统肿瘤, 以手术为首选治疗方式, 但患者术后远期生存仍不理想. 据研究表明, 血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)在肿瘤发生发展中占据重要角色. 本研究拟分析血清PDW与Ⅱ-ⅢA期胃癌患者根治术后远期生存的相关性.

目的

观察Ⅱ-ⅢA期胃癌患者根治手术后血清PDW与远期生存的关系.

方法

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

结果

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

结论

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

存有密切联系.

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

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

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

文献来源: 蒋宏进, 李红晨, 王征, 梅剑锋. 胃癌患者根治性手术后血小板分布宽度与远期生存的相关性. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 193-200
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/193.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.193

0 引言

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

1 材料和方法

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

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

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

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

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

1.2 方法

1.2.1 临床特征和指标: 通过医院电子病历管理系统, 记录患者年龄、性别、分化程度、淋巴结转移、TNM分期和肌层浸润深度等临床特征, 统计胃癌患者治疗前、后的糖类抗原199(carbohydrate antigen199, CA199)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测结果.

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

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

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

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

2 结果

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

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

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

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

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

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

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

3 讨论

据《中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)》[7]中指出, 胃癌根治术+淋巴结清扫治疗Ⅱ-ⅢA期胃癌是1类推荐证据. 但多数胃癌患者出现明显症状时已处于中晚期而错过最佳治疗时机, 术后生存率不高[8]. 有临床研究结果显示, 目前Ⅰ期胃癌手术治疗的5年生存率为78%, ⅠB期约58%、Ⅱ期约34%、ⅢA期约20%、ⅢB期约8%、Ⅳ期约7%[9]. 本研究中, 111例胃癌患者病死率约为72%, 与上述研究结果相近, 说明胃癌患者术后生存率较低, 寻找预测患者远期生存指标对临床治疗意义重大.

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

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

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

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

表 1　胃癌患者治疗前、后的临床指标比较(mean ± SD)

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

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

表 2　不同PDW分组的胃癌患者临床特征比较[例(%)]

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

[b]P<0.05, 与PDW升高组比较. PDW: 血小板分布宽度.

表 3　胃癌患者根治性手术后PDW与远期生存的相关性r

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

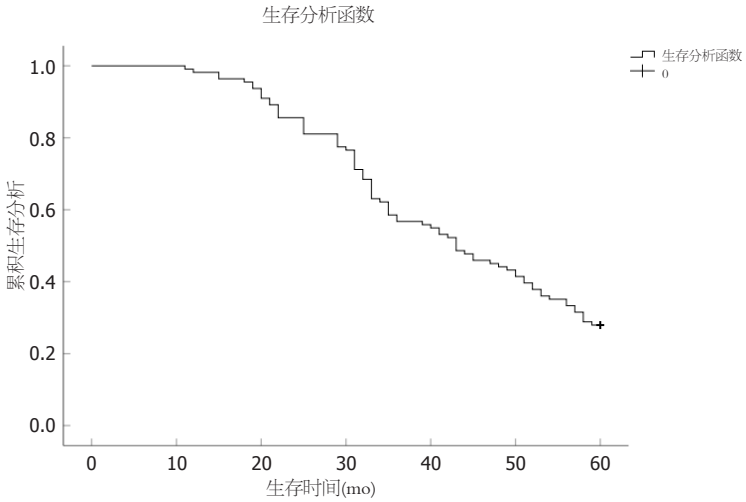
PDW: 血小板分布宽度; TNM分期: 恶性肿瘤国际临床病理分期.

板产生的转化生长因子还能够促进上皮-间质转化, 而间质细胞具有迁移和侵入组织的能力, 可促进肿瘤的侵袭和转移[18]. 此外, 血小板也具有帮助脉管系统中肿瘤细胞逃避NK细胞等免疫细胞监视的作用, 当血小板外衣表现出活跃表型时, 其可分泌大量干扰素-γ和转化生长因子-β1等血小板衍生因子来诱导C型凝集素样NKG2D受体下调, 进而降低NK细胞抗肿瘤活性. 还可直接接触主要组织相容性复合体Ⅰ类分子赋予肿瘤细

表 4　不同PDW分组患者远期生存的多因素COX回归分析

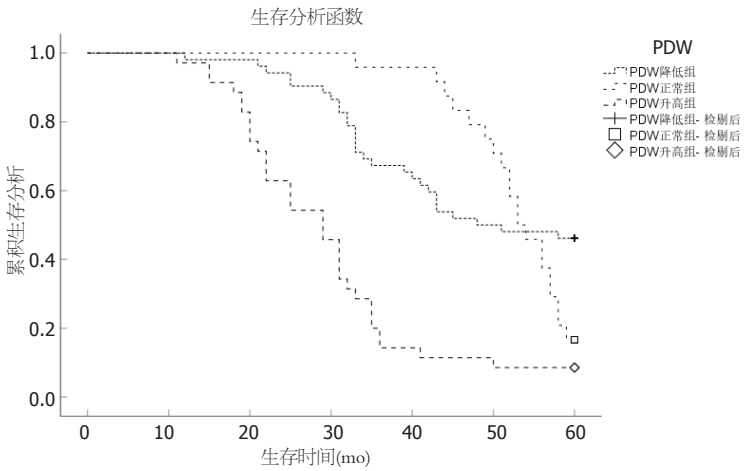
自变量		β	标准误	$Wald\ \chi^2$	*P*值	HR	95%置信区间
Model1	PDW降低组	−0.249	0.294	0.714	0.398	0.780	0.438–1.388
	PDW升高组	1.220	0.296	17.042	<0.001	3.388	1.898–6.047
Model2	PDW降低组	−0.326	0.298	1.199	0.274	0.722	0.403–1.293
	PDW升高组	1.024	0.312	10.766	0.001	2.784	1.510–5.133
Model3	PDW降低组	−0.348	0.296	1.380	0.240	0.706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

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



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

图 1　患者整体生存情况.

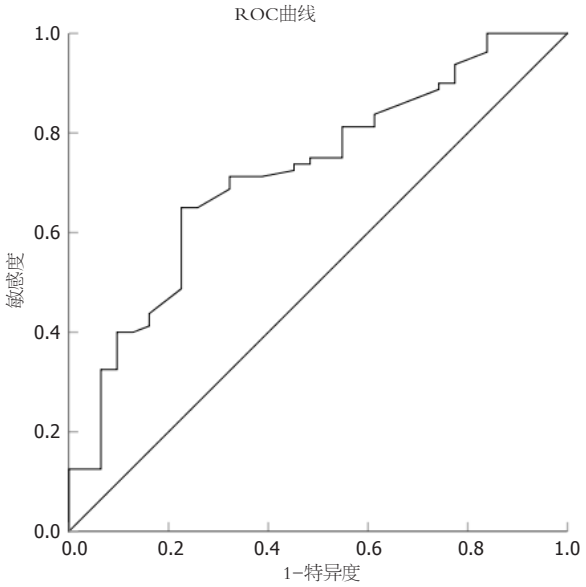


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.193 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　不同PDW分组的胃癌患者生存情况比较. PDW: 血小板分布宽度.

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

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



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

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

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

4 结论

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

文章亮点

实验背景

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

实验动机

手术是胃癌患者的主要治疗手段, 但有相当比例的患者术后远期生存不理想, 是患者术后的主要担忧. 因此, 仍需探寻与胃癌患者远期生存有关的指标, 以尽早预测患者远期生存情况并可提供治疗新靶点.

实验目标

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

实验方法

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

实验结果

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

实验结论

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

展望前景

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

5 参考文献

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

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

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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 2023年3月8日; 31(5): 201-206

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.201

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

病例报告 CASE REPORT

利伐沙班联合重复肝切除术治疗肝硬化并发急性门静脉血栓合并肝细胞癌1例

王世美, 文 君, 胡 玲, 伍丽萍, 袁德强

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

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

王世美, 主治医师, 主要从事肝病的临床研究.

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

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

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

收稿日期: 2022-11-14
修回日期: 2022-12-28
接受日期: 2023-02-28
在线出版日期: 2023-03-08

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

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

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

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

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

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

Received: 2022-11-14
Revised: 2022-12-28
Accepted: 2023-02-28
Published online: 2023-03-08

Abstract

BACKGROUND

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

CASE SUMMARY

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

CONCLUSION

When there are indications for anticoagulation and partial

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

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

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

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

摘要

背景

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

病例简介

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

结论

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

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

关键词: 利伐沙班; 重复肝切除术; 急性门静脉血栓; 肝细胞癌

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

文献来源: 王世美, 文君, 胡玲, 伍丽萍, 袁德强. 利伐沙班联合重复肝切除术治疗肝硬化并发急性门静脉血栓合并肝细胞癌1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(5): 201-206
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i5/201.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i5.201

0 引言

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

1 病例简介

患者男性, 52岁, 因“乙肝3年, 静脉曲张套扎术后2年, 腹痛半月”于2020-08-05入本院. 3年前于当地医院体检发现“乙肝小三阳”, 无不适, 未进一步诊治. 2年前, 因呕吐暗红色血液约300 mL于我院行胃镜检查为食道静脉曲张破裂出血, 并行内镜下套扎术, 查乙肝系列提示HBsAg阳性, HBsAb阴性, HBeAg阴性, HBeAb阳性, HBcAb阳性, HBV-DNA9.77E+06 IU/mL, AFP 3.2 μg/L, 腹部彩超发现肝硬化, 肝右前叶下段小结节(直径约8mm), 上腹增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及超声造影考虑再生结节可能性大, 予普萘洛尔(10 mg/d)降门静脉压(心率从68次-70次/分降至50次-55次/分)及恩替卡韦(0.5 mg/d)抗病毒治疗. 出院后1 mo、3 mo分别来院复查胃镜, 并行第2次、第3次内镜下套扎术, 后未再出血, 第3次套扎术时复查HBV-DNA<1.0E+02 IU/mL. 后每年复查胃镜均提示食管静脉曲张(轻度), 每半年复查腹部增强CT均提示肝硬化, 未见肝脏结节变化, 肝功、AFP均正常, 乙肝系列无变化, HBV-DNA持续低于1.0E+02 IU/mL, 最近1次复查腹部增强CT为2 mo前. 入院前半月劳累后出现腹部持续性钝痛, 位于右上腹及左半腹, 伴乏力、纳差、恶心, 食量下降约1/3, 体重无明显变化. 否认饮酒史.

入院后查体: T: 36.6 ℃; PR: 53次/min; RR: 20次/min; BP: 99/61 mmHg, 精神差, 皮肤、巩膜轻度黄染, 腹软, 右上、左上、左中腹压痛, 肝区叩痛阳性, 余体征阴性. 腹部彩超提示肝内实质占位(11 mm), 性质待查; 门静脉内低弱回声, 栓子可能; 脾厚. 肝功示TBIL 56.54 μmol/L, DBIL 9.90 μmol/L, IBIL 46.64 μ mol/L, ALB 35 g/L, GLOB 36.7 g/L, AST 20 U/L, ALT 23 U/L, GGT 15 U/L, ALP 67 U/L. 肾功正常. 血常规示WBC、Hb正常, PLT76×10^9/L. 凝血功能提示PT 15.1 s, INR 1.19, APTT 48.9 s, D-二聚体20.30 mg/L, PTA 76%. 乙肝系列同前, HBV-DNA<1.0E+02 IU/mL, AFP 4.2 μg/L. 上腹部增强CT及门静脉及下腔静脉肝段CT血管成像(computed tomography angiograhpy, CTA)提示肝右前叶下段门静脉期见直径约11 mm强化影, 体积较前增大, 考虑肝癌; 门静脉主干、门静脉右支近端、肠系膜上静脉内阻塞性血栓形成(图1). 上腹部增强核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)提示肝右叶S5段占位灶, 考虑肝癌.

2 治疗

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

3 最终诊断

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

4 结果和随访

该患者至今随访已2年, 血栓保持再通状态, 未再见肿瘤活性病灶(图3).

5 讨论

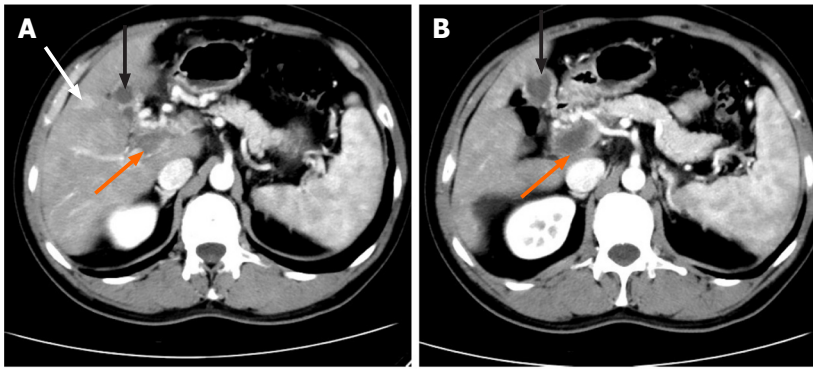
肝硬化是PVT的独立危险因素[1], 而Child-Pugh B/C级、原发性肝癌也是其危险因素, 另外, 非选择性β受体阻滞剂、内镜下静脉曲张套扎术也可能增加PVT的发生率[2]. 本文患者为Child-Pugh B级, 同时存在上述多个危险因素, 于劳累后诱发, 出现肝功能恶化、肠缺血表现, 且2 mo前腹部增强CT未见PVT, 此次新发现PVT, 未见门脉海绵样变, 综合Baveno Ⅶ[3]和2020年我国肝硬化门静脉血栓管理共识[4]的诊断标准: (1)肝硬化患者有PVT相关症状; (2)PVT出现时间<6 mo, 该患者为典型的急性症状性病例, 影像学检查显示为阻塞性.

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

表 1　抗凝前后及2次手术前后的凝血功能变化

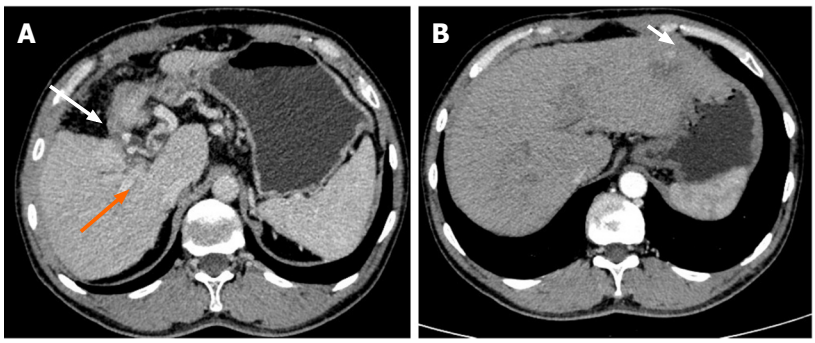
时间	PT(11 s–15 s)	INR(0.8–1.2)	APTT(24 s –43 s)	D–dimer(0 mg/L–0.55 mg/L)	PTA(80%–120%)
抗凝前	15.1	1.19	48.9	20.30	76
第一次术前(抗凝1 mo)	16.9	1.36	64.1	1.45	63
第一次术后2 d	14.8	1.14	42.8	6.04	80
第二次术前(抗凝5 mo, 血栓再通时)	15.2	1.19	48.6	0.52	76
第二次术后2 d	14.4	1.11	45.6	4.48	84
抗凝治疗8 mo	14.3	1.10	52.9	0.22	85
抗凝治疗2年	13.2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

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



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

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

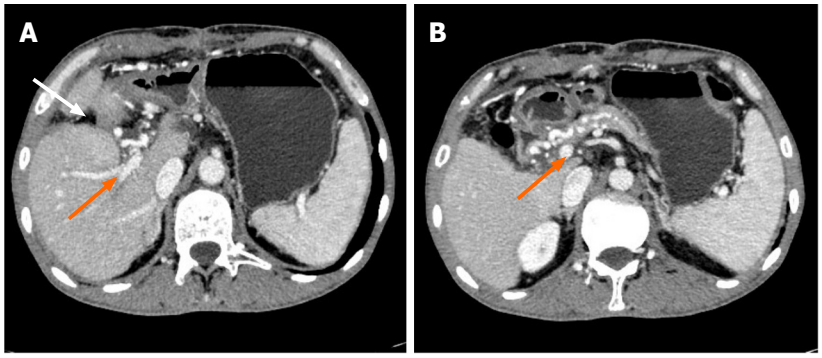


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i5.201 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

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

vs 0%, 并且获得更高的短期生存率(20.4 mo±2.2 mo *vs* 10.6 mo±1.8 mo), 上消化道出血率和死亡率也低于华法林组, 分别是0% *vs* 43.3%和0% *vs* 36.4%. Yao等[10]通过随机对照研究(该研究的样本总量为70例, 每组35例)发现肝硬化脾切除后或贲门周围血管离断术后预防性抗凝治疗30 d并随访1年, 利伐沙班(10 mg/d)组比LMWH+华法林组的PVT发生率低(48.6% *vs* 77.1%), 并且更好地改善了肝功和凝血功能. 利伐沙班在PVT中是有前景的替代药物, 但仍需要更多的高质量证据来证明, 另其在PVT合并HCC围手术期时的使用尚无详细报道.

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



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

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

凝. 随访发现PVT在抗凝2mo后部分再通, 5 mo后获得完全再通, 后继续抗凝是因有研究发现停止抗凝后高达27%-38%再发血栓[2], 而Baveno Ⅶ和2020年我国肝硬化门静脉血栓管理共识也推荐: 抗凝至少持续6 mo或直至血管再通, 血管再通后考虑继续抗凝; 在有肠系膜静脉血栓、肠道缺血或坏死病史、肝移植等待者、遗传性血栓形成倾向的患者中, 应考虑长期抗凝治疗. 本例患者在使用利伐沙班8 mo时出现牙龈出血, 暂停1 wk后出血缓解, 继续半剂量利伐沙班(10 mg/d)抗凝后未再出血且维持了血管再通, 既往利伐沙班在肝硬化合并PVT中发生微出血时的处理方式报道稀少且不详细[14], 本文提示控制出血后可考虑减量继续使用. 另外, 利伐沙班起效快(30 min), 系统清除快, 青壮年为5 h-9 h, 老年人为11 h-13 h, 本例患者先后经历了2次肝部分切除术, 等待手术时间及抗凝中断时间较传统抗凝药物明显缩短, 虽然第2次手术较第1次手术出血多, 但通过延迟利伐沙班恢复时间(术后次日延长为术后第3日), 在围手术期也未发生大出血, 考虑可根据出血情况调整停药间隙来降低出血风险.

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

总结本例经验, 肝硬化患者需规律随访以便及时发现急性PVT及小肝癌, 若PVT及HCC均存在治疗指征, 建议采取先抗凝后手术的策略, 因PVT可导致肝功能恶化、肠缺血等并发症, 难以耐受手术, 若PVT累及需手术的分支时可导致血管吻合难度增加, 且腹腔手术也是PVT的危险因素, 可加重PVT的进展, 术后病情可能进一步恶化. 利伐沙班是值得尝试的替代抗凝药物, 其起效快、半衰期短、血栓再通率高, 可在短期内有效溶解血栓, 减少手术风险且对肿瘤治疗时机的影响小. 使用中出血时需根据病情处理, 大出血时需停药, 及时使用拮抗剂及输血、局部器械压迫或内镜下止血术等对症处理, 而微出血经对症控制后可减量利伐沙班继续抗凝. 肝切除术后即使肝癌复发, 在有条件时也需考虑再次实施根治性治疗来改善预后.

6 结论

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

7 参考文献

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

vein thrombosis in cirrhosis. *HepatolInt* 2021; 15: 1196-1206 [PMID: 34417718 DOI: 10.1007/s12072-021-10247-x]
7 Mohan BP, Aravamudan VM, Khan SR, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Treatment response and bleeding events associated with anticoagulant therapy of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 521-527 [PMID: 32879600 DOI: 10.20524/aog.2020.0503]
8 European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022; 76: 1151-1184 [PMID: 35300861 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003]
9 Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019; 113: 86-91 [PMID: 29886103 DOI: 10.1016/j.vph.2018.05.002]
10 Yao W, Feng Y, Liu T, Li W, Zhang M, Yao Y, Wu S. Rivaroxaban versus low-molecular weight heparin plus warfarin prevents portal vein system thrombosis after splenectomy and pericardial devascularization: A randomized clinical trial. *EXCLI J* 2021; 20: 537-549 [PMID: 33883982 DOI: 10.17179/excli2020-3120]
11 Lv Y, Bai W, Li K, Wang Z, Guo W, Luo B, Wang J, Wang Q, Wang E, Xia D, Li X, Yuan J, Han N, Niu J, Yin Z, Fan D, Han G. Anticoagulation and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for the Management of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis: A Prospective Observational Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1447-1464 [PMID: 33630766 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001194]
12 Chen H, Lei J, Liang S, Luo G, Deng M, Lü M. Safety and Efficacy of Anticoagulation in Patients with Cirrhosis: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; 2021: 8859602 [PMID: 34007837 DOI: 10.1155/2021/8859602]
13 Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbinati P, Sartori MT, Landi S, Pettinari I, Piscaglia F, Han G, Burra P, Simioni P, Senzolo M. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 34-42 [PMID: 30188408 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001237]
14 Ai MH, Dong WG, Tan XP, Xu L, Xu C, Zhang Q, Zhang Y, Li J. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 1395-1400 [PMID: 32675774 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001846]
15 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华肝脏病杂志 2022; 30: 367-388 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193]
16 Xia Y, Li J, Liu G, Wang K, Qian G, Lu Z, Yang T, Yan Z, Lei Z, Si A, Wan X, Zhang H, Gao C, Cheng Z, Pawlik TM, Wang H, Lau WY, Wu M, Shen F. Long-term Effects of Repeat Hepatectomyvs Percutaneous Radiofrequency Ablation Among Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 255-263 [PMID: 31774468 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4477]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病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 2023年3月8日; 31(5): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2023 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

2023 年 3 月 28 日　　第 31 卷　　第 6 期　　(Volume 31 Number 6)



6/2023

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 06>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年三月二十八日 第三十一卷 第六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年3月28日 第31卷 第6期 (总第722期)

文献综述

207 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭评分模型及检验参数对诊断及预后影响的研究进展
吴悦嘉, 谢青, 刘玉盒, 陈小勇, 闫雪华

214 有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识
王银玲, 刘昱含, 朱传武

基础研究

221 基于NLRP3炎症小体探讨黄连厚朴汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制
朱文瑞, 赵天文, 徐洪锋

临床研究

230 溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素
黄敏, 翁雅萍

临床实践

238 不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点分析
陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利

系统综述

244 胃底腺型胃癌临床病理特点的文献回顾分析
郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 连慧芬, 李欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊

消　　息

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

封面故事

陈天武, 医学博士, 二级岗教授, 博士生导师, 川北医学院附属医院. 主要学术荣誉包括四川省第13批学术和技术带头人、第四届四川省卫生健康首席专家. 长期从事食管癌及慢性肝病等消化系统重大疾病CT/MRI诊断研究, 以负责人承担科研项目11项, 其中国家自然科学基金3项. 获省级科技进步二等奖1项、三等奖3项. 编写教材2部、学术专著4部, 参与出版诊断指南、标准、专家共识6次. 发表论文237篇(含SCI论文113篇), 其中第1及通讯作者论文130篇(含SCI论文69篇).

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-03-28
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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 6 March 28, 2023

REVIEW

207 Scoring models and test indexes for diagnosis and prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

Wu YJ, Xie Q, Liu YH, Chen XY, Yan XH

214 Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease

Wang YL, Liu YH, Zhu CW

BASIC RESEARCH

221 Huanglian Houpo Decoction exerts therapeutic effects on ulcerative colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation

Zhu WR, Zhao TW, Xu HF

CLINICAL RESEARCH

230 Predictors of endoscopic progression of ulcerative colitis after treatment

Huang M, Weng YP

CLINICAL PRACTICE

238 Clinical characteristics of early esophageal cancer and squamous intraepithelial neoplasia in patients of different ages

Chen KY, Huang YQ, Zhang LL

SYSTEMATIC REVIEWS

244 Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of fundic gland type

Guo BZ, Liu ZZ, Shen GF, Zhu F, Lian HF, Li X, Zheng JY, Li JP, Deng SM, Huang R

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tian-Wu Chen, Doctor of Medicine, Doctoral Supervisor, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, No. 1 Maoyuan South Road, Shunqing District, Nanchong 637002, Sichuan Province, China. tianwuchen_nsmc@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 March 28, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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
© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

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 2023年3月28日; 31(6): 207-213

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.207

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

文献综述 REVIEW

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭评分模型及检验参数对诊断及预后影响的研究进展

吴悦嘉, 谢 青, 刘玉盒, 陈小勇, 闫雪华

吴悦嘉, 大连医科大学检验医学院 辽宁省大连市 116044

谢青, 刘玉盒, 陈小勇, 闫雪华, 兰州市第二人民医院肝病科 甘肃省兰州市 730030

吴悦嘉, 研究方向为检验.

基金项目: 兰州市人才创新创业, No. 2021-RC-128.

作者贡献分布: 此课题由吴悦嘉、谢青、刘玉盒、陈小勇及闫雪华设计; 写作由吴悦嘉、谢青、刘玉盒完成; 修改由陈小勇及闫雪华完成.

通讯作者: 谢青, 研究生, 730030, 甘肃省兰州市城关区靖远路388号, 兰州市第二人民医院肝病科. 471793169@qq.com

收稿日期: 2022-11-14
修回日期: 2023-01-05
接受日期: 2023-02-28
在线出版日期: 2023-03-28

Scoring models and test indexes for diagnosis and prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

Yue-Jia Wu, Qing Xie, Yu-He Liu, Xiao-Yong Chen, Xue- Hua Yan

Yue-Jia Wu, College of Medical Laboratory, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Qing Xie, Yu-He Liu, Xiao-Yong Chen, Xue-Hua Yan, Department of Hepatology, The Second People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: Lanzhou Talent Innovation and Entrepreneurship Project, No. 2021-RC-128.

Corresponding author: Qing Xie, Graduate Student, Department of Hepatology, Second People's Hospital of Lanzhou City, No. 388 Jingyuan Road, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. 471793169@qq.com

Received: 2022-11-14
Revised: 2023-01-05
Accepted: 2023-02-28
Published online: 2023-03-28

Abstract

Hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) is a common type of liver failure, which can occur in the context of chronic hepatitis B or cirrhosis compensatory period or decompensated period. HBV-ACLF progresses rapidly, is often complicated with multiple organ failure syndrome involving the liver, brain, heart, kidney, *etc.*, and is associated with an extremely high short-term mortality rate. The American College of Gastroenterology (ACG) defines HBV-ACLF as a potentially reversible disease, and early diagnosis and standardized treatment will affect its prognosis. In recent years, the clinical application of some new scoring models and biomarkers has effectively improved the diagnosis and prognosis of HBV-ACLF. This article reviews some scoring models and test indexes recently used in the clinical treatment and explores their value in the diagnosis and prognosis of HBV-ACLF.

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

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Hepatitis B virus; Diagnostic value

Citation: Wu YJ, Xie Q, Liu YH, Chen XY, Yan XH. Scoring models and test indexes for diagnosis and prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(6): 207-213
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/207.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.207

摘要

乙肝相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related

acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是肝衰竭的常见类型, 可发生在慢性乙型病毒性肝炎或肝硬化代偿期或失代偿期的基础上, 其病情进展快速, 常合并肝、脑、心、肾、凝血等多器官功能衰竭的临床综合征, 病死率极高. 美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, ACG)将其定义为具有潜在可逆性疾病, 早期诊断, 规范治疗, 将极大影响其预后. 近年来, 一些新的评分模型及生物标志物的临床应用, 有效提高了对HBV-ACLF的诊断及预后判断. 本文对目前临床应用较广的评分模型及检验参数进行了梳理, 进一步探讨其对HBV-ACLF的诊断和预后影响的价值.

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

关键词: 慢加急性肝衰竭; 乙型肝炎病毒; 诊断价值

核心提要: 临床各种对乙肝相关慢加急性肝衰竭有诊断意义的评分模型优势各异, 总结比较了各种检验参数及风险因素在治疗及诊断过程中对判断病情及预后的预测价值.

文献来源: 吴悦嘉, 谢青, 刘玉盒, 陈小勇, 闫雪华. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭评分模型及检验参数对诊断及预后影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 207-213

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/207.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.207

0 引言

乙肝相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是在慢性乙型肝炎基础上, 由于肝内外各种诱因的急性打击, 过度的炎症反应和多脏器功能障碍, 使肝功能相对稳定的患者出现急性肝功能失代偿并迅速恶化的临床综合征, 常同时伴有脑、心、肾、凝血等多个器官功能的衰竭, 起病急骤, 病情进展迅速, 短期(90 d)病死率高达50%-90%[1]. 国内外指南对其定义不尽相同, 有的以结局或是否肝移植作为判断, 2022版美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, ACG)《慢加急性肝衰竭临床指南》将其定义为具有潜在可逆性疾病. 诊断标准及时机的掌握, 对其预后和可逆性有很大影响, 将减少死亡或肝移植发生. 目前已有多个评分模型及生物标志物检测用于临床, 对早期、快速判断病情具有很大意义, 值得推广.

1 评分模型

在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)未形成明确统一的诊断方法前, 各地学会对其临床表现和病程转归存在群. 其中, 目前运用广泛、效果良好的主要包括终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)、终末期肝病模型联合血清钠(MELD-Na)、慢性肝衰竭序贯器官衰竭评估(chronic liver failure-sequential organ failure assessment score, CLIF-SOFA)、慢性肝衰竭联合器官衰竭评分(CLIF-COFs)、慢性肝衰竭联合慢加急肝衰竭评分(CLIF-CACLFs)、COSSH-ACLFs、CLIF-ACLF-grade、COSSH-ACLF-grade、HIND评分等[2-7](表1, ACLF患者的预后评分系统). 如何有效借鉴目前已有的国际标准来优化ACLF的临床管理, 明确患者的病程进展, 逐步实现我国ACLF管理的标准化是未来的重要方向. 通过比较这些模型再对其中的检验指标进行一定的筛选和完善, 或许可以得到一套针对我国大部分患者行之有效的诊断标准, 实现早期准确评估病情严重程度及预后, 达到有效提升我国ACLF患者存活率的目的.

1.1 MELD评分模型 终末期肝病(end stage of liver disease, ESLD)包括肝硬化失代偿期、肝衰竭及晚期肝癌等. 由于肝脏内环境改变、免疫防御能力低下、低蛋白血症及门静脉高压引起的肠壁屏障功能减退等, 感染为加剧疾病进展的常见并发症. 肝硬化失代偿期患者感染率67%, 肝衰竭患者感染率80%-100%[8], 表现包括黄疸、腹壁静脉曲张、腹水、皮肤色素沉着、下肢水肿、蜘蛛痣、杵状指和肝掌等. MELD评分指标获得相对简单、客观、易于计算, 在多年的临床检验中对非肝移植患者的终末期肝病短期、中期死亡率预测有效. 评分的计算公式为: MELD = 3.78×ln[TBil(mg/dL)]+11.2×ln(INR)+9.57×ln[Cr (mg/dL)]+6.43×(病因: 胆汁性或酒精性0, 其他1), 其中TBil为总胆红素, INR为凝血酶原国际化标准, Cr为肌酐. 该MELD评分越高, 预后越差. 我国及美国将MELD评分作做为肝移植器官分配, 优先权的标准. 有研究指出[9]MELD评分＞18分是影响HBV-ACLF预后的独立危险因素.

目前, 采用将MELD与其他数据相结合等方法进行改良是未来重要的发展方向. 动态MELD较单一MELD分值可能有更大的临床应用价值[10-12]. MELD评分联合血小板/白细胞比值[13]、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)[14]相较于独立的MELD评分对评估HBV-ACLF患者预后有更高的预测价值, 且MELD评分联合MPV高于26.5时, 提示患者预后可能更差, 需要积极干预、提前重视. MELD评分联合其他检验参数可以有效地弥补MELD评分自身的局限性, 可在临床上更好地指导选择治疗方案, 进而提高救治成功率.

1.2 HBV-ACLF诊断的中国标准(COSSH-ACLF) 我国为乙肝大国, 由于患者依存性、经济条件及不规范

使用抗病毒药物导致HBV-ACLF患者显著升高. 中国重症乙型肝炎研究小组(Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B, COSSH)的李君教授团队针对国内的HBV-ACLF患者专门建立了诊断的中国标准(COSSH-ACLF)[6], 其公式为: 1.649×ln(INR)+0.457×HEs+0.425×ln(NC)+0.396×ln(TB)+0.576×ln(Ur)+0.033×年龄. 该模型相比先前常用的评分系统, 基于临床指标实测值进行了一些改良, 极大地简化了临床计算与评估步骤, 且具有更高的灵敏度和特异性, 使用起来也更加便捷有效. 有多项研究[15]通过将COSSH-ACLF与其他一些国外常用的模型比较, 进一步验证了基于中国数据建立的COSSH-ACLFs模型的预测准确性, 以及COSSH-ACLFs与其他四种临床常用模型在HBV-ACLF患者中预测短期预后的优劣. 另外, 动态评估COSSH-ACLFs可能会有更好的效果. 有研究验证了该模型对预测轻度、重度患者的短期和中期预后均有较好的表现, 且在COSSH-ACLFs评分为6.245时为患者预后的最佳临界点[16]. 最新的研究指出[17], COSSH ACLF Ⅱs相比较CLIF-C ACLFs、CLIF-COFs、MELD、MELD-Na和Child-Pugh等评分对短期死亡率和敏感性更高, 同时解决了COSSH-ACLFs诊断标准不利于快速评估和判断的缺点, 且该模型在危险分层方式对COSSH-ACLF的分级进行了改良, 对判断我国的ACLF患者的病情更为简单有效. COSSH新近推出了基于 6 项常用指标[年龄、中性粒细胞计数、总胆红素(total bilirubin, Tbil)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)和血尿素氮]的COSSH-ACLFs评分2.0. 以上可以得出, 基于国外临床数据建立的ACLF预测模型运用在我国患者中存在一定的局限性, 而COSSH-ACLFs相关评分可能更加适用于我国患者.

1.3 其他常见的相关模型 EASL慢性肝衰竭联盟(EASL-CLIF C)将序贯器官衰竭估计评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)系统演化成为CLIF-SOFA评分和CLIF-COF评分, 其中CLIF-COF评分对CLIF-SOFA评分进行了一定程度的简化并对部分参数进行修改, 使其更加简单实用, 其公式为: CLIF C ACLF = 10×[0.33×CLIF C OF评分+0.44×年龄+0.63×ln(白细胞总数)-2], 且在预测病死率方面价值相当, 尤其适用于代偿期或失代偿期肝硬化患者. CLIF-COF评分系统虽未涵盖年龄及感染对疾病预后的影响, 但其简单易行, 能够较好地评价各器官的衰竭情况. CLIF-C ACLFs评分模型与MELD、MELD-Na和Child-Pugh评分相比, 对预测患者28/90 d死亡率的准确性较提高了25%-28%.

2 病死率预后相关因素

近年研究中, 对多种常用的检测指标及生物标志物在ACLF的诊断及预后判断中有了新的认识, 对早期识别ACLF、判断病情变化及治疗方式选择等方面有重要的临床意义.

2.1 总胆红素水平界值 我国肝病学会定义为总胆红素(total bilirubin, TBil)≥171.1 μmol/L或每日上升≥17.1 μmol/L[18]; 而COSSH-ACLF模型[6]及欧洲肝病学会(European Association For The Study Of The Liver, EASL)标准[4]将TBil≥205.2 μmol/L作为判定ACLF的界值. 这种差异极大的影响了对ACLF患者状况的判定.

有研究表明[19], TBil是ACLF患者短期病死率的独立影响因素, TBil水平越高短期病死率越高. 由于ACLF的可逆性, 临床上表现为ACLF患者获得短期生存后, 在规范管理下也能获得良好的长期预后[20]. 由于ACLF的这一特性, 应适当降低TBil水平的界值, 在INR≥1.5的前提下, 不建议将HBV-ACLF诊断标准中TBil水平的界值提高至205.2 μmol/L[21]. 适当降低TBil水平的界值, 可提高ACLF诊断的敏感性, 具有重要的临床意义.

2.2 血小板参数的动态变化对ACLF患者预后的影响 血小板(platelet count, PLT)减少是HBV-ACLF常见并发症, 导致PLT减少有多种原因[22]: (1)血小板生成素(thrombopoietin, TPO)水平下降, TPO的生成主要由在肝脏中合成, 当发生肝衰竭时, TPO的合成受到影响, 导致巨核细胞减少, 巨核细胞上的c-mpl受体不能促进巨核细胞的分化, 促使PLT进一步减少; (2)门静脉高压导致脾淤血肿大, 从而导致PLT在脾脏内破坏; (3)病毒感染直接抑制骨髓, 导致PLT生成减少; (4)脓毒症, 肝衰竭时, 患者发生脓毒症的风险增加, 炎症状态及肿瘤因子α的释放也可以导致血小板下降; (5)凝血系统异常, 肝脏在止血中伴有重要的角色, 坏死的肝细胞释放出多种可以引起PLT活化的物质, 活化的PLT可以进行粘附、聚集, 并且与血管内皮细胞表面的黏附蛋白vWF(血管假性血友病因子)相结合, 进而导致PLT血栓形成, 使PLT消耗过多, 造成PLT减少. 同时肝衰竭时由于肝脏生成和促凝和抗凝物质减少, 肝脏清除循环中活化的凝血因子及抗凝因子复合物的能力减弱患者可能出现严重的出血或血栓的形成. 血小板显著下降与患者的死亡率有密切关系. 在患者进行肝移植术后, PLT＜60×10^9/L, 是肝移植术后严重并发症和患者死亡的独立危险因素[23]. 严重的PLT减少可导致不良的临床结果, 包括出血风险和死亡率增加[24]. 由于肝衰竭患者本身凝血因子缺乏, 人工肝治疗对PLT的破坏会在一定程度上加剧出血的风险, 同时有研究[25]认为基线PLT＞80.5×10^9/L是降低人工肝治疗后出血风险的最佳界值. 酶原时间(prothrombin time, PT)/INR能够很大程度上校正不同实验室之间的变异, 但仍无法克服其

表 1 ACLF患者的预后评分系统

ACLF患者的预后评分系统				
评分系统	评价指标	公式	优点	特点
MELD	TBil, INR, Cr、病因	3.78×ln[TBil(mg/dL)]+11.2×ln(INR)+9.57×ln[Cr(mg/dL)]+6.43×(病因: 胆汁性或酒精性0, 其他1)	指标获得相对简单、客观、易于计算	MELD评分联合PWR、MPV可以弥补自身局限性, 具有更高的预测价值
MELD-Na	TBil, INR, Cr、Na^+	MELD+1.59×(135-血清Na^+)	对短期预后具有一定的价值	为MELD的衍生评分
CLIF-SOFA	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO_2/FiO_2或SpO_2/FiO_2	无	客观、简便、数据易于收集、能动态地观察疾病的演变过程、有利于不同地区医疗单位资料的比较等优点	专门用于评价ACLF患者预后
CLIF-C OF	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO_2/FiO_2或SpO_2/FiO_2	10×(0.33×CLIF-OF+0.04×年龄+0.63×ln(白细胞总数)-2	对CLIF-SOFA评分进行了一定程度的简化并对部分参数进行修改, 使其更加简单实用	CLIF-C SOFA简化版
CLIF-C ACLF	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO_2/FiO_2或SpO_2/FiO_2、年龄、WBC	10×(0.33×CLIF-OF+0.04×年龄+0.63×ln(白细胞总数)-2	与MELD、MELD-Na和Child-Pugh评分相比, 对预测患者28/90 d死亡率的准确性较提高了25%-28%	在CLIF-C OF基础上增加了年龄和WBC两个变量
COSSH-ACLF	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO_2/FiO_2或SpO_2/FiO_2、年龄	1.649×ln(INR)+0.457×HEs+0.425×ln(NC)+0.396×ln(TB)+0.576×ln(Ur)+0.033×age	简化了临床计算与评估步骤, 且具有更高的灵敏度和特异性	更适合中国患者, 动态评估可能会有更好的效果
COSSH ACLF Ⅱs	TBil, Cr, HE分级, INR, 平均动脉压, PaO_2/FiO_2或SpO_2/FiO_2、年龄	1.649×ln(INR)+0.457×HEs+0.425×ln(NC)+0.396×ln(TB)+0.576×ln(Ur)+0.033×age	对短期死亡率和敏感性更高, 更利于快速评估和判断,	对分级进行了改良
Child-Pugh	肝性脑病、腹水、总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间延长	无	临床使用便捷、应用广泛	为肝硬化基础评分, 较为粗略, 局限性较大

TBil: 总胆红素; INR: 凝血酶原国际化标准; Cr: 肌酐; PWR: 血小板/白细胞比值; MPV: 平均血小板比值; PaO_2: 氧分压; FiO_2: 吸入气体氧含量; SpO_2: 动脉血氧饱和度; WBC: 白细胞数; NC: 中性粒细胞; TB: 总胆红素; Ur: 血清尿素. ACLF: 慢加急性肝衰竭.

固有缺陷[26]可以认为, PLT是影响ACLF患者预后的独立危险因素, 也是唯一的保护性因素, PLT越低, 死亡风险越高. 因此, PLT的水平及变化是一项不容忽视的指标, 对ACLF患者的预后有一定的预测意义.

2.3 平均血小板体积MPV 临床上常见肝衰竭患者凝血功能异常, PT明显延长, INR升高却仍会形成血栓的现象, 表示传统的凝血检验仅可以作为判断肝衰竭患者的进展而没有足够的证据来反映其凝血状态. 较血凝常规, 血栓弹力图可能较为真实反映体内凝血平衡状态[27]. 有研究认为[28], MPV在发生血栓组较未发生血栓组有明显升高, 可能与血栓的形成有一定关联. 机体代偿性地通过使血小板体积增大来使血小板功能增强, 从而导致释放更多的微粒体, 参与血栓的形成. 因此关注MPV的指标可以一定程度上了解血栓的形成情况. 也有研究[14]验证了MPV对ACLF的预后有影响. 另外, 血小板参与炎症反应时. 可表现为MPV的变化[29,30].

2.4 高密度脂蛋白 在HBV-ACLF中, 由于高密度脂蛋白(high density liptein cholesterol, HDL-C)水平下降, 不能为肝细胞提供能量, 加重肝脏损伤. 除了感染因素以外, 肝衰竭患者本身肠道屏障容易被破坏[31], 肠道菌群易位[32]也是引起ACLF很重要的原因, 衡量患者肠菌群丰度及多样性的Chao指数和Shannon指数在HBV-ACLF患者中显著降低[33]. 肠道内毒素增加, 肝衰竭患者内毒素清除能力下降, 因此ACLF患者常合并内毒素血症, 而HDL-C能中和细菌脂多糖等内毒素, 并促进这些产物排泄[34]. 另外, HDL-C是生化检查的常规化验指标, 获取方便, 若HDL-C<0.175 mmol/L, 则提示患者预后不佳, 对指导治疗方案及抢救时机有重要意义, 具有良好的预测价值.

2.5 外泌体 过度炎症反应是ACLF发生发展的标志, 外泌体已经被证明在介导适应性和先天性免疫应答中起关键作用, 肝脏中存在大量的自然杀伤细胞(NK细胞), NK细胞在病毒抑制中起到关键作用. 细菌产物为NK细胞配体, 而NK细胞涉及细胞感染引起的肝细胞损伤, 通过TLR2介导. 另外, TOLL样受体(TLR4、TLR9)在免疫失调中有重要的细菌产生免疫应答. ACLF患者血清中的促炎细胞因子水平明显升高、免疫细胞活化标志物

表达上调[35], 出现内毒血症, 主要存在Ig升高、补体下降及T淋巴细胞损耗[36], 在ACLF急性免疫病理中扮演了重要的角色. 这对于判断病情、评估预后及指导免疫治疗有很大作用.

2.6 乳酸 血浆中乳酸水平的升高时肝衰竭的预后因素, 是器官衰竭或严重细菌感染的重要指标[37]. 机体70%的乳酸由肝脏代谢, 经肾脏排出. 高乳酸血症通常反映了肝功能不全患者体内乳酸产生增加和清除功能受损, 死亡风险随着乳酸水平的升高而增加[38].

研究发现, 肝硬化患者的乳酸水平比健康人高, 而且乳酸水平随着肝硬化的严重程度增加而增加. 基线乳酸水平与重症监护室病死率显著相关, 其每增加1 mmol/L, 病死率增加8%[39], 乳酸酸中毒与休克的临床证据和重症肝病患者病死率的增加有密切关系. 乳酸是一个预测器官衰竭和肝硬化危重患者短期病死率的独立指标[40], 是ACLF患者90 d预后的独立危险因素, 其与HBV-ACLF患者机体感染、肝性脑病存在相关性[41]. 乳酸是较为理想的检验参数, 在评估危重病患者病情发展和短期预后方面具有良好的性能且易于得到, 与现有模型联合很有可能提高其预测效能.

2.7 血清游离三甲碘状腺原氨酸(FT3) HBV-ACLF会导致甲状腺激素的合成、代谢、排出等过程抑制, 而甲状腺激素的水平也会受到肝细胞损伤的影响[42,43]. 有相关研究[7]认为甲状腺激素是影响HBV-ACLF的一项独立风险因素, 由此提出新评分, 即HINT评分. 有多项研究[44,45]认为FT3水平是HBV-ACLF患者90 d预后的独立影响因素, 其与年龄、TBil、INR、Cr联合建立的FT3相关预测模型对患者90 d预后评估具有较好的预测价值. 并且, 相较于MELD评分, FT3相关公式得分对预测HBV-ACLF患者90 d的预后有显著优势, 可作为评价肝功能、判断ACLF患者预后的一项指标.

2.8 炎症相关细胞因子 感染在ACLF中最为常见, 它使ACLF的自然病程复杂化, 并且明显增高ACLF的发病率及死亡率. 白细胞介素(interleukin, IL)-6虽然是促炎因子, 但在ACLF中可能发挥保护肝脏的作用, IL-6在ACLF急性期有效增加了急性生理应激后肝脏正性急性期蛋白, 如C反应蛋白、α2-巨球蛋白和血清淀粉样蛋白的合成[46]. IL-28A水平降低是HBV-ACLF患者有效治疗人工肝ALSS的预测生物标志物[47]. Tc17细胞有助于清除 HBV-DNA, 但过激的炎症反应也将导致患者病情进一步发展, 密切监测Tc17有助于对疾病发展的判断[48]. 血清细胞因子sIL-2R、IL-6水平为患者预后独立危险因素, 具体表现为sIL-2R、IL-6水平高者, 预后差, 需再次行人工肝治疗, 改善病情[49,50], 并且动态监测 sIL-2R、IL-6水平有助于确定人工肝治疗时机的选择. 在炎症级联反应的激活过程中, 炎症和免疫系统的各种细胞产生细胞因子的过程被启动, 血清促炎性细胞因子、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、TNF-RI和TNF-R2血清浓度在肝衰竭病人中明显升高, 且血清浓度与病情直接相关[51].

3 结论

HBV-ACLF是常见的急危重症, 早期诊断、干预可大大减少死亡与肝移植风险. 寻找高效、简便的诊断方式是目前的热点. 我们推测通过将目前的评分模型与检验指标相结合, 并加以改进, 可最大化利用各种标准的优点, 建立更适合我国患者的诊断标准, 将有利于进一步优化患者选择进一步的临床决策, 实现更为早期、精准、可量化的HBV-ACLF诊治管理, 最大程度逆转病情, 具有良好的应用前景.

4 参考文献

1 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]

2 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]

3 Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56: 1283-1290 [PMID: 17452425 DOI: 10.1136/gut.2006.102764]

4 Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437, 1437.e1-1437.e9 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]

5 Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, Rodriguez E, Solis-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, Elkrief L, Soriano G, Cordoba J, Morando F, Gerbes A, Agarwal B, Samuel D, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 1038-1047 [PMID: 24950482 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012]

6 Wu T, Li J, Shao L, Xin J, Jiang L, Zhou Q, Shi D, Jiang J, Sun S, Jin L, Ye P, Yang L, Lu Y, Li T, Huang J, Xu X, Chen J, Hao S, Chen Y, Xin S, Gao Z, Duan Z, Han T, Wang Y, Gan J, Feng T, Pan C, Chen Y, Li H, Huang Y, Xie Q, Lin S, Li L, Li J; Chinese Group

on the Study of Severe Hepatitis B (COSSH). Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Gut* 2018; 67: 2181-2191 [PMID: 28928275 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641]
7 Wu D, Sun Z, Liu X, Rao Q, Chen W, Wang J, Xie Z, Zhang S, Jiang Z, Chen E, Huang K, Hu C, Zhang X, Wu J, Zhang Y, Gao H, Li L. HINT: a novel prognostic model for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 750-760 [PMID: 30069888 DOI: 10.1111/apt.14927]
8 Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, Reverter E, Martínez J, Saliba F, Jalan R, Welzel T, Pavesi M, Hernández-Tejero M, Ginès P, Arroyo V; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018; 67: 1870-1880 [PMID: 28847867 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240]
9 刘晨瑞, 李亚萍, 罗森, 冯丹丹, 吴凤萍, 翟嵩, 党双锁. HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的影响因素分析. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 56-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.012]
10 田小利, 彭颖, 吴松林, 吴刚. 肝衰竭分期联合MELD评分对肝衰竭短期预后判断的研究. 重庆医学 2017; 46: 1079-1081 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.08.023]
11 刘晓慧, 李铭, 郭海清, 陈亚利, 何金秋, 张淑芹, 武文芳, 段钟平, 张晶. 动态MELD评分有助于预测HBV相关慢加急性肝衰竭预后. 传染病信息 2014; 2: 78-81
12 蔡晓娟, 沈毅, 朱晓红, 汪徐林, 朱勇根, 庄勋, 秦刚. 整合终末期肝病模型在慢加急性肝功能衰竭预后判断及治疗中的应用. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2018; 12: 446-452 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.05.006]
13 高心怡, 陈丽, 甘建和. MELD评分联合血小板/白细胞比值对HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 1070-1074 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.019]
14 徐英, 黄小平, 陈丽, 顾静, 王艳, 甘建和. 平均血小板体积对HBV相关慢加急性肝衰竭预后的评估价值. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 2199-2202 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.10.008]
15 田小利, 吴松林, 王波, 吴刚. COSSH-ACLFs评分模型对HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 1258-1262 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.014]
16 张雪云, 应悦, 刘小琴, 余雪平, 张继明, 黄玉仙. 基于终末期肝病评分模型对91例乙型肝炎病毒相关性慢加急肝衰竭患者预后的评估及死亡危险因素分析. 微生物与感染 2019; 14: 8-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2019.01.002]
17 杨剑, 余雪平, 王妮, 林一杰, 翁张艳, 孙健. 新版COSSH评分及其危险分层对HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值. 中华临床感染病杂志 2022; 15: 125-131 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.02.006]
18 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 38-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007]
19 Mu X, Tong J, Xu X, Chen J, Su H, Liu X, Pang F, Zhai X, Wang L, Wang Y, Guan C, Wang F, Hu J. World Gastroenterology Organisation classification and a new type-based prognostic model for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45: 101548 [PMID: 33554865 DOI: 10.1016/j.clinre.2020.09.009]
20 董金玲, 陈煜. 慢加急性肝衰竭长期预后转归的等级分析: 同病不同结局. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 3 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.006]
21 王红敏, 童晶晶, 许祥, 陈婧, 刘子凤, 陈静, 苏海滨, 刘晓燕, 胡瑾华. HBV相关慢加急性肝衰竭TBil水平的合理界值分析. 临床肝胆病杂志 2022; 38: 1048-1052 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.014]
22 司诺, 刘芳, 刘磊, 刘华, 曹颖颖, 李隽, 梁静. PLT水平及PLT参数对慢加急性肝衰竭患者预后的影响. 临床肝胆病杂志 2022; 38: 381-386 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.023]
23 Takahashi K, Nagai S, Collins KM, Safwan M, Rizzari MD, Schnickel GT, Yoshida A, Abouljoud MS. Factors associated with low graft regeneration in the early phase after living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2019; 33: e13690 [PMID: 31400156 DOI: 10.1111/ctr.13690]
24 Giannini EG, Greco A, Marenco S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 899-902; quiz e109 [PMID: 20601131 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.06.018]
25 王璐, 许文雄, 朱姝, 李学俊, 陈苑莉, 谢婵, 彭亮. 人工肝治疗HBV相关慢加急性肝衰竭的血小板计数变化及其影响因素. 临床肝胆病杂志 2022; 38: 1053-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.015]
26 Allison MG, Shanholtz CB, Sachdeva A. Hematological Issues in Liver Disease. *Crit Care Clin* 2016; 32: 385-396 [PMID: 27339678 DOI: 10.1016/j.ccc.2016.03.004]
27 徐英, 黄小平, 陈丽, 孙蔚, 王艳, 甘建和. 凝血异常在HBV相关慢加急性肝衰竭患者血栓形成中的作用. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 560-564 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.012]
28 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
29 Scheiner B, Kirstein M, Popp S, Hucke F, Bota S, Rohr-Udilova N, Reiberger T, Müller C, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogel A, Sieghart W, Pinter M. Association of Platelet Count and Mean Platelet Volume with Overall Survival in Patients with Cirrhosis and Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2019; 8: 203-217 [PMID: 31192156 DOI: 10.1159/000489833]
30 Okada N, Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Yamada N, Hirata Y, Katano T, Otomo S, Ushijima K, Mizuta K. Endotoxin Metabolism Reflects Hepatic Functional Reserve in End-Stage Liver Disease. *Transplant Proc* 2018; 50: 1360-1364 [PMID: 29705277 DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.01.052]
31 Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209 [PMID: 23993913 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044]
32 杨平, 肖乐尧, 杨娜, 刘霞, 杨方万. 降钙素原和凝血酶原活动度在肝衰竭合并感染预后中的评估价值. 中华医院感染学杂志 2022; 32: 531-534 [DOI: 10.11816/cn.ni.2022-210509]
33 Trieb M, Rainer F, Stadlbauer V, Douschan P, Horvath A, Binder L, Trakaki A, Knuplez E, Scharnagl H, Stojakovic T, Heinemann Á, Mandorfer M, Paternostro R, Reiberger T, Pitarch C, Amorós A, Gerbes A, Caraceni P, Alessandria C, Moreau R, Clària J, Marsche G, Stauber RE. HDL-related biomarkers are robust predictors of survival in patients with chronic liver failure. *J Hepatol* 2020; 73: 113-120 [PMID: 32061870 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.026]
34 徐英, 黄小平, 陈丽, 孙蔚, 李文婷, 王艳, 甘建和. 高密度脂蛋白胆固醇对HBV相关慢加急性肝衰竭严重程度及预后的预测价值. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 1632-1635 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.030]
35 郭银燕, 袁春蓓, 俞海英, 丁巧云, 潘剑, 曹兴国, 张小玉, 杨永峰. 慢性乙型肝炎与肝衰竭患儿外周血T淋巴细胞亚群的差异. 肝脏 2014; 19: 515-517 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2014.07.011]
36 Chen W, You J, Chen J, Zheng Q, Jiang JJ, Zhu YY. Modified model for end-stage liver disease improves short-term prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7303-7309 [PMID: 29142477 DOI: 10.3748/wjg.v23.i40.7303]
37 Nie Y, Zhang Y, Liu LX, Zhu X. Serum Lactate Level Predicts Short-Term and Long-Term Mortality of HBV-ACLF Patients: A Prospective Study. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 849-860 [PMID: 32982257 DOI: 10.2147/TCRM.S272463]
38 Cardoso FS, Abraldes JG, Sy E, Ronco JJ, Bagulho L, Mcphail MJ, Karvellas CJ. Lactate and number of organ failures predict

intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2019; 39: 1271-1280 [PMID: 30825255 DOI: 10.1111/liv.14083]
39 Drolz A, Horvatits T, Rutter K, Landahl F, Roedl K, Meersseman P, Wilmer A, Kluwe J, Lohse AW, Kluge S, Trauner M, Fuhrmann V. Lactate Improves Prediction of Short-Term Mortality in Critically Ill Patients With Cirrhosis: A Multinational Study. *Hepatology* 2019; 69: 258-269 [PMID: 30070381 DOI: 10.1002/hep.30151]
40 杨烁, 刘坤, 杨兰, 徐玲, 鲁晓擘, 孙晓凤, 玛力帕提·艾尔肯江. 乳酸水平对HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值. 临床肝胆病杂志 2022; 38: 1482-1488 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.007]
41 Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, Rosetti S, Sabatino J, Segato S, Trimarchi F, Bartalena L, Tanda ML. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest* 2020; 43: 885-899 [PMID: 32166702 DOI: 10.1007/s40618-020-01208-6]
42 阚延婷, 杨永峰. 慢加急性肝衰竭患者血清甲状腺激素水平变化及其与预后的关系. 肝脏 2018; 23: 305-306, 325 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.04.009]
43 赵文敏, 董培玲, 范春蕾, 王征, 李磊, 丁惠国. 慢加急(亚急)肝衰竭患者甲状腺功能变化及临床意义. 北京医学 2020; 42: 554-556 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2020.06.018]
44 张剑, 陈煜, 段钟平. 血清游离三甲碘状腺原氨酸水平预测HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的价值分析. 临床肝胆病杂志 2022; 38: 81-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.012]
45 Forkin KT, Colquhoun DA, Nemergut EC, Huffmyer JL. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg* 2018; 126: 46-61 [PMID: 28795966 DOI: 10.1213/ANE.0000000000002394]
46 Zhang D, Sun M, Samols D, Kushner I. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *J Biol Chem* 1996; 271: 9503-9509 [PMID: 8621622 DOI: 10.1074/jbc.271.16.9503]
47 Huang Y, Ju T, Zhang H, Cao D, Li X, Yang J, Yan D. Lower level of IL-28A as a predictive index of the artificial liver support system in effective treatment of patients with HBV-ACLF. *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24766 [PMID: 36336888 DOI: 10.1002/jcla.24766]
48 张耿林, 徐士丞, 张婷, 林潮双, 彭亮, 高志良. Tc17细胞对乙肝相关慢加急性肝衰竭病情进展及乙肝病毒清除的影响. 中山大学学报(医学版) 2019; 40: 739-746 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2019.0103]
49 Seidler S, Zimmermann HW, Weiskirchen R, Trautwein C, Tacke F. Elevated circulating soluble interleukin-2 receptor in patients with chronic liver diseases is associated with non-classical monocytes. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 38 [PMID: 22530792 DOI: 10.1186/1471-230X-12-38]
50 罗光成, 黄云丽, 闫惠平, 冯霞, 林芳, 凡瞿明, 张国元. HBV相关慢加急性肝衰竭患者血清细胞因子水平与疾病预后的关系研究. 检验医学 2014; 1: 26-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2014.01.006]
51 张良杰, 陈慧娟, 赵守松. 血浆置换对肝衰竭患者细胞因子表达的影响. 临床肝胆病杂志 2015; 4:578-581 [DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.04.024]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病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 2023年3月28日; 31(6): 214-220

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.214

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

文献综述 REVIEW

有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识

王银玲, 刘昱含, 朱传武

王银玲, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215000

刘昱含, 武田(中国)投资有限公司 上海市 200124

王银玲, 医学硕士, 擅长临床常见急慢性肝病及感染性相关疾病的临床诊治.

基金项目: 江苏省科技厅基金项目, No. BK20211080; 苏州市科学技术局基金项目, No. SKY2021059; 苏州市姑苏卫生人才计划项目, No. GSWS2020091.

作者贡献分布: 朱传武负责拟定写作思路及最后定稿; 刘昱含负责文献检索及资料分析; 王银玲负责文章撰写及修改.

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 215131, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com

收稿日期: 2022-12-23
修回日期: 2023-01-20
接受日期: 2023-02-28
在线出版日期: 2023-03-28

Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease

Yin-Ling Wang, Yu-Han Liu, Chuan-Wu Zhu

Yin-Ling Wang, Chuan-Wu Zhu, Department of Liver Diseases, The Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Yu-Han Liu, Takeda (China) Pharmaceutical Company Limited, Shanghai 200124, China

Supported by: Jiangsu Science and Technology Department Project, No. BK20211080; Suzhou Science and Technology Bureau Project, No. SKY2021059; Suzhou Gusu Health Talent Plan Project, No. GSWS2020091.

Corresponding author: Chuan-Wu Zhu, Professor, Department of Hepatology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, No. 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2022-12-23
Revised: 2023-01-20
Accepted: 2023-02-28
Published online: 2023-03-28

Abstract

Albumin is a non-glycosylated plasma protein. Besides the role of increasing blood volume and maintaining plasma colloid osmotic pressure, albumin also has multiple biological functions such as transport, antioxidant and anti-inflammatory effects, immune regulation, *etc*. In-depth studies on the structure and function of albumin have revealed that the post-transcriptional modification of albumin reduces the effective albumin concentration in patients with chronic liver disease, so the clinically effective albumin concentration rather than total albumin concentration can more accurately reflect the disease progression and prognosis, and more effectively guide exogenous albumin treatment in such patients. This article summarizes the clinical correlation between post-transcriptional modification of albumin and the liver and its related diseases, as well as the studies on effective albumin, in order to provide evidence-based information on effective albumin concentration and to better guide the clinical treatment of chronic liver disease.

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

Key Words: Human serum albumin; Effective albumin concentration; Post-translational modification; Ischemia-modified albumin

Citation: Wang YL, Liu YH, Zhu CW. Application of effective albumin concentration in treatment of chronic liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(6): 214-220
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/214.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.214

摘要

白蛋白是一种非糖基化血浆蛋白, 除了增加血容量和维持血浆胶体渗透压外, 还具有转运、抗氧化、抗炎、免疫调节等多种生物学功能. 随着对白蛋白结构和功能的深入研究, 有效白蛋白浓度概念引入, 发现在慢性肝病患者中由于白蛋白的翻译后修饰, 引起了结构上的改变从而使有效白蛋白浓度下降, 且有效白蛋白浓度比总白蛋白更能准确地反映疾病进展, 并为人血白蛋白输注提供更为准确的新指征. 本文概述了白蛋白翻译后修饰与肝脏及相关疾病的临床关联性, 并提供了有效白蛋白在临床实践中应用的循证证据, 以期更好指导慢性肝病的临床治疗管理.

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

关键词: 人血白蛋白; 有效白蛋白浓度; 翻译后修饰; 缺血修饰白蛋白

核心提要: 慢性肝病患者体内白蛋白的翻译后修饰会造成有效白蛋白浓度下降, 故临床上有效白蛋白浓度比总白蛋白更能准确反映疾病进展. 本文根据已经发表的研究数据, 阐述了有效白蛋白与肝脏疾病的临床关联性与其诊疗指导作用.

文献来源: 王银玲, 刘昱含, 朱传武. 有效白蛋白浓度在慢性肝病治疗中应用的认识. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 214-220
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/214.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.214

0 引言

人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)是一种非糖基化血浆蛋白, 由肝细胞合成和分泌, 是人体内重要的血浆成分. HSA除了参与调节组织与血管之间的液体动态平衡外, 还具有转运、抗氧化、抗炎、调节免疫等多种生物学功能[1]. 关于HSA结构与功能的研究明确了糖基化、半胱氨酸化、S-亚硝基化、S-转亚硝化和S-鸟苷酸化等翻译后的修饰, 可以使HSA产生多种结构不同的异构体[2]. 而各种可逆和不可逆的转录后修饰产生的异构体可能导致白蛋白功能降低甚至丧失, 进而导致“质”和“量”双降, 受损白蛋白不仅降低了内源性白蛋白的正常生理功能, 而且也抵消了外源性白蛋白的治疗功能[3]. 临床研究发现缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)/总白蛋白(total albumin, tAlb)浓度比值在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)中显著升高, 由此提出了“有效白蛋白浓度(effective albumin concentration, eAlb)”概念, 此概念的核心是功能完整的白蛋白决定白蛋白有效性[4], 虽然许多临床试验已证明eAlb可有效指导疾病的诊疗, 能准确的评估疾病的严重程度与预后, 但是直到目前为止, eAlb的临床应用仍然处于临床前期. 本综述将对eAlb浓度的检测方法, 以及eAlb浓度在疾病诊治中的指导与预后评估中的应用进行介绍和总结, 为推进有eAlb在临床上的应用提供循证基础.

1 HSA的结构和功能概述

1.1 HSA的结构 HSA是位于4号染色体长臂q13.3上由585个氨基酸残基组成的非糖基化、带负电荷的小分子球状单肽链蛋白质, 含三个结构相似的同源α-螺旋结构域, 即结构域Ⅰ(残基1-195), 结构域Ⅱ(残基196-383)和结构域Ⅲ(残基384-585)[5]. 在结构域Ⅰ 34位留下的一个游离的半胱氨酸残基[即半胱氨酸34(cysteine, Cys34)残基]的化学修饰可阻止二聚体的形成, 发挥白蛋白的氧化还原特性, 与多种金属离子形成复合物抑制自由基的产生. 此外, HSA中还有以还原形式存在的游离硫醇, 即巯基白蛋白[6].

1.2 白蛋白的结构完整决定了其生物多效性

1.2.1 HSA的多重生理功能: HSA由肝细胞合成和分泌, 占总血浆蛋白质的50%-60%, 占血浆胶体渗透压的80%, 主要参与调节组织与血管之间水分的动态平衡.

HSA的一个重要功能是在结构上通过可逆地结合各种内源性和外源性化合物, 包括脂肪酸、激素、离子、药物及其代谢物、剧毒的活性金属等. 研究显示, 白蛋白可降低患者在大手术期间的凝血能力, 与羟乙基淀粉或林格氏乳酸盐相比, 白蛋白可以有效减缓血凝块的形成[7]. 另外通过Cys-34与一氧化氮(nitric oxide, NO)的结合, S-亚硝基白蛋白延长了NO的生物活性: 抗血小板聚集和抗血栓功能[8]. 同时HSA通过加强糖萼和抗氧化作用来保护血管内皮细胞功能. 研究显示, HSA不仅可显著降低脂多糖诱导的E-选择素和血管细胞粘附分子-1的表达水平以及抑制活性氧的产生, 还可显著降低内皮功能活化标志物的表达, 并且还可以通过与细胞外基质的相互作用, 改善危重患者因毛细血管通透性增加或毛细血管的渗漏增加而导致的血容量不足和低白蛋白血症[9].

HSA的另一重要功能是抗氧化作用: (1)通过Cys34残基上的硫基具备的还原活性来清除活性氧和自由基[10]; (2)白蛋白可增加细胞内谷胱甘肽的水平, 抑制H_2O_2介导的细胞毒性, 进而发挥抗氧化作用[11]; (3)HSA上存在的多个可以结合过渡金属的位点: N末端4位氨基酸与铜离子形成的复合物表现出超氧化物歧化酶样活性, 可降解超氧化物, 从而显著抑制活性氧的产生和具有抗癌特性[12].

此外, 一项前瞻性研究结果表明白蛋白作为免疫调

节因子可显著降低全身炎性反应[13]. 而另一项治疗性试验结果证明了HSA可增强抗原递呈细胞对外源性抗原的反应性, 进而增强T细胞活化能力, 提高机体免疫应答水平的功能[14]. 同时, 白蛋白还可下调肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)-α、白介素(interleukin, IL)-1及IL-6、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、基质金属蛋白酶8的表达, 增加巨噬细胞产生TNF和增强血浆蛋白与前列腺素E2的结合, 进而逆转血浆介导的免疫抑制[15].

1.2.2 白蛋白的翻译后修饰及其功能: 白蛋白翻译后修饰产生具有不同结构的多种白蛋白异构体, 进而导致白蛋白的功能改变. 白蛋白的翻译后修饰包括糖基化、半胱氨酸化、S-亚硝基化、S-转亚硝化和S-鸟苷酸化等.

HSA糖基化是白蛋白中的精氨酸114、218和428以及赖氨酸186在非酶作用下与糖分子结合, 白蛋白糖基化后与一些药物、化合物的结合亲和力会下降, 如甲苯磺氮脲、乙酰苯磺酰环己脲、格列本脲和甲苯磺丁脲等[16]; 关于HSA的半胱氨酸化, 常可在慢性肝病患者中观察到在胱硫醚β-合成酶作用下其Cys34残基半胱氨酸化的明显增加[17]; HSA的Cys34残基与NO结合形成的S-亚硝基化可增加HSA对Cu(Ⅱ)的亲和力, 并影响其结合油酸的能力[18]. 但是最近报道的Cys34残基上的S-鸟苷酸化修饰, 由于发生在8-硝基鸟苷3′, 5′-环单磷酸基团与人血清白蛋白的巯基反应仅观察到微小的结构构象变化, 目前尚不清楚其对白蛋白功能的影响. 这些白蛋白的翻译后修饰引起的结构变化而产生功能变化在临床上也有综述报道, 认为在一些心血管患者中存在半胱氨酸残基转化为脱氢丙氨酸的现象[19], 但其是否也会同样影响肝病患者体内HSA的生物学功能及其与外源性药物相互结合的能力仍有待观察.

(1)半胱氨酸化白蛋白的病理生理: 根据氧化还原状态, 在健康人群中, 主要存在三种亚型的白蛋白, 最主要的亚型是硫醇白蛋白(human mercapto-albumin, HMA), 占70%-80%; 其次是可逆氧化的非硫醇白蛋白1(human non-mercapto-albumin form 1, HNA1), 占20%-25%; 以及不可逆氧化的非硫醇白蛋白2(human non-mercapto-albumin form 2, HNA2), 仅占5%. 与健康受试者相比, 肝病患者中的HMA占比相对会减少, 并随着肝病的严重程度增加而增加, 白蛋白氧化损伤增加. 在失代偿期肝硬化患者和ACLF患者中[20], 血液中HNA1和HNA2水平均有增加, 而HMA的降低以及血浆中tAlb的降低均表明晚期肝脏疾病患者的白蛋白功能受损, 且可能随着病情加重白蛋白发生氧化修饰. 例如肝硬化患者的白蛋白氧化损伤并不十分严重, 但ACLF患者则会发生严重的白蛋白氧化修饰[21], 而且这种氧化修饰改变了白蛋白结合能力, 使其与胆红素、脂肪酸结合的能力下降, 令终末期肝病患者血浆中白蛋白与丹磺酰肌氨酸的位点Ⅱ的结合能力显著降低. 再则, 氧化损伤指标(如HNA2水平)与肝功能有关, 可准确预测肝硬化患者的30 d和90 d生存率[22]. 另外, 在失代偿肝硬化患者中升高的人HNA1和HNA2水平与炎症标志物IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-8显著相关. 其中HNA1可诱导p38丝裂原激活蛋白激酶磷酸化, 故抑制p38蛋白激酶磷酸化, 可阻断HNA1诱导的细胞因子和环氧合酶-2表达. 这种去除HNA1并用还原性白蛋白替代的策略, 为晚期肝病患者预防全身炎症提供了理论依据[20]; (2)其他类型的白蛋白翻译后修饰与疾病的相关性: 在缺血、缺氧的情况下, HSA的N端序列受到氧化应激诱导发生截断或乙酰化等, 使得白蛋白与钴等金属的亲和力降低, 这种白蛋白变体被称为IMA. 在缺血、缺氧的情况下IMA水平会升高, 而在急性失代偿期肝硬化、严重酒精性肝炎、肿瘤等疾病的患者血浆样本中IMA水平也会增加. 因此作为早期患者缺血检测的生物标志物, IMA优于其他生物标志物, 这对患者进行分层和不良事件的早期风险评估有一定的帮助[23].

1.3 治疗药物与白蛋白结合的可能性 由于人血液中有许多内源物质可与白蛋白结合, 白蛋白能够与几乎所有已知的药物以及许多营养品和有毒物质结合, 在很大程度上决定它们的药理和毒理动力学[24]. 比如肿瘤病人使用的化疗药物与白蛋白结合并由白蛋白传递可以显著影响其疗效[25,26]. 同时在低蛋白血症患者中血清白蛋白水平的降低对高蛋白结合率的抗菌药物的药代动力学产生影响, 进而影响重症患者抗感染治疗的疗效[27].

2 白蛋白的结构完整性及eAlb浓度

2.1 eAlb浓度概念 2013年, 欧洲学者Jalan和Bernardi基于IMA/tAlb比值在ACLF患者中显著升高, 提出“eAlb浓度”概念[4], 即功能完整白蛋白的血浆浓度是决定白蛋白有效性的关键. 2014年Caraceni教授团队首次检测到了eAlb的比例, 且提出失代偿期肝硬化患者的白蛋白出现多种结构异常, 以氧化型和糖基化型最为常见[28], 肝硬化患者的白蛋白功能下降与其浓度降低不成比例, 或者远超其血浆浓度降低反映出的水平. 故eAlb概念的确立不仅要看重总血清白蛋白的测定, 也要看重功能的测定. 确定血清中结构与功能完整的白蛋白的水平, 可以更好指导肝病患者的临床治疗[29]. 2021年, Caraceni教授团队发表了“eAlb”量化公式, 并发现失代偿期肝硬化患者的eAlb明显降低, 验证了白蛋白功能和“eAlb”量化的相关性[3]. 由此可见, eAlb是白蛋白发挥功能的关键,

理清了白蛋白治疗不能完全使肝衰竭患者生存获益的原因, 主要是因为各种可逆和不可逆的转录后, 白蛋白修饰产生的结构变化而导致其功能降低甚至丧失, 出现“质”和“量”双降, 这些残余的受损白蛋白降低了外源性白蛋白的功效.

2.2 eAlb的检测

2.2.1 白蛋白功能的检测方法: HSA检测方法包括染料结合方法、免疫化学方法、基于电泳、色谱、光谱学的方法. 在HSA功能分析上, 目前主要是对白蛋白的结合能力和抗氧化活性进行分析. 可通过反相色谱纯化并通过电喷雾电离四极杆飞行时间进行分析[30]. 以巯基白蛋白、亚硝基化、半胱氨酸化、糖化和N末端截断的HSA异构体的峰为特征, 导出每种同种型的相对丰度并将其转化为相对百分比量, 包括定量结果和白蛋白转录后变化分子量测定. 此方法可有效地揭示HSA异构体相对丰度的变化, 用于肝硬化患者的系统筛选, 作为确定肝病的新生物标志物. 通常, 在白蛋白功能分析中, 质谱分析是必不可少的, 但因为不同的HSA异构体不容易分离, 半胱氨酸化、氧化、糖基化和N端截断对其色谱行为的影响很小, 因此全扫描液相色谱-质谱联用仪(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS)或许能更好地分析出白蛋白的各种翻译后修饰, 因为其允许同时检测和确定不同异构体的分子量. 但因其技术的复杂性, 目前还不能广泛地应用于临床实践.

2.2.2 eAlb的检测: 目前eAlb量化的主要方法是使用液相色谱-电喷雾电离-质谱法分析定量的天然白蛋白(native albumin, nAlb)的相对量, 以及标准的溴甲酚绿方法定量测定的tAlb通过公式进行估算: eAlb(g/dL) = [tAlb(g/dL)×nAlb(%)]/100[3]. 另外, 也有学者通过tAlb-(HNA1+HNA2)间接计算eAlb[31]. 因为在不同肝功能以及不同肝脏病理和生理情况下, 白蛋白的翻译后修饰不尽相同, 导致eAlb的量化有出入, 所以更准确更简便的eAlb检测方法还需要更多的研究探讨. ANSWER研究发现基线HSA本身不能指导白蛋白治疗方案的确定, 而治疗后1个月的HSA水平与预后密切相关, 可用于指导白蛋白的应用[32]. 故可适时和简单易行检测eAlb的方法也许能更好的辅助临床上对白蛋水平的评估.

3 eAlb概念在疾病诊治中的应用及获益

3.1 eAlb对疾病严重程度评估的意义 肝硬化患者的循环白蛋白存在多种翻译后结构异常, 并随着疾病进展而积累. 研究表明[3], 因急性失代偿入院患者的eAlb明显低于门诊患者, 且随着肝硬化病情的恶化而逐渐下降. 不论是否有合并症, 凡入院时出现细菌感染、肾功能衰竭、腹水和三、四级肝性脑病的患者, 其eAlb的下降程度明显大于tAlb下降程度, 说明eAlb更能反映肝病严重程度, 同时反映了白蛋白结构变异和eAlb下降之间的相关性[3]. 一项评估慢性肝病患者的HSA中Cys-Cys34的量(-Cys34-HSA分数)与Child-Pugh分类之间关系的研究发现肝脏疾病的恶化与Cys-Cys34-HSA分数的增加有关, 慢性肝病的进展与氧化应激之间存在关联[33]. 此外, Cys-34半胱氨酸化的变化可能会影响白蛋白在体循环中的抗氧化能力, 从而可能导致慢性肝病的进展. 而HNA2水平反映了疾病进展和HSA的功能特性, 还原型HSA水平可用作病情稳定的慢性肝病患者“功能性白蛋白”的生物标志物. 另外, 白蛋白与胆红素结合力顺序为HMA>HNA1>HNA2, 因此患者血浆中HMA占比以及tAlb降低, 可视为晚期肝脏疾病HSA功能受损的病理生理基础[33].

IMA的临床意义是近几年肝病研究关注的热点. 有研究表明乙肝患者的血清IMA浓度和IMA比值(IMA to albumin ratio, IMAR)均升高, 且IMA和IMAR与肝脏纤维化程度相关, 这些证据支持IMA和IMAR作为慢性乙肝患者的肝纤维化判断的生物标志物[34]. 同时也有其他研究支持IMA作为药物性肝损伤患者体内氧化应激水平监测的关键生物标志物[35], 以及作为非酒精性脂肪性肝病早期肝损伤和疾病进展的预测指标[36].

3.2 提高eAlb对疾病预后的意义 eAlb的临床应用主要聚焦于对各种疾病预后的评估. Kaplan-Meier分析显示, 入院时eAlb≤0.81 g/dL, 肝硬化患者30天ACLF累积发病率更高; 而eAlb≤0.77 g/dL时, 患者的90天累计病死率更高. 说明与tAlb相比, eAlb可以更好地预测ACLF的发生及短期病死率[3].

另外有报道称HSA的不可逆氧化导致的eAlb的降低与患者不良预后相关, 故HSA的不可逆氧化可考虑为晚期慢性肝病预后的生物标志物[22]. 研究结果表明[28], 在各种白蛋白亚型中, 未改变形式的HMA和Cys-Cys34-HSA-DA是患者1年生存率的独立预测因子, 其评估预后的准确性高于tAlb. 基线HNA2水平在肝硬化患者30天和90天的病死率评估上具有高预测性[22]. 高IMA水平及IMAR与ACLF的不良预后以及药物性肝损伤的结局相关, 故IMAR是肝硬化患者短期病死率的一个预测指标[35].

3.3 eAlb监测对HSA使用的指导 目前, 白蛋白已广泛用于肝硬化患者的临床治疗, 用以改善肾功能并促进腹水的消除. 在ANSWER研究中, 肝硬化腹水患者接受18个月的白蛋白联合标准方案治疗后, 总生存期延长, 并在意大利被推荐作为失代偿期肝硬化患者改善治疗的方案[37]. 而在MACHT研究中, 12个月的白蛋白治疗不仅没有显著改善失代偿期肝硬化患者生存时间, 也没有减少各种并发症的发生[38]. 虽然ANSWER和MACHT两个大

型的随机对照试验研究得出不同的临床结果, 但从这两个研究纳入肝硬化患者的病情严重程度看, MACHT研究的患者肝硬化程度更重. 从白蛋白的结构功能角度分析, 肝硬化越严重, 白蛋白生化结构改变越严重, HNA2在血浆白蛋白占比越高, 导致eAlb越低. 而ANSWER研究的患者即使基线白蛋白水平较低, 因为病情相对较轻, 患者也会受益于白蛋白的长期治疗[32]. 同时, MACHT研究中白蛋白的使用量也远低于ANSWER研究, 这些都可能是MACHT研究中白蛋白的临床效果低于ANSWER研究的主要原因. 因此, 如果能在输注白蛋白前确定“eAlb”, 以此指导白蛋白的应用, 可能使白蛋白的治疗更具有目标性, 且其疗效更为显著. 所以, 随着eAlb的进一步临床转化, 或许能更好地指导慢性肝病治疗中白蛋白应用的时机、剂量及疗程.

4 讨论与展望

白蛋白的重要性不仅取决于其绝对水平, 还取决于其在体内发挥的有效功能, 因此eAlb已成为更有意义与价值的临床概念. 本文概述总结了多项eAlb在肝病领域的研究证据, 明确了肝病患者由于其肝脏蛋白合成能力减退, 体内白蛋白浓度下降以及随着肝病恶化, 其体内白蛋白结构的变异导致eAlb功能降低. eAlb相比于tAlb, 能更准确地反映患者肝病严重程度以及预后. 因此临床上对eAlb的实时检测, 对指导白蛋白治疗和改善肝病预后具有重要的价值. 目前临床研究中主要采用液相色谱串联质谱进行eAlb检测，可以反应肝脏疾病严重程度，但仍缺少更方便快捷的临床检测方法.

随着白蛋白在临床上的广泛应用, 白蛋白的规范化治疗受到越来越多的关注, 在治疗上应该同时考虑白蛋白的“量”和“质”. 如果能在输注白蛋白前确定“eAlb”, 以此指导白蛋白的使用, 或许使白蛋白的治疗目标性更强, 疗效更好. 目前市售的各种白蛋白在抗氧化和配体结合活性方面存在差异, 主要表现为Cys-Cys34-HSA在白蛋白制剂中的差异. 因此, 测定HSA制剂中的Cys-Cys34-HSA分数作为制剂中“功能性白蛋白”或“eAlb”水平的量度, 可以帮助确定各种白蛋白产品中eAlb的浓度. 虽然目前临床应用的白蛋白质量如何预估尚没有大型临床研究证据, 临床上选用白蛋白也无具体参考标准, 但半胱氨酰化程度低的制剂更适用于临床, 临床上目前只能根据生产工艺获得产品的纯度或者临床上使用的不同浓度人血白蛋白(5%或20%、25%)的产品, 用于不同适应症. 提高商品化人血白蛋白中eAlb浓度的评估也许可以作为未来提升白蛋白质量的新方向.

5 结论

综上所述, eAlb是决定白蛋白疗效的关键因素之一, 其水平的检测尚缺少有共识性的实验室方法. eAlb在慢性肝病治疗中的应用价值及其对预后的评估作用还需大样本的临床研究加以验证.

6 志谢

感谢武田公司对本文发表提供支持.

7 参考文献

1 Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. [Updated 2022 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/
2 Kannan S, Souchelnytskyi S. Review of Post-translational Modification of Human Serum Albumin. *Curr Protein Pept Sci* 2022; 23: 114-120 [PMID: 35176988 DOI: 10.2174/1389203723666220217150332]
3 Baldassarre M, Naldi M, Zaccherini G, Bartoletti M, Antognoli A, Laggetta M, Gagliardi M, Tufoni M, Domenicali M, Waterstradt K, Paterini P, Baldan A, Leoni S, Bartolini M, Viale P, Trevisani F, Bernardi M, Caraceni P. Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology* 2021; 74: 2058-2073 [PMID: 33710623 DOI: 10.1002/hep.31798]
4 Jalan R, Bernardi M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: from concept to reality. *J Hepatol* 2013; 59: 918-920 [PMID: 23954671 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.001]
5 De Simone G, di Masi A, Ascenzi P. Serum Albumin: A Multifaced Enzyme. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34576249 DOI: 10.3390/ijms221810086]
6 Belinskaia DA, Voronina PA, Goncharov NV. Integrative Role of Albumin: Evolutionary, Biochemical and Pathophysiological Aspects. *J Evol Biochem Physiol* 2021; 57: 1419-1448 [PMID: 34955553 DOI: 10.1134/s002209302106020x]
7 Beukers AM, de Ruijter JAC, Loer SA, Vonk A, Bulte CSE. Effects of crystalloid and colloid priming strategies for cardiopulmonary bypass on colloid oncotic pressure and haemostasis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022; 35 [PMID: 35512381 DOI: 10.1093/icvts/ivac127]
8 Bekendam RH, Iyu D, Passam F, Stopa JD, De Ceunynck K, Muse O, Bendapudi PK, Garnier CL, Gopal S, Crescence L, Chiu J, Furie B, Panicot-Dubois L, Hogg PJ, Dubois C, Flaumenhaft R. Protein disulfide isomerase regulation by nitric oxide maintains vascular quiescence and controls thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 2322-2335 [PMID: 30207066 DOI: 10.1111/jth.14291]
9 Tufoni M, Baldassarre M, Zaccherini G, Antognoli A, Caraceni P. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Hepatol Rep* 2020; 19: 147-158 [PMID: 32837825 DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1]
10 Belinskaia DA, Voronina PA, Shmurak VI, Vovk MA, Batalova AA, Jenkins RO, Goncharov NV. The Universal Soldier: Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Functions of Serum Albumin. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 33050223 DOI: 10.3390/antiox9100966]
11 Udeh CI, You J, Wanek MR, Dalton J, Udeh BL, Demirjian S, Rahman N, Hata JS. Acute kidney injury in postoperative

shock: is hyperoncotic albumin administration an unrecognized resuscitation risk factor? *Perioper Med (Lond)* 2018; 7: 29 [PMID: 30564306 DOI: 10.1186/s13741-018-0110-y]
12 May NV, Jancsó A, Enyedy ÉA. Binding Models of Copper(II) Thiosemicarbazone Complexes with Human Serum Albumin: A Speciation Study. *Molecules* 2021; 26 [PMID: 34063080 DOI: 10.3390/molecules26092711]
13 Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M, Acevedo J, Duran-Güell M, Nuñez L, Costa M, Torres M, Horrillo R, Ruiz-Del-Árbol L, Villanueva C, Prado V, Arteaga M, Trebicka J, Angeli P, Merli M, Alessandria C, Aagaard NK, Soriano G, Durand F, Gerbes A, Gustot T, Welzel TM, Salerno F, Bañares R, Vargas V, Albillos A, Silva A, Morales-Ruiz M, Carlos García-Pagán J, Pavesi M, Jalan R, Bernardi M, Moreau R, Páez A, Arroyo V. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157: 149-162 [PMID: 30905652 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.021]
14 Aubin E, Roberge C, Lemieux R, Bazin R. Immunomodulatory effects of therapeutic preparations of human albumin. *Vox Sang* 2011; 101: 131-137 [PMID: 21426357 DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01475.x]
15 China L, Maini A, Skene SS, Shabir Z, Sylvestre Y, Colas RA, Ly L, Becares Salles N, Belloti V, Dalli J, Gilroy DW, O'Brien A. Albumin Counteracts Immune-Suppressive Effects of Lipid Mediators in Patients With Advanced Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 738-747.e7 [PMID: 28859868 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.027]
16 Rodriguez EL, Tao P, Woolfork AG, Li Z, Matsuda R, Sun Z, Hage DS. Studies of binding by sulfonylureas with glyoxal- and methylglyoxal-modified albumin by immunoextraction using affinity microcolumns. *J Chromatogr A* 2021; 1638: 461683 [PMID: 33223150 DOI: 10.1016/j.chroma.2020.461683]
17 Leblanc Y, Bihoreau N, Chevreux G. Characterization of Human Serum Albumin isoforms by ion exchange chromatography coupled on-line to native mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018; 1095: 87-93 [PMID: 30056268 DOI: 10.1016/j.jchromb.2018.07.014]
18 Lee P, Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1862-1865 [PMID: 25732553 DOI: 10.2174/1381612821666150302115025]
19 Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med* 2022; 188: 146-161 [PMID: 35691509 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004]
20 Alcaraz-Quiles J, Casulleras M, Oettl K, Titos E, Flores-Costa R, Duran-Güell M, López-Vicario C, Pavesi M, Stauber RE, Arroyo V, Clària J. Oxidized Albumin Triggers a Cytokine Storm in Leukocytes Through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase: Role in Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis. *Hepatology* 2018; 68: 1937-1952 [PMID: 30070728 DOI: 10.1002/hep.30135]
21 Oettl K, Stadlbauer V, Krisper P, Stauber RE. Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 431-436 [PMID: 19788461 DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00762.x]
22 Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadlbauer V, Putz-Bankuti C, Krisper P, Graziadei I, Vogel W, Lackner C, Stauber RE. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013; 59: 978-983 [PMID: 23811308 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.013]
23 Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers* 2021; 2021: 9945424 [PMID: 34336009 DOI: 10.1155/2021/9945424]
24 Yu L, Hua Z, Luo X, Zhao T, Liu Y. Systematic interaction of plasma albumin with the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877: 188655 [PMID: 34780933 DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188655]
25 Yang X, Ye Z, Yuan Y, Zheng Z, Shi J, Ying Y, Huang P. Insights into the binding of paclitaxel to human serum albumin: multispectroscopic studies. *Luminescence* 2013; 28: 427-434 [PMID: 23674486 DOI: 10.1002/bio.2522]
26 Ferraro G, Massai L, Messori L, Merlino A. Cisplatin binding to human serum albumin: a structural study. *Chem Commun (Camb)* 2015; 51: 9436-9439 [PMID: 25873085 DOI: 10.1039/c5cc01751c]
27 李湘燕, 吕媛. 低蛋白血症对危重症患者抗菌药物疗效的影响. 中华结核和呼吸杂志 2018; 41: 600-603 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.08.005]
28 Domenicali M, Baldassarre M, Giannone FA, Naldi M, Mastroroberto M, Biselli M, Laggetta M, Patrono D, Bertucci C, Bernardi M, Caraceni P. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60: 1851-1860 [PMID: 25048618 DOI: 10.1002/hep.27322]
29 Baldassarre M, Tufoni M, Zaccherini G, Campion D, Foschi F, Nardelli S, Morisco F, Federico A, Massironi S, Airoldi A, Vizzutti F, Antognoli A, Gagliardi M, Donadei C, Waterstradt K, Naldi M, Bernardi M, Caraceni P. Effective albumin concentration and albumin function improve after long-term albumin therapy in patients with decompensated cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2020; 52: e14 [PMID: DOI: 10.1016/j.dld.2019.12.033]
30 Pratesi A, Cirri D, Ciofi L, Messori L. Reactions of Auranofin and Its Pseudohalide Derivatives with Serum Albumin Investigated through ESI-Q-TOF MS. *Inorg Chem* 2018; 57: 10507-10510 [PMID: 30109928 DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02177]
31 Tada S, Yasukawa K, Yatomi Y, Uchiki T. A simple colorimetric assay to determine the concentration and proportion of human mercaptalbumin. *Pract Lab Med* 2022; 31: e00281 [PMID: 35711386 DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00281]
32 Caraceni P, Tufoni M, Zaccherini G, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, Levantesi F, Airoldi A, Simone L, Svegliati-Baroni G, Fagiuoli S, Laffi G, Cozzolongo R, Di Marco V, Sangiovanni V, Morisco F, Toniutto P, Gasbarrini A, De Marco R, Piano S, Nardelli S, Elia C, Roncadori A, Baldassarre M, Bernardi M; ANSWER Study Investigators. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *J Hepatol* 2021; 74: 340-349 [PMID: 32853747 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.021]
33 Nagumo K, Tanaka M, Chuang VT, Setoyama H, Watanabe H, Yamada N, Kubota K, Tanaka M, Matsushita K, Yoshida A, Jinnouchi H, Anraku M, Kadowaki D, Ishima Y, Sasaki Y, Otagiri M, Maruyama T. Cys34-cysteinylated human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative stress-related chronic diseases. *PLoS One* 2014; 9: e85216 [PMID: 24416365 DOI: 10.1371/journal.pone.0085216]
34 Yavuz F, Biyik M, Asil M, Dertli R, Demir A, Polat H, Uysal S, Ataseven H. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B-related chronic liver diseases. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 947-953 [PMID: 28618749 DOI: 10.3906/sag-1611-66]
35 Xiao LL, Zhang F, Zhao YL, Zhang LJ, Xie ZY, Huang KZ, Ouyang XX, Wu XX, Xu XW, Li LJ. Using advanced oxidation protein products and ischaemia-modified albumin to monitor oxidative stress levels in patients with drug-induced liver injury. *Sci Rep* 2020; 10: 18128 [PMID: 33093629 DOI: 10.1038/s41598-020-75141-2]
36 Sun L, Wang Q, Liu M, Xu G, Yin H, Wang D, Xie F, Jin B, Jin Y, Yang H, Zhou J, Mao Y. Albumin binding function is a novel biomarker for early liver damage and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrine* 2020; 69: 294-302 [PMID: 32399892 DOI: 10.1007/s12020-020-02319-z]

37 Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, Levantesi F, Airoldi A, Boccia S, Svegliati-Baroni G, Fagiuoli S, Romanelli RG, Cozzolongo R, Di Marco V, Sangiovanni V, Morisco F, Toniutto P, Tortora A, De Marco R, Angelico M, Cacciola I, Elia G, Federico A, Massironi S, Guarisco R, Galioto A, Ballardini G, Rendina M, Nardelli S, Piano S, Elia C, Prestianni L, Cappa FM, Cesarini L, Simone L, Pasquale C, Cavallin M, Andrealli A, Fidone F, Ruggeri M, Roncadori A, Baldassarre M, Tufoni M, Zaccherini G, Bernardi M; ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2417-2429 [PMID: 29861076 DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30840-7]

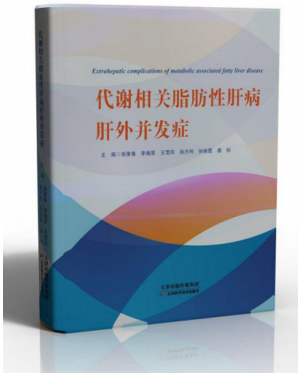
38 Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, Moreira R, Torrens M, Márquez F, Fabrellas N, de Prada G, Huelin P, Lopez Benaiges E, Ventura M, Manríquez M, Nazar A, Ariza X, Suñé P, Graupera I, Pose E, Colmenero J, Pavesi M, Guevara M, Navasa M, Xiol X, Córdoba J, Vargas V, Ginès P. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018; 69: 1250-1259 [PMID: 30138685 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年3月28日; 31(6): 221-229

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.221

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

基础研究 BASIC RESEARCH

基于NLRP3炎症小体探讨黄连厚朴汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制

朱文瑞, 赵天文, 徐洪锋

朱文瑞, 赵天文, 徐洪锋, 绍兴市中医院中药剂科 浙江省绍兴市 312000

朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 主要从事中药药理、临床中药学研究.

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目, No. 2023ZL728; 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目, No. 2019ZYY09.

作者贡献分布: 此课题由朱文瑞、徐洪锋设计; 研究过程及文章初稿写作由朱文瑞和赵天文完成; 文章修订由朱文瑞完成.

通讯作者: 朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 312000, 浙江省绍兴市越城区人民中路641号, 绍兴市中医院中药剂科. zwrtg920@163.com

收稿日期: 2023-01-03
修回日期: 2023-01-28
接受日期: 2023-02-28
在线出版日期: 2023-03-28

Huanglian Houpo Decoction exerts therapeutic effects on ulcerative colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation

Wen-Rui Zhu, Tian-Wen Zhao, Hong-Feng Xu

Wen-Rui Zhu, Tian-Wen Zhao, Hong-Feng Xu, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project, No. 2023ZL728; Zhejiang Pharmaceutical Association Foundation for Hospital Pharmacy, No. 2019ZYY09.

Corresponding author: Wen-Rui Zhu, Master, Traditional Chinese Pharmacist, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 641 Renmin Middle Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zwrtg920@163.com.

Received: 2023-01-03
Revised: 2023-01-28
Accepted: 2023-02-28
Published online: 2023-03-28

Abstract

BACKGROUND

Huanglian Houpo Decoction (HHD) has anti-inflammatory effects, and can improve intestinal inflammatory injury caused by ulcerative colitis (UC), but the underlying mechanism remains unclear.

AIM

To investigate the mechanism of HHD in treating UC based on nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation.

METHODS

Male C57BL/6J mice were randomized into a control group, model group, mesalazine group, and low-, medium-, and high-dose HHD groups (HHD-H, HHD-M, and HHD-L, respectively). Except for the control group, all other groups had free access to 3% DSS solution to establish the UC model. Intragastric administration was started at the same time as modeling for 1 wk. During the experiment, the general mental state and disease activity index (DAI) score of mice were daily recorded. At the end of the treatment, colon and serum samples were collected, colon length was measured, and colon mucosa damage index (CMDI) score was calculated. The pathological changes in colon tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining and the histological damage score was evaluated. The levels of interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), and tumour necrosis factor-α (TNF-α) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein expression of NLRP3 and Caspase-1 (cystein-asparate protease 1) in colon tissues was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, the DAI score and CMDI score of the model group were significantly increased ($P < 0.01$), while colon length was significantly shortened ($P < 0.01$). The histological damage score was significantly reduced ($P < 0.01$). The expression levels of IL-1β, IL-6, and TNF-α increased significantly in serum ($P < 0.01$). Furthermore, the modeling caused obvious pathological changes and up-regulated the expression of NLRP3 and Caspase-1 in the colon ($P < 0.01$). Compared with the model group, the HHD groups and the mesalazine group showed significantly improved DAI scores ($P < 0.01$). The colon length recovered significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The CMDI score and histological damage score decreased, especially in the HHD-M group, HHD-H group, and mesalazine group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the model group, the HHD groups and mesalazine group displayed reduced levels of IL-6, IL-1β, and TNF-α in serum ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The HHD-M group, HHD-H group, and mesalazine group showed elevated expression of NLRP3 and Caspase-1 in colon tissues ($P < 0.01$).

CONCLUSION

HHD can reduce DSS-induced ulcerative colitis by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome.

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

Key Words: Huanglian Houpo Decoction; Ulcerative colitis; NLRP3 inflammasome; Mechanism of action

Citation: Zhu WR, Zhao TW, Xu HF. Huanglian Houpo Decoction exerts therapeutic effects on ulcerative colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(6): 221-229

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/221.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.221

摘要

背景

黄连厚朴汤(Huanglian Houpo Decoction, HHD)具有抗炎的药理作用, 且能改善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)所致肠道炎性损伤, 但其潜在作用机制尚不清楚.

目的

以核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体为切入点, 探讨HHD对UC的作用机制.

方法

将雄性C57BL/6小鼠随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组、黄连厚朴汤低、中、高剂量组. 除正常组外, 采用3%葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导小鼠UC模型, 造模的同时按分组给药. 给药期间, 每日进行小鼠的一般情况评价, 计算疾病活动指数(disease activity index, DAI). 给药结束后, 取结肠和血清, 测量结肠长度, 评估结肠黏膜损伤指数(colon mucosa damage index, CMDI), 以苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色观察结肠组织病理改变并进行病理学评分, 酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清中促炎因子白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor, TNF-α)的水平, 蛋白免疫印迹法(Western blot)法检测结肠组织NLRP3和半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶1(cystein-asparate protease 1, Caspase-1)的蛋白表达水平.

结果

与正常组相比, 模型组小鼠DAI评分显著升高($P<0.01$), 结肠长度明显缩短($P<0.01$), CMDI评分显著升高($P<0.01$), 组织病理学评分显著降低($P<0.01$), 血清中IL-1β、IL-6及TNF-α水平显著增高($P<0.01$), 结肠组织中NLRP3与Caspase-1蛋白表达显著增多($P<0.01$). 与模型组相比, 黄连厚朴汤各剂量组和美沙拉嗪组DAI评分显著改善($P<0.01$), 结肠长度明显恢复($P<0.05$或$P<0.01$); 黄连厚朴汤中、高剂量组及美沙拉嗪组CMDI评分明显下降($P<0.05$或$P<0.01$), 组织病理学评分明显降低($P<0.05$或$P<0.01$);黄连厚朴汤各剂量组和美沙拉嗪组血清中促炎因子IL-1β、IL-6及TNF-α水平均明显降低($P<0.05$或$P<0.01$); 黄连厚朴汤中、高剂量与美沙拉嗪组结肠组织中NLRP3与Caspase-1蛋白表达显著降低($P<0.01$).

结论

黄连厚朴汤可通过抑制NLRP3炎症小体活化缓解DSS所致小鼠溃疡性结肠炎.

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

关键词: 黄连厚朴汤; 溃疡性结肠炎; NLRP3炎症小体; 作用机制

核心提要: 黄连厚朴汤能减轻溃疡性结肠炎模型小鼠的肠道损伤和炎症反应, 且此作用与其抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体活化有关.

文献来源: 朱文瑞, 赵天文, 徐洪锋. 基于NLRP3炎症小体探讨黄连厚朴汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 221-229

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/221.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.221

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种累及结直肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性肠道炎症性疾病[1]. 该病具有病程漫长、易反复发作、癌变率高等特点, 被世界卫生组织列为现代难治性疾病之一[2]. 研究报道[3,4], 炎症细胞因子的过度表达是引起UC的一个重要因素. 当受到病原及相关分子模式的刺激时, 结肠黏膜免疫细胞中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体被激活, 诱导大量白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)等炎症因子的合成、释放, 在体内引发炎症级联反应, 造成肠黏膜免疫炎症损伤. 已有研究证实[5], UC活动期患者结肠组织中NLRP3表达明显上调, 通过药物抑制NLRP3炎症小体活化, 减少其下游炎症因子的表达, 可改善UC的临床症状[6,7]. 综上所述, 基于NLRP3炎症小体活化的治疗方案可能是防治UC的新思路和新方向. 黄连厚朴汤出自明代《普济方》中的《德生堂方》, 由黄连、厚朴两味药组成, 具有燥湿止痢之效, 原方用于伤寒, 大便自利, 日夜不止等症. 经数据挖掘并总结当代国医大师的临床经验发现, 黄连与厚朴为治疗UC的高频用药[8]. 网络药理学研究预测黄连厚朴汤可能通过参与免疫炎症、细胞凋亡、活性氧等生物过程发挥治疗UC效用[9]. 动物实验证实, 黄连厚朴汤能抑制IL-1β、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor, TNF-α)等炎症因子表达, 改善UC肠道炎性损伤[10,11], 但黄连厚朴汤是否通过调控其潜在靶点NLRP3炎症小体来发挥抗UC作用还尚未明确. 本研究通过葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)构建UC小鼠模型, 研究黄连厚朴汤对UC小鼠的治疗作用, 并以NLRP3炎症小体为切入点, 探讨黄连厚朴汤的作用机制, 以期为临床更好地应用该方提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药物与试剂: 黄连(批号220625)和厚朴(批号220701)中药饮片均由绍兴市中医院中药房提供, 经绍兴市中医院徐洪锋副主任药师鉴定为合格药材; DSS(批号160110)购自美国MP Biomedicals公司; 美沙拉嗪缓释颗粒(批号210509)购自上海爱的发制药有限公司; 白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒(MM-0163M2)、IL-1β ELISA试剂盒(批号MM-0040M2)、TNF-α ELISA试剂盒(批号MM-0132M2)购自江苏酶免实业有限公司; Caspase-1抗体(批号AF5418)、NLRP3抗体(批号DF7438)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号AF7021)购自美国Affinity公司; 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的羊抗兔免疫球蛋白IgG(goat anti-rabbit, IgG-HRP)(批号7074)购自美国CST公司; 苏木素(批号H3136)、伊红(批号E4009)购自美国sigma公司.

1.1.2 动物: SPF级健康雄性C57BL/6J小鼠, 体质量(20±2) g购于上海灵畅生物科技有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(沪)2018-0003, 饲养于SPF级动物房, 实验动物使用许可证号: SYXK(浙)2021-0003. 本研究严格按照动物实验伦理规范进行实验, 伦理审查批准号: ZJEY-20220602-01.

1.2 方法

1.2.1 黄连厚朴汤制备: 分别取黄连90 g、厚朴60 g, 加入10倍量水浸泡30 min, 煮沸后, 继续煎煮45 min, 趁热过滤, 滤渣加入8倍量水再次煎煮 30 min, 过滤, 合并滤液, 减压浓缩制成1.0 g/mL生药浓度的黄连厚朴汤, 保存于4 ℃冰箱中备用.

1.2.2 分组、造模及给药: 适应性喂养7 d后, 将36只SPF级C57BL/6雄鼠随机分为正常组(Control)、模型组(DSS)、美沙拉嗪组(5-Amino Salicylic Acid, 5-ASA)、黄连厚朴汤低剂量组(HHD-L)、黄连厚朴汤低剂量组(HHD-M)及黄连厚朴汤低剂量组(HHD-H). 除Control组小鼠自由饮用纯净水外, 其余各组分别自由饮用3% DSS溶液7 d, 诱导UC模型[12]. 各组于造模前0.5 h开始灌胃给药, 参考相关文献[9]以及课题组前期研究设定HHD-L组、HHD-M组、HHD-H组分别以2.5、5、10 g/kg(相当于临床等效剂量的1、2、4倍)进行灌胃, 5-ASA组给予0.52 g/kg美沙拉嗪混悬液灌胃, Control组和DSS组小鼠给予等量生理盐水灌胃, 各组均每日给药1次, 持续7 d.

1.2.3 一般情况评价与疾病活动指数评分: 每天观察并记录各组小鼠体精神状况、毛色、体质量变化、粪便性状及便血程度. 按照表1标准进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分[13], 以评估疾病活动情况, 计算方法如下: DAI评分 = (体质量下降百分率评分+粪便性状评分+粪便隐血情况评分)/3.

1.2.4 结肠长度测量及样本收集: 末次给药后小鼠禁食不禁水12 h, 用10%水合氯醛腹腔注射(0.3 mL/100 g)麻醉小鼠, 摘眼球取血, 于4 ℃ 3000 r/min离心10 min, 取上清, -80 ℃冰箱保存待测. 取血结束后, 脱颈椎处死, 剥离结肠, 测量各组小鼠回盲部到整个结肠长度. 测量结束后, 剪开肠腔, 洗净内容物, 进行结肠黏膜损伤指数(colon mucosa damage index, CMDI)评分; 取近肛门端2 cm结肠组织, 放入4%多聚甲醛固定, 用于结肠组织的病理形态学分析; 剩余结肠组织洗净后置于-80 ℃冻存, 用于Western blot试验.

1.2.5 CMDI评分: 按“1.2.4”项方法分离结肠, 剖开洗净

表 1 DAI评分标准

评分	体质量下降率/%	粪便性状	粪便隐血
0	无	正常	阴性
1	1–5	粪便成形, 但易粘附	弱阳性
2	5–10	半成形或软便	阳性
3	10–15	粪便成泥浆状	强阳性
4	>15	腹泻, 粪便粘附于肛门	便血

DAI: 疾病活动指数.

后, 用滤纸吸干, 将结肠平铺于冰盒上, 肉眼观察结肠大体形态, 按表2评分标准[14]进行结肠黏膜损伤评分.

1.2.6 HE染色法观察小鼠结肠组织病理变化: 按“1.2.4”项方法将小鼠结肠组织固定, 经梯度乙醇脱水、石蜡包埋、切片、HE染色后, 在光学显微镜下从隐窝结构损伤程度、炎症细胞浸润及炎症损伤深度三方面观察结肠病理改变情况, 按表3评分标准[15]进行组织病理学评分.

1.2.7 ELISA法检测血清炎症因子水平: 按“1.2.4”项方法制备血清, 依据ELISA试剂盒步骤操作并计算血清中炎症因子IL-1β、IL-6、TNF-α水平.

1.2.8 Western blot法检测结肠组织中NLRP3和caspase-1蛋白表达水平: 将各组小鼠结肠组织剪成小块, 加入裂解液, 冰上研磨提取总蛋白, BCA法测定蛋白浓度. 用10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 电泳完成后, 将蛋白从凝胶上转至聚偏二氟乙烯膜上, 5%脱脂牛奶封闭, 在4 ℃条件下孵育一抗NLRP3(1:1000)和Caspase-1(1:2000), 过夜, PBST洗膜后, IgG-HRP二抗(1:2000)与一抗室温共同孵育1 h, 加入化学发光试剂, 使用凝胶成像系统进行曝光显影. 利用Image J软件对蛋白条带灰度值进行分析, 以GAPDH(1:5000)为内参, 以目的蛋白与内参蛋白的灰度值比值表示其相对表达量.

统计学处理 采用SPSS 22.0进行数据统计与分析, 计量数据以平均数±标准差(mean±SD)表示, 多组间比较, 采用单因素方差分析; 两组间比较, 采用LSD-*t*检验和Dunnett-*t*检验. 以$P<0.05$认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HHD对各组小鼠DAI评分的影响 实验过程中, Control组小鼠每日精神状态良好, 活动灵敏, 排便正常, 粪便呈棕黑色麦粒状, 体质量呈缓慢上升趋势. 除Control组外, 各组小鼠从实验第3天起出现精神减退, 活动减少, 便溏、腹泻, 体质量下降等症状, 在实验第4-7天各组小鼠疾病症状呈每日加重趋势. 根据小鼠体重和粪便情况进行DAI评分, 如图1示, Control组每日DAI评分均为0分, DSS组、HHD各剂量组及5-ASA组DAI评分逐日增加. 实验第7天, 与Control组相比, DSS组DAI评分显著升高($P<0.01$), 与DSS组比较, HHD各剂量组和及5-ASA组小鼠DAI评分均显著降低($P<0.01$).

2.2 HHD对各组小鼠结肠长度和CMDI评分的影响 图2A示, 与Control组比较, DSS组小鼠结肠长度显著缩短($P<0.01$); 与DSS组比较, HHD各剂量组和5-ASA组小鼠结肠长度明显恢复($P<0.05$或$P<0.01$). 图2B示, 与Control组比较, DSS组小鼠的结肠黏膜CMDI评分显著升高($P<0.01$); 与DSS组比较, HHD各剂量组和5-ASA组均能降低CMDI评分, 其中HHD-M组、HHD-H及5-ASA组具有统计学差异($P<0.05$或$P<0.01$).

2.3 HHD对各组小鼠结肠组织病理变化的影响 图3A示, Control组小鼠结肠黏膜与隐窝结构完整清晰, 可见大量杯状细胞, 无明显炎性浸润; DSS组小鼠结肠黏膜结构严重损坏, 基本无结构完整的隐窝, 杯状细胞丢失, 黏膜下层及浆膜层可见大量炎性细胞浸润; 与DSS组相比, HHD-L组、HHD-M组可见多处黏膜中断和隐窝结构破坏, 结肠黏膜及黏膜下层仍见多数炎性细胞浸润, 但炎性细胞浸润程度稍低于DSS组; HHD-H组和5-ASA组组织病理改善明显, 黏膜较连续完整、隐窝结构基本正常、杯状细胞数目较多、炎性细胞浸润程度及损伤深度明显减轻. 根据评分标准对HE染色结果进行评分, 结果如图3B示, 与Control组比较, DSS组小鼠结肠组织病理学评分显著升高($P<0.01$), 与DSS组比较, HHD各剂量组组织病理学评分均有降低, 但低剂量组评分差异无统计学意义, HHD-H组与和5-ASA组组织病理学评分降低最为显著($P<0.01$).

2.4 HHD对各组小鼠血清中炎症因子表达的影响 图4示, 与Control组相比, DSS组小鼠血清中IL-1β、IL-6和TNF-α的水平显著增高($P<0.01$); 与DSS组相比, HHD各剂量组和5-ASA组血清IL-1β、IL-6和TNF-α均明显下降($P<0.05$或$P<0.01$).

2.5 HHD对各组小鼠结肠组织中NLRP3和caspase-1蛋白表达的影响 图5示, 与Control组相比, DSS组小鼠结肠组织中NLRP3、Caspase-1蛋白表达水平均显著增加

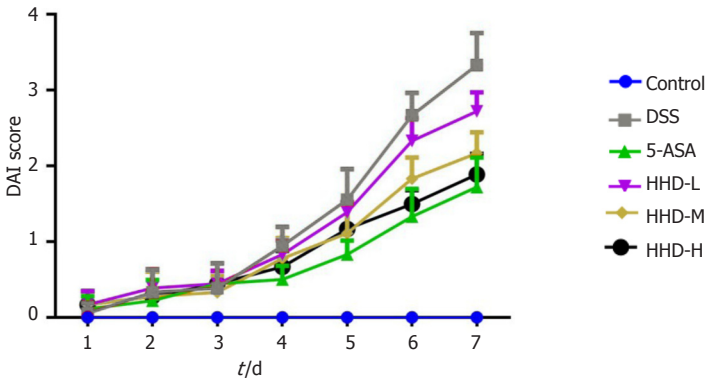
表 2　CMDI评分标准

评分	标准
0	没有损坏
1	局部充血, 无溃疡及坏死
2	肠壁充血和增厚, 但无溃疡
3	有1处小面积溃疡或坏死
4	有2处或多处小面积溃疡或坏死
5	沿肠壁多位点溃疡范围 > 1 cm(溃疡范围的最大直径)
6–10	溃疡或坏死 > 2 cm或以上, 每增加1 cm长度增加1分

CMDI: 结肠黏膜损伤指数.

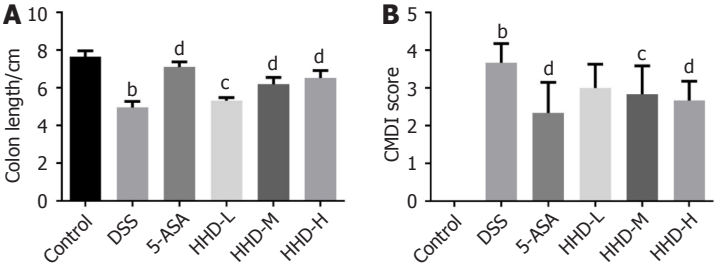
表 3　组织病理学评分标准

评分	隐窝损伤	炎性细胞浸润	炎症损伤深度
0	无	无	无
1	1/3隐窝被损坏	轻度	黏膜
2	2/3隐窝被损坏	中度	黏膜及黏膜下层
3	隐窝缺失, 但表面有上皮细胞存在	重度	透壁
4	隐窝和表面上皮均丢失		



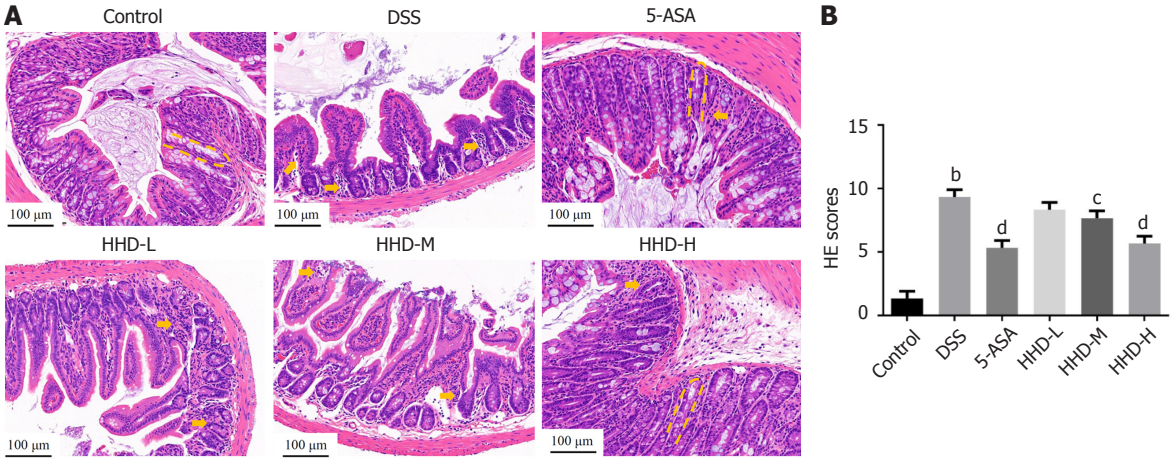
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.221 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　HHD对各组小鼠DAI评分的影响. 数据表示为mean ± SD, n = 6, [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* Control组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* DSS组. Control: 正常组; DSS: 模型组; 5−ASA: 美沙拉嗪组; HHD−L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD−M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD−H: 黄连厚朴汤高剂量组. DAI: 疾病活动指数.



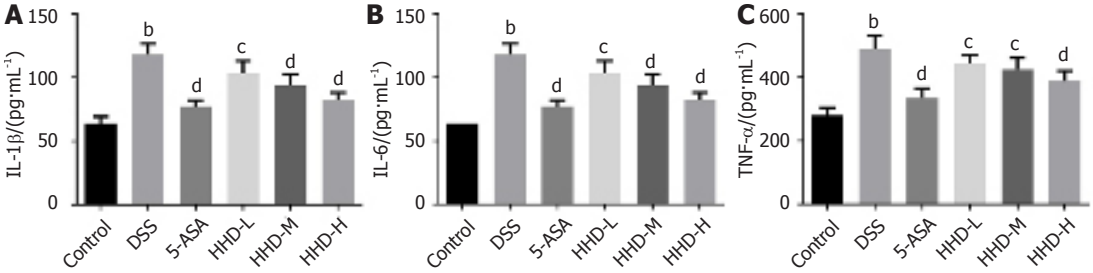
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.221 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　HHD对各组小鼠结肠长度和CMDI评分的影响. A: 各组小鼠的结肠长度; B: 各组小鼠的CMDI评分. 数据表示为mean ± SD, n = 6, [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* Control组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* DSS组. Control: 正常组; DSS: 模型组; 5−ASA:美沙拉嗪组; HHD−L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD−M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD−H: 黄连厚朴汤高剂量组. CMDI: 结肠黏膜损伤指数.



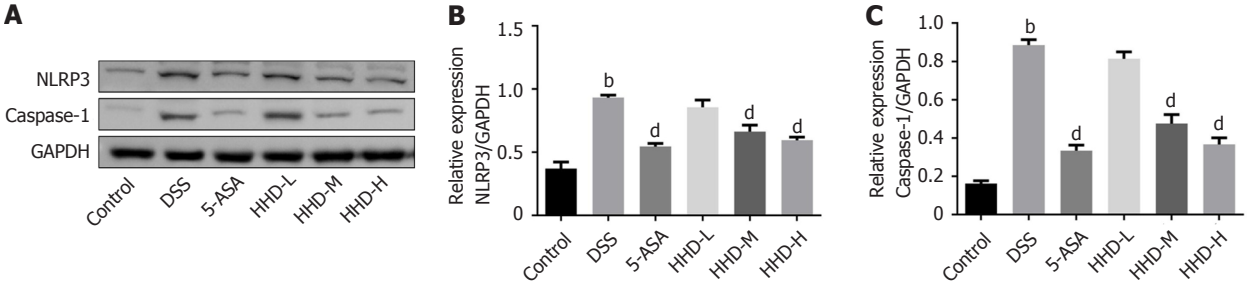
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.221 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 HHD对各组小鼠结肠组织病理变化的影响. A: 各组小鼠结肠组织的HE染色图(×200)(黄色箭头表示炎症浸润, 黄色U形虚线代表隐窝); B: 各组小鼠结肠组织病理学评分. 数据表示为mean ± SD, n = 3, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Control组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* DSS组. Control: 正常组; DSS: 模型组; 5-ASA:美沙拉嗪组; HHD-L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD-M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD-H: 黄连厚朴汤高剂量组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.221 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 HHD对各组小鼠血清中炎症细胞因子水平的影响. A: 各组小鼠血清中IL-1β的水平; B: 各组小鼠血清中IL-6的水平; C: 各组小鼠血清中TNF-α的水平. 数据表示为mean ± SD, n = 6, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Control组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* DSS组. Control: 正常组; DSS: 模型组; 5-ASA: 美沙拉嗪组; HHD-L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD-M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD-H: 黄连厚朴汤高剂量组. IL-1β: 白细胞介素1β; IL-6: 白细胞介素6; TNF-α: 肿瘤坏死因子α.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.221 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 HHD对各组小鼠结肠组织中NLRP3和Caspase-1蛋白表达的影响. A:各组小鼠结肠组织NLRP3和Caspase-1蛋白表达电泳; B: 各组小鼠结肠组织中NLRP3蛋白表达水平; C: 各组小鼠结肠组织中Caspase-1蛋白表达水平. 数据表示为mean ± SD, n = 6, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* Control组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* DSS组. Control: 正常组; DSS: 模型组; 5-ASA: 美沙拉嗪组; HHD-L: 黄连厚朴汤低剂量组; HHD-M: 黄连厚朴汤中剂量组; HHD-H: 黄连厚朴汤高剂量组. NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3; Caspase-1: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

(P<0.01); 与DSS组相比, HHD-M、HHD-H组及5-ASA组结肠组织NLRP3、Caspase-1蛋白表达水平显著降低(P<0.01), HHD-L组差异无统计学意义.

3 讨论

中医将溃疡性结肠炎归属于“久痢、泄泻、肠澼”等病范畴[16]. 众多医家认为本病在活动期的病因病机与湿

热关系密切. 机体感受湿热之邪, 湿热壅滞大肠, 气血郁积不通, 内溃而成疡, 表现为腹痛; 湿热蕴结, 气血凝滞腐败, 脂膜血络受伤而发为脓血便; 湿热下注而表现为腹泻、里急后重不适[17]. 故UC活动期以大肠湿热证最为常见[18], 治则以清利大肠湿热为主, 辅以理气、活血之法. 黄连厚朴汤中黄连味苦性寒, 具有清热燥湿止痢之效, 厚朴味苦性温, 具有行气燥湿除满之功, 两药相伍, 寒热并用, 在增强燥湿之效的同时而降低黄连苦寒之性, 是治疗大肠湿热型UC常用药对[8]. 本实验结果显示, 相较于模型组, 黄连厚朴汤治疗后, 各剂量组小鼠DAI评分更低, 结肠长度更长, CMDI 评分更低, HE染色见隐窝结构有所恢复, 炎性细胞浸润程度和损伤深度得到改善, 组织病理学评分更低, 说明黄连厚朴汤能改善DSS诱导的UC小鼠肠道损伤症状, 具有治疗UC的潜力.

NLRP3炎症小体是由多个蛋白组成的复合物, 是炎症反应中的重要组成, 与UC等多种炎症性疾病发生有关. 已有研究表明[19], NLRP3炎症小体在促炎细胞因子的分泌和激活中起重要作用. 炎症状态下, NLRP3炎症小体一旦被激活, 首先诱导半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶1前体活化, 使其转换为具有活性的形式Caspase-l, 具有活性的Caspase-l再裂解其他前体炎症分子产生具有活性的炎性细胞因子, 如IL-1β和IL-18[20], 这些炎性细胞因子被证实为对诱发炎性肠病发病及导致其活动性加重等方面具有重要的意义[21]. IL-1β能通过自分泌或旁分泌刺激其他促炎细胞因子产生, 激活补体, 促进内皮-白细胞黏附分子表达,趋化中性粒细胞等进入肠道病变部位, 加重UC肠道炎症[22]; IL-18是细胞免疫的启动子, 一方面通过增强T细胞介导的炎症, 直接促进炎症期间杯状细胞障碍, 破坏黏膜屏障, 另一方面IL-18通过上调TNF-α和IL-6等炎症因子发挥促炎作用[23]; TNF-α作用于肠上皮细胞, 诱导趋化因子以及协助炎性细胞的浸润, 放大局部炎症级联反应, 引发肠上皮细胞的损伤与坏死[24]; IL-6过量表达, 促进辅助性T细胞17的分化, 导致辅助性T细胞17与调节性T细比例失衡, 加剧IL-1β、TNF-α等促炎细胞因子产生[25]; 研究证实, UC患者较正常人血清促炎细胞因子IL-1β、IL-6及TNF-α水平显著上升[26,27]. 动物实验研究发现, 参苓白术散、黄芩汤、消痈止痢汤通过降低UC小鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α的水平[28-30]发挥治疗作用. 上述研究与本实验结果相符. 本实验模型组小鼠血清中促炎细胞因子IL-1β、IL-6及TNF-α水平显著高于正常组, 黄连厚朴汤干预后上述炎症因子水平明显下降. 提示, 黄连厚朴汤可降低促炎细胞因子IL-1β、IL-6及TNF-α的分泌水平, 从而减轻UC诱导的炎症反应. 越来越多的研究表明, 中药复方及单体成分能够通过调控NLRP3活化及其下游相关炎症因子分泌发挥治疗UC的作用, 如黄芩汤通过调节NLRP3/Caspase-1信号通路, 减少血清中IL-6、IL-1β、TNF-α的表达, 从而改善DSS小鼠的肠道损伤症状及肠黏膜的炎症浸润[29]; 健脾益肠散可有效抑制NLRP3炎症小体信号通路的激活, 进而调控促炎细胞因子IL-1β、IL-18的释放以缓解UC炎症反应[31]; 汉黄芩素治疗UC的作用机制与抑制NLRP3信号通路炎症反应, 抑制巨噬细胞分泌炎症因子, 减少炎症反应有关[19]. 本实验结果显示, DSS诱导的UC模型小鼠结肠组织NLRP3、Caspase-1蛋白表达较正常组明显上调, 说明UC模型小鼠存在NLRP3炎症小体信号通路的活化, 黄连厚朴汤干预后, 各剂量组小鼠结肠组织NLRP3、Caspase-1蛋白表达均有不同程度的下降, 其中中、高剂量组与模型组比较具有统计学差异, 提示抑制NLRP3炎症小体激活可能是黄连厚朴汤改善UC症状的重要作用机制之一.

4 结论

综上所述, 本研究提示HHD可能通过抑制NLRP3炎性小体活化, 降低结肠组织中NLRP3与Caspase-1的蛋白表达, 减少血清中促炎细胞因子IL-1β、IL-6及TNF-α的分泌水平, 从而改善DSS诱导的UC小鼠症状, 发挥治疗作用.

文章亮点

实验背景

黄连厚朴汤(Huanglian Houpo Decoction, HHD)为治疗伤寒所致大便自利不止的经典方剂. 现代药理研究证实HHD中的组成药物黄连、厚朴及其有效成分均能改善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型动物炎症损伤. 当前研究发现, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是治疗UC的潜在靶点, 但HHD治疗UC的作用机制是否与其调控NLRP3炎症小体信号通路相关, 还有待进一步研究.

实验动机

本实验从NLRP3炎症小体角度出发, 探讨HHD的作用机制, 以期为临床更好地应用该方提供科学依据.

实验目标

本实验通过观察HHD对葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导形成的UC模型小鼠中NLRP3炎症小体信号通路的影响, 探究HHD治疗UC的作用机制.

实验方法

本实验构建了DSS诱导的UC小鼠模型, 并给予不同剂量的HHD治疗, 收集血清和结肠组织, 通过组织学、生化

以及Western blot检测评估HHD对UC小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)、结肠长度、结肠黏膜损伤指数(colon mucosa damage index, CMDI)、结肠组织病理变化、血清中炎症因子水平以及结肠组织NLRP3信号通路相关蛋白表达水平的影响.

实验结果

HHD能降低UC模型小鼠的DAI和CMDI评分、恢复结肠长度、改善结肠组织病理变化、降低血清中促炎细胞因子白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor, TNF-α)的表达以及下调结肠组织中NLRP3与半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶1的蛋白表达.

实验结论

HHD可能通过抑制NLRP3炎性小体活化, 降低血清中促炎细胞因子IL-1β、IL-6及TNF-α的分泌水平, 从而改善DSS诱导的UC小鼠症状, 发挥治疗作用.

展望前景

本研究为HHD的临床应用提供了实验依据. 但本研究仅从整体实验观察了HHD对UC小鼠NLRP3炎症小体信号通路相关蛋白的影响, 今后应进一步开展细胞实验对其作用机制进行深入探讨.

5 参考文献

1 夏子健, 李亚桐, 刘晓露, 梅志刚, 赵旭, 方凯歌, 付烊. 槐绛方调控NLRP3/Caspase-1通路抗溃疡性结肠炎损伤的机制研究. 中草药 2021; 52: 7221-7228 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.016]

2 Rabbenou W, Ullman TA. Risk of Colon Cancer and Recommended Surveillance Strategies in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49: 791-807 [PMID: 33121696 DOI: 10.1016/j.gtc.2020.08.005]

3 Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, Ekbom A, Sørensen HT, Ludvigsson JF. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet* 2020; 395: 123-131 [PMID: 31929014 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0]

4 Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2019; 10: 276 [PMID: 30873162 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00276]

5 Ranson N, Veldhuis M, Mitchell B, Fanning S, Cook AL, Kunde D, Eri R. NLRP3-Dependent and -Independent Processing of Interleukin (IL)-1β in Active Ulcerative Colitis. *Int J Mol Sci* 2018; 20 [PMID: 30583612 DOI: 10.3390/ijms20010057]

6 刘玉晖, 容子玲, 朱洪杨, 李玉婷, 游宇. 基于NLRP3炎症小体探讨参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 中国中药杂志 2022; 47: 5863-5871 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220630.401]

7 Akkol EK, Karpuz B, Sobarzo-Sánchez E, Khan H. A phytopharmacological overview of medicinal plants used for prophylactic and treatment of colitis. *Food Chem Toxicol* 2020; 144: 111628 [PMID: 32738379 DOI: 10.1016/j.fct.2020.111628]

8 许琳, 王凤云, 李娟娟, 张佳琪, 张泽丹, 唐旭东. 基于数据挖掘的国医大师治疗溃疡性结肠炎用药规律研究. 中国中医药信息杂志 2021; 28: 14-19 [DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202002309]

9 王佳俊, 杨显娟, 王立映, 付尹, 王建. 黄连厚朴汤改善溃疡性结肠炎的网络药理学机制分析. 中国实验方剂学杂志 2022; 28: 217-224 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220711]

10 杨显娟, 付尹, 王佳俊, 王建, 肖琳萱, 徐卓, 王立映, 龚道银. 黄连-厚朴配伍抑制PI3K/Akt信号通路改善TNBS诱导的大鼠溃疡性结肠炎研究. 中草药 2021; 52: 4587-4597 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.017]

11 杨显娟, 付尹, 王建, 李红燕, 王立映, 王佳俊, 龚道银. 黄连-厚朴配伍对溃疡性结肠炎模型大鼠的保护作用及对凋亡因子的影响. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 83-91 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20202238]

12 黄钰淇, 姬永宽, 陈国森, 梁锦娉, 张钤奥, 刘果. 慢溃宁方对溃疡性结肠炎小鼠炎症因子表达及肠道菌群的影响. 中国实验方剂学杂志 2022; 28: 86-95 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220601]

13 Maruta K, Watanabe C, Hozumi H, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Okada Y, Shirakabe K, Higashiyama M, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Ishizuka T, Miura S, Hokari R. Nicotine treatment ameliorates DSS-induced colitis by suppressing MAdCAM-1 expression and leukocyte recruitment. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 1013-1022 [PMID: 29901817 DOI: 10.1002/JLB.3A0717-304R]

14 党全伟, 钟鑫, 郭晓燕. 清热除湿方对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用. 中医研究 2022; 35: 66-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2022.07.17]

15 Shi J, Du P, Xie Q, Wang N, Li H, Smith EE, Li C, Liu F, Huo G, Li B. Protective effects of tryptophan-catabolizing Lactobacillus plantarum KLDS 1.0386 against dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Food Funct* 2020; 11: 10736-10747 [PMID: 33231244 DOI: 10.1039/d0fo02622k]

16 何碧霞, 朱延涛. 中医药治疗溃疡性结肠炎研究进展. 新中医 2020; 52: 21 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.13.006]

17 周一多, 易浩然, 贾明艳, 张全辉, 晏燕. 清热燥湿类经典方剂治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 实用中西医结合临床 2022; 22: 126-128 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2022.04.038]

18 郑安锐, 顾园, 王品发, 滕小军, 胡晓岚, 胡起茂, 廖艳林, 朱尤庆, 薛莎, 齐云. 溃疡性结肠炎的中医证候与内镜分型及黏膜组织分期的相关性研究. 时珍国医国药 2022; 33: 2209-2210 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.09.46.]

19 陆璐, 刘宇婧, 李瑗, 徐汉辰, 季光. 基于NLRP3相关炎症反应和肠道黏膜屏障功能探究汉黄芩素治疗溃疡性结肠炎小鼠的作用机制. 中华中医药杂志 2022; 37; 5992-5999

20 张海明, 梁凤霞, 杨胜兰, 张君丽, 袁昌劲, 陈瑞. 基于NLRP3炎症小体探讨中医药防治溃疡性结肠炎的机制. 中国中西医结合消化杂志 2021; 29; 524-528 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2021.07.17]

21 Ma X, Di Q, Li X, Zhao X, Zhang R, Xiao Y, Li X, Wu H, Tang H, Quan J, Wu Z, Xiao W, Chen W. Munronoid I Ameliorates DSS-Induced Mouse Colitis by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Pyroptosis Via Modulation of NLRP3. *Front Immunol* 2022; 13: 853194 [PMID: 35865528 DOI: 10.3389/fimmu.2022.853194]

22 刘雨, 施丽婕, 杨洁, 耿洁, 柴士伟. 化瘀通阳方对溃疡性结肠炎大鼠血清IL-1β、IFN-γ表达的影响. 现代中西医结合杂志 2021; 30: 2063-2067, 2122 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.19.003]

23 刘慧泽, 吴本升, 王包晟, 段正兰, 冯泽宇, 施国平, 陶羽, 周青, 蒋峰, 陈玉根. 黄蒌敛疡汤通过抑制炎症小体NLRP3改善葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎. 中华中医药学刊 2022; 40: 146-151+279-283 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.02.034]

24 谢子葳, 李鑫, 谢碧岑, 王勇力. 白头翁汤调控细胞因子治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展. 中成药 2021; 43: 2145-2148 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.031]

25 唐与浓, 曹立霞, 甘露, 肖静. 绿原酸对溃疡性结肠炎的治疗作用及对IL-6/STAT3信号通路的影响. 解剖科学进展 2022; 28: 39-42 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2022.01.010]

26 范宜佳, 刘珏, 余炜杰. 溃疡性结肠炎患儿血清炎症细胞因子水平变化及临床价值分析. 中国妇幼保健 2022; 37: 2586-2589 [DOI:

10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.14.018]
27 曾微微, 麦联任, 张玲. 葛根芩连汤联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平影响. 中华中医药学刊 2021; 39: 212-215 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.09.053]
28 韩莹, 张岩, 杨德芳, 张春蕾, 王兴森, 赵晶, 季顺欣. 真人养脏汤治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及其对疾病活动指数评分和血清炎症因子的影响. 临床和实验医学杂志 2019; 18: 936-939 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.09.012]
29 孙娟, 蒋晓娟, 王亚东, 马克龙, 李姿慧, 王天城, 汪天明, 邵菁, 汪长中. 基于高通量转录组测序探讨参苓白术散缓解小鼠溃疡性结肠炎的作用机制. 中国中药杂志 2022; 47: 6155-6163 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220801.401]
30 严宝飞, 许晨新, 陈灵, 刘圣金, 王迎, 刘嘉. 基于TLR2/MyD88/NF-κB信号通路探讨黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠的治疗机制. 中药新药与临床药理 2022; 33: 727-735 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.06.002]
31 蔺晓源, 宁杭, 李开惕, 管洁, 王丽, 刘春宏, 刘杰民. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠NLRP3/ASC/Caspase-1信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志 2023; 1-10 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230204]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公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 2023年3月28日; 31(6): 230-237

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.230

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素

黄 敏, 翁雅萍

黄敏, 翁雅萍, 杭州市第九人民医院消化内科 浙江省杭州市 310020

黄敏, 研究生, 医师, 研究方向为消化内科疾病诊治.

作者贡献分布: 黄敏主要负责研究方案实施、临床资料收集以及论文撰写; 翁雅萍负责制订研究目标、设计方案、研究指导、以及统计学数据处理.

通讯作者: 黄敏, 研究生, 医师, 310020, 浙江省杭州市钱塘区义隆路98号, 杭州市第九人民医院消化内科. huangm54@126.com

收稿日期: 2022-12-28
修回日期: 2023-02-25
接受日期: 2023-03-20
在线出版日期: 2023-03-28

Predictors of endoscopic progression of ulcerative colitis after treatment

Min Huang, Ya-Ping Weng

Min Huang, Ya-Ping Weng, Department of Gastroenterology, Hangzhou Ninth People's Hospital, Hangzhou 310020, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Min Huang, Postgraduate, Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou Ninth People's Hospital, No. 98 Yilong Road, Qiantang District, Hangzhou 310020, Zhejiang Province, China. huangm54@126.com

Received: 2022-12-28
Revised: 2023-02-25
Accepted: 2023-03-20
Published online: 2023-03-28

Abstract

BACKGROUND

Some proteins in stool and peripheral blood indexes are related to the prognosis of mucosal healing in patients with ulcerative colitis (UC). However, at present, the relationship between clinical indicators before UC treatment and endoscopic progression after treatment is not completely clear. UC endoscopic index of severity (UCEIS) is an important tool to evaluate the therapeutic efficacy for UC, and it is comprised of three descriptors: Vascular morphology, bleeding, erosion and ulcer. In this study, we analyzed the factors affecting the endoscopic progression of UC after treatment so that clinicians could better predict the curative effect.

AIM

To identify the predictive factors for endoscopic progression of UC after treatment.

METHODS

A total of 156 UC patients admitted to the Ninth People's Hospital of Hangzhou were selected and divided into either a progression group or a non-progression group according to whether endoscopic progression occurred after treatment. The differences in various clinical indicators were compared between the two groups, and factors affecting endoscopic progression of UC after treatment were identified using a logistic regression model.

RESULTS

Serum albumin, C-reactive protein, and platelet volume at baseline differed significantly between the vascular morphology progression group and the non-progression group ($P < 0.05$). Lesion range, platelet volume, and platelet count at baseline were significantly different between the bleeding progression group and the non-progression group ($P < 0.05$). C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate at baseline differed significantly between the erosion and ulcer progression group and the non-progression group ($P < 0.05$). Serum albumin, CRP, and platelet volume were significantly related to the progression of vascular morphology, platelet volume and platelet count were related to the progression of bleeding, and CRP and erythrocyte sedimentation rate were related to the

progression of erosion and ulcer in UC after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum albumin, CRP, platelet volume, platelet count, and erythrocyte sedimentation rate before UC treatment are related to different aspects of endoscopic progression of UC after treatment, and they have appreciated value in predicting the endoscopic progression of UC after treatment.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Treatment; Progression; Clinical indicators

Citation: Huang M, Weng YP. Predictors of endoscopic progression of ulcerative colitis after treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(6): 230-237
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/230.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.230

摘要

背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者粪便中部分蛋白、外周血实验室指标与黏膜愈合等预后有关. 但目前关于UC治疗前各项临床指标与治疗后内镜下进展的关系并未完全明确. UC内镜严重程度指数(UC endoscopic index of severity, UCEIS)是评估UC疗效的重要工具, 包含了血管形态、出血、糜烂与溃疡3个项目. 本研究通过分析溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的因素, 以便临床医生更好的预测疗效.

目的

分析UC治疗后内镜下不同进展情况的预测因素.

方法

选择杭州市第九人民医院收治的UC患者156例, 按照治疗后内镜下血管形态、出血、糜烂与溃疡是否进展, 分为进展组与未进展组, 收集并比较两组各项临床指标的差异, 采用Logistic回归模型分析UC治疗后内镜下进展的影响因素.

结果

血管形态进展组与未进展组治疗前血清白蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及血小板体积比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). 出血进展组与未进展组治疗前病变范围、血小板体积以及血小板计数比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). 糜烂与溃疡进展组与未进展组治疗前CRP以及红细胞沉降率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). 血清白蛋白、CRP以及血小板体积与UC治疗后内镜下血管形态进展有关, 血小板体积、血小板计数与出血进展有关, CRP、红细胞沉降率与糜烂与溃疡进展有关, 差异均有统计学意义($P<0.05$).

结论

UC治疗前血清白蛋白、CRP、血小板体积、血小板计数以及红细胞沉降率与治疗后内镜下不同项目进展有关, 且对预测内镜下进展有一定价值.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 治疗; 进展; 临床指标

核心提要: 内镜下血管形态、出血、糜烂与溃疡是评估溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)进展的重要指标, 血清白蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及血小板体积为UC治疗后内镜下血管形态进展的影响因素, 血小板体积、血小板计数为出血进展的影响因素, CRP、红细胞沉降率为糜烂与溃疡进展的影响因素, 对临床早期预测预防干预有一定意义.

文献来源: 黄敏, 翁雅萍. 溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 230-237
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/230.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.230

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种结直肠慢性、炎症性、非特异性疾病, 通常伴有里急后重、黏液脓血便伴腹痛以及腹泻等临床表现, 但尚未完全明确病因, 而且病情易反复发作, 导致治疗较为棘手[1,2]. 氨基水杨酸制剂、激素、硫嘌呤类药物等是既往治疗UC的重要药物, 其治疗目标为管控急性发作、改善临床症状、维持缓解以及促进黏膜愈合等[3,4]. 既往研究认为[5,6], UC患者粪便中部分蛋白、外周血实验室指标与黏膜愈合等预后有关. 但目前关于UC治疗前各项临床指标与治疗后内镜下进展的关系并未完全明确. UC内镜严重程度指数(UC endoscopic index of severity, UCEIS)是评估UC疗效的重要工具, 包含了血管形态、出血、糜烂与溃疡3个项目[7]. 本研究通过分析溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的因素, 以便于临床医生更好的预测疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2019-01/2021-09杭州市第九人民医院收治的UC患者156例. 纳入标准: (1)符合UC相关诊断标准[8], 且处于活动期; (2)年龄≥18岁; (3)有治疗前、治疗后1年肠镜检查结果; (4)女性患者非妊娠及哺乳期; (5)能够严

格遵医用药. 排除标准: (1)合并恶性肿瘤、神经系统、内分泌系统等全身严重疾病; (2)合并自身免疫性疾病; (3)合并急性感染性疾病; (4)对UC治疗所用药物过敏; (5)合并其他肠道疾病(如缺血性肠炎等); (6)近4 wk内可能存在病毒感染、细菌感染等. 本研究已获得院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 以UC相关共识意见中提出的治疗方法为基础[8,9], 根据临床表现、病情活动性、实验室指标以及内镜检查等为患者制订个体化治疗策略, 主要内容如下: (1)氨基水杨酸制剂. 柳氮磺吡啶, 分次口服, (3-4) g/d; 美沙拉秦, 顿服或分次口服, (2-4) g/d; 美沙拉秦灌肠剂, 局部用药, (1-2)次/d, 每次(1-2) g; 美沙拉秦栓剂, 局部用药, (1-2)次/d, 每次(0.5-1.0) g; (2)糖皮质激素. 泼尼松, 口服或静脉给药, (0.75-1) mg/kg/d; (3)硫嘌呤类药物. 硫唑嘌呤, 口服, (1.5-2.5) mg/kg/d; (4)环孢素, 静脉给药, (2-4) mg/kg/d. (5)联合用药. 指的是使用上述药物数量≥两种.

1.2.2 临床资料收集: (1)基本资料: 包含性别、年龄、病程、临床类型(初发型、慢性复发型)、病变范围、疾病严重程度、疾病活动性以及治疗方法等. 其中, 疾病严重程度采用改良Truelove和Witts分型判断, 分为轻度、中度以及重度; 疾病活动性采用改良梅奥评分判断, 包含便血、排便次数等4个项目, 总分0-12分, 得分与疾病活动度呈正比[8]; (2)实验室指标: 包含治疗前血清白蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血红蛋白、红细胞沉降率、白细胞计数、血小板体积、血小板计数等.

1.2.3 分组方法: 分别于治疗前、治疗后12 mo行结肠镜检查, 根据UCEIS评分中血管形态(0-2分)、出血(0-3分)、糜烂与溃疡(0-3分)3个项目进行分组, 若某位患者治疗后其中任何1个项目得分高于治疗前, 则判定为该项目进展, 并以此为依据分为进展组与未进展组(如血管形态进展组、血管形态未进展组等).

统计学处理 选择SPSS 26.0软件处理数据, 计数资料采用(mean±SD)或M(Q1, Q3)表示, 组间比较行t检验或非参数检验; 计数资料采用例(%)表示, 组间比较行χ^2检验; 采用Logistic回归模型分析UC治疗后内镜下进展的关系, 并进一步采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC)分析临床指标预测治疗后进展价值. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般资料及内镜下进展情况 入选的156例UC患者中, 男94例, 62女例; 年龄(19-68)岁, 平均(39.68±14.05)岁; 临床类型: 初发型25例, 慢性复发型131例; 病变范围: 直肠33例, 左半结肠41例, 广泛结肠82例; 疾病严重程度: 轻度63例, 中度77例, 重度16例. 治疗12 mo后, UCEIS血管形态进展为21例, 占比13.46%(21/156); UCEIS出血进展为28例, 占比17.95%(28/156); UCEIS糜烂与溃疡进展为37例, 占比23.72%(37/156).

2.2 血管形态进展组与未进展组临床资料比较 形态进展组与未进展组治疗前血清白蛋白、CRP以及血小板体积比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表1.

2.3 出血进展组与未进展组临床资料比较 出血进展组与未进展组治疗前病变范围、血小板体积以及血小板计数比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表2.

2.4 糜烂与溃疡进展组与未进展组临床资料比较 糜烂与溃疡进展组与未进展组治疗前的CRP以及红细胞沉降率比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表3.

2.5 治疗前临床指标与UC治疗后内镜下各项目进展的关系 将上述有统计学意义的变量纳入Logistic回归模型分析, 结果提示: 血清白蛋白、CRP以及血小板体积与UC治疗后内镜下血管形态进展有关, 血小板体积、血小板计数与出血进展有关, CRP、红细胞沉降率与糜烂与溃疡进展有关, 差异均有统计学意义(P<0.05). 见表4.

2.6 相关因素预测内镜下进展的价值 ROC分析结果提示, 相关因素对预测内镜下不同项目进展均有一定价值. 见表5.

3 讨论

血清白蛋白由肝脏合成, 机体在炎症状态下血清白蛋白水平可出现下调, 且与血管通透性存在一定联系. 既往认为, 处于活动期的UC因肠道炎症较强, 增加了血管内皮损伤及肠黏膜通透性, 再加上肝脏合成蛋白被抑制, 可导致血清白蛋白水平降低甚至出现低蛋白血症[10]. 除了反映UC活动性外, 有研究证实血清白蛋白亦可用于预测UC治疗结局, 但并未对结局细化后进一步分析[11]. 本研究结果发现, 血清白蛋白与UC治疗后内镜下血管形态进展有关, 血清白蛋白水平越高则血管形态更易进展, 而且其对预测治疗后血管形态进展具有一定预测价值, 分析原因可能为: UC治疗前血清白蛋白较高者, 肠道炎症及血管内皮损伤通常较轻, 因此无法发挥出良好的抗炎治疗效果, 进而导致血管形态进展.

CRP是一种反映感染或损伤的急性蛋白, 由肝细胞所合成, 其浓度可随着急性炎症的出现而急剧增高, 通常与UC严重程度相关[12]. 杨军[13]研究认为, 治疗前CRP水平可用于预测UC药物治疗效果, CRP高表达患者美沙拉秦与益生菌联用的疗效差, 说明CRP水平高者疾病负担更重, 实现临床缓解更困难. 国外另一项研究也认

表 1　血管形态进展组与未进展组临床资料比较[例(%)/(mean ± SD)/M(Q1, Q3)]

项目	进展组(n = 21)	未进展组(n = 135)	χ^2/t/Z	P
性别			0.416	0.519
男	14(66.67)	80(59.26)		
女	7(33.33)	55(40.74)		
年龄(岁)	37.93 ± 10.50	39.95 ± 13.22	−0.668	0.505
病程(年)	1.30(0.94, 4.05)	1.42(0.12, 3.79)	0.984	0.183
临床类型			0.165	0.685
初发型	4(19.05)	21(15.56)		
慢性复发型	17(80.95)	114(84.44)		
病变范围			1.000	0.606
直肠	3(14.29)	30(22.22)		
左半结肠	5(23.81)	36(26.67)		
广泛结肠	13(61.90)	69(51.11)		
疾病严重程度			−0.420	0.674
轻度	8(38.10)	55(40.74)		
中度	10(47.62)	67(49.63)		
重度	3(14.28)	13(9.63)		
治疗前UCEIS评分(分)	4.02 ± 1.73	4.30 ± 1.95	−0.621	0.536
治疗前改良梅奥评分(分)	7.03 ± 2.40	6.82 ± 1.97	0.441	0.660
治疗方法			3.869	0.568
氨基水杨酸制剂	8(38.10)	69(51.11)		
糖皮质激素	10(47.62)	40(29.63)		
硫唑嘌呤	1(4.76)	13(9.63)		
环孢素	0(0)	3(2.22)		
糖皮质激素联合硫唑嘌呤	1(4.76)	7(5.19)		
氨基水杨酸制剂联合硫唑嘌呤	1(4.76)	3(2.22)		
血清白蛋白(g/L)	42.38 ± 6.19	35.54 ± 7.05	4.199	<0.001
CRP(mg/L)	3.01(0.78, 10.84)	8.56(2.03, 28.95)	−3.182	0.021
血红蛋白(g/L)	141.94 ± 25.66	143.16 ± 19.41	−0.209	0.836
红细胞沉降率(mm/h)	16.31(5.63, 39.28)	17.14(4.18, 36.46)	−0.842	0.182
白细胞计数($\times 10^9$/L)	6.62 ± 2.19	6.30 ± 1.75	0.752	0.453
血小板体积(fL)	9.64 ± 2.09	8.15 ± 2.61	2.492	0.014
血小板计数($\times 10^9$/L)	298.14 ± 102.90	301.45 ± 113.94	−0.125	0.900

UCEIS: 溃疡性结肠炎内镜严重程度指数; CRP: C-反应蛋白.

为CRP可用于预测UC治疗后内窥镜粘膜愈合和复发[14]. 本研究则换一个角度从治疗后进展为切入点进行分析, 结果发现CRP与UC治疗后内镜下血管形态以及糜烂与溃疡进展有关, 提示CRP低者更易进展, 而且其对预测治疗后血管形态以及糜烂与溃疡进展具有一定预测价值. 分析原因可能为: 肠黏膜急慢性炎症、纤维化等为UC主要病理表现, 治疗前CRP增高说明存在较强急性炎症, 因此使用柳氮磺吡啶、美沙拉秦、泼尼松等药物过程中更易控制, 促使血管纹路恢复, 改善糜烂与溃疡, 而治疗前CRP水平低者则相反.

血小板是血常规中最常见的指标之一, 除了反映机体凝血、止血等主要功能外, 其作用还涉炎症、免疫等领域. 既往研究发现血小板计数与导致UC治疗后复发的危险因素, 血小板计数可用作UC复发的预测因子, 但该研究并未将治疗后内镜下不同表现展开分析[15]. 本研究结果发现, UC治疗前血小板计数与治疗后出血进展有关, 治疗前血小板计数高者更易发生内镜下出血进展. 内镜下出血通常与肠黏膜血管内皮损伤有关, 血管内皮损伤可使骨髓巨核细胞增殖而激活血小板, 反之亦可认为UC治疗前血小板计数高者肠黏膜血管内皮损伤范围更大、更严重, 更易出血进展. 而血小板体积方面, 既往研究发现其与UC疾病活动度存在关联[16]. 但其与UC疗效的相关性则鲜有报道. 本研究结果发现, 治疗前血小板体积与UC治疗后内镜下血管形态进展以及出血进展有关, 血小板体积愈大则更易进展, 而且其对治疗后血管形态进展以及出血进展具有一定预测价值. 分析

表 2　出血进展组与未进展组临床资料比较[例(%)/(mean ± SD)/M(Q1, Q3)]

项目	进展组(n = 28)	未进展组(n = 128)	χ^2/H/Z	P
性别			0.003	0.956
男	17(60.71)	77(60.16)		
女	11(39.29)	51(39.84)		
年龄(岁)	40.15 ± 17.02	39.58 ± 10.58	0.170	0.866
病程(年)	1.24(0.58, 4.63)	1.30(0.64, 4.15)	0.217	0.702
临床类型			0.077	0.782
初发型	4(14.29)	21(16.41)		
慢性复发型	24(85.71)	107(83.59)		
病变范围			30.542	<0.001
直肠	2(7.14)	31(24.22)		
左半结肠	19(67.86)	22(17.19)		
广泛结肠	7(25.00)	75(58.59)		
疾病严重程度			−0.261	0.794
轻度	10(35.71)	53(41.41)		
中度	16(57.14)	61(47.66)		
重度	2(7.14)	14(10.94)		
治疗前UCEIS评分(分)	4.10 ± 1.50	4.30 ± 1.34	−0.700	0.485
治疗前改良梅奥评分(分)	7.14 ± 2.09	6.78 ± 2.47	0.717	0.475
治疗方法			5.602	0.347
氨基水杨酸制剂	18(64.29)	59(46.09)		
糖皮质激素	5(17.86)	45(35.16)		
硫唑嘌呤	3(10.71)	11(8.59)		
环孢素	0(0)	3(2.34)		
糖皮质激素联合硫唑嘌呤	2(7.14)	6(4.69)		
氨基水杨酸制剂联合硫唑嘌呤	0(0)	4(3.13)		
血清白蛋白(g/L)	38.74 ± 8.12	35.90 ± 6.70	1.953	0.053
CRP(mg/L)	7.53(1.05, 23.12)	7.89(0.92, 24.63)	−0.302	0.720
血红蛋白(g/L)	140.57 ± 29.32	143.53 ± 20.17	−0.446	0.659
红细胞沉降率(mm/h)	17.02(6.01, 40.12)	17.23(4.85, 34.97)	−0.605	0.315
白细胞计数($\times 10^9$/L)	6.17 ± 2.60	6.38 ± 1.90	−0.404	0.688
血小板体积(fL)	9.38 ± 3.16	8.13 ± 2.70	2.150	0.033
血小板计数($\times 10^9$/L)	381.69 ± 172.05	283.35 ± 129.30	2.853	0.007

UCEIS: 溃疡性结肠炎内镜严重程度指数; CRP: C-反应蛋白.

原因可能为UC内镜下血管纹路、出血均与机体炎症强度以及血管损伤有关, 治疗前血小板体积大说明存在严重炎症反应及血管损伤, 导致治疗后进展风险更大.

红细胞沉降率为在一定条件下红细胞的迁移速度, 红细胞沉降率越高说明机体炎症反应越严重, 既往认为其与UC内镜下严重程度密切相关[12]. 红细胞沉降率除了可用于评估UC病情严重程度外, 李鸣涛等[17]研究发现, 入院时红细胞沉降率>40 mm/h可预测糖皮质激素治疗重度UC的疗效. 曾毅等[18]也认为治疗前红细胞沉降率可预测UC治疗1年后肠黏膜愈合情况. 本研究结果则发现, UC治疗前红细胞沉降率与糜烂与溃疡进展有关, 而且红细胞沉降率越低越易进展. 分析原因可能为红细胞沉降率高者炎症反应越严重, 对药物的治疗反应更好, 内镜下糜烂与溃疡改善越佳, 且更不易进展; 如果UC患者红细胞沉降率较低, 同时伴有糜烂与溃疡, 有时还存在感染、纤维化以及缺血等, 导致治疗后糜烂与溃疡更易进展.

4 结论

综上所述, 治疗前血清白蛋白、CRP、血小板体积、血小板计数以及红细胞沉降率与UC治疗后内镜下不同项目进展相关, 且对预测内镜下进展有一定价值.

表 3　糜烂与溃疡进展组与未进展组临床资料比较[例(%)/(mean ± SD)/M(Q1, Q3)]

项目	进展组(n = 37)	未进展组(n = 119)	χ^2/t/Z	P
性别			0.248	0.618
男	21(56.76)	73(61.34)		
女	16(43.24)	46(38.66)		
年龄(岁)	37.92 ± 15.02	40.23 ± 9.58	−0.881	0.383
病程(年)	1.19(0.47, 4.83)	1.30(0.34, 4.11)	0.720	0.302
临床类型			0.302	0.583
初发型	7(18.92)	18(15.13)		
慢性复发型	30(81.08)	101(84.87)		
病变范围			1.730	0.421
直肠	9(24.32)	24(20.17)		
左半结肠	12(32.43)	29(24.37)		
广泛结肠	16(43.24)	66(55.46)		
疾病严重程度			−1.534	0.125
轻度	11(29.73)	52(43.70)		
中度	21(56.76)	56(47.06)		
重度	5(13.51)	11(9.24)		
治疗前UCEIS评分(分)	4.38 ± 1.35	4.23 ± 1.00	0.625	0.535
治疗前改良梅奥评分(分)	7.07 ± 2.19	6.78 ± 2.70	0.595	0.553
治疗方法			8.185	0.146
氨基水杨酸制剂	17(45.95)	60(50.42)		
糖皮质激素	11(29.73)	39(32.77)		
硫唑嘌呤	7(18.92)	7(5.88)		
环孢素	1(2.70)	2(1.68)		
糖皮质激素联合硫唑嘌呤	0(0)	8(6.72)		
氨基水杨酸制剂联合硫唑嘌呤	1(2.70)	3(2.52)		
血清白蛋白(g/L)	34.73 ± 10.22	36.99 ± 9.73	−1.219	0.225
CRP(mg/L)	2.35(0.57, 13.63)	11.74(6.27, 29.30)	7.059	<0.001
血红蛋白(g/L)	143.03 ± 30.47	142.99 ± 19.71	0.006	0.995
红细胞沉降率(mm/h)	12.07(4.67, 31.02)	19.84(7.33, 40.19)	5.204	0.002
白细胞计数($\times 10^9$/L)	6.20 ± 1.83	6.39 ± 2.05	−0.505	0.615
血小板体积(fL)	8.98 ± 1.79	8.56 ± 2.40	1.143	0.256
血小板计数($\times 10^9$/L)	289.99 ± 150.82	304.42 ± 117.48	−0.534	0.596

UCEIS: 溃疡性结肠炎内镜严重程度指数; CRP: C-反应蛋白.

表 4　治疗前临床指标与UC治疗后内镜下各项目进展的关系

进展项目	变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
血管形态进展	血清白蛋白	0.110	0.041	6.311	0.012	1.116(1.030-1.209)
	C反应蛋白	−0.105	0.038	7.033	0.008	0.900(0.836-0.970)
	血小板体积	0.086	0.028	4.305	0.038	1.089(1.032-1.151)
出血进展	病变范围	0.780	0.590	2.628	0.105	2.181(0.686-6.893)
	血小板体积	0.107	0.018	5.412	0.020	1.113(1.074-1.153)
	血小板计数	0.114	0.049	10.828	0.001	1.121(1.019-1.233)
糜烂与溃疡进展	CRP	−0.121	0.054	6.465	0.011	0.887(0.797-0.984)
	红细胞沉降率	−0.092	0.016	14.957	<0.001	0.912(0.884-0.941)

CRP: C-反应蛋白.

表 5　相关因素预测内镜下进展的价值

进展项目	因素	曲线下面积	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
血管形态进展	血清白蛋白	0.70	40 g/L	68.85	88.23
	CRP	0.71	4.16 mg/L	72.13	65.86
	血小板体积	0.69	9.20 fL	71.90	73.81
出血进展	血小板体积	0.73	8.90 fL	73.08	69.40
	血小板计数	0.76	335×10^9/L	63.60	85.24
糜烂与溃疡进展	CRP	0.72	3.45 mg/L	75.06	73.28
	红细胞沉降率	0.68	14 mm/h	73.15	80.20

CRP: C-反应蛋白.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种结直肠慢性、炎症性、非特异性疾病, 通常伴有里急后重、黏液脓血便伴腹痛以及腹泻等临床表现, 但尚未完全明确病因, 而且病情易反复发作, 导致治疗较为棘手.

实验动机

氨基水杨酸制剂、激素、硫嘌呤类药物等是既往治疗UC的重要药物, 其治疗目标为管控急性发作、改善临床症状、维持缓解以及促进黏膜愈合等, 早期识别UC治疗后内镜下血管形态、出血、糜烂与溃疡进展, 可帮助临床医生采取紧要措施, 最大程度改善患者预后.

实验目标

通过研究溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素, 了解该病进展的早期特点或指征, 采取紧要措施为患者生命安全保驾护航.

实验方法

根据UC内镜严重程度指数(UC endoscopic index of severity, UCEIS)评分中血管形态(0-2分)、出血(0-3分)、糜烂与溃疡(0-3分)3个项目进行分组, 收集治疗前临床中各种可能的影响因素, 采用统计学模型分析上述因素与UC治疗后内镜下各项目进展的关系.

实验结果

血清白蛋白、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及血小板体积与UC治疗后内镜下血管形态进展有关, 血小板体积、血小板计数与出血进展有关, CRP、红细胞沉降率与糜烂与溃疡进展有关.

实验结论

通过关注UC治疗前血清白蛋白、CRP、血小板体积、血小板计数以及红细胞沉降率, 有助于临床中预判UC治疗后内镜下不同指标进展, 为治疗方案的选择提供更多参考依据.

展望前景

在条件允许的情况下, 尽可能降低纳入标准, 纳入更多可能导致内镜下进展的影响因素, 并开展多中心研究将更多UC患者纳入研究, 提高本实验结论的可靠性, 使适用患者范围更广.

5　参考文献

1 何碧瑜, 王佩茹, 杨维忠, 史方义. 溃疡性结肠炎患者炎性因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析. 华南预防医学 2022; 48: 178-181 [DOI: 10.12183/j.scjpm.2022.0178]
2 苏晓路, 董弛, 张静, 毛杰, 郭继武, 王祥. 溃疡性结肠炎临床病理特点及鉴别诊断. 生物医学转化 2022; 3: 66-74 [DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20220209]
3 叶雪珂, 单国顺, 付郁, 尹爱凝, 姚娓. 溃疡性结肠炎发病机制及中西医治疗的研究进展. 中华中医药学刊 2022; 40: 158-162+281 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.09.035]
4 陈鸣, 张靖, 朱金水. 溃疡性结肠炎靶向治疗的研究进展. 国际消化病杂志 2022; 42: 155-158 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2022.03.004]
5 杨思贤, 慕奕彤, 牛福玉. 粪便S100A12,钙卫蛋白和乳铁蛋白对溃疡性结肠炎患者疾病活动度和黏膜愈合评估价值分析. 现代检验医学杂志 2022; 37: 172-176 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.036]
6 罗莉芸, 陈梅, 骆恒芳, 冯凌思. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群、外周血中IL-32、miR-223、miR-505水平与预后相关性. 热带医学杂志 2020; 20: 692-695+710 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2020.05.027]
7 陈霞飞, 孙琦, 张晓琦, 徐成虎, 邹晓平. 溃疡性结肠炎内镜评分与临床活动度及组织学评分的相关性研究. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 447-453 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200813-00312]
8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年•北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.nk2018090106]
9 万健, 吴开春. 溃疡性结肠炎的治疗: 基于欧洲共识和中国共识. 胃肠病学 2019; 24: 173-175 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.03.010]
10 古丽不斯旦•吾守尔, 商建, 李瑾. C反应蛋白、白蛋白及其比值与溃疡性结肠炎疾病活动度的相关性分析. 医学新知 2021; 31: 336-341 [DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202010029]
11 Grant RK, Jones GR, Plevris N, Lynch RW, Jenkinson PW, Lees

CW, Manship TA, Jagger FAM, Brindle WM, Shivakumar M, Satsangi J, Arnott IDR. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 451-457 [PMID: 32572468 DOI: 10.1093/IBD/izaa088]
12 祝君, 赵黎明, 徐建光. 溃疡性结肠炎患者降钙素原、红细胞沉降率、C-反应蛋白水平分析. 中国卫生检验杂志 2022; 32: 350-353 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.14.032]
13 杨军. 血清HIF-1α、CRP水平与溃疡性结肠炎患者美沙拉秦联合益生菌治疗效果的相关性. 医药论坛杂志 2021; 42: 54-57 [DOI: 10.11655/yyltzz.2021.07.042]
14 Kato J, Yoshida T, Hiraoka S. Prediction of treatment outcome and relapse in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 667-677 [PMID: 30873890 DOI: 10.1080/1744666X.2019.1593140]
15 Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Takashima S, Inokuchi T, Takahara M, Sugihara Y, Harada K, Okada H. An Elevated Platelet Count Increases the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis Patients with Mucosal Healing. *Gut Liver* 2018; 12: 420-425 [PMID: 29945423 DOI: 10.5009/gnl17236]
16 周翔, 陈志涛, 吴杰. 溃疡性结肠炎患者血小板计数及其部分形态学参数的临床意义. 临床内科杂志 2021; 38: 256-258 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.013]
17 李鸣涛, 李浩, 朱林林, 王巧民. 重度溃疡性结肠炎激素治疗反应及其预测因素分析. 胃肠病学 2019; 24: 395-399 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.07.003]
18 曾毅, 陈思, 吴正祥, 许朝, 徐雪梅. 初诊溃疡性结肠炎治疗后第1年内肠黏膜愈合危险因素分析. 山东医药 2019; 59: 75-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.15.021]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (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 2023年3月28日; 31(6): 238-243

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.238

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点分析

陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利

陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450000

陈柯豫, 硕士研究生, 从事消化内科相关工作.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81802859.

作者贡献分布: 资料收集由陈柯豫与黄艳齐负责; 文章撰写由陈柯豫完成; 张玲利负责文章指导及修改.

通讯作者: 张玲利, 副主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. zhangllzzu@163.com

收稿日期: 2023-02-01
修回日期: 2023-02-28
接受日期: 2023-03-20
在线出版日期: 2023-03-28

摘要

背景

近年来, 随着内镜技术的发展, 内镜下黏膜剥离术(ESD)因其并发症风险低、恢复快等优点, 已广泛应用于早期食管癌(EEC)及鳞状上皮内瘤变(SIN)的治疗. 本研究重点评估老年患者EEC及SIN的临床特点及ESD治疗的安全性.

目的

分析不同年龄EEC及SIN患者的临床特点.

方法

纳入2019年1月-2022年10月郑州大学第一附属医院收治的349例EEC或SIN(包括高级别及低级别上皮内瘤变)患者, 均行ESD治疗. 根据手术时年龄将患者分为老年组(≥65岁)及青中年组(<65岁), 比较两组患者一般临床资料(性别、吸烟状况、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、其他肿瘤病史、腹部手术史、消化道肿瘤家族史等)及病理资料(病变部位、病理类型、浸润深度、内镜分型、病变长度及直径、是否多发病变、合并慢性食管炎、胃息肉或萎缩性胃炎等)的差异, 并比较两组患者术后相关指标(术后住院时间、术后出血、食管狭窄、切缘情况)的差异.

Clinical characteristics of early esophageal cancer and squamous intraepithelial neoplasia in patients of different ages

Ke-Yu Chen, Yan-Qi Huang, Ling-Li Zhang

Ke-Yu Chen, Yan-Qi Huang, Ling-Li Zhang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81802859.

Corresponding author: Ling-Li Zhang, Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1 East Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. zhangllzzu@163.com

Received: 2023-02-01
Revised: 2023-02-28
Accepted: 2023-03-20
Published online: 2023-03-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, with the development of endoscopic technology, endoscopic submucosal dissection (ESD) has been widely used in the treatment of early esophageal cancer (EEC) and squamous intraepithelial neoplasia (SIN) because of its low risk of complications and faster recovery. This study focused on evaluating the clinical features of EEC and SIN in elderly patients and the safety of ESD treatment.

AIM

To analyze the clinical characteristics of EEC and SIN in patients of different ages.

METHODS

A total of 349 patients with EEC or SIN (including high- and low-grade intraepithelial neoplasia) treated by endoscopic submucosal dissection (ESD) at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2019 to October 2022 were included. According to the age at the time of surgery, the patients were divided into either an elderly group (≥ 65 years old) or a young and middle-aged group (< 65 years old), and the general clinical data (gender, smoking status, alcohol consumption, hypertension, diabetes, coronary heart disease, history of other tumors, abdominal surgery history, family history of digestive tract tumor, *etc.*) and pathological data (lesion location, pathological type, depth of invasion, endoscopic classification, lesion length and diameter, presence of multiple lesions or not, combination with chronic esophagitis, gastric polyps, or atrophic gastritis or not, *etc.*) were compared between the two groups, and the postoperative related indicators (postoperative hospital stay, postoperative bleeding, esophageal stricture, and resection margin) of the two groups were compared.

RESULTS

The number of patients with hypertension was significantly higher in the elderly group (P = 0.034), while the proportion of patients with smoking history was significantly higher in the middle-aged and young group (P = 0.017). In terms of lesion location, the lesions in the young and middle-aged group were mostly located in the lower thoracic segment, while the lesions in the elderly group were mostly located in the middle thoracic segment (P = 0.005); the lesions in the elderly group were more serious than those in the young and middle-aged group (P = 0.005); and the elderly group had a higher proportion of patients with combined gastric polyps (P = 0.026). In terms of complications and length of hospital stay after ESD, there was no significant difference between the two groups.

CONCLUSION

Elderly patients with ESC or SIN have more comorbidities and relatively serious lesions. According to the location of the lesion, more detailed endoscopic observation and close follow-up should be carried out to improve the prognosis of such elderly patients.

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

Key Words: Early esophageal cancer; Squamous intraepithelial neoplasia; Endoscopic submucosal dissection; Age

Citation: Chen KY, Huang YQ, Zhang LL. Clinical characteristics of early esophageal cancer and squamous intraepithelial neoplasia in patients of different ages. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(6): 238-243
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/238.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.238

摘要

背景

近年来随着内镜技术的发展, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)因其较低的并发症风险、较快的恢复速度等优点广泛应用于早期食管癌(early esophageal cancer, EEC)及鳞状上皮内瘤变(squamous intraepithelial neoplasia, SIN)的治疗. 本研究重点评估了老年患者EEC及SIN的临床特点及行ESD治疗的安全性.

目的

分析不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点.

方法

收集自2019-01/2022-10在郑州大学第一附属医院行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的349例早期食管癌及鳞状上皮内瘤变(包括高级别上皮内瘤变及低级别上皮内瘤变)病例, 按照手术时年龄分为老年组(≥65岁)与中青年组(＜65岁), 采用t检验或Mann-Whitney U检验, 以及卡方检验或$Fisher$精确概率法, 比较2组之间的一般临床资料(性别、吸烟情况、饮酒情况、高血压、糖尿病、冠心病、其他肿瘤史、腹部手术史及家族消化道肿瘤疾病史等)和病理资料(病变位置、病理类型、浸润深度、内镜分型、病变长径、是否同时存在多个病灶、是否合并慢性食管炎、胃息肉、萎缩性胃炎等), 同时比较两组病例的术后相关指标(术后住院时间、术后出血、是否合并食管狭窄及切缘).

结果

老年组患者中患有高血压的人数较多(P = 0.034), 中青年组患者中吸烟比例更高(P = 0.017), 差异有统计学意义. 从病变位置上来说, 中青年组病变多位于胸下段, 而老年组病变多位于胸中段(P = 0.005), 且老年组发现时病变较中青年组更严重(P = 0.005), 也更高比例的合并有胃息肉(P = 0.026). 而ESD术后并发症及住院时间等方面, 老年组与中青年组无明显差异.

结论

老年早期食管癌及鳞状上皮内瘤变患者合并疾病更多、病变相对严重, 好发于胸中段, 可结合病变位置等方面的不同予以进行更为细致的内镜下观察和密切的随访, 改善患者的预后.

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

关键词: 早期食管癌; 鳞状上皮内瘤变; 内镜下黏膜剥离术; 年龄

核心提要: 近年来, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)因其严重并发症少、创伤小、恢复快等优点广泛应用于早期食管癌(early esophageal cancer, EEC)及鳞状上皮内瘤变(squamous intraepithelial neoplasia, SIN)的治疗, 本研究分析了老年EEC及SIN的病变特点, 并评估了其行ESD治疗的安全性.

文献来源: 陈柯豫, 黄艳齐, 张玲利. 不同年龄早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 238-243
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/238.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.238

0 引言

我国是全球食管癌高发国家, 2018年流行病学显示, 我国食管癌发病率(19.3/100000)和死亡率(12.7/100000)在恶性肿瘤中分别居第5位和第4位, 我国新发病例和死亡病例分别占全球总数的53.7%和55.7%[1]. 有研究显示, 在食管癌高风险患者中, 食管高级别上皮内瘤变的漏诊率高达45%[2], 且有74%的食管高级别上皮内瘤变患者随访

期间进展为食管癌[3], 故识别早期食管癌和食管鳞状上皮内瘤变对于改善患者预后具有重要意义. 目前, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)因具有较低的严重并发症风险、创伤小、恢复快等优点, 已被公认为浅表食道肿瘤的标准治疗技术, 它为患者提供了替代外科手术的微创方案[4-6], 尤其是对于身体机能衰退、合并多种疾病的老年患者来说. 但目前关于老年患者早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的临床特点及行ESD治疗的安全性相关研究较少, 故本研究通过对比行ESD治疗的老年及中青年早期食管癌及食管鳞状上皮内瘤变患者的临床特点及手术的安全性相关指标, 以期提高病变的检出率, 改善患者预后.

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审批通过, 将2019-01/2022-10在郑州大学第一附属医院行ESD治疗的349例早期食管癌及鳞状上皮内瘤变(包括高级别上皮内瘤变及低级别上皮内瘤变)病例纳入回顾性分析, 按照手术时年龄分为老年组(≥65岁)与中青年组(＜65岁), 其中老年组196例, 中青年组153例. 此次研究主要对比2组之间的一般临床资料(性别、吸烟情况、饮酒情况、高血压、糖尿病、冠心病、其他肿瘤史、腹部手术史及家族消化道肿瘤疾病史等)和病理资料(病变位置、病理类型、浸润深度、内镜分型、病变长径、是否同时存在多个病灶、是否合并慢性食管炎、肠上皮化生、胃息肉、萎缩性胃炎、糜烂性胃炎、贲门/胃癌等), 同时比较两组病例的术后相关指标(术后住院时间、术后出血、术后狭窄及切缘情况). 若存在多发病灶, 选择主病灶数据纳入分析. 纳入标准: (1)病理证实的早期食管癌及高/低级别鳞状上皮内瘤变; (2)于我院行ESD术; (3)多发食管癌符合Warren和Gates标准[7], 并基于此标准将其定义为同1次内镜检查下发现的多个病灶.

1.2 方法 相关定义 早期食管癌是指出现病理改变的部位局限于黏膜和黏膜下层, 而与淋巴结是否转移无关[8]. 鳞状上皮的上皮内瘤变是指以食管黏膜鳞状上皮内不同层次的异形鳞状细胞为特征的癌前病变, 根据病变层次分为低级别上皮内瘤变(局限于鳞状上皮下1/2), 高级别上皮内瘤变(累及鳞状上皮超过下1/2)[5]. 多发病变主要病灶与次要病灶[9]: (1)若浸润深度不同, 则浸润较深的为主要病灶; (2)若浸润深度相同, 则病灶面积大的为主要病灶. 食管分段[5]: 颈段食管: 内镜下测量距上切牙(15-20) cm; 胸上段食管: 内镜下测量距上切牙(20-25) cm; 胸中段食管: 内镜下测量距上切牙(25-30) cm; 胸下段食管: 内镜下测量距上切牙(30-40) cm. 浸润深度分为黏膜层和黏膜下层. 食管狭窄定义为: 标准内镜(直径11 mm)难以通过食管管腔[10]. 出血定义为具备以下两项及以上[10]: (1)存在头晕、黑便和呕血等症状; (2)术后血压下降 20 mmHg; (3)术后血红蛋白下降>20 g/L; (4)经内镜检查为溃疡出血.

统计学处理 应用SPSS 25.0统计软件进行统计分析. 计量资料符合正态分布者用mean±SD描述, 不符合正态分布用M(P25, P75)描述, 组间比较采用*t*检验或Mann-Whitney *U*检验; 计数资料使用频数和(或)百分比描述, 组间比较采用χ^2或*Fisher*精确概率法; P＜0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般临床特征比较 349例早期食管癌及鳞状上皮内瘤变病例中, 老年组(≥65岁)196例, 中青年组(＜65岁)153例. 老年组患者患有高血压、糖尿病、冠心病及其他肿瘤史的比例均高于中青年组, 其中高血压的发生率最高, 差异较中青年组有统计学意义(P＜0.05); 而中青年组患者中吸烟、饮酒、存在消化道肿瘤家族史的比例高于老年组, 其中吸烟占比26.1%, 差异有统计学意义(P＜0.05); 余一般临床特征差异均无统计学意义, 见表1.

2.2 病理特征比较 老年组与中青年组病变均好发于胸中下段(比例分别为82.7%, 89.5%), 其中老年组最多位于胸中段, 中青年组多位于胸下段, 差异有统计学意义(P = 0.005); 中青年组病变为低级别上皮内瘤变的比例显著高于老年组(P = 0.000), 而老年组低级别上皮内瘤变仅占2%, 高级别上皮内瘤变的比例高于中青年组(P = 0.005); 老年组合并慢性食管炎、肠上皮化生、糜烂性胃炎、萎缩性胃炎、贲门/胃癌等上消化道疾病及多发病灶的比例均高于中青年组, 其中合并胃息肉的比例与其有显著差异(P = 0.026); 切除病灶长径与浸润深度无明显差异, 见表2.

2.3 术后相关指标比较 老年组与中青年组切缘阳性比例、术后出血比例、术后狭窄比例及术后住院时间无显著差异, 见表3.

3 讨论

近年来随着临床检查技术的发展, 在癌前病变和早癌时期就被查出消化道疾病的患者越来越多, 其治疗方式也成为医务工作者探讨的话题. 我国食管癌早诊率目前仍处于较低水平, 因早期食管癌缺乏典型的临床症状, 大多数患者是因出现进行性吞咽困难或发生转移后症状而发现, 此时肿瘤往往已达中晚期, 5年生存率不足20%. 而早期食管癌及癌前病变大部分可通过内镜下微创治疗达到根治效果, 5年生存率可达95%[11]. 因此, 精确的识别食管早癌及癌前病变应当引起我们的重视.

表 1　老年组与中青年组的一般临床特征比较

项目	老年组(≥65岁)	中青年组(＜65岁)	统计量	*P*
性别(男/女)	105/91	97/56	3.404	0.065
年龄(岁)	69(67,73)	58(54,61)		0.000
吸烟[例(%)]	33(16.8)	40(26.1)	4.500	0.034
饮酒([例(%)]	26(13.3)	31(20.3)	3.078	0.079
高血压[例(%)]	62(31.6)	31(20.3)	5.684	0.017
糖尿病[例(%)]	27(13.8)	18(11.8)	0.309	0.578
冠心病[例(%)]	22(11.2)	11(7.2)	1.634	0.201
其他肿瘤史[例(%)]	18(9.2)	6(3.9)	3.715	0.054
腹部手术史[例(%)]	28(14.3)	21(13.7)	0.022	0.881
存在消化道肿瘤家族史[例(%)]	50(25.5)	43(28.1)	0.296	0.586

表 2　老年组与中青年组的病理特征比较

项目	老年组(≥65岁)	中青年组(＜65岁)	统计量	*P*
垂直方位分布[例(%)]				
颈段	1(0.5)	0(0.0)		1.000[a]
胸上段	33(16.8)	16(10.5)	2.897	0.089
胸中段	88(44.9)	56(36.6)	2.440	0.118
胸下段	74(37.8)	81(52.9)	8.027	0.005
病理类型[例(%)]				
低级别上皮内瘤变	4(2.0)	23(15.0)		0.000[a]
高级别上皮内瘤变	129(65.8)	78(51.0)	7.837	0.005
原位癌	63(32.1)	52(34.0)	0.132	0.716
切除病灶长径(cm)	3.5(2.5,5.0)	3.2(2.2,4.5)	−1.896	0.058
浸润深度[例(%)]				
粘膜层	183(93.4)	143(93.5)	0.001	0.971
黏膜下层	13(6.6)	10(6.5)	0.001	0.971
多发病灶[例(%)]	37(18.9)	24(15.7)	0.607	0.436
胃肠上皮化生[例(%)]	12(6.1)	6(3.9)	0.851	0.356
糜烂性胃炎[例(%)]	40(20.4)	26(17.0)	0.653	0.419
萎缩性胃炎[例(%)]	10(5.1)	6(3.9)	0.274	0.601
胃息肉[例(%)]	15(7.7)	3(2.0)		0.026[a]
慢性食管炎[例(%)]	46(23.5)	25(16.3)	2.695	0.101
合并贲门/胃早癌[例(%)]	11(5.6)	3(2.0)		0.103[a]

[a]: 使用*Fisher*精确概率法.

表 3　老年组与中青年组的术后相关指标比较

项目	老年组(≥65岁)	中青年组(＜65岁)	统计量	*P*
切缘阳性[例(%)]	23(11.7)	21(13.7)	0.309	0.578
术后出血[例(%)]	3(1.5)	1(0.7)		0.634[a]
术后狭窄[例(%)]	43(21.9)	31(20.3)	0.196	0.658
术后住院时间(天)	6(4,7)	6(5,7)	−0.220	0.826

[a]: 使用*Fisher*精确概率法.

我国食管癌流行的特点是发病率男性高于女性, 农村高于城市; 长期饮酒吸烟、直系家属有食管癌或恶性肿瘤病史、具有消化系统相关疾病或癌前病变等是食管癌的高危因素[5]. 本研究中, 老年组与中青年组男性占比分别为53.6%、63.4%, 均高于女性, 与既往研究相符. 老年组患有高血压、糖尿病、冠心病及其他肿瘤史等基础疾病的比例均高于中青年组, 其中高血压的发生率较中青年组有统计学意义(P = 0.017); 而中青年组患者中吸烟、饮酒、存在消化道肿瘤家族史等高危因素的比例高于老年组, 其中吸烟占比26.1%, 差异有统计学意义(P = 0.034).

食管鳞状上皮内瘤变包括高级别上皮内瘤变与低级别上皮内瘤变, 其与鳞癌发生密切相关, 属癌前病变. 研究显示[3]有74%的食管高级别上皮内瘤变患者随访期间进展为食管癌. 来自河南林州的一项13.5年的随访中发现有23.7%的低级别上皮内瘤变患者进展为食管癌[12]; 另有研究表明[13], 低级别上皮内瘤变进展为高级别上皮内瘤变的病变的比例较低, 且与病灶最大径具有相关性. 因此, 低级别上皮内瘤变, 尤其是直径较大者仍有恶变为食管癌的风险, 也需给予密切的随访和必要的治疗. 本研究中, 中青年组病变为低级别上皮内瘤变的比例显著高于老年组(P = 0.000), 而老年组高级别上皮内瘤变的比例高于中青年组(P = 0.005), 可见食管癌的发生发展符合从上皮内瘤变到浸润性癌的一般过程. 从病变位置上来说, 2组病变均多位于胸中下段(比例分别为82.7%, 89.5%), 其中老年组最多位于胸中段, 中青年组多位于胸下段, 差异有统计学意义(P = 0.005). 故怀疑为食管早癌及鳞状上皮内瘤变的患者, 可结合其年龄在其好发部位仔细观察检验, 尤其当患者年龄于65岁以下者应格外注意胸下段的筛查, 避免漏诊. 本研究显示, 老年组合并慢性食管炎、肠上皮化生、糜烂性胃炎、萎缩性胃炎、贲门/胃癌等上消化道疾病及多发病灶的比例均高于中青年组, 其中合并胃息肉的比例与其有显著差异(P = 0.026), 故在老年患者的筛查中应注意不要漏诊其他疾病.

ESD因具有创伤小、可保留食管的生理结构、且可整块切除病变并提供精确的病理等优势, 已取代内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、多环套扎黏膜切除术(multi-band mucosectomy, MBM)等成为早期食管癌及癌前病变的首选治疗方式[14,15]. 但是, ESD术后所致黏膜缺损可能会发生出血、狭窄等并发症[16]. 一项多因素 Logistic回归分析证实, 老年和食管病变是ESD 术后发生并发症的危险因素[17]. 近20年的相关研究中, 食管黏膜缺损的范围及大小一致被认为是食管狭窄可靠的危险因素及独立预测因子, 而组织浸润深与食管狭窄的关系还有待探究[18-21]. 本研究中食管ESD术后狭窄比例超过20%, 但2组术后狭窄、术后出血、术后住院时间及切缘情况均无统计学差异, 这表明虽然食管ESD术后并发症难以避免, 但对合并多种疾病的老年患者而言, ESD仍然是治疗食管早癌及鳞状上皮内瘤变的有效治疗手段.

4 结论

综上所述, 老年早期食管癌及鳞状上皮内瘤变患者合并疾病更多、病变相对严重, 而中青年组中有吸烟等相关危险因素比例较高. 就发病位置而言, 老年组与中青年组病变均好发于胸中下段, 其中老年组最多位于胸中段, 中青年组多位于胸下段, 可结合病变的好发位置等特点予以进行更为细致的内镜下观察和密切的随访. 而ESD对老年人治疗安全性与中青年人无明显差异, 可作为老年患者早期食管癌及鳞状上皮内瘤变的首选治疗方式.

文章亮点

实验背景

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在临床中具有副作用少、恢复快等优点. 老年早期食管癌(early esophageal cancer, EEC)及鳞状上皮内瘤变(squamous intraepithelial neoplasia, SIN)患者身体机能衰退、合并疾病多, 其发病特点及行ESD治疗的安全性研究较少.

实验动机

本研究重点分析不同年龄EEC及SIN的临床特点, 以提高诊断的准确性, 改善预后.

实验目标

分析不同年龄EEC及SIN的临床特点.

实验方法

收集自2019-01/2022-10在郑州大学第一附属医院行ESD治疗的349例EEC及SIN病例, 按照手术时年龄分组, 采用t检验或Mann-Whitney U检验, 以及χ^2或Fisher精确概率法, 比较2组之间的一般临床资料和病理资料, 同时比较两组病例的术后相关指标.

实验结果

老年组患者中患有高血压及合并胃息肉比例更高, 且其病理结果多表现为原位癌及高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN); 中青年组患者中吸烟比例较高. 从病变位置上来说, 中青年组病变多位于胸下段, 而老年组病变多位于胸中段. 而ESD术后并发症及住院时间等方面, 两组无明显差异.

实验结论

老年EEC及SIN患者合并疾病更多、病变相对严重, 好发于胸中段, ESD治疗效果与中青年人相似.

展望前景

随着内镜技术的进展, ESD治疗EEC及SIN的安全性已得到验证, 可结合不同年龄患者的发病特点提高诊断的准确性, 改善患者预后.

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 Gai W, Jin XF, Du R, Li L, Chai TH. Efficacy of narrow-band imaging in detecting early esophageal cancer and risk factors for its occurrence. *Indian J Gastroenterol* 2018; 37: 79-85 [PMID: 29516416 DOI: 10.1007/s12664-017-0813-x]

3 Su Z, Zou GR, Mao YP, OuYang PY, Cao XL, Xie FY, Li Q. Prognostic impact of family history of cancer in Southern Chinese patients with esophageal squamous cell cancer. *J Cancer* 2019; 10: 1349-1357 [PMID: 31031844 DOI: 10.7150/jca.26511]

4 Tang J, Kong F, Li J, Liu F, Kong X, Li Z. Independent risk factors for esophageal refractory stricture after extensive endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2021; 35: 3618-3627 [PMID: 32748263 DOI: 10.1007/s00464-020-07840-w]

5 食管癌诊疗规范(2018年版). 中华消化病与影像杂志(电子版) 2019; 9: 158-192 [DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.04.005]

6 Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, Hartmann U, Manner N, Huijsmans J, Gossner L, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, Ell C. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014; 146: 652-660.e1 [PMID: 24269290 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.006]

7 Li M, Lin ZX. Characteristics and prognostic factors of synchronous multiple primary esophageal carcinoma: A report of 52 cases. *Thorac Cancer* 2014; 5: 25-30 [PMID: 26766968 DOI: 10.1111/1759-7714.12047]

8 周平红, 蔡明琰. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术治疗专家共识. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1083-1086 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.10.028]

9 Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III. *Esophagus* 2017; 14: 37-65 [PMID: 28111536 DOI: 10.1007/s10388-016-0556-2]

10 Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements. *Clin Endosc* 2014; 47: 398-403 [PMID: 25324997 DOI: 10.5946/ce.2014.47.5.398]

11 李兆申, 令狐恩强, 王洛伟, 高野, 林寒, 辛磊, 王天骄. 中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见 (2019 年, 新乡). 中华健康管理学杂志 2019; 13: 465-473 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2019.06.001]

12 Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut* 2005; 54: 187-192 [PMID: 15647178 DOI: 10.1136/gut.2004.046631]

13 朱林林, 董培雯, 粟兴, 刘新冰, 甘涛, 吴俊超, 王一平, 杨锦林. 食管黏膜低级别上皮内瘤变内镜特点及病理转归分析. 四川大学学报: 医学版 2018; 49: 849-853 [DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2018.06.004]

14 Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 78 [PMID: 24885614 DOI: 10.1186/1749-8090-9-78]

15 Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, Katada C, Sasaki T, Ishido K, Naruke A, Katada N, Koizumi W. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms (KDOG 0901). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 704-710 [PMID: 23680178 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.182]

16 Rizvi QU, Balachandran A, Koay D, Sharma P, Singh R. Endoscopic Management of Early Esophagogastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; 26: 179-191 [PMID: 28279463 DOI: 10.1016/j.soc.2016.10.007]

17 叶洁桐, 季雪良, 武群燕, 周增丽, 马旭. 不同年龄及部位消化系统疾病内镜黏膜下剥离术后并发症的发生风险比较. 中国内镜杂志 2022; [DOI:10.12235/E20210731]

18 Chen M, Dang Y, Ding C, Yang J, Si X, Zhang G. Lesion size and circumferential range identified as independent risk factors for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2020; 34: 4065-4071 [PMID: 31953729 DOI: 10.1007/s00464-020-07368-z]

19 杨志豪, 李胜保, 郜元军, 杨公利, 徐文. 食管早癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术后食管狭窄危险因素分析. 临床消化病杂志 2018; 30: 73-76 [DOI:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2018.02.02]

20 Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, Higashidani Y, Kohsaki T, Onishi S. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2009; 22: 626-631 [PMID: 19302207 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00954.x]

21 孙仁虎, 吴大鹏, 张其德, 韩树堂, 于大海. 食管黏膜病变经内镜黏膜下剥离术术后食管狭窄发生风险的观察. 现代消化及介入诊疗 2019; 9 [DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2019.09.014]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年3月28日; 31(6): 244-248

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.244

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

系统综述 SYSTEMATIC REVIEWS

胃底腺型胃癌临床病理特点的文献回顾分析

郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱 飞, 连慧芬, 李 欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊

郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 连慧芬, 李欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊, 西安市人民医院(西安市第四医院)消化内科 陕西省西安市 710000

郭宝珍, 住院医师, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

基金项目: 陕西省重点研发计划项目, No. 2022SF-290.

作者贡献分布: 本文综述黄蕊负责设计主题; 郭宝珍、刘真真、申高飞负责写作; 朱飞、连慧芬、李欣、郑君仪负责查找文献; 李进鹏、邓水苗负责审校.

通讯作者: 黄蕊, 副主任医师, 710000, 陕西省西安市长安区航天东路155号, 西安市人民医院(西安市第四医院)消化内科. sangyahr@163.com.

收稿日期: 2022-12-16
修回日期: 2022-12-29
接受日期: 2023-01-17
在线出版日期: 2023-03-28

Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of fundic gland type

Bao-Zhen Guo, Zhen-Zhen Liu, Gao-Fei Shen, Fei Zhu, Hui-Fen Lian, Xin Li, Jun-Yi Zheng, Jin-Peng Li, Shui-Miao Deng, Rui Huang

Bao-Zhen Guo, Zhen-Zhen Liu, Gao-Fei Shen, Fei Zhu, Hui-Fen Lian, Xin Li, Jun-Yi Zheng, Jin-Peng Li, Shui-Miao Deng, Rui Huang, Department of Gastroenterology, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Supported by: Key Research and Development Program Project of Shanxi Province, No. 2022SF-290.

Corresponding author: Rui Huang, Deputy Chief Physician, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), No. 155 East Hangtian Road, Chang'an District, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China. sangyahr@163.com

Received: 2022-12-16
Revised: 2022-12-29
Accepted: 2023-01-17
Published online: 2023-03-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (GA-FG) is a newly discovered type of gastric cancer in recent years, and it is a form of well-differentiated malignancy unlike conventional intestinal and diffuse gastric cancers. It is expected that GA-FG will account for an increasing proportion of all gastric cancers, but the current lack of knowledge among endoscopists and clinicopathologists may lead to misdiagnosis.

AIM

To increase the diagnostic yield of GA-FG and reduce missed diagnosis and misdiagnosis, we conducted a systematic review of the endoscopic, clinical, and pathological features of GA-FG.

METHODS

The clinical, pathological, and endoscopic data of patients with GA-FG reported in the Chinese and English literature published between January 2007 and March 2022 were collected from PubMed and CNKI and retrospectively analyzed.

RESULTS

Data related to a total of 322 lesions in 320 patients with GA-FG were collected from 67 articles. Most of the lesions were located in the upper third of the stomach (81.6%), with an average lesion size of 9.66 mm (1 mm-85 mm), and approximately 76.88% of the lesions had an elevated gross morphology. Microvascular dilatation and disorganized or thickened microglandular structures were observed on the surface of the lesions by narrow band imaging. The main cell differentiation type accounted for approximately 74.84% of all lesions, which significantly expressed MUC6 and pepsinogen.

CONCLUSION

The incidence of GA-FG is low. Endoscopic complete resection and surgical operation can achieve curative

resection. The prognosis is good, but it tends to be misdiagnosed. The diagnosis should be combined with its clinicopathological characteristics to reduce the rate of misdiagnosis and missed diagnosis.

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

Key Words: Gastric adenocarcinoma of fundic gland type; Clinical characteristics; Pathology; Endoscopy

Citation: Guo BZ, Liu ZZ, Shen GF, Zhu F, Lian HF, Li X, Zheng JY, Li JP, Deng SM, Huang R. Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of fundic gland type. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(6): 244-248
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/244.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.244

摘要

背景

胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)是近年来新发现的一种胃癌类型, 不同于传统的肠癌和弥漫性胃癌, 是一种分化良好的肿瘤. 预计GA-FG在所有胃癌中的比例将越来越高, 但目前内镜医师及临床病理学家对该病认识不足容易导致误诊.

目的

本文通过对该病的内镜、临床及病理特点进行系统回顾, 旨在增加该疾病的诊断率并减少漏诊及误诊.

方法

在Pubmed及中国知网收集2007-01/2022-03期间公开发表的中英文文献中报道的胃底腺型胃癌患者临床、病理及内镜资料, 并进行回顾分析.

结果

共收集67篇文献中320例胃底腺型胃癌患者共322处病变相关资料. 病变多位于胃上1/3(81.6%), 病变平均大小9.66 mm(1 mm-85 mm), 约76.88%病变大体形态为隆起型. 窄带成像观察病变表面可见微血管扩张及微腺体结构紊乱或增粗. 所有病变中主细胞分化型约占74.84%, 显著表达MUC6及胃蛋白酶原, 预后良好.

结论

胃底腺型胃癌发病率低, 内镜下完整切除及外科手术可到达治愈性切除的目的, 预后较好, 但易误诊, 诊断时应结合其临床病理学特点, 从而减少误诊及漏诊率.

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

关键词: 胃底腺型胃癌; 临床特征; 病理; 内镜

核心提要: 胃底腺型胃癌是一种罕见的胃腺癌亚型, 好发于老年患者. 其分化良好, 免疫组化特征可以用于明确诊断. 绝大多数病例通过内镜可将病灶完全切除, 并在随访期间没有复发或转移.其发病机制尚不明确, 仍需进一步研究.

文献来源: 郭宝珍, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 连慧芬, 李欣, 郑君仪, 李进鹏, 邓水苗, 黄蕊. 胃底腺型胃癌临床病理特点的文献回顾分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(6): 244-248
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i6/244.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i6.244

0 引言

胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)是胃腺癌的一种特殊类型, 具有独特的临床病理和内镜特征[1,2]. 在2017年GA-FG作为一种特殊的癌症类型被添加到日本胃癌分类中, 世界卫生组织于2019年也将GA-FG列入消化系统肿瘤分类中[3,4]. 组织学上, GA-FG是一种分化良好的上皮性肿瘤, 表现为向胃底腺分化的非典型细胞, 具有轻度核异型性、低增殖活性以及不规则血管生长的特点[5,6]. 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)中, GA-FG显示胃蛋白酶原-Ⅰ和/或H+K+-ATPase阳性, 分子特征还涉及核β-连环蛋白阳性, 这可能与WNT-β-连环蛋白信号通路的激活有关[2,7]. GA-FG的表层被非肿瘤性黏膜覆盖, 肿瘤腺体主要分布于胃底腺黏膜的中深层[8]. 根据肿瘤的特征性分化组成将GA-FG分为三个亚类, 即主细胞型(99%以上的报告病例)、壁细胞型和混合型.

在接受内镜检查的早期胃癌患者中GA-FG患者仅占1%, 并且目前报道的大多数病例分布在韩国和日本, 其他地区相对少见[4]. 由于公共卫生条件的改善和根除性治疗, 全球幽门螺杆菌感染已显着减少, 与之相关的肠型胃癌的发病率将逐渐降低, 预计GA-FG在胃癌中的比例将有所升高[9]. 尽管对GA-FG的认知正在逐渐提高, 但由于其罕见且缺乏形态特异性, 目前部分病例仍难以诊断并且可能误诊为其他疾病, GA-FG(尤其是混合型)可以模拟胃底腺息肉或幽门腺肿瘤的特征, 仅仅通过内镜检查很难将其与分化良好的其他病变区分开来[10]. 因此, 本研究旨在通过对GA-FG相关文献的归纳梳理和总结评价, 从内镜特征、组织学特征、IHC结果和患者病史等方面进一步加强对GA-FG的理解.

1 材料和方法

1.1 材料 在检索万方、中国知网、维普、Pubmed数据库、web of science数据库中进行了中英文文献系统

筛选. 英文文献使用了以下关键词进行检索: “gastric adenocarcinoma of the fundic gland type”, “gastric adenocarcinoma chief cell predominant type”, “gastric adenocarcinoma mixed parietal and chief cell type”, “gastric adenocarcinoma parietal cell type”, “parietal cell carcinoma”. 中文文献使用以下关键词进行检索: 胃底腺型胃癌, 主细胞型胃腺癌, 壁细胞和主细胞混合型胃腺癌, 壁细胞型胃腺癌. 所有搜索使用医学主题词与自由词的组合. 检索时间限定为2022-04-01之前.

纳入和排除标准: 筛选和审查所有文献, 并根据以下条件确定符合条件的研究. 纳入标准包括: (1)包含GA-FG病例的研究; (2)以英文和中文发表的研究; (3)GA-FG患者的临床信息完整. 排除标准包括: (1)排除会议摘要、学术论文等非正式发表的文献; (2)排除综述、述评、新闻报道等非一手原始资料; (3)排除没有可用数据的研究; (4)非英语和中文的研究.

1.2 方法 采用Endnote X9软件进行文献查重, 并且排除重复文献. 从纳入的研究中获得以下数据: 研究类型、第一作者、发表年份、国家、GA-FG病例数、患者年龄、患者性别、临床特征、内镜下表现、病理组织学特征、免疫组化及随访情况.

2 结果

2.1 临床特征 共收集67篇文献中320例胃底腺型胃癌患者共322处病变的相关资料,筛选流程如图1所示. 其中男性196(61.25%)例, 女性124(38.75%)例, 男女比率为1.58:1, 患者为老年人居多, 平均年龄64.9岁(38-87岁). 患者多表现为上腹部疼痛、腹胀、反酸等不典型症状, 部分患者无明显临床症状, 于体检时发现. 320例患者中, 幽门螺旋杆菌感染阳性者29例, 阴性112例, 161例无数据, 18例患者为幽门螺旋杆菌除菌后状态. 个别患者有质子泵抑制剂及H2受体拮抗剂服用史, 但大多数报告没有详细记录用药史, 尤其是质子泵抑制剂的使用.

2.2 内镜特征 内镜下观察, 绝大多数病变(263例)位于胃上1/3(81.68%), 少部分(50例)位于胃中1/3(15.53%), 仅7例位于胃下1/3(2.17%), 剩余2处病变未说明具体部位. 病变平均大小9.66 mm(1 mm-85 mm), 约76.88%(246/320)病变大体形态为隆起型, 部分呈黏膜下肿瘤样, 余为平坦型、隆起+凹陷型及凹陷型, 2处病变未明确描述大体形态. 白光内镜下观察, 在详细记录病变表面色泽的228处病变中共有133处(58.33%)病变表面为褪色调改变, 其余表面色泽发红或与周围粘膜一致, 极少数表面呈现黑色或棕色改变, 背景黏膜多无萎缩. 窄带成像观察病变多无明确边界, 表面可见微血管扩张及微腺体结构紊乱或增粗.

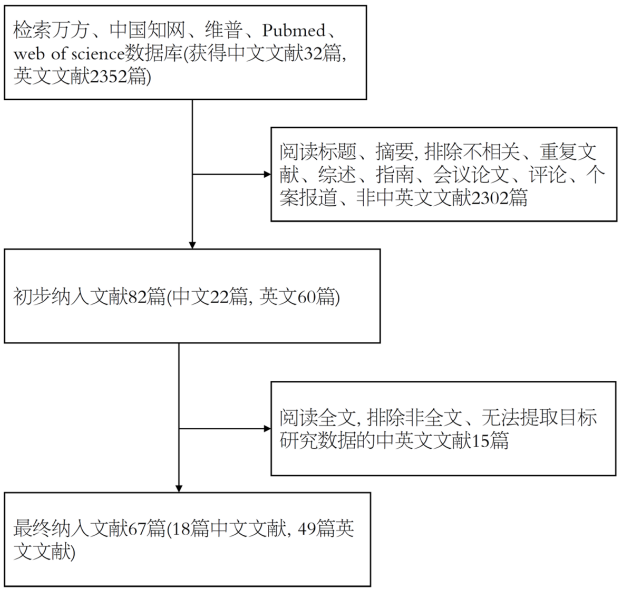
2.3 病理及免疫组化 所有病变经活检、内镜下切除或外科手术切除后行病理及免疫组化分析, 结果显示217处(67.39%)病变浸润至粘膜下层, 71处(22.05%)病变局限于粘膜层, 各有1处病变浸润至黏膜肌层及固有肌层, 另外有2处病变浸润至浆膜层, 其余30处病变未记录浸润深度或浸润深度无法评估. 大多数病变(255/322)无淋巴血管浸润, 部分(20/322)有淋巴血管浸润, 其余未评估或未记录淋巴血管浸润情况. 淋巴结转移、胃外播散少见. 主细胞分化型约占74.84%(241/322), 其余为壁细胞分化型及混合型或不详. 主细胞分化型显著表达MUC6及胃蛋白酶原, 壁细胞显著表达H+/K+ATP酶, 少部分表达MUC5AC, MUC2及P53阴性, Ki67增殖指数范围在1%-40%.

2.4 预后及随访 2名浸润深度在浆膜层的患者均伴有淋巴结转移, 最后均行全胃切除术及淋巴结清扫术. 随访过程中, 各有1名患者死于肝癌及心血管疾病, 1名患者死于癌症, 但未确定组织学类型且未进行尸检, 另外有1名患者可能由于病变切除不完整而处于持续性疾病状态. 其余大多数患者经治疗后均存活且无癌症转移, 55名患者无随访数据.

3 讨论

GA-FG是最近发现的一种罕见的胃腺癌病理亚型, 其病因及发病机制尚不明确, 幽门螺杆菌感染引起的慢性萎缩性炎是常规胃癌的主要致病因素, 相比之下, 大多数GA-FG在内镜下或病理上没有明显的萎缩区域, 因此其发病机制被认为与幽门螺杆菌感染无潜在联系[11]. 本研究也表明只有少数GA-FG患者有幽门螺杆菌感染感染史. 值得注意的是, Iwamuro等[11]提出有幽门螺杆菌感染史的GA-FG患者倾向在非典型部位出现扁平型病变, 而不是在常规的胃上三分之一处, 但这需要进一步扩大样本量进行确认. GA-FG也具有一定的分子特征, 文献报道的基因改变包括: 与Wnt/β-连环蛋白信号通路、GNAS突变、KRAS突变和Sonic Hedgehog通路相关的基因改变[12]. WNT-β-连环蛋白信号通路的激活被认为与肿瘤发生密切相关, 另外, 有研究表明散发性胃底腺息肉也表现出β-连环蛋白的激活突变[13]. 有研究对比了胃腺癌和GA-FG的GNAS和KRAS突变数据, 结果提示GNAS突变频率显着更高, KRAS 突变频率无显着差异[9]. GNAS突变在常规胃腺瘤和腺癌中很少被报道, 可能是GA-FG独特的分子特征. 然而, GA-FG并未检测到TP53突变, 这表明GA-FGM是一种比普通型胃腺癌级别低的恶性肿瘤[9].

GA-FG具有特殊的病理特征: 浅表区保留了正常小凹上皮细胞, 固有层和黏膜下层则有不规则分支和扩张的胃底腺, 细胞核略大于正常, 明显深染. 通过H&E染色可以识别分化良好的GA-FG中的壁细胞和主细胞, 然



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.244 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　文献筛选流程图.

而在分化程度较低的病例中鉴定GA-FG需要结合免疫组织化学[14]. 主细胞分化标志物(胃蛋白酶原-Ⅰ)和壁细胞分化标志物(RUNX3、H+/K+-ATPase和PDFRA-α)有助于GA-FG诊断, 肿瘤细胞也对MUC6表现出强阳性[15]. GA-FG浅表区的非肿瘤小凹细胞倾向于MUC5AC染色阳性, 而主细胞和壁细胞是阴性的. 在一项研究中, 突触素和CD56染色在GA-FG腺体中呈弥漫性阳性, 而嗜铬粒蛋白则完全阴性[16,17]. 由于嗜铬粒蛋白阳性是前肠源性内分泌细胞特征, 因此我们推断GA-FG没有向内分泌细胞分化的趋势.

GA-FG的鉴别诊断包括: 神经内分泌肿瘤、幽门腺腺瘤和泌酸腺腺瘤. 这些鉴别诊断的内镜检查结果具有黏膜下肿瘤样特征, 但是都和GA-FG有一定形态特征差异[18]. 本研究的临床病理学显示, GA-FG病变较小, 平均直径为9.66毫米, 多位于胃的上三分之一. 大体特征表现为隆起病变为主, 少数平坦或凹陷病变, 并且在一些深度浸润的病例中观察到中央凹陷. 但是大多数神经内分泌肿瘤是黏膜和黏膜下层的小、光滑、坚硬且界限清楚的息肉样隆起物, 随着生长可能会累及整个胃壁[18]. GA-FG无任何息肉样外观, 可用于区分GA-FG与胃神经内分泌肿瘤. 一项研究显示GA-FG和幽门腺腺瘤的IHC谱和分子表型具有相似性, 因此可能主要根据形态特征进行区分[4]. 幽门腺瘤由立方/柱状细胞组成, 具有泡沫状毛玻璃样细胞质, 幽门腺表现出息肉样增殖, 细胞高分化为小凹和幽门腺细胞表型, 然而缺乏主细胞和壁细胞[19,20]. 泌酸腺瘤是一种由柱状细胞组成的良性上皮肿瘤, 可分化为主细胞、壁细胞或两者兼有, 通常缺乏复杂的腺体结构和黏膜下浸润. 有学者认为泌酸腺息肉或腺瘤和GA-FG表现出形态连续性, 腺瘤是主细胞型腺癌的前兆[9].

有随访资料的病例中, 1例处于持续疾病状态, 可能与病灶切除不完全有关. 某些病例的根治性手术切除以及大多数病例的内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或内镜下黏膜切除术似乎是足够可以治愈的. 在《日本2018胃癌治疗指南》的肿瘤根治性切除扩大适应症中[21,22], 当黏膜下浸润深度等于或大于500 μm时, 需要对分化型胃癌进行额外手术切除. 由于GA-FG几乎没有血管侵犯, 无论SM侵犯深度如何都没有复发或转移, 因此建议此类GA-FG病例不需要额外手术切除. 此外, 还有一些关于GA-FG的病例报告进行了长期随访观察[23].

4 结论

总之, GA-FG是一种分化良好的腺癌, 多见于老年人, 具有轻度细胞学异型性, 常伴有黏膜下浸润, 但淋巴和血管浸润并不常见. 病变直径较小, 大多位于胃的上三分之一, 主要由主细胞组成. GA-FG的主要免疫组织化学标志物是胃蛋白酶原-Ⅰ和MUC6. 绝大多数病例使用ESD或EMR可将病灶完全切除, 在随访期间没有复发或转移. 如果在内镜检查中怀疑有GA-FG, 病理学家应该进行免疫组织化学染色以明确诊断. GA-FG不同于常规胃腺癌, 其病因和发病机制值得更多关注.

文章亮点

实验背景

胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)是胃腺癌的一种新的罕见变异型, 表现为向胃底腺分化的非典型细胞.

实验动机

尽管对GA-FG的认知正在逐渐提高, 一些病例仍然难以做出正确诊断和治疗.

实验目标

通过分析汇总GA-FG的内镜特征、组织学特征、IHC结果和患者病史加强对GA-FG的理解.

实验方法

在国内外常见的数据库进行文献搜索, 依据文献纳入及排除标准, 对符合的文献进行系统综述.

实验结果

总计汇总了中英文文献67篇. GA-FG病变位置多位于胃上, 形态多为隆起型, 分化以主细胞为主. 免疫组化显著表达MUC6及胃蛋白酶原并且预后良好.

实验结论

GA-FG容易误诊, 建议结合临床病理学特点提高诊断准确性,治疗建议采取内镜下完整切除和外科手术.

展望前景

GA-FG不同于常规胃腺癌和肠癌, 其病因和发病机制仍需要进一步研究.

5 参考文献

1 Zhang H, Wang S, Zhang Y, Ye F, Wang C. Clinicopathological features of early stage gastric adenocarcinoma of fundic gland type: Case series. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e28469 [PMID: 35029193 DOI: 10.1097/md.0000000000028469]

2 Iwamuro M, Kusumoto C, Nakagawa M, Kobayashi S, Yoshioka M, Inaba T, Toyokawa T, Hori S, Tanaka S, Matsueda K, Tanaka T, Okada H. Endoscopic resection is a suitable initial treatment strategy for oxyntic gland adenoma or gastric adenocarcinoma of the fundic gland type. *Sci Rep* 2021; 11: 7375 [PMID: 33795810 DOI: 10.1038/s41598-021-86893-w]

3 Miyazawa M, Matsuda M, Yano M, Hara Y, Arihara F, Horita Y, Matsuda K, Sakai A, Noda Y. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell-predominant type): A review of endoscopic and clinicopathological features. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10523-10531 [PMID: 28082804 DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10523]

4 Ueyama H, Matsumoto K, Nagahara A, Hayashi T, Yao T, Watanabe S. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (chief cell predominant type). *Endoscopy* 2014; 46: 153-157 [PMID: 24338239 DOI: 10.1055/s-0033-1359042]

5 Sun WW, Zhang L, Gu MM, Zhang YQ, Qiu CM, Da Q. [Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: clinicopathological analysis of six cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: 343-347 [PMID: 32268671 DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20190720-00404]

6 Liu L, Han L, Ma Q, Zhang J. Gastric adenocarcinoma of fundic gland (chief cell predominant type) coexisting with well differentiated intestinal adenocarcinoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25861 [PMID: 34032698 DOI: 10.1097/md.0000000000025861]

7 Li C, Wu X, Yang S, Yang X, Yao J, Zheng H. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: clinicopathological features of eight patients treated with endoscopic submucosal dissection. *Diagn Pathol* 2020; 15: 131 [PMID: 33097069 DOI: 10.1186/s13000-020-01047-2]

8 Imamura K, Yao K, Nimura S, Tanabe H, Kanemitsu T, Miyaoka M, Ono Y, Ueki T, Iwashita A. Characteristic endoscopic findings of gastric adenocarcinoma of fundic-gland mucosa type. *Gastric Cancer* 2021; 24: 1307-1319 [PMID: 34241719 DOI: 10.1007/s10120-021-01208-2]

9 Ueyama H, Yao T, Akazawa Y, Hayashi T, Kurahara K, Oshiro Y, Yamada M, Oda I, Fujioka S, Kusumoto C, Fukuda M, Uchita K, Kadota T, Oono Y, Okamoto K, Murakami K, Matsuo Y, Kato M, Maehata T, Yahagi N, Yasuhara Y, Yada T, Uraushihara K, Yamane T, Matsuo T, Ito M, Maruyama Y, Osako A, Ono S, Kato M, Yagi K, Hashimoto T, Tomita N, Tsuyama S, Saito T, Matsumoto K, Matsumoto K, Watanabe S, Uemura N, Chiba T, Nagahara A. Gastric epithelial neoplasm of fundic-gland mucosa lineage: proposal for a new classification in association with gastric adenocarcinoma of fundic-gland type. *J Gastroenterol* 2021; 56: 814-828 [PMID: 34268625 DOI: 10.1007/s00535-021-01813-z]

10 Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type: Update and Literature Review. *Am J Clin Pathol* 2018; 149: 461-473 [PMID: 29648578 DOI: 10.1093/ajcp/aqy019]

11 Iwamuro M, Kusumoto C, Nakagawa M, Matsueda K, Kobayashi S, Yoshioka M, Inaba T, Toyokawa T, Sakaguchi C, Tanaka S, Tanaka T, Okada H. Endoscopic features of oxyntic gland adenoma and gastric adenocarcinoma of the fundic gland type differ between patients with and without Helicobacter pylori infection: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 294 [PMID: 35692036 DOI: 10.1186/s12876-022-02368-w]

12 Singhi AD, Lazenby AJ, Montgomery EA. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation: a proposal for reclassification as oxyntic gland polyp/adenoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1030-1035 [PMID: 22472957 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825033e7]

13 Torbenson M, Lee JH, Cruz-Correa M, Ravich W, Rastgar K, Abraham SC, Wu TT. Sporadic fundic gland polyposis: a clinical, histological, and molecular analysis. *Mod Pathol* 2002; 15: 718-723 [PMID: 12118109 DOI: 10.1097/01.Mp.0000018976.15044.9b]

14 Tohda G, Osawa T, Asada Y, Dochin M, Terahata S. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: Endoscopic and clinicopathological features. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 244-251 [PMID: 26962407 DOI: 10.4253/wjge.v8.i4.244]

15 Sato Y, Fujino T, Kasagawa A, Morita R, Ozawa SI, Matsuo Y, Maehata T, Yasuda H, Takagi M, Itoh F. Twelve-year natural history of a gastric adenocarcinoma of fundic gland type. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 345-351 [PMID: 27624750 DOI: 10.1007/s12328-016-0680-5]

16 Chan K, Brown IS, Kyle T, Lauwers GY, Kumarasinghe MP. Chief cell-predominant gastric polyps: a series of 12 cases with literature review. *Histopathology* 2016; 68: 825-833 [PMID: 26335020 DOI: 10.1111/his.12859]

17 Park ES, Kim YE, Park CK, Yao T, Kushima R, Kim KM. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: report of three cases. *Korean J Pathol* 2012; 46: 287-291 [PMID: 23110017 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.3.287]

18 Fukatsu H, Miyoshi H, Ishiki K, Tamura M, Yao T. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type) treated with endoscopic aspiration mucosectomy. *Dig Endosc* 2011; 23: 244-246 [PMID: 21699569 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01125.x]

19 Joo M, Han SH. Gastric-Type Extremely Well-Differentiated Adenocarcinoma of the Stomach: A Challenge for Preoperative Diagnosis. *J Pathol Transl Med* 2016; 50: 71-74 [PMID: 26420250 DOI: 10.4132/jptm.2015.07.14]

20 Khor TS, Alfaro EE, Ooi EM, Li Y, Srivastava A, Fujita H, Park Y, Kumarasinghe MP, Lauwers GY. Divergent expression of MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10, and CDX-2 in dysplasia and intramucosal adenocarcinomas with intestinal and foveolar morphology: is this evidence of distinct gastric and intestinal pathways to carcinogenesis in Barrett Esophagus? *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 331-342 [PMID: 22261707 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31823d08d6]

21 Terada T. Well differentiated adenocarcinoma of the stomach composed of chief cell-like cells and parietal cells (Gastric adenocarcinoma of fundic gland type). *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 797-798 [PMID: 22135729]

22 Li Y, Lu Y, Yu C, Xiao J, Han S. Efficacy analysis of endoscopic submucosal dissection in gastric adenocarcinoma of fundic gland type: five cases of more than 36 months of follow-up. *Transl Cancer Res* 2019; 8: 1734-1740 [PMID: 35116923 DOI: 10.21037/tcr.2019.08.19]

23 Kawasaki K, Kurahara K, Oshiro Y, Matsumoto T. Depressed Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type. *Intern Med* 2016; 55: 543-544 [PMID: 26935381 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5706]

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 2023年3月28日; 31(6): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.