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 7 月 8 日　　第 31 卷　　第 13 期　　(Volume 31 Number 13)



13/2023

《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 13>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年七月八日 第三十一卷 第十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年7月8日 第31卷 第13期 (总第729期)

文献综述

521 急性胰腺炎肠道微生态的研究现状与进展
贾锋, 李风, 白凯淞, 邹小龙

528 结直肠癌治疗新靶标: 铁死亡代谢及调控机制
张馨瑞, 罗依婷, 朱方圆, 叶露, 倪思忆, 刘英超, 沈雁

基础研究

537 circSHKBP1通过靶向miR-125a-5p调控结肠癌细胞增殖和凋亡
杨廷旭, 薛蕊芳

临床研究

544 XGBoost机器学习模型对乙型肝炎肝硬化诊断的应用价值研究
李季, 韩可兴, 沈佳培, 孙伟杰, 高龙, 郜玉峰

555 冷内镜黏膜切除术与常规内镜黏膜切除术治疗10-19 mm结直肠息肉的对比研究
陆会飞, 丁文, 马昕, 危贵君

临床实践

562 肝硬化门静脉血栓的抗凝治疗
羊东杰, 谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕

消　　息

527　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
561　《世界华人消化杂志》正文要求
570　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

李卫强, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 任职宁夏医科大学, 国家中医药管理局“十四五”脾胃病重点学科带头人. 科研上倡导以中医经典思维指导中西医结合研究, 主要从事中医药促进胃肠黏膜损伤的再生修复研究, 以“毒瘀交阻”致胃黏膜细胞缺血缺氧认识癌变机制, 并开展宁夏密点麻蜥及其复方制剂干预慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变、胃癌、胃癌化疗增敏提效及阻断肝纤维化等研究, 承担国家自然科学基金3项, 省部级项目5项, 发表论文100余篇, 授权专利7项, 主编专著10部.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 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 2023-07-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 13 July 8, 2023

REVIEW

521 Current status and advancements in research of gut microecology in acute pancreatitis
Jia F, Li F, Bai KS, Zou XL

528 Novel target for treatment of colorectal cancer: Metabolism and regulatory mechanisms of ferroptosis
Zhang XR, Luo YT, Zhu FY, Ye L, Ni SY, Liu YC, Shen Y

BASIC RESEARCH

537 CircSHKBP1 regulates colon cancer cell proliferation and apoptosis by targeting miR-125a-5p
Yang TX, Xue RF

CLINICAL RESEARCH

544 Value of XGBoost machine learning model for diagnosis of hepatitis B cirrhosis
Li J, Han KX, Shen JP, Sun WJ, Gao L, Gao YF

555 Safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection *vs* conventional endoscopic mucosal resection for treatment of 10-19 mm colorectal polyps
Lu HF, Ding W, Ma X, Wei GJ

CLINICAL PRACTICE

562 Anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis
Yang DJ, Tan YY, Zhou HJ, Li CJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 13 July 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Qiang Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, School of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, No. 1160 Shengli Street, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 13519590190@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 8, 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7月8日; 31(13): 521-527

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.521

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

文献综述 REVIEW

急性胰腺炎肠道微生态的研究现状与进展

贾 锋, 李 风, 白凯淞, 邹小龙

贾锋, 杜尔伯特县中医医院 黑龙江省大庆市 163000

李风, 白凯淞, 邹小龙, 哈尔滨医科大学第一附属医院群力院区肝胆胰外科 黑龙江省哈尔滨市 150081

贾锋, 李风, 白凯淞, 邹小龙, 哈尔滨医科大学第一附属医院群力院区重症医学重点实验室 黑龙江省哈尔滨市 150081

贾锋, 副主任医师, 研究方向为肝胆胰疾病基础与临床.

作者贡献分布: 贾锋与李风对此文所作贡献两均等; 此课题由邹小龙、白凯淞设计; 研究过程由贾锋与李风完成; 本论文写作由贾锋与李风完成.

通讯作者: 邹小龙, 主任医师, 研究员, 150081, 黑龙江省哈尔滨市道里区群力第七大道2075号, 哈尔滨医科大学附属第一医院群力院区肝胆胰外科. zouxiaolongbs@163.com

收稿日期: 2023-05-29
修回日期: 2023-06-22
接受日期: 2023-06-29
在线出版日期: 2023-07-08

Current status and advancements in research of gut microecology in acute pancreatitis

Feng Jia, Feng Li, Kai-Song Bai, Xiao-Long Zou

Feng Jia, Duerbote County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Daqing 163000, Heilongjiang Province, China

Feng Li, Kai-Song Bai, Xiao-Long Zou, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qunli Branch, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China

Feng Jia, Feng Li, Kai-Song Bai, Xiao-Long Zou, Key Laboratory of Intensive Care Medicine, Qunli Branch, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Long Zou, Chief Physician, Researcher, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qunli Branch, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 2075 Qunli Seventh Avenue, Daoli District, Harbin 150081, Heilongjiang Province. China. zouxiaolongbs@163.com

Received: 2023-05-29
Revised: 2023-06-22
Accepted: 2023-06-29
Published online: 2023-07-08

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common acute abdominal conditions in clinical practice, with increasing incidence and substantial healthcare burden. In recent years, substantial research with high-throughput sequencing technologies has revealed the imbalance between beneficial and pathogenic microbiomes as well as their metabolites during the clinical course of AP. Furthermore, disruption of the intestinal barrier and microbial translocation have been identified as important factors exacerbating systemic inflammatory response and subsequent infectious complications in AP. Maintaining a stable gastrointestinal microecology in patients may help prevent gut-derived infection and attenuate the "second hit" of inflammation induced by AP, thereby improving patient outcomes. This article provides a systematic review of the role of intestinal microbiota and microbial metabolites in the progression of AP, as well as potential therapeutic strategies, in order to offer insights into the understanding of AP pathogenesis and the identification of novel therapeutic targets.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Gut microecology; Bacterial translocation

Citation: Jia F, Li F, Bai KS, Zou XL. Current status and advancements in research of gut microecology in acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(13): 521-527
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/521.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.521

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床最常见的急腹症之一, 其发病率正逐年升高, 给医疗卫生系统带来沉重的负担. 近年来随着高通量测序技术的进步, 大量研究数据显示AP病程中益生菌和条件致病菌及其代谢产物失衡, 并且肠道屏障破坏和菌群移位是AP全身炎症反应加重和后期感染性并发症的重要原因. 维持患者肠道微生态稳定, 可能有助于预防AP导致的肠源性感染和“二次打击”, 从而改善患者预后. 本文对肠道微生态及菌群代谢产物在AP病程中的作用以及潜在治疗策略进行了系统回顾, 希望为深入理解AP疾病机制和寻找新的治疗靶点提供参考.

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

关键词: 急性胰腺炎; 肠道微生态; 细菌移位

核心提要: 急性胰腺炎病程早期的系统性炎症反应常导致肠道微生态紊乱、肠屏障功能障碍和致病菌移位, 许多研究提示患者肠道菌群组成与血清炎症因子水平和疾病严重程度相关. 恢复肠道共生菌群稳态可能是缓解急性胰腺炎患者肠道功能衰竭, 以及减少“二次打击”的潜在策略. 基于肠道微生态治疗的临床转化仍有待严格的因果推断实验和大样本的前瞻性研究加以证实.

文献来源: 贾锋, 李风, 白凯淞, 邹小龙. 急性胰腺炎肠道微生态的研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(13): 521-527
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/521.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.521

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是普外科常见的急腹症, 其病程往往具有异质性, 约20%-30%的患者进展为中度或重度的急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP), 常伴随较高死亡率(13%-35%)[1]. AP患者早期阶段病情加重主要涉及全身性炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征, 而后期则涉及一系列感染性并发症. 最近研究证据显示肠道微生态紊乱、免疫失衡、黏膜屏障功能破坏导致肠道菌群移位是AP病情进展的关键机制[2]. 肠道微生物与胰腺的相互作用增加了AP机制的复杂性和多样性. 一方面, 胰腺通过其内、外分泌功能影响肠道菌群的组成并调节肠道稳态[3]; 另外AP病程中条件致病菌(如肠杆菌和肠球菌属)移位及其代谢产物改变可能影响局部和全身免疫-炎症反应[4]. 因此, 恢复肠道微生态平衡是AP的潜在治疗策略, 近年来逐渐得到关注. 然而肠道菌群改变与AP病理机制之间的因果关系仍存在争议, 以恢复肠道微生态为目的的一系列治疗(如益生菌制剂、粪菌移植和免疫营养治疗等)具体疗效仍有待更深入的研究. 本文就近期肠道微生态在AP病程中的作用机制进行综述, 重点关注菌群代谢物和基于肠道微生态的治疗策略.

1 AP患者的肠道菌群改变

目前已有大量研究显示AP患者病程中常伴随菌群多样性降低和菌群结构改变. 动物实验表明AP发病后1 wk-2 wk内常出现肠道通透性增加, 促进条件致病菌和内毒素入血, 从而导致肠源性感染和全身炎症反应[5]. Li等[6]的一项随机对照研究提示AP患者在疾病早期外周血细菌DNA检出率高达68.8%, 常见的移位细菌包括埃希-志贺菌属和肠球菌属. Tan等[7]通过PCR变性梯度凝胶电泳技术发现AP患者病程早期中显著的菌群构成改变, 包括肠杆菌、肠球菌属丰度增加, 以及双歧杆菌和布劳特氏菌属丰度降低, 并且肠道条件致病菌水平与白细胞介素(interleukin, IL)-6和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平呈正相关. Zhu等[8]通过16S rDNA基因测序发现AP患者的菌群多样性与健康对照组在不同分类层次均存在显著异质性: 在门水平上, AP患者肠道变形菌和拟杆菌门丰度升高, 厚壁菌和放线菌门丰度下降; 在属水平上, 埃希-志贺菌、肠球菌和芽孢杆菌属相对丰度增加, 而双歧杆菌和普雷沃氏菌属丰度降低. Yu等[9]则采用宏基因组测序研究菌群变化, 研究显示AP患者肠道链球菌、肠球菌和埃希菌属丰度显著升高, 而产短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)功能的细菌(如布劳特氏菌属)显著减少, 从而诱导肠道免疫功能和肠屏障功能障碍, 促进菌群移位.

在AP病程中, 肠道菌群结构改变还与疾病的严重程度相关. 研究显示在轻型AP(mild acute pancreatitis, MAP)、中重型AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重型AP(severe acute pancreatitis, SAP)患者的直肠拭子样本中, 拟杆菌、大肠杆菌-志贺菌和肠球菌分别是优势菌属, 提示肠道微生态紊乱在AP进展中发挥了潜在作用[10]. Liu等[11]比较了不同阶段AP大鼠模型中肠道菌群构成的变化, 发现SAP组厚壁/拟杆菌门(Firmicutes/Bacteroidetes, F/B)比值在模型诱导后72 h显著升高, 而MAP组F/B比值与对照组相比显著降低, 提示肠道菌群构成可以作为AP严重程度的潜在预测指标. Zhu等[8]的研究显示与轻中型AP相比, SAP患者肠道菌群中不动杆菌、地芽孢杆菌和寡养单胞菌属显著富集, 并且其丰度与血清炎症因子(IL-6、TNF-α等)以及肠屏障损伤指标(D-乳酸和二胺氧化酶)水平呈正相关. 此外, 另一项研究显示[5], 屎肠球菌和芬沟德氏菌能够较好地区分感染和非感染性ANP, 因此肠道菌群构成是预测感染性胰腺坏

死(infected pancreatic necrosis, IPN)的潜在标志物.

常见的AP病因包括胆源性、酒精性和高脂血症, 不同病因患者肠道菌群多样性和构成也存在差异. Hu等[12]的研究显示, 与未合并高脂血症的AP患者相比, 高脂血症组嗜蛋白胨菌、厌氧球菌和肠球菌属丰度显著升高, 拟杆菌属丰度降低, 并且高脂血症性AP的菌群改变与潘氏细胞功能障碍有关, 提示控制血脂水平和维持潘氏细胞功能可能有助于恢复高脂血症性AP肠道微生态紊乱. 最近研究还提示酒精和肠道菌群在AP病程中的复杂交互作用, 肠道细菌能够将乙醇代谢为乙醛并破坏肠上皮细胞紧密连接蛋白, 增加肠道屏障通透性, 从而促进条件致病菌和内毒素进入血液循环. Vonlaufen等[13]研究显示微生态紊乱和内毒素诱导的TLR4激活促进酒精性胰腺炎大鼠模型的胰腺损伤. 因此, 深入研究肠道微生态紊乱和AP的因果机制可能有助于改善疾病诊断和寻找新的治疗靶点.

2 肠道微生态紊乱与AP病程进展的关系

近年越来越多的研究表明健康的肠道微生态在预防外源性细菌感染、维持肠黏膜屏障功能和免疫稳态等方面发挥重要的保护作用, 而肠道微生态紊乱则可能通过多种机制促进AP进展. Li等[14]的研究表明, 在无菌或抗生素治疗小鼠中肠道微生物耗竭能够缓解胰腺损伤并抑制SIRS, 而疾病小鼠粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)则潜在逆转其保护作用, 提示“肠-胰”轴在AP进展过程的关键作用. AP患者中肠道微生态紊乱的可能机制包括酶原分泌减少、线粒体功能障碍、氧化应激损伤、免疫稳态失衡、肠道微循环和屏障功能障碍[15]. 在AP病程中, 受损腺泡细胞和浸润的炎症细胞能够产生过量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 并通过TLR4/NF-κB通路促进肠道屏障功能损伤, 导致以变形菌门和放线菌门等为主的条件致病微生物过度繁殖[16]. 相反肠道条件致病菌细菌产生的某些代谢产物, 例如硫化氢、吲哚-3-乙酸和脂多糖, 可能促进了腺泡细胞线粒体功能障碍和ROS产生[17], 而肠道共生菌产生的烟酰胺单核苷酸通过促进线粒体去乙酰化酶SIRT3激活, 从而减少肠道缺血再灌注损伤和线粒体氧化应激[18]. 因此, 调节菌群代谢产物可能是缓解AP过程中肠道上皮细胞和胰腺局部氧化损伤的有效策略.

在AP病程早期循环血容量不足和随后的液体复苏治疗可能导致肠道缺血再灌注损伤(I/R injury), 促进肠道粘膜屏障功能障碍和通透性增加[19], 位于小肠隐窝底部的潘氏细胞通过分泌各种抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)如溶菌酶、α-防御素等维持正常黏膜屏障功能和肠免疫稳态, 对于缓解I/R损伤导致的菌群移位和免疫-炎症反应可能发挥关键作用[2]. 最近研究显示高脂饮食引起的潘氏细胞功能障碍可以促进肠道通透性增加和病原菌移位, 从而加重AP进展[20], 而乳杆菌属可能以NOD2依赖的方式激活潘氏细胞分泌功能, 缓解AP小鼠肠道粘膜损伤[21]. 因此, 补充AMPs以恢复潘氏细胞部分功能, 有望为缓解AP中肠道功能障碍和菌群移位提供新的治疗思路和方法.

肠道免疫对于维持肠道微生态稳定和免疫系统平衡具有重要作用[4]. 李等人的研究提示NLRP3炎症小体与肠道菌群之间的相互作用介导AP病程中炎症反应的严重程度[14], 敲除小鼠*NLRP3*基因有助于维持肠道微生态平衡, 包括恢复乳酸菌和罗斯拜瑞氏菌的丰度, 降低埃希-志贺氏菌鼠丰度, 促进紧密连接蛋白-1和闭合蛋白等连接分子的表达, 进而缓解期间肠黏膜屏障损伤. 在AP后期阶段, 肠道通透性增加和细菌迁移至坏死区域并继发IPN是病情加重的主要危险因素[22]. Glaubitz等[4]最近的研究表明Treg/Th17免疫细胞平衡对于维持宿主-微生态至关重要, 清除小鼠$CD25^+/FOXP3^+$ Treg有助于缓解AP期间肠道微生态紊乱, 阻止十二指肠来源的条件致病菌移位至胰腺坏死区域. 研究还提示$ROR\gamma t^+$ Th17细胞对维持肠道屏障功能完整性发挥重要作用, 通过激活Th17细胞能够阻止Treg介导的肠道免疫功能抑制和细菌移位. 深入研究肠道菌群与免疫系统的双向调控关系, 能够为减轻AP炎症反应和病程进展提供新思路.

3 肠道菌群来源代谢产物对AP的影响

肠道菌群能够通过分解膳食成分产生多种生物活性代谢产物, 例如SCFAs、乳酸、胆汁酸(bile acids,BAs)、吲哚类化合物、生物胺等, 上述代谢产物吸收后通过肠-肝循环进入全身血液循环系统, 从而调节宿主的免疫-炎症反应. AP中多种菌群代谢产物均能够对病程产生影响[23].

3.1 短链脂肪酸在AP中的作用

菌群代谢产生的SCFAs是一类含有1-6个碳原子的饱和脂肪酸, 主要包括丁酸、乙酸和丙酸等, 是肠上皮细胞的重要能量来源. SCFAs通过激活G蛋白偶联受体和抑制组蛋白去乙酰化酶维持肠粘膜屏障功能和免疫稳态[24]. 研究显示SAP患者粪便样本中布劳特氏菌和异普雷沃菌属等产丁酸菌属相对丰度显著降低, 表明SCFA可能参与AP病程进展[10]. Pan等[25]的研究显示丁酸通过抑制STAT1/AP1/NLRP3通路减轻雨蛙素诱导AP的严重程度. 此外, 肠道有益菌产生的丁酸通过促进固有淋巴细胞和$CD4^+$T细胞产生IL-22来维持肠道免疫稳态[26]. 田等人的研究显示丙酸通过调节TLR4受体减轻AP相关急性肺损伤[27]. 因此, 补充外源性SCFA可能是缓解AP炎症反应的有效策略.

3.2 胆汁酸代谢物在AP中的作用

肠道菌群通过法尼酯

X受体和G蛋白偶联膜受体5调节胆汁酸的合成和代谢, 研究显示不同疏水特征的BAs对AP严重程度具有异质性的调控作用: 菌群代谢产生的疏水性次级BAs能够加重L-精氨酸或胰管结扎诱导AP动物模型的离体原代腺泡细胞损伤, 而缓解雨蛙素引起的胰腺损伤, 亲水性BAs如牛磺熊去氧胆酸则起到相反作用[28]. 另一项研究显示肠道菌群可以将次级BAs转化为3-氧石胆酸和异石胆酸, 并通过抑制RORγt阻断Th17细胞分化, 从而恢复肠道免疫稳态[29]. 菌群-肠-肝轴肠道免疫平衡和AP炎症反应的调节作用还有待深入探索.

3.3 氨基酸代谢物在AP中的作用 肠道菌群如双歧杆菌、乳杆菌等能够将芳香族氨基酸酵解为吲哚类化合物, 研究显示色氨酸降解生成的3-甲基吲哚及其他衍生物可以通过芳烃受体(Aryl-hydrocarbon receptor, AhR)调节肠道上皮紧密连接相关分子的表达, 增强肠道屏障功能[30]. 此外, 吲哚衍生物还能够通过AhR调控T细胞向Treg和Th17分化, 并促进IL-22分泌,从而维持肠道免疫稳态[31]. 结肠细菌对氨基酸的分解代谢是机体多胺的主要来源, 包括精胺、腐胺和亚精胺等, 上述多胺通过肠粘膜进入循环, 通过多种机制调节肠粘膜屏障和宿主适应性免疫应答. 实验研究显示精脒/精胺能够使AP模型多胺耗竭, 促进胰腺蛋白酶原的活化和腺泡细胞坏死, 而外源性补充多胺类似物可以缓解胰腺损伤[32]. 三甲胺N-氧化物是肠道菌群特异性代谢物, 高脂和西方饮食能够促进肠道厚壁和变形菌门代谢产生三甲胺, 通过肝黄素单加氧酶(flavin-containing monooxy-genases, FMOs)氧化产生三甲胺N-氧化物,促进NF-κB及NLRP3等炎症因子活化参与AP进展[33]. 总之, 肠道微生物可以通过多种途径发酵食物蛋白, 从而调控AP患者肠粘膜免疫屏障功能, 深入探索其机制有助于开发基于菌群代谢途径的肠内营养干预策略.

3.4 其他代谢物在AP中的作用 双歧杆菌、乳杆菌和乳球菌等有益菌及其代谢产物对肠道免疫平衡的维持也起到关键作用. 最近研究显示肠道共生双歧杆菌代谢产生的乳酸能够通过抑制TLR4/MYD88/NF-κB通路的激活, 改善胰腺局部和全身炎症[34]. 此外, 益生菌产生的乳酸和乙酸还能够通过降低结肠pH值抑制病原菌生长和保护肠屏障功能. 还原型谷胱甘肽作为机体重要的抗氧化剂, 通过抑制ROS产生减轻氧化应激损伤. 研究显示乳杆菌属等益生菌能够诱导还原型谷胱甘肽合成, 缓解AP模型肠道屏障功能障碍和腺泡细胞损伤[35].

4 基于肠道菌群的AP治疗策略

随着对肠道微生态的深入研究, 基于调节菌群及其代谢物的AP治疗策略展现出较好的应用前景, 包括益生菌、益生元、合生元、后生元等微生态制剂和FMT等. 微生态制剂改善AP炎症反应的机制主要包括: (1)益生菌作为微生态屏障抑制病原菌生长; (2)增强肠道机械屏障功能和促进潘氏细胞分泌AMP; (3)通过产生有益代谢物抑制炎症反应; (4)调节肠道局部和全身免疫反应; (5)与肠道自主神经系统互作促进肠道蠕动[15]. 尽管益生菌治疗在理论上具有上述效果, 但在实际临床研究中仍存在诸多争议. 早期Oláh等[36]的单中心RCT研究纳入了45例非胆源性AP患者, 随机分为治疗组(接受活性植物乳杆菌和纤维素多糖载体)和对照组(接受灭活植物乳杆菌), 研究结果显示益生菌治疗组IPN发生率显著低于对照组, 补充益生菌降低了AP患者手术干预风险. 荷兰胰腺炎研究组设计的多中心PROPATRIA研究纳入了296例发病72 h预测为SAP的患者, 以评估预防性复合益生菌治疗的安全性和疗效, 研究结果显示10^{10} CFU/d的Ecologic 641治疗与SAP患者肠道缺血风险和死亡率增加相关, 而感染并发症的发生率未出现显著下降[37]. 后续分析显示AP病程中肠道菌群大量繁殖通常在24 h以内, 在72 h后给予乳杆菌属为主的益生菌制剂和多糖未能逆转菌群构成, 反而促进了细菌发酵, 增加肠道耗氧量和炎症反应, 减少肠粘膜血液灌注, 增加菌群移位和肠缺血风险[38]. 最近的一项荟萃分析显示联合益生菌制剂对SAP患者的临床结局没有显著有益或有害影响[39]. 考虑到治疗起始时间、益生菌剂量和种类以及患者个体菌群的异质性, 目前尚缺乏高质量的循证医学证据指导临床个体化应用益生菌制剂.

FMT是治疗肠道微生态紊乱相关疾病的另一种较有潜力的策略, 其通过将健康供体的粪便功能转移至患者肠道, 以期重建正常肠道菌群, FMT已被FDA批准应用于复发性艰难梭状芽胞杆菌感染, 并逐步探索应用于其他消化系统疾病[40]. 与微生态制剂相比, 来自健康供体的功能菌群更符合正常肠道微生态模式, 可能更有效地改变肠道菌群构成. Ding等[41]最近的一项RCT研究发现FMT对AP患者的感染并发症和腹内高压没有显著影响. Liu等[18]的研究提示来自健康对照组的正常粪菌移植通过诱导NAD相关代谢产物的产生改善AP的严重程度. 目前, FMT应用于AP的临床研究还处于初步阶段, 其安全性和有效性还有待进一步评估.

目前许多高质量循证证据均提示早期肠内营养(EN)对于维持AP患者肠道微生态平衡和预防细菌移位具有积极的作用[42]. 最近多项研究显示在EN中添加益生元(如壳寡糖)或后生元(如SCFAs)有助于改善肠道屏障功能和维持免疫稳态[43]. Mei等[16]的研究提示在动物模型中早期灌胃给予壳寡糖能够通过抑制氧化应激缓解SAP小鼠炎症反应,van den Berg等[44]的研究表明口服给

予丁酸盐能够预防ANP小鼠感染并发症, 提高小鼠存活率. 因此, 联合微生态制剂的早期EN是治疗AP较有潜力的方案.

5 结论

当前, 肠-胰轴和菌群-代谢-免疫机制开启了AP研究的新前沿, 许多研究证据均显示肠道微生态多样性和构成改变参与AP的病程进展. 然而, 目前大部分研究设计都是基于横断面和相关性研究, 多数观察性研究尚不足以确定肠道微生态紊乱是AP的原因或者炎症反应的结果, 也有可能仅反应个体患者的流行病学差异[45]. 因此, 需要严格设计的研究明确肠道菌群及其代谢物与AP机制之间的因果关系, 这对于实现肠道微生态为基础的个体化治疗的临床转化至关重要. 肠道微生态领域研究已经进入因果推断的新阶段, 以无菌动物模型、微生物培养组学和宏基因组学为代表的一系列新技术将有助于更深入地理解肠-胰轴的互作机制, 以开发更有效的治疗方案, 改善AP患者的临床预后[46]. 此外, 在进行肠道微生态相关的临床研究设计时, 研究人员应尽可能减少受试者基线菌群特征的异质性, 以减少患者个体差异差异带来的结果偏倚. 通过整合多组学数据分析和严格的因果推断实验设计, 将有助于阐明不同病因和遗传特征AP患者的肠道微生态和代谢图谱, 并设计具有特定免疫和代谢活性的工程改造微生物. 未来, 肠道微生态领域将更广泛地应用于AP的个体化预防、诊断和治疗.

6 参考文献

1 Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-734 [PMID: 32891214 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6]

2 Zhang Z, Tanaka I, Pan Z, Ernst PB, Kiyono H, Kurashima Y. Intestinal homeostasis and inflammation: Gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis. *Eur J Immunol* 2022; 52: 1035-1046 [PMID: 35476255 DOI: 10.1002/eji.202149532]

3 Sun J, Furio L, Mecheri R, van der Does AM, Lundeberg E, Saveanu L, Chen Y, van Endert P, Agerberth B, Diana J. Pancreatic β-Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. *Immunity* 2015; 43: 304-317 [PMID: 26253786 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.013]

4 Glaubitz J, Wilden A, Frost F, Ameling S, Homuth G, Mazloum H, Rühlemann MC, Bang C, Aghdassi AA, Budde C, Pickartz T, Franke A, Bröker BM, Voelker U, Mayerle J, Lerch MM, Weiss FU, Sendler M. Activated regulatory T-cells promote duodenal bacterial translocation into necrotic areas in severe acute pancreatitis. *Gut* 2023; 72: 1355-1369 [PMID: 36631247 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327448]

5 Zou M, Yang Z, Fan Y, Gong L, Han Z, Ji L, Hu X, Wu D. Gut microbiota on admission as predictive biomarker for acute necrotizing pancreatitis. *Front Immunol* 2022; 13: 988326 [PMID: 36105818 DOI: 10.3389/fimmu.2022.988326]

6 Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li N, Li J. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques*. *Crit Care Med* 2013; 41: 1938-1950 [PMID: 23863226 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a3dba]

7 Tan C, Ling Z, Huang Y, Cao Y, Liu Q, Cai T, Yuan H, Liu C, Li Y, Xu K. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 868-875 [PMID: 25931253 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000355]

8 Zhu Y, He C, Li X, Cai Y, Hu J, Liao Y, Zhao J, Xia L, He W, Liu L, Luo C, Shu X, Cai Q, Chen Y, Lu N. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol* 2019; 54: 347-358 [PMID: 30519748 DOI: 10.1007/s00535-018-1529-0]

9 Yu S, Xiong Y, Fu Y, Chen G, Zhu H, Mo X, Wu D, Xu J. Shotgun metagenomics reveals significant gut microbiome features in different grades of acute pancreatitis. *Microb Pathog* 2021; 154: 104849 [PMID: 33781869 DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104849]

10 Yu S, Xiong Y, Xu J, Liang X, Fu Y, Liu D, Yu X, Wu D. Identification of Dysfunctional Gut Microbiota Through Rectal Swab in Patients with Different Severity of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 3223-3237 [PMID: 32076933 DOI: 10.1007/s10620-020-06061-4]

11 Liu J, Luo M, Qin S, Li B, Huang L, Xia X. Significant Succession of Intestinal Bacterial Community and Function During the Initial 72 Hours of Acute Pancreatitis in Rats. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 808991 [PMID: 35573769 DOI: 10.3389/fcimb.2022.808991]

12 Hu X, Gong L, Zhou R, Han Z, Ji L, Zhang Y, Zhang S, Wu D. Variations in Gut Microbiome are Associated with Prognosis of Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis. *Biomolecules* 2021; 11 [PMID: 34066441 DOI: 10.3390/biom11050695]

13 Vonlaufen A, Spahr L, Apte MV, Frossard JL. Alcoholic pancreatitis: A tale of spirits and bacteria. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 82-90 [PMID: 24891979 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i2.82]

14 Li X, He C, Li N, Ding L, Chen H, Wan J, Yang X, Xia L, He W, Xiong H, Shu X, Zhu Y, Lu N. The interplay between the gut microbiota and NLRP3 activation affects the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut Microbes* 2020; 11: 1774-1789 [PMID: 32529941 DOI: 10.1080/19490976.2020.1770042]

15 Zhu Y, Mei Q, Fu Y, Zeng Y. Alteration of gut microbiota in acute pancreatitis and associated therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother* 2021; 141: 111850 [PMID: 34214727 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111850]

16 Mei QX, Hu JH, Huang ZH, Fan JJ, Huang CL, Lu YY, Wang XP, Zeng Y. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 942-953 [PMID: 33495520 DOI: 10.1038/s41401-020-00581-5]

17 Yang G, Zhang X. TMAO promotes apoptosis and oxidative stress of pancreatic acinar cells by mediating IRE1α-XBP-1 pathway. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27: 361-369 [PMID: 34755714 DOI: 10.4103/sjg.sjg_12_21]

18 Liu LW, Xie Y, Li GQ, Zhang T, Sui YH, Zhao ZJ, Zhang YY, Yang WB, Geng XL, Xue DB, Chen H, Wang YW, Lu TQ, Shang LR, Li ZB, Li L, Sun B. Gut microbiota-derived nicotinamide mononucleotide alleviates acute pancreatitis by activating pancreatic SIRT3 signalling. *Br J Pharmacol* 2023; 180: 647-666 [PMID: 36321732 DOI: 10.1111/bph.15980]

19 Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2187-2193 [PMID: 32476785 DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187]

20 Guo Y, Huang C, Liu L, Fu X, Lu Y, Zheng J, Mei Q, Huang Z, Fan J, Lu L, Zeng Y. Paneth Cell Ablation Aggravates Pancreatic and Intestinal Injuries in a Rat Model of Acute Necrotizing Pancreatitis after Normal and High-Fat Diet. *Mediators Inflamm* 2019; 2019:

8474523 [PMID: 31827383 DOI: 10.1155/2019/8474523]
21 Lei Y, Tang L, Liu S, Hu S, Wu L, Liu Y, Yang M, Huang S, Tang X, Tang T, Zhao X, Vlodavsky I, Zeng S, Tang B, Yang S. Parabacteroides produces acetate to alleviate heparanase-exacerbated acute pancreatitis through reducing neutrophil infiltration. *Microbiome* 2021; 9: 115 [PMID: 34016163 DOI: 10.1186/s40168-021-01065-2]
22 Brubaker L, Luu S, Hoffman K, Wood A, Navarro Cagigas M, Yao Q, Petrosino J, Fisher W, Van Buren G. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2021; 21: 1-14 [PMID: 33376062 DOI: 10.1016/j.pan.2020.12.013]
23 Zhang L, Shi J, Du D, Niu N, Liu S, Yang X, Lu P, Shen X, Shi N, Yao L, Zhang R, Hu G, Lu G, Zhu Q, Zeng T, Liu T, Xia Q, Huang W, Xue J. Ketogenesis acts as an endogenous protective programme to restrain inflammatory macrophage activation during acute pancreatitis. *EBioMedicine* 2022; 78: 103959 [PMID: 35339899 DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103959]
24 Ashique S, De Rubis G, Sirohi E, Mishra N, Rihan M, Garg A, Reyes RJ, Manandhar B, Bhatt S, Jha NK, Singh TG, Gupta G, Singh SK, Chellappan DK, Paudel KR, Hansbro PM, Oliver BG, Dua K. Short Chain Fatty Acids: Fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases. *Chem Biol Interact* 2022; 368: 110231 [PMID: 36288778 DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110231]
25 Pan X, Fang X, Wang F, Li H, Niu W, Liang W, Wu C, Li J, Tu X, Pan LL, Sun J. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 4446-4461 [PMID: 31347703 DOI: 10.1111/bph.14806]
26 Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, Sun J, Pan F, Zhou J, Zhang W, Yao S, Maynard CL, Singh N, Dann SM, Liu Z, Cong Y. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun* 2020; 11: 4457 [PMID: 32901017 DOI: 10.1038/s41467-020-18262-6]
27 Tian X, Hellman J, Horswill AR, Crosby HA, Francis KP, Prakash A. Elevated Gut Microbiome-Derived Propionate Levels Are Associated With Reduced Sterile Lung Inflammation and Bacterial Immunity in Mice. *Front Microbiol* 2019; 10: 159 [PMID: 30891007 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00159]
28 Tran QT, Sendler M, Wiese ML, Doller J, Zierke L, Gischke M, Glaubitz J, Tran VH, Lalk M, Bornscheuer UT, Weiss FU, Lerch MM, Aghdassi AA. Systemic Bile Acids Affect the Severity of Acute Pancreatitis in Mice Depending on Their Hydrophobicity and the Disease Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36362379 DOI: 10.3390/ijms232113592]
29 Paik D, Yao L, Zhang Y, Bae S, D'Agostino GD, Zhang M, Kim E, Franzosa EA, Avila-Pacheco J, Bisanz JE, Rakowski CK, Vlamakis H, Xavier RJ, Turnbaugh PJ, Longman RS, Krout MR, Clish CB, Rastinejad F, Huttenhower C, Huh JR, Devlin AS. Human gut bacteria produce T(H)17-modulating bile acid metabolites. *Nature* 2022; 603: 907-912 [PMID: 35296854 DOI: 10.1038/s41586-022-04480-z]
30 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]
31 Petrov MS. Metabolic Trifecta After Pancreatitis: Exocrine Pancreatic Dysfunction, Altered Gut Microbiota, and New-Onset Diabetes. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00086 [PMID: 31609744 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000086]
32 Jin HT, Lämsä T, Nordback PH, Hyvönen MT, Grigorenko N, Khomutov AR, Nordback I, Räty S, Pörsti I, Alhonen L, Sand J. Association between remote organ injury and tissue polyamine homeostasis in acute experimental pancreatitis - treatment with a polyamine analogue bismethylspermine. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 999-1008 [PMID: 22001988 DOI: 10.1016/s1734-1140(11)70616-8]
33 Yoo W, Zieba JK, Foegeding NJ, Torres TP, Shelton CD, Shealy NG, Byndloss AJ, Cevallos SA, Gertz E, Tiffany CR, Thomas JD, Litvak Y, Nguyen H, Olsan EE, Bennett BJ, Rathmell JC, Major AS, Bäumler AJ, Byndloss MX. High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide. *Science* 2021; 373: 813-818 [PMID: 34385401 DOI: 10.1126/science.aba3683]
34 Li H, Xie J, Guo X, Yang G, Cai B, Liu J, Yue M, Tang Y, Wang G, Chen S, Guo J, Qi X, Wang D, Zheng H, Liu W, Yu H, Wang C, Zhu SJ, Guo F. Bifidobacterium spp. and their metabolite lactate protect against acute pancreatitis via inhibition of pancreatic and systemic inflammatory responses. *Gut Microbes* 2022; 14: 2127456 [PMID: 36195972 DOI: 10.1080/19490976.2022.2127456]
35 Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandström PA, Trulsson LM, Magnusson KE, Timmerman HM, van Minnen LP, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM, Söderholm JD. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS One* 2009; 4: e4512 [PMID: 19223985 DOI: 10.1371/journal.pone.0004512]
36 Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-1107 [PMID: 12190674 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02189.x]
37 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659 [PMID: 18279948 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
38 Bongaerts GP, Severijnen RS. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat Biotechnol* 2016; 34: 55-63 [PMID: 26744983 DOI: 10.1038/nbt.3436]
39 Yu C, Zhang Y, Yang Q, Lee P, Windsor JA, Wu D. An Updated Systematic Review With Meta-analysis: Efficacy of Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Treatment of Patients With Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2021; 50: 160-166 [PMID: 33565792 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001734]
40 Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond Clostridioides difficile infections. *EBioMedicine* 2019; 44: 716-729 [PMID: 31201141 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.066]
41 Ding L, He C, Li X, Huang X, Lei Y, Ke H, Chen H, Yang Q, Cai Y, Liao Y, He W, Xia L, Xiong H, Lu N, Zhu Y. Efficacy and Safety of Faecal Microbiota Transplantation for Acute Pancreatitis: A Randomised, Controlled Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 772454 [PMID: 35083238 DOI: 10.3389/fmed.2021.772454]
42 Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Bosscha K, Ahmed Ali U, Bouwense S, van Grevenstein WM, Heisterkamp J, Houdijk AP, Jansen JM, Karsten TM, Manusama ER, Nieuwenhuijs VB, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Schwartz MP, Spanier BW, Tan A, Vecht J, Weusten BL, Witteman BJ, Akkermans LM, Bruno MJ, Dijkgraaf MG, van Ramshorst B, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983-1993 [PMID: 25409371

DOI: 10.1056/NEJMoa1404393]
43 Jin Y, Xu H, Chen Y, Wu J, Jin F, Wu Q, Yao XM. Therapeutic effect of Bifidobacterium combined with early enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 4018-4024 [PMID: 29949178 DOI: 10.26355/eurrev_201806_15288]
44 van den Berg FF, van Dalen D, Hyoju SK, van Santvoort HC, Besselink MG, Wiersinga WJ, Zaborina O, Boermeester MA, Alverdy J. Western-type diet influences mortality from necrotising pancreatitis and demonstrates a central role for butyrate. *Gut* 2021; 70: 915-927 [PMID: 32873697 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320430]
45 Round JL, Palm NW. Causal effects of the microbiota on immune-mediated diseases. *Sci Immunol* 2018; 3 [PMID: 29440265 DOI: 10.1126/sciimmunol.aao1603]
46 Chang Y, Hou F, Pan Z, Huang Z, Han N, Bin L, Deng H, Li Z, Ding L, Gao H, Zhi F, Yang R, Bi Y. Optimization of Culturomics Strategy in Human Fecal Samples. *Front Microbiol* 2019; 10: 2891 [PMID: 31921067 DOI: 10.3389/fmicb.2019.02891]

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7月8日; 31(13): 528-536

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.528

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

文献综述 REVIEW

结直肠癌治疗新靶标: 铁死亡代谢及调控机制

张馨瑞, 罗依婷, 朱方圆, 叶 露, 倪思忆, 刘英超, 沈 雁

张馨瑞, 罗依婷, 朱方圆, 叶露, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310000

倪思忆, 刘英超, 沈雁, 浙江中医药大学附属第二医院消化内科 浙江省杭州市 310000

张馨瑞, 在读硕士, 主要从事中医药治疗炎症性肠病的基础与临床研究.

基金项目: 浙江省基础公益研究计划, No. LY21H270007.

作者贡献分布: 本论文由张馨瑞、罗依婷、朱方圆、叶露、倪思忆、刘英超、沈雁共同完成; 论文研究命题由张馨瑞、刘英超、沈雁提出与设计; 研究资料由罗依婷、朱方圆、叶露收集与整理; 论文的撰写由张馨瑞完成; 本论文由倪思忆修订、质量控制及审校; 最终版本修订以及对文章整体的监督和管理由沈雁完成.

通讯作者: 沈雁, 副主任中医师, 研究生导师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区潮王路318号, 浙江中医药大学附属第二医院消化内科. shendanxi61115@163.com

收稿日期: 2023-04-12
修回日期: 2023-05-20
接受日期: 2023-06-29
在线出版日期: 2023-07-08

Novel target for treatment of colorectal cancer: Metabolism and regulatory mechanisms of ferroptosis

Xin-Rui Zhang, Yi-Ting Luo, Fang-Yuan Zhu, Lu Ye, Si-Yi Ni, Ying-Chao Liu, Yan Shen

Xin-Rui Zhang, Yi-Ting Luo, Fang-Yuan Zhu, Lu Ye, The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Si-Yi Ni, Ying-Chao Liu, Yan Shen, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Basic Public Welfare Research Program, No. LY21H270007.

Corresponding author: Yan Shen, Deputy Chief Traditional Chinese Medicine Specialist, Supervisor, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 318 Chaowang Road, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. shendanxi61115@163.com

Received: 2023-04-12
Revised: 2023-05-20
Accepted: 2023-06-29
Published online: 2023-07-08

Abstract

Ferroptosis is a new type of programmed cell death characterized by intracellular iron overload and lipid peroxidation accumulation. In the past 10 years, research has demonstrated that intervention of ferroptosis can effectively prevent or treat cancer diseases, including colorectal cancer. However, the role of ferroptosis in different types of colorectal cancer is not the same. This article summarizes the three major pathways involved in the occurrence and development of ferroptosis, namely, iron metabolism, lipid metabolism, and amino acid metabolism, and discusses the specific mechanisms and clinical applications of ferroptosis targeted therapy in colorectal cancer of various consensus molecular subtypes. Existing studies have shown that ferroptosis targeted therapy has broad application prospects in optimizing the comprehensive treatment of colorectal cancer. This article will provide an important framework for studying the mechanism of ferroptosis in tumor prevention and treatment and have guiding significance in exploring the application of ferroptosis targeted therapy in the treatment of different types of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; Ferroptosis; Lipid peroxidation; Tumor treatment; Review

Citation: Zhang XR, Luo YT, Zhu FY, Ye L, Ni SY, Liu YC, Shen Y. Novel target for treatment of colorectal cancer: Metabolism and regulatory mechanisms of ferroptosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(13): 528-536

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/528.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.528

摘要

铁死亡是一种以细胞内铁超载、脂质过氧化物堆积为特征的新型程序性细胞死亡方式. 近年来, 研究已证实干预铁死亡可有效预防或治疗包括结直肠癌在内的肿瘤疾病. 然而铁死亡在不同类型结直肠癌中所扮演的角色不尽相同. 本文总结了参与铁死亡发生发展过程中的三大效应途径即铁代谢、脂质代谢及氨基酸代谢, 并在此基础上探讨了靶向铁死亡疗法在结直肠癌共识分子分型各亚型中的具体机制与临床应用. 现有研究表明, 靶向铁死亡疗法在优化结直肠癌综合治疗方面具有广阔的应用前景. 本文对铁死亡机制及其在肿瘤防治中的研究进行综述, 对探索靶向铁死亡疗法治疗不同类型结直肠癌中的应用具有指导意义.

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

关键词: 结直肠癌; 铁死亡; 脂质过氧化; 肿瘤治疗; 综述

核心提要: 在众多结直肠癌(colorectal cancer, CRC)分型中, 具明确生物学可解释性的CRC共识分子分型(consensus molecular subtype, CMS)最具影响力.研究发现, 铁死亡可有效防治包括CRC在内的肿瘤疾病. 本文综述了铁死亡在CMS不同亚型中的功能, 为进一步开发精准的靶向治疗药物提供理论支撑.

文献来源: 张馨瑞, 罗依婷, 朱方圆, 叶露, 倪思忆, 刘英超, 沈雁. 结直肠癌治疗新靶标: 铁死亡代谢及调控机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(13): 528-536
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/528.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.528

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤. 根据WTO国际癌症研究机构最新发布的流行病统计数据(GLOBOCAN2020), CRC的发病率(10.0%)和死亡率(9.4%)分别位居全球恶性肿瘤的第3位和第2位[1]. 近年来, CRC发病呈年轻化趋势, 预计到2030年将有约11%的结肠癌和23%的直肠癌逐渐扩展到50岁以下成年人中[2]. 由于传统放化疗的毒副作用及耐药性等问题, CRC患者的生存预后并不理想. 因此, CRC的防治仍是世界公共卫生的重要课题之一.

铁死亡是一种新型细胞死亡方式, 研究证实铁死亡与多种疾病如神经退行性变、心脑血管疾病、免疫系统疾病、炎症性疾病和缺血/再灌注损伤等的预后密切相关, 其在包括CRC在内的恶性肿瘤防治方面所扮演的角色和具体机制备受关注[3-6]. 本文总结了铁死亡的发生机制和三大效应途径, 在此基础上初步探讨铁死亡在CRC发生发展中的作用和临床应用.

1 铁死亡概述

铁死亡是一类铁离子依赖的、活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累驱动的、由非酶反应(Fenton反应)和酶机制介导的调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)方式[7,8]. 细胞内脂质过氧化物(lipide peroxide, LPO)蓄积并破坏生物膜结构功能稳定性所导致的细胞死亡是铁死亡的实质.

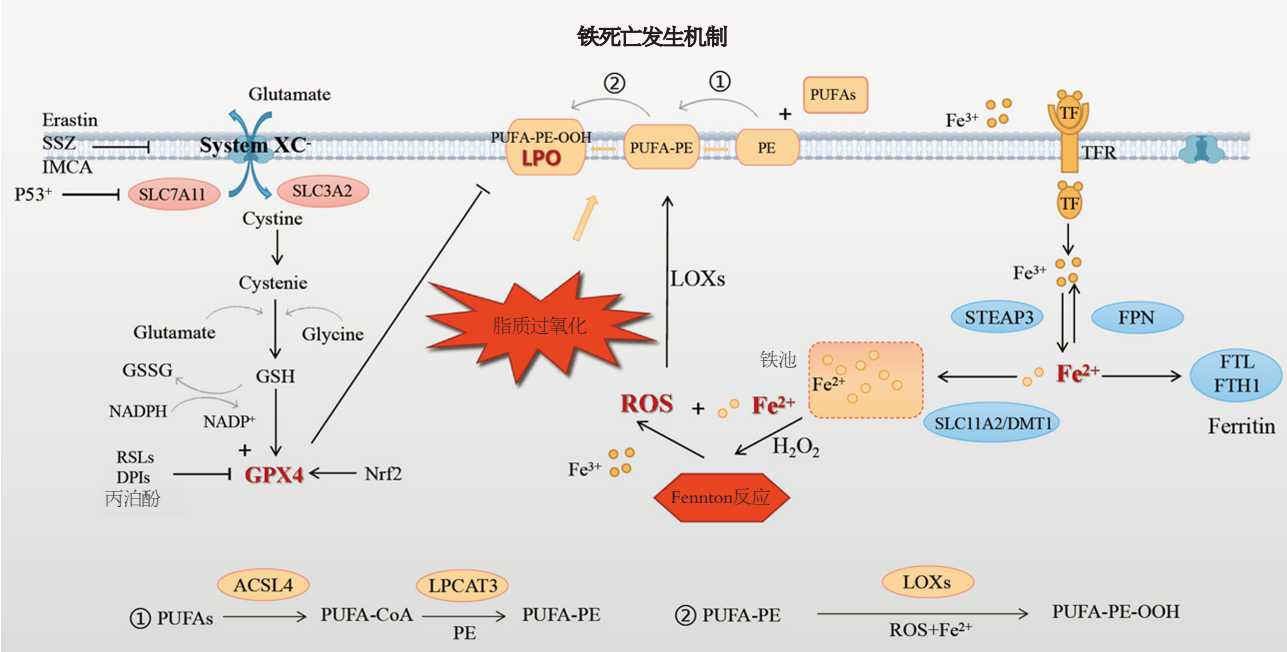
2003年, Dolma等[9]在探索肿瘤治疗药物的筛选试验中发现了一种新型小分子化合物Erastin, 能特异性诱导Ras基因突变的人包皮成纤维细胞死亡. 随后, 一系列Ras选择性致死化合物(ras selective lethal compound, RSL)相继被发现并被证实能以Erastin相同方式诱导肿瘤细胞死亡[10]. 不同于其他RCD, 这类特殊的死亡方式不依赖于caspase级联反应, 但依赖于铁离子水平, 不能被坏死、凋亡、焦亡、自噬等抑制剂逆转, 却能被抗氧化剂维生素E或铁螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)逆转[10]. 2012年, Dixon等[7]正式将这类具有铁依赖性和氧化性, 并呈现独特的遗传学、形态学和生物化学特征的细胞死亡方式命名为铁死亡.

细胞铁死亡的标志性形态表现主要包括: 细胞膜断裂、出泡; 线粒体皱缩、体积减少, 双层膜密度增加, 内嵴模糊不清、减少或消失; 核膜完整、胞核大小正常、无DNA片段化[11,12]; 线粒体和内质网中可见大量铁离子分布[7]. 生化表现方面, 可见二价铁离子(Fe^{2+})浓度升高、ROS和LPO大量蓄积、胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, System Xc^-)功能受抑、谷胱甘肽合成障碍、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性下降以及腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化水平提高等[12,14].

2 铁死亡效应途径

现有研究表明, 多种代谢途径和机制参与了铁死亡的启动和推进, 其中最为核心的是铁代谢途径、脂质代谢途径和氨基酸代谢途径(见图1). 各种途径的多个功能分子相互影响, 共同决定了铁死亡的发生与否和效应水平.

2.1 铁代谢紊乱与Fenton反应 铁是人体中含量最丰富的必需微量元素. 约3/4的铁作为“功能性铁”分布于外周循环中, 参与循环中氧的运输、细胞内DNA、ATP的合成氧化等重要生理过程; 约1/4的铁作为“贮存铁”, 以铁蛋白、含铁血黄素等形式贮存于肝、脾与骨髓[3]. 循环中的三价铁离子(Fe^{3+})与转铁蛋白(transferrin, TF)结合后被运输至细胞膜, 与膜上的转铁蛋白受体



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.528 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　铁死亡发生发展由铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢三大效应途径共同调节. 细胞外Fe^{3+}与TF结合后被运输至细胞膜, 并与膜上TFR结合成复合物转运至细胞内并释放,随后, Fe^{3+}在STEAP3的作用下被还原成Fe^{2+}, 再经SLC11A2/DMT1介导, 进入不稳定铁池并启动铁死亡关键环节−Fenton反应(Fe^{2+}与H_2O_2相互作用并形成Fe^{3+}和大量ROS). 当Fe^{2+}过量时, Fpn可将富余的Fe^{2+}氧化成Fe^{3+}后泵出细胞, 或存储于Ferritin中. PUFAs在ACSL4和LPCAT3共同作用下与细胞膜上的PE结合形成PUFA−PE, 引起膜结构不饱和度增加. 经Fenton反应输出的过量ROS在LOXs与Fe^{2+}的辅助作用下, 将细胞膜上的PUFA−PE过氧化为PUFA−PE−OOH, 即LPO, 执行铁死亡过程的最终效应功能, 即细胞膜的脂质过氧化. 而过氧化物GPX4可阻碍这一进程. System Xc^-由向膜外转运胱氨酸的SLC7A11和向膜内转运胱氨酸的SLC3A2组成. 生理情况下, System Xc^-以1:1的比例外排谷氨酸同时摄取胱氨酸, 为GSH的生物合成提供原料. 一方面, GPX4可催化GSH由还原型转化为氧化型GSSG, 减少ROS的生成, 另一方面GPX4可将有毒的LPO还原成无毒性的脂质醇, 达到抑制铁死亡目的. TF: 转铁蛋白; TFR: 转铁蛋白受体; STEAP3: 前列腺跨膜上皮3抗原抗体; Fpn: 膜铁转运蛋白; FTL: 铁蛋白轻链; FTH1: 铁蛋白重链1; Ferritin: 铁蛋白; SLC11A2: 溶质载体家族11成员2; DMT1: 二价金属离子转运体; PUFAs: 多不饱和脂肪酸; ACSL4: 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4; LPCAT3: 溶血卵磷脂酰基转移酶3; PE: 磷脂酰乙醇胺; PUFA−CoA多不饱和脂肪酸−酰基辅酶A; PUFA−PE: 多不饱和脂肪酸磷脂复合物; ROS: 氧化物; LOXs: 脂氧合酶; LPO: 脂质过氧化物; Glutamate: 谷氨酸; Cystine: 胱氨酸; System Xc^-: 胱氨酸/谷氨酸反向转运体; SLC7A11: 轻链溶质载体家族7成员11; SLC3A2: 重链溶质载体家族3成员2; Cysteine: 半胱氨酸; Glycine: 甘氨酸; GSH: 谷胱甘肽; GSSG: 氧化型谷胱甘肽; NADPH: 还原型辅酶Ⅱ; NADP+: 烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸; 还原型辅酶Ⅱ的氧化形式; GPX4: 过氧化物酶4; Nrf2: 转录因子; Erastin: 铁死亡诱导剂; SSZ: 柳氮磺胺吡啶; IMCA: 苯并吡喃衍生物; RSLs: 选择性致死性小分子.

(TFRC/TFR1/CD71)结合成复合物后被转运入胞内的内涵体. 随后, 在氧化铁还原酶前列腺六跨膜上皮抗原(six-transmembrane epithelial antigen of prostate3, STEAP3)的催化下, Fe^{3+}被还原成Fe^{2+}, 再经溶质载体家族11成员2/二价金属离子转运体1(solute carrier family 7member 11, SLC11A2/divalent metal transporter-1, DMT1)的介导, Fe^{2+}从内涵体解体并释放入胞质的不稳定铁池中[15,16]. Fe^{2+}过量时, 或存储于铁蛋白轻链多肽和铁蛋白重链多肽1(ferritin heavy chain polypeptide1, FTH1)组成的储铁蛋白复合物Ferritin中, 或被膜铁转运蛋白1氧化成Fe^{3+}后泵出细胞, 参与外周铁的再循环.

Fenton反应是铁死亡的启动环节. 其核心过程即Fe^{2+}与过氧化氢相互作用后在形成Fe^{3+}和大量ROS[17]. 低浓度ROS是细胞存活和增殖不可或缺的成分; 而高浓度ROS则可通过氧化蛋白质、DNA及生物膜结构上的各种脂类, 改变膜结构和功能活性, 引发细胞死亡[18,19]. 在上述铁代谢过程中, 任一效应蛋白的功能异常都将破坏胞内铁稳态, 引起不同程度的铁超载和ROS蓄积. 研究发现, 使用DFO、环吡酮等铁螯合剂, 或敲除TFRC基因, 或上调胞质中Ferritin水平等手段, 均可抑制细胞内铁超载以降低铁死亡水平[15,16], 而Ferritin选择性自噬降解则能释放储存铁、促进细胞铁死亡[20,21], 此外, 敲除溶质载体家族11成员3基因阻碍铁转运亦会加剧Erastin诱导的铁死亡[22]. 综上可知, 铁代谢紊乱可通过调控Fenton反应, 诱导或抑制细胞发生铁死亡.

2.2 脂质代谢异常与脂质过氧化　脂质是细胞膜磷脂的主要成分, 脂质代谢在维持细胞膜稳态中具有重要意义. 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰转移酶3(recombinant lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)是膜磷脂合成的限速酶, 二者共同影响多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的酯化重构[13]. 生理情况下, PUFAs首先被ACSL4催化为PUFA-CoA, 随后在LPCAT3的介导下酯化并结合

至细胞膜的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamines, PE)上形成PUFA-PE, 引起膜结构不饱和度增加. PUFA-PE是诱导铁死亡的关键底物, 其水平高低对细胞的铁死亡敏感性具有重要影响[23].

脂质过氧化是铁死亡的中心环节. 细胞经Fenton反应输出过量ROS, 后者可在Fe^{2+}辅助、脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)催化下, 将细胞膜上的PUFA-PE过氧化为PUFA-PE-OOH, 即LPO[17,24]. LPO作为铁死亡的核心介质, 主要以三种方式破坏生物膜: (1)促进膜磷脂转向, 通过其氧化的脂肪酸与亲水头部的结合, 减少膜厚度; (2)改变脂类间的相互作用和细胞膜的理化性质; (3)代谢产物4-羟基壬烯醛和丙二醛可使细胞膜中的蛋白质和核酸发生异常共价修饰, DNA断裂, 分子结构改变[23,25-28]. 通过以上机制, 细胞膜、线粒体及溶酶体等细胞器膜变薄、曲率增加, 液态性、流动性降低, 膜通透性升高, Na+和Ca^{2+}内流增加, 引起细胞水肿及钙超载, 进一步引起膜穿孔解体及细胞内容物释放, 最终导致细胞死亡. 此外, LPO尚可激活磷脂酶分解膜磷脂催化花生四烯酸代谢反应, 生成前列腺素、血栓素A等多种生物活性物质, 促进再灌注损伤; 线粒体膜上的LPO可抑制线粒体功能, 减少ATP生成, 加重细胞能量代谢障碍[29-31]. 研究发现, 与单不饱和脂肪酸相比, 含有更多不饱和键的PUFA更易受到ROS攻击、产生LPO[22]. PUFA的丰度和定位决定了细胞的脂质过氧化程度和铁死亡水平[4].

2.3 氨基酸代谢失调与System Xc-/GSH/GPX4轴失能 谷胱甘肽(glutathione, r-glutamyl cysteingl +glycine, GSH)是机体抗氧化体系的重要组分之一, 包括还原型和氧化型两种形式, 在减轻氧化应激、脂质过氧化损伤和保护组织细胞等方面发挥至关重要的作用[32-34]. 作为GSH合成关键蛋白的System Xc-, 其本质上是一种广泛分布于细胞膜磷脂双分子层中的Na+依赖性氨基酸反向转运体, 由轻链溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)和重链溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3, member 2, SLC3A2)经共价二硫键连接组成. 其中, SLC7A11对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性, 主要负责氨基酸的双向转运; 而SLC3A2作为伴侣蛋白, 帮助增强SLC7A11功能的稳定发挥[35,36]. 生理情况下, System Xc-以1:1的比例外排谷氨酸同时摄取胱氨酸[37], 为GSH的生物合成提供原料. GPX4是细胞内主要的抗氧化酶. GPX4一方面可催化GSH由还原型转化为氧化型, 减少ROS的生成, 另一方面可将有毒的LPO还原成无毒性的脂质醇, 从而保护生物膜的脂质双分子层发生过氧化损伤[38,39].

研究表明[40], 沉默 SLC7A11基因表达会增加HT-1080细胞对Erastin诱导铁死亡的敏感性, 而过表达SLC7A11后, 细胞对铁死亡的耐受性明显增强. Yang等[41]研究发现, GPX4表达减少可增加细胞对铁死亡的敏感性, 而增加GPX4表达则能有效降低铁死亡的发生率. 以上研究表明: 由System Xc-、GSH和GPX4组成的协调有序的抗氧化效应结构体, 即System Xc-/GSH/GPX4轴是铁死亡的主要保护体系. 各种可引起System Xc-功能受抑、GSH合成障碍和/或GPX4活性下降的病理状况均可导致细胞抗氧化功能受损, 氧化还原平衡失调, 直接或间接地促使脂质过氧化和铁死亡发生[42].

3 铁死亡的重要调控因素

3.1 p53- System Xc-/SLC7A11信号转导的正向调控作用 近来, 铁死亡已被广泛认为是抑癌基因p53的内源性抗癌机制之一, 其在骨肉瘤、肺癌细胞中的表现尤为明显. p53主要通过抑制其下游靶点System Xc-/SLC7A11的活性而激活铁死亡, p53乙酰化对该过程具有重要的调控作用[43]. 2015年, 一篇发表在Nature上的研究报告显示, 乙酰化修饰的突变型p53尽管丧失了细胞周期阻滞、衰老和凋亡等功能, 但其能通过催化SLC7A11亚基的启动子区减少其表达、抑制System Xc-的功能、降低GPX4的抗氧化活性而提高细胞对铁死亡的敏感性, 突变型p53基因小鼠同野生型小鼠一样, 仍保持着一定的抑癌表观, 抑制了自发性胸腺淋巴瘤的早期发生[44].

目前, 靶向System Xc-的铁死亡诱导剂主要分为两类: 一类是包括Erastin、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SSZ)、丁硫氨酸亚砜亚胺、索拉非尼、青蒿素及其衍生物[7,45-47]等为代表的直接诱导剂, 通过直接抑制System Xc-活性, 减少GSH合成, 引发细胞氧化还原失衡, 诱导铁死亡; 另一类是以苯并吡喃衍生物 [48]为代表的间接诱导剂, 通过激活AMPK/mTOR通路, 诱导 SLC7A11表达下调, 间接抑制System Xc-活性.

谷氨酰胺酶2(recombinant glutaminase 2, GLS2)和LOXs可能也是p53调节铁死亡的潜在下游靶点. 上调GLS2可催化谷氨酸大量合成, 胞内高浓度的谷氨酸抑制胱氨酸入胞, 从而减少谷胱甘肽合成, 诱发p53依赖性铁死亡[49,50]. 也有研究报道p53通过增强亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶1的活化水平而增强LOXs的活性, 促进细胞发生脂质过氧化和铁死亡[51].

3.2 Nrf2-GPX4信号转导的负向调控作用 转录因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)具有亮氨酸拉链结构, 能通过调节机体抗氧化蛋白的表达, 有效对抗机体内外源性氧化损伤, 维持细胞内稳态平衡. 作为铁死亡负性调控因子之一, Nrf2具有抑制细胞铁摄取、限制ROS产生和上调SLC7A11功能[52]. Nrf2调控铁死亡的下游主要靶点是GPX4. 研究发现, 上调Nrf2基因水平

可促进GPX4的编码转录, 而敲除Nrf2或GPX4基因可增强Erastin或索拉菲尼诱导的肝癌细胞铁死亡[53]. 文献报道, GPX4基因敲除小鼠[54]或细胞[55]内超氧阴离子、羟基自由基等ROS大量增加都会加剧脂质过氧化, 进而诱导高水平铁死亡的发生; 此外, 胚胎小鼠可在全身敲除GPX4基因后7.5 d左右死亡[56].

目前, 一系列靶向Nrf2-GPX4信号转导过程死亡诱导剂正被逐步开发或发现. 实验表明, 全反式视黄酸、葫芦巴碱、鸦胆子苦醇等Nrf2抑制剂可通过抑制金属硫蛋白1的表达, 加速GSH耗竭和脂质过氧化, 从而促进索拉非尼诱导的铁死亡[57]. RSLs(RSL3、RSL5)、DPIs(DPI7、DPI10、DPI12)、丙泊酚等则是针对GPX4催化活性位点的特异性抑制剂. 有学者采用微小RNA等手段从基因层面进行封闭, 发现阻断GPX4活性可降低其对ROS、LPO毒性的保护能力, 进而促进脂质过氧化进程和铁死[44].

4 铁死亡机制在结直肠癌进展中的作用和临床应用初探

CRC是一种高度异质性疾病, 依据发生部位、遗传学和表观遗传学特征对CRC进行分型, 将有助于指导临床分层和精准性治疗, 改善患者预后. 众多分型中, 2015年由国际结直肠癌分型联盟提出的共识分子分型(consensus molecular subtype, CMS)系统因其明确的生物学可解释性而最具影响力. 研究发现, 铁死亡对CRC的发生发展具有重要影响, 铁死亡在CMS不同亚型中的功能不尽相同, 可为CRC临床诊疗提供靶向性参考依据.

4.1 CMS1(免疫型)与铁死亡 约14%的CRC为CMS1型. 该型好发于右半结肠, 与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关, 以免疫抑制细胞高度浸润、免疫调节分子高表达和免疫逃逸增强为主要特征. CMS1肿瘤显示出广泛的高甲基化状态, 且涵盖多数错配修复缺陷(different mismatch repair, dMMR)与高度微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)[58].

众多研究报道[59,60], TME中浸润的免疫抑制细胞类型及其数量与肿瘤的临床预后有关. 免疫抑制细胞介导铁死亡发生将阻遏肿瘤的发展进程. 郑勇斌等系统研究了165个铁死亡相关基因对TME的调控机制及其对CRC预后的影响, 发现铁死亡高风险组内免疫抑制细胞浸润减少, 而低风险组却存在相反的免疫景观[61]. TME中主要的抗肿瘤效应执行者$CD8^+$T细胞可产生干扰素(IFNγ)等多种细胞毒介质, 后者既能通过下调System Xc^-亚基SLC3A2和SLC7A11的表达、促进ACSL4信号转导而促进铁死亡, 增加肿瘤细胞的放疗敏感性, 又可通过释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)进一步激活免疫系统, 加重$CD8^+$T细胞浸润[60-62].

除免疫异常外, 炎症反应是构成TME的另一大核心要素. 慢性炎症病灶中的ROS、RNS等氧化应激因子以及各种促炎、促肿瘤分子, 促进了TME形成以及“炎-癌”转化. 溃疡性结肠炎是公认的CRC主要癌前病变之一, 其发生发展已被阐明与铁死亡机制介导的慢性炎症密切相关[63,64]. Chen等[65]通过动物研究发现, 多种铁死亡抑制剂如铁他汀-1、利蒲他汀-1和Deferprone均能够有效改善结肠炎小鼠的症状、减轻结肠大体形态学和组织学炎症, 而这种保护作用是通过阻断Nrf2/HO-1信号通路, 进而调节COX2、ACSL4、GPX4、FTH1等铁死亡效应蛋白表达、降低结肠黏膜氧化应激水平而实现的.

尽管铁死亡在TME中的具体作用机制仍待进一步明确, 但现有研究结果已表明, 铁死亡对CMS1型CRC发挥双重作用: 一方面, 异常激活的免疫反应推动肿瘤细胞铁死亡而发挥抗癌效应; 另一方面, 正常组织细胞铁死亡引起的炎症损伤又使得免疫反应过度激活, 大大促进了细胞“炎-癌”转化, 发挥促癌效应.

4.2 CMS2(经典型)与铁死亡 约37%的CRC为CMS2型. 该型好发于左半结肠, 以上皮细胞功能缺陷为特征, 其发生多遵循Fearon[66]经典的多步骤理论. 与其他亚型相比, CMS2型主要由染色体不稳定途径介导, 包括DNA甲基化、抑癌基因(APC、P53等)突变等.

在CMS2型CRC中, APC基因突变率最高. 高频突变的APC基因通过Wnt-β-catenin信号途径调控铁死亡, 从而参与CMS2型肿瘤的发展进程[58]. 正常情况下, β-catenin通过结合以APC复合物为组分的构架蛋白轴蛋白Axin而发生泛素化降解, APC基因突变导致β-catenin与Axin的结合序列缺失、降解减少, 胞质内游离β-catenin过量累积入核进而结合转录因子TCF/LEF, 促进靶基因的转录表达[67]. Wang[68]等研究揭示: Wnt-β-catenin信号途径下游靶基因可结合并诱导GPX4启动子的表达, 从而抑制铁死亡. Luo等[69]研究发现, Wnt抑制剂C59通过增加胞内Fe^{2+}、LPO及线粒体超氧化物而诱导CRC细胞铁死亡, 而Wnt激动剂BML-284则可逆转这一现象. 上述结果表明, APC基因介导的Wnt-β-catenin信号途径异常激活可抑制细胞铁死亡, 促进CRC癌变进程.

P53基因突变率仅次于APC. P53主要通过两种不同方式诱导细胞铁死亡. 一种是转录依赖性方式, 即抑制SLC7A11的转录激活. 研究发现, 诱导P53基因R273H和R175H位点突变后, 其下游靶点System Xc-/SLC7A11活性下调, 促进肿瘤细胞铁死亡[44,70]. 研究发现, P53基因的杂合性缺失上调了二肽基-肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)活性, 促进了后者介导的脂质过氧化和铁死亡. 另一种是非转录依赖性方式. 即干扰P53与DPP4的结合并抑制其活性[71,72]. 研究发现, P53基因的杂合性缺失上调

了DPP4活性, 促进了后者介导的脂质过氧化和铁死亡.

4.3 CMS3(代谢型)与铁死亡 约13%的CRC为CMS3型. 该型左右半结肠发生率无显著差别, 以显著的代谢异常和KRAS等基因高频突变为特征. 细胞代谢重编程是肿瘤的重要标志, 有助于肿瘤的进展转移[73]. 一系列研究表明, 铁死亡通过影响物质能量代谢影响CMS3型CRC, 而在传统放化疗基础上联用铁死亡诱导策略, 可实现协同增效的有益结果[69,74,75]. 牛爽等[76]通过对比实验发现, Erastin联合顺铂方案可介导氨基酸代谢, 通过增加耐顺铂人结肠腺癌细胞株LOVO/DDP中的ROS水平, 使细胞活力显著下降, 而该效应可被铁死亡抑制剂逆转. 同样地, 放疗可提高肿瘤细胞内ROS水平和脂质过氧化水平, 在一定限度内诱导铁死亡. Lang等[77]在人纤维肉瘤移植小鼠实验中发现, 将包括Erastin、RSL3、SSZ等的铁死亡诱导剂与放疗联合运用, 可调节细胞内脂质、氨基酸代谢, 提高铁死亡水平, 小鼠对放疗的敏感性较单独放疗明显增强.

KRAS基因作为肿瘤进展的“门控基因”, 可调控肿瘤细胞生长和血管生成. CMS3型中频发突变的KRAS基因诱导细胞各类代谢重编程, 包括氨基酸代谢、糖代谢、脂肪代谢等, 并通过System Xc-GSH-GPX4途径抑制铁死亡[78]. 众多临床数据表明, KRAS突变对靶向治疗似乎并不敏感, 尤其是表皮生长因子受体抑制剂. 或许靶向物质能量代谢等铁死亡相关环节, 可改善KRAS耐药性难题, 实现优化CRC综合治疗.

4.4 CMS4(上皮-间充质转化型)与铁死亡 约23%CRC为CMS4型. 该型左半结肠较右半多发, 易发生远处转移, 以转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路异常激活、上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)上调、血管生成、间质浸润等为主要特征. 其中, TGF-β可通过依赖(促进间充质细胞特性蛋白表达)或非依赖(减少钙粘蛋白表达)Smad方式诱导EMT发生[79]; 而EMT是CRC发生、浸润和转移的关键驱动因素[80]. 以EMT为特征的CMS4型CRC极易发生铁死亡, 且对铁死亡诱导剂反应更敏感. Sun等[81]的细胞实验发现, TGF-β诱导EMT过程中可出现System Xc-受抑、GSH耗竭和氧化应激增加等铁死亡特征表现, 而该过程可被铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)抑制. Chen等[82]研究发现, 源自中药姜黄的生物活性化合物β-榄香烯和西妥昔单抗联合应用, 可通过诱导铁死亡和调节EMT等机制抑制KRAS突变型CRC的生长和淋巴转移, 发挥协同抗癌效应. 上述研究表明, 靶向抑制TGF-β信号通路或许可从源头抑制CRC转移灶形成, 提高CMS4型肿瘤预后.

铁死亡各效应途径中的信号分子和/或调控因子或可作为该病的潜在治疗靶点, 诱导铁死亡并加速CRC细胞死亡可能是潜在有效的抗癌策略.

5 结论

作为一种全新的调节性细胞死亡方式, 铁死亡已受到广泛关注并吸引着众多学科开展广泛研究. 现已阐明, 铁死亡的发生主要由铁代谢、脂质代谢及氨基酸代谢三大效应途径推进, 并受Nrf2、GPX4、P53、SystemXc$^-$、SLC7A11等诸多因子调控. 基于肿瘤细胞逃避凋亡等传统程序性死亡的行为特性, 铁死亡的发现为肿瘤的综合防治拓展了广阔的研究方向和前景, 厘清铁死亡机制内部的交互关系并探寻靶向性药物实施调控是从临床角度出发对基础研究提出的新挑战. 当聚焦于CRC时, 现有研究证据也使我们认识到: 针对CMS各个亚型中的不同靶点. 铁死亡在CRC进程中所扮演的角色亦不同, 探索靶向铁死亡的疗法对CRC分型治疗具有指导意义: 当其充当促癌推手时, 我们需设法减缓或停滞正常细胞的铁死亡; 而当其作为抗癌卫士时, 则要激活并提高肿瘤细胞的铁死亡水平. 然而, 然而, 在一个复杂的机体内环境中, 铁死亡与其他细胞病理生理机制间存在怎样的相互影响? 铁死亡靶向疗法对CRC的特异性如何? 怎样在该类患者的临床前研究和临床试验中控制铁死亡靶向疗法的潜在不良反应? 答案仍未可知, 需要带着上述问题开展更多更深入的研究, 为进一步开发精准安全的靶向抗癌药物提供支撑依据.

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 Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology* 2020; 158: 341-353 [PMID: 31394082 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.055]

3 Saint-Germain E, Mignacca L, Vernier M, Bobbala D, Ilangumaran S, Ferbeyre G. SOCS1 regulates senescence and ferroptosis by modulating the expression of p53 target genes. *Aging (Albany NY)* 2017; 9: 2137-2162 [PMID: 29081404 DOI: 10.18632/aging.101306]

4 Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156: 317-331 [PMID: 24439385 DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010]

5 Qiu Y, Cao Y, Cao W, Jia Y, Lu N. The Application of Ferroptosis in Diseases. *Pharmacol Res* 2020; 159: 104919 [PMID: 32464324 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104919]

6 Devos D, Moreau C, Kyheng M, Garçon G, Rolland AS, Blasco H, Gelé P, Lenglet TT, Veyrat-Durebex C, Corcia P, Dutheil M, Bede P, Jeromin A, Oeckl P, Otto M, Meininger V, Danel-Brunaud V, Devedjian JC, Duce JA, Pradat PF. Author Correction: A ferroptosis-based panel of prognostic biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci Rep* 2020; 10: 3312 [PMID:

32075984 DOI: 10.1038/s41598-020-58956-x]
7 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]
8 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]
9 Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 2003; 3: 285-296 [PMID: 12676586 DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00050-3]
10 Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol* 2008; 15: 234-245 [PMID: 18355723 DOI: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010]
11 Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, Herbach N, Aichler M, Walch A, Eggenhofer E, Basavarajappa D, Rådmark O, Kobayashi S, Seibt T, Beck H, Neff F, Esposito I, Wanke R, Förster H, Yefremova O, Heinrichmeyer M, Bornkamm GW, Geissler EK, Thomas SB, Stockwell BR, O'Donnell VB, Kagan VE, Schick JA, Conrad M. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 1180-1191 [PMID: 25402683 DOI: 10.1038/ncb3064]
12 Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, Sun B, Wang G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis* 2020; 11: 88 [PMID: 32015325 DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2]
13 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Irmler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Angeli JP, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 91-98 [PMID: 27842070 DOI: 10.1038/nchembio.2239]
14 Wang H, Liu C, Zhao Y, Gao G. Mitochondria regulation in ferroptosis. *Eur J Cell Biol* 2020; 99: 151058 [PMID: 31810634 DOI: 10.1016/j.ejcb.2019.151058]
15 McComb S, Chan PK, Guinot A, Hartmannsdottir H, Jenni S, Dobay MP, Bourquin JP, Bornhauser BC. Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or -7. *Sci Adv* 2019; 5: eaau9433 [PMID: 31392262 DOI: 10.1126/sciadv.aau9433]
16 El Hout M, Dos Santos L, Hamaï A, Mehrpour M. A promising new approach to cancer therapy: Targeting iron metabolism in cancer stem cells. *Semin Cancer Biol* 2018; 53: 125-138 [PMID: 30071257 DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.07.009]
17 Cao X, Wen P, Fu Y, Gao Y, Qi X, Chen B, Tao Y, Wu L, Xu A, Lu H, Zhao G. Radiation induces apoptosis primarily through the intrinsic pathway in mammalian cells. *Cell Signal* 2019; 62: 109337 [PMID: 31173879 DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.06.002]
18 Li L, Thakur K, Cao YY, Liao BY, Zhang JG, Wei ZJ. Anticancerous potential of polysaccharides sequentially extracted from Polygonatum cyrtonema Hua in Human cervical cancer Hela cells. *Int J Biol Macromol* 2020; 148: 843-850 [PMID: 31982521 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.223]
19 Laubach V, Kaufmann R, Bernd A, Kippenberger S, Zöller N. Extrinsic or Intrinsic Apoptosis by Curcumin and Light: Still a Mystery. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30791477 DOI: 10.3390/ijms20040905]
20 Du J, Wang T, Li Y, Zhou Y, Wang X, Yu X, Ren X, An Y, Wu Y, Sun W, Fan W, Zhu Q, Wang Y, Tong X. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin. *Free Radic Biol Med* 2019; 131: 356-369 [PMID: 30557609 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.011]
21 Wang YQ, Chang SY, Wu Q, Gou YJ, Jia L, Cui YM, Yu P, Shi ZH, Wu WS, Gao G, Chang YZ. The Protective Role of Mitochondrial Ferritin on Erastin-Induced Ferroptosis. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 308 [PMID: 28066232 DOI: 10.3389/fnagi.2016.00308]
22 Geng N, Shi BJ, Li SL, Zhong ZY, Li YC, Xua WL, Zhou H, Cai JH. Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3826-3836 [PMID: 29949159 DOI: 10.26355/eurrev_201806_15267]
23 Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2019; 15: 1137-1147 [PMID: 31740834 DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1]
24 Hassan W, Noreen H, Khalil S, Hussain A, Rehman S, Sajjad S, Rahman A, da Rocha JB. Ethanolic extract of Nigella sativa protects Fe(II) induced lipid peroxidation in rat's brain, kidney and liver homogenates. *Pak J Pharm Sci* 2016; 29: 231-237 [PMID: 26826815]
25 Barrera G, Pizzimenti S, Ciamporcero ES, Daga M, Ullio C, Arcaro A, Cetrangolo GP, Ferretti C, Dianzani C, Lepore A, Gentile F. Role of 4-hydroxynonenal-protein adducts in human diseases. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22: 1681-1702 [PMID: 25365742 DOI: 10.1089/ars.2014.6166]
26 Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthonymuthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayır H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 81-90 [PMID: 27842066 DOI: 10.1038/nchembio.2238]
27 Weinlich R, Oberst A, Beere HM, Green DR. Necroptosis in development, inflammation and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 127-136 [PMID: 27999438 DOI: 10.1038/nrm.2016.149]
28 Liu X, Li Y, Peng S, Yu X, Li W, Shi F, Luo X, Tang M, Tan Z, Bode AM, Cao Y. Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 suppresses necroptosis through targeting RIPK1/3 ubiquitination. *Cell Death Dis* 2018; 9: 53 [PMID: 29352166 DOI: 10.1038/s41419-017-0081-9]
29 Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res* 2019; 29: 347-364 [PMID: 30948788 DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5]
30 Petrie EJ, Czabotar PE, Murphy JM. The Structural Basis of Necroptotic Cell Death Signaling. *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 53-63 [PMID: 30509860 DOI: 10.1016/j.tibs.2018.11.002]
31 Zhang T, Yin C, Boyd DF, Quarato G, Ingram JP, Shubina M, Ragan KB, Ishizuka T, Crawford JC, Tummers B, Rodriguez DA, Xue J, Peri S, Kaiser WJ, López CB, Xu Y, Upton JW, Thomas PG, Green DR, Balachandran S. Influenza Virus Z-RNAs Induce ZBP1-Mediated Necroptosis. *Cell* 2020; 180: 1115-1129.e13 [PMID: 32200799 DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.050]
32 Zhao Y, Li Y, Zhang R, Wang F, Wang T, Jiao Y. The Role of Erastin in Ferroptosis and Its Prospects in Cancer Therapy. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 5429-5441 [PMID: 32606760 DOI: 10.2147/OTT.S254995]
33 Chen X, Li J, Kang R, Klionsky DJ, Tang D. Ferroptosis: machinery and regulation. *Autophagy* 2021; 17: 2054-2081 [PMID: 32804006 DOI: 10.1080/15548627.2020.1810918]
34 Wei X, Yi X, Zhu XH, Jiang DS. Posttranslational Modifications

in Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 8832043 [PMID: 33294126 DOI: 10.1155/2020/8832043]
35 Doran AC, Yurdagul A Jr, Tabas I. Efferocytosis in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 254-267 [PMID: 31822793 DOI: 10.1038/s41577-019-0240-6]
36 Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 738-752 [PMID: 30250076 DOI: 10.1038/s41575-018-0065-y]
37 Pitman KE, Alluri SR, Kristian A, Aarnes EK, Lyng H, Riss PJ, Malinen E. Influx rate of (18)F-fluoroaminosuberic acid reflects cystine/glutamate antiporter expression in tumour xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 2190-2198 [PMID: 31264167 DOI: 10.1007/s00259-019-04375-8]
38 Chang TK, Shravage BV, Hayes SD, Powers CM, Simin RT, Wade Harper J, Baehrecke EH. Uba1 functions in Atg7- and Atg3-independent autophagy. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 1067-1078 [PMID: 23873149 DOI: 10.1038/ncb2804]
39 Ingold I, Berndt C, Schmitt S, Doll S, Poschmann G, Buday K, Roveri A, Peng X, Porto Freitas F, Seibt T, Mehr L, Aichler M, Walch A, Lamp D, Jastroch M, Miyamoto S, Wurst W, Ursini F, Arnér ESJ, Fradejas-Villar N, Schweizer U, Zischka H, Friedmann Angeli JP, Conrad M. Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis. *Cell* 2018; 172: 409-422.e21 [PMID: 29290465 DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.048]
40 Chang LC, Chiang SK, Chen SE, Yu YL, Chou RH, Chang WC. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis. *Cancer Lett* 2018; 416: 124-137 [PMID: 29274359 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.025]
41 Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E4966-E4975 [PMID: 27506793 DOI: 10.1073/pnas.1603244113]
42 Sato M, Kusumi R, Hamashima S, Kobayashi S, Sasaki S, Komiyama Y, Izumikawa T, Conrad M, Bannai S, Sato H. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system x(c)- and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells. *Sci Rep* 2018; 8: 968 [PMID: 29343855 DOI: 10.1038/s41598-018-19213-4]
43 Wang SJ, Li D, Ou Y, Jiang L, Chen Y, Zhao Y, Gu W. Acetylation Is Crucial for p53-Mediated Ferroptosis and Tumor Suppression. *Cell Rep* 2016; 17: 366-373 [PMID: 27705786 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.022]
44 Jiang L, Kon N, Li T, Wang SJ, Su T, Hibshoosh H, Baer R, Gu W. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature* 2015; 520: 57-62 [PMID: 25799988 DOI: 10.1038/nature14344]
45 Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, Skouta R, Lee ED, Hayano M, Thomas AG, Gleason CE, Tatonetti NP, Slusher BS, Stockwell BR. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *Elife* 2014; 3: e02523 [PMID: 24844246 DOI: 10.7554/eLife.02523]
46 Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O, Sarvi S, Colak M, Elmasaoudi K, Janah R, Greten HJ, Efferth T. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. *Phytomedicine* 2015; 22: 1045-1054 [PMID: 26407947 DOI: 10.1016/j.phymed.2015.08.002]
47 Imai H, Matsuoka M, Kumagai T, Sakamoto T, Koumura T. Lipid Peroxidation-Dependent Cell Death Regulated by GPx4 and Ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 403: 143-170 [PMID: 28204974 DOI: 10.1007/82_2016_508]
48 Zhang L, Liu W, Liu F, Wang Q, Song M, Yu Q, Tang K, Teng T, Wu D, Wang X, Han W, Li Y. IMCA Induces Ferroptosis Mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR Pathway in Colorectal Cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1675613 [PMID: 32322334 DOI: 10.1155/2020/1675613]
49 Gao M, Monian P, Quadri N, Ramasamy R, Jiang X. Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. *Mol Cell* 2015; 59: 298-308 [PMID: 26166707 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.06.011]
50 Jennis M, Kung CP, Basu S, Budina-Kolomets A, Leu JI, Khaku S, Scott JP, Cai KQ, Campbell MR, Porter DK, Wang X, Bell DA, Li X, Garlick DS, Liu Q, Hollstein M, George DL, Murphy ME. An African-specific polymorphism in the TP53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model. *Genes Dev* 2016; 30: 918-930 [PMID: 27034505 DOI: 10.1101/gad.275891.115]
51 Ou Y, Wang SJ, Li D, Chu B, Gu W. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E6806-E6812 [PMID: 27698118 DOI: 10.1073/pnas.1607152113]
52 Wang Y, Wei Z, Pan K, Li J, Chen Q. The function and mechanism of ferroptosis in cancer. *Apoptosis* 2020; 25: 786-798 [PMID: 32944829 DOI: 10.1007/s10495-020-01638-w]
53 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell* 2017; 171: 273-285 [PMID: 28985560 DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021]
54 Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478: 1338-1343 [PMID: 27565726 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124]
55 Gong Y, Wang N, Liu N, Dong H. Lipid Peroxidation and GPX4 Inhibition Are Common Causes for Myofibroblast Differentiation and Ferroptosis. *DNA Cell Biol* 2019; 38: 725-733 [PMID: 31140862 DOI: 10.1089/dna.2018.4541]
56 Yant LJ, Ran Q, Rao L, Van Remmen H, Shibatani T, Belter JG, Motta L, Richardson A, Prolla TA. The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 496-502 [PMID: 12566075 DOI: 10.1016/S0891-5849(02)01360-6]
57 Sun X, Niu X, Chen R, He W, Chen D, Kang R, Tang D. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis. *Hepatology* 2016; 64: 488-500 [PMID: 27015352 DOI: 10.1002/hep.28574]
58 Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, Marisa L, Roepman P, Nyamundanda G, Angelino P, Bot BM, Morris JS, Simon IM, Gerster S, Fessler E, De Sousa E Melo F, Missiaglia E, Ramay H, Barras D, Homicsko K, Maru D, Manyam GC, Broom B, Boige V, Perez-Villamil B, Laderas T, Salazar R, Gray JW, Hanahan D, Tabernero J, Bernards R, Friend SH, Laurent-Puig P, Medema JP, Sadanandam A, Wessels L, Delorenzi M, Kopetz S, Vermeulen L, Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350-1356 [PMID: 26457759 DOI: 10.1038/nm.3967]
59 Stockwell BR, Jiang X. A Physiological Function for Ferroptosis in Tumor Suppression by the Immune System. *Cell Metab* 2019; 30: 14-15 [PMID: 31269423 DOI: 10.1016/j.cmet.2019.06.012]
60 Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]
61 Yang C, Huang S, Cao F, Zheng Y. Role of ferroptosis-related genes in prognostic prediction and tumor immune microenvironment in colorectal carcinoma. *PeerJ* 2021; 9: e11745 [PMID: 34316400 DOI: 10.7717/peerj.11745]
62 Liao P, Wang W, Wang W, Kryczek I, Li X, Bian Y, Sell A, Wei S, Grove S, Johnson JK, Kennedy PD, Gijón M, Shah YM, Zou W.

CD8(+) T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4. *Cancer Cell* 2022; 40: 365-378.e6 [PMID: 35216678 DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.003]
63 Xu M, Tao J, Yang Y, Tan S, Liu H, Jiang J, Zheng F, Wu B. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death Dis* 2020; 11: 86 [PMID: 32015337 DOI: 10.1038/s41419-020-2299-1]
64 Wang S, Liu W, Wang J, Bai X. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4. *Life Sci* 2020; 259: 118356 [PMID: 32861798 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118356]
65 Chen Y, Zhang P, Chen W, Chen G. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Immunol Lett* 2020; 225: 9-15 [PMID: 32540488 DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.005]
66 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507 [PMID: 21090969 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
67 Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 165 [PMID: 33276800 DOI: 10.1186/s13045-020-00990-3]
68 Wang Y, Zheng L, Shang W, Yang Z, Li T, Liu F, Shao W, Lv L, Chai L, Qu L, Xu Q, Du J, Liang X, Zeng J, Jia J. Wnt/beta-catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer. *Cell Death Differ* 2022; 29: 2190-2202 [PMID: 35534546 DOI: 10.1038/s41418-022-01008-w]
69 Luo Y, Huang S, Wei J, Zhou H, Wang W, Yang J, Deng Q, Wang H, Fu Z. Long noncoding RNA LINC01606 protects colon cancer cells from ferroptotic cell death and promotes stemness by SCD1-Wnt/β-catenin-TFE3 feedback loop signalling. *Clin Transl Med* 2022; 12: e752 [PMID: 35485210 DOI: 10.1002/CTM2.752]
70 Liu DS, Duong CP, Haupt S, Montgomery KG, House CM, Azar WJ, Pearson HB, Fisher OM, Read M, Guerra GR, Haupt Y, Cullinane C, Wiman KG, Abrahmsen L, Phillips WA, Clemons NJ. Inhibiting the system x(C)(-)/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation. *Nat Commun* 2017; 8: 14844 [PMID: 28348409 DOI: 10.1038/ncomms14844]
71 Tarangelo A, Magtanong L, Bieging-Rolett KT, Li Y, Ye J, Attardi LD, Dixon SJ. p53 Suppresses Metabolic Stress-Induced Ferroptosis in Cancer Cells. *Cell Rep* 2018; 22: 569-575 [PMID: 29346757 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.077]
72 Xie Y, Zhu S, Song X, Sun X, Fan Y, Liu J, Zhong M, Yuan H, Zhang L, Billiar TR, Lotze MT, Zeh HJ 3rd, Kang R, Kroemer G, Tang D. The Tumor Suppressor p53 Limits Ferroptosis by Blocking DPP4 Activity. *Cell Rep* 2017; 20: 1692-1704 [PMID: 28813679 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.055]
73 La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol* 2020; 98: 63-70 [PMID: 31129171 DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.018]
74 Han L, Yan Y, Fan M, Gao S, Zhang L, Xiong X, Li R, Xiao X, Wang X, Ni L, Tong D, Huang C, Cao Y, Yang J. Pt3R5G inhibits colon cancer cell proliferation through inducing ferroptosis by down-regulating SLC7A11. *Life Sci* 2022; 306: 120859 [PMID: 35931199 DOI: 10.1016/J.LFS.2022.120859]
75 Sui X, Zhang R, Liu S, Duan T, Zhai L, Zhang M, Han X, Xiang Y, Huang X, Lin H, Xie T. RSL3 Drives Ferroptosis Through GPX4 Inactivation and ROS Production in Colorectal Cancer. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1371 [PMID: 30524291 DOI: 10.3389/fphar.2018.01371]
76 牛爽, 何忠时, 曾炼, 胡鹏超, 王静. P53介导的铁死亡在调控人结直肠癌顺铂耐药中的作用及机制. 中国病理生理杂志 2023; 39: 9-19
77 Lang X, Green MD, Wang W, Yu J, Choi JE, Jiang L, Liao P, Zhou J, Zhang Q, Dow A, Saripalli AL, Kryczek I, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Stone EM, Georgiou G, Cieslik M, Wahl DR, Morgan MA, Chinnaiyan AM, Lawrence TS, Zou W. Radiotherapy and Immunotherapy Promote Tumoral Lipid Oxidation and Ferroptosis via Synergistic Repression of SLC7A11. *Cancer Discov* 2019; 9: 1673-1685 [PMID: 31554642 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0338]
78 Yan H, Talty R, Jain A, Cai Y, Zheng J, Shen X, Muca E, Paty PB, Bosenberg MW, Khan SA, Johnson CH. Discovery of decreased ferroptosis in male colorectal cancer patients with KRAS mutations. *Redox Biol* 2023; 62: 102699 [PMID: 37086630 DOI: 10.1016/j.redox.2023.102699]
79 Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF-β signaling in fibrosis. *Growth Factors* 2011; 29: 196-202 [PMID: 21740331 DOI: 10.3109/08977194]
80 Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, Weinberg RA. EMT in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 128-134 [PMID: 29326430 DOI: 10.1038/nrc.2017.118]
81 Sun L, Dong H, Zhang W, Wang N, Ni N, Bai X, Liu N. Lipid Peroxidation, GSH Depletion, and SLC7A11 Inhibition Are Common Causes of EMT and Ferroptosis in A549 Cells, but Different in Specific Mechanisms. *DNA Cell Biol* 2021; 40: 172-183 [PMID: 33351681 DOI: 10.1089/dna.2020.5730]
82 Chen P, Li X, Zhang R, Liu S, Xiang Y, Zhang M, Chen X, Pan T, Yan L, Feng J, Duan T, Wang D, Chen B, Jin T, Wang W, Chen L, Huang X, Zhang W, Sun Y, Li G, Kong L, Chen X, Li Y, Yang Z, Zhang Q, Zhuo L, Sui X, Xie T. Combinative treatment of β-elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation. *Theranostics* 2020; 10: 5107-5119 [PMID: 32308771 DOI: 10.7150/thno.44705]

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7月8日; 31(13): 537-543

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.537

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

基础研究 BASIC RESEARCH

circSHKBP1通过靶向miR-125a-5p调控结肠癌细胞增殖和凋亡

杨廷旭, 薛蕊芳

杨廷旭, 薛蕊芳, 酒泉市人民医院全科医学科 甘肃省酒泉市 735000

杨廷旭, 硕士, 主任医师, 研究方向为中西医结合消化及消化内镜.

作者贡献分布: 此课题由杨廷旭及薛蕊芳设计; 研究过程杨廷旭操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由薛蕊芳提供; 数据分析由杨廷旭及薛蕊芳完成; 本论文写作由杨廷旭完成, 薛蕊芳检查.

通讯作者: 杨廷旭, 硕士, 主任医师, 735000, 甘肃省酒泉市肃州区龙腾路22号, 酒泉市人民医院全科医学科. txyang66@sina.com

收稿日期: 2023-05-19
修回日期: 2023-06-10
接受日期: 2023-06-29
在线出版日期: 2023-07-08

CircSHKBP1 regulates colon cancer cell proliferation and apoptosis by targeting miR-125a-5p

Ting-Xu Yang, Rui-Fang Xue

Ting-Xu Yang, Rui-Fang Xue, Department of General Medicine, Jiuquan People's Hospital, Jiuquan 735000, Gansu Province, China

Corresponding author: Ting-Xu Yang, Department of General Medicine, Jiuquan People's Hospital, No. 22 Longteng Road, Suzhou District, Jiuquan 735000, Gansu Province, China. txyang66@sina.com

Received: 2023-05-19
Revised: 2023-06-10
Accepted: 2023-06-29
Published online: 2023-07-08

Abstract

BACKGROUND

Colon cancer is a common malignant tumor in clinical practice. It has been reported that circular RNAs (circRNAs) are involved in the occurrence and development of cancer. Among them, circSHKBP1 acts as an oncogene to promote cancer progression. Thus, we hypothesized that circSHKBP1 might be also implicated in the development of colon cancer.

AIM

To explore the role of circSHKBP1 in colon cancer cell proliferation and apoptosis and the possible mechanism involved.

METHODS

Sixty-nine cancer tissues and matched adjacent normal tissues were selected from March 2020 to July 2020 at our hospital. The expression of circSHKBP1 and miR-125a-5p was detected by qRT-PCR. Human colon cancer cells (HT29) cultured *in vitro* were randomly divided into sh-NC group, sh-circSHKBP1 group, miR-NC group, miR-125a-5p group, sh-circSHKBP1 + anti-miR-NC group, and sh-circSHKBP1 + anti-miR-125a-5p group. MTT assay, colony formation experiment, and flow cytometry were used to detect cell proliferation, colony formation, and apoptosis, respectively. The dual luciferase reporter experiment was used to detect the impact of miR-125a-5p overexpression on the luciferase activity of the wild-type vector wt-circSHKBP1. Western blot was used to detect the protein expression of Bax and Bcl-2.

RESULTS

Compared with adjacent tissues, the expression of circSHKBP1 in colon cancer tissues was increased ($P < 0.05$), while the expression of miR-125a-5p was decreased ($P < 0.05$). Cell proliferation inhibition rate, apoptosis rate, and Bax protein level in the sh-circSHKBP1 group were increased ($P < 0.05$), while the number of cell colonies ($P < 0.05$) and Bcl-2 protein level were decreased ($P < 0.05$). Overexpression of miR-125a-5p could reduce the luciferase activity of wt-circSHKBP1 ($P < 0.05$). Relative to the miR-NC group, miR-125a-5p reduced cell proliferation, increased apoptosis rate and Bax protein level ($P < 0.05$), decreased the number of cell colonies ($P < 0.05$), and reduced Bcl-2 protein level ($P < 0.05$). Compared with the sh-circSHKBP1 + anti-miR-NC group,

cell proliferation inhibition rate, apoptosis, and the protein level of Bax in the sh-circSHKBP1 + anti-miR-125a-5p group were decreased ($P < 0.05$), while the number of cell colonies and Bcl-2 protein level were increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Knockdown of circSHKBP1 could inhibit colon cancer cell proliferation and promote apoptosis *via* up-regulating miR-125a-5p expression.

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

Key Words: Colon cancer; CircSHKBP1; MiR-125a-5p; Cell proliferation; Apoptosis

Citation: Yang TX, Xue RF. CircSHKBP1 regulates colon cancer cell proliferation and apoptosis by targeting miR-125a-5p. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(13): 537-543
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/537.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.537

摘要

背景

结肠癌是临床上常见的一种恶性肿瘤, 有研究报道, 环状RNA(circular RNA, circRNA)参与结肠癌的发生发展. 其中, circSHKBP1作为癌基因促进癌症进展, 因此我们假设circSHKBP1也参与结肠癌的发展.

目的

探讨circSHKBP1对结肠癌细胞增殖及凋亡的影响及其可能作用机制.

方法

选取本院2020-03/2020-07的69例结肠癌组织及癌旁组织标本, qRT-PCR检测circSHKBP1、miR-125a-5p的表达量; 体外培养人结肠癌细胞HT29, 随机分组: sh-NC组、sh-circSHKBP1组、miR-NC组、miR-125a-5p组、sh-circSHKBP1+anti-miR-NC组、sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p组; 采用MTT法、平板克隆形成、和流式细胞术检测细胞增殖、克隆形成及凋亡; 采用双荧光素酶报告验证miR-125a-5p过表达对野生型(wild-type, WT)载体wt-circSHKBP1的荧光素酶活性; 采用Western blot检测b细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2), Bcl-2相关X蛋白(BCL-2-associated X protein, Bax)蛋白表达.

结果

在结肠癌组织中circSHKBP1的表达上调($P<0.05$), miR-125a-5p的表达下降($P<0.05$); 相对sh-NC组, 沉默circSHKBP1显著降低结肠癌细胞的增殖率、提高凋亡率和Bax的表达, 降低了细胞克隆形成数, 减少Bcl-2的表达($P<0.05$); miR-125a-5p过表达可降低wt-circSHKBP1的荧光素酶活性($P<0.05$); 与miR-NC组对照, miR-125a-5p组降低增殖率、提高凋亡率和Bax的表达, 减少细胞克隆形成数, 降低Bcl-2的表达($P<0.05$); 相对sh-circSHKBP1+anti-miR-NC组, sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p组提高了肿瘤细胞增殖率、降低了凋亡率和Bax的表达, 增加了细胞克隆形成数, 提高了Bcl-2的表达($P<0.05$).

结论

敲低circSHKBP1可通过靶向miR-125a-5p表达抑制结肠癌细胞增殖并促进细胞凋亡.

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

关键词: 结肠癌; circSHKBP1; miR-125a-5p; 细胞增殖; 凋亡

核心提要: 有研究报道, circSHKBP1可作为促癌基因参与癌症进展, 因此我们假设circSHKBP1也参与结肠癌的发展. 随后我们证实敲低circSHKBP1可通过靶向miR-125a-5p表达抑制结肠癌细胞增殖并促进细胞凋亡.

文献来源: 杨廷旭, 薛蕊芳. circSHKBP1通过靶向miR-125a-5p调控结肠癌细胞增殖和凋亡. 世界华人消化杂志 2023; 31(13): 537-543
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/537.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.537

0 引言

结肠癌是临床上常见的一种恶性肿瘤, 我国结肠癌发病率与死亡率逐年上升, 已严重威胁患者生命安全, 随着医疗技术的进步, 分子靶向治疗等成为结肠癌的主要治疗手段, 因而寻找结肠癌发生发展相关基因对提高结肠癌的治疗效果具有重要意义[1,2]. 环状RNA(circular RNA, circRNA)是不具有5'端帽子结构与3'端多聚腺苷酸尾巴结构的非编码RNA分子, 其具有稳定性、特异性等特点, 且它可靶向微小RNA(microRNA, miRNA/miR)调控miRNA靶基因的表达, 进而发挥生物学功能, 与结肠癌进展密切相关[3,4]. 有报道称, circSHKBP1在胃癌细胞中表达上调, 并可通过调控miR-582-3p/HUR/VEGF表达而促进胃癌细胞转移[5]. 然而, 目前尚不明确circSHKBP1在结肠癌的作用. 通过应用 Starbase分析circSHKBP1同miR-125a-5p能够通过结合位点结合. 相关的文献证实了miR-125a-5p可减少结肠癌细胞增殖和诱导凋亡[6]. 但尚不清楚circSHKBP1/miR-125a-5p分子轴对结肠癌的影响. 本研究着重验证是否circSHKBP1可以调节结肠癌细胞增殖及凋亡通过靶向miR-125a-5p.

1 材料和方法

1.1 材料 收集本院2020-03/2020-07经病理学确诊的69例结肠癌患者的肿瘤及癌旁组织, 术后标本立即置于

-80 ℃保存. 男39例, 女30例, 年龄(48-67)岁, 平均年龄(53.21±4.16)岁. 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求, 所有受试者均签署知情同意书. 本研究已征得本院伦理委员会批准.

人结肠癌HT29细胞购自上海晶抗生物; 于美国Gibco购置DMEM培养液与胎牛血清; 于美国Invitrogen购买Trizol试剂(cat. no. 15596-018)、Lipofectamine2000转染试剂(cat. no. 11668-019); 北京天根生化提供反转录(cat. no. KR107)与荧光定量PCR试剂盒(cat. no. KR123); 于广州锐博生物购买了sh-NC、sh-circSHKBP1、miR-NC、miR-125a-5p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-125a-5p; 北京索莱宝提供了MTT试剂盒(cat. no. M1020)、细胞凋亡检测试剂盒(cat. no. CA1040)与荧光素酶活性检测试剂盒; 于美国Promega购置双荧光素酶报告基因载体; 于美国CST和Abcam购置了兔抗人Bax、Bcl-2、GAPDH抗体及HRP标记的山羊抗兔IgG二抗.

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 接种于6孔板(1×10^{5}个/孔)中, 待HT29细胞生长至80%融合度时进行转染. 依据脂质体转染法, 将sh-NC、sh-circSHKBP1、miR-NC、miR-125a-5p mimics分别对细胞进行转染, 记为sh-NC组、sh-circSHKBP1组、miR-NC组、miR-125a-5p四组. 此外, 将sh-circSHKBP1分别与anti-miR-NC和anti-miR-125a-5p对细胞共转, 标记成sh-circSHKBP1+anti-miR-NC组和sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p组.

1.2.2 qRT-PCR检测circSHKBP1、miR-125a-5p的表达水平: 依据Trizol试剂, 总RNA来自组织和细胞被提取并测定其浓度使用紫外分光光度计. 通过反转录合成cDNA, 随后进行qRT-PCR扩增, 引物序列: circSHKBP1上游5'-CTTGTCAGCGAGCTCTATCG-3', 下游5'-GTAAATGGAGCCGTTGTTGC-3'; miR-125a-5p上游5'-TCGGCAGGTCCCTGAGACCCTT-3', 下游5'-CTCAACTGGTGTCGTGGA-3'; U6上游5'-TCCGACGCCGCCATCTCTA-3', 下游5'-TATCGCACATTAAGCCTCTA-3'; β-actin上游5'-GGCCCAGAATGCAGTTCGCCTT-3', 下游5'-AATGGCACCCTGCTCACGCA-3'. 反应程序: 95 ℃预变性2 min, 95 ℃变性30 s, 60 ℃退火30 s, 72 ℃延伸30 s, 共40个循环. 通过罗氏LightCycler480荧光定量PCR仪, circSHKBP1、miR-125a-5p相对表达量被评估.

1.2.3 MTT检测细胞增殖: 取对数生长期HT29细胞接种于96孔板(2×10^{3}个/孔)后, 将20 μL MTT试剂添加到每孔继续常温培养4 h, 弃上清, 将150 μL DMSO加入避光振荡. 5 min后, 酶标仪490 nm处检测吸光度值(A)并计算细胞增殖抑制率[(对照组OD-实验组OD)/(对照组OD-空白组OD)×100%].

1.2.4 平板克隆形成实验: 取500个HT29细胞于6孔板中, 然后常温培育至出现肉眼可见的细胞克隆团. 预冷PBS洗涤后, 细胞被500 μL甲醇固定20 min, 然后400 μL 1%结晶紫染色15 min. 最后, 细胞克隆形成数被拍照和观察.

1.2.5 细胞凋亡率检测: 胰蛋白酶消化后, HT29细胞被收集, 用预PBS洗涤. 随后, 添加 500 μL结合缓冲液对细胞进行重悬, 然后再加入5 μL Annexin V-FITC室温5 min. 检测前加入5 μL PI混匀并放置5 min, 通过FACS Calibur流式细胞仪验证细胞凋亡的情况.

1.2.6 双荧光素酶报告实验检测circSHKBP1与miR-125a-5p的靶向关系: 首先荧光素酶报告基因载体包括: 野生型载体wt-circSHKBP1和缺失miR-125a-5p结合区域的突变型载体mut-circSHKBP1被构建. 依据脂质体转染法, miR-NC或miR-125a-5p mimics分别与wt/mut-circSHKBP1共转染入HT29细胞. 培养24 h, 取上清, 检测细胞荧光素酶活性. 基于脂质体转染法, sh-NC、sh-circSHKBP1分别转染至HT29细胞, 培养48 h, miR-125a-5p的表达量被qRT-PCR分析.

1.2.7 Western blot检测Bax、Bcl-2蛋白表达量: 依据RIPA裂解液, 各组被提取细胞总蛋白, 随后BCA法对蛋白浓度进行统一定量. 5×SDS上样缓冲液被添加, 沸水中煮10 min. 每孔40 μg蛋白样品进行SDS-PAGE, 转膜后室温封闭, 加入一抗Bax(1:1000)、Bcl-2(1:1000)与GAPDH抗体(1:2000), 4 ℃孵育过夜. 将膜浸泡在二抗稀释液(1:3000), 1 h后, 曝光显影, 并分析条带灰度值依据ImageJ软件.

统计学处理 符合正态分布的数据被SPSS 21.0统计学软件分析, 并以(mean±SD)表示. 独立样本*t*检验作两组间比较, 单因素方差分析作多组间比较, P<0.05表明具有统计学意义.

2 结果

2.1 结肠癌中circSHKBP1和miR-125a-5p表达 与癌旁组织比较, 在结肠癌组织中circSHKBP1的表达量提高(P<0.05), miR-125a-5p的表达量降低(P<0.05), 见图1.

2.2 干扰circSHKBP1处理后转染效率的检测 与sh-NC组比较, sh-circSHKBP1组中circSHKBP1的表达量降低(P<0.05), 见图2. 表明转染效果良好并可用于后续实验.

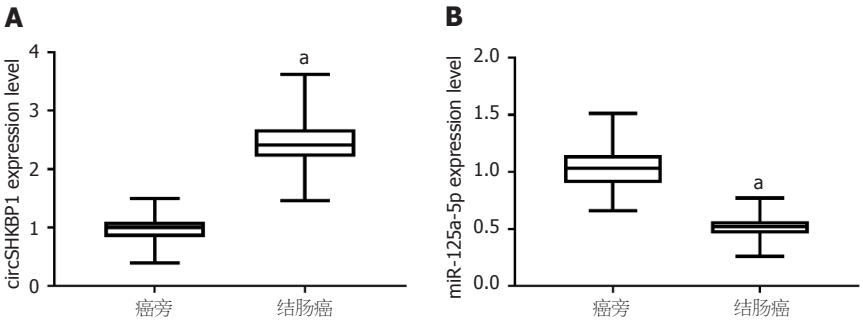
2.3 干扰circSHKBP1对HT29细胞增殖、凋亡的影响 与sh-NC组比较, 沉默circSHKBP1可以提高细胞增殖抑制率、凋亡率和Bax表达水平(P<0.05), 减少克隆形成数(P<0.05), 降低Bcl-2表达水平(P<0.05), 见图3、表1.

2.4 circSHKBP1靶向调控miR-125a-5p 正如图4A所展示, circSHKBP1和miR-125a-5p存在结合位点. 我们的结果显示miR-125a-5p过表达减少野生型载体wt-

表 1　干扰circSHKBP1对HT29细胞增殖、凋亡的检测(mean ± SD, n = 9)

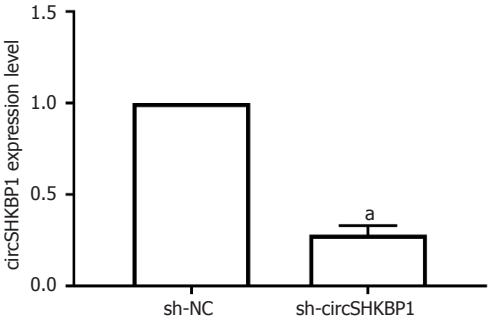
分组	抑制率/%	克隆数/个	凋亡率/%	Bax	Bcl-2
sh-NC	0.00 ± 0.00	124.44 ± 5.81	6.98 ± 0.53	0.23 ± 0.02	0.76 ± 0.07
sh-circSHKBP1	45.00 ± 1.96[a]	56.33 ± 4.03[a]	22.53 ± 1.24[a]	0.67 ± 0.05[a]	0.31 ± 0.03[a]
t	68.878	28.897	34.594	24.512	17.726
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05, 与sh-NC组相比. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.537 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　结肠癌中circSHKBP1和miR-125a-5p的表达. A: 结肠癌中circSHKBP1高表达; B: 结肠癌中miR-125a-5p低表达(69例). 结肠癌组 *vs* 癌旁组, [a]P<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.537 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　干扰circSHKBP1转染效率的检测. sh-circSHKBP1组 *vs* sh-NC组, [a]P<0.05.

circSHKBP1荧光素酶活性(P<0.05), 而对变型载体mut-circSHKBP1的荧光素酶活性无明显影响, 见图4B. 与sh-NC组比较, sh-circSHKBP1组中miR-125a-5p水平明显升高(P<0.05), 见图4C.

2.5 miR-125a-5p影响HT29细胞增殖和凋亡　与miR-NC组对比, miR-125a-5p组可以提高细胞增殖抑制率、凋亡率和Bax表达水平(P<0.05), 抑制克隆形成数(P<0.05), 减少Bcl-2表达水平(P<0.05), 见图5、表2.

2.6 抑制miR-125a-5p对干扰circSHKBP1处理的HT29细胞增殖、凋亡的影响　与sh-circSHKBP1+anti-miR-NC组对比, sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p组可以降低细胞增殖抑制率、凋亡率和Bax(P<0.05), 增加克隆形成数(P<0.05), 提升Bcl-2(P<0.05), 见图6、表3.

3 讨论

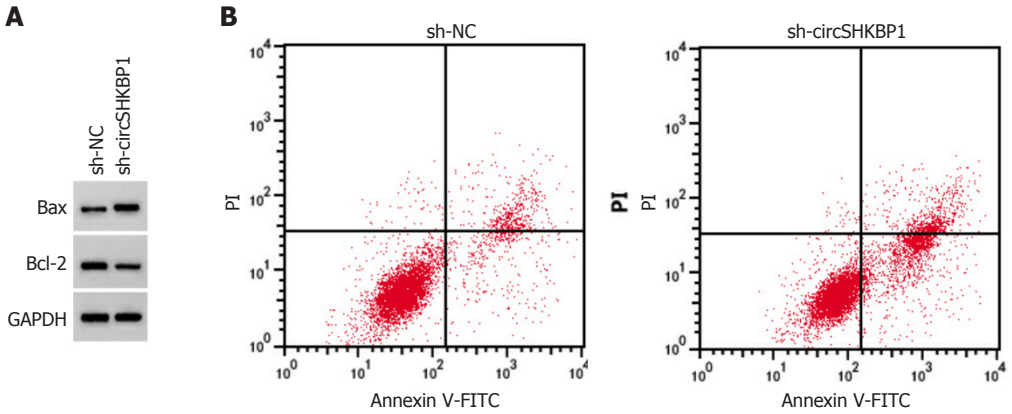
circRNA可通过miRNA表达而正向调控靶基因的表达从而调节结肠癌细胞生物学行为, 其表达异常与结肠癌发生及发展密切相关, 并可能作为结肠癌靶向治疗的相关靶点[7,8]. 在结肠癌组织或细胞系中circRNA表达可以上调或下调, circRNA表达上调时可作为癌基因而促进结肠癌的发展, 而circRNA表达下调时可作为抑癌基因而抑制结肠癌的发展进程[9,10].

circSHKBP1在胶质瘤细胞中表达水平升高, 并可通过调控miR-544a/FOXP1表达而促进胶质瘤细胞血管生成[11]. 然而, 尚不清楚其在结肠癌中的表达及对细胞生物学行为的影响. 本研究结果显示, circSHKBP1是显著增加的在结肠癌组织中, 其沉默可以提高结肠癌细胞增

表 2　miR-125a-5p对HT29细胞增殖、凋亡的检测(mean ± SD, n = 9)

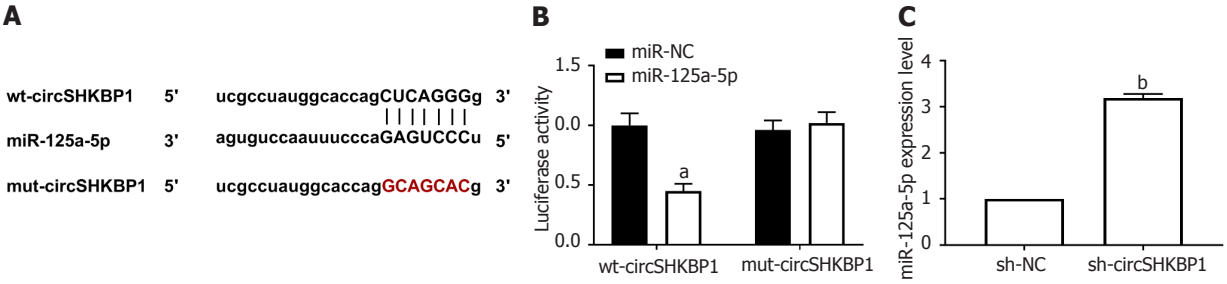
分组	miR-125a-5p	抑制率/%	克隆数/个	凋亡率/%	Bax	Bcl-2
miR-NC	1.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	120.89 ± 8.76	7.03 ± 0.61	0.25 ± 0.03	0.78 ± 0.07
miR-125a-5p	2.47 ± 0.10[a]	38.35 ± 1.85[a]	69.56 ± 2.01[a]	19.71 ± 0.91[a]	0.53 ± 0.05[a]	0.39 ± 0.04[a]
t	44.100	62.189	17.134	34.723	14.406	14.512
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05, 与miR-NC组相比. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.537 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　干扰circSHKBP1对HT29细胞凋亡及相关蛋白表达的影响. A: Western blot检测Bcl-2和Bax蛋白表达; B: 流式细胞术检测细胞凋亡. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; GAPDH: 甘油醛3-磷酸脱氢酶; Annexin-V-FITC: 异硫氰酸荧光黄; PI碘化丙啶.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.537 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　circSHKBP1靶向调控miR-125a-5p. A: circSHKBP1含有miR-125a-5p的互补序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: miR-125a-5p的表达被circSHKBP1调控. miR-NC组 vs miR-125a-5p组, [a]P<0.05; sh-circSHKBP1组 *vs* sh-NC组, [b]P<0.05.

殖抑制率, 减少克隆形成数, 暗示结肠癌细胞增殖及克隆形成可被干扰circSHKBP1抑制. 信服的证据提示了失衡的细胞增殖与凋亡可加剧结肠癌进展, 其中凋亡相关蛋白Bcl-2/Bax比值降低增加凋亡[12,13]. 本研究结果显示, 沉默circSHKBP1表达可增强结肠癌细胞凋亡能力, 并可促进Bax表达而抑制Bcl-2表达, 提示干扰circSHKBP1表达可促进结肠癌细胞凋亡.

本研究结果显示, circSHKBP1被证实可以靶向负调控miR-125a-5p. miR-125a-5p过表达可抑制结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭[14]. miR-125a-5p表达上调可通过调控TAZ/EGFR信号通路而抑制卵巢癌细胞转移[15]. 相关的研究证明miR-125a-5p对结直肠癌细胞迁移及侵袭的抑制作用[16]. 本研究验证, miR-125a-5p可加剧结肠癌细胞凋亡和减少增殖及克隆形成, 而其抑制可缓解沉默circSHKBP1引发的增殖、克隆形成抑制和凋亡促进. 表明circSHKBP1可促进结肠癌发展通过靶向miR-125a-5p.

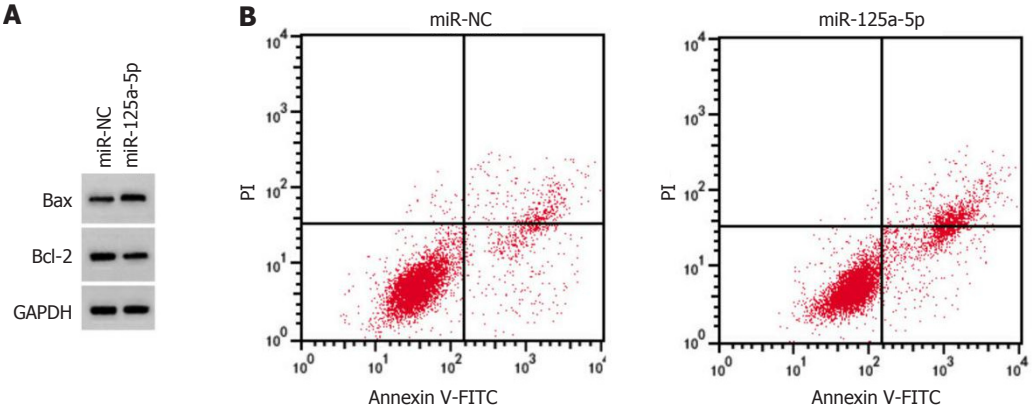
4 结论

综上所述, 结肠癌组织中circSHKBP1表达上调, miR-125a-5p表达下调, 干扰circSHKBP1可通过靶向下调miR-125a-5p表达调控结肠癌细胞的增殖和凋亡. 这些发现意味着circSHKBP1/miR-125a-5p轴很有可能为结直肠癌的

表 3　抑制miR-125a-5p对干扰circSHKBP1处理的HT29细胞增殖、凋亡的检测(mean ± SD, n = 9)

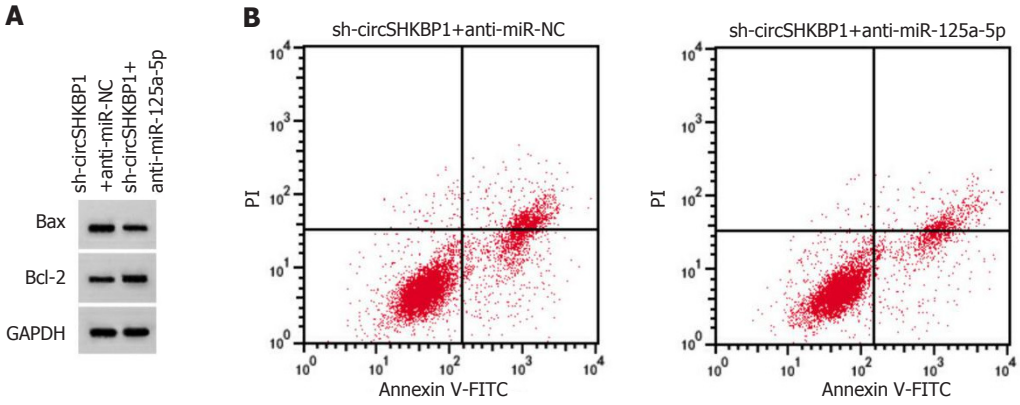
分组	miR-125a-5p	抑制率/%	克隆数/个	凋亡率/%	Bax	Bcl-2
sh-circSHKBP1+anti-miR-NC	1.00 ± 0.00	44.89 ± 1.98	57.78 ± 3.85	22.45 ± 1.45	0.68 ± 0.03	0.30 ± 0.03
sh-circSHKBP1+anti-miR-125a-5p	0.24 ± 0.03[a]	15.27 ± 1.40[a]	112.78 ± 6.25[a]	11.16 ± 0.55[a]	0.32 ± 0.03[a]	0.65 ± 0.04[a]
t	76.000	36.644	22.478	16.849	25.456	21.000
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05, 与si-circSHKBP1+anti-miR-NC组相比. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.537 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5　miR-125a-5p对HT29细胞凋亡及相关蛋白表达的影响. A: Western blot检测Bcl-2和Bax蛋白表达; B: 流式细胞术检测细胞凋亡. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; GAPDH: 甘油醛3-磷酸脱氢酶; Annexin-V-FITC: 异硫氰酸荧光黄; PI碘化丙啶.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.537 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6　抑制miR-125a-5p对干扰circSHKBP1处理的HT29细胞凋亡及相关蛋白表达的影响. A: Western blot检测Bcl-2和Bax蛋白表达; B: 流式细胞术检测细胞凋亡. Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; GAPDH: 甘油醛3-磷酸脱氢酶; Annexin-V-FITC: 异硫氰酸荧光黄; PI碘化丙啶.

治疗提供新的分子靶点, 但这些研究只仅限于体外的实验. 关于circSHKBP1在体内是如何作用于结直肠癌以及相关的作用机制仍有待继续研究.

文章亮点

实验背景

CircSHKBP1可作为促癌基因参与癌症进展, 因此我们假设circSHKBP1也参与结肠癌的发展.

实验动机

本文拟研究circSHKBP1在结肠癌细胞生长中的作用, 通过揭示一种新的调控途径, 为结肠癌的治疗提供了新的见解及治疗靶标.

实验目标

结肠癌是临床上常见的一种恶性肿瘤且在我国发病率与死亡率逐年上升. 我们的目的是研究一个关键的circSHKBP1-miRNA通路在结肠癌中的作用.

实验方法

采用MTT法、平板克隆形成、和流式细胞术检测细胞增殖及凋亡; 采用双荧光素酶报告实验探索circSHKBP1-miRNA通路.

实验结果

结肠癌组织中circSHKBP1高表达上调, miR-125a-5p低表达, 敲除实验证实敲低circSHKBP1可通过靶向调控miR-125a-5p表达抑制结肠癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 结果表明, 致癌circSHKBP1通过竞争性结合miR-125a-5p来驱动癌症进展.

实验结论

本次研究首次证实circSHKBP1在结肠癌中作为致癌基因, 通过靶向抑制miR-125a-5p的表达, 促进癌细胞的生长. 我们首次在结肠癌细胞中建立了circSHKBP1-miR-125a-5p通路, 我们的研究结果表明circSHKBP1可能成为结肠癌的潜在治疗靶点, circSHKBP1特异性小干扰RNA可能是用于结肠癌临床治疗的有希望的分子.

展望前景

虽然在这项工作中发现了一些有趣的结果, 但所提供的数据是基于有限数量的体外细胞. 考虑到本研究的不足, 未来需要进行体内实验和收集更大数量的临床标本来验证这些结论.

5 参考文献

1 Zhou P, Xie W, Huang HL, Huang RQ, Tian C, Zhu HB, Dai YH, Li ZY. circRNA_100859 functions as an oncogene in colon cancer by sponging the miR-217-HIF-1α pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 13338-13353 [PMID: 32644049 DOI: 10.18632/aging.103438]

2 Zhang Q, Zhang C, Ma JX, Ren H, Sun Y, Xu JZ. Circular RNA PIP5K1A promotes colon cancer development through inhibiting miR-1273a. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5300-5309 [PMID: 31558874 DOI: 10.3748/wjg.v25.i35.5300]

3 Zhao G, Dai GJ. Hsa_circRNA_000166 Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion by Regulating miR-330-5p/ELK1 in Colon Cancer. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 5529-5539 [PMID: 32606768 DOI: 10.2147/OTT.S243795]

4 Chen Y, Yang F, Fang E, Xiao W, Mei H, Li H, Li D, Song H, Wang J, Hong M, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. Circular RNA circAGO2 drives cancer progression through facilitating HuR-repressed functions of AGO2-miRNA complexes. *Cell Death Differ* 2019; 26: 1346-1364 [PMID: 30341421 DOI: 10.1038/s41418-018-0220-6]

5 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]

6 Tong Z, Liu N, Lin L, Guo X, Yang D, Zhang Q. miR-125a-5p inhibits cell proliferation and induces apoptosis in colon cancer via targeting BCL2, BCL2L12 and MCL1. *Biomed Pharmacother* 2015; 75: 129-136 [PMID: 26297542 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.07.036]

7 Min L, Wang H, Zeng Y. CircRNA_104916 regulates migration, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2019; 24: 819-832 [PMID: 30844715 DOI: 10.2741/4753]

8 Gao C, Zhang Y, Tian Y, Han C, Wang L, Ding B, Tian H, Zhou C, Ju Y, Peng A, Yu Q. Circ_0055625 knockdown inhibits tumorigenesis and improves radiosensitivity by regulating miR-338-3p/MSI1 axis in colon cancer. *World J Surg Oncol* 2021; 19: 131 [PMID: 33882945 DOI: 10.1186/s12957-021-02234-1]

9 Yang S, Gao S, Liu T, Liu J, Zheng X, Li Z. Circular RNA SMARCA5 functions as an anti-tumor candidate in colon cancer by sponging microRNA-552. *Cell Cycle* 2021; 20: 689-701 [PMID: 33749508 DOI: 10.1080/15384101.2021.1899519]

10 Pan Z, Cai J, Lin J, Zhou H, Peng J, Liang J, Xia L, Yin Q, Zou B, Zheng J, Qiao L, Zhang L. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 71 [PMID: 32241279 DOI: 10.1186/s12943-020-01179-5]

11 He Q, Zhao L, Liu Y, Liu X, Zheng J, Yu H, Cai H, Ma J, Liu L, Wang P, Li Z, Xue Y. circ-SHKBP1 Regulates the Angiogenesis of U87 Glioma-Exposed Endothelial Cells through miR-544a/FOXP1 and miR-379/FOXP2 Pathways. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 10: 331-348 [PMID: 29499945 DOI: 10.1016/j.omtn.2017.12.014]

12 Cheng B, Rong A, Zhou Q, Li W. LncRNA LINC00662 promotes colon cancer tumor growth and metastasis by competitively binding with miR-340-5p to regulate CLDN8/IL22 co-expression and activating ERK signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 5 [PMID: 31900207 DOI: 10.1186/s13046-019-1510-7]

13 Pang L, Zhang Q, Wu Y, Yang Q, Zhang J, Liu Y, Li R. Long non-coding RNA CCAT1 promotes non-small cell lung cancer progression by regulating the miR-216a-5p/RAP2B axis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021; 246: 142-152 [PMID: 33023331 DOI: 10.1177/1535370220961013]

14 Ren Y, Zhao C, He Y, Min X, Xu H, Hu X. RPARP-AS1/miR125a-5p Axis Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion in Colon Cancer. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 5035-5043 [PMID: 34675548 DOI: 10.2147/OTT.S304494]

15 Cao Y, Shen T, Zhang C, Zhang QH, Zhang ZQ. MiR-125a-5p inhibits EMT of ovarian cancer cells by regulating TAZ/EGFR signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 8249-8256 [PMID: 31646555 DOI: 10.26355/eurrev_201910_19134]

16 Tang L, Zhou L, Wu S, Shi X, Jiang G, Niu S, Ding D. miR-125a-5p inhibits colorectal cancer cell epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration by targeting TAZ. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 3481-3489 [PMID: 31190857 DOI: 10.2147/OTT.S191247]

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7月8日; 31(13): 544-554

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

XGBoost机器学习模型对乙型肝炎肝硬化诊断的应用价值研究

李 季, 韩可兴, 沈佳培, 孙伟杰, 高 龙, 郜玉峰

李季, 韩可兴, 沈佳培, 孙伟杰, 高龙, 郜玉峰, 安徽医科大学第一附属医院感染病科 安徽省合肥市 230032

李季, 主治医师, 主要研究方向是肝硬化的早期诊断及治疗.

基金项目: 安徽省自然科学基金, No. 2208085MH204.

作者贡献分布: 李季与韩可兴对此文所作贡献两均等; 此课题由李季、韩可兴、沈佳培、孙伟杰设计; 研究过程由李季、韩可兴、沈佳培、孙伟杰、高龙、郜玉峰操作完成; 数据分析由李季、韩可兴、郜玉峰完成; 本论文写作由李季、韩可兴、孙伟杰完成; 郜玉峰提供了基金支持.

通讯作者: 郜玉峰, 主任医师, 23000, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院. aygyf@ahmu.edu.cn

收稿日期: 2023-04-20
修回日期: 2023-05-25
接受日期: 2023-06-21
在线出版日期: 2023-07-08

Value of XGBoost machine learning model for diagnosis of hepatitis B cirrhosis

Ji Li, Ke-Xing Han, Jia-Pei Shen, Wei-Jie Sun, Long Gao, Yu-Feng Gao

Ji Li, Ke-Xing Han, Jia-Pei Shen, Wei-Jie Sun, Long Gao, Yu-Feng Gao, Department of Infection, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Anhui Province, No. 2208085MH204.

Corresponding author: Yu-Feng Gao, Chief Physician, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 23000, Anhui Province, China. aygyf@ahmu.edu.cn

Received: 2023-04-20
Revised: 2023-05-25
Accepted: 2023-06-21
Published online: 2023-07-08

Abstract

BACKGROUND

The progression of chronic hepatitis B into cirrhosis is slow and easily ignored, and the construction of a noninvasive diagnostic model for cirrhosis based on routine clinical indicators has become a hot research topic. However, there is still a lack of machine learning models regarding the early diagnosis of cirrhosis.

AIM

To investigate the performance of the extreme gradient boosting (XGBoost) machine model in the diagnosis of hepatitis B cirrhosis.

METHODS

A retrospective analysis was performed on 1087 patients with chronic hepatitis B virus infection (CHBV) diagnosed for the first time at the Department of Infection, The First/Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from 2010 to 2018. The patients were divided into training and validation sets in a 3:1 ratio according to the randomization principle. Clinical data of all study participants were collected and prediction models were constructed using XGBoost machine learning model. Meanwhile, the aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 index (FIB-4) scores were calculated and compared with the XGBoost machine learning model. Area under the curve (AUC) was used to assess the model discrimination, and calibration curve (CA) and decision curve analysis (DCA) were used to assess the model calibration and benefit.

RESULTS

A total of 1087 CHBV patients were included, including 817 in the training set and 270 in the validation set. There was no statistical difference between the training and validation sets for all predictor variables ($P > 0.05$). Cirrhosis occurred

in 103 patients in the training set, and APRI and FIB-4 scores were significantly higher in cirrhotic patients than in non-cirrhotic patients ($P < 0.05$). The relative importance of platelets was the highest among all predictors. The AUCs of the model in the training and validation sets were 0.95 and 0.86 ($P < 0.05$), respectively, and the Kappa values were 0.78 and 0.74, which suggested that the model was reproducible. CA curve analysis indicated that the model predicted a high degree of agreement with the true situation fit. DCA of the training and validation sets implied that the developed model could result in a high degree of benefit for patients. XGBoost machine learning model was significantly more efficient for the diagnosis of cirrhosis than APRI and FIB-4 scores.

CONCLUSION

The XGBoost machine learning model constructed in this study based on common clinical information of CHBV patients has an excellent performance for the diagnosis of cirrhosis and deserves further clinical promotion.

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

Key Words: Chronic hepatitis B virus infection; Cirrhosis; Prediction model; XGBoost machine learning model

Citation: Li J, Han KX, Shen JP, Sun WJ, Gao L, Gao YF. Value of XGBoost machine learning model for diagnosis of hepatitis B cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(13): 544-554
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/544.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.544

摘要

背景

慢性乙型肝炎病毒感染(chronic hepatitis B virus infection, CHBV)进展成肝硬化是缓慢且容易被忽略的, 通过临床常规指标来构建肝硬化无创诊断模型成为研究热点. 然而, 目前有关肝硬化早期诊断的机器学习模型仍是缺乏的.

目的

探讨极限梯度提升机(eXtreme gradient boosting, XGBoost)机器学习模型在乙肝肝硬化无创诊断中的效能.

方法

回顾性分析2010-2018年首次就诊于安徽医科大学第一附属医院和第二附属医院感染病科的CHBV患者1087例, 按照随机原则以3:1的比例分为训练集和验证集. 收集所有研究对象的临床资料并利用XGBoost机器学习模型构建预测模型. 同时, 计算谷草转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase/platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白-4(fibrosis-4 index, FIB-4)评分并与XGBoost机器学习模型进行比较. 受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)以评估模型区分度, 校准曲线(calibration curve, CA)及决策曲线(decision curve analysis, DCA)以评估模型校准度及获益度.

结果

共纳入CHBV病例1087例, 其中训练集817例, 验证集270例. 训练集与验证集两组间所有预测变量均无统计学差异($P>0.05$). 训练集中有103例患者发生肝硬化, 肝硬化患者APRI和FIB-4评分明显高于非肝硬化患者($P<0.05$). 在所有预测因子中血小板的相对重要度最高. 训练集和验证集的AUC分别为0.95和0.86($P<0.05$), 两者Kappa值分别为0.78和0.74, 提示模型可重复性较好. CA曲线提示模型预测情况与真实情况拟合情况吻合度较高. 训练集和验证集的DCA曲线提示所建立模型能够使患者获得较高的获益度. XGBoost机器学习模型对于肝硬化的效能优于APRI评分和FIB-4评分.

结论

本研究利用CHBV患者常见的临床信息构建的XGBoost模型对肝硬化的诊断具有良好的性能, 值得临床进一步推广.

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

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 肝硬化; 预测模型; XGBoost机器学习模型

核心提要: 本研究重点探究以慢性乙型肝炎病毒感染患者年龄和临床常见指标构建极限梯度提升机机器学习模型, 为肝硬化的早期管理提供参考依据.

文献来源: 李季, 韩可兴, 沈佳培, 孙伟杰, 高龙, 郜玉峰. XGBoost机器学习模型对乙型肝炎肝硬化诊断的应用价值研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(13): 544-554
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/544.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.544

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染对世界公共卫生带来巨大的挑战, 相关研究表明全球估计有2.4亿人最终转变为慢性乙型肝炎病毒感染(chronic hepatitis B virus infection, CHBV)[1]. 我国作为HBV感染大国, CHBV是引起肝硬化的主要原因[2]. 同时, 由于CHBV进展到肝硬化的患者常在失代偿期后才会出现一系列临床症状, 例如门静脉高压以及由此导致的急危重症, 这导致肝硬化代偿期常因无明显的临床症状而被患者所忽略[3]. 然而, 失代偿期肝硬化会进一步增加患者的死亡率和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生率[4]. 正因如此, 如

何更早的识别CHBV合并肝硬化具有重要的临床意义.

肝活检是诊断肝硬化的金标准, 但由于有创性且费用昂贵难以被需要反复进行肝脏状态评估的患者所接受[5,6]. 此外, 由于活检样本通常很小, 这导致肝活检的准确性依然是值得怀疑的[7,8]. 并且由于观察者之间存在解释误差, 病理学家之间的诊断意见可能不同[9]. 肝脏超声瞬时弹性成像(liver ultrasound transient elastography, LUTE)是近年来被大家所接受的能够准确评估肝脏硬度的有效工具[10]. 然而, 不仅LUTE设备的价格, 检查中需要配备的探头和后期的维护费用都是昂贵的[11], 这导致基层医疗机构可能无法满足患者接受LUTE检查的需求. 所以, 基于实验室血清学检查指标而建立的针对肝硬化及肝纤维化的无创评分成为研究的热点. 例如如谷草转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase/platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白-4(fibrosis-4 index, FIB-4)、BARD评分等已经被用于临床工作. 其中APRI和FIB-4主要应用于慢性丙型肝炎患者晚期肝纤维化的诊断, 但容易受年龄和体重因素的干扰[12,13]. 而BARD评分虽然简便易行, 但准确性很低并且仍需有效的验证队列对其准确性进行验证[14]. 因此, 上述评分可能主要应用于严重肝纤维化的诊断, 但对于代偿期肝硬化的预测价值仍需进一步明确[12,13]. 总之, 目前仍需要寻求有效的针对肝硬化的无创评分[15], 虽然部分影像学诊断可以有效的判别肝硬化, 但在大规模筛查研究中基于血清标志物的无创评分仍是必不可少的[16].

极限梯度提升机(eXtreme gradient boosting, XGBoost)机器学习模型是一种集成的学习算法, 与传统机器学习模型不同的是, XGBoost机器学习模型是取所有模型的和为输出, 其能在模型运算过程中寻找最优树结构从而发挥更好的拟合作用并且具备更好的模型稳定性, 对于存在缺失特征值的样本, XGBoost算法还可以自动学习其分裂方向从而获得最佳的预测效果[5]. XGBoost机器学习模型作为一种人工智能算法在医学领域中逐渐成熟, 在各种疾病的诊断、治疗和管理中发挥巨大的作用[6-8].

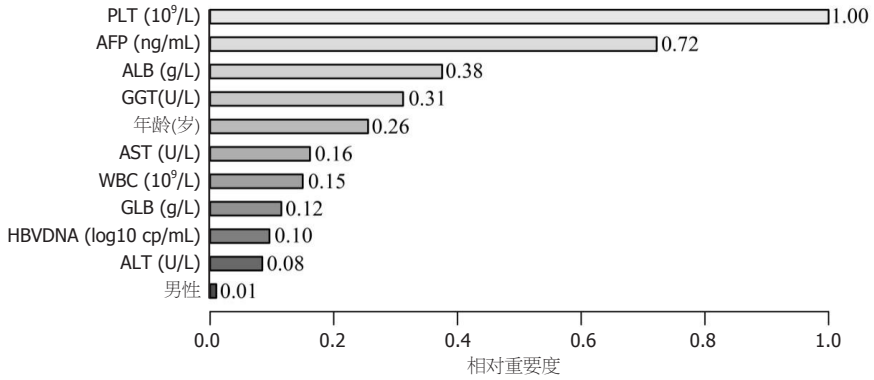
综上, 本研究拟基于临床获取的患者一般特征学信息和实验室指标构建XGBoost机器学习模型用以预测CHBV合并肝硬化的发生, 为临床对于肝硬化的管理提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选取2010-01/2018-10初次就诊于安徽医科大学第一和第二附属医院感染科的CHBV患者为研究对象, 所有患者均未接受治疗. 依据中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2019版)》[17]诊断CHB; 依据中华医学会肝病学会制定的《肝硬化诊治指南》诊断肝硬化[18]. 对以下患者进行排除[19]: (1)合并其他病毒性肝炎; (2)合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物毒物肝病、遗传代谢性肝病、寄生虫肝病、胆汁淤积性肝病、循环障碍导致肝病及肝脏肿瘤患者; (3)合并其他可能引起肝脏硬度发生改变的肝外疾病, 如结缔组织病、慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化、糖尿病、血液病等. 本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均签署了书面的知情同意书.

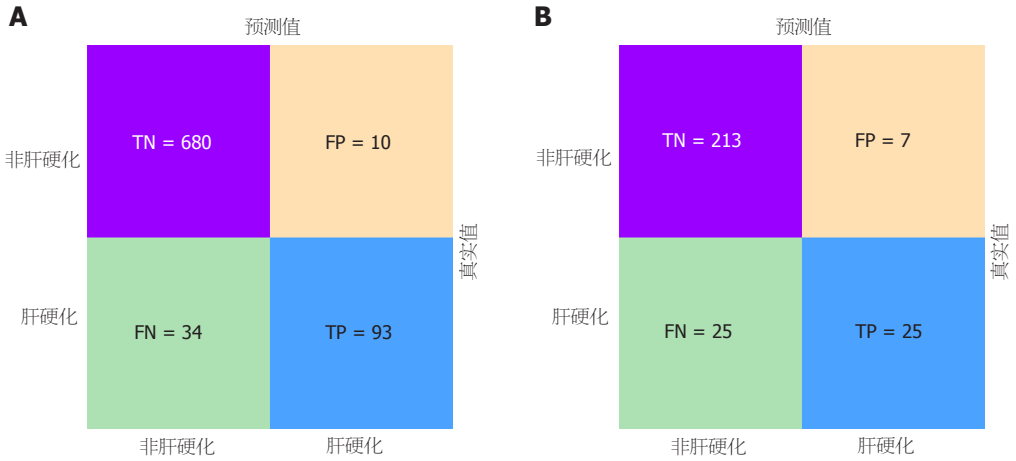
1.2 *方法* 收集所有研究对象就诊时的年龄、性别信息. 留取24 h内血液样本送检, 包括血常规、生化常规、HBV DNA定量检测等. 具体指标包括白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet counts, PLT)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、HBV DNA定量.

统计学处理 所有数据的处理均通过R(http://www.R-project.org)和EmpowerStats(http://www.empowerstats.com)软件实现. 符合正态分布的连续性变量采用均数±标准差(mean±SD)的形式表示, 否则采用中位数及四分位数表示, 分类变量采用百分比表示. 加权线性回归(用于连续性变量)和加权χ^2(用于分类变量)用于评估组间差异. 在建立XGBoost机器学习模型前, 首先基于正则化原理消除了预测变量之间的共线性以防止过度拟合. 随后, 设置了相应的迭代次数(n-rounds)以提高模型的预测效能. 最终模型的主要设置参数如下: booster = gbtree, objective = binary:logistic, learning rate (eta) = 0.3, gamma = 5, max depth = 6, min_child_weight = 1, subsample = 1, colsample_bytree = 1, n-rounds = 100. 通过获取每个预测变量的Gain值绘制出所有预测变量的相对重要度的排序图. 计算公式为: 相对重要度 = [(1/第一位变量Gain值)×其他变量Gain值]. 我们计算了系统的评价指标以对我们建立的模型进行评估. 准确度和AUC主要用于评估模型的预测能力, Logloss表示预测概率与实际概率之间的拟合程度, 其值越小表示拟合概率越高. 而召回率和F1评分主要评估数据不均衡时该模型的综合评估能力[20]. Kappa值主要用于评估所建立的模型是否具有较好的可重复性, 依据既往研究我们认为当Kappa值≥0.40时提示所建立的模型具有良好的可重复性[5]. 绘制DCA曲线以评估临床适用性, 产生CA曲线以评估模型的校准度. ^aP<0.05说明具有统计学差异.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　预测变量相对重要度排序图. PLT: 血小板计数; AFP: 甲胎蛋白; ALB: 白蛋白; GGT: 谷氨酰转肽酶; AST: 谷草转氨酶; WBC: 白细胞计数; GLB: 球蛋白; HBV DNA: 乙型病毒性肝炎脱氧核糖核酸; ALT: 谷氨酸氨基转移酶.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　XGBoost机器学习模型预测CHB合并肝硬化混淆矩阵图. A: 训练集; B: 验证集. TP: 真阳性; FP: 假阳性; TN: 真阴性; FN: 假阴性. XGBoost: 极限梯度提升机; CHB: 慢性乙型肝炎.

2 结果

2.1 训练集与验证集研究对象临床特征 最终本研究共纳入研究对象1087例, 按照3:1的比例随机原则拆分为训练集(817例)和验证集(270例). 其中训练集研究对象发生肝硬化103例, 验证集32例. 训练集和验证集之间所有的临床资料具有均衡性(表1). 在训练集中除HBV DNA、GLB、ALT之外, 两组间其余指标均存在明显的统计学差异(P<0.05)(表2).

2.2 肝硬化XGBoos机器学习模型的建立 所有预测变量均进入模型, 依据图1结果可知血小板的相对重要度最高. 通过混淆矩阵图展示了训练队列中真阳性、真阴性、假阳性和假阴性参与者的具体细节(图2A). 训练集阳性预测值(0.90)和阴性预测值(0.95)提示所建立的模型对肝硬化和非肝硬化的研究对象都具有较高的预测率, 模型准确度为0.95. 运用ROC曲线下面积评估所建立模型对于CHB合并肝硬化患者的预测效能, AUC为0.95, 提示所建立模型具有较高的预测效能(表3, 图3). 训练集建立的模型Logloss值为0.15, 提示肝硬化的预测概率与实际概率之间拟合度良好. 同时, 召回率(0.73)和F1评分(0.81)提示所建立模型对不均衡数据同样具有较好的预测效能. Kappa值为0.78, 提示目前所建立的模型具有较好的可重复性. 利用训练集所建立的XGBoost机器学习模型评估指标见表2. 校准曲线提示预测值与实际值之间具有良好的一致性(图4A). DCA曲线的含义是经预测模型评估后进行干预的患者是否能够比那些未经评估直接进行干预或者不进行干预的患者有更好的获益度. 依据图5可知经预测模型评估后能够使患者获得更好的获益度.

2.3 肝硬化XGBoos机器学习模型的内部验证 我们利用验证集对上述建立的模型进行了验证, 验证集中模型评估指标见表3. 混淆矩阵图提示XGBoost模型筛选出的真阳性(肝硬化)病例数为25, 真阴性(非肝硬化)的病例为213例(图2B). 验证集阳性预测值(0.79)和阴性预测值(0.89)提示所建立的模型在验证集中对肝硬化和非

表 1　训练集与验证集临床特征资料

特征	训练集(*n* = 817)	验证集(*n* = 270)	*P*值
年龄(岁)	36.85 ± 11.49	37.91 ± 11.66	0.173
性别(*n*/%)			0.512
男性	607(74.30%)	206(76.30%)	
女性	210(25.70%)	64(23.70%)	
肝硬化(*n*/%)			0.744
是	103(12.61%)	32(11.85%)	
否	714(87.39%)	238(88.15%)	
HBV DNA(lg10cp/mL)	5.54 ± 1.82	5.55 ± 1.75	0.968
AFP(ng/mL)	3.29(2.13–10.38)	3.37(2.07–7.36)	0.729
ALB(g/L)	40.77 ± 4.89	41.56 ± 5.46	0.059
GLB(g/L)	27.09 ± 4.84	27.11 ± 5.62	0.755
ALT(U/L)	47.00(28.00–78.00)	44.00(28.00–86.00)	0.745
AST(U/L)	33.00(25.00–50.00)	34.00(24.00–55.00)	0.694
GGT(U/L)	29.00(17.00–45.68)	27.50(17.25–45.68)	0.961
WBC(10^9/L)	5.42 ± 1.68	5.45 ± 1.69	0.850
PLT(10^9/L)	158.66 ± 62.11	157.04 ± 57.63	0.947
APRI评分	0.86(0.36–0.96)	0.90(0.37–1.12)	0.470
FIB–4评分	1.70(0.74–1.91)	1.74(0.78–2.11)	0.299

HBV DNA: 乙型病毒性肝炎脱氧核糖核酸; AFP: 甲胎蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; ALT: 谷氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板计数; APRI: 谷草转氨酶与血小板比率指数; FIB–4: 纤维蛋白–4.

表 2　训练集患者临床特征资料

特征	非肝硬化(*n* = 714)	肝硬化(*n* = 103)	*P*值
年龄(岁)	36.09 ± 11.37	42.07 ± 10.96[a]	<0.001
性别(*n*/%)			0.022
男性	520(72.93%)	86(83.50%)	
女性	193(27.07%)	17(16.50%)	
HBV DNA(lg10cp/mL)	5.57 ± 1.85	5.33 ± 1.61	0.157
AFP(ng/mL)	11.32(1.98–7.04)	45.60(3.85–19.00)[a]	<0.001
ALB(g/L)	41.18 ± 4.71	37.91 ± 5.20[a]	<0.001
GLB(g/L)	26.97 ± 4.78	27.94 ± 5.18	0.057
ALT(U/L)	64.88(27.00–77.00)	73.19(35.00–84.00)	0.059
AST(U/L)	41.86(24.00–49.00)	58.24(31.00–64.00)[a]	<0.001
GGT(U/L)	38.81(16.00–45.68)	58.52(31.00–68.50)[a]	<0.001
WBC(10^9/L)	5.53 ± 1.63	4.66 ± 1.79[a]	<0.001
PLT(10^9/L)	165.48 ± 56.72	111.48 ± 76.16[a]	<0.001
APRI评分	0.75(0.35–0.87)	1.66(0.84–1.70)[a]	<0.001
FIB–4评分	1.45(0.69–1.66)	3.49(1.57–4.09)[a]	<0.001

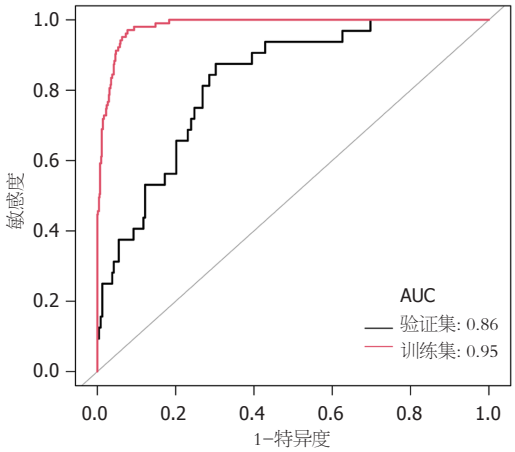
[a]*P*<0.05, 肝硬化组 *vs* 非肝硬化组, 与非肝硬化组比较. HBV DNA: 乙型病毒性肝炎脱氧核糖核酸; AFP: 甲胎蛋白; ALB: 白蛋白; GLB: 球蛋白; ALT: 谷氨酸氨基转移酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; WBC: 白细胞计数; PLT: 血小板计数; APRI: 谷草转氨酶与血小板比率指数; FIB–4: 纤维蛋白–4.

肝硬化的研究对象同样具有较高的预测率. 验证集中XGBoost模型准确度为0.88, AUC为0.86, 提示模型具有较高的预测效能(图3). 召回率(0.51)和F1评分(0.96)提示所建立模型在验证集中对不均衡数据同样具有较好的预测效能. Kappa值为0.74, 提示目前所建立的模型在验证集中同样具有较好的可重复性(表3). 校准曲线提示验证集中预测值与实际值之间具有良好的一致性(图4). DCA曲线提示验证集中经XGBoost模型评估后接受干预

表 3　训练集和验证集模型评价指标

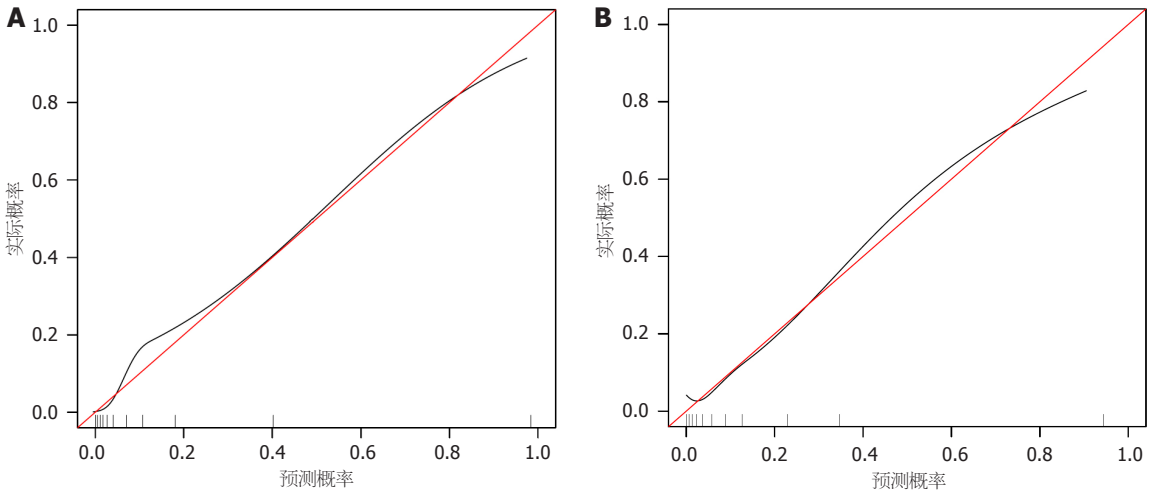
指标	训练集	验证集
阳性预测值	0.90	0.79
阴性预测值	0.95	0.89
召回率	0.73	0.51
特异度	0.98	0.96
准确度	0.95	0.88
F1评分	0.81	0.62
Logloss值	0.15	0.29
AUC	0.95	0.86
Kappa值	0.78	0.74

AUC: 受试者工作特征曲线下面积.



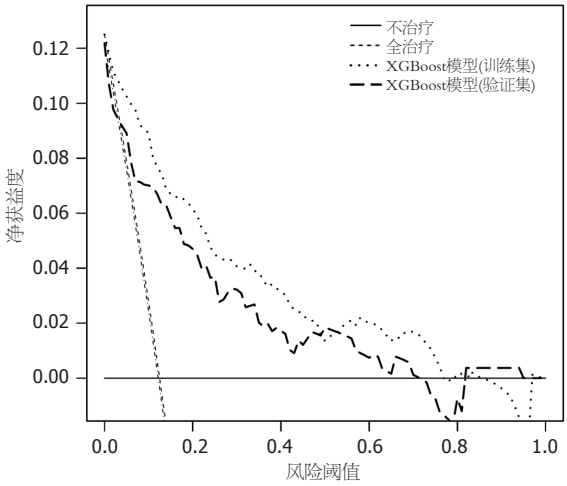
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　XGBoost机器学习模型预测CHBV合并肝硬化ROC曲线图. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: 受试者工作特征曲线下面积; XGBoost: 极限梯度提升机; CHBV: 慢性乙型肝炎病毒感染.



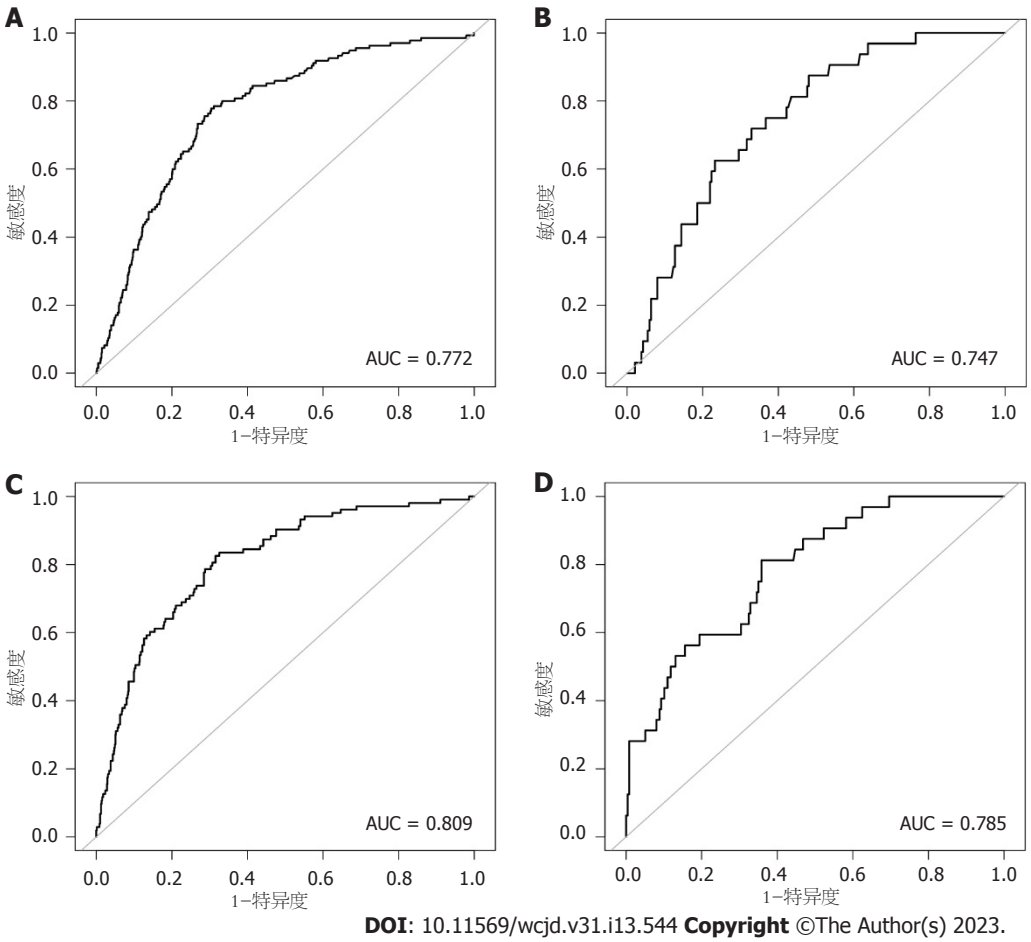
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　XGBoost机器学习模型预测CHBV合并肝硬化校准曲线图. A: 训练集; B: 验证集. XGBoost: 极限梯度提升机; CHBV: 慢性乙型肝炎病毒感染.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　XGBoost机器学习模型预测CHB合并肝硬化决策曲线图. XGBoost: 极限梯度提升机; CHB: 慢性乙型肝炎.

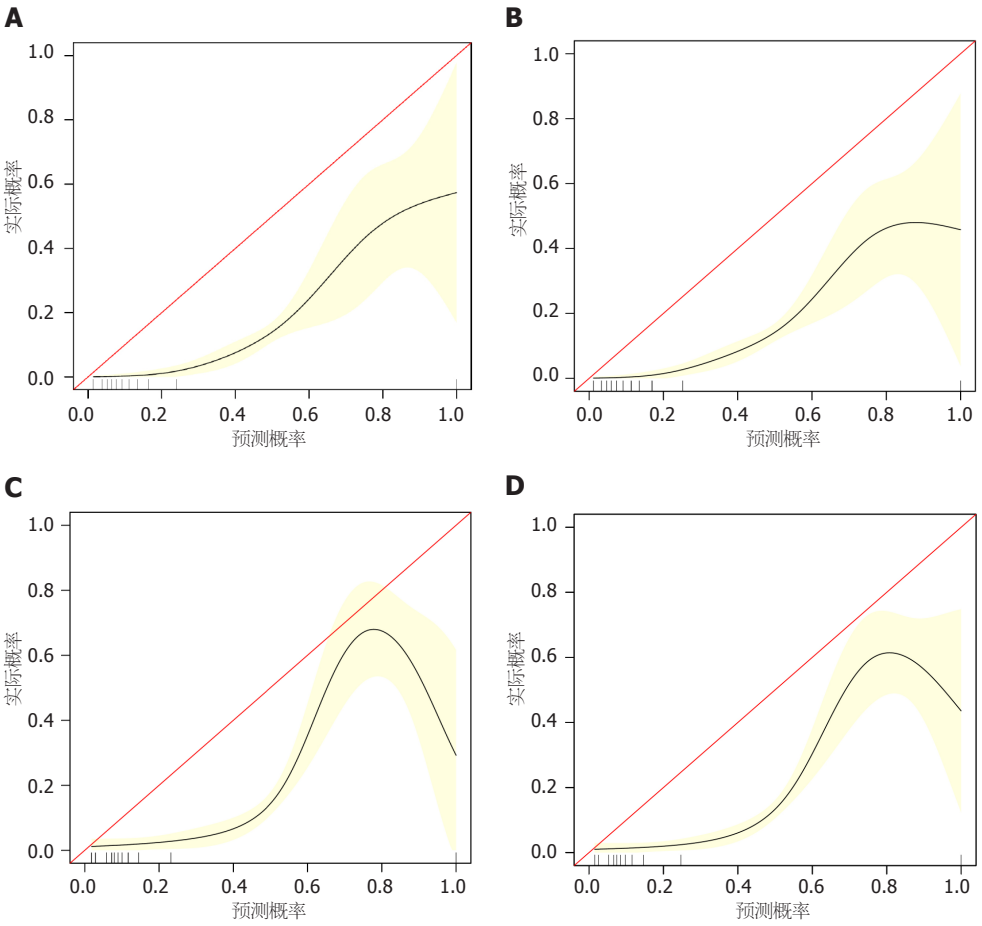


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　APRI评分和FIB−4评分预测CHBV合并肝硬化ROC曲线图. A: APRI评分(训练集); B: APRI评分(验证集); C: FIB−4评分(训练集); D: FIB−4评分(验证集). AUC: 受试者工作特征曲线下面积; CHBV: 慢性乙型肝炎病毒感染; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

的患者较未经评估直接进行干预或者不进行干预的患者有更好的获益度(图5).

2.4 多个模型的比较　为了更好地展示本研究中肝硬化XGBoos机器学习模型的优势, 我们将其与经典的用以评估肝硬化的APRI评分和FIB-4评分进行了比较. 依据结果可知, 在训练集中APRI评分与FIB-4评分的AUC分别为0.772和0.809, 验证集中分别为0.747和0.785(图6). 两个经典评分对于肝硬化的区分度都小于XGBoost机器



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 Copyright ©The Author(s) 2023.

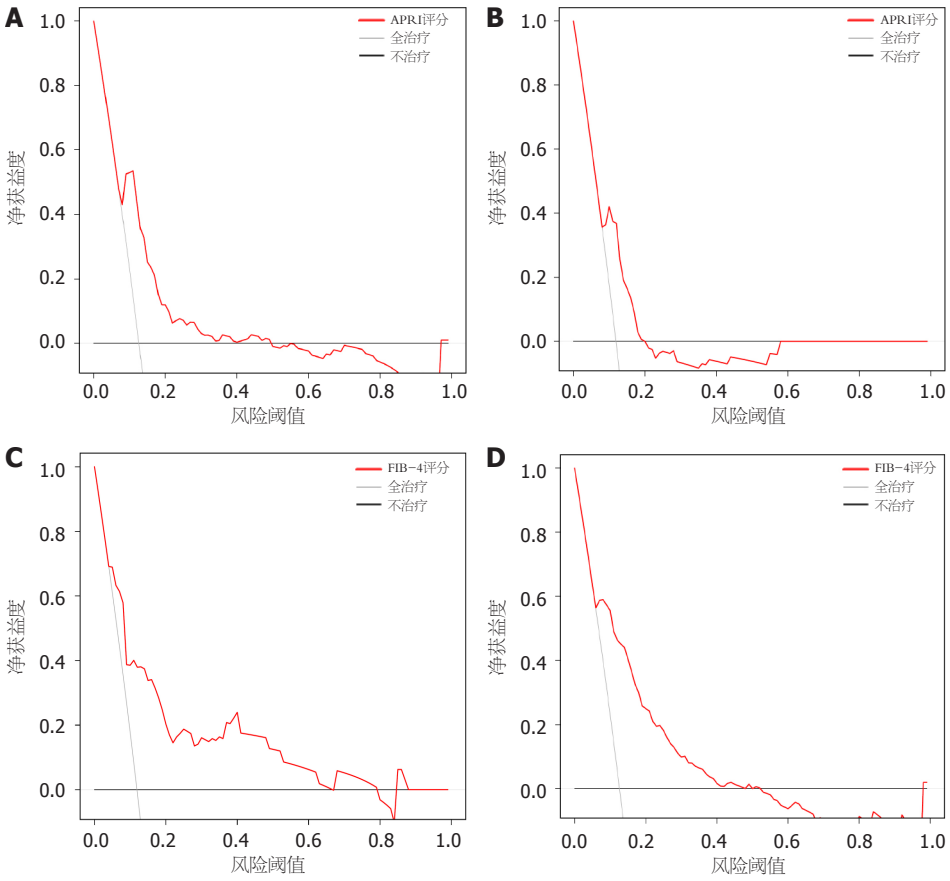
图 7　APRI评分和FIB-4评分预测CHBV合并肝硬化校准曲线图. A: APRI评分(训练集); B: APRI评分(验证集); C: FIB-4评分(训练集); D: FIB-4评分(验证集). CHBV: 慢性乙型肝炎病毒感染; APRI: 谷草转氨酶与血小板比率指数; FIB-4: 纤维蛋白-4.

学习模型. 此外, APRI评分和FIB-4评分的校准曲线提示训练集和验证集中的预测值与实际值之间的一致性较差(图7). 两个经典评分的DCA曲线提示经APRI评分和FIB-4评分评估后接受干预的患者虽然能够提高患者的获益度, 但明显低于XGBoost机器学习模型(图8).

3 讨论

我国是慢性HBV感染大国, 不幸的是, 尽管核苷(酸)类似物或干扰素可以有效地抑制HBV复制, 但这些都不是治愈性的治疗方法[21]. 这些药物不直接靶向共价闭环DNA, 这是负责肝内病毒持续存在的关键分子[22]. 持续活化的乙型肝炎病毒通过介导免疫应答导致肝脏细胞的坏死和炎症, 长期的肝细胞坏死和纤维组织增生导致许多患者最终发展成为肝硬化甚至肝纤维化[23]. 尽管肝活检能够准确肝硬化, 但很多因素限制了这种检测手段被更多的患者所接受, 尤其是没有任何临床症状的早期肝硬化群体. 为了克服肝活检的局限性, 目前对于非侵入性技术来评估肝脏僵硬度逐渐成为了热点[24]. 本研究利用临床便于获取的资料构建了能够有效预测CHB合并肝硬化的XGBoost机器学习预测模型并进行了内部验证.

通过相对重要度排序图可知排在前5位的预测因子分别是血小板、AFP、ALB、GGT和年龄. 血小板是骨髓中来源于巨核细胞的无核细胞碎片, 在止血中起关键作用[25]. 血小板减少是肝硬化患者常见的并发症, 其发病机制不是单一的[26,27]. 既往研究已经报道了血小板在脾脏中被破坏增加是由于门静脉高压引起的脾脏增大的结果[28], 最近的研究表明[29], 肝脏中TPO生成减少和骨髓中血小板生成受损是额外的因素. 除此之外, PLT相关的免疫球蛋白升高导致PLT刺激因子减少也是主要的原因[30]. 因此, 以PLT为预测因子能够建立对肝硬化的预测模型得到了研究者们的一致认可[19,31]. 甲胎蛋白于1964年首次在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的血清中发现, 此后一直是HCC的主要诊断生物标志物[32]. 除此之外, 非HCC疾病也可以出现AFP的升高, 例如肝硬化、肝炎、胆管癌、睾丸生殖细胞瘤和转移性结肠癌[33], 在肝脏良性疾病中, 相关研究表明肝硬化的AFP含量较肝炎升高明显[34], 这也与本研究的结果相似. 白蛋白是血清(3.5 g/dL-5.0 g/dL, 约占所有血清蛋白



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.544 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 8　APRI评分和FIB-4评分预测CHB合并肝硬化决策曲线图. A: APRI评分(训练集); B: APRI评分(验证集); C: FIB-4评分(训练集); D: FIB-4评分(验证集). CHB: 慢性乙型肝炎; APRI: 谷草转氨酶与血小板比率指数; FIB-4: 纤维蛋白-4.

的一半)和细胞外液中最丰富的蛋白质[35], 主要由肝脏细胞产生, 其不仅反应机体的基础营养水平, 而且可以反应肝脏细胞结晶片段受体(FcRn)的表达能力, 肝硬化患者由于FcRn表达的减低而白蛋白生成减少[36]. γ-GGT位于肝细胞的毛细血管表面和胆管上皮细胞的膜侧, 是一种膜结合酶[37], 其不仅反应胆汁分泌阻塞和胆管损伤的程度, 也是是反应肝细胞损伤的重要标记物[38], 并且既往研究证明GGT与单纯的ALT及AST相比对肝硬化可能具有更好的预测价值[39], 这与本研究的结果相同. 随着公共卫生工作的努力, 目前HBV的主要传播途径是母婴传播, 这也导致CHB的年龄分布与其他非传染性慢性疾病不同. 既往研究表明CHB患病率与年龄成负向相关关系[40], 因此年龄越高的CHB患者往往有更长的CHB病程让人容易理解, 这使得年龄成为CHB合并肝硬化的高危因素, 本研究结果与既往研究类似[41].

4 结论

本研究依然存在一定的局限性. 首先, 所有纳入的研究对象均未接受任何病毒治疗, 经治疗后的患者能否适用于本研究的结论仍需经标准治疗方案条件下的队列研究证明. 第二, 由于发生肝硬化的阳性病例数不足所有病例数的20%, 目前建立的模型整体敏感性一般, 目前的结论仍需更多样本的支持. 最后, 本研究中对模型进行了内部验证, 但未能得到外部队列的验证, 这也导致目前的研究结果在外推时受到一定的局限性. 然而, 目前模型所利用的预测变量在既往研究中均以得到了证明, 本研究的结果依然能够证明XGBoost机器学习模型在CHB合并肝硬化预测中的价值.

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎病毒感染(chronic hepatitis B virus infection, CHBV)进展至肝硬化是一个缓慢的过程, 在肝硬化失代偿期发生之前常因无明显的临床症状而被患者忽略. 肝硬化失代偿期时不良事件的结局发生率升高明显, 这使得肝硬化的无创评估成为研究热点. 然而, 目前有关肝硬化早期诊断的机器学习模型仍是缺乏的.

实验动机

本研究重点探究CHBV患者的年龄、性别以及常规血清学指标所建立的极限梯度提升机(eXtreme gradient

boosting, XGBoost)机器学习模型预测肝硬化的有效性. 旨在为CHBV患者提供安全、无创、简便、实用的诊断方法.

实验目标

基于CHBV患者的年龄、性别以及常规血清学指标等信息建立预测CHB进展为肝硬化的机器学习模型, 为肝硬化的管理提供参考.

实验方法

选取2010-2018年首次就诊于安徽医科大学第一附属医院和第二附属医院并行肝活检的CHBV患者. 按照随机原则以3:1的比例将所有患者分为训练集和验证集. 利用训练集患者一般资料及常规血清学指标构建XGBoos机器学习模型, 并利用验证集进行内部验证. 同时, 计算谷草转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase/platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白-4(fibrosis-4 index, FIB-4)评分并与研究中构建的模型进行比较. 受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)以评估模型区分度, 校准曲线(calibration curve, CA)及决策曲线(decision curve analysis, DCA)以评估模型校准度及获益度.

实验结果

最终纳入研究的CHBV病例1087例, 其中训练集817例, 验证集270例. 训练集中有103例患者发生肝硬化, 肝硬化患者APRI和FIB-4评分明显高于非肝硬化患者(P<0.05). 在训练集中, 所有预测因子中血小板的相对重要度最高. 利用训练集构建的XGBoost机器学习提示后的结果提示AUC为0.95, 验证集的AUC为0.86, 两者Kappa值分别为0.78和0.74. CA曲线提示模型预测情况与真实情况拟合情况吻合度较高. 训练集和验证集的DCA曲线提示所建立模型能够使患者获得较高的获益度. 研究中构建的XGBoost机器学习模型对于肝硬化的预测效能优于APRI评分和FIB-4评分.

实验结论

以CHBV患者的年龄、性别以及常规血清学指标为预测变量构建的XGBoost机器学习模型具有较好的预测效能, 有助于肝硬化早期发现, 使患者获益.

展望前景

本研究证实了利用常规资料构建XGBoost模型在预测CHBV进展为肝硬化时的可行性. 基于XGBoost的优势, 随着更多有效的预测变量被纳入模型, 预测效能将会进一步提升. 未来的研究重点在于提高临床资料的完整性和多样性, 保持对有关CHBV的新型血清标志物的关注并及时纳入模型进行验证.

5 参考文献

1 Raptopoulou M, Papatheodoridis G, Antoniou A, Ketikoglou J, Tzourmakliotis D, Vasiliadis T, Manolaki N, Nikolopoulou G, Manesis E, Pierroutsakos I. Epidemiology, course and disease burden of chronic hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic hepatitis B: a multicentre Greek study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 195-202 [PMID: 19175881 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01057.x]

2 Liang P, Zu J, Yin J, Li H, Gao L, Cui F, Wang F, Liang X, Zhuang G. The independent impact of newborn hepatitis B vaccination on reducing HBV prevalence in China, 1992-2006: A mathematical model analysis. *J Theor Biol* 2015; 386: 115-121 [PMID: 26375372 DOI: 10.1016/j.jtbi.2015.08.030]

3 Wu JF, Chang MH. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life - the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts. *J Biomed Sci* 2015; 22: 92 [PMID: 26487087 DOI: 10.1186/s12929-015-0199-y]

4 Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2650-2666 [PMID: 31401364 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060]

5 Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 361-374 [PMID: 30791772 DOI: 10.1080/17474124.2019.1579641]

6 Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut* 2020; 69: 1343-1352 [PMID: 32066623 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317593]

7 Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, Messous D, Thibault V, Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 50: 1344-1355 [PMID: 15192028 DOI: 10.1373/clinchem.2004.032227]

8 Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457 [PMID: 14647056 DOI: 10.1016/j.hep.2003.09.022]

9 Robert M, Sofair AN, Thomas A, Bell B, Bialek S, Corless C, Van Ness G, Huie-White S, Stabach N, Zaman A. A comparison of hepatopathologists' and community pathologists' review of liver biopsy specimens from patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 335-338 [PMID: 19138761 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.029]

10 Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017; 7: 1303-1329 [PMID: 28435467 DOI: 10.7150/thno.18650]

11 Thavorn K, Coyle D. Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter for Diagnosing Liver Fibrosis and Steatosis in Ontario: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015; 15: 1-58 [PMID: 26664666]

12 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]

13 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]

14 Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of

laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 [PMID: 28586172 DOI: 10.1002/hep.29302]
15 Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* 2018; 68: 305-315 [PMID: 29154965 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.013]
16 European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59: 1121-1140 [PMID: 27053230 DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y]
17 王瑞, 李嘉. 《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》更新要点解读. 实用器官移植电子杂志 2021; 9: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.01.001]
18 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 770-786 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.004]
19 王娟, 李会师, 梁乐, 李昱蓉, 张鸿. 慢性乙型肝炎患者发生肝硬化的影响因素分析及预测模型构建. 胃肠病学和肝病学杂志 2022; 31:752-757 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.07.006]
20 Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, Sebastiani G, Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Stal P, Wong VW, Kechagias S, Hultcrantz R, Loomba R. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-1565 [PMID: 28130788 DOI: 10.1002/hep.29085]
21 Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *J Hepatol* 2017; 67: 847-861 [PMID: 28778687 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.008]
22 Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 261-279 [PMID: 32536045 DOI: 10.3350/cmh.2020.0032]
23 Revill P, Yuan Z. New insights into how HBV manipulates the innate immune response to establish acute and persistent infection. *Antivir Ther* 2013; 18: 1-15 [PMID: 23363957 DOI: 10.3851/IMP2542]
24 Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 361-374 [PMID: 30791772 DOI: 10.1080/17474124.2019]
25 Brass LF, Diamond SL, Stalker TJ. Platelets and hemostasis: a new perspective on an old subject. *Blood Adv* 2016; 1: 5-9 [PMID: 29296690 DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000059]
26 Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, Lu W, Yang Z, Zhang Z. Nomogram for predicting advanced liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 190 [PMID: 33906623 DOI: 10.1186/s12876-021-01774-w]
27 Lv Y, Yee Lau W, Wu H, Han X, Gong X, Liu N, Yue J, Li Q, Li Y, Deng J. Causes of peripheral cytopenia in hepatitic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242: 744-749 [PMID: 28299974 DOI: 10.1177/1535370217693113]
28 Sun Y, Lan X, Shao C, Wang T, Yang Z. Clinical features of idiopathic portal hypertension in China: A retrospective study of 338 patients and literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1417-1423 [PMID: 30462857 DOI: 10.1111/jgh.14552]
29 Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int* 2017; 37: 778-793 [PMID: 27860293 DOI: 10.1111/liv.13317]
30 Gallo P, Terracciani F, Di Pasquale G, Esposito M, Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Thrombocytopenia in chronic liver disease: Physiopathology and new therapeutic strategies before invasive procedures. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 4061-4074 [PMID: 36157107 DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4061]
31 Wang J, Zhang P, Liao J, Zhu Y, Liu X, Tang H. Association of α-fetoprotein levels with liver stiffness measurement in outpatients with chronic hepatitis B. *Biosci Rep* 2021; 41 [PMID: 33289529 DOI: 10.1042/BSR20203048]
32 Liu Z, Pu Y, Bao Y, He S. Investigation of Potential Molecular Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AFP-Negative HCC. *Int J Gen Med* 2021; 14: 4369-4380 [PMID: 34408477 DOI: 10.2147/IJGM.S323868]
33 Ayoub WS, Steggerda J, Yang JD, Kuo A, Sundaram V, Lu SC. Current status of hepatocellular carcinoma detection: screening strategies and novel biomarkers. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919869120 [PMID: 31523283 DOI: 10.1177/1758835919869120]
34 Wu M, Liu H, Liu Z, Liu C, Zhang A, Li N. Analysis of serum alpha-fetoprotein (AFP) and AFP-L3 levels by protein microarray. *J Int Med Res* 2018; 46: 4297-4305 [PMID: 30111217 DOI: 10.1177/0300060518789304]
35 Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, Caraceni P, Fernandez J, Gerbes AL, O'Brien AJ, Trebicka J, Thevenot T, Arroyo V. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut* 2020; 69: 1127-1138 [PMID: 32102926 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318843]
36 Pyzik M, Rath T, Kuo TT, Win S, Baker K, Hubbard JJ, Grenha R, Gandhi A, Krämer TD, Mezo AR, Taylor ZS, McDonnell K, Nienaber V, Andersen JT, Mizoguchi A, Blumberg L, Purohit S, Jones SD, Christianson G, Lencer WI, Sandlie I, Kaplowitz N, Roopenian DC, Blumberg RS. Hepatic FcRn regulates albumin homeostasis and susceptibility to liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E2862-E2871 [PMID: 28330995 DOI: 10.1073/pnas.1618291114]
37 Ren T, Wang H, Wu R, Niu J. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet Ratio Predicts Significant Liver Fibrosis of Chronic Hepatitis B Patients in China. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 7089702 [PMID: 28831282 DOI: 10.1155/2017/7089702]
38 Bortolotti M, D'Ambrosio R, Fraquelli M, Pedrotti P, Consonni D, Migone De Amicis M, Scaramellini N, Di Pierro E, Graziadei G. Liver damage and sickle cell disease: genotype relationship. *Ann Hematol* 2020; 99: 2065-2072 [PMID: 32572524 DOI: 10.1007/s00277-020-04113-3]
39 Yu Y, Fan Y, Yang Z, Lu Y, Xu Q, Chen X. Elevated serum gamma-glutamyltransferase predicts advanced histological liver damage in chronic hepatitis B. *Discov Med* 2016; 21: 7-14 [PMID: 26896597]
40 Wang H, Men P, Xiao Y, Gao P, Lv M, Yuan Q, Chen W, Bai S, Wu J. Hepatitis B infection in the general population of China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 811 [PMID: 31533643 DOI: 10.1186/s12879-019-4428-y]
41 Liu YY, Lin CL, Weng CH, Chang PH, Chien CH, Huang KC, Hua MC, Hu CC. Older Age and High α-Fetoprotein Predict Higher Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis-B-Related Cirrhotic Patients Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 [PMID: 36140487 DOI: 10.3390/diagnostics12092085]

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7月8日; 31(13): 555-561

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.555

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

冷内镜黏膜切除术与常规内镜黏膜切除术治疗10–19 mm结直肠息肉的对比研究

陆会飞, 丁 文, 马 昕, 危贵君

陆会飞, 丁文, 马昕, 危贵君, 湖州师范学院附属第一医院消化内科 浙江省湖州市 313000

陆会飞, 主治医师, 主要研究方向为消化道肿瘤内镜下诊治.

基金项目: 湖州市科技计划专项资助, No. 2019GY08.

作者贡献分布: 此课题由陆会飞设计; 实施过程由陆会飞、丁文、马昕及危贵君完成; 病例入组由陆会飞、丁文完成; 数据收集由陆会飞、丁文完成; 病理检测诊断由马昕完成; 数据分析及论文撰写由陆会飞完成; 论文指导和定稿由危贵君完成.

通讯作者: 危贵君, 主任医师, 313000, 湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州师范学院附属第一医院消化内科. 992411919@qq.com

收稿日期: 2023–05–05
修回日期: 2023–05–24
接受日期: 2023–06–21
在线出版日期: 2023–07–08

Safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection *vs* conventional endoscopic mucosal resection for treatment of 10-19 mm colorectal polyps

Hui-Fei Lu, Wen Ding, Xin Ma, Gui-Jun Wei

Hui-Fei Lu, Wen Ding, Xin Ma, Gui-Jun Wei, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Huzhou University, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Supported by: Special Funding for Huzhou Science and Technology Plan, No. 2019GY08.

Corresponding author: Gui-Jun Wei, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Huzhou University, No. 158 Square Back Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 992411919@qq.com

Received: 2023-05-05
Revised: 2023-05-24
Accepted: 2023-06-21

Published online: 2023-07-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal polyps are important precancerous lesions in colorectal cancer, which require timely endoscopic treatment. For different extents of polyps, different therapies have different efficacy and safety. This study explored the efficacy and safety of two different methods for treating 10-19 mm colorectal polyps, with an aim to provide guidance for clinical treatment of colorectal polyps.

AIM

To compare the safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection (C-EMR) and conventional endoscopic mucosal resection (EMR) in the treatment of 10-19 mm colorectal polyps.

METHODS

A total of 192 patients with 371 colorectal polyps measuring 10-19 mm, who were hospitalized at the First Affiliated Hospital of Huzhou University from January 2021 to December 2022, were included in this study. The patients underwent either C-EMR or conventional EMR for the colorectal polyps. Age, gender, intestinal preparation score, polyp diameter, location, Paris endoscopic classification, histopathological type, complete resection rate, complete histological resection rate, incidence of complications, resection time, number of hemostatic clips used, and postoperative recurrence were compared between the two groups of patients.

RESULTS

There was no significant difference in age, sex, intestinal preparation score, Paris endoscopic classification, histopathological classification, size, location, complete

resection rate, or complete histological resection rate between the two groups ($P > 0.05$). Immediate intraoperative bleeding occurred in 5.5% (10/181) of polyps and 7.4% (7/95) of patients in the C-EMR group, and the corres-ponding percentages in the EMR group were 2.6% (5/190) and 3.1% (3/97); the difference was not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$). Postoperative delayed bleeding occurred in 0.6% (1/181) of polyps and 1.1% (1/95) of patients in the C-EMR group, and the corresponding percentages in the EMR group were 5.8% (11/190) and 7.2% (7/97); the difference was statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). There was no occurrence of delayed perforation during or after surgery in either group. The average resection time was significantly shorter in the C-EMR group than that of the conventional EMR group [(3.15 ± 0.61) min *vs* (3.46 ± 0.42) min, $P < 0.05$]. The average number of hemostatic clips used in the C-EMR group was (1.31 ± 0.88), which was significantly less than that of the conventional EMR group (1.65 ± 0.61; $P < 0.05$). A total of 164 polyps were followed for 9 to 23 mo in the two groups of patients. The total recurrence rate after resection was 2.44%, and the recurrence rate of C-EMR (2.53%) was higher than that of the conventional EMR group (2.35%), but with no statistical significance ($P > 0.05$).

CONCLUSION

C-EMR and conventional EMR have similar therapeutic effects in the treatment of 10-19 mm colorectal polyps, but C-EMR has a shorter treatment time, lower incidence of delayed bleeding, and higher safety and economic benefit ratio.

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

Key Words: Cold endoscopic mucosal resection; Endoscopic mucosal resection; Colorectal polyps

Citation: Lu HF, Ding W, Ma X, Wei GJ. Safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection *vs* conventional endoscopic mucosal resection for treatment of 10-19 mm colorectal polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(13): 555-561
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/555.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.555

摘要

背景

结直肠息肉是结直肠癌的重要癌前病变, 需及时行内镜下治疗, 不同治疗方法对不同大小息肉的疗效和安全性存在差异. 本文对不同方法治疗10 mm-19 mm结直肠息肉的的疗效和安全性进行探讨, 为临床治疗结直肠息肉提供参考.

目的

比较冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)与常规内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗10 mm-19 mm结直肠息肉的疗效和安全性.

方法

择取2021-01/2022-12期间在湖州师范学院附属第一医院住院收治的192例10 mm-19 mm结直肠息肉患者, 共371枚息肉, 分别采用C-EMR治疗(C-EMR组)和常规EMR治疗(EMR组), 对两组患者的年龄、性别、肠道准备评分及息肉直径大小、部位、内镜下巴黎分型、病理组织学类型、完整切除率、组织学完全切除率、并发症发生率、切除时间、止血夹使用数量、术后复发等情况进行比较.

结果

两组患者的年龄、性别、肠道准备评分及息肉内镜下巴黎分型、病理组织学类型、直径大小、部位比较均无统计学意义. 两组息肉的完整切除率、组织学完全切除率比较均无统计学意义. C-EMR组有5.5%(10/181)的息肉和7.4%(7/95)的患者出现术中出血, EMR组有2.6%(5/190)的息肉和3.1%(3/97)的患者出现术中出血, 但差异无统计学意义, 而C-EMR组有0.6%(1/181)的息肉和1.1%(1/95)的患者出现术后迟发性出血, EMR组有5.8%(11/190)的息肉和7.2%(7/97)的患者出现术后迟发性出血, 差异有统计学意义($P<0.05$), 两组均未见术中和术后迟发性穿孔发生; C-EMR组切除的平均时间(3.15±0.61) min短于EMR组(3.46±0.42)min, 差异有统计学意义($P<0.05$); C-EMR组止血夹平均使用数量为(1.31±0.88)个少于EMR组(1.65±0.61)个, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者共随访息肉164枚, 随访时间9 mo-23 mo, 切除术后总复发率为2.44%, C-EMR复发率(2.53%)高于EMR组(2.35%), 差异无统计学意义.

结论

C-EMR与常规EMR在10 mm-19 mm结直肠息肉的治疗上具有相似疗效, C-EMR治疗时间短, 迟发性出血发生率和止血夹使用数量少, 安全性和经济效益比更高, 值得临床推广应用.

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

关键词: 冷内镜黏膜切除术; 内镜黏膜切除术; 结直肠息肉

核心提要: 本研究探讨不同方法治疗10 mm-19 mm结直肠息肉的的疗效和安全性, 发现冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)与常规内镜黏膜切除术在治疗10 mm-19 mm结直肠息肉上疗效相似, C-EMR治疗时间短, 迟发性出血发生率和止血夹使用数量少, 安全性和经济效益比更高, 为临床治疗结直肠息肉提供理论依据.

文献来源: 陆会飞, 丁文, 马昕, 危贵君. 冷内镜黏膜切除术与常规内镜黏膜切除术治疗10-19 mm结直肠息肉的对比研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(13): 555-561
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/555.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.555

0 引言

近年来, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率呈上升趋势, 严重影响人类生命健康[1]. 绝大多数CRC是由腺瘤性息肉发展而来, 减少CRC发病率的最有效手段是早期发现和摘除癌前病变[2].热圈套息肉切除术(hot snare polypectomy, HSP)和冷圈套息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP)是目前摘除肠息肉的主要方式, 因穿孔、出血风险低的优势, CSP在近几年被迅速得到应用, 其已被欧洲和美国内镜学会推荐为切除小于10 mm的结直肠息肉, 但对于10 mm-19 mm较大结直肠息肉的摘除方式仍不明确[3,4]. 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)现已成为HSP主要方式, 并被常用于切除超过9 mm的结直肠息肉, 但近年来有研究证实了CSP切除>10 mm息肉是安全有效的, 并且最新的美国内镜学会建议有条件的可进行CSP或冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)摘除10 mm-19 mm的无蒂息肉病变[4]. 目前关于C-EMR与常规EMR切除10 mm-19 mm较大结直肠息肉的对比研究鲜有报道, 本研究通过单中心前瞻性观察性研究方式比较C-EMR与常规EMR治疗10 mm-19 mm结直肠息肉的的效果和安全性, 为较大结直肠息肉的切除方式提供参考选择, 现报告结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 择取2021-01/2022-12期间在湖州师范学院附属第一医院住院收治的192例10 mm-19 mm结直肠息肉患者, 共371枚息肉, 分别采用C-EMR治疗(C-EMR组)和常规EMR治疗(EMR组), C-EMR组有95例患者(181枚息肉), EMR组有97例患者(190枚息肉). 纳入标准: (1)直径大小10 mm-19 mm的结直肠息肉; (2)内镜下巴黎分型为Ⅰ型或Ⅱa型, 数量不超过3个; (3)18周岁-75周岁. 排除标准: (1)正在服用抗栓药物未能停药者或凝血功能障碍者; (2)合并恶性肿瘤、炎症性肠病等患者; (3)同时合并>19 mm的非目标病变, 侧向发育性病变与结肠癌需进行内镜黏膜下剥离术或外科手术者; (4)肠道准备不满意者(波士顿评分<5分); (5)妊娠患者; (6)有严重的脏器功能不全者. 本研究通过医院伦理委员会同意, 并且所有患者受试之前均知情同意并签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 术前肠道准备及器械: 肠道准备: 参照指南[5]推荐的3 L聚乙二醇电解质散方案, 每位患者均分次口服, 操作前1天晚上8点服用1000 mL含有1袋聚乙二醇电解质散的溶液, 操作当天在检查前4 h-6 h服用剩下的2000 mL含有2袋聚乙二醇电解质散的溶液, 并且加用西甲硅油去泡去粘液. 器械: 奥林巴斯CF-HQ290/CF-HQ260肠镜, 活检钳(杭州康生, KLF-Aϕ2.3x1600-BS), 圈套器(常州久虹, JHY-SD-23-23030-A1), 高频电切设备(erbe VIO 200 S), 内镜用注射针(江苏唯德康, VDK-IN-23-180-2504-A), 止血夹(安瑞, AMH-HCG-195-135).

1.2.2 操作步骤: 每位患者的手术均由经验丰富的内镜操作医生和护士协助进行. 采用内镜相关技术认真详细评估每枚息肉情况, 判定能否使用C-EMR或常规EMR进行切除治疗. EMR组于病灶边缘注入含有亚甲蓝和肾上腺素混合生理盐水溶液使黏膜下层分离并抬举征阳性后, 再使用圈套器套取病灶及周边1 mm-3 mm正常黏膜, 收紧后予以高频电切除; C-EMR组在EMR组操作方法基础上, 直接勒紧圈套器摘除息肉, 不使用高频电切设备. 对两组患者的创面进行多次生理盐水冲洗, 仔细检查有无息肉残留和出血, 对于常规EMR组若存在息肉残留, 则再次电凝追加切除, 对于C-EMR组若存在息肉残留, 则通过圈套器或者活检钳追加摘除, 在息肉切除部位的创面基底和左右切缘各活检1块, 所有标本均送病理检查, 最后根据术后创面情况决定是否采用一次性止血夹封闭创面.

1.2.3 观察指标: 主要指标: 内镜下完整切除率指一次性完整切除息肉的比例; 组织学完全切除率指在息肉切除部位的创面基底和左右切缘活检标本病理学评估均为阴性的息肉比例; 息肉切除时间指单个息肉切除和封闭创面时间; 手术相关并发症发生率, 包括出血和穿孔, 其中术中出血指息肉切除后即刻持续出血≥30 s, 需要肠镜干预止血, 术后出血指息肉切除后2 wk内需要肠镜干预止血的迟发性出血[6]; 止血夹使用数量; 术后复发, 息肉术后再次行结肠镜检查, 对比既往内镜图文报告记录, 判断是否有息肉复发, 并经组织病理学证实. 次要指标: 性别、肠道准备评分(波士顿评分)、年龄、内镜下巴黎分型、病理组织学类型、直径大小、息肉部位.

统计学处理 使用SPSS 22.0分析处理数据, 计数资料和计量资料分别以百分率(%)和均数±标准差(mean±SD)表示, 前者数据比较采用χ^2检验, 后者数据比较采用两独立样本t检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料及息肉特点 C-EMR组男58例, 肠

道准备评分(波士顿评分)平均(7.33±1.13)分, 年龄(25-75)岁, 平均(55.5±12.3)岁; EMR组男62例, 年龄(28-75)岁, 肠道准备评分(波士顿评分)平均(7.09±1.03)分, 平均(54.9±12.9)岁, 比较两组患者的年龄、性别、肠道准备评分, 差异均无统计学意义; 比较两组患者的息肉内镜下巴黎分型、病理组织学类型、直径大小及部位, 差异均无统计学意义, 详见表1.

2.2 两组患者息肉切除治疗情况 C-EMR组和EMR组完整切除率分别为97.8%和97.9%, 差异无统计学意义, 其中C-EMR组有4例未完整摘除, 通过圈套器和活检钳追加摘除残留息肉, EMR组亦有4例未完整摘除, 通过再次电凝追加摘除残留息肉; C-EMR组和EMR组组织学完全切除率分别为94.5%和95.3%, 差异无统计学意义; C-EMR组和EMR组均未见术中和术后迟发性穿孔发生, 其中C-EMR组有5.5%(10/181)的息肉和7.4%(7/95)的患者出现术中出血, EMR组有2.6%(5/190)的息肉和3.1%(3/97)的患者出现术中出血, 但差异无统计学意义, 而C-EMR组有0.6%(1/181)的息肉和1.1%(1/95)的患者出现术后迟发性出血, EMR组有5.8%(11/190)的息肉和7.2%(7/97)的患者出现术后迟发性出血, 差异均有统计学意义(P<0.05); C-EMR组和EMR组切除的平均时间分别为(3.15±0.61)min和(3.46±0.42)min, 差异有统计学意义(P<0.05); C-EMR组止血夹平均使用数量为(1.31±0.88)个, 而EMR组为(1.65±0.61)个, 差异有统计学意义(P<0.05), 详见表2.

2.3 两组患者随访情况 两组患者共随访到113位, 息肉164枚, 随访时间(9-23) mo, 其中C-EMR组为79枚, 复发2枚, 复发率为2.53%(2/79), EMR组为85枚, 复发2枚, 复发率为2.35%(2/85), 差异无统计学意义, 10 mm-19 mm结直肠息肉切除术后总复发率为2.44%(4/164).

3 讨论

在内镜下完整切除结直肠息肉可有效避免息肉恶化进展, 目前摘除息肉的方法有CSP和HSP两种主要方式, EMR是HSP的主要方式, 但热切除时热损伤可深达黏膜下层深层甚至固有肌层, 进而损伤深层黏膜下层的较大直径血管, 增加了术后迟发性出血或穿孔的风险[7]. C-EMR是先进行黏膜下注射使息肉病灶抬举后再进行CSP, 不使用电切除, 其不仅保留了CSP诸多优点, 而且降低了术中出血风险, 同时提高了息肉病灶完整切除率. 但近年来亦有研究报道了CSP切除>10 mm息肉是安全有效的[8]. 鉴于此, 本研究分别采用C-EMR和常规EMR切除较大结直肠息肉, 比较两种手术方法的疗效和安全性.

本研究结果显示C-EMR组的完整切除率为97.8%, 与EMR组(97.9%)相比较, 差异无统计学意义, 但国内外有学者对直径<10 mm的息肉患者行C-EMR治疗发现其完整切除率为100%[6,9], 本研究完整切除率偏低, 可能与本研究所选取的息肉直径较大相关. Thoguluva Chandrasekar等[10]对CSP切除>10 mm息肉的系统评价与荟萃分析发现腺瘤的残留率达11.1%, 而陈琳等[11]的研究发现, 采用CSP摘除10 mm-15 mm的无蒂息肉时其息肉残留率为4.7%, 与HSP相比无统计学差异, 但Gessl等[12]对较大的11 mm-20 mm息肉采用HSP和CSP摘除时发现CSP组息肉残留率高于HSP组, 可能与息肉直径较大、样本量不同相关, 仍需大样本研究进一步阐明. 本研究中C-EMR组的组织学完全切除率与EMR组相似(94.5% *vs* 5.3%), 差异无统计学意义, 与Li等[13]研究报道一致. C-EMR具有较高的组织学完全切除率, 原因可能有以下几个方面: (1)在病灶边缘黏膜下层注射液体形成水垫后可较安全地切除更多黏膜; (2)使用含有染料溶液有助于勾勒出息肉黏膜组织边界进而可精准切除. (3)注射含有肾上腺素的混合溶液可对损伤的血管起到止血作用, 减少术中出血, 使内镜医师无需过度冲洗出血部位, 及时发现息肉组织的残留.

息肉的摘除不仅要求较高的完整切除和组织学完全切除率, 而且需要保证患者手术的安全性, 出血和穿孔是评价息肉切除安全性的主要指标. 本研究发现C-EMR组有5.5%(10/181)的息肉和7.4%(7/95)的患者出现术中出血, 而EMR组有2.6%(5/190)的息肉和3.1%(3/97)的患者出现术中出血, C-EMR组术中出血率高于EMR组, 但差异无统计学意义, 与Li等[13]研究报道相似. 在现有的圈套器冷切除息肉的相关研究中发现其术中出血率0-9.4%不等, 可能与术中出血定义、使用圈套器种类及冷切除方式不同等原因相关[14]. 由于CSP无通电电凝止血功能, 术中发生即刻毛细血管渗血较常见, 多可自发性停止, 并且C-EMR是在机械切割息肉前进行黏膜下注射含有肾上腺素的混合液体形成水垫, 减少了黏膜下动脉损伤, 亦可对损伤的血管起到止血作用, 在一定程度上降低了术中出血风险. 对于>10 mm的结直肠息肉行CSP切除治疗时, Aizawa等[15]研究发现其术后迟发性出血率为0.51%, 但Gessl等[12]研究发现采用HSP摘除息肉时有2例患者有术后出血, 而与之对照的CSP组患者无术后出血发生. 对于6 mm-20 mm的结直肠息肉的治疗研究中发现C-EMR组和EMR组的迟发性出血率分别为0.8%和2.6%[13]. 本研究中C-EMR组有0.6%(1/181)的息肉和1.1%(1/95)的患者出现术后迟发性出血, EMR组有5.8%(11/190)的息肉和7.2%(7/97)的患者出现术后迟发性出血, C-EMR组术后迟发性出血率较EMR组明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05), 与Qu等[16]报道一致. Suzuki

表 1　两组患者一般情况及息肉特点比较

项目	C–EMR组(*n* = 95)	EMR组(*n* = 97)	*P*值
息肉个数	181	190	–
性别(男/女)	58/37	62/35	0.682
年龄(岁, mean ± SD)	55.5 ± 12.3	54.9 ± 12.9	0.730
息肉直径(mm, mean ± SD)	14.76 ± 2.62	14.93 ± 2.70	0.541
肠道准备(分, mean ± SD)	7.33 ± 1.13	7.09 ± 1.03	0.810
息肉部位[枚(%)]			0.857
右半结肠	85(47.0)	91(47.9)	
左半结肠	96(53.0)	99(52.1)	
巴黎分型[枚(%)]			0.978
Ip型	32(17.7)	36(18.9)	
Is型	60(33.1)	64(33.7)	
Isp型	65(35.9)	67(35.3)	
IIa型	24(13.3)	23(12.1)	
病理类型[枚(%)]			0.830
腺瘤性息肉	142(78.5)	144(75.8)	
锯齿状息肉	27(14.9)	32(16.8)	
增生性息肉	12(6.6)	14(7.4)	

C–EMR: 冷内镜黏膜切除术; EMR:内镜黏膜切除术.

表 2　两组息肉切除情况比较

项目	C–EMR组(*n* = 95)	EMR组(*n* = 97)	*P*值
息肉个数	181	190	–
手术时间(min, mean ± SD)	3.15 ± 0.61	3.46 ± 0.42	0
完整切除[*n*(%)]	177(97.8)	186(97.9)	0.945
组织学完全切除[*n*(%)]	171(94.5)	182(95.3)	0.556
术中并发症[*n*(%)]			
出血(按息肉总数)	10(5.5)	5(2.6)	0.157
出血(按患者总数)	7(7.4)	3(3.1)	0.182
穿孔	0	0	
迟发性并发症[*n*(%)]			
出血(按息肉总数)	1(0.6)	11(5.8)	0.004
出血(按患者总数)	1(1.1)	7(7.2)	0.033
穿孔	0	0	
止血夹使用数(个, mean ± SD)	1.31 ± 0.88	1.65 ± 0.61	0

C–EMR: 冷内镜黏膜切除术; EMR: 内镜黏膜切除术.

等[17]研究发现HSP摘除息肉24 h后创面直径较前可增加近三分之一, 而与之对照的CSP术后创面却较前减少四分之一. 此外, 有研究表明[18]血管反应性收缩现象在CSP术后创面周围的正常黏膜中尤为明显. 这些研究结果在一定程度上提示C-EMR时机械勒除引起的组织损伤更容易愈合, 并且减少了术后迟发性出血率, 而EMR时电流产生的热损伤导致组织凝固坏死, 更容易出现延迟性穿孔和出血. HSP的穿孔发生率在0.016%-0.5%, 冷切除因无电凝和热损失穿孔机率更低[19], 本研究所有患者均未出现术中和术后穿孔.

本研究中C-EMR组治疗的平均时间[(3.15±0.61) min]较EMR组[(3.46±0.42) min]短, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 可能与C-EMR组无需连接电刀装置、止血夹使用量少相关. 对于止血夹使用数量情况, EMR组均进行了预防性止血, C-EMR组中有37枚息肉未行一次性止血夹封闭创面预防性止血措施, 并且均无迟发性出血发生, C-EMR组止血夹平均使用数量[(1.31±0.88)个]较EMR组[(1.65±0.61)个]明显减少, 差异有统计学意义

(P<0.05), 提示C-EMR组止血夹使用数量较少, 费用较低.

有研究发现内镜下圈套冷切除3 mm-15 mm息肉后平均随访9.7 mo, 总体复发率为1.1%[14]. 本组研究共随访到共112位患者, 共164枚息肉, C-EMR组复发率(2.53%)较EMR组(2.35%)升高, 但差异无统计学意义, 并且发现10 mm-19 mm结直肠息肉切除术后总复发率为2.44%.

4 结论

综上所述, 对于10 mm-19 mm结直肠息肉的治疗方式, 与常规EMR相比, C-EMR具有相似疗效, 治疗时间短, 迟发性出血发生率和止血夹使用数量少, 安全性和经济效益比更高, 值得临床推广应用.

文章亮点

实验背景

结直肠息肉恶化可进展为结直肠癌, 内镜下及时治疗可有效减少结直肠癌的发生, 治疗时既要保证息肉的完整切除, 还要避免并发症的出现, 目前不同方法治疗不同大小结直肠息肉的疗效和安全性存在差异.

实验动机

不同大小结直肠息肉的治疗方法和结局存在差异, 寻找更加安全经济有效的内镜治疗方法对结直肠癌的防治具有重要意义.

实验目标

探讨冷内镜黏膜切除术(cold endoscopic mucosal resection, C-EMR)与常规内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)两种治疗方法对10 mm-19 mm结直肠息肉的完整切除率、组织学完全切除率、止血夹使用数量、并发症以及术后复发情况的影响.

实验方法

本研究分别采用C-EMR与常规EMR治疗10 mm-19 mm结直肠息肉, 对两组患者一般情况、息肉特点、息肉切除情况以及术后复发等情况进行比较.

实验结果

两组息肉的完整切除率、组织学完全切除率相似, C-EMR组有0.6%的息肉和1.1%的患者出现术后迟发性出血, 术后迟发性出血较EMR组更低, 两组均未见术中和术后迟发性穿孔发生, C-EMR组切除的平均时间[(3.15±0.61) min]较EMR组更短, C-EMR组止血夹平均使用数量为[(1.31±0.88)个]较EMR组更少, 两组患者切除术后总复发率为2.44%.

实验结论

对于10 mm-19 mm结直肠息肉的内镜下治疗, C-EMR与常规EMR两种治疗方法疗效相似, 在治疗时间、迟发性出血发生率和止血夹使用数量上C-EMR更有优势, 安全性和经济效益比更高, 值得临床推广应用.

展望前景

本研究为单中心前瞻性观察性研究, 设计合理, 结论明确, 但纳入和随访病例有限, 可能存在一定偏倚. 因此, 未来需要进行大规模的多中心、前瞻性研究来进一步探究分析.

5 参考文献

1 Li M, Li X, Guo Y, Miao Z, Liu X, Guo S, Zhang H. Development and assessment of an individualized nomogram to predict colorectal cancer liver metastases. *Quant Imaging Med Surg* 2020; 10: 397-414 [PMID: 32190566 DOI: 10.21037/qims.2019.12.16]

2 Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2022; 32: 195-213 [PMID: 35361331 DOI: 10.1016/j.giec.2021.12.008]

3 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297 [PMID: 28212588 DOI: 10.1055/s-0043-102569]

4 Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, Robertson DJ, Shaukat A, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions: Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 435-464 [PMID: 32058340 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000555]

5 李兆申, 令狐恩强. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019, 上海). 中华医学杂志 2019; 26: 2024-2035 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578?1426.2019.07.002]

6 谢娇, 王雯, 李达周, 叶舟, 许斌斌, 徐桂林, 洪东贵, 曾茹娇. 冷圈套联合黏膜下注射对结直肠(微)小息肉的完整切除率的研究. 中华胃肠内镜电子杂志 2019; 1: 1-6

7 Ortigão R, Weigt J, Afifi A, Libânio D. Cold versus hot polypectomy/endoscopic mucosal resection-A review of current evidence. *United European Gastroenterol J* 2021; 9: 938-946 [PMID: 34355525 DOI: 10.1002/ueg2.12130]

8 朱晓佳, 杨力. 冷圈套器切除技术在结直肠息肉的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2022; 30: 950-955 [DOI: 10.11569/wcjd.v30.i21.950]

9 Uraoka T, Takizawa K, Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano HO, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Fujimoto K, Inoue H. Guidelines for Colorectal Cold Polypectomy (supplement to "Guidelines for Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection/Endoscopic Mucosal Resection"). *Dig Endosc* 2022; 34: 668-675 [PMID: 35113465 DOI: 10.1111/den.14250]

10 Thoguluva Chandrasekar V, Spadaccini M, Aziz M, Maselli R, Hassan S, Fuccio L, Duvvuri A, Frazzoni L, Desai M, Fugazza A, Jegadeesan R, Colombo M, Dasari CS, Hassan C, Sharma P, Repici A. Cold snare endoscopic resection of nonpedunculated

colorectal polyps larger than 10 mm: a systematic review and pooled-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 929-936.e3 [PMID: 30639542 DOI: 10.1016/j.gie.2018.12.022]
11 陈琳, 赵晶, 金海峰, 黄亮, 金波, 毛立祺, 吕宾. 冷圈套切除较大结直肠息肉的临床研究. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 823-827 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210316-00128]
12 Gessl I, Waldmann E, Penz D, Majcher B, Dokladanska A, Hinterberger A, Szymanska A, Trauner M, Ferlitsch M. Resection rates and safety profile of cold vs. hot snare polypectomy in polyps sized 5-10 mm and 11-20 mm. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 536-541 [PMID: 30853272 DOI: 10.1016/j.dld.2019.01.007]
13 Li D, Wang W, Xie J, Liu G, Wang R, Jiang C, Ye Z, Xu B, He X, Hong D. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 362-370 [PMID: 32150478 DOI: 10.1080/00365521.2020.1732456]
14 朱晓佳, 吴璋萱, 戴华梅, 方军, 向阳, 杨力. 内镜冷圈套器切除结直肠腺瘤的一项回顾性队列研究. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 997-1002 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210203-00800]
15 Aizawa M, Utano K, Nemoto D, Isohata N, Endo S, Tanaka N, Hewett DG, Togashi K. Risk of Delayed Bleeding after Cold Snare Polypectomy in Patients with Antithrombotic Therapy. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 1869-1878 [PMID: 33973083 DOI: 10.1007/s10620-021-06984-6]
16 Qu J, Jian H, Li L, Zhang Y, Feng B, Li Z, Zuo X. Effectiveness and safety of cold versus hot snare polypectomy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 49-58 [PMID: 30176072 DOI: 10.1111/jgh.14464]
17 Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Ikehara H, Sugita A, Yamauchi M, Moriyama M. Width and depth of resection for small colorectal polyps: hot versus cold snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1095-1103 [PMID: 29122600 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.041]
18 Schett B, Wallner J, Weingart V, Ayvaz A, Richter U, Stahl J, Allescher HD. Efficacy and safety of cold snare resection in preventive screening colonoscopy. *Endosc Int Open* 2017; 5: E580-E586 [PMID: 28670614 DOI: 10.1055/s-0043-105491]
19 Yuan X, Gao H, Liu C, Cui H, Zhang Z, Xie J, Lu H, Xu L. Effectiveness and safety of the different endoscopic resection methods for 10- to 20-mm nonpedunculated colorectal polyps: A systematic review and pooled analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27: 331-341 [PMID: 34643573 DOI: 10.4103/sjg.sjg_180_21]

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7月8日; 31(13): 562-570

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i13.562

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

肝硬化门静脉血栓的抗凝治疗

羊东杰, 谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕

羊东杰, 长沙医学院临床医学系 湖南省长沙市 410219

谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

羊东杰, 医师, 研究方向为内科.

作者贡献分布: 此课题由李陈婕设计; 研究过程由羊东杰、谭玉勇、周鹤俊及李陈婕操作完成; 数据分析由谭玉勇及周鹤俊完成; 本论文写作由羊东杰及李陈婕完成.

通讯作者: 李陈婕, 副主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. chenjieli@csu.edu.cn

收稿日期: 2023-05-11
修回日期: 2023-06-07
接受日期: 2023-06-21
在线出版日期: 2023-07-08

Anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Dong-Jie Yang, Yu-Yong Tan, He-Jun Zhou, Chen-Jie Li

Dong-Jie Yang, Department of Clinical Medicine, Changsha Medical University, Changsha 410219, Hunan Province, China

Yu-Yong Tan, He-Jun Zhou, Chen-Jie Li, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Corresponding author: Chen-Jie Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, No. 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. chenjieli@csu.edu.cn

Received: 2023-05-11
Revised: 2023-06-07
Accepted: 2023-06-21
Published online: 2023-07-08

Abstract

BACKGROUND

Portal vein thrombosis (PVT) is a frequent complication of cirrhosis, which is significantly associated with progressive hepatic decompensation such as ascites and a high mortality risk. Anticoagulation may associate with higher PVT regression rates, but the safety of anticoagulation should be considered.

AIM

To investigate the efficacy and safety of anticoagulation therapy for PVT in patients with liver cirrhosis.

METHODS

We conducted a retrospective study of cirrhotic patients diagnosed with PVT from January 2018 to December 2021, comparing those who received anticoagulation therapy to those who did not. Thirty-two patients received low molecular weight heparin (LMWH), warfarin, or rivaroxaban (anticoagulation group), and 52 were untreated (non-anticoagulation group). All patients were followed to assess the evolution of PVT (thrombus regression, stable, and progression) and the adverse effects of anticoagulation therapy.

RESULTS

A total of 84 patients were followed for a median 13 mo (IQR: 6–24 mo). Thirty-two patients (38.1%) received anticoagulation therapy. Anticoagulation therapy was associated with a higher PVT regression rate (50.0% *vs* 23.1%, $P = 0.010$) (univariable hazard ratio [HR] for regression of PVT with anticoagulation = 0.300, 95% confidence interval [CI]: 0.116-0.773, $P = 0.013$; multivariable HR for regression of PVT with anticoagulation = 0.185, 95%CI: 0.061-0.560, $P = 0.003$). Anticoagulation therapy was stopped in six patients because of adverse effects, of which two were due to abdominal pain, two due to gastrointestinal bleeding, and two due to hematuria. Symptoms improved after drug withdrawal.

CONCLUSION

Our findings support anticoagulation therapy in cirrhotic

patients with non-malignant PVT, since anticoagulation seems safe and associated with superior PVT regression rates.

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

Key Words: Portal vein thrombosis; Liver cirrhosis; Anticoagulation

Citation: Yang DJ, Tan YY, Zhou HJ, Li CJ. Anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(13): 562-570
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/562.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.562

摘要

背景

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症, 与腹水等进行性肝功能失代偿显著相关, 死亡风险高. 抗凝治疗有较高的PVT再通率, 但其安全性有待考虑.

目的

探讨肝硬化PVT患者抗凝治疗的有效性和安全性.

方法

我们对2018-01/2021-12诊断为PVT的肝硬化患者进行了回顾性研究, 将接受抗凝治疗的患者与未接受抗凝治疗的患者进行了比较. 32例接受低分子肝素或华法林或利伐沙班治疗(抗凝治疗组), 52例未治疗(非抗凝治疗组). 对所有患者进行随访, 评估PVT的演变(血栓消退、稳定、进展)以及抗凝治疗的不良反应.

结果

共对84例患者进行了中位13 mo的随访(IQR 6-24). 32例患者(38.1%)接受抗凝治疗. 抗凝与较高的PVT再通率相关(50.0% *vs* 23.1%, $P = 0.010$)(PVT抗凝治疗回归的单变量HR: 0.300; 95%CI: 0.116-0.773; $P = 0.013$)(PVT抗凝治疗回归的多变量HR: 0.185; 95%CI: 0.061-0.560; $P = 0.003$). 6例患者因不良反应停止抗凝治疗, 其中2例因腹痛停药, 2例因血尿停药, 2例因消化道出血停药, 停药后症状改善.

结论

我们的研究结果支持肝硬化PVT患者抗凝治疗, 因为抗凝治疗似乎是安全的, 并且有较高的PVT再通率.

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

关键词: 门静脉血栓; 肝硬化; 抗凝

核心提要: 门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症, 与腹水等进行性肝功能失代偿显著相关, 死亡风险高. 本研究通过对肝硬化PVT患者的回顾性分析, 证实抗凝治疗肝硬化PVT有效安全.

文献来源: 羊东杰, 谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕. 肝硬化门静脉血栓的抗凝治疗. 世界华人消化杂志 2023; 31(13): 562-570
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i13/562.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i13.562

0 引言

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症, 1年发病率4.6%-16.7%, 患病率1.4%-26.1%. 患病率随着肝硬化的严重程度增加而增加[1]. 肝硬化PVT的发病率和患病率在不同的研究中是不一致的. Pan等[2]荟萃分析显示, 肝硬化PVT的合并发病率为10.42%(95%CI: 8.16%-12.92%), 合并患病率为13.92%(95%CI: 11.18%-16.91%). 门静脉血流缓慢、血管壁损伤和血液高凝是肝硬化患者发生PVT的危险因素. Stine等[3]报道门静脉血流速度是预测PVT进展最强的独立危险因素(HR: 0.86, 95%CI: 0.80-0.93). 门静脉血流速度<15 cm/s与未来PVT高度相关(HR: 6.00, 95%CI: 2.20-16.40, $P \leq 0.001$). 门静脉血流缓慢伴随血管内皮损伤有助于肝硬化患者PVT形成[4]. Meta分析证实, 凝血因子V Leiden突变和凝血酶原G20210A突变与肝硬化患者PVT风险增加相关[5], 而抗凝血酶、蛋白C和蛋白S浓度可能与肝硬化患者PVT的发病无关[6]. PVT影响肝硬化自然史. Stine等[7]报道PVT与肝硬化患者进行性肝功能失代偿(如腹水)和高死亡风险显著相关. 基于对文献的系统回顾[8], 在大多数临床条件下, PVT的存在与肝硬化出血风险之间存在正相关. 此外, 肝移植候选者的PVT与肝移植后死亡率增加相关[9]. Senzolo等[10]发现PVT对肝功能较差的肝硬化患者(Child-Pugh B和C相对于Child-Pugh A)的生存影响更大, 这意味着PVT可能主要影响肝功能较差的肝硬化患者的预后.

尽管部分肝硬化患者PVT可自行缓解[11], 但大多数患者(48%-70%)在2年内出现PVT进展[12]. 肝硬化PVT患者使用抗凝治疗的证据正在增加. 在过去的十年中, 许多观察性研究强调了抗凝治疗在肝硬化PVT患者中的有益作用[13,14]. 但由于PVT可引起门脉高压相关出血, 抗凝治疗可进一步增加出血事件的风险, 因此抗凝治疗在肝硬化患者中的安全性需要特别关注.

本研究旨在探讨抗凝治疗肝硬化PVT患者的疗效和安全性.

1 材料和方法

1.1 材料 我们对2018-01/2021-12诊断为PVT的肝硬化患者进行了回顾性研究. 肝硬化PVT的诊断为经多普勒超声评估, 并经计算机断层扫描(computed tomography, CT)

或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实的门静脉及其属支腔内低回声团块. 本研究的具体纳入标准为年龄≥18岁, 诊断为肝硬化并伴有PVT的患者. 排除标准为恶性PVT患者以及在PVT诊断时和随访时没有充分临床资料的患者.

为了分析, 患者被分为两组: 抗凝治疗组和非抗凝治疗组. 是否进行抗凝治疗由临床医生判定, 并征得患者同意, 签署知情同意书. 所有患者都进行了不定期的门诊或住院随访, 在最后一次随访中(截止日期2022-03), 经CT或MRI证实, PVT的演变记录为(1)消退(完全或部分), (2)稳定或(3)进展. PVT的演变记录为消退的, 可认为PVT再通(完全或部分). 此外, 记录随访期间抗凝治疗的不良反应.

1.2 *方法* 临床资料从患者住院病历中收集. 包括年龄、性别、肝硬化病因、腹痛和腹水的临床表现、静脉曲张出血史、内镜下静脉曲张治疗和手术史. 同时记录血小板计数、凝血酶原时间、国际标准化比值(INR)、D-二聚体、抗凝血酶III、血清总胆红素、白蛋白和肌酐水平. 并计算Child-Pugh评分和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分. 多普勒超声测量门静脉宽度、脾脏厚度及初步评估PVT, CT或MRI进一步证实PVT部位.

统计学处理 应用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析. 计量资料以mean±SD或中位数(四分位距)表示, 组间比较采用*t*检验或非参数检验(如wilcoxon Mann-Whitney *U*检验). 计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示, 组间比较采用χ^2检验或Fisher精确检验. 采用Logistic回归进行单因素和多因素分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *患者的特征及临床表现* 本研究共纳入84例肝硬化PVT患者. 患者以男性为主(69.0%), 平均年龄(54.2±9.2)岁. 主要的病因是病毒感染, HBV或HCV感染51例(60.7%). 随访的中位时间为13.0 mo (6.0-24.0). 在PVT诊断时, 21例(25.0%)为代偿期肝硬化(Child-Pugh A), 63例为失代偿期肝硬化(Child-Pugh B: *n* = 55, 65.5%; Child-Pugh C: *n* = 8, 9.5%). Child-Pugh评分平均为(7.6±1.6)分, MELD评分平均为(9.3±4.8)分. 大多数患者有静脉曲张出血史(*n* = 59, 70.2%)或内镜下静脉曲张治疗史(*n* = 50, 59.5%), 只有15例患者(17.9%)有脾切除术、脾栓塞术等手术史. 在诊断PVT时, 63例患者(75.0%)有腹水, 18例患者(21.4%)有腹痛. 门静脉宽度为14 mm(13-17), 脾脏厚度为59 mm(52-66). 门静脉血栓47例(56.0%), 肠系膜上静脉血栓29例(34.5%), 脾静脉血栓8例(9.5%), (表1).

2.2 *抗凝治疗与不抗凝治疗患者的特征及PVT再通率比较* 32例患者(38.1%)接受了抗凝治疗. 在抗凝治疗组中, 腹痛患者的比例更高($P = 0.001$), 血小板计数也更高($P = 0.004$). 非抗凝治疗组的凝血酶原时间($P = 0.002$)、INR($P = 0.003$)、总胆红素($P = 0.001$)和Child-Pugh评分($P = 0.014$)较高. 抗凝治疗组和非抗凝治疗组患者的其他基线特征没有明显差异. 在比较抗凝治疗组($n = 32$)和非抗凝治疗组($n = 52$)患者的PVT再通率时, 我们发现抗凝治疗组PVT再通率更高(50.0% *vs* 23.1%)($P = 0.010$), (表2).

2.3 *抗凝治疗和抗凝治疗的不良反应* 26例患者(81.3%)接受利伐沙班治疗(13例患者: 10 mg每日1次; 9例患者: 15 mg每日2次, 3 wk后改为20 mg每日1次; 4例患者: 起始低分子肝素, 后改用利伐沙班10 mg或20 mg, 每日1次), 1例患者(3.1%)接受低分子肝素治疗, 5例患者(15.6%)接受华法林治疗(INR目标2.0-3.0). 研究发现, 利伐沙班15 mg每日2次, 3 wk后改为20 mg每日1次治疗组比10 mg每日1次PVT再通率更高(66.7% *vs* 46.2%), 但差异无统计学意义($P = 0.431$).

抗凝治疗的中位随访时间为5.5 mo(IQR: 2.3-12.8). 14例患者(43.8%)抗凝治疗持续时间超过6 mo. 接受利伐沙班治疗者中5例患者因不良反应停止治疗, 其中2例出现腹痛, 2例出现血尿, 1例出现轻度消化道出血. 接受华法林治疗者中1例患者因轻度消化道出血停止华法林治疗. 6例患者停药后其腹痛、血尿或消化道出血症状均改善. 见表3.

2.4 *PVT再通相关因素的单因素和多因素分析结果* 单因素分析显示, 抗凝治疗是PVT再通的唯一独立决定因素(HR: 0.300; 95%CI: 0.116-0.773; $P = 0.013$). 多因素分析显示, PVT再通与年龄(HR: 2.270; 95%CI: 1.201-4.294; $P = 0.012$)和抗凝治疗(HR: 0.185; 95%CI: 0.061-0.560; $P = 0.003$)明显相关(表4).

3 讨论

PVT是肝硬化患者常见且严重的并发症. PVT的特征是门静脉任何节段内存在血栓, 包括肝内门静脉右支和左支, 也可延伸至脾静脉或肠系膜上静脉. 在我们的研究中, 有47例(56.0%)患者血栓位于门静脉, 29例(34.5%)患者血栓位于肠系膜上静脉, 8例(9.5%)患者血栓位于脾静脉.

由于包括超声, CT和MRI在内的现代成像技术的进展, PVT的检出率越来越高. 其临床表现可以从无症状到危及生命. 虽然传统上将PVT分为急性和慢性, 但临床上并不总是能够区分两者. 一些学者认为如果起始临床表现在诊断前60天出现, 则定义PVT为急性的, 但这一观点并没有被普遍接受[15]. 中国共识[16]报道, 不建议根据发

表 1　肝硬化PVT患者的特征及临床表现[*n*(%); mean ± SD; 中位数(四分位距)]

患者: 84例(100%)	
年龄(岁)	54.2 ± 9.2
性别(男/女, 男%)	58/26(69.0%)
肝硬化病因[*n*, (%)]	
病毒感染(HBV或HCV)	51(60.7%)
酒精	16(19.0%)
其他	17(20.2%)
腹痛[*n*, (%)]	18(21.4%)
腹水[*n*, (%)]	63(75.0%)
既往静脉曲张出血[*n*, (%)]	59(70.2%)
既往静脉曲张内镜治疗[*n*, (%)]	50(59.5%)
既往脾切除、脾栓塞等手术[*n*, (%)]	15(17.9%)
Child-Pugh评分	7.6 ± 1.6
Child-Pugh分级(*n*, %)	
Child-Pugh A	21(25.0%)
Child-Pugh B	55(65.5%)
Child-Pugh C	8(9.5%)
MELD评分	9.3 ± 4.8
血小板计数(10^9/L)	66(43-103)
凝血酶原时间(s)	15.4(13.9-16.8)
国际标准化比值(INR)	1.3(1.1-1.4)
D-二聚体(μg/mL)	2.4(1.0-4.2)
抗凝血酶III(%)	61.4 ± 17.3
血清总胆红素(μmol/L)	22.2(13.6-30.7)
血清白蛋白(g/L)	32.0 ± 5.5
血清肌酐(μmol/L)	68.5(57.2-80.8)
门静脉宽度(mm)	14(13-17)
脾脏厚度(mm)	59(52-66)
PVT部位(*n*, %)	
门静脉	47(56.0%)
肠系膜上静脉	29(34.5%)
脾静脉	8(9.5%)
随访(mo)	13.0(6.0-24.0)

HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; PVT: 门静脉血栓; MELD评分: 终末期肝病模型评分.

病时间将肝硬化PVT分为急性和慢性, 相反, 应根据PVT相关的临床表现进行分类. 当肝硬化患者表现出急性腹痛、恶心、呕吐等症状时, 可认为是急性症状性PVT, 否则, 应考虑为非急性症状性PVT. 在我们的研究中, 18例(21.4%)患者在诊断PVT时出现腹痛. 对于非特异性腹痛, 尤其是肝硬化患者, 应考虑PVT的可能.

Zhang等[17]报道, 无论是单因素分析还是多因素分析, 脾切除术和内镜下硬化治疗都可以独立预测PVT的进展. 在我们的研究中, 大多数患者有内镜下静脉曲张治疗史(n = 50, 59.5%), 只有15例患者(17.9%)有脾切除术、脾栓塞等手术史.

肝硬化PVT患者使用抗凝治疗的证据正在增加, 但部分肝硬化患者PVT可自行缓解[11]. Qi等[18]在14项队列研究或随机对照研究中发现, 一过性PVT发生率为0-70%. 将数据组合起来, 进行荟萃分析显示, 一过性PVT的合并发生率为39.8%(95%CI: 35.4%-44.4%). 在我们的研究中, 非抗凝治疗组52例患者, 12例患者(23.1%)PVT消退, 即PVT再通率(或一过性PVT发生率)为23.1%, 低于抗凝治疗组. 而且, 无论是单因素分析还是多因素分析均显示, 抗凝治疗是PVT再通的独立决定因素. 然而, 在肝硬化PVT患者中, 对抗凝治疗的安全性仍然存在担忧. 除此之外, 对于这类患者, 谁应该接受抗凝治疗, 使用什么药物抗凝治疗, 使用多少剂量, 抗凝药物使用多长时间, 目前还没有明确的数据显示.

文献报道[19-25], 抗凝治疗者PVT再通率为28.2%-82.5%, 显著高于非抗凝治疗者(2.6%-34.4%). 抗凝治疗

表 2 抗凝治疗与不抗凝治疗肝硬化PVT患者的特征及临床表现[*n*(%); mean ± SD; 中位数(四分位距)]

	非抗凝治疗组	抗凝治疗组	*P*
患者(*n*)	52(61.9%)	32(38.1%)	
年龄(岁)	52.9 ± 9.1	56.4 ± 9.1	0.084
性别(男/女, 男%)	34/18(65.4%)	24/8(75.0%)	0.355
肝硬化病因[*n*, (%)]			0.353
病毒感染(HBV或HCV)	34(65.4%)	17(53.1%)	
酒精	10(19.2%)	6(18.8%)	
其他	8(15.4%)	9(28.1%)	
腹痛	5(9.6%)	13(40.6%)	0.001
腹水	42(80.8%)	21(65.6%)	0.120
既往静脉曲张出血	36(69.2%)	23(71.9%)	0.797
既往静脉曲张内镜治疗	33(63.5%)	17(53.1%)	0.349
既往脾切除、脾栓塞等手术	8(15.4%)	7(21.9%)	0.451
Child-Pugh评分	8.0(7.0-9.0)	7.0(5.0-8.8)	0.014
Child-Pugh分级(*n*, %)			0.106
Child-Pugh A	9(17.3%)	12(37.5%)	
Child-Pugh B	37(71.2%)	18(56.3%)	
Child-Pugh C	6(11.5%)	2(6.3%)	
MELD评分	9.9 ± 4.7	8.4 ± 4.9	0.159
血小板计数(10^9/L)	57(40-88)	84(58-118)	0.004
凝血酶原时间(s)	15.6(14.4-17.5)	14.1(12.6-16.1)	0.002
国际标准化比值(INR)	1.3(1.2-1.4)	1.2(1.1-1.3)	0.003
D-二聚体(μg/mL)	2.4(0.7-4.1)	2.4(1.2-4.6)	0.212
抗凝血酶III(%)	58.1 ± 17.6	66.0 ± 16.1	0.054
血清总胆红素(μmol/L)	23.9(17.8-36.1)	16.1(10.8-23.7)	0.001
血清白蛋白(g/L)	31.3 ± 5.0	33.2 ± 6.3	0.136
血清肌酐(μmol/L)	72.2(57.1-80.8)	65.3(57.5-90.5)	0.422
门静脉宽度(mm)	15(13-17)	14(13-16)	0.319
脾脏厚度(mm)	57(52-68)	61(51-64)	0.366
PVT部位(*n*, %)			0.419
门静脉	32(61.5%)	15(46.9%)	
肠系膜上静脉	15(28.8%)	13(40.6%)	
脾静脉	5(9.6%)	4(12.5%)	
随访(mo)	17.0(5.3-23.8)	11.5(6.3-24.0)	0.294
PVT结果			0.010
消退	12(23.1%)	16(50.0%)	
稳定	30(57.7%)	8(25.0%)	
进展	10(19.2%)	8(25.0%)	

HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; PVT: 门静脉血栓; MELD评分: 终末期肝病模型评分.

者出血发生率高于非抗凝治疗者, 但两组间无统计学差异, 而且报道的出血事件的严重程度均为轻度或中度. Wang等[26]荟萃分析显示, 抗凝治疗对总的出血事件无显著影响(RR: 0.78; 95%CI: 0.47-1.30; $P = 0.34$), 而且没有发现任何预测因子(如抗凝药的种类, Child-Pugh评分, MELD评分, 血小板计数以及抗凝时间)与抗凝治疗后出血事件显著相关. 对于肝硬化PVT患者, 抗凝治疗是安全有效的[1]. 在我们的研究中, 我们发现抗凝患者的PVT再通率高于非抗凝患者(50.0% *vs* 23.1%). 32例抗凝患者中出现腹痛2例, 血尿2例, 消化道出血(均为轻度)2例, 不良反应发生率为18.8%, 出血发生率为12.5%, 消化道出血发生率为6.3%, 6例患者停药后其症状均改善. 这些结果与文献报道相符.

中国共识[16]建议抗凝治疗的主要指征包括急性症状性PVT、肝移植候选者以及血栓延伸到肠系膜静脉. Baveno Ⅶ共识[27]报道, 抗凝治疗推荐用于肝硬化患者伴有(1)近6 mo内门静脉主干完全或部分(>50%)血栓栓塞, 伴或不伴肠系膜上静脉受累; 或(2)有症状的PVT, 无论

表 3 肝硬化PVT患者抗凝治疗及抗凝治疗的不良反应

患者32例(100%)				
抗凝治疗	*n*, %	消退(*n*, %)	稳定(*n*, %)	进展(*n*, %)
利伐沙班(10 mg每日1次)	13(40.6%)	6(46.2%)[a]	4(30.8%)	3(23.1%)
利伐沙班(15 mg每日2次×3 wk, 然后 20 mg每日1次)	9(28.1%)	6(66.7%)[a]	2(22.2%)	1(11.1%)
低分子肝素+利伐沙班(10 mg每日1次)	1(3.1%)[b]	0	0	1(100%)
低分子肝素 +利伐沙班(20 mg每日1次)	3(9.4%)[c]	1(33.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)
低分子肝素	1(3.1%)	1(100%)	0	0
华法林	5(15.6%)	2(40.0%)	1(20.0%)	2(40.0%)
不良反应				
利伐沙班	腹痛(2例), 血尿(2例), 消化道出血(1例)			
华法林	消化道出血(1例)			
抗凝治疗时间(mo)	5.5(2.3–12.8)			
抗凝时间>6 mo(*n*, %)	14(43.8%)			

[a]: P = 0.431; [b]: 低分子肝素使用17 d(抗凝治疗8 mo); [c]: 低分子肝素分别使用5 d(抗凝治疗15 mo), 7 d(抗凝治疗7 mo), 8 d(抗凝治疗13 mo). PVT: 门静脉血栓.

血栓栓塞范围; 或(3)PVT等待肝移植的患者, 无论血栓栓塞程度和范围. 对于肝硬化和门静脉主干轻微血栓栓塞(<50%)的患者, 如果在短期随访(1 mo-3 mo)中进展或血栓栓塞累及肠系膜上静脉的, 应考虑抗凝治疗. 在我们的研究中, 32例患者(38.1%)选择了抗凝治疗. 抗凝治疗组患者出现腹痛的比例以及血小板计数均较高, 而凝血酶原时间、INR、血清总胆红素和Child-Pugh评分均较低(P<0.05). 抗凝治疗组和非抗凝治疗组患者的其他基线特征没有明显差异. 这意味着我们选择了具有腹痛症状, 而血小板计数、凝血酶原时间、INR、血清总胆红素和Child-Pugh评分均较好的患者进行抗凝治疗.

文献报道[27], 抗凝治疗最好先用低分子肝素, 然后用低分子肝素、或维生素K拮抗剂或直接口服抗凝剂维持. 在我们的研究中, 26例患者(81.3%)接受利伐沙班治疗(其中4例患者: 先用低分子肝素, 然后用利伐沙班10 mg或20 mg, 每日一次), 1例患者(3.1%)接受低分子肝素治疗, 5例患者(15.6%)接受华法林治疗. 当进一步比较利伐沙班15 mg每日2次, 3 wk后改为20 mg每日1次和利伐沙班10 mg每日1次治疗肝硬化PVT患者时, 我们发现前者具有较高的PVT再通率(66.7% *vs* 46.2%), 但差异无统计学意义(P = 0.431).

由于高达38%的肝硬化患者在PVT缓解后早期停止抗凝治疗后可能会复发PVT[11,28], EASL指南[29]建议长期抗凝治疗, 特别是肝移植候选患者. 对于肝硬化PVT患者抗凝治疗究竟应使用多长时间? Baveno Ⅶ共识[27]建议抗凝治疗应该(1)维持至PVT再通或至少6 mo; (2)在等待肝移植的患者中, PVT再通后仍继续抗凝; (3)权衡防止复发提高生存带来的获益与出血带来的风险, 对所有患者PVT再通后继续抗凝. ACG临床指南[30]建议肝硬化合并急性门静脉或肠系膜静脉血栓患者进行6 mo的抗凝治疗. 在等待肝移植的门静脉或肠系膜静脉血栓患者, 6 mo后继续抗凝治疗. 在我们的研究中, 抗凝治疗的中位随访时间为5.5 mo(IQR: 2.3-12.8). 14例患者(43.8%)抗凝治疗持续时间超过6 mo.

4 结论

总之, 我们的研究结果支持在肝硬化PVT患者中使用抗凝治疗, 因为抗凝治疗不仅安全, 而且与较高的PVT再通率相关. 然而, 由于回顾性研究偏倚的存在, 需要更多大样本、前瞻性研究来证实这些结论并评估其他结果.

文章亮点

实验背景

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症, 患病率随着肝硬化的严重程度增加而增加. PVT与肝硬化患者进行性肝功能失代偿(如腹水、出血)和高死亡风险显著相关. 肝硬化PVT患者使用抗凝治疗的证据正在增加. 但由于PVT可引起门脉高压相关出血, 抗凝治疗可进一步增加出血事件的风险, 因此抗凝治疗在肝硬化患者中的安全性需要特别关注.

实验动机

本篇论文研究的主题是抗凝治疗肝硬化PVT患者的有效性和安全性. 明确哪些肝硬化PVT患者应该接受抗凝治疗, 使用什么药物抗凝治疗, 使用多少剂量, 抗凝药物使用多长时间, 是否有效安全. 这些对规范肝硬化PVT抗

表 4 Logistic回归进行单因素和多因素分析PVT再通相关的基线预测因素

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	*P*	HR	95%CI	*P*
年龄	1.698	0.989–2.916	0.055	2.270	1.201–4.294	**0.012**
性别(男/女)	1.541	0.556–4.267	0.406	–	–	–
肝硬化的病因(病毒/酒精/其他)	0.896	0.513–1.567	0.701	–	–	–
腹痛(无/有)	1.391	0.441–4.388	0.574	–	–	–
腹水(无/有)	1.312	0.750–2.295	0.342	–	–	–
既往静脉曲张出血(无/有)	0.391	0.129–1.188	0.098	0.383	0.113–1.293	0.122
既往静脉曲张内镜治疗(无/有)	0.462	0.174–1.222	0.120	–	–	–
既往脾切除、脾栓塞等手术(无/有)	0.702	0.222–2.218	0.547	–	–	–
抗凝治疗(无/有)	0.300	0.116–0.773	**0.013**	0.185	0.061–0.560	**0.003**
Child-Pugh评分	2.247	0.962–5.245	0.061	–	–	–
Child-Pugh分级(*n*, %)						
Child-Pugh A	2.273	0.823–6.277	0.113	–	–	–
Child-Pugh B	1.366	0.532–3.508	0.517	–	–	–
Child-Pugh C	3.857	0.451–33.024	0.218	–	–	–
MELD评分	1.701	0.851–3.397	0.133	–	–	–
血小板计数(10^9/L)	0.938	0.572–1.538	0.800	–	–	–
凝血酶原时间(s)	4.131	0.643–26.555	0.135	–	–	–
国际标准化比值(INR)	–	–	0.999	–	–	–
D-二聚体(μg/mL)	0.573	0.252–1.305	0.185	–	–	–
抗凝血酶III(%)	1.544	0.724–3.290	0.261	–	–	–
血清总胆红素(μmol/L)	1.192	0.575–2.473	0.636	–	–	–
血清白蛋白(g/L)	1.516	0.775–2.967	0.224	–	–	–
血清肌酐(μmol/L)	0.552	0.153–1.996	0.365	–	–	–
门静脉宽度(mm)	0.863	0.404–1.845	0.705	–	–	–
脾脏厚度(mm)	1.037	0.536–2.004	0.915	–	–	–
PVT部位	0.699	0.356–1.372	0.298	–	–	–
门静脉	1.783	0.713–4.457	0.216	–	–	–
肠系膜上静脉	0.581	0.227–1.489	0.258	–	–	–
脾静脉	0.817	0.181–3.695	0.793	–	–	–

粗体字表示*P*<0.05. HR: 风险比; CI: 可信区间; PVT: 门静脉血栓; MELD评分: 终末期肝病模型评分.

凝治疗, 提高肝硬化PVT再通率, 改善肝硬化PVT患者的病情及预后提供临床依据.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是抗凝治疗肝硬化PVT是否有效安全, 最后的结论也证实抗凝治疗不仅安全, 而且有较高的PVT再通率, 为肝硬化PVT的治疗提供了临床依据.

实验方法

本篇论文采用回顾性研究方法, 收集2018-01/2021-12诊断为PVT的肝硬化患者临床资料及最后一次(截止日期2022-03)门诊或住院随访的计算机断层扫描或磁共振成像结果, 经多种统计学方法进行处理, 得出一些有临床意义的结果.

实验结果

本篇论文的研究基本达到研究目标. 研究发现, 大部分肝硬化PVT的患者血栓位于门静脉. 21.4%的患者在诊断PVT时出现腹痛, 可认为是急性症状性PVT, 其余均为非急性症状性PVT. 无论是单因素分析还是多因素分析均显示, 抗凝治疗是PVT再通的独立决定因素. 抗凝患者的PVT再通率高于非抗凝患者(50.0% *vs* 23.1%). 32例抗凝患者中出现腹痛2例, 血尿2例, 消化道出血(均为轻度)2例, 不良反应发生率为18.8%, 出血发生率为12.5%, 消化道出血发生率为6.3%, 6例患者停药后其症状均改善. 在选择抗凝治疗时, 我们选择了具有腹痛症状, 而血小板计数、凝血酶原时间、INR、血清总胆红素和

Child-Pugh评分均较好的患者进行抗凝治疗. 大部分患者(81.3%)接受利伐沙班治疗, 利伐沙班15 mg每日2次, 3 wk后改为20 mg每日1次似乎比利伐沙班10 mg每日1次治疗肝硬化PVT患者时, 具有较高的PVT再通率(66.7% *vs* 46.2%), 但差异无统计学意义(P = 0.431), 尚需扩大样本量进一步证实. 43.8%的患者抗凝治疗持续时间超过6 mo. 本篇论文的结果基本回答了对于肝硬化PVT患者, 谁应该接受抗凝治疗, 使用什么药物抗凝治疗, 使用多少剂量, 抗凝药物使用多长时间, 是否有效安全.

实验结论

本研究认为抗凝治疗有效且安全. 对于急性症状性PVT, 且肝功能尚可的肝硬化PVT患者, 无疑是应该积极抗凝治疗. 标准剂量的利伐沙班, 超过6 mo的长期抗凝, 是有效安全的. 为肝硬化PVT患者的抗凝治疗提供了临床依据.

展望前景

通过回顾性和前瞻性研究肝硬化PVT患者的抗凝治疗情况, 规范肝硬化PVT抗凝治疗, 提高肝硬化PVT再通率, 改善肝硬化PVT患者的病情及预后.

5 参考文献

1 Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 455-467 [PMID: 27012444 DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.008]

2 Pan J, Wang L, Gao F, An Y, Yin Y, Guo X, Nery FG, Yoshida EM, Qi X. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2022; 104: 21-32 [PMID: 35688747 DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.032]

3 Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, Caldwell SH, Northup PG. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int* 2018; 38: 94-101 [PMID: 28632958 DOI: 10.1111/liv.13500]

4 O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157: 34-43.e1 [PMID: 30986390 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070]

5 Ma SD, Wang J, Bezinover D, Kadry Z, Northup PG, Stine JG. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3: 658-667 [PMID: 31624785 DOI: 10.1002/rth2.12253]

6 Qi X, Chen H, Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2013; 346: 38-44 [PMID: 23187296 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31826485fc]

7 Stine JG, Shah PM, Cornella SL, Rudnick SR, Ghabril MS, Stukenborg GJ, Northup PG. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2015; 7: 2774-2780 [PMID: 26644821 DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2774]

8 Qi X, Su C, Ren W, Yang M, Jia J, Dai J, Xu W, Guo X. Association between portal vein thrombosis and risk of bleeding in liver cirrhosis: A systematic review of the literature. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 683-691 [PMID: 25956490 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.02.012]

9 Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012; 94: 1145-1153 [PMID: 23128996 DOI: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53]

10 Senzolo M, Riva N, Dentali F, Rodriguez-Castro K, Sartori MT, Bang SM, Martinelli I, Schulman S, Alatri A, Beyer-Westendorf J, Di Minno MND, Ageno W; IRSVT study investigators. Long-Term Outcome of Splanchnic Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 176 [PMID: 30108204 DOI: 10.1038/s41424-018-0043-2]

11 Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]

12 Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, Maruzzelli L, Miraglia R, Floridia G, Vizzini G. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012; 265: 124-132 [PMID: 22891357 DOI: 10.1148/radiol.12112236]

13 Mannucci PM, Tripodi A. Direct oral anticoagulants and cirrhosis: More evidence still needed for efficacy and safety in portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019; 113: 92-93 [PMID: 29890295 DOI: 10.1016/j.vph.2018.06.005]

14 La Mura V, Braham S, Tosetti G, Branchi F, Bitto N, Moia M, Fracanzani AL, Colombo M, Tripodi A, Primignani M. Harmful and Beneficial Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1146-1152.e4 [PMID: 29066371 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.10.016]

15 Handa P, Crowther M, Douketis JD. Portal vein thrombosis: a clinician-oriented and practical review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 498-506 [PMID: 23364162 DOI: 10.1177/1076029612473515]

16 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]

17 Zhang Y, Xu BY, Wang XB, Zheng X, Huang Y, Chen J, Meng ZJ, Gao YH, Qian ZP, Liu F, Lu XB, Shi Y, Shang J, Li H, Wang SY, Yin S, Sun SN, Hou YX, Xiong Y, Chen J, Li BL, Lei Q, Gao N, Ji LJ, Li J, Jie FR, Zhao RH, Liu JP, Lin TF, Chen LY, Tan WT, Zhang Q, Zou CC, Huang ZB, Jiang XH, Luo S, Liu CY, Zhang YY, Li T, Ren HT, Wang SJ, Deng GH, Xiong SE, Liu XX, Wang C, Yuan W, Gu WY, Qiao L, Wang TY, Wu DD, Dong FC, Li H, Hua J. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2564-2572.e1 [PMID: 32109631 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.037]

18 Qi X, Guo X, Yoshida EM, Méndez-Sánchez N, De Stefano V, Tacke F, Mancuso A, Sugawara Y, Yang SS, Teschke R, Arora A, Valla DC. Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *BMC Med* 2018; 16: 83 [PMID: 29871683 DOI: 10.1186/s12916-018-1069-8]

19 Florescu MM, Costache A, Iacob SM, Pietrareanu C, Ester C, Cerban R, Dumitru R, Grasu M, Lupescu I, Gheorghe L. Anticoagulation Therapy for Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis in a Tertiary Center Experience. *J Gastrointestin Liver Dis* 2021; 30: 374-379 [PMID: 34551038 DOI: 10.15403/jgld-3392]

20 Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Mascarenhas

J, Schiano T. Safety, Efficacy, and Long-Term Outcomes of Anticoagulation in Cirrhotic Portal Vein Thrombosis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3619-3629 [PMID: 33151401 DOI: 10.1007/s10620-020-06695-4]
21 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]
22 Zhou T, Sun X, Zhou T, Li Y, Chen X, Cheng B, Gao Y. Efficacy and Safety of Nadroparin Calcium-Warfarin Sequential Anticoagulation in Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11: e00228 [PMID: 32858573 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000228]
23 Noronha Ferreira C, Reis D, Cortez-Pinto H, Tato Marinho R, Gonçalves A, Palma S, Leite I, Rodrigues T, Pedro AJ, Alexandrino P, Serejo F, Sobral Dias M, Ferreira P, Vasconcelos M, Damião F, Xavier Brito L, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Velosa J. Anticoagulation in Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis Is Safe and Improves Prognosis in Advanced Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2671-2683 [PMID: 30852769 DOI: 10.1007/s10620-019-05572-z]
24 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]
25 Bergère M, Erard-Poinsot D, Boillot O, Valette PJ, Guillaud O, Chambon-Augoyard C, Dumortier J. Portal vein thrombosis and liver cirrhosis: Long-term anticoagulation is effective and safe. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43: 395-402 [PMID: 30578107 DOI: 10.1016/j.clinre.2018.11.011]
26 Wang L, Guo X, Xu X, De Stefano V, Plessier A, Noronha Ferreira C, Qi X. Anticoagulation Favors Thrombus Recanalization and Survival in Patients With Liver Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: Results of a Meta-Analysis. *Adv Ther* 2021; 38: 495-520 [PMID: 33155180 DOI: 10.1007/s12325-020-01550-4]
27 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]
28 Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, Abraldes JG, de la Peña J, Bañares R, Albillos A, Bosch J, García-Pagán JC. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 776-783 [PMID: 22289875 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.012]
29 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 179-202 [PMID: 26516032 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.040]
30 Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 18-40 [PMID: 31895720 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000486]

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7月8日; 31(13): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 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 7 月 28 日　第 31 卷　第 14 期　(Volume 31 Number 14)



14/2023

《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 14>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年七月二十八日 第三十一卷 第十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年7月28日 第31卷 第14期 (总第730期)

文献综述

571 幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展
于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺

临床研究

577 基于SEER数据库转移性胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型构建和验证
钟佳俊, 叶艳清

589 直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的Nomogram模型构建和预测能力验证
董伍真, 倪浩亮, 蔡成

598 血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估克罗恩病黏膜愈合及疾病复发的价值
石干, 李丽平, 赵琪, 雷蓓, 王冠怡, 刘芳, 卢广荣, 石文瑶, 李小林

系统综述

605 结肠镜检查肠道准备研究热点的可视化分析
邵艳茹, 郑桃花, 单信芝, 李姗姗, 康梅

消　　息

588　《世界华人消化杂志》栏目设置
597　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
604　《世界华人消化杂志》参考文献要求
614　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

张明鑫, 主任医师, 副教授, 博士, 研究生导师. 陕西省五一劳动奖章获得者, 陕西青年五四奖章获得者, 陕西省高校青年杰出人才, 中国临床肿瘤学会最具潜力青年肿瘤医生. 现任西安医学院第一附属医院消化内科主任. 获陕西省政府科学技术奖二等奖2项、中国康复协会科学技术二等奖1项、陕西高等学校科学技术奖一等奖及二等奖各1项. 主持国家自然基金等10余项基金, 获国际会议奖学金5次, 发表论文200余篇, 其中SCI文章60余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(半月刊)
创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-07-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 14 July 28, 2023

REVIEW

571 Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances
Yu HL, Su DS, Ma SZ, Qi XS

CLINICAL RESEARCH

577 Construction and validation of a nomogram model for predicting early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma based on SEER database
Zhong JJ, Ye YQ

589 Establishment of a nomogram model for prediction of postoperative heterochronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer
Dong WZ, Ni HL, Cai C

598 Value of serum platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with Crohn's disease
Shi G, Li LP, Zhao Q, Lei B, Wang GY, Liu F, Lu GR, Shi WY. Li XL

SYSTEMATIC REVIEWS

605 Visualization analysis of research on pre-colonoscopy bowel preparation
Shao YR, Zheng TH, Shan XZ, Li SS, Kang M

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 14 July 28, 2023

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ming-Xin Zhang, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48 Fenghao West Road, Lianhu District, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@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 July 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7月28日; 31(14): 571-576

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.571

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

文献综述 REVIEW

幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展

于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺

于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

于宏璐, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

苏东帅, 中国人民解放军联勤保障部队第九六三医院 黑龙江省佳木斯市 154000

于宏璐, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由于宏璐查阅文献及撰写; 苏东帅、马韶泽校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

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

收稿日期: 2023-07-03
修回日期: 2023-07-18
接受日期: 2023-07-20
在线出版日期: 2023-07-28

Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances

Hong-Lu Yu, Dong-Shuai Su, Shao-Ze Ma, Xing-Shun Qi

Hong-Lu Yu, Dong-Shuai Su, Shao-Ze Ma, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Hong-Lu Yu, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Dong-Shuai Su, The 963rd Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China

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

Received: 2023-07-03
Revised: 2023-07-18
Accepted: 2023-07-20
Published online: 2023-07-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection, a contagious disease, has affected approximately half of the global population. It is associated with the occurrence and development of many diseases, which seriously endangers human public health. Antibiotics play an important role in *H. pylor*i eradication therapy, and the common regimens for *H. pylor*i eradication contain one to three antibiotics. Antibiotic resistance is one of the main reasons for the failure of *H. pylori* eradication. Detection of antibiotic resistance can be helpful for individualized management, reduction of drug resistance, and improvement of *H. pylor*i eradication. Methods to detect antibiotic resistance of *H. pylori* primarily consist of traditional drug sensitivity tests and molecular biology methods, such as polymerase chain reaction and its related techniques, DNA sequencing, fluorescence *in situ* hybridization, and gene chip. This paper reviews the recent advances in approaches for detection of antibiotic resistance of *H. pylori*.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotics; Resistance; Microbial sensitivity test; Genetic testing

Citation: Yu HL, Su DS, Ma SZ, Qi XS. Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(14): 571-576
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/571.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.571

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种传染性疾病, 影响大约全球一半人口, 与多种疾病发生发展相关, 严重危害人类公共卫生健康. 抗生素在*H. pylori*根除治疗中占据重要地位, 目前常用方案包含了1-3种抗生素. 抗生素耐药是*H. pylori*根除失败的主要原因之一, 通过检测*H. pylori*耐药情况可实现个

体化治疗、降低抗生素耐药率及提高*H. pylori*根除率. *H. pylori*抗生素耐药检测方法主要包括传统的药敏试验和分子生物学方法, 如聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)及其相关技术、DNA测序、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、基因芯片等. 本文就目前*H. pylori*抗生素耐药检测方法的进展做一综述, 以指导医生在临床实践中选择合适的耐药检测方法.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药; 药敏试验; 分子检测

核心提要: 抗生素耐药是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除失败的主要原因之一. 检测*H. pylori*抗生素耐药对根除治疗具有重要意义. 本文将从传统检测方法和分子生物学方法两方面阐述*H. pylori*抗生素耐药的检测方法, 以指导临床检测方法选用.

文献来源: 于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺. 幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(14): 571-576
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/571.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.571

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰氏阴性杆菌, 可经口-口、粪-口等途径在人与人之间传播, 其在全球感染率约为50%, 在我国可达44.2%[1,2]. *H. pylori*感染与胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病密切相关, 因此, 根除*H. pylori*对上述疾病防治具有重要意义[3]. 目前我国指南对于*H. pylori*的治疗推荐铋剂四联疗法, 即1种质子泵抑制剂+2种抗生素+1种铋剂[4]. 然而, 随着抗生素的大量使用, 克拉霉素(Clarithromycin, CLA)、甲硝唑(Metronidazole, MTZ)和左氧氟沙星(Levofloxacin, LVX)耐药率均超过30%, MTZ甚至高达78%, 使得经验性含铋剂四联方案的根除成功率很难达到90%[5,6]. 抗生素耐药是导致*H. pylori*根除失败的主要原因, 常表现为三种模式, 包括单药耐药、多重耐药和异质性耐药[7]. 单药耐药指*H. pylori*仅对一种抗生素耐药; 多重耐药指*H. pylori*同时对两种或两种以上抗生素耐药; 异质性耐药指同一亚群内或不同亚群*H. pylori*对抗生素的敏感性不同. 了解*H. pylori*对抗生素耐药情况可帮助医生合理化应用抗生素, 进而提高*H. pylori*根除率. 传统检测是*H. pylori*抗生素耐药的常用检测方法, 即先细菌培养再行药敏试验. 随着分子生物学技术发展, 各种新兴技术不断应用于*H. pylori*的耐药检测, 方法选择逐渐多样化, 包括聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)及其相关技术、DNA测序、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、基因芯片等. 本文旨在通过回顾相关文献, 介绍上述检测方法优缺点及应用现状, 为医生在临床实践中选择*H. pylori*抗生素耐药检测方法提供参考.

1 基于细菌培养的传统检测方法

*H. pylori*耐药的传统检测方法是基于细菌培养进行的. 药敏试验包括琼脂稀释法、浓度梯度(E-test)法、纸片扩散法和微量肉汤稀释法. 一项随机对照研究将90例胃活检*H. pylori*培养阳性的患者分为试验组和对照组, 试验组根据E-test结果接受四联治疗, 对照组采取经验四联治疗, 发现试验组根除率显著高于对照组(意向性分析:91% *vs* 73%, $P = 0.027$; 符合方案分析: 95% *vs* 79%, $P = 0.021$)[8]. 一项前瞻性研究共纳入200例单次或多次*H. pylori*根除失败的患者, 根据药敏结果给予三联或铋剂四联治疗, 研究发现*H. pylori*总体根除率可达94.5%[95%置信区间(confidence interval, CI): 90.4%-97.5%][9]. 由此可见, 药敏试验指导的个体化治疗可提高*H. pylori*根除率. 目前, 基于细菌培养的药敏试验是检测*H. pylori*对所有常用抗生素耐药性的唯一方法, 对诊断*H. pylori*耐药具有重要作用, 但仍存在以下缺点: (1)*H. pylori*细菌培养需基于内窥镜检查并取材, 为侵入性检查方法, 且培养所需时间长, 可达1 wk-2 wk; (2)细菌培养的阳性率易受保存、运输方式及菌株接种浓度等因素影响[10]; (3)药敏试验尚无标准的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值, 结果可因不同标准的MIC值产生差异; (4)琼脂稀释法耗材、耗时, E-test法耗材昂贵, 纸片扩散法尚缺乏统一判断标准, 微量肉汤稀释法技术难度大[11]. 综上, 传统的基于细菌培养的耐药检测方法虽可指导个体化治疗, 但其不足之处限制了其在临床的应用.

2 分子生物学检测方法

2.1 PCR及其相关技术

2.1.1 PCR-限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP): PCR-RFLP是最早应用的一种常规PCR技术, 原理为先利用特定引物扩增*H. pylori*可能的基因突变片段, 再使用限制性内切酶对产物进行酶切, 最后对酶切产物行电泳分析其长度, 进而判断有无突变. PCR-RFLP通过基于胃活检的细菌培养及直接取材获取*H. pylori*基因片段. Khashei等[12]在100株*H. pylori*临床分离株中, 共发现20株*H. pylori*发生23S rRNA突变, 其中18(90%)株A2142G位点突变和2(10%)株A2143G位点突变, 与E-test所得CLA耐药结果一致; Hussein等[13]在38株耐CLA的*H. pylori*中

检测23S rRNA基因突变, 发现10(26.3%)株A2143G位点突变、14(36.8%)株A2144G位点突变、9(23.7%)株A2143G和A2144G双位点突变, 其余5(13.2%)株无位点突变; Pourakbari等[14]在福尔马林固定石蜡包埋胃活检标本中分析*H. pylori*的23S rRNA基因突变情况, 发现耐CLA菌株中A2143G位点突变率最高(50%), 其次为A2142G位点突变(29%)和A2142C位点突变(21%). 与传统检测方法相比, 该技术可直接检测耐药基因突变位点, 具有操作方便、灵敏度高及耗时短的优势. 但该法结果依赖于已知的耐药机制, 若*H. pylori*发生耐药进化, 则无法检测; 该方法的准确性易受操作人员技术水平、取材方式、酶切产物等因素干扰.

2.1.2 双启动寡聚核苷酸(dual priming oligonucleotide, DPO)-PCR: DPO-PCR属于多重PCR, 无需限制性核酸内切酶, 可同时检测*H. pylori*感染及其抗生素耐药性. 目前, 商业化试剂盒Seeplex® ClaR-*H. pylori* ACE已成功用于评估*H. pylori*对CLA耐药性. 该试剂共包含3对特异性引物, 分别用于扩增23S rRNA、检测A2142G和A2143G位点突变. Ong等[15]同时应用琼脂稀释法和DPO-PCR检测胃活检标本*H. pylori*的CLA耐药性, 发现以药敏结果为对照时, 该技术的灵敏度是76.4%、特异性是90.1%; Kwon等[16]也使用琼脂稀释法和DPO-PCR共同检测胃活检标本中*H. pylori*的CLA耐药性, 发现该技术的灵敏度和特异性分别是77.8%和95.5%. 此外, Choi等[17]应用该技术在101例*H. pylori*感染患者中检测CLA耐药性, 发现29例患者耐药, 其中25例A2143G位点突变、4例A2142G位点突变. 总之, 与常规PCR相比, 该技术省去酶切步骤而更加简便; 与传统检测方法相比, 该技术特异性强, 无需细菌培养而更加快速.

2.1.3 实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qPCR): qPCR已实现了定性到定量的飞跃, 主要是在PCR体系中加入荧光标记物, 利用随PCR产物增加而荧光信号强度等比例增加的现象, 进而实时检测荧光信号强度并在指数期依据标准曲线进行分析, 从而实现对起始模板的定量[18]. 目前, 多种试剂盒已成功用于23S rRNA耐药基因的检测, 适用于胃黏膜、胃液、粪便等多种标本, 其灵敏度高、特异性强. van den Poel等[19]以琼脂稀释法为金标准, 发现RIDA®GENE HP assay试剂盒检测胃活检标本中*H. pylori*对CLA耐药的灵敏度为92%、特异性为97%. Pichon等[20]以E-test法为金标准, 发现Amplidiag *H. pylori* ClariR试剂盒检测粪便标本中*H. pylori*对CLA耐药性的灵敏度和特异性分别为100%(95%CI: 88%-100%)和98.4%(95%CI: 94%-99%). Redondo等[21]使用LightMix® RT - PCR试剂盒在粪便和胃活检标本上检测*H. pylori*的CLA耐药性, 发现该法结果与E-test法的符合率可达95%. 因此, 在粪便标本中应用qPCR可避免侵入性取材, 且成本低, 但需注意因粪便标本中血红蛋白、多糖复合物及重金属等物质抑制PCR造成的假阴性结果[22]. Binmaeil等[23]开发了一种多重qPCR技术, 包含扩增ureA、23S rRNA、GyrA基因的特异性引物和探针, 可同时检测*H. pylori*感染及CLA、LVX耐药性; 在571例胃活检标本中, 该技术检测*H. pylori*感染的灵敏度为96.4%、特异性为88.5%, 检测CLA耐药的灵敏度为100%、特异性为98.7%, 检测LVX耐药的灵敏度为100%、特异性为99.8%; 因此, 多重qPCR技术尤其适用于低载量和多重耐药情况下*H. pylori*的检测. 综上, 与传统检测方法相比, qPCR技术是一种简便、快速、灵敏度高、特异性强、适用于多种标本的检测方法; 多重qPCR技术适用范围更广泛.

2.1.4 扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)-实时荧光PCR: ARMS-实时荧光PCR通过设计ARMS引物的3'末端碱基落在突变基因位置, 在扩增时, 链延伸只在特定等位基因模板链上进行, 从而实现对突变基因的特异性检测[24]. Zhang等[25]纳入了150例*H. pylori*根除失败的患者, 分别用DNA测序、ARMS-实时荧光PCR和E-test法检测胃粘膜标本中*H. pylori*的CLA耐药性, 发现DNA测序结果与该技术的符合率为98.7%; E-test结果与该技术的符合率为97.1%. 此后, 开发了多重ARMS-实时荧光PCR方法, 其灵敏度和特异性高、价格成本低、从样本接受到分析完成仅需2 h. Li等[26]应用多重ARMS-实时荧光PCR在192例*H. pylori*感染患者胃活检标本中检测*H. pylori*的CLA、LVX耐药性, 共发现耐药患者74例, 其中23例(31.1%)耐CLA、21例(28.4%)耐LVX、30例双重耐药(40.5%); 以Sanger测序为金标准时, 该技术诊断CLA耐药的灵敏度、特异性均为100%; 诊断LVX耐药的灵敏度、特异性分别为98.04%和95.04%; 诊断多重耐药的灵敏度和特异性分别为100%和96.91%. Zhang等[27]也评估了该技术检测*H. pylori*耐CLA、LVX的准确性; 以Sanger测序为金标准时, 该技术诊断CLA耐药、LVX耐药和多重耐药的灵敏度分别为96%、95%和95%, 特异性分别为93%、92%和95%. 综上, 与传统药敏检测相比, ARMS-实时荧光PCR技术大大缩短了检测时间; 与Sanger测序相比, 其成本更低; 但ARMS引物设计依赖于明确的耐药机制.

2.1.5 数字PCR(digital PCR, dPCR): dPCR是一种绝对核酸定量分析法, 通过在扩增过程终点观测荧光信号并利用泊松分布计算基因扩增阳性分区的比例, 从而

实现对目标核酸的定量[28]. 与qPCR相比, dPCR无需使用标准曲线进行分析, 进而节省时间[18]. 微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)目前已用于检测*H. pylori*的23S rRNA基因. Talarico等[29]应用ddPCR技术检测了102例患者福尔马林固定石蜡包埋胃活检组织标本中的23S rRNA基因, 45例(44%)有CLA耐药基因, 其中12例有耐药等位基因、33例同时存在野生和耐药等位基因. Sun等[30]比较了在胃活检标本中应用E-test法、ddPCR技术与在粪便标本中应用ddPCR技术检测*H. pylori*感染者CLA耐药性的结果, 发现三种检测方法高度一致; 并在49例*H. pylori*感染者中比较了在胃活检与粪便标本中分别应用ddPCR技术检测CLA耐药的结果, 发现35例(71%)患者CLA耐药基因型一致, 两种方法检测结果不一致的原因可能是粪便标本中*H. pylori*载量低或假性混合基因型比例高. 由此可见, ddPCR无需进行细菌培养, 可直接在胃活检或粪便标本中检测*H. pylori*的耐药基因型, 且检测异质性耐药情况尤为方便, 但在粪便中应用该技术应警惕假阴性结果. 与传统方法相比, ddPCR结果准确且更加迅速、简便; 与qPCR相比, 其耗时短且结果准确, 但仍需进一步研究证实其实用性.

2.2 DNA测序 DNA测序是检测*H. pylori*耐药基因的金标准, 通过对*H. pylori*进行全基因组分析, 可以检测已知和未知耐药基因突变, 也可验证其他分子检测方法的性能. Sanger测序为一代测序技术. Tian等[31]应用Sanger测序和琼脂稀释法检测了160例*H. pylori*感染者胃活检标本中的抗生素耐药性, 发现Sanger测序与琼脂稀释法检测CLA、LVX与阿莫西林(amoxicillin, AMX)耐药的一致性分别为84.8%、70.5%和72.7%. 此后, 开发了焦磷酸测序也已用于检测*H. pylori*的23S rRNA基因突变. 初等[32]建立了一种检测CLA耐药的焦磷酸测序方法, 与Sanger测序相比, 焦磷酸测序无需电泳、荧光标记, 是一种快速、灵敏度高的检测方法. 近年来, 新一代测序(next-generation sequencing, NGS)技术是继Sanger测序后的一次革命性技术进展, 已成为DNA测序的主要方法. 与Sanger测序相比, NGS是一种强大的高通量方法, 时间-成本效益比和测序产量极大增加; 与传统*H. pylori*耐药性检测方法相比, NGS结果更可靠[33,34]. Subsomwong等[35]应用NGS技术发现*H. pylori*抗生素耐药基因发生了新突变, 如23S rRNA的T248C位点突变和GyrA的D210N、K230Q等位点突变; Azzaya等[36]发现了23S rRNA的新突变位点A1410G、C1707T、A2167G、C2248T、C2922T. 总之, DNA测序检测*H. pylori*耐药基因快速、准确, 但其制备过程严苛、检测周期长及测序仪器昂贵, 限制了临床应用, 故尚未在临床上推广.

2.3 FISH FISH的原理是先用半抗原或荧光素分子修饰的核苷酸分子标记DNA(或RNA)探针, 再将探针与目标序列杂交, 通过含荧光素分子的抗体与探针特异性结合, 最后利用荧光显微镜直接观察目标序列在细胞核、染色体或切片组织中的分布情况[37]. Demiray-Gürbüz等[38]分别应用E-test法和FISH法在114例*H. pylori*培养阳性者中检测CLA耐药情况, 研究发现, E-test法检测出耐药患者23例(20.2%), FISH法检测出耐药患者32例(28.0%), 两种检测方法一致性为89.5%. Vazirzadeh等[39]应用E-test法和FISH法检测了83例*H. pylori*培养阳性患者的CLA耐药性, 研究发现, 两种方法检测结果一致性为95%. 此外, FISH技术在检测*H. pylori*异质性耐药时更加便捷, 单个活检标本上即可同时显示敏感与耐药菌群, 直接获得结果[40]. 由此可见, 与传统耐药性检测方法相比, FISH技术更加便捷、可靠及适用范围更广. 此外, 与PCR技术相比, FISH无需DNA制备, 3 h即可获得结果, 可在荧光显微镜下直观显示CLA耐药菌株, 不易受DNA污染影响. 总之, FISH检测技术是一种快速、方便、准确的耐药性检测方法, 但其所需仪器价格高、获取标本方式单一、无法检测除CLA外的抗生素耐药性, 故尚未广泛用于临床检测.

2.4 基因芯片 基因芯片的原理是将含有大量不同DNA或寡核苷酸片段的探针按规律排列在载体上, 同时用荧光素标记待测样本核酸, 然后将样本与芯片探针杂交, 通过计算机扫描分析芯片荧光信号强度, 进而获取样本核酸基因序列和表达水平信息. Yin等[41]在267例儿童患者的胃活检标本中应用了基因芯片技术, 发现与药敏试验相比, 该技术诊断*H. pylori*的灵敏度、特异性和准确性分别是96.1%、85.0%和93.6%; 检测*H. pylori*耐药性的结果表明, 耐CLA的主要位点是2143A/G、耐LVX的主要位点是GyrA 91和GyrA 87; 并对药敏试验和基因芯片结果不一致的25个样本行DNA测序, 发现该技术检测CLA、LVX耐药性与DNA测序一致率均高达95%. Song等[42]建立了一种可同时检测CLA、LVX耐药性和CYP2C19多态性的可视化基因芯片, 以DNA测序为金标准时, 发现该技术检测CLA耐药性的灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为92.13%、93.75%和95.94%; 当该技术检测LVX耐药性时, GyrA 87位点灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为91.11%、98.20%和96.82%, GyrA 91位点灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为91.23%、98.90%和98.26%. 总之, 基因芯片是一种灵敏度高、特异性强、准确、快速的检测方法, 单张芯片即可一次性同时分析*H. pylori*对多种抗生素的多个耐药基因突变位点, 但其价格昂贵、无法检测到数目小于100拷贝的待测基因; 因此, 目前并不适用于临床检测.

可视化基因芯片为芯片技术的未来发展提供了新思路, 准确性与DNA测序相当, 成本大幅下降, 这为临床推广奠定了基础.

3 结论

*H. pylori*对抗生素的耐药形势严峻, 通过耐药性检测实施个体化治疗的重要性日益突显. 随着分子生物学技术发展, 检测方法选择众多. 传统检测方法费时费力, 未在临床常规开展. 分子生物学方法快速、准确, 在临床研究中备受关注, 但也并非完美. PCR的酶切、电泳步骤较繁琐; 测序技术的仪器造价昂贵; FISH只可检测CLA耐药性; 基因芯片技术的基因模板数目需达最低要求. 因此, 临床医生在选择检测抗生素耐药性方法时, 应结合不同检测方法的优缺点、患者经济状况和临床实际等因素综合考量, 选择适宜耐药性检测方法, 以期减少*H. pylori*耐药性并提高根除率. 目前仍需开发快速、简便、准确、价廉的*H. pylori*抗生素耐药性检测方法.

4 参考文献

1 Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420-429 [PMID: 28456631 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022]

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

3 Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med* 2019; 380: 1158-1165 [PMID: 30893536 DOI: 10.1056/NEJMcp1710945]

4 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华消化杂志 2017; 37: 364-378 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002]

5 Chen J, Li P, Huang Y, Guo Y, Ding Z, Lu H. Primary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2022; 11 [PMID: 35890031 DOI: 10.3390/pathogens11070786]

6 Yan TL, Gao JG, Wang JH, Chen D, Lu C, Xu CF. Current status of Helicobacter pylori eradication and risk factors for eradication failure. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 4846-4856 [PMID: 32921961 DOI: 10.3748/wjg.v26.i32.4846]

7 Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 613-629 [PMID: 34002081 DOI: 10.1038/s41575-021-00449-x]

8 Dong F, Ji D, Huang R, Zhang F, Huang Y, Xiang P, Kong M, Nan L, Zeng X, Wu Y, Bao Z. Multiple Genetic Analysis System-Based Antibiotic Susceptibility Testing in Helicobacter pylori and High Eradication Rate With Phenotypic Resistance-Guided Quadruple Therapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2056 [PMID: 26632710 DOI: 10.1097/md.0000000000002056]

9 Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, Song Y, Li X, Graham DY, Lu H. Susceptibility-guided therapy for Helicobacter pylori infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819874922 [PMID: 31523279 DOI: 10.1177/1756284819874922]

10 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分). 中华消化杂志 2022; 42: 289-303 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220206-00057]

11 Li H, Shen Y, Song X, Tang X, Hu R, Marshall BJ, Tang H, Benghezal M. Need for standardization and harmonization of Helicobacter pylori antimicrobial susceptibility testing. *Helicobacter* 2022; 27: e12873 [PMID: 35151236 DOI: 10.1111/hel.12873]

12 Khashei R, Dara M, Bazargani A, Bagheri Lankarani K, Taghavi A, Moeini M, Dehghani B, Sohrabi M. High rate of A2142G point mutation associated with clarithromycin resistance among Iranian Helicobacter pylori clinical isolates. *APMIS* 2016; 124: 787-793 [PMID: 27357065 DOI: 10.1111/apm.12567]

13 Hussein RA, Al-Ouqaili MTS, Majeed YH. Detection of clarithromycin resistance and 23SrRNA point mutations in clinical isolates of Helicobacter pylori isolates: Phenotypic and molecular methods. *Saudi J Biol Sci* 2022; 29: 513-520 [PMID: 35002447 DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.09.024]

14 Pourakbari B, Mahmoudi S, Parhiz J, Sadeghi RH, Monajemzadeh M, Mamishi S. High frequency of metronidazole and clarithromycin-resistant Helicobacter pylori in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Br J Biomed Sci* 2018; 75: 61-65 [PMID: 29452048 DOI: 10.1080/09674845.2017.1391466]

15 Ong S, Kim SE, Kim JH, Yi NH, Kim TY, Jung K, Park MI, Jung HY. Helicobacter pylori eradication rates with concomitant and tailored therapy based on 23S rRNA point mutation: A multicenter randomized controlled trial. *Helicobacter* 2019; 24: e12654 [PMID: 31411793 DOI: 10.1111/hel.12654]

16 Kwon YH, Jeon SW, Nam SY, Lee HS, Park JH. Efficacy of tailored therapy for Helicobacter pylori eradication based on clarithromycin resistance and survey of previous antibiotic exposure: A single-center prospective pilot study. *Helicobacter* 2019; 24: e12585 [PMID: 30969459 DOI: 10.1111/hel.12585]

17 Choi YI, Chung JW, Kim KO, Kwon KA, Kim YJ, Kim JH, Seo JY, Park DK. Tailored eradication strategy vs concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication treatment in Korean patients. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 5247-5258 [PMID: 34497448 DOI: 10.3748/wjg.v27.i31.5247]

18 Zhu H, Zhang H, Xu Y, Laššáková S, Korabečná M, Neužil P. PCR past, present and future. *Biotechniques* 2020; 69: 317-325 [PMID: 32815744 DOI: 10.2144/btn-2020-0057]

19 Van den Poel B, Gils S, Micalessi I, Carton S, Christiaens P, Cuyle PJ, Moons V, Van Olmen G, Smismans A, Bourgain C, Bossuyt P, Frans J. Molecular detection of Helicobacter pylori and clarithromycin resistance in gastric biopsies: a prospective evaluation of RIDA®GENE Helicobacter pylori assay. *Acta Clin Belg* 2021; 76: 177-183 [PMID: 31662122 DOI: 10.1080/17843286.2019.1685741]

20 Pichon M, Pichard B, Barrioz T, Plouzeau C, Croquet V, Fotsing G, Chéron A, Vuillemin É, Wangermez M, Haineaux PA, Vasseur P, Thiebault Q, Lefèvre C, de Singly A, Cremniter J, Broutin L, Michaud A, Silvain C, Burucoa C. Diagnostic Accuracy of a Noninvasive Test for Detection of Helicobacter pylori and Resistance to Clarithromycin in Stool by the Amplidiag H. pylori+ClariR Real-Time PCR Assay. *J Clin Microbiol* 2020; 58 [PMID: 31996442 DOI: 10.1128/JCM.01787-19]

21 Redondo JJ, Keller PM, Zbinden R, Wagner K. A novel RT-PCR for the detection of Helicobacter pylori and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 90: 1-6 [PMID: 29111147 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.014]

22 Qiu E, Li Z, Han S. Methods for detection of Helicobacter pylori from stool sample: current options and developments. *Braz J Microbiol* 2021; 52: 2057-2062 [PMID: 34392499 DOI: 10.1007/s42770-021-00589-x]

23 Binmaeil H, Hanafiah A, Mohamed Rose I, Raja Ali RA. Development and Validation of Multiplex Quantitative PCR Assay for Detection of Helicobacter pylori and Mutations

Conferring Resistance to Clarithromycin and Levofloxacin in Gastric Biopsy. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 4129-4145 [PMID: 34675558 DOI: 10.2147/IDR.S325056]
24 沈维祥, 陈春峰, 张小燕, 郜恒骏. 基于突变阻滞扩增系统的实时荧光PCR技术检测幽门螺杆菌23S rRNA基因突变及其评价. 中国医药生物技术 2017; 12: 123-128
25 Zhang XY, Shen WX, Chen CF, Sheng HH, Cheng H, Li J, Hu F, Lu DR, Gao HJ. Detection of the clarithromycin resistance of Helicobacter pylori in gastric mucosa by the amplification refractory mutation system combined with quantitative real-time PCR. *Cancer Med* 2019; 8: 1633-1640 [PMID: 30864275 DOI: 10.1002/cam4.1986]
26 Li Y, Lv T, He C, Wang H, Cram DS, Zhou L, Zhang J, Jiang W. Evaluation of multiplex ARMS-PCR for detection of Helicobacter pylori mutations conferring resistance to clarithromycin and levofloxacin. *Gut Pathog* 2020; 12: 35 [PMID: 32670416 DOI: 10.1186/s13099-020-00373-6]
27 Zhang C, Cao M, Lv T, Wang H, Liu X, Xie Y, Lv N, Chen H, Cram DS, Zhong J, Zhou L. Molecular testing for H. pylori clarithromycin and quinolone resistance: a prospective Chinese study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 1599-1608 [PMID: 33646449 DOI: 10.1007/s10096-021-04188-4]
28 Quan PL, Sauzade M, Brouzes E. dPCR: A Technology Review. *Sensors (Basel)* 2018; 18 [PMID: 29677144 DOI: 10.3390/s18041271]
29 Talarico S, Korson AS, Leverich CK, Park S, Jalikis FG, Upton MP, Broussard E, Salama NR. High prevalence of Helicobacter pylori clarithromycin resistance mutations among Seattle patients measured by droplet digital PCR. *Helicobacter* 2018; 23: e12472 [PMID: 29480566 DOI: 10.1111/hel.12472]
30 Sun L, Talarico S, Yao L, He L, Self S, You Y, Zhang H, Zhang Y, Guo Y, Liu G, Salama NR, Zhang J. Droplet Digital PCR-Based Detection of Clarithromycin Resistance in Helicobacter pylori Isolates Reveals Frequent Heteroresistance. *J Clin Microbiol* 2018; 56 [PMID: 29925646 DOI: 10.1128/JCM.00019-18]
31 Tian L, Yao Y, Yin L, Wang L, An Z, Kang L, Ru C, Li J. Direct Detection of Antibiotic Resistance in Chinese Helicobacter pylori Clinical Isolates by Sequencing-Based Approach. *J Healthc Eng* 2022; 2022: 6436256 [PMID: 35463681 DOI: 10.1155/2022/6436256]
32 初亚男, 张婕妤, 陆瑶, 张晏洁, 封利颖. 焦磷酸测序法在幽门螺杆菌克拉霉素耐药基因检测及药物疗效评价中的应用. 国际检验医学杂志 2020; 41: 262-264+269
33 van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, Thermes C. The Third Revolution in Sequencing Technology. *Trends Genet* 2018; 34: 666-681 [PMID: 29941292 DOI: 10.1016/j.tig.2018.05.008]
34 Hulten KG, Genta RM, Kalfus IN, Zhou Y, Zhang H, Graham DY. Comparison of Culture With Antibiogram to Next-Generation Sequencing Using Bacterial Isolates and Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Gastric Biopsies. *Gastroenterology* 2021; 161: 1433-1442.e2 [PMID: 34293298 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.012]
35 Subsomwong P, Doohan D, Fauzia KA, Akada J, Matsumoto T, Yee TT, Htet K, Waskito LA, Tuan VP, Uchida T, Matsuhisa T, Yamaoka Y. Next-Generation Sequencing-Based Study of Helicobacter pylori Isolates from Myanmar and Their Susceptibility to Antibiotics. *Microorganisms* 2022; 10 [PMID: 35056645 DOI: 10.3390/microorganisms10010196]
36 Azzaya D, Gantuya B, Oyuntsetseg K, Davaadorj D, Matsumoto T, Akada J, Yamaoka Y. High Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori and Its Associated Novel Gene Mutations among the Mongolian Population. *Microorganisms* 2020; 8 [PMID: 32708761 DOI: 10.3390/microorganisms8071062]
37 Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 782-792 [PMID: 16145555 DOI: 10.1038/nrg1692]
38 Demiray-Gürbüz E, Yılmaz Ö, Olivares AZ, Gönen C, Sarıoğlu S, Soytürk M, Tümer S, Altungöz O, Şimşek İ, Perez Perez GI. Rapid identification of Helicobacter pylori and assessment of clarithromycin susceptibility from clinical specimens using FISH. *J Pathol Clin Res* 2017; 3: 29-37 [PMID: 28138399 DOI: 10.1002/cjp2.57]
39 Vazirzadeh J, Falahi J, Moghim S, Narimani T, Rafiei R, Karbasizadeh V. Molecular Assessment of Resistance to Clarithromycin in Helicobacter pylori Strains Isolated from Patients with Dyspepsia by Fluorescent In Situ Hybridization in the Center of Iran. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 2304173 [PMID: 32309428 DOI: 10.1155/2020/2304173]
40 Kocsmár É, Kocsmár I, Buzás GM, Szirtes I, Wacha J, Takáts A, Hritz I, Schaff Z, Rugge M, Fassan M, Kiss A, Lotz G. Helicobacter pylori heteroresistance to clarithromycin in adults-New data by in situ detection and improved concept. *Helicobacter* 2020; 25: e12670 [PMID: 31701608 DOI: 10.1111/hel.12670]
41 Yin G, Bie S, Gu H, Shu X, Zheng W, Peng K, Zhao H, Li F, Chen B, Botchway BOA, Fang M, Jiang M. Application of gene chip technology in the diagnostic and drug resistance detection of Helicobacter pylori in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1331-1339 [PMID: 31930581 DOI: 10.1111/jgh.14980]
42 Song Y, Dou F, Zhou Z, Yang N, Zhong J, Pan J, Liu Q, Zhang J, Wang S. Microarray-Based Detection and Clinical Evaluation for Helicobacter pylori Resistance to Clarithromycin or Levofloxacin and the Genotype of CYP2C19 in 1083 Patients. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 2684836 [PMID: 30276203 DOI: 10.1155/2018/2684836]

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7月28日; 31(14): 577-588

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

基于SEER数据库转移性胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型构建和验证

钟佳俊, 叶艳清

钟佳俊, 叶艳清, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

钟佳俊, 硕士, 研究方向为消化道肿瘤.

作者贡献分布: 钟佳俊主要负责该研究的数据收集、数据分析及论文的撰写; 叶艳清负责方案设计.

通讯作者: 叶艳清, 博士, 副主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科. gnmu2002@126.com

收稿日期: 2023-05-17
修回日期: 2023-06-07
接受日期: 2023-07-20
在线出版日期: 2023-07-28

Construction and validation of a nomogram model for predicting early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma based on SEER database

Jia-Jun Zhong, Yan-Qing Ye

Jia-Jun Zhong, Yan-Qing Ye, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Yan-Qing Ye, PhD, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, No. 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnmu2002@126.com

Received: 2023-05-17
Revised: 2023-06-07
Accepted: 2023-07-20
Published online: 2023-07-28

Abstract

BACKGROUND

Pancreatic adenocarcinoma is a highly aggressive malignancy that presents a considerable risk of early death (survival time ≤ 3 mo). As such, it is of great significance to develop an effective nomogram for predicting the likelihood of early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.

AIM

To construct and validate a predictive nomogram model for early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.

METHODS

We extracted data from the SEER database of 18603 eligible patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma from 2010 to 2015, and randomly divided them into training and validation cohorts in a 7:3 ratio. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed on the training cohort to identify the risk factors for early death, based on which a nomogram was constructed. The performance of the nomogram was verified by receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve analyses in both the training and validation cohorts. The clinical practicability of the nomogram was evaluated by decision curve analysis (DCA).

RESULTS

Age, sex, primary site, grade, T stage, N stage, brain metastasis, bone metastasis, liver metastasis, lung metastasis, surgery, radiotherapy, and chemotherapy were identified as independent risk factors for early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Based on these variables, a nomogram was constructed. The areas under the ROC curves of the nomogram in the training and validation cohorts were 0.810 (95% confidence interval [CI]: 0.802-0.811) and 0.802 (95%CI: 0.790-0.813), respectively, indicating good discrimination. The calibration curves showed good calibration degrees in both cohorts, and the DCA results demonstrated that the nomogram had better clinical net benefit in predicting early mortality compared with TNM stage.

CONCLUSION
The constructed nomogram has good predictive ability for early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. This will help clinicians develop individualized treatment plans for these patients.

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

Key Words: Pancreatic adenocarcinoma; SEER; Nomogram; Early death

Citation: Zhong JJ, Ye YQ. Construction and validation of a nomogram model for predicting early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma based on SEER database. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(14): 577-588
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/577.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.577

摘要

背景

胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PCa)是一种高度侵袭性的恶性肿瘤, 具有早期死亡的高风险(生存时间≤3 mo). 因此, 建立有效的列线图来预测转移性胰腺腺癌(metastatic pancreatic adenocarcinoma, mPCa)患者早期死亡的概率具有相当重要的意义.

目的

构建并验证mPCa患者早期死亡的预测列线图模型.

方法

提取SEER数据库中2010-2015年符合条件的18603例mPCa患者, 按7:3比例随机分为训练集和验证集, 对训练集进行单因素及多因素Logistics回归分析确定早期死亡危险因素, 从而进一步构建列线图, 在训练集和验证集中通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、校准曲线对列线图效能进行验证, 使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估列线图临床实用性.

结果

年龄、性别、肿瘤原发部位、肿瘤分化程度、T分期、N分期、脑转移、骨转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗是mPCa患者早期死亡的独立危险因素, 基于这些变量构建了列线图. 训练集和验证集ROC曲线下面积分别是0.810(95%CI: 0.802-0.811)、0.802(95%CI: 0.790-0.813), 提示列线图有良好的区分度, 校准曲线在训练集和验证集中均有较好的校准度, DCA结果表明, 与TNM分期相比, 列线图在预测早期死亡方面有更好的临床净效益.

结论

所构建的列线图对于mPCa患者的早期死亡具有良好的预测能力, 有助于临床医生对mPCa患者实施个体化治疗方案.

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

关键词: 胰腺腺癌; SEER; 列线图; 早期死亡

核心提要: 根据SEER数据库提供的大样本量数据, 确定了转移性胰腺腺癌患者早期死亡的危险因素, 并进一步开发预测列线图, 帮助临床医生识别早期死亡的危险因素和概率, 制定更精确的个体化治疗计划, 从而提高患者的生存概率和生活质量.

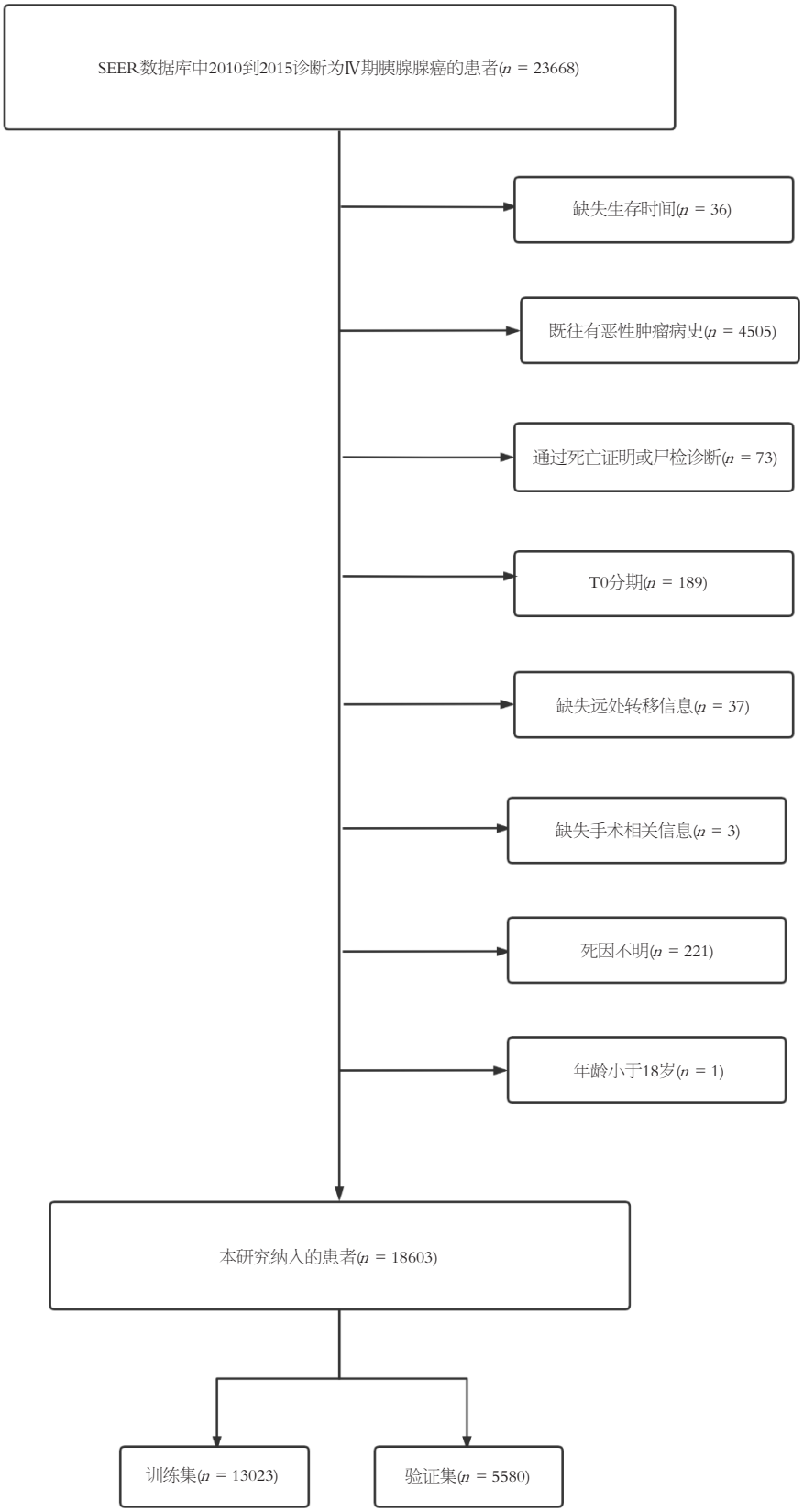
文献来源: 钟佳俊, 叶艳清. 基于SEER数据库转移性胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型构建和验证. 世界华人消化杂志 2023; 31(14): 577-588
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/577.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.577

0 引言

胰腺癌是一种高度侵袭性的恶性肿瘤, 居世界癌症死亡原因第三位[1], 胰腺癌在无症状癌症中排名第一, 其中胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PCa)占原发性胰腺癌的90%以上[2]. 胰腺癌早期症状隐匿, 侵袭性高, 超过50%的PCa患者在晚期才被诊断, 其5年生存率不到8%[3]. 化疗一直是转移性胰腺腺癌(metastatic pancreatic adenocarcinoma, mPCa)一线治疗方案[4], mPCa患者在没有化疗的情况下只有2 mo-4 mo的中位预期寿命[5], 然而mPCa患者即使接受积极治疗, 其中位总生存期(overall survival, OS)仍短于12 mo[6]. 因此mPCa患者预后差, 容易发生早期死亡(通常定义为初始诊断后3 mo内死亡[7]). 然而, 迄今为止, 关于影响mPCa患者早期死亡因素的研究较少. 因此, 开发列线图以指导临床医生识别患者早期死亡的危险因素并实施个体化治疗具有重要意义. 本研究以SEER数据库中诊断为mPCa的患者为研究对象, 探讨早期死亡的危险因素, 并构建列线图预测早期死亡(≤3 mo)的概率.

1 材料和方法

1.1 材料 使用SEER*Stat(版本8.4.0.1)从SEER数据库中提取2010-2015年诊断为Ⅳ期PCa患者的数据. 纳入标准: (1)肿瘤部位代码: C25.0-C25.3和C25.7-C25.9; (2)组织学代码8140/3、8480/3、8481/3、8500/3和8521/3[根据国际肿瘤疾病分类第三版(ICD-O-3)]. 排除标准: (1)既往有恶性肿瘤病史; (2)通过死亡证明或尸检诊断; (3)种族信息不明; (4)T0分期患者; (5)远处转移相关信息缺失; (6)



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　患者纳入流程图.

手术相关信息缺失; (7)死因不明; (8)年龄小于18岁. 筛选流程见图1. 最终共有18603例mPCa患者纳入研究, 按照7:3比例随机分为训练集和验证集, 训练集用来分析早期死亡的危险因素并建立列线图, 验证集用来验证模型的

准确性. 该研究获得了美国国家癌症研究所(参考编号18558-Nov2021)对SEER计划中存储的研究数据的分析授权.

1.2 方法 收集以下人口统计学和临床特征: 诊断年龄、种族、性别、肿瘤原发部位、肿瘤分化程度、T分期(AJCC第7版)、N分期(AJCC第7版)、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗、死因和生存时间.

统计学处理 计数资料由数量和百分比(n, %)描述. 训练集和验证集各因素之间比较采用χ^2检验. 利用单变量和多变量Logistic回归模型来识别与Ⅳ期PCa患者早期死亡独立危险因素, 进而构建列线图. 在训练集和验证集中绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)和校准曲线对列线图的效能进行验证. 决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)用于评估模型的临床可用性. 所有统计学分析均使用R软件(版本4.2.1)进行. P<0.05被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 人口统计学和临床特征 共有18603例mPCa纳入研究, 10230名患者早期死亡(因PCa死亡9767例, 其他原因死亡463例). 大部分早期死亡出现在男性(54.5%)、白人(78.6%)和年龄在65岁至79岁(44.5%)之间的患者中. 胰头(31.5%)是胰腺癌患者早期死亡的最常见肿瘤原发位置. 除未知分化等级(81.2%)外, 低分化/未分化mPCa与良好/中度分化mPCa的早期死亡率分别为11.4%和7.4%. 早期死亡患者最常见的转移部位是肝脏(78.5%). 在治疗方面, 大多数早期死亡患者没有接受手术治疗(99.2%), 只有少数患者接受放疗(3.2%)或化疗(31.0%). 入选病例按照7:3的比例随机分组, 13023名患者被随机分配为训练集, 5580名患者被随机分配为验证集, 两组患者在年龄、种族、性别、原发部位、分化程度、T分期(AJCC第7版)、N分期(AJCC第7版)、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗方面比较, 差异均无统计学意义, 训练集和验证集的随机分组具有可比性. 表1显示mPCa患者早期死亡的发生率, 表2总结了训练集、验证集中mPCa患者的人口统计学和临床特征.

2.2 训练集中早期死亡的危险因素 训练集中单因素和多因素Logistic回归分析结果显示, 年龄、性别、原发肿瘤部位、分化程度、T分期、N分期、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗是mPCa患者早期死亡的独立危险因素, 见表3.

2.3 列线图模型构建 基于多因素Logistics回归分析确定的独立危险因素, 构建了预测mPCa患者早期死亡的列线图(图2). 列线图显示化疗是mPCa患者早期死亡最重要的影响因素, 其次是手术、脑转移、年龄和放疗. 在列线图中, 可以通过将每个影响因素的分值相加来获得总分, 然后可以估计早期死亡的概率. 例如: 一名女性在70岁时被诊断为胰头癌和肝转移, 中等分化, 仅接受过化疗, 使用该列线图预测的早期死亡概率约为24%.

2.4 列线图模型的性能和验证 使用校准曲线评估模型的校准度. 在本研究中, 如图3A和B所示, 训练集和验证集的校准曲线与45°对角线的吻合度较高, 表明模型预测的mPCa早期死亡的概率与患者实际早期死亡概率相符, 表明模型有良好的校准度.

使用ROC曲线评估模型的区分度. 图4所示, 训练集的ROC曲线下面积AUC为0.810(95%CI: 0.802-0.817), 验证集的ROC曲线下面积AUC为0.802(95%CI: 0.790-0.813), 表明模型具有良好的区分度.

使用DCA评估模型的临床适用性. 图5A和B所示, 在训练集中预测早期死亡的最有利阈值概率为0.1-0.9. 正如有利的阈值概率所证明的那样, 它表明列线图可以帮助临床医生准确地评估mPCa患者的早期死亡. 并且与TNM分期相比, 本研究中的列线图模型在预测早期死亡方面有更高的临床净收益.

3 讨论

胰腺癌是最致命的恶性肿瘤之一. 据统计, 2020年全球新发胰腺癌病例超过49万例, 并且有46万例胰腺癌患者死亡[8], 随着医疗水平的进步, 大多数癌症的的存活率得到了明显的提高, 但胰腺癌的存活率却一直没有明显的改善[9]. 早期诊断或者发现新的治疗方案是改善胰腺癌预后的理想方法. Valeria Tonini和Manuel Zanni回顾并总结了所有关于胰腺癌风险因素和筛查方式的最新研究、包括液体活检在内的新实验室测试、新的成像方法以及人工智能和机器学习的可能应用, 然而遗憾的是直到2022年胰腺癌预后并没有得到明显的改善[10]. 手术切除是唯一可能治愈PCa的治疗方法[10], 然而超过50%的胰腺癌患者在诊断时就属于晚期, 因此失去了手术彻底治愈的机会[11]. 对于无手术机会的mPCa患者, 目前一线治疗有以下三种选择: 吉西他滨单药治疗, FOLFIRINOX方案以及吉西他滨加白蛋白-纳米颗粒结合紫杉醇(nab-紫杉醇)的组合[12]. 有许多Ⅲ期试验证明了吉西他滨的有效性, 其1年总生存率为18%-20%, 中位OS约为6 mo[13,14]. 而没有接受化疗的mPCa患者中位生存期约2 mo-4 mo[5]. Ⅲ期MPACT试验对吉西他滨加nab-紫杉醇与吉西他滨单药进行了比较. 该试验显示, 与单药治疗相比, 吉西他滨加nab-紫杉醇治疗的患者中位生存期显著改善(8.5 mo:6.7 mo; HR: 0.72; P<0.001)[15]. FOLFIRINOX方案中5-FU、伊立替康和奥沙利铂的组

表 1　mPCa患者早期死亡的发生率

特征	所有患者(*n* = 18603)	非早期死亡(*n* = 8373)	早期死亡(*n* = 10230)	*P*
年龄(岁)				
<50	1082(5.8)	668(8.0)	414(4.0)	<0.001
50–64	6666(35.8)	3459(41.3)	3207(31.3)	
65–79	8041(43.2)	3493(41.7)	4548(44.5)	
≥80	2814(15.1)	753(9.0)	2061(20.1)	
性别(%)				
女性	8596(46.2)	3940(47.1)	4656(45.5)	0.036
男性	10007(53.8)	4433(52.9)	5574(54.5)	
种族(%)				
白种人	14745(79.3)	6703(80.1)	8042(78.6)	0.015
黑种人	2300(12.4)	971(11.6)	1329(13.0)	
其他	1558(8.4)	699(8.3)	859(8.4)	
肿瘤位置(%)				
胰头	6531(35.1)	3312(39.6)	3219(31.5)	<0.001
胰体	2998(16.1)	1492(17.8)	1506(14.7)	
胰尾	3852(20.7)	1581(18.9)	2271(22.2)	
其他	5222(28.1)	1988(23.7)	3234(31.6)	
分化程度(%)				
高/中等分化	1810(9.7)	1048(12.5)	762(7.4)	<0.001
低/未分化	2023(10.9)	859(10.3)	1164(11.4)	
未知	14770(79.4)	6466(77.2)	8304(81.2)	
T分期(%)				
T1	460(2.5)	228(2.7)	232(2.3)	<0.001
T2	4558(24.5)	2000(23.9)	2558(25.0)	
T3	5055(27.2)	2570(30.7)	2485(24.3)	
T4	3570(19.2)	1811(21.6)	1759(17.2)	
TX	4960(26.7)	1764(21.1)	3196(31.2)	
N分期(%)				
N0	9073(48.8)	4156(49.6)	4917(48.1)	<0.001
N1	6015(32.3)	2953(35.3)	3062(29.9)	
NX	3515(18.9)	1264(15.1)	2251(22.0)	
骨转移(%)				
否	16500(88.7)	7585(90.6)	8915(87.1)	<0.001
是	1294 (7.0)	482 (5.8)	812 (7.9)	
未知	809 (4.3)	306 (3.7)	503 (4.9)	
脑转移(%)				
否	17622(94.7)	8026(95.9)	9596(93.8)	<0.001
是	112(0.6)	24(0.3)	88(0.9)	
未知	869(4.7)	323(3.9)	546(5.3)	
肝转移(%)				
否	4354(23.4)	2378(28.4)	1976(19.3)	<0.001
是	13879(74.6)	5850(69.9)	8029(78.5)	
未知	370(2.0)	145(1.7)	225(2.2)	
肺转移(%)				
否	13827(74.3)	6467(77.2)	7360(71.9)	<0.001
是	3846(20.7)	1549(18.5)	2297(22.5)	
未知	930(5.0)	357(4.3)	573(5.6)	
手术(%)				
否	18179(97.7)	8029(95.9)	10150(99.2)	<0.001
是	424(2.3)	344(4.1)	80(0.8)	
放疗(%)				

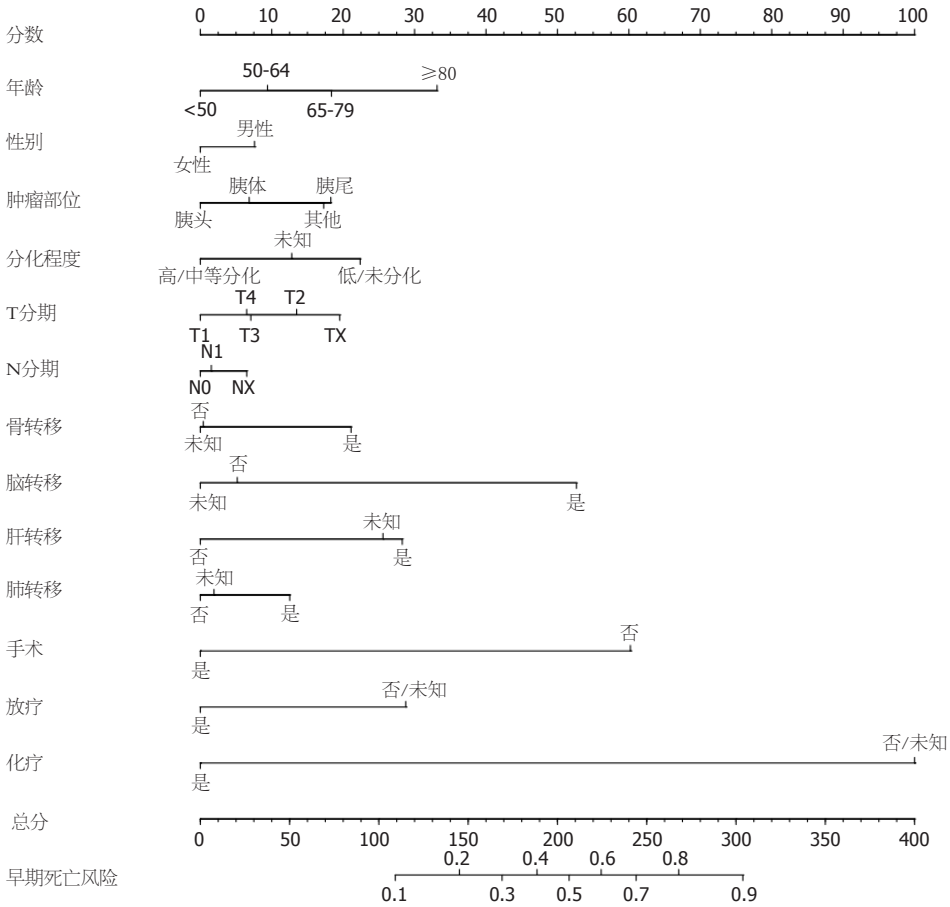
否/未知	17668(95.0)	7769(92.8)	9899(96.8)	<0.001
是	935(5.0)	604(7.2)	331(3.2)	
化疗(%)				
否/未知	8594(46.2)	1534(18.3)	7060(69.0)	<0.001
是	10009(53.8)	6839(81.7)	3170(31.0)	
死因(%)				
胰腺癌	17826(95.8)	8059(96.2)	9767(95.5)	0.009
其他原因	777(4.2)	314(3.8)	463(4.5)	

mPCa: 转移性胰腺腺癌.

表 2　训练集和验证集的人口统计学和临床特征

特征	训练集(n = 13023)	验证集(n = 5580)	P
年龄 (岁)			0.671
<50	774(5.9)	308(5.5)	
50–64	4650(35.7)	2016(36.1)	
65–79	5621(43.2)	2420(43.4)	
≥80	1978(15.2)	836(15.0)	
性别(%)			0.813
女性	6025(46.3)	2571(46.1)	
男性	6998(53.7)	3009(53.9)	
种族(%)			0.194
白种人	10293(79.0)	4452(79.8)	
黑种人	1608(12.3)	692(12.4)	
其他	1122(8.6)	436(7.8)	
肿瘤位置(%)			0.844
胰头	4583(35.2)	1948(34.9)	
胰体	2093(16.1)	905(16.2)	
胰尾	2712(20.8)	1140(20.4)	
其他	3635(27.9)	1587(28.4)	
分化程度(%)			0.382
高/中等分化	1279(9.8)	531(9.5)	
低/未分化	1391(10.7)	632(11.3)	
未知	10353(79.5)	4417(79.2)	
T分期(%)			0.621
T1	328(2.5)	132(2.4)	
T2	3198(24.6)	1360(24.4)	
T3	3504(26.9)	1551(27.8)	
T4	2527(19.4)	1043(18.7)	
TX	3466(26.6)	1494(26.8)	
N分期(%)			0.667
N0	6377(49.0)	2696(48.3)	
N1	4203(32.3)	1812(32.5)	
NX	2443(18.8)	1072(19.2)	
骨转移(%)			0.771
否	11538(88.6)	4962(88.9)	
是	917(7.0)	377(6.8)	
未知	568(4.4)	241(4.3)	
脑转移(%)			0.753
否	12336(94.7)	5286(94.7)	
是	75(0.6)	37(0.7)	
未知	612(4.7)	257(4.6)	

肝转移(%)			0.126
否	2997(23.0)	1357(24.3)	
是	9760(74.9)	4119(73.8)	
未知	266(2.0)	104(1.9)	
肺转移(%)			0.34
否	9661(74.2)	4166(74.7)	
是	2691(20.7)	1155(20.7)	
未知	671(5.2)	259(4.6)	
手术(%)			0.056
否	12744(97.9)	5435(97.4)	
是	279(2.1)	145(2.6)	
放疗(%)			0.795
否/未知	12372(95.0)	5296(94.9)	
是	651(5.0)	284(5.1)	
化疗(%)			0.98
否/未知	6017(46.2)	2577(46.2)	
是	7006(53.8)	3003(53.8)	
早期死亡(%)			0.686
否	5854(44.9)	2519(45.1)	
是	7169(55.1)	3061(54.9)	



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　预测转移性胰腺腺癌患者早期死亡的列线图.

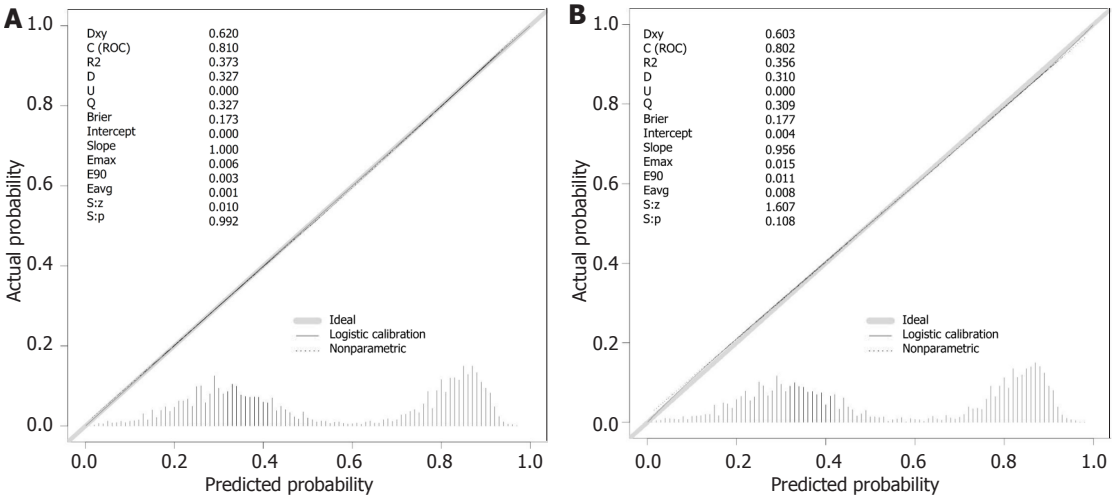
合是mPCa治疗的里程碑. 在PRODIGE 4组试验中, 该联合方案与吉西他滨单药治疗相比, 中位生存期得到改善(11.1 mo:6.8 mo; HR: 0.57; P<0.001)[13]. 然而与其他癌症相比, mPCa一线治疗的方案对中位生存期的改善并不

表 3　训练集中转移性胰腺癌早期死亡风险因素的单变量和多变量Logistics回归分析

特征	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	*P*	OR(95%CI)	*P*
年龄(岁)				
<50	1		1	
50–64	1.440(1.234, 1.683)	<0.001	1.237(1.033, 1.483)	0.021
65–79	1.973(1.693, 2.302)	<0.001	1.524(1.274, 1.825)	<0.001
≥80	4.289(3.601, 5.116)	<0.001	2.137(1.739, 2.630)	<0.001
性别(%)				
女性	1		1	
男性	1.076(1.004, 1.153)	0.038	1.188(1.093, 1.293)	<0.001
种族(%)				
白种人	1		1	
黑种人	1.189(1.069, 1.323)	0.001	1.135(0.999, 1.291)	0.052
其他	1.066(0.942, 1.207)	0.311	0.902(0.776, 1.048)	0.178
肿瘤位置(%)				
胰头	1		1	
胰体	1.061(0.957, 1.176)	0.263	1.169(1.032, 1.323)	0.014
胰尾	1.443(1.312, 1.589)	<0.001	1.511(1.347, 1.696)	<0.001
其他	1.693(1.550, 1.851)	<0.001	1.480(1.326, 1.651)	<0.001
分化程度(%)				
高/中等分化	1		1	
低/未分化	1.754(1.505, 2.046)	<0.001	1.655(1.376, 1.991)	<0.001
未知	1.652(1.470, 1.858)	<0.001	1.334(1.156, 1.540)	<0.001
T分期(%)				
T1	1		1	
T2	1.214(0.967, 1.524)	0.095	1.352(1.030, 1.774)	0.030
T3	0.899(0.716, 1.127)	0.354	1.172(0.894, 1.536)	0.251
T4	0.926(0.736, 1.166)	0.515	1.158(0.879, 1.525)	0.298
TX	1.789(1.425, 2.246)	<0.001	1.553(1.181, 2.043)	0.002
N分期(%)				
N0	1		1	
N1	0.865(0.800, 0.935)	<0.001	1.038(0.944, 1.142)	0.438
NX	1.540(1.398, 1.696)	<0.001	1.164(1.031, 1.314)	0.014
骨转移(%)				
否	1		1	
是	1.372(1.196, 1.576)	<0.001	1.600(1.347, 1.904)	<0.001
未知	1.578(1.324, 1.885)	<0.001	0.989(0.661, 1.480)	0.959
脑转移(%)				
否	1		1	
是	2.654(1.594, 4.641)	<0.001	2.863(1.539, 5.514)	0.001
未知	1.593(1.345, 1.892)	<0.001	0.892(0.607, 1.315)	0.562
肝转移(%)				
否	1		1	
是	1.660(1.529, 1.803)	<0.001	1.889(1.706, 2.093)	<0.001
未知	2.217(1.712, 2.889)	<0.001	1.789(1.249, 2.569)	0.002
肺转移(%)				
否	1		1	
是	1.350(1.238, 1.473)	<0.001	1.332(1.197, 1.482)	<0.001
未知	1.585(1.348, 1.867)	<0.001	1.047(0.804, 1.363)	0.734
手术(%)				
否	1		1	
是	0.203(0.150, 0.270)	<0.001	0.258(0.181, 0.362)	<0.001

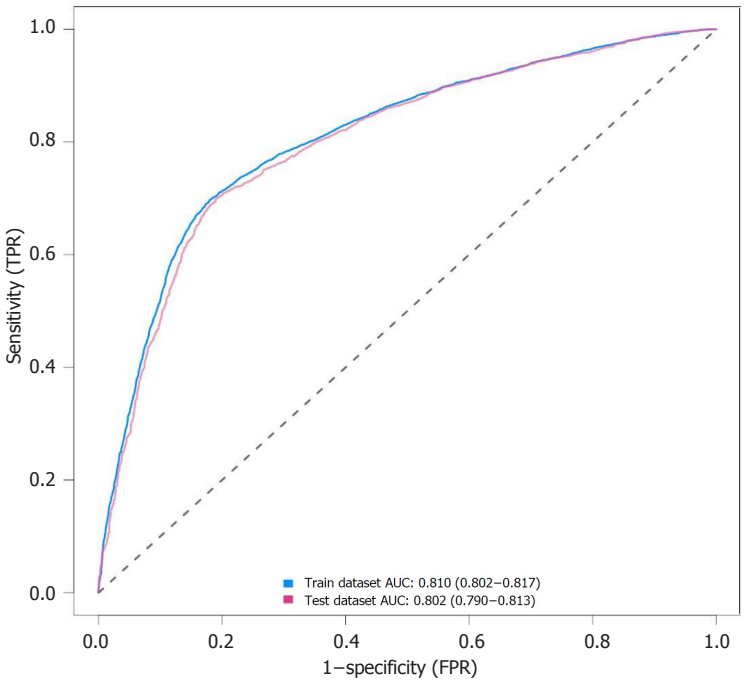
放疗(%)				
否/未知	1		1	
是	0.390(0.329, 0.460)	<0.001	0.522(0.423, 0.642)	<0.001
化疗(%)				
否/未知	1		1	
是	0.098(0.090, 0.107)	<0.001	0.105(0.096, 0.114)	<0.001

OR: 比值比.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

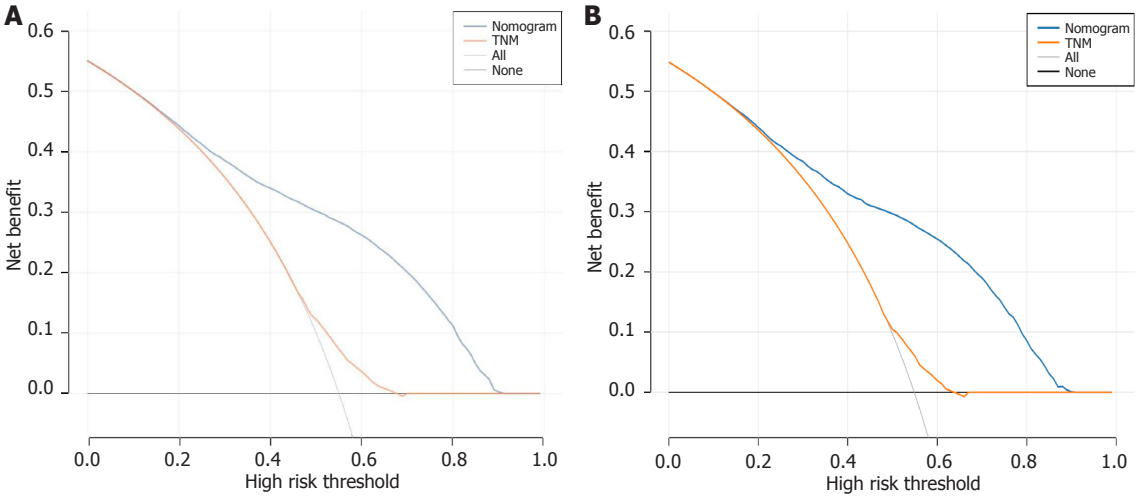
图 3 列线图的校准曲线. A: 训练集中列线图的校准曲线; B: 验证集中列线图的校准曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4 训练集和验证集列线图的ROC曲线. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: ROC曲线下面积.

令人满意[16]. 根据本研究中从SEER数据库提取的数据得知, 超过50%的mPCa患者发生了早期死亡, 然而大多数关于PCa预后的研究都集中在患者的长期生存[17,18]和可切除PCa早期死亡的相关危险因素[19,20], 关于mPCa患者



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.577 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　列线图与TNM分期相比临床净效益的决策曲线分析曲线. A: 训练集中列线图与TNM分期比较; B: 验证集中列线图与TNM分期比较.

早期死亡的研究还很少, 因此, 在这项研究中, 我们基于mPCa患者早期死亡的独立危险因素建立了预测列线图, 以预测mPCa患者是早期死亡的概率.

本研究通过单因素和多因素Logistic回归分析发现, 多个人口统计学特征和临床因素是mPCa早期死亡的危险因素, 包括年龄、性别、肿瘤部位、分化程度、T分期、N分期、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗. 与传统TNM分期一样, 肿瘤患者的预后与肿瘤浸润、淋巴结转移和远处转移密切相关[20]. 在本研究中, 高龄、男性有更大的早期死亡风险, 这与以往的研究一致[21], 而且老年患者通常基础状况较差, 伴随多种慢性疾病, 如高血压、糖尿病、冠心病等, 对治疗耐受差, 且更容易出现各种并发症, 各种因素导致老年患者生存时间减少. 在临床因素方面, 化疗是影响mPCa患者早期死亡最重要的危险因素, 接受化疗的mPCa患者早期死亡风险明显降低, 有研究表明使用FOLFIRINO方案或吉西他滨/NAB-紫杉醇化疗方案可显著提升2 mo-4 mo的总生存期[22], 但这些化疗方案具有很强的细胞毒性, 并且耐药性较高, 导致mPCa患者长期生存率仍然很低[23], 需要进一步开发新型抗癌药, 以较小毒性提供疗效. 手术对改善mPCa的早期死亡也有重要影响, 目前有一些研究强调了手术在晚期, 特别是在孤立性远处转移性胰腺癌中的获益[24,25]. 然而, 在我们的研究中接受手术的患者数量很少, 根据患者的临床状况设定严格的mPCa手术适应症可能更为谨慎. 因此, 需要大型前瞻性试验来揭示手术对mPCa的价值.

在我们的研究中, 列线图是根据SEER数据库中大量样本数构建的, 这表明结果是客观和稳定的. 训练集和验证集的AUC分别为0.810和0.802, 表明列线图在辨别和准确性方面表现良好. 为了进一步明确列线图所能带来的临床获益, 我们绘制了DCA曲线, 一种用于检查诊断测试和预测模型效率的高级工具[26], 结果表明, 列线图在预测效率和临床应用方面表现良好, 而且此模型相对于TNM分期能为患者带来更高的临床益处. 作为回顾性研究, 我们的研究有不可避免的局限性: (1)SEER数据库中缺乏一些可能与早期死亡有关的潜在危险因素, 如患者既往史、BMI、不良习惯(吸烟、饮酒史)、并发症、放化疗具体方式等; (2)这是一项回顾性研究, 删减数据引起的选择偏倚是不可避免的, 需要前瞻性研究进一步论证; (3)尽管内部验证表明列线图模型具有良好的预测能力, 但仍需要多中心和大样本量数据进行外部验证以避免过度拟合.

4 结论

总之, 基于SEER数据库提供的大样本量数据, 确定了转移性胰腺腺癌患者早期死亡的危险因素, 并制定了列线图. 内部验证结果表明, 列线图具有良好的区分度和准确度, 相比TNM分期能带来更高的临床获益. 列线图可以帮助肿瘤学家和临床医生更快、更准确地识别早期死亡的危险因素和概率, 从而制定更精确的个体化治疗计划, 从而提高患者的生存概率和生活质量.

文章亮点

实验背景

胰腺腺癌是一种高度致命的恶性肿瘤, 病死率较高, 且临床实际工作中超过50%的患者在晚期被诊断, 生存期有限, 早期死亡风险大, 目前关于晚期胰腺腺癌患者的短期生存研究较少, 本研究通过构建晚期胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型, 有助于在临床上为患者制定

更精确的个体化治疗.

实验动机

探究影响晚期胰腺腺癌患者早期死亡的危险因素并构建预测列线图, 帮助临床医生识别早期死亡高危患者, 从而准确选择个体化的治疗方案.

实验目标

对SEER数据库提供的大样本量数据进行统计分析确定晚期胰腺腺癌患者早期死亡的独立危险因素, 构建晚期胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图, 并验证了其效能及临床的适用性.

实验方法

研究中将所入选的晚期胰腺腺癌病例按照7:3的比例随机分为训练集和验证集, 对验证集进行单变量和多变量Logistic回归分析来识别晚期胰腺腺癌患者早期死亡的独立危险因素, 进而构建列线图. 基于训练集和验证集绘制ROC曲线和校准曲线对列线图的效能进行验证. 绘制决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)用于评估列线图的临床可用性.

实验结果

研究结果表明年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤分化程度、T分期、N分期、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移、手术、放疗、化疗是晚期胰腺腺癌患者早期死亡的独立危险因素, 所开发的胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图经过内部验证后结果表明其在辨别和准确性方面表现良好, 对临床抗肿瘤治疗提供个体化方案具有一定指导作用.

实验结论

基于SEER数据库提供的大样本量, 确定了晚期胰腺腺癌患者早期死亡的危险因素, 其中化疗是影响晚期胰腺腺癌患者早期死亡最重要的影响因素, 其次是手术治疗, 表明手术在晚期胰腺腺癌尤其是孤立性远处转移性胰腺腺癌中可能获益, 未来可能还需要大型前瞻性实验来揭示手术对晚期胰腺腺癌的价值. DCA模型结果亡显示与TNM分期相比, 本研究中的列线图模型在预测早期死方面有更高的临床净收益. 列线图具有显著较高的准确性, 可以帮助肿瘤学家和临床医生更快、更准确地识别早期死亡的危险因素和概率, 制定更精确的个体化治疗计划, 从而提高患者的生存概率和生活质量.

展望前景

未来进一步研究可吸取经验, 多中心纳入病例, 进行大样本量研究进行外部验证避免过度拟合, 进一步证明列线图良好的预测能力.

5 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73: 17-48 [PMID: 36633525 DOI: 10.3322/caac.21763]

2 Evan T, Wang VM, Behrens A. The roles of intratumour heterogeneity in the biology and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2022; 41: 4686-4695 [PMID: 36088504 DOI: 10.1038/s41388-022-02448-x]

3 Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, Fishman EK, Hwang WL, Maitra A, Marks DL, Mehta A, Nabavizadeh N, Simeone DM, Weekes CD, Thomas CR Jr. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 375-403 [PMID: 32683683 DOI: 10.3322/caac.21626]

4 Zhang H, Dong H, Pan Z, Du X, Liu S, Xu W, Zhang Y. Risk factors and predictive nomograms for early death of patients with pancreatic cancer liver metastasis: A large cohort study based on the SEER database and Chinese population. *Front Oncol* 2022; 12: 998445 [PMID: 36212438 DOI: 10.3389/fonc.2022.998445]

5 Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. *BMJ* 2012; 344: e2476 [PMID: 22592847 DOI: 10.1136/bmj.e2476]

6 Yasmeen S, Arshad F, Shaukat S, Badar F, Kazmi SAS, Ahmad U. Efficacy of Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer: A Real-life Experience and Outcome from a Tertiary Care Centre. *J Cancer Allied Spec* 2021; 7: e409 [PMID: 37197218 DOI: 10.37029/jcas.v7i2.409]

7 Zhu Y, Fang X, Wang L, Zhang T, Yu D. A Predictive Nomogram for Early Death of Metastatic Gastric Cancer: A Retrospective Study in the SEER Database and China. *J Cancer* 2020; 11: 5527-5535 [PMID: 32742500 DOI: 10.7150/jca.46563]

8 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]

9 Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Sturesson C, Williamsson C, Sasor A, Borg D, Bauden M, Andersson R. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol* 2016; 12: 1929-1946 [PMID: 27246628 DOI: 10.2217/fon-2016-0010]

10 Tonini V, Zanni M. Early diagnosis of pancreatic cancer: What strategies to avoid a foretold catastrophe. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 4235-4248 [PMID: 36159004 DOI: 10.3748/wjg.v28.i31.4235]

11 Wang Y, Hu GF, Zhang QQ, Tang N, Guo J, Liu LY, Han X, Wang X, Wang ZH. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 1961-1972 [PMID: 27358556 DOI: 10.2147/dddt.S105442]

12 Ettrich TJ, Seufferlein T. Systemic Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2021; 22: 106 [PMID: 34665339 DOI: 10.1007/s11864-021-00895-4]

13 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825

[PMID: 21561347 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923]
14 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703 [PMID: 24131140 DOI: 10.1056/NEJMoa1304369]
15 Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 25638248 DOI: 10.1093/jnci/dju413]
16 Ducreux M, Seufferlein T, Van Laethem JL, Laurent-Puig P, Smolenschi C, Malka D, Boige V, Hollebecque A, Conroy T. Systemic treatment of pancreatic cancer revisited. *Semin Oncol* 2019; 46: 28-38 [PMID: 30638624 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.12.003]
17 Song W, Miao DL, Chen L. Nomogram for predicting survival in patients with pancreatic cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 539-545 [PMID: 29416354 DOI: 10.2147/ott.S154599]
18 Liu JH, Wang SF, Li BR, Zhu X. Development and validation of an individualized nomogram for predicting pancreatic adenocarcinoma-specific survival: a SEER population analysis of 5,805 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 10483-10495 [PMID: 33155204 DOI: 10.26355/eurrev_202010_23401]
19 Balzano G, Dugnani E, Crippa S, Scavini M, Pasquale V, Aleotti F, Liberati D, Gandolfi A, Belfiori G, Reni M, Doglioni C, Ruffo G, Marmorale C, Falconi M, Piemonti L. A preoperative score to predict early death after pancreatic cancer resection. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1050-1056 [PMID: 28734776 DOI: 10.1016/j.dld.2017.06.012]
20 Sohal DP, Shrotriya S, Glass KT, Pelley RJ, McNamara MJ, Estfan B, Shapiro M, Wey J, Chalikonda S, Morris-Stiff G, Walsh RM, Khorana AA. Predicting early mortality in resectable pancreatic adenocarcinoma: A cohort study. *Cancer* 2015; 121: 1779-1784 [PMID: 25676016 DOI: 10.1002/cncr.29298]
21 Nipp R, Tramontano AC, Kong CY, Pandharipande P, Dowling EC, Schrag D, Hur C. Disparities in cancer outcomes across age, sex, and race/ethnicity among patients with pancreatic cancer. *Cancer Med* 2018; 7: 525-535 [PMID: 29322643 DOI: 10.1002/cam4.1277]
22 Ng SSW, Dawson LA. Inflammatory Cytokines and Radiotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 36551971 DOI: 10.3390/biomedicines10123215]
23 Adel N. Current treatment landscape and emerging therapies for pancreatic cancer. *Am J Manag Care* 2019; 25: S3-S10 [PMID: 30681819]
24 Wang L, Yang L, Chen L, Chen Z. Do Patients Diagnosed with Metastatic Pancreatic Cancer Benefit from Primary Tumor Surgery? A Propensity-Adjusted, Population-Based Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 8230-8241 [PMID: 31677259 DOI: 10.12659/msm.917106]
25 De Simoni O, Scarpa M, Tonello M, Pilati P, Tolin F, Spolverato Y, Gruppo M. Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33213022 DOI: 10.3390/cancers12113402]
26 Vickers AJ, van Calster B, Steyerberg EW. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res* 2019; 3: 18 [PMID: 31592444 DOI: 10.1186/s41512-019-0064-7]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 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7月28日; 31(14): 589-597

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的Nomogram模型构建和预测能力验证

董伍真, 倪浩亮, 蔡 成

董伍真, 倪浩亮, 蔡成, 浙江大学医学院附属金华医院药学部 浙江省金华市 321000

董伍真, 主治医师, 硕士, 研究方向为胃肠外科、肿瘤学.

作者贡献分布: 董伍真与倪浩亮对此文所作贡献两均等; 此课题由董伍真、倪浩亮及蔡成设计; 研究过程由董伍真、倪浩亮及蔡成操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由蔡成提供; 数据分析由董伍真、倪浩亮及蔡成完成; 本论文写作由董伍真、倪浩亮及蔡成完成.

通讯作者: 董伍真, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 浙江大学医学院附属金华医院药学部. di27676202@163.com

收稿日期: 2023-06-27
修回日期: 2023-07-06
接受日期: 2023-07-21
在线出版日期: 2023-07-28

Establishment of a nomogram model for prediction of postoperative heterochronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer

Wu-Zhen Dong, Hao-Liang Ni, Cheng Cai

Wu-Zhen Dong, Hao-Liang Ni, Cheng Cai, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wu-Zhen Dong, Attending Physician, Jinhua Central Hospital, No. 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province. China. di27676202@163.com

Received: 2023-06-27
Revised: 2023-07-06
Accepted: 2023-07-21
Published online: 2023-07-28

Abstract

BACKGROUND

The incidence of rectal cancer is increasing year by year. Radical surgery is often used for the treatment of rectal cancer in clinical practice, but postoperative liver metastasis has become an important reason for the increase in mortality. Therefore, establishing a model to predict the trend of metachronous liver metastasis has become a research focus. Nomogram model has been widely used in the medical field, but there has been no widely accepted nomogram model available for prediction of metachronous liver metastasis after rectal cancer surgery.

AIM

To constuct a nomogram model based on the risk factors for postoperative metachronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer, and to evaluate the performance of the model for predicting the risk of postoperative metachronous liver metastasis, so as to provide some guidance for clinical prevention and treatment.

METHODS

A total of 120 young and middle-aged patients with rectal cancer admitted to our hospital from March 2019 to February 2022 were selected as research subjects to observe the incidence of postoperative heterochronous liver metastasis. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify the risk factors for postoperative heterochronous liver metastasis and to construct a nomogram model. ROC curve, decision curve, and correction curve analyses were used to verify the value of nomogram model for the prediction of postoperative heterochronous liver metastasis.

RESULTS

The incidence of anomalous liver metastasis 1 year after surgery was 23.33% in 120 young and middle-aged patients with rectal cancer. Low differentiation, lymph node metastasis, depth of invasion (T3/T4), margin width of primary cancer < 2 cm, high expression of peripheral

blood telomerase reverse transcriptase (hTERT), and elevated serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor (VEGF), lemur tyrosine kinase-3 (LMTK3), squamous cell carcinoma-associated antigen (SCC-Ag), and axon-guided factor-1 (Netrin-1) were identified to be risk factor for postoperative hetero-chronic liver metastasis ($P < 0.05$). The C-index and area under the curve of the nomogram model were 0.860 and 0.957, respectively, and the net benefit value was high ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Low differentiation, lymph node metastasis, depth of invasion (T3/T4), margin width of primary cancer < 2 cm, high expression of hTERT in peripheral blood, and elevated levels of serum CEA, VEGF, LMTK3, SC-AG and Netrin-1 are risk factors for postoperative xenotemporal liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer. Based on the above risk factors, a nomogram model has been established to predict postoperative hetero-chronous liver metastasis in such patients.

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

Key Words: Rectal cancer; Heterochronicity; Liver metastasis; Nomogram model; Telomerase reverse transcriptase; Axon-guiding factor-1; Forecast

Citation: Dong WZ, Ni HL, Cai C. Establishment of a nomogram model for prediction of postoperative heterochronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(14): 589-597
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/589.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.589

摘要

背景
直肠癌发病率逐年升高, 临床常采用根治性手术治疗, 但术后肝转移已成为病死率升高的重要原因, 因而建立模型早期预测异时性肝转移趋势已成为研究重点, Nomogram模型已被广泛用于医学领域, 但直肠癌术后异时性肝转移Nomogram模型尚未统一.

目的
基于直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的危险因素构建Nomogram模型, 评价该模型对术后异时性肝转移风险的预测效能, 为临床防治提供一定指导.

方法
选取2019-03/2022-02期间本院收治的120例中青年直肠癌患者作为研究对象, 观察患者术后异时性肝转移发生情况. 单因素、多因素Logistic回归分析术后异时性肝转移的危险因素, 进一步构建Nomogram模型. 利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、决策曲线、校正曲线验证Nomogram模型对术后异时性肝转移的预测价值及临床效用.

结果
120例中青年直肠癌患者术后1年异时性肝转移发生率为23.33%; 低分化、淋巴结转移、浸润深度T3/T4、原发癌切缘宽度<2 cm、外周血端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)高表达及血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、狐猴酪氨酸激酶-3(lemur tyrosine kinase-3, LMTK3)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma associated antigen, SCC-Ag)、神经轴突导向因子-1(neuroaxon guidance factor-1 , Netrin-1)水平升高是术后异时性肝转移的危险因素($P<0.05$); Nomogram模型一致性指数(consistency index, C-index)、AUC分别为0.860、0.957, 且净获益值较高($P<0.05$).

结论
低分化、淋巴结转移、浸润深度T3/T4、原发癌切缘宽度<2 cm、外周血hTERT高表达及血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平升高是直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的危险因素, 基于上述危险因素构建Nomogram模型, 该模型对术后异时性肝转移具有一定预测效能, 可为临床制定干预措施提供参考.

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

关键词: 直肠癌; 异时性; 肝转移; Nomogram模型; 端粒酶逆转录酶; 神经轴突导向因子-1; 预测

核心提要: 基于单因素、Logistic回归分析直肠癌术后异时性肝转移影响因素, 筛选有统计学意义变量, 并建立直肠癌术后肝转移Nomogram模型, 探究其对术后异时性肝转移的预测价值, 并绘制受试者工作特征曲线、决策曲线、校正曲线验证Nomogram模型.

文献来源: 董伍真, 倪浩亮, 蔡成. 直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的Nomogram模型构建和预测能力验证. 世界华人消化杂志 2023; 31(14): 589-597
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/589.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.589

0 引言

直肠癌发病率、病死率分别位居恶性肿瘤的第3位、第4位, 其主要治疗方式为根治性手术, 但术后肝转移已成为致死的重要原因[1,2]. 异时性肝转移是指切除肿瘤原发病灶6 mo后出现肝脏转移, 直肠癌患者术后异时性肝转移发生率约为20%-25%[3,4]. 因而早期预测异时性肝转移趋势, 有助于采取有效干预、综合治疗. Nomogram模型

是由预测模型变量、变量相应得分、预测事件发生概率组成, 并可将数据变为可视化图形, 适用于阐述预测模型中不同变量间的关系[5,6]. 目前直肠癌术后异时性肝转移预测模型尚未统一, 本研究主要探讨直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的危险因素, 基于危险因素构建Nomogram模型, 并评价该模型对异时性肝转移的预测效能, 为临床综合治疗提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03/2022-02期间本院收治的120例中青年直肠癌患者作为研究对象, 纳入标准: 符合直肠癌诊断标准[7], 且经病理、影像学检查确诊; 20岁≤年龄<60岁; 术前影像学检查未发现肝转移; 首次诊治; 术前未行新辅助治疗; 术前肝功能Child-Pugh分级为A级; 卡氏评分(KPS)≥60分. 排除标准: 原发性肝癌; 其他肿瘤所致肝转移; 合并其他恶性肿瘤; 原发性癌灶未切除者; 心、肾等器官功能障碍者; 伴有脑、血液系统疾病者. 本研究经本院伦理委员会批准, 患者及其家属知情且签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 研究对象均行直肠癌根治术, 癌组织下切缘2 cm-3 cm, 环切缘>1 cm, 术后按照直肠癌诊疗规范进行治疗[8]. 术后以门诊、电话方式进行随访, 每3 mo随访1次, 共随访1年, 统计术后1年异时性肝转移发生情况, 异时性肝转移诊断标准[9]: 肝脏超声、腹部CT、MRI检查确诊; 针对超声、腹部CT高度怀疑但未能确诊患者, 需经超声造影等影像学检查, 还需检查血清甲胎蛋白水平.

1.2.2 收集临床资料: 通过调查研究对象电子病历收集临床资料, 包括性别、年龄、婚姻状况、居住地、分化程度、淋巴结转移、肿瘤单发、临床分期、原发癌切缘宽度、浸润深度.

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测外周血端端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)mRNA表达水平: 抽取术前1 d清晨空腹肘静脉血5 mL, 肝素抗凝后采用淋巴细胞分层液(美国Amersham Biosciences公司)分离外周血单个核细胞, 加入1 mL Trizol试剂(美国Invitrogen公司)提取总RNA. 参照反转录试剂盒(北京天根生化公司)将RNA合成cDNA, 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参, 采用qRT-PCR试剂盒在StepOnePlus实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司)上检测, 以cDNA为模板扩增hTERT mRNA、GAPDH, 反应体系: 10×PCR Buffer 2.5 μL, $MgSO_4$ 2.5 μL, dNTPs 2.5 μL, 正反向引物各0.5 μL, cDNA 2 μL, RNase-Free ddH_2O补足体系至25 μL. hTERT正向引物5'-ACGGCGACATGGAGAACAA-3', 反向引物5'-CACTGTCTTCCGCAAGTTCAC-3'; GAPDH正向引物5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3', 反向引物5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3', 引物由美国ABI公司设计合成. 采用SDS1.4软件分析阈值及目的基因相对表达量($2^{-\Delta\Delta Ct}$法). 依据hTERT mRNA表达平均值分为高表达、低表达.

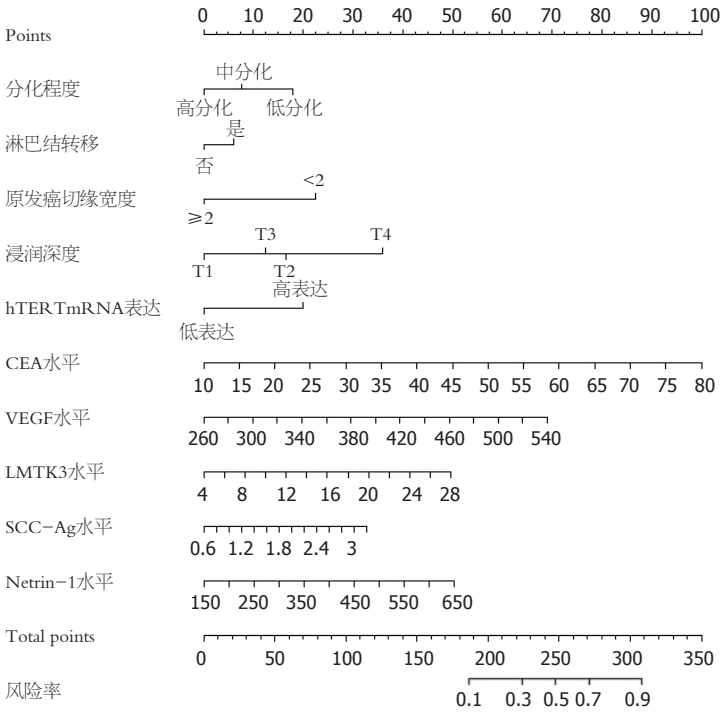
1.2.4 检测血清肿瘤转移相关指标水平: 抽取术前1 d清晨空腹肘静脉血5 mL, 常规离心10 min后分离血清, 采用电化学发光法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma associated antigen, SCC-Ag)水平, 上海科培瑞生物公司提供CEA检测试剂盒, 上海一研生物公司提供SCC-Ag检测试剂盒. 采用ELISA法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、狐猴酪氨酸激酶-3(lemur tyrosine kinase-3, LMTK3)、神经轴突导向因子-1(neuroaxon guidance factor-1, Netrin-1)水平, 美国R&D公司提供VEGF检测试剂盒, 上海康朗生物公司提供LMTK3检测试剂盒, 武汉益普生物公司提供Netrin-1检测试剂盒.

1.3 观察指标 (1)统计术后1年异时性肝转移发生情况; (2)单因素、Logistic回归分析术后异时性肝转移影响因素并构建Nomogram模型; (3)评价预测模型对术后异时性肝转移的预测效能.

统计学处理 采用SPSS 24.0软件、R4.0.2、Stata/SE15.0分析数据, χ^2检验分析计数资料[n(%)], 总例数<40或理论频数T<1, 采用确切概率法; Ridit检验(u)分析等级资料; t检验分析计量资料(mean±SD); Logistic回归分析术后异时性肝转移危险因素; 采用rms程序包建立Nomogram模型, 采用Bootstrap自抽样法进行内部验证, 计算一致性指数(C-index), C-index越高表明其预测价值越高; 绘制校正曲线获取预测模型预测的术后异时性肝转移发生情况与实际结果之间的一致性; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 检验预测模型对术后异时性肝转移的预测价值, AUC>0.9定义为预测效能较高, 0.7≤AUC≤0.9定义为有一定预测效能, 0.5≤AUC<0.7定义为预测效能较低, AUC<0.5定义为无预测效能; 绘制决策曲线分析不同阈值概率下净收益以此确定临床效用性, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 中青年直肠癌患者人口学特征及术后异时性肝转移情况 120例中青年直肠癌患者, 男71例, 女49例, 分别占59.17%、40.83%; 年龄22-53岁, 平均(41.69±5.12)岁;



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　预测中青年直肠癌患者术后异时性肝转移风险的Nomogram模型. CEA: 血清癌胚抗原; VEGF: 血管内皮生长因子; LMTK3: 狐猴酪氨酸激酶−3; SCC−Ag: 鳞状细胞癌相关抗原; Netrin−1: 神经轴突导向因子−1.

低分化30例, 中分化51例, 高分化39例, 分别占25.00%、42.50%、32.50%; 其中术后1年发生异时性肝转移患者有28例, 发生率为23.33%(28/120).

2.2 中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的单因素分析　两组中青年直肠癌患者分化程度、淋巴结转移、原发癌切缘宽度、浸润深度、hTERT mRNA表达、CEA水平、VEGF水平、LMTK3水平、SCC-Ag水平、Netrin-1水平相比, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组中青年直肠癌患者性别、年龄、婚姻状况、居住地、肿瘤单发、临床分期、术式相比, 无显著差异, 见表1.

2.3 中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的多因素分析　经上述分析P<0.05的因素有: 分化程度、淋巴结转移、原发癌切缘宽度、浸润深度、hTERT mRNA表达、CEA水平、VEGF水平、LMTK3水平、SCC-Ag水平、Netrin-1水平, 采用多因素Logistic回归分析, 探究影响中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的有关因素.

将中青年直肠癌患者术后异时性肝转移(未转移 = 0, 转移 = 1)作为研究对象, 利用多因素Logistic回归方程进行分析, 差异有统计学意义的结果如下: 低分化、淋巴结转移、原发癌切缘宽度<2 cm、hTERT mRNA高表达、CEA水平、VEGF水平、LMTK3水平、SCC-Ag水平、Netrin-1水平及浸润深度T3、T4是中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的危险因素, 见表2.

2.4 预测中青年直肠癌患者术后异时性肝转移风险的Nomogram模型的建立和验证　基于10项独立危险因素构建中青年直肠癌患者术后异时性肝转移风险的Nomogram模型, 见图1, 对应中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的概率为0.1-0.9. 结果显示: 模型一致性指数(C-index)为0.860(95%CI: 0.827-0.896), 见图2; AUC为0.957(95%CI: 0.907-1.000), 见图3; 决策曲线显示阈值概率在24%-100%范围内时, 净获益值较高, 见图4.

3 讨论

直肠癌肝转移与机体免疫、肝脏微环境、肿瘤细胞生物学特性有关[10]. 同时性肝转移在手术治疗前可通过影像学、病理学检查确诊, 但术后异时性肝转移肿瘤细胞数减少, 常规检查无法进行早期诊断[11,12].

多因素Logistic回归分析可研究分类观察结果、协变量间的关系, 可用于分析诱发疾病的高危因素, 本研究中低分化、淋巴结转移、原发癌切缘宽度<2 cm、hTERT mRNA高表达、血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平升高及浸润深度T3、T4是中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的危险因素. 肿瘤低分化可增加侵犯静脉发生风险, 可能是异时性肝转移发生的危险因素[13]. 本研究结果显示低分化者转移率明显高于未转移者, 提示分化程度降低与术后异时性肝转移有关[14]. 原发癌切缘宽度可影响肝转移, 但关于切缘宽度存在一定争议[15]. 本研究显示原发癌切缘宽度<2 cm者术后异时性肝

表 1 术后异时性肝转移的单因素分析

资料	转移组(n = 28)		未转移组(n = 92)		$t/u/\chi^2$	P
	例数	构成比	例数	构成比		
性别					0.036	0.849
男	17	60.71	54	58.70		
女	11	39.29	38	41.30		
年龄(岁)					0.106	0.745
<40	10	35.71	36	39.13		
≥40	18	64.29	56	60.87		
婚姻状况					0.047	0.829
未婚	6	21.43	18	19.57		
已婚/离异/丧偶	22	78.57	74	80.43		
居住地					0.124	0.724
城镇	12	42.86	36	39.13		
乡村	16	57.14	56	60.87		
分化程度					9.007	0.011
高分化	7	25.00	32	34.78		
中分化	8	28.57	43	46.74		
低分化	13	46.43	17	18.48		
淋巴结转移					4.998	0.025
是	15	53.57	28	30.43		
否	13	46.43	64	69.57		
肿瘤单发					0.088	0.767
是	20	71.43	63	68.48		
否	8	28.57	29	31.52		
临床分期					0.188	0.980
Ⅰ期	5	17.86	15	16.30		
Ⅱ期	6	21.43	22	23.91		
Ⅲ期	7	25.00	25	27.17		
Ⅳ期	10	35.71	30	32.61		
原发癌切缘宽度(cm)					5.901	0.015
<2	11	39.29	16	17.39		
≥2	17	60.71	76	82.61		
浸润深度					8.795	0.003
T1、T2	10	35.71	62	67.39		
T3、T4	18	64.29	30	32.61		
hTERT mRNA表达					6.455	0.011
低表达	18	64.29	79	85.87		
高表达	10	35.71	13	14.13		
术式					0.627	0.731
经腹会阴联合切除术	12	42.86	35	38.04		
直肠癌前侧切除术	11	39.29	34	36.96		
经腹直肠癌切除近端造口远端封闭术	5	17.86	23	25.00		
CEA水平(μg/L)	58.96 ± 5.75		41.28 ± 3.12		21.100	0.000
VEGF水平(pg/mL)	457.69 ± 48.32		398.24 ± 36.17		7.012	0.000
LMTK3水平(ng/mL)	18.36 ± 3.19		11.57 ± 2.15		12.959	0.000
SCC-Ag水平(ng/mL)	2.23 ± 0.56		1.69 ± 0.47		5.085	0.000
Netrin-1水平(pg/mL)	498.68 ± 85.27		368.47 ± 63.29		8.751	0.000

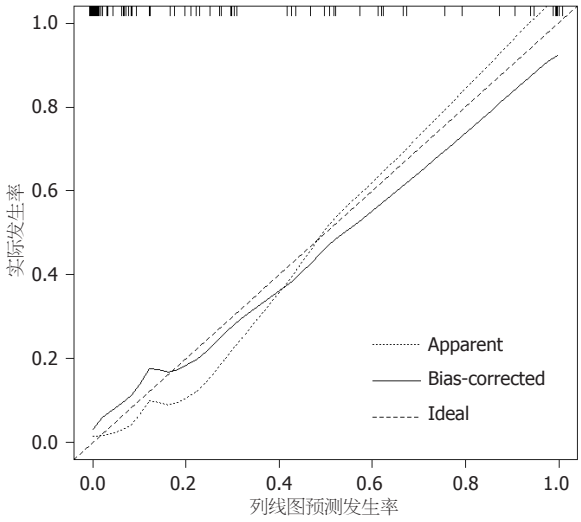
CEA: 血清癌胚抗原; VEGF: 血管内皮生长因子; LMTK3: 狐猴酪氨酸激酶-3; SCC-Ag: 鳞状细胞癌相关抗原; Netrin-1: 神经轴突导向因子-1.

转移发生风险是原发癌切缘宽度≥2 cm者的4.770倍, 提示在避免肿瘤细胞扩散的前提下, 直肠癌根治术中应尽量增加原发癌切缘宽度. 浸润深度越深, 肿瘤细胞易沿着淋巴结、血管发生转移[16]. 本研究发现浸润深度T3、

表 2 Logistic回归方程分析参数

变量	变量说明	S.E.	β	OR	95%CI		Wald χ^2	*P*
					下限	上限		
低分化	低分化=1, 中分化=2, 高分化=3	0.342	1.457	4.295	1.359	13.574	18.161	<0.05
淋巴结转移	否 = 0, 是 = 1	0.326	1.656	5.237	2.140	12.815	25.795	<0.05
原发癌切缘宽度<2 cm	<2 cm = 1, ≥2 cm = 2	0.503	1.562	4.770	1.342	16.952	9.647	<0.05
浸润深度T3	T1、T2 = 1, T3、T4 = 2	0.273	1.221	3.391	1.017	11.308	20.010	<0.05
hTERT mRNA高表达	低表达 = 1, 高表达 = 2	0.316	1.959	7.091	2.651	18.967	38.425	<0.05
CEA水平	输入实际值	0.286	1.694	5.438	1.719	17.206	35.062	<0.05
VEGF水平	输入实际值	0.431	1.216	3.375	1.169	9.742	7.964	<0.05
LMTK3水平	输入实际值	0.376	1.653	5.224	2.008	13.591	19.334	<0.05
SCC-Ag水平	输入实际值	0.296	1.108	3.030	1.124	8.167	14.024	<0.05
Netrin-1水平	输入实际值	0.500	1.382	3.982	1.035	15.321	7.638	<0.05

CEA: 血清癌胚抗原; VEGF: 血管内皮生长因子; LMTK3: 狐猴酪氨酸激酶-3; SCC-Ag: 鳞状细胞癌相关抗原; Netrin-1: 神经轴突导向因子-1.



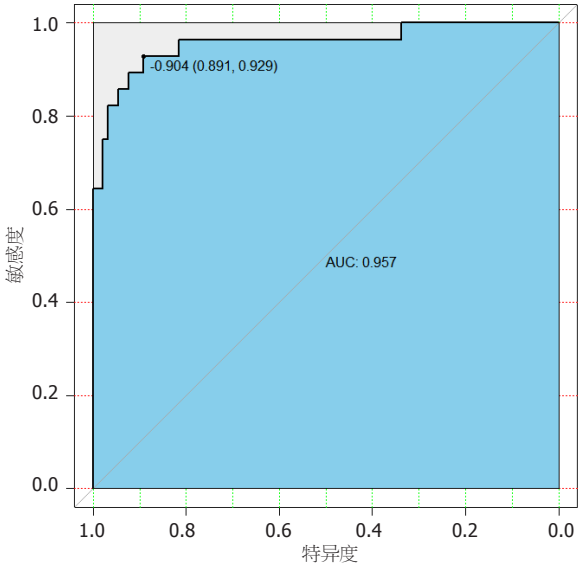
B = 1000 repetitions.boot Mean absolute error = 0.037, *n* = 120

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 Nomogram模型的校正曲线. B = 1000重复次数, Boot绝对平均误差 = 0.037, *n* = 120; 横轴代表Nomogram模型预测中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的发生概率, 竖轴代表中青年直肠癌患者术后异时性肝转移实际发生概率, 对角虚线为理想曲线, 实线为本研究Nomogram模型的预测效能, 越与对角虚线接近, 提示Nomogram模型预测效能越优异.

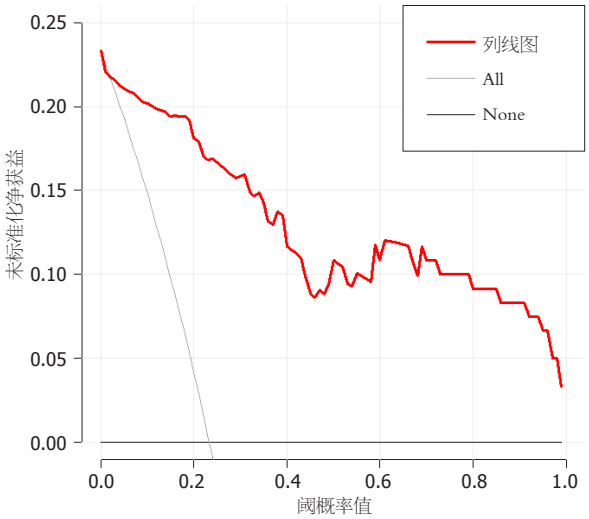
T4者肝转移发生风险升高. 因而临床应在术前评估直肠癌患者浸润深度, 以降低淋巴结转移发生风险.

hTERT与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移呈正相关, 可用于评估直肠癌患者预后[17]. 本研究结果显示hTERT mRNA高表达、低表达者发生术后异时性肝转移风险比为7.091. 临床医师应监测外周血hTERT表达水平, 有助于早期发现术后异时性肝转移者. CEA属于膜糖蛋白, 术前CEA水平升高者肝脏或其他器官可能已存在转移[18]. 本研究通过单因素、多因素Logistic回归分析显示CEA水平升高可增加术后异时性肝转移发生风险, 这与既往研究结果相似[19]. 分析其原因可能为CEA水平升高可上调基质金属蛋白酶1/2表达, 刺激肝转移相关基因, 促进肿瘤细胞生长及转移[20]. 提示临床应关注术前血清CEA水平较高者, 术后增加随访次数. 血管生长可能是术后肝转移的影响因素, VEGF可诱导内皮细胞增殖, 促进肿瘤血管增生, 促进肿瘤细胞侵袭、转移[21,22]. 本研究结果显示, 转移组血清VEGF水平高于未转移组, 且VEGF水平升高可增加术后异时性肝转移发生风险. LMTK3可介导PKC信号通路参与癌细胞转移过程[23,24]. SCC-Ag是一种由鳞状细胞产生的特异性抗原, 其水平升高与癌细胞生长、增殖密切相关[25]. 本研究发现转移组血清LMTK3、SCC-Ag水平高于未转移组, 这与既往研究结果相似[26]. Netrin-1可激活整合蛋白受体调节磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　Nomogram模型的ROC曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.589 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　Nomogram模型的决策曲线.

白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路, 促进肿瘤细胞增殖、血管生成[27]. 本研究结果显示Netrin-1水平升高是术后异时性肝转移的危险因素, 其原因可能为Netrin-1可能激活PI3K/AKT信号通路, 促进癌细胞增殖、分化, 引起免疫炎性反应紊乱, 促使肝转移发生. 本研究基于术后异时性肝转移的危险因素构建Nomogram模型, 经统计学验证, 该模型校准度、C-index、AUC、预测精准度良好, 提示该模型具有较高预测效能与一致性.

4 结论

综上所述, 低分化、淋巴结转移、原发癌切缘宽度<2 cm、hTERT mRNA高表达、血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平升高及浸润深度T3、T4是中青年直肠癌患者术后异时性肝转移的危险因素, 基于上述危险因素构建Nomogram模型, 可有效预测术后异时性肝转移发生概率, 可为临床防控工作提供参考.

文章亮点

实验背景

我国直肠癌发生率逐年上升, 临床常采用手术治疗, 可提高患者生存率, 但患者预后较差, 主要与术后肝转移有关, 病理诊断可用于诊断肝转移, 但具有一定滞后性, 因而需寻找新型预测指标或预测方案, 有助于早期诊断术后肝转移, 改善患者预后.

实验动机

Nomogram模型具有可视化、可解释性等特点, 可阐述不同变量间关系, 有助于指导临床医师采取针对性措施, 目前直肠癌术后肝转移相关Nomogram模型尚未明确, 因而建立Nomogram模型成为研究重点.

实验目标

分析并筛选直肠癌术后肝转移相关影响因素, 并构建Nomogram模型, 模型中不同变量对应相应得分, 可依据分值预测事件发生概率, 然后评价并验证该模型对异时性肝转移的预测价值及其临床实用性, 可为临床治疗提供科学依据.

实验方法

(1)单因素、多因素Logistic回归分析直肠癌术后异时性肝转移影响因素; (2)依据筛选后的影响因素构建Nomogram模型; (3)利用ROC曲线、决策曲线、校正曲线分别验证该模型区分度、校准度及临床效用性.

实验结果

低分化、淋巴结转移、浸润深度T3/T4、原发癌切缘宽度<2 cm、外周血hTERT高表达及血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平升高为术后异时性肝转移的危险因素, 依据上述危险因素构建Nomogram模型, 该模型预测术后异时性肝转移的AUC为0.957, 且区分度、校准度良好.

实验结论

基于低分化、淋巴结转移、浸润深度T3/T4、原发癌切缘宽度<2 cm、外周血hTERT高表达及血清CEA、VEGF、LMTK3、SCC-Ag、Netrin-1水平构建Nomogram模型, 其对术后异时性肝转移具有一定预测价值.

展望前景

本研究建立Nomogram模型还需结合内外部综合验证, 并扩大样本量试图纳入更多因素, 以提高模型预测效能.

5 参考文献

1 Quezada-Diaz FF, Smith JJ. Nonoperative Management for Rectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022; 36: 539-551 [PMID: 35562257 DOI: 10.1016/j.hoc.2022.03.003]

2 Yang Y, Wang HY, Chen YK, Chen JJ, Song C, Gu J. Current status of surgical treatment of rectal cancer in China. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 2703-2711 [PMID: 32889914 DOI: 10.1097/CM9.0000000000001076]

3 Zhang X, Cai X, Deng Y, Wu T, Yang Q, Gao P, Zhang L, Yang X, Wang K, Lian K, Olowokure O, Mazzocca A, Chen EY, Wang W, Li Y, Yu K. Rectal gastrointestinal stromal tumor with metachronous liver metastasis demonstrated no relapse after multidisciplinary team discussion and comprehensive treatment: a case report. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 2679-2688 [PMID: 36388678 DOI: 10.21037/jgo-22-990]

4 Li ZF, Kang LQ, Liu FH, Zhao M, Guo SY, Lu S, Quan S. Radiomics based on preoperative rectal cancer MRI to predict the metachronous liver metastasis. *Abdom Radiol (NY)* 2023; 48: 833-843 [PMID: 36529807 DOI: 10.1007/s00261-022-03773-1]

5 Zhong X, Wang L, Shao L, Zhang X, Hong L, Chen G, Wu J. Prognostic Nomogram for Rectal Cancer Patients With Tumor Deposits. *Front Oncol* 2022; 12: 808557 [PMID: 35186745 DOI: 10.3389/fonc.2022.808557]

6 Wang Y, Wu J, He H, Ma H, Hu L, Wen J, Lyu J. Nomogram predicting cancer-specific mortality in early-onset rectal cancer: a competing risk analysis. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 795-804 [PMID: 32078716 DOI: 10.1007/s00384-020-03527-9]

7 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版). 中华消化外科杂志 2020; 19: 563-588 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200504-00348]

8 卫生部医政司制定. 卫生部办公厅印发.结直肠癌诊疗规范(2010年版). 中华外科杂志 2011; 49: 97-104 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2011.02.001]

9 中华医学会外科学分会胃肠外科学组; 中华医学会外科学分会结直肠外科学组; 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018版). 中华消化外科杂志 2018; 17: 527-539 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.06.001]

10 Liang M, Cai Z, Zhang H, Huang C, Meng Y, Zhao L, Li D, Ma X, Zhao X. Machine Learning-based Analysis of Rectal Cancer MRI Radiomics for Prediction of Metachronous Liver Metastasis. *Acad Radiol* 2019; 26: 1495-1504 [PMID: 30711405 DOI: 10.1016/j.acra.2018.12.019]

11 Besutti G, Damato A, Venturelli F, Bonelli C, Vicentini M, Monelli F, Mancuso P, Ligabue G, Pattacini P, Pinto C, Giorgi Rossi P. Baseline liver steatosis has no impact on liver metastases and overall survival in rectal cancer patients. *BMC Cancer* 2021; 21: 253 [PMID: 33750342 DOI: 10.1186/s12885-021-07980-9]

12 Hane Y, Tsuchikawa T, Tanaka K, Nakanishi Y, Asano T, Noji T, Kurashima Y, Ebihara Y, Murakami S, Nakamura T, Okamura K, Takeuchi S, Shichinohe T, Hirano S. Metachronous liver metastases after long-term follow-up of endoscopic resection for rectal neuroendocrine neoplasms: a report of three cases. *Surg Case Rep* 2020; 6: 22 [PMID: 31940115 DOI: 10.1186/s40792-020-0792-5]

13 Takasu C, Yamashita S, Morine Y, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Kashihara H, Yoshimoto T, Shimada M. The role of the immunoescape in colorectal cancer liver metastasis. *PLoS One* 2021; 16: e0259940 [PMID: 34797860 DOI: 10.1371/journal.pone.0259940]

14 Solís-Fernández G, Montero-Calle A, Martínez-Useros J, López-Janeiro Á, de Los Ríos V, Sanz R, Dziakova J, Milagrosa E, Fernández-Aceñero MJ, Peláez-García A, Casal JI, Hofkens J, Rocha S, Barderas R. Spatial Proteomic Analysis of Isogenic Metastatic Colorectal Cancer Cells Reveals Key Dysregulated Proteins Associated with Lymph Node, Liver, and Lung Metastasis. *Cells* 2022; 11 [PMID: 35159257 DOI: 10.3390/cells11030447]

15 Habbous S, Tai X, Gill T, Arias J, Beca J, Raphael MJ, Kennedy E, Biagi JJ, Chan KKW. Outcomes Following Treatment with FOLFOX for Patients with Resectable or Potentially Resectable Metastatic Colorectal Cancer: A Population-based Cohort Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2023; 35: 188-198 [PMID: 36610878 DOI: 10.1016/j.clon.2022.12.009]

16 Tajima T, Mukai M, Uda S, Izumi H, Yokoyama D, Hasegawa S, Makuuchi H. Conversion surgery by hand-assisted laparoscopic surgery following chemotherapy for rectal cancer with H3 liver metastases: a case report. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 2639-2646 [PMID: 36388681 DOI: 10.21037/jgo-22-245]

17 Zhao X, Zheng F, Li Y, Hao J, Tang Z, Tian C, Yang Q, Zhu T, Diao C, Zhang C, Chen M, Hu S, Guo P, Zhang L, Liao Y, Yu W, Chen M, Zou L, Guo W, Deng W. BPTF promotes hepatocellular carcinoma growth by modulating hTERT signaling and cancer stem cell traits. *Redox Biol* 2019; 20: 427-441 [PMID: 30419422 DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.018]

18 Zhu HQ, Wang DY, Xu LS, Chen JL, Chu EW, Zhou CJ. Diagnostic value of an enhanced MRI combined with serum CEA, CA19-9, CA125 and CA72-4 in the liver metastasis of colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 401 [PMID: 36529741 DOI: 10.1186/s12957-022-02874-x]

19 周津卉, 谢锋. 改良格拉斯哥评分和血清癌胚抗原水平对结直肠癌肝转移的预测价值. 实用肿瘤杂志 2022; 37: 424-432 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.072]

20 Ding Q, Sun Y, Zhang J, Yao Y, Huang D, Jiang Y. Utility and specificity of plasma heat shock protein 90 alpha, CEA, and CA199 as the diagnostic test in colorectal cancer liver metastasis. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 2497-2504 [PMID: 36388698 DOI: 10.21037/jgo-22-797]

21 Guo S, Li J, Huang Z, Yue T, Zhu J, Wang X, Liu Y, Wang P, Chen S. The CBS-H(2)S axis promotes liver metastasis of colon cancer by upregulating VEGF through AP-1 activation. *Br J Cancer* 2022; 126: 1055-1066 [PMID: 34952931 DOI: 10.1038/s41416-021-01681-7]

22 Cevik M, Namal E, Dinc-Sener N, Iner-Koksal U, Ciftci C, Susleyici B. Investigation of Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms on Risk, Metastasis, Laterality, and Prognosis of Colorectal Cancer in Turkish Subjects. *Genet Test Mol Biomarkers* 2022; 26: 298-306 [PMID: 35593899 DOI: 10.1089/gtmb.2021.0213]

23 Jiang T, Lu X, Yang F, Wang M, Yang H, Xing N. LMTK3 promotes tumorigenesis in bladder cancer via the ERK/MAPK pathway. *FEBS Open Bio* 2020; 10: 2107-2121 [PMID: 32865871 DOI: 10.1002/2211-5463.12964]

24 Wang C, Yang M, Gu X, Gu Y. Lemur tyrosine kinase-3 (LMTK3) induces chemoresistance to cetuximab in colorectal cancer via the ERK/MAPK pathway. *Bioengineered* 2021; 12: 6594-6605 [PMID: 34516351 DOI: 10.1080/21655979.2021.1974655]

25 Chen W, Xiu S, Xie X, Guo H, Xu Y, Bai P, Xia X. Prognostic value of tumor measurement parameters and SCC-Ag changes in patients with locally-advanced cervical cancer. *Radiat Oncol* 2022; 17: 6 [PMID: 35012582 DOI: 10.1186/s13014-021-01978-0]

26 王晓勇, 刘艳霞. 结直肠癌患者血清LMTK3、SCC-Ag水平与异时性肝转移的相关性. 检验医学与临床 2023; 20: 438-441 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.002]

27 Fang X, Xu Y, Li K, Liu P, Zhang H, Jiang Y, Tang J, Li Y. Exosomal lncRNA PCAT1 Promotes Tumor Circulating Cell-Mediated Colorectal Cancer Liver Metastasis by Regulating the Activity of the miR-329-3p/Netrin-1-CD146 Complex.

J Immunol Res 2022; 2022: 9916228 [PMID: 36093435 DOI: 10.1155/2022/9916228]

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7月28日; 31(14): 598-604

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.598

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估克罗恩病黏膜愈合及疾病复发的价值

石 干, 李丽平, 赵 琪, 王冠怡, 雷 蓓,刘 芳, 卢广荣, 石文瑶, 李小林

石干, 李丽平, 赵琪, 王冠怡, 雷蓓, 刘芳, 卢广荣, 石文瑶, 新洲区人民医院消化内科 湖北省武汉市 430400

李小林, 新洲区人民医院内科 湖北省武汉市 430400

石干, 硕士, 副主任医师, 临床医学消化内科学.

作者贡献分布: 石干与李丽平对此文所作贡献两均等; 此课题由石干、李丽平、李小林设计; 研究过程由赵琪、王冠怡、雷蓓、卢广荣、石文瑶、刘芳操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李小林提供; 数据分析由石干、李丽平、赵琪完成; 本论文写作由石干、李小林、李丽平及赵琪共同完成.

通讯作者: 李小林, 硕士, 主任医师, 430400, 武汉市新洲区新洲大街61号, 新洲区人民医院消化内科. 1549095897@qq.com

收稿日期: 2022-06-10
修回日期: 2022-08-04
接受日期: 2023-03-27
在线出版日期: 2023-07-28

Value of serum platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with Crohn's disease

Gan Shi, Li-Ping Li, Qi Zhao, Guan-Yi Wang, Bei Lei, Fang Liu, Guang-Rong Lu, Wen-Yao Shi, Xiao-Lin Li

Gan Shi, Li-Ping Li, Qi Zhao, Guan-Yi Wang, Bei Lei, Fang Liu, Guang-Rong Lu, Wen-Yao Shi, Department of Gastroenterology, Xinzhou District People's Hospital, Wuhan 430400, Hubei Province, China

Xiao-Lin Li, Department of Internal Medicine, Xinzhou District People's Hospital, Wuhan 430400, Hubei Province, China

Corresponding author: Xiao-Lin Li, Master, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Xinzhou District People's Hospital, No. 61 Xinzhou Street, Xinzhou District, Wuhan 430400, Hubei Province, China. 1549095897@qq.com

Received: 2022-06-10
Revised: 2022-08-04
Accepted: 2023-03-27
Published online: 2023-07-28

Abstract

BACKGROUND

At present, the most studied inflammatory markers of Crohn's disease (CD) are C-reactive protein, but CD cannot be predicted by a single index. In recent years, studies have found that the combined application of serum markers can be more accurate for prediction, and platelet/serum albumin (PLT/ALB) and C-reactive protein/serum albumin (CRP/ALB) ratios have high specificity in evaluating inflammatory activity.

AIM

To explore the value of serological platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with CD.

METHODS

Eighty-five patients with CD treated at Xinzhou District People's Hospital from April 2019 to April 2021 were selected. According to the clinical and endoscopic healing criteria, the patients were divided into either a mucosal healing group or a mucosal non-healing group. The general data, serum ALB, PLT, and CRP levels, and PLT/ALB and CRP/ALB ratios were recorded before and after treatment. The correlation between serum indexes and SES-CD score was analyzed to evaluate their value in assessing mucosal healing. The patients were divided into a recurrent group and a non-recurrent group according to whether they relapsed. The value of serum indexes in predicting disease recurrence was assessed.

RESULTS

After 6 mo of treatment, the level of ALB in the mucosal healing group (n = 44) was significantly higher than that in the mucosal non-healing group (n = 41), while the levels of PLT, CRP, PLT/ALB ratio, and CRP/ALB ratio significantly decreased (P < 0.05). Serum ALB, PLT, CRP, PLT/ALB ratio, and CRP/ALB ratio were significantly correlated with SES-CD score. The AUC values of ALB, PLT, CRP, CRP/ALB ratio, and PLT/ALB ratio in assessing mucosal healing were 0.712, 0.662, 0.774, 0.776, and 0.719, respectively (all AUC values > 0.5). After treatment, ALB in the recurrent group was significantly lower than that in the non-recurrent group, while the levels of PLT, CRP, PLT/ALB ratio, and CRP/ALB ratio were significantly higher in the recurrent group (P < 0.05). The AUC values of ALB, PLT, CRP, CRP/ALB ratio, and PLT/ALB ratio for predicting disease recurrence were 0.641, 0.628, 0.643, 0.652, and 0.651, respectively (all AUC values > 0.5).

CONCLUSION

PLT/ALB and CRP/ALB ratios have high clinical value in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with CD.

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

Key Words: Serum PLT/ALB; CRP/ALB; Crohn's disease; Mucosal healing; Disease recurrence; Value

Citation: Shi G, Li LP, Zhao Q, Lei B, Wang GY, Liu F, Lu GR, Shi WY. Li XL. Value of serum platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with Crohn's disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(14): 598-604

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/598.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.598

摘要

背景

目前对克罗恩病(Crohn's disease, CD)血清学标志物的研究较多的炎症性标志物主要为C反应蛋白, 但无法用单独指标进行预测, 近年来有研究发现血清标志物的联合应用可更准确的进行预测, 且血清血小板/白蛋白(platelet/serum albumin, PLT/ALB)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/serum albumin, CRP/ALB)值在评估炎症活动期等方面的特异性较高.

目的

探讨血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值.

方法

选取新洲区人民医院2019-04/2021-04收治的85例CD患者. 根据临床及内镜下愈合标准分为黏膜愈合组(n = 44)和黏膜未愈合组(n = 41), 比较两组患者一般资料、治疗前及治疗6 mo后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平及与SES-CD评分的相关性分析及评估黏膜愈合的价值, 根据是否复发分为复发组和未复发组, 比较两组血清指标水平及血清指标预测疾病复发的价值.

结果

2019-04/2021-04收治的85例CD患者经过6 mo治疗后, 黏膜愈合组(n = 44)中ALB水平较黏膜未愈合组(n = 41)显著升高, 而PLT、CRP水平显著降低, 且PLT/ALB、CRP/ALB指标水平均降低, 差异均具有统计学意义(P<0.05), 血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分有明显相关性; 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估, ALB、PLT、CRP、CRP/ALB及PLT/ALB评估黏膜愈合的ROC曲线与坐标轴形成面积(area under ROC curve, AUC)值分别为0.712、0.662、0.774、0.776、0.719(AUC>0.5); 治疗6 mo后, 复发组(n = 45)ALB较未复发组(n = 40)明显降低, 而PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平升高, 差异具有统计学意义(P<0.05); 采用ROC曲线评估, ALB、PLT、CRP、CRP/ALB和PLT/ALB评估疾病复发的AUC值为0.641、0.628、0.643、0.652、0.651(AUC>0.5).

结论

血清学优化PLT/ALB、CRP/ALB指标在评估CD黏膜愈合及疾病复发的效果更佳, 其临床价值高.

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

关键词: 血清学PLT/ALB; CRP/ALB; CD; 黏膜愈合; 疾病复发; 价值

核心提要: 克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者中血清血小板/白蛋白(platelet/serum albumin, PLT/ALB)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/serum albumin, CRP/ALB)比值越高越容易复发, 粘膜愈合越差. 血清联合指标PLT/ALB、CRP/ALB更能有效的评估CD患者黏膜愈合情况, 预测患者疾病的复发, 有助于降低疾病复发率.

文献来源: 石干, 李丽平, 赵琪, 雷蓓, 王冠怡, 刘芳, 卢广荣, 石文瑶, 李小林. 血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估克罗恩病黏膜愈合及疾病复发的价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(14): 598-604

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/598.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.598

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)可称为节段性肠炎、肉芽肿性肠炎, 是一种消化道慢性非特异性炎性疾病, 多发

生于末端回肠和右半结肠, 其临床主要症状为腹痛、腹泻、肠梗阻、体重下降等, 还可伴有发热、营养障碍等肠外表现[1]. 病因及发病机制尚不明确, 可能与感染、体液免疫和细胞免疫等因素相关[2]. 目前CD无特殊的治疗方法, 主要通过水杨酸柳氮磺胺吡啶、肾上腺皮质激素等药物控制疾病活动, 缓解临床症状, 但易反复发作, 不易根治[3]. 有研究发现[4], CD患者治疗后达到黏膜愈合的状态, 其疾病复发的风险明显降低, 作为临床治疗有效的一个重要指标. 近年来, 血清学标志物的检测在CD的诊断及病情评估中的作用得到广泛关注[5]. 目前对血清学标志物的研究较多的主要是炎症性标志物及抗微生物抗体, 其中炎症性标志物主要为C反应蛋白等, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种由肝脏合成的蛋白质, 能与肺炎链球菌细胞壁多糖结合, 可作为反映全身炎症的非特异性标志[6]. 但由于血清学指标特异性较低, 多种因素干扰, 故无法用单独指标进行预测, 近年来有研究发现血清标志物的联合应用可更准确的进行预测, 且血小板/白蛋白(platelet/serum albumin, PLT/ALB)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/serum albumin, CRP/ALB)比值在评估炎症活动期等方面的特异性较高[7]. 因研究生期间开展此类课题研究, 此次研究是以前课题延续. 且基层医院可开展检查项目有限, 能即便宜又可以方便反映疾病复发, 对于基层工作者及患者来说价值更高. 本研究以CD患者为研究对象, 旨在探讨PLT/ALB、CRP/ALB评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值[8].

1 材料和方法

1.1 材料 选择2019-04/2021-04我院收治的CD患者, 共85例. 纳入标准: (1)5年内发病符合CD的临床诊断标准, 无结肠手术病史及肛周手术病史; (2)在我院接受药物治疗, 治疗前CD活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评分>150分, 经治疗后为临床缓解期(CDAI<150分); (3)患者治疗前及治疗6 mo后均有肠镜检查记录以及血清学检查记录. 排除标准: (1)合并有其他感染性疾病、溃疡性结肠炎、严重肝肾功能不全及其他消化道肿瘤等; (2)患者在治疗前期间出现肠梗阻和肠瘘等并发症; (3)在入院前服用过阿司匹林等抗炎药物者. 基于内镜检查结果采用SES-CD评分方法对患者肠道黏膜进行评价, 评分在0-2分为黏膜愈合, 达到临床愈合标准(CDAI<150分), 但内镜下未愈合(SES-CD>2分)为不平衡愈合. 黏膜愈合组44例为达到临床与内镜下愈合标准即黏膜愈合, 其中男25例, 女19例, 根据临床分型分为回肠型11例、结肠型13例、回结肠型20例. 黏膜未愈合组41例为临床愈合(CDAI<150分), 但内镜下未愈合(SES-CD>2分, 男27例, 女14例, 回肠型9例、结肠型14例、回结肠型18例. 两组差异无统计学意义. 复发指: 出现腹痛、腹泻、结肠镜检查: 黏膜充血、水肿溃疡、肠腔狭窄、假息肉形成及卵石征表现, 病理活检: 非干酪样肉芽肿.

1.2 方法 (1)取治疗前及治疗6 mo后患者清晨空腹静脉血, 以3000 r/min的转速离心10 min后, 小心分离血清, 采用全自动生化仪检测血清白蛋白(serum albumin, ALB)、血小板(platelet, PLT)水平, 用酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清C-反应蛋白(serum C-reactive protein, CRP)水平; (2)比较两组患者治疗前及治疗6 mo后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平; (3)继续追踪6 mo, 比较复发和未复发血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平.

统计学处理 本研究数据均采用SPSS 20.0软件包进行统计学数据分析, 计量资料均符合正态分布, 采用(mean±SD)表示, 组间比较采用独立样本t检验, 治疗前后比较采用配对样本t检验; 计数资料均采用百分比表示, 组间比较采用χ^2检验; 不符合正态分布, 采用非参数秩和检验(Mann-Whitney U检验); 采用ROC曲线评估黏膜愈合和疾病复发, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 两组患者在性别、年龄、CDAI评分、疾病部位等方面比较差异无统计学意义, 见表1.

2.2 两组患者治疗前后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平的比较 治疗前, 两组血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平差异均无统计学意义, 治疗后, 黏膜愈合组ALB水平较黏膜未愈合组显著升高, 而PLT、CRP水平显著降低, 且PLT/ALB、CRP/ALB指标水平均降低, 差异均具有统计学意义(P<0.05), 见表2.

2.3 血清ALB、PLT、 CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分的相关性分析 血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分均存在明显相关性, 见表3.

2.4 治疗后ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估黏膜愈合 采用ROC曲线评估, ALB评估黏膜愈合的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.712, PLT评估黏膜愈合的AUC为0.662, CRP评估黏膜愈合的AUC为0.774、CRP/ALB评估黏膜愈合的AUC、PLT/ALB评估黏膜愈合的AUC为0.719, 见表4.

2.5 复发与未复发组ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平的比较 经随访, 统计黏膜愈合组患者有

表 1　两组患者一般资料的比较(mean ± SD)

		例数	黏膜愈合组(n = 44)	黏膜未愈合组(n = 41)	χ^2/t	P
性别(例)	男	51	25	27	0.73	0.393
	女	33	19	14		
年龄(岁)	<16	15	8	7	0.192	0.908
	17–40	49	26	23		
	>40	21	10	11		
CDAI评分(分)			131.25 ± 13.37	132.56 ± 13.89	0.443	0.659
疾病部位(例)	回肠	20	11	9	0.237	0.888
	结肠	27	13	14		
	回结肠	38	20	18		

CDAI: CD活动指数.

表 2　两组患者治疗前后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平的比较(mean ± SD)[M(Q1–Q3)]

指标	黏膜愈合组(n = 44)		黏膜未愈合组(n = 41)		^bt	^bP
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
ALB(g/L)	34.27 ± 7.54	40.58 ± 5.63^{ab}	33.52 ± 6.71	35.24 ± 5.12^{a}	4.564	<0.001
PLT(G/L)	397.21 ± 147.52	291.35 ± 110.18^{ab}	395.48 ± 134.62	341.74 ± 99.12^{a}	2.211	0.030
CRP(mg/L)	40.01(12.13–62.23)	1.42(0.57–9.31)^{ab}	25.38(13.88–40.11)	20.14(5.71–38.87)^{a}	–4.125	0.000
PLT/ALB	12.45 ± 5.72	7.32 ± 3.67^{ab}	12.73 ± 5.86	9.87 ± 3.41^{a}	3.312	0.001
CRP/ALB	1.12(0.34–1.90)	0.02(0.01–0.21)^{ab}	0.74(0.36–1.37)	0.55(0.13–1.08)^{a}	–4.135	0.001
t	0.483	0.056	–1.125	0.223	–0.954	
P	0.630	0.955	0.176	0.824	0.347	

^aP<0.05, 与同组治疗前相比; ^bP<0.05, 与黏膜未愈合组治疗后相比. ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

表 3　血清ALB、PLT、 CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平与SES–CD评分的相关性分析(mean ± SD)

指标	治疗前		治疗后	
	r	P	r	P
ALB	–0.452	0.001	–0.403	0.003
PLT	0.415	0.004	0.254	0.023
CRP	0.431	0.000	0.341	0.006
PLT/ALB	0.468	0.000	0.287	0.035
CRP/ALB	0.479	0.001	0.376	0.001

ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

19例复发, 其复发率为43.18%, 黏膜非愈合组患者有26例复发, 复发率为63.41, 差异均具有统计学意义(P<0.05). 复发组45例, 未复发组40例, 经过6 mo治疗后, 复发组ALB较未复发组明显降低, 而PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平升高, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见表5.

2.6 治疗后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估疾病复发 采用ROC曲线评估, ALB评估疾病复发的AUC为0.641, PLT评估疾病复发的AUC为0.628, CRP评估疾病复发的AUC为0.643, CRP/ALB评估疾病复发的AUC为0.652, PLT/ALB评估疾病复发的AUC为0.651(AUC>0.5), 有统计学意义见表6.

3 讨论

CD是一种病因不明的消化道慢性炎性肉芽肿性疾病, 从口腔至肛门的各段消化道均可受累, 其病灶多为肠

表 4　治疗后ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估黏膜愈合

检测指标	敏感度(%)	特异度(%)	正确指数(%)	AUC
ALB>36.35	85.47	56.24	40.37	0.712
PLT<281	82.15	58.74	32.48	0.662
CRP<3.75	78.54	67.28	50.23	0.774
CRP/ALB<0.147	77.31	71.36	51.39	0.776
PLT/ALB<7.864	69.28	75.89	44.87	0.719

正确指数(%) = 敏感度+特异度−100%, AUC>0.5有统计学意义. ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

表 5　复发与未复发组ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平的比较(mean ± SD)

指标	未复发(n = 40)	复发(n = 45)	t	P
ALB(g/L)	38.41 ± 5.63	35.12 ± 5.17	2.800	0.006
CRP(mg/L)	2.74(0.61−11.47)	12.17(2.03−31.75)	−2.035	0.029
PLT(G/L)	291.25 ± 84.11	345.24 ± 115.27	2.479	0.015
PLT/ALB	7.65 ± 3.14	9.58 ± 4.18	2.417	0.018
CRP/ALB	0.09(0.02−0.30)	0.38(0.08−1.17)	−2.136	0.025

ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

表 6　治疗后ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估疾病复发

检测指标	敏感度(%)	特异度(%)	正确指数(%)	AUC
ALB>36.35	59.32	68.42	26.45	0.641
PLT<313	59.47	72.11	29.32	0.628
CRP<3.75	49.21	79.21	30.28	0.643
CRP/ALB>0.33	52.13	81.25	34.26	0.652
PLT/ALB>9.92	47.85	86.48	32.47	0.651

ALB: 血清白蛋白; PLT: 血小板; CRP: C反应蛋白; PLT/ALB: 血小板与白蛋白比值; CRP/ALB: C反应蛋白与白蛋白比值.

道溃疡, 可累及消化道全层导致肠壁变厚、肠腔狭窄、肠道穿透[9]. 近年来, CD的发病率逐渐升高, 可能与社会工业化有关, 有研究发现, 吸烟史与CD发病呈正相关关系, 遗传、感染等多因素可能导致发病[10]. 临床上并无根治的方法, 多通过药物治疗控制疾病活动期及缓解疾病, 防止并发症的发生[11]. 近期有研究发现, 经治疗后临床缓解患者, 其肠道黏膜仍有炎症活动, 因此, 治疗后临床缓解的患者肠道黏膜可能没有愈合, 会导致疾病复发[12]. 要对治疗已临床缓解的患者进行随访检查, 患者需进行肠镜检查, 但肠镜检查会增加患者的痛苦, 导致患者不能定期复查, 不利于监测疾病[13]. 血清标志物的检测在临床上广泛应用, 可有效评估疾病的预后等方面, 有研究证实血清标志物与CD活动期具有相关性, 但对评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值研究较少[14]. 有研究发现CRP临床上已用于评估肠道炎症的活动度, 其ALB合成于肝脏, 可反映肠道炎症和营养水平, 可作为评估CD活动期的指标之一, 也可反映机体炎症状态[15]. 其ALB、CRP、PLT指标均可作为评估CD活动期及疾病复发的指标, 但单用血清指标评估CD的特异度较低, 因此, 学者提出优化CRP/ALB指标用于评估CD的活动度, PLT/ALB指标评估CD患者的预后情况[16]. 本研究结果显示, 血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分有明显相关性, 表明血清学指标可用于CD的活动度及患者是否具有黏膜愈合的能力. 单用ALB评估, 其敏感度85.47%, 特异度56.24%, 正确指数40.37%, 单用CRP评估, 敏感度78.54%, 特异度67.28%, 正确指数50.23%, 而采用优化CRP/ALB指标评估, 其敏感度77.31%, 特异度77.36%, 正确指数51.39%, PLT/ALB指标评估敏感度69.28%, 特异度75.89%, 正确指数44.87%, 表明优化指标比单个血清学指标的特异度及正确指数

更高.

CD病程呈迁延性, 反复发作, 处于临床缓解期的患者会有疾病复发的风险, 患者肠道黏膜仍有炎症活动, 有复发的危险[17]. 目前对于CD的研究主要在疾病复发方面, 有研究证实, 处于临床缓解期但内镜下黏膜未愈合患者的炎性指标明显高于黏膜愈合患者, 因此, 临床缓解期患者会停药, 导致疾病复发[18]. 在临床上主要通过内镜检查进行诊断疾病及活动度评估, 采用SES-CD对患者肠道进行评分, 可对疾病进行预测, 但由于多因素影响导致评估不准确, 采用血清学指标可对疾病复发等进行有效预测[19]. 本研究结果显示, 单用ALB、CRP、PLT指标预测疾病复发的特异度较低, 而采用优化CRP/ALB指标, AUC为0.652, 敏感度52.13%, 特异度81.25%, 能更好的评估患者疾病复发, 其次为PLT/ALB指标, 敏感度47.85%, 特异度86.48%, 表明血清优化指标可使检验效能增加.

4 结论

综上所述, 血清联合指标PLT/ALB、CRP/ALB更能有效的评估黏膜愈合情况, 预测患者疾病的复发, 有助于降低疾病复发率. 但因研究的样本量有限, 分析时间尚短, 需积累样本进一步探讨血清学PLT/ALB、CRP/ALB评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值.

文章亮点

实验背景

克罗恩病(Crohn's disease, CD)因及发病机制尚不明确, 可能与感染、体液免疫和细胞免疫等因素相关. 目前CD无特殊的治疗方法, 主要通过水杨酸柳氮磺胺吡啶、肾上腺皮质激素等药物控制疾病活动, 缓解临床症状, 但易反复发作, 不易根治. 近年来, 血清学标志物的检测在CD的诊断及病情评估中的作用得到广泛关注.

实验动机

目前对血清学标志物的研究较多的主要是炎症性标志物及抗微生物抗体, 其中炎症性标志物主要为C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等, CRP是一种由肝脏合成的蛋白质, 能与肺炎链球菌细胞壁多糖结合, 可作为反映全身炎症的非特异性标志. 但由于血清学指标特异性较低, 多种因素干扰, 故无法用单独指标进行预测, 近年来有研究发现血清标志物的联合应用可更准确的进行预测, 且血小板/白蛋白(platelet/serum albumin, PLT/ALB)、C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/serum albumin, CRP/ALB)比值在评估炎症活动期等方面的特异性较高.

实验目标

探讨PLT/ALB、C反应蛋白/CRP/ALB比值在评估克罗恩患者的肠粘膜愈合情况及疾病复发情况的价值.

实验方法

(1)取近两年至我院就诊的CD患者治疗前及治疗6 mo后的清晨空腹静脉血, 测评血清白蛋白、血小板水平, 用酶联免疫法检测血清C-反应蛋白水平; (2)比较粘膜愈合组及粘膜未愈合组的患者治疗前及治疗6 mo后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平. 复查肠镜, 再评估出复发及未复发组; (3)比较复发和未复发的患者的血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平.

实验结果

(1)治疗后, 黏膜愈合组ALB水平较黏膜未愈合组显著升高, 而PLT、CRP水平显著降低, 且PLT/ALB、CRP/ALB指标水平均降低, 差异均具有统计学意义; (2)血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标与SES-CD评分均存在明显相关性; (3)治疗后ALB、PLT、 CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估黏膜愈合有统计学意义; (4)复发组45例, 未复发组40例, 经过6 mo治疗后, 复发组ALB较未复发组明显降低, 而PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB水平升高, 差异具有统计学意义(P<0.05); (5)治疗后血清ALB、PLT、CRP、PLT/ALB、CRP/ALB指标评估疾病复发有统计学意义.

实验结论

克罗恩患者中PLT/ALB、CRP/ALB比值越高越容易复发, 粘膜愈合越差. 血清联合指标PLT/ALB、CRP/ALB更能有效的评估CD患者黏膜愈合情况, 预测患者疾病的复发, 有助于降低疾病复发率.

展望前景

对于基层医院, 检测有段有限, 患者经济基础差, 应用血清联合指标PLT/ALB、CRP/ALB估黏膜愈合情况, 预测患者疾病的复发, 有助于降低疾病复发率. 可以让患者获益, 减少经济费用及给基层医院医生评估及后续治疗患者提供便利. 但因研究的样本量有限, 分析时间尚短, 需积累样本进一步探讨血清学PLT/ALB、CRP/ALB评估CD黏膜愈合及疾病复发的价值.

5 参考文献

1 曾星, 叶向红, 孙琳, 徐金中, 龚剑峰. CD患者健康相关生活质量质性研究系统评价. 医学研究生学报 2019; 32: 858-860 [DOI: 10.16571/j.1008-8199.2019.08.014]

2 徐小芳, 吕小平. PTGER4基因与炎症性肠病关系的研究进展. 山东医药 2019; 59: 100-103 [DOI: 10.14153/j.201908028]
3 周易, 田龙夫, 周帆, 谭露, 李火平, 彭爱珍. 临床药师参与CD的药物治疗实践. 实用药物与临床 2019; 22: 859-862 [DOI: 10.14053/j.201908018]
4 李珍艳, 李罗红, 李小琼, 周婷婷, 张俊丽, 杨小莉. ALB、CRP、PLT水平变化与CD患者黏膜愈合状态的关系研究. 四川医学 2019; 40: 690-693 [DOI: 10.16252/j.issn1004-0501-2019.07.009]
5 周正宇, 景丽玲, 宋珊珊, 周利华, 高谦, 岳展伊. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、C反应蛋白、红细胞沉降率、粪便隐血联合检测在CD与肠易激综合征辅助鉴别中的意义. 临床检验杂志 2019; 37: 24-27 [DOI: 10.13602/j2019.01.06]
6 Balcioglu YH, Kirlioglu SS. C-Reactive Protein/Albumin and Neutrophil/Albumin Ratios as Novel Inflammatory Markers in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investig* 2020; 17: 902-910 [PMID: 32894927 DOI: 10.30773/pi.2020.0185]
7 Shen Y, Wang H, Li W, Chen J. Prognostic significance of the CRP/Alb and neutrophil to lymphocyte ratios in hepatocellular carcinoma patients undergoing TACE and RFA. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22999 [PMID: 31418936 DOI: 10.1002/22999]
8 袁嘉伟, 张義捷, 黄礼睿, 张亚历, 顾红祥. 血清学优化指标在CD黏膜愈合判断中的诊断效能. 现代消化及介入诊疗 2018; 23: 156-159 [DOI: 10.14103/j.201802023]
9 赵琳枚, 刘剑羽. CT小肠成像在CD的研究进展. 临床放射学杂志 2019; 38: 750-753 [DOI: 10.13437/j.2019.04.043]
10 李舒, 盛剑秋, 陆晓娟, 杨浪, 李娜, 王海红, 赵晓军, 曹翠云, 李世荣. CD早期诊断及其临床干预初探. 胃肠病学和肝病学杂志 2019; 28: 84-91 [DOI:10.16471/j.1008-1199.2019.01.028]
11 邬思远, 杨川华, 孙伟力, 孙筱, 张尧, 戈之铮. 471例CD患者治疗方案分析. 中国现代医学杂志 2019; 29: 63-70 [DOI: 10.14254/j.201917028]
12 He C, Wang H, Liao WD, Peng C, Shu X, Zhu X, Zhu ZH. Characteristics of mucosa-associated gut microbiota during treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2204-2216 [PMID: 31143071 DOI: 10.3748/v25.i18.2204]
13 Vuyyuru SK, Sahu P, Kedia S, Kante B, Kumar P, Ranjan MK, Sharma R, Makharia G, Gupta SD, Sahni P, Ahuja V. Long-term outcomes in perianal fistulizing Crohn's disease in a resource-limited setting: A cohort analysis. *Indian J Gastroenterol* 2020; 39: 435-444 [PMID: 33040321 DOI: 10.1007/s12664-020-01054-7]
14 You W, Sheng N, Yan L, Chen H, Gong J, He Z, Zheng K, Chen Z, Wang Y, Tan G, Xie L, Wang Z. The difference in prognosis of stage II and III colorectal cancer based on preoperative serum tumor markers. *J Cancer* 2019; 10: 3757-3766 [PMID: 31333793 DOI: 10.7150/31660]
15 赵琳枚, 刘剑羽, 张艳, 姚学会. CT鉴别CD活动度的价值. 中国医学影像学杂志 2019; 27: 360-362+366 [DOI: 10.16571/j.360362.2019.05.028]
16 袁柏思, 金鑫鑫, 路又可, 刘炯, 王震凯, 魏娟, 康颖, 汪芳裕. CD简化内镜评分(SES-CD)与临床和实验室指标相关性的研究. 胃肠病学 2017; 22: 157-162 [DOI: 10.16571/j.157162.2017.03.022]
17 徐晓敏, 黄光明. 479例炎症性肠病患者复发相关危险因素临床分析. 胃肠病学 2015; 20: 411-416 [DOI: 10.16521/j.411416.2015.07.020]
18 Lu C, Waugh A, Bailey RJ, Cherry R, Dieleman LA, Gramlich L, Matic K, Millan M, Kroeker KI, Sadowski D, Teshima CW, Todoruk D, Wong C, Wong K, Fedorak RN. Crohn's disease genotypes of patients in remission vs relapses after infliximab discontinuation. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5058-5064 [PMID: 23049214 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5058]
19 Tang N, Chen H, Chen R, Tang W, Zhang H. Combination of serological biomarkers and clinical features to predict mucosal healing in Crohn's disease: a multicenter cohort study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 229 [PMID: 35538410 DOI: 10.1186/s12876-022-02304-y]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年7月28日; 31(14): 605-614

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605

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

系统综述 SYSTEMATIC REVIEWS

结肠镜检查肠道准备研究热点的可视化分析

邵艳茹, 郑桃花, 单信芝, 李姗姗, 康 梅

邵艳茹, 青岛大学护理学院 山东省青岛市 266000

郑桃花, 康梅, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266000

单信芝, 青岛大学附属医院服务管理部 山东省青岛市 266000

李姗姗, 青岛大学附属医院神经外科重症监护室 山东省青岛市 266000

邵艳茹, 硕士在读, 主要从事消化内科护理研究.

基金项目: 2021年度青岛市卫生计划科研项目, No. 2021-WJZD212.

作者贡献分布: 此课题由单信芝设计; 研究使用分析工具由李姗姗与康梅完成; 数据分析由邵艳茹完成; 论文写作由邵艳茹与郑桃花完成.

通讯作者: 单信芝, 主任护师, 266000, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院服务管理部. sxzdragon@qdu.edu.cn

收稿日期: 2023-06-20
修回日期: 2023-07-18
接受日期: 2023-07-21
在线出版日期: 2023-07-28

Visualization analysis of research on pre-colonoscopy bowel preparation

Yan-Ru Shao, Tao-Hua Zheng, Xin-Zhi Shan, Shan-Shan Li, Mei Kang

Yan-Ru Shao, School of Nursing, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Tao-Hua Zheng, Mei Kang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Xin-Zhi Shan, Service Management Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Shan-Shan Li, Neurosurgery Intensive Care Unit, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Supported by: 2021 Qingdao Municipal Health Plan Scientific Research Project, No. 2021-WJZD212.

Corresponding author: Xin-Zhi Shan, Chief Nurse, Service Management Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, No. 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. sxzdragon@qdu.edu.cn

Received: 2023-06-20
Revised: 2023-07-18
Accepted: 2023-07-21
Published online: 2023-07-28

Abstract

BACKGROUND

Bowel preparation is an essential step before colonoscopy, and its research topics are relatively scattered. Understanding the research status and development trend of bowel preparation is of great value for disease research and actual clinical work. However, there is currently a lack of research in this field in the form of bibliometrics.

AIM

To understand the research hotspots and development trends of bowel preparation during colonoscopy around the world.

METHODS

The literature about the topics of bowel preparation was retrieved from the CNKI, Wanfang, VIP, China Biomedical Literature Database (CBM), and Web of Science core datasets from the inception of the database to September 10, 2022. CiteSpace 6.1. R3 was used to visually analyze the annual number of publications, countries, institutions, authors, keywords, clusters, and co-citation literature.

RESULTS

A total of 2340 Chinese and 2574 English publications were included, and the number of annual publications showed an increasing trend from year to year. The author with the largest number of publications worldwide was Hassan Cesare, and the most productive countries included USA, Korea, UK, Italy, and China. Meng Xiao-Fen, Zhang Yuan-Yuan,

and Niu Mei-E were the China's most prolific authors. The First Affiliated Hospital of Suzhou University, the General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, and the Second Affiliated Hospital of Xi'an University were the most prolific institutions. Research hotspots focused on the quality of bowel preparation, the design of bowel preparation programs, and special groups for bowel preparation.

CONCLUSION

Studies related to bowel preparation have certain foundations, and China's research can follow international hotspots, but cooperation among countries still needs to be strengthened. We should expand the research output related to bowel preparation based on a broader population and more suitable for the development of the era of big data, to provide higher quality research evidence for clinical practice.

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

Key Words: Colonoscopy; Bowel preparation; Citespace; Visualization; Research hotspots

Citation: Shao YR, Zheng TH, Shan XZ, Li SS, Kang M. Visualization analysis of research on pre-colonoscopy bowel preparation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(14): 605-614
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/605.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.605

摘要

背景

肠道准备是结肠镜检查前的必要环节, 其研究主题较为分散. 掌握肠道准备的研究现状及发展趋势, 对于疾病研究和实际临床工作具有重要的价值, 而目前该领域采用文献计量学的形式对此进行归纳和总结的研究是缺乏的.

目的

了解结肠镜检查前肠道准备相关研究在国内外的研究热点和发展趋势, 以为研究者及临床工作者提供指导价值.

方法

检索建库至2022-09-10中国知网(CNKI)、万方、维普、中国生物医学文献数据库(CBM)、Web of Science核心数据集中与肠道准备主题相关的文献, 采用CiteSpace 6.1.R3软件对年发文量、国家、机构、发文作者、关键词及聚类、文献共被引情况进行可视化分析.

结果

共分别纳入中、英文文献2340篇、2674篇, 年发文量均呈逐年上升趋势, 国际上最高产作者为Hassan Cesare, 最高产国家为美国、韩国、英国等, 国内最高产作者为孟小芬、张媛媛、钮美娥, 最高产机构为苏州大学第一附属医院、中国人民解放军总医院、西安交通大学附属第二医院, 研究热点为肠道准备质量、肠道准备方案的研究、特殊人群的肠道准备.

结论

国内外肠道准备相关的研究具备一定研究基础, 国内研究能紧跟国际研究热点, 但国际间、团队间合作仍需加强, 未来应扩大基于更广泛人群的、更契合大数据时代发展的肠道准备相关研究产出, 以为临床提供更高质量的研究证据.

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

关键词: 结肠镜; 肠道准备; Citespace; 可视化; 研究热点

核心提要: 本文借助常见中文数据库及Web of science检索相关文献, 采用CiteSpace软件对纳入文献进行可视化分析. 通过分析, 总结并归纳结肠镜检查前肠道准备领域的主要研究人员、研究团队、研究方向及近年来的关注热点及发展前沿.

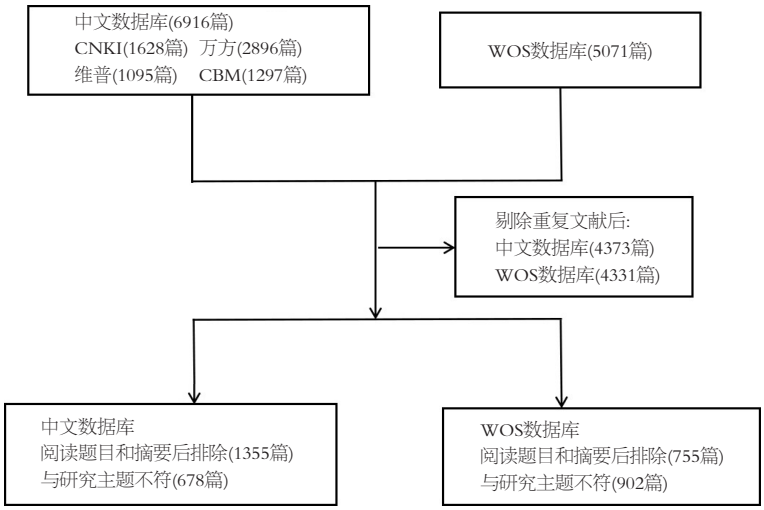
文献来源: 邵艳茹, 郑桃花, 单信芝, 李姗姗, 康梅. 结肠镜检查肠道准备研究热点的可视化分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(14): 605-614
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/605.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.605

0 引言

结肠镜检查被誉为诊治大肠疾病的"金标准"[1,2], 在临床工作中被广泛应用. 肠道准备是肠镜检查前必不可少的环节, 充分的肠道准备是成功实施肠镜检查的前提. 肠道准备程序相对较复杂, 且可导致患者腹痛、腹泻、水电解质紊乱等多种并发症[3], 在实际的临床工作执行时易出现一系列问题, 逐渐受到研究者的重视. 目前国内外关于肠道准备的文献较多, 但发表年份跨度长、主题较分散, 不能直观地反映该领域的研究热点和发展趋势. 现有与该主题相关的综述多关注肠道准备的某一方面, 如肠道准备质量、导泻药物的应用及运动干预等[4-7], 或关注老年人、糖尿病患者、根治性膀胱切除术等接受肠道准备的特殊群体[8,9]. 尚未有研究以文献计量学的形式从宏观上分析和归纳该领域的研究成果. 因此, 本研究采用CiteSpace软件对国内外肠道准备相关文献进行梳理与分析, 旨在挖掘研究热点、发展趋势和研究前沿, 以为我国更好地开展肠道准备相关研究提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选择中文数据库(CNKI、万方、



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 文献纳入及筛选流程.

维普、CBM)和英文数据库Web of Science核心数据集(在文中以“WOS”表示)为文献纳入来源, 以CNKI为例, 检索式为主题 = “结肠镜检查”OR“肠镜”OR“结肠镜”AND主题 = “肠道准备”; 英文数据库检索式为主题 = (“bowel Preparation”OR“colon preparation”OR“intestinal preparation”OR“bowel cleaning”OR“bowel evacuants”OR“cathartics”OR“purgatives”)AND主题 = (“colonoscopy”OR“colonoscopies”OR“sigmoidoscopy”). 检索时间为建库至2022-09-10. 文献的纳入标准: (1)与结肠镜检查期间肠道准备的主题相关; (2)中、英文数据库公开发表的文献; 排除标准: (1)会议、摘要、评论文章、信件、专利等; (2)重复发表的文献. 共检索中文6916篇, 去重后剩余4373篇; 检索出英文文献5071篇, 去重后剩余4331篇. 经两人对文献进行筛选, 意见不一致时与第三名研究人员商讨, 最终筛选出符合纳排标准的文献2340篇(中文数据库)、2674篇(WOS). 文献纳入及筛选流程见图1.

1.2 方法 CiteSpace软件计量分析方法的理论支柱是共引分析理论和寻径网络算法. 自2004年陈超美博士开发第一代CiteSpace以来, 得到了持续的更新和完善. 本研究采用Excel(2019)和Citespace 6.1.R3软件处理数据. 以down-load.txt的格式保存到input文件夹中, 再用CiteSpace软件中自带的格式转换器进行转换, 存至output文件夹以便下一步分析. 参数设置如下: Years Per Slice(时间切片)为一年, Top N = 50, prunning(修剪)选择“pathfinder/prunning sliced networks”, 节点依次选择Author(作者)、Institution(机构)、Country(国家)、Keywords(关键词).

2 结果

2.1 年发文量 由图2可知, 中、英文数据库的文献量均呈现匀速增长趋势. 其中, 中文文献最早发表于1986年, 2019年发文量达到最大值为248篇, 随后两年稍有下降; WOS数据库中, 最早相关文献发表于1993年, 2021年达年发文量的最大值319篇. 整体来看, 肠道准备于上世纪90年代引起学者的重视, 至20世纪初发文量缓慢增加, 2010年后大幅增长, 可能与20世纪后全球结直肠癌的发生率显著增高有关, 这促进了肠镜筛查的普及, 肠道准备相关的研究也随之增加.

2.2 发文地区及机构 中文数据库显示, 我国肠镜肠道准备研究发文量排名前五的机构分别为苏州大学第一附属医院(15篇)、中国人民解放军总医院(13篇)、西安交通大学附属第二医院(12篇)、中国人民解放军二六六医院(8篇)、苏州大学护理学院(8篇); 发文排名前五的省市为广东(211篇)、江苏(169篇)、浙江(113篇)、上海市(101篇)、北京市(70篇). 此外, 中心性代表国际之间的合作密切程度, 数值越大表示与他国的合作越紧密[9]. WOS数据库显示, 肠道准备领域发文量前五的国家及其中心性依次为美国(950篇, 0.85)、韩国(201篇, 0.27)、英国(192篇, 0.26)、意大利(188篇, 0.37)、中国(122篇, 0.05); 国际上发文前五位的机构是美国梅奥诊所(44篇)、荷兰阿姆斯特丹大学(42篇)、美国威斯康星大学(28篇)、哈佛大学(26篇)、希腊新玛格丽特女王街医院(26篇).

2.3 发文作者 孟小芬(15篇)、张媛媛(9篇)、钮美娥(8篇)、汪茜雅(8篇)、张迪(7篇)是我国发文量最多的作者, 其余作者发文1至6篇不等. Hassan Cesare(29篇), Stoker Jaap(23篇), Dekker Evelien(19篇), Spada Cristiano(12篇), Red Douglas K(12篇)在国外发文量最多, 其余作者1至10篇不等. 根据普赖斯定律[10], $M = 0.749(Nmax)^{1/2}$, M代表核心作者的最小发文数, Nmax代表最高产作者发文数, 计算得M(中文) = 2.901, M(WOS) = 4.033, 由于论文的数

表 1　中文数据库排名前20位的关键词

关键词	频次	中心性	关键词	频次	中心性
护理	180	0.11	磷酸钠盐	55	0.04
便秘患者	178	0.07	影响因素	54	0.04
肠道清洁	172	0.11	清洁度	52	0.02
老年患者	164	0.08	乳果糖	46	0.02
甘露醇	160	0.09	品管圈	44	0.04
硫酸镁	138	0.12	番泻叶	43	0.02
聚乙二醇	96	0.12	依从性	30	0.04
西甲硅油	87	0.05	糖尿病	30	0.04
效果	80	0.04	灌肠	17	0.01
不良反应	66	0.06	满意度	15	0.01

表 2　WOS数据库排名前20位的关键词

关键词	频次	中心性	关键词	频次	中心性
Colorectal cancer(结直肠癌)	769	0.07	Safety(安全性)	107	0.02
Impact(影响因素)	378	0.03	Guideline(指南)	103	0.02
Polyethylene glycol (聚乙二醇)	338	0.08	Preparation quality(准备质量)	81	0.02
Quality(质量)	331	0.02	Validation(有效性)	77	0.01
Sodium phosphate(磷酸钠)	315	0.06	Quality indicator(质量指标)	62	0.01
Risk(风险)	252	0.04	Recommendation(推荐/建议)	60	0.02
Efficacy(效果)	234	0.05	Prevention(预防)	52	0.02
Adenoma detection rate(腺瘤检出率)	174	0.03	Renal failure(肾衰竭)	47	0.01
Trial(试验)	146	0.06	Electrolyte solution(电解质溶液)	44	0.01
Meta analysis(Meta分析)	126	0.03	Barium enema(钡剂灌肠)	43	0.06
Constipation(便秘)	109	0.01	Prevalence(患病率)	43	0.02

量必须取整, 即M分别取3、4, 表示在国内外肠道准备领域中, 当作者的发文数量≥M时, 即为核心作者. 在作者共现图谱中, 每个节点表示一位作者, 连线表示作者之间存在合作关系, 节点越大则作者发文越多, 连线越密集则作者间的合作越多[10]. 中文及WOS数据库的作者合作情况见图3和4.

2.4 高频关键词　关键词高度概括了某研究领域的热点主题, 可反映出当下的研究热点. 在CiteSpace中, 中心性代表关键词的重要程度, 其值越大, 该关键词在此领域的重要性越高[11]. 中文和WOS数据库出现频次前20位的关键词及其中心性见表1和2.

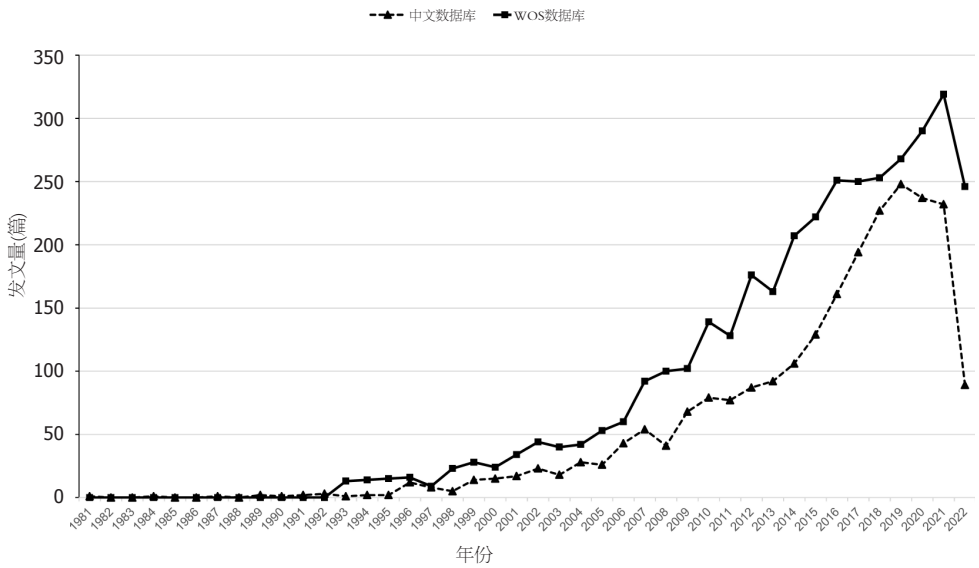
2.5 关键词聚类　聚类可将相同所属类别的关键词归属于同一聚类标签下, 反映了某研究领域的不同方面. 本研究中文数据库及WOS数据库关键词聚类的Q值及S值均分别大于0.3和0.7, 表明聚类结果可靠[11]. 聚类标签数字越小, 表示该聚类下关键词出现频率越高, 研究得到的关注度也更高. 中文数据库生成了#0-#10的聚类: #0肠道准备、#1甘露醇、#2护理、#3结肠镜、#4肠镜检查、#5健康教育、#6便秘、#7品管圈、#8西甲硅油、#9检查前、#10结直肠癌. WOS数据库生成#0-#9的聚类: #0 polyethylene glycol(聚乙二醇)、#1 adenoma detection rate(腺瘤检出率)、#2 ct colonography(CT结肠镜)、#3 capsule endoscopy(胶囊内窥镜)、#4 colorectal cancer(结直肠癌)、#5 impact(影响因素)、#6 colon cancer(结肠癌)、#7 screening sigmoidoscopy(乙状结肠镜检查)、#8 constipation(便秘)、#9 fecal incontinence(排便失禁)[通过对数似然率(LLR)算法提取].

2.6 文献共被引分析　文献共被引是指如果两位作者的文献同时被另一篇文献引用, 那么这两位作者的文献存在共被引关系. 在共被引图谱中, 节点大小表示某文献被引用的次数, 节点越大则被引次数越多; 两节点之间的连线越粗, 则该两篇文献共同被引用的次数越多, 反映了两篇文献的密切程度[11]. 由于共被引分析对中文数据库不适用, 本文仅呈现WOS数据库的文献共被引情况(图5)及被引频次前五位的文献(表3).

2.7 关键词突现　突现词指较短时间内突然涌现的关键词, 可代表某一研究领域的发展趋势和前沿问题[11]. 由中文数据库的突现词可知, 研究由最初的“甘露醇、番

表 3　被引频次前五位的文献

标题	第一作者	发表年份	被引频次
Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline	C. Hassan	2013	112
Quality indicators for colonoscopy	Rex, D. K.	2015	91
The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy	Lebwohl, B.	2011	91
Bowel preparation before colonoscopy	John R. Saltzman	2015	87
Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer	Michal F. Kaminski	2011	84



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　中文和WOS数据库的年发文量.

泻叶”深入到“护理干预、依从性、影响因素”, 实现了从单一研究导泻药物的效果到肠道准备的多个环节; WOS数据库突现词表明研究已从“灌肠、标准肠道准备、磷酸钠”发展到“单盲试验、腺瘤检出率”等研究, 详见图6和7.

3 讨论

3.1 发文来源分析　由年发文结果可知, 我国总体发文数量与国际相比还存在一定差距, 但二者发展走向相一致. 国内不同地区的发文量差异较大, 提示有关部门可制定相关政策, 如设立不同地区的合作基金项目, 以加强发达地区的医疗机构及高校科研院所与落后地区的合作, 从而带动后者科研水平的提升, 推动我国该领域的均衡发展. 在发文国家方面, 美国作为最高产国家, 美国结肠和直肠外科医生协会制定的肠道准备指南[12]具有较大的影响力, 它已成为国际肠镜筛查、肠道准备方案制定的重要参照标准. 在发文作者方面, 意大利作者Hassan Cesare发文量最高, 其参编的肠道准备指南是本次可视化分析中被引用频次最高的文献. 国内则形成了孟小芬、张媛媛两大研究团队. 孟小芬团队自2014年开始发表与肠道准备相关的文献, 研究内容主要为聚乙二醇在肠道准备中的应用[13]、对改良肠道准备方法的探讨[14]等. 张媛媛团队于2015年起发表相关文章, 其研究主题为肠道准备指导方案的制定[15,16]、肠道准备期间患者的依从性[17]等, 但两团队之间的合作较为匮乏. 表明我国该领域的研究团队发展初具规模, 但未来仍需不断加强与国外及本国作者的合作.

3.2 文献共被引分析　由WOS数据库文献共被引图谱可知, 2013年欧洲胃肠内镜学会发布的肠道准备指南成为被引用次数最多的文献. 该指南从肠道准备的各环节为专业人员提供循证证据, 具有较高的权威性. 其余高被引文献主要介绍了肠道准备不足的相关因素、肠道准备的质量指标、腺瘤检出率等内容, 均为此后的研究奠定了重要基础.

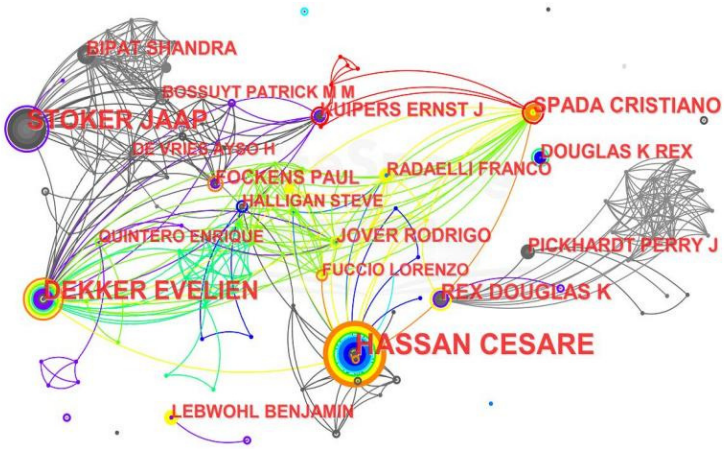
3.3 肠道准备研究的热点及前沿分析

3.3.1 肠道准备质量是学界持续关注的热点: 肠道准



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　中文数据库作者共现图.

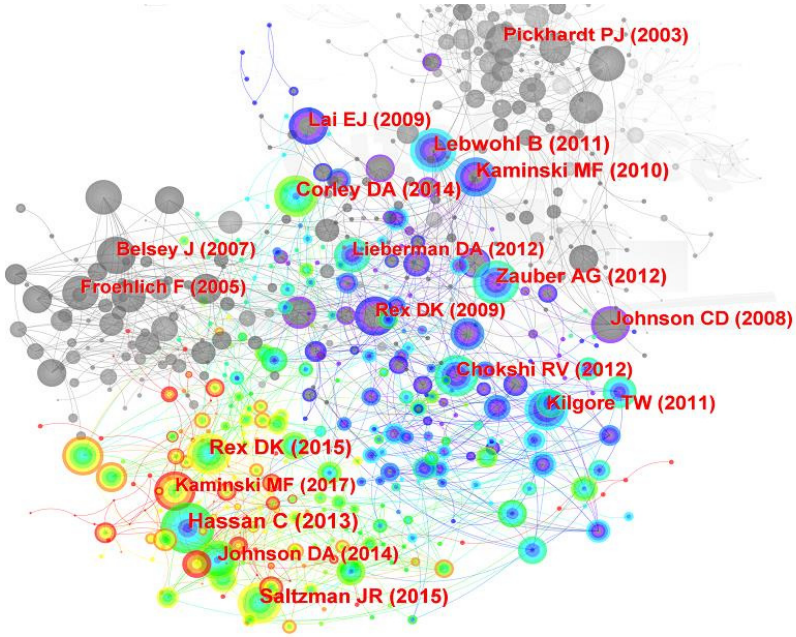


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　WOS数据库作者共现图.

备质量是决定肠镜检查成功与否的重要因素, 一直以来受到了国内外学者的关注. 杨英姿等[18]基于Web of Science数据库对结肠镜肠道准备质量的相关文献进行可视化分析, 同样得出肠道准备质量成为目前研究热点的结论. 综合分析, 与肠道准备质量相关的研究主题主要集中于肠道准备的影响因素、肠道准备质量提升方案的构建与应用、肠道准备失败风险预测模型的构建等. 国内外诸多研究已经证实, 患者的年龄、性别、基础疾病、肠道清洁方法及肠道准备期间饮食情况是影响肠道准备质量的主要因素[19-21]. 为有效识别肠道准备质量较差的患者, 有学者构建并应用了相关的风险预测模型, 取得了良好的预测效果. 国外学者Dik等[22]构建的肠道准备失败风险预测模型, 被引高达77次, 用于预测患者是否具有肠道准备失败的风险及风险高低, 预测因子包括美国麻醉师协会身体状态分类系统评分≥3、使用三环类抗抑郁药、使用阿片类药物、患有糖尿病、存在慢性便秘、有腹部或盆腔手术史. 近年来, 我国也在不断开发与验证相关的预测模型[23], 且更加注重临床实用性, 这类评估方法可为提升肠道准备质量奠定基础, 值得深入研究和学习. 在肠道准备质量的评价指标上, 国内研究多关注肠道清洁度评分, 如波斯顿评分、渥太华评分, 国外研究中, 肠镜检查期间的腺瘤检出率也较多地被关注. 但目前的预测模型质量不一, 需开发更科学、更具临床实用性的肠道准备质量评估工具; 同时, 应更全面地探索影响肠道准备质量的机制, 为肠道准备质量提升提供依据.

3.3.2 *肠道准备方案的相关研究是当下关注较广且具争议的主题*: 因国内外肠道准备指南[24,25]中并未明确和严格规定肠道准备的要求, 加之个体差异的存在, 现有的肠道准备方案无法做到适用于所有患者, 但这也为学者探索各种方案的利弊提供了不同的视角. 综合分析, 在该主题下, 研究者主要探讨清肠剂的使用方



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　WOS数据库文献共被引.

Top 10 keywords with the strongest citation bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	1981-2022
清洁肠道	1981	12.5	1986	2008	
甘露醇	1981	22.83	1992	2013	
番泻叶	1981	6.75	1996	2013	
硫酸镁	1981	15.61	2001	2015	
恒康正清	1981	7.96	2004	2012	
磷酸钠盐	1981	7.55	2011	2014	
品管圈	1981	5.9	2016	2019	
护理干预	1981	5.64	2016	2018	
依从性	1981	5.47	2017	2022	
影响因素	1981	6.14	2020	2022	

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i14.605 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　中文数据库突现词.

式、饮食方案、运动干预、“互联网＋医疗”等主题的干预方案对肠道准备质量的影响. 随着生物医学模式的转变, 肠道准备的评价指标不仅关注肠道清洁度, 且更加考虑受检者的感受, 包括检查期间的心理状况、不良反应发生率、依从性、肠镜二次检查意愿等. 在清肠剂的研究方面, 我国不少学者探讨了聚乙二醇清肠剂的服用方式、服用剂量、服药溶媒、服用时机、联合中医疗法对总体肠道准备效果的影响[26-28], 更注重肠道准备过程中的细节. 国外一些研究则探讨了不同剂量聚乙二醇口服方案的应用效果, 结果证实, 相较于常规剂量, 低剂量聚乙二醇方案不会导致肠道准备质量下降, 且能够改善恶心、呕吐等不良反应的症状[29,30], 但最终能否在临床中得到推广, 仍需进行多轮验证. 与国外相比, 我国在肠道准备方案的研究上选取的样本代表性可能存在不足, 如多数研究并未对适用人群进行明确的划分, 同时存在部分文献证据质量较低、设计不规范的问题, 提示今后可在不同年龄、性别、病种等基础上制定个性化的方案, 尝试运用并在小范围内推广, 以提升患者的肠道准备质量, 降低不良反应发生率、提高检查依从性和二次受检的意愿.

3.3.3 特殊人群的肠道准备引起了研究者的重视: 肠道准备中的特殊人群主要指老年人、便秘人群、糖尿病患者、儿童及孕产妇等. 因本文在纳入文献时排除未成年人, 因此可视化分析未能体现儿童肠道准备的相关内容. 对特殊人群而言, 其生理基础和正常成年人相比存在差异, 这增加了肠道准备不充分的危险因素及不良反应发生率, 因此受到研究者的重点关注. 老年患者因年龄大、基础疾病及并发症多, 肠道准备失败率

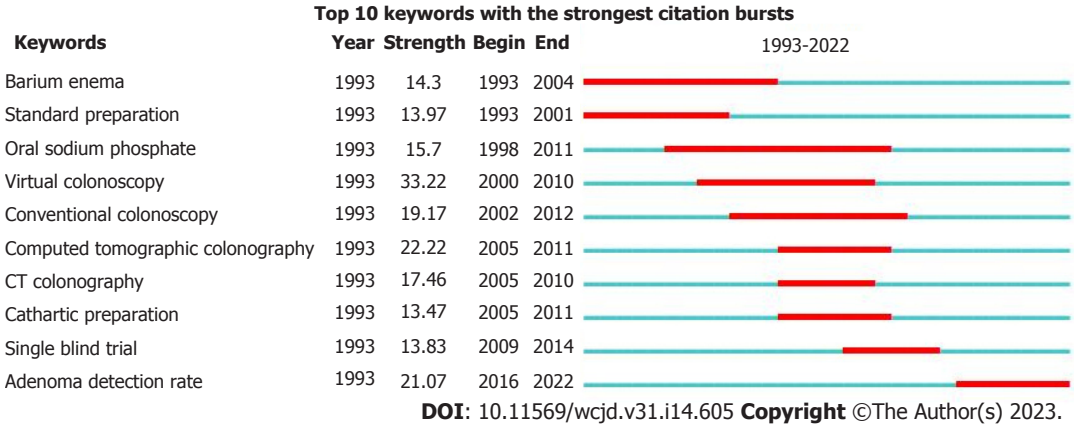


图 7　WOS数据库突现词.

及不良反应发生率远高于正常成年人[31], 寻找适合老年人的肠道准备方案对于改善预后、降低远期并发症等发挥了重要作用. 便秘患者因排便困难, 接受常规的肠道准备方案往往无法完成合格的肠道准备[32], 为其制定个性化的干预措施就显得尤为重要. 杨丽红等[33]对慢性便秘患者结肠镜检查肠道准备的文献计量学分析表明, 针对便秘患者的肠道准备已成为研究热点, 且会持续受到关注. 对糖尿病患者而言, 肠道准备期间禁食、能量摄入不足、未及时调整降糖药物等因素极易引发低血糖[34], 因此糖尿病患者的肠道准备过程也值得关注. 国内外相关指南中均提到, 特殊人群在接受肠道准备时, 应当结合患者的实际情况, 对方案进行灵活调整. 在今后, 研究者应继续加大对特殊人群的关注, 以最大化提升其肠道准备的整体效益.

3.4 肠道准备研究的前沿分析　突现词是指在某一段时间频次出现较多的词, 可以确定一个领域的发展前沿. 分析中文数据库的突现词, 按照时间顺序大致可将发展趋势分为两个阶段, 2015年以前主要关注“甘露醇”、“番泻叶”、“硫酸镁”等肠道准备药物的应用, 2015年后逐渐深入到对肠道准备期间“护理干预”、患者“依从性”、肠道准备质量的“影响因素”等方面. 推测今后的研究将更注重以人为本的护理干预、以人工智能或“互联网+”为依托的健康教育, 肠道准备质量的提升以及对患者体验的关注, 进而提高患者肠镜检查的依从性. 对WOS数据库的突现词分析可知, 2011年及此前对“灌肠”、“标准肠道准备”、“磷酸钠”的研究较多, 近年来转化为“单盲试验、腺瘤检出率”, 表明目前国外该领域的干预类研究仍占较大比例, 且肠道准备质量是未来一段时期的重点关注主题, 将会成为该领域的发展趋势. 从已发表的文献类型分析, 量性与质性研究均占了较大比例, 但混合性研究开展较少, 未来可加大对混合型研究的分析. 此外, 多中心、大样本研究是今后研究的趋势, 可通过多团队、多部门联合实施高质量研究.

4 结论

本研究运用CiteSpace软件对部分中、英文数据库肠道准备领域的文献进行可视化分析, 梳理了目前的研究现状、研究热点及今后的发展趋势. 今后的研究将面向肠道准备的护理干预、患者的依从性、肠道准备质量等主题深入发展. 总体而言, 该研究领域的分支较多, 且彼此相互联系, 国内研究能够紧跟当前的研究热点, 具备持续发展的潜力, 但团队间合作仍需加强. 此外, 本研究存在不足之处, 在数据检索及分析环节可能存在缺陷, 未来可在此基础上更新、加以弥补.

文章亮点

实验背景

肠道准备是肠镜检查前必不可少的步骤, 近年来, 国内外针对肠道准备开展了大量研究, 但由于发文年份跨度长、主题较分散, 目前缺乏对已发表文献的梳理和总结.

实验动机

以文献计量学的方法梳理国内外肠道准备的相关文献, 弥补现有研究的不足.

实验目标

探讨肠道准备相关研究当下的研究热点和未来一段时期内的发展趋势, 为研究者及临床工作者提供参考.

实验方法

基于CiteSpace 6.1.R3软件, 对肠道准备相关文献的发文量、国家、机构、发文作者、关键词及聚类、文献共被引情况进行分析, 并以可视化图谱的形式展现.

实验结果

共纳入中、英文文献2340篇、2674篇, 当前研究热点为肠道准备质量、肠道准备方案的研究、特殊人群的肠道准备. 预测今后将深入开展以肠道准备的护理干预、患者的依从性、肠道准备质量等主题的研究.

实验结论

国内外肠道准备的相关研究拥有较丰厚的研究成果, 但国家及作者之间亟待加强合作. 肠道准备在当前及今后很长一段时期, 是值得被重点关注的主题. 在关注研究热点的基础上, 可进一步探索肠道准备护理的新模式, 提升患者检查的依从性, 最大限度提高肠道准备质量.

展望前景

本研究呈现了肠道准备研究领域被重点关注的方向, 未来应扩大基于更广泛人群的、更契合大数据时代发展的肠道准备相关研究产出, 从而为临床提供更高质量的研究证据. 此外, 可扩大数据库检索范围, 以实现对文献信息的深度挖掘.

5 参考文献

1 Pedersen L, Sorensen N, Lindorff-Larsen K, Carlsen CG, Wensel N, Torp-Pedersen C, Bernstein I. Colonoscopy adverse events: are we getting the full picture? *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 979-987 [PMID: 32693644 DOI: 10.1080/00365521.2020.1792541]

2 Millien VO, Mansour NM. Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22: 28 [PMID: 32377915 DOI: 10.1007/s11894-020-00764-4]

3 Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021; 325: 1978-1998 [PMID: 34003220 DOI: 10.1001/jama.2021.4417]

4 孟莹莹, 罗健, 王建晶. 运动干预在肠道准备中的应用研究进展. 护理研究 2022; 36: 2698-2702 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2022.15.013]

5 王姗姗, 郭肖霞, 李泽楷. 结肠镜检查患者肠道准备质量影响因素的研究进展. 中华现代护理杂志 2021; 27: 1942-1946 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20200908-05276]

6 林俏, 张广清, 刘梅娟, 黄颖, 刘丹阳, 刘玉萍, 邢同印, 陈继华. 成人结肠镜检查前肠道准备的最佳证据总结. 护理学报 2020; 27: 28-34 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2020.16.028]

7 张媛媛, 钮美娥. 结肠镜检查患者肠道准备不充分危险因素的研究进展. 现代临床护理2020; 19: 67-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2020.06.012]

8 胡露, 何荣攀, 周梦娇, 廖媛, 黄茜, 马久红. 特殊人群结肠镜检查前肠道准备方案研究进展. 护理研究 2020; 34: 853-857 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2020.05.025]

9 彭瑶瑶, 师正燕, 李晓玲. 根治性膀胱切除术术前肠道准备的研究进展. 护理学报 2020; 27: 27-31 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2020.20.027]

10 庞雨静, 卢新元, 张恒. SNA视角下国内智慧图书馆领域作者合作的特征挖掘与关系预测. 情报科学 2022; 40: 124-131 [DOI: 10.13833/j.issn.1007-7634.2022.06.016]

11 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 胡志刚, 王贤文. CiteSpace知识图谱的方法论功能. 科学学研究 2015; 33: 242-253 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-2053.2015.02.009]

12 Fry DE. Review of The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. *JAMA Surg* 2020; 155: 80-81 [PMID: 31693066 DOI: 10.1001/jamasurg.2019.4551]

13 李华, 孟小芬, 张迪, 路燕, 齐晓霞, 边媛, 田亚亚, 杨红星, 雷焕勤, 贺倩. 复方聚乙二醇电解质散联合开塞露给药方法对结肠镜检查肠道准备的影响. 中国内镜杂志 2018; 24: 39-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.10.007]

14 卢乐, 孟小芬, 屈平敏, 白育花, 李华, 徐心. 改良肠道准备法在便秘患者肠镜检查中的应用. 中国内镜杂志 2017; 23: 30-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.07.007]

15 汪茜雅, 钮美娥, 李锐, 张媛媛, 马超, 陈卫昌. 微信小程序辅助的关键点指导对门诊结肠镜检查患者肠道准备的影响. 解放军护理杂志 2021; 38: 52-55 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2021.04.014]

16 张媛媛, 钮美娥, 汪茜雅, 吴振云, 顾洁. 老年结肠镜检查患者肠道准备关键点指导方案的构建研究. 现代临床护理 2018; 17: 10-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2018.01.002]

17 张媛媛, 钮美娥, 汪茜雅, 吴振云, 赵媛媛. 结肠镜检查患者肠道准备不依从影响因素的质性研究. 中华现代护理杂志 2018; 24: 1535-1538 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2018.13.012]

18 杨英姿, 吴良玉, 夏青, 谢志萍, 李玉梅, 吕琼, 王非. 基于Web of Science的结肠镜肠道准备质量相关研究的可视化分析. 全科护理 2023; 21: 149-153 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2023.02.002]

19 Amitay EL, Niedermaier T, Gies A, Hoffmeister M, Brenner H. Risk Factors of Inadequate Bowel Preparation for Screening Colonoscopy. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 34205800 DOI: 10.3390/jcm10122740]

20 Lewandowski K, Rydzewska G, Ledwoń TK. Preparation for endoscopic examinations in patients with diabetes and hypoglycaemia. *Prz Gastroenterol* 2021; 16: 297-305 [PMID: 34976236 DOI: 10.5114/pg.2021.111763]

21 李萍, 靳小雯, 李燕玲, 徐玉兰, 喻姣花, 李卓颖, 李应, 邓睿. 成年患者结直肠镜检查肠道准备不充分的预防及管理证据总结. 护理学报 2021; 28: 22-28 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2021.09.022]

22 Dik VK, Moons LM, Hüyük M, van der Schaar P, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Ter Borg PC, Meijssen MA, Ouwendijk RJ, Le Fèvre DM, Stouten M, van der Galiën O, Hiemstra TJ, Monkelbaan JF, van Oijen MG, Siersema PD; Colonoscopy Quality Initiative. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 665-672 [PMID: 25600879 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.066]

23 郭盛丽, 袁薇, 朱婷, 林成娜, 陈晓容, 夏美燕. 患者结肠镜检查前肠道准备失败风险预测模型的系统评价. 护理学报 2022; 29: 35-40 [DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2022.01.035]

24 Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R, Bisschops R, Bretthauer M, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Fuccio L, Awadie H, Gralnek I, Jover R, Kaminski MF, Pellisé M, Triantafyllou K, Vanella G, Mangas-Sanjuan C, Frazzoni L, Van Hooft JE, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 775-794 [PMID: 31295746 DOI: 10.1055/a-0959-0505]

25 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会; 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019, 上海). 中华内科杂志 2019; 58: 485-495 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578?1426.2019.07.002]

26 Zhang Z, Gao H, Yuan X, Liu C, Bao Z, Yu S, Xie H, Wang W, Xie J, Xu L. The efficacy and tolerability of sports drink versus water in bowel preparations: a randomised controlled study. *Trials* 2022; 23: 709 [PMID: 36028915 DOI: 10.1186/s13063-022-06658-2]

27 杨玲云, 范艳敏, 严小宁, 董向梅. 复方聚乙二醇电解质散卵时口服在肠道准备中的应用. 护理研究 2017; 31: 249-251 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.02.040]

28 雷雷, 杨嫚, 韩双印. 中药穴位贴敷联合复方聚乙二醇电解质散在成人肥胖病人肠道准备中的应用. 护理研究 2021; 35: 3366-3369 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2021.18.034]
29 Yoshida N, Naito Y, Murakami T, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Dohi O, Okayama T, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Siah KT, Yagi N, Itoh Y. Safety and Efficacy of a Same-Day Low-Volume 1 L PEG Bowel Preparation in Colonoscopy for the Elderly People and People with Renal Dysfunction. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3229-3235 [PMID: 27487795 DOI: 10.1007/s10620-016-4262-7]
30 Kwak MS, Cha JM, Yang HJ, Park DI, Kim KO, Lee J, Shin JE, Joo YE, Park J, Byeon JS, Kim HG. Safety and Efficacy of Low-Volume Preparation in the Elderly: Oral Sulfate Solution on the Day before and Split-Dose Regimens (SEE SAFE) Study. *Gut Liver* 2019; 13: 176-182 [PMID: 30400725 DOI: 10.5009/gnl18214]
31 Gandhi K, Tofani C, Sokach C, Patel D, Kastenberg D, Daskalakis C. Patient Characteristics Associated With Quality of Colonoscopy Preparation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 357-369.e10 [PMID: 28826680 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.016]
32 Fuccio L, Frazzoni L, Spada C, Mussetto A, Fabbri C, Manno M, Aragona G, Zagari RM, Rondonotti E, Manes G, Occhipinti P, Cadoni S, Bazzoli F, Hassan C, Radaelli F; QIPS study group. Factors That Affect Adequacy of Colon Cleansing for Colonoscopy in Hospitalized Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 339-348.e7 [PMID: 32200083 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.055]
33 杨丽红, 杨雪芳, 屠冬英, 王玲. 慢性便秘患者结肠镜检查肠道准备的文献计量学分析. 医学信息 2021; 34: 20-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.20.005]
34 Hochberg I, Segol O, Shental R, Shimoni P, Eldor R. Antihyperglycemic therapy during colonoscopy preparation: A review and suggestions for practical recommendations. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 735-740 [PMID: 31316777 DOI: 10.1177/2050640619846365]

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7月28日; 31(14): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

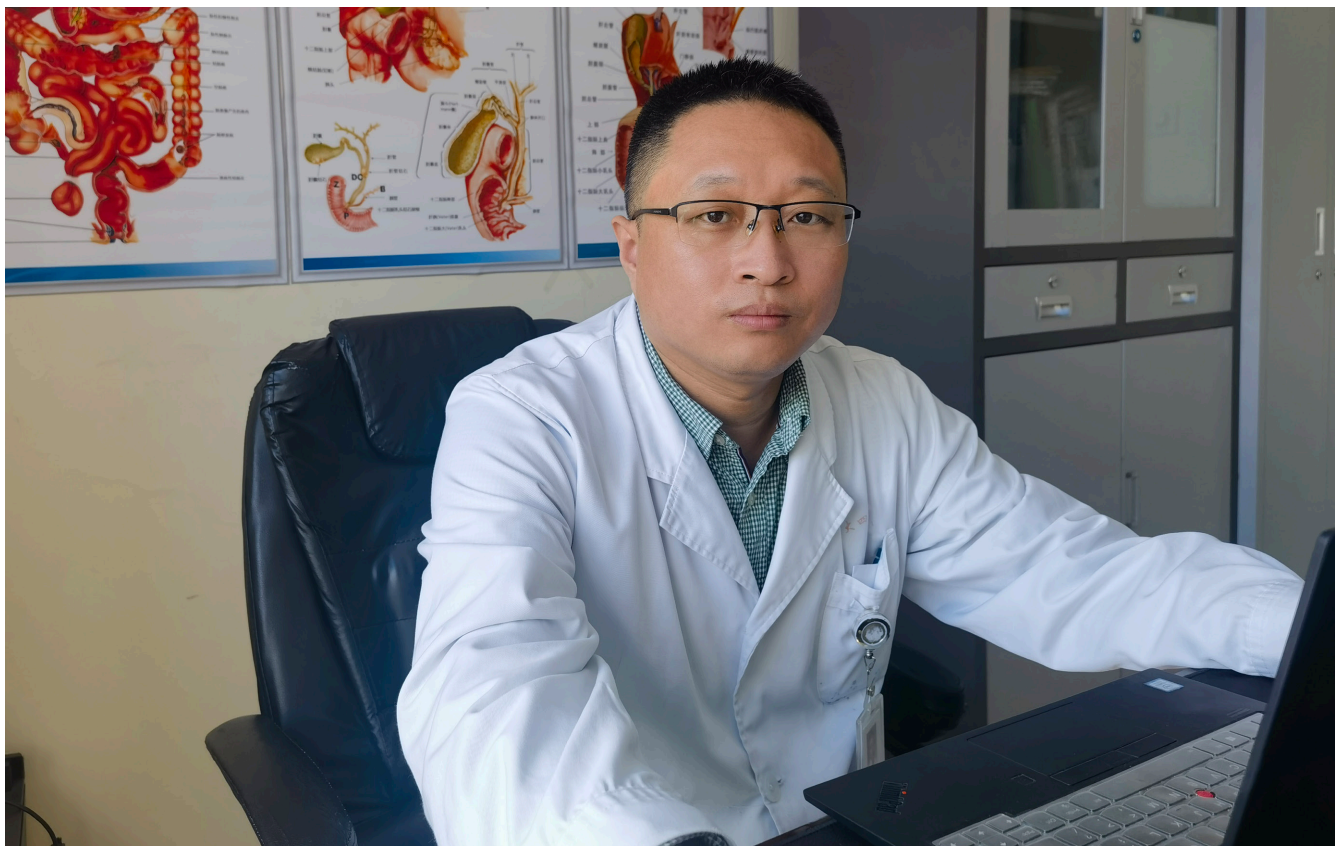
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 8 月 8 日　　第 31 卷　　第 15 期　　(Volume 31 Number 15)



15/2023

《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 15>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年八月八日 第三十一卷 第十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年8月8日 第31卷 第15期 (总第731期)

文献综述

615 结直肠癌新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的现状与展望
韩曲, 曾慧, 徐维, 吴墨

基础研究

622 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的网络药理学分析
谌欢, 何云山, 何草芳, 毛婧, 周建军, 彭国茳

630 NGAL尿血比值在肝硬化急性肾损伤中的鉴别诊断价值
龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李熳, 江勇

临床实践

638 肝脏小病灶术前评分系统的建立及在小肝癌预测中的应用
王茜, 柴新群

647 卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效
杜海旭, 洪春霞, 喻彤

病例报告

655 肝吻合状血管瘤1例
叶泰伟, 黄东胜

消　　息

621　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
637　《世界华人消化杂志》正文要求
646　《世界华人消化杂志》修回稿须知
654　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

翟博, 主任医师, 教授, 研究生导师, 医学博士, 博士后, 哈尔滨医科大学附属第四医院, 美国外科医师协会会员, 美国布朗大学肝脏研究中心访问学者. 从事普通外科工作近20年, 在腹腔镜外科、肝胆外科、胃肠外科, 疝与腹壁外科等领域均有一定成绩. 近年来主要致力于肝癌分子靶向治疗耐药机理与逆转方法的基础研究, 先后承担了国家自然科学基金及省部级多项课题, 系国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究专项的课题骨干, 任国家级、省级多个学术组织的副主委、常委或委员, 发表学术论文100余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-08-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 15 August 8, 2023

REVIEW

615 Neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: Current status and future prospects
Han Q, Zeng H, Xu W, Wu M

BASIC RESEARCH

622 Network pharmacologic analysis of molecular mechanism of Baohe Wan in treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder
Chen H, He YS, He CF, Mao J, Zhou JJ, Peng GJ

630 Role of urine/serum NGAL ratio in differential diagnosis of acute kidney injury in patients with cirrhosis
Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y

CLINICAL PRACTICE

638 Application of a preoperative scoring system for small liver lesions in predicting small hepatocellular carcinoma
Wang X, Chai XQ

647 Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signalling pathway
Du HX, Hong CX, Yu T

CASE REPORT

655 Hepatic anastomosing hemangioma: A case report
Ye TW, Huang DS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 15 August 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo Zhai, Chief Physician, Professor, Department of General Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. zaibo1999@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 August 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8月8日; 31(15): 615-621

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.615

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

文献综述 REVIEW

结直肠癌新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的现状与展望

韩 曲, 曾 慧, 徐 维, 吴 墨

韩曲, 曾慧, 丰城市人民医院普外一科 江西省丰城市 331100

徐维, 吴墨, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

韩曲, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤及疝与腹壁外科的研究.

作者贡献分布: 此综述写作部分由韩曲和曾慧完成; 相关文献支持及理论分析由徐维与吴墨完成; 审校及修改由徐维与吴墨完成.

通讯作者: 吴墨, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科. 472049385@qq.com

收稿日期: 2023-06-26
修回日期: 2023-07-18
接受日期: 2023-08-03
在线出版日期: 2023-08-08

Neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: Current status and future prospects

Qu Han, Hui Zeng, Wei Xu, Mo Wu

Qu Han, Hui Zeng, First Department of General Surgery, Fengcheng City People's Hospital, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Wei Xu, Mo Wu, Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Mo Wu, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, No. 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. 472049385@qq.com

Received: 2023-06-26
Revised: 2023-07-18
Accepted: 2023-08-03
Published online: 2023-08-08

Abstract

Immunotherapy, particularly programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors, has made revolutionary progress in the treatment strategies for various types of cancer. Regarding colorectal cancer (CRC), the current clinical application of PD-1/PD-L1 inhibitors is primarily categorized based on mutation patterns, including deficient mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) and proficient mismatch repair (pMMR) or non-high microsatellite instability (non-MSI-H). PD-1/PD-L1 inhibitors have demonstrated good efficacy against dMMR/MSI-H CRC by increasing T-cell infiltration into tumor tissues. However, the effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors for pMMR/non-MSI-H CRC remains uncertain. Due to the lower prevalence of dMMR/MSI-H in CRC, recent clinical trials have reported combined applications of PD-1/PD-L1 inhibitors with other anti-tumor treatments such as chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapy to achieve better therapeutic outcomes. Neoadjuvant therapy, primarily consisting of chemotherapy and radiotherapy, not only downstages the tumor but also provides benefits from local control, thus improving clinical symptoms and quality of life. Integrating immunotherapy into neoadjuvant therapy may alter the treatment approach for potentially resectable or certain metastatic CRC cases. In this article, we focus on the development of neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy and discuss its future prospects for the treatment of CRC.

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

Key Words: Colorectal cancer; PD-1/PD-L1 inhibitors; Neoadjuvant; Microsatellite instability; Mismatch repair

Citation: Han Q, Zeng H, Xu W, Wu M. Neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer: Current status and future prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(15): 615-621
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/615.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.615

摘要

免疫疗法, 特别是程序性细胞死亡1/程序性细胞死亡配体1(programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1, PD-1/PD-L1)抑制剂, 已经在各种癌症的治疗策略中取得了革命性的进展. 就结直肠癌(colorectal cancer, CRC)而言, 目前临床应用PD-1/PD-L1抑制剂主要根据突变模式来分类, 包括缺陷型错配修复(deficient mismatch repair, dMMR)/高度微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)和熟练型错配修复(proficient mismatch repair, pMMR)/非高度微卫星不稳定性(non-MSI-H). 由于PD-1/PD-L1抑制剂可以增加T细胞对肿瘤组织的浸润, 已经证明对dMMR/MSI-H CRC具有良好的疗效. 然而, PD-1/PD-L1抑制剂对于pMMR/non-MSI-H CRC的有效性仍然不确定. 由于dMMR/MSI-H在CRC中所占比例较低, 近期的临床试验中报告了PD-1/PD-L1抑制剂与化疗、放疗和靶向治疗等其他抗肿瘤治疗方法的联合应用, 以取得更好的治疗效果. 新辅助治疗主要包括化疗和放疗, 不仅可以减少临床分期, 还可以从局部控制中获益, 改善临床症状和生活质量. 将免疫疗法加入新辅助治疗可能会改变原发性可切除或某些转移性CRC的治疗策略. 在本文中, 我们重点关注新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的发展, 并讨论CRC的未来展望.

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

关键词: 结直肠癌; PD-1/PD-L1抑制剂; 新辅助治疗; 微卫星不稳定性; 错配修复

核心提要: 由于程序性细胞死亡1/程序性细胞死亡配体1(programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1, PD-1/PD-L1)抑制剂可以增加T细胞对肿瘤组织的浸润, 已经证明对缺陷型错配修复/高度微卫星不稳定性结直肠癌(colorectal cancer, CRC)具有良好的疗效. 然而, PD-1/PD-L1抑制剂对于熟练型错配修复/非高度微卫星不稳定性CRC的有效性仍然不确定. 将免疫疗法加入新辅助治疗可能会改变原发性可切除或某些转移性CRC的治疗策略.

文献来源: 韩曲, 曾慧, 徐维, 吴墨. 结直肠癌新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的现状与展望. 世界华人消化杂志 2023; 31(15): 615-621
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/615.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.615

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 每年新发病例占所有癌症的10%[1]. 目前, 治疗方式主要包括手术切除、化疗、放疗和分子靶向治疗[2]. 尽管最近多种治疗方式在CRC治疗方面取得了显著进展[3], 但每年CRC相关死亡人数仍达到915880人, 占所有肿瘤相关死亡的9.4%, 在全球所有肿瘤中排名第二[4]. 因此, 目前的治疗效果已经遇到了瓶颈, 迫切需要新的方式以获得更好的CRC治疗效果.

近年来, 免疫治疗由于其良好的抗肿瘤效果而在临床应用中得到快速发展和更多关注, 这进一步为CRC提供了动力[5]. 与传统治疗相比, 免疫治疗可以通过激活抗肿瘤免疫力来杀死癌细胞, 并且专门针对癌细胞抗原以防止正常细胞遭受攻击[6]. 其中, 程序性细胞死亡蛋白1是激活T细胞表达和介导免疫抑制的最重要的受体, 而程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)参与了程序性细胞死亡1(programmed cell death 1, PD-1), 导致T细胞凋亡或无功能[7]. 因此, PD-1/PD-L1抑制剂可以阻止T细胞凋亡和功能障碍, 进一步增强T细胞的活化[8]. 自2006年纳武利尤单抗首次应用于人类以来, PD-1/PD-L1抑制剂已经在许多临床试验中应用于治疗各种难治性癌症, 包括黑色素瘤、胃癌和肺癌[9]. CRC根据突变模式被分类为缺陷型错配修复(deficient mismatch repair, dMMR)/高度微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)和熟练型错配修复(proficient mismatch repair, pMMR)/非高度微卫星不稳定性(non-MSI-H). 许多临床试验已经证明免疫检查点抑制剂(ICIs)对dMMR/MSI-H CRC患者表现出有效稳定的治疗效果; 因此, 美国食品药品监督管理局批准了几种药物如纳武利尤单抗和帕博利珠单抗用于治疗这类患者[10].

新辅助治疗是在手术前使用放疗、化疗和各种治疗方法的组合, 可以减少肿瘤的分期, 从而降低局部复发率并获得更好的预后[11]. 目前, 新辅助治疗在某些CRC患者, 特别是局部晚期直肠癌和结直肠肝转移的治疗中已被证明是有效的. 因此, 新辅助治疗的总生存率被证明与术后治疗相比并没有显著提高[12]. 新辅助放疗可以通过促进T细胞的活化和招募、促进树突状细胞成熟、抗原曝露和上调主要组织相容性复合物分子等免疫应答环节, 扩大抗PD-1/PD-L1治疗的效果[13]. 此外, 新辅助化疗可以诱导PD-1/PD-L1的表达, 并进一步增强ICI治疗的效果[14,15]. 因此, 将抗PD-1/PD-L1治疗加入到新辅助治疗中可能会改变原发可切除或部分转移性CRC的治疗策略, 并进一步获得更好的预后和生存结果. 因此, 本综述旨在关注新辅助抗PD-1/PD-L1治疗的发展, 并讨论当前的机遇和挑战, 强调可切除和部分转移性CRC的前期治疗考虑因素.

1 PD-1/PD-L1抑制剂在dMMR/MSI-H CRC中的机制

1.1 抗PD-1/PD-L1治疗的机制 抗肿瘤免疫过程主要包括免疫消除、免疫平衡和免疫逃逸. PD-1和PD-L1是一对重要的免疫检查点(ICs), 它们在免疫系统中起到制动器的作用, 在肿瘤免疫逃逸过程中发挥关键作用[16].

PD-1和PD-L1结合后, 肿瘤细胞利用T细胞受体的识别, 进一步抑制免疫并逃避免疫监视. 2002年, 首次报道了PD-1通路介导肿瘤免疫的证据, 即PD-L1的过表达会削弱T细胞的溶解活性, 从而显著促进肿瘤的发生和侵袭[17]. 有趣的是, 通过应用针对PD-L1的单克隆抗体, 这种效应可以被逆转. PD-L1在许多肿瘤细胞表面高度表达, 它还能诱导免疫细胞(尤其是T辅助淋巴细胞, 即Th细胞)分泌免疫抑制因子, 并进一步抑制抗肿瘤免疫的杀伤效应[18]. 抗PD-1/PD-L1治疗可以与PD-1和PD-L1相应地结合, 进一步阻止T细胞表面的PD-1与肿瘤细胞表面的PD-L1结合[19]. 这种功能可以逆转肿瘤细胞对免疫系统的抑制作用, 并恢复抗肿瘤免疫.

1.2 dMMR/MSI-H CRC的生物学特征 人体通过进化出精细的机制来维持基因组稳定性. 错配修复(mismatch repair, MMR)是一个在进化上保守的系统, 由五个关键蛋白组成: mutL同源物1(MutL homolog 1, MLH1)、生殖后分离2以及mutS同源物2、3和6(mutS homologs 2、3 and 6, MSH2、3和6), 它们能够识别和修复DNA复制、DNA重组以及某些形式的DNA损伤过程中的碱基错配、缺失和错误连接[20]. 此外, MMR还能在响应DNA损伤剂方面发挥关键作用, 通过诱导细胞凋亡或调节细胞周期. 值得注意的是, MMR状态的改变可能导致不同的微卫星长度, 即MSI, 可以通过完全病理学反应(pathological complete response, PCR)或第二代测序技术进行准确检测[21].

在正常结肠直肠上皮细胞的癌变过程中, 基因组不稳定性是一个重要的推动因素, 它导致癌细胞无限增殖并避免免疫清除. CRC中的dMMR/MSI-H状态最早在林奇综合征中被报道, 这是一种遗传性癌症综合征, 主要由MMR基因(最常见的是MLH1和MSH2)的突变引起[22]. 与pMMR相比, dMMR CRC具有更高的肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB), 而突变率增加了约100-1000倍. 所有CRC病例中dMMR/MSI-H的比例约为15%, 而约85%的患者MMR功能正常. 有趣的是, 约20%的Ⅱ期和11%的Ⅲ期肿瘤是dMMR/MSI-H, 然而在Ⅳ期仅占5%(50)[23].

Ⅱ期或Ⅲ期的dMMR/MSI-H CRC患者的预后明显优于pMMR/non-MSI-H患者, 而Ⅳ期患者的预后较差. dMMR的CRC具有许多值得注意的特征, 如淋巴细胞浸润、倾向于发生在结肠近端、较低的转移率以及粘液性或粘液腺癌样表现[24].

根据以往的文献报道, II期的dMMR/MSI-H CRC患者无法从以5-FU为基础的传统细胞毒药物的辅助化疗中获益[25]. 这种现象可能主要是因为dMMR/MSI-H CRC无法识别5-FU修饰的DNA, 这是触发细胞毒作用的重要步骤. 然而, 奥沙利铂辅助治疗的疗效似乎不受MMR或MSI状态的影响[26]. 主要报道表明, dMMR/MSI-H CRC对ICI治疗, 尤其是抗PD-1/PD-L1治疗有良好的反应. 报道显示[27], dMMR/MSI-H CRC具有显著较高水平的细胞毒性T淋巴细胞、Th1、Th2、滤泡辅助性T细胞和T细胞标记物(58). 此外, 还报道了更高的TMB、肿瘤新抗原负荷以及更多的淋巴细胞浸润和肿瘤组织中的PD-L1表达[28]. 以上充分的证据表明, PD-1/PD-L1抑制剂可以增强抗肿瘤免疫力, 在治疗这些患者时产生出色的治疗效果.

1.3 探索在转移性dMMR/MSI-H CRC中应用PD-1/PD-L1抑制剂的研究 2016年的KEYNOTE-016研究报告指出, 接受帕博利珠单抗治疗的pMMR/non-MSI-H CRC患者的整体反应率(overall response rate, ORR)为0%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为16%, 而dMMR/MSI-H患者的ORR为50%, DCR为89%[29]. 随后的2期研究KEYNOTE-164报告了dMMR/MSI-H转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为4.1 mo, 24 mo生存率为63%, ORR为33%, DCR为57%[30]. CheckMate-142是一项2期临床试验, 评估了另一种PD-1抑制剂纳武利尤单抗在dMMR/MSI-H mCRC患者中的治疗效果. 在中位随访时间为12 mo时, 31%的患者(74例中的23例)达到了ORR, 而生存率(overall survival, OS)和PFS分别为73%和50%[31]. 考虑到上述结果, 2017年纳武利尤单抗和帕博利珠单抗获得了FDA对于dMMR/MSI-H mCRC患者的加速批准作为二线治疗[32].

作为CRC免疫治疗发展的重要里程碑, KEYNOTE-177研究比较了帕博利珠单抗与标准化疗在一线治疗dMMR/MSI-H mCRC中的疗效. 在2021年的最终分析中, 帕博利珠单抗组的中位OS(中位随访时间为44.5 mo)未达到, 而化疗组为36.7 mo. 此外, 帕博利珠单抗组的中位PFS为16.5 mo, 而化疗组为8.2 mo[33]. 由于这一令人满意的结果, 根据2021年版《美国国家综合癌症网络(NCCN)指南》, 不论是否适合强化治疗, 推荐将帕博利珠单抗或纳武利尤单抗作为dMMR/MSI-H mCRC患者的一线治疗选项, 且可单独应用或与伊匹木单抗联合使用[34].

2 RC的新辅助治疗中的PD-1/PD-L1抑制剂

CRC的新辅助治疗主要针对局部晚期直肠癌和一些可切除的mCRC. 传统的新辅助治疗包括化疗、放疗、靶向治疗和联合治疗. 目前, 直肠癌的新辅助治疗主要基于放疗, 并结合化疗药物; 而结肠癌的新辅助治疗则主要基于药物, 包括化疗药物和靶向药物.

2.1 dMMR/MSI-H CRC的新辅助抗PD-1/PD-L1疗法 当前的NCCN指南(版本2.2021)改变了先前关于检测MMR/MSI状态的建议. 该指南建议对所有患有结肠或直肠癌的患者进行MMR或MSI普查. 除了作为晚期CRC免疫治疗应用的预测标志物外, MSI/MMR状态还有助于识别具有Lynch综合征的个体, 并为II期CRC患者的辅助治疗决策提供信息[34]. 以前的建议将此类检测限制在疑似有转移的患者中. 因此, 新的指南意味着抗PD-1/PD-L1治疗不仅适用于Ⅳ期dMMR/MSI-H CRC患者, 也可作为新辅助治疗的一部分.

具有pMMR/non-MSI-H的CRC对免疫疗法反应不佳. 针对这个问题, 许多研究集中于采用化疗或放疗与免疫疗法相结合的策略, 以提高治愈效果. 许多传统化疗药物如奥沙利铂、5-FU和吉西他滨可以调节肿瘤浸润淋巴细胞(TILs), 作为免疫原性细胞死亡诱导剂, 在肿瘤免疫抑制微环境中重新激活抗肿瘤免疫力[35]. 因此, 化疗与免疫疗法的结合可以促进免疫反应, 增强ICIs的治疗效果, 并进一步改善患者的临床预后.

2.2 新辅助抗PD-1/PD-L1治疗在pMMR/non-MSI-H CRC中的应用 广泛的证据表明, 放疗与免疫疗法的联合在临床上可以实现1+1>2的效果. 放疗可以通过诱导肿瘤抗原释放、增强肿瘤细胞免疫原性、激活免疫细胞和分泌免疫因子, 促进肿瘤相关抗原呈递. 此外, 放疗不仅可以上调T细胞上PD-1和肿瘤细胞上PD-L1的表达, 从而抑制免疫疗法的抗药性, 还可以杀死肿瘤细胞, 诱导炎症因子、损伤相关分子模式和肿瘤相关抗原的释放, 实现协同抗肿瘤效应[36]. 根据2021年的一份美国试验报告, 评估了在新辅助放疗中添加帕博利珠单抗是否能够改善新辅助直肠癌(NAR)评分, 而不是与5-氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂(FOLFOX)相比的PCR[37]. 这些研究为将放疗与免疫疗法联合治疗应用于CRC提供了一些有益的信息.

3 新辅助免疫治疗的评价

随着越来越多的患者在术前免疫疗法中达到了pCR, “观望并等待”策略越来越有可能实现肛门保留的目的, 减少手术创伤而不影响生存率. 在密切随访的前提下, 被评估为近乎完全临床反应的患者可以考虑采用“观望并等待”策略, 而对于有明显肿瘤残留的患者, 则建议尽早进行根治性手术. 直肠MRI目前是国际指南推荐的用于诊断原发性直肠癌的重要分期方法. MRI可以准确显示直肠及邻近器官的解剖结构, 进一步提供相对准确的肿瘤分期信息. 然而, 由于术前免疫疗法后肿瘤部位的测量常受坏死等因素的干扰, 传统的MRI方法不能准确监测肿瘤的反应情况[38].

由于免疫细胞浸润和其他原因, 免疫术前治疗的一个特点是影像和病理评估结果可能存在很大差异. 这种现象被称为(pseudo-progression, PsPD), 表现为许多患者在影像上并未观察到肿瘤缓解, 而是保持稳定甚至有些增大, 但病理检查可能发现这些患者中肿瘤有所退缩[39]. 因此, 如何识别和区分PsPD和真实进展具有重要意义. 一项系统综述还报告称[40], 与RECIST 1.1相比, 基于免疫的肿瘤反应评估标准对ORR和DCR统计没有显著影响, 对平均生存时间的预测差异也可以忽略不计(0.46 mo). 因此, 目前术前抗PD-1/PD-L1免疫疗法疗效的评估标准和方法需要改进, 这也应是相关临床研究设计中的一个关键考虑因素.

4 新辅助PD-1/PD-L1抑制剂在CRC中的安全性

随着免疫疗法在癌症领域的广泛应用, 越来越多的研究报告集中于临床实践中的安全性. 免疫相关不良事件(irAEs)可能涉及多个器官, 包括皮肤(如白癜风)、内分泌系统(如甲状腺功能亢进)、呼吸系统(如肺炎)、消化系统(如腹泻和结肠炎)以及心血管系统(如心肌炎)[41]. 上述提到的不良事件通常发生在前2 mo-3 mo, 而皮肤表现首先发生[42]. 报道的不良事件包括甲状腺功能减退症、结肠炎、甲状腺功能亢进症、肺炎、肾上腺功能不全、肝炎、输液反应、严重皮肤反应和甲状腺炎等. 此外, 也有文献支持单一PD-1/PD-L1抑制剂引起的治疗相关不良事件较化疗单药更少[10]. 目前, 包括欧洲医学肿瘤学会、美国临床肿瘤学会和NCCN在内的许多学术组织已经发布了irAEs的标准和指南, 可以为临床使用提供支持[43]. 总体而言, 由PD-1/PD-L1抑制剂引起的这些irAEs是可以接受、可预测和可控制的. 因此, 在CRC治疗中, 抗PD-1/PD-L1疗法可能在所有可使用新辅助疗法的场景中发挥作用, 而安全性是前提和保证.

5 争议与挑战

在CRC治疗之前检测MMR/MSI状态非常重要, 尤其是结合临床特征、家族病史和影像特征进行有针对性的检测, 以避免错过免疫疗法的受益者. 对于pMMR/non-MSI-H患者, 需要监测和开发更多提高免疫原性和增强免疫细胞浸润能力的新型新辅助组合策略. 作为一种具有潜力的新兴治疗方法, 对其安全性的关注仍然不能忽视. 特别是目前对新辅助抗PD-1/PD-L1疗法后手术相关并发症的评估研究较少. 目前对CRC新辅助免疫治疗后的治疗效果评价及后续器官保存和观察等待策略的选择尚不明确. 迫切需要探索CRC新辅助治疗与免疫治疗的最佳模式, 包括放疗模式的选择(长程 *vs* 短程)、化疗药物的配合、PD-1药物的时机选择(同步放疗 *vs* 顺序放

疗)以及是否进行全程新辅助治疗等等. 总之, 合理地说, 免疫疗法, 尤其是抗PD-1/PD-L1疗法, 可能改变CRC新辅助治疗的前景, 并最终实现患者获益的目标.

6 结论

环境、饮食和生活方式因素包括饮食、吸烟、饮酒、肥胖、睡眠、运动和微生物组等可能影响CRC的致癌机制、治疗反应、生物学和临床结果. 这些因素可能在每个患者中以不同方式影响分子病理学、免疫浸润和治疗反应, 这在接受免疫疗法治疗的患者中越来越明显. 此外, 基因与环境的相互作用也影响着免疫系统和癌症上的遗传变异. 此外, 在CRC患者中, 分子病理流行病学可能与微生物组、分子病理学、免疫细胞浸润和临床结果相关, 尤其是在免疫疗法方面. 因此, 上述因素与CRC新辅助抗PD-1/PD-L1疗法之间的关系仍需要未来进一步探索和讨论. 抗PD-1/PD-L1疗法在手术切除、化疗、放疗和靶向治疗之后是一种有用的治疗策略, 在CRC的治疗中具有巨大的潜力. 我们相信免疫疗法在CRC新辅助治疗中的拥有广阔应用前景.

7 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 Yang Z, Deng W, Zhang X, An Y, Liu Y, Yao H, Zhang Z. Opportunities and Challenges of Nanoparticles in Digestive Tumours as Anti-Angiogenic Therapies. *Front Oncol* 2021; 11: 789330 [PMID: 35083147 DOI: 10.3389/fonc.2021.789330]

3 Frank MH, Wilson BJ, Gold JS, Frank NY. Clinical Implications of Colorectal Cancer Stem Cells in the Age of Single-Cell Omics and Targeted Therapies. *Gastroenterology* 2021; 160: 1947-1960 [PMID: 33617889 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.080]

4 Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond)* 2021; 41: 1037-1048 [PMID: 34288593 DOI: 10.1002/cac2.12197]

5 Du W, Frankel TL, Green M, Zou W. IFNγ signaling integrity in colorectal cancer immunity and immunotherapy. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 23-32 [PMID: 34385592 DOI: 10.1038/s41423-021-00735-3]

6 Kalafati L, Kourtzelis I, Schulte-Schrepping J, Li X, Hatzioannou A, Grinenko T, Hagag E, Sinha A, Has C, Dietz S, de Jesus Domingues AM, Nati M, Sormendi S, Neuwirth A, Chatzigeorgiou A, Ziogas A, Lesche M, Dahl A, Henry I, Subramanian P, Wielockx B, Murray P, Mirtschink P, Chung KJ, Schultze JL, Netea MG, Hajishengallis G, Verginis P, Mitroulis I, Chavakis T. Innate Immune Training of Granulopoiesis Promotes Anti-tumor Activity. *Cell* 2020; 183: 771-785.e12 [PMID: 33125892 DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.058]

7 Sugiura D, Okazaki IM, Maeda TK, Maruhashi T, Shimizu K, Arakaki R, Takemoto T, Ishimaru N, Okazaki T. PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity. *Nat Immunol* 2022; 23: 399-410 [PMID: 35145298 DOI: 10.1038/s41590-021-01125-7]

8 Zhang X, Yang Z, An Y, Liu Y, Wei Q, Xu F, Yao H, Zhang Z. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 93 [PMID: 35331250 DOI: 10.1186/s12957-022-02549-7]

9 Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, Poklepovic AS, Bajaj M, Babu S, Hallmeyer S, Velasco M, Lutzky J, Higgs E, Bao R, Carll TC, Labadie B, Krausz T, Zha Y, Karrison T, Sondak VK, Gajewski TF, Khushalani NI, Luke JJ. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2647-2655 [PMID: 33945288 DOI: 10.1200/JCO.21.00079]

10 André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207-2218 [PMID: 33264544 DOI: 10.1056/NEJMoa2017699]

11 Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, Budczies J, Huober J, Klauschen F, Furlanetto J, Schmitt WD, Blohmer JU, Karn T, Pfitzner BM, Kümmel S, Engels K, Schneeweiss A, Hartmann A, Noske A, Fasching PA, Jackisch C, van Mackelenbergh M, Sinn P, Schem C, Hanusch C, Untch M, Loibl S. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19: 40-50 [PMID: 29233559 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X]

12 Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund Å, van den Broek CBM, Fokstuen T, Gelderblom H, Kapiteijn E, Leer JWH, Marijnen CAM, Martijn H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Nagtegaal ID, Påhlman L, Punt CJA, Putter H, Roodvoets AGH, Rutten HJT, Steup WH, Glimelius B, van de Velde CJH. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 696-701 [PMID: 25480874 DOI: 10.1093/annonc/mdu560]

13 Tang H, Liang Y, Anders RA, Taube JM, Qiu X, Mulgaonkar A, Liu X, Harrington SM, Guo J, Xin Y, Xiong Y, Nham K, Silvers W, Hao G, Sun X, Chen M, Hannan R, Qiao J, Dong H, Peng H, Fu YX. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest* 2018; 128: 580-588 [PMID: 29337303 DOI: 10.1172/JCI96061]

14 Wu SP, Liao RQ, Tu HY, Wang WJ, Dong ZY, Huang SM, Guo WB, Gou LY, Sun HW, Zhang Q, Xie Z, Yan LX, Su J, Yang JJ, Zhong WZ, Zhang XC, Wu YL. Stromal PD-L1-Positive Regulatory T cells and PD-1-Positive CD8-Positive T cells Define the Response of Different Subsets of Non-Small Cell Lung Cancer to PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 521-532 [PMID: 29269008 DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.132]

15 Fournel L, Wu Z, Stadler N, Damotte D, Lococo F, Boulle G, Ségal-Bendirdjian E, Bobbio A, Icard P, Trédaniel J, Alifano M, Forgez P. Cisplatin increases PD-L1 expression and optimizes immune check-point blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2019; 464: 5-14 [PMID: 31404614 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.08.005]

16 Bailey SR, Maus MV. Gene editing for immune cell therapies. *Nat Biotechnol* 2019; 37: 1425-1434 [PMID: 31160723 DOI: 10.1038/s41587-019-0137-8]

17 Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12293-12297 [PMID: 12218188 DOI: 10.1073/pnas.192461099]

18 Huang MY, Jiang XM, Wang BL, Sun Y, Lu JJ. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms. *Pharmacol Ther* 2021; 219: 107694

[PMID: 32980443 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107694]
19 Bie F, Tian H, Sun N, Zang R, Zhang M, Song P, Liu L, Peng Y, Bai G, Zhou B, Gao S. Research Progress of Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy Related Mechanisms and Predictive Biomarkers in NSCLC. *Front Oncol* 2022; 12: 769124 [PMID: 35223466 DOI: 10.3389/fonc.2022.769124]
20 Baretti M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther* 2018; 189: 45-62 [PMID: 29669262 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.004]
21 Fraune C, Burandt E, Simon R, Hube-Magg C, Makrypidi-Fraune G, Kluth M, Büscheck F, Höflmayer D, Blessin NC, Mandelkow T, Li W, Perez D, Izbicki JR, Wilczak W, Sauter G, Schrader J, Neipp M, Mofid H, Daniels T, Isbert C, Clauditz TS, Steurer S. MMR Deficiency is Homogeneous in Pancreatic Carcinoma and Associated with High Density of Cd8-Positive Lymphocytes. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 3997-4006 [PMID: 32108923 DOI: 10.1245/s10434-020-08209-y]
22 Sherwood K, Ward JC, Soriano I, Martin L, Campbell A, Rahbari R, Kafetzopoulos I, Sproul D, Green A, Sampson JR, Donaldson A, Ong KR, Heinimann K, Nielsen M, Thomas H, Latchford A, Palles C, Tomlinson I. Germline de novo mutations in families with Mendelian cancer syndromes caused by defects in DNA repair. *Nat Commun* 2023; 14: 3636 [PMID: 37336879 DOI: 10.1038/s41467-023-39248-0]
23 Zaanan A, Shi Q, Taieb J, Alberts SR, Meyers JP, Smyrk TC, Julie C, Zawadi A, Tabernero J, Mini E, Goldberg RM, Folprecht G, Van Laethem JL, Le Malicot K, Sargent DJ, Laurent-Puig P, Sinicrope FA. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2018; 4: 379-383 [PMID: 28983557 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2899]
24 Booker BD, Markt SC, Schumacher FR, Rose J, Cooper G, Selfridge JE, Koroukian SM. Variation in KRAS/NRAS/BRAF-Mutation Status by Age, Sex, and Race/Ethnicity Among a Large Cohort of Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *J Gastrointest Cancer* 2023 [PMID: 37355486 DOI: 10.1007/s12029-023-00954-z]
25 Cevik M, Namal E, Iner-Koksal U, Dinc-Sener N, Karaalp A, Ciftci C, Susleyici B. Association of PD-1 and PDL-1 gene polymorphisms with colorectal cancer risk and prognosis. *Mol Biol Rep* 2022; 49: 1827-1836 [PMID: 35076848 DOI: 10.1007/s11033-021-06992-9]
26 Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, Des Guetz G, Lécaille C, Artru P, Sickersen G, Cauchin E, Sefrioui D, Boussaha T, Ferru A, Matysiak-Budnik T, Silvain C, Karayan-Tapon L, Pagès JC, Vernerey D, Bonnetain F, Michel P, Taïeb J, Zaanan A. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 [PMID: 26839356 DOI: 10.1093/jnci/djv438]
27 Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19-26 [PMID: 27838401 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005]
28 Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, Ding R, Yang R, Tan J, Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Dong C, Li Y. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol* 2022; 13: 795972 [PMID: 35371084 DOI: 10.3389/fimmu.2022.795972]
29 Zhou C, Cheng X, Tu S. Current status and future perspective of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2021; 521: 119-129 [PMID: 34464671 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.07.023]
30 Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020; 38: 11-19 [PMID: 31725351 DOI: 10.1200/JCO.19.02107]
31 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledeine JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182-1191 [PMID: 28734759 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9]
32 Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, Lu Y. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 3837-3849 [PMID: 34671202 DOI: 10.7150/ijbs.64077]
33 Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fourchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zhong WY, Fogelman D, Marinello P, Andre T; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 659-670 [PMID: 35427471 DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8]
34 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Farkas L, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Gurski LA. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 329-359 [PMID: 33724754 DOI: 10.6004/jnccn.2021.0012]
35 Wang YJ, Fletcher R, Yu J, Zhang L. Immunogenic effects of chemotherapy-induced tumor cell death. *Genes Dis* 2018; 5: 194-203 [PMID: 30320184 DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.003]
36 Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, Stratford IJ, Poon E, Morrow M, Stewart R, Jones H, Wilkinson RW, Honeychurch J, Illidge TM. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014; 74: 5458-5468 [PMID: 25274032 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258]
37 Rahma OE, Yothers G, Hong TS, Russell MM, You YN, Parker W, Jacobs SA, Colangelo LH, Lucas PC, Gollub MJ, Hall WA, Kachnic LA, Vijayvergia N, O'Rourke MA, Faller BA, Valicenti RK, Schefter TE, George S, Kainthla R, Stella PJ, Sigurdson E, Wolmark N, George TJ. Use of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results From the Pembrolizumab Arm of a Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 1225-1230 [PMID: 34196693 DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.1683]
38 Zhao M, Zhao L, Yang H, Duan Y, Li G. Apparent diffusion coefficient for the prediction of tumor response to neoadjuvant chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 2021; 16: 17 [PMID: 33472660 DOI: 10.1186/s13014-020-01738-6]
39 Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, Goel S, Bedard P, Le Tourneau C. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30: 385-396 [PMID: 30657859 DOI: 10.1093/annonc/mdz003]
40 Park HJ, Kim GH, Kim KW, Lee CW, Yoon S, Chae YK,

Tirumani SH, Ramaiya NH. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 33561078 DOI: 10.3390/cancers13010120]

41 Andrews MC, Duong CPM, Gopalakrishnan V, Iebba V, Chen WS, Derosa L, Khan MAW, Cogdill AP, White MG, Wong MC, Ferrere G, Fluckiger A, Roberti MP, Opolon P, Alou MT, Yonekura S, Roh W, Spencer CN, Curbelo IF, Vence L, Reuben A, Johnson S, Arora R, Morad G, Lastrapes M, Baruch EN, Little L, Gumbs C, Cooper ZA, Prieto PA, Wani K, Lazar AJ, Tetzlaff MT, Hudgens CW, Callahan MK, Adamow M, Postow MA, Ariyan CE, Gaudreau PO, Nezi L, Raoult D, Mihalcioiu C, Elkrief A, Pezo RC, Haydu LE, Simon JM, Tawbi HA, McQuade J, Hwu P, Hwu WJ, Amaria RN, Burton EM, Woodman SE, Watowich S, Diab A, Patel SP, Glitza IC, Wong MK, Zhao L, Zhang J, Ajami NJ, Petrosino J, Jenq RR, Davies MA, Gershenwald JE, Futreal PA, Sharma P, Allison JP, Routy B, Zitvogel L, Wargo JA. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. *Nat Med* 2021; 27: 1432-1441 [PMID: 34239137 DOI: 10.1038/s41591-021-01406-6]

42 Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, Korenstein D. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360: k793 [PMID: 29540345 DOI: 10.1136/bmj.k793]

43 Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv119-iv142 [PMID: 28881921 DOI: 10.1093/annonc/mdx225]

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8月8日; 31(15): 622-629

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.622

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

基础研究 BASIC RESEARCH

保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的网络药理学分析

谌 欢, 何云山, 何草芳, 毛 婧, 周建军, 彭国茳

谌欢, 何云山, 何草芳, 毛婧, 周建军, 彭国茳, 湘南学院附属医院 湖南省郴州市 423000

谌欢, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 湘南学院与湘南学院附属医院联合项目, No. 2021XJ82和2021XJ89.

作者贡献分布: 谌欢与何云山对此文所作贡献均等; 此课题由何云山设计; 研究过程由谌欢、何草芳与毛婧操作完成; 数据分析、论文撰写由何云山、谌欢完成; 周建军和彭国茳审校.

通讯作者: 彭国茳, 主管药师, 423000, 湖南省郴州市北湖区人民西路31号, 湘南学院附属医院. pgjiang65@163.com

收稿日期: 2023-06-30
修回日期: 2023-07-23
接受日期: 2023-08-03
在线出版日期: 2023-08-08

Network pharmacologic analysis of molecular mechanism of Baohe Wan in treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder

Huan Chen, Yun-Shan He, Cao-Fang He, Jing Mao, Jian-Jun Zhou, Guo-Jiang Peng

Huan Chen, Yun-Shan He, Cao-Fang He, Jing Mao, Jian-Jun Zhou, Guo-Jiang Peng, Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Supported by: Joint Project of Xiangnan University and Affiliated Hospital of Xiangnan University, No. 2021XJ82 and No. 2021XJ89.

Corresponding author: Guo-Jiang Peng, Pharmacist-in-Charge, Affiliated Hospital of Xiangnan University, No. 31 Renmin West Road, Beihu District, Chenzhou 423000, Hunan Province, China. pgjiang65@163.com

Received: 2023-06-30
Revised: 2023-07-23
Accepted: 2023-08-03
Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

Network pharmacology integrates information such as drugs, targets, and diseases, effectively elucidating the potential interaction between multiple components of traditional Chinese medicine and multiple targets of diseases. However, in many network pharmacology studies, the effect of traditional Chinese medicine on disease targets is often emphasized, while the effect of the gut microbiota on disease targets is ignored. The inclusion of the gut microbiota in the study of network pharmacology can contribute a new idea for the multi-component, multi-target, and multi-approach study of traditional Chinese medicine.

AIM

To explore the possible molecular mechanism of Baohe Wan in the treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder through network pharmacology.

METHODS

The active ingredients and corresponding targets of Baohe Wan were screened based on the TCMSP and BATMAN-TCM databases. The GeneCards database was used to search related targets of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome and intestinal flora, and Venny platform was used to screen common targets of active ingredients and diseases. Cytoscape 3.9.1 was used to build disease-target-compound networks to screen effective targets for drug target and disease target interactions. The STRING database was used to construct the protein-protein interaction

(PPI) network. The effective targets were analyzed using Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis based on the DAVID database.

RESULTS

A total of 549 chemical constituents were collected. According to OB ≥ 30% and DL ≥ 0.18, 45 active constituents were obtained, including quercetin, cortin, scutellarin, kaempferol, naringenin, *etc*. Venn diagram shows that there are 259 possible protein targets in the active ingredients of Baohe Wan, 34 targets that have effects on diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome, 66 targets that have effects on intestinal flora, and 11 common targets, among which PTGS2, TNF, TP53, ICM1, and IL10 are key targets. A total of 121 biological processes were obtained through GO function enrichment analysis, and 49 pathways were obtained through KEGG pathway enrichment screening, including the TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, NF-κB signaling pathway, *etc*.

CONCLUSION

The preliminary screening and prediction by network pharmacology suggested that Baohe Wan may improve diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder through multiple ways and targets.

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

Key Words: Diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome; Diarrhea; Baohe wan; Pharmacology of network

Citation: Chen H, He YS, He CF, Mao J, Zhou JJ, Peng GJ. Network pharmacologic analysis of molecular mechanism of Baohe Wan in treatment of diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome combined with intestinal flora disorder. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(15): 622-629

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/622.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.622

摘要

背景

网络药理学整合了药物、靶点、疾病等信息, 能够高效地阐明中药多组分和疾病多靶点之间的潜在作用关系. 然而在许多网络药理学研究中, 往往只注重中药对疾病靶点的作用, 而忽视肠道菌群对疾病靶点的作用. 将肠道菌群纳入网络药理学的研究中, 可为中药多成分-多靶点-多途径贡献了一种新思路.

目的

采用网络药理学方法, 探讨保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的可能分子机制.

方法

通过TCMSP、BATMAN-TCM等数据库, 结合文献筛选出保和丸活性成分及相应靶点. 通过GeneCards数据库检索食滞胃肠证泄泻、肠道菌群的相关靶点, Venny平台筛选活性成分与疾病的共同靶点. Cytoscape 3.9.1软件构建疾病-靶点-化合物网络, 筛选药物靶点、肠道菌群靶点和疾病靶点相互作用的有效靶点. STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络. 利用DAVID数据库对有效靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析.

结果

共收集549种化学成分, 根据OB≥30%及DL≥0.18, 共得到45个活性成分, 包括槲皮素、皮素、汉黄芩素、山柰酚、柚皮素等. Venn图显示保和丸活性成分中对应259个可能蛋白靶点, 与食滞胃肠证泄泻存在作用的靶点有34个, 与肠道菌群存在作用的有66个, 三者共同的靶点数为11个, 其过氧化物合酶2(peroxide synthase 2, PTGS2)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、肿瘤蛋白P53(oncoprotein P53, TP53)、细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICM1)、白介素10(interleukin-10, IL-10)为关键靶点. GO功能富集分析得到121个生物过程, KEGG通路富集筛选得到49条通路, 包括TNF信号通路、 白介素17(interleukin-17, IL-17)信号通路、NF-κB信号通路等.

结论

通过网络药理学的初步筛选及预测, 保和丸可能通过多途径、多靶点改善食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调.

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

关键词: 食滞胃肠证; 泄泻; 保和丸; 网络药理学

核心提要: 中药、疾病及肠道菌群之间存在复杂的相互作用, 网络药理学可在三者之间找到一个结合点. 基于网络药理学技术研究显示, 保和丸治疗食滞胃肠泄泻的作用机制可能与调节肠道微生态, 恢复肠道黏膜免疫功能、修复机械屏障损伤、抑制炎症反应激活等有关.

文献来源: 谌欢, 何云山, 何草芳, 毛婧, 周建军, 彭国荘. 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的网络药理学分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(15): 622-629

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/622.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.622

0 引言

食滞胃肠证泄泻是中医泄泻常见的六大证型之一, 发病率仅次于湿热证, 好发人群以小儿和脾胃功能不佳者为主, 是导致儿童营养不良、影响生长发育的重要原因, 也是影响脾胃功能不佳人群生活质量的常见因素[1]. 保和丸出自《丹溪心法》, 是治疗食滞胃肠证泄泻的经典方剂, 由山楂、神曲、莱菔子、半夏、连翘、陈皮、茯苓组成. 山楂为君药, 善消肉食油腻之积; 神曲与莱菔子并为臣药, 神曲善化谷食陈腐之积; 莱菔子长于消面食痰浊之积. 半夏、陈皮行气化滞, 和胃止呕; 茯苓健脾消食, 和中渗湿; 连翘微苦性凉, 具有升浮宣散、清热散结之力, 同时还可以防消降太过. 全方用药谨守病机、配伍严谨, 共凑消食导滞和胃之功效, 可治一切食积[2]. 肠道微生态是一个复杂且存在个体差异性的动态平衡的微生态系统, 肠道菌群是肠道微生态的重要组成部分[3]. 泄泻是常见的胃肠道疾病, 与肠道菌群失调密切相关[4]. 肠道菌群作为中药的作用靶点之一, 可响应和介导中药的干预作用, 在中药防治疾病的机制中扮演着关键性作用[5]. 网络药理学整合了药物、靶点、疾病等信息, 通过对生物系统的网络分析来认识药物与机体之间的作用, 从而高效地阐明中药多组分和疾病多靶点之间的潜在作用关系. 本文通过网络药理学对保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的物质基础及作用机制进行预测, 以期为该方的进一步研究与应用提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 活性成分筛选: 采用系统药理学分析平台[(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP), http://tcmspw.com/tcmsp.php]获取莱菔子、半夏、陈皮、茯苓、连翘活性成分与靶点等信息, 参数设置为口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug-like, DL)≥0.18. 以BATMAN-TCM数据库(Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechANism of Traditional Chinese Medicine, http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/)获取山楂活性成分信息, 参数设置为score cutoff≥20、adjusted *P* value<0.05. 并结合CNKI中的相关文献(1989/2022-11-26)对化学成分进行补充完善, 获取活性成分群.

1.2 方法

1.2.1 保和丸化学成分靶点的预测分析: 通过TCMSP平台寻找与活性化合物相关的潜在靶点, 并通过Uniprot数据库(Universal Protein, https://www.uniprot.org/)将活性化合物对应的靶点蛋白转换为基因名.

1.2.2 疾病靶点与肠道菌群靶点的确定: 通过Genecards数据库(https://www.genecards.org/), 以“Diarrhea with gastrointestinal food stagnation syndrome”为关键词获取食滞胃肠证泄泻相关疾病基因, 以“Intestinal flora”为关键词获取人体肠道菌群相关基因. (检索时间: 2022-11-26).

1.2.3 方-菌-疾病互作基因的确定: 利用Venny2.1.0(https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/)在线分析工具对保和丸化学成分作用靶点基因、食滞胃肠证泄泻疾病基因及肠道菌群相关基因进行对比分析, 绘制Venn图, 得到三者共同靶点.

1.2.4 方-菌-疾病靶点的网络构建: 将活性成分与疾病靶点导入Cytoscape 3.9.1软件(http://www.cytoscape.org/), 构建靶点网络, 并将结果可视化.

1.2.5 方-菌-疾病潜在靶点蛋白互作网络的构建: 将1.4项中的共同靶点导入STRING数据库获取蛋白互作信息, 再将结果导入Cytoscape 3.9.1软件进行可视化及网络拓扑学分析, 构建PPI网络, 并筛选核心作用靶点.

1.2.6 关键靶点富集分析: 采用DAVID数据库(https://david.ncifcrf.gov/)上保和丸有效作用靶点, 研究对象选择人类, 进行GO功能富集分析及可视化处理, 包括生物学过程和分子功能分析; 同时进行KEGG通路富集分析, 得到保和丸在食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调中的主要作用通路.

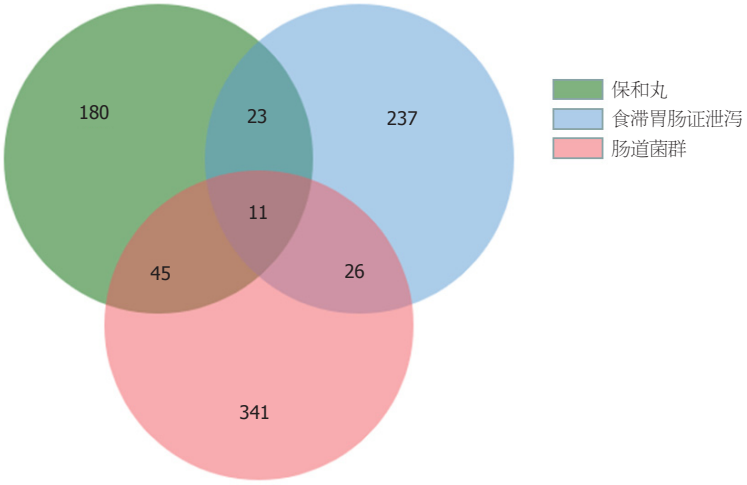
统计学处理 采用R4.1.2软件进行数据统计分析, 采用单因素方差分析组间差异, 组间两两比较用最小显著性差异法, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 活性成分筛选 通过检索TCMSP数据库、BATMAN-TCM数据库结合文献共收集到保和丸中化合物549个. 其中通过包括TCMSP数据库检索出半夏116个, 茯苓34个, 陈皮63个, 连翘150个, 莱菔子52个. 通过BATMAN-TCM数据库检索检索到山楂化学成分94个. 结合CNKI相关文献(1989/2022-11-26)收集神曲化学成分40个.

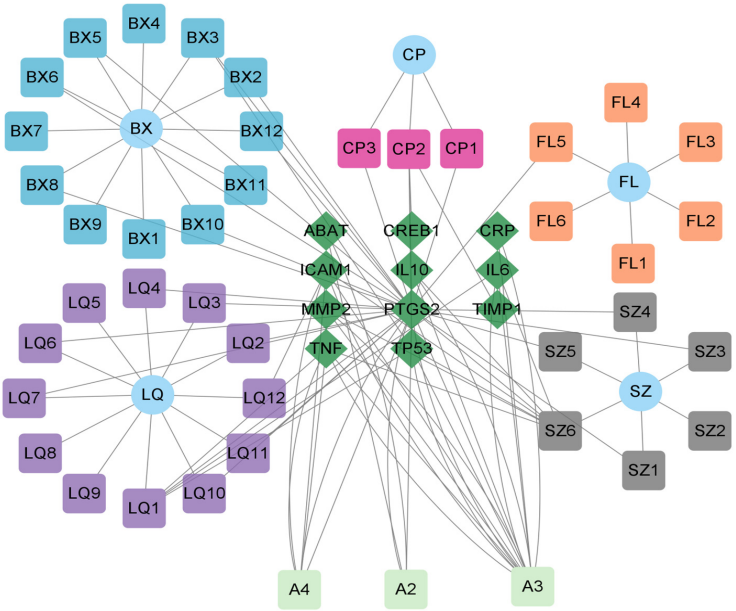
2.2 作用靶点筛选 在利用TCMSP 数据库中选取的每个活性成分对应的靶点, 在UniProt数据库中进行检索, 得到所有靶点的基因名, 去除重复名后得到259个靶点. 根据GeneCards人类基因组数据库检索食滞胃肠证泄泻疾病靶点、 肠道菌群失调的治疗靶点, 得到食滞胃肠证泄泻疾病靶点298个, 肠道菌群失调靶点424个. 采用Venny平台对相关靶点取交集, 最终得到11个, 见图1.

2.3 活性成分-靶点网络 利用Cytoscape 3.9.1软件将活性化合物及药物、疾病、肠道菌群共同靶点导入软件, 构建化合物-靶点网络(图2). 从图2可以看出, 过氧化物合酶2(peroxide synthase 2, PTGS2)、肿瘤坏死因



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.622 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　作用靶点的Vene图.



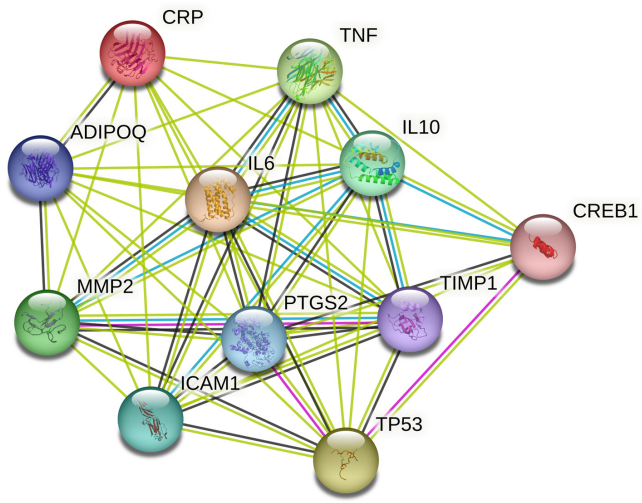
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.622 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　活性成分–疾病靶点网络图. BX: 半夏; CP: 为陈皮; FL: 茯苓; LQ: 连翘; SZ: 山楂; A2: 陈皮与神曲共同成分; A3、A4: 神曲与山楂共同成分.

子(tumor necrosis factor, TNF)肿瘤蛋白P53(oncoprotein P53, TP53)、细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICM1)、白介素10(interleukin-10, IL-10)可能是保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的关键靶点. 猜测这些靶点在保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群中起到了桥梁作用.

2.4 蛋白质相互作用网络构建 将11个交集靶点导入STRING数据库, 限定物种为人类, 相关度>0.4, 剔除游离的靶点蛋白, 获取蛋白互作信息, 得到保和丸对食滞胃肠证泄泻合并菌群失调作用相关靶点蛋白互作网络(图3). 通过入Cytoscape 3.9.1软件进行Network Analyza, Degree为10的靶点有TNF、IL-10、白介素6(interleukin-6, IL-6)、PTGS2、TP53、ICM1、脂联蛋白的C1Q和胶原结构区域(adiponectin, C1Q and collagen domain containing, ADIPOQ). 对比可以发现2.2中的关键靶点PTGS2、TNF、TP53、ICM1、IL10均在PPI网络中有所体现, 因而进一步反映PTGS2、TNF、TP53、ICM1、IL10在保和丸调控食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群中分作用.

2.5 GO功能及KEGG通路富集分析 将保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的潜在靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析, GO功能富集分析包括生物过程(biological processes, BP)、细胞成分(cellular components,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.622 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

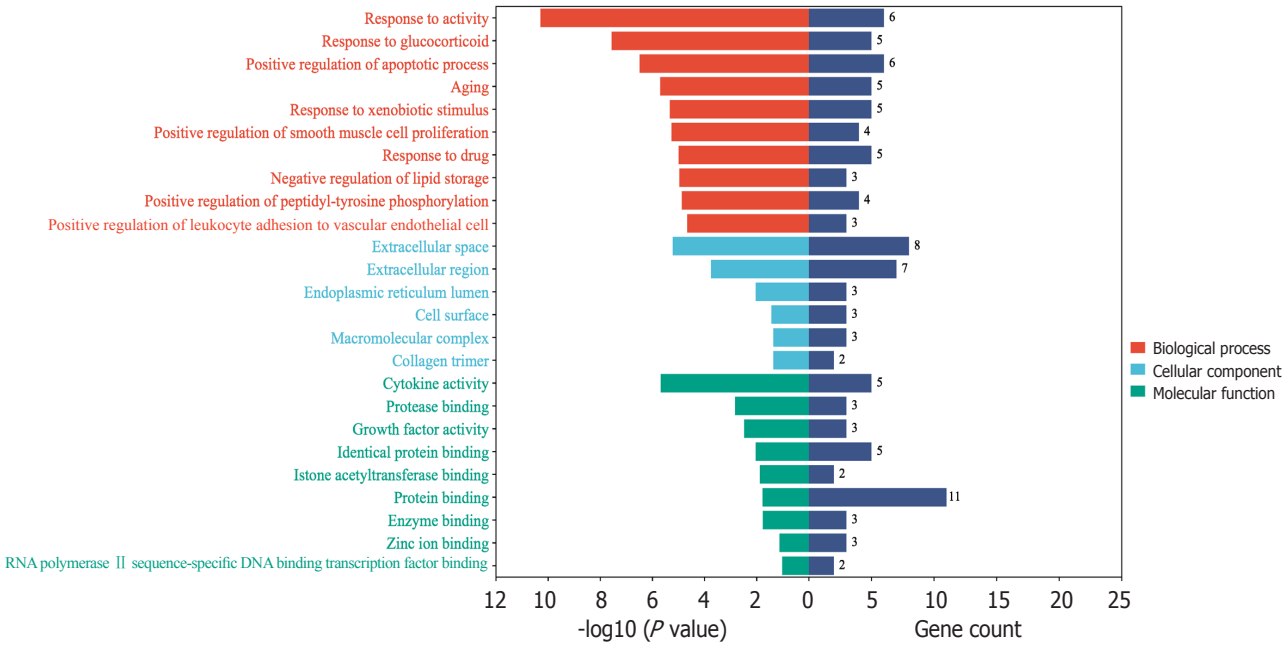
图 3　蛋白质相互作用网络. PTGS2: 氧化物合酶2; TNF: 肿瘤坏死因子; TP53:肿瘤蛋白P53; ICM1: 细胞间粘附分子−1; IL−10: 白介素10; IL−6: 白介素6; ADIPOQ: 脂联蛋白的C1Q和胶原结构区域; CRP: C蛋白反应; MMP2: 基质金属蛋白酶2; CREB1: 环磷酸腺苷应答元件结合蛋白1; TIMP1: 基质金属蛋白酶组织抑制剂1.

CC)和分子功能(molecular functions, MF)3个方面. 如图4所示, BP主要包括对平滑肌细胞增殖的正向调节及对外来生物刺激的反应等. CC主要包括细胞外空间、内质网腔及胶原蛋白三聚物等. MF主要包括蛋白酶绑定、组蛋白乙酰转移酶结合及RNA聚合酶Ⅱ序列特异性DNA结合转录因子结合等过程. KEGG富集分析显示主要涉及TNF信号通路、IL-17信号通路、NF-κB信号通路等, 见图5.

3 讨论

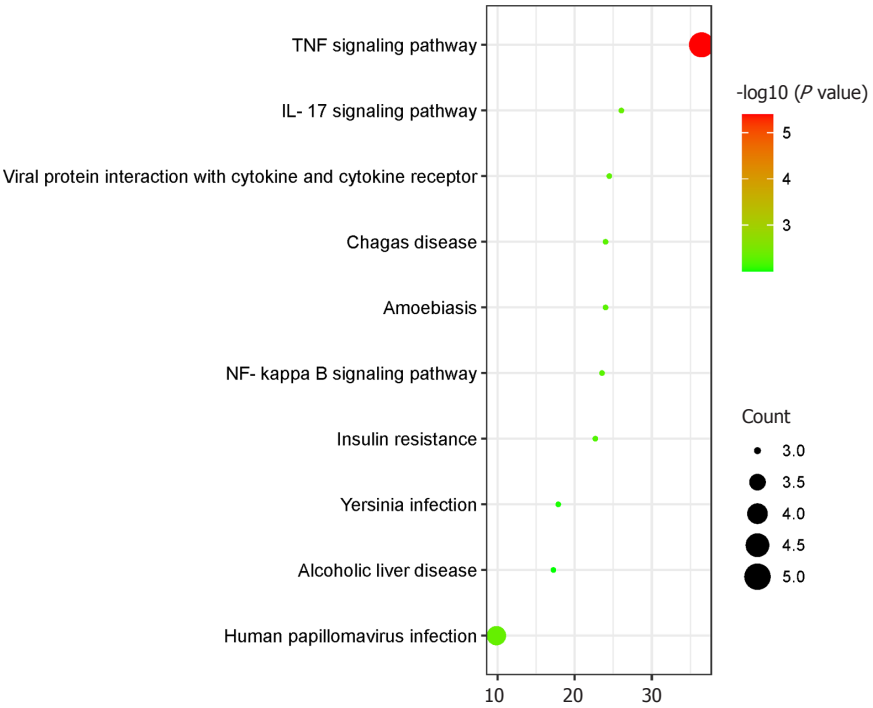
从活性成分-靶点网络的结果中可以看出, PTGS2、TNF、TP53、ICM1、IL10可能是保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的关键靶点. 槲皮素、汉黄芩素、山奈酚、柚皮素等是调控这些靶点的主要活性成分. 槲皮素具有抗炎、抗癌、抗细胞凋亡和免疫保护等生物学功能, 是一种广泛地存在多种中草药中的多羟基黄酮类化合物[6,7]. 张文举等[8]通过观察槲皮素对豚鼠离体回肠收缩活动的影响和对小鼠小肠推进功能的影响发现, 槲皮素能通过抑制肠道的蠕动、抑制肠道毛细血管的通透性来发挥其止泻作用. 汉黄芩素是一种黄酮类的物质, 具有抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤、保护神经等多种药理活性[9,10]. 研究显示汉黄芩素可显著缓解溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠体质量下降, 增加结肠长度, 改善结肠组织中上皮黏膜炎症细胞浸润和巨噬细胞浸润, 发挥保护肠道黏膜屏障功能[11]. 山奈酚是一种来源于多种药食同源性植物中的天然黄酮类化合物, 具有行气温中, 消食止痛之功效. 此外山奈酚具有抗氧化、抗炎、抗癌和保护神经等药理活性[12], 可增加闭锁小带蛋白1(zonula occludens protein-1, ZO-1)、紧密连接蛋白(Occludin)和紧密连接蛋白1抗体(Claudin-1)三种紧密蛋白的表达, 促进结肠黏膜屏障完整性[13].

泄泻是以排便次数增多, 粪质稀溏或完谷不化, 甚至泻出如水样为主症的病证, 按照中医对泄泻的辨证分型可分为寒湿困脾证、肠道湿热证、食滞胃肠证、脾气亏虚证、肾阳亏虚证、肝气乘脾证等6种证型[2]. 食滞胃肠证泄泻常称为食积泻、伤食泻, 好发于小儿和脾胃功能不佳者, 对这类人群的生活质量有着重要的影响. 肠道菌群是肠道微生态系统的重要组成部分, 以一定比例的质和量处于相对平衡状态, 对维系人体正常生命活动有着重要作用[14]. 泄泻是一种常见的胃肠道疾病, 常伴随着菌群失调, 而菌群失调又会进一步加重泄泻. IL-10是一种抗炎因子[15], 其在胃肠道中的主要作用为抑制炎症反应而保护胃肠道. 肠道菌群对IL-10的表达有着重要的影响, Tanaka等[16]采用葡聚糖硫酸钠诱导C57BL6小鼠建立小鼠结肠炎模型, 予以植物乳杆菌06CC2进行干预, 发现IL-10表达高于对照组. ICAM1能够介导体内细胞趋化、淋巴细胞归巢、细胞黏附等过程, 是体内参与免疫调节的重要生物活性因子. 肠道菌群与ICAM1表达相关性分析结果显示, 肠道双歧杆菌、乳杆菌与ICAM1水平呈显著负相关, 肠杆菌和肠球菌与之呈显著正相关(P<0.05)[17]. 肿瘤坏死因子主要由活化的单核/巨噬细胞产生, 通过与相应受体结合, 可激活k基因结合核因(nuclear factor-k-gene binding, NF-κB)诱导炎症因子表达[18]. 王沙沙等[19]通过腹腔注射鸡源大肠杆菌建立细菌性腹泻小鼠模型, 予以蒲公英粗提物、枯草杆菌进行治疗. 结果显示模型组比较空白组小肠组织、血清中肿瘤



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.622 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4 GO富集分析. 红色: GO生物学进程; 淡蓝色: GO分子功能; 绿色: GO细胞成分; 深蓝色: Gene count计数. GO: 基因本体.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.622 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5 KEGG富集分析. 圆圈的大小表示gene count数, 圆圈越大表示count数值越大; 颜色表示*P*值, 颜色越红表示显著性越强. KEGG: 京都基因与基因组百科全书.

坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量有极显著性升高($P<0.01$); 中药组、 益生菌组的小肠组织、血清中TNF-α含量相比模型组明显降低($P<0.05$). 综上结果显示肠道微生物可通过调控IL10、TNF、ICAM1等基因的表达来改善肠道炎症, 促进肠道结构与功能恢复, 达到治疗泄泻的作用.

保和丸出自《丹溪心法》, 具有消食导滞和胃的功效, 是治疗食滞胃肠证泄泻的经典方剂. 中草药防治疾病具有多成分-多靶点-多途径的特点, 可直接作用于疾病靶点, 亦可通过其他途径(如调控肠道微生物)发挥作

用. 笔者课题组团队研究发现, 保和丸水煎液可通过促进小肠内容物中可培养的乳酸菌生长、抑制可培养的大肠杆菌和双歧杆菌生长的方式调节食滞胃肠证泄泻小鼠的小肠微生态. 通过16S rDNA测序发现, 保和丸干预增加了鼠乳杆菌、罗伊氏粘液乳杆菌等有益菌丰度, 降低了隐秘罗尔斯通菌(*Ralstonia insidiosa*)等机会致病菌丰度[20]. 活性成分是中药发挥疗效的重要物质基础, 在槲皮素对肠道菌群的调节作用研究发现, 在一定的浓度范围内(0.01 μmol/mL、0.05 μmol/mL、0.1 μmol/mL)槲皮素能够扶植乳杆菌的增植[21]. 山奈酚可降低变形杆菌等致病菌相对丰度, 提高厚壁菌门与拟杆菌门的比例, 增加肠道菌群多样性和丰富度, 发挥缓解肠道炎症的作用[22].

通过以上分析不难发现中药能够直接调控疾病靶点, 肠道菌群对疾病靶点也有调控作用, 而中药亦可作用于肠道菌群间接调控疾病靶点, 同时肠道菌群也能影响着中药的活性成分[23]. 肠道菌群作为机体的一个重要“器官”, 与多种疾病的发生发展密切相关, 许多疾病的发生往往伴随着肠道菌群的失调. 因此面对药物、疾病、肠道菌群的复杂作用体系, 如何在三者之间寻找结合点成为一个亟待解决的问题. 网络药理学是基于系统生物学、基因组学、蛋白组学等学科理论, 运用高通量组学数据分析、计算机模拟及网络数据库检索等技术, 揭示中药多成分、多靶点的作用关系[24]. 在许多网络药理学中, 常常只注重中药对疾病靶点的作用, 而忽视肠道菌群对疾病靶点的作用. 近些年来, 有部分研究者在做网络药理学时也会将肠道菌群纳入其中, 这为研究中药多成分-多靶点-多途径贡献了一种新思路. 如黄浪浪等人基于网络药理学探讨健脾化浊调脂方治疗动脉粥样硬化合并肠道菌群失调的机制, 发现健脾化浊调脂方能降低ApoE-/-小鼠主动脉白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、PTGS2、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)表达[25].

4 结论

综上所述, 基于网络药理学技术研究显示, 保和丸治疗食滞胃肠泄泻的作用机制可能与调节肠道微生态, 恢复肠道黏膜免疫功能、修复机械屏障损伤、抑制炎症反应激活等有关. 槲皮素、汉黄芩素、山奈酚等活性物质可能是保和丸发挥疗效的物质基础, 其关键调控靶点基因为IL10、TNF、ICAM1、PTGS2等, 涉及的信号通路主要有TNF信号通路、 IL-17信号通路、NF-κB信号通路等.

文章亮点

实验背景

食滞胃肠证泄泻是中医泄泻常见的六大证型之一, 发病率高、病程反复, 对人们的生活质量带来很大的影响. 泄泻的发生往往伴随着肠道菌群的失调, 研究证明显示, 中药方剂能够调节肠道菌群达到治疗疾病的作用.

实验动机

对保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并菌群失调的物质基础及作用机制进行预测, 以期为该方的进一步研究与应用提供参考.

实验目标

采用网络药理学方法, 探讨保和丸治疗食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调的可能分子机制.

实验方法

通过TCMSP、BATMAN-TCM等数据库, 结合文献筛选出保和丸活性成分及相应靶点. 通过GeneCards数据库检索食滞胃肠证泄泻、肠道菌群的相关靶点, Venny平台筛选活性成分与疾病的共同靶点. Cytoscape 3.9.1软件构建疾病-靶点-化合物网络, 筛选药物靶点、肠道菌群靶点和疾病靶点相互作用的有效靶点. STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络. 利用DAVID数据库对有效靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析.

实验结果

共收集549种化学成分, 根据OB≥30%及DL≥0.18, 共得到45个活性成分, 包括槲皮素、皮素、汉黄芩素、山奈酚、柚皮素等. Venn图显示保和丸活性成分中对应259个可能蛋白靶点, 与食滞胃肠证泄泻存在作用的靶点有34个, 与肠道菌群存在作用的有66个, 三者共同的靶点数为11个, 其中过氧化物合酶2(peroxide synthase 2, PTGS2)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、肿瘤蛋白P53(oncoprotein P53, TP53)、细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICM1)、白介素10(interleukin-10, IL-10)为关键靶点. GO功能富集分析得到 121个生物过程, KEGG通路富集筛选得到49条通路, 包括TNF信号通路、IL-17信号通路、NF-κB信号通路等.

实验结论

通过网络药理学的初步筛选及预测, 保和丸可能通过多途径、多靶点改善食滞胃肠证泄泻合并肠道菌群失调.

展望前景

本研究基于网络药理学分析了保和丸治疗食滞胃肠证

泄泻合并肠道菌群失调的作用机制, 筛选了药物核心治疗靶点, 有望为未来进一步的细胞学或者动物模型验证药物生物学功能奠定了基础.

5 参考文献

1 何云山, 谭周进, 惠华英. 食滞胃肠泄泻动物模型制备思路与评价指标. 湖北中医药大学学报 2020; 22: 121-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1008 987x.2020.03.34]
2 邵好青, 何云山, 肖嫩群, 谢果珍, 谭周进. 泄泻食滞胃肠证小鼠模型的建立及保和丸的疗效. 时珍国医国药 2022; 33: 10-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.01.03]
3 李玉丽, 袁振仪, 谭周进. 泄泻证候相关肠道菌群的研究进展. 中国实验方剂学杂志 2021; 27: 209-217 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211698]
4 Li YD, Liu BN, Zhao SH, Zhou YL, Bai L, Liu EQ. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 391-403 [PMID: 33584071 DOI: 10.3748/wjg.v27.i5.391]
5 Zhao T, Zhan L, Zhou W, Chen W, Luo J, Zhang L, Weng Z, Zhao C, Liu S. The Effects of Erchen Decoction on Gut Microbiota and Lipid Metabolism Disorders in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Front Pharmacol* 2021; 12: 647529 [PMID: 34366839 DOI: 10.3389/fphar.2021.647529]
6 Wang WY, Sun CX, Mao LK, et al. The biological activities, chemical stability,metabolism and delivery systems of quercetin: a review. *Trends in FoodScience & Technology* 2016; 56: 21-38 [DOI: 10.1016/j.tifs.2016.07.004]
7 张娟, 毛文静, 白庆云. 槲皮素及其衍生物防治肝损伤作用及机制的研究进展. 中草药 2021; 52: 7348-7357 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.030]
8 张文举, 陈宝田, 王彩云, 朱全红, 莫志贤. 槲皮素止泻机制研究. 第一军医大学报 2003; 23: 1029-1031 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2003.10.007]
9 Hong M, Almutairi MM, Li S, Li J. Wogonin inhibits cell cycle progression by activating the glycogen synthase kinase-3 beta in hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine* 2020; 68: 153174 [PMID: 31991293 DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153174]
10 Bei W, Jing L, Chen N. Cardio protective role of wogonin loaded nanoparticle against isoproterenol induced myocardial infarction by moderating oxidative stress and inflammation. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2020; 185: 110635 [PMID: 31744760 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110635]
11 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
12 Wang J, Mao J, Wang R, Li S, Wu B, Yuan Y. Kaempferol Protects Against Cerebral Ischemia Reperfusion Injury Through Intervening Oxidative and Inflammatory Stress Induced Apoptosis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 424 [PMID: 32351385 DOI: 10.3389/fphar.2020.00424]
13 曲一帆. 山奈酚缓解小鼠溃疡性结肠炎的肠道微生态机理研究. 呼和浩特: 内蒙古医科大学 2021 [DOI: 10.27231/d.cnki.gnmyc.2021.000370]
14 李玉丽, 李小雅, 谭周进. 从菌群失调与泄泻的关系论中医的同病异治. 中国微生态学杂志 2022; 34: 857-861 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202207021]
15 Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 170-181 [PMID: 20154735 DOI: 10.1038/nri2711]
16 Tanaka A, Kanmura S, Morinaga Y, Kawabata K, Arima S, Sasaki F, Nasu Y, Tanoue S, Hashimoto S, Takeshita M, Takeda S, Ido A. Oral administration of Lactobacillus plantarum 06CC2 prevents experimental colitis in mice via an anti-inflammatory response. *Mol Med Rep* 2020; 21: 1181-1191 [PMID: 31922249 DOI: 10.3892/mmr.2020.10925]
17 赵娟, 王晓蓉. 肠道菌群与肠易激综合征分型及患者血清细胞间黏附分子-1表达的关系. 中国微生态学杂志 2021; 33: 1326-1329; 1339 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202111018]
18 Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1215-1228 [PMID: 20194223 DOI: 10.1093/rheumatology/keq031]
19 王沙沙. 中药联合益生菌对鸡源大肠杆菌致小鼠腹泻保护作用及机理研究. 延边大学 2017 [DOI: 10.27439/d.cnki.gybdu.2017.000086]
20 邵好青. 保和丸水煎液对食滞胃肠型泄泻小鼠肠道微生态的作用机制研究. 湖南中医药大学 2022 [DOI: 10.27138/d.cnki.ghuzc.2022.000004]
21 陈樱萌, 胡满江, 曾钰鹏, 丁艺新, 丁静华, 李瑶璐, 陈骁熠, 苏立杰. 槲皮素对肠道菌群的调节作用研究. 食品研究与开发 2020; 41: 6-15 [DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2020.10.002]
22 Silva Dos Santos J, Gonçalves Cirino JP, de Oliveira Carvalho P, Ortega MM. The Pharmacological Action of Kaempferol in Central Nervous System Diseases: A Review. *Front Pharmacol* 2020; 11: 565700 [PMID: 33519431 DOI: 10.3389/fphar.2020.565700]
23 霍亮, 潘月顺, 刘鑫宇, 贺鹏, 仇琪. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展. 中华中医药杂志 2022; 37: 1605-1608 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2002.08.003]
24 陈鹏, 马嘉泽, 张加敏, 胡俊杰, 李万里, 程议乐, 李晓柳, 丁康. 溃结灌肠液Ⅱ改善溃疡性结肠炎菌群结构和炎症机制的网络药理学筛查及实验验证. 中医药导报 2022; 28: 25-34, 52 [DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2022.09.005]
25 黄浪浪, 徐驯, 王建安, 刘言薇, 万强, 刘中勇. 基于网络药理学探讨健脾化浊调脂方治疗动脉粥样硬化合并肠道菌群失调的机制. 中成药 2022; 44: 3347-3353 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.10.054]

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8月8日; 31(15): 630-637

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.630

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

基础研究 BASIC RESEARCH

NGAL尿血比值在肝硬化急性肾损伤中的鉴别诊断价值

龚艳清, 赵 莹, 贾艳会, 李 熳, 江 勇

龚艳清, 赵莹, 李熳, 江勇, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

贾艳会, 天津市第三中心医院检验科 天津市 300100

龚艳清, 硕士, 主要从事消化系统疾病的临床工作.

作者贡献分布: 此课题由龚艳清、赵莹、江勇设计; 研究过程由龚艳清、贾艳会操作完成; 数据分析由龚艳清完成; 论文写作由龚艳清、赵莹、李熳、江勇完成.

通讯作者: 江勇, 主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化内科. jiangyong-612@163.com

收稿日期: 2023-07-03
修回日期: 2023-07-21
接受日期: 2023-08-03
在线出版日期: 2023-08-08

Role of urine/serum NGAL ratio in differential diagnosis of acute kidney injury in patients with cirrhosis

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Yan-Hui Jia, Man Li, Yong Jiang

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Man Li, Yong Jiang, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Yan-Hui Jia, Laboratory Department, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300100, China

Corresponding author: Yong Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. jiangyong-612@163.com

Received: 2023-07-03
Revised: 2023-07-21
Accepted: 2023-08-03
Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) can be used for the differential diagnosis of acute kidney necrosis (ATN) and other types of acute kidney injury (AKI) in patients with liver cirrhosis complicated with AKI. However, serum NGAL is directly related to urine NGAL, and there are few existing studies on the role of urine /serum NGAL ratio in the differential diagnosis of ATN.

AIM

To assess the significance of serum and urine NGAL as well as urine/serum NGAL ratio in differentiating ATN from other types of AKI in cirrhosis.

METHODS

A total of 180 patients with decompensated cirrhosis were included in the study, of whom 98 were complicated with AKI. According to the etiology of AKI, there were 33 patients with prerenal azotemia, 25 with hepatorenal syndrome-AKI, and 40 with ATN. The patients were divided into different subgroups to assess the value of NGAL in differentiating the types of AKI.

RESULTS

Urine NGAL and urine/serum NGAL ratio showed significant value in the differential diagnosis of ATN in patients with liver cirrhosis. At an optimal cut-off of 271.35 ng/mL, urine NGAL distinguished ATN from other types of AKI (area under the cuve [AUC] = 0.964; sensitivity, 87.5%; specificity, 96.6%). As well, at an optimal cut-off of 2.96, urine/serum NGAL ratio could also distinguish ATN from other types of AKI (AUC = 0.953, sensitivity 92.5% and specificity 91.4%).

CONCLUSION

Urine NGAL and urine/serum NGAL ratio have significant value in the differential diagnosis of ATN and other types of AKI in patients with liver cirrhosis, which is worthy of further study and clinical promotion.

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

Key Words: Cirrhosis; Acute kidney injury; NGAL; Urine/serum ratio; Differential diagnosis; Acute tubular necrosis

Citation: Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y. Role of urine/serum NGAL ratio in differential diagnosis of acute kidney injury in patients with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(15): 630-637
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/630.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.630

摘要

背景

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)与其他类型的AKI有重要的鉴别诊断价值, 但血NGAL与尿NGAL直接相关, 现有研究中对于NGAL尿血比值在ATN的鉴别诊断中的作用的研究很少, 本试验意在评估其比值的临床作用.

目的

分析血尿NGAL及其尿血比值在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值.

方法

选取失代偿期肝硬化患者180例, 其中合并AKI患者98例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性氮质血症, 25例肝肾综合征急性肾损伤型及40例ATN, 探讨血尿NGAL及其尿血比值在不同类型AKI中鉴别作用.

结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.964, 诊断临界值为271.35 ng/mL时, 敏感度为87.5%, 特异性为96.6%. NGAL尿血比值对于ATN诊断价值也较高, AUC为0.953, 诊断临界值在2.96时, 敏感度为92.5%, 特异性为91.4%.

结论

尿NGAL和NGAL尿血比值对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI有重要价值, 值得进一步研究及临床推广.

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

关键词: 肝硬化; 急性肾损伤; NGAL; 尿血比值; 鉴别诊断; 急性肾小管坏死

核心提要: 现有研究证实, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)与其他类型的AKI有重要的鉴别诊断价值, 但血NGAL与尿NGAL直接相关, 现有研究中对于NGAL尿血比值在ATN的鉴别诊断中的作用的研究很少, 本试验意在评估其比值在ATN中的鉴别诊断价值. 为临床的早期诊断及治疗探究新型指标, 改善患者预后.

文献来源: 龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李熳, 江勇. NGAL尿血比值在肝硬化急性肾损伤中的鉴别诊断价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(15): 630-637
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/630.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.630

0 引言

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化患者最常见的并发症之一, 在住院患者中发病率可高达20%, 可增加患者死亡率, 与预后不良相关[1-3], 发生在肝硬化患者中的AKI主要分为肾前性氮质血症(prerenal azotemia, PRA)、肝肾综合征急性肾损伤型(hepatorenal syndrome-AKI, HRS-AKI)和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)三种类型, 其他类型相对少见, 虽然总体预后差, 仍然存在针对不同病因的有效治疗方式, 如PRA需通过利尿剂的停用及积极大量的液体复苏得到逆转, HRS-AKI对扩容无效, 主要的有效治疗药物为血管收缩剂联合白蛋白[4], 而严重的ATN则需肾脏代替治疗, 临床证实大量扩容或血管收缩剂的使用对ATN无效甚至有潜在危害, 加速疾病进展或造成死亡, 因此, 早期鉴别ATN对于选择正确的治疗时机和措施十分重要[5], 可避免不必要的医疗负担和不良预后. 临床上评估急性肾损伤的最常用的指标为血肌酐, 但因其自身局限性无法鉴别不同类型的AKI, 国际腹水俱乐部2015年指南(revised consensus recommendations of the International Club of Ascites, ICA2015)[6]提出希望探究出一些新型生物学标志物解决上述问题, 目前最受关注的是中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), 既往实验研究证实尿NGAL对于鉴别ATN及其他类型AKI有重要临床作用, 但血NGAL与尿NGAL直接相关, 现有研究中对于NGAL尿血比值在ATN的鉴别诊断中的作用的研究很少, 本试验意在探究其在ATN中的鉴别诊断价值. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本试验纳入了2020-11/2022-01连续住院于天津市第三中心医院肝内科的630例肝硬化患者, 根据排除标准排除450例患者, 排除病例中以感染因素为首位(包括肺部感染、原发性腹膜炎、泌尿系统感染、肠道感

染等), 共238例, 其次为既往明确慢性肾脏病病史共65例, 再次为临床资料不全58例, 其他为可疑存在肿瘤32例, 中途死亡或转诊31例, 其他原因26例, 最终选取肝硬化失代偿期患者180例作为研究对象, 其中包括98例AKI患者及82例非AKI患者, AKI患者中包括33例PRA, 25例HRS-AKI及40例ATN.其中包括98例AKI患者及82例非AKI患者, AKI患者中包括33例PRA, 25例HRS-AKI及40例ATN. 按照ICA2015的《肝硬化患者急性肾损伤的诊断和管理共识》[6]对肝硬化中AKI及PRA做出诊断, 按照2019年提出的对于ICA2015的补充更新共识[7]诊断HRS-AKI, AKI的鉴别诊断和治疗也根据其指南的流程进行, 并进行个体化调整.

AKI诊断标准: 血肌酐(serum creatinine, sCr)水平在48 h内升高≥0.3 mg/dL(26.5 μmol/L); 在前7 d内Scr水平比基线值(确定或推测)升高≥50%[6].

PRA诊断标准: Scr一过性升高, 符合AKI诊断标准, 之后停用利尿剂以及扩容治疗, 48 h内Scr下降至基线值0.3 mg/dL(26.5 μmol/L)以内, 一般是由于呕吐、腹泻、上消化道出血、利尿过度等引起血容量不足造成[6]; HRS-AKI诊断标准: 详见参考文献[7].

ATN的诊断标准: 同前人研究[8,9], 结合了临床及实验室数据, 满足以下4个标准中的3个: (1)滤过钠排泄分数(fraction excretion of urine sodium, FeNa)>2%; (2)尿渗透压<400 mOsm/L; (3)尿钠>40 mEq/L; (4)存在休克或使用肾毒性药物.

纳入标准: (1)住院的肝硬化患者; (2)对本研究知情同意, 通过医院医学伦理委员会的审核; (3)资料齐全, 有3 mo内血肌酐的基础值及诊断为AKI的24 h内常规化验检查结果. 排除标准: (1)肝肾移植史或急慢性肾脏代替治疗史; (2)有其他造成肾功能不全的原因, 如高血压肾病、间质性肾炎等; 进展期的慢性肾脏病(肌酐基础值≥4 mg/dL); (3)恶性肿瘤(肝癌超出米兰标准); (4)有泌尿系统及其他系统感染的证据; (5)不同意加入本研究者.

1.2 方法 患者资料收集记录: 基础疾病(高血压、冠心病、糖尿病等)、肝硬化病因、并发症情况、年龄、性别, 实验室检查指标: 肝功能[白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, Tbil)], 肾功能[尿素氮(urea nitrogen, BUN)、sCr、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)], 尿白蛋白Albumin、FeNa, 血清钠, 凝血功能[国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原活动度(prothrobin time activity percentage, PTA)], Child-Pugh评分, MELD评分.

标本采取与保存: AKI组患者在首次诊断为AKI后的第3天, 非AKI组患者在入院后的第3天, 均取晨起中段尿5 mL及空腹静脉血4 mL, 标本获得后均在半小时内离心, 血标本离心5 min(3000 rpm), 尿标本离心10 min(1000 rpm), 吸取上清液储存于-80 ℃冰箱.

标本的检测: 血液及尿液中的NGAL利用乳胶增强免疫透射比浊法在天津市第三中心医院检验科生化室于8200全自动生化分析仪上进行测定, 采用九强有限公司提供的NGAL试剂盒和校准品.

统计学处理 所用数据通过SPSS 20.0软件进行处理分析. 满足或接近正态分布的计量用平均数±标准差(mean±SD)表示, 两组间比较采用t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 非正态分布计量用中位数及四分位数表示, 两组间比较采用Wilcoxon秩和检验, 多组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验, 分类变量以例(%)表示, 组间比较采用卡方检验χ^2, 计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.001(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则用^cP<0.05和^dP<0.001; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.001等; 用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)探究诊断价值、诊断临界值及相应敏感度和特异性, 曲线下面积(area under the curve, AUC)值越接近1, 诊断价值越高, AUC值≤0.7提示诊断价值低.

2 结果

2.1 ATN组与其他类型AKI组间标志物水平比较 鉴于临床上对于鉴别ATN的迫切需要, 我们将AKI组(98人)患者根据是否发生ATN分成ATN组(40例)及非ATN组(58例), ATN组与其他类型AKI组患者间年龄、男女比例、合并症发生率、肝硬化原因比例情况在两组间均不具有统计学差异, 并发症中ATN组中腹水发生率明显高于非AKI组. ATN组患者有较差的肾功能状况, 其中sCr、BUN、尿Albumin、FeNa在两组间具有统计学差异, ATN组有较差的肝功能, 体现在MELD评分.

通过Wilcoxon秩和检验发现血尿NGAL水平及NGAL尿血比值在ATN组均高于其他类型AKI组, 血NGAL(68.13 ng/mL *vs* 62.65 ng/mL, P>0.05), 尿NGAL(437.55 ng/mL *vs* 66.70 ng/mL, P<0.001); NGAL尿血比值中(7.19 *vs* 1.05, P<0.001)其中尿NGAL及NGAL尿血比值在两组间差异具有统计学意义. 详见表1.

2.2 不同类型AKI组间生物标志物水平比较 本试验进一步根据AKI病因将失代偿期肝硬化患者分为3个亚组, 与非AKI组共同比较, 即非AKI组(82例), PRA组(33例)、HRS-AKI组(25例)及ATN组(40例), 通过Kruskal-Wallis秩和检验及两组间两两比较发现, 血尿NGAL浓度及尿血比值在任何类型AKI中浓度均明显大于非AKI组, 差异均有统计学意义. 血NGAL在HRS-AKI组表达大于ATN组, ATN组水平大于PRA组, (78.30 ng/mL *vs* 68.13 ng/mL

表 1 ATN组与其他类型AKI组间资料对比及生物标志物水平比较

生物标志物	ATN(n = 40)	其他类型AKI(n = 58)	P
年龄(岁)	63 ± 12	62 ± 11	0.090
男性比例n(%)	23(57.5)	32(55.2)	0.130
合并症n(%)			
高血压	11(27.5)	17(29.3)	0.837
糖尿病	14(35.0)	22(37.9)	0.900
冠心病	6(15.0)	9(15.5)	0.088
肝硬化病因n(%)			
病毒性肝炎	16(40.0)	24(41.4)	0.162
酒精性肝病	10(25.0)	14(24.1)	0.135
病毒合并酒精性肝病	4(10.0)	6(10.3)	0.290
非酒精性脂肪性肝病	4(10.0)	7(12.1)	0.220
自身免疫性肝病	4(10.0)	5(8.6)	0.462
其他	2(5.0)	2(3.4)	0.068
肝硬化并发症n(%)			
腹水	36(90.0)	45(77.6)	0.014
肝性脑病	5(12.5)	8(13.8)	0.159
胃肠道出血	20(50.0)	30(51.7)	0.083
肾脏指标			
肌酐(μmol/L)	212.27 ± 87.77	155.43 ± 41.41	<0.001
尿素氮(mmol/L)	22.92 ± 8.83	17.11 ± 5.09	<0.001
肾小球滤过率(mL/min)	67 (62–105)	82 (52–94)	0.090
尿钠排泄分数(%)	2.1(0.5,2.5)	0.5(0.3,2.1)	0.003
尿白蛋白(mg/dL)	78(58,95)	26(23,62)	<0.001
肝脏指标			
白蛋白(g/L)	29.23 ± 4.14	33.02 ± 8.56	0.110
总胆红素(μmol/L)	109.10 ± 52.37	45.33 ± 177.71	0.192
国际标准化比值	1.54 ± 0.42	1.80 ± 0.78	0.341
凝血酶原活动度(%)	42 ± 19.87	57.40 ± 28.40	0.890
Child–Pugh评分	10.83 ± 3.19	9.83 ± 2.72	0.072
钠(mmol/L)	130.47 ± 5.52	131.52 ± 9.24	0.112
MELD评分	31 ± 10.5	24 ± 7.9	<0.001
血NGAL(ng/mL)	68.13 ± 45.43	62.65(47.30–89.55)	>0.05
尿NGAL(ng/mL)	437.55(301.43–838.03)	66.70(41.15–92.20)	<0.001
尿/血NGAL	7.19(5.33–11.66)	1.05(0.56–1.81)	<0.001

ATN组 *vs* 其他类型AKI组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同资料或生物标志物的值. ATN: 急性肾小管坏死; AKI: 急性肾损伤; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白.

vs 60.30 ng/mL), 而在不同类型AKI的两两成对比较中其差异均无统计学意义. 尿液NGAL水平及NGAL尿血比值均在ATN中水平最高, PRA组中水平最低, HRS-AKI组中水平介于前两者之间, 进一步通过两两成对比较发现, 两个指标在HRS组与PRA组表达差异均无统计学意义, 且部分数值存在重叠, 而两个指标在ATN组中数值明显大于PRA组及HRS组, 尿液NGAL(ATN 437.55 ng/mL *vs* PRA 60.90 ng/mL, ATN 437.55 ng/mL *vs* HRS-AKI 78.60 ng/mL), NGAL尿血比值(ATN 7.19 *vs* PRA 1.00, ATN 7.19 *vs* HRS-AKI 1.21), 差异均有统计学意义, 详见表2.

2.3 生物标志物对于ATN的诊断价值 本试验进一步利用ROC曲线比较生物标志物及临床常用的评估肾小管及肾小球功能指标(FeNa及尿Albumin)对于ATN的诊断价值, 诊断价值最高的是尿NGAL, AUC是0.964, 诊断临界值为271.35 ng/mL时, 敏感度为87.5%, 特异性为96.6%. 其次, NGAL尿/血比值对于ATN的诊断价值也较高(AUC = 0.953), 诊断临界值为2.96时, 敏感度为92.5%, 特异性为91.4%, 均高于FeNa%及尿白蛋白, 详见表3, ROC曲线图见图1.

3 讨论

在2015年ICA对于肝硬化合并AKI的更新后的指南中,

表 2　不同类AKI组间生物标志物水平比较

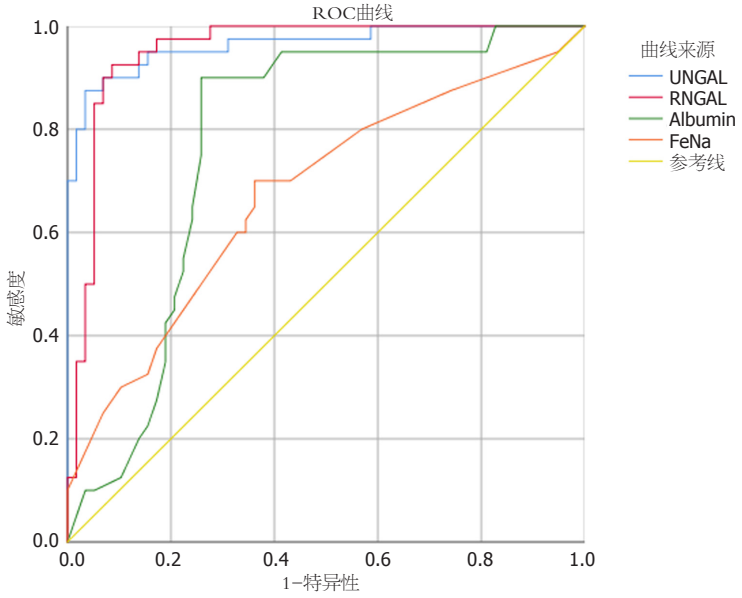
生物标志物	非AKI组(n = 82)	PRA(n = 33)	HRS-AKI(n = 25)	ATN(n = 40)
血NGAL(ng/mL)	9.05(3.68-19.73)	60.30(48.05-76.35)[b]	78.30(43.90-97.95)[b]	68.13 ± 45.43[b]
尿NGAL(ng/mL)	23.40(9.88-40.88)	60.90(40.60-89.00)[b]	78.60(42.45-123.20)[b]	437.55(301.43-838.03)[bdf]
尿/血NGAL	1.87(1.21-4.18)	1.00(0.59-1.64)[b]	1.21(0.44-1.89)[a]	7.19(5.33-11.66)[bdf]
尿钠排泄分数(%)		0.5(0.3-2.1)	0.5(0.4-2.1)	2.1(0.5,2.5)[ce]
尿白蛋白(mg/dL)		25(22-34)	29(24-92)	78(58,95)[de]

非AKI组 *vs* PRA组 *vs* HRS-AKI组 *vs* ATN组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同生物标志物的值, [a]P<0.05, [b]P<0.001, 相同指标与非AKI组比较; [c]P<0.05, [d]P<0.001, 相同指标与PRA组比较; [e]P<0.05, [f]P<0.001, 相同指标与HRS组比较. NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; AKI: 急性肾损伤; PRA: 肾前性氮质血症; HRS-AKI: 肝肾综合征急性肾损伤型; ATN: 急性肾小管坏死.

表 3　诊断ATN的ROC曲线

生物标志物	AUC	P	截断点	特异度	敏感性	约登
尿NGAL(ng/mL)	0.964	<0.001	271.35	96.6%	87.5%	0.841
NGAL尿/血	0.953	<0.001	2.96	91.4%	92.5%	0.839
尿钠排泄分数(%)	0.676	0.003	1.05	63.8%	70.0%	0.338
尿白蛋白(mg/dL)	0.773	<0.001	38.5	74.1%	90.0%	0.641

NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.630 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　生物标志物的ROC曲线图. UNGAL: 尿NGAL, AUC = 0.964; RNGAL: NGAL尿血比值, AUC = 0.953; Albumin: 尿白蛋白, AUC = 0.773; FeNa: 尿钠排泄分数, AUC = 0.676. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下面积.

依然根据血清肌酐的变化来诊断AKI[6], 而血肌酐会受体重、年龄、性别、饮食、药物等因素影响, 且在肝硬化患者中, 常受肌肉萎缩、水钠潴留等影响, 不能准确评估患者肾功能[10], 更不能区分肝硬化AKI的病因, 联合评估FeNa、尿中尿素氮排泄分数及尿显微镜学检查有助于鉴别AKI类型[11,12], 但临床上缺乏组织学诊断的验证, 因此, 近年来大量研究致力于探究新型肾脏标志物, 用于鉴别肝硬化不同类型AKI以协助诊治.

本试验选取近年来研究较多的NGAL, NGAL由肾脏髓袢升支粗段和收集管细胞产生, 当肾小管上皮细胞

缺血后, NGAL表达增加, 进入血清和尿液, 可发挥促进肾小管细胞增殖等生理作用[13].

既往的研究中显示尿中肾小管损伤标志物NGAL的升高水平能预测不同类型的AKI, 在PRA中最低, HRS中稍高, ATN中最高, 这反应肝硬化中AKI发展的病理生理过程是一个连续过程[14,15], 且证实尿NGAL在鉴别ATN及其他类型AKI中有重大价值. Qasem等[16]证实尿NGAL在ATN中表达最高, 其次为HRS-1型, 在PRA组中表达最低; Belcher等[17]设计了多中心实验, 结果显示尿NGAL、IL-18、KIM-1、L-FABP和白蛋白在鉴别ATN和非ATN患者中均有较高价值, 其中uNGAL的ROC曲线下面积最大为0.78. 基于此项研究, ICA在发布新指南中也建议通过新型生物学标志物来加强鉴别诊断的特异性[18]. Ariza等[19]在探究了一系列生物标志物, 发现uNGAL对ATN的鉴别价值最高, 其他有鉴别意义的还包括IL-18、白蛋白、TFF-3和GST-π. 在一项对包括8项前瞻性研究中的1129例肝硬化患者的荟萃分析中发现[20], 尿NGAL、IL-18能较好的鉴别ATN和其他类型AKI, AUC值为0.89和0.88. 一项埃及的研究显示[21], 尿NGAL在以143 ng/mg creat为临界值时, 对iAKI和其他类型的AKI鉴别价值最高. Huelin等[9]在2019年实验选取连续住院的320例肝硬化合并AKI的患者, 分别在住院第1、3、7、14天中检测尿NGAL, 发现第3天的尿NGAL对ATN和其他类型AKI的鉴别诊断的准确性最高(AUC = 0.87), 临界值为220 μg/g肌酐. Udgirkar等[22]研究显示, 尿NGAL水平分别在>为299 ng/mL及>650 ng/mL时, 对于鉴别PRA与HRS和鉴别HRS和iAKI的敏感性及特异性均优于肌酐, 而检测值在299 ng/mL-650 ng/mL之间时提示为HRS而非PRA或iAKI. Allegretti等[23]在2021年的试验中显示尿NGAL在最佳临界值为244 ug/g creatinine时, 对ATN及其他类型AKI鉴别诊断价值最高, C值为0.762(95%可信度, 间隔0.682, 0.842). Gambino等[24]发现尿NGAL对于鉴别ATN有重要价值, 临界点在220 ng/mL时, 灵敏度为89%, 特异性为78%, AUC为0.854.

本次试验中结果与前人研究一致, 发现尿NGAL在不同原因AKI组中表达情况为ATN组>HRS-AKI组>PRA组(437.55 ng/mL *vs* 78.60 ng/mL *vs* 60.90 ng/mL), 其在ATN组明显高于非ATN组, 诊断临界值为271.35 ng/mL时诊断价值最高(AUROC = 0.964, 敏感度87.5%, 特异性96.6%), 40位ATN病人中有36个大于此数值. 诊断效能明显高于传统评估指标, 提示尿NGAL在ATN鉴别诊断中的作用不可忽视.其次, 本次试验结果以及既往研究结果[25]一致提示, 血清NGAL对于AKI不同类型的鉴别的结果不如尿NGAL那么理想, 原因不除外与以下相关, NGAL由多种人体细胞分泌, 如上皮细胞(肺、肠、前列腺、肾脏等)、中性粒细胞、单核/巨噬细胞、肝脏细胞[26], 很容易受包括感染、恶性肿瘤、慢性肝病、胰腺炎、慢性阻塞性肺病、子宫内膜增生, 尿路感染等因素影响[27,28], 造成其在肝脏病及肾脏病中诊断特异性低.

令人兴奋的是本次试验中发现ATN中NGAL的尿血比值明显高于非ATN组, (7.19 *vs* 1.05, P<0.001), 差异有统计学意义, 诊断临界值为2.96(AUROC = 0.953, 敏感度为92.5%, 特异性为91.4%), 此时40位ATN患者中有37位高于此值. 肾损伤发生后2 h-4 h血清和尿液中的NGAL水平开始升高, 是由于肾小球滤过率、肾小管重吸收以及肾小管上皮细胞分泌的改变引起的[28]. 有文献指出, 血清NGAL水平与尿NGAL水平直接相关, 检测血液NGAL可以校正血液升高对尿液检测值的影响[29], 故尿液NGAL/血清NGAL比值可能可以成为更好的评估肾损害的指标.

本试验的局限性: (1)单中心研究; (2)排除的样本较多, 样本量偏小; (3)以血肌酐而非肾脏穿刺作为AKI的诊断标准, 存在与实际情况相悖的可能.

4 结论

总之, 亟需新的生物标记物用于肝硬化AKI的诊断及鉴别诊断, 尿NGAL和NGAL尿血比值对于鉴别肝硬化中ATN与其他类型AKI有重要的临床价值, 值得进一步研究及临床推广.

文章亮点

实验背景

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)有鉴别诊断价值, 查询文献可知, 国内外既往已有较多关于血和尿NGAL在ATN鉴别诊断中作用的相关研究. 综合相关研究结果, 目前各研究一致认为尿NGAL在ATN鉴别诊断中的价值更大. 究其原因如下: 尿NGAL的测定是无创的, 且受到的影响因素比较少; 其缺点是对于无尿的患者无法测定, 且利尿剂等可能影响其测定的准确性. 血NGAL的测定更容易获得检测标本; 缺点是需要抽血, 有一定创伤, 此外, 一些肾外疾病可能影响其浓度, 因而降低其特异性. 本研究选择将NGAL尿血比值作为一项指标进行相关探索性研究.

实验动机

本试验在多项国内外研究的基础上, 探讨NGAL尿血比值能否成为早期鉴别肝硬化合并ATN患者的新型生物

标志物.

实验目标

探讨NGAL尿血比值在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值, 为临床的早期诊断及治疗探究新型指标, 改善患者预后.

实验方法

选取失代偿期肝硬化患者180例, 其中合并AKI患者98例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性氮质血症, 25例肝肾综合征急性肾损伤型及40例ATN, 探讨血尿NGAL及其尿血比值在不同类型AKI中鉴别作用.

实验结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area ander the curve, AUC)是0.964, 诊断临界值为271.35 ng/mL时, 敏感度为87.5%, 特异性为96.6%. NGAL尿/血比值对于ATN诊断价值也较高, AUC为0.953, 诊断临界值在2.96时, 敏感度为92.5%, 特异性为91.4%.

实验结论

本试验发现NGAL尿血比值对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI也有重要价值, 为临床的诊治提供新的思路.

展望前景

本试验的为单中心研究, 样本量偏小, 且以血肌酐而非肾脏穿刺作为AKI的诊断标准, 存在与实际情况相悖的可能, 存在明显局限性, 未来需进一步增加样本量, 多中心研究, 探究生物标志物尿血比值在临床中的应用价值.

5 参考文献

1 Desai AP, Knapp SM, Orman ES, Ghabril MS, Nephew LD, Anderson M, Ginès P, Chalasani NP, Patidar KR. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis - a US population-based study. *J Hepatol* 2020; 73: 1092-1099 [PMID: 32387698 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.043]

2 Francoz C. Acute kidney injury in cirrhosis: An immediate threat but also a ticking time bomb. *J Hepatol* 2020; 72: 1043-1045 [PMID: 32197803 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.015]

3 Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND, Gilligan H, Xu D, Zhao S, Dienstag JL, Chung RT, Thadhani RI. Prognosis of Patients with Cirrhosis and AKI Who Initiate RRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 16-25 [PMID: 29122911 DOI: 10.2215/CJN.03610417]

4 Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, Gonzalez SA, Mumtaz K, Lim N, Simonetto DA, Sharma P, Sanyal AJ, Mayo MJ, Frederick RT, Escalante S, Jamil K; CONFIRM Study Investigators. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2021; 384: 818-828 [PMID: 33657294 DOI: 10.1056/NEJMoa2008290]

5 Allegretti AS. NGAL in AKI and cirrhosis-Ready for prime time? *Hepatology* 2023; 77: 1472-1474 [PMID: 36169601 DOI: 10.1002/hep.32807]

6 Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64: 531-537 [PMID: 25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874]

7 Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71: 811-822 [PMID: 31302175 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002]

8 Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, Pose E, Fasolato S, Fabrellas N, de Prada G, Pilutti C, Graupera I, Ariza X, Romano A, Elia C, Cárdenas A, Fernández J, Angeli P, Ginès P. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 438-445.e5 [PMID: 27720915 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.156]

9 Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, Carol M, Fabrellas N, Bassegoda O, Juanola A, de Prada G, Albertos S, Piano S, Graupera I, Ariza X, Napoleone L, Pose E, Filella X, Morales-Ruiz M, Rios J, Fernández J, Jiménez W, Poch E, Torres F, Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2019; 70: 319-333 [PMID: 30810244 DOI: 10.1002/hep.30592]

10 Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 710-719 [PMID: 32622560 DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016]

11 Lima C, Macedo E. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Dis Markers* 2018; 2018: 4907024 [PMID: 30008975 DOI: 10.1155/2018/4907024]

12 Gowda YHS, Jagtap N, Karyampudi A, Rao NP, Deepika G, Sharma M, Gupta R, Tandan M, Ramchandani M, John P, Kulkarni A, Kumar P, Bhaware B, Turpati MV, Reddy DN. Fractional Excretion of Sodium and Urea in Differentiating Acute Kidney Injury Phenotypes in Decompensated Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12: 899-907 [PMID: 35677524 DOI: 10.1016/j.jceh.2021.09.019]

13 张云, 尹伟, 郭洪雷. 新型生物学标志物在肝硬化AKI早期诊断和鉴别诊断中的研究进展. 肝脏 2021; 26: 953-955

14 傅青春. 肝硬化肾损害的诊治进展. 中西医结合肝病杂志 2021; 31: 971-974

15 姜敏杰, 孟庆华. 肝硬化患者肾损伤诊治进展与热点问题. 中国临床医生杂志 2022; 50: 127-130

16 Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014; 2014: 376795 [PMID: 24967242 DOI: 10.1155/2014/376795]

17 Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60: 622-632 [PMID: 24375576 DOI: 10.1002/hep.26980]

18 尹伟, 李成忠. 基于NGAL的模型在肝硬化急性肾损伤早期诊断和鉴别诊断中的意义. 肝脏 2021; 26: 247-251

19 Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, Rodríguez E, Huelin P, Solé C, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0128145 [PMID: 26042740 DOI: 10.1371/journal.pone.0128145]

20 Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 Are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1003-1013.e3 [PMID: 28013112 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.035]
21 Hamdy HS, El-Ray A, Salaheldin M, Lasheen M, Aboul-Ezz M, Abdel-Moaty AS, Abdel-Rahim A. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cirrhotic Patients with Acute Kidney Injury. *Ann Hepatol* 2018; 17: 624-630 [PMID: 29893703 DOI: 10.5604/01.3001.0012.0931]
22 Udgirkar S, Rathi P, Sonthalia N, Chandnani S, Contractor Q, Thanage R, Jain S. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin determines short-term mortality and type of acute kidney injury in cirrhosis. *JGH Open* 2020; 4: 970-977 [PMID: 33102772 DOI: 10.1002/jgh3.12377]
23 Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, Kalim S, Nigwekar SU, Flood JG, Nixon A, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, Regner KR, Belcher JM, Nadim MK, Garcia-Tsao G, Velez JCQ, Parikh SM, Chung RT; HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00359 [PMID: 33979307 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000359]
24 Gambino C, Piano S, Stenico M, Tonon M, Brocca A, Calvino V, Incicco S, Zeni N, Gagliardi R, Cosma C, Zaninotto M, Burra P, Cillo U, Basso D, Angeli P. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023; 77: 1630-1638 [PMID: 36125403 DOI: 10.1002/hep.32799]
25 Jaques DA, Spahr L, Berra G, Poffet V, Lescuyer P, Gerstel E, Garin N, Martin PY, Ponte B. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: A prospective study. *Nephrology (Carlton)* 2019; 24: 170-180 [PMID: 29369449 DOI: 10.1111/nep.13226]
26 Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2151-2157 [PMID: 17394022 DOI: 10.1007/s00467-007-0470-x]
27 Xu MJ, Feng D, Wu H, Wang H, Chan Y, Kolls J, Borregaard N, Porse B, Berger T, Mak TW, Cowland JB, Kong X, Gao B. Liver is the major source of elevated serum lipocalin-2 levels after bacterial infection or partial hepatectomy: a critical role for IL-6/STAT3. *Hepatology* 2015; 61: 692-702 [PMID: 25234944 DOI: 10.1002/hep.27447]
28 Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Crit Care* 2012; 16: 233 [PMID: 23014769 DOI: 10.1186/cc11380]
29 Slack AJ, McPhail MJ, Ostermann M, Bruce M, Sherwood R, Musto R, Dew T, Auzinger G, Bernal W, O'Grady J, Heneghan MA, Moore K, Wendon JA. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis--an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 989-997 [PMID: 23577724 DOI: 10.1111/apt.12299]

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8月8日; 31(15): 638-646

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.638

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

肝脏小病灶术前评分系统的建立及在小肝癌预测中的应用

王 茜, 柴新群

王茜, 柴新群, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科 湖北省武汉市 430022

王茜, 硕士, 研究方向为肝脏早期恶性肿瘤.

作者贡献分布: 王茜和柴新群对此文所作贡献两均等; 此课题由柴新群设计; 数据收集、数据分析由王茜完成; 本论文写作由王茜完成; 文章修改、审阅由柴新群完成.

通讯作者: 柴新群, 博士, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科. xinqunc@163.com

收稿日期: 2023-06-30
修回日期: 2023-07-20
接受日期: 2023-08-03
在线出版日期: 2023-08-08

Application of a preoperative scoring system for small liver lesions in predicting small hepatocellular carcinoma

Xi Wang, Xin-Qun Chai

Xi Wang, Xin-Qun Chai, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Xin-Qun Chai, PhD, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. xinqunc@163.com

Received: 2023-06-30
Revised: 2023-07-20
Accepted: 2023-08-03
Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

The treatment of small hepatocellular carcinoma (SHCC) is mainly based on surgical procedures, and early treatment can significantly improve the prognosis. How to improve the diagnostic rate of SHCC in patients with small liver lesions is a challenge faced by clinical doctors. Therefore, assessing the risk of SHCC in patients with small liver lesions and taking corresponding intervention measures are crucial for prolonging patient survival.

AIM

To evaluate the application value of a preoperative scoring system for small liver lesions established based on common clinical indicators in the clinical diagnosis of SHCC.

METHODS

The clinical data of 243 patients with small liver lesions who underwent surgery at our hospital from November 2014 to December 2022 were retrospectively analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to screen the variables with significant differences between the two groups of patients, and the weights of the main risk factors were assigned according to the screened values. A preoperative scoring system for small liver lesions was established. Finally, receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to evaluate its efficacy in the diagnosis of SHCC.

RESULTS

Logistic regression analysis showed that four variables, including viral hepatitis, cirrhosis, preoperative AFP level elevation, and imaging diagnosis of malignant tumor, were significantly associated with the occurrence of SHCC ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the accuracy of the preoperative scoring system for small liver lesions in the diagnosis of malignant tumors was 0.864, and the cut-off value was 3.5. Based on the distribution of scores and ROC analysis results of the two groups of patients, the risk of developing SHCC in patients can be graded and analyzed.

CONCLUSION

The preoperative scoring system of small liver lesions has good efficacy for early diagnosis of benign and malignant

small liver lesions.

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

Key Words: Liver tumor; Diagnosis; Small hepatocellular carcinoma; Scoring system

Citation: Wang X, Chai XQ. Application of a preoperative scoring system for small liver lesions in predicting small hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(15): 638-646
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/638.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.638

摘要

背景

小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)患者的治疗仍以手术为主, 早期治疗可明显改善患者的预后. 如何提高肝脏小病灶患者的SHCC的诊断率是临床医生面临的难题. 因此, 评估肝脏小病灶患者患小肝癌的风险并采取相应的干预措施对延长患者生存期至关重要.

目的

本研究旨在通过临床常见指标初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 并探索其在SHCC临床诊断中的应用价值.

方法

回顾性分析2014-11/2022-12因肝脏小病灶在我院行手术治疗的243例患者的临床资料, 采用多因素Logistic回归分析筛选两组患者中具有显著性差异的变量, 并对根据筛选出的主要危险因素权重进行赋值, 建立肝脏小病灶术前评分系统, 最后采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析评估其诊断SHCC的效能.

结果

Logistic回归分析显示, 合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤这4个变量与SHCC的发生具有显著性相关(P<0.05). ROC分析显示, 肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性为0.864, 临界值为3.5分, 再根据两组患者分值分布情况及ROC分析结果将患者发生SHCC的风险程度进行分级分析.

结论

根据临床常用指标初步建立的肝脏小病灶术前评分系统对早期诊断肝脏小病灶良恶性具有较好的诊断效能.

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

关键词: 肝脏小病灶; 诊断; 小肝癌; 评分系统

核心提要: 根据临床常用指标初步建立的肝脏小病灶术前评分系统可以评估肝脏小病灶患者的小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)患病风险并根据风险等级采取及时干预措施, 对早期预测SHCC并改善其预后具有重要临床意义.

文献来源: 王茜, 柴新群. 肝脏小病灶术前评分系统的建立及在小肝癌预测中的应用. 世界华人消化杂志 2023; 31(15): 638-646
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/638.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.638

0 引言

国家癌症中心公布的最新数据显示, 我国每年肝癌新发患者38万人左右, 死亡病例33.6万, 发病率居恶性肿瘤第4位, 死亡率居恶性肿瘤疾病第2位[1]. 由于该病发病隐匿, 早期多无明显症状, 大多数患者确诊已发展至中晚期, 治疗难度大且疗效差, 因此早期发现肝癌并及时治疗对改善患者预后非常重要. 小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)一般指肿瘤直径小于3 cm的早期肝癌, 在中国, SHCC诊断标准为: 单个癌结节最大直径不超过3 cm; 多个癌结节数目不超过2个, 其最大直径总和小于3 cm[2]. 临床经验表明, 目前诊断微小肝癌和SHCC主要通过实验室结合影像学检查, 慢性肝炎及肝硬化病史是重要参考[3], 但存在一定的误诊、误治情况. 如何提高SHCC的诊断率, 避免肝脏良性肿瘤患者行不必要的肝脏手术、介入治疗、射频消融或经皮肝穿刺活检等有创操作, 提高肝脏良性肿瘤患者的生存质量, 目前仍是临床研究的一大难点. 本研究旨在通过243例肝脏小病灶患者的术前影像学检查、有无合并病毒性肝炎、有无合并肝硬化、术前血清AFP水平及病灶短期内有无增大初步建立术前评分系统, 综合评估肝脏小病灶患者肝脏肿瘤的良恶性以及是否需进行外科干预, 以期为肝脏小病灶的干预和治疗提供更精确的指导, 避免患者进行不必要的有创操作, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-11/2022-12我院因肝脏小病灶行手术治疗的243例患者作为研究对象, 经病理确诊肝脏恶性肿瘤185例(其中肝细胞癌172例, 胆管细胞癌11例, 混合型肝细胞癌-胆管细胞癌2例); 肝脏良性肿瘤58例(其中局灶结节性增生20例, 肝血管瘤11例, 肝硬化结节9例, 异型增生结节3例, 其他良性病变15例). 本研究获得华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会批准(编号: [2023]伦审0586字号).

纳入标准: (1)经过常规影像学检查发现的肝脏小病灶, 单个病灶最大直径低于3 cm; 多个病灶最大径之和低于3 cm, 数目低于2个; (2)经过手术处理有确切的病理诊断结果; (3)神志清醒, 智力正常, 可配合进行相关检查; (4)患者已获手术知情同意.

排除标准: (1)接受肝脏射频、微波消融或介入等治疗; (2)对造影剂过敏; (3)妊娠期及哺乳期妇女; (4)合并心、肺、肾等重要脏器严重疾病; (5)合并其他恶性肿瘤.

1.2 方法 通过比较分析两组患者的一般临床资料包括年龄、性别、体质指数、肥胖(体质指数≥30 kg·m^{-2})、有无合并慢性疾病(高血压、糖尿病、冠心病等)、有无临床表现, 以及影像学检查、患者术前肝功能Child分级、术前AFP水平、有无合并病毒性肝炎、有无合并肝硬化、病灶短期内有无增大等, 采用多因素Logistic回归分析筛选预测SHCC发生的主要危险因素. 根据上述多因素回归结果以及临床经验初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评估本评分系统的诊断SHCC效能并获得最佳临界值, 根据分值分布情况及ROC分析结果将患者SHCC的发生风险进行分级分析.

1.3 SHCC相关危险因素判断标准 (1)合并病毒性肝炎: 包括乙肝患者、乙肝病毒携带者、丙肝患者、丙肝病毒携带者等; (2)合并肝硬化: 包括病毒性肝硬化、酒精性肝硬化、血吸虫性肝硬化等; (3)病灶短期内增大: 根据实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)判定肝脏小病灶患者的病灶大小在1 mo-3 mo内较基线或最低值增大≥20%(直径绝对值至少增加5 mm)为病灶短期内增大阳性表现[4]; (4)术前AFP水平: 将术前AFP水平进行分级: 设定AFP<20 ng/L为阴性; 20 ng/L<AFP≤200 ng/L为阳性; AFP>200 ng/L为强阳性[5]; (5)影像学检查: 超声造影、增强CT、增强MRI检查均对SHCC均有较好诊断价值[6-8], 将影像学诊断结果进行分级评估, 增强CT/MRI或超声造影提示肝脏小病灶为良性病变设定为阴性, 增强CT/MRI或超声造影提示肿瘤性病变设定为阳性, 增强CT/MRI或超声造影提示恶性病变设定为强阳性.

统计学处理 采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料以n(%)表示, 组间比较用χ^2检验. 多因素Logistic回归分析筛选主要危险因素, 纳入标准0.10, 剔除标准0.05, 采用逐步后退法. 根据Logistic回归分析结果及临床经验建立定肝脏小病灶术前评分系统, ROC分析评估诊断效能并获得最佳临界值, 以曲线下面积(area under the curve, AUC)表示准确性, ^aP<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料的比较 两组患者的一般临床资料比较, 除年龄、性别外, 余临床资料差异无统计学意义. 见表1.

2.2 两组患者SHCC相关危险因素的比较 恶性肿瘤组合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤的发生率明显高于良性肿瘤组, 差异有统计学意义(^aP<0.05). 见表2.

2.3 SHCC发生的主要独立危险因素 Logistic回归分析显示, 合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤、年龄是SHCC发生的独立危险因素(^aP<0.05), 而性别并非SHCC发生的独立危险因素. 根据上述分级标准将术前AFP水平及术前影像学诊断进行分级, 并分析不同等级与SHCC发生的相关性, 结果显示术前AFP水平及影像学诊断的分级水平越高, SHCC的发生率越高. 见表3.

2.4 肝脏小病灶术前评分系统的赋值标准 根据Logistic回归分析结果, SHCC发生的主要独立危险因素有合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP阳性、影像学诊断阳性. 年龄虽为SHCC发生的独立危险因素, 但是与SHCC发生的相关性较低, 认为年龄并非SHCC发生的主要独立危险因素, 因此不纳入评分标准. 另外, 病灶短期内增大这一指标尽管在两组中差异无统计学意义, 原因是大部分患者为初诊且病例数少, 但根据临床经验仍判定其为SHCC发生的独立危险因素. 根据Logistic回归分析结果分析相关独立危险因素与SHCC发生的相关性, 并对筛选出的主要危险因素权重进行赋值, 总评分10分. 见表4.

2.5 肝脏小病灶术前评分系统的诊断效能 根据筛选主要危险因素权重进行赋值, 总评分10分. ROC分析显示, 肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性0.864, 95%CI: 0.805-0.922, ^aP<0.001, 敏感性为89.7%, 特异性为72.9%, 临界值为3.5分, 即大于等于4分即可高度怀疑为恶性肿瘤. 见图1.

2.6 肝脏小病灶术前评分系统的分值分布情况 根据评分系统将两组患者的信息进行统计. 见表5. 根据分值分布情况可以得出, 评分分值越高, 确诊恶性肿瘤的可能性越大. 根据ROC分析结果以及分值分布情况, 将患者发生SHCC的危险程度进行分级: 0-3分为低风险; 4-5分为中风险; 6-10分为高风险. 见表6.

2.7 肝脏小病灶术前评分系统诊断与病理结果的比较 根据该评分系统将SHCC的发病风险进行分级, 发生SHCC低风险组60例, 中风险组58例, 高风险组125例. 在低风险组中, 病理确诊恶性肿瘤19例, 良性肿瘤41例, 恶性肿瘤发生率为31.7%; 在中风险组中, 病理确诊恶性肿

表 1　2组一般临床资料的比较

资料		恶性组	良性组	t/χ^2值	P值
年龄		55.62 ± 11.43	45.60 ± 11.21	5.849	<0.001
性别	男	154(83.2)	32(55.2)	19.379	<0.001
	女	31(16.8)	26(44.8)		
体质指数		23.53 ± 3.12	24.11 ± 3.41	−1.22	0.226
肥胖		4(2.2)	5(8.6)	3.512	0.061
慢性疾病		35(18.9)	8(13.8)	0.797	0.372
合并临床表现		60(32.4)	16(27.6)	0.482	0.487

表 2　2组临床相关危险因素的比较

因素	恶性组	良性组	χ^2值	P值
合并病毒性肝炎	157(84.9)	16(27.6)	70.3	<0.001
合并肝硬化	131(70.8)	14(24.1)	40.0	<0.001
术前AFP阳性	99(53.5)	6(10.3)	33.5	<0.001
影像学诊断阳性	182(98.4)	40(69.0)	48.4	<0.001
病灶短期内增大	5(2.7)	2(3.4)	0.0	1.000

表 3　SHCC发生的主要独立危险因素

因素	β值	Wald值	P值	OR值	95%CI
年龄	0.71	23.118	0.00	1.074	1.043–1.105
性别	1.327	13.872	0.174	1.993	0.737–5.390
合并病毒性肝炎	1.705	14.969	0.000	5.501	2.319–13.048
合并肝硬化	0.850	3.667	0.047	2.340	0.980–5.586
术前AFP水平	–	6.166	0.046	–	–
阳性	0.974	3.117	0.047	2.649	0.898–7.812
强阳性	2.052	3.755	0.043	7.780	0.977–61.959
影像学诊断	–	12.097	0.002	–	–
阳性	2.239	7.694	0.006	9.388	1.929–45.688
强阳性	2.635	12.039	0.001	13.944	3.147–61.775

SHCC: 小肝癌.

瘤49例, 良性肿瘤9例, 恶性肿瘤发生率为84.5%; 在高风险组中, 病理确诊恶性肿瘤117例, 良性肿瘤8例, 恶性肿瘤发生率为93.6%. 见表7.

2.8 肝脏小病灶术前评分系统诊断与SHCC病理分级的关系　根据Logistic回归分析结果, SHCC的病理分级与肝脏小病灶术前评分系统的分值无明显相关性, 差异无统计学意义. 见表8.

3 讨论

SHCC是肝癌的早期阶段, 具有特殊的生物学行为及病理学特征[9]. SHCC患者早期无特征性临床表现, 部分患者体检时发现, 早期诊断有一定的困难, 多数患者确诊时已属进展期, 预后较差. SHCC患者早期确诊并接受有效治疗后, 能明显改善预后, 延长患者的生存期[3,10]. 因此早发现、早诊断对SHCC患者的诊治具有重要临床意义.

正常肝组织的血供是双重的, 一套营养血供系统, 由肝动脉供血; 一套功能血供系统, 由门静脉供血; 血供比例为: 肝动脉占20%-25%, 门静脉占70%-80%. 由于肝癌组织没有正常肝功能, 0.5 cm-3.0 cm大小的肝细胞癌主要由肝动脉供血, 因此在肝动脉期进行成像, 肿瘤与肝实质之间有明显差异, 易于检出和定性, 这是诸多影像学检查方法诊断SHCC的理论基础. 目前临床上对于肝脏小病灶的诊断仍多使用常规超声作为初筛检查, 根据美国肝病研究学会(AASLD)指南推荐诊断SHCC的一线影像学检查手段为增强CT或MRI检查, 超声造影为二线检查手段[8,11-13], 但是相关研究证实3种影像学检查方

表 4　评分标准

因素	异常程度		
	0	1	2
病毒性肝炎	无	/	有
肝硬化	无	/	有
AFP	正常范围	<200	>200
影像学诊断	良性	肿瘤性病变	恶性肿瘤
病灶短期内增大	无	/	有

表 5　肝脏小病灶术前评分系统在两组中的分值分布

分值	恶性肿瘤组	良性肿瘤组
0	0	15
1	5	10
2	10	13
3	4	3
4	26	4
5	23	5
6	57	5
7	36	3
8	24	0
合计	185	58

表 6　两组SHCC风险分布情况

	恶性肿瘤组	良性肿瘤组	合计
低风险(0–3)	19	41	60
中风险(4–5)	49	9	58
高风险(6–10)	117	8	125

SHCC: 小肝癌.

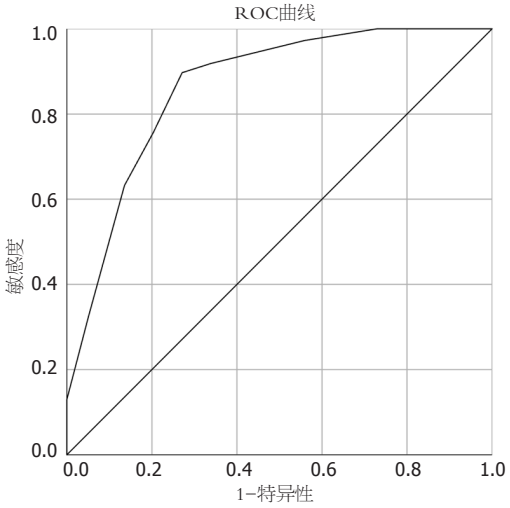
式对SHCC均有较好诊断价值.超声造影可以实时动态监控肝脏疾病微循环灌注情况, 有助于病灶性质的判断, 对局灶性病变有着较高的诊断准确率[14]; 增强CT可以明确肝脏病灶周边及内部血流分布、微血管分布密度等特征, 并对病灶性质进行评估; 增强MRI具有成像序列类型多样性、成像质量高及分辨率高等优势, 可提高早期微SHCC、SHCC的病灶检出效果, 综合提升临床诊断效果[15,16], 以上3种影像学检查方式在SHCC诊断中具有互补效果. 虽然常规影像学检查例如超声造影、增强CT、增强MRI诊断SHCC的灵敏度均较高, 超声造影诊断SHCC的灵敏度为97.4%, 增强CT诊断SHCC的灵敏度为95.5%, 增强MRI诊断SHCC的灵敏度为98.7%, 但SHCC的总体影像学早期诊断的灵敏度仅为47%, 在本研究中, 影像学诊断恶性肿瘤的敏感性高达98.3%, 但是特异性仅为31.0%, 证实仅凭影像学诊断不能临床确诊SHCC, 需结合其他检查进一步明确诊断.而肝细胞癌特异性肿瘤标志物如AFP虽作为原发性肝脏恶性肿瘤早期诊断的重要指标, 特异度可达93.3%, 但是在SHCC的早期诊断中假阴性率较高, 诊断的灵敏度仅为 52.9%[17-19]. 此外, 肝细胞癌是肝脏恶性肿瘤最常见类型, 慢性病毒性肝炎HBV及HCV为其公认的主要病因[20-22]. 相关研究发现, 慢性肝炎肝硬化与SHCC关系密切. 最初时患者主要为慢性病毒性肝炎起病, 若未及时控制, 随着病情进展逐渐发展为肝硬化, 而肝硬化再生结节的进展规律为从低级别不典型结节到高级别不典型结节, 最终形成SHCC, 在这个过程中肝血窦的逐渐毛细血管化, 使肝组织血供发生明显改变, 肝动脉供血逐渐增加, 门静脉供血则逐渐减少[23-26]. 因此目前临床上诊断微SHCC和SHCC主要通过实验室检查结合影像学检查, 慢性肝炎及肝硬化病史是重要参考. 相关医师的临床经验也会影响对SHCC的

表 7　肝脏小病灶术前评分系统诊断与病理结果的比较

金标准	术前评分系统			合计
	低风险	中风险	高风险	
病理				
恶性组	19	49	117	185
良性组	41	9	8	58
合计	60	58	125	243

表 8　病理分级与肝脏小病灶术前评分系统诊断的关系

	β值	Wald值	*P*值	OR值	95%CI
病理分级	−0.026	0.083	0.773	0.975	0.818−1.161



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.638 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　ROC分析肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性. ROC: 受试者工作特征.

诊断, 造成一定的误诊、误治.

针对肝脏小病灶目前还没有统一的诊疗方案, 致使目前临床上对于肝脏小病灶的处置方式缺乏规范性, 既往报道显示经皮肝穿刺活检是临床诊断肝脏局灶性病变的金标准[27], 因而部分临床医生为了确定病理性质采用常规超声、增强CT/MRI等引导下行经皮肝穿刺活检. 值得注意的是该操作存在较多的严重并发症如肿瘤针道转移、出血、气胸等, 且大多数患者有肝硬化、门静脉高压、凝血功能障碍等合并症, 盲目进行经皮肝穿刺活检可能导致针道大出血, 严重时可危及患者生命. 此外, 常规影像学例如常规超声、增强CT/MRI受肿瘤类型(弥漫性或结节)、大小、位置、操作者的经验等限制, 可能导致穿刺活检结果呈现假阴性[28]. 另外, 部分临床医师会采用PET CT/MRI来鉴别肝脏小病灶的良恶性, 但利用正电子发射计算机断层扫描技术对肝脏恶性肿瘤进行检查, 分辨率较低, 成像清晰度较差, 因而使其在诊断肝脏恶性肿瘤敏感度相对较低, 尤其在SHCC中表现明显, 具有一定的局限性[29,30], 所以PET CT/MRI不建议作为SHCC的影像学诊断的常规检查.综上所述, 为避免肝脏良性肿瘤患者进行不必要的手术或者其他如微波消融、介入手术、经皮肝穿刺活检等有创操作, 也为防止部分肝脏恶性肿瘤患者因误诊而错失最佳治疗时机, 本研究通过临床常见指标, 初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 用以早期鉴别肝脏肿瘤的良恶性, 探索其在SHCC预测的应用价值, 以期为肝脏小病灶的干预和治疗提供更精确的指导.

研究结果显示, 恶性肿瘤组的病毒性肝炎、肝硬化、AFP增高、影像学诊断恶性肿瘤的发生率明显高于良性肿瘤组(P<0.05). Logistic回归分析显示, 合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤是肝脏小病灶恶性肿瘤发生的主要独立危险因素(P<0.05). 此外, 虽有相关报道显示, 40岁-60岁的

男性患者确为肝脏恶性肿瘤的高危人群[1,2], 本研究综合Logistic回归分析结果以及受样本量不足的影响, 认为年龄、性别并非肝脏小病灶恶性肿瘤发生的主要独立危险因素, 因此未纳入赋值标准.而病灶短期内增大这一指标尽管在两组中差异无统计学意义, 原因是大部分患者为初诊且病例数少, 根据临床经验仍判定其为SHCC发生的独立危险因素.根据筛选出的主要危险因素权重进行赋值, 总评分10分, ROC分析显示, 肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性为0.864, 敏感性为89.7%, 特异性为72.9%, 临界值为3.5分, 即大于等于4分即可高度怀疑为恶性肿瘤, 小于4分即考虑为良性肿瘤.

根据肝脏小病灶术前评分系统对肝脏小病灶患者进行评估, 总评分分值越高, 提示恶性肿瘤的可能性越大. ROC分析显示, 总评分≥4分即可高度怀疑为恶性肿瘤, 但考虑到临床相关因素, 仅凭总评分≥4分即诊断其为恶性肿瘤存在偏倚, 进行手术治疗或其他有创操作易导致误诊、误治, 因此根据两组患者的分值分布情况, 并结合ROC分析结果, 将患者SHCC的发病风险进行进一步细分, 共分为低风险、中风险、高风险三级. 低风险组评分为0-3分, 共61例, 其中恶性肿瘤19例, 良性肿瘤42例, SHCC的发生率为31.7%; 中风险组评分为4-5分, 共58例, 其中恶性肿瘤49例, 良性肿瘤9例, SHCC的发生率为84.5%; 高风险组评分为6-10分, 共125例, 其中恶性肿瘤117例, 良性肿瘤8例, SHCC的发生率为93.6%. 根据SHCC的发病风险等级进行对症处理, 低风险提示肝脏小病灶为恶性肿瘤的可能性较小, 建议定期观察, 不适随诊; 中风险提示肝脏小病灶为恶性肿瘤的可能性为中度, 可行手术治疗, 也可严密动态观察, 发现疾病出现进展及时处理; 高风险则提示肝脏小病灶为恶性肿瘤的可能性较大, 建议及时手术处理以改善预后. 此外, SHCC的病理分级与肝脏小病灶术前评分系统的分值无明显相关性, 差异无统计学意义. SHCC的病理分级指肝脏肿瘤细胞相比于正常细胞的异型程度, 准确评估SHCC的病理分级对制定个体化治疗方案具有重要作用. 相关研究证明[31,32], 肿瘤的大小、位置、血供、生长速度等与SHCC的临床病理分析呈正相关, 本研究旨在通过肝脏小病灶患者的术前影像学检查、有无合并病毒性肝炎、有无合并肝硬化、术前血清AFP水平及病灶短期内有无增大五项指标进行早期鉴别肝脏小病灶的良恶性, 与影响SHCC病理分级的相关危险因素并不重合, 因此肝脏小病灶术前评分系统对SHCC的早期诊断有重要的价值, 但与SHCC的病理分级无明显相关性.

4 结论

目前临床上尚未有针对肝脏小病灶的诊疗规范, 本研究首次提出根据临床常见指标初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 并证明该评分系统在临床上简单易行. 肝脏小病灶术前评分系统对早期鉴别肝脏小病灶的良恶性有较好的诊断效能, 根据患者总评分进行SHCC的患病风险评估并根据风险等级采取对症处理, 有利于早期发现SHCC, 也避免了肝脏良性肿瘤患者进行不必要的有创操作, 对改善患者预后及保障患者生命安全具有重要意义. 本研究不足是单中心回顾性分析, 样本量小且大部分患者为初诊, 收集的临床资料有限, 随访率较低, 因此还有待大样本、多中心、长期随访的前瞻性研究.

文章亮点

实验背景

小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)一般指肿瘤直径小于3 cm的早期肝癌, 目前临床上针对SHCC尚未出现标准化诊疗规范, 容易导致误诊、误治, 延误SHCC患者病情或对良性肝脏小病灶患者造成不必要的医源性损伤.

实验动机

如何早期诊断SHCC并给予适当的干预措施是目前临床医生面临的难题.评估肝脏小病灶患者患恶性肿瘤的风险并制定相应的诊疗计划对改善SHCC患者预后至关重要.

实验目标

通过临床常见指标初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 并探索其在SHCC预测中的临床价值.

实验方法

回顾性分析243例肝脏小病灶患者的临床资料, 采用多因素Logistic回归分析筛选出SHCC发生的主要独立危险因素, 并对根据筛选出的主要危险因素权重进行赋值, 初步建立肝脏小病灶术前评分系统, 最后采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析评估其诊断SHCC的效能.

实验结果

合并病毒性肝炎、合并肝硬化、术前AFP水平升高、影像学诊断恶性肿瘤、病灶短期内增大是SHCC发生的主要独立危险因素. 根据上述因素初步建立的肝脏小病灶术前评分系统的ROC分析显示, 肝脏小病灶术前评分系统诊断恶性肿瘤的准确性为0.864, 再根据两组患者分值分布情况及ROC分析结果将患者发生SHCC的风险程度进行分级分析, 不同风险等级采取的处理不同.

实验结论

肝脏小病灶术前评分系统对早期鉴别肝脏小病灶的良恶性有较好的诊断效能, 根据患者总评分进行SHCC的患病风险评估并根据风险等级采取对症处理, 有利于早期发现SHCC, 也避免了肝脏良性肿瘤患者进行不必要的有创操作, 对改善患者预后及保障患者生命安全具有重要意义.

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 纳入的患者数量有限, 可能存在一定偏倚. 因此, 还有待进行大样本、多中心、长期随访的前瞻性研究.

5 参考文献

1 Zheng R, Zhang S, Zeng H, Wang S, Sun K, Chen R, Li L, Wei W, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *J Natl Cancer Cent* 2022; 2: 1-9 [DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002]

2 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1141-1159

3 齐峰, 戴朝六. 微SHCC和SHCC诊断和治疗方式的共识和分歧. 现代肿瘤医学 2020; 28: 1048-1052

4 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 王冠. 实体瘤疗效评价标准的研究进展. 中国肿瘤临床与康复 2015; 22: 1150-1152 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2015.09.40]

5 孙骥. AFP、CEA、PIVKA-Ⅱ与外周血NLR联合检测对原发性肝癌的诊断价值. 中国医药科学 2022; 12: 145-148

6 Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The Diagnostic Performance of Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging for Detection of Small Hepatocellular Carcinoma Measuring Up to 2 cm: A Meta-Analysis. *Radiology* 2016; 278: 82-94 [PMID: 26098460 DOI: 10.1148/radiol.2015150177]

7 Zheng SG, Xu HX, Liu LN. Management of hepatocellular carcinoma: The role of contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 2014; 6: 7-14 [PMID: 24578787 DOI: 10.4329/wjr.v6.i1.7]

8 Dumitrescu CI, Gheonea IA, Săndulescu L, Surlin V, Săftoiu A, Dumitrescu D. Contrast enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma diagnosis. *Med Ultrason* 2013; 15: 261-267 [PMID: 24286088 DOI: 10.11152/mu.2013.2066.154.cd2]

9 Kim SS, Baek GO, Son JA, Ahn HR, Yoon MK, Cho HJ, Yoon JH, Nam SW, Cheong JY, Eun JW. Early detection of hepatocellular carcinoma via liquid biopsy: panel of small extracellular vesicle-derived long noncoding RNAs identified as markers. *Mol Oncol* 2021; 15: 2715-2731 [PMID: 34185961 DOI: 10.1002/1878-0261.13049]

10 苏泳诗, 于新发. SHCC临床治疗研究进展. 实用肿瘤杂志 2019; 34: 175-9 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.02.017]

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

12 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, Tateishi R, Han KH, Chawla YK, Shiina S, Jafri W, Payawal DA, Ohki T, Ogasawara S, Chen PJ, Lesmana CRA, Lesmana LA, Gani RA, Obi S, Dokmeci AK, Sarin SK. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017; 11: 317-370 [PMID: 28620797 DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9]

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

14 周成香, 赵林, 苏红, 林海燕, 马俪文. 肝脏实性小结节超声造影表现特征及其诊断价值研究. 肝脏 2022; 27: 543-546 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.05.016]

15 杨影, 李明. MRI与螺旋CT在肝硬化结节和SHCC鉴别诊断中的应用价值. 临床医学研究与实践 2020; 5: 147-149 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202032055]

16 刘明, 李岩, 黄永杰. 原发性肝癌、肝硬化鉴别诊断中CT、MRI的临床应用效果探究. 影像研究与医学应用 2022; 6: 39-41

17 Becker-Assmann J, Fard-Aghaie MH, Kantas A, Makridis G, Reese T, Wagner KC, Petersen J, Buggisch P, Stang A, von Hahn T, Oldhafer KJ. [Diagnostic and prognostic significance of α-fetoprotein in hepatocellular carcinoma]. *Chirurg* 2020; 91: 769-777 [PMID: 32025744 DOI: 10.1007/s00104-020-01118-6]

18 Chen L, Abou-Alfa GK, Zheng B, Liu JF, Bai J, Du LT, Qian YS, Fan R, Liu XL, Wu L, Hou JL, Wang HY; PreCar Team. Genome-scale profiling of circulating cell-free DNA signatures for early detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Cell Res* 2021; 31: 589-592 [PMID: 33589745 DOI: 10.1038/s41422-020-00457-7]

19 陈文亮, 徐细明. 肝癌早期诊断标志物的研究新进展. 中国医药导报 2023; 20: 40-44 [DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.01.08]

20 Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, Ferlay J, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer* 2020; 147: 317-330 [PMID: 31597196 DOI: 10.1002/ijc.32723]

21 O'Rourke C, Jayaraman S, El-Maraghi RH, Singal AG, Kielar AZ. Chronic Liver Disease and Liver Cancer: What the Hepatologists, Oncologists, and Surgeons Want to Know from Radiologists. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2021; 29: 269-278 [PMID: 34243916 DOI: 10.1016/j.mric.2021.05.001]

22 陈曦阳光, 吴君. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌相关危险因素Meta分析. 肝脏 2019; 24: 398-404 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.04.019]

23 Wang Y, Gao Y, Shi W, Zhai D, Rao Q, Jia X, Liu J, Jiao X, Du Z. Profiles of differential expression of circulating microRNAs in hepatitis B virus-positive small hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2015; 15: 171-180 [PMID: 25519019 DOI: 10.3233/cbm-140451]

24 Guan TP, Fang CH, Yang J, Xiang N, Chen QS, Zhong SZ. A Comparison between Three-Dimensional Visualization Guided Hepatectomy and Ultrasonography Guided Radiofrequency Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 8931732 [PMID: 27294142 DOI: 10.1155/2016/8931732]

25 刘成芳, 王胜华, 郭婧熙. SHCC和肝硬化小结节应用彩超进行鉴别诊断的价值. 肝脏 2016; 21: 606-607 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2016.07.023]

26 肖潇, 杨均, 颜慕先, 付鑫, 李宁, 魏艳玲, 周世亮, 彭安国, 张寅, 陈东风, 胡辂. TACE治疗53例Child C级肝硬化并发SHCC患者疗效评价. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 204-207

27 Francque SM, De Pauw FF, Van den Steen GH, Van Marck EA, Pelckmans PA, Michielsen PP. Biopsy of focal liver lesions: guidelines, comparison of techniques and cost-analysis. *Acta Gastroenterol Belg* 2003; 66: 160-165 [PMID: 12891926]

28 Şirli R, Sporea I, Popescu A, Dănilă M, Săndulescu DL, Săftoiu A, Moga T, Spârchez Z, Cijevschi C, Mihai C, Ioanițescu S, Nedelcu D, Iacob N, Miclăuș G, Brisc C, Badea R. Contrast-enhanced ultrasound for the assessment of focal nodular hyperplasia - results of a multicentre study. *Med Ultrason* 2021; 23: 140-146 [PMID: 33945596 DOI: 10.11152/mu-2912]

29 李学飞. 多模式PET/CT影像技术对不同证型肝恶性肿瘤临床诊断应用分析. 西部中医药 2018; 31: 128-130

30 鲁力. 18F-FDG PET/CT/MR异机融合显像联合MR增强扫描在肝癌中的应用价值. 影像技术 2021; 33: 23-26
31 陈辉, 黄文起, 郑吟诗. 原发性肝癌患者CT表现及其与临床病理特征的关系. 河南医学研究 2023; 32: 1471-1474
32 刘雪成, 王娟, 吴树剑. 增强CT结合血清炎症指标对肝细胞癌病理分级的诊断价值. 齐齐哈尔医学院学报 2022; 43: 1750-1754

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8月8日; 31(15): 647-654

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.647

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效

杜海旭, 洪春霞, 喻 彤

杜海旭, 洪春霞, 喻彤, 浙江大学医学院附属金华医院药学部 浙江省金华市 321000

杜海旭, 药师, 研究方向为西药.

作者贡献分布: 杜海旭负责文章立题和撰写; 洪春霞负责数据统计; 喻彤负责文献收集.

通讯作者: 杜海旭, 药师, 321000, 浙江省金华市婺城区新狮街道龙翔街268号, 浙江大学医学院附属金华医院药学部. fldfrf@163.com

收稿日期: 2023-07-08
修回日期: 2023-07-23
接受日期: 2023-08-03
在线出版日期: 2023-08-08

Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signaling pathway

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, China

Corresponding author: Hai-Xu Du, Pharmacy, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 268 Longxiang Street, Xinshi Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. fldfrf@163.com

Received: 2023-07-08
Revised: 2023-07-23
Accepted: 2023-08-03
Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer is one of the most prevalent malignant tumours in China, and chemotherapy is the main treatment modality for patients with advanced colorectal cancer, which results in toxic side effects and reduces patients' quality of life. Since the occurrence of toxic side effects is related to patients' immunity and other factors, it is important to study whether the combined injection of carrilizumab with chemotherapy can positively affect patients' conditions by influencing the programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) signalling pathway.

AIM

To investigate the possible mechanism of carrilizumab for injection to improve immune function in advanced colorectal cancer, and to analyze its regulatory effect on the PD-1/ PD-L1 signaling pathway.

METHODS

A prospective randomised controlled study (RCT) was performed to include 127 patients with advanced colorectal cancer admitted to our hospital from January 2019 to October 2021, and they were divided into a control group (n = 63) and a study group (n = 64) using the computerised random number method. The control group was given oxaliplatin + capecitabine, and the study group was given oxaliplatin + capecitabine + carrilizumab for injection. The therapeutic effect, toxicity and side effects, survival status, PD-1/PD-L1 signaling pathway, tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 242 (CA242), thymidine kinase 1 (TK1), and carcinoembryonic antigen (CEA)], and nutritional status indicators [albumin (ALB), hemoglobin (HGB), prealbumin (PA), transferrin (TF), and patient-generated subjective global assessment (PG-SGA)] before and after treatment were compared between the two groups.

RESULTS

After four cycles of treatment, the disease control rate of the study group was higher than that of the control group (P <

0.05); the mRNA and protein levels of PD-1 and PD-L1 in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); serum ALB, PA, and TF levels and PG-SGA scores in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); and serum CA125, CA242, TK1, and CEA in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of toxic and side effects or survival rate between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Camrelizumab for injection combined with oxaliplatin and capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer can improve the disease control rate, may reduce the impact of chemotherapy drugs on the nutritional status of the body by inhibiting the activation of PD-1/PD-L1 signal pathway, thus improving the immune function of the body, and has good safety.

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

Key Words: Colorectal cancer; Carrilizumab; Programmed cell death protein 1; Programmed death ligand 1; Immune function; Curative effect; Safety

Citation: Du HX, Hong CX, Yu T. Carrilizumab for treatment of advanced colorectal cancer: Short-term efficacy and impact on immune function and PD-1/PD-L1 signalling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(15): 647-654
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/647.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.647

摘要

背景

结直肠癌是我国高发恶性肿瘤之一, 化疗时晚期结直肠癌患者的主要治疗方式, 对会带来毒副反应, 降低患者生活质量. 因患者毒副反应的发生与其免疫等因素相关, 联合注射用卡瑞利珠单抗治疗方案是否能通过影响程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路对患者病情产生积极影响的研究具有重要意义.

目的

探讨注射用卡瑞利珠单抗改善晚期结直肠癌免疫功能的可能机制, 并分析其对PD-1/PD-L1信号通路的调控作用.

方法

采用前瞻性随机对照组研究, 选取2019-01/2021-10本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象, 采用电脑随机数字法分为对照组($n = 63$)、研究组($n = 64$). 对照组予以奥沙利铂+卡培他滨, 研究组予以奥沙利铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗治疗. 统计两组疗效、毒副反应、生存状况及治疗前后PD-1/PD-L1信号通路、肿瘤标志物[糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)、胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]、营养状态指标[白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、转铁蛋白(transferrin, TF)、主观全面评定量表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)].

结果

治疗4个周期后, 研究组疾病控制率高于对照组($P<0.05$); 治疗4个周期后研究组PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白水平低于对照组($P<0.05$); 治疗4个周期后研究组血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组($P<0.05$); 治疗4个周期后研究组血清CA125、CA242、TK1、CEA低于对照组($P<0.05$); 两组毒副反应发生率、生存率比较差异无统计学意义.

结论

注射用卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结直肠癌可提高疾病控制率, 可能通过抑制PD-1/PD-L1信号通路活化, 减小化疗药物对机体营养状态的影响, 进而改善机体免疫功能, 且具有一定安全性.

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

关键词: 结直肠癌; 卡瑞利珠单抗; 程序性细胞死亡蛋白1; 程序性死亡配体1; 免疫功能; 疗效; 安全性

核心提要: 本文探究奥沙利铂、卡培他滨联合卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌患者疾病进展的影响. 研究结果发现, 联合卡瑞利珠单抗可改善晚期结直肠癌患者营养状态, 提升身体体能, 其作用机制可能是通过介导程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路, 进而调节PD-1、PD-L1表达水平, 发挥改善免疫、抑制癌细胞增殖的作用.

文献来源: 杜海旭, 洪春霞, 喻彤. 卡瑞利珠单抗对晚期结直肠癌免疫功能及PD-1/PD-L1信号通路的近期疗效. 世界华人消化杂志 2023; 31(15): 647-654
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/647.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.647

0 引言

结直肠癌早期症状较为隐匿导致其确诊时已处于晚期(相当一部分病人确诊时已属进展期). 临床常采用化疗

进行治疗, 对于化疗约有50%患者存在原发性耐药, 且治疗难度较大[1,2]. 目前临床常采用的奥沙利铂联合卡培他滨联合治疗晚期结直肠癌, 虽一定程度上可杀伤肿瘤细胞、淋巴免疫细胞, 但也会损害机体免疫功能[3,4]. 因而寻找新型干预方案成为临床研究重点. 卡瑞利珠单抗属于程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)单克隆抗体, 可靶向结合T细胞、B淋巴细胞, 阻断其与癌细胞之间的相互作用, 抑制PD-1介导的T细胞免疫抑制作用, 进而发挥抗肿瘤作用[5]. PD-1/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)信号通路可调节机体免疫反应, 促进肿瘤细胞逃避免疫监视[6]. 目前卡瑞利珠单抗调节晚期结直肠癌患者免疫功能的作用机制尚未完全明确, 基于此, 本研究主要探讨注射用卡瑞利珠单抗对PD-1/PD-L1信号通路的调控作用, 分析其对营养状态指标、肿瘤标志物及生存状况的影响, 为临床治疗提供科学指导.

1 材料和方法

1.1 材料 采用前瞻性随机对照组研究, 选取2019-01/2021-10本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象, 采用电脑随机数字法分为对照组63例、研究组64例. 对照组: 男44例、女19例, 年龄54-63(58.64±1.36)岁, 体质量指数(身体质量指数)21-24(22.28±0.28) kg/m^2, 原发部位: 左半结直肠25例、右半结直肠38例; 病理分化程度: 低分化27例、中分化26例、高分化10例. 研究组: 男46例、女18例, 年龄54-64(59.01±1.45)岁, 体质量指数20-24(22.19±0.42) kg/m^2, 原发部位: 左半结直肠28例、右半结直肠36例; 病理分化程度: 低分化32例、中分化21例、高分化11例. 两组临床资料均衡可比(P>0.05). 本研究经本院伦理委员会批准.

纳入标准: 符合结直肠癌诊断标准[7], 初诊者且经病理检查确诊; TNM分期为Ⅳ期[8]; 初诊者; 既往接受奥沙利铂联合卡培他滨化疗方案+西妥昔单抗; 存在MSI-H; Karnofsky功能状态评分≥70分; 预期生存时间≥6 mo; 邻近组织器官无受累; 体能状态量表(ECOG)体质状况评分为0-1分; 心电图无明显异常; 签署知情同意书. 排除标准: 合并血液循环系统功能障碍者; 合并严重感染性疾病、自身免疫性疾病者; 既往接受抗PD-1/PD-L1单抗治疗; 既往遗传性或获得性出血病史者; 需长期服用皮质类激素治疗者; 伴有胃肠道出血、胸腔积液者.

1.2 方法 对照组予以奥沙利铂(哈药集团生物工程有限公司, 国药准字H20133094)+卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20133365)治疗: 第1 d静脉滴注奥沙利铂130 mg/m^2, 于2 h内滴注完毕; 第1-14 d口服卡培他滨1000 mg/m^2, 2次/d, 以3 wk为1个周期, 共治疗4个周期[9]. 研究组予以奥沙利铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字S20190027)治疗. 注射用卡瑞利珠单抗200 mg/次, 首次间隔4 wk后, 随后每2 wk给药1次, 以3 wk为1个周期, 共治疗4个周期, 奥沙利铂+卡培他滨治疗方案同对照组. 治疗4个周期结束后, 两组均采用注射用卡瑞利珠单抗维持治疗, 直至疾病进展或出现不可耐受毒性.

1.3 主要观察指标

1.3.1 临床疗效[10]: 治疗4个周期后评价疗效, 完全缓解(complete slow release, CR): 靶病灶消失、无新靶病灶出现, 维持时间≥4 wk; 部分缓解(partial remission, PR): 靶病灶最大径之和减少≥30%, 维持时间≥4 wk; 疾病稳定(disease stability, SD): 靶病灶最大径之和减少<30%或增加<20%; 疾病进展(disease progression, PD): 不符合上述标准; 疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR、PR、SD比例之和. 客观缓解率(objective remission rate, ORR)为CR、PR比例之和. 以DCR作为疗效判定依据.

1.3.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测血清PD-1、PD-L1 mRNA表达水平: 采集治疗前、治疗4个周期后两组研究对象外肘静脉血5 mL, 采用淋巴细胞分离液分离单个核细胞, 参照Trizol试剂(美国Invitrogen公司)提取细胞总RNA, 按照反转录试剂盒(北京天根生化公司)将RNA反转录合成cDNA, 采用SYBR Green染料法进行定量(北京天根生化公司), 以GAPDH为内参, 使用StepOnePlus实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司)检测PD-1、PD-L1 mRNA表达水平. PD-1正向引物5'-ATCTCACCGCTCGTTTCCT-3', 反向引物5'-CACTGCAAACCT CGGTGATG-3'; PD-L1正向引物5'-GGTAATCCGTTTCCCTTGA-3', 反向引物5'-CCTAAT TTATGAGCCTATC-3'; GAPDH正向引物5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAA T-3', 反向引物5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3', 引物购自上海生工公司.

1.3.3 免疫组化法检测PD-1、PD-L1蛋白水平: 采用活检技术取癌组织标本并制备石蜡切片, 脱水后在柠檬酸盐溶液中20 min, 滴加3%过氧化氢溶液后反应25 min(37 ℃), 滴加山羊血清反应15 min, 分别加入PD-1(稀释比1:150)、PD-L1一抗(稀释比1:200), 4 ℃冰箱中孵育过夜, 加入二抗辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG, 37 ℃下反应2 h, 滴加DAB显色液, 清洗后采用苏木素复染, 滴加二甲苯进行透明处理, 用中性树脂进行封片, 显微镜下观察阳性细胞(棕色圆圈状), 采用Image-Pro Plus6.0图像分析软件分析阳性部位, 采用光密度值作为蛋白表达水平, 所有抗体购自美国Abcam

公司.

1.4 次要观察指标

1.4.1 比较两组治疗前后营养状态指标: 分别于治疗前、治疗4个周期后采集两组研究对象空腹静脉血10 mL, 分为2份(5 mL/份), 3300 r/min转速离心10 min分离上清液, 采用酶联免疫法(enzyme-linked immunoassay, ELISA)检测血清白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、转铁蛋白(transferrin, TF)水平, 美国Epitope Diagnostics公司提供检测试剂盒. 主观全面评定量表(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)包括自评内容(0-5分)、医疗测评(0-9分), 分值与营养状况呈负相关[11].

1.4.2 比较两组治疗前后肿瘤标志物水平: 采用化学发光免疫法检测两组治疗前、治疗4个周期后血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原242(carbohydrate antigen 242, CA242)、胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平(上海酶联生物).

1.4.3 比较两组治疗后毒副反应: 比较两组治疗毒副反应[12], 依据毒性分级标准评价毒副反应, 分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级, 级别与毒副反应严重程度呈正相关[13].

1.4.4 比较两组生存情况: 两组治疗结束后均接受为期1年门诊或电话随访, 统计两组生存情况.

统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析, 计量资料采用(mean±SD)表示, 两组间比较采用独立样本t检验; 计数资料采用n(%)表示, 采用χ^2检验; 采用Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析, 组间比较采用Log-rank检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疗效 治疗4个周期后, 研究组DCR高于对照组(P<0.05). 见表1.

2.2 两组PD-1/PD-L1信号通路(PD-1/PD-L1 mRNA及蛋白表达情况) 治疗前两组PD-1/PD-L1信号通路比较mRNA及蛋白表达情况差异无统计学意义; 治疗4个周期后研究组PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白均低于对照组(P<0.05). 见表2.

2.3 两组营养状态 治疗4个周期后研究组血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组(P<0.05). 见表3.

2.4 两组肿瘤标志物 治疗4个周期后研究组血清CA125、CA242、TK1、CEA均低于对照组(P<0.05). 见表4.

2.5 两组毒副反应 两组毒副反应发生率比较差异无统计学意义. 见表5.

2.6 两组生存率 两组均接受为期1年门诊或电话随访, 研究组和对照组分别失访4例、3例, 生存率分别为90.00%(54/60)、86.67%(52/60), 组间比较差异无统计学意义(χ^2 = 0.323, P = 0.570). 见图1.

3 讨论

结直肠癌发生机制可能与机体免疫功能失调有关, 化疗可杀伤肿瘤细胞, 还可杀伤淋巴细胞, 以此降低机体免疫功能, 而免疫系统的状况与治疗获益、预后密切相关[14,15].

奥沙利铂可促使烷化结合物生成, 破坏DNA复制过程, 引起DNA损伤, 促进肿瘤细胞凋亡, 进而杀灭肿瘤细胞, 并可刺激T细胞产生, 增强肿瘤细胞免疫原性表达; 卡培他滨可干扰蛋白质合成, 抑制细胞分化, 增强T细胞, 但单药化疗存在较大局限性[16,17]. 卡瑞利珠单抗可进肿瘤组织微环境、抗肿瘤效应改善, 并可增强对PD-1/PD-L1抑制剂的免疫应答, 调节机体免疫功能[18-20]. 但关于其具体作用机制仍需进一步探究. 本研究结果显示, 治疗4个周期后研究组DCR高于对照组, 提示在奥沙利铂+卡培他滨基础上联合注射用卡瑞利珠单抗, 可提高临床疗效. 分析原因为奥沙利铂、卡培他滨可诱导免疫原性细胞凋亡, 卡瑞利珠单抗可通过调节免疫机制, 抑制肿瘤生长, 增强机体细胞免疫功能, 联合应用可发挥协同增效作用. PD-1、PD-L1在肿瘤细胞中呈高表达, 可降低机体免疫应答, 激活T细胞介导免疫应答, 阻断肿瘤细胞免疫逃逸, 抑制PD-1可提高化疗敏感性[21,22]. PD-1、PD-L1可降低T淋巴细胞免疫杀伤功能, 降低机体免疫水平, 促进肿瘤生长和侵袭, 可能作为抗肿瘤免疫应答的潜在机制[23,24]. 本研究结果显示, 研究组治疗4个周期后PD-1、PD-L1 mRNA和蛋白均低于对照组, 提示奥沙利铂+卡培他滨+注射用卡瑞利珠单抗联合治疗可能通过抑制PD-1/PD-L1信号通路活化, 改善机体免疫功能. 由此推测卡瑞利珠单抗可作用于PD-1/PD-L1信号通路, 启动肿瘤细胞免疫监视, 维持T细胞动态平衡、免疫微环境稳态, 恢复免疫细胞抗肿瘤作用, 减弱结直肠癌免疫逃逸, 抑制癌细胞增殖, 增强淋巴细胞免疫活性, 进而提高免疫功能.

晚期结直肠癌患者恶病质消耗、胃肠功能减退, 可引起营养不良, 而ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分属于营养状态指标, 且与免疫功能密切相关[25,26]. 本研究结果显示, 研究组治疗4个周期后血清ALB、TF、PA水平及PG-SGA评分高于对照组, 提示卡瑞利珠单抗对机体营养状态的影响较小. 分析其可能为奥沙利铂+卡培他滨治疗后各指标较治疗前变化更为异常, 加用注射用卡瑞利珠单抗可调节肠道功能, 促进营养物质吸收, 减弱化疗药物对机体营养状态的不利作用. CA125、

表 1　两组疗效比较*n*(%)

组别	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
研究组(n = 64)	1(1.56)	13(20.31)	21(32.81)	29(45.31)	35(54.69)	14(21.88)
对照组(n = 63)	0(0.00)	10(15.87)	13(20.63)	40(63.49)	23(36.51)	10(15.87)
χ^2					4.229	0.746
P					0.040	0.388

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; DCR: 疾病控制率; ORR: 客观缓解率.

表 2　两组PD-1/PD-L1信号通路(PD-1/PD-L1 mRNA及蛋白表达情况)比较

时间	组别	PD-1		PD-L1	
		mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
治疗前	研究组(n = 64)	0.85 ± 0.24	0.80 ± 0.20	0.96 ± 0.31	0.73 ± 0.27
	对照组(n = 63)	0.88 ± 0.21	0.82 ± 0.22	0.94 ± 0.34	0.76 ± 0.25
	t	0.749	0.536	0.346	0.649
	P	0.455	0.593	0.730	0.517
治疗4个周期后	研究组(n = 64)	0.78 ± 0.34	0.71 ± 0.25	0.88 ± 0.32	0.68 ± 0.24
	对照组(n = 63)	0.96 ± 0.33	0.86 ± 0.23	1.05 ± 0.35	0.87 ± 0.29
	t	3.027	3.517	2.857	4.025
	P	0.003	0.001	0.005	0.000

PD-1/PD-L1: 程序性细胞死亡蛋白1/程序性死亡配体1.

表 3　两组营养状态

时间	组别	ALB(g/L)	TF(g/L)	PA(g/L)	PG-SGA(分)
治疗前	研究组(n = 64)	35.52 ± 4.41	2.50 ± 0.41	270.02 ± 68.68	7.10 ± 0.56
	对照组(n = 63)	34.70 ± 5.54	2.63 ± 0.33	269.79 ± 73.72	6.89 ± 0.73
	t	0.924	1.967	0.018	1.821
	P	0.357	0.051	0.986	0.071
治疗4个周期后	研究组(n = 64)	33.89 ± 4.46	2.56 ± 0.38	250.51 ± 63.38	6.65 ± 0.51
	对照组(n = 63)	29.31 ± 4.02	1.89 ± 0.31	182.26 ± 45.52	6.12 ± 0.58
	t	6.076	10.878	6.961	5.471
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

ALB: 白蛋白; TF: 转铁蛋白; PA: 前白蛋白; PG-SGA: 主观全面评定量表.

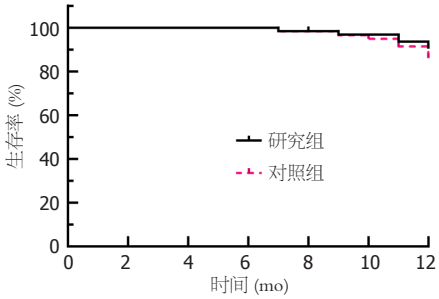
表 4　两组肿瘤标志物

时间	组别	CA125(U/mL)	CA242(IU/mL)	TK1(pmol/L)	CEA(ng/mL)
治疗前	研究组(n = 64)	36.70 ± 4.48	78.78 ± 6.69	3.22 ± 0.48	230.28 ± 33.43
	对照组(n = 63)	37.56 ± 3.95	76.95 ± 7.42	3.35 ± 0.41	228.98 ± 35.76
	t	1.147	1.460	1.640	0.212
	P	0.254	0.147	0.104	0.833
治疗4个周期后	研究组(n = 64)	21.22 ± 3.56	42.42 ± 4.47	1.20 ± 0.23	112.25 ± 16.63
	对照组(n = 63)	25.64 ± 3.78	48.51 ± 5.36	1.98 ± 0.30	167.74 ± 23.34
	t	6.785	6.958	16.459	15.449
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

CA125: 糖类抗原125; CA242: 糖类抗原242; TK1: 胸苷激酶; CEA: 癌胚抗原.

表 5　两组毒副反应

组别	神经毒性		手足综合征		胃肠道反应		骨髓抑制		反应性毛细血管增生症	
	Ⅰ-Ⅱ	Ⅲ-Ⅳ	Ⅰ-Ⅱ	Ⅲ-Ⅳ	Ⅰ-Ⅱ	Ⅲ-Ⅳ	Ⅰ-Ⅱ	Ⅲ-Ⅳ	Ⅰ-Ⅱ	Ⅲ-Ⅳ
研究组(n = 64)	3(4.69)	1(1.56)	2(3.13)	0(0.00)	5(7.81)	6(9.38)	8(12.50)	7(10.94)	8(12.50)	5(7.81)
对照组(n = 63)	5(7.94)	4(6.35)	7(11.11)	3(4.76)	10(15.87)	9(14.29)	12(19.05)	9(14.28)	12(19.05)	8(12.70)
χ^2	0.568	1.923	3.075	3.121	1.980	0.735	1.026	0.323	1.026	0.825
P	0.451	0.165	0.079	0.077	0.159	0.391	0.311	0.570	0.311	0.364



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.647 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　两组生存情况.

CA242、TK1、CEA属于肿瘤标志物, 其在结直肠癌中呈高表达, 且与肿瘤转移风险呈正相关[27-29]. 本研究结果显示, 研究组治疗4个周期后血清CA125、CA242、TK1、CEA水平低于对照组, 提示卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂+卡培他滨协同抗肿瘤作用更显著, 可减少肿瘤负荷, 因而治疗后肿瘤标志物水平下降程度更为明显. 既往研究显示卡瑞利珠单抗治疗后可能发生不良反应, 但大部分具有可逆性[30]. 本研究分析不同治疗方案安全性, 结果发现两组毒副反应发生率、生存率比较差异无统计学意义, 提示在奥沙利铂+卡培他滨基础上, 加用卡瑞利珠单抗治疗后, 生存率并未提高, 不良反应并未增加, 这可能与本研究纳入样本量较少有关.

4 结论

综上所述, 注射用卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期结直肠癌近期临床疗效确切, 可能通过与抑制PD-1/PD-L1信号通路活化, 减小化疗药物对营.

文章亮点

实验背景

晚期结直肠癌是常见癌症, 化疗是一线治疗方案, 但会对患者免疫功能造成不良影响. 卡瑞利珠单抗是程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂中的一种, 其联合化疗的方案是目前新型治疗方案之一.

实验动机

关于联合卡瑞利珠单抗治疗是否能通过调节通路改善晚期结直肠患者的治疗效果及身体状态的研究报道较少. 本研究结果有助于为卡瑞利珠单抗治疗方案的选择提供数据支持.

实验目标

证实卡瑞利珠单抗可通过调控PD-1/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)通路影响机体免疫功能, 进而对患者病情及身体状态产生积极影响, 以期为卡瑞利珠单抗的临床应用提出理论依据.

实验方法

本研究区以本院收治的127例晚期结直肠癌患者为研究对象, 通过观察并记录治疗前、治疗后患者病灶改善情况、毒副反应、全面评定量表评分, 并采用实时荧光定量PCR测定PD-1、PD-L1 mRNA表达水平, 采用免疫组化法检测PD-1、PD-L1蛋白水平, 采用酶联免疫法检测血清白蛋白、血红蛋白、前白蛋白、转铁蛋白水平, 采用化学发光免疫法检测糖类抗原125、糖类抗原242、胸苷激酶、癌胚抗原水平, 同时门诊或电话随访1年, 证实化疗联合卡瑞利珠单抗的应用效果.

实验结果

经卡瑞利珠单抗联合化疗治疗后, 患者肿瘤标志物水平得以降低, 营养水平得以提升, 生理状态得以改善. 明确卡瑞利珠单抗联合化疗方案的良好治疗效果.

实验结论

本研究证实了联合卡瑞利珠单抗治疗可提升疾病控制率, 阐明了卡瑞利珠单抗可通过影响PD-1/PD-L1通路发挥改善机体免疫及影响状态的作用.

展望前景

未来还需开展大样本量研究, 并进行长期乃至终生随访机制明确联合治疗的远期疗效, 观察该方案是否能显著延长患者生活期限、改善生活质量. 此外, 今后可继续

开展动物实验深入探究免疫功能与毒副反应及癌细胞增殖的具体调控机制.

5 参考文献

1 Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev* 2021; 35: 787-820 [PMID: 34074695 DOI: 10.1101/gad.348226.120]

2 Lin JF, Hu PS, Wang YY, Tan YT, Yu K, Liao K, Wu QN, Li T, Meng Q, Lin JZ, Liu ZX, Pu HY, Ju HQ, Xu RH, Qiu MZ. Phosphorylated NFS1 weakens oxaliplatin-based chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 54 [PMID: 35221331 DOI: 10.1038/s41392-022-00889-0]

3 Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, Ding R, Yang R, Tan J, Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Dong C, Li Y. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol* 2022; 13: 795972 [PMID: 35371084 DOI: 10.3389/fimmu.2022.795972]

4 Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, Cho H, Kang WK, Komatsu Y, Tsuda M, Yamaguchi K, Hara H, Fumita S, Azuma M, Chen LT, Kang YK. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol* 2019; 30: 250-258 [PMID: 30566590 DOI: 10.1093/annonc/mdy540]

5 Lin Z, Cai M, Zhang P, Li G, Liu T, Li X, Cai K, Nie X, Wang J, Liu J, Liu H, Zhang W, Gao J, Wu C, Wang L, Fan J, Zhang L, Wang Z, Hou Z, Ma C, Yang K, Wu G, Tao K, Zhang T. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 34725214 DOI: 10.1136/jitc-2021-003554]

6 Payandeh Z, Khalili S, Somi MH, Mard-Soltani M, Baghbanzadeh A, Hajiasgharzadeh K, Samadi N, Baradaran B. PD-1/PD-L1-dependent immune response in colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 5461-5475 [PMID: 31960962 DOI: 10.1002/jcp.29494]

7 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局; 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]

8 Shida D, Kanemitsu Y, Hamaguchi T, Shimada Y. Introducing the eighth edition of the tumor-node-metastasis classification as relevant to colorectal cancer, anal cancer and appendiceal cancer: a comparison study with the seventh edition of the tumor-node-metastasis and the Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 321-328 [PMID: 30608547 DOI: 10.1093/jjco/hyy198]

9 冯禄, 张艳辉, 郭凯红. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的近远期疗效及对血清癌胚抗原、糖类抗原19-9表达水平的影响. 癌症进展 2021; 19: 395-398 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.04.19]

10 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准. 中国肿瘤生物治疗杂志 2011; 18: 351-354 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.02]

11 Zhang Z, Wan Z, Zhu Y, Zhang L, Zhang L, Wan H. Prevalence of malnutrition comparing NRS2002, MUST, and PG-SGA with the GLIM criteria in adults with cancer: A multi-center study. *Nutrition* 2021; 83: 111072 [PMID: 33360034 DOI: 10.1016/j.nut.2020.111072]

12 Kawasumi K, Kawano Y, Kujirai A, Mano Y, Matsui R, Maeda-Minami A, Yamamoto Y, Negishi K, Shimada S, Yamaguchi M, Nagata M, Aoyama T. Risk Factors Associated With Unplanned Acute Care in Outpatient Chemotherapy With Oral Anticancer Drugs as Monotherapy or Combination Therapy With Injectable Anticancer Drugs. *Anticancer Res* 2021; 41: 5827-5834 [PMID: 34732458 DOI: 10.21873/anticanres.15401]

13 Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 176-181 [PMID: 12903007 DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6]

14 Lin A, Zhang J, Luo P. Crosstalk Between the MSI Status and Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. *Front Immunol* 2020; 11: 2039 [PMID: 32903444 DOI: 10.3389/fimmu.2020.02039]

15 Sahin IH, Akce M, Alese O, Shaib W, Lesinski GB, El-Rayes B, Wu C. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. *Br J Cancer* 2019; 121: 809-818 [PMID: 31607751 DOI: 10.1038/s41416-019-0599-y.]

16 Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1948-1957 [PMID: 30982686 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1]

17 Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, Ruddock S, Falk S, Wadsley J, Roy R, Tillett T, Nicoll J, Cummins S, Mano J, Grumett S, Stokes Z, Kamposioras KV, Chatterjee A, Garcia A, Waddell T, Guptal K, Maisey N, Khan M, Dent J, Lord S, Crossley A, Katona E, Marshall H, Grabsch HI, Velikova G, Ow PL, Handforth C, Howard H, Seymour MT; GO2 Trial Investigators. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 869-877 [PMID: 33983395 DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0848]

18 Chen X, Wu X, Wu H, Gu Y, Shao Y, Shao Q, Zhu F, Li X, Qian X, Hu J, Zhao F, Mao W, Sun J, Wang J, Han G, Li C, Xia Y, Seesaha PK, Zhu D, Li H, Zhang J, Wang G, Wang X, Li X, Shu Y. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33172881 DOI: 10.1136/jitc-2020-001240]

19 Liu J, Wang Y, Tian Z, Lin Y, Li H, Zhu Z, Liu Q, Su S, Zeng Y, Jia W, Yang Y, Xu S, Yao H, Jiang W, Song E. Multicenter phase II trial of Camrelizumab combined with Apatinib and Eribulin in heavily pretreated patients with advanced triple-negative breast cancer. *Nat Commun* 2022; 13: 3011 [PMID: 35641481 DOI: 10.1038/s41467-022-30569-0]

20 Liu J, Liu Q, Li Y, Li Q, Su F, Yao H, Su S, Wang Q, Jin L, Wang Y, Lau WY, Jiang Z, Song E. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 32448804 DOI: 10.1136/jitc-2020-000696]

21 Yaghoubi N, Soltani A, Ghazvini K, Hassanian SM, Hashemy SI.

PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 312-318 [PMID: 30522017 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.105]
22 Liu C, Liu R, Wang B, Lian J, Yao Y, Sun H, Zhang C, Fang L, Guan X, Shi J, Han S, Zhan F, Luo S, Yao Y, Zheng T, Zhang Y. Blocking IL-17A enhances tumor response to anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite stable colorectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 33462141 DOI: 10.1136/jitc-2020-001895]
23 Hsieh RC, Krishnan S, Wu RC, Boda AR, Liu A, Winkler M, Hsu WH, Lin SH, Hung MC, Chan LC, Bhanu KR, Srinivasamani A, De Azevedo RA, Chou YC, DePinho RA, Gubin M, Vilar E, Chen CH, Slay R, Jayaprakash P, Hegde SM, Hartley G, Lea ST, Prasad R, Morrow B, Couillault CA, Steiner M, Wang CC, Venkatesulu BP, Taniguchi C, Kim YSB, Chen J, Rudqvist NP, Curran MA. ATR-mediated CD47 and PD-L1 up-regulation restricts radiotherapy-induced immune priming and abscopal responses in colorectal cancer. *Sci Immunol* 2022; 7: eabl9330 [PMID: 35687697 DOI: 10.1126/sciimmunol.abl9330.]
24 Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 396 [PMID: 31139574 DOI: 10.3389/fonc.2019.00396]
25 Xu M, Liu Y, Xue T, Ye Q, Xiang J, Liu L, Yan B. Prognostic Implication of Preoperative Serum Albumin to Carcinoembryonic Antigen Ratio in Colorectal Cancer Patients. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21: 15330338221078645 [PMID: 35253553 DOI: 10.1177/15330338221078645]
26 Seufferlein T, Ettrich TJ, Menzler S, Messmann H, Kleber G, Zipprich A, Frank-Gleich S, Algül H, Metter K, Odemar F, Heuer T, Hügle U, Behrens R, Berger AW, Scholl C, Schneider KL, Perkhofer L, Rohlmann F, Muche R, Stingl JC. Green Tea Extract to Prevent Colorectal Adenomas, Results of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 884-894 [PMID: 35213393 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001706]
27 Björkman K, Mustonen H, Kaprio T, Kekki H, Pettersson K, Haglund C, Böckelman C. CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9 or CA242. *Tumour Biol* 2021; 43: 57-70 [PMID: 33935125 DOI: 10.3233/TUB-200069]
28 Luo H, Shen K, Li B, Li R, Wang Z, Xie Z. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2020; 20: 742-750 [PMID: 32566000 DOI: 10.3892/ol.2020.11633]
29 Wang A, Shang Y, Ni J, Wang W, Wang C, Li G, Chen SZ. Thymidine Kinase 1 Mediates the Synergistic Antitumor Activity of Ubenimex and Celecoxib via Regulation of Cell Cycle in Colorectal Cancer. *J Pharmacol Exp Ther* 2022; 382: 188-198 [PMID: 35868865 DOI: 10.1124/jpet.122.001118]
30 Ren S, Chen J, Xu X, Jiang T, Cheng Y, Chen G, Pan Y, Fang Y, Wang Q, Huang Y, Yao W, Wang R, Li X, Zhang W, Zhang Y, Hu S, Guo R, Shi J, Wang Z, Cao P, Wang D, Fang J, Luo H, Geng Y, Xing C, Lv D, Zhang Y, Yu J, Cang S, Yang Z, Shi W, Zou J, Zhou C; CameL-sq Study Group. Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol* 2022; 17: 544-557 [PMID: 34923163 DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.018]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年8月8日; 31(15): 655-658

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.655

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

病例报告 CASE REPORT

肝吻合状血管瘤1例

叶泰伟, 黄东胜

叶泰伟, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

黄东胜, 浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院肝胆胰微创外科 浙江省杭州市 310059

叶泰伟, 在读硕士研究生, 主要研究方向为肝胆胰疾病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本论文写作、修改均由叶泰伟完成; 论文审校由黄东胜完成.

通讯作者: 黄东胜, 教授, 310059, 杭州市拱墅区上塘路158号, 杭州医学院附属人民医院肝胆胰微创外科. dshuang@hmc.edu.cn

收稿日期: 2023-07-05
修回日期: 2023-07-19
接受日期: 2023-08-03
在线出版日期: 2023-08-08

Hepatic anastomosing hemangioma: A case report

Tai-Wei Ye, Dong-Sheng Huang

Tai-Wei Ye, The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Dong-Sheng Huang, Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Dong-Sheng Huang, Professor, Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, No. 158 Shangtang Road, Gongshu District, Hangzhou 310059, Zhejiang Province, China. dshuang@hmc.edu.cn

Received: 2023-07-05
Revised: 2023-07-19
Accepted: 2023-08-03
Published online: 2023-08-08

Abstract

BACKGROUND

Anastomosing hemangioma (AH) is a rare benign vascular tumor, which is often discovered in the genitourinary system and paravertebral region and rarely occurs in the liver. AH lacks specific clinical manifestations and is prone to overtreatment.

CASE SUMMARY

A 29-year-old male patient sought medical attention due to the discovery of a liver tumor for 2 years and tumor enlargement for 7 mo. The preoperative diagnosis suggested the possibility of focal nodular hyperplasia. However, due to the rapid increase in the volume of the liver tumor, the possibility of malignancy cannot be ruled out. After surgical treatment, the diagnosis was confirmed as liver AH, and there was no recurrence during long-term follow-up after surgery.

CONCLUSION

Hepatic AH, as a benign tumor of blood vessels, lacks specific clinical manifestations. It can manifest as a stable tumor in the liver with a rapid increase in the volume in a short period of time, similar to a malignancy. Therefore, for cases with short-term progressive enlargement of intrahepatic masses, clinicians should broaden the scope of diagnosis and treatment, reduce misdiagnosis rates, and avoid overtreatment.

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

Key Words: Liver; Anastomosing hemangioma; Benign vascular tumor

Citation: Ye TW, Huang DS. Hepatic anastomosing hemangioma: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(15): 655-658
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/655.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.655

摘要

背景

吻合状血管瘤(anastomosing hemangioma, AH)是一种

罕见的血管良性肿瘤, 常累积泌尿生殖系统和椎管旁区域, 极少发生在肝脏, 缺乏特异性临床表现, 易过度治疗.

病例简介

本例患者因“发现肝脏肿物2年, 增大7月”就诊, 术前诊断考虑局灶结节状增生, 因短期内肝肿物体积增大, 不排除恶变可能, 在手术治疗后, 确诊为肝吻合状血管瘤, 术后长期随访未复发.

结论

肝吻合状血管瘤作为血管良性肿瘤, 临床表现缺乏特异性, 可表现为肝内稳定肿物短期内增大, 类似恶变倾向. 因此对于肝内肿物短期内进行性增大的病例, 可拓宽诊疗思路, 减少误诊率, 避免过度治疗.

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

关键词: 肝脏; 吻合状血管瘤; 血管良性肿瘤

核心提要: 本文报道杭州医学院附属人民医院肝胆胰外科收治的1例肝吻合状血管瘤患者的诊治过程, 以期为肝吻合状血管瘤的临床诊治提供经验及参考.

文献来源: 叶泰伟, 黄东胜. 肝吻合状血管瘤1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(15): 655-658
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i15/655.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i15.655

0 引言

吻合状血管瘤(anastomosing hemangioma, AH)是一种血管良性肿瘤, 一般发生在肝外组织, 极少以肝脏作为原发部位[1]. 与传统意义上肝血管瘤不同的是, 其在影像学上表现缺乏特异性; 临床可表现为肝内稳定肿块, 短期内进行性增大, 难以与肝恶性肿瘤相鉴别, 误诊率高[2-4]. 另外有研究报道吻合状血管瘤可能存在种植转移能力[1], 因此对于吻合状血管瘤的治疗尚存在许多争议. 本文报道1例肝吻合状血管瘤的临床诊疗流程, 提供本中心对肝吻合状血管瘤的诊疗经验.

1 病例简介

1.1 主诉 患者男, 29岁, 因“发现肝脏肿物2年, 增大7月”入院.

1.2 现病史 患者2年前体检查超声发现肝脏肿物, 肝实质内见中等偏高回声团, 切面大小约19 mm×18 mm, 边界清, 内回声欠均匀. 完善增强CT提示: 肝Ⅷ段占位, 考虑FNH可能大, 建议完善MRI检查, 遂至浙一医院检查MRI, 影像结果显示同CT检查. 当时患者一般状况良好, 无明显不适, 未予重视及进一步处理. 2年间定期复查, 发现肝脏肿物有增大趋势, 自觉无明显不适. 2018-10-12我院复查超声结果示: 右肝前后叶交界处实质内见偏低回声团, 切面大小约46 mm×36 mm, 内回声欠均匀. 现患者为求进一步治疗, 以“肝脏肿物”收入我科. 患者自病来, 神志清, 精神尚可, 体力、食欲、睡眠正常, 大小便无殊.

1.3 既往史 药物过敏: 青霉素.

1.4 个人史和家族史 2017年行肛瘘激光术.吸烟15年, 20支/日. 无特殊家族史.

1.5 查体 T37.0 ℃, P112次/分, R18次/分, BP148/89 mmHg. 神志清, 精神尚可, 皮肤巩膜无黄染, 心肺听诊未闻及病理性杂音, 腹平软, 无压痛及反跳痛, 腹部未及包块, 肠鸣音3次/分, 移动性浊音(-), 双下肢无水肿.

1.6 实验室检查 三大常规、凝血功能未见明显异常; 生化: 白蛋白: 47.7 g/L, 谷丙转氨酶: 44 U/L, 谷草转氨酶: 26 U/L, 总胆红素: 12.1 μmol/L; 肿瘤标志物: AFP: 3.6 μg/L, CA19-9: 7.1 U/mL, CEA: 1.2 μg/L.

1.7 影像学检查 超声显示“肝区脂肪沉积, 右肝偏低回声团”. 增强MR: 肝右叶见团块异常信号影, 大小约33 mm×44 mm×40 mm; DWI序列弥散受限(图1A), TI序列低信号(图1B), T2序列高信号(图1C); 增强检查时动脉期强化明显, 随后信号下降, 中央瘢痕延迟强化(图1D-F); 考虑局灶结节状增生(focal nodular hyperplasia, FNH).

2 最终诊断

(1)肝良性肿瘤; (2)肛瘘术后.

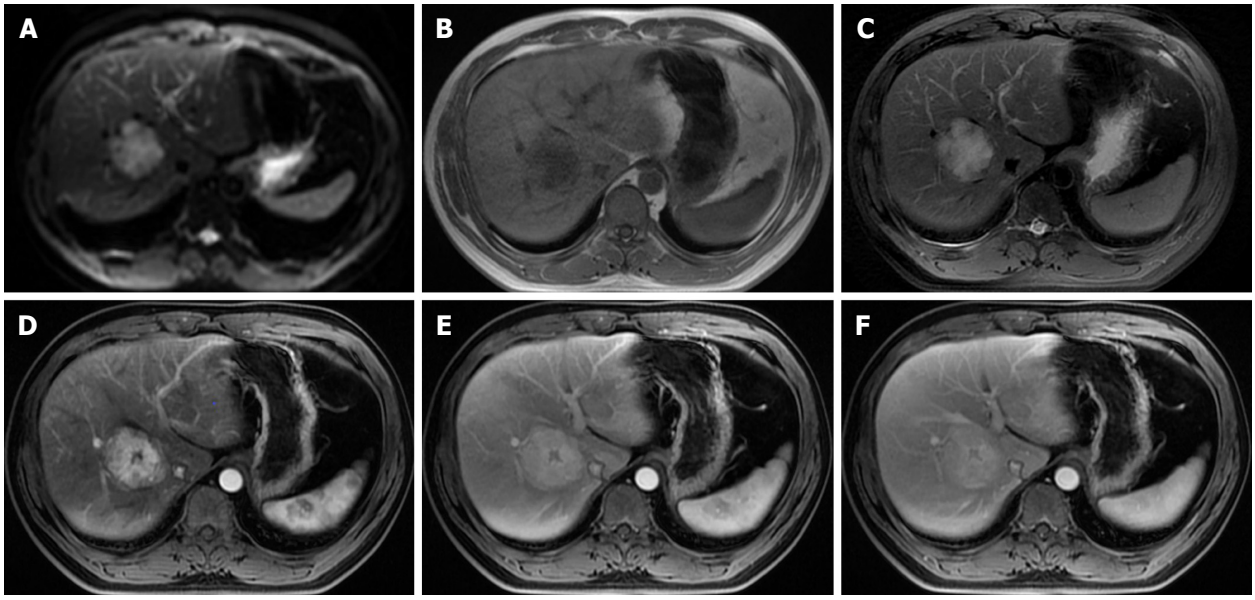
3 治疗

结合术前检查资料, 肝内占位性病变首先考虑FNH, 肿瘤性病变不排除. 肝内占位位于尾状叶, 术前肝功能Child-Pugh A级, 符合肝脏手术要求. 在综合考量后, 我们拟定肝脏肿块局部切除, 再根据术中冰冻病理结果合理的扩大手术切除范围或结束手术.

患者肝占位性质待定, 入院完善相关检查后未见明显, 拟行腹腔镜下肝局部肿块切除+术中冰冻病理. 于2019-05-22在全麻下行腹腔镜下尾状叶肿瘤切除术, 术中冰冻病理: 肝尾状叶肿块, 首先考虑FNH. 术后辅以补液、抗感染、护胃等对症处理后恢复良好出院.

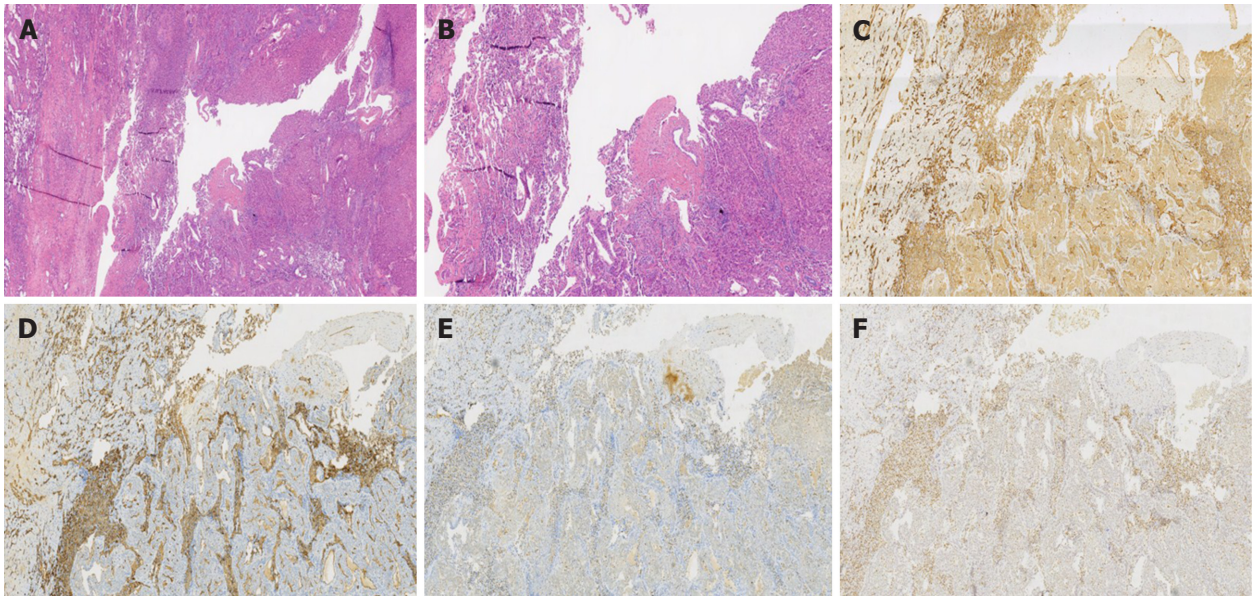
术后病理显示“肝尾状叶肿块”大小38 mm×32 mm×30 mm, 似有包膜, 周边未见正常肝组织, 中央见灰白色放射状疤痕; “肝尾状叶肿块”血管源性肿瘤, 镜下形态符合吻合状血管瘤(图2A和B). 免疫组化染色结果(图2C-F): A3-2: GS(-)、Arginase-1(-)、CD34(+)、SMA(-)、Glypican-3(-)、CD31(+)、ERG(+)、Fli-1(+)、FⅧ(-).

术后肠蠕动恢复后行流质饮食, 进食流质无腹胀后,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.655 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　肝吻合状血管瘤MR影像资料. A: 磁共振DWI序列; B: 磁共振T1序列; C: 磁共振T2序列; D: 磁共振动脉期; E: 磁共振门脉期; F: 磁共振延迟期.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i15.655 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　肝吻合状血管瘤病理特征. A: 大体镜下观(2×); B: 大体镜下观(4×); C: 免疫组化CD34(4×); D: 免疫组化CD31(4×); E: 免疫组化ERG(4×); F: 免疫组化Fli-1(4×).

早期恢复半流质饮食; 随后逐渐过渡到正常饮食; 鼓励患者早期下床活动; 术后动态观察血常规、肝功能指标未见明显异常, 术后7 d复查腹部CT见腹腔内无明显积液, 拔除腹腔引流管, 于术后第8天出院.

4 结果和随访

患者于2019-05-30出院, 出院后我院门诊定期随诊, 随访截止2023-05-31, 术后4年无复发.

5 讨论

吻合状血管瘤是一种罕见的血管良性肿瘤, 主要发生在泌尿生殖系统和椎管旁区域的软组织, 也可以发生在胃肠道、乳腺、肾上腺、卵巢等部位, 极少发生在肝脏[1,2]. 目前发生于肝脏的吻合状血管瘤病例屈指可数, 但现有的病例资料中已初步描述了肝脏吻合状血管瘤一般性状、生物特性和发病机制.

吻合状血管瘤极少发生在肝脏, 因其形态类似血管

肉瘤, 常对诊治造成困难. 发生在肝脏的AH具有以下特征: (1)缺乏特异性临床表现; (2)无显著年龄差异; (3)单发肿块多见[3-5]. 现有报道统计AH平均大小在2.2 cm上下浮动, 而发生在肝脏的AH平均肿瘤大小为2 cm-5.1 cm, 偶有表现为巨大肿块的(>10 cm)[1,6]. 大体病理下呈现出边界清晰、无包膜的灰色或红棕色病变, 肉质状切面, 内部质地疏松伴或不伴海绵状结构[7]. 镜下可见AH由不规则大小的毛细血管紧密堆积而成, 同时相互之间出现众多的吻合结构[6]. 血管间隙由单层内皮细胞排列, 这些内皮常表现为“鞋钉样”形态[7,8]. 理论上AH的生长部位无选择性, 任何肝段均可发生, 但更倾向于生长在肝裸区[7]. 本例报道发生在肝尾状叶单发的AH.

肝AH诊断依赖病理, AH在影像学检查(超声、CT、MRI)中与其他血管肿瘤鉴别困难, 影像学检查目的在于辅助诊断并减少非必要手术. 超声表现为边界清晰的混合回声病变, 在彩色多普勒下可能出现强烈的内部血管性[6]. AH在增强CT下, 动脉期呈现出边缘不连续性、结节性增强或出现弥漫性内部增强; 若AH存在血管血栓区域时, 表现为边缘出现不均匀增强, 内部出现非增强的低密度区[9,10]. 行MRI检查时, AH在T1WI序列上低信号, 在T2WI序列上稍高信号, DWI序列表现为弥散受限[6]. 尽管AH在以上检查中存在不同特点, 但缺乏特异性.

AH细胞具有轻度不典型性, 但有丝分裂活性弱、增殖率低、无破坏性侵袭性生长[11]. 因此, 在2020年WHO软组织肿瘤分类中将AH划分为良性肿瘤[12]. 在免疫组化上, AH显示内皮标记物的扩散染色, 常表现为CD31、CD34、FVIII、Fli-1、ERG阳性, 有助于与其他肿瘤相鉴别[8,11,13]. 在Johnstone、Bean等[14,15]的研究中指出, AH是一种克隆性血管肿瘤, 可能与GNAQ、GNA 11和GNA 14的复发激活突变有关. 通过GNA基因编码的鸟嘌呤结合蛋白G(q)的α-亚基与细胞膜受体相互作用, 激活PI3K/AKT和MAPK通路, 从而促进蛋白质合成和细胞增殖[15].

6 结论

综上, 肝AH作为罕见的血管良性肿瘤, 在治疗的选择上, 我们认为, 对于稳定且体积较小的AH, 结合辅助检查及穿刺活检后可考虑保守治疗; 而对于体积大且短期内迅速增大的病例, 建议直接手术切除. 肝AH的病例报道少, 因此需要强化对此类疾病的认知, 避免过度治疗.

7 参考文献

1 杨龙, 闫骏, 刘晓龙, 李阳, 张雅敏. 罕见肝巨大吻合状血管瘤一例. 中华肝胆外科杂志 2021; 27: 543-544 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20201128-00607]

2 荆涛, 王宝森, 韩镇远. 肾周脂肪内吻合状血管瘤一例报告. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版) 2020; 14: 386-388 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2020.05.016]

3 Merritt B, Behr S, Umetsu SE, Roberts J, Kolli KP. Anastomosing hemangioma of liver. *J Radiol Case Rep* 2019; 13: 32-39 [PMID: 31558961 DOI: 10.3941/jrcr.v13i6.3644]

4 Lunn B, Yasir S, Lam-Himlin D, Menias CO, Torbenson MS, Venkatesh SK. Anastomosing hemangioma of the liver: a case series. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 2781-2787 [PMID: 31069477 DOI: 10.1007/s00261-019-02043-x]

5 Lin J, Bigge J, Ulbright TM, Montgomery E. Anastomosing hemangioma of the liver and gastrointestinal tract: an unusual variant histologically mimicking angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1761-1765 [PMID: 23887160 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182967e6c]

6 Shanbhogue K, Khandelwal A, Hajdu C, Cao W, Surabhi VR, Prasad SR. Anastomosing hemangioma: a current update on clinical, pathological and imaging features. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47: 2335-2346 [PMID: 35678844 DOI: 10.1007/s00261-022-03559-5]

7 Lappa E, Drakos E. Anastomosing Hemangioma: Short Review of a Benign Mimicker of Angiosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144: 240-244 [PMID: 30958692 DOI: 10.5858/arpa.2018-0264-RS]

8 Kryvenko ON, Gupta NS, Meier FA, Lee MW, Epstein JI. Anastomosing hemangioma of the genitourinary system: eight cases in the kidney and ovary with immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 450-457 [PMID: 21846922 DOI: 10.1309/ajcpjpw34qcqytmt]

9 O'Neill AC, Craig JW, Silverman SG, Alencar RO. Anastomosing hemangiomas: locations of occurrence, imaging features, and diagnosis with percutaneous biopsy. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1325-1332 [PMID: 26960722 DOI: 10.1007/s00261-016-0690-2]

10 Tahir M, Folwell A. Anastomosing haemangioma of kidney: a rare subtype of vascular tumour of the kidney mimicking angiosarcoma. *ANZ J Surg* 2016; 86: 838-839 [PMID: 25041271 DOI: 10.1111/ans.12779]

11 John I, Folpe AL. Anastomosing Hemangiomas Arising in Unusual Locations: A Clinicopathologic Study of 17 Soft Tissue Cases Showing a Predilection for the Paraspinal Region. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1084-1089 [PMID: 26945338 DOI: 10.1097/pas.0000000000000627]

12 Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021; 113: 70-84 [PMID: 33179614 DOI: 10.32074/1591-951x-213]

13 Kryvenko ON, Haley SL, Smith SC, Shen SS, Paluru S, Gupta NS, Jorda M, Epstein JI, Amin MB, Truong LD. Haemangiomas in kidneys with end-stage renal disease: a novel clinicopathological association. *Histopathology* 2014; 65: 309-318 [PMID: 24548339 DOI: 10.1111/his.12394]

14 Johnstone KJ, Strutton GM, Perry-Keene JL, Hazratwala K, Delahunt B. Multifocal anastomosing haemangioma of the kidney with intravascular growth and sinus fat invasion: a rare benign mimic of angiosarcoma. *Pathology* 2020; 52: 394-396 [PMID: 32111399 DOI: 10.1016/j.pathol.2020.01.681]

15 Bean GR, Joseph NM, Gill RM, Folpe AL, Horvai AE, Umetsu SE. Recurrent GNAQ mutations in anastomosing hemangiomas. *Mod Pathol* 2017; 30: 722-727 [PMID: 28084343 DOI: 10.1038/modpathol.2016.234]

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8月8日; 31(15): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 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 8 月 28 日　第 31 卷　第 16 期　(Volume 31 Number 16)



16/2023

《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
16>
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年八月二十八日 第三十一卷 第十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年8月28日 第31卷 第16期 (总第732期)

述评

659 他汀类药物治疗脂肪性肝病的研究进展
方晓慧, 王彩娥, 邓娇, 祁兴顺

666 基于“脾虚-内质网应激”探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用
杜林柯, 郑烈, 段盛蕾

临床研究

671 双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油改善胃内清洁度的临床研究
李为民, 应苏回, 董赛, 李国栋, 李国熊

677 IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特征及复发的影响因素
曹卉, 曹仕琼, 高雨彤, 杜凡

临床实践

688 参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响
周威, 张占丰

消　　息

676　《世界华人消化杂志》栏目设置
694　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科副主任, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 留学英国. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组委员, 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心(IBDQCC)炎症性肠病诊疗区域中心(广西)主任, 广西炎症性肠病中心主任, 广西炎症性肠病专科联盟会长, 科技部科技专家库成员. 获国家级及省厅级科研项目20项, 承担全国多中心临床研究项目8项, 获省厅级科研成果奖4项, 发表专业论文90余篇, 其中SCI论文20篇, 参编教材及专著2部, 培养博士及硕士研究生70名.

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 2023-08-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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 16 August 28, 2023

EDITORIAL

659 Statins for treatment of fatty liver disease: Recent advances
Fang XH, Wang CE, Deng J, Qi XS

666 Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on “spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress” theory
Du LK, Zheng L, Duan SL

CLINICAL RESEARCH

671 Improvement of gastric cleanliness by double-dose pronase and simethicone: A clinical study
Li WM, Ying SH, Dong S, Li GD, Li GX

677 Clinical features of IgG4-associated autoimmune pancreatitis and factors related to its recurrence
Cao H, Cao SQ, Gao YT, Du F

CLINICAL PRACTICE

688 Effect of Shenfu injection combined with rosuvastatin on myocardial injury and incidence of adverse events in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer
Zhou W, Zhang ZF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 16 August 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Ping Lv, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, No. 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxxp58@hotmail.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 28, 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8月28日; 31(16): 659-665

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.659

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

述评 EDITORIAL

他汀类药物治疗脂肪性肝病的研究进展

方晓慧, 王彩娥, 邓 娇, 祁兴顺

方晓慧, 王彩娥, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

方晓慧, 王彩娥, 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院 辽宁省沈阳市 110016

邓娇, 北部战区总医院药剂科 辽宁省沈阳市 110840

方晓慧, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 方晓慧、王彩娥及邓娇对此文所作贡献均等; 此课题由祁兴顺设计; 论文写作由方晓慧、王彩娥、邓娇及祁兴顺完成.

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

收稿日期: 2023-07-20
修回日期: 2023-08-07
接受日期: 2023-08-16
在线出版日期: 2023-08-28

Statins for treatment of fatty liver disease: Recent advances

Xiao-Hui Fang, Cai-E Wang, Jiao Deng, Xing-Shun Qi

Xiao-Hui Fang, Cai-E Wang, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Xiao-Hui Fang, Cai-E Wang, Department of Life Sciences and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Jiao Deng, Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

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

Received: 2023-07-20
Revised: 2023-08-07
Accepted: 2023-08-16
Published online: 2023-08-28

Abstract

Fatty liver disease (FLD), a common liver disease, is caused by genetic, environmental, and metabolic factors. It is mainly divided into alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. FLD will gradually progress to liver fibrosis, cirrhosis, and even liver cancer if there is no timely intervention. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, can significantly decrease serum cholesterol levels by inhibiting the activity of HMG-CoA reductase. Thus, they are widely used to treat hypercholesterolemia in clinical practice. Some studies have reported that statins may exert anti-inflammatory, anti-oxidation, and anti-fibrosis effects, suggesting their benefits on FLD. Herein, we review the existing evidence about use of statins for the treatment of FLD to further guide the rational use of statins in patients with FLD.

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

Key Words: Fatty liver disease; Statins; Treatment; Research progress

Citation: Fang XH, Wang CE, Deng J, Qi XS. Statins for treatment of fatty liver disease: Recent advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(16): 659-665
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/659.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.659

摘要

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD), 简称脂肪肝, 是临床常见的遗传-环境-代谢应激性肝脏疾病. 临床上主要分为酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝. 若未进行积极干预, 该病可进展为肝纤维化、肝硬化, 甚至肝癌. 他汀类药物, 即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA), 通过抑制HMG-CoA的活性, 显著降低血清胆固

醇水平, 临床常用于高胆固醇血症的治疗. 有研究指出他汀类药物还具有抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用, 可能对FLD具有一定疗效. 本文通过回顾现有他汀类药物治疗FLD的临床相关证据以指导临床用药.

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

关键词: 脂肪性肝病; 他汀类药物; 治疗; 研究进展

核心提要: 脂肪性肝病已成为我国第一大慢性肝病, 但目前尚无批准治疗该病的药物. 他汀类药物为临床常用降脂药, 兼具抗炎、抗氧化、抗纤维化作用, 可对该病发挥一定疗效. 本文旨在回顾并分析不同他汀类药物对脂肪性肝病的疗效.

文献来源: 方晓慧, 王彩娥, 邓娇, 祁兴顺. 他汀类药物治疗脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(16): 659-665
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/659.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.659

0 引言

脂肪性肝病, 简称脂肪肝(fatty liver disease, FLD), 系指由各种病因引起的以肝细胞弥漫性脂肪变为病理特征的临床综合征, 是一种遗传-环境-代谢应激性肝脏疾病[1]. 按照不同病因, 可分为酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)[2]. AFLD指长期大量饮酒引起脂质在肝细胞内蓄积超过肝湿重5%的中毒性肝损伤[3]. NAFLD则指排除酒精和其他明确的肝损害因素(包括病毒、药物、自身免疫性等)外所致的, 以肝脏脂肪变性(≥5%肝细胞存在脂肪变)为特征的代谢性肝病, 包括非酒精性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化等一系列疾病谱[4]. 由于NAFLD通常与代谢综合征的主要组成部分[即肥胖、血脂异常、高血压和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)]互为因果关系, 2020年国际肝病专家小组建议将NAFLD更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)[5]. FLD早期仅表现为单纯性脂肪肝, 随着疾病的进展, 可进一步发展为脂肪性肝炎, 若未进行积极干预, 可进一步进展为肝纤维化、肝硬化, 甚至肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)[6]. 随着我国人民生活水平的提高, 嗜酒、肥胖人群数量的增加, 成人FLD患病率高达13.92%-19.53%, 已超过乙型肝炎, 成为第一大慢性肝病, 并呈持续增长趋势[7].

他汀类药物, 即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂, 通过竞争性抑制内源性胆固醇(total cholesterol, TC)合成限速酶-HMG-CoA还原酶, 抑制TC的合成, 从而降低血清胆固醇水平; 此外, 该类药物还可有效降低低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平, 并促进高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的生成, 临床上常用于冠心病的一、二级预防[8]. 根据化学结构的不同, 他汀类药物可分为亲脂性和亲水性他汀, 常用的亲脂性他汀包括洛伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、阿托伐他汀和氟伐他汀; 而常用的亲水性他汀主要有普伐他汀和瑞舒伐他汀[9].

有研究指出[10,11], 约80%代谢相关性FLD伴血脂异常增高并呈持续升高趋势, 他汀类药物作为目前临床应用最广泛的一类降脂药, 通过减少脂肪组织在肝细胞内的沉积, 对FLD显示出疗效. 此外, 也有研究指出, 他汀类药物对FLD的治疗作用不仅局限于降脂, 还可抑制肝细胞炎症反应, 继而缓解肝脏脂肪变性并减轻纤维化进程[12-14]. 各国指南也推荐将他汀类药物用于NAFLD伴血脂异常的患者[4,15-17]. 下文着重回顾现有文献证据, 分析不同种类和剂量的他汀类药物对FLD的作用.

1 他汀类药物治疗NAFLD

1.1 亲脂性他汀类药物

1.1.1 洛伐他汀(lovastatin): 洛伐他汀为第一代短效脂溶性他汀类药物. 一项纳入90例NASH患者的研究指出, 在常规保肝治疗基础上加用洛伐他汀(20 mg, 1/日)进行为期12 wk的治疗, 较单一保肝治疗可更大程度地改善血脂及肝功指标(P<0.05), 继而减轻甚至逆转肝脏脂肪变性[18]. 此外, 周艳等[19]指出, 经过8 wk小剂量洛伐他汀(10 mg, 1/日)治疗, NAFLD患者血脂、肝酶指标及临床症状和体征较安慰剂组显著改善. 这表明洛伐他汀的有效剂量范围为10-20 mg/日, 可改善NAFLD患者血脂、肝酶指标及肝脂肪变性.

1.1.2 辛伐他汀(simvastatin): 辛伐他汀同为第一代短效他汀类药物. 早期临床研究显示辛伐他汀对NAFLD患者的疗效与剂量相关. 郭宏华等[20]将178例接受辛伐他汀治疗的NAFLD患者随机分为高剂量组(88例; 10 mg, 3/日)和低剂量组(90例; 5 mg, 3/日), 进行为期8 wk的疗效观察; 高剂量和低剂量辛伐他汀均可显著降低NAFLD患者的TG、TC水平, 但高剂量组改善肝脂肪变性疗效更佳, 且不良反应的发生率并未随剂量的增加而增加, 此外高剂量组可改善NAFLD患者血糖水平. Tavakkoli等[21]进行的一项为期6 mo的研究指出, 辛伐他汀(20 mg, 1/日)可显著降低NASH患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平, 从而改善患者肝功. 一项随机对照试验共纳入42例NASH患者, 观察组给予辛伐他汀(10 mg, 1/日)治疗, 对照组给

予葡醛内酯治疗; 两组患者肝酶水平在治疗1 mo后均显著下降; 与对照组相比, 观察组AST、ALT水平下降程度更低, 临床疗效更佳[22].

与单一用药相比, 联合用药似乎具有更佳的疗效. 尹秀丽等[23]将纳入的74例NAFLD合并高脂血症患者, 随机分为试验组和对照组, 各37例, 对照组在保肝治疗的基础上给予口服熊去氧胆酸治疗, 试验组在对照组的基础上加用辛伐他汀治疗(20 mg, 1/日); 试验组(94.59%)的总有效率显著高于对照组(75.68%, P<0.05), 且试验组较对照组更显著地降低血脂及肝功指标(P<0.05), 这表明联合应用辛伐他汀能更有效地改善肝功及高血脂状态. 陈超等[24]也指出, 与单用二甲双胍片相比, 二甲双胍基础上联用辛伐他汀(10 mg, 1/日)治疗能进一步改善NAFLD患者血糖、肝功水平及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 且未增加不良反应的发生风险. 陈劲松和金珂等[25,26]也指出, 与熊去氧胆酸单一治疗相比, 联用辛伐他汀(10 mg, 1/日)对NAFLD患者的血脂及肝功水平改善更明显. 多项研究表明, 二甲双胍联合辛伐他汀10 mg/日或20 mg/日治疗NAFLD合并T2DM较二甲双胍单一治疗, 更大程度地改善患者肝功及血脂水平, 改善肝脂肪变性[27,28].

总之, 不论单一用药还是联合用药, 辛伐他汀在10-30 mg/日剂量范围内对NAFLD患者均有良好的疗效, 不仅可改善肝功、血糖水平, 还可改善肝脂肪变性, 且在该剂量范围内呈现出剂量依赖性.

1.1.3 氟伐他汀(fluvastatin): 氟伐他汀为第二代中效他汀类药物. Chong等[29]首次报道氟伐他汀可通过减轻肝细胞炎症反应和氧化应激来缓解肝脂肪变性诱导的肝星状细胞活化和肝纤维化, 可能对NASH有一定的疗效. 姜斓等[30]在NAFLD患者中进行的一项随机对照试验表明, 在口服降糖、保肝药物治疗的基础上加用氟伐他汀(40 mg, 1/日)能更有效地缓解NAFLD患者体内的炎症反应, 调节患者免疫系统失调. 早在2009年, Demirtunc等[31]就已指出接受氟伐他汀(80 mg, 1/日)治疗较单纯饮食干预的NAFLD患者, 肝酶及TC水平降低程度更显著, 且两组均未发生不良反应.

目前仅有少数研究报道氟伐他汀在NAFLD中的应用, 故该药有效剂量范围还有待进一步探究. 但上述研究表明接受氟伐他汀40-80 mg/日可改善NAFLD患者肝功, 减轻局部炎症反应.

1.1.4 阿托伐他汀(atorvastatin): 阿托伐他汀为第三代强效他汀类药物, 该药在NAFLD患者中的应用一直是国内外研究的热点. 在早期临床试验中, Kiyici等[32]发现, 阿托伐他汀(10 mg, 1/日)治疗NASH伴血脂异常的患者可显著降低肝酶及血脂水平, 使肝酶水平恢复正常并改善肝脏密度, 与多项单臂临床试验结果一致[33-35]. Georgescu等[36]发现接受阿托伐他汀(10 mg, 1/日)治疗的NASH伴血脂异常的患者, 肝酶及血脂指标均显著降低, 且组织学也提示肝脂肪变性有所改善. 魏秀琴等[37]指出, 在硫普罗宁的基础上联用阿托伐他汀(20 mg, 1/日)可显著改善NAFLD患者临床症状, 有效减轻机体炎症反应, 改善肝酶、血脂水平, 且疗效优于单用硫普罗宁(P<0.05). 林丽等[38]也表示, 多烯磷脂酰胆碱联合阿托伐他汀(20 mg, 1/日)较多烯磷脂酰胆碱单一治疗可更大程度地改善NAFLD患者肝功、IR, 并降低血清炎症因子水平. Foster等[39]将80例NAFLD患者随机分为两组, 观察组给予阿托伐他汀(20 mg, 1/日)联用维生素C和维生素E治疗, 对照组给予安慰剂; 阿托伐他汀联合维生素治疗4年后, 可使NAFLD患者发生中至重度肝脏脂肪变性的风险降低71%.

Jalili等[40]完成的荟萃分析发现阿托伐他汀可显著降低NAFLD患者肝酶水平. Athyros等[41]将437例中度肝酶异常的冠心病患者分为两组, 其中接受阿托伐他汀治疗的(平均剂量24 mg, 1/日)227例患者肝酶异常情况有所好转, 而210例未接受他汀类药物的患者肝酶水平则进一步升高, 这表明他汀类药物可改善患者肝酶水平. 朱宝江等[42]将30例NAFLD患者分成两组, 对照组给予低剂量阿托伐他汀治疗(10 mg, 1/日), 观察组则给予高剂量阿托伐他汀治疗(20 mg, 1/日); 高剂量组降低血脂及肝酶水平的效果显著优于低剂量组(P<0.05).

综上, 通过回顾分析既往的临床研究, 不论是否与保肝药联用, 阿托伐他汀在10-24 mg/日剂量范围内对NAFLD均表现出良好的降低血脂及肝酶水平的疗效, 可改善临床症状, 并在该剂量范围内呈现出良好的剂量依赖性.

1.1.5 匹伐他汀(pivastatin): 匹伐他汀是第三代长效他汀类药物. Hyogo等[43]完成的一项多中心前瞻性研究指出, NASH合并血脂异常的患者接受12 mo的匹伐他汀(2 mg, 1/日)治疗后, 血清AST、ALT水平显著降低, 肝组织学及肝脂肪变性明显得到改善, 这表明匹伐他汀2 mg/日可改善该类患者肝功. 孙硕等[44]对182例NAFLD合并冠状动脉狭窄患者进行的一项随机对照试验指出, 与单用多烯磷脂酰胆碱治疗相比, 多烯磷脂酰胆碱基础上联合匹伐他汀(2 mg, 1/日)治疗能更显著地降低肝酶、TG、TC水平, 且未出现肝脏相关不良反应. 此外, 刘倩等[45]发现, 匹伐他汀(2 mg, 1/日)联合利拉鲁肽对NAFLD合并T2DM患者的血糖、血脂及肝功的改善情况均优于利拉鲁肽单一治疗, 且具有良好的安全性. Sfikas等[46]也表示平均剂量为3.2 mg/日的匹伐他汀可显著降低NAFLD患者的NAFLD活动度评分

及纤维化评分(P<0.001), 这表明匹伐他汀可逆转该类患者肝脂肪变性并减轻肝纤维化进程.

匹伐他汀与阿托伐他汀同为第三代长效他汀, 它们在NAFLD患者中的应用广泛. 朱敏等[47]发现, 与阿托伐他汀(20 mg, 1/日)相比, 匹伐他汀(2 mg, 1/日)可更有效地改善冠心病合并NAFLD患者的血脂及肝功水平, 更大程度地减轻动脉粥样硬化, 减少严重肝功损伤的发生. 潘飞等[48]将52例NAFLD合并高脂血症患者随机分成两组, 分别给予阿托伐他汀(20 mg, 1/日)或匹伐他汀(2 mg, 1/日)治疗, 连续治疗6 mo; 匹伐他汀对该类患者血脂、炎症指标的改善均优于阿托伐他汀, 这表明匹伐他汀较阿托伐他汀能更有效地降低血脂、改善肝脏血液循环, 并可更大程度的减缓肝脏脂肪堆积, 逆转肝脏脂肪变程度. 但上述研究均为单中心研究且样本量较小, 未来仍需大样本量、多中心临床试验进一步证实.

总之, 基于上述研究, 匹伐他汀治疗NAFLD的有效剂量范围为2-3.2 mg/日, 并在降糖、降脂、抑制炎症反应方面可能优于阿托伐他汀.

1.2 亲水性他汀类药物

1.2.1 普伐他汀(pravastatin): 普伐他汀是第一代短效水溶性他汀类药物. 一项纳入5例NASH患者的单臂临床试验指出, 普伐他汀(20 mg, 1/日)连续治疗6 mo后, 患者肝酶水平均恢复正常, 2例患者肝小叶炎症程度有所改善, 1例患者肝细胞脂肪变性程度有所好转, 这表明每日20 mg普伐他汀可改善NASH患者的脂肪变性及肝功、减少肝细胞炎症反应, 但仍需大型随机对照试验来证实这一结果, 并阐明最佳给药剂量和给药周期[49]. 早在2007年, Lewis等[50]对NAFLD患者进行的一项随机、双盲、安慰剂对照试验指出, 普伐他汀(80 mg, 1/日)治疗36 wk后, 患者血脂及肝酶水平较安慰剂组显著降低, 这表明普伐他汀除具有良好的降脂效果外还可改善肝功. 此外, 有文献报道, 普伐他汀可抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡, 但在HCC中应用仍需进一步的临床研究证实[51].

总之, 上述研究表明普伐他汀在20-80 mg/日的有效剂量范围内, 可显著改善NAFLD患者的血脂、肝酶水平, 抑制肝细胞炎症反应并减轻肝脂肪变性.

1.2.2 瑞舒伐他汀(rosuvastatin): 瑞舒伐他汀是第三代强效水溶性他汀类药物. Cho等[52]发现瑞舒伐他汀(5 mg, 1/日)可改善NAFLD患者肝脏脂肪变性, 抑制炎症反应及纤维化进程. 早期临床试验就已发现瑞舒伐他汀可作为NASH伴血脂异常的新策略[53]. 在一项前瞻性单臂研究中, Kargiotis等[54]对20例NASH伴血脂异常的患者进行为期12 mo的瑞舒伐他汀(10 mg, 1/日)治疗后发现, 瑞舒伐他汀10 mg/日可显著改善该类患者肝酶水平和IR, 并延缓肝纤维化进程. 早在2016年, Ping等[55]发现, 接受瑞舒伐他汀(10 mg, 1/日)治疗的NAFLD患者较安慰剂组能更显著地改善肝脂肪变性, 降低血糖水平. 张媛君等[56]将T2DM并发NAFLD患者随机分为两组, 对照组接受二甲双胍治疗, 试验组在对照组的基础上给予瑞舒伐他汀钙片(10 mg, 1/日), 均进行为期2 mo的治疗; 联用瑞舒伐他汀能更大程度改善患者肝功及血脂水平, 抑制机体炎症反应, 逆转肝脂肪变程度. 杨琼等[57]的研究结果与上述结果相似. 此外, 多项研究发现, 瑞舒伐他汀(10 mg, 1/日)联合保肝药物治疗NAFLD合并高脂血症可改善患者的血脂、肝功水平, 减轻机体炎症反应, 降低肝脏脂肪变性程度[58-60]. 此外, Skrypnyk等[61]将36例NASH合并冠心病的患者随机分为两组, A组给予10 mg的瑞舒伐他汀, B组给予20 mg的瑞舒伐他汀, 两组均联合熊去氧胆酸治疗, 治疗9 mo后, 两组降脂效果相当, 但低剂量组患者肝酶水平显著低于高剂量组, 表明低剂量组临床疗效可能更佳. 然而, Mitsiou等[62]发现, NAFLD患者应用高剂量的瑞舒伐他汀(20-40 mg, 1/日)治疗6 mo后, 血脂、炎症因子水平下降幅度更大, 肝脏脂肪变性改善程度更显著. 因此, 瑞舒伐他汀的最佳剂量尚存争议, 未来仍需高质量研究加以探索. 此外, 上述研究观察时间均较短, 瑞舒伐他汀对NAFLD的远期疗效及安全性尚需进一步研究.

综上, 瑞舒伐他汀有效剂量范围为5-40 mg/日, 可显著改善NAFLD患者的血脂、肝功指标, 抑制炎症反应并改善肝脂肪变性.

2 他汀类药物治疗AFLD

在一项纳入了92例AFLD患者的随机双盲试验中, 薛扬等[63]指出, 在多烯磷脂酰胆碱基础上加用阿托伐他汀(20 mg, 1/日)治疗比单用多烯磷脂酰胆碱能更大程度地降低AFLD患者肝酶及血脂水平. 孟丽萍等[64]也发现, 在硫普罗宁、熊去氧胆酸联合治疗基础上给予洛伐他汀(20 mg, 1/日)治疗3 mo后, 治疗组(94.3%)总有效率显著高于对照组(62.1%, P<0.01), 这表明在常规保肝治疗基础上联合他汀类药物可显著改善AFLD患者肝功及血脂指标. 总之, 目前他汀类药物治疗AFLD的临床研究非常有限, 未来仍需大规模临床试验进一步探索该类药物对AFLD患者的疗效及安全性.

3 他汀类药物相关不良反应

临床上应用他汀类药物的过程中, 常伴随着一些不良事件的发生, 这也是他汀类药物未明确推荐用于FLD治疗的主要原因之一. 他汀类药物的常见不良反应包括胃肠

道不适、肝功异常、肌肉损伤、糖代谢紊乱等. 张金秀等[65]在500例接受他汀类药物治疗的患者中发现, 他汀类药物相关消化道症状发生率最多(52.0%), 其次为肝损伤(38.0%). 但Park等[66]完成的一项荟萃分析指出, 伴或不伴转氨酶异常的NAFLD患者使用小剂量或中剂量的他汀类药物并不会引起转氨酶异常升高, 甚至能逆转肝酶升高的趋势. Kammoun等[67]发现, 突尼斯在2010-2019年期间接受他汀类药物治疗的患者发生肌肉损伤风险占所有不良事件的28%, 但均在停药后缓解. 此外, 使用他汀类药物是否引发糖代谢紊乱仍存在争议. Cederberg等[68]指出, 他汀类药物通过抑制胰岛素分泌、降低胰岛素敏感性, 可能增加糖尿病的风险; 但西苏格兰一项随访5年的冠心病预防研究发现, 普伐他汀使糖尿病发生风险降低30%[69]. 因此, 应用他汀类药物后, 患者糖代谢情况及临床结局仍需大型临床研究加以评估.

4 用药监护

长期应用他汀类药物可能导致肝酶异常, 建议定期复查肝功, 必要时加用保肝药物, 如水飞蓟素、双环醇、熊去氧胆酸等[70]. 治疗期间若出现肌痛、乏力、食欲不振等症状, 需及时检测血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)和转氨酶: 若血清ALT或AST持续>正常值上限(upper limit of normal, ULN)3倍且无其他原因可供解释或血清CK≥10 ULN或疑似横纹肌溶解症时, 需立即停药并予以对症治疗[71]. 此外, 考虑到药物间的相互作用, 应用他汀类药物期间, 应慎用贝特类、蛋白酶抑制剂、大环内酯类抗生素等药物, 以免增加肝肾功能损伤及肌肉损伤疾病的发生风险[67].

5 总结与展望

现有研究大多认为他汀类药物可改善FLD脂质代谢, 减少肝细胞脂肪变性, 抑制炎症反应, 继而减缓或逆转纤维化进程, 改变FLD患者的疾病状态和临床结局, 但将其推荐用于FLD的治疗仍亟需大型临床研究加以明确. 此外, 在临床实践中, 应根据患者的具体情况进行个体化治疗, 做到合理、规范化用药, 密切关注不良反应的发生.

6 参考文献

1 Nan Y, An J, Bao J, Chen H, Chen Y, Ding H, Dou X, Duan Z, Fan J, Gao Y, Han T, Han Y, Hu P, Huang Y, Huang Y, Jia J, Jiang J, Jiang Y, Li J, Li J, Li R, Li S, Li W, Li Y, Lin S, Liu J, Liu S, Lu L, Lu Q, Luo X, Ma X, Rao H, Ren H, Ren W, Shang J, Shi L, Su M, Wang B, Wang R, Wei L, Wen Z, Wu B, Wu J, Xin S, Xing H, Xu J, Yan M, Yang J, Yang J, Yang L, Yang Y, Yu Y, Zhang L, Zhang L, Zhang X, Zhang Y, Zhang Y, Zhao J, Zhao S, Zheng H, Zhou Y, Zhou Y, Zhuang H, Zuo W, Xu X, Qiao L. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty liver disease. *J Hepatol* 2021; 75: 454-461 [PMID: 34019941 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.003]

2 Odriozola A, Santos-Laso A, Del Barrio M, Cabezas J, Iruzubieta P, Arias-Loste MT, Rivas C, Duque JCR, Antón Á, Fábrega E, Crespo J. Fatty Liver Disease, Metabolism and Alcohol Interplay: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37175497 DOI: 10.3390/ijms24097791]

3 Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 16 [PMID: 30115921 DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7]

4 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组; 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). 临床肝胆病杂志 2018; 34: 947-957 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007]

5 Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, Zheng MH, Shiha G, Yilmaz Y, Gani R, Alam S, Dan YY, Kao JH, Hamid S, Cua IH, Chan WK, Payawal D, Tan SS, Tanwandee T, Adams LA, Kumar M, Omata M, George J. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14: 889-919 [PMID: 33006093 DOI: 10.1007/s12072-020-10094-2]

6 冯瑞瑞, 白朝辉, 郑可心, 祁兴顺. 肝病患者应用他汀类药物研究进展. 创伤与急危重病医学 2020; 8: 64-66 [DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2020.01.22]

7 Zhu JZ, Zhou QY, Wang YM, Dai YN, Zhu J, Yu CH, Li YM. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5695-5706 [PMID: 25987797 DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5695]

8 Hassan W, Yekta BG, Nabavi SM, Banach M, Rezabakhsh A. The Progress and Research Trends of Statin Medications: Advanced Epidemiological and Bibliometrical Assessment. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48: 101638 [PMID: 36773943 DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101638]

9 Zou B, Odden MC, Nguyen MH. Statin Use and Reduced Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 435-444.e6 [PMID: 35158055 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.057]

10 米朦, 卢秉久, 王学良, 王晓彤, 郑佳连. 代谢相关性脂肪性肝病患者血脂分析. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 653-656 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.05.012]

11 Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466-471 [PMID: 16871575 DOI: 10.1002/hep.21248]

12 Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; 63: 705-712 [PMID: 25980762 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006]

13 Hajifathalian K, Tafesh Z, Rosenblatt R, Kumar S, Homan EA, Sharaiha RZ, Cohen DE, Brown RS Jr, Fortune BE. Effect of Statin Use on Cancer-related Mortality in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective United States Cohort Study. *J Clin Gastroenterol* 2022; 56: 173-180 [PMID: 33606428 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001503]

14 Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24: 225-248 [PMID: 12590901 DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00419-0]

15 Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, Cho Y, Kim SU, Lee TH, Jang BK, Kim SG, Ahn SB, Kim H, Jun DW, Choi JI, Song DS, Kim W, Jeong SW, Kim MY, Koh H, Jeong S, Lee JW, Cho YK; Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver

disease. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27: 363-401 [PMID: 34154309 DOI: 10.3350/cmh.2021.0178]
16 Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, Akuta N, Yoneda M, Iwasa M, Yoneda M, Otsuka M, Tamaki N, Kogiso T, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res* 2021; 51: 1013-1025 [PMID: 34533266 DOI: 10.1111/hepr.13688]
17 Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-1835 [PMID: 36727674 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323]
18 许钰. 洛伐他汀在非酒精性脂肪性肝炎治疗中的应用及疗效观察. 大家健康(学术版) 2015; 9: 8-9
19 周艳. 洛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝28例. 医学信息(上旬刊) 2011; 24: 3529
20 郭宏华, 李宏宇, 黄凤飞. 辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究. 临床内科杂志 2006: 641-642 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2006.09.028]
21 Tavakkoli H, Adilipour H, Adibi P, Minakari M, Adibi A, Ghaemaghami Z, Mokhtari M. Simvastatin in Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis: A Clinical Trial. *Gastroenterology* 2009; 104: 388 [DOI: 10.1038/ajg.2009.492_5]
22 符恒. 辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察. 内科 2014; 9: 677-678 [DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2014.06.017]
23 尹秀丽. 熊去氧胆酸联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝合并高脂血症的疗效研究. 中国疗养医学 2019; 28: 917-919 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2019.09.007]
24 陈超, 王立颖, 肖娴. 二甲双胍联合辛伐他汀对非酒精性脂肪肝患者血脂、血糖及肝功能的干预作用. 医学综述 2016; 22: 4923-4926 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.24.037]
25 陈劲松. 辛伐他汀联合熊去氧胆酸对非酒精性脂肪肝患者肝功能及血脂水平变化的影响. 现代医用影像学 2018; 27: 2037-2038
26 金珂. 辛伐他汀联合熊去氧胆酸对非酒精性脂肪肝患者肝功能及血脂水平的影响. 慢性病学杂志 2018; 19: 1097-1098 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2018.08.035]
27 吕春卉, 李大炜, 王小洁, 康晓平, 韩宗晟, 朱允. 二甲双胍联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者疗效研究. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 50-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.013]
28 田密. 二甲双胍联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)合并2型糖尿病(T2DM)患者对血糖的影响分析. 保健医学研究与实践 2021; 18: 124-126
29 Chong LW, Hsu YC, Lee TF, Lin Y, Chiu YT, Yang KC, Wu JC, Huang YT. Fluvastatin attenuates hepatic steatosis-induced fibrogenesis in rats through inhibiting paracrine effect of hepatocyte on hepatic stellate cells. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 22 [PMID: 25886887 DOI: 10.1186/s12876-015-0248-8]
30 姜斓, 陈刚, 陈伟, 张莉. 氟伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病临床疗效及对患者血清炎性因子、肝脏组织脂肪变性及纤维化程度的影响. 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 43-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.08]
31 Demirtunc R, Adık R. Fluvastatin effect on transaminases and hyperlipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Internal Medicine* 2009; 20S: S173[DOI: 10.1016/S0953-6205(09)60536-7]
32 Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-718 [PMID: 14679419 DOI: 10.1155/2003/857869]
33 Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643-1647 [PMID: 16696815 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02926.x]
34 Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57: 1711-1718 [PMID: 19013295 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.07.030]
35 Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro K, Chayama K. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010; 45: 750-757 [PMID: 20112031 DOI: 10.1007/s00535-010-0203-y]
36 Georgescu EF, Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16: 39-46 [PMID: 17410287]
37 魏秀琴, 闫晓霞, 石国荣, 赵宏伟, 李基寿. 阿托伐他汀联合硫普罗宁治疗非酒精性脂肪性肝病患者疗效初步研究. 实用肝脏病杂志 2021; 24: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.01.013]
38 林丽, 黄奕森. 阿托伐他汀对非酒精性脂肪性肝病患者肝功能、胰岛素抵抗及血清炎症因子的影响. 慢性病学杂志 2020; 21: 1174-1176+1184 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2020.08.016]
39 Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 71-77 [PMID: 20842109 DOI: 10.1038/ajg.2010.299]
40 Jalili R, Somi MH, Hosseinifard H, Salehnia F, Ghojazadeh M, Makhdami N, Shirmohammadi M. The Evaluation of Effective Drugs for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Adv Pharm Bull* 2020; 10: 542-555 [PMID: 33072533 DOI: 10.34172/apb.2020.065]
41 Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelias ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-1922 [PMID: 21109302 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X]
42 朱宝江. 不同剂量阿托伐他汀对非酒精性脂肪性肝病的临床疗效比较. 中国医药指南 2020; 18: 111-112 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2020.06.090]
43 Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K, Hashimoto E, Inui K, Matsuzaki Y, Tokumo H, Hino F, Tazuma S. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2011; 41: 1057-1065 [PMID: 21951922 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00849.x]
44 孙硕, 何龙, 杨芸, 杨德辉, 金文静, 杨东. 匹伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝合并冠状动脉狭窄的疗效. 中国临床医生杂志 2021; 49: 1186-1188 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.10.015]
45 刘倩, 张雅静, 姜春艳, 孟东. 匹伐他汀联合利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效. 中国临床药理学杂志 2022; 38: 1571-1574 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.14.001]
46 Sfikas G, Psallas M, Koumaras C, Imprialos K, Perdikakis E, Doumas M, Giouleme O, Karagiannis A, Athyros VG. Prevalence, Diagnosis, and Treatment with 3 Different Statins of Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Non-alcoholic Steatohepatitis in Military Personnel. Do Genetics Play a Role? *Curr Vasc Pharmacol* 2021; 19: 572-581 [PMID: 33059580 DOI: 10.2174/1570161118666201015152921]
47 朱敏, 石琳. 匹伐他汀对冠心病合并非酒精性脂肪肝患者肝功能的影响. 心血管康复医学杂志 2020; 29: 231-234 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2020.02.25]

48 潘飞, 寿涓, 张冬青. 不同他汀类药物治疗非酒精性脂肪性肝病合并高脂血症患者效果分析. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 665-668 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.05.015]
49 Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174: 193-196 [PMID: 15135271 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.008]
50 Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R; Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007; 46: 1453-1463 [PMID: 17668878 DOI: 10.1002/hep.21848]
51 Higashi T, Hayashi H, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Arima K, Taki K, Nakagawa S, Okabe H, Nitta H, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Beppu T, Baba H. Statin attenuates cell proliferative ability via TAZ (WWTR1) in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2016; 33: 123 [PMID: 27734263 DOI: 10.1007/s12032-016-0845-6]
52 Cho Y, Rhee H, Kim YE, Lee M, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Choi JY, Lee YH. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med* 2022; 20: 93 [PMID: 35307033 DOI: 10.1186/s12916-022-02288-2]
53 Ahmed MH. Rosuvastatin as treatment for non alcoholic steatohepatitis (NASH) and highly active antiretroviral therapy (HAART)-dyslipidaemia: new treatment for global dangers. *Med Hypotheses* 2006; 66: 440-441 [PMID: 16223568 DOI: 10.1016/j.mehy.2005.09.003]
54 Kargiotis K, Athyros VG, Giouleme O, Katsiki N, Katsiki E, Anagnostis P, Boutari C, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7860-7868 [PMID: 26167086 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7860]
55 Ping F, Wang X, Yang J, Zhou MC, Li W, Xu LL, Li YX. Rationale and Design of RNAFH Study: Effect of Rosuvastatin (10mg/d) on Nonalcoholic Fatty Liver in Metabolic Syndrome Patients without Overt Diabetes Evaluated by (1)H-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 8454751 [PMID: 27872642 DOI: 10.1155/2016/8454751]
56 张媛君, 刘菊香, 夏广昊, 吕亚亚, 权金星. 瑞舒伐他汀治疗2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者的临床研究. 中国临床药理学杂志 2021; 37: 3032-3035 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.22.004]
57 杨琼, 王炜城. 瑞舒伐他汀联合二甲双胍对2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者肝功能和炎症因子的影响. 药物评价研究 2020; 43: 107-110 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.020]
58 刘炳华, 董福强, 江勇, 张莉娟, 张志广. 瑞舒伐他汀联合水飞蓟宾胶囊治疗伴高脂血症的非酒精性脂肪性肝病的效果研究. 中华全科医师杂志 2019; 18: 535-540 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.06.006]
59 王申. 瑞舒伐他汀对非酒精性脂肪性肝炎患者血清TNF-α、IL-6和hs-CRP浓度的影响. 中国现代医药杂志 2015; 17: 31-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2015.12.009]
60 黄宁鸥. 瑞舒伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝合并颈动脉粥样硬化斑块疗效观察. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 3827-3829 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.34.025]
61 Skrypnyk IM, Dubrovins'ka TV. [Optimization of long-term treatment with rosuvastatin of patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis]. *Lik Sprava* 2014: 113-121 [PMID: 25906659]
62 Mitsiou E, Boutari C, Kotsis V, Georgianou E, Doumas M, Karagiannis A, Athyros VG. Effect of Low (5 mg) vs. High (20-40 mg) Rosuvastatin Dose on 24h Arterial Stiffness, Central Haemodynamics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Optimally Controlled Arterial Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 393-400 [PMID: 28669329 DOI: 10.2174/1570161115666170630122833]
63 薛扬. 他汀类药物联合多烯磷脂酰胆碱对酒精性脂肪肝患者肝功能及血脂水平的影响. 慢性病学杂志 2022; 23: 1563-1565 [DOI: 10.16440/j.Cnki.1674-8166.2022.10.33]
64 孟丽萍. 酒精性脂肪肝64例治疗分析. 中国血液流变学杂志 2004: 622-623 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2004.04.092]
65 张金秀, 徐晖, 姜洪满. 某院500例住院患者他汀类药物应用情况分析. 临床合理用药杂志 2022; 15: 168-171 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.36.050]
66 Park JB, Jung JH, Yoon YE, Kim HL, Lee SP, Kim HK, Kim YJ, Cho GY, Sohn DW. Long-term Effects of high-doSe pitavaStatin on Diabetogenicity in comparison with atorvastatin in patients with Metabolic syndrome (LESS-DM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 501 [PMID: 29078817 DOI: 10.1186/s13063-017-2229-4]
67 Kammoun R, Charfi O, Lakhoua G, Zaiem A, Daghfous R, Kastalli S, Aouinti I, Aidli SE. Statin associated Muscular Adverse Effects. *Curr Drug Saf* 2023 [PMID: 36847228 DOI: 10.2174/1574886318666230227143627]
68 Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015; 58: 1109-1117 [PMID: 25754552 DOI: 10.1007/s00125-015-3528-5]
69 Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362 [PMID: 11157685 DOI: 10.1161/01.cir.103.3.357]
70 陈词. 王迎春: 脂肪肝与他汀类药物. 肝博士 2020; 97: 21-22
71 中华医学会; 中华医学会临床药学分会; 中华医学会杂志社; 中华医学会全科医学分会; 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会; 基层医疗卫生机构合理用药指南编写专家组. 血脂异常基层合理用药指南. 中华全科医师杂志 2021; 20: 29-33 [DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201118-01167]

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8月28日; 31(16): 666-670

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.666

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

述评 EDITORIAL

基于“脾虚–内质网应激”探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用

杜林柯, 郑 烈, 段盛蕾

杜林柯, 郑烈, 段盛蕾, 陕西省中医医院 陕西省西安市 710003

杜林柯, 初级职称, 主要从事中医药防治胃肠道疾病的基础和临床研究.

基金项目: 西安市科技局计划项目, No. 2023JH–YXYB–0197; 陕西省中医医院“苗圃培优”计划项目, No. 2021–07, 陕西省自然科学基础研究计划一般项目, No. 2019JM–580(面上); 陕西省中医药管理局科研项目, No. 2019–ZZ–JC010; 陕西省中医医院院级课题, No. 2018–04和No. 2021–07.

作者贡献分布: 此课题思路由郑烈设计; 杜林柯执笔, 郑烈负责指导修改; 杜林柯、郑烈、段盛蕾负责查找文献; 论文写作由杜林柯、郑烈共同完成.

通讯作者: 郑烈, 副主任医师, 710003, 陕西省西安市莲湖区西华门4号, 陕西省中医医院. 492688049@qq.com

收稿日期: 2023–07–19
修回日期: 2023–08–06
接受日期: 2023–08–16
在线出版日期: 2023–08–28

Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on “spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress” theory

Lin-Ke Du, Lie Zheng, Sheng-Lei Duan

Lin-Ke Du, Lie Zheng, Sheng-Lei Duan, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi ‘an 710003, Shaanxi Province, China

Supported by: Xi’an Science and Technology Bureau Plan Project, No. 2023JH-YXYB-0197; “Nursery Cultivation” Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2021-07; General Project of Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program, No. 2019JM-580; Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine Administration of Shaanxi Province, No. 2019-ZZ-JC010; Hospital Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2018-04 and No. 2021-07.

Corresponding author: Lie Zheng, Deputy Chief Physician, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 4 Xihuamen, Lianhu District, Xi ‘an 710003, Shaanxi Province, China. 492688049@qq.com

Received: 2023-07-19
Revised: 2023-08-06
Accepted: 2023-08-16
Published online: 2023-08-28

Abstract

Intestinal fibrosis is one of the common complications of inflammatory bowel disease (IBD), and endoplasmic reticulum (ER) stress plays an important role in the pathogenesis of fibrosis. The ER is the largest membrane network structure in the cell, which is mainly involved in the anabolism of proteins. Governing transportation and transformation is the normal physiological function of the spleen, and spleen deficiency leads to the failure of transporting the fine water and valley, resulting in dampness-heat, phlegm turbidness, blood stasis and other pathological products obstructed in the intestine, intestinal wall thickening, and even intestinal cavity stenosis and obstruction, thus inducing the development of IBD. Physiologically, the spleen and ER have a certain correlation. Pathologically, spleen deficiency is the essence of ER stress and the core pathological link of IBD intestinal fibrosis. Therefore, spleen-strengthening therapy is helpful to improve the metabolic function of the ER. Exploring the regulation of ER stress and restoration of ER homeostasis by spleen-strengthening therapy based on the “spleen deficiency-ER stress” theory is of great significance for studying and treating IBD intestinal fibrosis.

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

Key Words: “Spleen deficiency-endoplasmic reticulum

stress"; Spleen-strengthening therapy; Inflammatory bowel disease; Intestinal fibrosis

Citation: Du LK, Zheng L, Duan SL. Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on "spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress" theory. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(16): 666-670
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/666.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.666

摘要

肠纤维化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)常见并发症之一, 内质网应激参与纤维化形成是其重要发病机制. 内质网是细胞内最大的膜网络结构, 主要参与机体蛋白质的合成代谢. 脾主运化是脾脏正常的生理功能, 脾虚不能运化水谷精微, 导致湿热、痰浊、瘀毒等病理产物壅滞于肠道, 肠壁增厚, 甚至肠腔狭窄、梗阻, 诱发本病. 生理学上, 脾和内质网有一定相关性; 病理学上, 脾虚是内质网应激的本质, 是IBD肠纤维化的核心病理环节. 因此, 从健脾法治疗有助于改善内质网代谢功能. 所以, 基于"脾虚-内质网应激"理论探讨健脾法调节内质网应激、恢复内质网稳态是研究和治疗IBD肠纤维化作用机制的重要理论.

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

关键词: "脾虚-内质网应激"; 健脾法; 炎症性肠病; 肠纤维化

核心提要: 从"脾虚-内质网应激"相关理论角度出发, 深入探讨健脾法对调节内质网应激、恢复内质网稳态是治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)肠纤维化的根本大法, 也为临床研究IBD肠纤维化作用机制提供客观依据和重要理论基础.

文献来源: 杜林柯, 郑烈, 段盛蕾. 基于"脾虚-内质网应激"探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用. 世界华人消化杂志 2023; 31(16): 666-670
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/666.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.666

0 引言

肠纤维化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)常见并发症之一, 严重者导致肠腔狭窄、乃至肠梗阻、穿孔和瘘管发生, 最终需要手术治疗. 研究表明[1], 30%的克罗恩病(Crohn's disease, CD)及5%的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者因纤维化进行手术治疗. 虽然, 纤维化已被证实在皮肤、肝脏和肺等慢性炎症纤维化疾病中发挥重要作用, 但在IBD中的作用机制尚不清楚.

IBD纤维化几乎都发生在炎症受累肠段, 即炎症-纤维化后遗症, 尽管目前抗炎治疗取得了显著效果, 但尚未发现IBD患者纤维化发病率和手术治疗患者呈下降趋势. 部分IBD患者肠道已经出现瘢痕组织, 因此在临床过程中不仅需要早期预防纤维化, 而且在纤维化完全形成后需要进一步逆转. 现代医学目前尚无有效治疗药物, 而中医药治疗IBD已具有潜在优势. 为了解决这些问题, 需要更好的深入了解IBD肠纤维化的发病机制. 既往研究表明[2], 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)障碍时产生的大量未折叠或错误折叠蛋白、炎症介质、微血栓等病理产物所引起的肠上皮细胞损伤是IBD肠纤维化的重要原因.

该病归属于中医学"痢疾"和"肠澼"等范畴. 脾虚是发病的根本, 感受外邪、饮食不节、情志失调等是关键的致病诱因, 而湿邪、瘀热、热毒是其重要病理因素[3]. 中医学认为, 脾虚不能运化水液, 导致湿热、痰浊、瘀毒等病理产物内生, 壅滞于肠道而发本病. 与"内质网应激"障碍时均有"异曲同工"之妙, 由此可见, 内质网应激功能障碍引起肠上皮损伤导致的慢性复发性炎症与中医"脾虚"具有一定的相关性, 也可能是中医"脾虚"在微观层面的一种表现形式.

近年来内质网应激参与纤维化的形成已经成为研究的热点[4]. 通过"脾虚-内质网应激"理论研究IBD肠纤维化的发病机制不仅有助于更好的深入研究其发病基础, 也为将来更好的治疗IBD纤维化提供理论基础. 本文从中医"脾"和西医学"内质网"角度出发, 重点探讨二者相关性及其与IBD肠纤维化的关系, 进一步阐释IBD肠纤维化病机特点, 以期为临床治疗提供客观依据.

1 中医"脾"与内质网在生理上相关性

中医学认为, 脾为仓廪之官, 乃后天之本, 主运化水谷精微, 对机体精微物质的代谢输布发挥重要作用. 从说文解字角度来看: 运, 《说文》: "运, 移徙也." 化, 《高级汉语大词典》: "古字为'匕', 会意. 甲骨文, 从二人, 象二人相倒背之形, 一正一反, 以示变化. 本义: 变化, 改变." 《说文》: "匕, 变也." 由此可知, 运化的最初本义当是转运, 改变之意. 所以, 脾主运化包括消化、吸收、输布及气化等功能, 是机体物质代谢的重要枢纽, 为机体维持生命活动提供能量. 人体一身之气血, 全赖脾的运化功能.

内质网是真核细胞中最大的细胞器之一, 它是由分支小管和扁平囊组成的膜网络结构, 通过内质网腔相互连接. 主要功能是参与体内蛋白质和脂质的合成、加工、包装和运输[5]. 机体超过1/3蛋白的合成、折叠和结

构成熟都在内质网中进行[6]. 可见, 内质网对蛋白的“运化”也起着重要的调节作用. 蛋白的“运化”可能也是脾主运化的分子生物学体现, 所以脾主运化和内质网存在一定的相关性.

中医学脾系统范围较广, 包括胃、小肠、大肠、肝等, 相当于西医学的消化系统、内分泌系统和血液系统等, 主要参与机体物质的消化、内分泌代谢和体液生化代谢等[7]. 其中参与消化的过程主要依赖于胃蛋白酶、胰蛋白酶等作用, 蛋白质等物质需要参与催化、代谢调节、运输、免疫防御等生命活动. 机体的物质代谢均离不开内质网的关键作用, 维持内质网稳态是脾运化功能的具体体现和重要保障[8]. 有研究表明[9], 脾对脂质代谢(包括脂蛋白)有重要调节作用. 而且脾也和多种受体蛋白、酶蛋白关系密切. 根据中医学取类比象法, 脾主运化代谢, 也包括蛋白质合成、折叠、分解等过程, 可知中医的脾和现代医学的内质网之间在生理功能上存在一定的相似性. 所以, 从内质网生理角度探讨脾的运化功能具有重要科学依据.

2 中医“脾虚”与内质网应激在病理上的相关性

中医学认为, 脾虚水谷精微生成不足, 机体脏腑器官失于滋养, 故临床表现多为腹胀纳少、食后腹胀、肢体倦怠、神疲乏力、少气懒言、形体消瘦, 也有的以形体肥胖或浮肿为表现[10]. 上述症状与机体合成蛋白不足或摄取减少有关, 如水肿与低蛋白血症有关, 形体消瘦与蛋白摄入不足有关. 蛋白质代谢在消化系统具有重要意义, 由于消化道含有多种糖蛋白的消化酶, 可以润滑和保护黏膜组织, 当蛋白酶发生糖基化修饰时有助于食物的吸收和消化[11]. 在脾虚患者也进一步发现血清总蛋白、白蛋白均降低. 通过动物实验也证明[12], 在脾虚模型小鼠中, 脾脏、小肠组织蛋白质含量降低.

细胞中有细胞核、质膜、线粒体、粗面内质网、光滑内质网等细胞器, 其中内质网是细胞内最大的膜网络结构, 主要担负着蛋白质修饰、加工以及新生肽链的折叠、组装和运输的重任, 且是细胞内Ca^{2+}的贮存场所[13]. 细胞是生命活动的基本单位, 在正常生命活动中, 细胞与各种酶的生物活性关系密切, 而酶的本质就是蛋白质, 其合成主要在内质网中完成, 完成后的蛋白质要经过加工、修饰、糖基化等才具有生物活性, 才可以参与生命活动[14].

中医学认为, 脾为后天之本, 为一身之气血提供能量. 现代医学认为, 内质网也是Ca^{2+}的主要储存场所, Ca^{2+}是引发平滑肌收缩的重要递质, 是细胞第二信使, 为机体提供更多能量[15]. 根据中医脾为“后天之本”的重要性地位, 中医“脾”与西医学“内质网”关系密切, 所以, 脾虚和内质网应激存在相关性. 有研究表明, 脾阴虚糖尿病大鼠大脑皮质中IRE1α和p-JNK1以及pJNK2的蛋白和下丘脑GRP78蛋白表达较正常组升高, 提示有内质网应激发生.

3 内质网应激是IBD肠纤维化重要的发病机制

纤维化是导致机体晚期器官衰竭的主要原因. 其在传统观念上被认为是炎症的旁观者, 对参与某种疾病的发病机制可以忽略不计. 但近日, 来自麻省总医院等机构的科学家们在国际杂志《Gastroenterology》发表一篇文章明确指出中, 纤维化对于炎症性肠病的发生发展具有直接影响作用[16].

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)与肠纤维化发生发展密切相关. 当机体遭受缺血、缺氧、感染、营养底物缺乏、氧化应激及毒性物质等多种应激因素后容易损伤肠上皮细胞, 破坏上皮细胞内质网腔内Ca^{2+}平衡、抑制蛋白糖基化、引起二硫键错配、减少蛋白质向高尔基体转运等途径, 导致内质网中错误折叠蛋白增加, 从而发生ERS[17]. 为了应对ERS, 细胞启动未折叠蛋白反应(unfold protein response, UPR), 最初旨在恢复蛋白稳态, 但持续的UPR将导致细胞死亡. 由于内质网应激会引起肠道微环境的改变, 成为肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)活化和分化的主要驱动因素, 内质网稳态和IEC的分化二者相互影响, 发生ERS时往往伴随IEC形态和功能的变化, 这对IBD肠纤维化的发生发展起重要作用[18].

内质网应激主要通过ER腔内的重要分子伴侣葡萄糖调节蛋白78(GRP78)介导的三种途径引起UPR, 包括肌醇酶1α(inositolase 1α, IRE1α)、蛋白激酶相关的内质网激酶(protein kinase-related endoplasmic reticulum kinases, PERK)和转录激活因子6(transcription activator 6, ATF6)[19]. 当应激产生时, GRP78分离与未折叠蛋白结合, 引起这三种通路下游蛋白的激活. 有研究发现[20], ERS与IBD相关后, ERS在IBD的发病机制中备受关注, 已发现IBD患者ERS是显著的. 即使在非活动期IBD患者中, 肠上皮细胞也存在ERS[21]. 此外, 敲除PERK-eIF2α基因可抑制ERS诱导IEC发生纤维化, 从而证实了PERK-eIF2α对于IEC发生纤维化是必须的[22].

4 “脾虚”是IBD肠纤维化的核心病理环节

饮食物入胃后皆依赖脾的运化功能, 脾旺则气血旺盛, 脾虚则气血生成不足, 一身之气血皆依赖脾的运化能力. 饮食不节(洁)、情志不畅、久病失养、禀赋不足等是导致脾虚的重要病因, 继而产生痰湿、瘀血等病理产物蓄积于体内诱发疾病. 如《外科正宗·肠痈论》曰: “肠痈,

皆湿热瘀血流入小肠而成……如积袭日久……以致毒攻内脏, 肠胃受伤.” IBD肠纤维化病位在肠, 与脾关系最为密切; 脾虚不能运化水谷则水湿内生, 湿邪缠绵难愈, 以此为病, 可见脾虚是IBD肠纤维化的发病基础; 加之外邪侵犯机体导致气机不利, 出现湿热、痰浊、瘀毒等标实之证, 壅滞于肠道, 肠壁增厚, 甚至肠腔狭窄、梗阻. 可见, 脾虚是IBD肠纤维化的关键病机, 脾虚不能运化是IBD肠纤维化的核心病理环节.

脾虚不能运化导致水谷精微失于布散, 与细胞内质网不能正确折叠、转运蛋白, 或不能将错误折叠蛋白折叠, 引起内质网应激蓄积于体内, 从而引起多种酶、受体的合成失调, 脾虚与内质网应激障碍关系密切[23]. 中医学认为, 饮食不节(洁)、情志不畅、久病失养及禀赋不足等是导致脾虚的重要原因, 这与现代医学饥饿、营养物质缺乏、各种不良应激原刺激等影响细胞内质网稳态、引起内质网应激障碍有一定相关性[24]. 可见, 从内质网应激入手探讨脾虚在IBD肠纤维化中的分子生物学实质符合中医理论特点及临床实际, 具有重要价值和理论意义.

中医药调节内质网应激通路治疗疾病以及揭示其作用靶点和机制的研究日益增多, 中医“脾虚”可能与细胞内质网应激时功能障碍有一定的相关性. “脾虚不能运化”状态下的痰湿、热毒、瘀血等致病产物相当于现代医学内质网应激功能障碍时产生的大量未折叠或错误折叠蛋白、炎症介质、微血栓等病理产物. 治疗上中医通过“健脾”以维持脏腑阴阳平衡, 其机制与现代医学通过抑制内质网应激通路减轻异常蛋白过多沉积和细胞器大量受损以维持细胞内环境稳态的作用机制是一致的. 因此, 细胞内质网应激功能障碍导致的细胞损伤可能是中医“脾虚”在微观层面的一种表现形式.

5 以“健脾”为根本大法调节内质网应激治疗IBD肠纤维化

由于IBD病情迁延难愈, 中医认为病邪内蕴与正气消伐并存, 属本虚标实. 根据叶天士“久病入络”“久痛入血”理论, 采用络脉理论指导辨治. 络脉是气血津液输布、环流的枢纽和通路, 主要参与营血的生成、输布和贯通营卫、沟通表里经脉的生理功能. 湿、热、瘀、毒是IBD肠纤维化病理因素, 蕴结肠腑, 损伤血络, 气血运化失司, 组织渗灌不足, 血败肉腐[25]. 吴以岭《络病论》也认为络病有“易滞易瘀、易入难出、易积成形”的特点. 《灵枢·痈疽》云: “荣卫稽留于经脉之中, 则血泣而不行, 不行则卫气从之而不通, 壅遏而不得行, 故热, 大热不止, 热胜则肉腐, 肉腐则为脓.” 痰湿热毒灼伤络脉导致营卫之行受阻, 气机阻滞, 引起血液运行涩滞、津血互换异常, 使津凝成痰, 血滞为瘀, 代谢废物蓄积为毒; 痰、瘀、毒等病理产物聚积又引起络脉瘀阻、闭塞, 络息成积, 进一步损伤络脉, 加重络脉自身营卫不通, 形成络脉病变的恶性循环, 故补气健脾药常与清肠化湿、活血通络药同用.

《素问·至真要大论篇》曰:“伏其所主, 而先其所因.” 治疗IBD肠纤维化疾病重在健脾, 恢复脾的运化功能. 脾的运化功能正常依赖于脾气的升降、脾阴的滋润和布散功能, 补益脾气是健脾运化的重要思路. “脾气宜健、痰湿宜化, 湿热宜清、瘀血宜通”, 治疗IBD肠纤维化应补脾胃以健脾, 燥湿清热化痰以通络, 破血消积通经以化瘀, 从而达到健脾清肠通络之效. 临床可选取黄芪、党参等以益气健脾, 欲令脾实. 基于以上认识, 提倡IBD肠纤维化以健脾清肠通络, 活血通络, 扶正祛邪为主.

研究发现[26], 内质网应激是肠上皮细胞损伤的重要致病因素, 中医健脾法能减轻内质网应激, 下调内质网应激标记蛋白CHOP的表达, 调控内质网应激信号分子活化, 减轻炎症因子的反复刺激, 从而改善肠道炎症. 大量研究表明[27], 健脾法有助于增强脾的运化功能, 调节内质网应激保护肠黏膜屏障治疗IBD. 如唐志鹏教授[28]以健脾为根本大法, 创制健脾清肠方能有效减少IBD小鼠肠黏膜PERK、Bip蛋白表达,改善UPR以恢复内质网稳态; 郑春菊[29]以健脾、疏肝之方能改善IBD小鼠*p*-PERK/PERK、*p*-eIF2α/eIF2α, 有效抑制内质网应激, 减轻细胞凋亡.

中医学认为, 脾主运化水谷精微, 为机体提供能量; 现代医学认为, 内质网是合成蛋白质及储存Ca^{2+}的主要场所, 也为机体储备能量, 二者有相同的功能作用, 因此从中医“脾虚”的微观层面阐释细胞内质网应激功能障碍在IBD肠纤维化发病中的重要作用. 将中医学传统理论与现代医学有机结合, 以“脾虚-内质网应激功能障碍”为切入点, 对IBD肠纤维化“脾虚-内质网应激”相关理论进行了科学研究, 对研究其发病机制和临床治疗提供客观依据.

6 结论

从生理角度讲, 脾与内质网具有相关性, 通过内质网应激障碍探讨脾虚不运化实质有助于阐释中医健脾法调节内质网稳态的科学内涵, 探索内质网应激相关分子蛋白的表达为中医药防治IBD肠纤维化提供客观依据. 深入分子生物学研究有助于开展动物实验模型和临床研究“脾虚-内质网应激”的相关性, 并进一步通过健脾法干预治疗效应靶点, 为阐明内质网应激形成IBD肠纤维化作用机制提供客观依据, 为揭示IBD肠纤维化提供全新视角

和新理论, 对丰富中医药治疗提供新思路和新方法.

7 参考文献

1 Iwata K, Mikami Y, Kato M, Yahagi N, Kanai T. Pathogenesis and management of gastrointestinal inflammation and fibrosis: from inflammatory bowel diseases to endoscopic surgery. *Inflamm Regen* 2021; 41: 21 [PMID: 34261521 DOI: 10.1186/s41232-021-00174-7]

2 Marciniak SJ, Chambers JE, Ron D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 115-140 [PMID: 34702991 DOI: 10.1038/s41573-021-00320-3]

3 郑烈, 张亚利, 戴彦成, 唐志鹏. 健脾清肠方治疗葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎小鼠的作用机制研. 中华中医药杂志 2019; 34: 106-110

4 Souza-Neto FV, Jiménez-González S, Delgado-Valero B, Jurado-López R, Genty M, Romero-Miranda A, Rodríguez C, Nieto ML, Martínez-Martínez E, Cachofeiro V. The Interplay of Mitochondrial Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in Cardiovascular Fibrosis in Obese Rats. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 [PMID: 34439522 DOI: 10.3390/antiox10081274]

5 Tang Y, Zhou X, Cao T, Chen E, Li Y, Lei W, Hu Y, He B, Liu S. Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in Inflammatory Diseases. *DNA Cell Biol* 2022; 41:924-934 [PMID: 36356165 DOI: 10.1089/dna.2022.0353]

6 Feng YX, Sokol ES, Del Vecchio CA, Sanduja S, Claessen JH, Proia TA, Jin DX, Reinhardt F, Ploegh HL, Wang Q, Gupta PB. Epithelial-to-mesenchymal transition activates PERK-eIF2α and sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress. *Cancer Discov* 2014; 4: 702-715 [PMID: 24705811 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-13-0945]

7 吕林, 唐旭东, 王凤云, 尹晓岚, 石啸双, 段园志, 谢璟仪, 张敏. 基于内质网应激角度探讨中医脾虚本质. 中华中医药学刊 2018; 36: 819-823 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.04.013]

8 冷玉琳, 刘晓可, 朱建伟, 高泓, 周秀娟, 谢春光, 富晓旭. 基于”脾气散精”理论探讨助脾散精法对代谢性疾病内质网应激的调节作用. 中医杂志 2020; 61: 866-869

9 吕林, 王凤云, 唐旭东, 王静, 黄穗平, 康楠, 陈婷, 王晓鸽, 朱恩林. 基于内质网功能探讨”脾主运化”“脾主统血”的科学内涵. 中医杂志 2015; 56: 1174-1177 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.14.002]

10 战丽彬. 脾虚与物质能量代谢. 大连医科大学学报 2014; 36: 1-6 [DOI: 10.11724/jdmu.2014.01.01]

11 吕林, 王凤云, 唐旭东, 黄穗平, 王静, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织GRP78/BiP蛋白表达及脾虚1号方干预研究. 中国中西医结合杂志 2018; 38: 54-59 [DOI: 10.7661/j.cjim.20171129.291]

12 吕林, 王凤云, 唐旭东, 黄穗平, 王静, 陈婷, 马祥雪, 尹晓岚. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织PERK蛋白表达及脾虚一号方干预作用. 中华中医药杂志 2017; 32: 3963-3967

13 Rodrigues BL, Dotti I, Pascoal LB, Morari J, Esteller M, Coope A, Ayrizono MLS, Salas A, Leal RF. Endoplasmic Reticulum Stress in Colonic Mucosa of Ulcerative Colitis Patients Is Mediated by PERK and IRE1 Pathway Activation. *Mediators Inflamm* 2022; 2022: 6049500 [PMID: 35185383 DOI: 10.1155/2022/6049500]

14 王英, 那琳琳, 贾连群, 庞琳琳, 宝小双, 张雅琳. 化瘀祛痰方含药血清通过抑制内质网应激通路蛋白表达减轻氧化低密度脂蛋白对人脐静脉内皮细胞损伤. 中华中医药学刊 2021; 39: 10-14+262 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.04.003]

15 Zhou S, Yang J, Wang M, Zheng D, Liu Y. Endoplasmic reticulum stress regulates epithelial-mesenchymal transition in human lens epithelial cells. *Mol Med Rep* 2020; 21: 173-180 [PMID: 31746423 DOI: 10.3892/mmr.2019.10814]

16 He S, Lei P, Kang W, Cheung P, Xu T, Mana M, Park CY, Wang H, Imada S, Russell JO, Wang J, Wang R, Zhou Z, Chetal K, Stas E, Mohad V, Bruun-Rasmussen P, Sadreyev RI, Hodin RA, Zhang Y, Breault DT, Camargo FD, Yilmaz ÖH, Fredberg JJ, Saeidi N. Stiffness Restricts the Stemness of the Intestinal Stem Cells and Skews Their Differentiation Toward Goblet Cells. *Gastroenterology* 2023; 164: 1137-1151.e15 [PMID: 36871599 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.030]

17 Li C, Grider JR, Murthy KS, Bohl J, Rivet E, Wieghard N, Kuemmerle JF. Endoplasmic Reticulum Stress in Subepithelial Myofibroblasts Increases the TGF-β1 Activity That Regulates Fibrosis in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 809-819 [PMID: 32031621 DOI: 10.1093/ibd/izaa015]

18 Wang S, Huang Y, Zhou C, Wu H, Zhao J, Wu L, Zhao M, Zhang F, Liu H. The Role of Autophagy and Related MicroRNAs in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 7565076 [PMID: 30046303 DOI: 10.1155/2018/7565076]

19 Stengel ST, Fazio A, Lipinski S, Jahn MT, Aden K, Ito G, Wottawa F, Kuiper JWP, Coleman OI, Tran F, Bordoni D, Bernardes JP, Jentzsch M, Luzius A, Bierwirth S, Messner B, Henning A, Welz L, Kakavand N, Falk-Paulsen M, Imm S, Hinrichsen F, Zilbauer M, Schreiber S, Kaser A, Blumberg R, Haller D, Rosenstiel P. Activating Transcription Factor 6 Mediates Inflammatory Signals in Intestinal Epithelial Cells Upon Endoplasmic Reticulum Stress. *Gastroenterology* 2020; 159: 1357-1374.e10 [PMID: 32673694 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.088]

20 Powell N, Pantazi E, Pavlidis P, Tsakmaki A, Li K, Yang F, Parker A, Pin C, Cozzetto D, Minns D, Stolarczyk E, Saveljeva S, Mohamed R, Lavender P, Afzali B, Digby-Bell J, Tjir-Li T, Kaser A, Friedman J, MacDonald TT, Bewick GA, Lord GM. Interleukin-22 orchestrates a pathological endoplasmic reticulum stress response transcriptional programme in colonic epithelial cells. *Gut* 2020; 69: 578-590 [PMID: 31792136 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318483]

21 Lie MRKL, van der Giessen J, Fuhler GM, de Lima A, Peppelenbosch MP, van der Ent C, van der Woude CJ. Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *J Transl Med* 2018; 16: 55 [PMID: 29523156 DOI: 10.1186/s12967-018-1427-5]

22 Ma X, Dai Z, Sun K, Zhang Y, Chen J, Yang Y, Tso P, Wu G, Wu Z. Intestinal Epithelial Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis: An Update Review. *Front Immunol* 2017; 8: 1271 [PMID: 29118753 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01271]

23 Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 71-88 [PMID: 33214692 DOI: 10.1038/s41568-020-00312-2]

24 贾连群, 甄毕贤, 徐荧, 杨关林. 应用液质联用技术研究脾虚大鼠血清代谢物谱群特征. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 359-365

25 张亚利, 郭倩, 郑烈, 戴彦成, 唐志鹏.健脾清肠方治疗脾虚湿热型激素依赖溃疡性结肠炎患者的临床疗效. 中国实验方剂学杂志 2019; 25: 195-199 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190829]

26 Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1738-1747 [PMID: 21530740 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.048]

27 徐速, 曾莉. 三棱丸方干预克罗恩病大鼠肠壁纤维化的作用研究. 辽宁中医杂志 2016; 10: 2188-2191 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2016.10.060]

28 郑烈, 张亚利, 戴彦成, 唐志鹏. 健脾清肠方含药血清对HT29细胞内质网应激模型NF-κB信号通路的影响. 中华中医药杂志 2019; 34: 1194-1197

29 郑春菊, 王斌, 赵恩春, 郑勇. 基于疏肝健脾法的怡情止泻汤调控内质网应激/NF-κB通路治疗溃疡性结肠炎. 中药药理与临床 2022; 38: 173-178 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20220315.002]

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8月28日; 31(16): 671-676

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.671

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油改善胃内清洁度的临床研究

李为民, 应苏回, 董 赛, 李国栋, 李国熊

李为民, 应苏回, 董赛, 李国栋, 李国熊, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

李为民, 主治医师, 消化道肿瘤治疗和消化内镜诊疗.

基金项目: 杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项, No. 2022WJC039; 浙江省医学会临床科研基金项目, No. 2021ZYC-A79.

作者贡献分布: 课题由李为民、李国栋及李国熊设计; 研究过程由李为民、应苏回及董赛操作完成; 研究相关药剂应用及监督由李为民及应苏回完成; 研究中内镜操作质控由李国栋及李国熊完成; 数据分析由李为民及董赛完成; 本论文写作由李为民完成; 文章修改与审阅由李国熊完成.

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: 2023-07-19
修回日期: 2023-08-07
接受日期: 2023-08-16
在线出版日期: 2023-08-28

Improvement of gastric cleanliness by double-dose pronase and simethicone: A clinical study

Wei-Min Li, Su-Hui Ying, Sai Dong, Guo-Dong Li, Guo-Xiong Li

Wei-Min Li, Su-Hui Ying, Sai Dong, Guo-Dong Li, Guo-Xiong Li. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Development Support Projects on Biomedical and Health Industry of Hangzhou, No. 2022WJC039; Clinical Scientific Research Foundation of Zhejiang Medical Association, No. 2021ZYC-A79.

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

Received: 2023-07-19
Revised: 2023-08-07
Accepted: 2023-08-16

Published online: 2023-08-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cleanliness plays an important role in the quality of gastroscopy. Pronase is a protein-breaking enzyme that can cut mucin peptide bonds in the gastric mucosa and improve gastric cleanliness. Double-dose pronase can give full play to the effect of removing mucus, and when combined with siloxane oil, it can improve the gastric visual field.

AIM

To investigate the efficacy and safety of double-dose pronase and simethicone in improving gastric cleanliness for gastroscopy.

METHODS

A randomized controlled trial was conducted, involving 126 patients undergoing gastroscopy. The patients were divided into three groups: A control group without pronase, a single-dose pronase group, and a double-dose pronase group. The cleanliness of different gastric regions, time of the endoscopic procedure, rate of positive findings, and adverse reactions were observed in each group.

RESULTS

Compared to the control group, the double-dose pronase group showed significantly higher gastric cleanliness scores ($P < 0.01$) and shorter time of endoscopic procedure ($P < 0.01$). However, there was no significant difference in the rate of positive findings between the groups. Furthermore, there were no significant differences in the occurrence of adverse reactions among the groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Double-dose pronase is superior to single-dose pronase as a

pre-procedural medication for gastroscopy, as it significantly improves gastric cleanliness, reduces endoscopic procedure duration, and has a higher level of safety.

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

Key Words: Pronase; Double-dose; Gastric cleanliness; Safety

Citation: Li WM, Ying SH, Dong S, Li GD, Li GX. Improvement of gastric cleanliness by double-dose pronase and simethicone: A clinical study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(16): 671-676
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/671.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.671

摘要

背景

胃清洁度是影响胃镜检查质量的重要因素. 链霉蛋白酶是一种蛋白分解酶, 可切断胃粘膜中的黏蛋白肽键, 提高胃清洁度. 双倍剂量的链霉蛋白酶可充分发挥祛除黏液疗效, 联合西甲硅油可进一步提升胃内视野.

目的

探讨双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油在改善胃镜检查胃内清洁度方面的疗效和安全性.

方法

采用随机对照的方法, 将126例接受胃镜检查的患者分为三组: 不含链霉蛋白酶的对照组、单倍剂量链霉蛋白酶组和双倍剂量链霉蛋白酶组. 观察各组在检查时胃内不同部位的清洁度、内镜操作时间、病灶检出率及不良反应等指标.

结果

与对照组相比, 双倍链霉蛋白酶组的胃内清洁度评分更高(P<0.01), 内镜操作时间更短(P<0.01), 但病灶检出率没有显著差异. 同时, 各组在不良反应发生率上也没有显著差异(P>0.05).

结论

双倍剂量链霉蛋白酶优于单倍剂量链霉蛋白酶作为胃镜检查术前准备药物, 能够明显改善胃内清洁度, 减少内镜操作时间, 并且具有较高的安全性.

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

关键词: 链霉蛋白酶; 双倍剂量; 胃清洁度; 安全性

核心提要: 本研究比较双倍剂量链霉蛋白酶组、单倍剂量链霉蛋白酶组与对照组的胃清洁度、内镜操作时间、病变检出率及不良反应, 结果提示双倍剂量链霉蛋白组具有更高的胃清洁度和更简洁的内镜操作时间, 而不良反应发生无差异.

文献来源: 李为民, 应苏回, 董赛, 李国栋, 李国熊. 双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油改善胃内清洁度的临床研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(16): 671-676
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/671.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.671

0 引言

胃镜检查是目前常用的胃肠道检查方法之一, 对于发现和诊断食管胃十二指肠疾病具有重要意义. 而胃镜检查的准确性和有效性与胃内清洁度密切相关, 如何提高胃内清洁度已成为胃镜检查的重要问题之一. 目前研究证实, 使用西甲硅油、二甲硅油、链霉蛋白酶和糜蛋白酶等单独或联合应用于胃镜检查前, 能显著减少胃内泡沫、气泡和黏液, 从而提高胃内清洁度[1]. 链霉蛋白酶是一种被广泛应用于胃镜检查前胃内清洁准备剂. 单剂量链霉蛋白酶能够有效提高胃内清洁度, 并安全性高[2]. 近年来报道, 单独使用链霉蛋白酶或联合西甲硅油药物使用仍存在胃内黏液和泡沫附着, 它增加微小病变的遗漏可能. 不清晰的胃内视野, 不仅影响胃镜观察的质量, 还会影响胃镜操作的流畅度, 包括注水清洁所消耗的时间和内镜医师的情绪. 最新的研究指出, 双倍剂量链霉蛋白酶可提高胶囊内镜的观察清晰度, 但关于其在胃镜检查中的临床研究罕有报道[3]. 因此, 本研究选择双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠作为胃镜检查前胃内清洁准备剂, 评估其清洁疗效和安全性.

1 材料和方法

1.1 *材料* 收集自2022-06/2023-03在我院内镜中心接受无痛胃镜检查的患者为研究对象. 纳入标准: (1)符合胃镜检查指征; (2)年龄在18岁以上, 65岁以下; (3)在研究前3 mo内未曾接受过胃镜检查; (4)同意参加本研究并签署知情同意书; (5)检查前1 wk内未曾服用质子泵抑制剂. 排除标准: (1)孕妇或哺乳期女性; (2)存在食管或胃部重大疾病(如食管癌、胃癌、胃肠道出血)或消化道穿孔、梗阻、狭窄等情况; (3)有胃泌素瘤、甲状腺疾病等内分泌系统疾病; (4)有心脏、肝、肾等重要脏器功能不全或器官移植等疾病; (5)有药物过敏史; (6)拒绝参加本研究. 本研究经过我院伦理委员会批准[2022-(E2)-HS-096].

1.2 *方法* 所有患者均由2名有经验的内镜医师进行胃镜检查. 检查前患者需禁食8 h, 停止使用阿司匹林、非甾体抗炎药等可能影响胃黏膜的药物. 各组服用相应术前准备药品, 从服药到开始检查时间间隔控制在20分-60分[2]. 检查时, 采用OlympusGIF-H260胃镜进行检查, 先

进入胃中, 观察胃底、胃体、胃角和胃窦等部位, 评估完成胃镜检查所需时间(除外进行组织活检或内镜下治疗所用时间). 按照Kuo提出的评判标准[4]进行各组胃镜检查过程中胃内清洁度评估, 根据评分标准将胃镜检查后的胃内清洁度分为1-4分, 其中4分为没有黏附性黏液, 视野清楚; 3分为有少量的黏液, 但视野不模糊; 2分为大量的黏附性黏液, 视野模糊, 需要少于50 mL水来清理; 1分为很厚的黏附性黏液, 视野模糊, 需要大于50 mL的水来清理. 比较三组在胃窦、胃底、胃体上部、胃体下部及总清洁度. 最后, 分析各组在术前准备开始至胃镜检查结束后24 h内的不良反应(包括心率>100次/分、收缩压<90 mmHg、氧饱和度<93%、腹胀、腹痛、反酸、呕吐、误吸或窒息等)发生率和胃内病灶(包括糜烂、溃疡、萎缩、息肉、出血点、凹陷性病灶及早期胃恶性肿瘤)检出率.

1.3 术前准备

1.3.1 术前药品: 西甲硅油(德国柏林化学公司, 含西甲硅油40 mg/mL) 、链霉蛋白酶颗粒(北京泰德药业股份有限公司, 含链霉蛋白酶20000 U/袋)和碳酸氢钠(北京泰德药业股份有限公司, 含碳酸氢钠1 g/袋).

1.3.2 术前坐位活动: 口服胃内清洁准备剂后嘱患者在等候区座椅上两手握住两侧扶手或双手叉腰站立, 按照后仰-前倾-左倾-右倾活动, 重复做5次, 使药品充分接触胃腔内黏膜.

1.4 分组 本研究为单中心、随机、双盲、对照的前瞻性临床试验. 将符合纳入标准的患者通过随机数字表方式进行随机分为三组: (1)不含链霉蛋白酶对照组(即对照组): 西甲硅油200 mg(5 mL)+碳酸氢钠1 g, 倒入纸杯加入温水至50 mL混匀; (2)单倍剂量链霉蛋白酶组(即单倍组): 链霉蛋白酶20000 U(1份)+西甲硅油200 mg(5 mL)+碳酸氢钠1 g, 倒入纸杯加入温水至50 mL混匀; (3)双倍剂量链霉蛋白酶组(即双倍组): 链霉蛋白酶40000 U(2份)+西甲硅油200 mg(5 mL)+碳酸氢钠2 g, 倒入纸杯加入温水至50 mL混匀; 双盲设计为研究人员和患者均不知道所接受的治疗组别, 患者胃镜检查前20 min口服利多卡因胶浆10 mL.

统计学处理 采用SPSS 26.0版统计软件进行数据分析. 计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 采用单因素方差分析; 计数资料采用χ^2或F检验. 设定α = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般结果 本研究共纳入126例患者, 双倍组42例, 单倍组42例和对照组42例. 三组患者的性别和年龄均无统计学差异. 比较各组内镜操作时间, 双倍组为7.43 min±2.21 min, 单倍组为7.62 min±2.21 min, 对照组为9.38 min±1.71 min, 组间差异有统计学意义(见表1).

2.2 清洁效果 研究结果显示, 双倍组患者胃清洁度在胃窦(3.81±0.4)、胃底(3.26±0.54)、胃体上部(3.26±0.54)、胃体下部(3.52±0.51)及总清洁度(13.86±1.41)均高于对照组和单倍链霉蛋白酶组(P均<0.01)(见图1和表2).

2.3 术后并发症和病灶检出情况 各组在用药后不良反应发生情况分析, 对照组3例、单倍组4例和双倍组3例, 包括腹胀、反酸、腹痛、呕吐等胃肠道症状, 均为一过性表现, 随访24 h内均消失或恢复. 三组在病灶检出率, 包括糜烂、萎缩、凹陷性病变、溃疡、出血点、息肉、早期胃恶性肿瘤(即胃早癌), 差异无统计学意义(详见表3).

3 讨论

胃镜检查术前准备是确保检查质量的关键之一. 良好的视野清晰度有助于更好地发现病灶, 尤其是消化道早期癌症. 中国早期胃癌筛查指南推荐在胃镜检查时使用去黏液剂来清除胃内泡沫和黏液, 以充分暴露胃腔黏膜表面结构和血管[5]. 目前, 胃镜术前准备常用的药物包括利多卡因胶浆、二甲硅油、西甲硅油、链霉蛋白酶和碳酸氢钠等. 链霉蛋白酶是灰色链霉菌产生的蛋白水解酶, 在偏中性的环境下(pH6-8), 通过切断胃黏液中主要成分粘蛋白的肽键, 降解胃部黏液, 使胃部黏液层变薄. 链霉蛋白酶常与碳酸氢钠一同使用, 以发挥最大功效. 多项国内外临床研究表明, 链霉蛋白酶能有效去除胃内黏液[2,6], 但大多数研究使用单倍剂量链霉蛋白酶(20000 U)作为术前准备药物, 与西甲硅油联合使用后仍有17.7%-24.1%的视野模糊[2,7]. 李嘉欣等[3]的研究发现, 双倍剂量(40000 U)链霉蛋白酶与高质量图像呈正相关. 本研究重点探讨双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠组合方案在胃镜检查中的应用价值.

一项关于链霉蛋白酶浓度对胃内视野影响的研究发现, 在胃镜检查前给予20000 U链霉蛋白酶口服, 胃腔内各部位清晰度显效率在60%左右[2]. 为了提高胃内清晰度, 研究提出了不同服用时间(10分、20分、30分和60分)胃内清晰度的差异, 结果证实链霉蛋白酶服用后20分至60分进行胃镜检查, 视野清晰度高达80%. Wang等[8]认为, 重力效应影响清洁剂与黏膜接触时间, 口服清洁剂后进行重复体位变换能为磁控胶囊胃镜提供高质量胃内图像. 链霉蛋白酶配合术前坐位活动可以促使药物与胃粘膜充分接触, 最大程度地发挥祛泡和降解胃内黏液的作用[9]. 因此, 本研究在清洁准备剂开始服用至检查前间隔时间上严格控制在20分-60分, 同时充分的术

表 1 各组一般情况及胃镜检查时间

组别	性别(男)[n(%)]	年龄/岁	胃镜检查时间/min
对照组	28(66.67)	46.83±11.36	9.38±1.71
单倍组	19(45.24)	49.26±13.55	7.62±2.21[a]
双倍组	25(59.52)	53.57±13.88	7.43±2.21[a]
χ^2/F	4.08	2.90	11.509
P	0.13	0.06	0.01

[a]P<0.05 *vs* 对照组对比.

表 2 各组在不同部位胃内清洁度比较(分值)

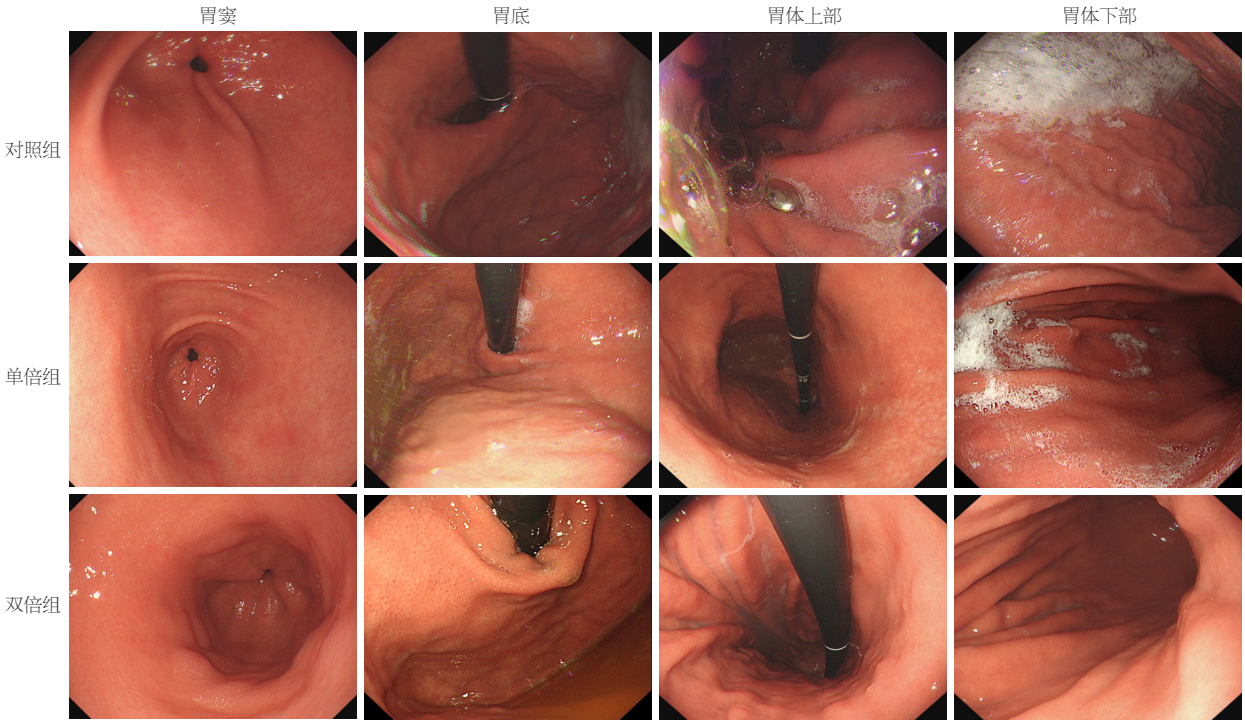
组别	胃窦	胃底	胃体上部	胃体下部	总清洁度
对照组	3.17±0.49	2.69±0.52	2.62±0.54	2.86±0.42	11.33±1.28
单倍组	3.69±0.52[a]	2.93±0.6	3.02±0.56[a]	3.29±0.6[a]	12.93±1.76[a]
双倍组	3.81±0.4[a]	3.26±0.54[ac]	3.26±0.54[ac]	3.52±0.51[a]	13.86±1.41[ac]
F	22.15	11.24	14.75	18.32	30.58
P	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

[a]P<0.05 *vs* 对照组对比; [c]P<0.05 *vs* 单倍组对比.

表 3 各组不良反应及病灶检出率比较[n(%)]

组别	不良反应	病灶检出率						
		糜烂	萎缩	凹陷性	溃疡	出血点	息肉	胃早癌
对照组	3(7.14)	24(57.14)	16(38.10)	1(2.38)	6(14.29)	3(7.14)	4(9.52)	2(4.76)
单倍组	4(9.52)	22(52.38)	11(26.19)	1(2.38)	1(2.38)	0(0)	7(16.67)	0(0)
双倍组	3(7.14)	26(61.90)	16(38.10)	0(0)	6(14.29)	2(4.76)	5(11.90)	1(2.38)
χ^2/F	0.21	0.80	1.77	1.64	5.31	4.37	1.00	2.82
P	0.90	0.67	0.41	0.44	0.07	0.11	0.61	0.24

前坐位活动, 使得最大程度发挥链霉蛋白酶组合方案的疗效. 除此之外, 我们通过询问用药史, 避免长期质子泵抑制剂使用对胃内观察影响[10]. 本研究目的在于寻找最佳链霉蛋白酶、西甲硅油和碳酸氢钠组合方案, 探索其在不同部位胃清洁度的疗效. 前期工作中发现西甲硅油200 mg(5 mL)能够发挥良好的祛泡效果. 溶剂剂量的选择上, 50 mL清洁准备剂相比于100 mL, 可减少胃内大量液体引发的反流或误吸风险, 降低无痛胃镜检查的风险, 且两者的视野清晰度相当[2]. 我们的研究结果提示, 双倍剂量链霉蛋白酶组的胃窦、胃底、胃部上部和胃部下部清洁度平均值均大于3分(无需用水清理), 清洁度总分高达13.86±1.41. 胃内的高清洁度, 将明显减少检查过程中无效时间, 包括用水清理黏液的时间和低清洁度致困难观察时间. 欧洲消化内镜学会(ESGE)推荐对初次胃镜检查者从开始进镜到退镜完成时间应不短于7 min[11]. 本研究涉及的内镜医师能够做到胃镜检查有效观察时间大于7 min, 与双倍组内镜操作时间(7.43±2.21)分相比, 对照组内镜操作时间长达(9.38±1.71)分, 而更长的操作时间可能与低清洁度密切相关. 链霉蛋白酶在胃内清洁度方面有改善作用, 双倍剂量链霉蛋白酶相对于单倍剂量链霉蛋白酶的优势在于具有更强的蛋白酶活性, 能更彻底地降解小颗粒的黏液, 从而提高胃内视野, 且双倍剂量链霉蛋白酶组的不良反应数与不含链霉蛋白酶对照组无统计学差异. 然而, 比较三组病灶检出率没有显著差异, 尤其是胃早期癌变的检出率. 双倍剂量链霉蛋白酶组的高清洁度并未增加病灶检出率, 这可能与研究样本量少和单中心研究有关. 大样本和多中心的研究可能提高胃早癌的检出率, 并更科学地揭示清洁度与病灶检出率的关系. 今后的研究我们除了需要提高样本量和研究中心数量外, 我们还将进一步分析其他干扰胃内清洁度的影响因素, 包括幽门螺杆菌感染、抑酸药物的使用、受试者的医从性和饮食习惯等.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.671 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　各组在不同部位胃内视野.

4 结论

综上所述, 双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油和碳酸氢钠的胃内清洁准备剂能更安全有效的提高胃内清洁度, 并缩短胃镜检查时间. 高清洁度的胃镜观察和减少不必要的无效时间能够提高内镜医师操作的流畅度, 并可能缩短无痛胃镜麻醉时间和降低麻醉风险, 这也是本研究的实际临床价值所在.

文章亮点

实验背景

胃镜检查过程中存在众多因素影响图像质量, 包括操作熟练度、胃肠蠕动、黏膜附着黏液和泡沫及胃潴留等. 提高胃镜视野清晰度可减少胃镜操作过程中反复注水过程, 缓解内镜医师的倦怠情绪及减少病灶漏诊概率. 术前准备的常用药物可一定程度祛除黏液及泡沫, 但仍有不足. 多种常用药物组合, 选择最佳的组合方案, 为胃镜操作提供最佳清洁度是我们研究的目的所在.

实验动机

本研究以链霉蛋白酶作为关键药物, 研究双倍剂量、单倍剂量和无剂量在联合西甲硅油、碳酸氢钠对胃清洁度的影响. 胃内清理过程中, 二甲硅油或西甲硅油可轻松祛除气泡或泡沫, 但胃黏膜黏液即使反复冲洗仍可能残留, 因此黏液的祛除一直困惑内镜医师, 而本研究通过加倍链霉蛋白酶的组合方案来实现最大程度祛除胃内黏液、气泡及泡沫.

实验目标

本研究证实了双倍剂量链霉蛋白酶在胃清洁度的贡献, 实现了双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠组合方案能够做到胃窦、胃底、胃体上部和胃体下部清洁度评分大于3分, 无需或减少注水清理的内镜操作. 该组合方案将胃镜质控领域提供了强有力的参考策略.

实验方法

为了实现链霉蛋白酶的充分作用, 本研究采用药物最佳作用时间窗(服药后20-60分钟)和重力效应增加药物接触面积(术前坐位活动)方式来提升链霉蛋白酶疗效, 同时避免阿司匹林、非甾体抗炎药及长期质子泵抑制剂使用对研究的干扰. 将链霉蛋白酶联合西甲硅油200 mg(5 mL)+碳酸氢钠以合适的混合剂量(50 mL)融合, 通过以上独有的方式实施术前准备.

实验结果

本文根据不同剂量的链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠作用, 分析胃清洁度、内镜操作时间、病灶检出率及不良反应的差异. 研究证实双倍剂量链霉蛋白酶组胃清洁度最高(13.86±1.41), 内镜操作时间最短(7.43±2.21)分, 病灶检出和不良反应相当. 这将为胃镜

术前准备提供实用医学价值.

实验结论

本研究发现双倍剂量链霉蛋白酶可用于术前准备; 双倍剂量链霉蛋白酶联合西甲硅油、碳酸氢钠作用后胃清洁度最佳; 用药间隔和术前活动可以提高清洁药物的疗效; 适当剂量(200 mg)的西甲硅油加足量的链霉蛋白酶+碳酸氢钠可能既祛除泡沫又快速降解黏液, 通过本研究证实了该组合方案的有效性, 为临床实践提供了科学依据.

展望前景

本研究不足之处在于研究数量偏少、没有多中心的支持. 胃早癌检出本身发现较少, 统计学需要大量样本做支撑才能达到预期效果. 未来研究方向是探索干扰胃清洁度的外界因素. 未来研究的最佳方法将是在术前准备过程中消除所有干扰因素, 服用最佳清洁准备剂, 配合作用时间和有效活动, 最终到达最佳清洁度.

5 参考文献

1 陈新波, 丰义宽, 初国艳. 胃镜术前准备研究进展. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 133-136 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.02.024]
2 巫织娥, 顾华英, 梁艳婷, 黄晓丽, 杨逸冬, 陶金, 吴斌. 链霉蛋白酶稀释浓度与服用时间对胃镜检查质量的影响. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 673-677 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.10.007]
3 李嘉欣, 李丽, 孙丹, 李虹, 戴芸, 戎龙, 刘梅林, 焦红梅. 磁控胶囊胃镜图像清洁度评分影响因素的初步研究. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 644-649 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210129-00073]
4 Kuo CH, Sheu BS, Kao AW, Wu CH, Chuang CH. A defoaming agent should be used with pronase premedication to improve visibility in upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2002; 34: 531-534 [PMID: 12170403 DOI: 10.1055/s-2002-33220]
5 吴咏冬, 张澍田, 于中麟, 钱家鸣, 姚方, 周丽雅, 丁士刚, 杨云生, 李闻. 链霉蛋白酶颗粒用于胃镜检查过程中祛除胃内黏液的多中心随机对照研究. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 671-674 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.12.004]
6 Pérez Romero S, Alberca de Las Parras F, Sánchez Del Río A, López-Picazo J, Júdez Gutiérrez J, León Molina J. Quality indicators in gastroscopy. Gastroscopy procedure. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111: 699-709 [PMID: 31190549 DOI: 10.17235/reed.2019.6023/2018]
7 李爱琴, 金鹏, 杨浪, 王海红, 王昕, 余东亮, 盛剑秋. 链霉蛋白酶联合西甲硅油乳剂在胃镜检查术前准备中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 463-465 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.07.009]
8 Wang YC, Pan J, Jiang X, Su XJ, Zhou W, Zou WB, Qian YY, Chen YZ, Liu X, Yu J, Yan XN, Zhao AJ, Li ZS, Liao Z. Repetitive Position Change Improves Gastric Cleanliness for Magnetically Controlled Capsule Gastroscopy. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1297-1304 [PMID: 30560329 DOI: 10.1007/s10620-018-5415-7]
9 王洪娟, 李慧慧, 薛强强, 丁一鸣, 林香春. 链霉蛋白酶服用后坐位活动方法对胃镜检查前准备效果的影响. 中华胃肠内镜电子杂志 2020; 7: 137-139 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2020.03.008]
10 李嘉欣, 李丽, 王艳君, 刘梅林, 焦红梅. 质子泵抑制剂对老年人磁控胶囊胃镜图像质量的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2020; 14: 685-689 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2020.09.004]
11 Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, Pech O, Ragunath K, Weusten B, Familiari P, Domagk D, Valori R, Kaminski MF, Spada C, Bretthauer M, Bennett C, Senore C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48: 843-864 [PMID: 27548885 DOI: 10.1055/s-0042-113128]

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8月28日; 31(16): 677-687

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特征及复发的影响因素

曹 卉, 曹仕琼, 高雨彤, 杜 凡

曹卉, 曹仕琼, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科 湖北省武汉市 430066

高雨彤, 华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科 湖北省武汉市 430022

杜凡, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

曹卉, 主治医师, 胰腺疾病的临床研究及炎症性肠病的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目, No. 81700471.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由曹卉完成; 病例选择、临床资料整理由曹仕琼完成; 病理及免疫组化分析由高雨彤完成; 课题设计、文章修改和审阅由杜凡完成.

通讯作者: 杜凡, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. dufan511@163.com

收稿日期: 2023-06-12
修回日期: 2023-06-21
接受日期: 2023-08-21
在线出版日期: 2023-08-28

Clinical features of IgG4-associated autoimmune pancreatitis and factors related to its recurrence

Hui Cao, Shi-Qiong Cao, Yu-Tong Gao, Fan Du

Hui Cao, Shi-Qiong Cao, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430066, Hubei Province, China

Yu-Tong Gao, Department of Pathology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Fan Du, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (Youth Fund), No. 81700471.

Corresponding author: Fan Du,Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. dufan511@163.com

Received: 2023-06-12
Revised: 2023-06-21
Accepted: 2023-08-21
Published online: 2023-08-28

Abstract

BACKGROUND

IgG4-associated autoimmune pancreatitis (IgG4-AIP) is a kind of autoimmune-mediated pancreatitis. The clinical manifestations of IgG4-AIP are not specific and the differential diagnosis is often difficult, and the indications and course of glucocorticoid treatment for the disease are still controversial. The aim of this study was to improve the understanding, diagnosis, and treatment of the disease by analyzing the clinical characteristics of the disease, and to reduce the recurrence rate of the disease by analyzing the factors related to its recurrence.

AIM

To investigate the clinical features, therapeutic efficacy, and recurrence of IgG4-AIP.

METHODS

The clinical data of 46 patients with IgG4-AIP were analyzed retrospectively.

RESULTS

The male to female ratio of IgG4-AIP patients was 10.5:1. The most common clinical manifestation was obstructive jaundice. Approximately 52.1% of patients had extrapancreatic organ involvement, with the most commonly affected extrapancreatic organ being the bile duct. The vast majority (91.3%) of patients had higher serum IgG4 levels than normal. The imaging findings were diffuse

swelling or local enlargement of the pancreas with stricture of the biliary and pancreatic ducts. The majority (81.2%) of patients underwent pancreatic biopsy under the guidance of endoscopic ultrasonography. Typical pathological findings included fibrous tissue proliferation, lymphocyte and plasma cell infiltration, and acinar atrophy of the pancreas. Half of the patients showed a large number of IgG4 positive plasma cells as revealed by immunohistochemistry. Glucocorticoids were effective for IgG4-AIP, but 36.8% of the patients relapsed after remission, and 71.4% relapsed after stopping glucocorticoids. Logistic regression analysis showed that the risk factors for recurrence were pancreatic portal hypertension and involvement of extra-pancreatic organs. Low-dose glucocorticoid maintenance therapy could prevent recurrence.

CONCLUSION

Due to the lack of specific clinical manifestation, IgG4-AIP is easily misdiagnosed as pancreatic cancer. The main manifestations of IgG4-AIP are increased serum IgG4 level, diffuse or local swelling of pancreas with biliopancreatic duct stricture, multiple organ involvement, IgG4 positive plasma cell infiltration, tissue fibrosis, and response to treatment with glucocorticoids. The risk factors for recurrence of IgG4-AIP are pancreatic portal hypertension and extrapancreatic organ involvement. Low-dose glucocorticoid maintenance therapy can prevent recurrence.

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

Key Words: IgG4; IgG4-AIP; Glucocorticoid

Citation: Cao H, Cao SQ, Gao YT, Du F. Clinical features of IgG4-associated autoimmune pancreatitis and factors related to its recurrence. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(16): 677-687
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/677.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.677

摘要

背景

IgG4相关性自身免疫性胰腺炎(IgG4 related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)是一种由自身免疫介导的胰腺炎, 该病的临床表现缺乏特异性, 鉴别诊断常有难度, 糖皮质激素对该疾病的治疗的指征及疗程仍存争议. 本研究希望通过分析疾病的临床特征提高疾病的认识和诊疗, 通过分析疾病复发的相关影响因素找出降低疾病复发率的治疗方案.

目的

研究IgG4-AIP的临床特征及其治疗疗效、复发的影响因素.

方法

回顾性分析46例确诊IgG4-AIP患者的临床资料特点及分析疾病复发的相关影响因素.

结果

本研究中, 纳入的46例患者IgG4-AIP患者男女比例为10.5:1. IgG4-AIP最常见的临床表现为梗阻性黄疸. 52.1%的IgG4-AIP患者合并了胰外器官受累, 最常见的胰外器官为胆管. 91.3%的IgG4-AIP患者血清IgG4数值高于正常值. IgG4-AIP的影像学检查主要表现为胰腺弥漫肿胀或局部肿大, 伴胆胰管狭窄. 81.2%的IgG4-AIP患者通过超声内镜引导下胰腺穿刺活检获得病理学组织, 典型的IgG4-AIP病理学检查示胰腺纤维组织增生, 淋巴细胞、浆细胞浸润, 胰腺腺泡萎缩, 其中50%的IgG4-AIP患者病理免疫组化法示大量IgG4阳性浆细胞. 糖皮质激素治疗IgG4-AIP均有效, 但36.8%的患者治疗缓解后复发, 其中71.4%患者是停用糖皮质激素后复发. Logistic多因素回归分析示复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素长期维持治疗可以预防复发.

结论

IgG4-AIP的临床表现缺乏特异性,容易被误诊为胰腺癌. IgG4-AIP的主要表现为血清IgG4水平升高、胰腺弥漫肿胀或局部肿大伴胆胰管狭窄、多器官受累、IgG4阳性浆细胞浸润、组织纤维化、对糖皮质激素治疗有效. IgG4-AIP复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发.

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

关键词: IgG4; IgG4相关自身免疫性胰腺炎; 糖皮质激素

核心提要: IgG4相关自身免疫性胰腺炎(IgG4 related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)的临床表现缺乏特异性, 诊断时需要与胰腺癌相鉴别. 典型的IgG4-AIP病理组织中可以发现大量IgG4阳性浆细胞. 糖皮质激素治疗IgG4-AIP有效, 胰源性门脉高压和胰外器官受累是IgG4-AIP复发的危险因素, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发.

文献来源: 曹卉, 曹仕琼, 高雨彤, 杜凡. IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特征及复发的影响因素. 世界华人消化杂志 2023; 31(16): 677-687
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/677.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.677

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种由自身免疫介导的罕见胰腺炎. AIP的发病机制尚不完全清楚, 其临床表现也是非特异性的. AIP的国际

共识诊断标准(international consensus diagnostic criteria, ICDC)把它分为两种亚型: 淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP)和特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct-centric pancreatitis, IDCP). LPSP即IgG4相关自身免疫性胰腺炎(IgG4 related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)是亚洲国家AIP的主要类型[1]. 目前认为IgG4-AIP是免疫球蛋白G4相关疾病(IgG4-RD)在胰腺的表现. IgG4-AIP的影像学表现多为胰腺肿大, 临床上易误诊为胰腺肿瘤性病变. IgG4-AIP缺乏国际上普遍认可的诊断标准, 在临床上仍有很多问题未解决. IgG4-AIP的鉴别诊断对于临床医生仍具有挑战性. 糖皮质激素治疗IgG4-AIP的指征及疗程仍存争议[2]. 糖皮质激素治疗后部分患者易出现复发, 对于其复发的影响因素及复发后治疗策略尚无明确的共识[3-5]. 因此, 本研究通过回顾性分析IgG4-AIP的临床特征、确诊方法、治疗经过及部分复发病例的相关影响因素, 旨在提高对此类疾病的认识和诊疗, 降低其误诊率及复发率.

1 材料和方法

1.1 材料 我们回顾性分析了2018-01/2022-01在武汉协和医院收治的46例确诊IgG4-AIP患者的临床资料. 根据ICDC标准, IgG4-AIP的诊断需综合6个方面, 分别是胰腺实质影像学、胰管影像学、血清学、胰外器官受累、组织学以及对糖皮质激素治疗的反应[2]. 纳入患者经武汉协和医院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 数据收集: (1)一般资料: 年龄、性别、年龄、平均病程、质量指数、吸烟史、饮酒史; (2)身体首发症状、临床表现、伴随疾病等; (3)辅助检查: 实验室检查: 免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白(globulin, GLB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、淀粉酶(amylase, AMY)、糖类抗原199(carbohydrate antigen199, CA199)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA); 影像学检查: 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、正电子发射断层显像/X线计算机体层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT、经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、超声内镜检查术(endoscopic ultrasonography, EUS); 组织病理学检查. (1)AIP治疗方法: 本研究纳入患者均参照国际诊治指南进行规范性治疗. 糖皮质激素治疗方案包括两种, 方案一: 按常规糖皮质激素起始剂量40 mg/d, 治疗(2-4) wk后患者病情不同程度好转, 如血生化(肝功能、IgG、IgG4)水平下降、影像学(CT、MRCP、ERCP)好转、症状减轻或消失等, 根据情况每(1-2) wk递减5 mg/wk, 在(2-3) mo的时间内, 剂量逐渐减少到维持剂量, 通常为(5-10) mg/d. 方案二: 按常规糖皮质激素起始剂量40 mg/d, 持续4 wk, 然后逐渐减少5 mg/wk, 直到停止[6]; (2)临床疗效评定: 有效: 患者临床症状及体征较之前有明显减轻, 用药4 wk后AST、ALT、GGT、ALP、IgG4等化验水平下降50%, 或影像学提示胰腺、胰管、胆管等病变情况较前减轻. 无效: 患者临床症状及体征未见明显好转或治疗过程中病情加重.

统计学处理 采用SPSS 16.0统计学软件对数据计量资料以mean±SD或中位数(四分位数间距)表示, 计数资料以例数和百分率表示. 在分析影响因素时, 用Logistic多因素回归模型进行分析.

2 结果

2.1 一般资料 46例患者中男性42例(91.3%), 女性4例(8.7%), 男女比例为10.5:1; 平均年龄(56.8±12.5)岁; 平均病程(21.6±5.8) mo; 身体质量指数: (22.7±4.7) kg/m^2; 有吸烟史患者14例(30.4%); 有饮酒史患者12例(26.0%).

2.2 临床特点 临床表现以梗阻性黄疸最为常见为32例(69.5%). 其余常见症状依次为: 上腹痛31例(67.3%), 腹胀28例(60.8%), 纳差27例(58.6%), 乏力26例(56.5%), 体重下降24例(52.1%), 15例(32.6%)患者合并糖尿病; 14例(30.4%)患者合并胰源性门脉高压; 6例(13.0%)患者合并胃底静脉曲张; 24例(52.1%)患者合并了胰外器官受累, 最常见的胰外为胆管受累16例(34.7%), 淋巴结受累11例(23.9%), 肝脏受累6例(13.0%), 肺脏受累4例(8.7%), 前列腺受累3例(6.5%), 腮腺受累3例(6.5%), 舌下腺受累2例(4.3%), 颌下腺受累1例(2.2%), 肾脏受累1例(2.2%)(表1).

2.3 实验室检查 42例(91.3%)血清IgG4数值高于正常值, 34例(73.9%)血清IgG4数值高于正常值2倍以上, 平均值为(9.3±6.3) g/L; 18例完善IgG检查的患者中9例(50.0%)升高, 平均值为(16.0±5.3) g/L; 44例完善GLB检查的患者中22例(50.0%)升高; 26例(56.5%)ALP升高; 28例 (60.8%)GGT升高; 29例(63.0%)ALT升高; 24例(52.1%)AST升高; 45例完善TBIL检查的患者中30例(66.6%)升高; 35例完善AMY检查的患者中13例(37.1%)升高; 33例完善CA199检查的患者中7例(21.2%)升高(表2). 20例完善ANA检查的患者中7例(35.0%)阳性.

表 1 IgG4相关自身免疫性胰腺炎IgG4-AIP患者的一般情况及临床特点

项目		例数	占比(%)
性别	男	42	91.3
	女	4	8.7
吸烟		14	30.4
饮酒		12	26
临床症状	梗阻性黄疸	32	69.5
	上腹痛	31	67.3
	腹胀	28	60.8
	纳差	27	58.6
	乏力	26	56.5
	体重下降	24	52.1
合并症	糖尿病	15	32.6
	胰源性门脉高压	14	30.4
	胃底静脉曲张	6	13.0
胰外器官受累	胰外器官受累总例数	24	52.1
	胆管	16	34.7
	淋巴结	11	23.9
	肝脏	6	13.0
	肺脏	4	8.7
	前列腺	3	6.5
	腮腺	3	6.5
	舌下腺	2	4.3
	颌下腺	1	2.2
	肾脏	1	2.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.

2.4 影像学检查 CT/MRI/MRCP: 44例患者行CT/MRI/MRCP检查. 胰腺的典型表现包括胰腺实质弥漫性肿胀, 呈腊肠状23例(52.3%); 胰腺实质局灶肿大19例(43.2%), 其中胰头肿大12例(27.3%), 胰体、胰尾肿大7例(15.9%); 胰腺萎缩2例(4.5%)(图1). 胰管多发狭窄, 粗细欠均匀, 串珠样改变5例(11.3%), 胰管扩张11例(25.0%), 胆总管狭窄15例(34.1%), 肝内外胆管扩张6例(13.6%), 腹膜后纤维化1例(2.3%), 胰源性门脉高压14例(31.8%).

PET/CT: 8例患者行PET-CT检查, 其中5例(62.5%)患者胰腺肿胀, 代谢弥散异常增高; 3例(37.5%)患者胰头明显肿大, 密度弥漫性减低, 代谢弥散增高; 1例(12.5%)患者肺门、肝门、肝胃间隙、胰腺、肠系膜腹膜后、双侧髂内外大淋巴结增大、腮腺、舌下腺、肺小叶间隔代谢增高.

ERCP: 16例患者行ERCP检查, 12例(75%)患者有胆总管狭窄, 6例(37.5%)患者有胰管狭窄(图2).

EUS: 33例患者行EUS检查, 表现为胰腺弥漫性肿胀, 低回声改变24例(72.7%); 局限性低回声病灶8例(24.4%), 其中胰头局限性低回声病灶4例, 胰体局限性低回声病灶1例, 胰尾局限性低回声病灶1例; 胰腺萎缩1例(3.0%). 胆总管管壁增厚, 呈三明治样改变10例; 胰管扩张7例(表3).

2.5 组织病理学检查 共31例患者获得胰腺组织病理学检查, 25例(80.6%)患者行超声内镜引导下胰腺穿刺活检(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, EUS-FNA), 5例(16.1%)患者行胰腺切除手术, 1例(3.2%)患者行剖腹探查术中胰腺穿刺术(表4). 另外, 1例患者行经皮肝脏穿刺术获得肝脏组织病理学检查. 28例(90.3%)患者胰腺组织病理示淋巴细胞、浆细胞浸润, 20例(64.5%)患者胰腺组织病理示纤维组织增生, 9例(29%)患者胰腺组织病理示胰腺腺泡萎缩(图3), 16例(51.6%)患者胰腺组织病理免疫组化示大量IgG4阳性浆细胞(大于10个每高倍镜视野), 2例(6.5%)患者胰腺组织病理示闭塞性静脉炎(表5). 1例肝脏穿刺患者表现为纤维组织增生, 淋巴细胞浸润, 大量IgG4阳性细胞(大于10个每高倍镜视野).

2.6 治疗与随访 38例(82.6%)患者接受了糖皮质激素治疗, 其中, 24例(52.2%)患者接受单纯糖皮质激素治疗, 6例(13.0%)患者接受糖皮质激素及ERCP胆管支架置入术, 2例(4.4%)患者接受糖皮质激素及ERCP胰管支架及

表 2 IgG4-AIP患者的实验室检查

检验项目	mean ± SD/中位数(四分位数间距)	正常值	阳性率(%)
IgG4(g/L)	9.3 ± 6.3	0.02-2.00	91.3
IgG(g/L)	16.0 ± 5.3	7.0-16.0	50.0
GLB(g/L)	29.7 ± 5.9	20.0-30.0	50.0
ALP(U/L)	229.3 ± 192.9	50.0-135.0	56.5
GGT(U/L)	206.0(29.0-502.5)	7.0-45.0	60.8
ALT(U/L)	54.0(22.8-175.0)	7.0-40.0	63.0
AST(U/L)	56.0(21.8-111.8)	13.0-35.0	52.1
TBIL(umol/L)	24.4(11.6-91.4)	3.4-17.1	66.6
AMY(U/L)	66.0(31.3-204.5)	35.0-135.0	37.1
CA199(U/ML)	16.3(6.4-61.0)	0-37.0	21.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; IgG4: 免疫球蛋白G4; IgG: 免疫球蛋白G; GLB: 免疫球蛋白; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TBIL:总胆红素; AMY: 淀粉酶; CA199: 糖类抗原199.

表 3 IgG4-AIP患者的影像学表现

项目	例数	占比(%)
CT、MRI、MRCP	44	
胰腺实质弥漫性肿胀	23	52.3
胰腺实质局灶肿大	19	43.2
胰头	12	27.3
胰体尾	7	15.9
胰腺萎缩	2	4.5
胰管多发狭窄	5	11.3
胰管扩张	11	25
胆总管狭窄	15	34.1
肝内外胆管扩张	6	13.6
腹膜后纤维化	1	2.3
胰源性门脉高压	14	31.8
PET-CT	8	
胰腺肿胀, 代谢弥散异常增高	5	62.5
胰头明显肿大, 代谢弥散增高	3	37.5
肺门、肝门、肝胃间隙、胰腺、肠系膜腹膜后、双侧髂内外大淋巴结增大、腮腺、舌下腺、肺小叶间隔代谢增高	1	12.5
ERCP	16	
胆总管狭窄	12	75.0
胰管狭窄	6	37.5
EUS	33	
胰腺弥漫性低回声	24	72.7
局限性低回声病灶	8	24.2
胰头	4	12.1
胰体	1	3.0
胰尾	1	3.0
胰腺萎缩	1	3.0
胆总管狭窄	10	30.3
胰管扩张	7	21.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; CT: 电子计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; MRCP: 磁共振胰胆管造影; PET/CT: 正电子发射断层显像/X线计算机体层成像; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术; EUS: 超声内镜检查术.

表 4 IgG4-AIP患者的胰腺病理组织取样方法

项目	例数	占比(%)
EUS-FNA	25	80.6
胰腺切除手术	5	16.1
胰腺穿刺术	1	3.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; EUS-FNA: 超声内镜引导下胰腺穿刺活检.

表 5 IgG4-AIP患者的胰腺组织病理表现

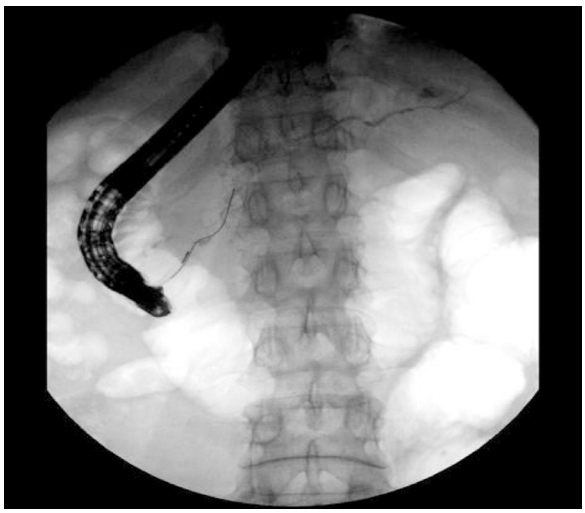
项目	例数	占比(%)
淋巴细胞、浆细胞浸润	28	90.3
纤维组织增生	20	64.5
胰腺腺泡萎缩	9	29.0
大量IgG4阳性浆细胞	16	51.6
闭塞性静脉炎	2	6.5

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; EUS-FNA:超声内镜引导下胰腺穿刺活检.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 IgG4-AIP患者CT检查表现. A: 患者CT显示胰腺弥漫性肿胀; B: 患者CT显示胰头实质局灶肿大; C: 患者CT显示胰腺萎缩. IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 IgG4-AIP患者ERCP检查表现. 患者ERCP显示胰管不规则狭窄, 管壁粗糙. IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术.

表 6 IgG4-AIP患者的治疗方案

项目		例数	占比(%)
糖皮质激素治疗		38	82.6
	单纯糖皮质激素	24	52.2
	糖皮质激素+ERCP胆管支架置入	6	13.0
	糖皮质激素+ERCP胰管支架及胆管支架置入	2	4.4
	糖皮质激素+PTCD	1	2.2
	糖皮质激素+PTCD+ERCP胆管支架置入	1	2.2
	糖皮质激素+胰腺切除手术	3	6.5
	糖皮质激素+免疫抑制剂	1	2.2
ERCP胰管支架及胆管支架置入		3	6.5
ERCP胰管支架置入		1	2.2
单纯胰腺切除手术		2	4.4
保肝、减黄治疗		1	2.2
未治疗		1	2.2

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术; PTCD:经皮肝穿刺胆道引流术.

胆管支架置入术, 1例(2.2%)患者接受糖皮质激素及经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD), 1例(2.2%)患者接受糖皮质激素及PTCD及ERCP胆管支架置入术治疗, 3例(10.9%)患者接受糖皮质激素及胰腺切除手术, 1例(2.2%)患者接受糖皮质激素及免疫抑制剂治疗. 38例患者糖皮质激素治疗后均获得临床缓解. 29例患者病情好转后停用糖皮质激素, 9例患者接受糖皮质激素长期小剂量维持治疗. 另外, 3例(6.5%)患者接受单纯ERCP胰管支架及胆管支架置入术, 1例(2.2%)患者接受单纯ERCP胰管支架置入术, 2例(4.4%)患者接受单纯胰腺切除手术, 1例(2.2%)患者接受保肝、减黄治疗, 1例(2.2%)患者未接受治疗(表6).

38例糖皮质激素治疗诱导缓解的患者中有14例(36.8%)患者复发, 其中10例(71.4%)患者在减停糖皮质激素后复发, 患者停用激素后至复发的时长在(1-22) mo之间, 另外4例(28.6%)患者在小剂量激素维持治疗期间复发. 复发表现分别为: 5例复发黄疸, 3例复发急性胰腺炎, 2例复发腹痛, 2例复发腹胀, 1例胰腺外器官复发(腮腺、舌下腺、淋巴结肿大, 肺小叶间隔), 1例患者复发IgG4明显升高. 复发患者13例(92.8%)再次应用糖皮质激素治疗或糖皮质激素加量治疗, 1例(7.2%)患者加用免疫抑制剂, 均再次达到缓解(图4).

2.7 IgG4-AIP复发的多因素分析 我们将影响因素包括梗阻性黄疸、体重下降、腹痛、糖尿病、胰外器官受累、硬化性胆管炎、胰源性门脉高压、急性胰腺炎、自身免疫性肝病、血清IgG4大于2倍、弥漫型、局灶型、小剂量糖皮质激素维持治疗纳入建立Logistic 回归模型, 回归过程采用逐步后退法, 以进行自变量的选择和剔除, 结果显示胰源性门脉高压(OR: 7.399, 95%CI: 1.279-42.788, P<0.05)、胰外器官受累(OR: 6.264, 95%CI: 1.144-34.304, P<0.05)、小剂量糖皮质激素维持治疗(OR: 0.199, 95%CI: 0.035-1.132, P<0.05)被保留入回归模型中(表7).

3 讨论

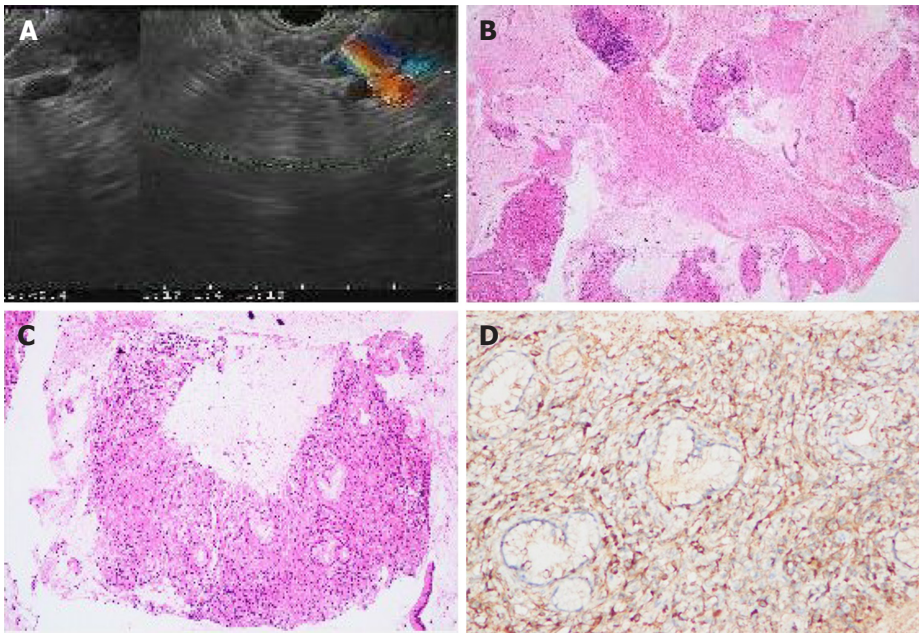
AIP是一种临床罕见疾病. 1961年有研究发表了第一例关于AIP的报告[7]. 2001年日本首次发现一部分AIP患者IgG4水平升高, 认为其中一种是IgG4相关性AIP[8]. 近年来越来越多关于IgG4-AIP的研究出现, 中国是胰腺疾病高发地区, 有相对较多的IgG4-AIP 患者. 2008年中国发表了第一篇关于AIP的临床研究报告[9]. 在以往中国、日本、意大利的研究中男性患者分别占86.2%、74.6%、66.9%, 患者的平均年龄分别为55.7岁、68.1岁、62.5岁[10-12]. 本研究中男性患者的比例为91.3%高于日本、意大利及以往中国的研究结果. 本研究中患者平均年龄56.8岁, 较日本和意大利患者更年轻, 与以往中国的研究结果相似. 与之前的研究类似, 本研究中最常见的临床表现为梗阻性黄疸(69.5%)、上腹痛(67.3%)、腹胀(60.8%)、纳差(58.6%)、乏力(56.5%)、体重下降(52.1%)[10-12].

2012年中国的研究显示IgG4-AIP的合并症以慢性胆囊炎(47.22%)和糖尿病(16.67%)最常见[10]. 日本研究报告显示在AIP患者最常见的合并症是糖尿病(43%-68%)[13,14]. 本研究中最常见的合并症也是糖尿病(32.6%), 同时发现合并胰源性门脉高压(30.4%)和胃底静脉曲张(13%)的患者也较多. 意大利研究显示胰外最常见受累器官依次是胆管(39.6%)、唾液腺(7.5%)、肾(11.3%)、淋巴结(9.4%)、腹膜后纤维化(1.9%)、肺(7.5%)[12]. 本

表 7　IgG4-AIP复发多因素逐步回归分析结果

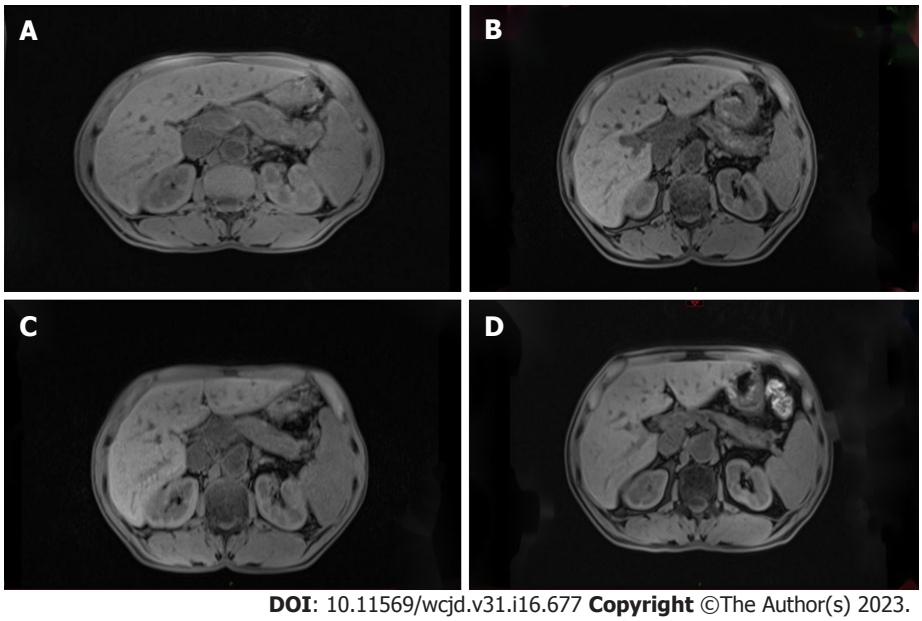
分组影响因素	OR	95%CI	*P*
胰源性门脉高压	7.399	1.279-42.788	0.025
胰外器官受累	6.264	1.144-34.304	0.034
小剂量糖皮质激素维持治疗	0.199	0.035-1.132	0.043

IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　IgG4-AIP患者超声内镜引导下胰腺穿刺图像及病理学检查结果. A: 患者超声内镜引导下胰腺穿刺图像; B: 患者病理图片: 胰腺腺泡萎缩伴间质广泛纤维化(×40); C: 患者病理图片: 以浆细胞为主的慢性炎症细胞浸润(×100); D: 患者病理图片: IgG4染色呈阳性(×200). IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.677 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　弥漫性肿大IgG4-AIP患者治疗过程MRI检查对比图. A: 治疗前, 胰腺弥漫性肿胀, 呈腊肠样; B: 治疗3 mo后缓解, 胰腺实质明显缩小; C: 复发, 胰腺肿胀较前次加重; D: 再缓解, 胰腺未见明显肿胀. IgG4-AIP: IgG4相关自身免疫性胰腺炎.

研究中常见胰外受累器官为胆管(34.7%)、淋巴结(23.9%)、肝脏(13.0%)、唾液腺(13.0%)、肺脏(8.7%)、前列腺(6.5%)、肾脏(2.2%).

血清学检查对IgG4-AIP的诊断及治疗后随访的复查具有重要临床意义. IgG4是IgG4-AIP的重要诊断依据之一, 在中国的研究中84.21%患者血清IgG4水平大于2倍正常上限, 日本的研究结果示84.5%患者血清IgG4水平升高, 58.5%患者IgG升高, 32.6%患者ANA呈阳性[11,15]. 本研究中73.9%患者血清IgG4水平显著升高且均大于2倍正常上限, 50%患者IgG升高, 35%患者%ANA呈阳性.

影像学检查(CT/MRI/MRCP)在IgG4-AIP的诊断中同样起着重要作用. 40%-60%患者可以见到IgG4-AIP的影像学典型特征, 为胰腺实质弥漫性增大[1]. 本研究中52.3%患者表现为胰腺实质弥漫性增大, 与以往研究结果结果类似. 本研究中43.2%患者表现为胰腺实质局灶肿大. 在另一项中国的研究中41.6%患者表现为胰腺实质局灶肿大. 局灶型IgG4-AIP患者容易被误诊为胰腺癌, 从而行胰腺切除手术[16,17]. 胰管多发狭窄也是诊断IgG4-AIP的重要依据, 可以用来鉴别IgG4-AIP和胰腺癌. 在以往的研究16.0%患者胰管狭窄伴明显的上游扩张(管腔宽度>5 mm)[18]. 45.5%的IgG4-AIP患者胰管扩张[10]. 在我们的研究中, 11.3%的患者显示胰管多发狭窄, 25%的患者胰管扩张. 全身PET/CT有助于检查IgG4-AIP相关的胰外器官受累的情况, 并监测疾病的活动, 但对鉴别胰腺恶性肿瘤与IgG4-AIP并无根本性作用[19]. 本研究中患者PET/CT表现为患者胰腺代谢弥散异常增高与胰腺癌的表现并无差别, 但发现1例患者肺门、肝门、肝胃间隙、肠系膜腹膜后、双侧髂内外大淋巴结增大、腮腺、舌下腺、肺小叶间隔代谢增高, 应考虑IgG4-AIP胰外器官受累表现. ERCP提示大约80-90%的IgG4-AIP患者表现为胆总管不同程度的狭窄[20]. 本研究中75%患者有胆总管狭窄, 上游胆管扩张的胆管受累典型改变. 尽管ERCP可以准确检查出AIP胆管的特征性改变, 但是ERCP通常只适用于需要介入治疗胰胆管梗阻的病例[21]. AIP的EUS检查典型特征为胰腺弥漫性低回声改变, 胰腺局灶性低回声肿块, 胰腺萎缩[22]. 本研究中72.7%的患者EUS检查表现为胰腺弥漫性低回声改变, 24.2%的患者表现为局灶性低回声肿块, 3.0%的患者表现为胰腺萎缩. EUS的优势是兼有诊断及穿刺活检的作用, EUS-FNA是获得胰腺组织病理学的常用及重要手段[23].

胰腺组织学获取方式多样, 包括EUS-FNA、手术切除活检、经皮胰腺穿刺活检、ERCP活检等方式. EUS-FNA是一种检测胰腺肿块高度敏感的方法, 及时检查有时可以避免不必要的胰腺外科手术[16,17]. 本研究中80.6%的患者采用EUS-FNA的方式获得胰腺组织. 本研究中90.3%患者病理示淋巴细胞、浆细胞浸润, 51.6%患者示大量IgG4阳性浆细胞(大于10个每高倍镜视野), 64.5%患者病理示纤维组织增生, 6.5%患者病理示闭塞性静脉炎. 有研究表明在慢性胰腺炎和胰腺癌中也可见少量的IgG4阳性细胞, 而大量的IgG4阳性细胞浸润是IgG4-AIP所特有的[24].

IgG4-AIP的主要治疗药物是糖皮质激素. 根据来自10个国家的1064例AIP患者的大型多中心研究发现, 99% IgG4-AIP患者用糖皮质激素治疗后可达到临床缓解, 71% IgG4-AIP伴黄疸患者需要短期内置入胰胆道支架. IgG4-AIP患者接受糖皮质激素治疗后的复发率高达31%. 对于复发病例重新开始用糖皮质激素治疗或者加用免疫抑制剂治疗, 如硫唑嘌呤可以有效地诱导缓解[3,25]. 本研究中82.6%患者接受了糖皮质激素治疗, 均达到临床缓解. 28.3% IgG4-AIP伴黄疸患者需要置入胰胆道支架. 36.8%患者接受糖皮质激素治疗后出现复发, 同样呈高复发性. 大多数(71.4%)是在停用糖皮质激素后复发. 92.8%复发患者重新或者加量使用糖皮质激素治疗, 7.2%复发患者加用免疫抑制剂治疗, 可再次达到缓解.

我们研究发现Logistic多因素回归分析示复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发. 一项2019年的Meta分析研究发现血清IgG4水平续升高、胰外器官受累是IgG4-AIP复发的危险因素. 糖皮质激素维持治疗超过1年可以降低复发的风险[26]. 日本多项研究表明血清IgG4水平持续升高、胰腺弥漫增大、硬化性胆管炎伴梗阻性黄疸可能是IgG4-AIP复发的影响因素. 糖皮质激素维持治疗IgG4-AIP患者的复发率明显低于糖皮质激素治疗后停药IgG4-AIP患者的复发率[25,27,28]. 有日本专家建议使用低剂量(2.5-7.5) mg/d糖皮质激素至少维持治疗3年, 但目前维持治疗的时间仍然存在争议[6]. 本研究中患者停用激素后至复发的时长在(1-22) mo之间, 那么我们建议低剂量的糖皮质激素至少需维持22 mo.

4 结论

总之, IgG4-AIP是一种IgG4相关性疾病, 它的临床表现缺乏特异性, 临床上有时容易被误诊为胰腺癌. IgG4-AIP的主要血清学特点为IgG4升高. IgG4-AIP的影像学检查主要表现为胰腺弥漫肿胀或局部肿大, 伴胆胰管狭窄. IgG4-AIP患者可通过EUS-FNA的方式安全有效地获得组织病理. 典型的IgG4-AIP病理学检查示胰腺纤维组织增生, 淋巴细胞、浆细胞浸润, 胰腺腺泡萎缩病理改变, 免疫组化法示大量IgG4阳性浆细胞. 糖皮质激素治疗IgG4-AIP有效, 但在停药后容易复发. Logistic多因素回

归分析示复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发. 因此, 我们建议对有复发危险因素的患者进行小剂量糖皮质激素维持治疗.

但本研究仍具有一定局限性. 首先, 本研究纳入的少部分IgG4-AIP病例未获得病理结果, IgG4水平1-2倍正常上线可能会与其他类型 AIP病例出现混淆; 其次, 本研究对纳入的IgG4-AIP病例最低随访时间12 mo, 这可能导致存在没有足够时间检测到复发的病例; 最后, 本研究对纳入IgG4-AIP病例数量有限可能会影响部分研究结果. 在今后的工作中, 我们将继续优化队列, 扩大样本量, 延长随访时间, 获得更多更可靠的临床资料, 以期对这一类疾病的诊治获得更多的临床经验.

文章亮点

实验背景

IgG4相关性自身免疫性胰腺炎(IgG4 related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)与组织/血清IgG4升高密切相关, 被认为是IgG4相关性疾病的胰腺表现. 目前对该疾病的认识仍然不足. 总结我国IgG4-AIP的临床特征及治疗预后, 对疾病的早期诊断及治疗具有重要意义.

实验动机

本研究收集确诊IgG4-AIP患者的临床资料, 分析疾病的临床特征, 探索疾病复发的危险因素, 以提高对IgG4-AIP的全面认识, 为疾病的诊疗提供帮助.

实验目标

通过回顾性分析IgG4-AIP的临床特征、确诊方法、治疗经过及部分复发病例的相关影响因素, 旨在加强对疾病的了解, 可以为医生提供诊断依据, 对于制定治疗计划和预测预后也具有指导意义.

实验方法

本研究分析了IgG4-AIP的临床表现、组织病理学、胰腺影像学结果、治疗方案、复发的危险因素. 计量资料以mean±SD或中位数(四分位数间距)表示, 计数资料以例数和百分率表示. 在分析影响因素时, 用Logistic多因素回归模型进行分析.

实验结果

本研究达到实验目的. 研究发现IgG4-AIP患者男性患者较女性多, 梗阻性黄疸为IgG4-AIP最常见的临床表现,最常见的胰外受累器官为胆管, 大多数IgG4-AIP患者血清IgG4数值高于正常值. 胰腺的影像学典型表现包括胰腺实质弥漫性肿胀、胰腺实质局灶肿大、胰腺萎缩. 超声内镜引导下胰腺穿刺活检是最常用获取胰腺病理组织的方式. 胰腺组织病理免疫组化示大量IgG4阳性浆细胞. 糖皮质激素是治疗IgG4-AIP的主要药物, 糖皮质激素治疗缓解后复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防疾病复发.

实验结论

IgG4-AIP的临床表现缺乏特异性, 易与胰腺癌相混淆, EUS-FNA的方式获得胰腺组织病理活检是鉴别诊断的关键. 糖皮质激素治疗IgG4-AIP有显著效果, 但在停药后容易复发. 复发的危险因素是胰源性门脉高压和胰外器官受累, 小剂量糖皮质激素维持治疗可以预防复发. 因此, 我们建议对有复发危险因素的患者进行小剂量糖皮质激素维持治疗. 我们建议小剂量糖皮质激素至少需维持22 mo.

展望前景

本研究为单中心研究, 所纳入的样本量有限, 并不是100%病例获得组织学样本,随访时间不够长这可能导致存在没有足够时间检测到复发的病例. 在今后的工作中, 我们将继续优化队列, 扩大样本量, 延长随访时间, 获得更多更可靠的临床资料, 以期对这一类疾病的诊治获得更多的临床经验.

5 参考文献

1 Omiyale AO. Autoimmune pancreatitis. *Gland Surg* 2016; 5: 318-326 [PMID: 27294040 DOI: 10.21037/gs.2015.11.02]

2 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]

3 Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771-1776 [PMID: 23232048 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617]

4 Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 1-6 [PMID: 28027896 DOI: 10.1016/j.pan.2016.12.003.]

5 Kubota K, Watanabe S, Uchiyama T, Kato S, Sekino Y, Suzuki K, Mawatari H, Iida H, Endo H, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Sugimori K, Hisatomi K, Matsuhashi N, Sato H, Tanida E, Sakaguchi T, Fujisawa N, Nakajima A. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol* 2011; 46: 834-842 [PMID: 21491208 DOI: 10.1007/s00535-011-0393-y]

6 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K,

Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y; Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol* 2022; 57: 225-245 [PMID: 35192048 DOI: 10.1007/s00535-022-01857-9]

7 SARLES H, SARLES JC, MURATORE R, GUIEN C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698 [PMID: 13746542 DOI: 10.1007/BF02232341]

8 Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738 [PMID: 11236777 DOI: 10.1056/NEJM200103083441005]

9 Song Y, Liu QD, Zhou NX, Zhang WZ, Wang DJ. Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis: experience from China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 601-606 [PMID: 18203294 DOI: 10.3748/wjg.14.601]

10 Zhang X, Zhang X, Li W, Jiang L, Zhang X, Guo Y, Wang X. Clinical analysis of 36 cases of autoimmune pancreatitis in China. *PLoS One* 2012; 7: e44808 [PMID: 23028628 DOI: 10.1371/journal.pone.0044808]

11 Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Collaborators. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 2020; 55: 462-470 [PMID: 31872350 DOI: 10.1007/s00535-019-01658-7]

12 Barresi L, Tacelli M, Crinò SF, Attili F, Petrone MC, De Nucci G, Carrara S, Manfredi G, Capurso G, De Angelis CG, Crocellà L, Fantin A, Dore MF, Garribba AT, Tarantino I, De Pretis N, Pagliari D, Rossi G, Manes G, Preatoni P, Barbuscio I, Tuzzolino F, Traina M, Frulloni L, Costamagna G, Arcidiacono PG, Buscarini E, Pezzilli R; Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP). Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 705-715 [PMID: 32397913 DOI: 10.1177/2050640620924302]

13 Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2001; 36: 293-302 [PMID: 11388391 DOI: 10.1007/s005350170094]

14 Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP* 2005; 6: 89-96 [PMID: 15650291]

15 王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红. 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾. 世界华人消化杂志 2021; 29: 1230-1236 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i21.1230]

16 Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoum IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2663-2668 [PMID: 14687813 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08666.x]

17 Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoum I, Vickers S, Mel Wilcox C, Jhala N. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 99: 285-292 [PMID: 14579295 DOI: 10.1002/cncr.11643]

18 Xin L, He YX, Zhu XF, Zhang QH, Hu LH, Zou DW, Jin ZD, Chang XJ, Zheng JM, Zuo CJ, Shao CW, Jin G, Liao Z, Li ZS. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience with 100 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 642-648 [PMID: 25475868 DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60263-0]

19 Nakajo M, Jinnouchi S, Fukukura Y, Tanabe H, Tateno R, Nakajo M. The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 2088-2095 [PMID: 17713765 DOI: 10.1007/s00259-007-0562-7]

20 Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494-499 [PMID: 11923760 DOI: 10.1067/mge.2002.122653]

21 Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Kodama M, Kamata N. Can MRCP replace ERCP for the diagnosis of autoimmune pancreatitis? *Abdom Imaging* 2009; 34: 381-384 [PMID: 18437450 DOI: 10.1007/s00261-008-9401-y]

22 Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 927-936 [PMID: 15605008 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02230-8]

23 Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, Smyrk TC, Clain JE, Harewood GC, Pearson RK, Rajan E, Topazian MD, Yusuf TE, Chari ST, Petersen BT. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 467-472 [PMID: 15758927 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02802-0]

24 Jani N, Buxbaum J. Autoimmune pancreatitis and cholangitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 199-206 [PMID: 26558153 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.199]

25 Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-1507 [PMID: 19398440 DOI: 10.1136/gut.2008.172908]

26 Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barresi L, Guastella S, Capurso G, Frulloni L, Cabibbo G, Cammà C. Risk Factors for Rate of Relapse and Effects of Steroid Maintenance Therapy in Patients With Autoimmune Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1061-1072.e8 [PMID: 30312787 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.051]

27 Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M; Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 6-8 [PMID: 17520216 DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y]

28 Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 50-58 [PMID: 17520224 DOI: 10.1007/s00535-007-2051-y]

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8月28日; 31(16): 688-694

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i16.688

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响

周 威, 张占丰

周威, 张占丰, 浙江省湖州市第一人民医院药剂科 浙江省湖州市 313000

周威, 本科, 主管药师, 主要从事药品质量管理及处方审核研究.

作者贡献分布: 周威负责项目立题策划, 撰写文章; 张占丰负责资料收集和数据整理,

通讯作者: 周威, 主管药师, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 浙江省湖州市第一人民医院药剂科. thxfjb@163.com

收稿日期: 2023–07–03
修回日期: 2023–07–21
接受日期: 2023–08–24
在线出版日期: 2023–08–28

Effect of Shenfu injection combined with rosuvastatin on myocardial injury and incidence of adverse events in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer

Wei Zhou, Zhan-Feng Zhang

Wei Zhou, Zhan-Feng Zhang, Pharmacy Department of The First People's Hospital of Huzhou City, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei Zhou, Chief Pharmacist, Pharmacy Department of the First People's Hospital of Huzhou City, No. 158 Square Back Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. thxfjb@163.com

Received: 2023-07-03
Revised: 2023-07-21
Accepted: 2023-08-24
Published online: 2023-08-28

Abstract

BACKGROUND

Surgical resection in gastric cancer patients with coronary artery disease is associated with higher postoperative risk and stress due to the dual effects of coronary artery disease and surgery, which may affect surgical recovery and intraoperative safety. As a kind of Chinese medicinal preparation, Shenfu injection has significant effects in improving cardiac function, reducing cardiac surgical stress, protecting the myocardium, *etc*. It is expected that perioperative administration of the injection will reduce intraoperative stress, improve surgical safety, and promote postoperative recovery.

AIM

To investigate the effect of Shenfu injection combined with resulvastatin in coronary artery disease patients undegoing surgical resection for gastric cancer.

METHODS

A total of 86 coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer at our hospital from July 2018 to July 2021 were selected and divided into a study group and a control group using the random number table method, with 43 cases in each group. Both groups underwent general anesthesia. The control group received rosuvastatin, and the study group received Shenfu injection combined with rosuvastatin. The two groups were compared for postoperative recovery, inflammatory indexes [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6)], stress response indexes [cortisol (Cor), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and epinephrine (E)], myocardial injury indexes [N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), and cardiac troponin I (cTn I)] before operation and 12 h and 24 h after operation, cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac index (CI), and cardiac output (CO)] before operation and 3 d after operation, and the incidence of adverse cardiac events 3 d postoperatively.

RESULTS

The postoperative hospital stay, time to first defecation, time to first anal exhaust, and time to the recovery of bowel sounds in the study group were all shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of hs-CRP, TNF-α, IL-6, Cor, ACTH, E, CK-MB, and cTnⅠ at 12 h and 24 h after operation were all higher than those before operation in both groups, but they were lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of LVEF, CI, and CO at 3 d after operation were higher than those before surgery in both groups, and they were higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse cardiac events between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Shenfu injection combined with rosuvastatin in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer can reduce inflammatory stress, reduce myocardial damage, promote patient recovery, and reduce adverse cardiac events.

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

Key Words: Shenfu injection; Rosuvastatin; Coronary heart disease; Gastric cancer; Myocardial injury; Adverse cardiac events

Citation: Zhou W, Zhang ZF. Effect of Shenfu injection combined with rosuvastatin on myocardial injury and incidence of adverse events in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(16): 688-694

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/688.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.688

摘要

背景

冠心病胃癌手术切除患者由于冠心病及手术双重影响, 术后风险性较高, 且应激反应较大, 会影响手术恢复及术中安全性. 参附注射液作为一种中药制剂,在改善心脏功能、减轻心脏手术应激、保护心肌等方面均有显著作用, 期望通过围术期用药减轻术中应激, 提高手术安全性, 促进术后恢复.

目的

探讨参附注射液联合瑞舒伐他汀在合并冠心病胃癌手术切除患者中的应用效果.

方法

选取2018-07/2021-07我院冠心病胃癌手术切除患者86例, 以随机数字表法分为研究组、对照组, 各43例. 两组均采取全麻, 于此基础上对照组瑞舒伐他汀, 研究组予以参附注射液联合瑞舒伐他汀. 对比两组术后恢复情况以及术前、术后12 h、术后24 h炎症指标[超敏-C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)]、应激反应指标[皮质醇(corticosteroids, Cor)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、肾上腺素(epinephrine, E)]、心肌损伤指标[肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白Ⅰ(cardiactroponin I, cTnⅠ)]、术前、术后3 d心功能指标[左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心脏指数(cardiac index, CI)、心排量(cardiac output, CO)]水平, 并统计两组术后3 d心脏不良事件.

结果

研究组术后住院时间、首次排便时间、首次肛门排气时间、肠鸣音恢复时间均较对照组短($P<0.05$); 与术前相比, 两组术后12 h、24 h血清hs-CRP、TNF-α、IL-6、Cor、ACTH、E、CK-MB、cTnⅠ水平均较本组术前增高, 但研究组低于对照组($P<0.05$); 两组术后3 d的LVEF、CI、CO水平均较本组术前提高, 且研究组高于对照组($P<0.05$); 研究组术后3 d心脏不良事件发生率11.63%与对照组23.26%相比, 差异无统计学意义.

结论

参附注射液联合瑞舒伐他汀应用于冠心病胃癌手术切除患者可减轻炎症应激反应, 减轻心肌损伤, 促进患者恢复.

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

关键词: 参附注射液; 瑞舒伐他汀; 冠心病; 胃癌; 心肌损伤; 心脏不良事件

核心提要: 参附注射液联合瑞舒伐他汀应用于冠心病胃癌手术切除患者能减轻手术应激反应, 提高手术安全性, 同时能促进术后恢复.

文献来源: 周威, 张占丰. 参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(16): 688-694

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/688.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i16.688

0 引言

胃癌为中老年人群高发消化系统恶性肿瘤, 手术切除为治疗胃癌重要手段, 利于控制疾病进展, 延长生存周期, 但中老年人群常合并基础疾病, 这给围术期管理造成了挑战[1,2]. 冠心病为中老年人常见心血管疾病, 患者心脏

功能较弱, 合并冠心病胃癌患者行手术切除时, 由于手术刺激、术中麻醉药物应用导致机体炎症应激反应、代谢及血流动力学紊乱, 更易增加心脏负荷, 引起心脏不良事件, 影响患者术后恢复, 甚至威胁患者生命. 瑞舒伐他汀属他汀类药物, 其不仅能起到降脂作用, 且利于提高冠心病患者心功能. 参附注射液作为一种中药制剂, 可起到强心、抗炎等作用, 利于促进患者心功能恢复, 既往研究表明其在减轻心脏手术应激、保护心肌、改善循环功能、减轻手术应激均具有显著作用[3-5]. 本研究尝试观察参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-07/2021-07我院冠心病胃癌手术切除患者86例, 以随机数字表法分为研究组、对照组, 各43例. 两组一般资料(年龄、性别、体质量、病灶直径、手术时间、病灶部位、美国麻醉医师协会(ASA)分级、心功能分级(NYHA)等比较, 差异无统计学意义. 见表1.

1.2 方法 两组入室后, 均创建静脉通路, 密切监测心率、心电图、动脉氧饱和度、动脉血压等情况, 术中均采取全麻, 将脑电双频指数值维持在45-60. 于此基础上对照组瑞舒伐他汀(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字H20213421): 术前3 d予以瑞舒伐他汀10 mg/次, 1次/d, 术后待患者胃肠功能恢复后持续应用2 d. 研究组予以参附注射液(华润三九(雅安)药业有限公司, 国药准字Z20043116)联合瑞舒伐他汀: 瑞舒伐他汀应用剂量与方法同对照组; 参附注射液: 于术前1 d与手术开始前5 min分别输注含有参附注射液1 mg/kg的生理盐水100 mL, 术后以相同剂量输注3 d, 1次/d. 两组术后均采取保护胃黏膜、抑酸、维持水电解质平衡等常规治疗.

1.3 观察指标 (1)术后恢复情况, 如住院时间、首次排便时间、首次肛门排气时间、肠鸣音恢复时间等; (2)术前、术后12 h、术后24 h血液指标, 上述时间点分别采集患者空腹静脉血样5 mL, 离心10 min(3000 r/min), 取上层清液, 以免疫比浊法测定血清超超敏-C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平, 酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 放射免疫沉淀法检测血清皮质醇(corticosteroids, Cor)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、肾上腺素(epinephrine, E)水平, 电化学发光法检测血清肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白Ⅰ(cardiactroponin Ⅰ, cTnⅠ)水平, 试剂盒购于南京建成生物工程研究所, 操作严格按试剂盒说明书执行; (3)术前、术后3 d心功能指标[左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心脏指数(cardiac index, CI)、心排量(cardiac output, CO)]水平, 应用心脏彩色多普勒超声系统(迈瑞, DC-N3S)测定; (4)统计术后3 d心脏不良事件发生情况, 如心律失常、心绞痛、无症状性心肌缺血、急性心肌梗死等.

统计学处理 应用SPSS 21.0统计学软件分析研究数据, 计量资料均确认符合正态分布且具备方差齐性以(mean±SD)表示, 组间比较行独立样本t检验, 组内比较行配对t检验; 不同时间点、组间及交互作用下计量资料比较采用重复测量分析; 计数资料以百分率(%)表示, 行χ^2检验; 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组术后恢复情况 研究组术后住院时间、首次排便时间、首次肛门排气时间、肠鸣音恢复时间均较对照组短(P<0.05). 见表2.

2.2 两组手术前后炎症指标水平 两组血清hs-CRP、TNF-α、IL-6水平组间、不同时间点及交互作用相比, 有显著差异(P<0.05), 研究组血清hs-CRP、TNF-α、IL-6水平增高幅度更小. 两两比较, 两组术前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较对照组低(P<0.05); 两组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较本组术前增高(P<0.05). 见表3.

2.3 两组手术前后应激反应指标水平 两组血清Cor、ACTH、E水平组间、不同时间点及交互作用相比, 有显著差异(P<0.05), 研究组血清Cor、ACTH、E水平增高幅度更小. 两两比较, 两组术前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较对照组低(P<0.05); 两组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较本组术前增高(P<0.05). 见表4.

2.4 两组手术前后心肌损伤指标水平 两组血清CK-MB、cTnⅠ水平组间、不同时间点及交互作用相比, 有显著差异(P<0.05), 研究组血清CK-MB、cTnⅠ水平增高幅度更小. 两两比较, 两组术前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义, 研究组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较对照组低(P<0.05); 两组术后12 h、24 h上述血清指标水平均较本组术前增高(P<0.05). 见表5.

2.5 两组手术前后心功能指标水平 两组术前LVEF、CI、CO水平相比, 差异无统计学意义; 两组术后3 d LVEF、CI、CO水平均较本组术前提高, 且研究组高于对照组(P<0.05). 见表6.

2.6 两组术后3 d心脏不良事件 两组术后3 d心脏不良事件发生率相比, 差异无统计学意义. 见表7.

表 1　两组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女, 例)	体质量(kg)	手术时间(h)	病灶部位			ASA分级		肿瘤分期		切口长度(cm)	手术时间(min)	术后感染情况	NYHA	
						贲门部	胃窦部	胃角部	Ⅱ级	Ⅲ级	早期	中期				Ⅰ–Ⅱ	Ⅲ–Ⅳ
研究组	43	39–78 (63.74 ± 6.09)	26/17	43–80 (61.04 ± 6.53)	2–4 (2.86 ± 0.64)	11(28.58)	28(65.12)	4(9.30)	36(83.72)	7(16.28)	25(58.14)	18(41.86)	8–12 (10.51 ± 0.45)	97–172 (138.52 ± 12.36)	1(2.33)	18(41.86)	25(58.14)
对照组	43	41–79 (62.38 ± 5.26)	23/20	44–79 (62.31 ± 6.70)	2–4 (2.91 ± 0.58)	10(23.26)	30(69.77)	3(6.98)	38(88.37)	5(11.63)	23(53.49)	20(46.52)	8–13 (10.49 ± 0.43)	102–179 (140.14 ± 13.17)	3(6.98)	22(51.16)	21(48.84)
t/χ^2		1.108	0.427	0.890	0.380		0.259			0.387		0.189	0.211	0.588	0.262	0.748	
P		0.271	0.514	0.376	0.705		0.878			0.534		0.664	0.834	0.558	0.609	0.387	

表 2　两组术后一般情况比较(mean ± SD)

组别	例数	住院时间(d)	首次排便时间(h)	首次肛门排气时间(h)	肠鸣音恢复时间(h)
研究组	43	13.85 ± 2.47	59.16 ± 4.37	53.43 ± 5.68	17.08 ± 2.91
对照组	43	16.08 ± 2.93	70.28 ± 6.84	64.59 ± 7.25	21.35 ± 3.62
t		3.816	8.984	7.946	6.037
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3　两组手术前后炎症指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	hs–CRP(mg/L)			TNF–α(ng/L)			IL–6(ng/L)		
		术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h
研究组	43	9.72 ± 2.45	42.30 ± 9.82^{ab}	35.24 ± 7.23^{ab}	11.58 ± 2.07	29.42 ± 4.86^{ab}	17.95 ± 3.14^{ab}	6.72 ± 1.72	27.85 ± 5.73^{ab}	15.68 ± 3.29^{ab}
对照组	43	9.18 ± 2.69	57.16 ± 12.71^{b}	42.09 ± 9.58^{b}	10.62 ± 2.36	38.85 ± 6.79^{b}	23.47 ± 3.96^{b}	6.38 ± 1.53	35.32 ± 7.82^{b}	20.72 ± 4.16^{b}
F组间, P组间		F = 14.497, P<0.001			F = 19.032, P<0.001			F = 12.276, P<0.001		
F时间, P时间		F = 44.583, P<0.001			F = 35.274, P<0.001			F = 40.359, P<0.001		
F交互, P交互		F = 11.965, P<0.001			F = 12.857, P<0.001			F = 10.074, P<0.001		

^{a}P<0.05, 与同时间点对照组比较; ^{b}P<0.05, 与本组术前比较. TNF–α: 肿瘤坏死因子–α; IL–6: 白细胞介素–6.

表 4　两组手术前后应激反应指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	Cor(ng/mL)			ACTH(pg/mL)			E(ng/mL)		
		术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h
研究组	43	109.61 ± 15.30	186.38 ± 32.53^{ab}	142.66 ± 21.29^{ab}	29.48 ± 3.75	57.68 ± 9.82^{ab}	48.31 ± 6.40^{ab}	54.52 ± 5.59	106.29 ± 17.14^{ab}	75.81 ± 10.03^{ab}
对照组	43	107.35 ± 13.18	247.15 ± 39.27^{b}	186.48 ± 27.95^{b}	27.96 ± 4.24	73.94 ± 11.50^{b}	59.24 ± 8.17^{b}	53.16 ± 6.48	138.75 ± 21.06^{b}	102.09 ± 16.75^{b}
F组间, P组间		F = 22.762, P<0.001			F = 17.954, P<0.001			F = 20.372, P<0.001		
F时间, P时间		F = 61.469, P<0.001			F = 41.267, P<0.001			F = 58.264, P<0.001		
F交互, P交互		F = 17.053, P<0.001			F = 13.692, P<0.001			F = 15.758, P<0.001		

^{a}P<0.05, 与同时间点对照组比较; ^{b}P<0.05, 与本组术前比较. Cor: 皮质醇; ACTH: 促肾上腺皮质激素; E: 肾上腺素.

3 讨论

据有关流行病学研究报道, 胃癌在我国恶性肿瘤中发病率居第2位, 患者5年生存率不足30%, 属严重威胁国民生命健康的疾病类型[6]. 手术切除为控制胃癌进展重要手段, 但手术创伤刺激及术中麻醉会导致机体产生剧烈炎症应激反应, 不同程度损害心脏功能, 特别是对并发冠心病患者而言, 其心肌损伤风险更高, 增加了手术风险[7]. 探寻一种有效围术期处理方案为临床亟待解决的重要课题.

瑞舒伐他汀属经典他汀类降脂药, 可有效降低低密度脂蛋白胆固醇水平调节血脂水平[8]. 近年来, 陈军等[9]研究报道, 瑞舒伐他汀可有效减轻急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗术后炎症反应, 缓解心肌损伤. 汪琦等[10]研究证实, 对接受经皮冠状动脉介入术治疗的

表 5　两组手术前后心肌损伤指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	CK-MB(U/L)			cTnⅠ(ng/L)		
		术前	术后12 h	术后24 h	术前	术后12 h	术后24 h
研究组	43	14.27 ± 2.26	28.46 ± 4.58[ab]	23.98 ± 3.14[ab]	8.69 ± 1.37	34.85 ± 5.09[ab]	14.06 ± 2.85[ab]
对照组	43	13.59 ± 2.08	36.05 ± 5.72[b]	28.72 ± 4.20[b]	8.41 ± 1.25	41.39 ± 6.68[b]	20.73 ± 4.27[b]
*F*组间, *P*组间		*F* = 16.093, *P*<0.001			*F* = 10.269, *P*<0.001		
*F*时间, *P*时间		*F* = 38.574, *P*<0.001			*F* = 43.257, *P*<0.001		
*F*交互, *P*交互		*F* = 10.586, *P*<0.001			*F* = 8.594, *P*<0.001		

[a]*P*<0.05, 与同时间点对照组比较; [b]*P*<0.05, 与本组术前比较. CK-MB: 肌酸激酶同工酶; cTnⅠ: 心肌肌钙蛋白Ⅰ.

表 6　两组手术前后心功能指标水平比较(mean ± SD)

组别	例数	LVEF(%)		CI(L/min)		CO(L/min)	
		术前	术后3 d	术前	术后3 d	术前	术后3 d
研究组	43	48.94 ± 3.63	56.28 ± 3.34[a]	1.96 ± 0.26	3.49 ± 0.52[a]	3.15 ± 0.32	5.37 ± 0.57[a]
对照组	43	49.71 ± 4.47	52.19 ± 3.09[a]	2.02 ± 0.29	2.74 ± 0.43[a]	3.28 ± 0.30	4.75 ± 0.66[a]
t		0.877	5.894	1.010	7.289	1.944	4.662
P		0.383	*P*<0.001	0.315	*P*<0.001	0.055	*P*<0.001

[a]*P*<0.05, 与本组术前比比较. LVEF: 左心室射血分数; CI: 心脏指数; CO: 心排量.

表 7　两组术后3 d心脏不良事件比较*n*(%)

组别	例数	心律失常	心绞痛	无症状性心肌缺血	急性心肌梗死	总发生率
研究组	43	1(2.33)	1(2.33)	3(6.98)	0(0.00)	5(11.63)
对照组	43	2(4.65)	2(4.65)	5(11.63)	1(2.33)	10(23.26)
χ^2						2.019
P						0.155

2型糖尿病合并冠心病患者应用瑞舒伐他汀处理可显著减轻血管炎症及心肌损伤. 本研究数据显示, 对照组术后心功能得到一定程度改善. 结合栗印军等[11]研究报道, 分析机制在于, 瑞舒伐他汀可起到非特异性抗炎作用, 并一定程度抑制氧化应激反应, 改善血管内皮功能, 抑制血小板聚集, 进而发挥保护心功能的作用.

目前, 多种中药制剂在心血管疾病治疗中均获得成功应用, 参附注射液为应用较成熟制剂之一, 蔡新勇等[12]研究发现, 参附注射液可通过调节Toll样受体3、Toll样受体4水平有效提高心肌缺血再灌注损伤后心脏功能. 王恩德等[13]研究指出, 参附注射液能减轻急性心力衰竭患者心肌损伤, 促进心功能恢复. 本研究数据发现, 研究组术后12 h、24 h血清CK-MB、cTnⅠ水平均低于对照组, 术后3 d的LVEF、CI、CO水平高于对照组, 这与刘丽丽等[16]研究相符. CK-MB、cTnⅠ为灵敏心肌损伤标志物, 异常高表达可提示心肌损伤发生, 且增高幅度与心肌损伤程度有关[14,15]. LVEF、CI、CO为心功能指标, 水平与心功能呈正相关. 由此可见, 在瑞舒伐他汀基础上联合参附注射液可更更有效减轻心肌损伤, 改善心功能. 分析原因, 参附注射液中含有乌头类生物碱、人参皂苷等有效成分, 药理学研究证实, 乌头类生物碱能提高α受体兴奋性, 增加冠脉血液供应; 人参皂苷可减缓心率, 降低心肌耗氧, 抗心律失常, 促进冠脉扩张, 改善血液流变学, 进而起到心肌保护作用, 改善心功能. 王晓君等研究报道, 参附注射液应用于老年冠心病并胃癌患者可起到心肌保护作用, 降低术后不良心脏事件发生风险. 本研究中, 两组术后3 d心脏不良事件发生率较接近(*P*>0.05). 作为一种具有益气固脱、回阳救逆作用的中药注射液能否在晚期内改善患者预后仍有待将来进一步论证.

此外, 手术创伤刺激及术中麻醉造成的炎症应激反应为引起心肌损伤的重要原因, 有效减轻炎症应激也为围术期处理的重要目标. hs-CRP、TNF-α、IL-6为体内重要炎症介质, 高表达可促进炎症反应发生、进展, 从

而激活血小板, 损伤血管内皮细胞, 加重心脏组织缺血缺氧, 引发心肌算上, 其导致心肌损伤的作用已被国内外研究证实[17-19]. Cor、ACTH、E为应激激素, 正常状态下其表达水平较低, 当机体产生应激反应时表达可显著增高[20]. 本研究中, 研究组术后12 h、24 h血清hs-CRP、TNF-α、IL-6、Cor、ACTH、E水平均较低. 说明在瑞舒伐他汀基础上联合参附注射液可更有效减轻炎症应激反应, 这也为联合治疗心肌损伤更轻的重要原因. 分析原因与参附注射液所含乌头类生物碱、人参皂苷胶可有效清除自由基、减轻氧化应激反应、缓解炎症反应、稳定细胞膜有关. 另由本研究数据可知, 研究组术后住院时间、首次排便时间、首次肛门排气时间、肠鸣音恢复时间较短. 提示应用参附注射液联合瑞舒伐他汀可促进患者术后胃肠功能恢复, 缩短住院时间. 考虑原因与参附注射液可改善胃肠道黏膜血液灌注与氧合功能, 缓解胃肠道黏膜上皮细胞损伤密切相关[21]. 也提示联用参附注射液可加速患者术后恢复, 这也为联合治疗的优势之一.

4 结论

综上, 联合应用参附注射液与瑞舒伐他汀可减轻冠心病胃癌手术切除患者术后炎症应激反应, 缓解心肌损伤, 促进患者恢复, 但对于延长参附注射液使用时间能否进一步改善有待进一步研究.

文章亮点

实验背景

手术切除为治疗胃癌重要手段, 但冠心病胃癌手术切除患者由于冠心病及手术双重影响, 更易增加心脏负荷, 引起心脏不良事件, 术后风险性较高, 甚至威胁患者生命. 术后应用瑞舒伐他汀利于提高冠心病患者心功能. 且近年参附注射液在减轻心脏手术应激、保护心肌、改善循环功能、减轻手术应激均具有显著作用. 本研究尝试观察参附注射液联合瑞舒伐他汀减轻冠心病胃癌切除手术的应用效果. 中的应激反应, 提高手术安全性, 促进术后恢复.

实验动机

探讨参附注射液联合瑞舒伐他汀围术期用药在合并冠心病胃癌手术切除患者术中应激反应, 提高手术安全性, 促进术后恢复的应用效果.

实验目标

本文选择了中药制剂参附注射液的准确应用, 对冠心病胃癌手术切除病例进行了临床疗效的观察和实验研究, 充分发挥中医药特色, 以期应用参附注射液减轻胃癌切除手术及冠心病对患者的双重创伤影响, 改善患者术后心脏功能、保护心肌, 切合临床实际, 准确辨证治疗.

实验方法

选取2018-07/2021-07我院冠心病胃癌手术切除患者86例, 以随机数字表法分为研究组、对照组, 各43例. 两组均采取全麻, 于此基础上对照组瑞舒伐他汀, 研究组予以参附注射液联合瑞舒伐他汀. 对比两组术后恢复情况以及术前、术后12 h、术后24 h炎症指标、应激反应指标、心肌损伤指标、术前、术后3 d心功能指标水平, 并统计两组术后3 d心脏不良事件.

实验结果

应用中药制剂参附注射液在减轻胃癌切除手术及冠心病对患者的双重影响从临床和实验证明是有效的, 而且通过术后恢复情况、炎症指标、应激反应指标、心肌损伤指标、心功能指标水平探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实.

实验结论

参附注射液联合瑞舒伐他汀应用于冠心病胃癌手术切除患者可减轻炎症应激反应, 减轻心肌损伤, 促进患者恢复.

展望前景

中药制剂参附注射液在减轻冠心病胃癌手术切除患者术后炎症应激反应, 缓解心肌损伤, 促进患者恢复从临床和实验证明是有效的, 设计合理, 数据详实, 值得推广继承和研究. 对临床具有指导意义, 对冠心病胃癌切除手术围术期处理方案的研究具有借鉴意义.

5 参考文献

1 袁虎方, 李勇, 汪雁博, 叶卫华, 范立侨, 赵群. 大株红景天对胃癌合并冠心病患者围术期的心脏保护作用. 中国普通外科杂志 2019; 28: 456-460 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.011]
2 刘肖君, 曾敏, 符秀虹, 何杨利, 王萍, 陈积雄. 瑞舒伐他汀对老年胃癌切除术冠心病患者的心脏保护作用研究. 中国现代普通外科进展 2019; 22:667-668, 672 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2019.08.025]
3 司尚坤, 张栋斌, 张维亮, 季加富, 苏帆. 参附注射液调控应激反应的作用机制: 基于网络药理学方法和分子对接技术. 中华麻醉学杂志 2022; 42: 1064-1071 [DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20220715.00909]
4 魏蔚, 魏新川, 李羽, 王晴威, 罗朝志. 参附注射液对心脏手术中循环功能的影响. 华西医学 2002; 17: 472-473 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0179.2002.04.016]
5 冯军鹏, 梁梅芳, 王有恒, 闫伟. 参附注射液联合依诺肝素钠治疗急性心肌梗死并心力衰竭的疗效分析. 药物评价研究 2019; 42: 2057-2061 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.028]
6 李繁, 黎仕焕, 韦雪梅, 黄奕第. 围术期应用艾司洛尔对行胃癌根治术的老年冠心病患者的心肌保护作用研究. 中

国医院用药评价与分析 2019; 19: 801-804 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2019.07.011]
7 何永传, 苏健玲. 七氟烷麻醉联合瑞芬太尼对老年冠状动脉粥样硬化性心脏病患者胃癌根治术中心肌功能及应激反应的影响. 河北医学 2017; 23: 978-981 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.06.029]
8 Zhao S, Peng D. Efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in high-risk Chinese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 227-235 [PMID: 28836458 DOI: 10.1080/03007995.2017.1371584.Epub2017Sep18]
9 陈军, 谭德敏, 陈绵军. 瑞舒伐他汀钙片治疗经皮冠状动脉介入治疗术后急性冠状动脉综合征的临床研究. 中国临床药理学杂志 2019; 35: 411-413+417 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.05.001]
10 汪琦, 李屏, 崔传义, 胡娜, 喻小琛. 瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并冠心病病人PCI术后血清sLox-1、hs-CRP、TNF-α水平的影响. 中西医结合心脑血管病杂志 2019; 17: 2254-2258 [DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.15.004]
11 栗印军, 邢宇, 邢芸芸, 李赛, 王阳. 瑞舒伐他汀预处理对AMI术后心肌再灌注左心室 重构及心肌损伤的影响. 河北医学 2019; 25: 1832-1836 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.019]
12 蔡新勇, 孙德明, 王云霞, 邵靓, 朱虹岷, 黄笑, 董选忠, 梅松波, 肖斌, 杨旭, 章黎思. 参附注射液调节TLR3和TLR4表达改善心肌缺血再灌注后患者心脏功能的研究. 江西医药 2020; 55: 1575-1579 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2020.11.009]
13 王恩德, 王崇丽, 孙学玉. 中药方剂合参附注射液治疗急性心力衰竭的疗效观察. 中国中医急症 2020; 29: 516-518 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.03.039]
14 黄敏, 邱光钰. 盐酸纳美芬辅助治疗脓毒性休克患者心肌损伤疗效观察. 中国药师 2019; 22: 1874-1876 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.10.024]
15 Barlaz Us S, Vezir O, Yildirim M, Bayrak G, Yalin S, Balli E, Yalin AE, Çömelekoğlu Ü. Protective effect of N-acetyl cysteine against radiotherapy-induced cardiac damage. *Int J Radiat Biol* 2020; 96: 661-670 [PMID: 31990607 DOI: 10.1080/09553002.2020.1721605]
16 刘丽丽, 洪路贤, 屈苗. 参附注射液对胃癌切除术冠心病患者的心脏保护作用研究. 中国现代普通外科进展 2019; 22: 491-492, 495 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2019.06.022]
17 潘春奇, 管颖, 倪斌, 刘善新. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低的缺血性心肌病患者心肌损伤和炎症因子的影响. 中华全科医学 2020; 18: 1848-1850, 1945 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001635]
18 Pei WN, Hu HJ, Liu F, Xiao B, Zuo YB, Cui W. C-reactive protein aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of extracellular-signal-regulated kinase 1/2. *J Geriatr Cardiol* 2018; 15: 492-503 [PMID: 30364730 DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.07.001]
19 易春峰, 张帆, 杨力, 范鸿儒, 陈昌贵, 祝炜, 田立群. 新型冠状病毒肺炎患者心肌损伤与炎症相关性分析. 实用医学杂志 2020; 36: 3174-3178 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.23.002]
20 刘鸿涛, 郑思敏, 熊虹飞, 牛晓丽. 不同麻醉深度对胃癌根治术患者心血管反应、应激水平及免疫功能的影响. 海南医学院学报 2018; 24: 2094-2097, 2102 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20181113.002]
21 郭守强, 周永强. 参附注射液对外伤性脾破裂患者腹腔镜脾切除术后胃肠功能的影响. 西部中医药 2019; 32: 80-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.03.022]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2023年8月28日; 31(16): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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 9 月 8 日　　第 31 卷　　第 17 期　　(Volume 31 Number 17)



17/2023

《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、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 17>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年九月八日 第三十一卷 第十七期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年9月8日 第31卷 第17期 (总第733期)

述评

695 上消化道出血风险预测模型的研究进展
张诗怡, 朱秀琴, 陈丽红, 何园, 井阿敏

705 不同输注方式对特利加压素安全性及疗效的影响: 当前的争议
何勇, 柴璐, 陈菡, 祁兴顺

711 微量营养素在炎症性肠病中的作用
宋文轩, 于梓涵, 任祥凤, 陈济华, 陈鑫

临床研究

732 结直肠癌肠造口患者的健康信息规避与健康促进行为的研究
刘萌, 李梦飞, 王淑云, 杨富国, 陈德鑫, 刘景哲

临床实践

742 高危Ⅱ期结肠癌不同化疗决策的成本-效用分析
张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华, 傅健飞

消　　息

710　《世界华人消化杂志》参考文献要求
731　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
752　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

本刊编委郭振, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 外科学博士, 阿姆斯特丹大学联合培养博士, 就职于东部战区总医院普通外科. 现任中华医学会肠外肠内营养学分会胃肠病与营养协作组委员, 江苏省医师协会营养医师专业委员会委员, 中国普通外科青年学者攀登计划成员等学术兼职. 主要从事炎症性肠病等复杂胃肠道疾病的临床诊治和基础研究工作. 以第一/通讯作者身份发表SCI论文19篇, 中文核心期刊论文8篇. 参与撰写专家共识一项. 主持国家自然科学基金1项, 省市级课题多项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-09-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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 17 September 8, 2023

EDITORIAL

695 Progress in research of risk prediction models for upper gastrointestinal bleeding
Zhang SY, Zhu XQ, Chen LH, He Y, Jing AM

705 Effect of different infusion approaches on safety and efficacy of terlipressin: Current controversies
He Y, Chai L, Chen H, Qi XS

711 Role of micronutrients in inflammatory bowel disease
Song WX, Yu ZH, Ren XF, Chen JH, Chen X

CLINICAL RESEARCH

732 Health information avoidance and health promotion behavior in colorectal cancer patients with enterostomy
Liu M, Li MF, Wang SY, Yang FG, Chen DX, Liu JZ

CLINICAL PRACTICE

742 Cost-effectiveness of different chemotherapy strategies for high-risk stage II colon cancer
Zhang X, Yi RH, Jin XY, Zheng HJ, Xu XF, Wang QH, Fu JF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 17 September 8, 2023

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhen Guo, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of General Surgery, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, No. 305 East Zhongshan Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. guozhi0809@sina.com

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 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9月8日; 31(17): 695-704

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.695

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

述评 EDITORIAL

上消化道出血风险预测模型的研究进展

张诗怡, 朱秀琴, 陈丽红, 何 园, 井阿敏

张诗怡, 朱秀琴, 陈丽红, 何园, 井阿敏, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

张诗怡, 主管护师, 主要从事内科护理、护理管理等研究.

作者贡献分布: 本文由张诗怡完成; 朱秀琴指导及审校; 陈丽红、何园、井啊敏文献检索.

通讯作者: 朱秀琴, 主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. zhuxq214@126.com

收稿日期: 2023-07-31
修回日期: 2023-08-28
接受日期: 2023-09-01
在线出版日期: 2023-09-08

Progress in research of risk prediction models for upper gastrointestinal bleeding

Shi-Yi Zhang, Xiu-Qin Zhu, Li-Hong Chen, Yuan He, A-Min Jing

Shi-Yi Zhang, Xiu-Qin Zhu, Li-Hong Chen, Yuan He, A-Min Jing, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Corresponding author: Xiu-Qin Zhu, Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhuxq214@126.com

Received: 2023-07-31
Revised: 2023-08-28
Accepted: 2023-09-01
Published online: 2023-09-08

Abstract

Upper gastrointestinal bleeding is a common gastrointestinal condition with a high incidence rate and great harm to the body. This paper reviews the rebleeding, endoscopic intervention, and death risk prediction models for upper gastrointestinal bleeding, including the study population, research methods, related risk factors, and model performance, in order to provide reference for clinicians to conduct risk assessment as soon as possible, formulate effective prevention and management plans, and improve patient survival outcomes.

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

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Rebleeding; Endoscopic intervention; Death risk; Prediction models

Citation: Zhang SY, Zhu XQ, Chen LH, He Y, Jing AM. Progress in research of risk prediction models for upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(17): 695-704
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/695.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.695

摘要

上消化道出血作为临床常见的消化道疾病之一, 发病率高, 危害性强. 本研究对上消化道出血的再出血、内镜干预和死亡风险预测模型进行综述, 包括研究人群、研究方法、相关风险因素及模型性能等, 以期为临床医护人员尽早开展风险评估, 制订有效预防管理方案, 改善患者生存结局提供参考.

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

关键词: 上消化道出血; 再出血; 内镜干预; 死亡风险; 预测模型

核心提要: 系统阐述了消化道出血的再出血、内镜干预和死亡最新进展的风险预测模型, 包括研究人群、研究方法、相关风险因素及模型性能, 以期为国内急诊及住

院护理实践和上消化道出血风险预测模型的构建与验证提供思路.

文献来源: 张诗怡, 朱秀琴, 陈丽红, 何园, 井阿敏. 上消化道出血风险预测模型的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(17): 695-704
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/695.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.695

0 引言

上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)是指Treitz上方的消化道, 包括食管、胃、十二指肠或胰、胆等病变, 胃空肠吻合术后吻合口附近疾患引起的出血, 根据病因进一步分为非静脉曲张性上消化道出血和静脉曲张性上消化道出血. 上消化道出血作为临床常见的消化道疾病之一, 全球范围内年发病率为48/10万-160/10万, 其病情反复、变化快, 易威胁患者生命安全[1]. 在中国, 急性上消化道出血成年人发病率为100/10万-150/10万, 死亡率为2%-15%[2]. 据报道过去20年, 美国上消化道出血的医疗费用从3.3万亿美元增加到6万亿美元, 占年GDP近20%. 美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology, ACG)2021版指南[3]建议, UGIB患者进行早期风险分层以识别高危和低危患者, 指导医务人员采取快速而有效的措施, 合理分配医疗资源, 最终改善患者生存结局. 目前, 国内外使用的上消化道出血风险预测工具繁多, 各种工具有效评估指标各异, 评估内容及适用人群不统一, 造成预测结果与预后存在差距. 鉴于此, 本研究对目前国内外上消化道出血风险预测模型进行总结、分析, 以期为国内急诊及住院护理实践和上消化道出血风险预测模型的构建与验证提供思路.

上消化道出血患者面临各种风险, 如再出血风险、干预需求、死亡风险等. Logsitic回归或Cox比例风险回归是构建模型的常用方法. 近年来, 人工智能也开始应用于预测模型构建.

1 上消化道出血风险评估量表

因其便利性和可操作性, 量表被临床广泛用于预测、评估上消化道出血预后工具. 根据是否需要内镜检查结果可以分为两类, 第一类需要内镜结果: (1)Forrest分级评分(表1), 分为Ⅰa、Ⅰb、Ⅱa、Ⅱb和Ⅲ, 分别对应再出血率为5%-55%. 指南[4]指出内镜检查时对出血性病变应行Forrest分级, 评估出血风险; (2)Rockall出血和死亡危险性评分(表2), 简称RS, 预测消化道出血病人死亡与再出血的可能性. 评分范围0-11分, 其中高危5-11分, 中危3-4分, 低危0-2分. 第二类不需要内镜结果: (1)The Baylor出血积分量表(表3), 评分范围0-24分, 用于非静脉曲张性上消化道出血(non-variceal upper gastro intestinal bleeding, NVUGIB)再出血风险预测; (2)Blatchford入院危险性积分(表4), 简称GBS. 主要用于评估病人首次就诊时是否需要住院或接受止血干预措施, 如内镜干预或输血等. 2019年国际共识组[5]指南中建议, 对于NVUGIB患者应使用GBS识别再出血率或死亡率风险极低的患者; (3)Cedars-Sinai Medical Center预后指数(表5), 简称CSMCPI. 预测患者住院期间的死亡风险、手术需求程度及再出血风险; (4)AIMS65评分量表(表6), 其临界值较高, 主要用来识别高危患者, 而识别低危患者的特异性较差. 当AIMS65量表评分≥2分时, 可认为患者死亡风险较高.

Stanley[6]等的一项国际大规模多中心的研究, 对AIMS65、RS、GBS评估量表在评估上消化道出血患者中的预测准确性和临床实用性进行比较, 结果GBS评分在预测内镜治疗(ROC 0.75)方面优于AIMS65(0.62)和RS评分(0.61), AIMS65评分(0.77)在预测死亡率方面最佳, 均优于GBS评分(0.64). AIMS65评分≥2分, RS评分≥5分为预测死亡率最佳截断值, 其敏感性为65.8-78.6%, 特异性为65.0%-65.3%, 三种评分均不能准确预测再出血风险. 而国内学者卢学峰等[7]同样比较三种量表, 报告称AIMS65和RS可以准确预测AUGIB患者院内死亡、再出血、需要非药物止血干预、需要输血四个预后结局的发生风险. GBS仅能有效地预测需要非药物止血干预、需要输血结局的发生风险, 无法对院内死亡及再出血的发生进行准确预估. Benedeto-Stojanov等[8]研究结果则不同, 发现RS、CSMCPI和GBS均能够准确预测院内死亡率(AUC>0.9), 但CSMCPI优于其他两个量表, CSMCPI增加1分, 死亡率高6.3倍. 由此可见, 虽然上述量表均为成熟量表, 但由于不同研究间异质性较高, 因此传统量表针对不同预后结果预测准确性不足, 尚需前瞻性多中心的大型队列研究或者Meta分析进一步探索.

2 上消化道出血再出血风险预测模型

2.1 SHEA风险评分系统 2021年奚黎婷[9]构建SHEA风险评分系统. 研究采用回顾性研究方法, 调查686例急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者临床相关资料, 构建Logistic回归分析方程: Logit P = 2.499-0.032×SBP-0.035×Hb+1.799×(ASA分级>3级)+1.944×有血凝块+2.039×有血管裸露+2.320×有活动性出血. 在建模组和验证组中, AUC值分别为0.892、0.915; H-L检验卡方值分别为0.934、0.871, 提示具有高区分度和校准度. 为方便计算, 该研究将构建的回归模型转换为风险评分系统, 总分范围为0-52分. 根据截断值将SHEA评分≥20分的患者定义为高

表 1 Forrest分级

Forrest分级	溃疡病变的内镜下表现	再出血率%
Ⅰa	喷射样出血	55
Ⅰb	活动性出血	55
Ⅱa	血管显露	43
Ⅱb	附着血凝块	22
Ⅱc	黑色基底	10
Ⅲ	基底洁净	5

表 2 Rockall再出血和死亡危险性评分

变量	0分	1分	2分	3分
年龄(岁)	<60	60–79	≥80	
休克状况	无休克	心动过速	低血压	
伴发病	无		心力衰竭、缺血性心脏病和其他重要伴发病	肝功能衰竭、肾衰竭和肿瘤播散
内镜诊断	无病变, Mallory–Weiss综合征	溃疡等其他病变	上消化道恶性疾病	
内镜下出血征象	无或有黑斑		上消化道血液潴留, 黏附血凝块, 血管显露或喷血	

无休克指收缩压≥100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 心率<100/min; 心动过速指收缩压≥100 mmHg, 心率≥100/min; 低血压指收缩, 压<100 mmHg; 最小积分0分, 最大积分11分, 高危积分≥5分, 中危积分3分–4分, 低危积分0分–2分.

表 3 The Baylor出血积分量表

计分	胃镜前积分		胃镜积分		
	年龄(岁)	合并疾病数	合并病严重性	出血部位	出血征象
0分	<30	无			
1分	30–49	1种或2种			凝血块
2分	50–59				
3分	60–69			血管残端显露	
4分		3种或4种	慢性病	球后壁出血	
	≥70	≥5	急性病		活动性出血

慢性病指威胁生命但不致死的慢性病, 如慢性呼吸衰竭、3级–4级慢性心力衰竭、需透析的慢性肾衰竭; 急性病指威胁生命且能立即致死的急性病, 如急性心肌梗死、败血症、弥散性血管内凝血、需呼吸机的呼吸衰竭; 胃镜后积分 = 胃镜前积分+胃镜积分, 最小积分0分, 最大积分24分; 高危险是胃镜前积分>5分或胃镜后积分>10分, 低危险是胃镜前积分≤5分或胃镜后积分≤10分.

危患者, 0-20分为低危. SHEA评分的AUC为0.882, 敏感度为0.862, 特异度为0.765. 该评分的优势在于选择临床上常用的客观变量首次建立ANVUGIB风险评分系统, 并且计算简便, 有利于临床医务人员风险分层并制定个性化干预措施. 但本研究为单中心回顾性研究, 且未对构建的再出血预测模型及SHEA风险评分进行外部验证. 因而, 该研究仍需进行大量多中心、前瞻性研究验证其临床实用性和有效性. 同年, 庄杨萍[10]构建了AUGIB风险预测模型, 模型公式为Logit P = -1.461+0.13乳酸+0.81血浆D-二聚体-0.005 血小板, 其AUC、截断值、灵敏度、特异度分别为0.728、0.152、0.563和0.854, 表明预测能力中等. 与奚黎婷研究相比, 庄杨萍研究适用各种病因引起上消化道出血患者, 涵盖人群更加广泛, 并且评估因素均为实验室指标, 不涉及内镜检查结果, 有利于快速评估. 但该模型灵敏度较低, 存在延误高危患者诊治的可能性. 此外, 模型仅开展横断面调查, 未进行内部和外部验证, 因此其临床使用效果如何尚需要其他研究予以确定.

表 4 Blatchford入院危险性积分

项目	分数
BUN, mmol/L	
6.5–7.9	2
8–9.9	3
10–24.5	4
≥25.0	6
血红蛋白, 男(g/L)	
120–129	1
100–119	3
<100	6
血红蛋白, 女(g/L)	
100–119	1
<100	6
收缩压, mmHg	
100–109	1
90–99	2
<90	3
其他	
脉率≥100 bpm	1
黑便	1
晕厥	2
肝脏疾病	2
心力衰竭	2
总分	23

当评分≥6分为高危组, <6分为低危组. BUN: 血尿素氮.

2.2 GAF-AP模型 该模型主要适用人群为老年人. 老年患者是消化道再出血的高危人群, 而急诊胃镜检查因其有创性、侵入性操作的特点, 对于多数老年人存在限制. 金珊珊等[11]于2022年回顾性的分析161例老年ANVUGIB患者, 重点探讨了临床表现和实验室结果与再出血风险的关系. 模型公式为Logit P = 2.411×抗血小板药物+0.917×GBS评分-0.269×白蛋白(ALB)-2.735×纤维蛋白原(FIB)-3.149. 预测模型对应的AUC为0.979, 截断值为0.912, 此时模型特异度为97.7%, 敏感度为93.5%. 使用Bootstrap自举法内部验证, C指数为0.986, 表明模型的预测效果理想. 但该模型还有待改善, 其纳入的样本量相对较少, 均来自同一研究中心, 存在选择偏倚. 其次, 模型直接用回归系数进行计算, 在临床上不易使用. 此外, 模型纳入人群为老年患者, 故其是否适用于其他人群, 值得进一步探讨.

2.3 IPU-ML机器学习模型 Wong等[12]2019年回顾性分析了22854例患者包括人口统计学、实验室检验、相关诊断、药物等相关临床资料, 以建立消化道溃疡再出血IPU-ML机器学习模型. 在模型构建中, 机器学习可以对结构化数据(诊断代码、人口统计学等)及非结构化数据(主诉、病例中的自由文本数据等)进行观察描述并挖掘他们之间可能的关系, 以此开发出可以辅助临床决策或患者结果的预测模型. 过拟合化是指在建模组中表现出色但在验证组中表现糟糕的情况, 为解决机器学习常见过拟合化的难题, 该研究应用Elastic Net回归, 在连续路径下同时选择变量并优化模型性能. 最终的IPU-ML模型基于六个参数: 年龄, 基线血红蛋白, 胃溃疡, 胃肠道疾病、恶性肿瘤和感染. 当我们将IPU-ML临界值设置为0.20时, 27.5%的患者被归类为再出血的高风险, 敏感度为41.4%, 特异度为74.6%, 阴性预测值为91.1%. 在验证队列中, IPU-ML确定了1年内消化道溃疡再出血患者AUROC为0.775, 总体准确率为84.3%. 与其他研究相比, 该模型应用场景包括急诊、ICU、普通病房, 直至出院的整个治疗阶段, 具有广泛适用性. 然而该队列中研究对象都存在幽门螺杆菌感染, 因此IPU-ML模型在幽门螺杆菌感染率较低的其他国家或地区, 可对“初始模型”进行再校准并进行临床验证.

综上, 国内消化道再出血风险预测模型的研究尚在起步阶段, 对模型结果进行转化和应用较少, 提示今后应更加注重模型内部、外部验证以及在临床上的转

表 5 Cedars-Sinai Medical Center预后指数

计分	胃镜	出血到住院时间	血循环	合并病数目
0分	仅溃疡, 无出血M-W撕裂、糜烂, 无异常	≥48 h	稳定	无或1种
1分	有扁平斑点或凝血块溃疡, 有SRH的糜烂、血管畸形	<48 h	不稳定	2种
2分	血管残端显露或SRH的溃疡	住院期间出血	休克	3种
3分				≥4种
4分	持续出血、静脉曲张、癌症			

血循环包括生命体征、血红蛋白、症状、鼻胃管冲吸. 合并病数目包括心、肺、肝、肾、脑、癌症、败血症、近期外科大手术、年龄>60岁、病情不稳疾病. 最小积分0分, 最大积分11分. 高危险是积分≥5分, 低危险是积分≤2分, 中度危险积分为3分-4分. SRH: 近期出血征象.

表 6 AIMS65评分量表

项目	分数
白蛋白	1
INR>1.5	1
精神状态改变	1
收缩压≤90 mmHg	1
年龄>65岁	1

INR: 国际标准化比率.

化、应用等方面的综合探讨. 另外国外关于再出血的模型构建较少, 仅对再出血的危险因素探究. 土耳其学者Tatlıparmak指出[13]癌症、血小板分布宽度和总蛋白水平是发生再出血的显著危险因素, 还有待更多学者关注此领域进行进一步研究.

3 上消化道出血干预风险预测模型

3.1 MAP(ASH)评分系统 2020年, 西班牙学者Redondo-Cerezo[14]等通过前瞻性研究法和logistic回归法构建预测上消化道出血干预需求的评分系统, 称为MAP(ASH)评分系统. 该模型中“干预”是指复合终点包括内镜治疗(介入治疗或手术)以及输注红细胞. 该模型采集547例患者的人口统计学数据、合并症、药物、临床表现、血流动力学参数和入院实验室检查和内镜检查结果, 随访30天时间, 找出了6个显著的影响因素: 精神状态受损(GCS<15分)、脉搏>100次/分、ASA评分>2、收缩压<90 mmHg、白蛋白<2.5 g/dL和血红蛋白<10 g/dL. 根据OR值将预测结果赋值1或2分, 前3个变量分别赋值为1分, 后3个变量分别为2分, 评分范围为0-9分, 将MAP(ASH)评分系统分为低风险(0-1分)、中风险(2-5分)和高风险(≥6分). 模型在内部验证时ROC为0.83. 此外模型在美国、英国、丹麦等多个国家医疗机构的3012例患者中进行了外部验证, ROC曲线下面积为0.82, 提示该模型预测区分度高. 并且其模型预测因素无论医院规模大小都简单易得. 2021年, 日本学者Sasaki等[15]将该模型在日本医疗机构进行了外部验证, 其AUC为0.64, 预测性能有待提高. 因此, 在选用模型时需要进行本土化的验证, 并对模型进一步优化后应用.

3.2 人工神经网络模型 在2008年有研究探索人工神经网络在上消化道出血预测模型中的作用. 人工神经网络(artificial neural network, ANN)是机器学习算法中的一种, 它使用非线性统计分析输入变量和输出变量之间难以识别的关系, 可克服传统人工智能方法对于直觉信息处理方面的缺陷[16]. Das等[17]通过前瞻性研究法, 最终构建神经网络模型, 结局指标是内镜治疗. 在神经网络模型中, 使用21个输入变量来预测结果变量: 按重要性降序排列. 排名前5名的分别为: 休克, 低血压, 直立生命体征, 呕血, 便血. 选择在不同医院患者群体中对ANN模型进行外部验证, 预测AVUGIB患者内镜治疗的敏感度和特异度分别为94%和48%, ROC曲线下面积为0.78. 然而该研究纳入的建模数据为1998年的回顾性数据, 病历未进行电子化, 存在偏倚风险. 此外模型特异度低, 说明预测“阴性无病”患者能力有所欠缺, 这会导致过度浪费医疗资源, 造成患者无端的恐慌和焦虑, 因此不推荐在临床单独使用.

3.3 在线预测风险计算器 2020年, Shung等[18]开发了一个基于机器学习算法的预测模型, 以识别消化道出血需要医院干预(包括输注红细胞、内镜治疗干预)或死亡

(30天全因死亡率)的复合终点. 通过专家组确定的9个预测因子使用逻辑回归(ridge、lasso、Elastic Net)、线性支撑向量机、神经网络、决策树模型(随机森林和极度梯度增强)7种机器学习算法, 采集1958例患者临床相关资料构建预测模型, 并基于6项性能指标比较, 选出具有最佳预测性能的模型. 研究结果显示, 极度梯度增强算法在整体表现上为最优算法, 也在验证组中表现出较好的预测性能, 纳入的风险因素为性别、合并症、ASA评分、药物、收缩压等. 美欧患者数据用于构建模型, 共1958例, 并应用十倍交叉验证进行内部验证; 亚太地区399例患者进行外部验证, 模型的AUC为0.90. 该研究结果通过网络应用开发方式转化为基于网络的在线预测风险计算器(https://dshung.shinyapps.io/UGIB_App_USA/; https://dshung.shinyapps.io/UGIB_App_INTL/), ML模型将自动识别UGIB患者, 其性能优于传统的回归模型. 然而, 该模型需要纳入的风险因素多, 全面收集资料困难, 因此目前不适合急诊预检分诊或紧急救治. 美国Kim等[19]发表针对研究的述评, 认为基于机器学习的算法是缺乏可解释性的“黑匣子”, 仅能辅助医护人员识别出高风险患者, 而不能解释如何排除混杂因素. 因此, 在未来开发出一个解释性强的机器学习模型具有重要价值.

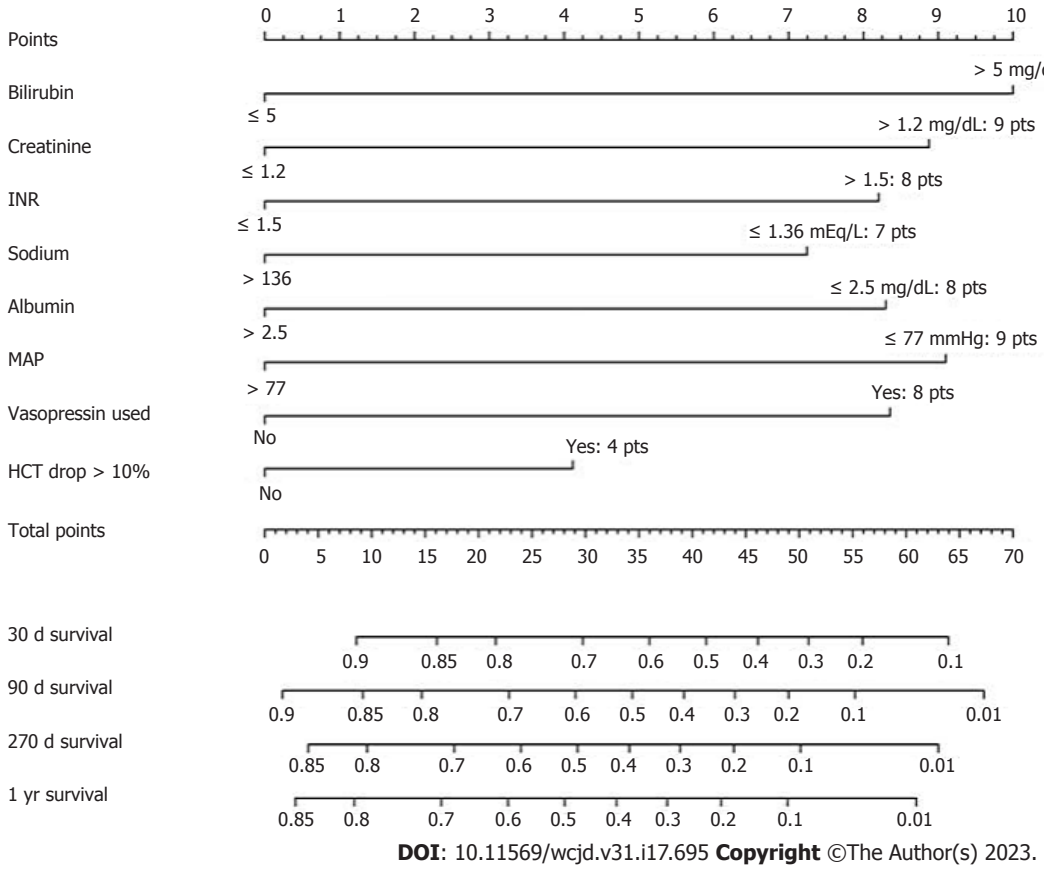
4 上消化道出血死亡风险预测模型

4.1 *风险评分系统* 临床上目前常用Child-Pugh、MELD评分判断肝硬化急性上消化道出血患者死亡风险. Child-Pugh评分1964年由Child及Turcotte提出, 包括肝性脑病、腹水、胆红素、白蛋白、凝血酶原时间五个风险因素[20]. 其优点是计算简单、数据较容易得到. 但是Child-Pugh评分系统仍然存在局限性, 比如肝性脑病及腹水不是客观指标, 且容易受到利尿剂等治疗的影响. MELD是基于终末期肝病的患者提出的评分系统[21], 现在广泛用于评估肝移植患者的优先次序, 后有研究证明[22]其在肝硬化上消化道出血患者预后也较好的预测价值. MELD评分局限性在于算法复杂, 限制了其在临床中的广泛应用. 在此背景下, 针对肝硬化上消化出血死亡风险预测的评分系统被开发. 2015年Johnson等[23]基于日本的1313名肝细胞癌患者建立ALBI模型, 该模型公式为0.66×lg[血清总胆红素]-0.085×[血清白蛋白], 根据公式得分将患者分为低危组(≤-1.39分)和高危组(>-1.39分). Xavier[24]研究结果显示ALBI、Child-Pugh和MELD评分ROC曲线下面积分别为0.71、0.64和0.66, 表明ALBI评分预测性能较好. ALBL所需指标简单, 可以在更短时间内对患者进行评估. 但ALBI模型也存在其局限性, 第一, 由于本研究的回顾性性质, 不应忽视患者选择偏倚和数据缺失. 第二, 无法进行长期随访. 因此, 本研究不能评估ALBI在预测长期进展中的作用.

2019年, Bai等[25]纳入中国八个省市的13个中心肝硬化急性上消化道出血患者, 开展多中心研究. 将患者随机分为训练组和验证组, 通过Logistic回归分析确定院内死亡独立预测因子, 并建立新预后模型CAGIB评分. 该评分系统的计算公式 = 糖尿病×1.040＋肝癌×0.974＋总胆红素×0.005-白蛋白×0.091＋谷丙转氨酶×0.001＋肌酐×0.012 -3.964. 结果显示ROC曲线下面积为0.714, 高于Child-Pugh评分(0.693)和MELD评分(0.662). 中国学者赵艳[22]针对GAGIB评分进行了外部验证, 研究结果显示, Child-Pugh评分、CAGIB评分、MELD 评分对于肝硬化上消化道急性出血的预后评估均具有较好的价值, AUC值均大于0.7. CAGIB评分不能与上消化道出血的常规评分系统(如Rockall, GBS和AIMS65评分)进行比较, 这是其主要局限性.

4.2 *移动应用程序* 2021年Matsuhashi等[26]应用回归性研究法以日本6所医院的1380例NVUGIB患者作为研究对象, 共纳入7项(即Charlson合并症指数、院内发作、白蛋白、精神状态改变、ECOG-PS评分、类固醇和再出血)危险因素. 统计学方面采用Logistic回归, 并应用SPSS及R软件构建模型. 内部与外部验证的C统计量分别为0.91和0.80, 具有出色的预测能力. 每个因素的回归系数做整数化处理, 赋予不同分值, 转换为CHAMPS-R评分, 评分范围是0-7分. 根据住院死亡率, 将患者分为低风险, 中风险和高风险类别, 以3分为截断值, 患者死亡风险较高(24.4%). 此外, 该研究开发了英文和日文版CHAMPS评分的移动应用程序, 在IOS和Android系统均能免费下载. 免费应用程序的开发实现了“互联网+医疗”的有力结合, 能够较精准、快速地预测个体住院的死亡风险, 提高了预测模型的科学性和先进性. 但该应用程序仍有待完善, 如缺乏外部验证结果, 其临床应用价值仍需要进一步研究考证.

4.3 *动态预测模型* 北京协和医学院博士刘霜[27]于2021年进行前瞻性多中心大样本的研究, 纳入全国各地20所三级医院的1072例AUGIB患者, 以Logistics回归为基础构建动态模型, 预测进入急诊的AUGIB患者90 d的死亡率. 研究创建了两套模型, 分别为hibag.1(入院时评估)和hibag.2(入院48 h内评估), 并与国际现有评分比较. hibag.1风险因素为血红蛋白、INR、年龄等9项, ROC为0.77、0.78. hibag.2的风险因素为胃肠道肿瘤、未行胃镜、气管插管、入院48 h内出现肺水肿、血管升压药、静脉曲张出血等11项, ROC为0.81、0.77. 两个评分预测性能均优于RS、AIMS65评分. hibag.1评分0-25分, 与评分≥5分(死亡率15.56%)和评分≥10分(死亡率≥44.29%)的患者相比, 4分以下患者住院死亡率为4.10%; hibag.2评分为



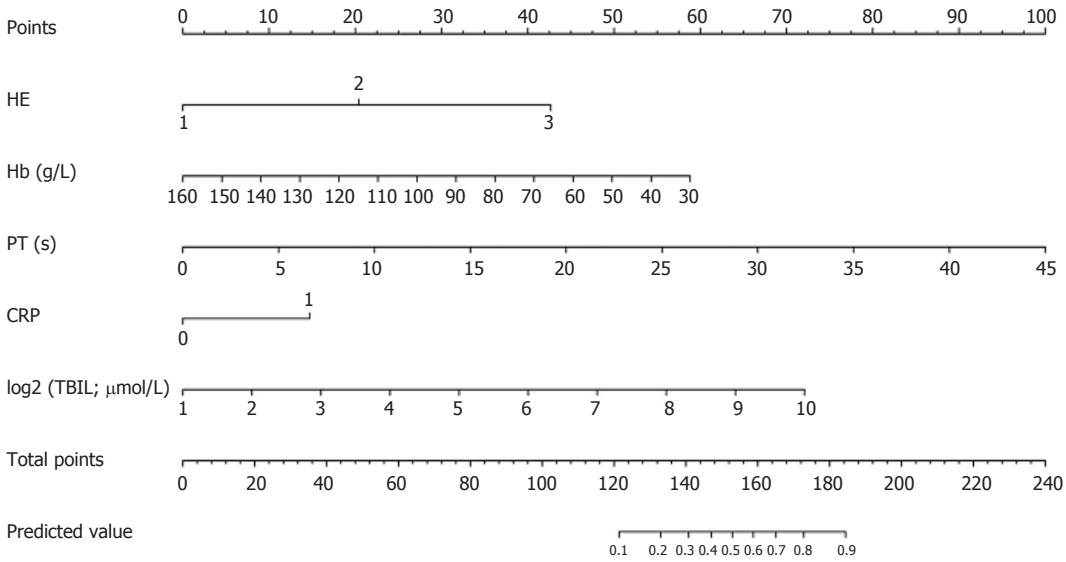
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.695 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 UGIB–CLIF–SOFA评分列线图. Bilirubin: 总胆红素; Creatinine: 肌酐; INR: 国际标准化比率; Sodium: 钠; Albumin: 白蛋白; MAP: 平均动脉压; Vasopressin used: 使用血管加压素; HCT drop: 红细胞比容降低.

0-19分, 当评分>10分时, 死亡率为100%. 通过两个时间节点的评估可以对患者的预后做出较为准确且完整的预测, 及早进行有效的医患沟通. 但研究仍存在以下不足. 研究表明[28], 肝素可使上消化道出血患者的死亡风险增加三倍, 而本文中由于患者均从急诊入院, 使用抗凝药物极为罕见, 这可能会影响危险因素的纳入. 另外, 研究对象均为中国患者, 其在世界其他国家和地区预测的有效性有待进一步验证.

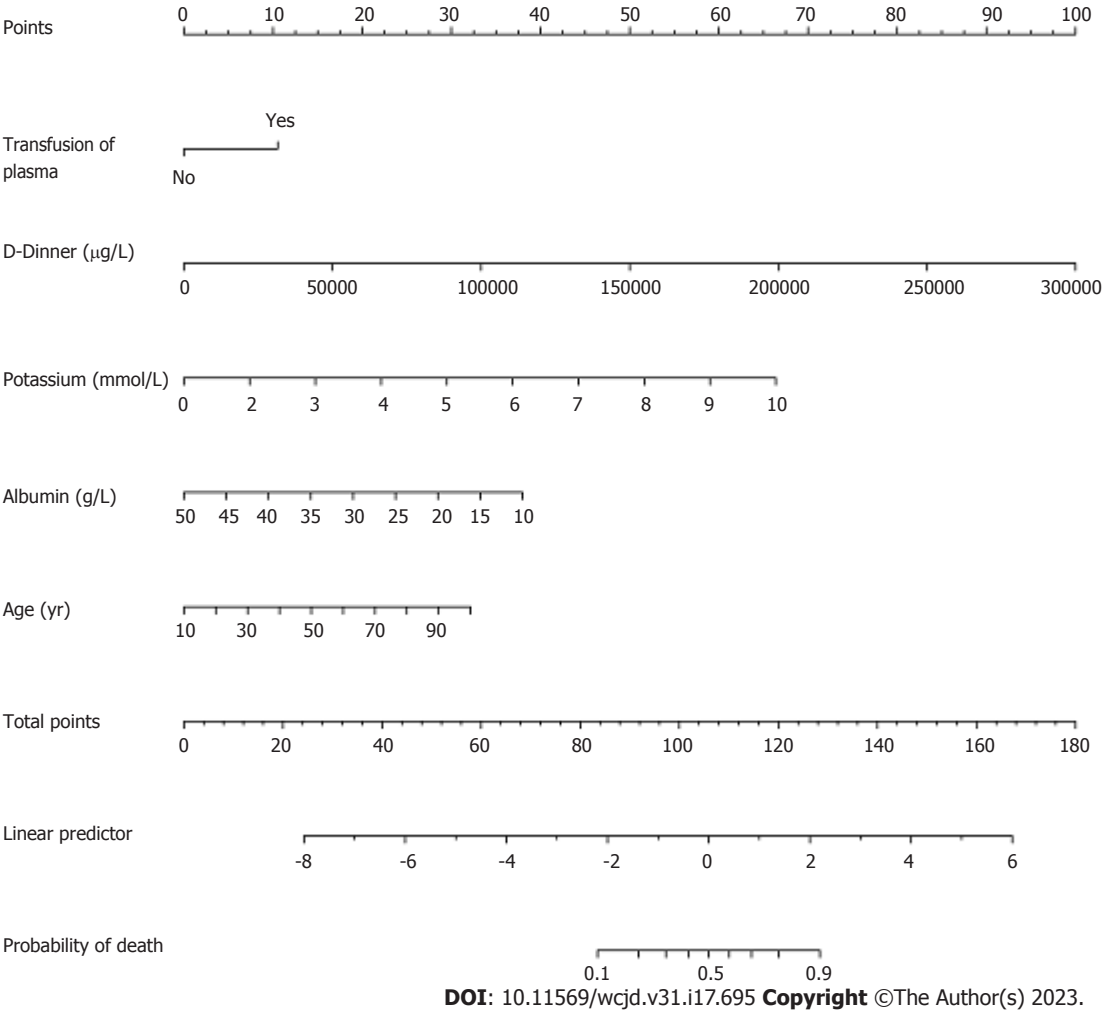
4.4 列线图模型 列线图是现代医学决策的重要组成部分, 已被证明比预测预后的常规模型更准确. 列线图顶端分值线为0-10分, 各预测因素通过垂直线在列线图顶端分值线上取对应分值.

Zhou等[29]于2017年报告了UGIB-CLIF-SOFA评分(图1), 通过回顾性研究方法, 对540例重症肝硬化急性上消化出血(critically ill cirrhotic acute upper gastrointestinal bleeding, CICAUGIB)患者随访至少1年, 其中252例患者死亡. 采用Cox比例风险回归分析筛选风险因素共8项包括: 总胆红素、肌酐、国际标准化比率、钠、白蛋白、平均动脉压、使用加压素和血细胞比容降低. 风险因素总分为64分, 若总分为27分, 其30 d、90 d、270 d和1年的生存概率分别为75%, 65%, 55%和50%. 模型采用自举采样进行内部验证, 模型C指数为0.729, 表明模型的风险预测较准确. 该研究创建了首个基于临床试验研究数据的预测CICAUGIB患者死亡风险的列线图模型. 根据世界卫生组织死亡率数据库, 中国人口中肝硬化的年龄标准化死亡率分别为男女每10万人中14.6人和8.3人. 肝硬化急性UGIB患者的死亡率甚至更高[30]. 模型不仅为临床医护人员及患者自身早期识别、预防不良预后提供了高效、便捷的筛查工具, 还有助于医生根据远期死亡风险预测结果实时调整患者治疗护理方案. 但是该建模数据库不包括再出血, 腹水和内镜检查结果, 而这些因素均被证明是影响静脉曲张性消化道出血死亡的独立危险因素, 故其是否对所有CICAUGIB患者都适用, 值得进一步探究. Zhou等[31]通过分析676例CAUGIB患者建立6 wk死亡率列线图模型, 命名为UGIB-LC评分(图2). 评分包含总胆红素、血红蛋白、C反应蛋白、凝血酶原时间和肝性脑病5个变量, 建模组AUC为0.873, 临界值为3.049, 特异度为0.866, 敏感度为0.76. 该模型进行了内部验证和外部验证, AUC分别为0.837、0.875, BS评分为0.0510、0.054, 提示模型在内部和外部验证中表现均良好. 但该模型仅预测6 wk死亡率, 如需预测长期预后可与Zhou等[29]评分配合使用.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.695 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 UGIB-LC评分列线图. Hb: 血红蛋白; HE: 肝性脑病; PT: 凝血酶原时间; CRP: C反应蛋白; log2(TBIL): 经过对数变换后的总胆红素.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.695 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3 AUGIB列线图. Transfusion of plasma: 血浆输血; D-Dinner: D-二聚体; Potassium: 钾; Albumin(g/L): 白蛋白; Age: 年龄.

Chen等[32]于2021年建立了AUGIB患者的列线图死亡预测模型(图3), 结局指标为在急诊或离开急诊24 h内死亡率. 模型包含血浆输注、D-二聚体、白蛋白、钾和年龄5个预测因子. 列线图总分>105分, 死亡风险>50%. 该模型内部验证AUC为0.858, 提示模型预测效能高. 血清钾是新出现的预后预测因素. 有研究表明, 血清钾浓度与肝硬化的严重程度相关, 且高钾血症患者的死亡率也显著更高[33]. 因此, 将血清钾作为死亡模型预测因子具有合理性与必要性. 由于肝硬化出血仅占UGIB患者的一部分, 对比Zhou[29]和Zhou[31]研究, 本模型的使用范围更广泛, 其风险因素简单, 方便快速评分, 推荐在急诊室进行推广应用. 但是此研究未收集肌酐和心电图结果, 这与血钾浓度密切相关, 尚无法确定这些因素与死亡率之间的相关性. 此外, 该模型是基于急诊患者即时资料构建, 是否适用于预测住院患者死亡, 需要进一步研究.

5 结论

综上所述, 国内外对消化道出血风险预测模型的相关研究开展较多, 模型预测性能较好, 但模型的预后结局指标侧重点有所不同. 这是由于多种疾病可引起上消化道出血, 而每种疾病的表现和预后风险不同. 传统的上消化道出血评估量表和新构建的风险模型都存在各自的侧重. 本文4篇研究关注再出血风险, 3篇研究为消化道干预需求, 结局指标为消化道干预的复合终点(内镜治疗、输血和死亡率), 其余研究更关注死亡风险. 因此在选择评估工具时, 研究人员应考虑应用场景不同和预测目的, 选择合适风险预测模型. 此外, 研究者应多开展前瞻性多中心的大样本研究, 探究上消化道出血预后的危险因素. 对不同种族、不同地区进行风险模型的临床验证, 优化预测模型, 并促进新模型与当前评分系统结合使用, 为临床医护人员提供更高效、智能化上消化道出血风险预测工具, 这有利于早期预警和提前预防, 从而改善上消化道出血患者的不良结局, 提高患者生存率和生活质量.

6 参考文献

1 赵豫鄂, 朱秀琴. 上消化道出血危险性评估量表的研究进展. 护理研究 2017; 31: 775-781 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.07.003]
2 周荣斌, 赵晓东, 吕传柱, 于学忠, 徐军, 戴佳原, 尹路. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020版). 中华急诊医学杂志 2021; 30: 10 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.01.001]
3 Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 899-917 [PMID: 33929377 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001245]
4 编辑委员会中华内科杂志, 编辑委员会中华医学杂志, 编辑委员会中华消化杂志. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年, 杭州). 中华内科杂志 2019; 58: 173-180
5 杨雪苹, 朱亮, 陈幼祥. 《2019年国际共识组指南:非静脉曲张性上消化道出血的管理》更新内容解读. 中国循证医学杂志 2020; 20: 1000-1003 [DOI: 10.7507/1672-2531.201912104]
6 Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB; International Gastrointestinal Bleeding Consortium. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017; 356: i6432 [PMID: 28053181 DOI: 10.1136/bmj.i6432]
7 卢学峰. AIMS65、Glasgow-Blatchford和Rockall三种评分系统在急性上消化道出血预后评估中的作用. 东南大学 2019
8 Benedeto-Stojanov D, Bjelaković M, Stojanov D, Aleksovski B. Prediction of in-hospital mortality after acute upper gastrointestinal bleeding: cross-validation of several risk scoring systems. *J Int Med Res* 2022; 50: 3000605221086442 [PMID: 35301889 DOI: 10.1177/03000605221086442]
9 奚黎婷, 朱锦舟, 虞晨燕, 倪柳菁, 许春芳, 吴爱荣. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测模型和新型评分系统的构建. 上海交通大学学报(医学版) 2021; 41: 1491-1497
10 庄杨萍. 急性上消化道出血再出血的危险因素及模型预测. 福建医科大学 2021
11 金珊珊, 张俞, 黄秋萍, 陆健. 老年患者急性上消化道再出血风险预测模型的建立. 中华危重病急救医学 2022; 34: 5 [DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211021-01534]
12 Wong GL, Ma AJ, Deng H, Ching JY, Wong VW, Tse YK, Yip TC, Lau LH, Liu HH, Leung CM, Tsang SW, Chan CW, Lau JY, Yuen PC, Chan FK. Machine learning model to predict recurrent ulcer bleeding in patients with history of idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 912-918 [PMID: 30761584 DOI: 10.1111/apt.15145]
13 Tatlıparmak AC, Dikme Ö, Dikme Ö, Topaçoğlu H. Cancer, platelet distribution width, and total protein levels as predictors of rebleeding in upper gastrointestinal bleeding. *Peer J* 2022; 10: e14061 [PMID: 36128193 DOI: 10.7717/peerj.14061]
14 Redondo-Cerezo E, Vadillo-Calles F, Stanley AJ, Laursen S, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Jiménez-Rosales R. MAP(ASH): A new scoring system for the prediction of intervention and mortality in upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 82-89 [PMID: 31359521 DOI: 10.1111/jgh.14811]
15 Sasaki Y, Abe T, Kawamura N, Keitoku T, Shibata I, Ohno S, Ono K, Makishima M. Prediction of the need for emergency endoscopic treatment for upper gastrointestinal bleeding and new score model: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 337 [PMID: 35820868 DOI: 10.1186/s12876-022-02413-8]
16 Badillo S, Banfai B, Birzele F, Davydov II, Hutchinson L, Kam-Thong T, Siebourg-Polster J, Steiert B, Zhang JD. An Introduction to Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 107: 871-885 [PMID: 32128792 DOI: 10.1002/cpt.1796]
17 Das A, Ben-Menachem T, Farooq FT, Cooper GS, Chak A, Sivak MV Jr, Wong RC. Artificial neural network as a predictive instrument in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2008; 134: 65-74 [PMID: 18061180 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.037]
18 Shung DL, Au B, Taylor RA, Tay JK, Laursen SB, Stanley AJ, Dalton HR, Ngu J, Schultz M, Laine L. Validation of a Machine Learning Model That Outperforms Clinical Risk Scoring Systems for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020; 158: 160-167 [PMID: 31562847 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.009]
19 Kim HS, Peng FB, Gomez Cifuentes JD. Regarding: Shung *et al*: Validation of a Machine Learning Model That Outperforms Clinical Risk Scoring Systems for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020; 158: 2308-2309 [PMID: 32201181 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.055]
20 张长坤, 张龙辉, 王东. 术前肝功能Child-Pugh评分与白蛋白-胆红素评分对肝癌患者肝切除术后肝衰竭和预后的预测价值. 中华消化外科杂志 2018; 17: 9 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.011]
21 Ishigami M, Honda T, Okumura A, Ishikawa T, Kobayashi M,

Katano Y, Fujimoto Y, Kiuchi T, Goto H. Use of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation. *J Gastroenterol* 2008; 43: 363-368 [PMID: 18592154 DOI: 10.1007/s00535-008-2168-7]

22 赵艳, 赵倩, 任壮丹, 卢桂芳, 卢新兰, 和水祥. 肝硬化合并急性上消化道出血的预后评分系统对比. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.02.003]

23 Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550-558 [PMID: 25512453 DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9151]

24 Xavier SA, Vilas-Boas R, Boal Carvalho P, Magalhães JT, Marinho CM, Cotter JB. Assessment of prognostic performance of Albumin-Bilirubin, Child-Pugh, and Model for End-stage Liver Disease scores in patients with liver cirrhosis complicated with acute upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 652-658 [PMID: 29438135 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001087]

25 Bai Z, Li B, Lin S, Liu B, Li Y, Zhu Q, Wu Y, Yang Y, Tang S, Meng F, Chen Y, Yuan S, Shao L, Qi X. Development and Validation of CAGIB Score for Evaluating the Prognosis of Cirrhosis with Acute Gastrointestinal Bleeding: A Retrospective Multicenter Study. *Adv Ther* 2019; 36: 3211-3220 [PMID: 31512140 DOI: 10.1007/s12325-019-01083-5]

26 Matsuhashi T, Hatta W, Hikichi T, Fukuda S, Mikami T, Tatsuta T, Nakamura J, Abe Y, Onozato Y, Ogata Y, Masamune A, Ohyauchi M, Ito H, Hanabata N, Araki Y, Yanagita T, Imamura H, Tsuji T, Sugawara K, Horikawa Y, Ohara S, Kondo Y, Dohmen T, Kakuta Y, Nakamura T, Iijima K. A simple prediction score for in-hospital mortality in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol* 2021; 56: 758-768 [PMID: 34143312 DOI: 10.1007/s00535-021-01797-w]

27 刘霜. 中国急性上消化道出血病情实时评估及预后的临床预测模型构建. 2021

28 Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Grossi E, Cestari R, Bianco MA, Pandolfo N, Dezi A, Casetti T, Lorenzini I, Germani U, Imperiali G, Stroppa I, Barberani F, Boschetto S, Gigliozzi A, Gatto G, Peri V, Buzzi A, Della Casa D, Di Cicco M, Proietti M, Aragona G, Giangregorio F, Allegretta L, Tronci S, Michetti P, Romagnoli P, Piubello W, Ferri B, Fornari F, Del Piano M, Pagliarulo M, Di Mitri R, Trallori G, Bagnoli S, Frosini G, Macchiarelli R, Sorrentini I, Pietrini L, De Stefano S, Ceglia T, Chiozzini G, Salvagnini M, Di Muzio D, Rotondano G; Italian registry on upper gastrointestinal bleeding (Progetto Nazionale Emorragie Digestive--PNED 2). Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1284-1291 [PMID: 20051943 DOI: 10.1038/ajg.2009.687]

29 Zhou YJ, Zheng JN, Zhou YF, Han YJ, Zou TT, Liu WY, Braddock M, Shi KQ, Wang XD, Zheng MH. Development of a prognostic nomogram for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1166-1173 [PMID: 28746121 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000943]

30 World Health Organization. Liver cirrhosis, age-standardized death rates (15+), per 100, 000 population. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/liver-cirrhosisage-standardized-death-rates-(15-)-per-100-000-population

31 Zhou YF, Xu Y, Ding YF, Yu XJ, Wu YL, Chen P, Zou DW. Novel nomogram model for predicting 6-week mortality in liver cirrhosis patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Dig Dis* 2022; 23: 516-526 [PMID: 36208036 DOI: 10.1111/1751-2980.13137]

32 Chen L, Zheng H, Wang S. Prediction model of emergency mortality risk in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a retrospective study. *Peer J* 2021; 9: e11656 [PMID: 34221734 DOI: 10.7717/peerj.11656]

33 Maiwall R, Kumar S, Sharma MK, Wani Z, Ozukum M, Sarin SK. Prevalence and prognostic significance of hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 988-994 [PMID: 26598065 DOI: 10.1111/jgh.13243]

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9月8日; 31(17): 705-710

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.705

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

述评 EDITORIAL

不同输注方式对特利加压素安全性及疗效的影响: 当前的争议

何 勇, 柴 璐, 陈 菡, 祁兴顺

何勇, 柴璐, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

何勇, 柴璐, 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

陈菡, 北部战区总医院药剂科 辽宁省沈阳市 110840

何勇, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由何勇查阅文献及撰写; 柴璐、陈菡校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

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

收稿日期: 2023-08-08
修回日期: 2023-08-30
接受日期: 2023-09-01
在线出版日期: 2023-09-08

Effect of different infusion approaches on safety and efficacy of terlipressin: Current controversies

Yong He, Lu Chai, Han Chen, Xing-Shun Qi

Yong He, Lu Chai, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Yong He, Lu Chai, Graduate School of Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Han Chen, Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

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

Received: 2023-08-08
Revised: 2023-08-30
Accepted: 2023-09-01
Published online: 2023-09-08

Abstract

Terlipressin, a synthetic analog of vasopressin, has been widely used to treat acute variceal bleeding, hepatorenal syndrome, and other complications of cirrhosis. However, among different infusion approaches of terlipressin, its safety and efficacy are also heterogeneous. Previous studies have demonstrated that continuous infusion of terlipressin is more effective with a lower incidence of adverse events than intermittent intravenous infusion. This paper aims to review the relevant literature and summarize the data regarding the safety and effectiveness of different infusion approaches of terlipressin to guide clinical practice.

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

Key Words: Terlipressin; Intravenous infusion; Cirrhosis; Acute variceal bleeding; Hepatorenal syndrome; Refractory ascites; Septic shock

Citation: He Y, Chai L, Chen H, Qi XS. Effect of different infusion approaches on safety and efficacy of terlipressin: Current controversies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(17): 705-710
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/705.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.705

摘要

特利加压素是血管加压素的一种人工合成类似物, 已被广泛用于治疗急性静脉曲张破裂出血及肝肾综合征等肝硬化并发症. 然而, 特利加压素的不同输注方式可能会造成其疗效和安全性有所差异. 既往研究证明持续输注特利加压素比间歇静脉推注更有效且不

良事件发生率更低. 本文着重回顾相关文献并总结特利加压素不同输注方式之间疗效和安全性的差异, 以指导临床实践.

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

关键词: 特利加压素; 静脉输注; 肝硬化; 急性静脉曲张破裂出血; 肝肾综合征; 难治性腹水; 感染性休克

核心提要: 特利加压素已被广泛用于治疗急性静脉曲张破裂出血及肝肾综合征等肝硬化并发症, 但其最佳输注方式及剂量当前仍存有争议. 本文着重回顾文献并总结特利加压素不同输注方式之间的疗效和安全性的差异, 以指导临床实践.

文献来源: 何勇, 柴璐, 陈菡, 祁兴顺. 不同输注方式对特利加压素安全性及疗效的影响: 当前的争议. 世界华人消化杂志 2023; 31(17): 705-710
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/705.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.705

0 引言

肝硬化是全球肝病患者死亡的主要病因, 影响着全球1.2亿多人, 常见的危险因素包括酒精滥用、病毒性肝炎和非酒精性脂肪肝等[1]. 肝硬化患者常存在门静脉高压及高动力循环且伴有全身性炎症, 这进一步扩张内脏血管, 减少了有效循环容量. 当缺乏有效干预措施时, 肝硬化将由代偿期进展至失代偿期, 最终导致腹水、肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)、食管胃静脉曲张破裂出血以及肝性脑病等并发症[2,3].

特利加压素是一种人内源性血管加压素的人工合成类似物, 以赖氨酸替代内源性加压素肽链中第8位精氨酸, 同时在半胱氨酸处增添了由3个甘氨酸组成的氨基酸支链[4], 能非选择性激动V_1(内脏动脉血管平滑肌)和V_2(肾小管集合管)受体, 但与V_1受体的亲和力是V_2的6倍[5]. 当作用于V_1受体时, 可收缩内脏及外周血管, 减少内脏血流, 从而降低门静脉压(portal venous pressure, PVP), 升高平均动脉压(mean arterial pressure, MAP); 另外, 还可以增加肾血流量及尿量, 进而改善肾功能[6]. 特利加压素分布半衰期为8 min, 静脉给药后约10 min达到峰值浓度, 主要通过代谢物赖氨酸血管加压素(lysine-vasopressin, LVP)发挥作用[5]; 作为一种前药, 肽链外切酶的代谢使其持续释放LVP, 进而延长作用时间. LVP的活性在60 min-120 min时达到峰值, 并在180 min-240 min内保持代谢活性[7]. 特利加压素消除半衰期为50 min, 且药物的清除率随着血药浓度的增加而增加, 这可能导致间歇推注后疗效迅速减弱, 不能长时间维持疗效, 特利加压素血药浓度的急剧增加也可能会引发严重不良事件[8]. 尽管特利加压素目前已被广泛用于治疗急性静脉曲张破裂出血(acute variceal bleeding, AVB)及HRS等肝硬化并发症. 但其最佳输注方式及剂量仍存有争议. 本文主要通过回顾相关文献并总结特利加压素不同输注方式治疗AVB、1型HRS(HRS-1)、难治性腹水及感染性休克的疗效和安全性差异.

1 特利加压素输注方式对AVB治疗的影响

AVB是肝硬化患者常见且致命的并发症, 短期死亡率高达20%-30%[9]. 肝硬化患者发生急性上消化道出血时, 需怀疑AVB[10]. AVB患者应尽早使用特利加压素、生长抑素或奥曲肽[11]. 特利加压素主要作用于内脏循环动脉平滑肌V_1受体, 降低内脏循环容量和门静脉压力, 进而控制AVB[10]. 一项纳入了30项随机对照试验的荟萃分析发现, 与无血管活性药物治疗相比, 特利加压素能显著降低院内死亡率(OR = 0.31, P = 0.008); 然而, 特利加压素与垂体后叶素、生长抑素和奥曲肽在控制出血方面无统计学差异[12]. 2019年, 一项网状荟萃分析发现, 与奥曲肽、生长抑素和血管加压素等血管活性药物相比, 特利加压素能显著降低输血率及再出血风险[13]. 亚太肝病学会推荐AVB患者首选特利加压素, 以2 mg/4 h的剂量治疗2 d-5 d[14]. 欧洲肝病学会推荐特利加压素以2 mg/4 h的剂量输注48 h, 随后改为1 mg/4 h[11]. 然而, 大剂量间歇推注特利加压素不足以长期维持疗效, 且可能增加严重不良事件发生风险.

2013年, Ding等[8]将接受经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)的患者随机分配为间歇静脉推注组(首剂静脉推注2 mg, 随后每6 h推注1 mg; n = 10)和持续泵注组(首剂静脉输注1 mg, 随后每24 h微泵注射4 mg; n = 10), 两组患者均在TIPS术后注射特利加压素并通过门静脉导管直接测量PVP, 持续泵注特利加压素可稳定降低PVP且无严重不良反应, 而间歇静脉推注组降低PVP数小时后会反弹; 输注1 h后, 两组均能降低心率、升高MAP, 但间歇静脉推注组的心率及MAP波动更大; 持续泵注特利加压素对PVP的影响更大. 2018年, 基于上述研究结果, Jha等[15]将86例门静脉高压并发食管静脉曲张出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)的患者随机分为持续输注组(首剂静脉输注1 mg, 随后每天持续输注4 mg; n = 43)和间歇静脉推注组(首剂推注2 mg, 随后每6 h推注1 mg; n = 43), 两组均持续治疗5 d, 两组6 wk内死亡率无统计学差异(18.6% *vs* 9.3%, P>0.05); 但间歇静脉推注组有20.7%的患者治疗失败, 显著高于持续输注组(20.7 *vs* 4.7%, P = 0.02). 然而, 由于患者及医疗环境的限制, 这两项研究并未测量肝静脉

压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG).

HVPG>5 mmHg提示窦性门静脉高压症[16]; 在病毒和酒精性肝硬化患者中, HVPG>10 mmHg是静脉曲张等失代偿事件的危险因素, HVPG>12 mmHg是静脉曲张出血的危险因素[17], HVPG>20 mmHg会使再出血等不良预后的风险增加5.21倍[18]. 早在1997年, 有研究发现间歇推注特利加压素并不能降低HVPG[19]. 基于此, Arora等[20]进行了一项单中心随机双盲对照试验, 将110例EVB患者随机分为间歇静脉推注组(2 mg/4 h)和持续输注组(4 mg/24 h), 初始止血后患者行内镜下静脉曲张套扎术并静脉推注2 mg特利加压素, 导管留置24 h, 分别在12 h及24 h后再次测量HVPG, 间歇静脉推注和持续输注特利加压素均能显著降低HVPG, 但持续输注组HVPG应答者更多(85.4% *vs* 58.2%, P = 0.002), 所需平均输注剂量也更低(4.25 mg/dL±1.26 mg/dL *vs* 7.42 mg/dL±1.42 mg/dL); 特利加压素可能会导致腹泻、腹痛、心房颤动、发绀、胸痛、室性早搏和高血压等不良事件, 其中间歇推注组因不良反应需要减少剂量或停药的患者比率显著高于持续输注组(56.4% *vs* 36.3%, P = 0.03).

目前指南推荐间歇静脉推注特利加压素治疗AVB[11,14], 但间歇推注并不能保证24 h内稳定降低PVP, 且MAP频繁波动, 故不利于控制AVB并预防早期再出血. 此外, 大多数患者不能耐受这种高剂量的输注方式, 特别是肝硬化晚期并发静脉曲张出血的患者. 相反, 低剂量持续输注或泵注能有效降低肝硬化患者的HVPG, 进而可能减少不良事件. 因此, 持续输注特利加压素可能更适合治疗AVB.

2 特利加压素输注方式对HRS治疗的影响

HRS是失代偿期肝硬化常见的严重并发症之一, 5年内发病率约为40%, 确诊后生存率仅为5%-20%[21]. 2015年, 国际腹水学会重新修订了AKI(acute kidney injury, AKI)及HRS的定义, 并将HRS-1更名为HRS-AKI[22]. 肝硬化患者会出现内脏血管扩张, 进而降低有效循环容量、全身血管阻力和MAP, 这会激活神经体液系统, 收缩肾血管, 降低肾血流量及肾小球滤过率(GFR), 最终导致扩容无效的肾前性肾损伤(即HRS-AKI)[23].

美国和欧洲指南均建议特利加压素作为HRS-1的一线治疗药物[23]. 特利加压素可作用于V_1和V_2受体, 诱导神经体液系统失活, 进而增加有效循环容量、改善肾脏灌注[13]. Boyer等[24]比较了在白蛋白的基础上加用特利加压素与安慰剂对肝硬化患者肾功能的影响, 特利加压素组(1 mg/6 h)的患者血清肌酐(Scr)降低了1.1 mg/dL; 而安慰剂组的患者Scr仅降低了0.6 mg/dL(P<0.001); 特利加压素能更有效地改善肝硬化患者的肾功能. 2018年, 一项纳入了16项随机对照试验的网状荟萃分析发现, 特利加压素联合白蛋白可有效逆转HRS-1, 改善HRS-1患者的短期生存率[25]. 2021年, Wong等[26]将300例HRS-1患者随机分为白蛋白联合特利加压素组和单用白蛋白组(每5.5 h-6.5 h静脉输注1 mg特利加压素, 治疗持续14 d), 与安慰剂相比, 特利加压素联合白蛋白能更有效地逆转HRS-1(32% *vs* 17%, P = 0.006). 基于此, 美国食品药品监督管理局批准了特利加压素用于治疗HRS.

欧洲肝病学会推荐特利加压素治疗HRS-1的初始剂量为0.5-1 mg/4-6 h, 若Scr较基线减少<25%, 则逐步增至2 mg/4-6 h[11]. 美国胃肠病学会推荐特利加压素治疗HRS-1的起始剂量为1 mg/4-6 h, 若3 d内Scr较基线降低≤25%, 则剂量增至2 mg/4-6 h; 特利加压素除间歇静脉推注外, 也可以2 mg/d的起始剂量持续静脉输注, 每24-48 h逐渐增加剂量, 增至最大剂量12 mg/d或HRS逆转. 两种输注方式的疗效相似, 但持续输注组的累积日剂量较低, 这可能会减少不良反应发生的风险[27]. 2009年, Gerbes等[28]发现在白蛋白的基础上持续输注特利加压素可以使42%的患者实现HRS逆转, 仅有9%的患者出现心律失常; 相比于既往间歇推注的研究, 逆转率更高且心血管不良事件发生率更低[29,30]. 2016年, Cavallin等[31]将71例肝硬化并发HRS-1的患者随机分为持续静脉泵注组(2 mg/d; n = 34)和间歇静脉推注组(0.5 mg/4 h; n = 37), 两组治疗应答率及90 d无移植生存期无统计学差异; 但持续泵注组不良事件发生率(35.29% *vs* 62.16%, P<0.025)低于间歇静脉推注组, 其中, 严重不良事件发生率(21% *vs* 43%, P<0.05)更低; 完全缓解(55.88% *vs* 45.95%)和部分缓解率(20.59% *vs* 18.9%)均高于间歇静脉推注组; 持续泵注组逆转HRS所需的剂量更低(2.23 mg/d±0.65 mg/d *vs* 3.51 mg/d±1.77 mg/d, P<0.05), 且能更持久地降低PVP.

CONFIRM研究发现39.5%的患者在应用特利加压素治疗后发生了急性呼吸衰竭、呼吸困难、缺氧、胸腔积液和肺水肿等呼吸系统不良事件, 而安慰剂组仅有25.3%; 更重要的是, 特利加压素组有22例患者(11%)90 d内死于呼吸系统疾病; 相比之下, 安慰剂组仅有2(2%)例患者[26]. 值得注意的是, 该研究采用间歇静脉推注, 且剂量较大. 相比之下, 持续输注或泵注引起的呼吸系统不良事件很罕见. Arora等[32]将120例慢加急性肝衰竭患者随机分为持续输注特利加压素(2-12 mg/d; n = 60)或去甲肾上腺素(0.5-3.0 mg/h; n = 60)组, 两组均未发生呼吸系统不良事件.

综上, 持续输注或泵注特利加压素治疗HRS-1的疗效与间歇静脉推注相近, 而持续输注所需剂量及不良事件发生率更低, 故未来可考虑持续输注特利加压素治疗HRS-1.

3 特利加压素输注方式对难治性腹水治疗的影响

腹水是失代偿期肝硬化患者最常见的并发症[33]. 肝硬化合并腹水的患者中约5%-10%为难治性腹水, 难治性腹水患者6 mo生存率仅为50%. 目前治疗措施包括大容量腹腔穿刺联合人血白蛋白、TIPS、肝移植、血管收缩剂和自动低流量腹水泵[34]. 难治性腹水患者常伴有HRS, 特利加压素可显著改善GFR、Scr、肾血流量和尿量, 故可用于辅助治疗[35]. 中国肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南推荐特利加压素用于治疗肝硬化顽固型腹水, 每12 h静脉缓慢推注(至少15 min)或持续静脉点滴1 mg-2 mg, 有应答者持续应用5 d-7 d; 无应答者, 可每6 h静脉缓慢推注或持续静脉点滴1 mg-2 mg. 停药后病情反复, 可再重复应用[36]. 但目前尚无研究比较特利加压素不同输注方式治疗难治性腹水的疗效及安全性差异, 未来仍需高质量研究加以证明.

4 特利加压素输注方式对感染性休克治疗的影响

脓毒症引起的感染性休克每年影响着数百万人[37], 其死亡率高达40%-50%[38]. 感染性休克患者会出现有效循环容量下降和组织灌注不足, 故液体复苏至关重要[39]. 然而, 许多患者经充分液体复苏后仍存在持续性低血压, 需应用血管活性药物以维持MAP[40]. 去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)为治疗感染性休克的一线血管活性药物[41]. 然而, 感染性休克患者对儿茶酚胺类药物的敏感性会随时间逐渐降低[6], 从而需要更高剂量的NE来维持稳定的MAP, 这可能会增加不良事件的发生率[42]. 指南推荐, 应用NE后仍存在低血压的感染性休克患者可考虑加用血管加压素[37], 但血管加压素不具有选择特异性, 其激活V_1受体时, 也会激活其他受体, 从而导致血小板减少、低钠血症及高胆红素血症等不良反应[43]. 与血管加压素不同, 特利加压素对V_1受体亲和力显著高于其他受体. 因此, 当感染性休克患者应用NE后仍存在低血压时, 加用特利加压素可能更合适. 近期一项随机对照试验将84例肝硬化合并感染性休克的患者随机分为NE单药治疗组和NE联合特利加压素组. 联合组有93%的患者MAP能维持在65 mmHg以上, 而单药组仅有69%; 与单药组相比, 联合组的不良事件发生率更高, 主要是手指缺血[44]. 值得注意的是, 该试验采用间歇静脉推注特利加压素, 长时间大剂量间歇静脉推注可能导致血管过度收缩, 进而减少全身血流量和氧转运量[45]. 既往动物试验发现, 与间歇推注特利加压素(1 mg/6 h)相比, 持续输注(2 mg/d)能更有效地逆转低血压并改善心肌、肾和肝功能[46,47]. 尚无临床研究探讨持续输注特利加压素对感染性休克患者的疗效和安全性, 未来需要更多大型、高质量研究加以分析.

5 结论

特利加压素已被推荐作为肝硬化伴AVB或HRS-1的一线治疗药物. 与间歇静脉推注相比, 持续输注特利加压素能持久、稳定地降低PVP. 此外, 持续输注所需的药物剂量更小, 不良事件发生率更低且患者耐受性也更好, 故未来可考虑持续输注特利加压素治疗AVB及HRS-1. 然而, 持续输注特利加压素治疗难治性腹水和感染性休克疗效和安全仍未知, 需高质量研究进一步探讨.

6 参考文献

1 GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 245-266 [PMID: 31981519 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8]

2 Lee S, Saffo S. Evolution of care in cirrhosis: Preventing hepatic decompensation through pharmacotherapy. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 61-74 [PMID: 36683719 DOI: 10.3748/wjg.v29.i1.61]

3 Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020; 370: m2687 [PMID: 32928750 DOI: 10.1136/bmj.m2687]

4 Qi X, Bai Z, Zhu Q, Cheng G, Chen Y, Dang X, Ding H, Han J, Han L, He Y, Ji F, Jin H, Li B, Li H, Li Y, Li Z, Liu B, Liu F, Liu L, Lin S, Ma D, Meng F, Qi R, Ren T, Shao L, Tang S, Tang Y, Teng Y, Wang C, Wang R, Wu Y, Xu X, Yang L, Yuan J, Yuan S, Yang Y, Zhao Q, Zhang W, Yang Y, Guo X, Xie W. Practice guidance for the use of terlipressin for liver cirrhosis-related complications. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848221098253 [PMID: 35601800 DOI: 10.1177/17562848221098253]

5 Jamil K, Pappas SC, Devarakonda KR. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V(1) and V(2). *J Exp Pharmacol* 2018; 10: 1-7 [PMID: 29302194 DOI: 10.2147/jep.S146034]

6 Kulkarni AV, Arab JP, Premkumar M, Benítez C, Tirumalige Ravikumar S, Kumar P, Sharma M, Reddy DN, Simonetto DA, Rao PN. Terlipressin has stood the test of time: Clinical overview in 2020 and future perspectives. *Liver Int* 2020; 40: 2888-2905 [PMID: 33065772 DOI: 10.1111/liv.14703]

7 Belcher JM, Parada XV, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, Sharma P, Regner KR, Nadim MK, Garcia-Tsao G, Velez JCQ, Parikh SM, Chung RT, Allegretti AS; HRS-HARMONY Study Investigators. Terlipressin and the Treatment of Hepatorenal Syndrome: How the CONFIRM Trial Moves the Story Forward. *Am J Kidney Dis* 2022; 79: 737-745 [PMID: 34606933 DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.08.016]

8 Ding C, Wu X, Fan X, He C, Li J. Hemodynamic effects of continuous versus bolus infusion of terlipressin for portal hypertension: a randomized comparison. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1242-1246 [PMID: 23489113 DOI: 10.1111/jgh.12195]

9 Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, Casanovas G, Bosch J, Lv Y, Thabut D, Fan D, Hernández-Gea V, García-Pagán JC; Preemptive TIPS Individual Data Metanalysis, International Variceal Bleeding Study and Baveno Cooperation Study groups. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology* 2021; 160: 193-205.e10 [PMID: 32980344 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.026]

10 Cabrera L, Tandon P, Abraldes JG. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 34-40 [PMID: 26948179 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.11.012]

11 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460 [PMID: 29653741 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024]

12 Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, Han D, Liu F, Qi X. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13437 [PMID: 30508958 DOI: 10.1097/MD.0000000000013437]

13 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive Agents for the Management of Variceal Bleeding: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drug Res (Stuttg)* 2019; 69: 487-495 [PMID: 30776840 DOI: 10.1055/a-0846-3071]

14 Sarin SK, Kumar A, Angus PW, Baijal SS, Baik SK, Bayraktar Y, Chawla YK, Choudhuri G, Chung JW, de Franchis R, de Silva HJ, Garg H, Garg PK, Helmy A, Hou MC, Jafri W, Jia JD, Lau GK, Li CZ, Lui HF, Maruyama H, Pandey CM, Puri AS, Rerknimitr R, Sahni P, Saraya A, Sharma BC, Sharma P, Shiha G, Sollano JD, Wu J, Xu RY, Yachha SK, Zhang C; Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Working Party on Portal Hypertension. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int* 2011; 5: 607-624 [PMID: 21484145 DOI: 10.1007/s12072-010-9236-9]

15 Jha SK, Mishra M, Jha A, Dayal VM. Comparison of continuous versus intermittent infusions of terlipressin for the control of acute variceal bleeding in patients with portal hypertension: An open-label randomized controlled trial. Indian *J Gastroenterol* 2018; 37: 313-320 [PMID: 30132224 DOI: 10.1007/s12664-018-0871-8]

16 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]

17 Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848221101712 [PMID: 35757384 DOI: 10.1177/17562848221101712]

18 Jindal A, Bhardwaj A, Kumar G, Sarin SK. Clinical Decompensation and Outcomes in Patients With Compensated Cirrhosis and a Hepatic Venous Pressure Gradient ≥20 mm Hg. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1624-1633 [PMID: 32453061 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000653]

19 Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, García-Pagan JC, Bosch J, Rodés J. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997; 26: 621-627 [PMID: 9075670 DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80428-x]

20 Arora V, Choudhary SP, Maiwall R, Vijayaraghavan R, Jindal A, Kumar G, Sarin SK. Low-dose continuous terlipressin infusion is effective and safer than intravenous bolus injections in reducing portal pressure and control of acute variceal bleeding. *Hepatol Int* 2023; 17: 131-138 [PMID: 36542261 DOI: 10.1007/s12072-022-10416-6]

21 Divens LL, Rivera SL. Hepatorenal Syndrome: From the Beginning to Now. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2022; 34: 321-329 [PMID: 36049851 DOI: 10.1016/j.cnc.2022.04.010]

22 Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64: 531-537 [PMID: 25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874]

23 Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2023; 388: 733-745 [PMID: 36812435 DOI: 10.1056/NEJMra2215289]

24 Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC; REVERSE Study Investigators. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology* 2016; 150: 1579-1589.e2 [PMID: 26896734 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.026]

25 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive Agents for Hepatorenal Syndrome: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 97-102 [PMID: 28924736 DOI: 10.1007/s11606-017-4178-8]

26 Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, Gonzalez SA, Mumtaz K, Lim N, Simonetto DA, Sharma P, Sanyal AJ, Mayo MJ, Frederick RT, Escalante S, Jamil K; CONFIRM Study Investigators. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2021; 384: 818-828 [PMID: 33657294 DOI: 10.1056/NEJMoa2008290]

27 Flamm SL, Wong F, Ahn J, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2707-2716 [PMID: 36075500 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.08.033]

28 Gerbes AL, Huber E, Gülberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009; 137: 1179; author reply 1179-1179; author reply 1181 [PMID: 19631603 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.064]

29 Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P; TAHRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-1359 [PMID: 18471512 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.024]

30 Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-1368 [PMID: 18471513 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.014]

31 Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016; 63: 983-992 [PMID: 26659927 DOI: 10.1002/hep.28396]

32 Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, Jain P, Sarin SK. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology* 2020; 71: 600-610 [PMID: 30076614 DOI: 10.1002/hep.30208]

33 Wong F. Management of refractory ascites. *Clin Mol Hepatol* 2023; 29: 16-32 [PMID: 35676862 DOI: 10.3350/cmh.2022.0104]

34 Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int* 2018; 12: 122-134 [PMID: 28836115 DOI: 10.1007/s12072-017-9815-0]

35 Bai Z, An Y, Guo X, Teschke R, Méndez-Sánchez N, Li H, Qi X. Role of Terlipressin in Cirrhotic Patients with Ascites and without Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review of Current Evidence. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020; 2020: 5106958 [PMID: 32676484 DOI: 10.1155/2020/5106958]

36 Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Xu X, Duan Z, Ding H, Li W, Jia J, Wei L, Linghu E, Zhuang H. Chinese guidelines on the management of ascites and its related

complications in cirrhosis. *Hepatol Int* 2019; 13: 1-21 [PMID: 30656520 DOI: 10.1007/s12072-018-09923-2]
37 Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundy M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48: e440-e469 [PMID: 32224769 DOI: 10.1097/ccm.0000000000004363]
38 Saner FH, Canbay A, Gerken G, Broelsch CE. Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1: 207-217 [PMID: 19072411 DOI: 10.1586/17474124.1.2.207]
39 Pesaturo AB, Jennings HR, Voils SA. Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2170-2177 [PMID: 17148649 DOI: 10.1345/aph.1H373]
40 Meresse Z, Medam S, Mathieu C, Duclos G, Vincent JL, Leone M. Vasopressors to treat refractory septic shock. *Minerva Anestesiol* 2020; 86: 537-545 [PMID: 31994366 DOI: 10.23736/S0375-9393.20.13826-4]
41 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810 [PMID: 26903338 DOI: 10.1001/jama.2016.0287]
42 Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, Kang Y, Li K, Zhou L, Song Q, Sun T, Zhao L, Wang X, He X, Wang C, Wu B, Lin J, Yuan S, Gu Q, Qian K, Shi X, Feng Y, Lin A, He X; Study Group of investigators, Guan XD. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1816-1825 [PMID: 29971593 DOI: 10.1007/s00134-018-5267-9]
43 Zhu Y, Huang H, Xi X, Du B. Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study. *J Intensive Care* 2019; 7: 16 [PMID: 30923620 DOI: 10.1186/s40560-019-0369-1]
44 Choudhury A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Saini D, Kumar S, Maiwall R, Sharma MK, Bhadoria AS, Kumar G, Joshi YK, Sarin SK. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int* 2017; 37: 552-561 [PMID: 27633962 DOI: 10.1111/liv.13252]
45 Lange M, Morelli A, Ertmer C, Bröking K, Rehberg S, Van Aken H, Traber DL, Westphal M. Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel inhibition in shock states: physiology and clinical implications. *Shock* 2007; 28: 394-400 [PMID: 17577137 DOI: 10.1097/shk.0b013e318050c836]
46 Lange M, Ertmer C, Rehberg S, Morelli A, Köhler G, Kampmeier TG, Van Aken H, Westphal M. Effects of two different dosing regimens of terlipressin on organ functions in ovine endotoxemia. *Inflamm Res* 2011; 60: 429-437 [PMID: 21190124 DOI: 10.1007/s00011-010-0299-9]
47 Lange M, Morelli A, Ertmer C, Koehler G, Bröking K, Hucklenbruch C, Bone HG, Van Aken H, Traber DL, Westphal M. Continuous versus bolus infusion of terlipressin in ovine endotoxemia. *Shock* 2007; 28: 623-629 [PMID: 17589382 DOI: 10.1097/shk.0b013e318050c78d]

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》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年9月8日; 31(17): 711-731

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.711

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

述评 EDITORIAL

微量营养素在炎症性肠病中的作用

宋文轩, 于梓涵, 任祥凤, 陈济华, 陈 鑫

宋文轩, 于梓涵, 任祥凤, 陈济华, 陈鑫, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

宋文轩, 天津医科大学在读硕士研究生, 主要研究炎症性肠病、贲门失弛缓症方向.

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2019YFB1311505.

作者贡献分布: 此综述写作部分由宋文轩完成; 相关文献支持及理论分析由于梓涵、任祥凤、陈济华完成; 审校及修改由陈鑫完成.

通讯作者: 陈鑫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. chenxindoc@163.com

收稿日期: 2023-08-09
修回日期: 2023-08-28
接受日期: 2023-09-01
在线出版日期: 2023-09-08

Role of micronutrients in inflammatory bowel disease

Wen-Xuan Song, Zi-Han Yu, Xiang-Feng Ren, Ji-Hua Chen, Xin Chen

Wen-Xuan Song, Zi-Han Yu, Xiang-Feng Ren, Ji-Hua Chen, Xin Chen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: National Key R&D Program of China, No. 2019YFB1311505.

Corresponding author: Xin Chen, MD, PhD, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. chenxindoc@163.com

Received: 2023-08-09
Revised: 2023-08-28
Accepted: 2023-09-01
Published online: 2023-09-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an autoimmune intestinal disease that includes ulcerative colitis, Crohn's disease, and indeterminate colitis. Patients with IBD are often at risk for malnutrition, including micronutrient deficiencies, due to dietary restrictions and poor intestinal absorption. Micronutrients, including vitamins and minerals, play an important role in the human body's metabolism and maintenance of tissue functions. This article reviews the role of micronutrients in IBD. Micronutrients can affect the occurrence and progression of IBD by regulating immunity, intestinal flora, oxidative stress, intestinal barrier function, and other aspects. Monitoring and timely supplementation of micronutrients are important to delay progression and improve clinical symptoms in IBD patients.

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

Key Words: Micronutrient; Vitamin; Mineral; Inflammatory bowel disease; Malnutrition

Citation: Song WX, Yu ZH, Ren XF, Chen JH, Chen X. Role of micronutrients in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(17): 711-731
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/711.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.711

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种自身免疫性肠道疾病, 分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和病理学不能确定的未定型结肠炎. 由于饮食限制和肠道吸收不良, IBD患者常面临营养不良的风险, 如微量营养素缺乏. 微量营养素包括维生素和矿物质, 在人体新陈代谢和维持组织功能方面起着重要作用. 本文综述了微量营养素在IBD中的作用, 发现微量营养素可以通过调节免疫、肠道菌群、氧化应激、肠道屏障功能等

多方面影响IBD的疾病病程. 监测IBD患者的微量营养素水平并及时补充对延缓疾病进展、改善临床症状至关重要.

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

关键词: 微量营养素; 维生素; 矿物质; 炎症性肠病; 营养不良

核心提要: 微量营养素通过调节免疫反应、减少氧化应激、改善肠道微生物群和维持肠道屏障功能影响炎症性肠病的疾病病程. 监测炎症性肠病患者的微量营养素水平并及时补充对延缓炎症性肠病的疾病进展、改善临床症状至关重要.

文献来源: 宋文轩, 于梓涵, 任祥凤, 陈济华, 陈鑫. 微量营养素在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2023; 31(17): 711-731
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/711.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.711

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚未明确的慢性、进行性、反复复发性的自身免疫性肠道疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和病理学不能确定的未定型结肠炎[1]. IBD的典型症状是腹痛、腹泻、黏液脓血便和体重下降[2]. 营养不良是IBD的常见并发症, 其全球患病率为20%-85%[3]. 约65%-75%的CD患者和18%-62%的UC患者存在营养不良[4]. 小肠是人体消化和吸收营养的主要部位. 由于CD病变好发于小肠, UC病变多见于结直肠, 因此CD患者伴有营养不良的情况较UC多见[3,5]. 但也有作者报道这两种疾病的营养不良患病率几乎没有差别[6]. IBD患者的营养不良与住院时间延长、围手术期并发症增加和感染率、死亡率升高有关[7]. 另一方面, 伴有营养不良的IBD患者较营养良好的患者住院花费多34%, 对医疗保健系统造成了沉重的负担[8].

营养不良表现为能量失衡或营养摄入不足, 包括蛋白质-能量营养不良、疾病相关营养不良、肌肉减少症和微量营养素缺乏[9]. CD患者微量营养素缺乏患病率为82.5%, UC患者为11.3%[10]. 许多病程较短的IBD患者往往面临较高的微量营养素缺乏风险[11].

微量营养素, 包括维生素和矿物质[12]. 维生素是有机化合物, 分为水溶性和脂溶性. 水溶性维生素包括硫胺素(B1)、核黄素(B2)、烟酸(B3)、吡哆醇(B6)、钴胺素(B12)、生物素、泛酸、叶酸和维生素C(抗坏血酸). 脂溶性维生素包括维生素A、D、E和K[13]. 膳食矿物质分为宏量元素和微量元素. 宏量元素是重要的组织成分, 可作为辅助因子和催化剂维持细胞结构和参与酶促反应过程, 如钙、钾和镁等. 微量元素是体内酶反应所必需的, 包括锌, 铜和硒等[13,14]. 正常情况下, 食物中95%的维生素和矿物质在小肠近端被吸收. 唯一的例外是维生素B12, 它与内因子结合后在回肠末端被吸收. 此外, 远端回肠吸收的胆汁酸对脂溶性维生素的吸收至关重要[13]. IBD患者常伴有微量营养素缺乏. 微量营养素缺乏会导致IBD患者出现不良反应, 如增加疾病的内镜和组织学活动风险、加重肠道炎症、增加疲劳负担和降低健康相关的生活质量等[15-19]. 综上, 探讨微量营养素在IBD中的作用进而找到行之有效的方法预防微量营养素缺乏是非常重要的.

本文的目的是探索微量营养素在IBD中的可能作用, 阐明微量营养素缺乏对IBD的影响, 从而指导IBD的临床实践(表1).

1 维生素

1.1 维生素A 维生素A(vitamin A, VA)及其活性成分视黄酸(retinoic acid, RA)、全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, *at-RA*)在广泛的生理过程中发挥了重要作用, 如视力、免疫调节、细胞增生和分化、细胞间通讯和再生等[20,21]. 人体必须从膳食或补充剂中获取VA. 动物食品可以提供VA的制备原料, 而水果蔬菜则是类胡萝卜素的重要来源[21]. VA的吸收主要发生在近端小肠, 可通过肠道上皮细胞直接转化为RA[22]. VA摄入不充分导致维生素A缺乏(vitamin A deficiency, VAD)[21]. VAD会导致夜盲症和免疫力下降[21]. IBD患者面临VAD的风险. 一项涉及323例CD患者和114例UC患者的Meta分析显示, CD和UC患者的血清VA水平低于健康对照组[23]. 除此之外, VA水平似乎与炎症的严重程度相关. VA水平较低的CD患者伴有更高的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平[23].

1.1.1 调节免疫应答: 全反式维甲酸可以调节B细胞、T细胞和树突状细胞(dendritic cells, DtC), 通过其核受体视黄酸受体(retinoic acid receptor, RAR)抑制白介素6(interleukin-6, IL-6)驱动的促炎辅助性T 细胞17(T helper cell 17, Th17)分化, 促进抗炎调节性T细胞(regulatory cells, Treg)分化[24]. 在肠道中, DtC产生RA. RA促进叉头盒蛋白3(forkhead box protein 3, FOXP3)表达. FOXP3是Treg的关键转录因子, 通过抑制干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、白介素4(interleukin-4, IL-4)、白介素17(interleukin-17, IL-17)的产生从而调节Th17和Treg分化之间的平衡[25]. 在动物模型中, RA在体外抑制了UC的结肠炎症反应, 直接调节FOXP3、IL-17

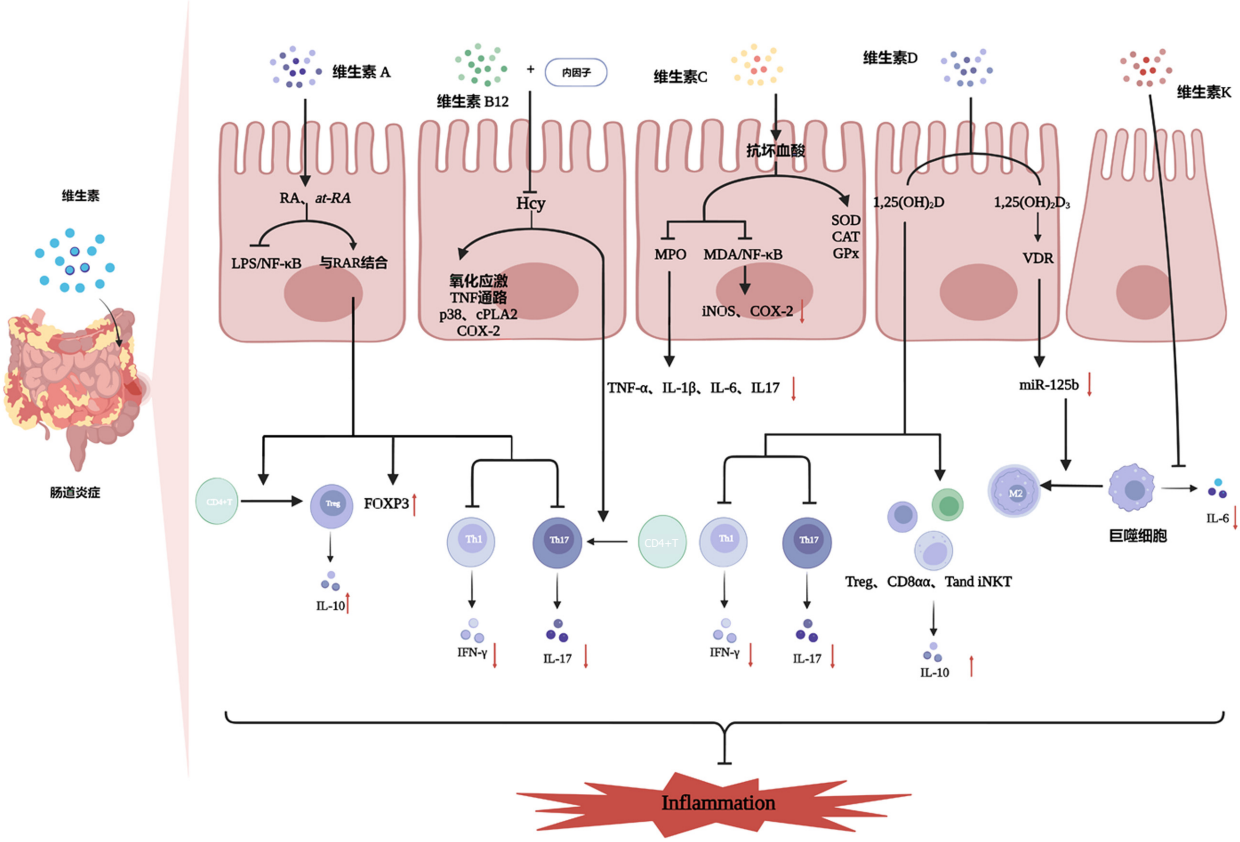
表 1 生理水平下微量营养素对IBD的影响

微量营养素	免疫调节	氧化应激	肠道菌群	肠道屏障	其他
维生素A	调节Th17和Treg分化之间的平衡[25]	–	–	增加紧密连接蛋白的表达[29]	增加DRA的表达[31]
维生素B3	减少促炎细胞因子的分泌[51]	–	–	抑制结肠上皮细胞的血管渗漏和凋亡[51]	–
维生素B7	–	–	–	缺乏导致机会性微生物的增生和黏液驻留微生物的减少[58]	阻止NF-κB通路的激活[63]
维生素B12和叶酸	抑制Hcy和IL-23诱导的CD4+T细胞向Th-17细胞分化[75]	–	通过DNA甲基化调节肠道上皮细胞和肠道菌群[72]	–	–
维生素C	抑制IL-8和MCP-1的产生[81]	捕获自由基, 降低MPO活性, 提高SOD、CAT和GPx活性[89]	–	–	抑制NF-κB通路活化并降低iNOS和COX-2的表达[89]
维生素D	调节T细胞分化之间的平衡[97-102], 促进巨噬细胞向M2亚群极化[92]	–	增加有益细菌的丰度[117]	抑制坏死囊泡的形成[106], 降低Claudin-2水平[113]	抑制结肠局部RAS的激活[125]
维生素E	抑制IL-6的升高[135]	–	减少结肠炎引起的Roseburia的消耗[135]	减弱TNF-α/IFN-γ诱导的人肠上皮Caco-2细胞单层TEER[135]	减少结肠纤维化[139]
维生素K	抑制人巨噬细胞THP-1中IL-6的产生[144]	–	–	–	–
钙	减少炎症细胞浸润[163]	–	减少肠道细菌或细菌抗原移位[158-160]	与刺激性物质结合减少其对结肠上皮的损伤[157]	–
铁	减少CD4+T细胞浸润[189]	–	–	增强肠道屏障功能[189]	缺乏将会导致贫血[169]
锌	抑制Th17成熟和减弱Th17相关炎症反应[200]	诱导MT合成, 抑制NADPH氧化酶活性, 激活Nrf2通路[208]	参与肠道微生物的生长和繁殖[213]	促进Caco-2细胞分化及紧密连接蛋白ZO-1的表达[211]	抑制NF-κB信号通路[71]
硒	调节巨噬细胞的花生四烯酸通路[222]	降低ROS和MDA活性, 提高SOD和GPx活性[228]	增加肠道微生物群的多样性[229]	促进紧密连接蛋白ZO-1和Occludin的表达[229]	缺乏促进炎性肿瘤的发生[223]
镁	抑制免疫细胞浸润和IL-1β、IL-6、IL-17、IFN-γ和TNF-α的产生[242]	–	提高参与肠道健康和代谢稳态的细菌丰度[240]	修复上皮的炎症损伤[243]	减少结肠纤维化[242]
铜	–	作为SOD的成分减少氧化应激[208]	–	–	–
锰	–	–	–	–	–

IBD: 炎症性肠病; CAT: 过氧化氢酶; Claudin-2: 跨膜蛋白-2; COX-2: 环氧合酶-2; DNA: 脱氧核糖核酸; DRA: 腺瘤下调因子; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; Hcy: 同型半胱氨酸; IFN-γ: 干扰素-γ; IL: 白介素; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; MDA: 丙二醛; MPO: 髓过氧化物酶; MTs: 金属硫蛋白; NADPH: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; NF-κB: 核因子kappa-B; Nrf2: 核因子红系2相关因子2; Occludin: 闭塞蛋白; RAS: 肾素-血管紧张素系统; ROS: 活性氧; Roseburia: 罗氏菌属; SOD: 超氧化物歧化酶; TEER: 跨上皮电阻; TJ: 紧密连接蛋白; –: 未提及; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ZO-1: 闭塞小带-1.

和/或RAR γt基因的表达进而改善2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的小鼠急性结肠炎, 而RAR拮抗剂LE135加重了实验性结肠炎的异常辅助性T细胞应答[26](图1).

1.1.2 保护肠道屏障: 维生素A可以改善肠上皮细胞的迁移和增殖, 并防止艰难梭菌毒素A刺激引起的跨上皮耐药性的降低[27]. 跨上皮耐药性与肠上皮完整性成正比[27]. 此外, VA可以通过RARβ信号通路上调肠上皮Toll样受体4的表达水平和促进闭塞小带-2(zonula occludens-2, ZO-2)表达, 从而改善结肠屏障功能[28]. He等[29]的研究表明, VA能够通过增强闭塞小带-1(zonula occludens-1, ZO-1)、闭塞蛋白和跨膜蛋白1的表达, 改善肠道屏障功能, 逆转肠道菌群诱导的肠道屏障损伤. 相反, Amit-Romach等[30]发现VAD通过改变肠道菌群和先天免疫相关基因表达来破坏胃肠道黏膜屏障的完整性.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.711 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　维生素在IBD中的免疫调节作用. 维生素A可以抑制IL-6驱动的促炎Th17的分化, 并通过RAR促进抗炎Treg的分化, 抑制IFN-γ和IL-17的产生, 促进FOXP3的表达. *at-RA*可以抑制LPS诱导的NF-κB信号通路激活. 维生素B抑制同型半胱氨酸诱导的$CD4^+$T细胞中Th17的分化, 抑制氧化应激和相关的促炎机制[包括TNF通路、p38、cPLA2和COX-2]以抑制肠道炎症. 维生素C可以显著降低结肠中MPO活性和TNF-α、IL-1β、IL-6和IL-17的产生, 增加SOD活性. 维生素C还可以通过抑制MDA和NF-κB途径以及减少促炎蛋白iNOS和COX-2的表达来改善结肠炎的炎症. 维生素D直接抑制产生IL-17和IFN-γ的T细胞以及诱导IL-10产生的调节细胞[Tregs、CD8αα和Tand-iNKT细胞]的生成. 维生素D还能通过下调miR-125b的表达促进巨噬细胞向M2亚群的极化. 维生素K可以抑制人体巨噬细胞中IL-6的产生. *at-RA*: 全反式维甲酸; CAT: 过氧化氢酶; COX-2: 环氧合酶-2; cPLA2: 细胞质磷脂酶A2; FOXP3: 叉头盒蛋白3; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; IFN-γ: 干扰素-γ; IL: 白介素; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; Inflammation: 炎症; LPS: 脂多糖; MDA: 丙二醛; MPO: 髓过氧化物酶; NF-κB: 核因子kappa-B; RA: 视黄酸; RAR: 视黄酸受体; SOD: 超氧化物歧化酶; TGF-β: 转化生长因子-β; TNF: 肿瘤坏死因子; TNF-α: 肿瘤坏死因子; VDR: 维生素D受体.

1.1.3 降低腹泻的发病率: 全反式维甲酸能刺激肠上皮细胞中腺瘤下调因子(downregulated in adenoma, DRA)的表达[31]. 腹泻是IBD的一种重要症状, 与DRA功能和/或表达紊乱有关. DRA基因突变可能导致先天性氯中毒性腹泻[32]. DRA敲除小鼠表现出腹泻表型[33], 补充VA可降低与腹泻相关的婴儿死亡率、腹泻患病率和发作严重程度[34]. 在此基础上, Priyamvada等[31]提出*at-RA*可以通过RAR-β刺激DRA启动子活性, 诱导转录并增加DRA信息和蛋白质表达. 在肠道炎症模型中, *at-RA*通过阻断IFN-γ诱导的信号通路上调右旋糖酐硫酸钠(dextran sodium sulphate, DSS)诱导的小鼠结肠炎中DRA的表达对腹泻表型产生抑制[35].

总之, VAD可能导致IBD患者肠道免疫失衡、肠道屏障功能受损和肠道菌群失调. 这可能在早期加速IBD的发生, 也可能在活动期促进疾病复发或恶化. 鉴于此, 患有VAD的IBD患者需要补充VA. 然而, 补充VA对CD患者没有益处[36,37]. Crockett等[38]和Shale等[39]提出类视黄醇治疗会增加人类患IBD的风险. Oehlers等[40]发现RA会加重实验性小肠结肠炎. 最近的一项大规模全球研究指出, 缺乏VA不会增加UC的风险, 但可能与UC风险的轻微和短暂增加有关[41]. 因此, 需要进一步的研究来确定补充VA是否能使IBD患者受益.

1.2 维生素B 维生素B(vitamin B, VB)是B族维生素的总称, 是人类和植物健康必需的一组水溶性微量营养素. 每种维生素B(B1、硫胺素, B2、核黄素, B3、烟酸, B5、泛酸, B6、吡哆醇, B7、生物素, B9、叶酸和B12、钴胺素)都是一个调节人体各种代谢过程的化合物家族[42,43]. VB的多样性体现了其对细胞功能和稳态

的重要性[43]. 近年来, 人们也越来越关注VB在IBD中的作用. 然而, 目前没有研究关注维生素B1、维生素B2和维生素B5在IBD中的作用. 因此, 我们在以下部分仅讨论维生素B3、维生素B6、维生素B7、维生素B12和叶酸.

1.2.1 维生素B3: 维生素B3(也称为烟酸)及其水溶性形式烟酰胺, 是所有活细胞必不可少的一种微量营养素[44]. 它在动植物性食物中含量丰富, 主要在人体的胃或肠中被吸收[45], 参与人体细胞能量代谢. 维生素B3在临床上被广泛用于治疗高脂血症和皮肤病[46,47], 其缺乏会导致疲劳、皮炎和厌食症[48]. 关于维生素B3在IBD中的作用的研究并不多. Kyme等[49]首次发现高剂量烟酰胺可以增强中性粒细胞的抗菌活性, 并通过增强中性粒细胞特异性抗菌清除率来改善结肠炎的病程[50]. Li等[51]研究发现烟酸通过激活D前列腺素受体1对DSS/TNBS诱导的小鼠结肠炎具有多种保护作用, 包括抑制血管渗漏和结肠上皮细胞凋亡、减少促炎细胞因子的分泌. 同时, 含烟酸的保留灌肠治疗可有效促进中度活动期UC患者的临床缓解和黏膜愈合. 上述研究结果表明, 补充维生素B3可能有助于缓解结肠炎, 但还需要更多的研究来探索其在人类IBD中的临床潜力.

1.2.2 维生素B6: 维生素B6(vitamin B6, VB6)是一种参与氨基酸、碳水化合物、神经递质和脂质代谢等酶促反应的重要辅助因子[52]. 人体可以从多种食物中获得VB6, 包括肉类、乳制品、豆类、坚果、土豆和水果等. VB6在小肠中被人体吸收[53]. 严重的VB6缺乏症是一种罕见的疾病, 通常继发于严重营养不良、酗酒或异烟肼治疗, 其最显著的表现是周围神经病变[54]. VB6在IBD中的作用尚未得到广泛研究. 一项为期一年的前瞻性随访研究发现, 30%的IBD患者缺乏VB6[55]. IBD患者的血浆维生素B6水平与急性期反应物水平之间存在统计学上的显著负相关[54]. 有趣的是, Benight等[56]报道, VB6不足可以减轻炎症. 他们发现, 与喂食充足的VB6(0.007 g/kg)的小鼠相比, 缺乏VB6的饮食(0.0 g/kg)可以降低DSS诱导的急性和严重结肠炎小鼠的死亡风险、疾病活动评分以及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白介素10(interleukin-10, IL-10)的黏膜表达水平, 缓解体重减轻. 同样, Selhub等[57]发现, 在IBD的IL10$^{-/-}$小鼠模型中, 轻度VB6缺乏(0.5 mg/kg)可显著减弱结肠炎的组织学和分子特征. 这似乎表明VB6不足的抗炎作用. 然而, Selhub等[57]也指出, 适度补充VB6(6 mg/kg)可以显著降低该模型的炎症表型. 因此, 补充VB6对IBD患者和啮齿动物模型疾病严重程度的影响及其具体机制仍有待进一步探索.

1.2.3 维生素B7: 维生素B7(生物素)作为羧化酶的辅酶, 在各种代谢途径以及细胞应激反应、基因调节和免疫反应[58]中发挥着重要作用. 它可以从蛋黄、牛奶、坚果、谷物、补充剂等食物中获得, 也可由肠道细菌合成[59]. 肠道对生物素的吸收是通过载体介导实现的, 该过程涉及钠依赖性多种维生素转运蛋白[60]. 小肠和大肠都有该转运蛋白. 膳食生物素主要在小肠被吸收, 而共生细菌产生的生物素在大肠被吸收[61]. IBD患者的维生素B7缺乏情况尚未被报道. 小鼠的维生素B7缺乏, 无论是通过肠道特异性生物素转运蛋白缺失建模[62]还是通过生物素缺乏饮食建模, 都会导致与IBD表型一致的肠道炎症, 而生物素可以通过抑制核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)途径的活化来改善小鼠结肠炎[63]. 最近, Yang等[58]报道了生物素缺乏可诱发肠道微生态失调. 他们在上述两种生物素缺乏模型中收集了粪便和肠道样本, 发现机会性微生物(包括克雷伯菌、肠杆菌和幽门螺杆菌)的增生和黏液常驻微生物(包括阿克曼菌)的减少, 这可能会促进肠道炎症的发生. 未来, 仍需要大量研究来阐明生物素缺乏相关微生物失调在炎症中的作用.

1.2.4 维生素B12和叶酸: 维生素B12(vitamin B12, VB12)和叶酸是单碳代谢的关键调节因子, 在细胞增殖和存活中发挥重要作用[64]. 在人体中, VB12需要与内因子结合形成初级复合物, 才能在小肠近端被吸收, 也有少量VB12通过被动运输在整个小肠被吸收[13]. 叶酸存在于动物和植物性食物中, 并在十二指肠和空肠近端被吸收[65]. IBD患者通常伴有VB12和叶酸缺乏[15,66], CD患者的血清VB12和叶酸缺乏比UC患者更常见[65,67]. IBD中VB12和叶酸缺乏的主要原因有回肠疾病或切除、瘘管、小肠细菌过度生长、摄入量减少、生理需求增加、蛋白质丢失性肠病和肝功能障碍等[68]. 此外, 在IBD治疗中使用甲氨蝶呤或劳拉西泮会导致叶酸缺乏[69].

维生素B12主要在各种生物化学反应中发挥辅酶作用, 如脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成和叶酸代谢[70]. 目前尚没有研究证实VB12与免疫调节之间存在直接联系[71]. 叶酸参与DNA甲基化并产生表观遗传学变化, 影响肠道菌群和系统免疫反应之间的相互作用, 进而影响IBD的发展[72]. Chen等[73]研究了甲基缺乏饮食对DSS诱导的大鼠结肠炎的影响. 结果表明, 甲基缺乏饮食诱导的大鼠甲基供体缺乏(叶酸和/或VB12缺乏症)通过促进氧化应激、减少细胞凋亡和激活相关的促炎机

制[包括TNF途径、p38、细胞质磷脂酶A2和环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)], 提高了组织中同型半胱氨酸的水平, 进而加重了实验性结肠炎.

如上所述, VB12和叶酸缺乏可导致高同型半胱氨酸血症[70]. 在结肠炎动物模型中, 高同型半胱氨酸血症会加重肠道炎症[74], 而叶酸会抑制CD4$^+$T细胞中同型半胱氨酸和白介素23诱导的Th17分化, 以抑制肠道炎症[75]. 同样, 叶酸缺乏导致肠道中Treg减少[76], 这可能会增加肠道炎症的风险. 此外, 叶酸和VB12缺乏可能导致大细胞贫血[77]. 一些研究已经确定, 补充VB12和/或叶酸可能是IBD治疗的潜在靶点[69,75], 因此未来需要更多的研究来确定其在IBD中的抗炎和免疫调节机制, 以指导临床实践.

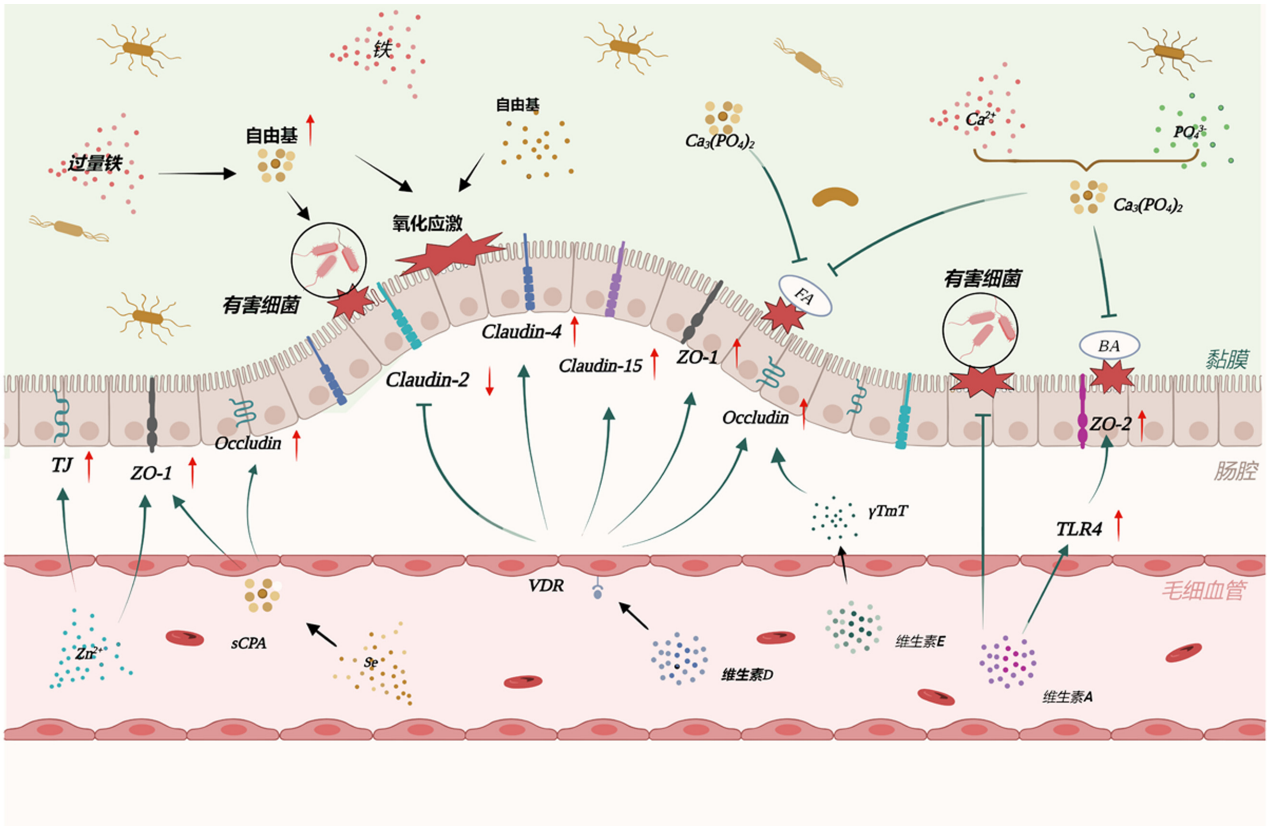
1.3 维生素C 维生素C(vitamin C, VC)是一种必须从饮食中获得的必需维生素, 主要在空肠和回肠被吸收[78]. 它是生物系统中的一种强效的抗氧化剂[79], 通过捕获自由基来防止活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起的细胞膜氧化和损伤[80]. VC作为一种抗炎剂, 可抑制白介素8和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的产生, 有效抑制炎症反应[81]. VC水平降低与炎症、器官衰竭和死亡率增加有关[82], 而VC水平升高与降钙素原等炎症标志物水平降低有关[83]. 活动期IBD患者的VC摄入量显著低于健康人群[84], 一些非活动期IBD患者尽管总体营养状况正常, 没有显著的临床表现, 但常伴有VC缺乏[15,85]. SLC23A1是肠道中一个主要的抗坏血酸(也就是VC)转运体, 其遗传变异与严重减少的抗坏血酸转运和较低的全身浓度有关[86]. Amir Shaghaghi等[87]报道在SLC23A1的抗坏血酸转运蛋白位点上发现了一种遗传变异(rs10063949-G), 这与加拿大白人IBD队列中CD风险增加有关. 由基因决定的饮食VC或抗氧化剂转运的局部失调加速了IBD的发展[88].

Yan等[89]发现抗坏血酸可以显著降低结肠中髓过氧化物酶的活性, 抑制TNF-α、IL-1β、IL-6和IL-17的产生, 提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)的活性, 并显著改善DSS诱导的小鼠结肠炎. 简而言之, 抗坏血酸通过加强酶防御系统减轻DSS诱导的结肠炎的严重程度. 此外, 该研究发现抗坏血酸通过抑制NF-κB通路的激活和减少促炎蛋白iNOS、COX-2的表达来改善结肠炎的炎症. Jo等[90]最近在Gulo$^{(-/-)}$小鼠中研究了VC对IBD发生和进展的影响. Gulo$^{(-/-)}$小鼠由于L-古洛糖酸-γ-内酯氧化酶(一种VC产生的必需酶)的表达缺陷而表现出VC缺乏表型. 结果表明, VC缺乏会导致白介素22和黏蛋白的产生减少, IL-6的产生增加, 从而引起更严重的结肠炎. 综上所述, VC通过在肠道中发挥的抗氧化和抗炎作用影响肠道炎症. 然而, 目前还没有人体研究显示补充VC对IBD患者的益处. IBD患者补充VC的安全性和有效性仍有待探索.

1.4 维生素D 维生素D(vitamin D, VD)是一种具有多种代谢和免疫调节特性的脂溶性维生素[91], 主要由皮肤中的7-脱氢胆固醇在阳光照射下合成, 也可作为膳食补充剂摄入[92]. 在IBD等免疫性疾病的发病机制中, 维生素D被认为是最重要的元素[93]. 维生素D缺乏(<20 ng/mL)与IBD的患病率和严重程度相关[94]. 低VD状态与疾病活动性和黏膜炎症增加、生活质量评分低和未来临床复发有关[19]. VD缺乏可能既是IBD疾病进展的决定因素(甚至是风险因素), 又是IBD本身的结果[95]. 因此我们有必要进一步探讨VD在IBD中的可能作用.

1.4.1 免疫调节: 众所周知, VD通过调节上皮细胞、固有免疫细胞和获得性免疫细胞来控制胃肠道的稳态[96]. VD调节IBD的机制包括直接抑制产生IL-17和IFN-γ的T细胞分化, 以及诱导产生IL-10的调节细胞(Tregs、CD8αα和Tand-iNKT细胞)分化[97-101]. 1,25-二羟基维生素D3(1,25$(OH)_2D_3$)是VD的活性形式, 通过与VD受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥作用. Zhu等[92]发现在DSS诱导的结肠炎发展过程中, 巨噬细胞亚型失衡[102]破坏了产生大量促炎因子的M1巨噬细胞和抑制炎症[103]的M2巨噬细胞之间的平衡. 但1,25$(OH)_2D_3$预处理通过下调miR-125b表达促进巨噬细胞向M2亚群的极化来改善结肠炎[92].

1.4.2 保护肠道屏障: 维生素D状态和VDR表达是肠上皮屏障的重要调节因子[104]. 小鼠VDR敲低破坏了黏膜屏障, 增加了黏膜对损伤的易感性[105]. Shi等[106]使用肠道特异性VDR转基因小鼠模型证明抗坏死是VD信号通路改善结肠炎的一种新机制, 即VDR过表达上调了半胱氨酸蛋白酶8的表达, 导致受体相互作用蛋白激酶1和受体相互作用蛋白激酶3的表达减少, 抑制了坏死小体的形成. 紧密连接蛋白可以维持肠道屏障, 如跨膜蛋白、闭塞蛋白、连接黏附分子和胞质蛋白(如ZO-1). 它们的失调是IBD患者肠上皮通透性增加的重要病理机制. 在体外实验中, VD治疗上调了肠上皮细胞中ZO-1和闭塞蛋白的表达[107,108]. 跨膜蛋白2在肠上皮中形成水通道, 使水能通过上皮细胞间的孔隙[109]. 跨膜蛋白2的增加会使肠上皮细胞更易渗漏、通透性增强, 引发炎症[110]. 活动性IBD患者通常伴有跨膜蛋白2的高表达[111]. Zhang等[112]证明在感染和肠道炎症中缺乏肠道VDR可能导致跨膜蛋白2功能亢进, 出现更严重的肠道渗漏和肠道炎症. 并且这种在实验性结肠炎模型中观



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.711 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　微量营养素在IBD中调节肠道屏障功能. 维生素A上调肠上皮TLR4的表达水平并促进ZO−2的表达以改善结肠屏障功能并逆转肠道菌群诱导的肠道屏障损伤. 维生素D与VDR联合上调肠上皮细胞中ZO−1、Occludin、Claudin−4和Claudin−15的表达, 并降低Claudin−2的水平. 维生素E可以减轻DSS引起的Occludin的减少. 肠腔内的钙和磷酸盐形成不溶性磷酸钙, 与肠腔内的胆汁酸和脂肪酸结合, 减少对结肠上皮细胞的损伤. 锌能增强ZO−1的表达. 硒化的α−D−1,6−提取物可促进紧密连接蛋白ZO−1和Occludin的表达. 肠腔中过量的铁会刺激自由基的产生, 加剧有害细菌和氧化应激对肠上皮的损伤. BA: 胆汁酸; Ca^{2+}: 钙离子; $Ca_3[PO_4]_2$: 磷酸钙; Claudin: 跨膜蛋白; FA: 脂肪酸; Occludin闭塞蛋白; $PO4^{3-}$: 磷酸盐离子; sCPA: 硒化的α−D−1,6−提取物; TLR4: Toll样受体4; VA: 维生素A; VD: 维生素D; VDR: 维生素D受体; VE: 维生素E; Zn^{2+}: 锌离子; Se: 硒; ZO−1: 闭塞小带−1; ZO−2: 闭塞小带−2; αT: α−生育酚; γTmT: 富含γT的混合生育酚.

察到的结果与跨膜蛋白2大幅增加的人类肠道炎症中VDR的失调是一致的. 维生素D治疗能够通过抑制白介素13介导的信号传导及转录激活蛋白6的磷酸化来降低跨膜蛋白2水平[113]. 此外, 在活动性IBD中表达下调的跨膜蛋白4[113]和跨膜蛋白15[114]等蛋白质可以通过VD/VDR信号通路实现表达上调, 从而预防结肠炎的发生(图2).

1.4.3 *改善肠道菌群*: 有研究指出结肠炎症和细菌移位的显著增加与丁酸盐产生物种的减少有关, VD可以逆转这种影响. 用丁酸盐处理肠上皮细胞增加了VDR蛋白的表达[115]. 敲除潘氏细胞VDR的小鼠肠道菌群中有益细菌(如乳酸菌)的相对丰度和抗菌肽释放减少, 使其更容易感染沙门氏菌和发生DSS诱导的结肠炎[116]. Schäffler等[117]报道, 补充维生素D3(4周后总计300000 IU)会改变CD缓解期患者肠道菌群的组成, 即有益细菌的丰度增加. 另一项队列研究评估了血清VD水平的季节性与微生物组变化之间的可能关联. 结果表明, 在夏季和秋季, 当VD主要循环形式25-羟基维生素D(25(OH)D)浓度较高时, 与炎症相关的细菌属的相对丰度较低, 如迟缓埃格特菌(*Eggerthella lenta*)、梭杆菌属(*Fusobacterium* spp.)、幽门螺杆菌属(*Helicobacter* spp.)和普拉梭菌属(*Faecalibacterium prausnitzii*)[118]. 考虑到原核生物中不存在VDR[119], VD对细菌的直接影响似乎不太可能. 相反, 细菌可能会影响VD的代谢和功能[115]. VDR的下调或不能产生活性形式的VD与肠道菌群中乳酸菌的减少和曲霉菌门的增加有关[120].

此外, VD是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的抑制剂[121,122]. 目前已知晓的是RAS可以促进结肠炎的发展[123,124]. Wei等[125]在TNBS诱导的实验性结肠炎模型中证明VD缺乏可激活结肠局部RAS并加重结肠炎症. 因此我们推测VD可能通过抑制结肠中局部RAS的激活抑制了结肠炎的发展.

鉴于VD的多种功能, IBD患者可能需要预防性或

治疗性VD补充. 口服VD补充剂是安全且耐受性良好的, 患者血清1,25(OH)$_2$D$_3$水平的正常化有利于IBD的预后[126]. 预防维生素D缺乏所需的VD补充剂量是一个有争议的问题. 欧洲食品安全局[127]建议成人每日补充维生素D 4000 IU, 内分泌学会[128]建议成人每天摄入维生素D 1500 IU-2000 IU. 然而, 目前尚不清楚预防和/或治疗IBD的最佳1,25(OH)$_2$D$_3$循环水平是多少. 最近的一项综述表明[129], IBD患者可能需要每天1800 IU-10000 IU的剂量. 在如此宽泛的剂量范围内, 很难确定可能最有效的剂量, 这可能是未来VD补充和临床影响研究的重要考虑因素.

1.5 维生素E 维生素E(vitamin E, VE)是一种存在于细胞膜中可以保护质膜的磷脂双分子层免受自由基氧化, 同时还具有显著抗炎作用的脂溶性抗氧化剂. 其天然形式包括α-生育酚(alpha-tocopherol, αT)、γ-生育酚(gamma-tocopherol, γT)和δ-生育酚[130], 并通过不同的生物化学途径发挥作用. 人体不能合成VE, 必须从饮食中获得. 所有VE亚型都存在于不同的食物中, 如植物油、种子、坚果、谷物、水果和蔬菜[131]. VE在人体内的吸收率从20%到80%不等, 具体取决于食物基质[131]. 当饮食受限时, 容易出现VE缺乏症. VE缺乏在IBD中很常见, 尤其是青少年和儿童[132].

由于VE具有强大的抗氧化和抗炎特性, 研究人员已经开始关注VE在IBD中的作用. Isozaki等[133]率先报道VE及其衍生物可以有效治疗TNBS诱导的大鼠结肠炎. Jiang等[134]证实, γT可缓解中度结肠炎, 并促进肿瘤发生, 但其机制尚不清楚.

Liu等[135]进一步研究了αT和富含γT的混合生育酚(mixed tocopherols enriched with γT, γTmT)对IBD的影响. 结果表明, αT和γTmT除了可以减少DSS诱导的小鼠大便出血、减轻腹泻、提高IL-6水平外, 还减轻了TNF-α/IFN-γ诱导的人肠上皮Caco-2细胞单层跨上皮电阻, 减弱了DSS引起的紧密连接蛋白闭塞蛋白的减少, 并抑制了循环脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合蛋白的升高, 这是肠道屏障功能障碍的替代标志物. 在肠道菌群方面, γTmT减少了结肠炎引起的罗氏菌属的消耗, 其中含有丁酸盐. 丁酸盐已被证明在IBD患者的粪便中减少[136], 并与IBD遗传风险评分呈负相关[137].

此外, VE具有抗纤维化特性, 并已被证明可改善肝纤维化[138]. 肠纤维化也是IBD常见且严重的并发症. Lee等[139]评估了己酮可可碱和VE联合治疗对人原发性肠肌成纤维细胞(human primary intestinal myofibroblasts, HIMF)的抗纤维化特性, 以及联合治疗小鼠IBD模型的潜力. 结果表明, 己酮可可碱和VE的联合治疗在HIMFs和IBD体内模型中都具有显著的抗纤维化作用, 并且在体内IBD模型中, 这种联合治疗比单独使用己酮可可碱更能减轻结肠纤维化程度. 综上所述, VE可能有助于提高IBD患者的肠道抗炎能力、增强肠道屏障、调节肠道菌群、保持肠道的灵活性, 但未来还需要进一步的临床研究来评估VE治疗的疗效和安全性.

1.6 维生素K 维生素(vitamin K, VK)也是一种脂溶性维生素, 其基本功能是作为VK依赖性羧化酶的辅酶调节凝血因子的产生并维持骨密度[140]. 人体中的VK有两个来源, 一个是饮食摄入, 另一个是由肠道共生细菌产生, 然后在小肠中被吸收[141]. 维生素K缺乏和骨密度降低在炎症性肠病患者特别是CD患者中非常常见. 血清羧化不足骨钙素(undercarboxylated osteocalcin, ucOC)是骨骼维生素K缺乏的敏感标志[142]. 研究表明[143], CD患者ucOC水平显著高于UC患者, 提示CD患者骨骼维生素K不足. 另外, ucOC水平与CD的临床活动指数显著相关.

维生素K参与抑制免疫介导的炎症和调节疾病活动. Ohsaki等[144]证实, VK通过抑制人类巨噬细胞THP-1中IL-6的产生来抑制LPS诱导的大鼠炎症过程. 同样, Shiraishi等[145]指出, VK缺乏会加剧DSS诱导的小鼠结肠炎, 这与IL-6表达增加有关, 补充VK具有保护作用. 除了实验研究外, 一项基于社区的流行病学研究表明VK水平高与循环炎症标志物(如IL-6)浓度较低有关[146]. 鉴于VK在调节凝血因子产生、维持骨密度和抗炎方面的作用, IBD患者补充VK可能具有多种治疗效果, 如降低出血和骨折的风险、改善肠道炎症. 然而, 目前没有临床试验证据证实VK的这种有益作用. 未来的工作仍需探索VK在人类肠道炎症中的作用, 并阐明VK治疗是否有助于改善IBD的症状.

2 矿物质

2.1 钙 钙(Ca^{2+})在机体和细胞的生理生化功能中起着重要作用. 除了与VD一起维持骨骼稳态[147]外, Ca^{2+}还作为信号分子或第二信使调节先天性和适应性免疫反应[148]. 例如, 干扰Ca^{2+}信号可以通过Ca^{2+}释放激活的Ca^{2+}(Ca^{2+} release-activated Ca^{2+}, CRAC)通道控制T细胞过度激活[149]. 在低Ca^{2+}浓度时, 淋巴细胞会处于静息状态[150]. Ca^{2+}反应失调与一些自身免疫性和炎症性疾病有关, 包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病和IBD等[151]. IBD住院患者常伴有缺钙, 钙缺乏的患者比钙水平正常的患者住院时间更长. 钙含量低表明生活质量差[10]. Wang等[152]发现细胞内Ca^{2+}储存异常会促进UC结肠运动障碍的发展并加重肠道炎症. Letizia等[153]报道, CRAC通道抑制剂可以减少人类结肠T细胞和先天淋巴细胞产生的促炎细胞因子, 包括白介素2(interleukin-2, IL-2)、IL-4、

IL-6、IL-17A、TNF和IFN-γ, 减少B细胞产生的IL-6和髓系细胞产生的IFN-γ. 它的全身应用有效地减少了小鼠IBD模型中的肠道炎症. 但CRAC通道抑制剂对肠上皮细胞的活力、分化和功能没有影响. 这表明在IBD中靶向CRAC通道治疗可以在不影响健康肠道上皮细胞的情况下特异性地减少炎症. 这为IBD治疗开辟了一种新的策略.

此外, 饮食中的钙对IBD的严重程度有独立影响[154]. 低钙饮食会导致VD缺乏小鼠出现更严重的IBD[155]. 膳食钙可改善人白细胞抗原B27转基因大鼠结肠炎的严重程度. 饮食中的钙有效地防止了炎症性肠病患者肠道通透性的增加, 减轻了腹泻[156]. 钙对IBD的影响可能是由于膳食钙进入小肠后与小肠上端的磷酸盐结合形成不溶性的磷酸钙. 磷酸钙再与管腔中的胆汁酸和脂肪酸结合, 从而限制这些刺激性物质的溶解度, 减少其对结肠上皮细胞的损伤, 加强黏膜屏障[157]. 还有研究表明膳食钙可以减少大鼠和人类肠道细菌或细菌抗原的移位, 预防食源性细菌病原体引起的肠道感染[158-160].

钙敏感受体(calcium-sensing receptor, CaSR)是一种在钙稳态中发挥核心作用的G蛋白偶联受体[161]. 肠道特异性敲低CaSR使小鼠更容易患DSS诱导的结肠炎[162], 这似乎表明CaSR在肠道炎症中具有保护作用. 然而, Elajnaf等[163]的研究发现了CaSR激动剂在小鼠结肠炎中的促炎作用. 其表现为血浆中黏液蛋白的减少和促炎细胞因子的增加. CaSR拮抗剂则能显著降低炎症评分, 减少炎症细胞浸润. 这些结果突出了CaSR在肠道炎症中前所未有的作用, 值得进一步研究探讨. 尽管如此, 膳食钙对IBD的有益作用在动物模型中已经得到证实[156,163], 未来需要探索IBD中钙信号通路的变化, 为临床治疗和预防提供指导.

2.2 铁 铁作为人体必需的微量元素, 参与人体的许多生理过程, 包括氧气运输、能量产生和免疫调节等[164]. 膳食铁有三种形式: 无机铁、血红蛋白和铁蛋白. 所有形式的铁吸收都发生在十二指肠和空肠上部[165]. 缺铁(iron deficiency, ID)是世界上最常见的营养缺乏[166], 也是IBD常见的肠外表现[164]. IBD期间ID的发生是由于黏膜病变中反复肠出血导致的铁损失和炎症诱导的铁调素上调引起的铁吸收障碍[167,168]. ID引起的缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)也是IBD的常见并发症[169], 其患病率从门诊患者的16%到住院患者的68%不等[71]. IDA是ID的一种相对较晚的表现, 会导致疲劳、头痛、眩晕、心动过速和劳力性呼吸困难等症状[169]. 最近有研究强调了IBD患者中不伴有贫血的铁缺乏的高患病率[18,166]. 不伴有贫血的IBD患者的ID与健康相关的生活质量非正常化之间存在显著相关性. 在多因素分析中, ID是与健康相关生活质量非正常化相关的独立因素[166]. 此外, 患有IBD的ID患者更有可能经历抑郁和疲劳, 但这些症状与炎症无关[170]. 考虑到ID伴或不伴贫血引起的这些表现, ESPEN指南强烈建议将ID治疗加入IBD患者的临床营养治疗中[12].

口服补铁是治疗缺铁的常用方法. 然而, 口服铁替代疗法耐受性差, 经常会引起胃肠道的不良反应, 包括恶心、胀气、腹泻、胃糜烂和肠道铁离子沉积等[171]. 有研究指出, 从标准的200 ppm增加或减少口服铁浓度均会加重DSS诱导的小鼠结肠炎的临床和组织学严重程度[172]. 在小鼠中, 低铁饮食改变了普雷沃氏菌科和卟啉单胞菌科[173]家族的丰度. 未被吸收的铁在结肠中产生自由基[174], 刺激一些细菌的生长, 并导致宿主被大肠杆菌等关键肠道病原体感染[175-177]. 因此, 管腔内铁的低水平和高水平似乎都可能影响微生物群, 导致胃肠道副作用并加剧肠道炎症[178]. Chen等[179]研究了铁摄入量和血清铁水平与成人IBD和慢性腹泻症状的关系. 结果显示, 男性铁摄入量与慢性腹泻症状呈正相关, 而女性则不然. 铁摄入量或血清铁水平与IBD风险之间不存在显著关联. 铁摄入量与腹泻呈正相关的确切机制尚不清楚. 可能有以下几个方面: (1)补充铁可能增加革兰氏阴性菌的致病潜力, 并改变肠上皮界面的微生物群落[180]; (2)铁可能通过形成攻击细胞膜、蛋白质和DNA的羟基自由基来产生氧化应激[181]; (3)过量摄入铁可能通过超氧化物过量产生的破坏作用诱发肠道炎症, 即铁死亡[181,182]. 铁死亡可能参与IBD的发病机制. Xu等[183]于2020年首次报道了UC患者和UC小鼠模型发生铁死亡. Xu等[184]随后报道, TNBS诱导的小鼠CD样结肠炎同样发生了铁死亡. 同时, 铁死亡特异性抑制剂Ferrostatin-1改善了TNBS诱导的小鼠结肠炎. 在DSS诱导的小鼠结肠炎中, 铁死亡抑制剂治疗降低了疾病活动评分并改善了结肠长度缩短, 这提示抑制铁死亡的有益作用[183,185,186]. 尽管已经观察到各种铁死亡抑制剂在减轻结肠炎相关的组织损伤方面具有积极作用, 但其潜在的分子机制仍然难以捉摸, 进一步的分子机制研究对于鉴定更具选择性的铁死亡调节剂非常重要. 相比之下, 静脉注射铁疗法提供了一种有效的替代治疗选择. 因为它不会产生副作用, 而且更能有效的恢复患者的铁状态[187], 但疾病活动性的变化与铁治疗方式无关[188]. 此外, 最近的一项研究调查了腹腔内补铁对结肠炎的影响, 并表明腹腔内补铁可通过增强肠道屏障功能、减少$CD4^+$T细胞浸润和抑制炎症反应来抑制DSS诱导的小鼠结肠炎的发展[189]. 这一发现为我们提

供了一种治疗炎症性肠病ID的新方法, 但其安全性和有效性还需要进一步测试.

2.3 锌 锌是人体中含量第二丰富的微量元素, 主要在十二指肠远端和空肠近端的小肠中被吸收[190]. 锌对各种生理功能至关重要, 如生长、发育、抗氧化和免疫调节等[191,192]. 据报道, 世界上大约30%的人口患有锌缺乏症[193]. 锌缺乏会导致皮炎、食欲不振、伤口愈合障碍、血氨增加和性腺功能下降等疾病[194]. 同样, 缺锌在IBD患者中很常见, 其患病率在15%-40%之间[195]. 一项大型单中心队列研究发现与锌水平正常的个体相比, 伴有锌缺乏症的IBD患者的住院率、外科干预率和疾病相关并发症都有所增加[196]. CD患者的血清锌水平与临床活动性指标Harvey-Bradshaw指数呈负相关[197]. 缺锌加重了TNBS/DSS诱导的实验性结肠炎[198,199]. 关于锌在IBD中的作用可能有几个方面.

首先, 锌可以减少促炎细胞的数量和促炎细胞因子的产生. 锌通过影响STAT3信号通路抑制Th17的发育[200], 并通过增强IL-1受体相关激酶4的磷酸化削弱与Th17相关的炎症反应[201]. 锌缺乏通过诱导巨噬细胞中白介素23p19的表达和激活Th17而加剧结肠炎[198]. 锌似乎也可以通过增加iTreg的数量参与调控效应T细胞的活性和免疫耐受[202]. 锌缺乏似乎会减少M2巨噬细胞的数量[203]. 因此, 锌似乎通过增加iTreg和M2巨噬细胞的数量来减弱IBD的炎症过程. Iwaya等[199]报道, 饮食诱导的锌缺乏通过调节离体肠系膜白细胞中TNF-α和肿瘤坏死因子受体1的表达, 加剧DSS诱导的大鼠实验性结肠炎. 锌还能通过抑制NF-κB信号通路下调促炎细胞因子(即IL-6和TNF-α)的表达[71]. 先前的研究表明, 健康志愿者的低锌饮食可能导致Th1细胞因子、IFN-γ和IL-2的减少, 以及自然杀伤细胞的溶解活性降低[204]. 此外, 锌缺乏导致淋巴组织发育不良、自然杀伤细胞活性降低、B细胞和T细胞凋亡增加, 从而影响先天免疫、体液免疫和细胞免疫过程[205], 增加炎症风险.

研究表明, 锌缺乏可能导致不同细胞和组织出现氧化应激. 补充锌有助于预防氧化损伤[206]. 作为细胞抗氧化防御系统的一员, 锌通过诱导金属硫蛋白的合成、抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的活性和激活核因子红系2相关因子2通路, 在IBD中发挥抗氧化保护作用[207]. 同时, 锌可以降低活化巨噬细胞中诱导型一氧化氮合成酶的活性, 从而防止活性氧和镍离子的产生和预防细胞损伤[208].

此外, 缺锌还会破坏肠道黏膜屏障. 一项研究表明[209], 缺锌会破坏细胞间连接, 增加肠道通透性, 而补充锌则通过增强Caco-2细胞的分化和紧密连接蛋白ZO-1的表达来改善肠道屏障功能[210]. 锌缺乏还影响杯状细胞的合成和黏液蛋白的分泌进而影响肠道黏液层的稳定性[211]. 肠道微生物群的生长和繁殖需要锌的参与. 锌缺乏导致肠道微生物群多样性降低, 最终导致肠道微生态紊乱[212]. 简而言之, 缺锌增加了肠道屏障受损的风险, 使外源性抗原更容易直接接触肠道上皮细胞, 增加肠道感染的风险. 同时, 锌缺乏引起肠道菌群失调和机体免疫失衡, 最终引起肠道炎症, 促进CD或UC的发生和发展. 鉴于此, 提供足够水平的锌可能有助于更有效地治疗这种慢性疾病. 锌缺乏症患者最初建议食用富含锌的食物, 如牡蛎、扇贝和肝脏等. 当饮食治疗不足时, 日本实用指南建议对缺锌患者补锌, 剂量为成人50-100 mg/d, 儿童1-3 mg/kg/d. 治疗期间需要监测不良反应和血清锌水平[213].

2.4 硒 硒是一种可作为催化剂和抗氧化剂的重要非金属微量元素[214]. 它通常以含硒蛋白的硒半胱氨酸形式存在于人体内[215]. 硒的主要膳食来源是面包和谷物、肉、鱼、蛋和牛奶/乳制品[216], 也通常包含在各种维生素/矿物质补充剂中[217,218]. 据报道, IBD患者硒缺乏的患病率为30.9%[219]. CD患者血清中的硒蛋白P水平显著降低[220], 低硒水平也导致硒依赖性红细胞GPx活性下降[221]. 在IBD患者中, 异常低的硒水平与前列腺素E2、IL-6和TNF-α等促炎介质水平升高有关[222]. 硒缺乏加重了DSS诱导的小鼠结肠炎. 与其他微量营养素不同, 硒缺乏可能在炎症性癌变中促进肿瘤的发展[223]. 补充硒还可以通过自噬和细胞凋亡途径减少肠道损伤的影响[224,225]. 有研究证明[222], 硒通过与硒蛋白结合调节巨噬细胞中的花生四烯酸途径减少TNF-α和前列腺素E2的产生进而抑制炎症. 在IBD中, 氧化应激可导致NF-κB活化. LPS刺激巨噬细胞后补充硒可抑制NF-κB的激活, 这可能得益于硒的抗氧化功能[226,227]. Shi等[228]证明, 两种含硒氨基酸—硒半胱氨酸和硒胱氨酸—通过降低小鼠体内ROS和丙二醛活性以及增加SOD和GPx活性, 显著改善DSS诱导的氧化应激减少肠黏膜损伤并通过降低促炎细胞因子(IL-1、MCP-1、IL-6和TNF-α)水平改善结肠炎症.

硒会影响肠道菌群. 不同硒水平的饮食会影响大鼠的微生物组成[229], 饮食硒会增加肠道微生物群的多样性. 最近, 研究人员发现, 硒化的α-D-1,6-提取物是一种有机硒化合物, 可以修复DSS改变的结肠炎小鼠的肠道菌群组成, 尤其是拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门和放线菌门. 此外, 硒化的α-D-1,6-提取物通过促进紧密连接蛋白ZO-1和闭塞蛋白的表达来保护结肠黏膜屏障[230]. 基于此, 在IBD患者膳食中补充硒似乎是一种有效的治疗方法, 但目前相关的临床研究尚处于初步阶段, 因此需要进一步的随机临床试验来评估硒缺乏对活动期和静

止期IBD的短期和长期影响.

2.5 镁 镁对人体健康至关重要, 它参与了人体的多种生理过程, 包括酶促过程、磷酸化、蛋白质合成等. 人体中的镁主要来自饮食摄入[231]. 它在肠道中通过两种不同的方式被吸收: 一种是在小肠中, 由电化学梯度驱动; 另一种是盲肠和结肠中的跨细胞转运[如瞬时受体电位通道6(transient receptor potential melastatin 6, TRPM6)][231]. 镁缺乏似乎与多种炎症驱动的慢性疾病的发展和维持有关, 如糖尿病、代谢综合征、心血管疾病和癌症[232]. 镁摄入量不足(<250 Mg/d)导致血清镁浓度降低[≤0.75 mM]和血清CRP升高[232]. 相反, 补充镁会降低炎症个体的CRP水平[233]. IBD患者镁缺乏的患病率在13%-88%之间[13]. Trapani等[234]报道了IBD患者严重的镁缺乏, 且血清镁水平与疾病活动性呈负相关. 早发性IBD儿童最常见的微量营养素缺乏症从高到低是镁、血清铁、VD、锌和钙[235]. 然而, 有人认为血清镁水平并不一定代表全身镁状况[236]. 毛发沉积可以反映更准确的全身镁状况, 从而更好地检测缺镁人群[237]. 最近, 一项大型单中心前瞻性队列研究通过测量头发中的镁浓度评估IBD患者的镁水平. 结果显示, 与健康对照组相比, IBD组的头发镁浓度显著降低[238]. 研究发现, 在结肠炎小鼠模型中, DSS处理通过TNF-α在信使核糖核酸和蛋白质水平上显著降低TRPM6的表达[234]. TRPM6在肠道中是维持系统镁稳态所必需的, 其功能不能被其他离子通道取代[239]. DSS结肠炎中TRPM6的下调严重影响肠道镁的吸收并加剧肠道炎症. 补充镁减弱了TNF-α对TRPM6表达的影响, 这可以解释肠道炎症中镁缺乏的现象[234].

膳食镁还通过调节肠道菌群来减轻实验性小鼠结肠炎, 因为补充镁会增加参与肠道健康和代谢稳态的细菌丰度[240]. 异甘草酸镁是甘草酸的镁衍生物, 临床上常用于治疗肝病[241]. 它被发现可显著抑制免疫细胞(CD45+、CD4+、F4/80+)的浸润和促炎细胞因子(IL-1β、IL-6、IL-17、IFN-γ和TNF-α)的产生, 以缓解DSS诱导的急/慢性结肠炎, 还可以显著减轻结肠纤维化和降低ROS水平, 以减少肠道屏障的破坏[242]. 此外, 镁还可以修复上皮的炎症损伤[243]. 上述动物实验表明, 补充镁可能是一种安全可行的减少炎症和恢复正常肠道黏膜功能的策略. 未来还需要更多的临床研究来探索镁在IBD中的具体作用, 并为临床实践提供指导.

2.6 铜 铜是酶和电子转运蛋白的基本辅助因子. 这些酶和电子转运蛋白是抗氧化剂、神经递质、组胺代谢、氧化磷酸化和铁转运所必需的[244]. 由于铜大量储存在肝脏、肌肉和骨骼中, 其缺乏症非常罕见[13]. 各种研究报告了IBD患者和健康人血清铜浓度的差异. 挪威的一项病例对照研究发现, IBD患者的血清铜水平高于对照组[245]. 另一项来自伊朗的研究发现, IBD患者和对照组之间的铜浓度没有差异[208]. 最近的一项病例对照研究报告称, IBD患者在诊断时血清铜水平低于对照组[246]. 这些差异可能是由不同程度的疾病严重程度引起的, 但具体原因仍有待探索. 据报道, 在急性期反应期间, 血清铜浓度增加[247]. 炎症可能会增加铜水平, 全身炎症与血清中高铜水平之间存在相关性. 高CRP是高铜水平的预测因子[15,248]. 血清铜浓度升高也会导致结肠黏膜中自由基的产生, 导致IBD炎症的持续循环[249,250]. 此外, 铜作为SOD的一种成分, 可能有助于降低IBD的氧化应激[208]. IBD患者血清铜水平的变化与发病机制之间的关系尚不清楚, 但其与炎症反应标志物的关系可能使其成为IBD患者炎症过程的潜在标志物.

2.7 锰 锰是正常细胞功能和生理过程所需的必需微量营养素, 在新陈代谢、骨骼生长、酶活性和免疫反应中发挥重要作用[251]. 当供应水平超过生理需求时, 锰可能是有毒的. 在饮食中添加过量的锰可能导致自由基的产生、抗氧化酶的失活、免疫反应的损伤以及出现影响其他微量元素生物利用度的拮抗作用[252]. 锰缺乏会加重DSS诱导的小鼠结肠炎. 即使没有DSS处理, 单独的膳食锰缺乏也会破坏肠道紧密连接, 从而增加肠道通透性[253], 这提示锰在维持肠道屏障方面的作用. 然而, 锰在肠道稳态中的进一步作用仍然未知, 其对IBD的贡献仍有待探索.

2.8 其他 除了上述矿物质外, 人体必需的常量或微量元素还有钾、碘、钼、钴、铬等. 但目前关于这些元素和IBD的研究很少. 已知钼具有良好的ROS清除能力, 可通过降低小鼠的ROS水平来抑制NF-κB信号通路, 从而缓解小鼠结肠炎[254]. 铬是NF-κB抑制剂家族的一员. 补充铬改善了实验性结肠炎的组织学表现, 提高IL-10水平的同时降低了TNF-α和IFN-γ的水平[248]. 未来仍需要大量的动物和临床研究来探索这些元素在IBD中的作用, 为临床治疗提供更多指导.

3 结论和未来展望

近年来, 微量营养素因其对人体的广泛生理作用而日益受到关注. 有人认为, 微量营养素在多种疾病中发挥着重要作用, 如IBD、肝硬化等. 然而, 微量营养素在IBD中的作用及其具体机制尚不清楚, 因此需要全面研究. 本文首先介绍了不同种类微量营养素的基本知识, 包括它们的定义、组成、来源、生理功能和活性形式. 接下来, 我们系统全面地阐明了这些微量营养素在IBD基础实验和临床实践中的作用. 我们还讨论了微量营养素缺乏对IBD患者的不良影响. 就一些广泛研究的微量营养素而

言, 我们强调了这些元素在IBD中发挥作用的具体机制, 包括调节免疫反应、减少氧化应激、改善肠道微生物群和维持肠道屏障功能. 总之, 我们得出的结论是, 有必要监测IBD患者的微量营养素状况, 并根据缺乏情况及时补充.

尽管已有大量研究证明微量营养素在IBD中的重要作用, 但仍存在一些疑问. 首先, 基础研究与临床实践之间存在巨大差距, 这可能是因为缺乏足够的研究来探索微量营养素在IBD中的作用. 其次, 一些微量营养素如VB12、叶酸、VD、铁和钙的作用已经得到了很好的证明[69,75,156,163], 但其他微量营养素的类似研究很少, 仅限于小规模研究. 此外, 关于这些微量营养素治疗的安全性和有效性的研究没有得到充分的讨论和探索, 阻碍了其在IBD甚至其他相关疾病中的应用.

总之, 我们有必要充分认识到不同微量营养素在IBD中的重要作用, 并进一步进行充分的研究, 以探究其背后的深层机制. 此外, 未来仍需要进行大规模的循证临床研究, 以揭示微量营养素缺乏对不同人群的不良影响和预后, 并确定在IBD中补充这些元素的适当剂量.

4 参考文献

1 Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease (2018, Beijing). *J Dig Dis* 2021; 22: 298-317 [PMID: 33905603 DOI: 10.1111/1751-2980.12994]

2 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]

3 Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 307-320 [PMID: 12562443 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01482.x]

4 Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, Mentella M, Miggiano G, Mele MC, Gaetani E, Graziani C, Petito V, Cammarota G, Marzetti E, Martone A, Landi F, Gasbarrini A. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 8646495 [PMID: 28127306 DOI: 10.1155/2017/8646495]

5 Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 231-242 [PMID: 23634187 DOI: 10.1177/1756283X13477715]

6 Singh A, Midha V, Mahajan R, Verma S, Kakkar C, Grover J, Singh D, Kaur R, Masih A, Bansal N, Wall C, Sood A. Evaluation of Nutritional Characteristics Reveals Similar Prevalence of Malnutrition in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2023; 68: 580-595 [PMID: 36064826 DOI: 10.1007/s10620-022-07652-z]

7 O'Sullivan M. Symposium on 'The challenge of translating nutrition research into public health nutrition'. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease'. Nutrition in Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 127-134 [PMID: 19208269 DOI: 10.1017/S0029665109001025]

8 Curtis LJ, Bernier P, Jeejeebhoy K, Allard J, Duerksen D, Gramlich L, Laporte M, Keller HH. Costs of hospital malnutrition. *Clin Nutr* 2017; 36: 1391-1396 [PMID: 27765524 DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.009]

9 Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, de Baptista GA, Barazzoni R, Blaauw R, Coats AJS, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren M, Siltharm S, Singer P, Tappenden KA, Velasco N, Waitzberg DL, Yamwong P, Yu J, Compher C, Van Gossum A. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43: 32-40 [PMID: 30175461 DOI: 10.1002/jpen.1440]

10 Park YE, Park SJ, Park JJ, Cheon JH, Kim T, Kim WH. Incidence and risk factors of micronutrient deficiency in patients with IBD and intestinal Beh?et's disease: folate, vitamin B12, 25-OH-vitamin D, and ferritin. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 32 [PMID:33478396 DOI: 10.1186/s12876-021-01609-8]

11 Li X, Hu Y, Shi X, Zhu X, Liu F. Prevalence and relevant factors of micronutrient deficiencies in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2022; 99-100: 111671 [PMID: 35551017 DOI: 10.1016/j.nut.2022.111671]

12 Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017; 36: 321-347 [PMID: 28131521 DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.027]

13 Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1961-1981 [PMID: 22488830 DOI: 10.1002/ibd.22906]

14 Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr* 2013; 32: 904-910 [PMID: 23602613 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.020]

15 MacMaster MJ, Damianopoulou S, Thomson C, Talwar D, Stefanowicz F, Catchpole A, Gerasimidis K, Gaya DR. A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2021; 40: 327-331 [PMID: 32517876 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.010]

16 Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 247-259 [PMID: 30531816 DOI: 10.1038/s41575-018-0091-9]

17 Valvano M, Magistroni M, Mancusi A, D'Ascenzo D, Longo S, Stefanelli G, Vernia F, Viscido A, Necozione S, Latella G. The Usefulness of Serum Vitamin D Levels in the Assessment of IBD Activity and Response to Biologics. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33499406 DOI: 10.3390/nu13020323]

18 González Alayón C, Pedrajas Crespo C, Marín Pedrosa S, Benítez JM, Iglesias Flores E, Salgueiro Rodríguez I, Medina Medina R, García-Sánchez V. Prevalence of iron deficiency without anaemia in inflammatory bowel disease and impact on health-related quality of life. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 22-29 [PMID: 28899570 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.011]

19 Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. Aliment *Pharmacol Ther* 2019; 50: 1146-1158 [PMID: 31647134 DOI: 10.1111/apt.15506]

20 Honarbakhsh M, Malta K, Ericsson A, Holloway C, Kim YK, Hammerling U, Quadro L. β-carotene improves fecal dysbiosis and intestinal dysfunctions in a mouse model of vitamin A deficiency. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2022; 1867: 159122 [PMID: 35158041 DOI: 10.1016/j.bbalip.2022.159122]

21 Debelo H, Novotny JA, Ferruzzi MG. Vitamin A. *Adv Nutr* 2017; 8: 992-994 [PMID: 29141980 DOI: 10.3945/an.116.014720]

22 Reboul E. Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. *Nutrients* 2013; 5: 3563-3581 [PMID: 24036530 DOI: 10.3390/nu5093563]
23 Fabisiak N, Fabisiak A, Watala C, Fichna J. Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 878-889 [PMID: 28858940 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000911]
24 Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-260 [PMID: 17569825 DOI: 10.1126/science.1145697]
25 Elias KM, Laurence A, Davidson TS, Stephens G, Kanno Y, Shevach EM, O'Shea JJ. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood* 2008; 111: 1013-1020 [PMID: 17951529 DOI: 10.1182/blood-2007-06-096438]
26 Bai A, Lu N, Guo Y, Liu Z, Chen J, Peng Z. All-trans retinoic acid down-regulates inflammatory responses by shifting the Treg/Th17 profile in human ulcerative and murine colitis. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 959-969 [PMID: 19477911 DOI: 10.1189/jlb.0109006]
27 Maciel AA, Oriá RB, Braga-Neto MB, Braga AB, Carvalho EB, Lucena HB, Brito GA, Guerrant RL, Lima AA. Role of retinol in protecting epithelial cell damage induced by Clostridium difficile toxin A. *Toxicon* 2007; 50: 1027-1040 [PMID: 17825865 DOI: 10.1016/j.toxicon.2007.07.010]
28 Li Y, Gao Y, Cui T, Yang T, Liu L, Li T, Chen J. Retinoic Acid Facilitates Toll-Like Receptor 4 Expression to Improve Intestinal Barrier Function through Retinoic Acid Receptor Beta. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42: 1390-1406 [PMID: 28715808 DOI: 10.1159/000479203]
29 He C, Deng J, Hu X, Zhou S, Wu J, Xiao D, Darko KO, Huang Y, Tao T, Peng M, Wang Z, Yang X. Vitamin A inhibits the action of LPS on the intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins. *Food Funct* 2019; 10: 1235-1242 [PMID: 30747184 DOI: 10.1039/c8fo01123k]
30 Amit-Romach E, Uni Z, Cheled S, Berkovich Z, Reifen R. Bacterial population and innate immunity-related genes in rat gastrointestinal tract are altered by vitamin A-deficient diet. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 70-77 [PMID: 18495461 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.01.002]
31 Priyamvada S, Anbazhagan AN, Gujral T, Borthakur A, Saksena S, Gill RK, Alrefai WA, Dudeja PK. All-trans-retinoic Acid Increases SLC26A3 DRA (Down-regulated in Adenoma) Expression in Intestinal Epithelial Cells via HNF-1β. *J Biol Chem* 2015; 290: 15066-15077 [PMID: 25887398 DOI: 10.1074/jbc.M114.566356]
32 Höglund P, Haila S, Socha J, Tomaszewski L, Saarialho-Kere U, Karjalainen-Lindsberg ML, Airola K, Holmberg C, de la Chapelle A, Kere J. Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316-319 [PMID: 8896562 DOI: 10.1038/ng1196-316]
33 Wedenoja S, Pekansaari E, Höglund P, Mäkelä S, Holmberg C, Kere J. Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011; 32: 715-722 [PMID: 21394828 DOI: 10.1002/humu.21498]
34 Fischer Walker CL, Black RE. Micronutrients and diarrheal disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45 Suppl 1: S73-S77 [PMID: 17582575 DOI: 10.1086/518152]
35 Priyamvada S, Anbazhagan AN, Kumar A, Chatterjee I, Borthakur A, Saksena S, Gill RK, Alrefai WA, Dudeja PK. All-trans Retinoic Acid Counteracts Diarrhea and Inhibition of Downregulated in Adenoma Expression in Gut Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 534-545 [PMID: 31634391 DOI: 10.1093/ibd/izz249]
36 Wright JP, Mee AS, Parfitt A, Marks IN, Burns DG, Sherman M, Tigler-Wybrandi N, Isaacs S. Vitamin A therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 512-514 [PMID: 3965341 DOI: 10.1016/0016-5085(85)90514-1]
37 Norrby S, Sjödahl R, Tagesson C. Ineffectiveness of vitamin A therapy in severe Crohn's disease. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 465-468 [PMID: 3901639]
38 Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2387-2393 [PMID: 19806085 DOI: 10.1038/ajg.2009.334]
39 Shale M, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut* 2009; 58: 737-741 [PMID: 19433589 DOI: 10.1136/gut.2008.170530]
40 Oehlers SH, Flores MV, Hall CJ, Crosier KE, Crosier PS. Retinoic acid suppresses intestinal mucus production and exacerbates experimental enterocolitis. *Dis Model Mech* 2012; 5: 457-467 [PMID: 22563081 DOI: 10.1242/dmm.009365]
41 Kridin K, Ludwig RJ. Isotretinoin and the risk of inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A large-scale global study. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88: 824-830 [PMID: 36529376 DOI: 10.1016/j.jaad.2022.12.015]
42 Liu Z, Farkas P, Wang K, Kohli MO, Fitzpatrick TB. B vitamin supply in plants and humans: the importance of vitamer homeostasis. *Plant J* 2022; 111: 662-682 [PMID: 35673947 DOI: 10.1111/tpj.15859]
43 Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 33158037 DOI: 10.3390/nu12113380]
44 Sauve AA. NAD+ and vitamin B3: from metabolism to therapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 883-893 [PMID: 18165311 DOI: 10.1124/jpet.107.120758]
45 Nikas IP, Paschou SA, Ryu HS. The Role of Nicotinamide in Cancer Chemoprevention and Therapy. *Biomolecules* 2020; 10 [PMID: 32245130 DOI: 10.3390/biom10030477]
46 Song WL, FitzGerald GA. Niacin, an old drug with a new twist. *J Lipid Res* 2013; 54: 2586-2594 [PMID: 23948546 DOI: 10.1194/jlr.R040592]
47 Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 137-144 [PMID: 28052374 DOI: 10.1111/ced.13021]
48 Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang YC. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care. *Molecules* 2009; 14: 3446-3485 [PMID: 19783937 DOI: 10.3390/molecules14093446]
49 Kyme P, Thoennissen NH, Tseng CW, Thoennissen GB, Wolf AJ, Shimada K, Krug UO, Lee K, Müller-Tidow C, Berdel WE, Hardy WD, Gombart AF, Koeffler HP, Liu GY. C/EBPε mediates nicotinamide-enhanced clearance of Staphylococcus aureus in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 3316-3329 [PMID: 22922257 DOI: 10.1172/JCI62070]
50 Bettenworth D, Nowacki TM, Ross M, Kyme P, Schwammbach D, Kerstiens L, Thoennissen GB, Bokemeyer C, Hengst K, Berdel WE, Heidemann J, Thoennissen NH. Nicotinamide treatment ameliorates the course of experimental colitis mediated by enhanced neutrophil-specific antibacterial clearance. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 1474-1490 [PMID: 24764203 DOI: 10.1002/mnfr.201300818]
51 Li J, Kong D, Wang Q, Wu W, Tang Y, Bai T, Guo L, Wei L, Zhang Q, Yu Y, Qian Y, Zuo S, Liu G, Liu Q, Wu S, Zang Y, Zhu Q, Jia D, Wang Y, Yao W, Ji Y, Yin H, Nakamura M, Lazarus M, Breyer RM, Wang L, Yu Y. Niacin ameliorates ulcerative colitis via prostaglandin D(2)-mediated D prostanoid receptor 1 activation. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 571-588 [PMID: 28341703 DOI: 10.15252/emmm.201606987]

52 Bender DA. Novel functions of vitamin B6. *Proc Nutr Soc* 1994; 53: 625-630 [PMID: 7886061 DOI: 10.1079/pns19940071]
53 Ueland PM, McCann A, Midttun Ø, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med* 2017; 53: 10-27 [PMID: 27593095 DOI: 10.1016/j.mam.2016.08.001]
54 Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti ML, Lecchi A, Lombardi R, Meucci G, Spina L, de Franchis R. Low vitamin B(6) plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 112-117 [PMID: 12526945 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07160.x]
55 Vagianos K, Bernstein CN. Homocysteinemia and B vitamin status among adult patients with inflammatory bowel disease: a one-year prospective follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 718-724 [PMID: 21604334 DOI: 10.1002/ibd.21785]
56 Benight NM, Stoll B, Chacko S, da Silva VR, Marini JC, Gregory JF 3rd, Stabler SP, Burrin DG. B-vitamin deficiency is protective against DSS-induced colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G249-G259 [PMID: 21596995 DOI: 10.1152/ajpgi.00076.2011]
57 Selhub J, Byun A, Liu Z, Mason JB, Bronson RT, Crott JW. Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10-/- model of inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 2138-2143 [PMID: 24183308 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.005]
58 Yang JC, Jacobs JP, Hwang M, Sabui S, Liang F, Said HM, Skupsky J. Biotin Deficiency Induces Intestinal Dysbiosis Associated with an Inflammatory Bowel Disease-like Phenotype. *Nutrients* 2023; 15 [PMID: 36678135 DOI: 10.3390/nu15020264]
59 Lipner SR. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 1236-1238 [PMID: 29438761 DOI: 10.1016/j.jaad.2018.02.018]
60 Said HM. Water-soluble vitamins. *World Rev Nutr Diet* 2015; 111: 30-37 [PMID: 25418386 DOI: 10.1159/000362294]
61 Bowman BB, Rosenberg IH. Biotin absorption by distal rat intestine. *J Nutr* 1987; 117: 2121-2126 [PMID: 3694289 DOI: 10.1093/jn/117.12.2121]
62 Sabui S, Skupsky J, Kapadia R, Cogburn K, Lambrecht NW, Agrawal A, Said HM. Tamoxifen-induced, intestinal-specific deletion of Slc5a6 in adult mice leads to spontaneous inflammation: involvement of NF-κB, NLRP3, and gut microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 317: G518-G530 [PMID: 31369292 DOI: 10.1152/ajpgi.00172.2019]
63 Skupsky J, Sabui S, Hwang M, Nakasaki M, Cahalan MD, Said HM. Biotin Supplementation Ameliorates Murine Colitis by Preventing NF-κB Activation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9: 557-567 [PMID: 31786364 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.11.011]
64 Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32961717 DOI: 10.3390/nu12092867]
65 Huang S, Ma J, Zhu M, Ran Z. Status of serum vitamin B(12) and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. *Intest Res* 2017; 15: 103-108 [PMID: 28239320 DOI: 10.5217/ir.2017.15.1.103]
66 Rempel J, Grover K, El-Matary W. Micronutrient Deficiencies and Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33467587 DOI: 10.3390/nu13010236]
67 Yakut M, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 320-323 [PMID: 20603044 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.05.007]
68 Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1120-1128 [PMID: 24739632 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000024]
69 Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Does Folic Acid Protect Patients with Inflammatory Bowel Disease from Complications? *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34836291 DOI: 10.3390/nu13114036]
70 Pan Y, Liu Y, Guo H, Jabir MS, Liu X, Cui W, Li D. Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9 [PMID: 28406440 DOI: 10.3390/nu9040382]
71 Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, Heisler C, Jones JL. Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31226828 DOI: 10.3390/nu11061388]
72 Leddin D, Tamim H, Levy AR. Is folate involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease? *Med Hypotheses* 2013; 81: 940-941 [PMID: 24045091 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.08.025]
73 Chen M, Peyrin-Biroulet L, George A, Coste F, Bressenot A, Bossenmeyer-Pourie C, Alberto JM, Xia B, Namour B, Guéant JL. Methyl deficient diet aggravates experimental colitis in rats. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2486-2497 [PMID: 21199330 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01252.x]
74 Zhu S, Li J, Bing Y, Yan W, Zhu Y, Xia B, Chen M. Diet-Induced Hyperhomocysteinaemia Increases Intestinal Inflammation in an Animal Model of Colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 708-719 [PMID: 26071411 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv094]
75 Gao X, Li J, Chen M. Effect of Homocysteine on the Differentiation of CD4(+) T Cells into Th17 Cells. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3339-3347 [PMID: 29974377 DOI: 10.1007/s10620-018-5177-2]
76 Yamaguchi T, Hirota K, Nagahama K, Ohkawa K, Takahashi T, Nomura T, Sakaguchi S. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity* 2007; 27: 145-159 [PMID: 17613255 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.04.017]
77 Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, Maldonado J. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31652803 DOI: 10.3390/nu11112557]
78 Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J* 2011; 437: 357-372 [PMID: 21749321 DOI: 10.1042/BJ20110326]
79 Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem* 2014; 14: 444-452 [PMID: 24766384 DOI: 10.2174/1389557514666140428112602]
80 Gallie DR. The role of L-ascorbic acid recycling in responding to environmental stress and in promoting plant growth. *J Exp Bot* 2013; 64: 433-443 [PMID: 23162122 DOI: 10.1093/jxb/ers330]
81 Kang JS, Kim HN, Jung DJ, Kim JE, Mun GH, Kim YS, Cho D, Shin DH, Hwang YI, Lee WJ. Regulation of UVB-induced IL-8 and MCP-1 production in skin keratinocytes by increasing vitamin C uptake via the redistribution of SVCT-1 from the cytosol to the membrane. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 698-706 [PMID: 17008880 DOI: 10.1038/sj.jid.5700572]
82 Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 457-474 [PMID: 27312081 DOI: 10.1177/0884533616653832]

83 Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, Farthing CA, Larus TL, Martin E, Brophy DF, Gupta S; Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing, Fisher BJ, Natarajan R. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12: 32 [PMID: 24484547 DOI: 10.1186/1479-5876-12-32]

84 Cox SR, Clarke H, O'Keeffe M, Dubois P, Irving PM, Lindsay JO, Whelan K. Nutrient, Fibre, and FODMAP Intakes and Food-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship with Gastrointestinal Symptoms of Differing Aetiologies. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 2041-2053 [PMID: 34216206 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab116]

85 Hengstermann S, Valentini L, Schaper L, Buning C, Koernicke T, Maritschnegg M, Buhner S, Tillinger W, Regano N, Guglielmi F, Winklhofer-Roob BM, Lochs H. Altered status of antioxidant vitamins and fatty acids in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2008; 27: 571-578 [PMID: 18316141 DOI: 10.1016/j.clnu.2008.01.007]

86 Corpe CP, Tu H, Eck P, Wang J, Faulhaber-Walter R, Schnermann J, Margolis S, Padayatty S, Sun H, Wang Y, Nussbaum RL, Espey MG, Levine M. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 1069-1083 [PMID: 20200446 DOI: 10.1172/JCI39191]

87 Amir Shaghaghi M, Bernstein CN, Serrano León A, El-Gabalawy H, Eck P. Polymorphisms in the sodium-dependent ascorbate transporter gene SLC23A1 are associated with susceptibility to Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 378-383 [PMID: 24284447 DOI: 10.3945/ajcn.113.068015]

88 Amir Shaghaghi M, Zhouyao H, Tu H, El-Gabalawy H, Crow GH, Levine M, Bernstein CN, Eck P. The SLC2A14 gene, encoding the novel glucose/dehydroascorbate transporter GLUT14, is associated with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 1508-1513 [PMID: 28971850 DOI: 10.3945/ajcn.116.147603]

89 Yan H, Wang H, Zhang X, Li X, Yu J. Ascorbic acid ameliorates oxidative stress and inflammation in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20245-20253 [PMID: 26884937]

90 Jo H, Lee D, Go C, Jang Y, Chu N, Bae S, Kang D, Im JP, Kim Y, Kang JS. Preventive Effect of Vitamin C on Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis via the Regulation of IL-22 and IL-6 Production in Gulo(-/-) Mice. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36142515 DOI: 10.3390/ijms231810612]

91 Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 217-225 [PMID: 29762159 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000449]

92 Zhu X, Zhu Y, Li C, Yu J, Ren D, Qiu S, Nie Y, Yu X, Xu X, Zhu W. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates macrophage polarization and ameliorates experimental inflammatory bowel disease by suppressing miR-125b. *Int Immunopharmacol* 2019; 67: 106-118 [PMID: 30540970 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.015]

93 Limketkai BN, Mullin GE, Limsui D, Parian AM. Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 337-345 [PMID: 28537516 DOI: 10.1177/0884533616674492]

94 Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, Issa M. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 308-316 [PMID: 21527593 DOI: 10.1177/0148607110381267]

95 Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. The Association of Disease Activity, BMI and Phase Angle with Vitamin D Deficiency in Patients with IBD. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31717788 DOI: 10.3390/nu11112583]

96 Cantorna MT, Rogers CJ, Arora J. Aligning the Paradoxical Role of Vitamin D in Gastrointestinal Immunity. *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30: 459-466 [PMID: 31122825 DOI: 10.1016/j.tem.2019.04.005]

97 Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients* 2015; 7: 3011-3021 [PMID: 25912039 DOI: 10.3390/nu7043011]

98 Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482-496 [PMID: 20427238 DOI: 10.1016/j.coph.2010.04.001]

99 Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2014; 239: 1524-1530 [PMID: 24668555 DOI: 10.1177/1535370214523890]

100 Waddell A, Zhao J, Cantorna MT. NKT cells can help mediate the protective effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Int Immunol* 2015; 27: 237-244 [PMID: 25574039 DOI: 10.1093/intimm/dxu147]

101 Bruce D, Cantorna MT. Intrinsic requirement for the vitamin D receptor in the development of CD8αα-expressing T cells. *J Immunol* 2011; 186: 2819-2825 [PMID: 21270396 DOI: 10.4049/jimmunol.1003444]

102 Zhu W, Yu J, Nie Y, Shi X, Liu Y, Li F, Zhang XL. Disequilibrium of M1 and M2 macrophages correlates with the development of experimental inflammatory bowel diseases. *Immunol Invest* 2014; 43: 638-652 [PMID: 24921428 DOI: 10.3109/08820139.2014.909456]

103 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969 [PMID: 19029990 DOI: 10.1038/nri2448]

104 He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, Chen Y, Bissonnette M, Li YC. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Endocrinology* 2018; 159: 967-979 [PMID: 29228157 DOI: 10.1210/en.2017-00748]

105 Gu Z, Duan M, Sun Y, Leng T, Xu T, Gu Y, Gu Z, Lin Z, Yang L, Ji M. Effects of Vitamin D3 on Intestinal Flora in a Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease Treated with Rifaximin. *Med Sci Monit* 2020; 26: e925068 [PMID: 33177483 DOI: 10.12659/MSM.925068]

106 Shi Y, Cui X, Sun Y, Zhao Q, Liu T. Intestinal vitamin D receptor signaling ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing necroptosis of intestinal epithelial cells. *FASEB J* 2020; 34: 13494-13506 [PMID: 32779265 DOI: 10.1096/fj.202000143RRR]

107 Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, Yamamoto Y, Wada T, Kojima T, Yokozaki H, Yamashita T, Kato S, Sawada N, Chiba H. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca2+ absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 1912-1921 [PMID: 18287530 DOI: 10.1091/mbc.e07-09-0973]

108 Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216 [PMID: 17962355 DOI: 10.1152/ajpgi.00398.2007]

109 Escaffit F, Boudreau F, Beaulieu JF. Differential expression of claudin-2 along the human intestine: Implication of GATA-4 in the maintenance of claudin-2 in differentiating cells. *J Cell Physiol* 2005; 203: 15-26 [PMID: 15389642 DOI: 10.1002/jcp.20189]

110 Weber CR, Nalle SC, Tretiakova M, Rubin DT, Turner JR. Claudin-1 and claudin-2 expression is elevated in inflammatory bowel disease and may contribute to early neoplastic transformation.

Lab Invest 2008; 88: 1110-1120 [PMID: 18711353 DOI: 10.1038/labinvest.2008.78]
111 Hooper LV. Epithelial cell contributions to intestinal immunity. *Adv Immunol* 2015; 126: 129-172 [PMID: 25727289 DOI: 10.1016/bs.ai.2014.11.003]
112 Zhang YG, Lu R, Xia Y, Zhou D, Petrof E, Claud EC, Sun J. Lack of Vitamin D Receptor Leads to Hyperfunction of Claudin-2 in Intestinal Inflammatory Responses. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 97-110 [PMID: 30289450 DOI: 10.1093/ibd/izy292]
113 Domazetovic V, Iantomasi T, Bonanomi AG, Stio M. Vitamin D regulates claudin-2 and claudin-4 expression in active ulcerative colitis by p-Stat-6 and Smad-7 signaling. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 1231-1242 [PMID: 32314188 DOI: 10.1007/s00384-020-03576-0]
114 Chatterjee I, Zhang Y, Zhang J, Lu R, Xia Y, Sun J. Overexpression of Vitamin D Receptor in Intestinal Epithelia Protects Against Colitis via Upregulating Tight Junction Protein Claudin 15. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1720-1736 [PMID: 33690841 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab044]
115 Fakhoury HMA, Kvietys PR, AlKattan W, Anouti FA, Elahi MA, Karras SN, Grant WB. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 200: 105663 [PMID: 32194242 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105663]
116 Lu R, Zhang YG, Xia Y, Zhang J, Kaser A, Blumberg R, Sun J. Paneth Cell Alertness to Pathogens Maintained by Vitamin D Receptors. *Gastroenterology* 2021; 160: 1269-1283 [PMID: 33217447 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.015]
117 Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, Berlin P, Kreikemeyer B, Jaster R, Lamprecht G. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis* 2018; 19: 225-234 [PMID: 29573237 DOI: 10.1111/1751-2980.12591]
118 Soltys K, Stuchlikova M, Hlavaty T, Gaalova B, Budis J, Gazdarica J, Krajcovicova A, Zelinkova Z, Szemes T, Kuba D, Drahovska H, Turna J, Stuchlik S. Seasonal changes of circulating 25-hydroxyvitamin D correlate with the lower gut microbiome composition in inflammatory bowel disease patients. *Sci Rep* 2020; 10: 6024 [PMID: 32265456 DOI: 10.1038/s41598-020-62811-4]
119 Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2019; 54: 184-192 [PMID: 31084433 DOI: 10.1080/10409238.2019.1611734]
120 Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 22 [PMID: 33396382 DOI: 10.3390/ijms22010362]
121 Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238 [PMID: 12122115 DOI: 10.1172/JCI15219]
122 Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 387-392 [PMID: 15225806 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004]
123 Inokuchi Y, Morohashi T, Kawana I, Nagashima Y, Kihara M, Umemura S. Amelioration of 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in angiotensinogen gene knockout mice. *Gut* 2005; 54: 349-356 [PMID: 15710982 DOI: 10.1136/gut.2003.036343]
124 Katada K, Yoshida N, Suzuki T, Okuda T, Mizushima K, Takagi T, Ichikawa H, Naito Y, Cepinskas G, Yoshikawa T. Dextran sulfate sodium-induced acute colonic inflammation in angiotensin II type 1a receptor deficient mice. *Inflamm Res* 2008; 57: 84-91 [PMID: 18288458 DOI: 10.1007/s00011-007-7098-y]
125 Wei X, Li X, Du J, Ge X, Sun Y, Li X, Xun Z, Liu W, Wang ZY, Li YC. Vitamin D Deficiency Exacerbates Colonic Inflammation Due to Activation of the Local Renin-Angiotensin System in the Colon. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3813-3821 [PMID: 33433800 DOI: 10.1007/s10620-020-06713-5]
126 Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31067701 DOI: 10.3390/nu11051019]
127 EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and FoodAllergens (NDA), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Knutsen HK, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsabouri S, Vinceti M, Lanham-New S, Passeri G, Craciun I, Fabiani L, De Sousa RF, Martino L, Martínez SV, Naska A. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. *EFSA J* 2023; 21: e08145 [PMID: 37560437 DOI: 10.2903/j.efsa.2023.8145]
128 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930 [PMID: 21646368 DOI: 10.1210/jc.2011-0385]
129 Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis* 2015; 9: 198-209 [PMID: 26046136 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju004]
130 Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med* 2014; 72: 76-90 [PMID: 24704972 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035]
131 Zaaboul F, Liu Y. Vitamin E in foodstuff: Nutritional, analytical, and food technology aspects. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2022; 21: 964-998 [PMID: 35181987 DOI: 10.1111/1541-4337.12924]
132 Hartman C, Marderfeld L, Davidson K, Mozer-Glassberg Y, Poraz I, Silbermintz A, Zevit N, Shamir R. Food Intake Adequacy in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 437-444 [PMID: 26925608 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001170]
133 Isozaki Y, Yoshida N, Kuroda M, Takagi T, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Naito Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Effect of a novel water-soluble vitamin E derivative as a cure for TNBS-induced colitis in rats. *Int J Mol Med* 2006; 17: 497-502 [PMID: 16465398]
134 Jiang Q, Jiang Z, Hall YJ, Jang Y, Snyder PW, Bain C, Huang J, Jannasch A, Cooper B, Wang Y, Moreland M. Gamma-tocopherol attenuates moderate but not severe colitis and suppresses moderate colitis-promoted colon tumorigenesis in mice. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 1069-1077 [PMID: 24013093 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.187]
135 Liu KY, Nakatsu CH, Jones-Hall Y, Kozik A, Jiang Q. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. *Free Radic Biol Med* 2021; 163: 180-189 [PMID: 33352218 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.017]
136 Cooney RV, Franke AA, Harwood PJ, Hatch-Pigott V, Custer LJ, Mordan LJ. Gamma-tocopherol detoxification of nitrogen dioxide: superiority to alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1771-1775 [PMID: 8446589 DOI: 10.1073/pnas.90.5.1771]
137 Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, Southwell-Keely PT, Duncan MW, Ames BN. gamma-tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NO(X) and complements alpha-tocopherol: physiological implications. *Proc Natl Acad*

Sci USA 1997; 94: 3217-3222 [PMID: 9096373 DOI: 10.1073/pnas.94.7.3217]
138 Soylu AR, Aydogdu N, Basaran UN, Altaner S, Tarcin O, Gedik N, Umit H, Tezel A, Dokmeci G, Baloglu H, Ture M, Kutlu K, Kaymak K. Antioxidants vitamin E and C attenuate hepatic fibrosis in biliary-obstructed rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6835-6841 [PMID: 17106933 DOI: 10.3748/wjg.v12.i42.6835]
139 Lee HJ. Therapeutic Potential of the Combination of Pentoxifylline and Vitamin-E in Inflammatory Bowel Disease: Inhibition of Intestinal Fibrosis. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36012952 DOI: 10.3390/jcm11164713]
140 Iijima H, Shinzaki S, Takehara T. The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 635-640 [PMID: 22914505 DOI: 10.1097/MCO.0b013e328357f623]
141 Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K_2) in human health. *Br J Nutr* 2013; 110: 1357-1368 [PMID: 23590754 DOI: 10.1017/S0007114513001013]
142 Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, Chiba T, Inagaki N, Okano T, Kido S. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2009; 20: 935-942 [PMID: 18825300 DOI: 10.1007/s00198-008-0764-2]
143 Nakajima S, Iijima H, Egawa S, Shinzaki S, Kondo J, Inoue T, Hayashi Y, Ying J, Mukai A, Akasaka T, Nishida T, Kanto T, Tsujii M, Hayashi N. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2011; 27: 1023-1028 [PMID: 21482072 DOI: 10.1016/j.nut.2010.10.021]
144 Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70: 926-932 [PMID: 16636460 DOI: 10.1271/bbb.70.926]
145 Shiraishi E, Iijima H, Shinzaki S, Nakajima S, Inoue T, Hiyama S, Kawai S, Araki M, Yamaguchi T, Hayashi Y, Fujii H, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Vitamin K deficiency leads to exacerbation of murine dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Gastroenterol* 2016; 51: 346-356 [PMID: 26314836 DOI: 10.1007/s00535-015-1112-x]
146 Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Keaney JF Jr, Vasan RS, Benjamin EJ. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 313-320 [PMID: 18006902 DOI: 10.1093/aje/kwm306]
147 Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 797-808 [PMID: 29173522 DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.011]
148 Tran DN, Go SM, Park SM, Jung EM, Jeung EB. Loss of Nckx3 Exacerbates Experimental DSS-Induced Colitis in Mice through p53/NF-κB Pathway. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33807999 DOI: 10.3390/ijms22052645]
149 Luik RM, Lewis RS. New insights into the molecular mechanisms of store-operated Ca2+ signaling in T cells. *Trends Mol Med* 2007; 13: 103-107 [PMID: 17267286 DOI: 10.1016/j.molmed.2007.01.004]
150 Vig M, Kinet JP. Calcium signaling in immune cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 21-27 [PMID: 19088738 DOI: 10.1038/ni.f.220]
151 Feske S. Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 690-702 [PMID: 17703229 DOI: 10.1038/nri2152]
152 Wang Y, Li JX, Ji GJ, Zhai K, Wang HH, Liu XG. The Involvement of Ca(2+) Signal Pathways in Distal Colonic Myocytes in a Rat Model of Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 1185-1192 [PMID: 27174327 DOI: 10.4103/0366-6999.181968]
153 Letizia M, Wang YH, Kaufmann U, Gerbeth L, Sand A, Brunkhorst M, Weidner P, Ziegler JF, Böttcher C, Schlickeiser S, Fernández C, Yamashita M, Stauderman K, Sun K, Kunkel D, Prakriya M; IBDome Researchers, Sanders A, Siegmund B, Feske S, Weidinger C. Store-operated calcium entry controls innate and adaptive immune cell function in inflammatory bowel disease. *EMBO Mol Med* 2022; 14: e15687 [PMID: 35919953 DOI: 10.15252/emmm.202215687]
154 Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005; 35: 217-224 [PMID: 15593122 DOI: 10.1002/eji.200425491]
155 Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1717S-1720S [PMID: 15585793 DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1717S]
156 Schepens MA, Schonewille AJ, Vink C, van Schothorst EM, Kramer E, Hendriks T, Brummer RJ, Keijer J, van der Meer R, Bovee-Oudenhoven IM. Supplemental calcium attenuates the colitis-related increase in diarrhea, intestinal permeability, and extracellular matrix breakdown in HLA-B27 transgenic rats. *J Nutr* 2009; 139: 1525-1533 [PMID: 19535420 DOI: 10.3945/jn.109.105205]
157 Govers MJ, Van der Meet R. Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids, and bile acids. *Gut* 1993; 34: 365-370 [PMID: 8472985 DOI: 10.1136/gut.34.3.365]
158 Bovee-Oudenhoven IM, Termont DS, Weerkamp AH, Faassen-Peters MA, Van der Meer R. Dietary calcium inhibits the intestinal colonization and translocation of Salmonella in rats. *Gastroenterology* 1997; 113: 550-557 [PMID: 9247475 DOI: 10.1053/gast.1997.v113.pm9247475]
159 Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Van Doesburg W, Witteman BJ, Van Der Meer R. Diarrhea caused by enterotoxigenic Escherichia coli infection of humans is inhibited by dietary calcium. *Gastroenterology* 2003; 125: 469-476 [PMID: 12891550 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00884-9]
160 Ten Bruggencate SJ, Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Katan MB, Van Der Meer R. Dietary fructo-oligosaccharides and inulin decrease resistance of rats to salmonella: protective role of calcium. *Gut* 2004; 53: 530-535 [PMID: 15016747 DOI: 10.1136/gut.2003.023499]
161 Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 15: 33-51 [PMID: 30443043 DOI: 10.1038/s41574-018-0115-0]
162 Cheng SX, Lightfoot YL, Yang T, Zadeh M, Tang L, Sahay B, Wang GP, Owen JL, Mohamadzadeh M. Epithelial CaSR deficiency alters intestinal integrity and promotes proinflammatory immune responses. *FEBS Lett* 2014; 588: 4158-4166 [PMID: 24842610 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.05.007]
163 Elajnaf T, Iamartino L, Mesteri I, Müller C, Bassetto M, Manhardt T, Baumgartner-Parzer S, Kallay E, Schepelmann M. Nutritional and Pharmacological Targeting of the Calcium-Sensing Receptor Influences Chemically Induced Colitis in Mice. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31888253 DOI: 10.3390/nu11123072]
164 Fagundes RR, Bourgonje AR, Hu S, Barbieri R, Jansen BH, Sinnema N, Blokzijl T, Taylor CT, Weersma RK, Faber KN, Dijkstra G. HIF1α-Dependent Induction of TFRC by a Combination of Intestinal Inflammation and Systemic Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease. *Front Physiol* 2022; 13: 889091 [PMID: 35755436 DOI: 10.3389/fphys.2022.889091]

165 Yilmaz B, Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11 [PMID: 30301142 DOI: 10.3390/ph11040098]

166 Herrera-deGuise C, Casellas F, Robles V, Navarro E, Borruel N. Iron Deficiency in the Absence of Anemia Impairs the Perception of Health-Related Quality of Life of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1450-1455 [PMID: 27057682 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000768]

167 Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut* 2012; 61: 933-952 [PMID: 22016365 DOI: 10.1136/gut.2010.214312]

168 Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 262-268 [PMID: 21285884 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328343b885]

169 Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599-610 [PMID: 20924367 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.151]

170 König P, Jimenez K, Saletu-Zyhlarz G, Mittlböck M, Gasche C. Iron deficiency, depression, and fatigue in inflammatory bowel diseases. *Z Gastroenterol* 2020; 58: 1191-1200 [PMID: 33291175 DOI: 10.1055/a-1283-6832]

171 Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0117383 [PMID: 25700159 DOI: 10.1371/journal.pone.0117383]

172 Mahalhal A, Williams JM, Johnson S, Ellaby N, Duckworth CA, Burkitt MD, Liu X, Hold GL, Campbell BJ, Pritchard DM, Probert CS. Oral iron exacerbates colitis and influences the intestinal microbiome. *PLoS One* 2018; 13: e0202460 [PMID: 30308045 DOI: 10.1371/journal.pone.0202460]

173 Coe GL, Pinkham NV, Celis AI, Johnson C, DuBois JL, Walk ST. Dynamic Gut Microbiome Changes in Response to Low-Iron Challenge. *Appl Environ Microbiol* 2021; 87 [PMID: 33188000 DOI: 10.1128/AEM.02307-20]

174 Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 250-255 [PMID: 9989688 DOI: 10.1093/ajcn/69.2.250]

175 Weiss G, Wachter H, Fuchs D. Linkage of cell-mediated immunity to iron metabolism. *Immunol Today* 1995; 16: 495-500 [PMID: 7576054 DOI: 10.1016/0167-5699(95)80034-4]

176 Weinberg ED. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 600-605 [PMID: 18675317 DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.07.002]

177 Pi H, Jones SA, Mercer LE, Meador JP, Caughron JE, Jordan L, Newton SM, Conway T, Klebba PE. Role of catecholate siderophores in gram-negative bacterial colonization of the mouse gut. *PLoS One* 2012; 7: e50020 [PMID: 23209633 DOI: 10.1371/journal.pone.0050020]

178 Mahalhal A, Burkitt MD, Duckworth CA, Hold GL, Campbell BJ, Pritchard DM, Probert CS. Long-Term Iron Deficiency and Dietary Iron Excess Exacerbate Acute Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis and Are Associated with Significant Dysbiosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33807459 DOI: 10.3390/ijms22073646]

179 Chen F, Yang D, Wang Z. Associations Between Iron Intake and Serum Iron with Inflammatory Bowel Disease and Chronic Diarrheal Symptoms in Adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2010. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199: 4084-4091 [PMID: 33409918 DOI: 10.1007/s12011-020-02550-9]

180 Kortman GA, Boleij A, Swinkels DW, Tjalsma H. Iron availability increases the pathogenic potential of Salmonella typhimurium and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface. *PLoS One* 2012; 7: e29968 [PMID: 22272265 DOI: 10.1371/journal.pone.0029968]

181 Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 333-339 [PMID: 11478586 DOI: 10.1016/s0753-3322(01)00068-3]

182 Paganini D, Uyoga MA, Zimmermann MB. Iron Fortification of Foods for Infants and Children in Low-Income Countries: Effects on the Gut Microbiome, Gut Inflammation, and Diarrhea. *Nutrients* 2016; 8 [PMID: 27529276 DOI: 10.3390/nu8080494]

183 Xu M, Tao J, Yang Y, Tan S, Liu H, Jiang J, Zheng F, Wu B. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death Dis* 2020; 11: 86 [PMID: 32015337 DOI: 10.1038/s41419-020-2299-1]

184 Xu J, Liu S, Cui Z, Wang X, Ning T, Wang T, Zhang N, Xie S, Min L, Zhang S, Liang C, Zhu S. Ferrostatin-1 alleviated TNBS induced colitis via the inhibition of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 573: 48-54 [PMID: 34388454 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.08.018]

185 Chen Y, Zhang P, Chen W, Chen G. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Immunol Lett* 2020; 225: 9-15 [PMID: 32540488 DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.005]

186 Wang S, Liu W, Wang J, Bai X. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4. *Life Sci* 2020; 259: 118356 [PMID: 32861798 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118356]

187 Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 548-559 [PMID: 20108038 DOI: 10.1007/s10620-009-1108-6]

188 Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A, Lucio M, Michalke B, Schmitt-Kopplin P, Fedorak R, Haller D. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* 2017; 66: 863-871 [PMID: 26848182 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940]

189 Liang L, Xiong Q, Kong J, Tian C, Miao L, Zhang X, Du H. Intraperitoneal supplementation of iron alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis by enhancing intestinal barrier function. *Biomed Pharmacother* 2021; 144: 112253 [PMID: 34607106 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112253]

190 Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989; 256: G87-G91 [PMID: 2912154 DOI: 10.1152/ajpgi.1989.256.1.G87]

191 Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 447S-463S [PMID: 9701160 DOI: 10.1093/ajcn/68.2.447S]

192 Prasad AS. Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28: 364-371 [PMID: 25200490 DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.07.019]

193 Sapkota M, Knoell DL. Essential Role of Zinc and Zinc Transporters in Myeloid Cell Function and Host Defense against Infection. *J Immunol Res* 2018; 2018: 4315140 [PMID: 30417019 DOI: 10.1155/2018/4315140]

194 Evans GW. Zinc and its deficiency diseases. *Clin Physiol Biochem* 1986; 4: 94-98 [PMID: 3514057]

195 Piątek-Guziewicz A, Paśko P, Wcisło K, Dąbek-Drobny A, Przybylska-Feluś M, Kaczmarczyk O, Zagrodzki P, Mach T, Zwolińska-Wcisło M. Serum levels of selected micronutrients in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Pol Arch Intern Med* 2021; 131: 701-708 [PMID: 34002971 DOI: 10.20452/pamw.15999]

196 Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 152-157 [PMID: 27930412 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000989]
197 Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1703-1710 [PMID: 30821862 DOI: 10.1111/jgh.14642]
198 Higashimura Y, Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Mizushima K, Tanaka M, Hamaguchi M, Itoh Y. Zinc Deficiency Activates the IL-23/Th17 Axis to Aggravate Experimental Colitis in Mice. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 856-866 [PMID: 31783404 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz193]
199 Iwaya H, Kashiwaya M, Shinoki A, Lee JS, Hayashi K, Hara H, Ishizuka S. Marginal zinc deficiency exacerbates experimental colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. *J Nutr* 2011; 141: 1077-1082 [PMID: 21525261 DOI: 10.3945/jn.111.138180]
200 Kitabayashi C, Fukada T, Kanamoto M, Ohashi W, Hojyo S, Atsumi T, Ueda N, Azuma I, Hirota H, Murakami M, Hirano T. Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. *Int Immunol* 2010; 22: 375-386 [PMID: 20215335 DOI: 10.1093/intimm/dxq017]
201 Lee H, Kim B, Choi YH, Hwang Y, Kim DH, Cho S, Hong SJ, Lee WW. Inhibition of interleukin-1β-mediated interleukin-1 receptor-associated kinase 4 phosphorylation by zinc leads to repression of memory T helper type 17 response in humans. *Immunology* 2015; 146: 645-656 [PMID: 26407164 DOI: 10.1111/imm.12536]
202 Rosenkranz E, Maywald M, Hilgers RD, Brieger A, Clarner T, Kipp M, Plümäkers B, Meyer S, Schwerdtle T, Rink L. Induction of regulatory T cells in Th1-/Th17-driven experimental autoimmune encephalomyelitis by zinc administration. *J Nutr Biochem* 2016; 29: 116-123 [PMID: 26895672 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.11.010]
203 Kido T, Ishiwata K, Suka M, Yanagisawa H. Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the T helper type 2 lymphocyte-M2 macrophage pathway. *Immunology* 2019; 156: 356-372 [PMID: 30552817 DOI: 10.1111/imm.13033]
204 Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis* 2000; 182 Suppl 1: S62-S68 [PMID: 10944485 DOI: 10.1086/315916]
205 Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc Signals and Immunity. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 29064429 DOI: 10.3390/ijms18102222]
206 Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 1748-1759 [PMID: 22960578 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568]
207 Vaghari-Tabari M, Jafari-Gharabaghlou D, Sadeghsoltani F, Hassanpour P, Qujeq D, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A. Zinc and Selenium in Inflammatory Bowel Disease: Trace Elements with Key Roles? *Biol Trace Elem Res* 2021; 199: 3190-3204 [PMID: 33098076 DOI: 10.1007/s12011-020-02444-w]
208 Mohammadi E, Qujeq D, Taheri H, Hajian-Tilaki K. Evaluation of Serum Trace Element Levels and Superoxide Dismutase Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Translating Basic Research into Clinical Application. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177: 235-240 [PMID: 27864666 DOI: 10.1007/s12011-016-0891-0]
209 Miyoshi Y, Tanabe S, Suzuki T. Cellular zinc is required for intestinal epithelial barrier maintenance via the regulation of claudin-3 and occludin expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G105-G116 [PMID: 27151944 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2015]
210 Shao Y, Wolf PG, Guo S, Guo Y, Gaskins HR, Zhang B. Zinc enhances intestinal epithelial barrier function through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem* 2017; 43: 18-26 [PMID: 28193579 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.01.013]
211 Maares M, Keil C, Straubing S, Robbe-Masselot C, Haase H. Zinc Deficiency Disturbs Mucin Expression, O-Glycosylation and Secretion by Intestinal Goblet Cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32858966 DOI: 10.3390/ijms21176149]
212 Reed S, Neuman H, Moscovich S, Glahn RP, Koren O, Tako E. Chronic Zinc Deficiency Alters Chick Gut Microbiota Composition and Function. *Nutrients* 2015; 7: 9768-9784 [PMID: 26633470 DOI: 10.3390/nu7125497]
213 Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katayama K, Moriyama M. Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32331308 DOI: 10.3390/ijms21082941]
214 Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003; 300: 1439-1443 [PMID: 12775843 DOI: 10.1126/science.1083516]
215 Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones (Athens)* 2018; 17: 183-196 [PMID: 29873029 DOI: 10.1007/s42000-018-0033-5]
216 Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)* 2020; 19: 9-14 [PMID: 31388899 DOI: 10.1007/s42000-019-00125-5]
217 Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 775-806 [PMID: 17508906 DOI: 10.1089/ars.2007.1528]
218 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
219 Han YM, Yoon H, Lim S, Sung MK, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, Kim JS. Risk Factors for Vitamin D, Zinc, and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 2017; 11: 363-369 [PMID: 28208007 DOI: 10.5009/gnl16333]
220 Spallholz JE. On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. *Free Radic Biol Med* 1994; 17: 45-64 [PMID: 7959166 DOI: 10.1016/0891-5849(94)90007-8]
221 Reimund JM, Hirth C, Koehl C, Baumann R, Duclos B. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship. *Clin Nutr* 2000; 19: 43-48 [PMID: 10700533 DOI: 10.1054/clnu.1999.0073]
222 Kaushal N, Kudva AK, Patterson AD, Chiaro C, Kennett MJ, Desai D, Amin S, Carlson BA, Cantorna MT, Prabhu KS. Crucial role of macrophage selenoproteins in experimental colitis. *J Immunol* 2014; 193: 3683-3692 [PMID: 25187657 DOI: 10.4049/jimmunol.1400347]
223 Barrett CW, Singh K, Motley AK, Lintel MK, Matafonova E, Bradley AM, Ning W, Poindexter SV, Parang B, Reddy VK, Chaturvedi R, Fingleton BM, Washington MK, Wilson KT, Davies SS, Hill KE, Burk RF, Williams CS. Dietary selenium deficiency exacerbates DSS-induced epithelial injury and AOM/DSS-induced tumorigenesis. *PLoS One* 2013; 8: e67845 [PMID: 23861820 DOI: 10.1371/journal.pone.0067845]
224 Reeves MA, Hoffmann PR. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 2457-2478 [PMID: 19399585 DOI: 10.1007/s00018-009-0032-4]
225 Dinh QT, Cui Z, Huang J, Tran TAT, Wang D, Yang W, Zhou F,

Wang M, Yu D, Liang D. Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: A review. *Environ Int* 2018; 112: 294-309 [PMID: 29438838 DOI: 10.1016/j.envint.2017.12.035]
226 Huang LJ, Mao XT, Li YY, Liu DD, Fan KQ, Liu RB, Wu TT, Wang HL, Zhang Y, Yang B, Ye CQ, Zhong JY, Chai RJ, Cao Q, Jin J. Multiomics analyses reveal a critical role of selenium in controlling T cell differentiation in Crohn's disease. *Immunity* 2021; 54: 1728-1744.e7 [PMID: 34343498 DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.004]
227 Koeberle SC, Gollowitzer A, Laoukili J, Kranenburg O, Werz O, Koeberle A, Kipp AP. Distinct and overlapping functions of glutathione peroxidases 1 and 2 in limiting NF-κB-driven inflammation through redox-active mechanisms. *Redox Biol* 2020; 28: 101388 [PMID: 31765890 DOI: 10.1016/j.redox.2019.101388]
228 Shi C, Yue F, Shi F, Qin Q, Wang L, Wang G, Mu L, Liu D, Li Y, Yu T, She J. Selenium-Containing Amino Acids Protect Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis via Ameliorating Oxidative Stress and Intestinal Inflammation. *J Inflamm Res* 2021; 14: 85-95 [PMID: 33488110 DOI: 10.2147/JIR.S288412]
229 Foong JPP, Hung LY, Poon S, Savidge TC, Bornstein JC. Early life interaction between the microbiota and the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319: G541-G548 [PMID: 32902314 DOI: 10.1152/ajpgi.00288.2020]
230 Li H, Che H, Xie J, Dong X, Song L, Xie W, Sun J. Supplementary selenium in the form of selenylation α-D-1,6-glucan ameliorates dextran sulfate sodium induced colitis in vivo. *Int J Biol Macromol* 2022; 195: 67-74 [PMID: 34896151 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.189]
231 de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95: 1-46 [PMID: 25540137 DOI: 10.1152/physrev.00012.2014]
232 Nielsen FH. Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 525-530 [PMID: 25023192 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000093]
233 Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodriguez-Moran M, Zambrano-Galvan G, Guerrero-Romero F. Effect of Magnesium Supplementation on Plasma C-reactive Protein Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 4678-4686 [PMID: 28545353 DOI: 10.2174/1381612823666170525153605]
234 Trapani V, Petito V, Di Agostini A, Arduini D, Hamersma W, Pietropaolo G, Luongo F, Arena V, Stigliano E, Lopetuso LR, Gasbarrini A, Wolf FI, Scaldaferri F. Dietary Magnesium Alleviates Experimental Murine Colitis Through Upregulation of the Transient Receptor Potential Melastatin 6 Channel. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2198-2210 [PMID: 29788266 DOI: 10.1093/ibd/izy186]
235 El Koofy NM, Moawad EMI, Yassin NA, Almohammady MN, Ibrahim GS, El Mougy FA, El Ayadi AA, Tarek S. Basic anthropometry, micronutrients status and growth velocity of patients with early-onset inflammatory bowel disease: A prospective cohort study. *Arab J Gastroenterol* 2022; 23: 270-276 [PMID: 35918289 DOI: 10.1016/j.ajg.2022.06.004]
236 Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5: i3-i14 [PMID: 26069819 DOI: 10.1093/ndtplus/sfr163]
237 Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30513803 DOI: 10.3390/nu10121863]
238 Gilca-Blanariu GE, Trifan A, Ciocoiu M, Popa IV, Burlacu A, Balan GG, Olteanu AV, Stefanescu G. Magnesium-A Potential Key Player in Inflammatory Bowel Diseases? *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 35565881 DOI: 10.3390/nu14091914]
239 Ferioli S, Zierler S, Zaißerer J, Schredelseker J, Gudermann T, Chubanov V. TRPM6 and TRPM7 differentially contribute to the relief of heteromeric TRPM6/7 channels from inhibition by cytosolic Mg(2+) and Mg·ATP. *Sci Rep* 2017; 7: 8806 [PMID: 28821869 DOI: 10.1038/s41598-017-08144-1]
240 Del Chierico F, Trapani V, Petito V, Reddel S, Pietropaolo G, Graziani C, Masi L, Gasbarrini A, Putignani L, Scaldaferri F, Wolf FI. Dietary Magnesium Alleviates Experimental Murine Colitis through Modulation of Gut Microbiota. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34959740 DOI: 10.3390/nu13124188]
241 Wang Y, Wang Z, Gao M, Zhong H, Chen C, Yao Y, Zhang Z, Zhang X, Li F, Zhang J, Gu HM, Chen Y, Tang J, Zhong W, Zeng M, Mao Y. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial. *Liver Int* 2019; 39: 2102-2111 [PMID: 31379118 DOI: 10.1111/liv.14204]
242 Cui J, Li Y, Jiao C, Gao J, He Y, Nie B, Kong L, Guo W, Xu Q. Improvement of magnesium isoglycyrrhizinate on DSS-induced acute and chronic colitis. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107194 [PMID: 33290965 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107194]
243 Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 797S-811S [PMID: 8615367 DOI: 10.1093/ajcn/63.5.797]
244 Ringstad J, Kildebo S, Thomassen Y. Serum selenium, copper, and zinc concentrations in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 605-608 [PMID: 8362213 DOI: 10.3109/00365529309096096]
245 Subramanian VS, Marchant JS, Ye D, Ma TY, Said HM. Tight junction targeting and intracellular trafficking of occludin in polarized epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C1717-C1726 [PMID: 17855770 DOI: 10.1152/ajpcell.00309.2007]
246 Stochel-Gaudyn A, Fyderek K, Kościelniak P. Serum trace elements profile in the pediatric inflammatory bowel disease progress evaluation. *J Trace Elem Med Biol* 2019; 55: 121-126 [PMID: 31345349 DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.06.016]
247 Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. *Nutrition* 1995; 11: 100-105 [PMID: 7749254]
248 Amerikanou C, Karavoltsos S, Gioxari A, Tagkouli D, Sakellari A, Papada E, Kalogeropoulos N, Forbes A, Kaliora AC. Clinical and inflammatory biomarkers of inflammatory bowel diseases are linked to plasma trace elements and toxic metals; new insights into an old concept. *Front Nutr* 2022; 9: 997356 [PMID: 36570124 DOI: 10.3389/fnut.2022.997356]
249 Malavolta M, Piacenza F, Basso A, Giacconi R, Costarelli L, Mocchegiani E. Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mech Ageing Dev* 2015; 151: 93-100 [PMID: 25660061 DOI: 10.1016/j.mad.2015.01.004]
250 Collins JF, Prohaska JR, Knutson MD. Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutr Rev* 2010; 68: 133-147 [PMID: 20384844 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00271.x]
251 Sabaghi S, Razmyar J, Heidarpour M. Effects of nano-manganese on humoral immune response and oxidative stress in broilers. *Vet Res Forum* 2021; 12: 487-491 [PMID: 35529808 DOI: 10.30466/vrf.2020.114233.2716]
252 Gajula SS, Chelasani VK, Panda AK, Mantena VL, Savaram RR. Effect of supplemental inorganic Zn and Mn and their interactions on the performance of broiler chicken, mineral bioavailability, and immune response. *Biol Trace Elem Res* 2011; 139: 177-187 [PMID: 20198454 DOI: 10.1007/s12011-010-8647-8]
253 Choi EK, Aring L, Das NK, Solanki S, Inohara N, Iwase S, Samuelson LC, Shah YM, Seo YA. Impact of dietary manganese on experimental colitis in mice. *FASEB J* 2020; 34: 2929-2943 [PMID: 31908045 DOI: 10.1096/fj.201902396R]
254 Zhang C, Wang H, Yang X, Fu Z, Ji X, Shi Y, Zhong J, Hu W, Ye Y, Wang Z, Ni D. Oral zero-valent-molybdenum nanodots for

inflammatory bowel disease therapy. *Sci Adv* 2022; 8: eabp9882 [PMID: 36112678 DOI: 10.1126/sciadv.abp9882]

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9月8日; 31(17): 732-741

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.732

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

结直肠癌肠造口患者的健康信息规避与健康促进行为的研究

刘 萌, 李梦飞, 王淑云, 杨富国, 陈德鑫, 刘景哲

刘萌, 李梦飞, 杨富国, 陈德鑫, 刘景哲, 青岛大学护理学院 山东省青岛市 266000

王淑云, 青岛大学附属医院崂山院区急诊外科 山东省青岛市 266000

刘萌, 硕士在读, 研究方向为临床护理.

作者贡献分布: 此课题设计以及论文的撰写由刘萌完成; 研究过程由李梦飞完成; 采集数据由王淑云完成; 论文指导由杨富国完成; 数据分析由陈德鑫、刘景哲完成.

通讯作者: 杨富国, 副教授, 266000, 山东省青岛市市南区宁德路, 青岛大学护理学院. yfuguo@126.com

收稿日期: 2023-07-31
修回日期: 2023-08-25
接受日期: 2023-09-01
在线出版日期: 2023-09-08

Health information avoidance and health promotion behavior in patients with enterostomy

Meng Liu, Meng-Fei Li, Shu-Yun Wang, Fu-Guo Yang, De-Xin Chen, Jing-Zhe Liu

Meng Liu, Meng-Fei Li, Fu-Guo Yang, De-Xin Chen, Jing-Zhe Liu, School of Nursing, Qingdao University, Qingdao 26600, Shandong Province, China

Shu-Yun Wang, Emergency Surgery Department of Laoshan Hospital of Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao 26600, Shandong Province, China

Corresponding author: Fu-Guo Yang, Associate Professor, School of Nursing, Qingdao University, Ningde Road, Shinan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. yfuguo@126.com

Received: 2023-07-31
Revised: 2023-08-25
Accepted: 2023-09-01
Published online: 2023-09-08

Abstract

BACKGROUND

Enterostomy is currently the main treatment method for colorectal cancer. Health promotion behavior can improve the quality of life of patients undergoing enterostomy and is of great significance in maintaining their health status. However, health information avoidance can drive patients to avoid health risk information, which is not conducive to their own health. This study hypothesized that health information avoidance in patients undergoing colostomy is the main factor influencing health promotion behavior.

AIM

To investigate the status of health information avoidance and health promoting behavior among enterostomy patients and discuss their relationship, in order to provide reference for improving the prognosis and quality of life of patients with enterostomy.

METHODS

By using the convenient sampling method, 205 enterostomy patients were selected from a hospital in Qingdao. General information questionnaire, Health Information Avoidance Scale, and Health Promoting Lifestyle Profile-Ⅱ were used to conduct the investigation.

RESULTS

The health information avoidance score of patients with enterostomy was (25.99 ± 8.81), and 105 patients (56.10%) had varying degrees of health information avoidance behavior, of whom 64 (31.20%) had mild avoidance and 41 (24.90%) had severe avoidance. The Health Promoting Lifestyle Profile-Ⅱ score was (126.19 ± 15.32), which was overall in the middle level. Health information avoidance was negatively correlated with health promotion behavior. Multiple linear regression analysis showed that health information avoidance behavior

was a significant influencing factor of health promotion behavior.

CONCLUSION

The health information avoidance behavior and health promotion behavior of patients with enterostomy need to be improved. The medical staff should understand the obstacles of patients in the process of receiving health information, in order to help them effectively cope with the avoidance of health information and improve their health behavior and quality of life.

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

Key Words: Colorectal cancer; Enterostomy; Health information avoidance; Health promoting behavior; Health information

Citation: Liu M, Li MF, Wang SY, Yang FG, Chen DX, Liu JZ. Health information avoidance and health promotion behavior in colorectal cancer patients with enterostomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(17): 732-741
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/732.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.732

摘要

背景

肠造口术是目前结直肠癌的主要治疗方式. 健康促进行为可以提高肠造口患者的生活质量, 对维持患者的健康状态具有重要意义, 而健康信息规避会驱使患者回避健康风险信息, 不利于自身健康. 本研究猜想肠造口患者健康信息规避是健康促进行为的主要因素.

目的

了解结直肠癌肠造口患者健康信息规避和健康促进行为现状, 并探讨两者之间的关系, 为提高肠造口患者的预后及生活质量提供参考依据.

方法

采用便利抽样法, 选取青岛市某三甲医院造口门诊就诊的205例肠造口患者作为研究对象, 采用一般资料调查表、健康信息规避量表、健康促进生活方式量表Ⅱ对患者进行调查.

结果

肠造口患者的健康信息规避得分为(25.99±8.81)分, 105例(56.10%)肠造口患者存在不同程度的健康信息规避行为, 其中64例(31.20%)患者为轻度规避, 41例(24.90%)患者为重度规避. 患者的健康促进行为得分(126.19±15.32)分, 总体处于一般水平. 健康信息规避与健康促进行为呈负相关. 多元回归分析显示, 健康信息规避行为是健康促进行为的显著影响因素.

结论

肠造口患者的健康信息规避行为有待改善, 健康促进行为有待提高. 医护人员可了解患者在接收健康信息过程中的阻碍因素, 帮助患者有效应对健康信息规避,提高患者的健康行为及生活质量.

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

关键词: 结直肠癌; 肠造口; 健康信息规避; 健康促进行为; 健康信息

核心提要: 肠造口患者的健康信息规避有待改善, 健康促进行为处于一般水平, 需进一步提高. 本研究通过调查肠造口患者, 了解其健康信息规避及健康促进行为现状, 并分析两者之间的相关性, 为有效应对肠造口患者的健康信息规避, 促进健康行为, 改善其临床结局指标提供参考依据.

文献来源: 刘萌, 李梦飞, 王淑云, 杨富国, 陈德鑫, 刘景哲. 结直肠癌肠造口患者的健康信息规避与健康促进行为的研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(17): 732-741
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/732.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.732

0 引言

WHO发布的最新数据显示, 结直肠癌是全球三大常见的癌症类型之一. 目前, 肠造口术是结直肠癌的主要治疗方式[1]. 采取和维持健康相关行为, 如: 规律的体育活动、健康饮食等, 能减缓癌症患者功能衰退, 降低疾病进展和罹患其他疾病的风险[2,3]. 此外, 健康促进行为可以提高肠造口患者的生活质量, 对维持患者的健康状态具有重要意义[4]. 研究表明[5], 个体对健康信息的获取和利用影响着人们的健康行为. 健康相关信息有助于增强患者的疾病应对能力, 缓解患者因治疗产生的焦虑、不安的情绪[6]. 健康信息规避(Health Information Avoidance)是人们面对健康问题时, 做出延迟或避免可用但可能不需要的信息的决定, 表现出故意回避健康信息的行为[7,8], 这种行为会驱使患者回避健康风险信息, 不利于自身健康和疾病的预后. 已有研究表明[9], 癌症患者面对疾病相关的健康信息时存在规避行为, 并且影响到其自身的健康状况. 目前, 尚未有关于肠造口患者健康信息规避与健康促进行为的相关性研究. 因此, 本研究通过调查肠造口患者, 了解其健康信息规避及健康促进行为现状, 并分析两者之间的相关性, 为有效应对肠造口患者的健康信息规避, 促进健康行为, 改善其临床结局指标提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 采用便利抽样的方法, 选取2023-01/2023-04到青岛市某三级甲等医院造口门诊就诊的肠造口患者. 纳入标准: (1)肠造口术后>1 mo的患者; (2)年龄≥18周岁; (3)知情同意并自愿参与本研究的患者. 排除标准: (1)严重器官功能衰竭的患者; (2)生活不能自理的患者; (3)言语理解或表达障碍的患者.

1.2 方法

1.2.1 一般资料调查表: 由研究者自行设计, 内容包括社会人口学资料(性别、年龄、居住地、文化程度、工作状态、婚姻状况、家庭人均月收入、医疗费用支付方式)以及疾病相关资料(造口类型、造口术后时间、有无造口并发症、有无进行放化疗、能否进行造口自我护理).

1.2.2 健康信息规避量表: 采用由张帅等[10]编制的健康信息规避量表. 该量表包括3个维度, 10个条目: 负面情绪(4个条目)、认知冲突(3个条目)、行为改变(3个条目). 各条目采用Likert 5级计分法, “非常不同意”、“不同意”、“一般”、“同意”、“非常同意”各计1、2、3、4、5分. 得分越高, 患者的规避行为越严重. 根据量表附分规则[11], 得分为总分的 40%及以下界定为无规避行为, 40%-60%之间为轻度规避, 60%以上为重度规避. 该量表的Cronbach’s α为0.951.

1.2.3 健康促进生活方式量表Ⅱ(Health Promoting Lifestyle Profile-Ⅱ, HPLP-Ⅱ): 该量表主要用于个体健康行为的调查, 由Walker等[12]编制, 曹文君等[13]将其汉化修订. 量表包括营养、运动、压力应对、人际支持、健康责任、自我实现6个维度. 各条目采用Likert 4级计分法, “从不”、“有时”、“经常”、“总是”各计1、2、3、4分. 根据得分分为4个等级, 52分-91分为较差, 92分-131分为一般, 132分-171分为良好, 172分-208分为优秀. 该量表总体的Cronbach’s α 0.922.

1.3 资料收集方法 本研究采用问卷调查法, 研究者获得患者知情同意后, 向患者介绍本研究的目的、意义及问卷填写方法, 并发放问卷, 问卷填写完成后当场回收, 及时查漏补缺. 本研究共发放210份问卷, 最终回收有效问卷205份, 问卷有效回收率为97.62%.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行数据的录入与分析, 计量资料服从正态分布采用均数±标准差描述, 计数资料采用频数、构成比描述. 组间差异比较采用独立样本*t*检验或单因素方差分析; 健康信息规避与健康促进行为的相关性采用Pearson相关分析; 健康促进行为的影响因素分析采用多元线性回归分析法. *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肠造口患者的一般资料 见表1.

2.2 肠造口患者的健康信息规避量表得分情况 肠造口患者的健康信息规避量表得分为(25.99±8.81)分, 有90例(43.90%)患者无健康信息规避行为, 有105例(56.10%)患者存在不同程度的规避行为. 其中64例(31.20%)患者为轻度规避, 41例(24.90%)患者为重度规避. 量表负面情绪维度得分为(9.37±3.66)分, 认知冲突维度得分为(7.71±2.80)分, 行为改变维度得分为(8.90±2.70)分. 得分较高的条目是“获取关于我的健康信息总会需要做一些很难改变的习惯”和“获取关于我的健康信息总会需要我做一些我不想做的检查, 见表2.

2.3 一般资料对肠造口患者健康信息规避影响的单因素分析 单因素分析结果显示, 肠造口患者的年龄、文化程度、是否进行自我护理造口是健康信息规避的主要影响因素(*P*<0.05), 见表3.

2.4 肠造口患者健康促进行为的影响因素分析

2.4.1 肠造口患者的健康促进行为量表得分情况: 肠造口患者的健康促进行为量表得分为(126.19±15.32)分, 患者的健康行为处于较差水平的有3例(1.50%), 一般水平的患者有128例(62.40%), 良好水平的患者有74例(36.10%). 其中营养维度得分最高, 为(23.36±2.83)分; 运动锻炼维度得分最低, 为(18.18±3.64)分, 见表4.

2.4.2 一般资料及健康信息规避程度对肠造口患者健康促进行为影响的单因素分析: 单因素分析结果显示, 肠造口患者的年龄、居住地、文化程度、医疗费用支付方式、造口术后时间、有无造口并发症、是否能自我护理造口以及健康信息规避程度是健康促进行为的影响因素(*P*<0.05), 见表5.

2.4.3 肠造口患者健康信息规避与健康促进行为的相关性: 肠造口患者的健康信息规避量表得分与健康促进行为及各维度得分均呈负相关, 见表6.

2.4.4 肠造口患者健康促进行为的多元线性回归分析: 将健康促进行为量表得分作为因变量, 将有统计学意义的变量(年龄、居住地、文化程度、医疗费用支付方式、造口术后时间、有无造口并发症、是否能自我护理造口以及健康信息规避程度)作为自变量, 进行多元线性回归分析. 结果显示, 文化程度、造口术后时间、有无造口并发症、健康信息规避程度可以预测肠造口患者的健康行为水平, 见表7和8.

3 讨论

3.1 肠造口患者的健康规避行为

3.1.1 肠造口患者的健康规避行为有待改善: 肠造口患者的健康信息规避量表得分为(25.99±8.81)分,

表 1　肠造口患者的一般资料(n = 205)

项目	例数(n)	百分比(%)
性别		
男	132	64.4
女	73	35.6
年龄(岁)		
≤50	20	9.8
51–	69	33.7
61–	60	29.3
≥71	56	27.3
居住地		
城镇	111	54.1
农村	94	45.9
文化程度		
小学及以下	33	16.1
初中	72	35.1
高中	71	34.6
大专及以上	29	14.1
工作状况		
在职	35	17.1
退休、离职或务农等	170	82.9
婚姻状况		
已婚	170	82.9
未婚、离异或丧偶	35	17.1
个人月收入(元)		
≤3000	54	26.3
3001–	95	46.3
5001–	49	23.9
≥10001	7	3.4
医疗支付方式		
城镇职工	115	56.1
新农合	81	39.5
自费	9	4.4
造口类型		
结肠造口	176	86.3
回肠造口	28	13.7
造口术后时间(mo)		
≤6	64	31.2
7–	56	27.3
>12	85	41.5
有无造口并发症		
有	31	15.1
无	174	84.9
是否正在进行放化疗		
是	35	17.1
否	170	82.9
是否能自我护理造口		
是	78	38
否	127	62

56.10%的患者存在不同程度的规避行为, 健康规避行为有待改善. 分析肠造口患者规避行为较差的原因可能与大多数患者不能接受自身患癌的事实有关, 并且肠造口术使患者的生理解剖结构发生改变, 多数患者

表 2　肠造口患者健康信息规避各条目得分(n = 205)

维度	条目	得分(分, mean ± SD)
负面情绪	获取关于我的健康信息总会让我感到焦虑	9.37 ± 3.66; 2.21 ± 1.02
	获取关于我的健康信息总会让我感到恐惧	2.38 ± 1.03
	获取关于我的健康信息总会让我感到后悔	2.36 ± 1.06
	获取关于我的健康信息总会让我感到担心	2.41 ± 1.03
认知冲突	获取关于我的健康信息总会打破我对自己健康的观念	7.71 ± 2.80; 2.47 ± 1.02
	获取关于我的健康信息总会改变我对自己健康的态度	2.60 ± 1.06
	获取关于我的健康信息总会动摇我对自己健康的信念	2.63 ± 1.01
行为改变	获取关于我的健康信息总会需要我做一些我不愿做的行动	8.90 ± 2.70; 2.91 ± 1.03
	获取关于我的健康信息总会需要做一些很难改变的习惯	3.00 ± 0.94
	获取关于我的健康信息总会需要我做一些我不想做的检查	3.00 ± 0.99

在术后难以接受自身形象的改变, 认为造口是件很羞耻的事情, 对造口的接受程度较差. 因此, 多数患者在面对癌症和肠造口健康[9]相关信息时, 会感到焦虑、恐惧和担心, 故而采取信息规避行为.

量表条目得分较高是“获取关于我的健康信息总会需要做一些很难改变的习惯”和“获取关于我的健康信息总会需要我做一些我不想做的检查”. 分析可能的原因与癌症治疗和造口适应过程中, 患者本身对未来的不确定感有关. 大部分患者存在“静养”、“多补充营养”、“享受生活”的观念, 大多数健康信息与之健康观念相违背, 因此面对健康信息时采取规避行为; 研究发现[14], 部分患者对饮食和运动指南表示怀疑, 认为自身饮食行为不会影响健康状况, 因此不愿进行健康行为的改变; 此外, 肠造口术后的患者对癌症及造口预后的信息更为敏感, 面对海量信息、虚假信息和健康信息冲突等问题时, 患者难以分辨真假信息, 徒增恐惧, 易产生消极情绪, 因此容易刻意回避消极的信息.

在临床护理工作中, 护理人员应与患者建立相互信任关系, 注重患者的心理健康和造口适应能力, 积极引导患者勇敢面对癌症, 缓解患者的压力、恐惧心理, 使其正确认识并接纳造口; 了解患者的健康观念, 向患者普及全面、正确的健康知识、观念和肠造口护理技能, 帮助患者树立正确的健康信念, 有效应对健康信息规避.

3.1.2 肠造口患者健康规避的影响因素分析: 本研究结果显示, 年龄是健康信息规避的影响因素(P<0.05), 年龄≤50岁和≥71岁的肠造口患者健康信息规避较严重, 可能的原因是中青年正处于家庭事业的关键时期, 是家庭经济的重要来源, 在获取健康信息的过程中更易产生焦虑、恐惧、担心等负面情绪. 此外, 中青年肠造口患者社会参与和社交活动较多, 大部分中青年肠造口患者认为自身疾病难以启齿, 担心在信息搜寻和交流中泄露隐私, 因此更容易选择信息规避[11]. 如今书籍、电视、网络上充斥着各种健康信息, 真假难辨, 老年患者会因信息冲突以及对癌症、肠造口认知不准确, 加之年纪大, 思想陈旧, 在获取信息的过程中会刻意回避消极信息[15]. 此外, 老年患者受自身经验的影响对于难以理解的信息选择规避.

研究结果显示, 文化程度、是否能自我护理造口也是健康信息规避行为的影响因素(P<0.05). 分析可能的原因是文化程度较高的患者有更多机会获得各种健康相关信息, 并且能够更好的学习、解读和利用健康信息. 而能进行自我护理造口的患者说明其对造口适应和接受程度更高, 能正视癌症和造口, 并且在学习造口护理的过程中, 不断关注与自身疾病和健康相关的信息. 因此, 能更好的接收和利用健康信息. 因此, 这类患者的信息规避程度较低.

护理人员在临床工作中更加注重肠造口患者的隐私, 帮助中青年肠造口患者进行角色适应和转换, 增强其健康管理意识. 对于老年患者和文化水平较低的患者, 医护人员在进行健康宣教时, 为他们提供通俗易懂的信息, 简化复杂繁琐的信息, 凸显重要信息, 为患者提供更加全面、准确的健康信息和更简单的信息搜寻途径. 此外, 应与患者及家属建立相互信任的关系, 并与家属成为患者重要的健康信息来源.

3.2 肠造口患者的健康促进行为

3.2.1 肠造口患者健康行为水平有待提高: 肠造口患者的健康促进行为总分为(126.19±15.32)分, 总体处于一般水平. 其中营养维度得分最高, 运动锻炼维度得分最低. 与刘伊柠[16]关于大肠癌患者的研究结果基本一致. 分析可能的原因我国有“民以食为天”、讲究“食补”的饮食文化, 且研究对象大多数为退休的中老年人, 有规律三餐的健康饮食行为. 加之此年龄段的患者常合并高血压、糖尿病等慢性疾病, 因此对健康饮食较为关注. 分析在运动锻炼维度得分较低的原因

表 3　肠造口患者健康信息规避的单因素分析(n = 205)

项目	健康信息规避得分(分, mean ± SD)	t/F	P
性别		−0.728	0.467
男	25.65 ± 8.52		
女	26.59 ± 9.35		
年龄(岁)		2.72	0.045
≤50	27.30 ± 8.25		
51–	23.90 ± 9.01		
61–	25.85 ± 8.86		
≥71	28.23 ± 8.30		
居住地		−1.232	0.219
城镇	25.29 ± 8.94		
农村	26.81 ± 8.64		
文化程度		8.236	0.000
小学及以下	30.18 ± 7.94		
初中	28.00 ± 8.24		
高中	23.63 ± 8.88		
大专及以上	21.97 ± 7.90		
工作状况		−0.536	0.593
在职	25.26 ± 9.37		
退休、离职或务农等	26.14 ± 8.72		
婚姻状况		1.340	0.812
已婚	26.36 ± 8.90		
未婚、离异或丧偶	24.17 ± 8.24		
个人月收入(元)		1.285	0.280
≤3000	27.28 ± 8.67		
3001–	25.99 ± 8.21		
5001–	25.29 ± 10.16		
≥10001	20.86 ± 6.69		
医疗支付方式		1.379	0.254
城镇职工	25.15 ± 8.73		
新农合	26.86 ± 8.95		
自费	28.78 ± 8.17		
造口类型		0.388	0.698
结肠造口	26.02 ± 8.96		
回肠造口	25.32 ± 7.75		
造口术后时间(mo)		0.330	0.719
≤6	26.70 ± 8.58		
7–	25.86 ± 8.97		
>12	25.53 ± 8.96		
有无造口并发症		−0.321	0.248
有	25.52 ± 9.45		
无	26.07 ± 8.72		
是否正在进行放化疗		−0.726	0.469
是	25.00 ± 8.34		
否	26.19 ± 8.92		
是否能自我护理造口		−2.375	0.018
是	24.14 ± 8.91		
否	27.12 ± 8.59		

是癌症是一种消耗性疾病, 患者一般需要较长时间进行体力恢复, 且肠造口术后, 患者因疼痛、造口适应不良、自我形象紊乱或担心底盘泄漏、造口旁疝等并发症的发生而拒绝运动. 护理人员在临床中, 应更加注重

表 4　肠造口患者健康促进行为各维度得分(n = 205)

项目	条目数(n)	维度得分(分, mean ± SD)
营养	9	23.36 ± 2.83
运动锻炼	8	18.18 ± 3.64
压力应对	8	19.99 ± 3.66
人际支持	9	23.00 ± 2.96
健康责任	9	21.17 ± 3.21
自我实现	9	20.48 ± 3.34

对患者运动锻炼的宣教, 向患者介绍运动对癌症和肠功能恢复的重要性, 告知患者进行锻炼时的注意事项, 指导患者循序渐进参与体育锻炼.

3.2.2 *肠造口患者健康促进行为的影响因素分析*: 本研究发现, 文化程度、造口术后时间、有无造口并发症是肠造口患者健康行为水平的影响因素(P<0.05), 与万珊珊等[17]的研究基本一致. 文化程度较低的患者由于健康素养较差, 不能积极面对癌症和造口, 也不会积极主动学习造口相关知识, 对疾病和造口的认知相对不足, 因此健康行为水平较差; 此外, 处于造口初期的患者, 经历造口手术的应激, 肠道功能及身体机能等还尚未恢复, 不利于健康行为的建立; 研究发现[18], 有造口并发症的患者会遭受更大的心理、生理负担, 其生活质量较差, 这类患者造口适应能力较差, 因此不利于健康行为的形成. 在临床工作中, 护理人员应关注患者的健康素养水平和疾病认知, 关注患者的身心健康, 积极引导患者参与造口自我护理过程中, 提高其自我健康管理水平.

3.3 *肠造口患者健康规避与健康促进行为的关系* 健康信息规避是健康促进行为的一个显著影响因素, 且健康信息规避得分与健康促进行为及各维度得分均呈负相关, 即存在严重规避行为的患者, 其健康行为水平较差. 这与Jung等[19]的研究结果基本一致, 即严重信息规避的癌症患者, 其健康状况的自我评价越低. 肠造口患者因生理解剖结构的改变, 个人情感更加敏感, 在获取癌症及造口预后相关健康信息的过程中容易产生焦虑、恐惧、后悔、担心的情绪, 且有些信息与患者原有的健康观念相违背, 患者出于自我保护采取信息规避行为[20], 更不愿采取行动改变原来的行为习惯, 从而影响患者做出正确的健康行为. 因此, 医护人员在临床工作中要了解患者在接收健康信息的过程面临的阻碍因素, 关注患者有无负面情绪, 了解患者的健康信念和认知, 帮助患者解决阻碍, 促进患者进行健康行为的改变.

4 结论

肠造口患者的健康信息规避有待改善, 健康促进行为处于一般水平, 需进一步提高. 医护人员在制定和实施针对性健康教育和干预时, 应与患者建立良好的信任关系, 关注患者的心理状态和情绪, 为患者树立正确的健康观念和态度, 针对不同患者实施个性化的措施, 帮助肠造口患者获取、认知、分辨并正确利用健康相关信息, 增强患者的造口适应能力, 提高肠造口的健康行为水平, 促进疾病的恢复. 本研究仅调查了青岛市某三甲医院造口门诊患者的情况, 不能代表其他地区造口患者的实际情况, 期望今后的研究能扩大样本量, 更深入的探讨患者健康信息规避行为的影响因素, 以获得更加全面的结论.

文章亮点

实验背景

肠造口术是目前治疗结直肠癌患者常用的方法, 健康促进行为可以影响患者的预后及生活质量, 对维持患者的健康状态具有重要意义, 而健康信息规避行为会影响到患者自评健康状况.

实验动机

健康信息规避行为会驱使患者回避健康风险信息, 不利于自身健康和疾病的预后. 已有研究表明, 癌症患者面对疾病相关的健康信息时存在规避行为, 并且影响到其自身的健康状况. 因此, 本研究通过调查肠造口患者健康信息规避及健康促进行为之间的相关性, 为患者有效应对健康信息规避行为提供建议.

实验目标

通过调查结直肠癌肠造口患者健康信息规避和健康促进行为现状, 并探讨两者之间的关系, 为提高肠造口患者的预后及生活质量提供参考依据.

实验方法

本研究采用便利抽样法, 从青岛市某三甲医院造口门诊中筛选出205名患者作为研究对象, 并使用一般资料调查表、健康信息规避量表以及健康促进生活方式量表

表 5　肠造口患者健康促进行为的单因素分析(n = 205)

项目	健康促进行为得分(分, mean ± SD)	t/F	P
性别		0.360	0.719
男	126.48 ± 14.98		
女	125.67 ± 16.02		
年龄		3.203	0.024
≤50	131.25 ± 16.68		
51–	128.10 ± 13.90		
61–	126.95 ± 15.51		
≥71	121.21 ± 15.42		
居住地		2.434	0.016
城镇	128.56 ± 14.93		
农村	123.39 ± 15.39		
文化程度		10.295	0.000
小学及以下	115.97 ± 14.47		
初中	124.13 ± 12.61		
高中	130.01 ± 15.29		
大专及以上	133.59 ± 16.00		
工作状况		0.730	0.466
在职	127.91 ± 18.93		
退休、离职或务农等	125.84 ± 14.51		
婚姻状况		–0.318	0.751
已婚	126.04 ± 15.61		
未婚、离异或丧偶	126.94 ± 14.01		
个人月收入(元)		2.392	0.070
≤3000	121.89 ± 14.91		
3001–	127.57 ± 12.70		
5001–	127.14 ± 18.47		
≥10001	134.00 ± 22.10		
医疗支付方式		3.367	0.036
城镇职工	128.50 ± 15.46		
新农合	123.70 ± 15.25		
自费	119.33 ± 7.86		
造口类型		–0.575	0.566
结肠造口	126.07 ± 14.96		
回肠造口	127.86 ± 17.25		
造口术后时间		4.703	0.010
≤6 mo	121.47 ± 18.51		
7–	127.55 ± 12.77		
>12	128.85 ± 13.45		
有无造口并发症		–2.287	0.023
有	120.45 ± 18.30		
无	127.21 ± 14.55		
是否正在进行放化疗		–0.710	0.479
是	124.51 ± 15.75		
否	126.54 ± 15.26		
是否能自我护理造口		2.818	0.005
是	129.97 ± 15.61		
否	123.87 ± 14.73		
健康信息规避程度		46.379	0.000
无	135.43 ± 12.55		
轻	122.03 ± 11.49		
重	115.10 ± 14.49		

表 6 肠造口患者健康信息规避与健康促进行为的相关性(*r*值)

项目	健康信息规避总分
营养	−0.436[a]
运动锻炼	−0.474[a]
压力应对	−0.479[a]
人际支持	−0.528[a]
健康责任	−0.477[a]
自我实现	−0.514[a]
健康促进行为总分	−0.622[a]

[a]*P*<0.01.

表 7 肠造口患者健康促进行为影响因素的自变量赋值方式

项目	赋值方式
年龄(岁)	≤50 = 1; 51−60 = 2; 61−70 = 3; ≥71 = 4
居住地	城镇 = 1; 农村 = 2
文化程度	小学及以下 = 1; 初中 = 2; 高中 = 3; 大专及以上 = 4
医疗费用支付方式	城镇职工 = 1; 新农合 = 2; 自费 = 3
造口术后时间(mo)	≤6 = 1; 7−11 = 2; >12 = 3
有无造口并发症	无 = 0; 有 = 1
是否能自我护理造口	是 = 1; 否 = 2
健康信息规避程度	无 = 1; 轻 = 2; 重 = 3

表 8 肠造口患者健康促进行为相关因素的多元线性回归分析

项目	回归系数	标准误	标准回归系数	*t*值	*P*值
常数项	118.652	8.516	–	13.932	<0.001
文化程度	2.366	1.174	0.143	2.015	0.045
造口术后时间	2.319	1.084	0.128	2.140	0.034
有无造口并发症	5.586	2.440	0.131	2.290	0.023
健康信息规避程度	−9.181	1.134	−0.486	−8.095	<0.001

R = 0.626, R^2 = 0.391, 调整R^2 = 0.366, F = 15.750, P<0.001.

Ⅱ对其进行了全面调查.

实验结果

肠造口患者的健康信息规避得分为(25.99±8.81)分, 105例(56.10%)肠造口患者存在不同程度的健康信息规避行为, 其中64例(31.20%)患者为轻度规避, 41例(24.90%)患者为重度规避. 患者的健康促进行为得分(126.19±15.32)分, 总体处于一般水平. 健康信息规避与健康促进行为呈负相关. 多元回归分析显示, 健康信息规避行为是健康促进行为的显著影响因素.

实验结论

肠造口患者的健康信息规避有待改善, 健康促进行为处于一般水平, 需进一步提高.医护人员可了解患者在接收健康信息过程中的阻碍因素, 帮助患者有效应对健康信息规避,提高患者的健康行为及生活质量.

展望前景

本研究仅调查了青岛市某三甲医院造口门诊患者的情况, 不能代表其他地区造口患者的实际情况, 期望今后的研究能扩大样本量, 更深入的探讨患者健康信息规避行为的影响因素, 以获得更加全面的结论.

5 参考文献

1 Lim CYS, Laidsaar-Powell RC, Young JM, Kao SC, Zhang Y, Butow P. Colorectal cancer survivorship: A systematic review and thematic synthesis of qualitative research. *Eur J Cancer Care*

(Engl) 2021; 30: e13421 [PMID: 33733545 DOI: 10.1111/ecc.13421]
2 Michońska I, Polak-Szczybyło E, Sokal A, Jarmakiewicz-Czaja S, Stępień AE, Dereń K. Nutritional Issues Faced by Patients with Intestinal Stoma: A Narrative Review. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 36675439 DOI: 10.3390/jcm12020510]
3 Hubbard G, Beeken RJ, Taylor C, Watson AJM, Munro J, Goodman W. A physical activity intervention to improve the quality of life of patients with a stoma: a feasibility study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2019; 5: 78 [PMID: 31236285 DOI: 10.1186/s40814-019-0461-2]
4 Tollosa DN, Tavener M, Hure A, James EL. Adherence to multiple health behaviours in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2019; 13: 327-343 [PMID: 30993648 DOI: 10.1007/s11764-019-00754-0]
5 朱笑笑, 钱爱兵. 泛在网络环境下健康信息及其传播特征分析. 医学信息学杂志 2020; 41: 38-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6036.2020.05.006]
6 Theis S, Schäfer K, Schäfer D, Jochems N, Nitsch V, Mertens A. The Relationship Between Individual Coping and the Need to Have and Seek Health Information Among Older Adults: Exploratory Mixed Methods Study. *JMIR Hum Factors* 2021; 8: e15858 [PMID: 33522973 DOI: 10.2196/15858]
7 Li J. Information avoidance in the age of COVID-19: A meta-analysis. *Inf Process Manag* 2023; 60: 103163 [PMID: 36405670 DOI: 10.1016/j.ipm.2022.103163]
8 Sweeny K, Melnyk D, Miller W, Shepperd JA. A Information Avoidance: Who, What, When, and Why. *Review of General Psychology* 2010; 14: 340-353 [DOI: 10.1037/a0021288]
9 Lu L, Liu J, Yuan YC. Cultural Differences in Cancer Information Acquisition: Cancer Risk Perceptions, Fatalistic Beliefs, and Worry as Predictors of Cancer Information Seeking and Avoidance in the U.S. and China. *Health Commun* 2022; 37: 1442-1451 [PMID: 33752516 DOI: 10.1080/10410236.2021.1901422]
10 张帅, 马费成. 大学生健康信息规避量表构建研究. 图书情报工作 2020; 64: 3-9 [DOI: 10.13266/j.issn.0252-3116.2020.09.001]
11 王宁, 李月琳, 牛志鹏, 张素萍. 健康信息规避行为与维持性血液透析患者自我健康管理研究. 情报科学 2022: 1-20 [DOI: 10.13833/j.issn.1007-7634.2022.09.012]
12 Walker SN, Sechrist KR, Pender NJ. The Health-Promoting Lifestyle Profile: development and psychometric characteristics. *Nurs Res* 1987; 36: 76-81 [PMID: 3644262 DOI: 10.1097/00006199-198703000-00002]
13 曹文君, 郭颖, 平卫伟, 郑建中. HPLP-Ⅱ健康促进生活方式量表中文版的研制及其性能测试. 中华疾病控制杂志 2016; 20: 286-289 [DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.03.018]
14 Hardcastle SJ, Maxwell-Smith C, Zeps N, Platell C, O'Connor M, Hagger MS. A qualitative study exploring health perceptions and factors influencing participation in health behaviors in colorectal cancer survivors. *Psychooncology* 2017; 26: 199-205 [PMID: 26935994 DOI: 10.1002/pon.4111]
15 Zhao YC, Zhao M, Song S. Online Health Information Seeking Behaviors Among Older Adults: Systematic Scoping Review. *J Med Internet Res* 2022; 24: e34790 [PMID: 35171099 DOI: 10.2196/34790]
16 刘伊柠. 大肠癌患者积极心理资本、健康促进行为与生命质量之间的相关性研究. 延边大学 2021 [DOI: 10.27439/d.cnki.gybdu.2021.000719]
17 万珊珊. 肠造口患者健康行为现状及其影响因素研究. 河南大学 2019
18 Zhang Y, Xian H, Yang Y, Zhang X, Wang X. Relationship between psychosocial adaptation and health-related quality of life of patients with stoma: A descriptive, cross-sectional study. *J Clin Nurs* 2019; 28: 2880-2888 [PMID: 30939212 DOI: 10.1111/jocn.14876]
19 Jung M, Ramanadhan S, Viswanath K. Effect of information seeking and avoidance behavior on self-rated health status among cancer survivors. *Patient Educ Couns* 2013; 92: 100-106 [PMID: 23523194 DOI: 10.1016/j.pec.2013.02.008]
20 Ayaz-Alkaya S. Overview of psychosocial problems in individuals with stoma: A review of literature. *Int Wound J* 2019; 16: 243-249 [PMID: 30392194 DOI: 10.1111/iwj.13018]

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9月8日; 31(17): 742-752

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

高危Ⅱ期结肠癌不同化疗决策的成本–效用分析

张 霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华, 傅健飞

张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华, 傅健飞, 金华市婺城区金华市中心医院肿瘤内科 浙江省金华市 321000

张霞, 硕士, 主要从事消化道肿瘤、乳腺癌、肺癌等实体肿瘤发生、发展机制研究.

基金项目: 金华市科技局公益性技术应用研究项目, No. 2021–4–015.

作者贡献分布: 张霞与尹瑞华对此文所作贡献两均等; 此课题由张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华及傅健飞设计; 研究过程由尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华及傅健飞操作完成; 研究所用分析工具由傅健飞提供; 数据分析由尹瑞华及傅健飞完成; 本论文写作由张霞及尹瑞华完成.

通讯作者: 傅健飞, 博士, 主任医师, 321000, 金华市婺城区人民东路365号, 浙江大学附属金华中心医院. fujianfei@zju.edu.cn

收稿日期: 2023–07–22
修回日期: 2023–08–22
接受日期: 2023–09–01
在线出版日期: 2023–09–08

Cost-effectiveness of different chemotherapy strategies for high-risk stage Ⅱ colon cancer

Xia Zhang, Rui-Hua Yi, Xia-Yun Jin, Hong-Juan Zheng, Xi-Feng Xu, Qing-Hua Wang, Jian-Fei Fu

Xia Zhang, Rui-Hua Yi, Xia-Yun Jin, Hong-Juan Zheng, Xi-Feng Xu, Qing-Hua Wang, Jian-Fei Fu, Department of Medical Oncology, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Project of Jinhua Municipal Science & Technology Bureau, No. 2021-4-015.

Corresponding author: Jian-Fei Fu, Department of Medical Oncology, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 351 Mingyue Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. fujianfei@zju.edu.cn

Received: 2023-07-22
Revised: 2023-08-22
Accepted: 2023-09-01
Published online: 2023-09-08

Abstract

BACKGROUND

The incidence and death rates of colon cancer have been increasing year by year. Currently, most guidelines only recommend chemotherapy for stage Ⅱ colon cancer patients with high risk factors. However, treatment decisions are often influenced by resource constraints and cost, so it is important to evaluate the benefits of chemotherapy by cost-effectiveness analysis.

AIM

To evaluate the cost-effectiveness of chemotherapy in patients with high-risk stage Ⅱ colon cancer.

METHODS

Two Markov models were established using Treeage Pro 2011 software to represent the chemotherapy period and follow-up period. Health outcomes were measured as quality-adjusted life years (QALYs). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used as the evaluation index of the economic benefits of the treatment strategy, and the sensitivity analysis was performed on the results.

RESULTS

Based on the disease free survival (DFS) curve, patients with stage Ⅱ colon cancer could benefit from chemotherapy ($P < 0.0001$). Compared with observation alone, the incremental cost of the folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin (FOLFOX) regimen was 27917.36 yuan, the incremental effectiveness was 1.47 QALYs, and the ICER was 18913.88 yuan/QALY. When willingness-to-pay = 216600 yuan, Monte Carlo simulation analysis indicated that the FOLFOX regimen had a cost-effective probability of 100% compared to the observation group.

CONCLUSION

FOLFOX regimen is a more affordable option in China for patients with high-risk stage Ⅱ colon cancer.

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

Key Words: Survival analysis; Markov model; Cost-effectiveness; Colon cancer; Sensitivity analysis

Citation: Zhang X, Yi RH, Jin XY, Zheng HJ, Xu XF, Wang QH, Fu JF. Cost-effectiveness of different chemotherapy strategies for high-risk stage Ⅱ colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(17): 742-752
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/742.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.742

摘要

背景

结肠癌的发病率及死亡率逐年上升. 对于Ⅱ期结肠癌, 目前大部分指南仅建议具有高危因素的患者进行化疗. 但是治疗决策往往受到资源限制和成本的影响, 因此从药物经济学角度评价化疗的受益情况至关重要.

目的

评估高危Ⅱ期结肠癌患者化疗的成本-效用.

方法

应用TreeagePro2011软件建立两个马尔科夫(Markov)模型分别代表化疗期和随访期. 以质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)衡量健康结果, 以增量成本-效用比(incremental cost effectiveness ratio, ICER)为治疗策略经济学效益的评价指标并对结果进行敏感性分析.

结果

通过建立的无病生存期(disease free survival, DFS)曲线进行生存分析, Ⅱ期结肠癌患者可以从化疗中受益(P<0.0001). 亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5－fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)方案相比观察组的增量成本为27917.36元, 增量效用为1.47 QALY, 增量成本效用比为18913.88元/QALY. 当WTP = 216600元时, Monte Carlo模拟分析表明FOLFOX方案相比于观察组具有成本-效用的概率是100%.

结论

具有高危因素的Ⅱ期结肠癌患者采用FOLFOX方案化疗具有较好的成本-效用.

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

关键词: 生存分析; Markov模型; 成本-效用; 结肠癌; 敏感性分析

核心提要: 本文从药物经济学角度探究高危Ⅱ期结肠癌各种化疗方案包括亚叶酸/5-氟尿嘧啶、亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5－fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)、卡培他滨/奥沙利铂方案的成本-效用. 研究结果发现, FOLFOX方案在延长无病生存期方面具有优势, 最具成本-效用, 推荐医疗决策者使用.

文献来源: 张霞, 尹瑞华, 金霞云, 郑红娟, 徐锡枫, 王庆华, 傅健飞. 高危Ⅱ期结肠癌不同化疗决策的成本-效用分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(17): 742-752
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i17/742.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i17.742

0 引言

结肠癌的发病率及死亡率在全球癌症中位居前列[1]. 目前, 外科手术仍然是结肠癌患者获得根治的基础, 但手术不能彻底清除组织或血液中存在的微小转移灶. 因此, 有效的术后化疗是结肠癌获得长期生存的必要条件[2]. 辅助化疗是切除后III期结肠腺癌的治疗标准, Ⅱ期结肠癌患者的辅助治疗仍是肿瘤学领域的一个争议. 目前大部分指南仅建议Ⅱ期伴有高危因素(T4、低分化、脉管浸润、神经浸润、术前肠梗阻或穿孔、切缘阳性、送检淋巴结不足12枚等)的结肠癌患者进行术后辅助化疗[3]. 当前应用于Ⅱ期结肠癌的化疗方案主要有亚叶酸/5-氟尿嘧啶(folinic acid/5－fluorouracil, LV/5FU)、亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5－fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)、卡培他滨/奥沙利铂(capecitabine/oxaliplatin, CAPEOX)方案[4-6]. QUASUA研究证实辅助化疗组的总生存期(overall survival, OS)及无病生存期(disease free survival, DFS)均显著提高, 首次证实了LV/5FU方案化疗可改善Ⅱ期患者预后[7]. Sargent等[8]对20800名Ⅱ期或III期癌症患者进行分析发现与单纯观察相比, 接受辅助化疗的患者的8年生存率从66.8%提高到72.2%. MOSAIC和IDEA研究分别证实了奥沙利铂为基础的化疗方案在高危Ⅱ期结肠癌术后辅助化疗的作用[6,9]. 其中LV/5FU的化疗方案需接受氟尿嘧啶46 h持续静脉输注, 且患者需接受每2 wk一次的住院治疗, 而卡培他滨为口服制剂, 用药更为便捷.

病理危险因素和微卫星不稳定状态决定了II期结肠癌辅助治疗的选择, 但高危患者的治疗和预后仍存在差异[10]. 一旦接受化疗, 均会对患者生活造成影响, 无论是经济的损失还是化疗的毒性反应所造成的生活质量下降. 尽管上述这些研究发现化疗对高危Ⅱ期结肠癌辅助化疗的生存可能有益, 但仍不清楚由于成本和毒性, 这种益处是否超过了这种治疗的额外负担也是我们应该考虑的. 因此, 从药物经济学角度对Ⅱ期结肠癌化疗作出评估至关重要. 本研究通过模拟Ⅱ期结肠癌DFS曲线,

得到化疗对于Ⅱ期结肠癌患者受益情况, 再从中国医疗卫生角度出发, 运用Markov模型对高危Ⅱ期结肠癌的化疗方案进行成本-效用分析, 为临床提供用药指导, 为医疗卫生部门提供合理化建议.

1 材料和方法

1.1 材料 首先进行文献筛选, 初筛出含有的高危Ⅱ期结肠癌患者化疗组与观察组的DFS曲线的文献, 入选标准: 行根治性结肠癌切除手术的患者, 术后病理或组织学检查证实为高危Ⅱ期结肠癌. 排除标准: (1)缺少诊断年龄、性别、种族、婚姻状况、分期、分化分级等信息; (2)年龄小于20岁或大于80岁; (3)多原发肿瘤; (4)术后存活时间少于1 mo; (5)接受放疗; (6)接受术前新辅助化疗. 然后进一步筛选, Kaplan-Meier(K-M)曲线下方需有特定时间点对应的numbers at risk资料以及文献中需报道观察期内的总事件数, 最终纳入3项研究. 其中, 5FU/LV方案纳入287例患者, 数据来源于MOSAIC研究[9]; CAPEOX方案纳入999例患者, 数据来源于IDEA研究[6]; FOLFOX方案纳入635例患者, 数据来源于IDEA研究[6]; 观察组纳入509名患者, 数据来源于IMPACTB2研究[11]. 利用Getdata软件提取出不同时间点所对应的DFS率, 利用R软件重构两个组别的单个患者数据(individual patient data, IPD)数据. 将从不同文献所得到的IPD整合在一起, 模拟出Ⅱ期结肠癌化疗组与观察组的生存曲线.

1.2 方法

1.2.1 模型假设: 假设Ⅱ期结肠癌患者在手术后6 mo内均没有复发, 无论化疗与否, 随之进入随访期. 随访期模型分为三种状态: 无病生存状态, 复发状态, 死亡状态. 所有患者进入随访期的初始状态均为无病状态, 1个周期后在三种状态中分布, 无病可转换为复发状态, 无病状态和复发状态均可能转换至死亡状态. 在随访期模型中, 由于数据有限, 我们忽略了化疗组患者与观察组患者5年后复发概率的差异, 假设4种方案复发之后所使用的药物相同, 4组患者复发后的生存概率一致.

1.2.2 模型建立: 我们使用TreeAge Pro 2011软件针对具有高危因素的Ⅱ期结肠癌患者构建2个Markov模型, 分别代表化疗期与随访期. 假设模型中所有的病人均是具有高危因素的Ⅱ期结肠癌患者并已进行手术治疗, 中位年龄为60岁. 第1个Markov代表化疗期. 将Markov模型的周期长度设为1 mo, 化疗总时间设定为6 mo. 化疗方案包括LV/5FU、FOLFOX、CAPEOX方案. 化疗期包括5种状态: 良好、轻度毒性状态、重度毒性状态、退出辅助化疗状态和由于辅助化疗而死亡状态, 状态之间可以相互转化(图1A). 未接受辅助化疗的患者(观察组)手术后直接进入随访期. 接受辅助化疗的患者6 mo后进入随访期, 随访期为20年. 随访期Markov包括三个状态: 疾病稳定、疾病进展以及死亡(图1B). 模型主要效用指标为质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs). 成本和效用贴现率均设为3%每年[12].

1.2.3 化疗方案: 假设患者依从性良好, 化疗期病人均完成6 mo化疗, 人体表面积以1.6 m^2来计算用药剂量[13]. 药物剂量和疗程参考NCCN、ASCO、ESMO治疗指南, 规范选择剂量范围和疗程. LV/5FU方案每隔2 wk重复1次, 共12个周期, 包括在第1天静脉输注亚叶酸钙(400 mg/m^2)、5-氟尿嘧啶(400 mg/m^2), 然后在第1天时泵入5-Fu 2400 mg/m^2, 持续泵入46 h. FOLFOX方案每隔2 wk重复1次, 共12个周期, 包括在第1天静脉输注奥沙利铂(85 mg/m^2)、亚叶酸钙(400 mg/m^2)、5-FU(400 mg/m^2), 然后在第1天时泵入5-Fu 2400 mg/m^2, 持续泵入46 h. CAPEOX方案每隔3 wk重复1次, 共8个周期, 包括第1天静脉滴注奥沙利铂(130 mg/m^2) 2 h, 第1天至第14天口服卡培他滨(1000 mg/m^2), 每天2次. 复发时各组均采用FOLFIRI方案化疗, 每隔2 wk重复1次, 共8个周期, 包括第1天静脉输注伊立替康(180 mg/m^2)、亚叶酸钙(400 mg/m^2)、5-FU(400 mg/m^2), 然后在第1天泵入5-Fu 2400 mg/m^2, 持续静脉输注46 h.

1.2.4 模型中各态之间的转移概率: 所有患者在辅助化疗开始时将所有病人均处于良好状态, 良好状态可以向其他任何状态转化(见图1). Pw, Pmi, Pma, Pq, Pd分别代表当前周期中状态良好、轻度毒性状态、重度毒性状态、退出辅助化疗状态和由于辅助化疗而死亡状态的概率. Pw-w、Pw-mi Pw-ma, Pmi-w、Pmi-mi Pmi-ma, Pma-w, Pma-mi, Pma-ma, Pma-q, 和Pma-d代表不同状态之间的转化概率[14,15]. 例如Pw-ma表示当前周期处于良好状态的患者在下一个周期变为重度毒性状态的概率, 具体数值详见表1. 随访期模型设置周期为1年, 随访期设置为20年, DFS状态到复发状态的转移概率原始数据来自于IDEA研究、MOSAIC研究、IMPACT B2研究所报道的DFS值. 用Getdata Version 2.20对原始数据进行提取, 用R 4.0.3根据提取的数据进行原始曲线的重现, 然后进行韦伯(Weibull)分布模拟, 与拟合出的原始曲线进行对比. 具体参数详见表2, 从无病至复发转移概率计算公式: $P(t) = 1-\exp[\lambda(t-1)\gamma-\lambda t^{\gamma}]$[16,17].

其中λ是比例参数(scale), γ是形状参数(shape), *t*代表循环的周期数. 从无病状态至死亡状态数据采用非肿瘤死亡的生命表. 从进展到死亡的概率同样通过上述方法进行weibull模拟, 原始数据取自FIRE-3试验的数据[18]. 从进展到死亡公式: 1-exp(-λ*t^γ).

1.2.5 成本组成: 化疗期的费用分为四部分: 直接化疗

表 1　化疗期状态转换概率

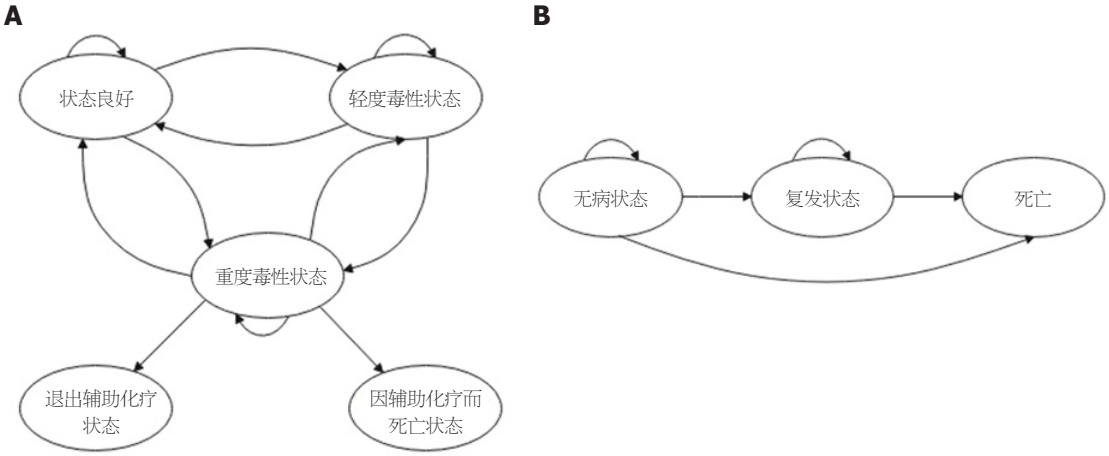
变量	LV/5FU	FOLFOX	CAPEOX
Pw-w	0.66	0.66	0.52
Pw-mi	0.31	0.31	0.46
Pw-ma	0.03	0.03	0.02
Pmi-w	0.36	0.36	0.32
Pmi-mi	0.32	0.32	0.4
Pmi-ma	0.32	0.32	0.28
Pma-w	0.1	0.1	0.1
Pma-mi	0.39	0.39	0.49
Pma-ma	0.3	0.3	0.2
Pma-q	0.2	0.2	0.2
Pma-d	0.01	0.01	0.01

LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案.

表 2　Weibull模拟参数

状态	Scale	Shape
LV/5FU组无病状态至复发状态	0.07	0.88
FOLFOX组无病状态至复发状态	0.04	0.61
CAPEOX组无病状态至复发状态	0.04	0.84
观察组无病状态至复发状态	0.09	0.75
复发状态至死亡状态	0.19	1.38

LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　高危II期结肠癌成本-效用分析Markov模式图. A: 化疗期Markov模式图; B: 随访期Markov模式图.

的成本, 治疗相关副作用的成本, 社会方面成本. 假设状态良好及轻度毒性状态不良反应治疗费用为0, 重度毒性状态及因不良反应退出化疗状态需要使用药物治疗不良反应. 治疗成本数据从金华市中心医院获取, 以体表面积1.6 m^2来计算用药剂量, 治疗不良反应相关成本根据治疗不良反应药物价格计算. 随访期成本主要包括检验及影像学检查的费用, 根据浙江省医疗服务价格表大概估算出患者随访期所需花费. 假设复发后

表 3 成本组成

方案	直接化疗成本(1个疗程)	不良反应费用(1 mo)	社会费用(1 mo)	随访费用(1年)	复发费用(1年)
LV/5FU	2300.256	30	1136	2500	47554.432
FOLFOX	2762.384	120	1136	2500	47554.432
CAPEOX	2397.078	30	267	2500	47554.432
观察组	0	0	0	2500	47554.432

LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案.

表 4 各状态效用值

变量	取值
状态良好	0.84
轻度毒性	0.73
重度毒性	0.59
退出辅助化疗	0.47
因辅助化疗而死亡	0.00
无病	0.84
复发	0.47
死亡	0.00

均采用FOLFIRI方案化疗, 同样以体表面积1.6 m^2来计算用药剂量, 估算出复发所需费用(表3).

1.2.6 效用值: 模型健康结果以QALYs来衡量, 方法是使用文献中提供的数值来估计各种状态的效用. 在化疗阶段, 对状态良好的患者的效用设为0.84, 与术后未进行辅助化疗的观察组相同[19]. 对于轻度毒性和重度毒性的效用, 参照文献分别设置为0.73, 0.59, 详见表4. 随访期无病状态效用值设置为0.84, 复发状态设置为0.47[20].

1.2.7 敏感性分析: WHO规定, ICER<3倍人均GDP为具有成本-效用[21]. 本研究意愿支付值(willingness-to-pay, WTP)采用3倍中国人均GDP, 在我们的模型中WTP为216600元. 各个状态的效用值根据文献设定, 成本变化范围设定为±20%. 设定成本服从Gamma分布, 效用值服从Beta分布, 然后以Monte Carlo模拟的形式将模型运行1000次, 其结果里可接受曲线和增量成本-效用比散点图表示.

统计学处理 采用 Treeage Pro2011软件建立Markov模型, 进行成本效用分析; 采用R4.2.0软件进行weibull分布模拟及生存分析, 组间比较采用Log-rank检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 高危Ⅱ期结肠癌患者DFS曲线 基于IDEA研究、MOSAIC研究及IMPACTB2研究, 利用R软件提取IPD构建DFS曲线. 其中, 化疗组入组3560名患者, 观察组入组509名患者(见图2). 结果显示, 术后辅助化疗可以提高高危Ⅱ期患者的DFS(P<0.0001). 如图3所示, 4种不同治疗方案所带来的受益不同, FOLFOX方案在提高患者无病生存期中具有优势(P<0.0001).

2.2 模型验证 从无病状态到复发状态的转移概率根据Weibull分布模拟出曲线计算得到. Weibull模拟结果如图4所示, 与各个研究中DFS曲线相似.

2.3 成本-效用分析 LV/5FU、FOLFOX、CAPEOX方案与观察组的总成本分别为86773.28元、76493.76元、61604.44元和48576.40元, 累计效用分别为7.77QALY、9.32QALY、8.62QALY和7.85QALY(表5). 在Ⅱ期结肠癌的化疗方案中, LV/5FU方案的增量效用成本比为负值, 属于绝对劣势方案. 如图5所示, 观察组、FOLFOX、CAPEOX方案在同一条直线上, 随着成本的增加, 所得到的效用值增大. FOLFOX方案的ICER值为18913.884元/QALY, 当WTP = 216600元/QALY, FOLFOX方案最具成本-效用.

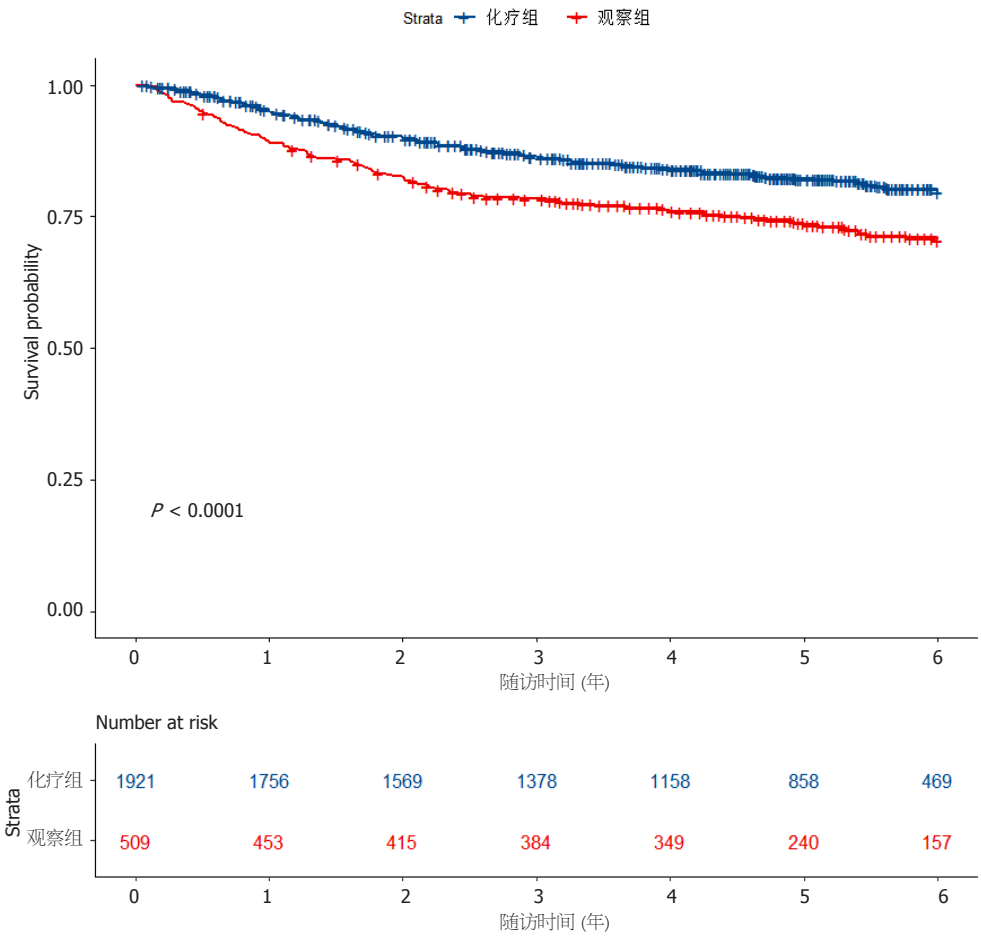
2.4 敏感性分析 概率敏感性分析显示, FOLFOX方案相比于观察组具有成本-效用的概率是100%. 可接受曲线显示, 随着WTP的升高, FOLFOX方案具有成本-效用的概率越大, 观察组具有成本-效用的概率越小, 详见图6. 当WTP = 3GDP时, FOLFOX方案100%具有成本-效用.

单因素敏感性分析显示, FOLFOX方案与观察组相比, 对结果影响最大的是FOLFOX方案的直接化疗费用,

表 5　随访期成本–效用分析

变量	LV/5FU	FOLFOX	CAPEOX	观察组
总成本	86773.28	76493.76	61604.44	48576.40
QALY	7.77	9.32	8.62	7.85
ICER	–478941.12	18913.88	16922.55	0
WTP	216600	216600	216600	216600

LV/5FU: 亚叶酸钙联合5–氟尿嘧啶; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂; FOLFOX: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5–氟尿嘧啶; ICER: 增量成本–效用比; QALY: 质量调整生命年; WTP: 意愿支付值.



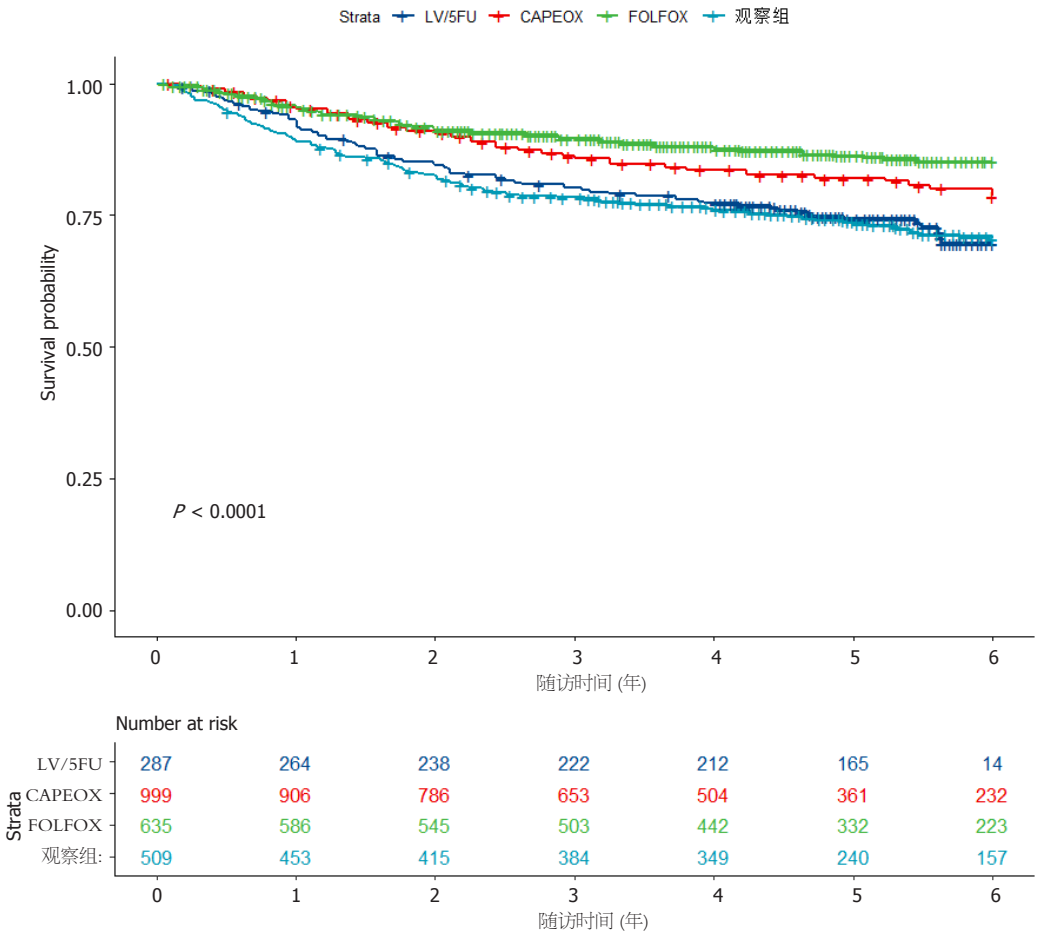
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　II 期结肠癌化疗无病生存期曲线.

其他影响模型的参数包括复发后的费用、随访期无病状态的效用值、随访费用、复发状态的效用值等, 各参数在其敏感性分析范围内变化对ICER值结果影响不大(图7).

3 讨论

II 期结肠癌患者是否化疗一直是争论的热点, 目前大部分研究得出的结论是具有高危因素的 II 期结肠癌患者能通过辅助化疗受益[9,22,23]. 但是我们前期的研究表明, 化疗对于 II 期结肠癌患者获益不明显, 并且甚至可能与较差的癌症特异性生存结果有关[24]. 目前应用于高危II期结肠癌的化疗方案主要有LV/5FU、FOLFOX、CAPEOX. 本研究运用Markov模型对高危II期结肠癌的化疗方案进行效价比分析, 以观察组作为对照, 结果显示LV/5FU方案的ICER值为负值, 属于绝对劣势方案, FOLFOX、CAPEOX方案相比观察组的ICER值分别为18913.88元/QALY和16922.55元/QALY. 由于在我们的模型中使用的一些参数具有不确定性, 我们对这些参数进



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

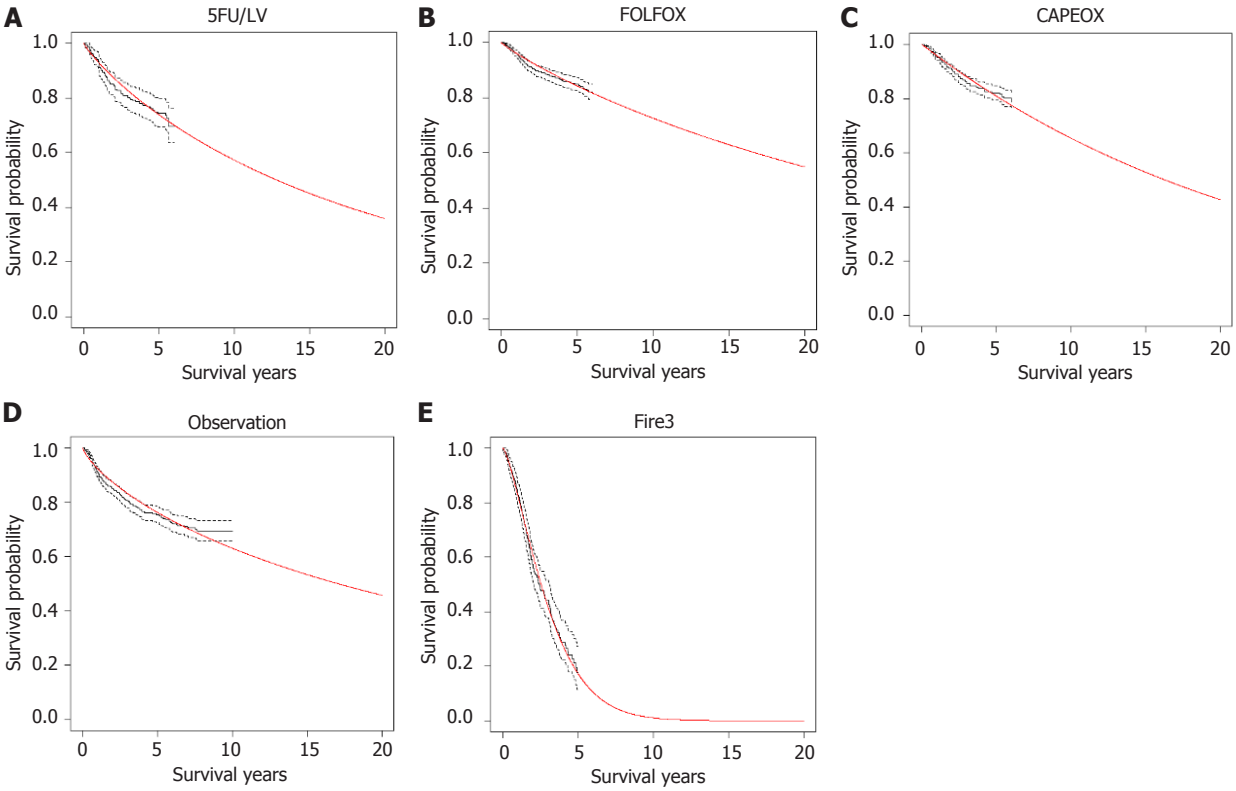
图 3　Ⅱ期结肠癌不同化疗方案的无病生存期曲线. LV/5FU: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶; CAPEOX: 卡培他滨/奥沙利铂; FOLFOX: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂.

行了敏感性分析. 单因素敏感性分析显示, 对模型影响最大的是FOLFOX方案的直接化疗药物成本. 概率敏感性分析显示, 相对于216600元/QALY的阈值, FOLFOX方案具有成本效果的概率为100%. 本研究采用Markov模型进行药物经济学评价, 将疾病按其对健康的影响分为若干种状态, 并以各个状态之间的转移几率来模拟疾病的发展, 并将其与各个状态的成本和效用值相结合, 从而得出疾病发展的结局和治疗费用.

本文利用R软件实现了原始文献中IPD的获取, 必须的原始资料包括K-M曲线, K-M曲线下方特定时间点对应的numbers at risk资料以及观察期内的总事件数[25]. 首先, 用Getdata软件提取不同时间点所对应的生存率, 再整理曲线下方不同月份所对应的numbers at risk数据, 将这两组数据总结成表, 利用R软件运行, 得到与原始曲线近乎一致的K-M曲线.

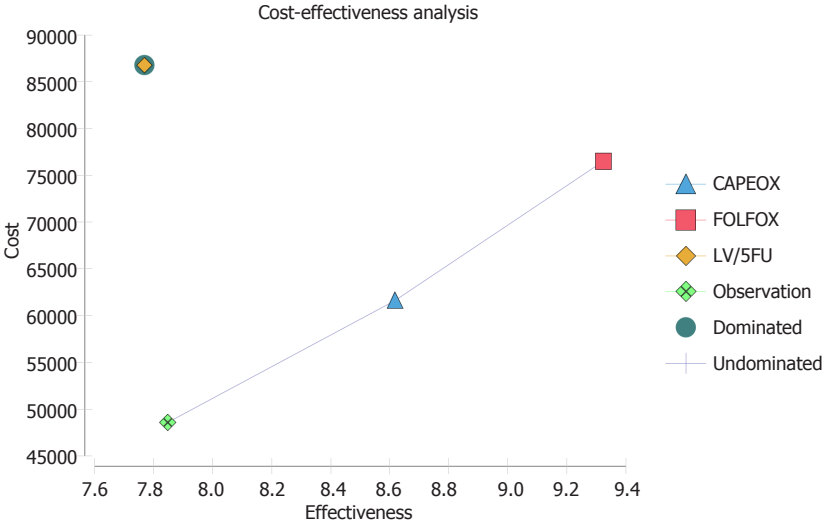
Xie等[26]对四川华西医院的Ⅲ期结肠癌患者进行回顾性研究, FOLFOX组与XELOX组1:1入组, 结果显示XELOX组的总成本为FOLFOX4的86.6%, 不良反应的发生率也低于FOLFOX组, 结果表明XELOX组更具成本-效用. 但其研究仅对成本进行比较, 两种化疗方案所带来的生存差异并未进行研究. Tse等[27]假设了在转移性结肠癌FOLFOX方案与XELOX方案疗效相当, 比较了两种方案化疗的总成本, 得出了XELOX方案更具更低的成本, 具体的成本-效用没有进行比较. Ayvaci等[15]参考了MOSAIC研究与QUASAR研究, 将全Ⅱ期结肠癌5FU/LV方案、FOLFOX方案与观察组进行比较分析, 结果显示5FU/LV方案的ICER值在不同年龄段均小于FOLFOX方案, 更具成本效益. 本研究首次将高危Ⅱ期结肠癌的三种基本化疗方案结合在一起, 与观察组进行比较, 结果显示, FOLFOX方案最具成本-效用. 将不同研究中的相同化疗方案数据整合, 减少了研究中的误差.

研究结果显示FOLFOX方案更具成本效益, 这与目前临床中大部分指南所推荐的方案存在偏差, 此结果产生原因有以下几个方面: (1)FOLFOX方案无病生存期优于CAPEOX方案; (2)药品成本来自于我国医保数据, 这与国外药品价格存在偏差, 计算出的总成本存在差别;



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　各个化疗方案原数据与拟合曲线对比. A: LV/5FU方案原数据与拟合曲线对比; B: FOLFOX方案原数据与拟合曲线对比; C: CAPEOX方案原数据与拟合曲线对比; D: 观察组原数据与拟合曲线对比; E: Fire3研究曲线与拟合曲线对比. LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案; 黑色实线: 原始曲线; 黑色虚线: 原始曲线95%可信区间; 红色曲线: weibull分布模拟曲线.

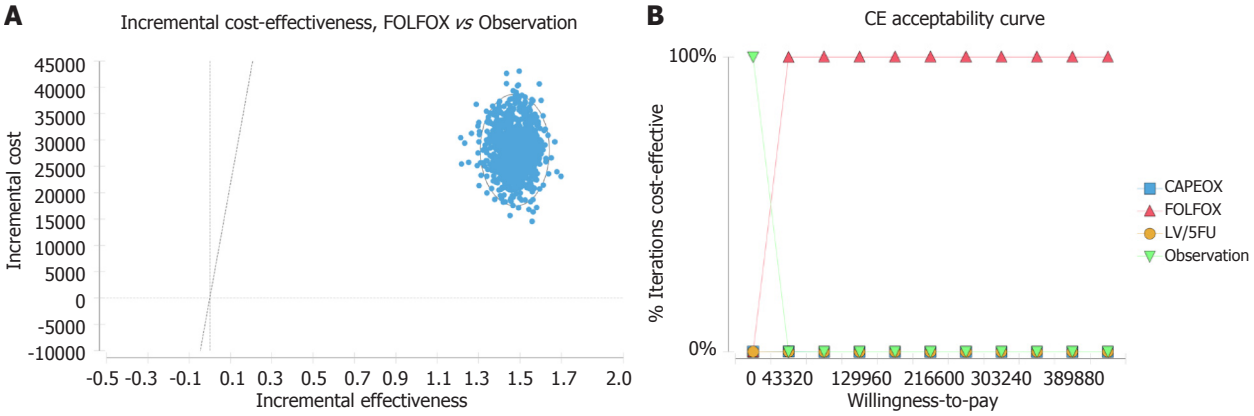


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　成本-效用分析曲线. LV/5FU: 亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶方案; CAPEOX: 卡培他滨联合奥沙利铂方案; FOLFOX方案: 奥沙利铂联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶方案; Dominated: 劣势方案; Undominated: 优势方案.

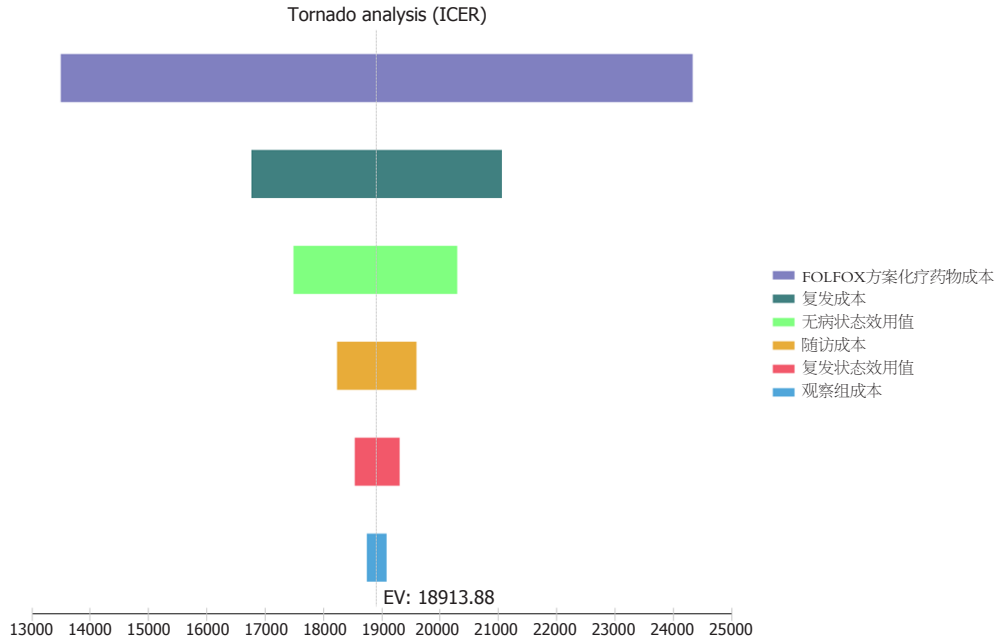
(3)目前大多数Ⅱ期结肠癌效价比分析是以全Ⅱ期结肠癌患者为研究对象, 高危Ⅱ期结肠癌与全Ⅱ期结肠癌患者生存方面存在差异.

本研究也同样存在一些不足之处. 第一, 模型数据来源于国外临床研究, 不能详细了解每个病人的用药情况及个体差异, 通过Getdata及R软件模拟出曲线存在的一定的误差. 效用值得取值也来自于国外的文献报道, 与我国的真实情况也存在一定的差异. 第二, 间接化疗



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　敏感性分析. A: FOLFOX方案与观察组概率敏感性分析散点图; B: 各种方案可接受曲线. LV/5FU: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶; CAPEOX: 卡培他滨/奥沙利铂; FOLFOX: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i17.742 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 7　FOLFOX方案对比观察组单因素敏感性飓风图. ICER: 增量成本-效用比; FOLFOX: 亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂.

成本没有进行全面的统计, 通过估算得来, 与真实情况可能存在一定偏差, 今后将会进一步完善. 第三, 有部分不良反应未列入, 这是因为效价比分析研究的是增量成本, 不同方案间发生率差值较小的不良反应成本不会影响研究结论.

4 结论

本研究从生存的角度和药物经济学的角度综合评价了II期患者术后辅助化疗的价值. 研究证明, II期结肠癌患者能从化疗中获益. 从中国医疗卫生角度出发, 在高危II期结肠癌化疗方案中, FOLFOX方案ICER值低于国内3倍人均GDP, 具有较好的成本-效用, 推荐医疗决策者及临床医生进行使用.

文章亮点

实验背景

关于II期结肠癌, 是否需要辅助化疗仍处于争议之中, 化疗所造成的经济损失及生活质量下降不容忽视, 从药物经济学角度评价其作用至关重要.

实验动机

关于II期结肠癌各个化疗方案的成本-效用分析报道较少. 本研究结果有助于为II期结肠癌患者治疗方案的选择提供数据支持.

实验目标

证实高危 II 期结肠癌患者可以从辅助化疗中获益, 明确最具成本-效用的化疗方案.

实验方法

基于MOSAIC研究、IDEA研究及IMPACTB2研究, 应用TreeagePro2011软件建立Markov模型, 以质量调整生命年及增量成本-效用比对各个方案进行药物经济学评估, 通过敏感性分析证实研究结果的可信性.

实验结果

亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5－fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)方案可改善高危 II 期结肠癌患者的无病生存期, 其成本低于中国人群意愿支付阈值, 最具成本-效用; 敏感性分析结果提示FOLFOX方案相比于观察组具有成本效果的概率是100%.

实验结论

FOLFOX方案推荐医疗决策者及临床医生进行使用.

展望前景

目前对于各种抗肿瘤药物的研究层出不穷, 在关注其疗效的同时, 其造成的经济损失及毒副反应不容忽视, 在今后可继续通过药物经济学角度对抗肿瘤治疗进行分析.

5 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
2 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 601-625 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.06.01]
3 Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419 [PMID: 15199089 DOI: 10.1200/jco.2004.05.063]
4 Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 872-877 [PMID: 19124803 DOI: 10.1200/jco.2008.19.5362]
5 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351 [PMID: 15175436 DOI: 10.1056/NEJMoa032709]
6 Iveson TS, Sobrero AF, Yoshino T. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3501
7 Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029 [PMID: 18083404 DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61866-2]
8 Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 872-877 [PMID: 19124803 DOI: 10.1200/jco.2008.19.5362]
9 Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3353-3360 [PMID: 22915656 DOI: 10.1200/jco.2012.42.5645]
10 Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226 [PMID: 20498393 DOI: 10.1200/jco.2009.27.1825]
11 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-1363 [PMID: 10334519]
12 《中国药物经济学评价指南》课题组, 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿. 中国药物经济学评价指南(2011版). 中国药物经济学 2011; 3: 6-9+11-48
13 Yang J, Han J, Zhang Y, Muhetaer M, Chen N, Yan X. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer. *Front Pharmacol* 2022; 13: 924126 [PMID: 36160459 DOI: 10.3389/fphar.2022.924126]
14 Wen F, Yao K, Du ZD, He XF, Zhang PF, Tang RL, Li Q. Cost-effectiveness analysis of colon cancer treatments from MOSIAC and No. 16968 trials. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17976-17984 [PMID: 25548497 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17976]
15 Ayvaci MU, Shi J, Alagoz O, Lubner SJ. Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX and 5FU/LV chemotherapy for patients with stage II colon cancer. *Med Decis Making* 2013; 33: 521-532 [PMID: 23313932 DOI: 10.1177/0272989x12470755]
16 Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 101-108 [PMID: 24338265 DOI: 10.1007/s40273-013-0123-9]
17 Zhang Q, Wu P, He X, Ding Y, Shu Y. Cost-Effectiveness Analysis of Camrelizumab vs. Placebo Added to Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma in China. *Front Oncol* 2021; 11: 790373 [PMID: 34926306 DOI: 10.3389/fonc.2021.790373]
18 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065-1075 [PMID: 25088940 DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70330-4]

19 Ayvaci MU, Alagoz O, Burnside ES. The Effect of Budgetary Restrictions on Breast Cancer Diagnostic Decisions. *Manuf Serv Oper Manag* 2012; 14: 600-617 [PMID: 24027436 DOI: 10.1287/msom.1110.0371]
20 Camilleri-Brennan J, Steele RJ. The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 349-353 [PMID: 11417978 DOI: 10.1053/ejso.2001.1115]
21 Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004; 7: 518-528 [PMID: 15367247 DOI: 10.1111/j.1524-4733.2004.75003.x]
22 Casadaban L, Rauscher G, Aklilu M, Villenes D, Freels S, Maker AV. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. *Cancer* 2016; 122: 3277-3287 [PMID: 27417445 DOI: 10.1002/cncr.30181]
23 Lai Y, Wang C, Civan JM, Palazzo JP, Ye Z, Hyslop T, Lin J, Myers RE, Li B, Jiang B, Sama A, Xing J, Yang H. Effects of Cancer Stage and Treatment Differences on Racial Disparities in Survival From Colon Cancer: A United States Population-Based Study. *Gastroenterology* 2016; 150: 1135-1146 [PMID: 26836586 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.030]
24 Fu J, Wu L, Ge C, Xu T, Li D, Fu W, Wang L, Du J. De-escalating chemotherapy for stage II colon cancer? *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819867553 [PMID: 31489031 DOI: 10.1177/1756284819867553]
25 Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 9 [PMID: 22297116 DOI: 10.1186/1471-2288-12-9]
26 Xie Q, Wen F, Wei YQ, Deng HX, Li Q. Cost analysis of adjuvant therapy with XELOX or FOLFOX4 for colon cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: 958-962 [PMID: 23506229 DOI: 10.1111/codi.12216]
27 Tse VC, Ng WT, Lee V, Lee AW, Chua DT, Chau J, McGhee SM. Cost-analysis of XELOX and FOLFOX4 for treatment of colorectal cancer to assist decision-making on reimbursement. *BMC Cancer* 2011; 11: 288 [PMID: 21740590 DOI: 10.1186/1471-2407-11-288]

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9月8日; 31(17): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

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

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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.

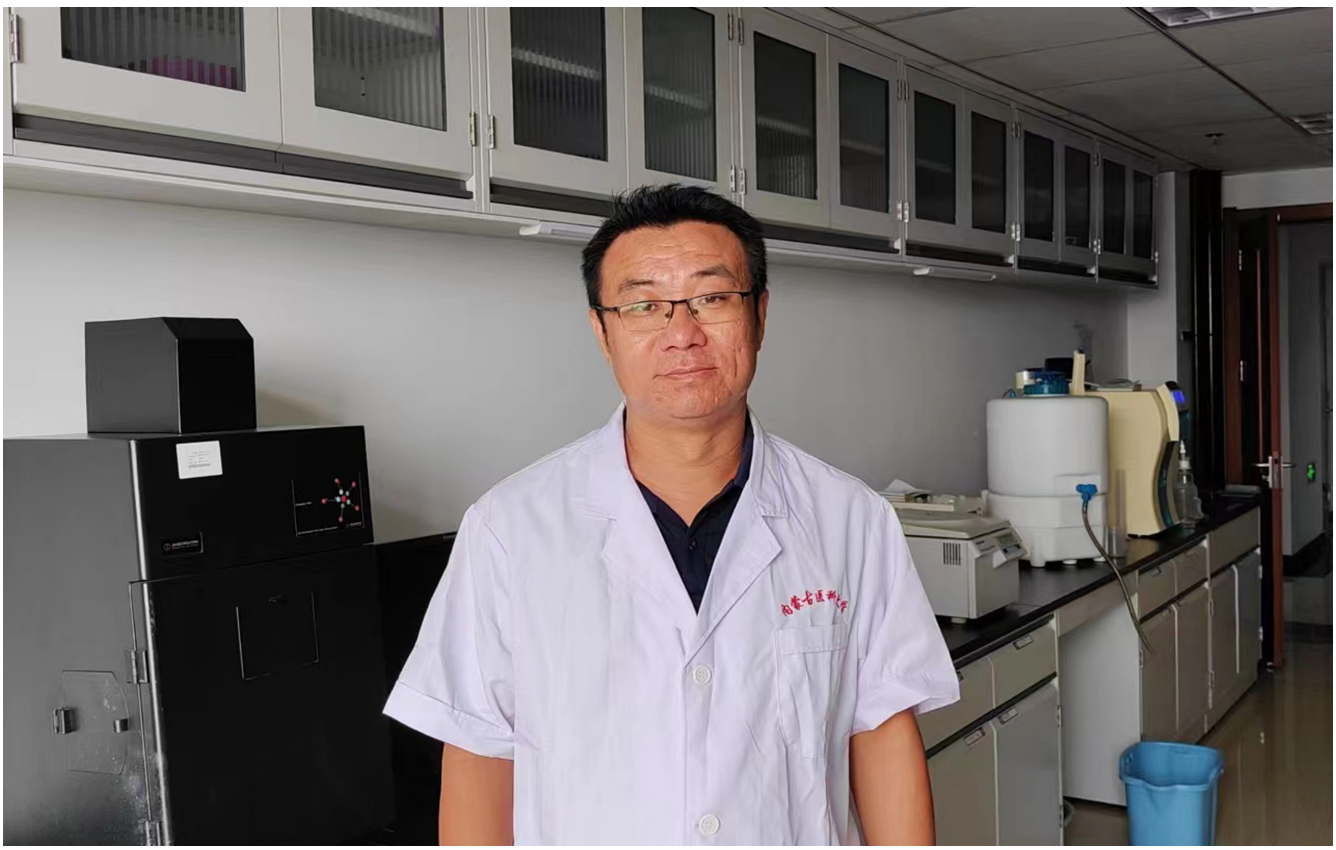
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 9 月 28 日　第 31 卷　第 18 期　(Volume 31 Number 18)



18/2023

《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、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 18>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年九月二十八日 第三十一卷 第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年9月28日 第31卷 第18期 (总第734期)

述评

753 肝内胆管细胞癌术后复发转移机制与临床防治策略

盛霞, 秦建民

基础研究

766 连续性血液透析滤过对四氯化碳模型大鼠肝肾肠功能的保护作用

包美美, 许盼盼, 吴春丽

临床实践

773 含DCE-MRI、DWI定量参数及血清CEA水平的列线图模型对直肠癌术后复发转移风险的预测价值

董伍真, 倪浩亮, 蔡成

782 维生素D联合复方谷氨酰胺治疗学龄前儿童肠系膜淋巴结炎的疗效及对细胞免疫功能的影响

郑静, 郑盛华, 应雪娜

病例报告

791 胰腺原发性去分化脂肪肉瘤: 案例报道和文献综述

杨家立, 金延玲, 孙元水

消　　息

781　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
790　《世界华人消化杂志》参考文献要求
796　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

本刊编委赵鹏伟, 九三学社社员, 内蒙古医科大学基础医学院微生物与免疫学研究室, 博士, 副教授, 硕士生导师. 为*Medical Science Monitor*的注册审稿人, 同时为《世界华人消化杂志》的审稿人. 内蒙古生物工程学会理事. 中国民族医药学会方药量效研究分会理事. 主要从事肿瘤免疫方向的研究及蒙药药理机制的研究. 主持和参与多项国家及省部级项目, 发表文章20余篇, 其中以第一作者或通讯作者发表SCI 14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 2023-09-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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 18 September 28, 2023

EDITORIAL

753 Mechanism of postoperative recurrence and metastasis of intrahepatic cholangiocellular carcinoma and clinical prevention and treatment strategy
Sheng X, Qin JM

BASIC RESEARCH

766 Protective effect of continuous blood purification on liver, kidney, and intestinal function in rats with oral carbon tetrachloride poisoning
Bao MM, Xu PP, Wu CL

CLINICAL PRACTICE

773 Predictive value of a nomogram based on DCE-MRI and DWI quantitative parameters and serum CEA level for risk of postoperative recurrence/metastasis of rectal cancer
Dong WZ, Ni HL, Cai C

782 Vitamin D combined with compound glutamine for treatment of mesenteric lymphadenitis in preschool children: Efficacy and effect on cellular immune function
Zheng J, Zheng SH, Ying XN

CASE REPORT

791 Primary dedifferentiated liposarcoma of the pancreas: A case report and literature review
Yang JL, Jin YL, Sun YS

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Peng-Wei Zhao, Associate Professor, Master's Supervisor, Microbiology & Immunology Lab, Inner Mongolia Medical Univerisity, No 5 Xinhua Street, Hohhot 010059, Inner Mongolia Autonomous Region, China. pengwzhao@126.com

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 28, 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9月28日; 31(18): 753-765

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.753

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

述评 EDITORIAL

肝内胆管细胞癌术后复发转移机制与临床防治策略

盛 霞, 秦建民

盛霞, 复旦大学附属闵行医院病理科 上海市 201100

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

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

基金项目: 上海市闵行区科委项目, No. 2022MHZ089.

作者贡献分布: 本文由盛霞和秦建民完成; 秦建民修改润色.

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin68@hotmail.com

收稿日期: 2023-09-05
修回日期: 2023-09-12
接受日期: 2023-09-18
在线出版日期: 2023-09-28

Mechanism of postoperative recurrence and metastasis of intrahepatic cholangiocellular carcinoma and clinical prevention and treatment strategy

Xia Sheng, Jian-Min Qin

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

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

Supported by: Shanghai Minhang Project of Science and Technology Commission, No. 2022MHZ089.

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

Received: 2023-09-05
Revised: 2023-09-12
Accepted: 2023-09-18
Published online: 2023-09-28

Abstract

Intrahepatic cholangiocellular carcinoma is a primary adenocarcinoma originating from intrahepatic bile duct epithelial cells. The tumor has no capsule. At the early stage of the tumor, there are infiltration and metastasis along the lymphatic vessels, blood vessels, perineural space, and loose fibrous connective tissue, which are characterized by lymph node metastasis. Due to the absence of characteristic clinical manifestations and the lack of specific molecular markers for early diagnosis, the surgical resection rate is low and the postoperative tumor recurrence and metastasis rate is high. Low efficacy of chemoradiotherapy, molecular targeted drugs, and immunotherapy results in the poor prognosis. Further research of molecular pathology, gene function, and imaging technology can help elucidate the occurrence, recurrence, and metastasis mechanism of intrahepatic cholangiocellular carcinoma to improve its early diagnosis rate and precise clinical staging. Individualized precision treatment and prevention for the risk factors to reduce the recurrence and metastasis rate postoperatively are key to improving the patient prognosis.

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

Key Words: Intrahepatic cholangiocellular carcinoma; Recurrence and metastasis; Mechanism; Treatment; Prevention

Citation: Sheng X, Qin JM. Mechanism of postoperative recurrence and metastasis of intrahepatic cholangiocellular carcinoma and clinical prevention and treatment strategy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(18): 753-765
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/753.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.753

摘要

肝内胆管细胞癌是一种源于肝内胆管上皮细胞的原发性腺癌, 肿瘤无包膜, 肿瘤早期沿胆管周围淋巴管、血管、神经周围间隙及疏松纤维结缔组织等发

生多途径浸润转移, 以淋巴结转移为特征. 由于早期无特征性临床表现, 缺乏早期诊断特异分子标志物, 手术切除率低, 术后肿瘤复发转移率高, 放化疗、分子靶向药物和免疫治疗疗效低, 预后差. 通过分子病理学、基因功能、影像技术深入研究, 阐明肝内胆管细胞癌发生、复发转移机制, 提高早期诊断率和精准临床分期, 针对肿瘤复发转移危险因素采用个体化的精准治疗方案和预防措施, 是降低肝内胆管细胞癌术后肿瘤复发与转移率, 改善患者预后的关键.

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

关键词: 肝内胆管细胞癌; 复发转移; 机制; 治疗; 预防

核心提要: 肝内胆管细胞癌手术切除率低, 术后肿瘤复发转移率高, 放化疗、分子靶向药物和免疫治疗疗效差, 阐明肝内胆管细胞癌发生、复发转移机制, 针对肿瘤复发转移危险因素采用个体化的精准治疗方案和预防措施, 才能降低肝内胆管细胞癌术后肿瘤复发与转移率, 改善患者的预后.

文献来源: 盛霞, 秦建民. 肝内胆管细胞癌术后复发转移机制与临床防治策略. 世界华人消化杂志 2023; 31(18): 753-765
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/753.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.753

0 引言

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocellular carcinoma, ICC)是一种源于肝内胆管上皮细胞的原发性腺癌, 占肝脏原发恶性肿瘤的5%-20%, 发病率仅次于肝细胞癌, 位居第2位, 与肝内胆管结石、原发性硬化性胆管炎、寄生虫感染、病毒性肝炎等因素密切相关, 其中与肝胆管结石的关系最为密切. ICC肿瘤无包膜, 肿瘤早期沿胆管周围淋巴管、血管、神经周围间隙及疏松纤维结缔组织等发生多途径浸润转移, 以淋巴结转移为特征, 肿瘤侵袭、转移的恶性程度高于肝细胞癌[1,2]. ICC术后61.1%出现复发, 其中64.6%患者术后12 mo内复发, 21.7%患者术后12 mo-24 mo复发, 8.4%患者术后24 mo-36 mo复发, 5.3%患者术后36 mo复发[3]. 即使获得R0切除, ICC术后5年复发率仍高达53.5%-73.4%, 在术后复发ICC患者中, 23.9%为手术切缘复发, 29.3%为肝内复发, 14.8%为肝外复发, 32%为肝内和肝外同时复发; 肝外复发部位主要包括肺、淋巴结、腹膜、骨和肾上腺, 手术切缘复发和肝内复发多见于术后6 mo内, 肝外复发于术后2年内发生[4-6]. 早期和晚期ICC肿瘤复发的临界值为24 mo, Zhang等[5]分析发现ICC术后早期复发为78.8%, 晚期复发为21.2%, 早期肝外复发高于肝内复发(44.1% *vs* 28.3%), 晚期肝内复发高于肝外复发(55.9% *vs* 71.7%). ICC患者术后1、3、5年肿瘤复发率分别为60.4%、79.6%、89.3%, 血清HBsAg阳性患者术后1、3、5年肿瘤复发率分别为36.7%、56%、75.0%, 肿瘤大于5 cm患者术后1、3、5年肿瘤复发率分别为73.8%、87.5%、94.3%, Child-Pugh评分B级患者术后1年内肿瘤复发率为83.3%, 淋巴结转移患者术后1、3、5年肿瘤复发率分别为81.3%、97.8%、100%[7].

ICC淋巴结转移、血管、神经周围、胆管侵犯发生率分别为34%、38%、29%、29%, 年龄较大、肿瘤较大、多中心肿瘤及卫星病灶、淋巴结转移、血管及神经周围侵犯、手术切缘阳性、大范围肝切除、肝外胆管切除、肝硬化、慢性乙肝、多次输血、肿瘤分化差与ICC术后肿瘤复发转移发生率高密切相关[8]. ICC肝移植术后复发率为54.5%, 根治性切除术后5 年生存率为20%-40%, 局部消融治疗5年生存率为24%, ICC对放化疗、分子靶向药物和免疫治疗疗效低, 总有效率为19%-36%[9-11]. ICC手术切缘组织学阳性和淋巴结转移与术后肿瘤复发密切相关, 复发后患者中位生存期为11.1 mo, 复发后再次接受肿瘤切除的患者中位生存期为26.7 mo[10]. 由于ICC早期无特征性临床表现, 缺乏早期诊断特异分子标志物, 就诊时多为中晚期, 手术切除率低, 即使手术切除, 术后肿瘤复发转移率高, 放化疗、分子靶向药物和免疫治疗疗效低, 患者预后差. 如何提高ICC早期诊断率和R0切除率, 降低术后肿瘤复发与转移, 是目前ICC亟待解决的关键问题, 本文结合相关文献, 探讨ICC术后肿瘤复发转移危险因素、机制与临床防治策略.

1 肿瘤复发转移相关危险因素

与肿瘤<5 cm相比, 肿瘤≥5 cm ICC术后复发中位时间更短(5 mo *vs* 11 mo), 有微血管癌栓者术后复发中位时间短于无癌栓者(6 mo *vs* 54 mo), 有淋巴结转移者术后复发中位时间短于无转移者(5 mo *vs* 8 mo), 糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)≥100 U/mL术后复发中位时间短于<100 U/mL(9 mo *vs* 27 mo), 肿瘤≥5 cm、微血管癌栓、淋巴结转移、CA19-9≥100 U/mL是影响ICC术后肿瘤复发的独立危险因素(P<0.05)[12]. 手术切缘阳性的ICC患者术后复发率为60.29%, 远处转移率为42.65%, 显著高于切缘阴性术后复发率为22.06%, 远处转移率为27.94%[13]. 有淋巴结转移(N1)的ICC患者术后肿瘤中位复发时间短于无淋巴结转移(N0)的患者(7 mo *vs* 22 mo)[14]. 等待肝移植时间>100 d的ICC患者肝移植术后肿瘤复发率是等待时间<100 d患者的4倍[15]. 周围神经侵犯的ICC患者83%术后发生肿瘤复发[16]. 多发性肿瘤、淋巴结转移、微血管侵犯(microvascular invasion,

MVI)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)升高、谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)升高、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)升高、谷氨酰转移酶与血小板比值(glutamyltransferase to platelet ratio, GPR)升高、白蛋白与碱性磷酸酶比值(albumin to alkaline phosphatase ratio, AAPR)下降、白蛋白与谷氨酰转移酶比值(albumin to glutamyltransferase ratio, AGR)下降、肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期晚期是ICC术后肿瘤复发的危险因素[17]. 与MVI(-)的宽切缘(≥1 cm) ICC患者相比, MVI(+)的宽切缘术后ICC患者肿瘤复发风险增加约1.5倍, 切缘和MVI是影响HBV相关ICC患者术后肿瘤复发的独立危险因素[18]. CA19-9升高、多发肿瘤、微血管侵袭、大血管侵犯、淋巴结转移和R1切除与ICC术后早期复发密切相关[19,20]. 肿瘤内血管包裹肿瘤簇的存在和PD-L1表达升高具有侵袭性肿瘤特征, 肿瘤内血管包裹肿瘤簇和低淋巴细胞-单核细胞比率(lymphocyte-monocyte ratio, LMR)与ICC术后早期肿瘤复发显著相关[21,22]. 大血管侵犯、微血管侵犯比无血管侵犯的ICC患者更容易发生肝外复发(P<0.05)[23]. 肝内胆管结石合并ICC患者比不合并肝内胆管结石的ICC患者发生周围神经侵犯与脉管癌栓的概率高, 术后易发生肿瘤复发转移[24].

不同的炎性反应细胞抗肿瘤和促肿瘤作用不同, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)能够反映免疫平衡状态, NLR升高提示中性粒细胞相对升高和淋巴细胞相对降低, 高NLR表明患者免疫状态失衡而处于促肿瘤状态[25,26]. NLR≥2.3的ICC患者, 血CEA水平、多发肿瘤和淋巴转移和血管侵犯比例高、肿瘤直径较大, NLR≥2.3患者术后1、3、5年肿瘤复发率显著高于NLR<2.3患者(49%、70%、80% *vs* 35%、57%、65%, P<0.01); CEA>10 μg/L、CA19-9>39 u/L、NLR≥2.3、肿瘤直径≥5 cm、肿瘤多发、淋巴结转移、血管侵犯是ICC术后肿瘤复发的独立危险因素, NLR≥2.3的患者术后肿瘤复发率更高[27]. 与低微淋巴管密度(microlymphatic vessel density, MLVD)相比, 高MLVD的ICC患者淋巴结转移更高, 低MLVD更容易发生肿瘤复发, 肿瘤相关淋巴管生成与ICC患者淋巴转移增加、肿瘤复发显著相关(P<0.001), 术中淋巴结活检评估肿瘤相关淋巴管生成, 不仅指导选择淋巴结切除, 而且为术后治疗方案提供指导[28]. HBV感染ICC患者术后1、3、5年肿瘤复发率分别为44.6%、65.4%、73.8%, 非HBV感染患者分别为41.9%、66.2%、78.2%, HBV感染患者中, NLR低患者术后1、3、5年肿瘤复发率显著低于NLR高的患者(34.6%、55.9%、62.7% *vs* 51.2%、71.4%、80.2%, P<0.001). NLR低无HBV感染ICC患者术后1、3、5年肿瘤复发率与NLR高无HBV感染患者无显著性差异(35.9%、61.5%、73.3% *vs* 44.6%、68.6%、81.0%, P>0.05), 表明NLR升高是乙肝病毒相关ICC患者术后肿瘤复发的独立危险因素[29]. ICC肿瘤周围浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)浸润提示肿瘤周围存在免疫耐受微环境, pDCs高的ICC患者术后1、3、5年累计复发率高于pDCs低的患者(41.0%、64.7%、69.5% *vs* 29.0%、38.4%、48.2%, P<0.05)[30]. 由于涉及ICC术后肿瘤复发转移因素较多, 针对上述诸多因素进行分析, 采取个体化的防治措施, 对降低ICC术后肿瘤复发转移具有十分重要意义.

2 肿瘤复发转移机制

ICC肿瘤组织中CD90、DKK1、PRR11、MMP9、TGF-β1、EpCAM蛋白高表达, 导致胆管癌细胞增殖、侵袭能力增强, 极易侵犯血管、淋巴管, 导致术后肿瘤复发转移[31-35]. ICC肿瘤组织中E-cadherin表达明显低于癌旁组织(42% *vs* 68%), Vimentin表达明显高于癌旁组织(50% *vs* 30%)(P<0.05), 肿瘤组织E-cadherin表达下降和Vimentin表达上升促进胆管癌细胞侵袭、转移, 导致血管癌栓、淋巴结和肿瘤转移[36]. Fascin蛋白是一种细胞骨架蛋白, 在ICC肿瘤组织中高表达(55.2%), 而正常肝内胆管组织中不表达, 中低分化癌组织表达显著高于高分化癌组织(74.3% *vs* 26.1%, P<0.05), Fascin-1与F-actin蛋白结合改变细胞膜结构, 增加癌细胞迁移、转移能力, 参与肿瘤侵袭及转移[37]. 转移抑制因子(metastasis suppressor 1, MTSS1)是一种细胞骨架支架蛋白, 调节肌动蛋白的相互作用, 促进细胞间连接, MTSS1表达缺失促进胆管癌细胞迁移, 导致肿瘤复发转移[38]. 硒结合蛋白1(selenium-binding protein 1, SBP1)在ICC肿瘤组织中表达明显下调, SBP1表达降低与微血管侵犯、淋巴转移、TNM分期密切相关, SBP1低表达导致波形蛋白(vimentin)和蜗牛蛋白(snail)等间充质标志物上调, E-cadherin下调, 增强胆管癌细胞上皮间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)过程, SBP1减少可能通过激活EMT过程增强癌细胞迁移和侵袭, 促进肿瘤转移[39]. 52.6%阴性粘蛋白ICC患者肿瘤细胞表达CD133, $CD133^+$患者肿瘤细胞TGF-β1/p-Smad2表达升高及EMT样改变(E-Cadherin表达缺失, Vimentin、S100A4表达升高), 促进肿瘤复发转移[40]. 三方基序蛋白44(tripartite motif-containing protein 44, TRIM44)通过下调E-cadherin表达, 上调vimentin、β-catenin和Snail表达, 诱导胆管癌细胞EMT和凋亡抵抗, 促进ICC肿瘤复发转移[41]. 神经纤毛蛋白1(neuropilin-1, NRP1)在ICC肿瘤组织高表达, 激活p-FAK/p-PI3K/p-AKT信号通路, 促进胆管癌细胞增殖和迁移[42]. 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)在ICC肿瘤组

织低表达, OPN通过负调控ICC细胞MMP1、MMP10、CXCR4表达增强ICC细胞增殖、迁移和侵袭能力, 循环OPN/体积低水平提示ICC患者肿瘤侵袭性强, 术后易复发[43]. 肿瘤坏死因子受体相关因子4(tumor necrosis factor receptor-associated factor 4, TRAF4)通过激活AKT信号通路促进胆管癌细胞迁移和侵袭, 导致ICC术后累积复发率增加[44]. S100A11调控细胞周期、分化, 通过SMAD2/3信号通路促进胆管癌细胞TGF-β1诱导的EMT, 导致ICC肿瘤转移[45]. 泛素样PHD和无名指结构域2(ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 2, UHRF2)抑制胆管癌细胞E-cadherin表达, 参与ICC微血管侵犯及淋巴转移[46]. ICC肿瘤组织中B7-H4上调胆管癌细胞Vimentin和snail表达, 下调E-cadherin表达, 导致EMT, 诱导胆管癌细胞高表达Bcl-2和低表达Bax和裂解的caspase-3, 抑制癌细胞凋亡、激活ERK1/2信号等途径促进胆管癌细胞增殖、侵袭和迁移[47]. 肿瘤组织VEGFR-3阳性表达促进术后肿瘤相关淋巴管生成、淋巴结转移, VEGFR-3阳性表达与肿瘤淋巴结转移及肿瘤复发显著相关[48]. 早期复发的ICC患者CTLA-4的表达密度高于未早期复发ICC患者, CTLA-4在TILs中过表达促进ICC的侵袭转移[49].

ICC常见基因突变包括成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1-3融合/突变和扩增(11%-17%)、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)IDH1/2突变(5%-36%)、MCL1放大(21%)、BAP1变异(13%)、RNF43突变(9%)、PIK 3 CA突变(3%-9%)、BRAF突变(3%-7%)、HER 2 扩增/突变(7%)、MET扩增(2%-7%)、MET突变(5%)、ARID1A突变(6.9%-36%)、CDKN2A/B缺失(5.6%-25.9%)、KRAS突变(8.6%-24.2%)、SMAD4突变(3.9%-16.7%)、MLL3突变(14.8%)、PTEN基因突变(0.6%-11%)、ARAF变异(11%)、ROBO2变异(9.3%)、ERBB3扩增(7%)、NRAS突变(1.5%-7%)、CDK6突变(7%)、PEG3突变(5.6%)、XIRP突变(5.6%)、RB1突变(5%)、BRCA1/2突变(4%)、NF1突变(4%)、TSC1突变(4%)、RADIL突变(3.7%)、NDC80突变(3.7%)、PCDHA13突变(3.7%)、LAMA2突变(3.7%)、EGFR突变(1.5%-2%)、CTNNB1突变(0.6%), 这些基因的异常扩增或突变导致DNA修饰、表观遗传和信号转导通路发生异常, 使胆管癌细胞增殖异常、侵袭迁移能力增强[50]. IDH突变导致2-羟戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG)水平上调, 促使肝细胞核因子4α(hepatocyte nuclear factor 4α, HNF4α)活性增强, DNA及组蛋白处于高甲基化状态, 引起基因组高甲基化修饰的表观遗传改变和细胞的异常分化, 而且IDH1突变诱发胆管炎性反应, 促进THP-1巨噬细胞系从M1向M2型极化, 分泌白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-12和转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)等细胞因子, 导致ICC发生发展[51-53]. Wang等[54]研究发现IDH1/2突变的ICC患者术后1、4、7年肿瘤复发率显著低于IDH野生型ICC患者(10.5%、45.3%、45.3% *vs* 41.7%、71.5%、81.3%). 29.5%复发ICC肿瘤发生SLIT2突变, SLIT2失活突变导致ICC细胞中PI3K-Akt信号通路激活, 直接增强中性粒细胞趋化性, 介导肿瘤相关中性粒细胞浸润, 促进胆管癌细胞侵袭转移[55]. Lnc-LFAR1能够降低胆管癌细胞E-cadherin水平, 增强vimentin表达, 上调TGF-β1和Smad2、Smad4表达, 促进胆管肿瘤复发与转移[56]. ICC肿瘤细胞上述蛋白分子表达异常、基因扩增/突变引起细胞周期、凋亡或信号转导通路异常使胆管癌细胞异常增殖、侵袭和迁移能力增强, 导致ICC术后肿瘤复发或转移, 利用分子生物学技术阐明参与胆管癌细胞增殖、侵袭和迁移密切相关分子和基因的确切机制, 是防治ICC发生、发展的关键.

3 治疗

ICC肿瘤复发转移中, 44.8%肿瘤切除部位复发、24.1%淋巴结转移、31%肿瘤切除部位复发和淋巴结转移, 最常见的淋巴结转移部位是腹主动脉周围淋巴结, 其次是腹腔动脉、肝总动脉和肝十二指肠韧带淋巴结, 高比例的复发仅发生在潜在的放疗位势区范围内[57]. ICC肿瘤复发或转移治疗方法取决于肿瘤复发或转移部位、数目、肝功能及全身状况, 再次手术切除仍然是治疗ICC肿瘤复发或转移最有效的治疗方法, 但仅少数患者有机会接受根治性手术治疗, 肿瘤局部治疗、放化疗、分子靶向药物和免疫治疗是复发或转移性ICC更为重要的治疗措施.

3.1 手术 对于初次接受R0切除、肝内单发复发病灶、无淋巴结转移、复发时间>2年的复发性ICC, 再次手术切除率为9.7%-28.5%[10,58]. Yamashita等[59]研究发现17%术后复发ICC患者接受再次手术治疗, 术后2、5年生存率分别为87%、44%, 与首次手术治疗原发性ICC生存率相似, ICC复发再切除的远期预后优于其它治疗(5年生存率, 48% *vs* 44%). 复发性ICC患者可从反复手术切除中获益, 与重复可切除性相关的因素是首次切除时的CA19-9、手术切除状态(R0/R1/Rx)及中位复发时间[60]. ICC复发再手术适应证[58,61,62]: (1)单发肿瘤或多发肿瘤数量2-3个, 最大肿瘤直径<5 cm; (2)靛青绿留滞试验中15 min后滞留≤20%; (3)全身情况良好, 肝功能Child-Pugh分级为A/B级; (4)无肝内外同时存在多个转移病灶; (5)初次手术时无明显肝内血管癌栓; (6)无可能导致严重并发症的基础疾病. 再次手术前需要严格进行术前评估确保剩余肝脏有足够的肝脏储备功能, 术式依据肿瘤大小、位置

和残肝体积进行选择, 若残肝体积足够且复发肿瘤为单发, 靛青绿留滞试验中15 min后滞留≤20%, 剩余肝体积≥40%, 可选择规则性肝段或肝叶切除术; 若复发性肿瘤直径>5 cm, 或靠近大血管、位于肝门部等特殊位置, 宜选择肿瘤局部切除[63,64]. 复发ICC患者接受二次切除手术后的中位生存时间明显高于肝动脉化疗栓塞患者(26.1 mo *vs* 9.6 mo)[10]. 复发ICC经再次手术治疗术后1、2、3年生存率分别为82.9%、53%、35.3%,术后1、2、3年复发率分别为53.2%、80.2%、92.6%, 表明肿瘤再次切除使复发ICC患者可获得较好的生存预后, 但仍存在较高肿瘤复发率, 肝硬化、肿瘤多发、肿瘤直径>3 cm、复发时间<12 mo是影响复发肿瘤再切除的不良预后因素[65]. 与肝动脉栓塞化疗、全身化疗相比, ICC复发肿瘤再切除可显著延长患者中位生存(26.1 mo *vs* 9.6 mo、16.8 mo), 对于孤立的复发灶, 再手术切除率为9%-30%, 但50%以上再切除患者术后11.5 mo内再次复发[10,58]. ICC肿瘤复发患者再次手术是否需要淋巴结切除和预防性化疗, Asaoka等[66]研究发现ICC淋巴转移率为54.4%, 其中肝十二指肠淋巴转移率为54.8%, 肝总动脉旁淋巴结为35.4%; 有淋巴结转移的ICC患者术后复发率为32%, 术中淋巴结清扫只对CA19-9水平正常的ICC患者有效, 对于没有淋巴结转移ICC患者, 不常规行预防性淋巴结清扫; 有淋巴结转移的ICC患者术后辅助化疗显著获益, 对肿瘤直径>5 cm且有肝内转移或淋巴结转移的患者术后应进行辅助化疗; 有淋巴结转移ICC患者接受辅助化疗、不接受辅助化疗的患者5年总生存期(overall survival, OS)率分别为61.2%、18.3%, 辅助化疗显著延长患者OS, 但对于CA19-9升高的ICC患者,辅助化疗无明显获益. 淋巴结清扫没有显著提高淋巴结阴性ICC患者的生存率, 淋巴结切除范围对HBV相关ICC患者的生存无显著影响, 常规淋巴结清扫不推荐, 如果术中淋巴结检查提示淋巴结转移阳性时, 应进行淋巴结切除[67]. 严格掌握再次手术指征, 术中淋巴结清扫、术后辅助治疗需要依据淋巴结转移情况、是否存在肿瘤复发转移的高危因素.

3.2 肝移植 由于肝源短缺, 目前肝移植主要用于良性终末期肝病的治疗, 而对于ICC而言, 单发肿瘤、直径≤2 cm的极早期ICC患者肝移植术后5 年生存率为65%, 局部进展期ICC(单发肿瘤直径>2 cm, 或局限于肝脏多发肿瘤, 无肝外、大血管或淋巴结转移)肝移植术后5 年生存率为45%, 建议对单发肿瘤直径≤2 cm, 无法手术切除的ICC行肝移植治疗[68,69]. Facciuto等[70]研究发现符合米兰标准的ICC肝移植术后肿瘤复发率为10%, 5年生存率为78%. 而对于手术切除后肿瘤复发的ICC患者, 如果复发肿瘤为单发、复发时间超过6 mo, 行肝移植术后可获长期生存(185 mo)[57]. 对于术前未接受抗肿瘤化疗的ICC患者, 接受肝移植治疗术后3年生存率为50%-65%[71,72]. Hong等[73]研究发现对于局部进展期ICC(肝实质浸润、多发肿瘤、肿瘤直径≥5 cm、病理分化不良、淋巴血管侵袭、局部淋巴结转移、神经侵袭等)患者, 术前接受新辅助治疗联合术后辅助治疗、术后辅助治疗、术后无辅助治疗接受肝移植术后5年生存率分别为47%、33%和20%(P<0.05). ICC潜在的肝移植选择标准: (1)极早期肿瘤(单个肿瘤, 肿瘤大小≤2 cm)伴肝硬化; (2)局部进展期肿瘤联合新辅助化疗. 依据此标准选择肝硬化和极早期ICC(单个肿瘤≤2 cm)患者肝移植1年、3年、5年OS分别为93%、84%、65%, 局部进展期肿瘤联合新辅助化疗的ICC患者肝移植术后1年、3年和5年OS分别为100%、83.3%、83.3%[74]. 早期ICC患者(包括单发、高分化、直径≤2 cm)肝移植术后1年、3年、5年生存率分别为93%、84%、65%, 高于晚期ICC患者(多发、中低分化、直径>2 cm)61%、47%、30%[75]. 因此借鉴早期和局部进展期ICC肝移植治疗经验, 对于术后复发的ICC肝移植前新辅助治疗联合术后辅助治疗是提高患者肝移植术后生存期非常重要措施, 而且应严格掌握肝移植治疗指征, 对于不适合再次手术切除且符合上述肝移植标准的复发ICC患者, 可以选择合适的患者行肝移植. 由于术后复发的ICC肝移植治疗临床研究较少, 关于术后复发ICC行肝移植治疗指征、时机、免疫抑制剂应用、辅助治疗等问题需要国内外多中心、前瞻性的研究.

3.3 化疗 ICC复发患者全身化疗中位生存期为16.8 mo[10]. Sui等[76]报告2例ICC术后复发患者采用派姆单抗联合替加氟化疗, 其中1例化疗3个周期后使用了15个周期派姆单抗, 另一例化疗5个周期后使用了6个周期派姆单抗, 复查CT和磁共振显示病灶均明显缩小, 腹腔内肿大的转移淋巴结均消失, 疾病无进展生存期分别为16 mo和13 mo, 治疗期间均未出现派姆单抗相关不良反应. Kitano等[77]采用吉西他滨联合顺铂治疗复发性ICC患者中位生存期为16.8 mo. IDH突变的ICC患者首选吉西他滨联合顺铂化疗方案, 中位OS和中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS) 分别为11.7 mo和8 mo[78]. 肝内转移、肿瘤≥4.4 cm的ICC患者术后辅助化疗能够降低术后复发率, 提高患者生存期[59]. ICC术后复发行射频消融联合吉西他滨、顺铂方案治疗客观缓解率为79.2%, 术后1 mo肿瘤完全消融率为86.7%, 中位生存时间为28. 6 mo, 1、2、3年生存率分别为87.3%、69.3%、32.6%[79]. 对于具有复发或转移高危的ICC患者, 辅助化疗能够显著降低肿瘤复发或转移, 已有复发或转移的ICC, 但单一化疗疗效低, 化疗联合手术或局部治疗具有协同增效作用, 显著提高复发或转移ICC治疗效果.

3.4 局部消融治疗 消融治疗ICC局部肿瘤控制率和患者远期生存率差于肝细胞癌, 主要与ICC多无完整包膜, 容易侵犯邻近组织有关,导致肿瘤消融不全复发率高, 因此消融治疗需同时毁损肿瘤及癌旁0.5 cm-1 cm范围内肝脏组织, 才能达到足够消融区域[10]. ICC术后复发肿瘤直径中位数为1.5 cm(0.7 cm-4.4cm), 经射频消融治疗后mPFS为39.8 mo, 肿瘤<1.5 cm患者PFS显著高于≥1.5 cm者[80]. 复发性ICC患者接受二次手术及热消融治疗后中位生存期无显著性差异(26.1 mo *vs* 25.5 mo), 显著高于化疗(9.1 mo)[10]. 微波消融结合肝动脉栓塞化疗治疗ICC患者肿瘤完全消融率为92.3%, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS分别为6.2 mo和19.5 mo[81]. ICC术后复发经微波消融治疗后95%完全消融, 无瘤生存期1.5 mo-34.2 mo(中位5.6 mo); 6 mo、1年、2年、3年OS分别为94.6%、67.6%、40.5%、27.0%; 复发肿瘤直径是影响肿瘤局部消融术后累积生存率的主要危险因素和预后的唯一独立因素, 复发肿瘤直径>3 cm和术后早期复发(≤1年)是影响肿瘤局部消融术后无瘤生存期的独立危险因素, 对术后晚期复发、直径≤3 cm的肿瘤疗效更好[82]. 与外科切除相比, ICC术后复发肿瘤经微波消融治疗后5年OS(23.7% *vs* 21.8%)和3年RFS(33.1% *vs* 30.6%)相似, 但外科切除术后并发症高于微波消融(13.8% *vs* 5.3%, *P*<0.001); ICC术后局部肿瘤复发患者微波消融治疗后中位OS为12.1 mo (5.9 mo-29.8 mo), 1、3、5年OS分别为50%、21.5%、6.1%, 中位RFS为8.2 mo (2 mo-27 mo), 1、3、5年分别为41.1%、21.5%、6.1%, 肿瘤分化不良、乙型肝炎病毒感染、胆石症和淋巴结转移是影响微波消融术后预后的危险因素[83]. Xu等[84]研究发现复发ICC患者经微波消融术后中位OS为31.3 mo, 1、3、5年OS率分别为81.2%、42.5%、23.7%, 1、3、5年RFS率分别为70.3%、33.1%、0%, 再手术切除术后中位OS为29.4 mo, 1、3、5年OS别为77.4%、36.4%、21.8%, RFS分别为76.7%、30.6%、0%, 二者中位OS、OS、RFS无显著性差异(*P*>0.05), 肿瘤数量、转移和ALBI分级是影响OS危险因素, 微波消融可作为复发ICC安全有效治疗方法, 尤其肝功能为ALBI 2级的复发ICC患者, 可以作为首选治疗方法. 对于复发肿瘤>3 cm者, 再切除术后中位OS高于热消融治疗(20.5 mo *vs* 13.5 mo, *P*<0.05), 但术后1、2、3年OS与热消融无显著性差异(83.8%、38%、17.1% *vs* 69.8%、37.3%、20.5%, *P*>0.05)[85]. 对于复发ICC, 应选择肿瘤≤3 cm进行局部消融治疗, 而直径>3 cm, 尤其超过5 cm复发性ICC, 一次消融通常难于达到足够的消融区域致肿瘤消融不全, 导致肿瘤播散或多发转移, 应慎重选择消融治疗, 如果不能手术而选择局部治疗时, 消融联合TACE、放化疗等, 不仅提高消融疗效, 而且减少肿瘤残留和再复发转移.

3.5 肝动脉灌注或栓塞化疗 72%-100%ICC患者血管造影显示肿瘤部分或全部区域为高血供, 肿瘤表达血管内皮生长因子, 为肝动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE)提供了理论基础[85]. TACE治疗ICC适应证: 适用于肿瘤局限在某一肝段或肝叶, 肝功能Child A级, 肿瘤<8 cm高血供ICC, 但对于肿瘤多发并伴卫星灶, 缺乏血供及肝功能Child B级的复发性ICC患者, TACE不能显著延长患者生存期[86,87]. Liu等[88]研究发现ICC行R0切除术后辅助TACE治疗不能改善TNM Ⅰ期患者生存, TNM Ⅰ期ICC患者术后TACE治疗的肿瘤复发率高于非TACE(*P*<0.05), 术后辅助TACE是无复发生存期(recurrence free survival, RFS)恶化的独立预测因子, 根治性术后辅助TACE不能延缓肿瘤复发和延长TNM Ⅰ期ICC患者OS, 辅助TACE可能会增加TNM Ⅰ期ICC患者的复发风险, 不适合TNM Ⅰ期ICC患者. TACE治疗ICC术后局部复发患者中位OS为26.9 mo(8.3 mo-44.4 mo), 1、3、5年OS分别为69.6%、40.5%、21.7%, 中位RFS为26.9 mo(4.3 mo-44.4 mo), 1、3、5年RFS分别为62%、39.3%、21.7%, 肿瘤>5 cm、分化不良和大范围肝切除是影响TACE治疗疗效的独立预后因素[83].

肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)是将顺铂、5-FU等化疗药物直接注入患者肿瘤局部供血动脉中, 减少血浆蛋白结合抗癌药物, 使肿瘤病灶局部的药物浓度升高, 有效杀灭肿瘤细胞, 发挥显著的抗肿瘤治疗效果, HAIC治疗使肿瘤部位药物浓度相当于全身经静脉化疗的10-30倍, 显著提高杀灭肿瘤细胞疗效, 抑制新生血管形成, 促进肿瘤消退[89]. 陈朝等[90]应用HAIC联合吉西他滨治疗进展期ICC, 有效率显著高于静脉化疗(83.3% *vs* 50%), 显著提高抗肿瘤效果. TACE或HAIC治疗能够显著提高ICC肿瘤组织局部药物浓度和杀灭肿瘤细胞作用, 降低化疗药物毒副作用, 尤其适用于肿瘤多发无法手术切除的复发ICC, 但由于ICC肿瘤多为少血供肿瘤, 影响TACE或HAIC疗效, 需要联合放疗、分子靶向药物或免疫治疗, 以提高TACE或HAIC疗效.

3.6 放疗 ICC肿瘤具有少血供、纤维化、无包膜、低分化高度恶性等特点, 利用高能量、穿透力强的射线(X线、电子线、γ射线等), 通过计算机模拟肿瘤适形, 能精准地保证肿瘤的照射剂量, 降低对正常组织的损伤, 破坏肿瘤细胞核中的DNA, 使细胞失去增殖能力, 从而杀死肿瘤细胞、控制肿瘤细胞生长[91]. 利用立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)治疗无法手术的初发和复发ICC, 术后1、2年OS分别为45%、20%[92]. ICC术后复发接受^{90}Y治疗后患者3、5年OS优于未接受

放疗者(78%、40% *vs* 8%、8%, $P<0.05$)[93]. Kamphues等[94]经导管肿瘤局部注入^{192}铱治疗复发ICC, 1、5年生存率分别为77.1%和51.4%, 远期预后与手术再切除相似. SBRT治疗复发ICC中位OS为13.6 mo, 1年局部控制率为78.6%[95], Smart等[96]应用质子放射治疗复发ICC患者, 中位OS为25 mo, 2年局部控制率为84%. 放射治疗仍然是复发性ICC有效局部治疗方法, 肿瘤≥5 cm是复发患者中唯一与超过放疗区域复发相关因素, 17.2%患者在放疗区复发, 尤其对于肿瘤≥5 cm患者, 应谨慎选择辅助放疗[97]. 对于肿瘤较大、乏血供、侵犯大血管无法手术切除的复发或转移ICC, 放疗具有较好控制肿瘤生长作用, 联合化疗、分子靶向药物或免疫治疗, 是非手术治疗的重要措施.

3.7 *分子靶向药物治疗* 分子靶向药物是针对胆管细胞癌发生分子靶点(靶点基因、受体、抗原)的药物在分子水平治疗干预, 靶向药物通过体液途径到达肿瘤靶点区域, 特异性结合相应的致癌位点, 诱导肿瘤细胞凋亡、坏死或被机体免疫细胞所吞噬, 同时对肿瘤周围正常组织无损害的一种治疗药物. 分子靶向药物治疗的基础是肿瘤分子存在异质性改变, 这些分子的异质性被选择性地定位, 如培米替尼(pemigatinib)是一种高度选择性FGFR 1-3小分子抑制剂, 首个被美国FDA批准用于治疗晚期或转移性胆管癌的分子靶向药物, 与FGFR2野生型ICC患者相比, 培米替尼治疗FGFR2融合/重排患者疗效显著提高(CR, 3% *vs* 0%; PR, 33% *vs* 0%; SD, 47% *vs* 40%; PD, 15% *vs* 35%), 治疗FGFR2基因融合/重排ICC患者, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为35.5%, PR为32.7%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为82%, 中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为7.5 mo, 中位PFS和OS分别为6.9 mo和21.1 mo, 表明FGFR融合/重排患者是对分子靶向药物治疗最敏感的类型, 但由于胆管癌中FGFR 2 重排或融合突变的比例仅为6.14%, 限制了其临床应用[98]. 针对FGFR2分子靶向药物英菲格拉替尼(infigratinib)治疗ICC的DCR高达83.3%[99]. BRAF-V600E在ICC中突变率为3.3%, BRAF抑制剂达拉非尼治疗ICC患者ORR为41%, 54%患者缓解持续时间>6 mo, 中位PFS和OS分别为7.2 mo和11.3 mo[100,101]. 安罗替尼主要通过抑制VEGF/PI3K/AKT信号通路, 从而抑制肿瘤细胞增殖和侵袭, 促进肿瘤细胞凋亡, 由ICC患者来源的异种移植肿瘤模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)显示安洛替尼治疗显著地抑制体内肿瘤的生长(抑瘤率为95.2%), 表明安罗替尼具有抗ICC肿瘤作用, 可以作为治疗ICC分子靶向药物[102]. 艾伏尼布(ivosidenib)治疗IDH1突变的胆管癌患者, DCR为53%, 中位PFS为3.8 mo(3.6 mo-7.3 mo), 6 mo PFS为40.1%, 12 mo PFS为21.8%, 中位OS为13.8 mo (11.1 mo-29.3 mo)[103,104]. Lau等[105]应用mTOR抑制剂依维莫司治疗晚期胆管癌, 治疗12 wk时疾病控制率达52%, 中位PFS为5.5 mo, 中位OS为9.5 mo. 但由于ICC肿瘤组织FGFR2、IDH1/2、BRAF-V600E等突变率较低, 目前尚无针对这些分子靶点的广谱分子靶向药物用于ICC及其复发转移的治疗, 其它针对VEGFR、EGFR、CD47等分子抑制剂治疗ICC具有一定疗效, 仍需要多中心临床验证以及深入研究ICC发生发展的确切分子机制, 研发广谱、高效的分子靶向药物是延长术后复发或转移ICC患者生存期的重要措施.

3.8 *免疫治疗* 免疫检查点分子(programmed death 1, PD-1; cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)是肿瘤形免疫逃逸的关键机制, 这些检查点被其特定配体(PD-L1、CD152)分别激活, 促进外周血T细胞凋亡, 免疫检查点分子抑制剂能够增强抗肿瘤免疫反应, 杀灭肿瘤细胞[106]. 仅5% ICC存在微卫星不稳定, 对PD-1抗体治疗敏感[107]. PD-L1在17.7%-30.9% ICC中表达, PD-L1上调可能促进ICC细胞的侵袭和迁移, 并对AKT信号有负反馈抑制作用, PD-L1细胞内信号可以保护癌细胞免受干扰素的细胞毒性, 加速肿瘤进展[108,109]. PD-L1分子在ICC肿瘤组织表达显著高于癌旁组织(51.7% *vs* 5%, $P<0.05$), 不同TNM分期及淋巴结转移PD-L1分子表达亦有差异, 但患者性别、年龄、分化程度和肿瘤直径与PD-L1表达无关[110]. ICC肿瘤组织表达PD-L1表达与ICC患者总生存期降低60%密切相关[111]. PD-1抗体派姆单抗治疗其它治疗失败且具有微卫星不稳定性/错配修复缺陷胆管癌, ORR为40.9%[112]. PD-1抑制剂Toripalimab联合GEMOX(奥沙利铂和吉西他滨)化疗和Lenvatinib治疗晚期ICC的ORR为80%, 疾病控制率为93.3%[113]. Xiong等[114]应用奥拉帕尼和派姆单抗治疗BRCA1突变和PD-L1阳性ICC复发转移, 患者口服奥拉帕尼联合派姆单抗15次治疗, 复发肝内转移肿瘤和淋巴结转移病灶完全消失, 肿瘤标记物正常, 完全缓解9 mo, 收到较好疗效. 王泽阳等[115]应用PD-1抑制剂特瑞普利单抗治疗ICC术后2年复发患者, 一线应用GC方案, PFS为6 mo, 二线应用替吉奥, PFS 为2 mo, 由于患者耐受性差, 三线应用特瑞普利单抗免疫治疗, 6 mo后达到完全缓解, 免疫治疗为术后复发或转移ICC提供较好疗效.

其它如嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)、肿瘤疫苗、基因工程疫苗(P53)、过继免疫疗法(CTL细胞、NK细胞、巨噬细胞、 LAK细胞和TIL细胞)等均有一定抗肿瘤作用, 但大多数仍处于临床试验阶段, 需要针对复发或转移性ICC, 通过手术、局部消融、TACE、化疗、放疗、分子靶向药物、免疫治疗等多模式联合治疗手段, 提高复发或转移ICC患者远期生存率.

4 预防

9.5% HBV感染的ICC患者肝切除术后存在乙肝病毒再激活, 而较高的HBV-DNA水平和病毒再激活导致肿瘤复发, 术前抗乙肝病毒治疗可降低HBV感染相关ICC患者术后病毒再激活发生率, 围手术期抗乙肝病毒治疗降低术后肿瘤复发, 使ICC患者生存受益[116]. Li等[117]研究发现肝切除术后辅助TACE能够延长TNM Ⅱ期、Ⅲ期和Ⅳ期ICC患者生存, 但对于TNM I期患者不仅不能延长生存期, 反而促进肿瘤复发, 可能与TACE诱导局部血管生成因子促进肿瘤复发转移的机制有关. 与未接受TACE相比, 高危复发ICC患者(N1、T2/T3/T4期)术后接受辅助性TACE治疗显著提高患者术后无复发生存, 1、3年无复发生存率(48%、27% *vs* 27%、0%), 1、3、5年总体生存率(71%、34%、14% *vs* 41%、0%、0%)(P<0.001); 而低危复发ICC患者术后接受辅助性TACE治疗不能提高患者术后无复发生存, 1、3年无复发生存率(56%、34% *vs* 74%、37%), 1、3、5年总体生存率(68%、32%、21% *vs* 73%、41%、27%)(P>0.05)[118]. 与未行TACE相比, ICC术后肿瘤复发再次根治性切除患者术后行TACE预防性治疗4个周期, 显著降低肿瘤复发率(21.28% *vs* 46.8%, P<0.05), 表明TACE能够有效降低ICC再次术后肿瘤复发率[119]. 多发性肿瘤、肿瘤位于肝门、血清癌胚抗原(CEA)浓度>2.2 ng/mL的ICC患者, 术前进行化疗显著降低术后肿瘤复发与转移[120]. T3/T4肿瘤及N1期的ICC患者辅助性化疗对于改善术后远期生存的作用最强, 术后辅助性化疗适用于肿瘤分期较晚、病理类型为胆管浸润型或肿块+胆管浸润型、存在淋巴结转移的ICC患者[121]. 对于具有复发高危因素(R1切除、血管侵犯、TNM分期Ⅲ期、CA19-9值高)的ICC患者, 术后辅助双药联合化疗方案能显著延长患者DFS[122]. AFP、CEA、CA19-9联合检查预测ICC淋巴结转移的灵敏度、特异度和准确度分别为92.3%、96.3%、95%, 优于AFP+CEA(84.6%、81.5%、82.5%)、CEA+CA19-9(84.6%、85.2%、85%)、AFP+CA19-9(84.6%、88.9%、87.5%)、单一指标AFP(76.9%、74.1%、75%)、CEA(61.5%、70.4%、67.5%)、CA9-9(69.2%、81.5%、77.5%)(P<0.05), 多种肿瘤标志物联合检测有助于指导ICC临床分期、淋巴结清扫和术后辅助治疗[123]. ICC淋巴结转移与T分期密切相关, T1淋巴结转移率为22%-24%(T1a: 24%, T1b: 22%), T2为42.9%-55.3%, T3为48%-51.4%, T4为39%-66%[5,124]. 依据不同T分期, 对ICC患者术中采用个体化淋巴结清扫策略, T1a期淋巴结清扫数目不超过5个, T1b+T2期为6-11个, T3期为4-12个, 不建议对T4期行常规淋巴结清扫[125]. ICC术前是否存在淋巴结转移、术中是否需要进行淋巴结清扫及清扫范围、术后是否需要辅助性TACE、化疗或分子靶向药物等治疗? 仍需要进行多中心、前瞻性研究.

5 结论

由于ICC早期无特征性临床表现, 缺乏早期诊断特异分子标志物, 就诊时多为中晚期, 手术切除率低. ICC生物学行为不同于肝细胞癌, 恶性程度高, 即使手术切除, 术后肿瘤复发转移率高, 放化疗、分子靶向药物和免疫治疗疗效低, 患者预后差. 相信随着对ICC发生发展相关基因、分子病理、影像诊断技术研究深入, 不仅能够提高ICC早期诊断率和精确临床分期, 而且指导选择个体化的精准治疗方案, 是降低ICC术后肿瘤复发与转移率, 改善ICC患者预后的关键.

6 参考文献

1 沈锋, 张汉, 杨田, 王葵. 肝内胆管癌的外科综合治疗. 中华消化外科杂志 2018; 17: 213-218 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.03.001]
2 徐会明, 冯学军. 肝胆管结石相关性肝内胆管癌手术方案选择及预后分析. 贵州医药杂志 2021; 45: 1605-1607
3 Bagante F, Merath K, Squires MH, Weiss M, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, Maithel SK, Pulitano C, Bauer TW, Shen F, Poultsides GA, Soubrane O, Martel G, Groot Koerkamp B, Guglielmi A, Itaru E, Pawlik TM. The Limitations of Standard Clinicopathologic Features to Accurately Risk-Stratify Prognosis after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 477-485 [PMID: 29352440 DOI: 10.1007/s11605-018-3682-4]
4 Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, Pulitano C, Barroso E, Clary BM, Aldrighetti L, Ferrone CR, Zhu AX, Bauer TW, Walters DM, Groeschl R, Gamblin TC, Marsh JW, Nguyen KT, Turley R, Popescu I, Hubert C, Meyer S, Choti MA, Gigot JF, Mentha G, Pawlik TM. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 2013; 153: 811-818 [PMID: 23499016 DOI: 10.1016/j.surg.2012.12.005]
5 Zhang XF, Beal EW, Bagante F, Chakedis J, Weiss M, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, Maithel SK, Pulitano C, Bauer TW, Shen F, Poultsides GA, Soubrane O, Martel G, Koerkamp BG, Itaru E, Pawlik TM. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg* 2018; 105: 848-856 [PMID: 29193010 DOI: 10.1002/bjs.10676]
6 Hu LS, Zhang XF, Weiss M, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, Maithel SK, Pulitano C, Bauer TW, Shen F, Poultsides GA, Soubrane O, Martel G, Koerkamp BG, Itaru E, Pawlik TM. Recurrence Patterns and Timing Courses Following Curative-Intent Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2549-2557 [PMID: 31020501 DOI: 10.1245/s10434-019-07353-4]
7 Jeong S, Cheng Q, Huang L, Wang J, Sha M, Tong Y, Xia L, Han L, Xi Z, Zhang J, Kong X, Gu J, Xia Q. Risk stratification system to predict recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection. *BMC Cancer* 2017; 17: 464 [PMID: 28673346 DOI: 10.1186/s12885-017-3464-5]
8 Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2014; 149: 565-574 [PMID:24718873 DOI:10.1001/jamasurg.2013.5137]
9 Jutric Z, Johnston WC, Hoen HM, Newell PH, Cassera MA, Hammill CW, Wolf RF, Hansen PD. Impact of lymph node status

in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma treated by major hepatectomy: a review of the National Cancer Database. *HPB (Oxford)* 2016;18:79-87 [PMID:26776855 DOI:10.1016/j.hpb.2015.07.006]
10 Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, Aldrighetti L, Clark Gamblin T, Maithel SK, Pulitano C, Bauer TW, Shen F, Poultsides GA, Tran TB, Wallis Marsh J, Pawlik TM. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 235-243 [PMID: 26059651 DOI: 10.1245/s10434-015-4642-9]
11 Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit Busset M, Cotsoglou C, Harris WP, Damjanov N, Masi G, Rimassa L, Personeni N, Braiteh F, Zagonel V, Papadopoulos KP, Hall T, Wang Y, Schwartz B, Kazakin J, Bhoori S, de Braud F, Shaib WL. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019; 120: 165-171 [PMID: 30420614 DOI: 10.1038/s41416-018-0334-0]
12 李鹏, 齐瑞兆, 余灵祥, 任辉, 曹倩, 刁广浩, 杨木易, 赵德希, 张宇, 王兆海. 肝内胆管细胞癌切除术后复发与生存时间的影响因素. 中华肝胆外科杂志 2022; 28: 270-274 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20211009-00328]
13 胡剑飞, 谢建平. 不同手术方法治疗肝内胆管癌的临床效果评价及预后危险因素分析. 实用癌症杂志 2018; 33: 408-411 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.03.019]
14 Kang SH, Hwang S, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Song GW, Jung DH, Lee SG. Prognostic comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 240-248 [PMID: 29450978 DOI: 10.1002/jhbp.543]
15 Panjala C, Nguyen JH, Al-Hajjaj AN, Rosser BA, Nakhleh RE, Bridges MD, Ko SJ, Buskirk SJ, Kim GP, Harnois DM. Impact of neoadjuvant chemoradiation on the tumor burden before liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2012; 18: 594-601 [PMID: 22140024 DOI: 10.1002/lt.22462]
16 Zhang Z, Zhou Y, Hu K, Wang D, Wang Z, Huang Y. Perineural invasion as a prognostic factor for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection and a potential indication for postoperative chemotherapy: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2020; 20: 270 [PMID: 32228636 DOI: 10.1186/s12885-020-06781-w]
17 Jing CY, Fu YP, Shen HJ, Zheng SS, Lin JJ, Yi Y, Huang JL, Xu X, Zhang J, Zhou J, Fan J, Ren ZG, Qiu SJ, Zhang BH. Albumin to gamma-glutamyltransferase ratio as a prognostic indicator in intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Oncotarget* 2017; 8: 13293-13303 [PMID: 28076328 DOI: 10.18632/oncotarget.14530]
18 Lu WF, Chen PQ, Yan K, Wu YC, Liang L, Yuan JY, Fu Y, Zhang HB. Synergistic impact of resection margin and microscopic vascular invasion for patients with HBV-related intrahepatic cholangiocarcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15: 575-582 [PMID: 33899638 DOI: 10.1080/17474124.2021.1913053]
19 Wang C, Pang S, Si-Ma H, Yang N, Zhang H, Fu Y, Yang G. Specific risk factors contributing to early and late recurrences of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 2 [PMID: 30606203 DOI: 10.1186/s12957-018-1540-1]
20 Choi WJ, Williams PJ, Claasen MPAW, Ivanics T, Englesakis M, Gallinger S, Hansen B, Sapisochin G. Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors for Early Recurrence in Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Curative-Intent Resection. *Ann Surg Oncol* 2022 [PMID: 35181812 DOI: 10.1245/s10434-022-11463-x]
21 Tao P, Ma L, Xue R, Wang H, Zhang S. Clinicopathological and prognostic implications of vessels encapsulate tumor clusters with PD-L1 in intrahepatic cholangiocarcinoma patients. *Transl Cancer Res* 2020; 9: 3550-3563 [PMID: 35117719 DOI: 10.21037/tcr.2020.04.11]
22 Zhang Y, Shi SM, Yang H, Yang LX, Wang Z, Li XD, Yin D, Shi YH, Cao Y, Dai Z, Zhou J, Chen Q. Systemic inflammation score predicts survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing curative resection. *J Cancer* 2019; 10: 494-503 [PMID: 30719145 DOI: 10.7150/jca.26890]
23 Hu LS, Weiss M, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, Maithel SK, Pulitano C, Bauer TW, Shen F, Poultsides GA, Soubrane O, Martel G, Koerkamp BG, Itaru E, Pawlik TM. Impact of microvascular invasion on clinical outcomes after curative-intent resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2019; 119: 21-29 [PMID: 30466151 DOI: 10.1002/jso.25305]
24 Xiao J, Zhu J, Liu Z, Wan R, Li Y, Xiao W. Role of surgical treatment for hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective study in a single institution. *J Cancer Res Ther* 2017; 13: 756-760 [PMID: 29237899 DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_356_17]
25 李武军, 陈志军, 张斌杰, 陈城, 李予林. NLR动态变化对SCLC化疗患者预后的影响. 实用肿瘤杂志 2019; 34: 252-256 [DOI: 10.13267/j. cnki.syzlzz.2019.03.012]
26 Tang H, Li B, Zhang A, Lu W, Xiang C, Dong J. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Colorectal Liver Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0159447 [PMID: 27427969 DOI: 10.1371/journal.pone.0159447]
27 刘建伟, 刘春颖, 夏勇, 闫振林, 李俊, 沈锋. 升高的血清中性粒细胞/淋巴细胞比值与肝内胆管癌较差的预后有关. 肝胆外科杂志 2017; 25: 21-27
28 Sha M, Jeong S, Wang X, Tong Y, Cao J, Sun HY, Xia L, Xu N, Xi ZF, Zhang JJ, Kong XN, Xia Q. Tumor-associated lymphangiogenesis predicts unfavorable prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 2019; 19: 208 [PMID: 30849953 DOI: 10.1186/s12885-019-5420-z]
29 Liu J, Xia Y, Xue F, Lu C, Wang J, Wang C, Wu Y, Bai S, Shen F, Wang K. Elevated serum neutrophil-lymphocyte ratio is associated with worse long-term survival in patients with HBV-related intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing resection. *Front Oncol* 2022; 12: 1012246 [PMID: 36324563 DOI: 10.3389/fonc.2022.1012246]
30 Hu ZQ, Zhou ZJ, Luo CB, Xin HY, Li J, Yu SY, Zhou SL. Peritumoral plasmacytoid dendritic cells predict a poor prognosis for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 582 [PMID: 33292317 DOI: 10.1186/s12935-020-01676-z]
31 朱彤, 饶井芬, 刘承一, 肇爽, 张力. CD90在肝内胆管细胞癌中的表达及其与患者预后不良的关系. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 354-357 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.024]
32 赵利锋, 程伟华, 雷达, 杨彦伟, 王钢. DKK1 蛋白表达与肝内胆管细胞癌患者淋巴结侵犯及其预后的相关性研究.实用肿瘤学杂志 2017; 31: 228-233 [DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2017.03.007]
33 宋宗昌, 郭春亮, 唐家宏, 朱路, 申品颖, 张红, 韩怀忠, 赵鹏飞. PRR11对肝内胆管细胞癌患者预后的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 27: 409-412 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.04.013]
34 彭睿, 黄晓勇, 蔡加彬, 柯爱武, 施国明, 柏斗胜. 肝内胆管癌 TRIM4 4 、基质金属蛋白酶9 蛋白的表达及临床意义. 中国临床医学杂志 2018; 25: 573-577 [DOI: 10.12025/j.issa 1008-6358.2018.20180698]
35 Chen Y, Ma L, He Q, Zhang S, Zhang C, Jia W. TGF-β1 expression is associated with invasion and metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Biol Res* 2015; 48: 26 [PMID: 25993985 DOI: 10.1186/s40659-015-0016-9]
36 康强, 邹浩, 刘立鑫, 王连敏, 吕炎, 张小文. E-cadherin和Vimentin在肝内胆管癌的表达及临床意义. 昆明医科大学学报 2016; 37: 49-53

37 苏宝威, 白明辉, 刘海潮. Fascin - 1在肝内胆管细胞癌中的表达及意义. 广东医学杂志 2019; 40: 1091-1094 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20184866]
38 Shi W, Hasimu G, Wang Y, Li N, Chen M, Zhang H. MTSS1 is an independent prognostic biomarker for survival in intrahepatic cholangiocarcinoma patients. *Am J Transl Res* 2015; 7: 1974-1983 [PMID: 26692940]
39 Zhang XY, Gao PT, Yang X, Cai JB, Ding GY, Zhu XD, Ji Y, Shi GM, Shen YH, Zhou J, Fan J, Sun HC, Yang LX, Huang C. Reduced selenium-binding protein 1 correlates with a poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma and promotes the cell epithelial-mesenchymal transition. *Am J Transl Res* 2018; 10: 3567-3578 [PMID: 30662608]
40 Cai X, Li J, Yuan X, Xiao J, Dooley S, Wan X, Weng H, Lu L. CD133 expression in cancer cells predicts poor prognosis of non-mucin producing intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Transl Med* 2018; 16: 50 [PMID: 29510695 DOI: 10.1186/s12967-018-1423-9]
41 Peng R, Zhang PF, Zhang C, Huang XY, Ding YB, Deng B, Bai DS, Xu YP. Elevated TRIM44 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by inducing cell EMT via MAPK signaling. *Cancer Med* 2018; 7: 796-808 [PMID: 29446253 DOI: 10.1002/cam4.1313]
42 Wu YN, He LH, Bai ZT, Li X. NRP1 is a Prognostic Factor and Promotes the Growth and Migration of Cells in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 7021-7032 [PMID: 32848461 DOI: 10.2147/CMAR.S260091]
43 Zhou KQ, Liu WF, Yang LX, Sun YF, Hu J, Chen FY, Zhou C, Zhang XY, Peng YF, Yu L, Zhou J, Fan J, Wang Z. Circulating osteopontin per tumor volume as a prognostic biomarker for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2019; 8: 582-596 [PMID: 31929985 DOI: 10.21037/hbsn.2019.03.14]
44 Kang Q, Zou H, Zhou L, Liu LX, Cai JB, Xie N, Li WH, Zhang C, Shi WH, Wang LM, Zhang WH, Zhu H, Wang SF, Zhang XW. Role of the overexpression of TRAF4 in predicting the prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Oncol* 2018; 53: 286-296 [PMID: 29749456 DOI: 10.3892/ijo.2018.4383]
45 Zhang M, Zheng S, Jing C, Zhang J, Shen H, Xu X, Lin J, Zhang B. S100A11 promotes TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition through SMAD2/3 signaling pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Future Oncol* 2018; 14: 837-847 [PMID: 29569474 DOI: 10.2217/fon-2017-0534]
46 Peng R, Huang X, Zhang C, Yang X, Xu Y, Bai D. Overexpression of UHRF2 in intrahepatic cholangiocarcinoma and its clinical significance. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 5863-5872 [PMID: 29270024 DOI: 10.2147/OTT.S149361]
47 Xie N, Cai JB, Zhang L, Zhang PF, Shen YH, Yang X, Lu JC, Gao DM, Kang Q, Liu LX, Zhang C, Huang XY, Zou H, Zhang XY, Song ZJ, Sun HX, Fu BM, Ke AW, Shi GM. Upregulation of B7-H4 promotes tumor progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cell Death Dis* 2017; 8: 3205 [PMID: 29235470 DOI: 10.1038/s41419-017-0015-6]
48 Sha M, Jeong S, Chen XS, Tong Y, Cao J, Sun HY, Xia L, Xu N, Wang X, Han LZ, Xi ZF, Zhang JJ, Kong XN, Xia Q. Expression of VEGFR-3 in intrahepatic cholangiocarcinoma correlates with unfavorable prognosis through lymphangiogenesis. *Int J Biol Sci* 2018; 14: 1333-1342 [PMID: 30123080 DOI: 10.7150/ijbs.26045]
49 Guo XJ, Lu JC, Zeng HY, Zhou R, Sun QM, Yang GH, Pei YZ, Meng XL, Shen YH, Zhang PF, Cai JB, Huang PX, Ke AW, Shi YH, Zhou J, Fan J, Chen Y, Yang LX, Shi GM, Huang XY. CTLA-4 Synergizes With PD1/PD-L1 in the Inhibitory Tumor Microenvironment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Immunol* 2021; 12: 705378 [PMID: 34526987 DOI: 10.3389/fimmu.2021.705378]
50 Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7: 943-962 [PMID: 28818953 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245]
51 Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, Fitamant J, Ross KN, Najem MS, Gurumurthy S, Akbay EA, Sia D, Cornella H, Miltiadous O, Walesky C, Deshpande V, Zhu AX, Hezel AF, Yen KE, Straley KS, Travins J, Popovici-Muller J, Gliser C, Ferrone CR, Apte U, Llovet JM, Wong KK, Ramaswamy S, Bardeesy N. Mutant IDH inhibits HNF-4α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. *Nature* 2014; 513: 110-114 [PMID: 25043045 DOI: 10.1038/nature13441]
52 肖黎明, 杨莹, 崔涵, 张琎, 储玮, 谷雨, 袁媛. 异柠檬酸脱氢酶1对肝内胆管细胞癌中炎性反应的影响. 基础医学与临床杂志 2019; 39: 1556-1560
53 Liu JY, Peng CW, Yang GF, Hu WQ, Yang XJ, Huang CQ, Xiong B, Li Y. Distribution pattern of tumor associated macrophages predicts the prognosis of gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 92757-92769 [PMID: 29190953 DOI: 10.18632/oncotarget.21575]
54 Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan PF, Liu Y, Jeck WR, Andersen JB, Jiang W, Savich GL, Tan TX, Auman JT, Hoskins JM, Misher AD, Moser CD, Yourstone SM, Kim JW, Cibulskis K, Getz G, Hunt HV, Thorgeirsson SS, Roberts LR, Ye D, Guan KL, Xiong Y, Qin LX, Chiang DY. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013; 32: 3091-3100 [PMID: 22824796 DOI: 10.1038/onc.2012.315]
55 Zhou SL, Luo CB, Song CL, Zhou ZJ, Xin HY, Hu ZQ, Sun RQ, Fan J, Zhou J. Genomic evolution and the impact of SLIT2 mutation in relapsed intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2022; 75: 831-846 [PMID: 34543483 DOI: 10.1002/hep.32164]
56 Chen C, Li H, Wang X, Wang L, Zeng Q. Lnc-LFAR1 affects intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation, invasion, and EMT by regulating the TGFβ/Smad signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12: 2455-2461 [PMID: 31934072]
57 Yu W, Hu C, Shui Y, Wu K, Zhang L, Chen Y, Li C, Xu J, Wei Q. Failure patterns after curative resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: possible implications for postoperative radiotherapy. *BMC Cancer* 2019; 19: 1108 [PMID: 31727017 DOI: 10.1186/s12885-019-6328-3]
58 Souche R, Addeo P, Oussoultzoglou E, Herrero A, Rosso E, Navarro F, Fabre JM, Bachellier P. First and repeat liver resection for primary and recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2016; 212: 221-229 [PMID: 26552996 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.07.016]
59 Yamashita YI, Shirabe K, Beppu T, Eguchi S, Nanashima A, Ohta M, Ueno S, Kondo K, Kitahara K, Shiraishi M, Takami Y, Noritomi T, Okamoto K, Ogura Y, Baba H, Fujioka H. Surgical management of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors, adjuvant chemotherapy, and surgical therapy for recurrence: A multi-institutional study by the Kyushu Study Group of Liver Surgery. *Ann Gastroenterol Surg* 2017; 1: 136-142 [PMID: 29863136 DOI: 10.1002/ags3.12018]
60 Bartsch F, Eberhard J, Rückert F, Schmelzle M, Lehwald-Tywuschik N, Fichtner-Feigl S, Gaedcke J, Oldhafer KJ, Oldhafer F, Diener M, Mehrabi A, Settmacher U, Becker T, Keck T, Friess H, Strücker B, Opitz S, Lemke J, Schnitzbauer A, Lang H; German ICC Collaboration Group. Repeated resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective German multicentre study. *Liver Int* 2021; 41: 180-191 [PMID: 32997886 DOI: 10.1111/liv.14682]
61 Song SC, Heo JS, Choi DW, Choi SH, Kim WS, Kim MJ. Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma. *J Korean Surg Soc* 2011; 81: 187-194 [PMID: 22066120 DOI: 10.4174/jkss.2011.81.3.187]
62 Doussot A, Gonen M, Wiggers JK, Groot-Koerkamp B, DeMatteo RP, Fuks D, Allen PJ, Farges O, Kingham TP, Regimbeau JM,

D'Angelica MI, Azoulay D, Jarnagin WR. Recurrence Patterns and Disease-Free Survival after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Preoperative and Postoperative Prognostic Models. *J Am Coll Surg* 2016; 223: 493-505.e2 [PMID: 27296525 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.05.019]

63 Zhang SJ, Hu P, Wang N, Shen Q, Sun AX, Kuang M, Qian GJ. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3596-3602 [PMID: 23715967 DOI: 10.1245/s10434-013-3035-1]

64 Asayama Y, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, Fujita N, Yoshizumi T, Hida T, Honda H. Histogram analysis of noncancerous liver parenchyma on gadoxetic acid-enhanced MRI: predictive value for liver function and pathology. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1751-1757 [PMID: 27138437 DOI: 10.1007/s00261-016-0753-4]

65 Si A, Li J, Xing X, Lei Z, Xia Y, Yan Z, Wang K, Shi L, Shen F. Effectiveness of repeat hepatic resection for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: Factors associated with long-term outcomes. *Surgery* 2017; 161: 897-908 [PMID: 27989605 DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.024]

66 Asaoka T, Kobayashi S, Hanaki T, Iwagami Y, Tomimaru Y, Akita H, Noda T, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Doki Y, Eguchi H. Clinical significance of preoperative CA19-9 and lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today* 2020; 50: 1176-1186 [PMID: 32221659 DOI: 10.1007/s00595-020-01992-x]

67 Wu ZF, Wu XY, Zhu N, Xu Z, Li WS, Zhang HB, Yang N, Yao XQ, Liu FK, Yang GS. Prognosis after resection for hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 935-943 [PMID: 25624728 DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.935]

68 Hand F, Hoti E. Contemporary role of liver transplantation for the treatment of cholangiocarcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14: 475-481 [PMID: 32401554 DOI: 10.1080/17474124.2020.1765771]

69 Lunsford KE, Javle M, Heyne K, Shroff RT, Abdel-Wahab R, Gupta N, Mobley CM, Saharia A, Victor DW, Nguyen DT, Graviss EA, Kaseb AO, McFadden RS, Aloia TA, Conrad C, Li XC, Monsour HP, Gaber AO, Vauthey JN, Ghobrial RM; Methodist-MD Anderson Joint Cholangiocarcinoma Collaborative Committee (MMAJCCC). Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 337-348 [PMID: 29548617 DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30045-1]

70 Facciuto ME, Singh MK, Lubezky N, Selim MA, Robinson D, Kim-Schluger L, Florman S, Ward SC, Thung SN, Fiel M, Schiano TD. Tumors with intrahepatic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 151-157 [PMID: 25029385 DOI: 10.1097/TP.0000000000000286]

71 Fu BS, Zhang T, Li H, Yi SH, Wang GS, Xu C, Yang Y, Cai CJ, Lu MQ, Chen GH. The role of liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience. *Eur Surg Res* 2011; 47: 218-221 [PMID: 22041581 DOI: 10.1159/000332827]

72 Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Lang H, Molmenti EP, Beckebaum S, Fouzas I, Sgourakis G, Radtke A, Bockhorn M, Nadalin S, Treckmann J, Niebel W, Baba HA, Broelsch CE, Paul A. Liver transplantation as a primary indication for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience. *Transplant Proc* 2008; 40: 3194-3195 [PMID: 19010231 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.08.053]

73 Hong JC, Jones CM, Duffy JP, Petrowsky H, Farmer DG, French S, Finn R, Durazo FA, Saab S, Tong MJ, Hiatt JR, Busuttil RW. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg* 2011; 146: 683-689 [PMID: 21690444 DOI: 10.1001/archsurg.2011.116]

74 Huang G, Song W, Zhang Y, Yu J, Lv Y, Liu K. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-matched analysis. *Sci Rep* 2023; 13: 10630 [PMID: 37391482 DOI: 10.1038/s41598-023-37896-2]

75 Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, Vibert E, Cherqui D, Grant DR, Hernandez-Alejandro R, Dale CH, Cucchetti A, Pinna A, Hwang S, Lee SG, Agopian VG, Busuttil RW, Rizvi S, Heimbach JK, Montenovo M, Reyes J, Cesaretti M, Soubrane O, Reichman T, Seal J, Kim PT, Klintmalm G, Sposito C, Mazzaferro V, Dutkowski P, Clavien PA, Toso C, Majno P, Kneteman N, Saunders C, Bruix J; iCCA International Consortium. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016; 64: 1178-1188 [PMID: 27481548 DOI: 10.1002/hep.28744]

76 Sui M, Li Y, Wang H, Luo Y, Wan T, Wang X, Hu B, Cheng Y, Lv X, Xin X, Xu Q, Wang G, Lu S. Two cases of intrahepatic cholangiocellular carcinoma with high insertion-deletion ratios that achieved a complete response following chemotherapy combined with PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 125 [PMID: 31064408 DOI: 10.1186/s40425-019-0596-y]

77 Kitano Y, Yamashita YI, Nakagawa S, Okabe H, Imai K, Chikamoto A, Baba H. Effectiveness of surgery for recurrent cholangiocarcinoma: A single center experience and brief literature review. *Am J Surg* 2020; 219: 175-180 [PMID: 30797594 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.02.015]

78 Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281 [PMID: 20375404 DOI: 10.1056/NEJMoa0908721]

79 孙巍, 丁晓燕, 陈京龙, 李文东, 郭晓笛, 申燕军, 孙莎莎, 滕颖, 刘晓民, 魏建堂. 射频消融联合系统化疗治疗不可切除或术后复发肝内胆管癌的效果和安全性. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 1717-1722 [DOI: 10.3969/j.issn.1001- 5256.2018.08.025]

80 Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Lee SG, Hwang S. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur J Radiol* 2011; 80: e221-e225 [PMID: 20950977 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.09.019]

81 Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, Nagakawa T, Nakayama T; Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685-1695 [PMID: 12365016 DOI: 10.1002/cncr.10831].]

82 徐中琪, 甘伟, 刘晟, 钱国军. 经皮热消融治疗术后复发型肝内胆管细胞癌疗效分析. 介入放射学杂志 2016; 25: 973-976 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.11.01]

83 Ge Y, Jeong S, Luo GJ, Ren YB, Zhang BH, Zhang YJ, Shen F, Cheng QB, Sui CJ, Wang HY, Xia Q, Chen L. Transarterial chemoembolization versus percutaneous microwave coagulation therapy for recurrent unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Development of a prognostic nomogram. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19: 138-146 [PMID: 32139295 DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.02.005]

84 Xu C, Li L, Xu W, Du C, Yang L, Tong J, Yi Y. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgical resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: intermediate-term results. *Int J Hyperthermia* 2019; 36: 351-358 [PMID: 30845852 DOI: 10.1080/02656736.2019.1571247]

85 Park BK, Paik YH, Park JY, Park KH, Bang S, Park SW, Chung JB, Park YN, Song SY. The clinicopathologic significance of the expression of vascular endothelial growth factor-C in

intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 138-142 [PMID: 16601431 DOI: 10.1097/01.coc.0000204402.29830.08]
86 Kim JH, Yoon HK, Sung KB, Ko GY, Gwon DI, Shin JH, Song HY. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes. *Cancer* 2008; 113: 1614-1622 [PMID: 18704990 DOI: 10.1002/cncr.23787]
87 Herber S, Otto G, Schneider J, Manzl N, Kummer I, Kanzler S, Schuchmann A, Thies J, Düber C, Pitton M. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 1156-1165 [PMID: 17508242 DOI: 10.1007/s00270-007-9032-7]
88 Liu G, Guo W, Wang H, Liu W, Lei L, Xie Q, Li X, Zou S, Wang P, Zhou H, Hu H. Influence of postoperative adjuvant transarterial chemoembolization on the prognosis of early-stage intrahepatic cholangiocarcinoma: a single center study. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 3673-3683 [PMID: 33691434 DOI: 10.21037/apm-20-1337]
89 Wang X, Hu J, Cao G, Zhu X, Cui Y, Ji X, Li X, Yang R, Chen H, Xu H, Liu P, Li J, Li J, Hao C, Xing B, Shen L. Phase II Study of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Oxaliplatin and 5-Fluorouracil for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma. *Radiology* 2017; 283: 580-589 [PMID: 27820684 DOI: 10.1148/radiol.2016160572]
90 陈朝, 段洁营, 丁文金. 肝动脉灌注联合吉西他滨化疗治疗进展期肝内胆管细胞癌的价值体会. 临床研究杂志 2019; 27: 118-120
91 张金花, 杨碎胜, 司婧. 乳腺癌放疗增敏与机制研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2019; 26: 277-284 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2019.04.014]
92 Jung DH, Kim MS, Cho CK, Yoo HJ, Jang WI, Seo YS, Paik EK, Kim KB, Han CJ, Kim SB. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable primary or recurrent cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol J* 2014; 32: 163-169 [PMID: 25324988 DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.163]
93 Sulpice L, Rayar M, Boucher E, Pracht M, Meunier B, Boudjema K. Treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2012; 99: 1711-1717 [PMID: 23132419 DOI: 10.1002/bjs.8953]
94 Kamphues C, Seehofer D, Collettini F, Bahra M, Neuhaus P, Wust P, Denecke T, Gebauer B, Schnapauff D. Preliminary experience with CT-guided high-dose rate brachytherapy as an alternative treatment for hepatic recurrence of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 791-797 [PMID: 23134179 DOI: 10.1111/j.1477-2574201200537]
95 Lee J, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for unresectable or recurrent cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 93-102 [PMID: 30206644 DOI: 10.1007/s00066-018-1367-2]
96 Smart AC, Goyal L, Horick N, Petkovska N, Zhu AX, Ferrone CR, Tanabe KK, Allen JN, Drapek LC, Qadan M, Murphy JE, Eyler CE, Ryan DP, Hong TS, Wo JY. Hypofractionated Radiation Therapy for Unresectable/Locally Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 1122-1129 [PMID: 31873931 DOI: 10.1245/s10434-019-08142-9]
97 Gil E, Joh JW, Park HC, Yu JI, Jung SH, Kim JM. Predictors and patterns of recurrence after curative liver resection in intrahepatic cholangiocarcinoma, for application of postoperative radiotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 227 [PMID: 26216347 DOI: 10.1186/s12957-015-0637-z]
98 Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Féliz L, Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 671-684 [PMID: 32203698 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1]
99 Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfeld C, Borad MJ, Ramanathan RK, Goyal L, Sadeghi S, Macarulla T, El-Khoueiry A, Kelley RK, Borbath I, Choo SP, Oh DY, Philip PA, Chen LT, Reungwetwattana T, Van Cutsem E, Yeh KH, Ciombor K, Finn RS, Patel A, Sen S, Porter D, Isaacs R, Zhu AX, Abou-Alfa GK, Bekaii-Saab T. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 276-282 [PMID: 29182496 DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5009]
100 Walter D, Hartmann S, Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: potential impact of genomic studies on clinical management. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 575-581 [PMID: 28376540 DOI: 10.1055/s-0043-102581]
101 Wainberg ZA, Lassen UN, Elez E, Italiano A, Curigliano G. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC):A cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(4_suppl): 187 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.187]
102 Song F, Hu B, Cheng JW, Sun YF, Zhou KQ, Wang PX, Guo W, Zhou J, Fan J, Chen Z, Yang XR. Anlotinib suppresses tumor progression via blocking the VEGFR2/PI3K/AKT cascade in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cell Death Dis* 2020; 11: 573 [PMID: 32709873 DOI: 10.1038/s41419-020-02749-7]
103 Fountzilas C, Gupta M, Lee S, Krishnamurthi S, Estfan B, Wang K, Attwood K, Wilton J, Bies R, Bshara W, Iyer R. A multicentre phase 1b/2 study of tivozanib in patients with advanced inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2020; 122: 963-970 [PMID: 32037403 DOI: 10.1038/s41416-020-0737-6]
104 Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, Shroff RT, Cleary JM, Azad NS, Goyal L, Maher EA, Gore L, Hollebecque A, Beeram M, Trent JC, Jiang L, Fan B, Aguado-Fraile E, Choe S, Wu B, Gliser C, Agresta SV, Pandya SS, Zhu AX, Abou-Alfa GK. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 711-720 [PMID: 31300360 DOI: 10.1016/s2468-1253(19)30189-x]
105 Lau DK, Tay RY, Yeung YH, Chionh F, Mooi J, Murone C, Skrinos E, Price TJ, Mariadason JM, Tebbutt NC. Phase II study of everolimus (RAD001) monotherapy as first-line treatment in advanced biliary tract cancer with biomarker exploration: the RADiChol Study. *Br J Cancer* 2018; 118: 966-971 [PMID: 29527009 DOI: 10.1038/s41416-018-0021-1]
106 Rimassa L, Personeni N, Aghemo A, Lleo A. The immune milieu of cholangiocarcinoma: From molecular pathogenesis to precision medicine. *J Autoimmun* 2019; 100: 17-26 [PMID: 30862450 DOI: 10.1016/j.jaut.2019.03.007]
107 Liu X, Yao J, Song L, Zhang S, Huang T, Li Y. Local and abscopal responses in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with low TMB, MSS, pMMR and negative PD-L1 expression following combined therapy of SBRT with PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 204 [PMID: 31383016 DOI: 10.1186/s40425-019-0692-z]
108 Dong Z, Liao B, Shen W, Sui C, Yang J. Expression of Programmed Death Ligand 1 Is Associated with the Prognosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 480-488 [PMID: 31410753 DOI: 10.1007/]
109 Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, Ibañez-Vea M, Lorenzo L, Fernandez-Hinojal G, Vera R, Smerdou C, Martisova E, Arozarena I, Wellbrock C, Llopiz D, Ruiz M, Sarobe P, Breckpot K, Kochan G, Escors D. PDL1 Signals through Conserved Sequence Motifs to Overcome Interferon-Mediated Cytotoxicity. *Cell Rep* 2017; 20: 1818-1829 [PMID: 28834746 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.075]
110 何珊, 黄银久, 闵静婷, 范龙飞, 谈燚. 肝内胆管细胞癌组织中PD-L1表达及与临床病理特征的关系. 现代肿瘤医学杂志 2020; 28: 2663-2666 [DOI: 10.3969/j.issn.1672 -4992.2020.15.024]
111 Gani F, Nagarajan N, Kim Y, Zhu Q, Luan L, Bhaijjee F, Anders RA, Pawlik TM. Program Death 1 Immune Checkpoint and Tumor Microenvironment: Implications for Patients With

Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2610-2617 [PMID: 27012989 DOI: 10.1245/s10434-016-5101-y]
112 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1-10 [PMID: 31682550 DOI: 10.1200/JCO.19.02105]
113 Zhou J, Fan J, Shi G, Huang X, Wu D, Yang G,Ge N, Hou Y, Sun H, Huang X, He Y, Qiu S, Yang X, Xu Y, Gao Q, Huang C, Lu J, Sun Q, Liang F. 56P Anti-PD1 Antibody Toripalimab, Lenvatinib and Gemox Chemotherapy as First-Line Treatment of Advanced and Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase II Clinical Trial. *Ann Oncol* 2020; 31: S262-S263 [DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.034]
114 Xiong F, Gong J, Wang Q. Olaparib and Pembrolizumab Treatment for BRCA1-Mutated and PD-L1-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma Recurrence and Metastasis: A Case Report. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 6385-6391 [PMID: 32753881 DOI: 10.2147/OTT.S250454]
115 王泽阳, 曹国辉, 任文君, 贾圆圆, 张宏涛. 特瑞普利单抗三线治疗晚期肝内胆管癌完全缓解1例. 癌症进展杂志 2023; 21: 578-580 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.05.29]
116 Lei Z, Xia Y, Si A, Wang K, Li J, Yan Z, Yang T, Wu D, Wan X, Zhou W, Liu J, Wang H, Cong W, Wu M, Pawlik TM, Lau WY, Shen F. Antiviral therapy improves survival in patients with HBV infection and intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing liver resection. *J Hepatol* 2018; 68: 655-662 [PMID: 29155069 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.015]
117 Li T, Qin LX, Zhou J, Sun HC, Qiu SJ, Ye QH, Wang L, Tang ZY, Fan J. Staging, prognostic factors and adjuvant therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Liver Int* 2014; 34: 953-960 [PMID: 24134199 DOI: 10.1111/liv.12364]
118 Wu ZF, Zhang HB, Yang N, Zhao WC, Fu Y, Yang GS. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolisation improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma patients with poor prognostic factors: results of a large monocentric series. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 602-610 [PMID: 22417704 DOI: 10.1016/j.ejso.2012.02.185]
119 刘明, 黄磊. 经肝动脉化疗栓塞术治疗经手术切除的肝内胆管细胞癌复发患者的疗效. 肝脏杂志 2019; 24: 563-565 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.05.028]
120 Harada N, Yoshizumi T, Yamashita YI, Soejima Y, Ikegami T, Harimoto N, Itoh S, Maehara Y. Impact and Prediction of Lymph Node Involvement in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Curative Resection. *Anticancer Res* 2017; 37: 3763-3769 [PMID: 28668872 DOI: 10.21873/anticanres.11751]
121 Reames BN, Bagante F, Ejaz A, Spolverato G, Ruzzenente A, Weiss M, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, Maithel SK, Pulitano C, Bauer TW, Shen F, Poultsides GA, Soubrane O, Martel G, Koerkamp BG, Guglielmi A, Itaru E, Pawlik TM. Impact of adjuvant chemotherapy on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 901-909 [PMID: 28728891 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.06.008]
122 Rao L, Ma N, Liu Y, Du L, Qu B. Correlation Between Adjuvant Chemotherapy Regimen, Recurrence Pattern and Prognosis of Cholangiocarcinoma After Radical Surgery. *Front Oncol* 2022; 12: 695228 [PMID: 35223461 DOI: 10.3389/fonc.2022.695228]
123 祁晓婷, 单新洁, 王昌敏. 肿瘤标志物预测肝内胆管细胞癌淋巴结转移的价值. 癌症进展杂志 2019; 17: 1473-1476 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.12.29]
124 Zhang XF, Chen Q, Kimbrough CW, Beal EW, Lv Y, Chakedis J, Dillhoff M, Schmidt C, Cloyd J, Pawlik TM. Lymphadenectomy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Has Nodal Evaluation Been Increasingly Adopted by Surgeons over Time?A National Database Analysis. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 668-675 [PMID: 29264768 DOI: 10.1007/s11605-017-3652-2]
125 叶静元, 牛珺玮, 成名翔, 刘长安. 基于T分期探讨肝内胆管癌淋巴结清扫数目.现代医药卫生杂志 2022; 38: 2005-2010 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2022.12.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年9月28日; 31(18): 766-772

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.766

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

基础研究 BASIC RESEARCH

连续性血液透析滤过对四氯化碳模型大鼠肝肾肠功能的保护作用

包美美, 许盼盼, 吴春丽

包美美, 许盼盼, 吴春丽, 金华市人民医院血透室 浙江省金华市 321000

包美美, 本科, 主管护师, 主要从事血液透析相关的研究.

作者贡献分布: 此课题由包美美及吴春丽设计; 研究过程由包美美及许盼盼操作完成; 研究所用试剂及分析工具由包美美及吴春丽提供; 数据分析由许盼盼及吴春丽完成; 本论文写作由包美美及许盼盼完成.

通讯作者: 包美美, 本科, 321000, 浙江省金华市金东区丹溪东路267号, 金华市人民医院血透室. hq66594@163.com

收稿日期: 2023-07-27
修回日期: 2023-09-16
接受日期: 2023-09-21
在线出版日期: 2023-09-28

Protective effect of continuous blood purification on liver, kidney, and intestinal function in rats with oral carbon tetrachloride poisoning

Mei-Mei Bao, Pan-Pan Xu, Chun-Li Wu

Mei-Mei Bao, Pan-Pan Xu, Chun-Li Wu, Hemodialysis Room, Jinhua People's Hospital, Jinhua 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Mei-Mei Bao, Bachelor, Hemodialysis Room, Jinhua People's Hospital, No. 267 Danxi East Road, Jindong District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. hq66594@163.com

Received: 2023-07-27
Revised: 2023-09-16
Accepted: 2023-09-21
Published online: 2023-09-28

Abstract

BACKGROUND

Carbon tetrachloride (CCl_4) poisoning is a common type of poisoning in chemical workers, but there is no specific clinical drug available to treat liver, kidney, and intestinal injuries caused by this kind of poisoning.

AIM

To explore the protective effect of continuous blood purification (CBP) on liver, kidney, and intestinal function in rats with oral CCl_4 poisoning and the potential mechanism involved.

METHODS

Sprague-Dawley rats were divided into control group, model group (CCl_4), and CBP treatment group (CCl_4 + CBP). The rat model was established by gavage of CCl_4. Peripheral blood samples were collected to detect the number of white blood cells and neutrophils, and the levels of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), D-lactic acid (D-LA), intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), and procalcitonin (PCT). Liver, kidney, and intestinal tissues were collected for pathological examination, and the relative protein expression level of nuclear transcription factor-κB (NF-κB) pathway molecules was detected by immunohistochemistry and Western blot.

RESULTS

CBP treatment significantly reduced the increase of white blood cell and neutrophil counts ($P < 0.05$) and the increase of serum BUN, Cr, CRP, ALT, AST, D-LA, I-FABP and PCT ($P < 0.05$) induced by CCl_4. CBP treatment also reduced the expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney tissue and the pathological changes in the liver, kidney, and intestine. Immunohistochemistry and Western blot showed that CBP treatment could reduce the activation of the NF-κB pathway induced by CCl_4 ($P < 0.05$).

CONCLUSION

CBP has a protective effect against liver, kidney, and intestinal injuries induced by CCl_4, and it may improve the symptoms

of liver, kidney, and intestinal injuries by reducing the activation of the NF-κB pathway induced by CCl_4.

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

Key Words: Continuous blood purification; Carbon tetrachloride (CCl_4); Rat; Multiple organ failure; NF-κB pathway

Citation: Bao MM, Xu PP, Wu CL. Protective effect of continuous blood purification on liver, kidney, and intestinal function in rats with oral carbon tetrachloride poisoning. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(18): 766-772
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/766.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.766

摘要

背景

四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)中毒是化工从业人员常见的中毒类型, 但目前尚无特效的临床药物能治疗此类中毒导致的肝、肾、肠损伤.

目的

探索连续性血液透析滤过(continuous blood purification, CBP)对口服CCl_4中毒大鼠肝、肾、肠功能的保护作用及其潜在干预机制.

方法

将斯波累格·多雷大鼠分为对照组、模型组(CCl_4)和CBP治疗组(CCl_4+CBP), 利用CCl_4灌胃建立大鼠模型. 收集外周血用于检测白细胞和中性粒细胞数以及血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(alanine aminotransferase, AST)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、肠性脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)和降钙素(procalcitonin, PCT)的水平. 将收集的肝肾肠组织进行相关病理检测, 免疫组化法和免疫印迹法检测核转录因子(nuclear transcription factor-κB, NF-κB)通路的相对表达水平.

结果

CBP处理可显著降低CCl_4引起的白细胞和中性粒细胞增多(P<0.05)以及血清BUN、Cr、CRP、ALT、AST、D-LA、I-FABP和PCT的水平的增高(P<0.05), 并降低肾脏组织中损伤标记物中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的表达以及肝、肾、肠相关病理形态改变. 免疫组化和免疫印迹法检测显示, CBP处理能降低CCl_4引起的NF-κB通路激活(P<0.05).

结论

CBP对CCl_4引起的肝、肾、肠损伤具有保护效果, 其可能通过降低CCl_4引起NF-κB通路激活从而改善肝、肾、肠损伤的症状.

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

关键词: 连续性血液透析滤过; 四氯化碳(CCl_4); 大鼠; 多器官衰竭; NF-κB通路

核心提要: 在四氯化碳中毒模型大鼠中, 连续性血液透析滤过能减轻肝、肾、肠损伤, 其作用机制可能与其抑制核转录因子通路有关.

文献来源: 包美美, 许盼盼, 吴春丽. 连续性血液透析滤过对四氯化碳模型大鼠肝肾肠功能的保护作用. 世界华人消化杂志 2023; 31(18): 766-772
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/766.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.766

0 引言

肾功能损伤通常由化学毒素、药物过量等毒性因素引起[1]. 四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)为常见的一种工业溶剂, 是公认的肝毒素[2]. 肝脏并不是CCl_4唯一的毒靶器官, 其还在如肾、肠、肺、睾丸、脑和血液等其它器官或组织中诱发自由基的生成并造成损害[3]. 目前已有证据表明接触或误服CCl_4可诱发急性和慢性的肝、肾、肠损伤[4], 由此引起的肝、肾、肠功能下降可导致严重的并发症, 严重威胁人类健康. 目前针对此类疾病尚无特异的干预措施. 目前已建立成熟的口服CCl_4中毒的相关动物模型, 此可为理解CCl_4中毒导致的相关肝、肾、肠等器官损伤的病理生理学机制及开发相关疗法提供极好的模型方法.

Kramer等[5]人于1977年报道了连续动静脉血液滤过作为急性肾衰竭患者的治疗方案. 此后, 源自此策略的一系列治疗模式被命名为连续性肾脏替代疗法, 也称为连续性血液净化或连续性血液透析滤过(continuous blood purification, CBP)[6]. 近年来, CBP在清除重大疾病中的炎症介质中的应用一直是危重病医学研究的热点. 口服CCl_4中毒诱导器官损伤的动物模型可模拟临床中常见的急性肝、肾、肠损伤疾病模型. 在本研究中, 我们探究了CBP对CCl_4引起的肝、肾、肠损伤的潜在保护作用.

1 材料和方法

1.1 材料 核转录因子(nuclear transcription factor-κB, NF-κB)p65(A2547)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)抗体(A3176)购自武汉爱博泰克生物科技有限公司; 甘油醛

-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)(AF1186)抗体、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase,HRP)标记山羊抗兔二抗(A0208)、花青素3(cyanine 3, Cy3)缀合的山羊抗兔二抗(A0516)、蛋白裂解液(P0013C)、考马斯亮蓝法蛋白测定试剂盒(P0006C)和BeyoECL增强发光试剂盒(P0018S)购自上海碧云天生物技术有限公司; 血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)(C013-2-1)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(H126-1-2)、肌酐(creatinine, Cr)(C011-2-1)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)(C009-3-1)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)(C010-3-1)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)(A019-2-1)、肠性脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP)(H265-1-1)和降钙素(procalcitonin, PCT)(H153)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(streptavidin-perosidase, SP)法检测试剂盒(SP0021)购自北京索莱宝科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组处理: 18只雄性7 wk龄斯泼累格·多雷(Sprague Dawley, SD)大鼠(200 g-230 g)购自杭州启真实验动物科技有限公司(SCXK(浙)2022-0005), 在维持22 ℃-25 ℃和保持12 h/12 h的光/暗循环的屏障环境中饲养, 自由进食和饮水. 在实验中, 将大鼠随机分为三组: 对照组、模型组(CCl_4)和CBP治疗组(CCl_4+CBP), 每组纳入6只SD大鼠. 对照组大鼠灌胃生理盐水, CCl_4组和CCl_4+CBP组给大鼠灌胃CCl_4(溶于11%橄榄油), 剂量为1 mL/kg. CBP治疗方法参照文献[7], 通过右颈内静脉插入双向留置导管, 形成体外循环系统, 用稀释法以200 mL/min的流速注入替代液, 在连接导管前, 用肝素-生理盐水(5000 U/L)循环冲洗右颈内静脉30 min, 治疗期间用1500 U/h的肝素持续抗凝, 透析处理持续24 h. 实验第3天, 收集大鼠眼眶静脉血2.5 mL, 麻醉后处死大鼠, 立即取出肝脏、肾脏和肠, 用生理盐水冲洗3次以去除血液, 然后分为俩部分, 一部分用石蜡包埋用于后续病理研究, 另一部分储存在80 ℃下用于蛋白免疫印迹检测. 实验程序按照实验动物管理和使用的指导原则进行.

1.2.2 血生化测定: 每只大鼠取0.3 mL静脉血用EDTA-K2抗凝后, 用VH20型血细胞分析仪(深圳市锦瑞生物科技股份有限公司)对血中白细胞(white blood cell, WBC)和中性粒细胞(neutrophil, NEU)计数. 剩余外周静脉血以2500 rpm离心5 min, 收集血清, 并根据试剂盒说明书步骤检测血清中BUN、CRP、Cr、ALT、AST、D-LA、I-FABP和PCT水平.

1.2.3 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色组织病理学: 将石蜡包埋的肝、肾和肠组织切为6 μm厚的切片. 将切片用二甲苯脱蜡, 然后在从高到低不同浓度的酒精中对组织进行再水合. 组织切片行HE染色. 在CX23型光学显微镜(日本Olympus公司)下观察.

1.2.4 免疫荧光和免疫组化染色: 将不同分组的组织切片按上述方法进行脱蜡水合后, 分别进行免疫荧光和免疫组化染色. 对于免疫荧光染色, 肾组织切片用10%山羊血清室温封闭1 h, 滴加抗NGAL抗体(1:500)在4 ℃下孵育过夜, 洗片后, 用Cy3缀合的山羊抗兔二抗(1:500)在37 ℃下避光孵育60 min, 切片用4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)复染, 在BX53M型荧光显微镜(日本Olympus公司)下观察. 对于免疫组化染色, 按免疫组化SP法检测试剂盒说明书步骤, 组织切片经3%双氧水处理和10%山羊血清室温封闭后, 滴加NF-κB p65抗体(1:300)在4 ℃下孵育过夜, 按SP法进行免疫组化, 二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色, 在CX23型光学显微镜下观察.

1.2.5 蛋白质免疫印迹检测: 分别将肝、肾和肠组织切成大小大致相同的小块, 以150-250 μL/20 mg组织的比例加入蛋白质裂解缓冲液(含1%蛋白酶磷酸酶抑制剂), 匀浆, 在冰上裂解30 min以完全溶解组织. 在4 ℃下裂解的样品以12000 rpm离心10 min. 用考马斯亮蓝法蛋白测定试剂盒测量上清液中的蛋白浓度. 取含等量蛋白的裂解上清液通过10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰氨凝胶电泳分离目标蛋白, 并转印到聚偏二氟乙烯膜上. 封闭后, 加入NF-κB p65抗体(1:2000)和GAPDH抗体(1:8000)4 ℃下孵育过夜. 用0.5%吐温20缓冲液冲洗膜后, 室温下孵育HRP标记山羊抗兔二抗(1:2000)1 h. 用BeyoECL增强发光试剂盒显像, 用Image J软件量化NF-κB p65蛋白的相对表达水平.

统计学处理 用GraphPad Prism 8.0.0软件分析数据, 结果表示为均数±标准差(mean±SD). 用单因素方差分析组间差异. P<0.05的值表示差异有统计学意义.

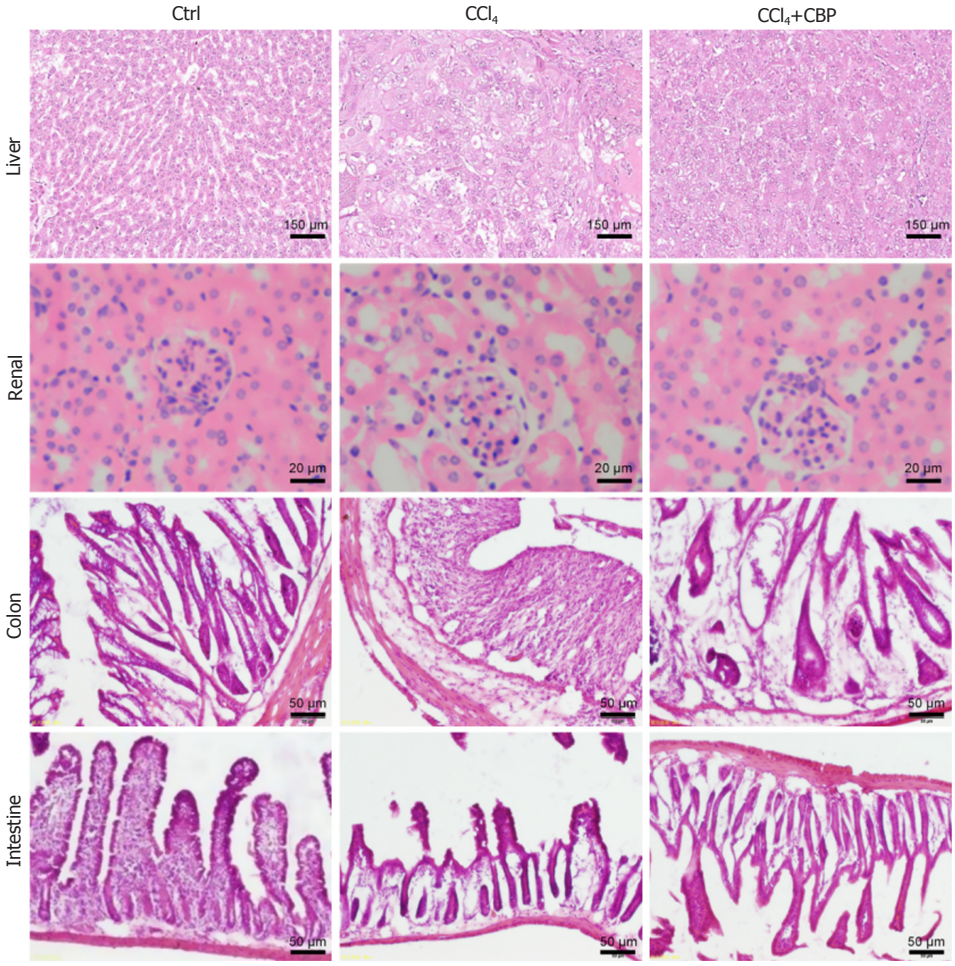
2 结果

2.1 连续性血液透析滤过对CCl4模型大鼠血液生化指标的影响 首先通过血液生化法检测了创伤/炎性指标(WBC和NEU细胞计数、CRP和PCT水平)、肾功能指标(BUN和Cr水平)、肝功能指标(ALT和AST水平)和肠功能指标(D-LA和I-FABP水平). 表1结果所示, CCl_4导致大鼠肝肾肠损伤, 表现为WBC和NEU细胞增多(P<0.05)、CRP、PCT、BUN、Cr、ALT、AST、D-LA和I-FABP水平均显著升高(均P<0.05), 而CBP能有效降低CCl_4诱导

表 1　连续性血液透析滤过对CCl_4模型大鼠血液学指标的影响(mean ± SD, n = 6)

Group	WBC (10^9/L)	NEU (10^9/L)	CRP (mg/L)	PCT (mg/L)	BUN (mmol/L)	Cr (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	D-LA (mmol/L)	I-FABP (ng/L)
Ctrl	7.52 ± 0.93	6.24 ± 1.25	5.86 ± 0.64	0.13 ± 0.02	3.15 ± 0.73	31.43 ± 5.89	46.78 ± 7.54	92.43 ± 21.34	0.65 ± 0.12	8.78 ± 1.35
CCl_4	25.35 ± 4.54^{a}	42.18 ± 5.26^{c}	47.52 ± 6.74^{e}	4.54 ± 0.82^{g}	12.56 ± 1.48^{j}	75.62 ± 9.41^{k}	302.44 ± 56.38^{m}	775.73 ± 113.51^{o}	1.65 ± 0.25^{q}	21.44 ± 4.56^{s}
CCl_4+CBP	12.43 ± 2.89^{ab}	15.59 ± 1.83^{cd}	17.38 ± 2.35^{ef}	0.83 ± 0.15^{gh}	7.44 ± 1.25^{ij}	48.14 ± 5.25^{kl}	124.32 ± 32.26^{mn}	223.38 ± 54.26^{op}	0.86 ± 0.17^{qr}	13.26 ± 2.49st

CBP: 连续性血液透析滤过; Ctrl: 对照组; CCl4: 四氯化碳, 模型组; CCl4+CBP: 连续性血液透析滤过治疗组; WBC: 白细胞; NEU: 中性粒细胞; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; D-LA: D-乳酸; I-FABP: 肠性脂肪酸结合蛋白. 与对照组相比, ^{a}P, ^{c}P, ^{e}P, ^{g}P, ^{i}P, ^{k}P, ^{m}P, ^{o}P, ^{q}P, ^{s}P<0.05; 与模型组相比, ^{b}P, ^{d}P, ^{f}P, ^{h}P, ^{i}P, ^{l}P, ^{n}P, ^{p}P, ^{r}P, ^{t}P<0.05; n = 6.



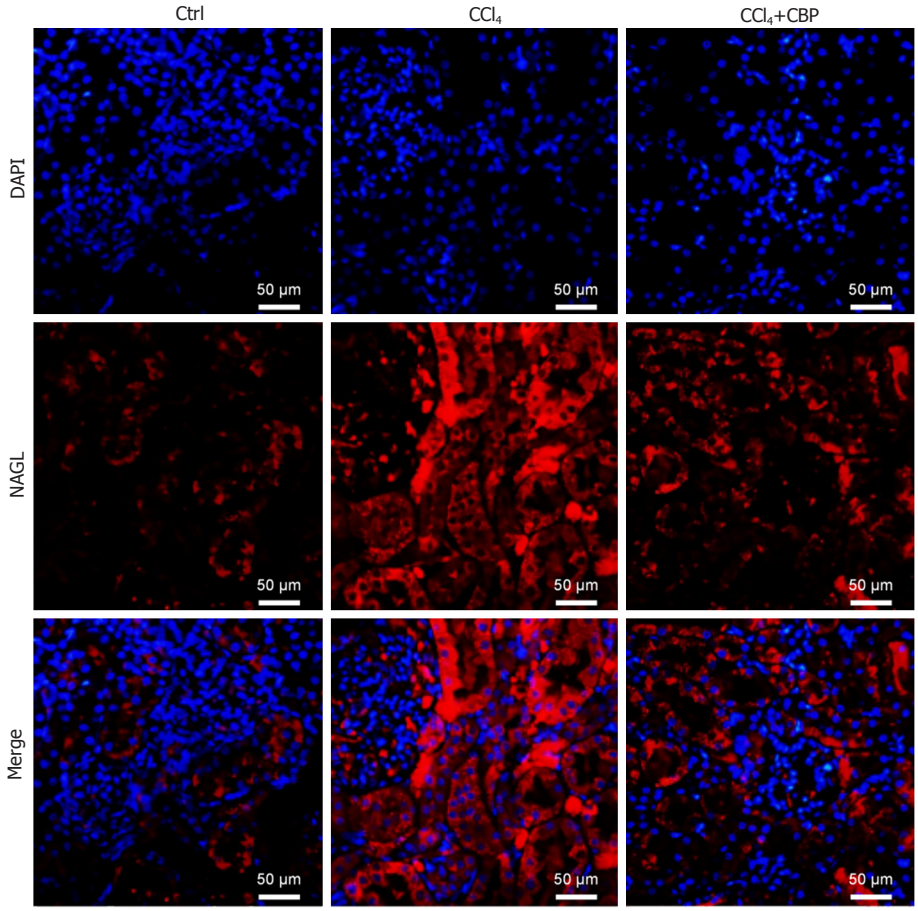
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.766 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　连续性血液透析滤过对CCl4模型大鼠肝、肾、肠组织病理形态表现的影响(HE染色法). CBP: 连续性血液透析滤过; Ctrl: 对照组; CCl_4: 四氯化碳, 模型组; CCl_4+CBP: 连续性血液透析滤过治疗组.

的上述指标(均P<0.05).

2.2 连续性血液透析滤过对CCl4模型大鼠肝、肾、肠组织病理形态表现的影响　本研究对CBP参与改善CCl_4模型大鼠肝、肾、肠组织病理形态表现进行了HE染色观察检测. 对照组大鼠的肝、肾、结肠和小肠的病理形态正常. CCl_4组大鼠的肝、肾、肠组织病理形态学均发生了明显改变, 表现为: 肝实质肝细胞呈灶状或带状坏死、细胞凋亡和气球样变、汇管区和肝小叶内炎性细胞浸润; 肾小管部分上皮细胞空泡变性、系膜基质扩张且有明显的肾小球肥大及肾小球体积增加; 小肠和结肠组织的绒毛变短和结构不清晰、绒毛黏膜上皮层的上皮细胞受到破坏. CCl_4+CBP组大鼠的肝、肾、肠组织病理形态学均较CCl_4组得到明显改善. 具体见图1所示.

2.3 连续性血液透析滤过对CCl4模型大鼠肾损伤的影响　本研究进一步采用免疫荧光标记NGAL评估了CBP对CCl_4模型大鼠肾损伤的影响, 荧光染色(图2)显示,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.766 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　连续性血液透析滤过对CCl4模型大鼠肾损伤标记物NAGL表达的影响(免疫荧光染色法). DAPI: 4',6-二脒基-2-苯基吲哚; NAGL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; CBP: 连续性血液透析滤过; Ctrl: 对照组; CCl_4: 四氯化碳, 模型组; CCl_4+CBP: 连续性血液透析滤过治疗组.

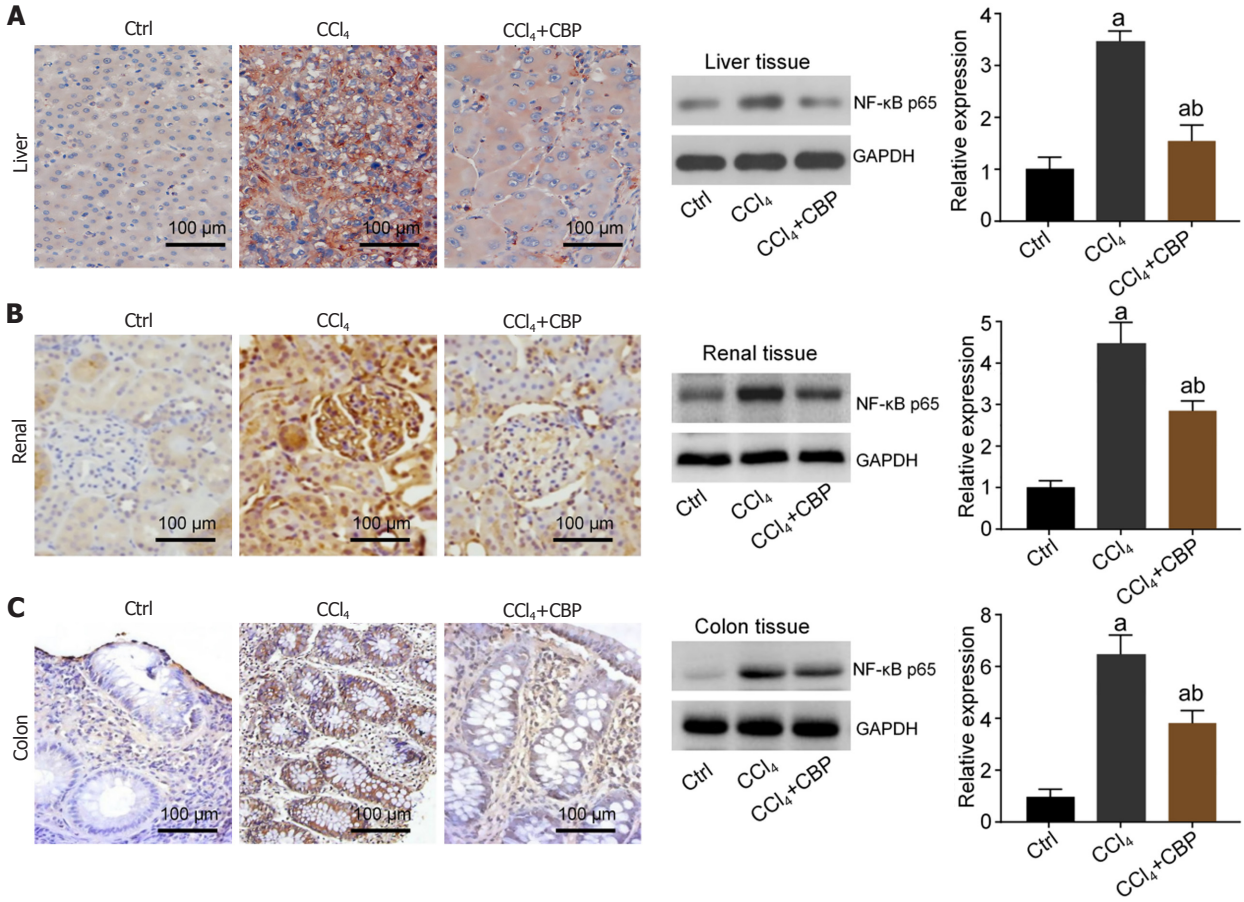
CCl_4组急性肾损伤的生物标志物NAGL的荧光表达丰度较对照组明显增高, 说明CCl_4组大鼠发生了肾损伤; 而CCl_4+CBP组肾组织中NAGL表达较CCl_4组明显降低, 说明CBP能降低CCl_4导致的肾损伤.

2.4 连续性血液透析滤过对CCl4模型大鼠肝、肾、肠组织NF-κB通路激活的影响　为研究CBP对CCl_4诱发肝、肾、肠损伤的保护作用的机制, 本研究采用免疫组织化学法和蛋白免疫印迹法检测肝、肾、肠组织中NF-κB的表达情况, 图3结果显示, CCl_4诱导了肝、肾、肠组织中NF-κB p65表达上调(P<0.05); 而CBP则有效降低了CCl_4导致该通路激活, 即: NF-κB p65表达较CCl_4组明显降低(P<0.05).

3 讨论

CCl_4中毒主要见于是二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷及氯仿等化工从业人员. 常见的CCl_4中毒方式包括吸入高浓度CCl_4蒸汽中毒和接触、口服CCl_4中毒. 尽管CCl_4中毒方式存在差异, 但CCl_4最为突出的是肝脏损害, 另外肾脏也为CCl_4损伤靶器官, 其还能引起胃肠功能紊乱和其他靶器官损伤[3,4,8,9], 而目前尚无特效药物对此类损伤进行干预. 近来研究认为, CBP不仅可维持机体水平衡和排泄代谢产物, 还可调节炎症和促进器官恢复, 尤其是肾衰竭相关疾病的重要治疗策略[10,11]. 另外, CBP也常用于其他急性器官损伤的治疗[12], 但其确切机制尚不清楚. 本研究通过CCl_4口服(灌胃)法建立了大鼠的急性内脏损伤模型, 并在此探索了CBP对CCl_4引起内脏损伤的保护性作用效果, 发现其可改善CCl_4导致的大鼠肝、肾、肠损伤, 并初步揭示了其作用可能与抑制NF-κB信号活性有关.

众所周知, 过度的炎性反应是急性多器官损伤发生的关键病理学因素. 炎性介质的释放, 刺激细胞因子(如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6和白细胞介素-1β等)、趋化因子和粘附分子的产生, 级联放大反应, 进一步增强了炎性损伤[13]. 另一方面, 活性氧的产生能导致氧化应激和线粒体损伤, 加剧炎性反应和细胞凋亡[14]. 因此, 抑制炎性微环境在治疗急性器官损伤中起着重要作用. 本研究显示, CBP能降低CCl_4造模大鼠外周血中WBC和NEU细胞计数以及血清CRP和PCT水平, 体现了CBP能清除促炎性介质的能力. 此外, 本研究以肾功能(BUN



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.766 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　连续性血液透析滤过抑制CCl4模型大鼠肝、肾、肠组织NF-κB通路激活. A: 每组大鼠肝组织代表性NF-κB p65免疫组织化学染色图像(左)、蛋白免疫印迹检测(中)及相对表达量(右); B: 每组大鼠肾组织代表性NF-κB p65免疫组织化学染色图像(左)、蛋白免疫印迹检测(中)及相对表达量(右); C: 每组大鼠结肠组织代表性NF-κB p65免疫组织化学染色图像(左)、蛋白免疫印迹检测(中)及相对表达量(右). NF-κB p65: 核转录因子p65; CBP: 连续性血液透析滤过; Ctrl: 对照组; CCl4: 四氯化碳,模型组; CCl4+CBP: 连续性血液透析滤过治疗组. [a]P<0.05, 与对照组相比; [b]P<0.05, 与模型组相比; n = 6.

和Cr水平)、肝功能(ALT和AST水平)和肠功能(D-LA和I-FABP水平)生化标记物、组织形态学表现以及肾组织损伤标志物水平的改变证实了CBP对CCl_4造成的肝、肾、肠损伤的治疗效果.

既往研究证实了NF-κB信号通路可通过炎性反应参与调节急性器官损伤的进展[15,16]. NF-κB信号通路在组织中的改变与损伤发生及缓解密切相关, 其被认为是急性器官损伤中的细胞因子信号通路、细胞应激反应和炎症因子生成的关键中枢信号通路[15-18]. 已有研究表明, 抑制NF-κB信号通路能减轻CCl_4导致的动物模型中肺、肝、肾和肠损伤[17,19-21]. 为探讨CBP对CCl_4造成的内脏损伤的改善作用是否与NF-κB通路有关, 我们实验分析了各组肝、肾和肠组织中NF-κB p65表达, 发现NF-κB p65在CCl_4造模大鼠中高表达, 而给予CBP治疗后其表达降低, 提示CBP可能至少通过抑制CCl_4肝、肾和肠组织中NF-κB信号激活, 进而改善急性器官损伤的炎性反应以及损伤症状; 但其中涉及的具体机制仍需进一步阐明.

4 结论

总之, 本研究提示CBP可改善CCl_4造成的肝、肾和肠损伤, 其机制至少与抑制NF-κB信号介导的炎性反应有关, 但具有机制仍需进一步阐明. 另外, 本研究还提示了CBP治疗可能是治疗肝、肾和肠损伤尤其是肾损伤的潜在候选干预策略. 在应对器官损伤时, 应严格考虑多器官并发损伤的潜在因素, 尤其存在肾损伤可能时应及时给予CBP治疗.

文章亮点

实验背景

四氯化碳中毒可引起肝脏、肾脏和肠等器官损伤, 而目前针对此类损伤尚无特效的干预措施.

实验动机

连续性血液透析滤过是急重性内脏器官损伤的常见干预措施, 而其对四氯化碳中毒可引起肝脏、肾脏和肠等

器官损伤的干预效果尚不清楚.

实验目标

以灌胃法建立四氯化碳中毒模型大鼠, 观察连续性血液透析滤过是否对四氯化碳中毒大鼠的肝、肾、肠发挥器官保护作用.

实验方法

收集大鼠外周血及肝、肾和肠组织, 进行血液生化检测和病理学检测. 免疫荧光法观察肾损伤标记物中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白表达, 免疫组织化学和免疫印迹法检测核转录因子p65的表达.

实验结果

连续性血液透析滤过改善四氯化碳中毒大鼠的血液生化指标及肝、肾、肠组织的病理学形态, 降低肾组织中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的表达及肝、肾、肠组织中核转录因子p65的表达.

实验结论

连续性血液透析滤过能对四氯化碳中毒大鼠的肝、肾、肠发挥器官保护作用.

展望前景

连续性血液透析滤过可能是四氯化碳中毒的潜在候选干预策略, 特别是存在肾损伤可能时应及时给予连续性血液透析滤过干预.

5 参考文献

1 赵峰波, 郭加旺, 刘勇志, 徐颖. 血清β2微球蛋白,胱抑素C在评价早期肾功能损伤中的敏感性. 实用临床医药杂志 2013; 17: 157-158 [DOI: 10.7619/jcmp.201321050]

2 张永州, 吴先闯, 刘瑜新, 娄婷婷, 陈海洋. 水飞蓟素缓解四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的机制. 西北药学杂志 2023; 38: 64-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2023.02.011]

3 程树林, 胡春燕, 朱平宇, 周文浩, 龚志勇. 泰克地那林对四氯化碳诱导小鼠急性肾损伤的治疗作用. 中国现代医学杂志 2018; 28: 19-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.18.004]

4 Nautiyal N, Maheshwari D, Tripathi DM, Kumar D, Kumari R, Gupta S, Sharma S, Mohanty S, Parasar A, Bihari C, Biswas S, Rastogi A, Maiwall R, Kumar A, Sarin SK. Establishment of a murine model of acute-on-chronic liver failure with multi-organ dysfunction. *Hepatol Int* 2021; 15: 1389-1401 [PMID: 34435344 DOI: 10.1007/s12072-021-10244-0]

5 Kramer P, Matthias C, Matthaei D, Scheler F. Elimination of cardiac glycosides through hemofiltration. *J Dial* 1977; 1: 689-695 [PMID: 608877 DOI: 10.3109/08860227709037664]

6 唐喜宁, 韦谨, 卢凤华, 李明莉. 连续血液净化治疗中血滤器凝血原因及护理进展. 中外医学研究 2015; 9: 156-158 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.24.089]

7 Ling L, Wen QK, Zhang SH, Zhi LD, Li H, Li G, Zhang WJ. Continuous Blood Purification Ameliorates Multiple Organ Failure Through Inhibiting the Activation of the P38 MAPK Signaling Pathway in a Rat Model. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43: 938-950 [PMID: 29895012 DOI: 10.1159/000490473]

8 Unsal V, Cicek M, Sabancilar İ. Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Rev Environ Health* 2021; 36: 279-295 [PMID: 32970608 DOI: 10.1515/reveh-2020-0048]

9 Zheng Y, Cui B, Sun W, Wang S, Huang X, Gao H, Gao F, Cheng Q, Lu L, An Y, Li X, Sun N. Potential Crosstalk between Liver and Extra-liver Organs in Mouse Models of Acute Liver Injury. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1166-1179 [PMID: 32174792 DOI: 10.7150/ijbs.41293]

10 何强, 陈江华. 脓毒症的急性肾损伤. 中华肾脏病杂志 2006; 22: 655-657 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2006.11.003]

11 方秀花, 梅本刚. 连续性肾脏替代治疗非计划性下机原因分析及护理对策. 重庆医学 2016; 45: 3881-3883 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.27.049]

12 王建文, 彭佑铭, 陈星, 吴鸿. 连续性血液透析滤过在多器官功能障碍综合征治疗中的应用及疗效评价. 中国中西医结合肾病杂志 2005; 6: 523-525 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2005.09.008]

13 吴莲凤, 陆红, 洪炜龙, 张行, 刘乐平, 白永恒. M1/M2型巨噬细胞极化参与肾组织炎症损伤和修复进程. 中国病理生理杂志 2017; 33: 2245-2251 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.12.021]

14 毛志敏, 黄燕如, 万毅刚, 陈好利, 史喜苗, 孟宪杰, 姚建. 糖尿病肾病肾组织氧化应激的调控机制及中药的干预作用. 中国中药杂志 2014; 39: 3707 [DOI: 10.4268/cjcmm20141909]

15 Li ZL, Ji JL, Wen Y, Cao JY, Kharbuja N, Ni WJ, Yin D, Feng ST, Liu H, Lv LL, Liu BC, Wang B. HIF-1α is transcriptionally regulated by NF-κB in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021; 321: F225-F235 [PMID: 34229478 DOI: 10.1152/ajprenal.00119.2021]

16 Alharbi KS, Fuloria NK, Fuloria S, Rahman SB, Al-Malki WH, Javed Shaikh MA, Thangavelu L, Singh SK, Rama Raju Allam VS, Jha NK, Chellappan DK, Dua K, Gupta G. Nuclear factor-kappa B and its role in inflammatory lung disease. *Chem Biol Interact* 2021; 345: 109568 [PMID: 34181887 DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109568]

17 Dai C, Li H, Wang Y, Tang S, Velkov T, Shen J. Inhibition of Oxidative Stress and ALOX12 and NF-κB Pathways Contribute to the Protective Effect of Baicalein on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 [PMID: 34207230 DOI: 10.3390/antiox10060976]

18 Ren Q, Guo F, Tao S, Huang R, Ma L, Fu P. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF-κB p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice. *Biomed Pharmacother* 2020; 122: 109772 [PMID: 31918290 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109772]

19 Ma JQ, Li Z, Xie WR, Liu CM, Liu SS. Quercetin protects mouse liver against CCl_4-induced inflammation by the TLR2/4 and MAPK/NF-κB pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 28: 531-539 [PMID: 26218279 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.06.036]

20 Aslan A, Gok O, Beyaz S, Ağca CA, Erman O, Zerek A. Ellagic acid prevents kidney injury and oxidative damage via regulation of Nrf-2/NF-κB signaling in carbon tetrachloride induced rats. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 7959-7970 [PMID: 33006714 DOI: 10.1007/s11033-020-05873-x]

21 Zhang Z, Zhang L, Zhang Q, Liu B, Li F, Xin Y, Duan Z. HO-1/CO Maintains Intestinal Barrier Integrity through NF-κB/MLCK Pathway in Intestinal HO-1(-/-) Mice. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 6620873 [PMID: 34104309 DOI: 10.1155/2021/6620873]

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9月28日; 31(18): 773-781

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.773

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

含DCE–MRI、DWI定量参数及血清CEA水平的列线图模型对直肠癌术后复发转移风险的预测价值

董伍真, 倪浩亮, 蔡 成

董伍真, 倪浩亮, 蔡成, 金华市中心医院 浙江省金华市 321000

董伍真, 主治医师, 硕士, 研究方向为胃肠外科、肿瘤学.

作者贡献分布: 董伍真负责文章立题和撰写, 倪浩亮负责数据统计分析, 蔡成负责资料收集.

通讯作者: 董伍真, 主治医师, 硕士, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 金华市中心医院. di27676202@163.com

收稿日期: 2023–07–31
修回日期: 2023–08–21
接受日期: 2023–09–21
在线出版日期: 2023–09–28

Predictive value of a nomogram based on DCE-MRI and DWI quantitative parameters and serum CEA level for risk of postoperative recurrence/metastasis of rectal cancer

Wu-Zhen Dong, Hao-Liang Ni, Cheng Cai

Wu-Zhen Dong, Hao-Liang Ni, Cheng Cai, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wu-Zhen Dong, Attending Physician, Master, Jinhua Central Hospital, No. 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. di27676202@163.com

Received: 2023-07-31
Revised: 2023-08-21
Accepted: 2023-09-21
Published online: 2023-09-28

Abstract

BACKGROUND

The prognosis of rectal cancer is poor, and early prediction of recurrence and metastasis after radical surgery is of great significance for improving its prognosis. This study integrated multiple influencing factors such as multimodal magnetic resonance imaging (MRI) parameters, tumor markers, and clinicopathological features to develop a nomogram to provide a basis for the development of clinical intervention measures for this malignancy.

AIM

To develop a nomogram based on dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) and diffusion-weighted imaging (DWI) quantitative parameters and serum carcinoembryonic antigen (CEA) level, and to analyze the predictive value of this model for the risk of postoperative recurrence and metastasis of rectal cancer, so as to guide the development of clinical intervention measures for this malignancy.

METHODS

A total of 120 patients who underwent laparoscopic-assisted radical resection of rectal cancer at our hospital from March 1, 2019 to February 28, 2022 were selected as research subjects. According to the presence of recurrence/metastasis within 1 year after surgery, the patients were divided into a recurrence/metastasis group (n = 29) and a no recurrence/metastasis group (n = 91). The relevant parameters [apparent diffusion coefficient (ADC), transfer rate constant (Ktrans), blood return constant (Kep), and extravascular extracellular space volume fraction (Ve)] of multimodal MRI imaging techniques were compared between the two groups to analyze their predictive value for postoperative recurrence/metastasis. Univariate analysis with Lasso model screening for predictive factors related to postoperative recurrence/metastasis was performed, and logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence/metastasis. A nomogram was developed based on the influencing factors identified, and the predictive value of the model for postoperative recurrence/metastasis was assessed. Calibration curve and decision curve analysis

(DCA) were used to verify the calibration degree and clinical effectiveness of the model, respectively.

RESULTS

ADC in the recurrence/metastasis group was lower than that in the no recurrence/metastasis group, while Ktrans and Kep were higher than those in the no recurrence/metastasis group ($P < 0.05$). Obstruction, degree of differentiation, clinical stage, lymph node metastasis, postoperative CEA, ADC, Ktrans, and Kep were identified to be independent influencing factors on postoperative recurrence/metastasis ($P < 0.05$). The area under the curve of the nomogram was higher than that of ADC, Ktrans, and Kep combined ($P < 0.05$), and the nomogram had good calibration and clinical efficacy.

CONCLUSION

The nomogram developed based on DCE-MRI and DWI quantitative parameters and serum CEA level has appreciated predictive value for postoperative recurrence/metastasis of rectal cancer, and clinical intervention measures can be formulated according to these high risk factors to reduce the risk of postoperative recurrence/metastasis.

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

Key Words: Rectal cancer; MRI; Multimodal imaging technology; Recurrence; Metastasis; Nomogram; Prediction

Citation: Dong WZ, Ni HL, Cai C. Predictive value of a nomogram based on DCE-MRI and DWI quantitative parameters and serum CEA level for risk of postoperative recurrence/metastasis of rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(18): 773-781
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/773.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.773

摘要

背景

直肠癌预后较差, 早期预测直肠癌根治性手术后复发转移对改善预后具有重要意义. 本研究同时整合多模态磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术相关参数、肿瘤标志物、临床病理特征等多种影响因素,并建立列线图模型, 为临床制定干预措施提供依据.

目的

探讨基于磁共振动态增强(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)、磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)定量参数及血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平构建列线图模型, 分析该模型对直肠癌术后复发转移风险的预测价值, 以指导临床制定干预措施.

方法

选取2019-03-01/2022-02-28于本院行腹腔镜辅助下直肠癌根治术的120例患者直肠癌为研究对象, 根据患者术后1年内复发转移情况分为复发转移组($n = 29$), 无复发转移组($n = 91$). 对比两组3.0T MRI多模态成像技术相关参数[表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、血管通透性常数(Transfer rate constant, Ktrans)、血液回流常数(Rate constant, Kep)、血管外细胞外间隙容积百分比(extravascular extracellular space volume fraction, Ve)]. 单因素、Lasso模型筛选术后复发转移相关预测因子, 采用Logistic回归分析术后复发转移的影响因素. 基于影响因素构建列线图模型, 评价该模型对术后复发转移的预测价值, 校准曲线、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)验证该模型校准度、临床效用性.

结果

复发转移组ADC低于无复发转移组, Ktrans、Kep高于无复发转移组($P<0.05$); 梗阻、分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后CEA及ADC、Ktrans、Kep为术后复发转移的独立影响因素($P<0.05$); 列线图模型预测术后复发转移的AUC高于ADC、Ktrans、Kep联合预测($P<0.05$), 且具有良好校准度、临床效用性.

结论

基于DCE-MRI、DWI定量参数及血清CEA水平构建列线图模型对直肠癌术后复发转移具有一定预测价值, 临床可针对高危因素制定干预措施, 有助于降低术后复发转移风险.

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

关键词: 直肠癌; MRI; 多模态成像技术; 复发; 转移; 列线图; 预测

核心提要: 基于磁共振动态增强、磁共振扩散加权成像定量参数及血清癌胚抗原水平构建列线图模型, 对直肠癌术后复发转移具有一定预测价值, 有助于降低术后复发转移风险.

文献来源: 董伍真, 倪浩亮, 蔡成. 含DCE-MRI、DWI定量参数及血清CEA水平的列线图模型对直肠癌术后复发转移风险的预测价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(18): 773-781
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/773.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.773

0 引言

我国直肠癌发病率、病死率逐年上升, 已严重威胁患者生命安全, 临床常采用根治性手术治疗, 但术后约有20%-60%患者发生复发转移, 导致预后较差[1]. 因而早期预测直肠癌根治性手术后复发转移对改善患者预后具有重要意义. 目前临床主要采用美国癌症联合委员会

-TNM分期系统(AJC-TNM)、血清肿瘤标志物等预判复发转移, 其中AJC-TNM系统仅考虑肿瘤解剖学特性, 易忽视肿瘤分化程度等生物学特性, 而不同血清肿瘤新型标志物可能存在特异性低等问题, 因而需建立联合预测模型[2]. 多模态磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可直观显示肿瘤血流动力学信息、病灶形态学特征, 且在预防局部复发等方面具有一定应用优势[3,4]. 故而探究直肠癌术后复发转移与影像学特征相关性, 对直肠癌临床治疗方案制定具有一定参考价值. 既往研究表明列线图依据可纳入更多危险因素, 可评估个体发生结局事件的概率, 提高预测效果准确性[5,6]. 但同时整合多模态MRI成像技术相关参数、肿瘤标志物、临床病理特征等多种影响因素尚未见报道, 基于此, 本研究对比分析直肠癌术后复发转移者3.0T MRI多模态成像技术相关参数, 采用Lasso-Logistic回归分析术后复发转移的影响因素, 并建立列线图模型, 为临床早期制定干预措施提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03-01/2022-02-28于本院行腹腔镜辅助下直肠癌根治术的120例直肠癌患者为研究对象, 其中男69例、女51例, 年龄53-67(60.32±3.19)岁, 体重指数20-28(24.15±1.78) kg/m^2, 组织类型: 管状腺癌105例、粘液腺癌12例、印绒细胞癌3例; 分化程度: 低分化17例、中高分化103例. 本研究经本院伦理委员会批准. 纳入标准: 符合直肠癌诊断标准[7], 且经病理组织学证实; 首次就诊且未发生远处转移; 术前未接受放疗或辅助化疗者; 符合手术指征者; 根治性切除采用全直肠系膜切除术; 单一病灶; 美国东部肿瘤协作组评分≤2分; 美国麻醉医师协会分级为Ⅰ-Ⅱ级[8]; 签署知情同意书. 排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; 既往直肠手术史者; MRI检查禁忌者; 非原发性直肠癌者; 伴有心肺功能障碍者; 腹腔出血或肿胀者; 预计生存期≤3 mo.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法与随访调查: 研究对象均行腹腔镜辅助下直肠癌根治术, 使用德国STORZ腹腔镜、内镜电视摄像系统与冷光源系统进行手术治疗, 采用静息复合麻醉, 在脐轮上缘置入腹腔镜, 设置辅助切口取出癌组织, 然后清除淋巴结、切除直肠系膜. 术后随访, 每3 mo随访1次, 统计术后1年内复发转移情况, 腹部超声、纤维结肠镜、病理检查等证实结肠肿瘤复发转移, 包括出现新直肠癌病灶、盆腔转移灶、远处转移灶[9].

1.2.2 收集临床资料: 以查阅病历方式收集临床资料, 包括性别、年龄、BMI、梗阻、肿瘤直径、组织类型、分化程度、浸润深度、临床分期[10]、淋巴结转移、手术时间、输血、术后辅助化疗、术后住院时间、术后癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 其中采用罗氏Cobas e601电化学发光分析仪检测术后首次常规体检时血清CEA水平, 判定CEA水平分界范围: <5.0 μg/L、≥5.0 μg/L[11].

1.2.3 3.0T MRI多模态成像技术检查: 研究对象治疗前接受3.0T MRI(Siemens Magnetom Verio)扫描仪扫描, 每期采集时间10 s, 共扫描40期. (1)MRI扫描部位轴位T_1加权成像、矢状位T_2加权成像, 层厚4 mm, 脉冲重复、回波时间分别为700 ms、11 ms, 层数24, 视野230 mm; 冠状压脂T_2加权成像层厚4 nn, 脉冲重复、回波时间分别为4500 ms、85 ms, 层数20, 视野240 mm; (2)对比增强扫描前进行DWI扫描, 采用平面回波序列, 扫描参数: TR 7200 ms、TE 88 ms、层厚4 mm、层间距6 mm, 激励次数2, 视野340 mm, 矩阵192 mm×192 mm, b值分别为0、800 s/mm^2; (3)DCE-MRI扫描T_1容积内插体部(VIBE)横断位, 视野260 mm×260 mm, 层厚3.6 mm, 脉冲重复、回波时间分别为5.08 ms、1.74 ms, 矩阵138×192, 层间距3.6 mm×20%, 然后翻转角2°、15°序列, 以计算原始T_1值; 以2.0 mL/s速率注射造影剂钆喷酸葡胺(北京北陆药业股份有限公司)0.1 mmol/kg, 然后以相同注射速率注入生理盐水20 mL, 采用翻转角15°的VIBE序列扫描35期, 9.3 s/期. 扫描结束后采用Siemens 3.0T MRI Verio工作站处理数据, 表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC): 依据动态增强图像确定病变位置, 以病变实性部分为研究区域, 并检测3个感兴趣区(ROI), 计算平均值. 采用4D tissue软件分析定量增强参数: 选取病变强化明显区域(3个)为ROI, 结合原始T_1值, 参照Tolfs模型计算血管通透性常数(Ktrans)、血管外细胞外间隙容积百分比(Ve)、血液回流常数(Kep), 分别计算平均值. 由2位具有放射专科10年以上工作经验的副主任医师进行扫描操作分析数据, 并进行多模态参数的一致性检验.

统计学处理 采用SPSS 24.0分析数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 组间比较采用*t*检验; 计数资料以*n*(%)表示, 采用χ^2检验或Fisher确切概率法分析; 单因素、Lasso-Logistic回归分析术后复发转移的独立影响因素; 采用R4.0.3软件构建列线图风险预测模型; 绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC)并计算ROC下面积(area under the curve, AUC), 不同预测方案间比较采用*Z*检验; 采用Boostrap法进行1000次内部抽样验证列线图模型一致性, 以减少过度拟合偏差; 临床有效性验证通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA), 量化列线图模型在不同

阈值概率下的净收益, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后复发转移情况 120例直肠癌术后患者中, 术后1年经临床手术或实验室检查确诊出现29例复发转移, 其中局部复发9例, 远处转移18例, 局部复发伴转移2例. 局部复发: 盆腔复发6例、肠内复发3例; 远处转移: 肝转移8例、肺转移5例、骨转移4例、多发转移1例; 2例局部复发伴转移分别为盆腔复发伴肝转移, 肠内复发伴肝转移.

2.2 直肠癌术后复发转移的单因素分析 单因素分析可知, 梗阻、肿瘤直径、分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后CEA及3.0T MRI多模态成像技术相关参数ADC、Ktrans、Kep均与直肠癌术后复发转移有关(P<0.05). 见表1.

2.3 DCE-MRI、DWI定量参数对直肠癌术后复发转移的预测价值 以直肠癌术后转移复发为阳性, 无转移复发为阴性, 绘制ADC、Ktrans、Kep联合预测直肠癌术后复发转移的ROC曲线, 结果可见, 联合预测AUC值为0.899(95%CI: 0.830-0.947), 敏感度为89.66%, 特异度为76.67%. 见图1.

2.4 直肠癌术后复发转移的多因素分析

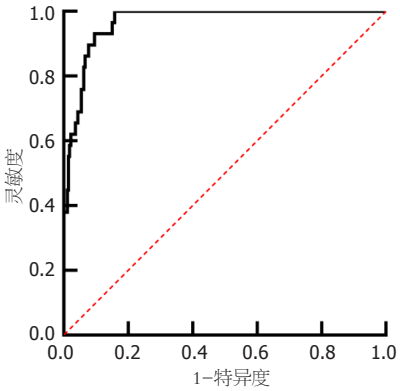
2.4.1 直肠癌术后复发转移的相关因素的筛选: 本研究纳入120例行直肠癌手术患者(术后复发转移29例, 无复发转移91例), 单因素分析差异有统计学意义的9个因素经Lasso回归筛选出8个因素: 梗阻、分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后CEA及ADC、Ktrans、Kep.

2.4.2 直肠癌术后复发转移的多因素Logistic回归分析: 以直肠癌术后复发转移与否为因变量(未发生 = 0, 发生 = 1), 单因素分析与Lasso回归筛选相吻合的8个变量作为自变量(赋值见表2), 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 梗阻、分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后CEA及ADC、Ktrans、Kep均为直肠癌术后复发转移的独立影响因素(P<0.05). 见表3.

2.5 建立列线图风险预测模型 将2.3得出的独立影响因素进行整合, 构建预测直肠癌术后复发转移的列线图模型, 见图2.

2.6 验证列线图风险预测模型 ROC曲线显示, 该模型AUC分别为0.954(95%CI: 0.901-1.000)明显高于上述3.0T DCE-MRI、DWI定量参数ADC、Ktrans、Kep联合预测AUC值, 见图3.

校准曲线显示, 该模型预测概率与实际概率关系的校准图, 见图4, 提示预测可靠性较高. 列线图模型经Boostrap法进行1000次内部抽样验证后, 得到模型预测值与实际观察值趋于45°斜线, 提示该模型校准度良好.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.773 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 DCE-MRI、DWI定量参数预测直肠癌术后复发转移的ROC曲线. DCE-MRI: 磁共振动态增强; DWI: 磁共振扩散加权成像; ROC: 受试者工作特征曲线.

DCA曲线显示, 列线图模型相较于单纯DCE-MRI、DWI定量参数, 可获取更大的净获益, 见图5.

3 讨论

直肠癌细胞增殖能力增强, 癌细胞种植于其他粘膜、根治术清除不彻底均可导致陈旧病灶复发[12,13]. 本研究结果显示, 直肠癌术后复发转移率为24.17%, 这与既往研究报道结果相似[14], 提示临床急需建立早期预测直肠癌术后复发转移风险的预测模型.

3.0T MRI多模态成像技术可探测出体内水分子扩散运动变化情况, 并可反映肿瘤组织血流动力学情况[15,16]. ADC降低可能与巨噬细胞浸润、血管变化有关[17]. 本研究结果显示, 复发转移组ADC低于无复发转移组, 这可能是由于直肠癌细胞数量较多, 导致组织密度增加、细胞外间隙减小, 减弱水分子在组织内扩散能力, 进而降低ADC. Ktrans可反映内皮细胞间隙完整性, Kep升高表明肿瘤细胞增殖速度越快, 肿瘤细胞所需营养成分越多, 致使新生血管形成, 而Ktrans、Ve、Kep可定量评估病灶组织新生血管形成[18,19]. 本研究结果显示, 复发转移组Ktrans、Kep高于无复发转移组, 这与既往研究不同[20], 其原因在于本研究纳入研究对象均在术前进行3.0T MRI多模态成像技术检查, 致使Ktrans、Kep呈高表达状态. 由此推测Ktrans、Kep可能与复发转移密切相关, 可能作为预测复发转移的潜在指标.

Lasso可压缩部分回归系统, 保留子集选择、岭回归, Lasso-Logistic回归分析可解决多重共线性问题, 可选择某个哑变量化后的变量, 因而选择的变量对结果具有较好的解释性[21]. 本研究结果显示梗阻、分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后CEA及ADC、Ktrans、Kep为直肠癌术后复发转移的独立影响因素. 癌组织血流速度快、内皮细胞间隙增宽可加快对比剂进出血管速

表 1　直肠癌术后复发转移的单因素分析

因素	复发转移组(n = 29)	无复发转移组(n = 91)	t/χ^2	P
性别			0.020	0.889
男	17(58.62)	52(57.14)		
女	12(41.38)	39(42.86)		
年龄(岁)	57.82 ± 6.85	56.94 ± 7.12	0.585	0.560
BMI(kg/m^2)	23.94 ± 2.25	23.59 ± 2.41	0.692	0.491
梗阻			7.664	0.006
有	19(65.52)	33(36.26)		
无	10(34.48)	58(63.74)		
肿瘤直径(cm)	8.74 ± 2.22	6.25 ± 1.59	6.635	0.000
组织类型			0.786	0.675
管状腺癌	24(82.76)	81(89.01)		
粘液腺癌	4(13.79)	8(8.79)		
印戒细胞癌	1(3.45)	2(2.20)		
分化程度			5.664	0.017
中、高分化	21(72.41)	82(90.11)		
低分化	8(27.59)	9(9.89)		
临床分期			10.232	0.001
Ⅰ-Ⅱ期	9(31.03)	59(64.84)		
Ⅲ期	20(68.97)	32(35.16)		
神经血管侵犯			0.110	0.741
有	13(44.83)	44(48.35)		
无	16(55.17)	47(51.65)		
直肠系膜浸润深度			0.003	0.955
T1-T2	2(6.90)	6(6.59)		
T3-T4	27(93.10)	85(93.41)		
淋巴结转移			7.069	0.008
有	19(65.52)	34(37.36)		
无	10(34.48)	57(62.64)		
手术时间			0.468	0.494
<120 min	7(24.14)	28(30.77)		
≥120 min	22(75.86)	63(69.23)		
输血			3.064	0.080
有	11(37.93)	33(36.26)		
无	18(62.07)	58(63.74)		
术后CEA			8.950	0.003
<5.0 μg/L	10(34.48)	60(65.93)		
≥5.0 μg/L	19(65.52)	31(34.07)		
术后辅助化疗			0.253	0.615
有	16(55.17)	55(60.44)		
无	13(44.83)	36(39.56)		
术后住院时间			1.343	0.246
<14 d	13(44.83)	52(57.14)		
≥14 d	16(55.17)	39(42.86)		
MRI多模态参数				
ADC(×10^{-3} mm^2/s)	0.81 ± 0.10	1.12 ± 0.15	10.402	0.000
Ktrans(min)	0.45 ± 0.08	0.37 ± 0.06	5.745	0.000
Kep(min)	1.05 ± 0.25	0.87 ± 0.19	4.101	0.000
Ve	0.25 ± 0.06	0.27 ± 0.08	1.238	0.218

BMI: 体质量指数; CEA: 癌胚抗原; MRI: 磁共振成像; ADC: 表观扩散系数; Ktrans: 血管通透性常数; Kep: 血液回流常数; Ve: 血管外细胞外间隙容积百分比.

表 2　赋值量表

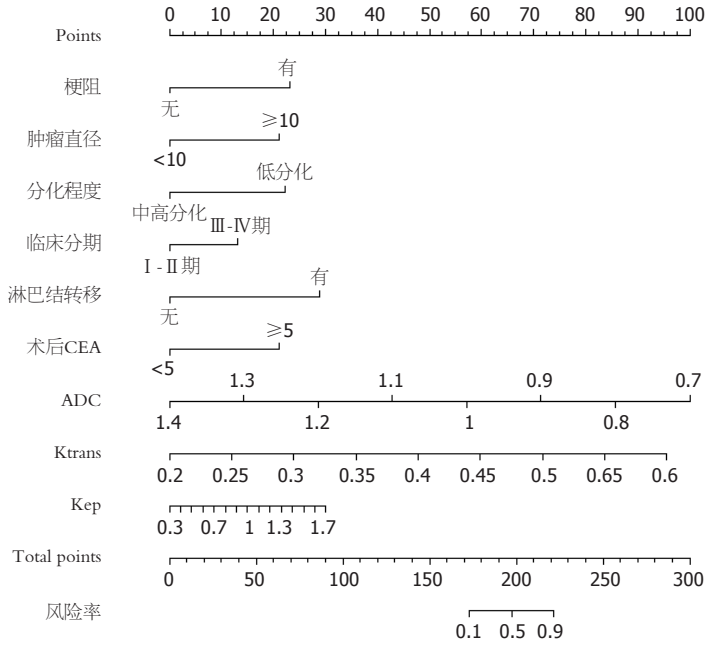
变量	赋值情况
梗阻	无 = 0, 有 = 1
分化程度	低分化 = 1, 中、高分化 = 2
临床分期	Ⅰ－Ⅱ期 = 1, Ⅲ期 = 2
淋巴结转移	无 = 0, 有 = 1
术后CEA	<5.0 μg/L = 1, ≥5.0 μg/L = 2
ADC	连续变量, 按实际值
Ktrans	连续变量, 按实际值
Kep	连续变量, 按实际值

CEA: 癌胚抗原; ADC: 表观扩散系数; Ktrans: 血管通透性常数; Kep: 血液回流常数.

表 3　直肠癌术后复发转移的多因素Logistic回归分析

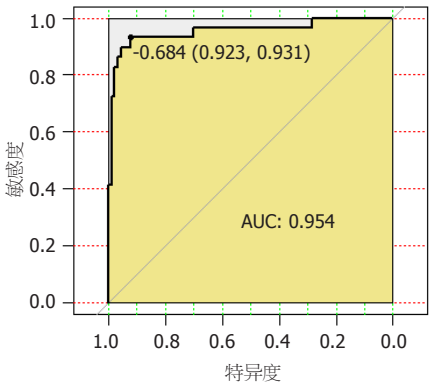
因素	赋值情况	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	*P*
梗阻	无 = 0, 有 = 1	1.864	0.474	15.460	6.448	1.374–30.258	<0.001
分化程度	低分化 = 1, 中、高分化 = 2	−0.620	0.125	24.631	0.538	0.405–0.714	<0.001
临床分期	Ⅰ－Ⅱ期 = 1, Ⅲ期 = 2	2.170	0.392	30.632	8.754	1.859–41.226	<0.001
淋巴结转移	无 = 0, 有 = 1	2.169	0.499	18.896	8.751	2.145–35.698	<0.001
术后CEA	<5.0 μg/L = 1, ≥5.0 μg/L = 2	2.093	0.403	26.985	8.113	2.020–32.585	<0.001
ADC	连续变量, 按实际值	−0.684	0.154	19.704	0.505	0.372–0.685	<0.001
Ktrans	连续变量, 按实际值	1.973	0.491	16.146	7.192	1.452–35.621	<0.001
Kep	连续变量, 按实际值	1.905	0.425	20.099	6.722	1.374–32.884	<0.001

CEA: 癌胚抗原; ADC: 表观扩散系数; Ktrans: 血管通透性常数; Kep: 血液回流常数.



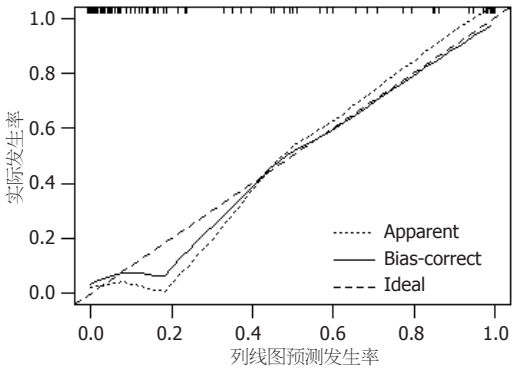
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.773 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　预测直肠癌术后复发转移的列线图模型. CEA: 癌胚抗原; ADC: 表观扩散系数; Ktrans: 血管通透性常数.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.773 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

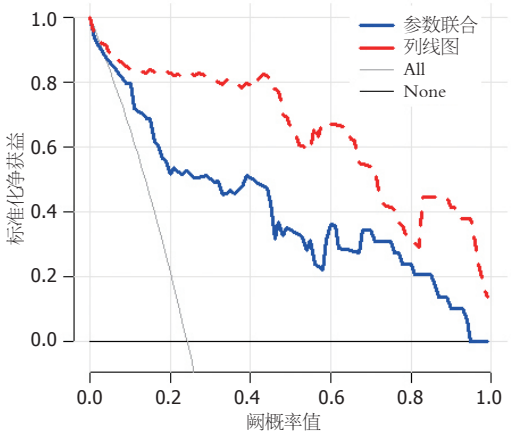
图 3　列线图模型的ROC曲线. AUC: 曲线下面积; ROC: 受试者工作特征曲线.



B = 1000 repetitions, boot Mean absolute error = 0.03, *n* =120

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.773 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　列线图模型内部验证的校准曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.773 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　列线图模型的DCA曲线. DCA: 决策曲线分析.

度, 因而Ktrans、Kep升高, ADC降低[22]. 由此推测ADC、Ktrans、Kep异常变化可能提示临床分期增高、肿瘤侵袭能力增强、血管通透性增高. 梗阻可促使肠壁血液循环降低, 引发肠道穿孔, 致使癌细胞脱落并种植于腹腔内, 加之机体对有毒物质清除能力降低, 可激活癌细胞致使肿瘤复发转移[23]. 分化程度降低、临床分期越高、肿瘤入侵淋巴管可增加手术难度, 若术中未完全切除肿瘤或淋巴结, 可造成肿瘤复发转移[24]. CEA可促使肿瘤细胞向周围组织侵袭转移[25]. 临床工作者应重视上述影响因素, 并予以相应干预措施, 以降低术后复发转移风险. 相较于既往研究报道[26,27], 本研究探讨3.0T MRI多模态成像技术相关参数、临床病理特征及血清肿瘤标志物对术后复发转移的预测效能, 这也是本研究创新之处. 本研究基于独立影响因素构建列线图模型, 该模型预测术后复发转移的AUC为0.954, 显示出良好预测效能, 且具有良好区分度与一致性, 表明该模型个体化预测术后复发转移具有可靠性. 但这些结果并未充分说明该模型是否在临床实际中应用, 本研究进一步分析发现列线图模型相较于单纯3.0T MRI多模态成像技术相关参数, 可获取更大净获益, 这也是本研究创新之处, 提示基于3.0T MRI多模态成像技术相关参数建立预测术后复发转移的列线图模型, 可获得直肠癌患者术后复发转移的概率. 临床医师应鼓励高危人群定期接受结肠镜检查, 并予以化疗、药物辅助治疗.

4 结论

综上所述, 梗阻、分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后CEA及ADC、Ktrans、Kep为直肠癌术后复发转移的独立影响因素, 基于以上影响因素构建的列线图模型对复发转移具有一定预测效能. 但本研究仅探究术后1年复发风险, 受限于人力资源、科研经费、时间等, 样本量较小, 且未进行外部验证, 有待临床日后扩大样本量, 利用不同中心数据或新增病例做进一步验证.

文章亮点

实验背景

直肠癌细胞增殖能力增强, 癌细胞种植于其他粘膜、根治术清除不彻底均可导致陈旧病灶复发, 临床急需建立早期预测直肠癌术后复发转移风险的预测模型.列线图依据可纳入更多危险因素, 可评估个体发生结局事件的概率, 提高预测效果准确性. 本研究同时整合多模态MRI成像技术相关参数、肿瘤标志物、临床病理特征等多种影响因素建立列线图模型, 为临床早期制定干预措施提供依据.

实验动机

探讨基于磁共振动态增强(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)、磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)定量参数及血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平构建列线图模型, 分

析该模型对直肠癌术后复发转移风险的预测价值, 以指导临床制定干预措施.

实验目标

本研究探讨3.0T MRI多模态成像技术相关参数、临床病理特征及血清肿瘤标志物对术后复发转移的预测效能.

实验方法

选取2019-03-01/2022-02-28于本院行腹腔镜辅助下直肠癌根治术的120例患者直肠癌为研究对象, 根据患者术后1年内复发转移情况分为复发转移组(n = 29), 无复发转移组(n = 91). 单因素、Lasso模型筛选术后复发转移的影响因素. 基于影响因素构建列线图模型.

实验结果

复发转移组ADC低于无复发转移组, Ktrans、Kep高于无复发转移组(P<0.05); 梗阻、分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后CEA及ADC、Ktrans、Kep均为直肠癌术后复发转移的独立影响因素(P<0.05); 列线图模型预测术后复发转移的AUC高于ADC、Ktrans、Kep联合预测(P<0.05), 且具有良好校准度、临床效用性, 设计合理, 数据详实.

实验结论

梗阻、分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后CEA及ADC、Ktrans、Kep为直肠癌术后复发转移的独立影响因素, 基于以上影响因素构建的列线图模型对复发转移具有一定预测效能.

展望前景

基于3.0T MRI多模态成像技术相关参数建立预测术后复发转移的列线图模型, 可获得直肠癌患者术后复发转移的概率. 设计合理, 数据详实, 值得推广继承和研究, 对临床具有指导意义. 临床医师应鼓励高危人群定期接受结肠镜检查, 并予以化疗、药物辅助治疗.

5 参考文献

1 Fernandes MC, Gollub MJ, Brown G. The importance of MRI for rectal cancer evaluation. *Surg Oncol* 2022; 43: 101739 [PMID: 35339339 DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101739]

2 Mizushima H, Sakimura Y, Nishimura A, Tawara H, Hayashi K, Kato K, Tsuji T, Yamamoto D, Kitamura H, Kadoya S, Bando H, Kurumaya H, Minato H. Solitary pleural metastasis in rectal cancer. *Clin J Gastroenterol* 2022; 15: 164-170 [PMID: 34988881 DOI: 10.1007/s12328-021-01565-6]

3 Deal M, Bardet F, Walker PM, de la Vega MF, Cochet A, Cormier L, Bentellis I, Loffroy R. Three-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy: a complementary tool to multiparametric magnetic resonance imaging in the identification of aggressive prostate cancer at 3.0T. *Quant Imaging Med Surg* 2021; 11: 3749-3766 [PMID: 34341747 DOI: 10.21037/qims-21-331]

4 Delli Pizzi A, Cianci R, Genovesi D, Esposito G, Timpani M, Tavoletta A, Pulsone P, Basilico R, Gabrielli D, Rosa C, Caravatta L, Di Tommaso M, Caulo M, Filippone A. Performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3.0T for early assessment of tumor response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 2221-2230 [PMID: 29332248 DOI: 10.1007/s00261-018-1457-8]

5 Li T, Huang J, Lei P, Yang X, Chen Z, Chen P, Zhai J, Guo X, Wei H. A novel nomogram for anastomotic leakage after surgery for rectal cancer: a retrospective study. *Peer J* 2022; 10: e14437 [PMID: 36518266 DOI: 10.7717/peerj.14437]

6 Song J, Chen Z, Huang D, Wu Y, Lin Z, Chi P, Xu B. Nomogram Predicting Overall Survival of Resected Locally Advanced Rectal Cancer Patients with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 7375-7382 [PMID: 32884350 DOI: 10.2147/CMAR.S255981]

7 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]

8 Hawkins JL. American Society of Anesthesiologists' Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: update 2006. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16: 103-105 [PMID: 17293104 DOI: 10.1016/j.ijoa.2007.01.001]

9 李东言, 杜斌, 郑燕君, 沈友辉. 结肠癌经肠镜诊断及病理结果与CEA、CA199水平的相关性分析. 中国实验诊断学 2018; 22: 1744-1746 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.10.021]

10 Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1454-1455 [PMID: 29616422 DOI: 10.1245/s10434-018-6462-1]

11 赵芳. 徐斌. 蒋敬庭. 吴昌平. 未转移结直肠癌患者术后转移风险预测列线图的构建. 临床检验杂志 2018; 36: 388-391 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.05.18]

12 Deng HY, Zhu XQ, Ding YY, Li JD, Yang J, Ke TF, Wang R, Chen Q, Hu J, Wang YY, Liao CD. Multislice spiral CT images combined with CEA and lymphocyte-to-neutrophil ratio predict recurrence and post-operative metastasis of rectal cancer. *Mol Cell Probes* 2020; 50: 101502 [PMID: 31891748 DOI: 10.1016/j.mcp.2019.101502]

13 Svensson Neufert R, Jörgren F, Buchwald P. Impact of rectal washout on recurrence and survival after anterior resection for rectal cancer. *BJS Open* 2022; 6 [PMID: 36458839 DOI: 10.1093/bjsopen/zr]

14 陈育洪, 程黎阳, 陈俊勇, 李泽航, 王乐霄. 腹腔镜辅助下右半结肠癌根治术后复发转移危险因素及风险列线图模型的建立. 贵州医科大学学报 2021; 46: 840-845 [DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.07.016]

15 Gao F, Shi B, Wang P, Wang C, Fang X, Dong J, Lin T. The Value of Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Combined With Texture Analysis of Evaluating the Extramural Vascular Invasion in Rectal Adenocarcinoma. *Front Oncol* 2022; 12: 813138 [PMID: 35311135 DOI: 10.3389/fonc.2022.813138]

16 Xia Y, Wang L, Wu Z, Tan J, Fu M, Fu C, Pan Z, Zhu L, Yan F, Shen H, Ma Q, Cai G. Comparison of Computed and Acquired DWI in the Assessment of Rectal Cancer: Image Quality and Preoperative Staging. *Front Oncol* 2022; 12: 788731 [PMID: 35371999 DOI: 10.3389/fonc.2022.788731]

17 Cai C, Hu T, Gong J, Huang D, Liu F, Fu C, Tong T. Multiparametric MRI-based radiomics signature for preoperative estimation of tumor-stroma ratio in rectal cancer. *Eur Radiol* 2021; 31: 3326-3335 [PMID: 33180166 DOI: 10.1007/s00330-020-07403-6]

18 Ciolina M, Caruso D, De Santis D, Zerunian M, Rengo M, Alfieri N, Musio D, De Felice F, Ciardi A, Tombolini V, Laghi

A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in locally advanced rectal cancer: role of perfusion parameters in the assessment of response to treatment. *Radiol Med* 2019; 124: 331-338 [PMID: 30560501 DOI: 10.1007/s11547-018-0978-0]
19 Fang J, Sun W, Wu D, Pang P, Guo X, Yu C, Lu W, Tang G. Value of texture analysis based on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in preoperative assessment of extramural venous invasion in rectal cancer. *Insights Imaging* 2022; 13: 179 [PMID: 36417020 DOI: 10.1186/s13244-022-01316-2]
20 Chen Y, Yang X, Wen Z, Liu Y, Lu B, Yu S, Xiao X. Association between high-resolution MRI-detected extramural vascular invasion and tumour microcirculation estimated by dynamic contrast-enhanced MRI in rectal cancer: preliminary results. *BMC Cancer* 2019; 19: 498 [PMID: 31133005 DOI: 10.1186/s12885-019-]
21 Li Z, Ma X, Shen F, Lu H, Xia Y, Lu J. Evaluating treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using various MRI-based radiomics models. *BMC Med Imaging* 2021; 21: 30 [PMID: 33593304 DOI: 10.1186/s12880-021-00560-0]
22 Chen Y, Jiang Z, Guan X, Li H, Li C, Tang C, Lei Y, Dang Y, Song B, Long L. The value of multi-parameter diffusion and perfusion magnetic resonance imaging for evaluating epithelial-mesenchymal transition in rectal cancer. *Eur J Radiol* 2022; 150: 110245 [PMID: 35299114 DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110245]
23 Biondo S, Gálvez A, Ramírez E, Frago R, Kreisler E. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol* 2019; 23: 1141-1161 [PMID: 31728784 DOI: 10.1007/s10151-019-02110-x]
24 Morohashi H, Sakamoto Y, Miura T, Ichinohe D, Umemura K, Akaishi T, Sato K, Kuwata D, Yamazaki K, Wakiya T, Hakamada K. Effective dissection for rectal cancer with lateral lymph node metastasis based on prognostic factors and recurrence type. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 1251-1261 [PMID: 33527145 DOI: 10.1007/s00384-021-03870-5]
25 Lai IL, You JF, Chern YJ, Tsai WS, Chiang JM, Hsieh PS, Hung HY, Hsu YJ. The risk factors of local recurrence and distant metastasis on pT1/T2N0 mid-low rectal cancer after total mesorectal excision. *World J Surg Oncol* 2021; 19: 116 [PMID: 33849564 DOI: 10.1186/s12957-021-02223-4]
26 曹世长, 程建平, 于久飞. 基于新型血小板指数评分Nomograms模型对结直肠癌术后复发的预测价值. 中华肿瘤防治杂志 2022; 29: 431-439 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2022.06.09]
27 刘书霞, 张磊, 石远凯, 韩晓红. 非转移性结直肠癌患者术后预后影响因素分析及列线图预测模型的构建. 中华肿瘤杂志 2022; 44: 167-172 [DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20200321-00244]

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9月28日; 31(18): 782-790

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.782

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

维生素D联合复方谷氨酰胺治疗学龄前儿童肠系膜淋巴结炎的疗效及对细胞免疫功能的影响

郑 静, 郑盛华, 应雪娜

郑静, 郑盛华, 应雪娜, 岱山县第一人民医院儿科 浙江省舟山市 316200

郑静, 副主任医师, 研究方向为儿呼吸.

作者贡献分布: 郑静负责立项相关, 主导实施研究课题; 郑盛华负责资料收集; 应雪娜负责项目收尾统计总结分析等.

通讯作者: 郑静, 副主任医师, 316200, 浙江省岱山县高亭镇康健路88号, 浙江省岱山县第一人民医院. zhengjing0620@163.com

收稿日期: 2023-07-22
修回日期: 2023-08-31
接受日期: 2023-09-18
在线出版日期: 2023-09-28

Vitamin D combined with compound glutamine for treatment of mesenteric lymphadenitis in preschool children: Efficacy and effect on cellular immune function

Jing Zheng, Sheng-Hua Zheng, Xue-Na Ying

Jing Zheng, Sheng-Hua Zheng, Xue-Na Ying, Department of Pediatrics, The First People's Hospital of Daishan County, Zhoushan 316200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jing Zheng, Deputy Chief Physician, The First People's Hospital of Daishan County, No. 88 Kangjian Road, Gaoting Town, Daishan County, Zhoushan 316200, Zhejiang Province, China. zhengjing0620@163.com

Received: 2023-07-22
Revised: 2023-08-31
Accepted: 2023-09-18
Published online: 2023-09-28

Abstract

BACKGROUND

Mesenteric lymphadenitis (ML) is a major cause of acute diarrhoea in children and affects their health. The etiology of ML is not fully understood and is generally thought to be caused by respiratory viral or bacterial infections, which are closely related to immunocompromise. Vitamin D and compound glutamine have been shown to have immune-regulating effects. This study was conducted to investigate the effects of vitamin D combined with compound glutamine in children with ML.

AIM

To evaluate the efficacy of vitamin D combined with compound glutamine in the treatment of ML in preschool children and analyze its influence on cellular immune function.

METHODS

A total of 180 preschool children with ML treated at our hospital from December 2019 to December 2022 were included and randomly divided into either a control group or a study group. The control group (90 cases) was treated with compound glutamine alone, and the study group (90 cases) was treated with vitamin D combined with compound glutamine for 7 d. The therapeutic effects, adverse reactions, time to improvement of clinical symptoms, serum inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), procalcitonin (PCT), and interleukin-8 (IL-8)], immune function indicators [immunoglobulin (Ig)A, IgG, $CD3^+$ T cells, and $CD4^+/CD8^+$ ratio], and imaging indicators (lymph) were compared between the two groups. The patients were followed for 2 mo after treatment, and the recurrence rate of abdominal pain was statistically compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the study group was 92.22% (83/90) compared with 86.67% (78/90) of the control group ($P > 0.05$). Fever subsided, abdominal pain disappeared, nausea/

vomiting disappeared, and lymph node enlargement disappeared in a shorter time in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum PCT, TNF-α, and IL-8 in the study group were significantly lower than those in the control group after 3 days of treatment ($P < 0.05$). The serum levels of IgA, IgG, $CD3^+$ T cells and $CD4^+/CD8^+$ ratio in the study group were higher than those in the control group after 3 days of treatment ($P < 0.05$). After 3 days of treatment, the longitudinal and transverse diameters of lymph nodes in the study group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was 2.22% (2/90) compared with 3.33% (3/90) in the control group ($P > 0.05$), and the recurrence rate of abdominal pain in the study group was 5.56% (5/90), lower than that in the control group (14.44%, 13/90) ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Vitamin D combined with compound glutamine in the treatment of preschool children with ML is safe and effective, can significantly inhibit the inflammatory response, improve immune function, promote the regression of symptoms, accelerate the recovery of disease, and reduce the recurrence rate.

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

Key Words: Mesenteric lymphadenitis; Compound glutamine; Vitamin D; Immune function; Symptom improvement; Recurrence rate

Citation: Zheng J, Zheng SH, Ying XN. Vitamin D combined with compound glutamine for treatment of mesenteric lymphadenitis in preschool children: Efficacy and effect on cellular immune function. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(18): 782-790
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/782.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.782

摘要

背景

肠系膜淋巴结炎(mesenteric lymphadenitis, ML)是儿童急性腹泻发生的主要原因, 影响患儿身体健康. 目前, 其病因尚不完全清晰, 一般认为因呼吸道病毒或细菌感染引起, 与免疫功能低下密切相关. 维生素D与复方谷氨酰胺被证实具有调节免疫的作用, 故本研究将维生素D联合复方谷氨酰胺应用至ML患儿, 尝试探讨其应用效果.

目的

探究维生素D联合复方谷氨酰胺治疗学龄前儿童ML的疗效及对细胞免疫功能的影响.

方法

选取2019-12/2022-12我院180例学龄前ML患儿, 随机分为两组. 对照组90例, 采用复方谷氨酰胺治疗, 研究组90例, 采用维生素D联合复方谷氨酰胺治疗, 均持续治疗7 d. 比较两组治疗效果、不良反应、临床症状改善时间、治疗前后血清炎性因子[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白介素-8(interleukin 8, IL-8)]、免疫功能指标[免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、IgG、$CD3^+$、$CD4^+/CD8^+$]、影像学指标(淋巴结长径、短径), 治疗结束后随访2 mo, 统计比较两组腹痛复发率.

结果

研究组治疗总有效率92.22%(83/90)与对照组86.67%(78/90)比较, 无显著差异($P>0.05$); 研究组发热消退、腹痛消失、恶心/呕吐消失、淋巴结肿大消失时间较对照组缩短($P<0.05$); 研究组治疗3 d后血清PCT、TNF-α、IL-8水平低于对照组($P<0.05$); 研究组治疗3 d后血清IgA、IgG、$CD3^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组($P<0.05$); 研究组治疗3 d后淋巴结长径、短径短于对照组($P<0.05$); 研究组不良反应发生率2.22%(2/90)与对照组3.33%(3/90)比较, 无显著差异, 研究组腹痛复发率5.56%(5/90)低于对照组14.44%(13/90)($P<0.05$).

结论

维生素D联合复方谷氨酰胺治疗学龄前儿童ML安全有效, 能显著抑制患儿机体炎症反应, 改善免疫功能, 促进症状消退, 加速病情恢复, 且能降低复发率.

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

关键词: 肠系膜淋巴结炎; 复方谷氨酰胺; 维生素D; 免疫功能; 症状改善; 复发率

核心提要: 采用维生素D联合复方谷氨酰胺治疗小儿肠系膜淋巴结炎, 疗效确切, 能进一步促进患儿康复, 具有较高临床应用价值.

文献来源: 郑静, 郑盛华, 应雪娜. 维生素D联合复方谷氨酰胺治疗学龄前儿童肠系膜淋巴结炎的疗效及对细胞免疫功能的影响. 世界华人消化杂志 2023; 31(18): 782-790
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/782.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.782

0 引言

肠系膜淋巴结炎(mesenteric lymphadenitis, ML)是由细菌、病毒感染引起的炎症性疾病, 好发于学龄前儿童, 因小儿肠系膜发育尚不成熟, 病原菌进入肠系膜淋巴结后可刺激炎性因子大量释放, 从而引起淋巴结充血、水肿, 导致患儿出现发热、腹痛、恶心呕吐等症状, 严重

时可导致肠系膜淋巴结出现化脓性改变, 引起肠梗阻、肠套叠等严重并发症[1,2]. 目前, 抗菌或抗病毒药物是临床主要治疗方式, 能有效缓解患儿症状, 但不良反应较为明显, 且易复发, 故治疗效果有限. 复方谷氨酰胺是复方制剂, 能直接作用于有炎症的黏膜, 可起到抑制炎症、修复黏膜的作用[3]. 另外, 有学者认为, 小儿免疫功能低下是导致病毒、细菌感染的重要因素之一[4]. 维生素D能促进钙、磷的吸收, 且具有调节机体免疫的作用[5]. 相关研究已证实[6,7], 维生素D可通过增强机体免疫预防病毒感染, 对治疗病毒性疾病具有良好辅佐效果. 鉴于此, 本研究将维生素D联合复方谷氨酰胺应用至学龄前患儿, 发现该方案能促进患儿症状改善, 可为临床治疗儿童ML提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为我院2019-12/2022-12收治的学龄前ML患儿180例, 纳入标准: 符合ML相关诊断标准[8]; 年龄3-6岁; X射线腹平片检查显示正常; 患儿监护人知情本研究, 并签署书面同意书. 排除标准: 合并其他急腹症, 如肠套叠、急性胰腺炎、急性阑尾炎等; 合并重度脱水、严重性肺炎等; 非病毒或细菌感染引起的肠系膜淋巴结炎; 合并先天性心脏病、肠道畸形等疾病; 肝肾功能障碍; 存在自身免疫性缺陷; 对本研究药物过敏; 剔除标准: 依从性差; 出现严重不良反应; 其他原因中途自主退出研究者; 误纳者; 未按研究方案进行治疗者. 两组治疗期间均未出现脱落病例, 随机将其分为对照组(n = 90)、研究组(n = 90), 两组基线资料均衡可比(P>0.05), 见表1. 本研究经我院伦理委员会审核批准.

1.2 方法 入院后根据患儿感染情况予以抗生素或抗病毒药物治疗, 且抗病毒抗生素方案、疗程保持一致.

1.2.1 对照组: 在上述基础上同时采用复方谷氨酰胺(670 mg/包, 国药准字H20030947, 海南海神同洲制药), 按20 mg·kg^{-1}剂量进行治疗, 开水冲服, 3次/d.

1.2.2 研究组: 采用维生素D联合复方谷氨酰胺治疗, 维生素D补充使用阿法骨化醇软胶囊(0.25 μg/粒, 国药准字H20010320, 昆明贝克诺顿制药), 0.25 μg/次, 1次/d, 复方谷氨酰胺同对照组. 两组均持续治疗7 d.

1.3 疗效评估标准 显效: 治疗后患儿临床症状体征完全消失, 无反复, 实验室检查各项指标均恢复正常, 肠系膜淋巴结彩超显示体积缩小≥1/2; 有效: 治疗后患儿腹痛明显缓解, 偶有反复, 实验室检查各项指标均基本正常, 肠系膜淋巴结彩超显示体积缩小, 但<1/2; 无效: 腹痛等症状未见明显改善或病情加重. 总有效率 = 1-无效率.

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状改善时间: 观察比较两组腹痛消失、发热消退、恶心/呕吐消失、淋巴结肿大消失时间.

1.4.2 血清炎性因子、免疫功能指标: 分别于治疗前、治疗3 d后、治疗7 d后采集患儿4 mL空腹静脉血, 以半径10 cm、转速3000 r/min离心12 min, 分离上层血清, -70 ℃保存待检. 降钙素原(procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-8(interleukin 8, IL-8)采用ELISA法检测, 免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、IgG采用免疫比浊法检测, 仪器采用全自动生化分析仪(LABOSPECT 008 AS型, 日本日立公司). CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$采用免疫荧光法检测, 并计算CD4$^+$/CD8$^+$值, 仪器采用免疫荧光检测仪(FS-112型, 广州万孚生物技术股份有限公司).

1.4.3 影像学指标: 分别于治疗前、治疗3 d后、治疗7 d后检测患儿肠系膜淋巴结长径、短径, 仪器采用彩色超声诊断仪(Vivid E80型, 美国GE公司).

1.4.4 不良反应及腹痛复发率: 观察记录两组治疗期间出现的不良反应, 并于治疗结束后随访2 mo, 统计比较两组腹痛复发率.

统计学处理 统计学分析运用SPSS 22.0统计学软件分析数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 多时间点指标采用重复测量方差分析, 组间比较采用独立样本t检验, 计数资料以n(%)表示, 数据比较采用χ^2检验, 若理论频数≥1且≤5, 则用校正χ^2检验, 检验标准: α = 0.05(双尾).

2 结果

2.1 治疗效果 两组治疗总有效率比较, 无显著差异. 见表2.

2.2 临床症状改善时间 研究组发热消退、腹痛消失、恶心/呕吐消失、淋巴结肿大消失时间短于对照组(P<0.05). 见表3.

2.3 血清炎性因子 重复测量方差分析: 血清PCT、TNF-α、IL-8水平组间-时间点交互作用比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 组间比较, 研究组治疗3 d后血清PCT、TNF-α、IL-8水平低于对照组(P<0.05); 组内比较, 两组治疗前、治疗3 d、7 d后血清PCT、TNF-α、IL-8水平呈逐渐降低趋势(P<0.05). 见表4、图1.

2.4 免疫功能指标 重复测量方差分析: 血清IgA、IgG、CD3$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平组间-时间点交互作用比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 组间比较, 研究组治疗3 d后血清IgA、IgG、CD3$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平高于对照组(P<0.05); 组内比较, 两组治疗前、治疗3 d、7 d后血清IgA、IgG、CD3$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平呈逐渐升高趋势(P<0.05). 见表5、图2和3.

2.5 影像学指标 重复测量方差分析: 淋巴结长径、短径

表 1　两组基线资料比较[mean ± SD/*n*(%)]

组别	*n*	性别(例)		年龄(岁)	病程(d)	体重(kg)	身高(cm)	患病原因(例)	
		男	女					细菌感染	病毒感染
研究组	90	49(54.44)	41(45.56)	4.72 ± 0.52	14.75 ± 3.28	18.63 ± 2.35	108.47 ± 5.62	48(53.33)	42(46.67)
对照组	90	44(48.89)	46(51.11)	4.60 ± 0.63	15.29 ± 3.32	18.39 ± 2.16	106.98 ± 6.19	52(57.78)	38(42.22)
t/χ^2		0.556	1.394	1.098	0.713	1.691	0.360		
P		0.456	0.165	0.274	0.477	0.093	0.549		

表 2　治疗效果[*n*(%)]

组别	*n*	无效	有效	显效	总有效率
研究组	90	7(7.78)	28(31.11)	55(61.11)	83(92.22)
对照组	90	12(13.33)	26(28.89)	52(57.78)	78(86.67)
χ^2					1.471
P					0.225

表 3　临床症状改善时间(mean ± SD, d)

组别	*n*	发热消退	腹痛消失	恶心/呕吐消失	淋巴结肿大消失
研究组	90	2.23 ± 0.68	3.16 ± 0.97	2.36 ± 0.71	6.41 ± 1.65
对照组	90	3.19 ± 0.72	4.03 ± 1.10	3.28 ± 0.84	7.72 ± 1.83
t		9.196	5.628	7.935	5.044
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4　血清炎性因子(mean ± SD)

指标	组别	*n*	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
	研究组	90	1.41 ± 0.45	0.79 ± 0.22	0.51 ± 0.15
	对照组	90	1.38 ± 0.43	0.96 ± 0.25	0.55 ± 0.17
PCT(μg/L)	组间			*F* = 35.306, *P*<0.001	
	时间			*F* = 143.754, *P*<0.001	
	组间-时间交互			*F* = 72.268, *P*<0.001	
	研究组	90	49.12 ± 7.36	26.34 ± 5.20	22.39 ± 4.75
	对照组	90	48.57 ± 7.13	30.75 ± 5.46	23.46 ± 4.92
TNF-α(ng/L)	组间			*F* = 29.562, *P*<0.001	
	时间			*F* = 105.184, *P*<0.001	
	组间-时间交互			*F* = 65.138, *P*<0.001	
	研究组	90	615.32 ± 64.89	341.26 ± 35.70	295.84 ± 31.26
	对照组	90	607.61 ± 62.53	385.67 ± 40.85	302.71 ± 33.49
IL-8(pg/mL)	组间			*F* = 96.407, *P*<0.001	
	时间			*F* = 208.419, *P*<0.001	
	组间-时间交互			*F* = 136.628, *P*<0.001	

PCT: 降钙素原; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-8: 白介素8.

组间-时间点交互作用比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 组间比较, 研究组治疗3 d后淋巴结长径、短径短于对照组(P<0.05); 组内比较, 两组治疗前、治疗3 d、7 d后淋巴结长径、短径呈逐渐缩短趋势(P<0.05). 见表6、图4.

2.6 不良反应及腹痛复发率　两组不良反应发生率比较, 无显著差异, 研究组腹痛复发率低于对照组(P<0.05). 见

表 5　免疫功能指标(mean ± SD)

指标	组别	*n*	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
	研究组	90	0.39 ± 0.08	0.75 ± 0.10	0.82 ± 0.11
	对照组	90	0.41 ± 0.10	0.67 ± 0.11	0.79 ± 0.12
IgA(g/L)	组间			F = 20.149, P<0.001	
	时间			F = 56.284, P<0.001	
	组间–时间交互			F = 38.053, P<0.001	
	研究组	90	5.92 ± 0.84	7.86 ± 0.87	8.13 ± 0.91
	对照组	90	6.11 ± 0.90	7.13 ± 0.91	7.89 ± 0.93
IgG(g/L)	组间			F = 64.059, P<0.001	
	时间			F = 135.752, P<0.001	
	组间–时间交互			F = 94.346, P<0.001	
	研究组	90	47.51 ± 3.82	58.71 ± 5.26	62.18 ± 5.83
	对照组	90	48.06 ± 4.11	54.29 ± 5.07	60.54 ± 5.69
CD3+(%)	组间			F = 19.422, P<0.001	
	时间			F = 49.876, P<0.001	
	组间–时间交互			F = 26.754, P<0.001	
	研究组	90	1.08 ± 0.18	1.33 ± 0.20	1.38 ± 0.25
	对照组	90	1.10 ± 0.19	1.21 ± 0.18	1.32 ± 0.23
CD4+/CD8+	组间			F = 14.860, P<0.001	
	时间			F = 38.746, P<0.001	
	组间–时间交互			F = 25.183, P<0.001	

IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G; CD3: 分化簇3; CD4: 分化簇4; CD8: 分化簇8.

表 6　影像学指标(mean ± SD, mm)

指标	组别	*n*	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
	研究组	90	1.56 ± 0.31	1.03 ± 0.16	0.98 ± 0.15
	对照组	90	1.52 ± 0.29	1.21 ± 0.20	1.02 ± 0.17
淋巴结长径	组间			F = 16.156, P<0.001	
	时间			F = 32.748, P<0.001	
	组间–时间交互			F = 22.359, P<0.001	
	研究组	90	0.81 ± 0.20	0.52 ± 0.16	0.46 ± 0.13
	对照组	90	0.78 ± 0.19	0.61 ± 0.17	0.50 ± 0.15
淋巴结短径	组间			F = 17.464, P<0.001	
	时间			F = 38.052, P<0.001	
	组间–时间交互			F = 24.743, P<0.001	

表7.

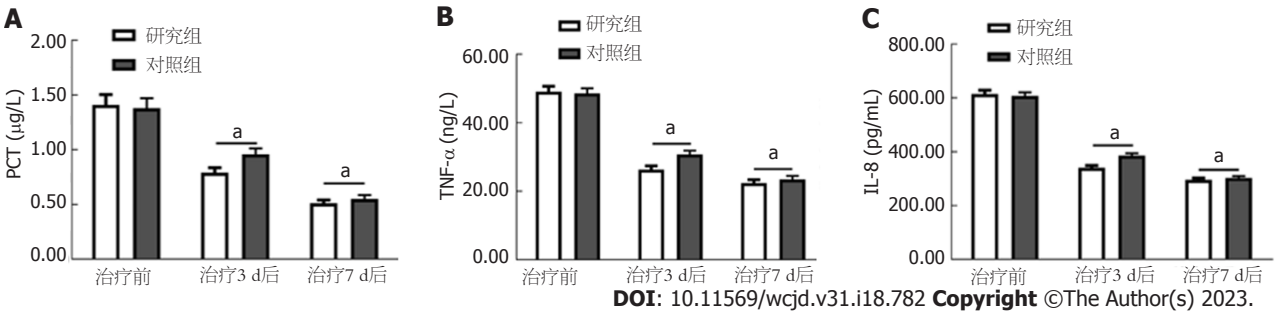
3 讨论

由于小儿脏腑娇嫩, 各系统尚未发育完全, 病原菌侵袭肠道或上呼吸道后, 可通过血液循环到达淋巴结, 透过肠黏膜, 从而引起ML. 既往研究表明[9], 该疾病多为病毒感染所致, 极少数由细菌、支原体等感染引起. 抗生素或抗病毒药物为临床首选用药, 疗效较好, 但患儿病情易反复发作, 且抗生素易损害肠道菌群, 影响肠道屏障功能, 为ML发病创造便利条件, 形成恶性循环. 因此, 亟待寻找一种更加安全有效的治疗方法.

复方谷氨酰胺主要成分包括谷氨酰胺、甘草、白术和茯苓, 是临床治疗肠炎的常用药物. 其中谷氨酰胺为非必需氨基酸, 可调节代谢, 同时也是构成肠黏膜细胞的主要原材料, 补充外源性谷氨酰胺, 利于维持肠黏膜上皮结构完整性, 保护肠道黏膜屏障功能, 可促进肠黏膜修复与功能重建, 而茯苓、白术等有效活性成分能提高患儿机体免疫力, 可抵抗病原菌侵袭[10,11]. 另外, Lee[12]学者发现, 维生素D在肠道中高表达, 且对炎症性肠道疾病具有显著改善作用. 国内相关报道也指出[13],

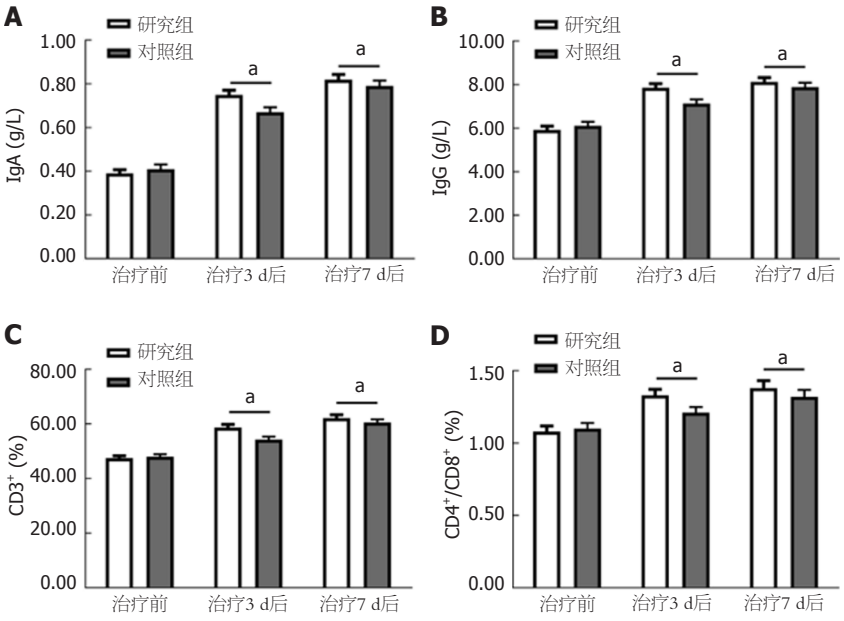
表 7　不良反应及腹痛复发率[*n*(%)]

组别	*n*	不良反应				腹痛复发率
		颜面潮红	便秘	饱胀感	合计	
研究组	90	1(1.11)	0(0.00)	1(1.11)	2(2.22)	5(5.56)
对照组	90	1(1.11)	1(1.11)	1(1.11)	3(3.33)	13(14.44)
χ^2					–	3.951
P					1.000	0.047



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.782 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　两组治疗前后血清炎性因子变化直方图. A: PCT的含量; B: TNF-α的含量; C: IL-8的含量. [a]*P*<0.05, 与治疗3 d后、治疗7 d后两组对照比较. PCT: 降钙素原; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-8: 白介素8.

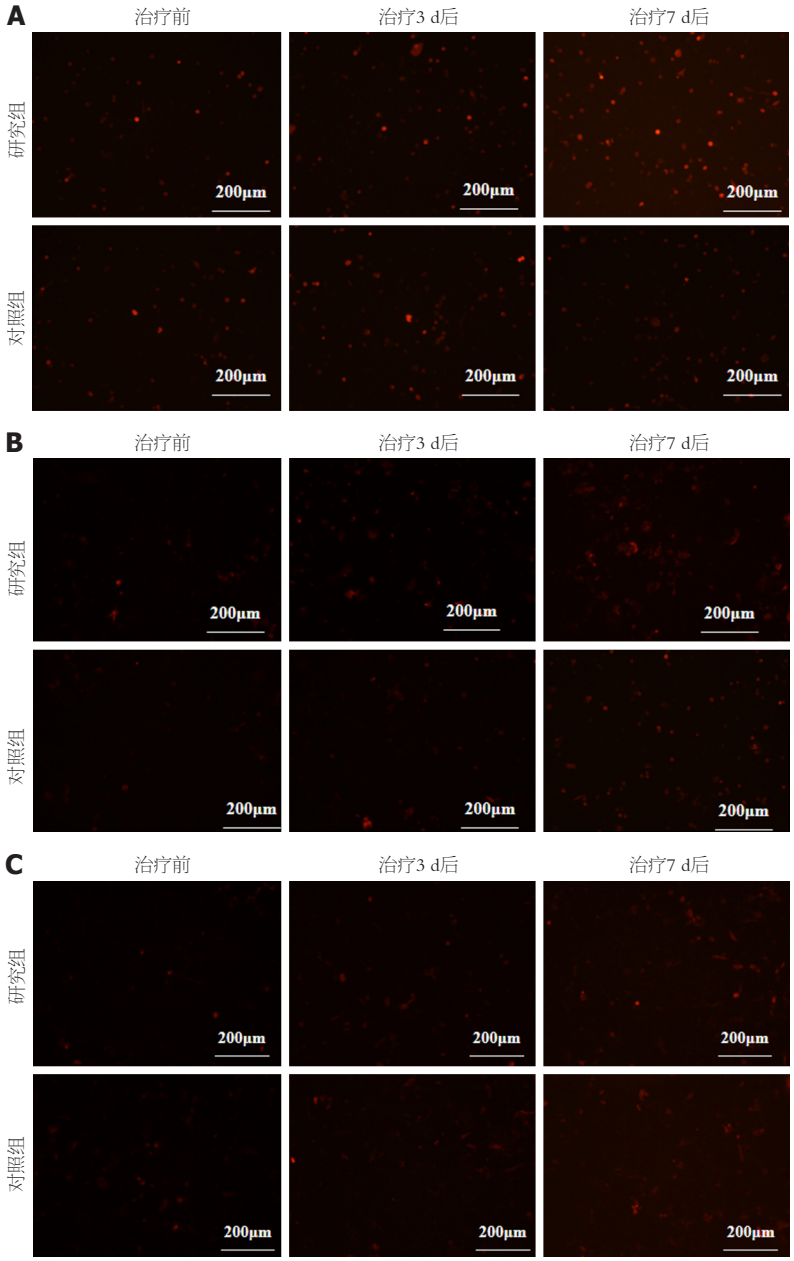


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.782 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　两组治疗前后免疫功能指标变化直方图. A: IgA的含量; B: IgG的含量; C: $CD3^+$的百分比; D: $CD4^+/CD8^+$的比值. [a]*P*<0.05, 与治疗3 d后、治疗7 d后两组对照比较. IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G; CD3: 分化簇3; CD4: 分化簇4; CD8: 分化簇8.

维生素D能通过减轻肠道氧化应激损伤, 促进肠黏膜修复. 本研究将维生素D与复方谷氨酰胺联合应用至学龄前ML患儿, 结果发现, 治疗后总有效率高达92.22%, 且研究组临床症状改善时间及淋巴结长径、短径较对照组均明显缩短, 可见联合用药不仅能保证疗效, 还可改善患儿淋巴结水肿现象, 有利于加速患儿症状消失. 分析原因可能为[14,15]: 维生素D能调控单核细胞表面受体表达, 抑制炎性因子释放, 从而改善患儿机体炎症反应, 加速发热、淋巴结水肿等症状消退, 同时, 维生素D可促使肠上皮细胞紧密连接, 修复肠黏膜屏障, 与复方谷氨酰胺发挥协同增效作用, 进一步提高治疗效果. 同时, 联合用药亦未见明显不良反应, 保证了用药安全.

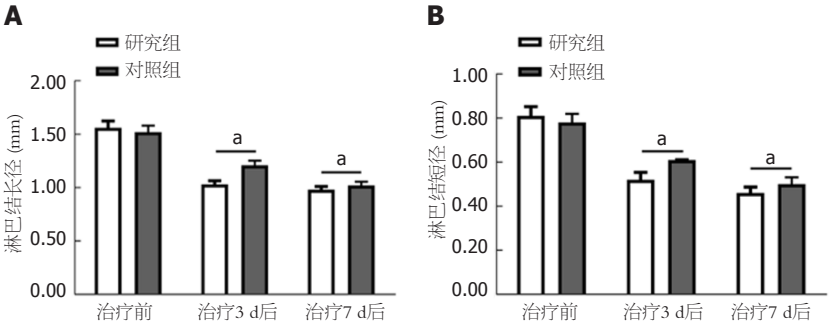
既往研究发现, 外界致病因素进入人体后, 免疫系统会快速响应并识别、消除入侵病原菌, 淋巴结是机



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.782 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　两组治疗前后免疫功能指标免疫荧光图片. A: $CD3^+$免疫荧光; B: $CD4^+$免疫荧光; C: $CD8^+$免疫荧光.

体重要免疫器官, 病原菌侵袭可激发体内体液免疫与细胞免疫, 促使T细胞、B细胞产生级联反应, 刺激淋巴结反应性增生[16,17]. TNF-α、IL-8是较为常用的炎症评价指标, 可反映ML患儿机体炎症程度、此外, Li等[18]研究指出, 正常情况下PCT在人体内含量极低, 而细菌感染可促使其水平显著升高, 且具有极高的特异性. 本研究通过随机对照发现, 治疗3 d、7 d后研究组血清PCT、TNF-α、IL-8水平较对照组明显对照组, 而血清IgA、IgG、$CD3^+$、$CD4^+$/$CD8^+$水平较对照组明显升高, 与邓国清等[19]研究较为相似, 表明维生素D与复方谷氨酰胺联合能调节机体免疫, 抑制患儿机体炎症反应. 李靓雯[20]、Ismailova[21]等研究报道, 维生素D除了对肠道黏膜具有保护作用外, 还可调节肠道免疫. 在先天性免疫反应中, 抗菌肽能杀灭多种病原菌, 且能增强肠道免疫力, 而抗菌肽β-防御素2和导管素是维生素D受体的靶基因, 可见维生素D可直接诱导人体先天性免疫. 同时, 维生素D也能通过NOD2/NF-κB信号通路或刺激Toll样受体诱导抗菌肽产生. 另外, 有研究发现[22], 维生素D进入人体后转化为1,25-$(OH)_2D_3$, 其能抑制辅助性T细胞介导的免疫应答, 下调辅助性T细胞分泌的炎性因子, 包括IL-8、TNF-α、γ-干扰素等, 从而纠正机体免疫失衡状态. 且本研究发现, 2 mo内研究组腹痛复发率较对照组明显降低,



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.782 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　两组治疗前后影像学指标变化直方图. A: 淋巴结长径; B: 淋巴结短径; [a]*P*<0.05, 与治疗3 d后、治疗7 d后两组对照比较.

可见联合维生素D疗效更加明显.

4 结论

综上所述, 维生素D联合复方谷氨酰胺能缩短ML患儿病程, 对患儿免疫功能具有显著改善作用, 有利于减轻其机体炎症反应, 且安全性高、复发率低. 然而肠道免疫机制复杂, 本研究并未完全阐明, 后续还需进一步探讨维生素D在肠道内的调节作用, 且抗生素或抗病毒的治疗可能会对结果造成一定影响, 在后续研究中将进一步对不同感染类型进行细化分析, 以为临床治疗ML提供最佳治疗方案.

文章亮点

实验背景

针对儿童肠系膜淋巴结炎(mesenteric lymphadenitis, ML)的治疗, 临床多采用抗菌或抗病毒药物, 但临床实践发现, 治疗效果难以达到理想状态.

实验动机

探讨维生素D联合复方谷氨酰胺在ML患儿中的应用价值与安全性.

实验目标

分析维生素D联合复方谷氨酰胺方案对ML患儿临床疗效、临床症状、细胞免疫功能、血清炎性因子及不良反应的影响.

实验方法

对照组按20 mg·kg^{-1}剂量给予复方谷氨酰胺治疗, 开水冲服, 3次/d; 研究组在对照组基础上同时给予阿法骨化醇软胶囊, 0.25 μg/次, 1次/d, 均持续治疗7 d.

实验结果

研究组治疗总有效率与对照组比较, 无显著差异; 研究组发热消退、腹痛消失、恶心/呕吐消失、淋巴结肿大消失时间D短于对照组(*P*<0.05); 研究组治疗3 d后血清降钙素原、肿瘤坏死因子-α、白介素-8水平较对照组显著下降(*P*<0.05); 研究组治疗3 d后血清IgA、IgG、CD3$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平较对照组明显升高(*P*<0.05); 研究组治疗3 d后淋巴结长径、短径较对照组缩短(*P*<0.05); 研究组不良反应发生率与对照组比较, 无显著差异, 研究组腹痛复发率低于对照组(*P*<0.05).

实验结论

维生素D联合复方谷氨酰胺能进一步改善机体炎症反应, 提高患儿免疫力, 加速患儿恢复, 且该方案安全有效, 但基础性抗生素或抗病毒的治疗可能会影响实验结果, 仍需进一步探讨分析.

展望前景

维生素D与复方谷氨酰胺辅助治疗ML的方案虽未在临床普及, 但通过研究发现, 该方案对改善患儿病情具有一定积极意义, 可为促进患儿病情改善提供指导, 以获得更高的临床价值.

5 参考文献

1 Mehmood A, Ehsan A, Mukhtar M, Inayat F, Ullah W. Acute Mesenteric Tuberculous Lymphadenitis: A Comparative Analysis of Twenty-one Cases. *Cureus* 2019; 11: e4454 [PMID: 31205840 DOI: 10.7759/cureus.4454]
2 Özdamar MY, Karavaş E. Acute mesenteric lymphadenitis in children: findings related to differential diagnosis and hospitalization. *Arch Med Sci* 2020; 16: 313-320 [PMID: 32190142 DOI: 10.5114/aoms.2018.79430]
3 唐美月, 陈威, 曹硕, 王思亮. 美沙拉嗪联合复方谷氨酰胺治疗急性放射性肠炎的疗效观察. 中国医师进修杂志 2019; 42: 124-126 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2019.02.009]
4 Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatr* 2022; 111: 467-472 [PMID: 34751972 DOI: 10.1111/apa.16178]
5 Park SW, Lee YJ, Ryoo E. Difference in Vitamin D Levels Between Children with Clostridioides difficile Enteritis and Those with Other Acute Infectious Enteritis. *Pediatr Gastroenterol*

Hepatol Nutr 2021; 24: 81-89 [PMID: 33505897 DOI: 10.5223/pghn.2021.24.1.81]
6 汪玲妹, 管世鹤, 张浩, 杨凯, 汪静, 严荣荣, 李太平, 李娇. 维生素D及维生素D受体在慢性乙型肝炎患者体内表达水平及抗病毒相关机制的研究. 安徽医科大学学报 2020; 55: 882-887 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.06.012]
7 Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32349265 DOI: 10.3390/nu12051233]
8 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学(7版). 北京: 人民卫生出版社 2002: 1362
9 Blevrakis E, Vergadi E, Stefanaki M, Alexiadi-Oikonomou I, Rouva G, Germanakis I, Galanakis E. Mesenteric Lymphadenitis Presenting as Acute Abdomen in a Child with Multisystem Inflammatory Syndrome. *Infect Dis Rep* 2022; 14: 428-432 [PMID: 35735756 DOI: 10.3390/idr14030046]
10 陈林. 复方谷氨酰胺联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的效果及其抗炎机制. 临床与病理杂志 2023; 43: 461-468 [DOI: 10.11817/j.issn.2095-6959.2023.221842]
11 Jiao N, Xu D, Qiu K, Wang L, Wang L, Piao X, Yin J. Restoring mitochondrial function and normalizing ROS-JNK/MAPK pathway exert key roles in glutamine ameliorating bisphenol A-induced intestinal injury. *FASEB J* 2020; 34: 7442-7461 [PMID: 32285985 DOI: 10.1096/fj.201902503R]
12 Lee C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32235600 DOI: 10.3390/nu12040962]
13 夏宇, 高鸿亮. 维生素D3联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠黏膜氧化应激损伤修复作用的临床研究. 胃肠病学 2020; 25: 409-412 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2020.07.006]
14 Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2019; 54: 184-192 [PMID: 31084433 DOI: 10.1080/10409238]
15 Hassanshahi M, Anderson PH, Sylvester CL, Stringer AM. Current evidence for vitamin D in intestinal function and disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2019; 244: 1040-1052 [PMID: 31366237 DOI: 10.1177/1535370219867262]
16 Corrado M, Pearce EL. Targeting memory T cell metabolism to improve immunity. *J Clin Invest* 2022; 132 [PMID: 34981777 DOI: 10.1172/JCI148546]
17 Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 33-46 [PMID: 34002068 DOI: 10.1038/s41577-021-00554-7]
18 Li Q, Yan W, Liu S, Li H. Study on the correlation and clinical significance of T-lymphocyte Subsets, IL-6 and PCT in the severity of patients with sepsis. *Pak J Med Sci* 2023; 39: 227-231 [PMID: 36694784 DOI: 10.12669/pjms.39.1.5711]
19 邓国清, 鲁利群, 黄莉, 贺静, 汪燕, 王旭, 杨欣. 维生素D辅助治疗小儿轮状病毒性肠炎的效果及对免疫功能、胃肠激素的影响. 临床误诊误治 2021; 34: 22-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.08.006]
20 李靓雯, 杨光. 维生素D调节肠道炎症反应的研究进展. 医学综述 2019; 25: 1272-1276 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.07.005]
21 Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord* 2022; 23: 265-277 [PMID: 34322844 DOI: 10.1007/s11154-021-09679-5]
22 Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30400332 DOI: 10.3390/nu10111656]

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》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年9月28日; 31(18): 791-796

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.791

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

病例报告 CASE REPORT

胰腺原发性去分化脂肪肉瘤: 案例报道和文献综述

杨家立, 金延玲, 孙元水

杨家立, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

金延玲, 浙江省人民医院病理科, 杭州医学院附属人民医院, 浙江省杭州市 310014

孙元水, 浙江省立同德医院普通外科 浙江省杭州市 310012

杨家立, 2021年浙江中医药大学硕士, 住院医师, 主要从事胃肠胰外科.

作者贡献分布: 杨家立和孙元水对此文所作贡献两均等; 此课题由杨家立、孙元水、金延玲设计; 研究过程由杨家立、金延玲操作完成; 数据分析由杨家立完成;本论文写作由杨家立、金延玲、孙元水完成.

通讯作者: 孙元水, 教授, 310012, 浙江省杭州市古翠路234号, 浙江省立同德医院普通外科. m13306580216@163.com

收稿日期: 2023-08-31
修回日期: 2023-09-15
接受日期: 2023-09-18
在线出版日期: 2023-09-28

Primary dedifferentiated liposarcoma of the pancreas: A case report and literature review

Jia-Li Yang, Yan-Ling Jin, Yuan-Shui Sun

Jia-Li Yang, The Second School of Clinical Medicine of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Yan-Ling Jin, Cancer Center, Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Yuan-Shui Sun, Department of General Surgery, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yuan-Shui Sun, Professor, Department of General Surgery, Tongde Hospital of Zhejiang Province, No. 234 Gucui Road, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China. m13306580216@163.com

Received: 2023-08-31
Revised: 2023-09-15
Accepted: 2023-09-18

Published online: 2023-09-28

Abstract

BACKGROUND

Dedifferentiated liposarcoma (DDLPS) is a high-grade invasive tumor that more commonly occurs in the retroperitoneum, followed by the thighs and groin. DDLPS in the pancreas is very rare.

CASE SUMMARY

A patient underwent CT examination due to hidden pain in the upper abdomen, which revealed a pancreatic space occupying lesion of unknown nature. Based on the patient's preoperative medical history, physical examination, and auxiliary examination, it was considered that there was a huge space occupying lesion in the head and neck of the pancreas, with clear boundaries and surgical indications. The patient underwent pancreaticoduodenectomy at our hospital, and the postoperative pathology revealed a DDLPS of the pancreas. Three months after the surgery, tumor recurrence occurred. Dacarbazine combined with epirubicin chemotherapy had a poor effect, and the patient passed away 18 mo later.

CONCLUSION

Due to the fact that DDLPS of the pancreas is usually not significantly responsive to radiotherapy and chemotherapy, the currently most effective treatment method for DDLPS of the pancreas is resection with negative margin under a microscope. However, due to the deep location of liposarcoma in the pancreas and its proximity to many surrounding organs, it is difficult to completely remove the tumor, and many patients may develop regional recurrence.

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

Key Words: Pancreas; Liposarcoma; Surgical treatment

Citation: Yang JL, Jin YL, Sun YS. Primary dedifferentiated liposarcoma of the pancreas: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(18): 791-796
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/791.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.791

摘要

背景

去分化脂肪肉瘤(dedifferentiated liposarcoma, DDLPS)是一种高级别侵袭性疾病, 好发于腹膜后, 其次为大腿和腹股沟处, 而发生在胰腺的DDLPS非常罕见.

病例简介

本例患者因上腹部隐痛而行CT检查提示胰腺占位性病变, 性质不明.根据患者术前病史、查体、辅助检查, 考虑胰腺头颈部巨大占位性病变, 边界尚清, 存在手术指征, 于我院接受胰十二指肠切除术, 术后病理提示胰腺DDLPS, 术后3 mo患者复查提示肿瘤复发, 予达卡巴嗪联合表柔比星化学治疗后效果不佳, 18 mo后去世.

结论

由于胰腺DDLPS通常对放化疗不明显, 因此, 目前治疗胰腺DDLPS最有效的治疗方法为显微镜下的阴性切除. 但由于发生于胰腺的脂肪肉瘤位置较深, 且临近周围许多器官, 这使得肿瘤很难完全被切除, 许多患者因此会发展为区域性复发性疾病.

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

关键词: 胰腺; 脂肪肉瘤; 手术治疗

核心提要: 胰腺去分化脂肪肉瘤非常罕见, 目前该类疾病最有效的治疗方法仍是显微镜下的阴性切除. 但由于胰腺的特殊位置加上肿瘤对放化疗的不敏感性, 使得该位置的肿瘤术后复发概率大大提升, 提高了该类疾病的治疗难度.

文献来源: 杨家立, 金延玲, 孙元水. 胰腺原发性去分化脂肪肉瘤: 案例报道和文献综述. 世界华人消化杂志 2023; 31(18): 791-796
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i18/791.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i18.791

0 引言

脂肪肉瘤(liposarcoma, LPS)是由间充质细胞引起的一种罕见的异质性疾病, 是软组织肉瘤最常见的亚型之一, 约占所有软组织肉瘤的15%-20%[1,2]. 由于它们起源于成脂细胞和脂肪细胞, 因此可发生在身体的任何部位, 最常见的部位是四肢和腹膜后[3]. 去分化脂肪肉瘤(dedifferentiated liposarcoma, DDLPS)作为脂肪肉瘤常见的亚型之一[4], 其发生在胰腺是非常罕见, 仅占胰腺肿瘤的1%[5]. 目前, 国内外仅有少数研究报道了发生于胰腺的脂肪肉瘤. 本文通过报道于我院进行治疗的一例原发性胰腺去分化脂肪肉瘤的临床资料, 通过我们的报道和既往的文献研究回顾, 帮助了解原发性胰腺去分化脂肪肉瘤的诊治方法.

1 病例简介

1.1 主诉 患者, 女, 60岁, 以“上腹部隐痛20余天”为主诉入院.

1.2 现病史 患者20 d前无明显诱因出现上腹隐痛, 呈持续性, 伴恶心, 无呕吐、无头晕头痛、无胸闷心悸、无腹泻、无高热寒战等不适, 1 d前于当地医院查CT提示上腹部占位, 考虑胰腺来源肿瘤, 胰腺腺泡细胞Ca? 神经内分泌肿瘤? 实性假乳头状瘤? 今为求进一步治疗来我院就诊.

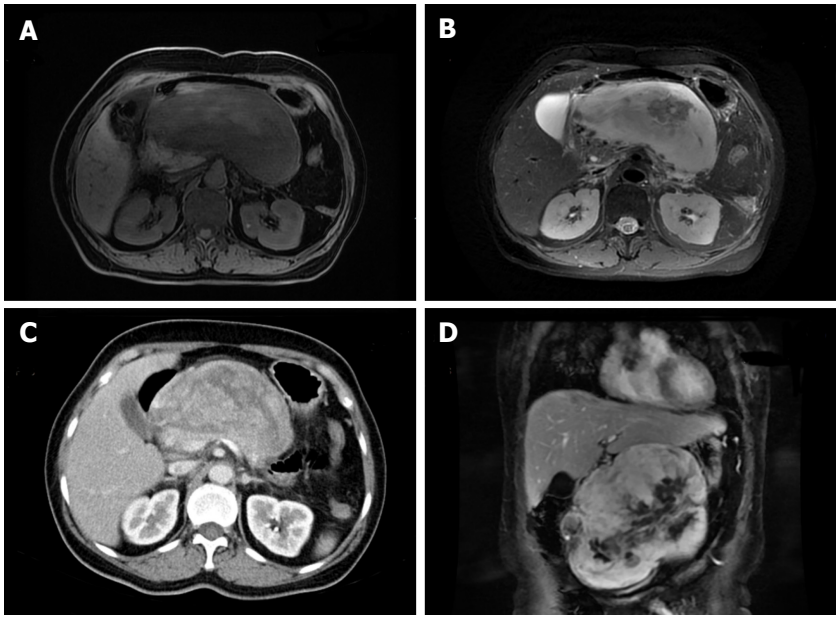
1.3 既往史 患者既往体健, 否认其他基础疾病.

1.4 个人史和家族史 无饮酒、吸烟史, 无放射物、毒物接触史, 家中无肿瘤病史.

1.5 查体 神志清, 精神可, 口唇无发绀, 颈静脉无怒张, 甲状腺未及肿大, 皮肤巩膜无黄染. 心界不大, 心率84次/分, 心律齐, 未闻及明显病理性杂音. 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音. 腹软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未及. 双下肢无浮肿. 神经系统初步查体未见明显异常.

1.6 实验室检查 血常规: 红细胞: 93 g/L, 白细胞: 7.21×10^9/L, 血小板: 378×10^9/L, 轻度贫血. 生化: 白蛋白: 27.7 g/L, 碱性磷酸酶: 168 U/L, 低蛋白血症. 肿瘤标志物(CEA: 1.7 ug/L, CA-199: 5.1 U/mL, AFP: 0.6 ug/L)、免疫球蛋白G4(免疫球蛋白IGG4: 0.23 g/L)、凝血功能、大便常规、尿常规未见明显异常.

1.7 影像学检查 胰腺增强MRI: 胰体部前方肝胃间隙内见一巨大团块影, 大小约160 cm×60 cm×170 mm, 与胰腺分界不清, 可见包膜, 与腹腔其余 器官分界较清, 病灶边缘包绕部分腹腔干分支血管. 病灶呈T1等-稍低信号T2稍低-稍高混杂信号, DWI呈不均匀高信号, 增强扫描动脉期病灶边缘呈不均匀明显强化, 门脉期及静脉期持续渐进性强化, 病灶中心见不规则无强化区. 胰管未见明显扩张, 考虑为胰体部前方低度恶性肿瘤, 实性假乳头状瘤首先考虑, 肉瘤待排. 门静脉CTV: 门静脉主干直径约18 mm, 腔内未见明显充盈缺损, 局部呈受压性改变, 提示门脉高压可能(图1). PET/CT: 腹膜后胰腺前方肝胃间隙可见巨大囊实性软组织团块影, 实性为主, 可见包膜大小约16.2 cm×7.3 cm×14.6 cm, 放射性摄取不均匀增高, SUV_{max}约16.7, 局部可见放射性分布缺损区; 病



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.791 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　胰腺去分化脂肪肉瘤影像学表现. A: T1: 胰腺部前方肝胃间隙等–稍低信号影; B: T2: 胰腺部前方肝胃间隙稍低–稍高信号影; C: 门脉CTV: 门脉局部受压, 提示门静脉高压可能; D: 冠状位: 胰腺部巨大团块影, 大小约160 mm × 60 mm × 170 mm.

灶与胰腺分界不清, 与临近腹腔干分布不清, 首先考虑恶性病变伴局部坏死, 胰腺来源可能, 肉瘤待排.

2 治疗

根据患者术前病史、查体、辅助检查, 考虑胰腺头颈部巨大占位性病变, 边界尚清, 存在手术指征, 于我院接受胰十二指肠切除术.

3 最终诊断

标本解剖: 肿瘤位于胰头部、颈部, 包膜完整, 质中, 大小约10 cm×15 cm×20 cm. 胆管直径约1.2 cm, 可及肝胆管切缘距十二指肠乳头约9 cm. 术中冰冻提示: 胰腺切缘阴性. 肿瘤定性: 梭形细胞肿瘤. 术后病理提示: 高级别肉瘤, 考虑为去分化脂肪肉瘤(去分化成分为多形性未分化肉瘤), 浸润性生长, 侵及胰腺实质, 大小14 cm×14 cm×5.5 cm, 核分裂像数10个/10 HPF , 免疫组化染色结果: Calponin(-)、CK5/6(-)、S-100(-)、SMA(-)、CK(Pan)(-)、CD34(+)、Ki67(+, 80%)、CD68(+)、CD163(+)、CD117(-)、DOG1(-)、Desmin(-)、CD35/CR1 (-)、CD23(-)、MDM2(+)、CD99(+)、CDK4(+). 分子检测结果: MDM2基因扩增(+), 支持去分化脂肪肉瘤(图2).

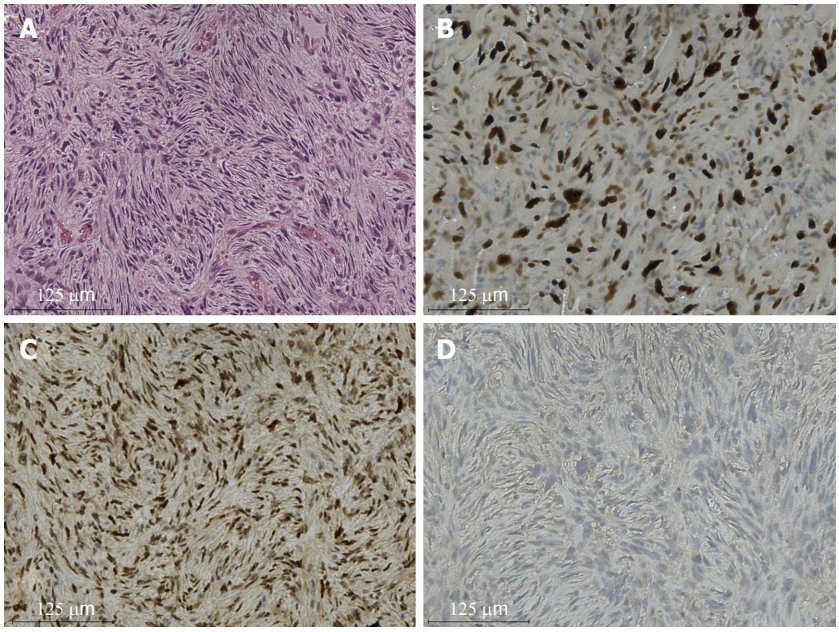
4 结果和随访

术后予抗炎、护肝、维持电解质平衡等对症治疗后, 于术后第31天出院, 未见明显胆漏、胰漏等并发症. 术后3 mo, 患者复查腹部CT提示肿瘤复发, 后予达卡巴嗪联合表柔比星6周期化学治疗, 18 mo后, 患者因该疾病去世.

5 讨论

5.1 *流行病学特征* 软组织肉瘤是由间充质细胞引起的一组罕见的异质性疾病, 其中脂肪肉瘤是最常见的软组织肉瘤, 约占所有软组织肉瘤的15%-20%[1]. 目前, 世界卫生组织(WHO)主要将其分为4种: 高分化脂肪肉瘤(well-differentiated liposarcoma, WDLPS), DDLPS, 粘液样脂肪肉瘤(myxoid liposarcoma, MLPS)和多形性脂肪肉瘤(pleomorphic liposarcoma, PLPS), 其中, WDLPS和DDLPS共同占LPS的大多数[6]. 相比于WDLPS, DDLPS是一种高级别侵袭性疾病, 局部和转移性复发率高, 疾病特异性死亡率是WDLPS的6倍[7]. DDLPS最常见于中老年人, 表现为大而深的肿块, 最常见的部位为腹膜后, 其次为大腿和腹股沟处, 而发生在胰腺的DDLPS非常罕见[8], 对于发生于胰腺的DDLPS, 其最常见病变位置通常位于胰尾部[9]. 本文介绍了1例罕见的, 发生于胰头部的原发性去分化脂肪肉瘤.

5.2 *临床表现及诊断* 由于胰腺脂肪肉瘤位置的的特殊性, 其早期常常没有明显的症状, 部分患者因肿瘤体积巨大而压迫周围组织出现腹部症状, 如腹胀、腹痛、恶心、呕吐等后被发现. 本文患者因持续性隐痛伴呕吐, 后于当地医院行CT检查后发现存在胰腺占位性病变. 在实验室检查包括酶值、肿瘤标志物均在正常值范围, 部分患者会因肿瘤压迫胰腺而表现出CA-199的轻度升高[5]. 在影像学检查方面, CT和MRI是诊断出胰腺占位性病变最常用的检查方法, 但特异度不高. 相比于其他类型脂肪肉瘤, DDLPS由于其脂肪细胞和非脂肪细胞元



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i18.791 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　术后病理及免疫组化图. A: 术后病理图(HEx20); B: 免疫组化Ki67(+, 80%); C: 免疫组化MDM2(+); D: 免疫组化CK(Pan)(−).

素比例的不同, 其在影像学上往往表现出不同的成像结果[10]. Hong等[11]根据DDLPS病灶内脂肪成分的多少, 分为4种类型, Ⅰ类: 主要脂肪中的非脂肪成分, Ⅱ类: 大块非脂肪内的局灶性脂肪成分, Ⅲ类: 明确的脂肪团和明确的非脂肪团, Ⅳ类: 两个主要含有非脂肪成分的物质. Ⅰ, Ⅲ类在影像诊断上, 与DDLPS定义相符, 比较容易诊断, 而Ⅱ, Ⅳ类由于其脂肪含量微乎其微, 在诊断上比较困难, 难以与其他软组织肿瘤相区分[12]. 在CT上, DDLPS通常表现为软组织密度、等密度或者液性密度影, 在MRI上, 其表现为T1WI上低密度或等密度, T2WI上混杂高低或中高信号影[12,13], 由于MRI在检出脂肪成分上较CT明显, 因此, 对于CT未显示脂肪而怀疑DDLPS的患者, 进行MRI检查有利于进一步明确诊断. 超声内镜在检测胰腺组织病变的敏感性非常高(94%-100%), 当放射学上难以确认肿块性质, 必要时可采用超声内镜引导下的穿刺活检(EUS-FNA)明确肿块性质[14]. 在本例中, 由于该患者胰腺肿瘤较大, 因此, 我们在CT基础上, 完善了胰腺增强MRI和门静脉CTV以明确肿瘤与周围血管的关系, 同时, 行PET/CT检查排除患者远处转移的可能.

在组织学上, DDLPS具有多种形态学表现, 常常容易与多形性未分化肉瘤、黏液纤维肉瘤、肌源性肉瘤等肿瘤相混淆[15]. 因此, 往往需要进一步的分子分析来明确诊断. 在分子层面, CDK4, MDM2, P16被认为在诊断DDLPS上最具敏感性和特异性[16]. 而目前该疾病检测的标准方法为通过使用荧光原位杂交(FISH), 使得DDLPS染色体区域12 q 13-15扩增, 而这些扩增会持续影响MDM2(100%)、CDK4(90%)[17]. 在本例中, 该患者的去分化成分为多形性未分化肉瘤, 因此, 为了与其相互鉴别, 我们进行了进一步的分子检测, 检测结果提示: MDM2基因扩增(+), 支持去分化脂肪肉瘤.

5.3 *治疗及预后*　显微镜下的阴性切除是目前治疗脂肪肉瘤最唯一有效的措施[18], 但由于发生于胰腺的脂肪肉瘤位置通常较深, 且临近周围许多重要器官, 这使得肿瘤很难完全被切除, 许多患者因此会发展为区域性复发性疾病[19]. 这类手术的风险难度较大, 必须进行严密的术前评估, 必要时进行血管或三维重建判断血管情况, 对于巨大肿瘤, 需要充分显露肿瘤的位置, 为避免残留, 切除范围应包括周围足够的正常组织, 必要时联合临近器官联合切除, 以达到完全切除肿瘤的目的[20]. 然而, 即使采用这种方法, 这些肿瘤的预后也较差, 其5年生存率为36%-58%, 其死亡的主要原因为肿瘤的局部复发[21]. 由于DDLPS通常对放疗和化疗不敏感[1], 术前和术后的辅助治疗似乎对患者的总生存期没有显著的好处[8]. 近些年来, 曲贝替定、艾日布林, 靶向药物CDK4抑制剂, MDM2拮抗剂等靶向免疫抑制剂被发现在脂肪肉瘤中可能存在作用, 但由于其处于研究的早期, 疗效仍然不明确[22].

去分化脂肪肉瘤作为一种高级别侵袭性疾病, 局部转移复发率高[7], 因此, 定期的影像学检查对与术后患者至关重要. 目前, 根据肉瘤的分级, 高危患者建议前3-4年每2-3 mo随访一次, 低危患者每5 mo复查一次, MRI被推荐为复查首选, 与其他影像学相比, 使用MRI检测肿瘤的局部复发以及远处转移较其他敏感性更高, 更易早期发现复发[23].

6 结论

综上所诉, 胰腺原发性去分化脂肪肉瘤比较罕见, 早期通常没有症状, 部分患者会因肿瘤体积较大产生腹部相关症状. CT, MRI作为其最常用的影像学检查, 可以为术前胰腺脂肪肉瘤的的诊断提供依据. 手术治疗是目前治疗胰腺去分化脂肪肉瘤唯一有效的治疗措施, 由于去分化脂肪肉瘤对放化疗不敏感, 术前、术后的辅助治疗并不会为患者总生存带来显著益处. 去分化脂肪肉瘤易发生局部转移, 定期随访检查至关重要.

7 参考文献

1 Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Péoc'h M, Istier L, Chalabreysse P, Muller C, Alberti L, Bringuier PP, Scoazec JY, Schott AM, Bergeron C, Cellier D, Blay JY, Ray-Coquard I. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011; 6: e20294 [PMID: 21826194 DOI: 10.1371/journal.pone.0020294]

2 Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133-1145 [PMID: 22752881 DOI: 10.1002/ijc.27711]

3 Vos M, Boeve WC, van Ginhoven TM, Sleijfer S, Verhoef C, Grünhagen DJ. Impact of primary tumor location on outcome of liposarcoma patients, a retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 2437-2442 [PMID: 31493984 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.08.026]

4 Lee ATJ, Thway K, Huang PH, Jones RL. Clinical and Molecular Spectrum of Liposarcoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 151-159 [PMID: 29220294 DOI: 10.1200/JCO.2017.74.9598]

5 Machado MC, Fonseca GM, de Meirelles LR, Zacchi FF, Bezerra RO. Primary liposarcoma of the pancreas: A review illustrated by findings from a recent case. *Pancreatology* 2016; 16: 715-718 [PMID: 27423533 DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.003]

6 Creytens D. What's new in adipocytic neoplasia? *Virchows Arch* 2020; 476: 29-39 [PMID: 31501988 DOI: 10.1007/s00428-019-02652-3]

7 Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 271-281 [PMID: 9060596 DOI: 10.1097/00000478-199703000-00002]

8 Wang GY, Lucas DR. Dedifferentiated Liposarcoma With Myofibroblastic Differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 1159-1163 [PMID: 30281365 DOI: 10.5858/arpa.2018-0205-RA]

9 王泽康, 吴仁毅, 陈峰, 陈雷. 胰腺去分化脂肪肉瘤一例并文献分析. 肝胆胰外科杂志 2023; 35: 429-433 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2023.07.010]

10 Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, Satake M, Moriyama N. Primary dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum. Prognostic significance of computed tomography and magnetic resonance imaging features. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 799-804 [PMID: 14501373 DOI: 10.1097/00004728-200309000-00019]

11 Hong SH, Kim KA, Woo OH, Park CM, Kim CH, Kim MJ, Chung JJ, Han JK, Rha SE. Dedifferentiated liposarcoma of retroperitoneum: spectrum of imaging findings in 15 patients. *Clin Imaging* 2010; 34: 203-210 [PMID: 20416485 DOI: 10.1016/j.clinimag.2009.12.025]

12 Zhang JY, Yu XD, Song Y, Zhang HT, Chen Y, Ouyang H, Zhao XM. [Comparison of Imaging and Pathologic Findings of Retroperitoneal Dedifferentiated Liposarcoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2019; 41: 223-228 [PMID: 30917460 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.03.013]

13 O'Regan KN, Jagannathan J, Krajewski K, Zukotynski K, Souza F, Wagner AJ, Ramaiya N. Imaging of liposarcoma: classification, patterns of tumor recurrence, and response to treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W37-W43 [PMID: 21700993 DOI: 10.2214/AJR.10.5824]

14 Fabbri C, Luigiano C, Collina G, Cennamo V, D'Imperio N, Jovine E. EUS-FNA diagnosis of single pancreatic metastasis of liposarcoma. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 974-976 [PMID: 19152900 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.061]

15 Kammerer-Jacquet SF, Thierry S, Cabillic F, Lannes M, Burtin F, Henno S, Dugay F, Bouzillé G, Rioux-Leclercq N, Belaud-Rotureau MA, Stock N. Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2017; 59: 34-40 [PMID: 27597521 DOI: 10.1016/j.humpath.2016.08.009]

16 Thway K, Flora R, Shah C, Olmos D, Fisher C. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 462-469 [PMID: 22301498 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182417330]

17 Weaver J, Rao P, Goldblum JR, Joyce MJ, Turner SL, Lazar AJ, López-Terada D, Tubbs RR, Rubin BP. Can MDM2 analytical tests performed on core needle biopsy be relied upon to diagnose well-differentiated liposarcoma? *Mod Pathol* 2010; 23: 1301-1306 [PMID: 20495536 DOI: 10.1038/modpathol.2010.106]

18 Feki J, Lajnef M, Fourati M, Sakka D, Hassena RB, Slimen MH, Daoud J, Khanfir A. The management of retroperitoneal sarcoma: The experience of a single institution and a review of the literature. *J Taibah Univ Med Sci* 2023; 18: 125-131 [PMID: 36398018 DOI: 10.1016/j.jtumed.2022.07.007]

19 Masaki N, Onozawa M, Inoue T, Kurobe M, Kawai K, Miyazaki J. Clinical features of multiply recurrent retroperitoneal liposarcoma: A single-center experience. *Asian J Surg* 2021; 44: 380-385 [PMID: 33191070 DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.10.015]

20 张建伟, 姬静伟, 邢明轩, 王广义, 杜晓宏. 胰腺原发脂肪肉瘤1例报告. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 866-867 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.033]

21 Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998; 228: 355-365 [PMID: 9742918 DOI: 10.1097/00000658-199809000-00008]

22 McGovern Y, Zhou CD, Jones RL. Systemic Therapy in Metastatic or Unresectable Well-Differentiated/Dedifferentiated Liposarcoma. *Front Oncol* 2017; 7: 292 [PMID: 29250486 DOI: 10.3389/fonc.2017.00292]

23 Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol* 2021; 32: 1348-1365 [PMID: 34303806 DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.006]

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

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年9月28日; 31(18): I-V

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

1 投稿总则

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

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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.